UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I

TESIS DOCTORAL

Nuevos aspectos de la Química de Sistemas Heterocíclicos Funcionalizados

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Gonzalo Gómez Campillos

Directores

Benito Alcaide Alañón
Pedro Almendros Requena
Cristina Aragoncillo Abánades]

Madrid, 2015

© Gonzalo Gómez Campillos, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I

NUEVOS ASPECTOS DE LA QUÍMICA DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS FUNCIONALIZADOS

TESIS DOCTORAL

GONZALO GÓMEZ CAMPILLOS

Madrid, 2015

D. Benito Alcaide Alañón, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, **D. Pedro Almendros Requena**, Investigador Científico del Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, y **Dña. Cristina Aragoncillo Abánades**, Profesora Titular de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria, titulada **NUEVOS ASPECTOS DE LA QUÍMICA DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS FUNCIONALIZADOS**, ha sido realizada bajo su dirección en el grupo de **Lactamas y Heterociclos Bioactivos** (Unidad Asociada al CSIC) del Departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid, por el Licenciado en Química **D. Gonzalo Gómez Campillos**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 26 de Mayo de 2015

Fdo. Prof. Benito Alcaide, Dr. Pedro Almendros y Prof. Cristina Aragoncillo

A mi familia y amigos

Con cariño, a mis Padres

“La alegría de ver y entender es el más perfecto don de la naturaleza”

(Albert Einstein)

“El futuro tiene muchos nombres. Para los débiles es lo inalcanzable. Para los temerosos, lo desconocido. Para los valientes es la oportunidad”

(Victor Hugo)

La presente Memoria ha sido dirigida por el Prof. Benito Alcaide, el Dr. Pedro Almendros y la Prof. Cristina Aragoncillo, a quienes quiero agradecer la confianza que han depositado en mí, así como su entrega, entusiasmo y dedicación. Su colaboración conjunta ha hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

El trabajo recogido en esta Memoria forma parte de proyectos de investigación financiados por el Ministerio de Ciencia e Innovación (Referencias CTQ2009-09318 y CTQ2009-11027), la Universidad Complutense de Madrid-Banco de Santander (Referencias GR58/08 y GR35/10-A), la Comunidad Autónoma de Madrid (Referencias S2009/PPQ-1752 y S2009/PPQ-1634) y el Ministerio de Economía y Competitividad (Proyectos CTQ2012-33664-C02-01, CTQ2012-33664-C02-02 y CTQ2010-20714-C02-01) y se ha realizado gracias a la concesión de una beca FPU del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, Organismo al que también deseo expresar mi agradecimiento, ya que me ha permitido dedicarme íntegramente a este trabajo.

Asimismo, quiero expresar mi agradecimiento a las personas que han realizado los cálculos computacionales para esta Tesis Doctoral: i) Dr. Israel Fernández (cálculos recogidos en los Capítulos II y VI); ii) Dr. Manuel Arnó y Dr. Luis R. Domingo (cálculos recogidos en el Capítulo V). A los Técnicos del Departamento de Química Orgánica I por estar siempre dispuestos a ayudar, y a las personas del CAI de RMN por sacar siempre un momento para resolver mis dudas y ayudarme en los experimentos, así como a la Técnico de Rayos X, por su buena disposición.

Dentro de estos agradecimientos me gustaría mencionar especialmente a mis compañeros del grupo de investigación que están o han pasado por el grupo durante mi Tesis Doctoral. Muchas gracias a Ricardo, Fran, José Miguel, Raúl, Nigar, Edu, Jorge, Pawel, Alekxandra, José, Rocío, Amparo, Fernando, Teresa Martínez, Sara, Ana, Teresa Naranjo, los Alex, Roberto y Miriam, por hacer el día a día más agradable y ayudarme siempre que lo he necesitado; a Teresa Quirós, por los buenos momentos compartidos durante cuatro años y lo largo que fue el último año sin ella, y a Carlos, por su amistad, nunca olvidaré las risas dentro y fuera del laboratorio que han hecho de mi etapa predoctoral algo agradable y divertido. Por supuesto, gracias a Ana y a Victor por su ayuda inestimable en la realización de esta Tesis Doctoral a través de sus trabajos Fin de Grado de los que he aprendido tanto, y a la Dra. Pilar Ruiz por su apoyo moral y científico.

Además, estoy profundamente agradecido a mis amigos del mundo de la Química, y especialmente a Javi, Rodrigo, Alberto, Jorge, Pablo, Nacho, Alex y Miguel por ser tan buena gente y hacérmelo pasar tan bien mientras conocía Madrid. Asimismo, me gustaría dar las gracias al grupo de Organometálica, por todos los acontecimientos en los que me acogieron como infiltrado de Química Orgánica.

Para terminar, no me gustaría olvidarme de aquellos que con su apoyo moral han permitido que todo esto fuera posible, a mis amigos de siempre, y los que he ido conociendo, al equipo de fútbol sala “Muebles Megías”, a la Peña “De más de poco y que no lo vendan”, y su sucedáneo, “Komandepoco”, a todos los componentes de la Banda de Música “San Sebastián” de Los Navalucillos, y sus directores, por hacerme disfrutar tanto de mi otra gran pasión, la Música, y especialmente a esos grandes músicos que hacen que la Charanga “Tiki-Toka” sea una manera muy divertida de ver la vida.

Finalmente, y con un cariño muy especial, nunca podré agradecer a mis padres y a mi hermano, así como a mis abuelos, tíos, primos y resto de familiares todo lo que hacen por mí, siempre regalándome su cariño y apoyo.

Sin cada uno de vosotros esto no hubiera sido posible. Muchas gracias de todo corazón por haber contribuido a superar esta etapa de mi vida.

Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de esta Memoria han dado lugar a las siguientes publicaciones científicas y patentes.

A) Publicaciones científicas:

1. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Gómez-Campillos, G.
   "Expeditious Entry to Enantiopure Mono- and Bis(Tricyclic) β-Lactams by Single or Double [2+2] Cycloaddition of Allenynes".
   Eur. J. Org. Chem. **2011**, 364-370.

2. Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Gómez-Campillos, G.
   "Ring Enlargement versus Selenoetherification on the Reaction of Allenyl Oxindoles with Selenenylating Reagents".
   J. Org. Chem. **2012**, *77*, 3549-3556.

3. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Gómez-Campillos, G.; Arnó, M.; Domingo, L. R.
   "Scandium-Catalyzed Preparation of Cytotoxic 3-Functionalized Quinolin-2-ones through Regioselective Ring Enlargement of Isatins or Imino-Isatins".
   ChemPlusChem **2012**, *77*, 563-569.

4. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Gómez-Campillos, G.
   "Synthesis of Functionalized Azetidines through Chemoselective Zinc-Catalyzed Reduction of β-Lactams with Silanes".
   Adv. Synth. Catal. **2013**, *355*, 2089-2094.

5. Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Fernández, I.; Gómez-Campillos, G.; Torres, M. R.
   "A gold-catalysed imine–propargylamine cascade sequence: synthesis of 3-substituted-2,5-dimethylpyrazines and the reaction mechanism".
   Chem. Commun. **2014**, *50*, 4567-4570.

6. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Fernández, I.; Gómez-Campillos, G.
   "Microwave-Promoted Synthesis of Bicyclic Azocine-β-Lactams from Bis(allenes)".
   J. Org. Chem. **2014**, *79*, 7075-7083.

B) Patentes:

1. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Gómez-Campillos, G. "Preparación y citotoxicidad de 2-quinolonas"
   ES 2450746 A1

Abreviaturas utilizadas en esta Memoria

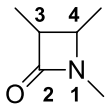
En la presente Tesis Doctoral se han utilizado las abreviaturas y acrónimos recomendados en "*Guidelines for Authors"* (*J. Org. Chem*. updated version January **2015**). También se han utilizado las indicadas a continuación:

ac.	acuoso
anh.	anhidro
c	concentración
cat.	catalizador
c.c.f.	cromatografía en capa fina
col.	colaboradores
CSIC	Ciclación intramolecular de sulfonatos a través de carbanión
cuant.	cuantitativo
DFT	Teoría de Densidad Funcional
DIB	Diacetoxiyodobenceno
dig	digonal
e.d.	exceso diastereomérico
e.e.	exceso enantiomérico
Ent.	Entrada
equiv.	equivalente químico
HCMV	Citomegalovirus humano
IC_{50}	Concentración inhibidora del 50%
IMDA	Reacción de Diels-Alder intramolecular
INT	Intermedio de reacción
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol
NPSP	*N*-fenilselenoftalimida
NPSS	*N*-fenilselenosuccinimida
P.f.	Punto de fusión
PMP	*p*-Metoxifenilo
*p*TSA	Ácido *p*-toluenosulfónico
r.d.	relación de diastereoisómeros
Rto.	Rendimiento

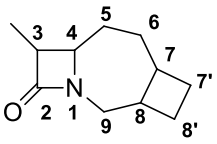
sat.	disolución acuosa saturada
Ser	Serina
t.a.	temperatura ambiente
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TfOH	Ácido trifluorometanosulfónico
TSAO	Nucleósido [2',5'-bis-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-β-D-ribofuranosil]-3'-espiro-5"-(4"-amino-1",2"-oxatiol-2",2"-dióxido)
TS	Estado de transición
u.a.	unidades atómicas
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1
VZV	Virus varicela-zóster

Nomenclatura y numeración utilizada en esta Memoria

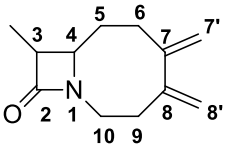
Con el fin de facilitar la lectura y garantizar la concordancia en la asignación de las señales, se ha prescindido de la nomenclatura y numeración sistemática en la presente Tesis Doctoral. Cada una de las estructuras se ha numerado comenzando por el heteroátomo (N, O) y continuando por el grupo carbonilo. Por lo tanto, la numeración y nomenclatura de los compuestos sintetizados en esta Memoria es la que se indica a continuación:



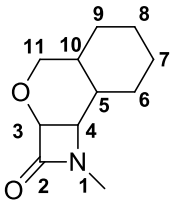
β-lactama
(2-azetidinona)



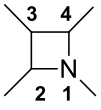
β-lactama tricíclica



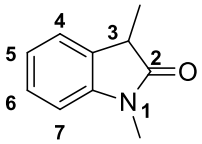
β-lactama bicíclica



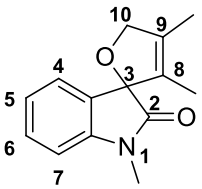
β-lactama tricíclica



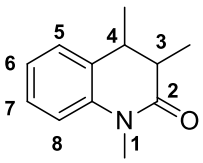
azetidina



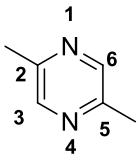
indolin-2-ona



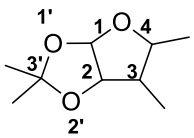
espiroindolin-2-ona



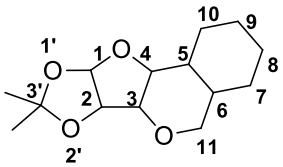
quinolin-2-ona



pirazina
(1,4-diazina)



D-glucofuranosa



D-glucofuranosa tetracíclica

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS 1

I. ANTECEDENTES GENERALES 9

I.1. Propiedades e interés de las β-lactamas 11

I.2. Propiedades, síntesis e interés de los alenos 15

II. SÍNTESIS DE β-LACTAMAS FUSIONADAS MEDIANTE CICLOADICIÓN [2+2] EN ALENOS 23

II.1. Antecedentes 25

II.1.1. Reacciones de cicloadición [2+2] intramolecular en alenos 25

II.2. Discusión de resultados 30

II.2.1. Reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en aleninos y bis(aleninos) β-lactámicos en condiciones térmicas 30

II.2.2 Reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en bis(alenos) β-lactámicos promovida por microondas 41

II.3. Parte experimental 50

II.3.1. Disolventes, reactivos y técnicas generales 50

II.3.2. Técnicas analíticas y espectroscópicas 50

II.3.3. Síntesis de las β-lactamas de partida 51

II.3.3.1 Síntesis de las β-lactamas **2a–e** por reacción de acoplamiento de Sonogashira 51

II.3.3.2 Síntesis de las bromoalquinil-β-lactamas **3** 55

II.3.4. Síntesis de los aldehídos β-lactámicos **4** 57

II.3.5. Síntesis de los aleninos β-lactámicos **5** 61

II.3.6. Síntesis de los bis(aleninos) β-lactámicos simétricos **7** por homoacoplamiento 70

II.3.7. Síntesis de los bis(aleninos) β-lactámicos no simétricos **8** y los 1,3-diinos β-lactámicos **2f–g** por reacción de Cadiot-Chodkiewicz 73

II.3.8. Síntesis de las mono- y bis-β-lactamas tricíclicas **6**, **9**, y **10** 77

II.3.9. Síntesis de las alenil-β-lactamas **15** 86

II.3.10. Síntesis de los aldehídos β-lactámicos **16** 88

II.3.11. Síntesis de los bis(alenos) β-lactámicos **17** 91

II.3.12. Síntesis de los bis(alenos) β-lactámicos metilados **19**..... 99

II.3.13. Síntesis de los bis(alenos) β-lactámicos acetilados **20** 104

II.3.14. Síntesis de las β-lactamas bicíclicas **18** y **21** 106

III. SÍNTESIS DE SULTONAS POLICÍCLICAS A PARTIR DE ALENOLES ... 117

III.1. Antecedentes 119

III.1.1. Propiedades e interés de las sultonas 119

III.2. Discusión de resultados 123

III.3. Parte experimental 140

III.3.1. Síntesis de las alquinil-β-lactamas y las alquinil-glucofuranosas 140

III.3.1.1. Síntesis de la alquinil-β-lactama (+)-**25d** y la alquinil-glucofuranosa (−)-**28d** por reacción de Sonogashira..... 140

III.3.1.2. Síntesis de la alquinil-β-lactama (+)-**25e** por reacción de acoplamiento..... 141

III.3.2. Síntesis de los dioles derivados de glucofuranosa (−)-**30** 142

III.3.3. Síntesis de los aldehídos derivados de β-lactamas y glucofuranosas..... 144

III.3.4. Síntesis de las alenil-β-lactamas y las alenil-glucofuranosas..... 148

III.3.5. Síntesis de los dienos derivados de 2-azetidinonas y glucofuranosas..... 154

III.3.6. Síntesis de las δ-sultonas derivadas de 2-azetidinonas y glucofuranosas..... 162

III.3.7. Deuteración de las δ-sultonas derivadas de 2-azetidinonas y glucofuranosas..... 169

III.3.8. Bromación de las δ-sultonas derivadas de 2-azetidinonas y glucofuranosas..... 171

III.3.9. Síntesis de las sultonas policíclicas fusionadas derivadas de 2-azetidinonas y glucofuranosas..... 173

IV. SÍNTESIS DE AZETIDINAS POR REDUCCIÓN DE β-LACTAMAS CON SILANOS CATALIZADA POR Zn(II) 185

IV.1. Antecedentes 187

IV.1.1. Interés y síntesis de azetidinas 187

IV.2. Discusión de resultados..... 190

IV.3. Parte experimental 196

IV.3.1. Síntesis del aminoalcohol sililado **51** 196

IV.3.2. Síntesis de las azetidinas **52–55** 196

V. REACCIONES DE EXPANSIÓN DE ANILLO EN ISATINAS Y DERIVADOS 207

V.1. Antecedentes 209

V.1.1. Importancia de las isatinas 209

V.1.2. Reacciones de expansión de anillo en isatinas 211

V.2. Discusión de resultados 215

V.2.1. Reacción de expansión de anillo de isatinas e imino-isatinas catalizada por Sc(III) en presencia de trimetilsilildiazometano 216

V.2.2. Reacción de expansión de anillo frente a oxiciclación en alenos derivados de isatinas en presencia de reactivos de selenio 223

V.2.3. Actividad biológica de los productos sintetizados 232

V.3. Parte experimental 239

V.3.1. Síntesis de la indolin-2,3-diona **61c** 239

V.3.2. Síntesis de las imino-isatinas **64** 239

V.3.3. Reacción de expansión de anillo en oxo-β-lactamas e isatinas 242

V.3.4. Reacción de expansión de anillo en imino-isatinas 248

V.3.5. Síntesis de los derivados de selenio 252

VI. SÍNTESIS DE 2,5-DIMETILPIRAZINAS 3-SUSTITUIDAS 269

VI.1. Antecedentes 271

VI.1.2. Importancia de las pirazinas 271

VI.1.1. Reacciones de heterociclación catalizadas por oro en alquinilaminas 273

VI.2. Discusión de resultados 276

VI.3. Parte experimental 288

VI.3.1. Síntesis de las iminas **80** 288

VI.3.2. Síntesis de las pirazinas **81** a partir de iminas 292

VI.3.3. Síntesis de las pirazinas **81** a partir de aldehídos 292

VI.3.4. Síntesis de la pirazina [D_3]-**81f** en agua deuterada 302

RESUMEN Y CONCLUSIONES 303

SUMMARY 307

ANEXOS ..... CD

Anexo 1. Datos de actividad biológica ..... CD

Anexo 2. Datos cristalográficos: tablas resumen ..... CD

Anexo 3. Datos cristalográficos ..... CD

Anexo 4. Datos computacionales ..... CD

Anexo 5. Colección de espectros ..... CD

Anexo 6. Publicaciones ..... CD

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La presencia de compuestos heterocíclicos nitrogenados en productos naturales, y su importancia en la industria farmacéutica, han incentivado el desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de estos sustratos. En este grupo de productos nitrogenados destacan las lactamas, amidas cíclicas, cuyo esqueleto se encuentra presente en numerosos compuestos con potencial actividad terapeútica.[1] Dentro de estas amidas cíclicas, las β-lactamas (2-azetidinonas) son universalmente conocidas ya que su esqueleto está presente en los antibióticos β-lactámicos,[2] que constituyen alrededor del 50% de todos los antibióticos del mercado actual.

Además de su conocida actividad farmacológica, las β-lactamas son intermedios muy utilizados en Síntesis Orgánica a través del llamado método del sintón β-lactámico. La elevada tensión anular del núcleo β-lactámico determina que la apertura del mismo resulte fácilmente inducible,[3] permitiendo obtener numerosos compuestos orgánicos.[4]

Por otro lado, la química de los alenos ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años debido a su alta reactividad y selectividad, permitiendo obtener estructuras complejas en un número limitado de pasos sintéticos a través de reacciones de tipo radicalario, cicloadiciones o reacciones catalizadas por metales de transición, entre otras.[5]

Todos estos aspectos de la química de lactamas y alenos ocupan el interés de nuestro grupo de investigación en los últimos años.[6]

El presente trabajo se enmarca en este contexto e intenta contribuir al desarrollo de nuevas metodologías de ciclación, expansiones de anillo y reacciones de reducción de lactamas funcionalizadas para la preparación de compuestos estructuralmente novedosos y

---

1 *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Ed. T, Janecki, Wiley-VCH, **2014**.

2 (a) D. Niccolai, L. Tarsi, R. J. Thomas, *Chem. Commun.* **1997**, 2333; (b) R. Southgate, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 417; (c) *The Organic Chemistry of* β-*Lactams*, Ed. G. I. Georg, VCH, New York, **1993**; (d) R. Southgate, C. Branch, S. Coulton, E. Hunt, en *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, G. Lukacs, M. Ohno, Eds., Springer-Verlag, Berlin, **1990**.

3 B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437.

4 Para algunas revisiones, véanse: (a) M. Oiarbide, C. Palomo, en *Topics in Heterocyclic Chemistry, Heterocyclic Scaffolds I*, β-*Lactams*; Maes, B. U. W., Banik, B. K. Eds.; Springer: Heidelberg, **2010**, Vol. 22, pp 211-259; (b) B. Alcaide, P. Almendros, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1921; (c) B. Alcaide, P. Almendros, *Synlett* **2002**, 381.

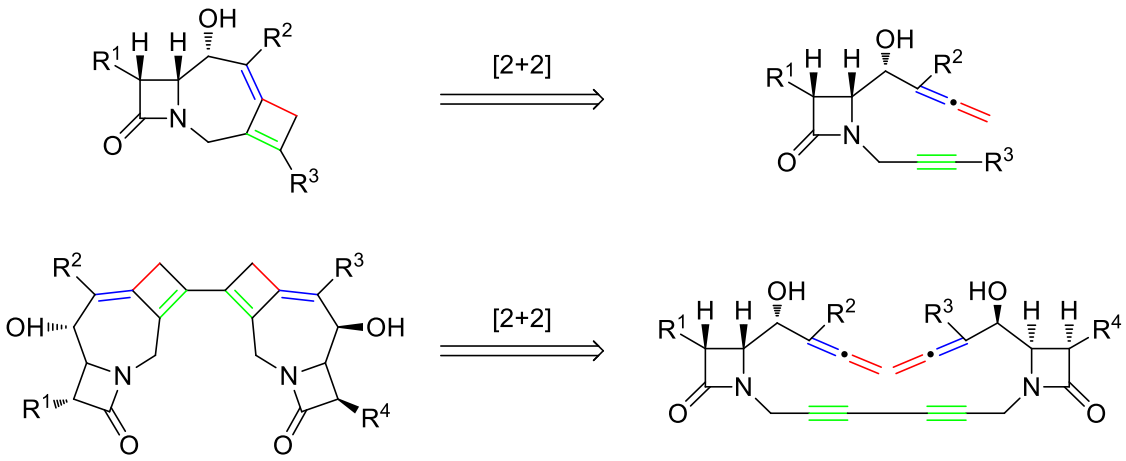
5 (a) M. P. Muñoz, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3164; (b) J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3003; (c) S. Kitagaki, F. Inagaki, C. Mukai, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2956; (d) Z. Wang, X. Xu, O. Kwon, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927; (e) F. López, J. L. Mascareñas, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2904.

6 B. Alcaide, P. Almendros, *Acc. Chem. Res*. **2014**, *47*, 939.

con potencial interés biológico. Además, también se ha considerado la síntesis de otros compuestos heterocíclicos con potencial utilidad en la industria farmaceútica.

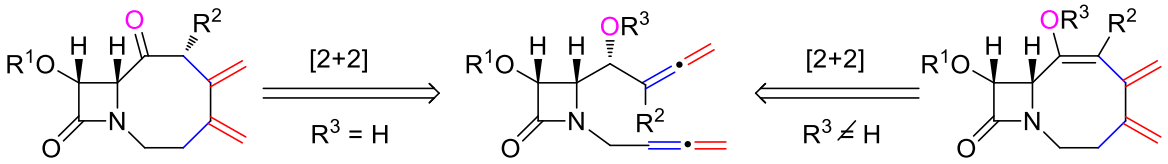
La presente Memoria se ha estructurado en seis Capítulos. En el **Capítulo I** se hace una introducción sobre las propiedades biológicas de las β-lactamas, así como una revisión de las aplicaciones más relevantes de las 2-azetidinonas en el campo de la Síntesis Orgánica. Además, se incluye un apartado que recoge las propiedades, síntesis e interés de los compuestos alénicos.

En el **Capítulo II**, se ha descrito la síntesis de β-lactamas estructuralmente novedosas en condiciones térmicas. El tratamiento térmico de aleninos β-lactámicos ha permitido obtener mono- y bis-β-lactamas tricíclicas enantiopuras que contienen un anillo de ciclobuteno en su estructura. Las correspondientes mono- y bis-β-lactamas tricíclicas se han obtenido como únicos regioisómeros por reacción del alquino con el doble enlace externo del aleno, proceso que probablemente implique la formación de intermedios de tipo radicalario (Esquema I).



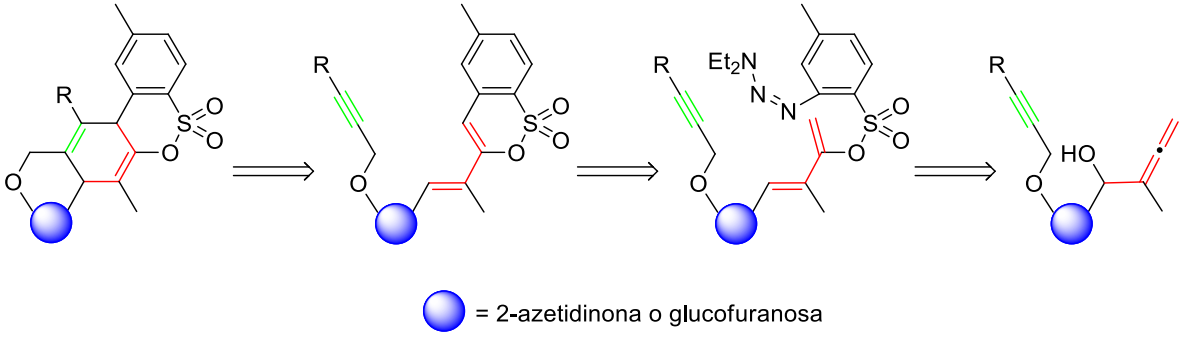
Esquema I

Además, se han sintetizado los primeros ejemplos para la preparación de anillos de ocho miembros fusionados al anillo de β-lactama a partir de bis(alenos), por calentamiento en microondas, para dar lugar a azocinas-β-lactámicas bicíclicas de manera regioselectiva (Esquema II). Así mismo, se ha llevado a cabo un estudio teórico mediante cálculos DFT del mecanismo de esta reacción basado en los resultados experimentales obtenidos.



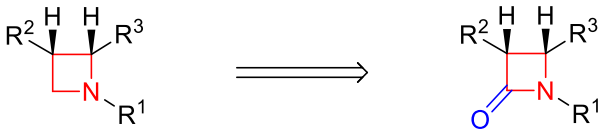
Esquema II

En el **Capítulo III**, se ha llevado a cabo una nueva estrategia sintética para preparar sultonas policíclicas funcionalizadas a partir de alenoles siguiendo una secuencia de reagrupamiento, ciclación radicalaria con deshidrogenación y reacción de Diels–Alder (Esquema III). Esta metodología se ha estudiado en alcoholes α-alénicos derivados de β-lactamas, así como, en alenoles procedentes de la glucofuranosa.



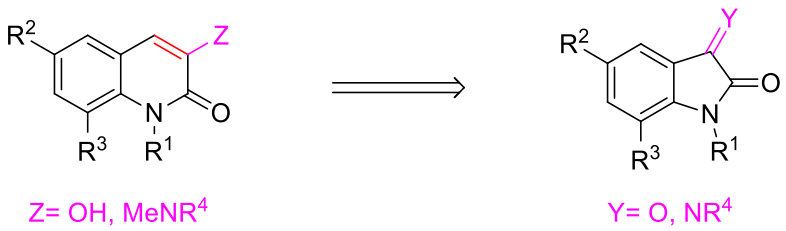
Esquema III

El **Capítulo IV** está dedicado al desarrollado de un método eficiente para la conversión de compuestos β-lactámicos en sus correspondientes azetidinas funcionalizadas. La reacción de reducción del núcleo de 2-azetidinona catalizada por sales de Zn(II) en presencia de silanos ha permitido preparar azetidinas enantiopuras de manera quimioselectiva en presencia de grupos funcionales sensibles a la reducción como alenos, ésteres ó cianohidrinas (Esquema IV).



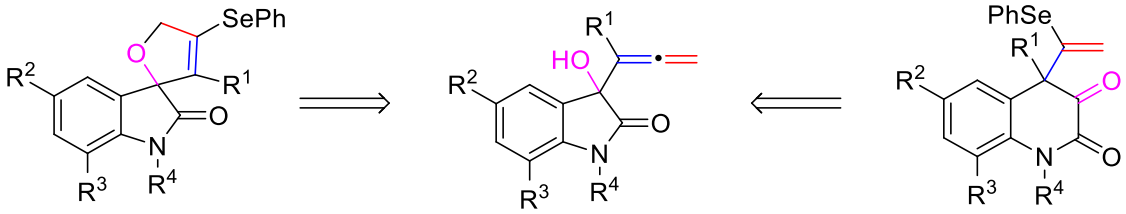
Esquema IV

En el **Capítulo V** se estudian diferentes reacciones de expansión de anillo en isatinas. En primer lugar, el tratamiento de isatinas e imino-isatinas en presencia de cantidades catalíticas de $Sc(OTf)_3$ y trimetilsilildiazometano ha dado lugar a la preparación de quinolin-2-onas 3-funcionalizadas a través de una reacción de expansión de anillo (Esquema V).



Esquema V

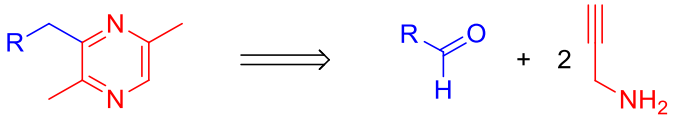
Por otra parte, se han estudiado reacciones de selenofuncionalización en alenos derivados de isatinas. Se ha observado que a través de la elección de los sustratos y de los reactivos adecuados, se puede controlar la formación de selenoquinolonas mediante un proceso de expansión de anillo frente a la formación de selenolactamas vía un proceso de oxiciclación (Esquema VI).



Esquema VI

Además, la actividad biológica de algunos de los heterociclos sintetizados se ha evaluado *in vitro* en cuatro líneas cancerígenas humanas.

Finalmente, en el **Capítulo VI** se ha llevado a cabo una nueva estrategia sintética que permite obtener en un sólo paso de reacción 2,5-dimetilpirazinas 3-sustituidas de manera regioselectiva y con buenos rendimientos, a través de una secuencia en cascada catalizada por oro a partir de aldehídos y propargilamina (Esquema VII). Además, se han llevado a cabo estudios de deuteración y cálculos DFT para elucidar el mecanismo de esta reacción.



Esquema VII

En conjunto, en esta Tesis Doctoral hemos sintetizado un amplio espectro de heterociclos con potencial actividad biológica en diferentes procesos a través de reacciones de ciclación, expansión de anillo, y de reducción principalmente.

Las principales conclusiones del trabajo desarrollado y un resumen de esta Memoria en lengua inglesa se recogen al final de esta Tesis Doctoral. Además, se han incluido varios

apéndices en formato electrónico (CD adjunto) con los datos cristalográficos de las estructuras analizadas por difracción de rayos X, así como los datos computacionales, una colección de espectros de RMN de algunos compuestos representativos y las publicaciones científicas derivadas, hasta el momento, de la presente Tesis Doctoral, en su formato original.

CAPÍTULO I

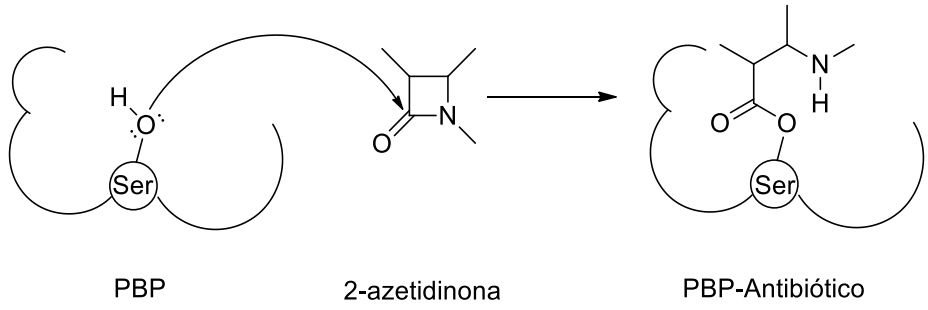
ANTECEDENTES GENERALES

I.1 PROPIEDADES E INTERÉS DE LAS β-LACTAMAS

Las β-lactamas (2-azetidinonas), amidas cíclicas de cuatro eslabones, fueron sintetizadas por primera vez por Staudinger en el año 1907.[7] Sin embargo, estos compuestos no comenzaron a ser importantes hasta que en 1927 Fleming descubrió la penicilina.[8]

Las 2-azetidinonas son conocidas clásicamente por sus propiedades antibacterianas[9] y constituyen, junto con los macrólidos y las fluoroquinolonas, una de las tres clases más importantes de los antibióticos utilizados hoy en día.

La actividad antibacteriana de las β-lactamas se debe a su capacidad para inhibir enzimas esenciales (transpeptidasas y carboxipeptidasas, PBPs) en la síntesis de la pared bacteriana, de modo que ésta o bien no se forma o bien no lo hace correctamente, llevando a la muerte celular en cualquier caso. El mecanismo fundamental de esta inhibición implica la acilación irreversible de la enzima por parte del antibiótico mediante la ruptura del enlace amídico del anillo β-lactámico (Esquema I.1).[10] La reactividad y selectividad de estos compuestos frente a diferentes sustratos biológicos depende tanto de los sustituyentes del ciclo de cuatro eslabones como de los anillos fusionados a él.



Esquema I.1

Sin embargo, los microorganismos han desarrollado diferentes estrategias para defenderse de la acción antibiótica (resistencia bacteriana), las principales son: la síntesis de las enzimas denominadas genéricamente β-lactamasas, que destruyen el anillo de 2-

7 H. Staudinger, *Annalen*. **1907**, *356*, 51.

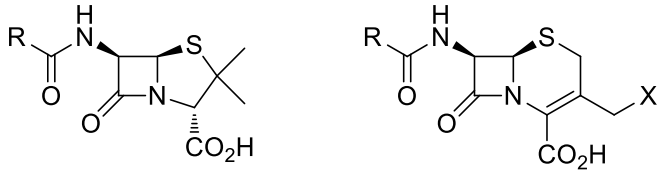
8 A. J. Fleming, *Exp. Pathol*. **1929**, *10*, 226.

9 (a) C. Hubschwerlen, β-Lactam Antibiotics en *Comprehensive Medicinal Chemistry II*; J. B. Taylor, D. Triglle, Eds.; Elsevier Ltd: Oxford, UK, **2007**; Vol. 7, pp 479-518; (b) M. I. Page, A. P. Laws, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5631.

10 (a) S. Biondi, S. Long, M. Panunzio, W. L. Qin, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4223; (b) F. J. Pérez-Larena, G. Bou, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740; (c) A. Zapun, C. Contreras-Martel, T. Vernet, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, 32, 361; (d) E. Sauvage, F. Kerff, M. Terrak, J. A. Ayala, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, 32, 234; (e) C. Hubschwerlen, β-Lactam Antibiotics en *Comprehensive Medicinal Chemistry II*; J. B. Taylor, D. Triglle, Eds.; Elsevier Ltd: Oxford, UK, **2007**; Vol. 7, pp 479-518; (f) M. I. Page, A. P. Laws, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5631.

azetidinona por hidrólisis o derivatización (acetilación, fosforilación, nucleotidación) del mismo; la modificación de la enzima diana (PBP); y la disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana a los antibióticos.[11]

Además, el uso excesivo que se ha realizado en medicina de los antibióticos β-lactámicos más comunes (penicilinas y cefalosporinas (Figura I.1)) ha dado lugar a la aparición de un gran número de cepas bacterianas mutantes con resistentecia a los antibióticos clásicos.[12] Por ello, cada vez es más necesario la búsqueda de nuevas estructuras β-lactámicas no clásicas[13] que permitan acabar con la resistencia bacteriana frente a los antibióticos β-lactámicos.



(Penicilinas) (Cefalosporinas)

Figura I.1

Durante décadas, la principal estrategia para evitar la resistencia bacteriana ha sido la introducción de pequeñas variaciones en la estructura básica de las penicilinas y las cefalosporinas, de forma que las β-lactamasas no fueran capaces de reconocer el principio activo.

En 1976 se descubrió la tienamicina,[14] que posee un esqueleto β-lactámico bicíclico análogo al de las penicilinas, pero sin el átomo de azufre. Esta nueva estructura recibió el nombre genérico de carbapenem, y dio origen a una nueva era en la química y la biología de los antibióticos β-lactámicos. Asimismo, los carbacefems, como por ejemplo el Lorabid, son los análogos carbonados de las cefalosporinas.[15] Estos compuestos, accesibles únicamente a

---

11 J. F. Fisher, S. O. Meroueh, S. Mobashery, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395.

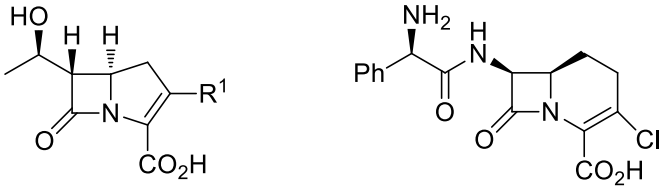
12 (a) S. M. Drawz, R. A. Bonomo, *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*, 160; (b) C. Walsh, *Nature* **2000**, *406*, 775.

13 Véanse, por ejemplo: (a) A. Sarkar, K. C. Anderson, G. E. Kellogg, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 98; (b) N. Arumugam, G. Periyasami, R. Raghunathan, S. Kamalraj, J. Muthumary, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 600; (c) A. Urbach, G. Dive, J. Marchand-Brynaert, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1757; (d) J. Spencer, T. R. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1022; (e) J. F. Fisher, S. O. Meroueh, S. Mobashery, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395; (f) G. S. Singh, *Mini-Rev. in Med. Chem.* **2004**, *4*, 69; (g) G. S. Singh, *Mini-Rev. in Med. Chem.* **2004**, *4*, 93; (h) A. Dalhoff, C. J. Thomson, *Chemotherapy* **2003**, *49*, 105.

14 H. Kropp, J. S. Kahan, F. M. Kahan, J. Sudenlof, G. Darland, J. Birnbaum, *Intersci. Conf. Antimicrob. Agents and Chemother*. Chicago III, **1976**.

15 Para una revisión bibliográfica sobre carbacefems: síntesis, estabilidad y bioactividad, véase: R. D. G. Cooper, *The Chemistry of β-Lactams*; M. I. Page, Ed; Chapman and Hall: London, **1992**, Capítulo 8.

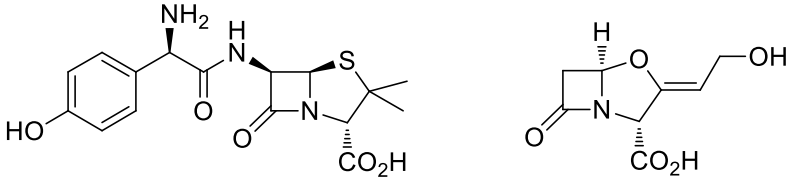
través de síntesis química, presentan una mayor estabilidad que las cefalosporinas, conservando toda su actividad antibacteriana (Figura I.2).



Tienamicinas (Carbapenems) Lorabid (Carbacefems)

Figura I.2

Una línea alternativa para combatir a los microorganismos productores de β-lactamasas implica la utilización de terapias combinadas. En estos casos, el antibiótico β-lactámico se protege de la hidrólisis enzimática administrándose conjuntamente con un inhibidor de β-lactamasas. Estos inhibidores, análogos estructurales de las β-lactamas, se unen de manera irreversible a las β-lactamasas, permitiendo que el antibiótico desarrolle su actividad antibacteriana. Así, la combinación de la amoxicilina (antibiótico) y el ácido clavulánico (inhibidor) se ha estado administrando con éxito relativo en el tratamiento de infecciones por cepas resistentes a la amoxicilina (Figura I.3).



Amoxicilina Ácido Clavulánico

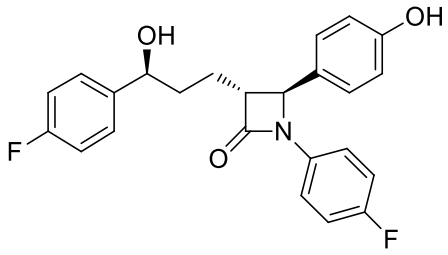
Figura I.3

Por otra parte, en los últimos años se han descubierto nuevos derivados de β-lactamas que presentan una actividad biológica diferente a la clásica actividad antibacteriana.[16] Dentro de estos compuestos se encuentra el ezetimibe (Sch 58235), que es un inhibidor de la absorción del colesterol que ya se ha comercializado para el tratamiento de la hipercolesterolemia adquirida.[17] Además, se han descubierto otras estructuras β-

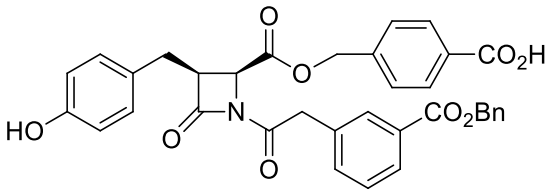
16 Para revisiones recientes, véanse: (a) A. Kamath, I. Ojima, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10640; (b) P. Galletti, D. Giacomini, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4265; (c) P. D. Mehta, N. P. S. Sengar, A. K. Pathak, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5541.

17 (a) J. W. Clader, en *Comprehensive Medicinal Chemistry II*; J. B. Taylor, D. Triglle, Eds.; Elsevier Ltd: Oxford, UK, **2006**; Vol. 8, pp 65-82; (b) L. Kvœrnø, M. Werder, H. Hauser, E. M. Carreira, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6035; (c) L. Kvœrnø, T. Ritter, M. Werder, H. Hauser, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 4653; (d) J. W. Clader, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1; (e) D. A. Burnett, *Curr. Med. Chem*. **2004**, *11*, 1873.

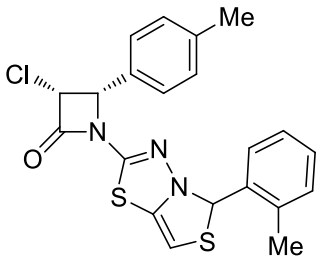
lactámicas de interés biológico tales como inhibidores del antígeno específico de la próstata,[18] o que exhiben una prometedora actividad frente a la tuberculosis[19] y la malaria[20] (Figura I.4)



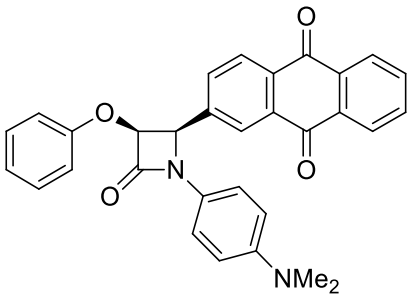
Ezetimibe (inhibidor de absorción del colesterol)



Inhibidor del antígeno específico de la próstata



Antituberculoso



Antimalárico

Figura I.4

Aparte de sus numerosas aplicaciones farmacológicas, el anillo β-lactámico es interesante en Síntesis Orgánica, ya que puede utilizarse como material de partida para preparar variadas estructuras, entre las que se encuentran α- y β-aminoácidos, alcaloides, heterociclos, taxoides, y otros tipos de compuestos de interés biológico y médico.[21]

El desarrollo de métodos de síntesis partiendo del anillo de 2-azetidinona se conoce como el método del sintón β-lactámico. Este método se basa en la elevada tensión anular del núcleo β-lactámico, que determina que la ruptura por cualquiera de los cuatro enlaces

---

18 (a) R. M. Adlington, J. E. Baldwin, G. W. Becker, B. Chen, L. Cheng, S. L. Cooper, R. B. Hermann, T. J. Howe, W. McCoull, A. M. McNulty, B. L. Neubauer, G. J. J. Pritchard, *Med. Chem*. **2001**, *44*, 1491.

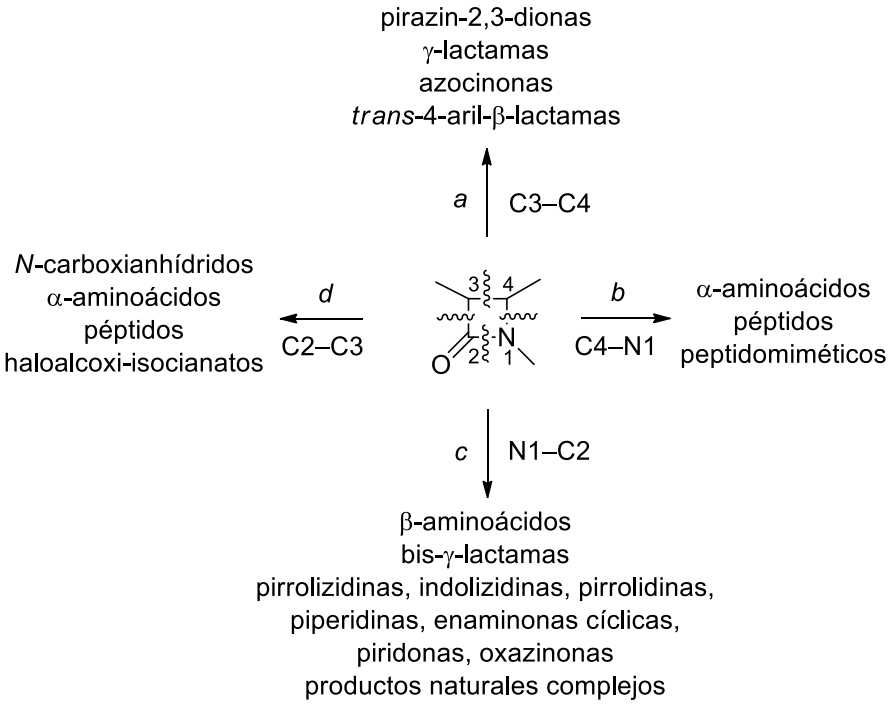
19 (a) M. Himaja, A: Karigar, M. V. Ramana, D. Munirajasekhar, M. S. Sikarwar, *Lett. Drug Des. Discov*. **2012**, *9*, 611. (b) K. Ilango, S. Arunkumar, *Trop. J. Pharm. Res.* **2011**, *10*, 219.

20 A. Jarrahpour, E. Ebrahimi, R. Khalifeh, H. Sharghi, M. Sharaei, V. Sinou, C. Latour, J. M. Brunel, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4740.

21 Para revisiones, véanse: (a) I. Ojima, E. S. Zuniga, J. D. Seitz, *Top Heterocycl. Chem*, **2013**, *30*, 1; (b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437; (c) B. Alcaide, P. Almendros, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1921; (d) A. R. A. S. Deshmukh, B. M. Bhawal, D. Krishnaswamy, V. V. Govande, B. A. Shinkre, A. Jayanthi, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1889.

sencillos que lo conforman resulte fácilmente inducible, haciendo de este heterociclo un intermedio sintético muy versátil para la preparación estereocontrolada de numerosos productos nitrogenados de interés biológico.

La ruptura más conocida e importante del anillo β-lactámico es la que se produce por el enlace N1–C2, ya que es la responsable de la actividad antibacteriana de estas moléculas. Sin embargo, se conocen ejemplos de ruptura selectiva de los restantes enlaces del anillo β-lactámico (Esquemas I.2).



Esquema I.2

I.2. PROPIEDADES, SÍNTESIS E INTERÉS DE LOS ALENOS

En los últimos años, el interés por la química de los alenos ha experimentado un gran crecimiento en Química Orgánica, ya que durante mucho tiempo esta funcionalidad fue considerada como una mera curiosidad química.[22] La estructura de los alenos se caracteriza por la presencia de dos dobles enlaces acumulados, un carbono central con hibridación *sp* enlazado mediante dos orbitales π perpendiculares a sus dos carbonos contiguos con hibridación sp^2 (Figura I.5).

22 (a) *Allenes in Organic Synthesis*; H. F. Schuster, G. M. Coppola, Eds.; John Wiley & Sons: New York, **1984**; (b) *The Chemistry of the Allenes*, S. R. Landor, Ed.; Academic Press, London, **1982**; (c) *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Relate Compounds Part 1*; S. Patai, Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1980**.

Figura I.5

La historia de los alenos se remonta al año 1875 cuando Van´t Hoff predice la estructura de los compuestos alénicos y cumulénicos.[23] Sin embargo, la comunidad científica rechazó su hipótesis debido a la aparente inestabilidad de estos compuestos. La primera síntesis documentada de un aleno no fue descrita hasta el año 1887, cuando Burton y von Pechmann sintetizaron una estructura alénica en un intento de probar la inexistencia de estos compuestos.[24] Aun así, hubo que esperar hasta el año 1954 para que la estructura de los alenos pudiese ser confirmada.[25]

El desarrollo de las técnicas espectroscópicas ha permitido llevar a cabo la determinación estructural de subestructuras alénicas que se encuentran en un gran número de productos naturales, y se han descubierto compuestos con interesantes propiedades biológicas que presentan un grupo aleno en su estructura.[26] Uno de los productos naturales alénicos más conocidos y estudiados es la llamada "cetona grasshopper", que fue aislada por primera vez en 1968 del saltamontes *Romalea microptera* y que es un metabolito en la síntesis de algunos carotenoides.[27] También cabe destacar la estructura del bromoaleno panaceno, un metabolito de la liebre de mar *Aplysia brasiliana*, que actúa como supresor de la alimentación de los peces.[28] Entre los alenos sintéticos con propiedades biológicas se encuentra el enprostil, una prostaglandina que actúa como un potente inhibidor de la secreción de ácido gástrico (Figura I.6).[29]

---

23 J. H. Van't Hoff, *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1875**.

24 B. S. Burton, H. von Pechmann, *Chem. Ber*. **1887**, *20*, 145.

25 E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. C. Whiting. *J. Chem. Soc*. **1954**, 3208.

26 (a) G. Hu, K. Liu, L. J. Williams, *Org. Lett*. **2008**, *10*, 5493; (b) S. Y. Wang, W.-W. Mao, Z G. She, C. R. Li, D. Q. Yang, Y. C Lin, L. W. Fu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2785; (c) E. G. Lyakhova, A. I. Kalinovsky, A. S. Dmitrenok, S. A. Kolesnikova, S. N. Fedorov, V. E. Vaskovsky, V. A. Stonik, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6549; (d) A. Hoffman-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.

27 (M. Ito, Y. Yamano, S. Sumiya, A. Wada, *Pure Appl. Chem*. **1994**, *66*, 939.

28 (a) K. S. Feldman, C. C. Mechem, L. Nader, *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 401.

29 (a) P.W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev*. **1993**, *93*, 1533.

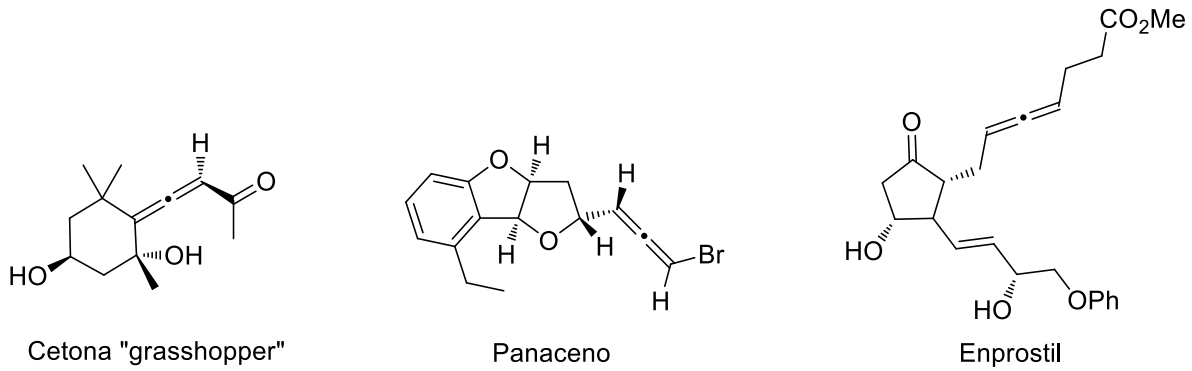


Figura I.6

Entre las propiedades más importantes de los alenos caben destacar las siguientes: 1) debido a la posibilidad de albergar hasta cuatro sustituyentes en su estructura, el grupo aleno sirve como importante punto de partida de un gran número de rutas sintéticas para obtener diferentes productos funcionalizados, 2) la densidad electrónica, así como la reactividad de cada átomo de carbono de un aleno puede ser modulada en función de los sustituyentes que presente, y 3) su inherente quiralidad axial permite la síntesis estereoselectiva de alenos óptimamente activos, así como la transferencia de quiralidad desde el aleno al producto final.

Por todo esto, la química de los alenos ha suscitado el interés de la comunidad científica.[30]

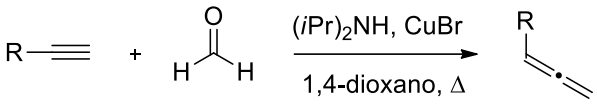
La aparición de los alenos como compuestos versátiles en Química Orgánica ha dado lugar al desarrollo de numerosos métodos para su preparación. Existen procedimientos muy diversos para sintetizar compuestos alénicos, tanto aquirales como quirales, partiendo de diferentes grupos funcionales.[31] En las páginas siguientes, nos centraremos en las dos metodologías que se han utilizado en la presente Memoria: la homologación de Crabbé y la síntesis de alenos promovida por indio.

---

30 Para algunas revisiones, véanse: (a) Referencia 5; (b) A. D. Allen, T. T. Tidwell, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287; (c) Q. Y. Zhao, Z. Lian, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun*. **2012**, *48*, 1724; (d) B. Alcaide, P. Almendros, *The Chemical Record*, **2011**, *11*, 311; (e) R. Grigg, M. Inman, *Cyclic Carbometalation of Alkenes, Arenes, Alkynes and Allenes.* **2010**, *1*, 227; en *Handbook of Cyclization Reactions*; S. Ma, Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; (f) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Transition Metal Catalyzed Cyclization Reactions of Functionalized Alkenes, Alkynes and Allenes.* **2010**, *1*, 457; en Handbook of Cyclization Reactions; S, Ma, Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 2010; (g) S. Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1679.

31 Para algunas revisiones, véanse: (a) R. K. Neff, D. E. Frantz, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 519; (b) S. Yua, S. Ma, *Chem. Commun*., **2011**, *47*, 5384; (c) M. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259; (d) K. M. Brummond, J. E. DeForrest, *Synthesis*, **2007**, *6*, 795; (e) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11671. Para algunos ejemplos recientes, véanse: (f) F. Ye, C. Wang, X. Ma, M. L. Hossain, Y. Xia, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 647; (g) Y. Xiong, S. E. Schaus, J. A. Porco, *Org Lett*. **2013**, *15*, 1962; (h) T. Saget, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 8962; (i) G. Li, Y. Liu, *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 3526.

La reacción de homologación de Crabbé consiste en la formación de alenos monosustituidos utilizando como precursores acetilenos terminales y formaldehído, en presencia de una amina y con una sal de cobre como catalizador (Esquema I.3).



Esquema I.3

Desde que fue descrita por primera vez en 1968 por Rona y Crabbé,[32] esta reacción ha sido ampliamente estudiada y se han desarrollado numerosas modificaciones de la misma (utilizando diferentes aminas o catalizadores metálicos, entre otras).[33]

Por otro lado, la reacción entre un aldehído y un bromuro de propargilo promovida por indio, generalmente en medio acuoso, da lugar a un proceso de alenilación que proporciona α-alenoles. Esta reacción resulta atractiva debido a la utilización de indio como promotor metálico. El indio es un metal estable, no tóxico y, además, es selectivo y tolera una gran variedad de grupos funcionales.[34] Asimismo, el uso de un medio acuoso, que es un disolvente más seguro, medioambientalmente benigno y más barato que los disolventes orgánicos generalmente utilizados, revaloriza este método.[35]

Los investigadores Chan e Isaac[36] fueron los primeros que llevaron a cabo la reacción en condiciones de tipo Barbier[37] entre un aldehído y un bromuro de propargilo en presencia de indio. En algunos casos se obtenían mezclas de los correspondientes alcoholes

---

32 (a) P. Crabbé, H. Fillion, D. André, J.-L. Luche, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1979**, 860; (b) P. Rona, P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc*. **1969**, *91*, 3289; (c) P. Rona, P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4733.

33 Para algunos ejemplos recientes, véanse: (a) X. Tang, Y. Han, S. Ma, *Org. Lett*. **2015**, *17*, 1176; (b) X. Huang, C. Fu, S. Ma, Synthesis **2014**, *46*, 2917; (c) X. Zhang, Y. Qiu, C. Fu, S. Ma, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 247; (d) H. Luo, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem*. **2013**, *15*, 3041; (e) R. Lü, J. Ye, T. Cao, B. Chen, W. Fan, W. Lin, J. Liu, H. Luo, B. Miao, S. Ni, X. Tang, N. Wang, Y. Wang, X. Xie, Q. Yu, W. Yuan, W. Zhang, C. Zhu, S. Ma, *Org. Lett*. **2013**, *15*, 2254; (f) R. Gurubrahamam, M. Periasamy, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 1463; (g) J. Kuang, X. Xie, S. Ma, *Synthesis* **2013**, *45*, 592; (h) X. Tang, C. Zhu, T. Cao, J. Kuang, W. Lin, S. Ni, S. Ma, *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 2450.

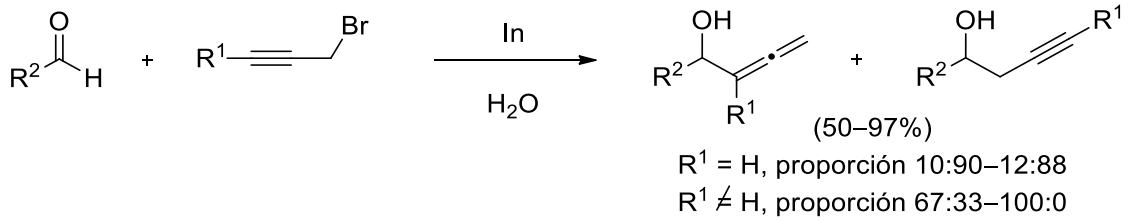
34 Para algunas revisiones, véanse: (a) Z.-L. Shen, S.-Y. Wang, Y. K. Chok, Y.-H. Xu, T. P. Loh, *Chem. Rev*. **2013**, *113*, 271; (b) U. Schneider, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res*. **2012**, *45*, 13321; (c) J. S. Yadav, A. Antony, J. George, B. V. S. Reddy, *Eur. J. Org. Chem*. **2010**, 591; (d) J. Augé, N. Lubin-Germain, J. Uziel, *Synthesis* **2007**, *12*, 1739; (e) J. Podlech, T. C. Maier, *Synthesis* **2003**, 5, 633.

35 Para algunas revisiones, véanse: (a) M. B. Gawande, V. D. B. Bonifácio, R. Luque, P. S. Branco, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev*. **2013**, *42*, 5522; (b) S. Kobayashi, *Pure Appl. Chem*. **2013**, *85*, 1089; (c) S. Bhowmick, K. C. Bhowmick, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 1945; (d) S. Ribe, P. Wipf, *Chem. Commun*. **2001**, 299.

36 M. B. Isaac, T.-H. Chan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1995**, 1003.

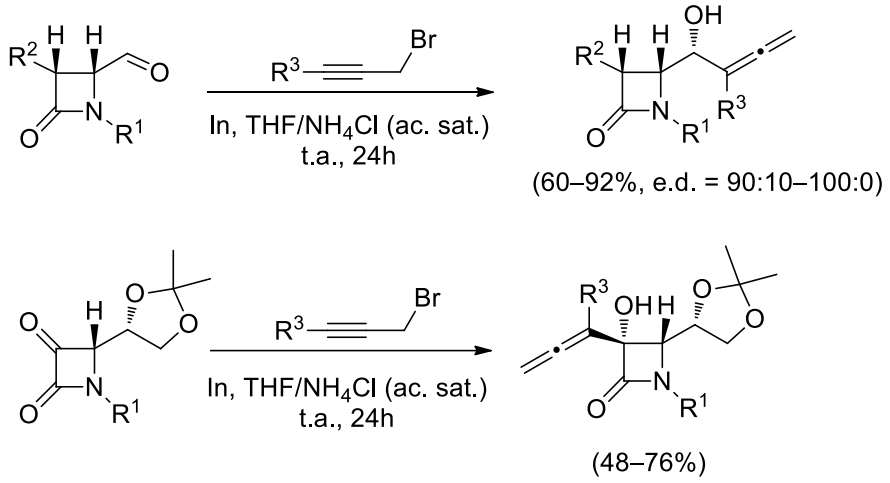
37 C. Blomberg, F. A. Hartog, *Synthesis*, **1977**, 18.

α-alénicos y los alcoholes propargílicos correspondientes, cuya proporción dependía del bromuro de propargilo utilizado (Esquema I.4).



Esquema I.4

En nuestro grupo de investigación se ha explorado esta metodología intensamente con el fin de obtener preferentemente el alenol frente al alcohol propargílico. Los primeros ejemplos se ensayaron utilizando como sustratos diferentes compuestos carbonílicos β-lactámicos. Las condiciones óptimas requirieron la reacción entre el compuesto carbonílico y un bromuro propargílico sustituido en presencia de indio en un medio tetrahidrofurano/cloruro amónico acuoso saturado, consiguiendo la síntesis de diferentes alenil-β-lactamas (Esquema I.5).[38]



Esquema I.5

La reactividad del grupo funcional aleno ha adquirido una particular importancia en los últimos años. Por ejemplo, pueden experimentar: cicloadiciones [2+2],[39] cicloadiciones 1,3-dipolares,[40] reacciones de adición tanto electrófila[41] como nucleófila[42], así como

38 (a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J*. **2002**, *8*, 3646; (b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5208; (c) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Org. Lett*. **2000**, *2*, 1411.

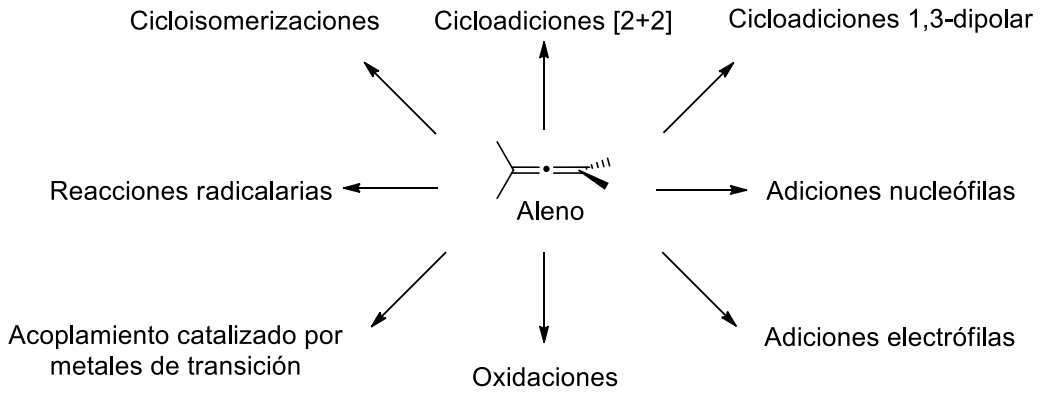
39 B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Soc. Rev*. **2010**, *39*, 783.

40 T. M. V. D. Pinho e Melo, *Curr. Org. Chem*. **2009**, 13, 1406.

41 S. Ma, *Acc. Chem. Res*. **2009**, *42*, 1679.

42 S. Ma, *Acc. Chem. Res*. **2003**, *36*, 701.

reacciones de oxidación, de cicloisomerización, radicalarias, de ciclación o de acoplamiento catalizadas por metales de transición, entre otras (Esquema I.6).[43]



Esquema I.6

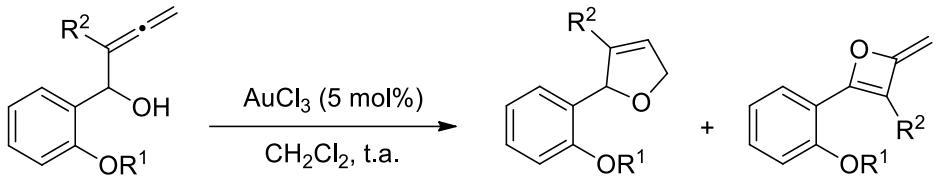
En particular, en los últimos años nuestro grupo de trabajo se ha interesado por el estudio de las reacciones de ciclación de alenos con un sustituyente nucleófilo catalizadas por metales de transición.[44] En este contexto, se han seleccionado un par de ejemplos representativos como son: la reacción de ciclación catalizada por oro para la formación de oxetenos partiendo de α-alenoles aromáticos, productos de una inusual ciclación *4-exo-dig* seguida de una β-eliminación de hidruro de oro,[45] y la reacción catalizada por cloruro de paladio de estos mismo sustratos, que permitió la obtención selectiva de los correspondientes dihidrofuranos (Esquema I.7).[46]

43 Para algunas revisiones, véanse: (a) S. Ma, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 91; (b) H. H. A. M, Hassan, *Curr. Org. Synth*. **2007**, *4*, 413; (c) S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829.

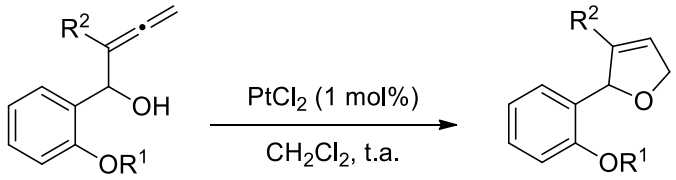
44 (a) Véase referencia 6; (b) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, E. Soriano, J, Marco-Contelles, *Top.Curr.Chem*. **2011**, *302*, 183.

45 B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, I. Fernández, *Chem. Commun*. **2011**, *47*, 9054.

46 B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández, T. Martínez del Campo, T. Naranjo, *Adv. Synth. Catal*. **2013**, *355*, 2681.



R^1 = 2-propenilo, R^2 = Me	(71%)	
R^1 = 2-metilalilo, R^2 = Me	(51%)	
R^1 = 2-propenilo, R^2 = Ph	(17%)	(42%)
R^1 = 2-metilalilo, R^2 = Ph		(62%)
R^1 = 2-bromoalilo, R^2 = Ph		(85%)
R^1 = Me, R^2 = Ph	(31%)	(23%)
R^1 = 2-propinilo, R^2 = Ph	(22%)	(30%)
R^1 = *(E)*-(4-cloro-2-butenilo), R^2 = Ph	(22%)	(33%)



(47–64%)

Esquema I.7

CAPÍTULO II

SÍNTESIS DE β-LACTAMAS FUSIONADAS MEDIANTE CICLOADICIÓN [2+2] EN ALENOS

II.1. ANTECEDENTES

II.1.1. Reacciones de cicloadición [2+2] intramolecular en alenos

La reacción de cicloadición [2+2] de alenos es una estrategia muy útil para acceder al anillo de ciclobutano y ciclobuteno con una elevada economía atómica.[47] Estos anillos adecuadamente funcionalizados son estructuras muy atractivas debido a que se encuentran presentes en algunos compuestos naturales.[48] Además, juegan un papel muy importante como intermedios sintéticos debido a su reactividad característica provocada por la tensión de anillo.[49]

A pesar de que la reacción de cicloadición [2+2] en condiciones térmicas está prohibida por las reglas de Woodward-Hoffmann[50], la reacción de cicloadición [2+2] en alenos se ha estudiado tanto térmicamente, involucrando intermedios de tipo radicalario, como fotoquímicamente, así como catalizada por metales de transición.[39] Sin embargo, una de las mayores preocupaciones que ha suscitado el estudio de la reacción de cicloadición [2+2] en alenos ha sido el control de la regioselectividad. En concreto, en la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de alenenos y aleninos, se pueden obtener dos posibles regioisómeros. Por un lado, el aducto próximo se obtendría por reacción del doble enlace interno de la agrupación alénica con el alqueno o alquino (Esquema II.1). Por otro lado, el aducto distante se formaría por reacción del doble enlace externo de la agrupación alénica con el alqueno o alquino. Generalmente, la regioselectividad de la reacción depende de la naturaleza de los sustituyentes unidos a la agrupación alénica y/o al alqueno o alquino.

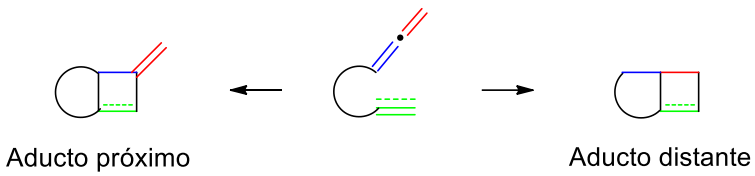
---

47 C. Aragoncillo, *An. Quím*. **2010**, *106*, 268.

48 (a) V. M. Dembitsky, *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 1; (b) *The Chemistry of Cyclobutanes* (Eds.: Z. Rappoport, J. F. Liebman), John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK, **2005**; Vol. 1, pp 357− 440; (c) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449; (d) J.C. Namyslo, D.; Kaufmann, *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 1485; (e) A. K. Sadana, R. K. Saini, W. E. Billups, *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 1539.

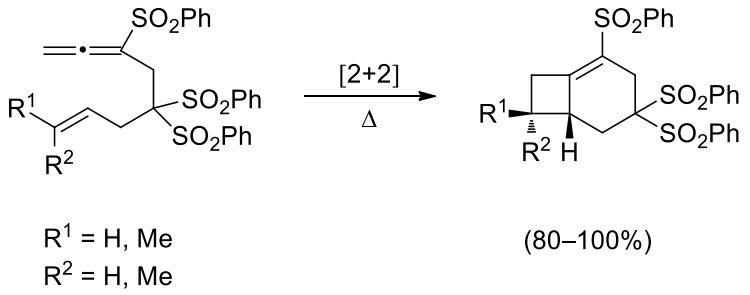
49 Para algunos ejemplos, véanse: (a) S. Ioannou, H. Krassos, A. V. Nicolaides, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8064; (b) J. M. Um, H. Xu, K. N. Houk, W. Tang, *J. Am.Chem. Soc*. **2009**, *131*, 6664; (c) B. M. Trost, J. Xie, *J. Am. Chem. Soc*, **2008**, *130*, 6231; (d) N. Maulide, I. E. Marko´, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3757; (e) P. A. Wender, N. M. Deschamps, R. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 3957; (f) M. Murakami, S. Ashida, T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6932; (g) J. C. Namyslo, D. Kaufmann, *Chem.Rev.* **2003**, *103*, 1485.

50 (a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, New York, **1970**; (b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**; (c) R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046



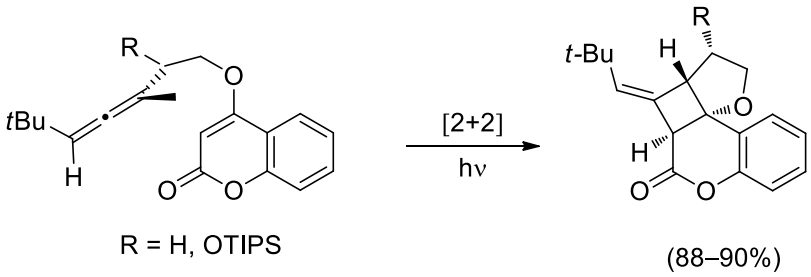
Esquema II.1

Uno de los primeros ejemplos descritos en la bibliografía sobre la reacción térmica de cicloadición [2+2] intramolecular en alenos se llevó a cabo en el grupo de Padwa, utilizando α- y γ-alenilsulfonas como sustratos de partida para dar lugar a los correspondientes cicloaductos distantes con excelentes rendimientos y total estereoespecificidad (Esquema II.2).[51]



Esquema II.2

Por otro lado, Carreira ha estudiado la fotocicloadición [2+2] intramolecular de alenos sustituidos para obtener compuestos tetracíclicos con excelentes rendimientos y total inducción asimétrica (Esquema II.3).[52]



Esquema II.3

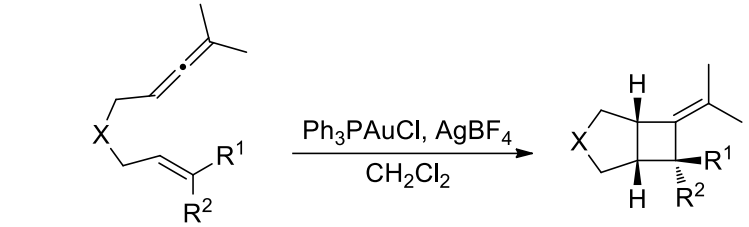
Recientemente, Toste y col. han desarrollado la primera reacción de cicloadición [2+2] intramolecular catalizada por metales de transición. La ciclación de 1,6-alenenos

---

51 (a) A. Padwa, M. Meske, S. S. Murphree, S. H. Watterson, Z. Ni, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7071; (b) A. Padwa, M. A. Filipkowski, M. Meske, S. H. Watterson, Z. Ni,. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3776.

52 E. M. Carreira, C. A. Hastings, M. S. Shepard, L. A. Yerkey, D. B. Millward, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6622.

catalizada por el complejo metálico [Au(BF_4)Ph_3P] dio lugar a los correspondientes aductos próximos con rendimientos de moderados a excelentes (Esquema II.4). [53] Esta transformación también se ha catalizado por sales de rutenio y níquel.[54]



X = NTs, $C(CO_2alilo)_2$, $C(CO_2Bn)_2$, $C(SO_2Ph)_2$, CH_2, $C(CO_2Me)_2$
R^1 = Ph
R^2 = H, Me

(57–92%)

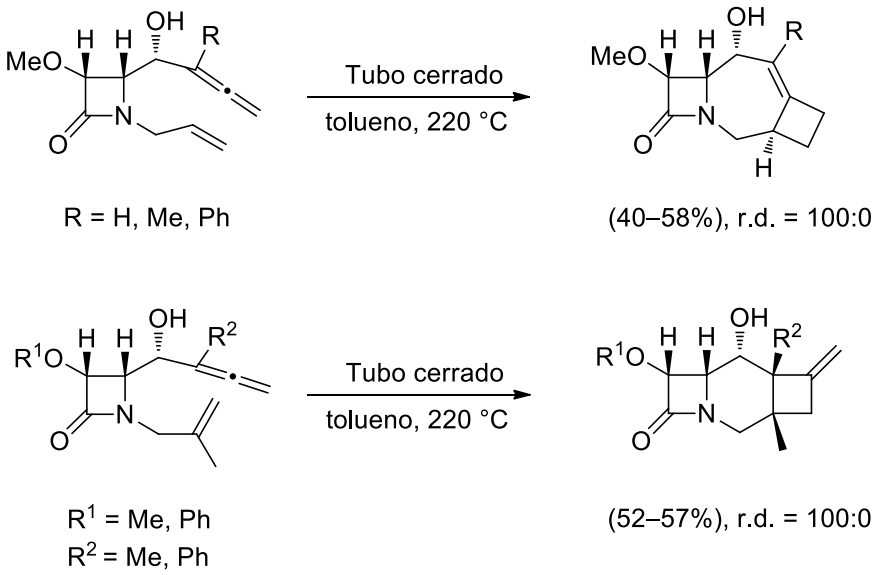
Esquema II.4

En nuestro grupo de investigación estamos interesados en la síntesis de estructuras β-lactámicas poco convencionales a partir de precursores β-lactámicos monocíclicos adecuadamente funcionalizados. Así, hemos descrito la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en alenenos β-lactámicos, observando que la regioselectividad de la reacción está condicionada por la sustitución en la posición interna del alqueno de partida. De este modo, se puede acceder a los dos posibles cicloaductos [2+2] de una manera totalmente regioselectiva. Además, las β-lactamas tricíclicas se obtuvieron con total diastereoselectividad y rendimientos moderados (Esquema II.5).[55]

53 M. R. Luzung, P. Mauleón, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402.

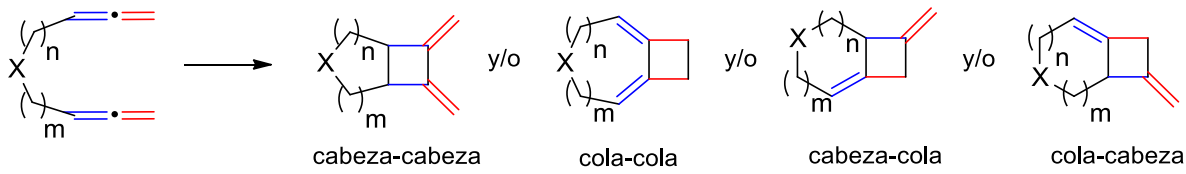
54 (a) N. N. Noucti, E. J. Alexanian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5447; (b) M. Gulías, A. Collado, B. Trillo, F. López, E. Oñate, M. A. Esteruelas, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7660.

55 (a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9987; (b) B Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, M. C. Redondo, M. R. Torres, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1539; (c) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3795.



Esquema II.5

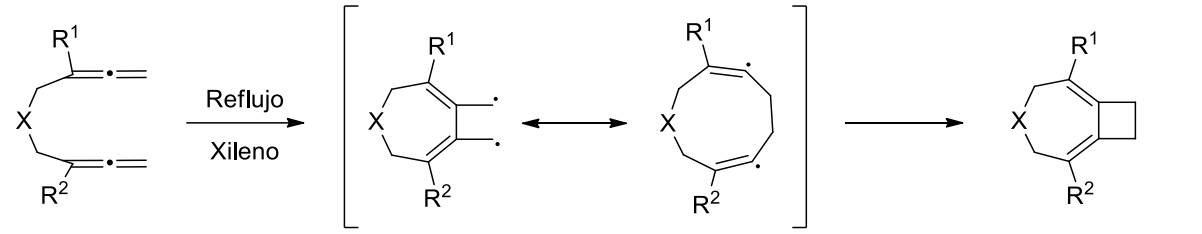
Por otro lado, en la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de bis(alenos) es importante considerar el número de regioisómeros posibles que se pueden formar. La formación de estos regioisómeros depende de los componentes π que están involucrados en el proceso. En el Esquema II.6 se pueden observar los cuatro posibles regioisómeros que se pueden formar en función del doble enlace del aleno que reaccione: aducto cabeza-cabeza, aducto cola-cola, aducto cabeza-cola y aducto cola-cabeza.[56]



Esquema II.6

Uno de los primeros ejemplos descritos de la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de bis(alenos) lo llevó a cabo Ma y col.[57] Este grupo de investigación estudió la regioselectividad de la reacción en función de las condiciones de reacción. En condiciones térmicas se obtuvieron los aductos cola-cola para dar lugar a los correspondientes biciclos a partir de 1,5-bis(alenos), involucrando un intermedio diradicalario exocíclico que por reacción de los carbonos centrales de ambos alenos dio lugar a los productos finales con un anillo de ciclobutano en su estructura (Esquema II.7).

56 B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3106.
57 X. Jiang, X. Cheng, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8009.

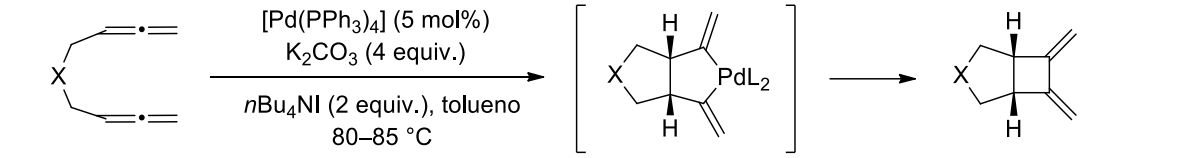


R^1 = H, Me, Et
R^2 = H, Et
X = NTs, $C(SO_2Ph)_2$, $C(CO_2Et)_2$, $C(CO_2Me)(SO_2Ph)$

Aducto cola-cola [2+2]
(43–74%)

Esquema II.7

Por otro lado, la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de bis(alenos) catalizada por paladio ha permitido cambiar la regioselectividad de la reacción dando lugar a los aductos cabeza-cabeza (Esquema II.8). Esta reacción ha permitido la síntesis de anillos de cuatro miembros con dos grupos metilénicos exocíclicos involucrando un intermedio metalociclopentadieno.



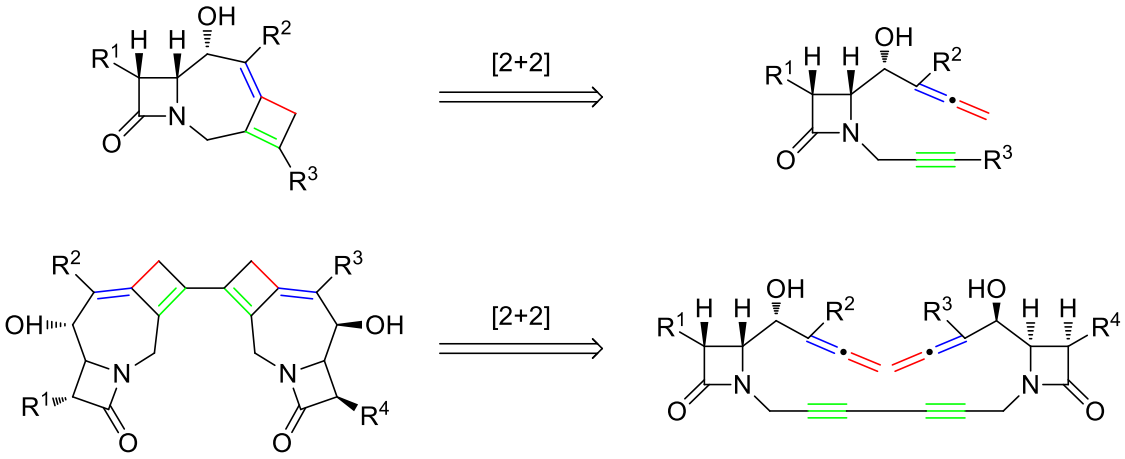
X = NTs, $C(SO_2Ph)_2$, $C(CO_2Et)_2$

Aducto cabeza-cabeza [2+2]
(45–62%)

Esquema II.8

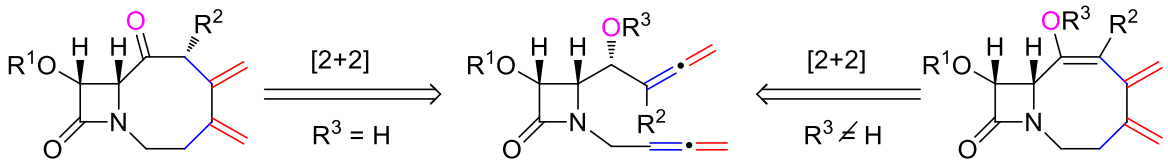
II.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este Capítulo abordaremos el estudio de la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en aleninos β-lactámicos para obtener mono- y bis-β-lactamas tricíclicas fusionadas al anillo de ciclobuteno en condiciones térmicas (Esquema II.9).



Esquema II.9

Por otra parte, en este Capítulo también llevaremos a cabo la primera síntesis de azocinas-β-lactámicas bicíclicas fusionadas de manera regioselectiva a partir de bis(alenos) β-lactámicos por calentamiento en microondas (Esquema II.10).



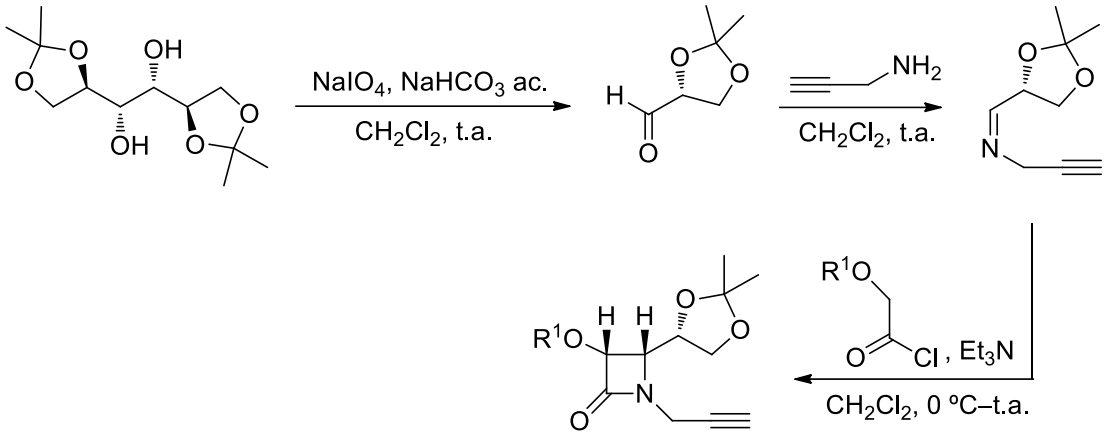
Esquema II.10

II.2.1. Reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en aleninos y bis(aleninos) β-lactámicos en condiciones térmicas

En primer lugar se han preparado las acetónido β-lactamas **1** enantioméricamente puras como materiales de partida. Éstas se obtuvieron como enantiómeros *cis* con excelentes rendimientos a partir de las iminas derivadas del (*R*)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído por reacción de Staudinger con el cloruro de ácido correspondiente en presencia de Et_3N como base (Esquema II.11).[58] El (*R*)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído se obtuvo mediante

58 (a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, M. C. Redondo, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1604; (b) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 993; (c) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. F. Aly, C. Pardo, E. Sáez, M. R. Torres, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7004.

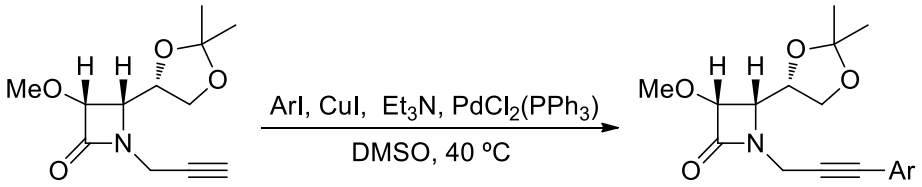
ruptura oxidante del D-manitol protegido en presencia de $NaIO_4/NaHCO_3$ en diclorometano. La reacción del (*R*)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído con propargilamina dio lugar a la imina de partida.



(+)-**1a** R^1 = Me (88%)
(+)-**1b** R^1 = Ph (82%)
(+)-**1c** R^1 = Bn (85%)

Esquema II.11

A continuación, las 2-azetidinonas **2a**–**e** se prepararon por reacción de acoplamiento de Sonogashira de la β-lactama **1a** con el correspondiente yodoareno, obteniendo las β-lactamas **2a**–**e** con rendimientos de moderados a buenos en todos los casos (Esquema II.12).

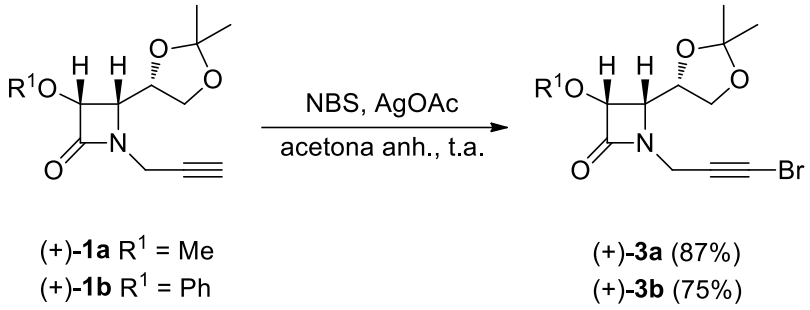


(+)-**1a**

(+)-**2a** Ar = Ph (68%)
(+)-**2b** Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (76%)
(+)-**2c** Ar = 2-piridilo (57%)
(+)-**2d** Ar = 2-tiofenilo (79%)
(+)-**2e** Ar = 4-BrC_6H_4 (74%)

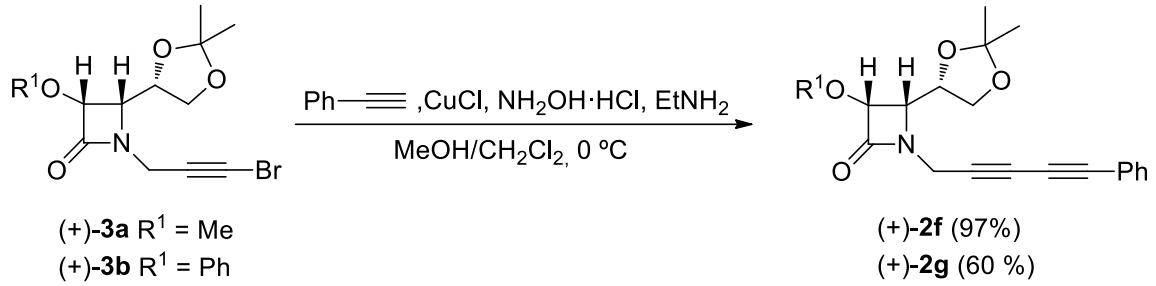
Esquema II.12

Por otro lado, las bromoazetidinonas **3** se prepararon a partir de las β-lactamas **1** en presencia de *N*-bromosuccinimida y acetato de plata a temperatura ambiente en oscuridad, con buenos rendimientos (Esquema II.13).



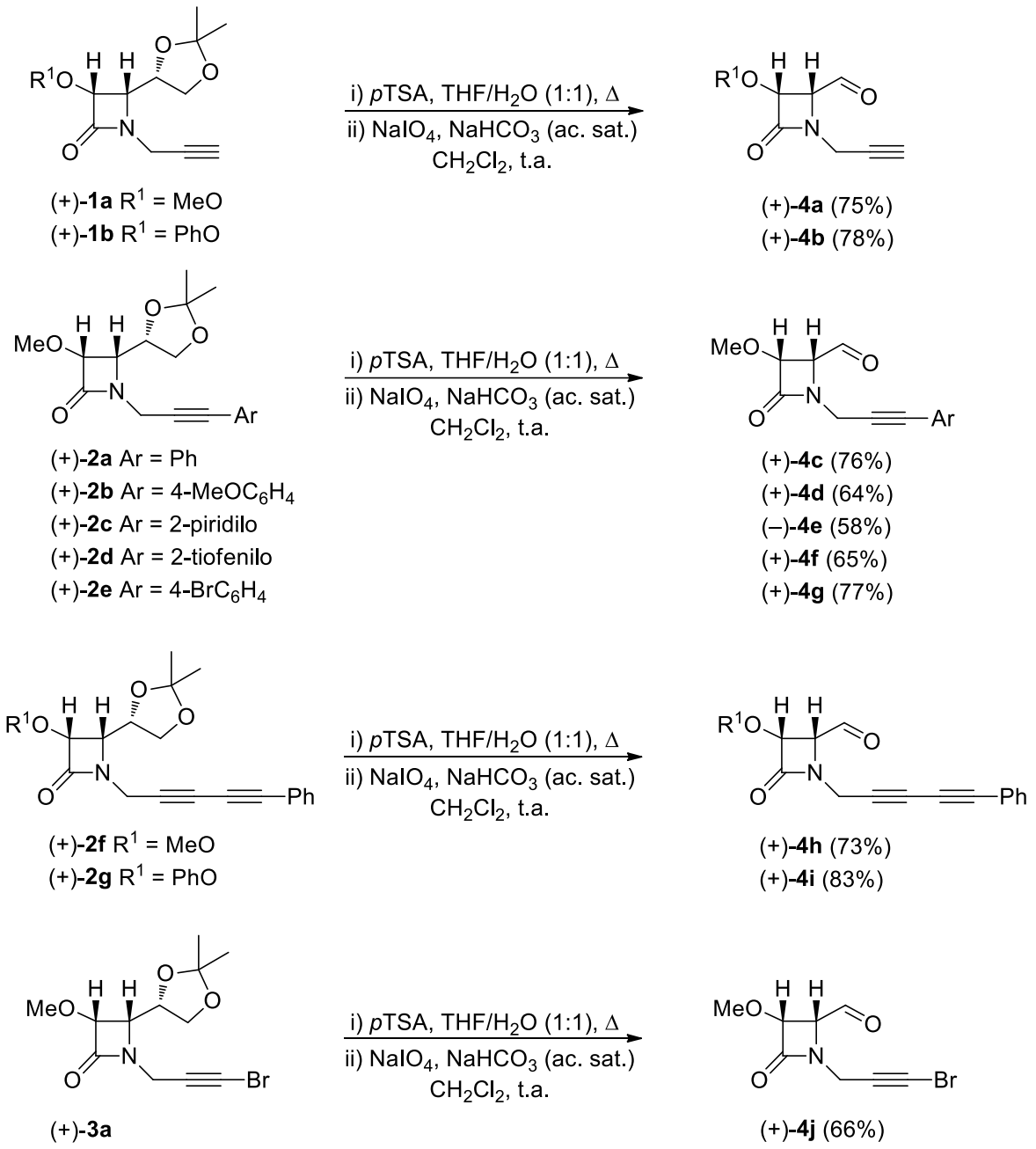
Esquema II.13

La reacción de acoplamiento de Cadiot–Chodkiewicz entre las bromoazetidinonas **3** y fenilaceltileno en presencia de CuCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$ y $EtNH_2$ dio lugar a las 2-azetidinonas **2f** y **2g** con rendimientos del 97% y 60%, respectivamente (Esquema II.14).



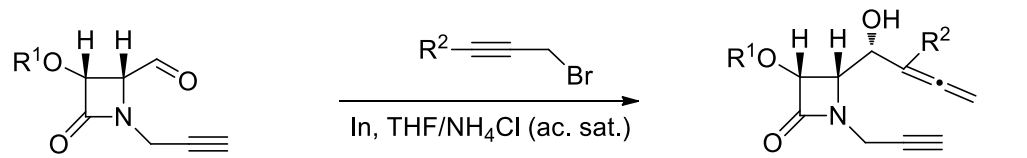
Esquema II.14

Una vez obtenidas las β-lactamas de partida, el paso siguiente fue la preparación de los aldehídos β-lactámicos **4**. En primer lugar se llevó a cabo la reacción de desprotección del grupo acetónido en las β-lactamas **1**, **2** y **3a** utilizando ácido *p*-toluensulfónico en una mezcla THF/H_2O a reflujo. Los dioles correspondientes se obtuvieron con rendimientos excelentes y se utilizaron directamente en la siguiente etapa sin previa purificación. A continuación, la ruptura oxidante de los dioles obtenidos en presencia de peryodato sódico en un medio tamponado permitió obtener los correspondientes aldehídos β-lactámicos **4** con rendimientos entre moderados y buenos en todos los casos (Esquema II.15).



Esquema II.15

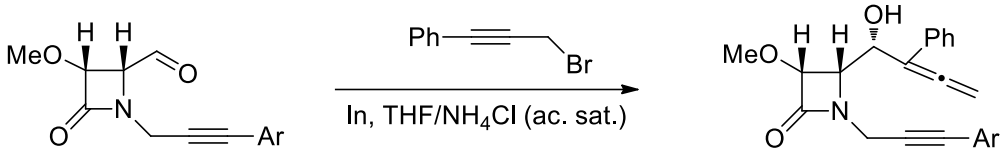
La síntesis de los α-alenoles- β-lactámicos se llevó a cabo en condiciones de tipo Barbier por reacción de los 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **4** con el bromopropino correspondiente, en presencia de indio y en un medio THF/NH_4Cl (ac. sat.). Este proceso transcurre con total regio- y diastereoselectividad generando los alcoholes α-alénicos **5** con rendimientos de moderados a buenos (Esquema II.16).



(+)-**4a** R^1 = Me

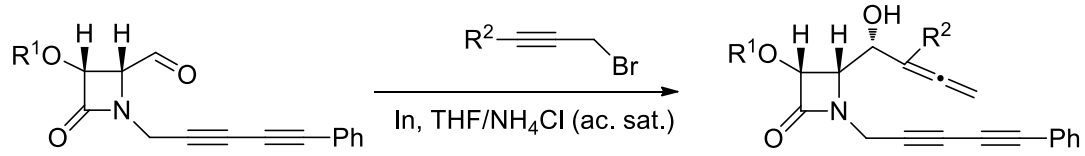
(+)-**4b** R^1 = Ph

(+)-**5a** R^2 = Ph (60%)
(+)-**5b** R^2 = PMP (73%)
(+)-**5c** R^2 = Ph (48%)
(+)-**5d** R^2 = PMP (47%)



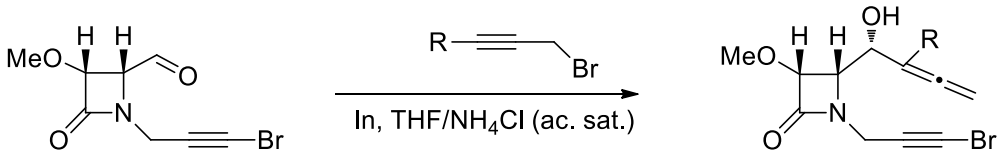
(+)-**4c** Ar = Ph
(+)-**4d** Ar = 4-$MeOC_6H_4$
(–)-**4e** Ar = 2-piridilo
(+)-**4f** Ar = 2-tiofenilo
(+)-**4g** Ar = 4-BrC_6H_4

(+)-**5e** (51%)
(+)-**5f** (51%)
(+)-**5g** (56%)
(+)-**5h** (51%)
(+)-**5i** (64%)



(+)-**4h** R^1 = Me
(+)-**4i** R^1 = Ph

(–)-**5j** R^2 = Ph (46%)
(+)-**5k** R^2 = PMP (55%)

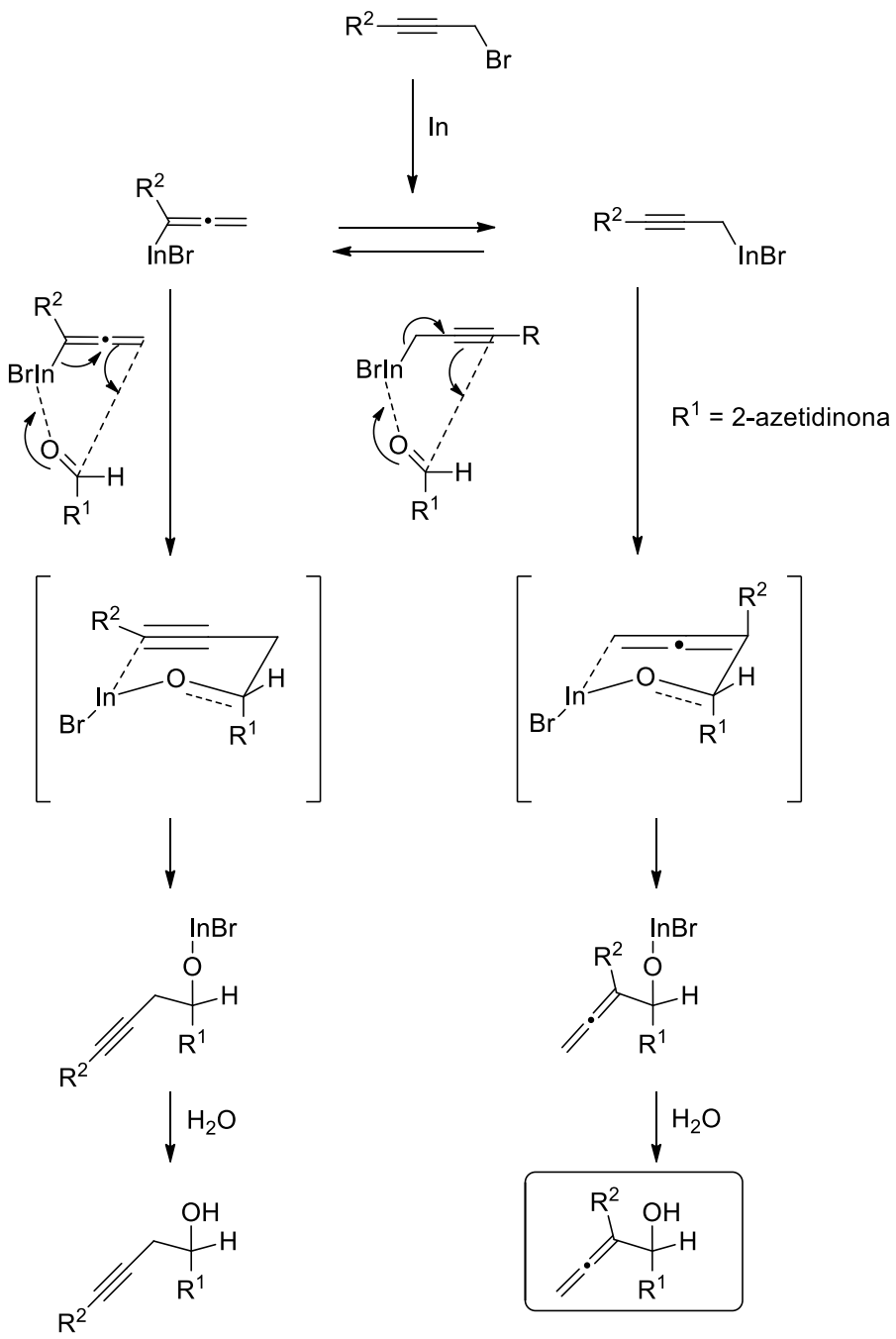


(+)-**4j**

(+)-**5l** R = Ph (57%)
(+)-**5m** R = PMP (60%)

Esquema II.16

La regioselectividad observada se podría justificar teniendo en cuenta que se debe establecer un equilibrio metalotrópico entre las especies propargil y alenilmetálica. En nuestro caso, debido a los efectos estéricos y/o estereoelectrónicos del sustituyente R, la especie organometálica propargílica debe ser más estable y, por lo tanto, la que reacciona con el compuesto carbonílico dando lugar exclusivamente al producto de alenilación (Esquema II.17).

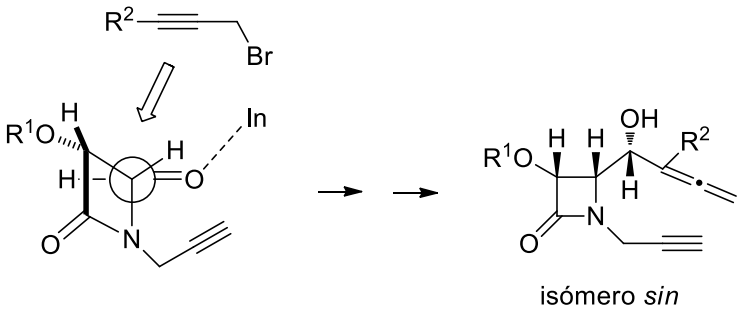


Esquema II.17

La estereoquímica *sin* del nuevo estereocentro formado en los alenoles **5** se asumió basándose en resultados previos en nuestro grupo de investigación.[59] Esta estereoquímica observada se podría justificar según el modelo postulado por Felkin y modificado posteriormente por Anh. Así, el grupo más voluminoso (el grupo nitrogenado del anillo de

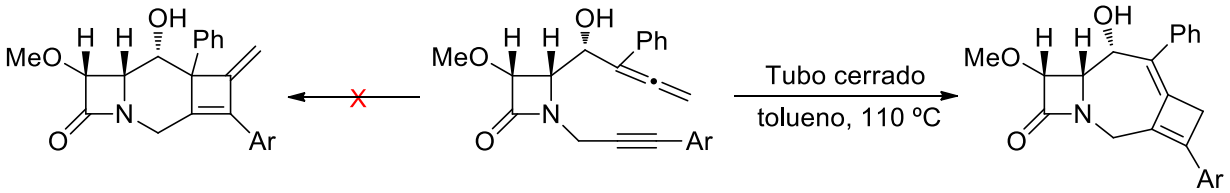
59 Cristina Aragoncillo Abánades, *Nuevas reacciones de adición nucleófila en carbonil-2-azetidinonas. Aplicación a la síntesis asimétrica de aminoácidos y de β-lactamas de estructura no convencional*, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, **2002**.

cuatro miembros) debe disponerse de forma perpendicular al grupo carbonilo. Por tanto, el nucleófilo atacaría por la cara menos impedida dando lugar al isómero *sin* mayoritariamente (Esquema II.18).



Esquema II.18

Una vez obtenidos los materiales de partida y dado que los alenos pueden reaccionar como componentes 2π en cicloadiciones [2+2], decidimos llevar a cabo un estudio del comportamiento frente al calor del aleno **5a**. Así, el tratamiento del aleno **5a** en tolueno en tubo cerrado a 110 °C dio lugar a la recuperación del material de partida inalterado. Un aumento de la temperatura tampoco permitió observar la formación de los cicloaductos [2+2]. Afortunadamente, el tratamiento térmico de los α-alenoles-β-lactámicos **5e**–**i**, donde el alquino estaba sustituido por un grupo aromático, permitió aislar los productos tricíclicos **6a**–**e** como únicos regio- y diastereoisómeros con buenos rendimientos. Los regioisómeros distantes obtenidos se deben formar por la cicloadición [2+2] intramolecular del doble enlace externo del aleno con el alquino, no observándose trazas de la formación del regioisómero de seis miembros en su anillo central a pesar que de acuerdo con las reglas de Baldwin la formación de anillos por ciclación está más favorecido cuanto más pequeño es el tamaño del anillo (5>6>7) (Esquema II.19).[60]



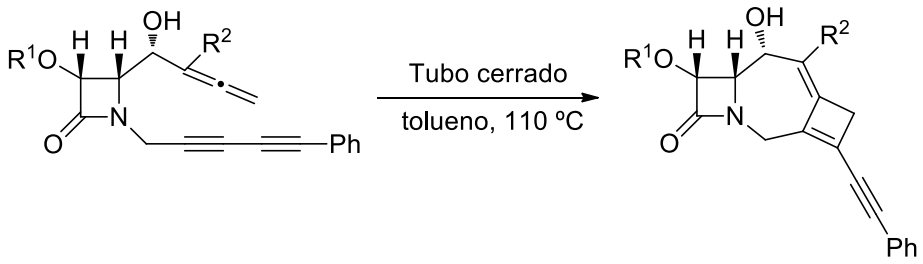
(+)-**5e** Ar = Ph
(+)-**5f** Ar = 4-$MeOC_6H_4$
(+)-**5g** Ar = 2-piridilo
(+)-**5h** Ar = 2-tiofenilo
(+)-**5i** Ar = 4-BrC_6H_4

(–)-**6a** (54%)
(–)-**6b** (55%)
(–)-**6c** (86%)
(–)-**6d** (53%)
(–)-**6e** (43%)

Esquema II.19

60 J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

Análogamente, se estudió la selectividad de la reacción de cicloadición en los 1,3-diinos **5j** y **5k** en las mismas condiciones térmicas, obteniendo regioselectivamente las β-lactamas tricíclicas **6f** y **6g** con un anillo de siete miembros fusionado al anillo de ciclobuteno por reacción quimioselectiva con el triple enlace interno del 1,3-diino (Esquema II.20).



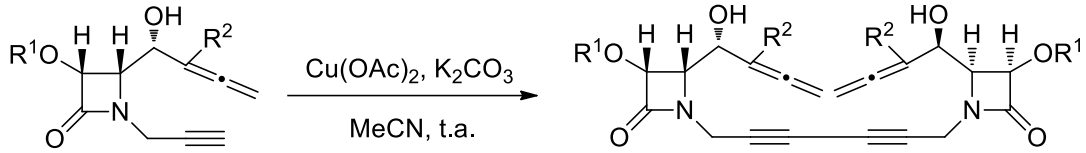
(–)-**5j** R^1 = Me, R^2 = Ph
(+)-**5k** R^1 = Ph, R^2 = PMP

(+)-**6f** (64%)
(+)-**6g** (52%)

Esquema II.20

Observando que la regioselectividad del proceso no depende del sustituyente en el alquino y que la presencia de 1,3-diinos no afecta a la selectividad de la ciclación decidimos preparar bis-aleninos β-lactámicos.

Los bis-aleninos β-lactámicos simétricos **7a–d** se obtuvieron por reacción de homodimerización de las β-lactamas **5a**–**d** utilizando acetato de cobre (II) y carbonato potásico en acetonitrilo a temperatura ambiente (Esquema II.21).

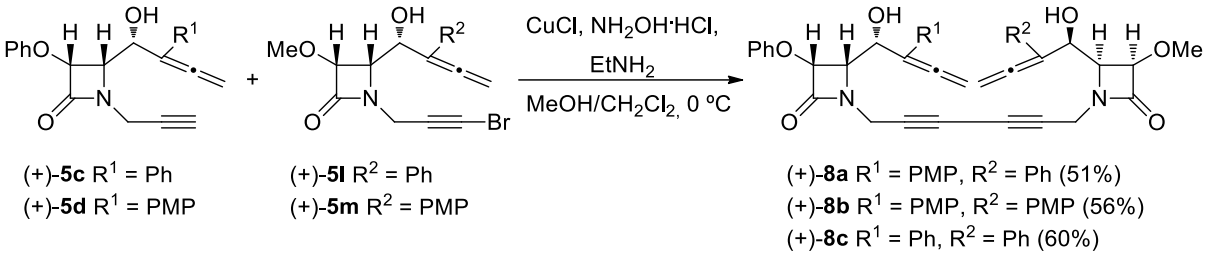


(+)-**5a** R^1 = Me, R^2 = Ph
(+)-**5b** R^1 = Me, R^2 = PMP
(+)-**5c** R^1 = Ph, R^2 = Ph
(+)-**5d** R^1 = Ph, R^2 = PMP

(+)-**7a** (71%)
(+)-**7b** (63%)
(+)-**7c** (78%)
(+)-**7d** (65%)

Esquema II.21

Por otro lado, los bis-aleninos β-lactámicos no-simétricos **8** se prepararon por reacción de acoplamiento de Cadiot–Chodkiewicz, entre los aleninos **5c** y **5d** y los bromoaleninos **5l** y **5m**, utilizando la metodología descrita previamente para obtener los compuestos **2f** y **2g**. En dichas condiciones, los bis-aleninos β-lactámicos se obtuvieron con rendimientos moderados en todos los casos (Esquema II.22).



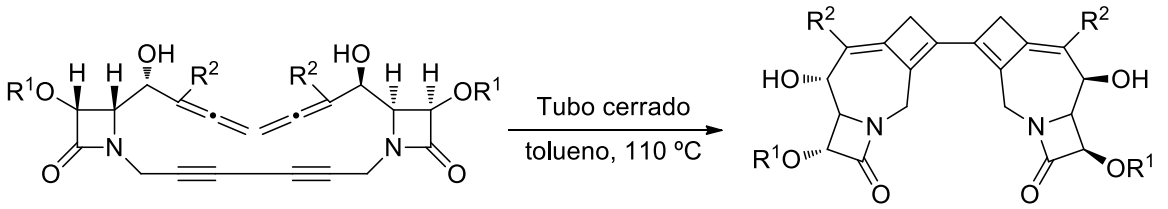
(+)-**5c** R^1 = Ph
(+)-**5d** R^1 = PMP

(+)-**5l** R^2 = Ph
(+)-**5m** R^2 = PMP

(+)-**8a** R^1 = PMP, R^2 = Ph (51%)
(+)-**8b** R^1 = PMP, R^2 = PMP (56%)
(+)-**8c** R^1 = Ph, R^2 = Ph (60%)

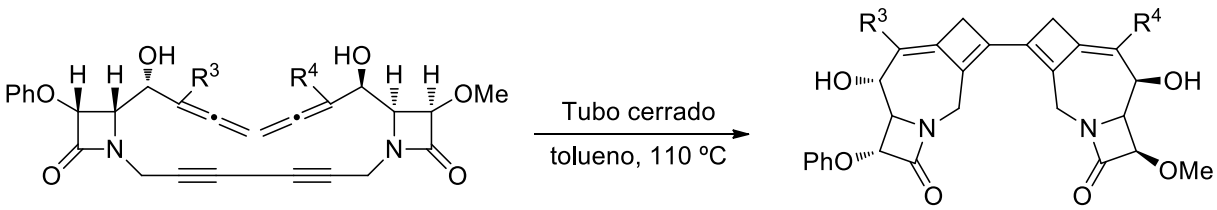
Esquema II.22

La actividad biológica de los dímeros es en ciertas ocasiones mayor que la de sus correspondientes monómeros.[61] Por esta razón decidimos preparar las bis-β-lactamas tricíclicas por reacción de cicloadición [2+2] en bis-aleninos β-lactámicos tanto simétricos como no-simétricos. Una vez obtenidos los bis-aleninos β-lactámicos, estudiamos su comportamiento en las condiciones térmicas descritas anteriormente para las β-lactamas monocíclicas. De este modo, las bis-β-lactamas tricíclicas **9** y **10** se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos a través de una doble reacción de cicloadición [2+2] con total regioselectividad, ya que únicamente se aislaron los aductos distantes en todos los casos (Esquema II.23).



(+)-**7a** R^1 = Me, R^2 = Ph
(+)-**7b** R^1 = Me, R^2 = PMP
(+)-**7c** R^1 = Ph, R^2 = Ph
(+)-**7d** R^1 = Ph, R^2 = PMP

(+)-**9a** (65%)
(–)-**9b** (67%)
(+)-**9c** (71%)
(–)-**9d** (78%)



(+)-**8a** R^3 = PMP, R^4 = Ph
(+)-**8b** R^3 = PMP, R^4 = PMP
(+)-**8c** R^3 = Ph, R^4 = Ph

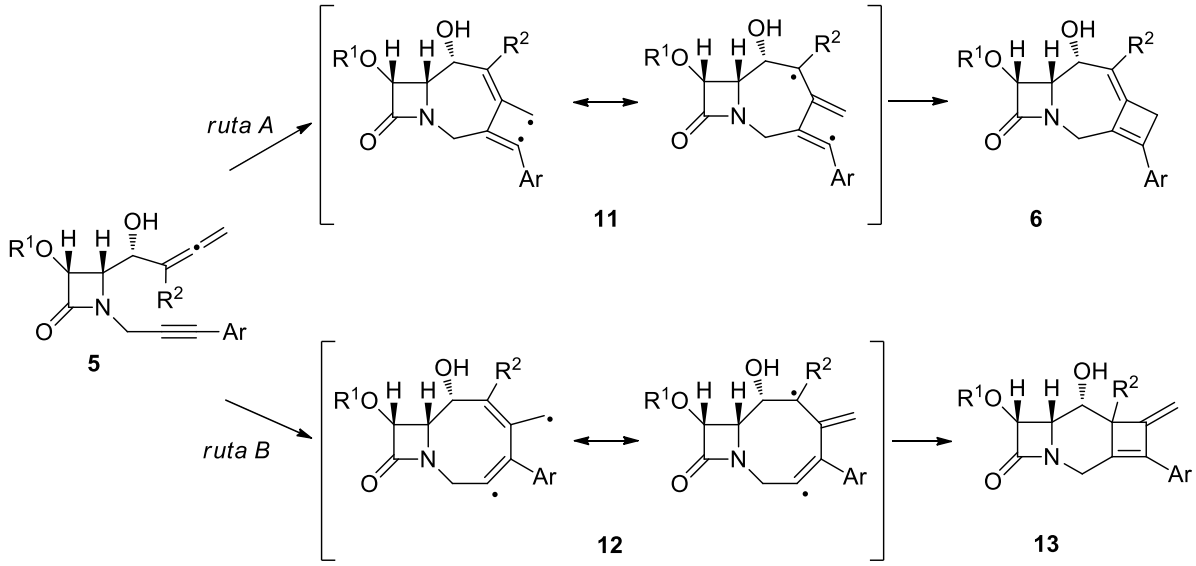
(–)-**10a** (45%)
(–)-**10b** (53%)
(+)-**10c** (72%)

Esquema II.23

61 (a) M. Gutiérrez, E. H. Andrianasolo, W. K. Shin, D. E. Goeger, A. Yokochi, J. Schemies, M. Jung, D. France, S. Cornell-Kennon, E. Lee, W. H. Gerwick, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5267; (b) D. D. Long, J. B. Aggen, B. G. Christensen, J. K. Judice, S. S. Hegde, K. Kaniga, K. M. Krause, M. S. Linsell, E. J. Moran, J. L. Pace, *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 595.

Con el objetivo de ver si podíamos aislar el producto de mono-cicloadición [2+2], decidimos llevar a cabo un experimento con el sustrato **7a**, en las condiciones térmicas descritas. Cuando analizamos el crudo de reacción a los 30 min de su inicio, observamos únicamente el material de partida y el producto de bis-cicloadición, lo que indica que la doble reacción de cicloadición [2+2] ocurre simultáneamente.

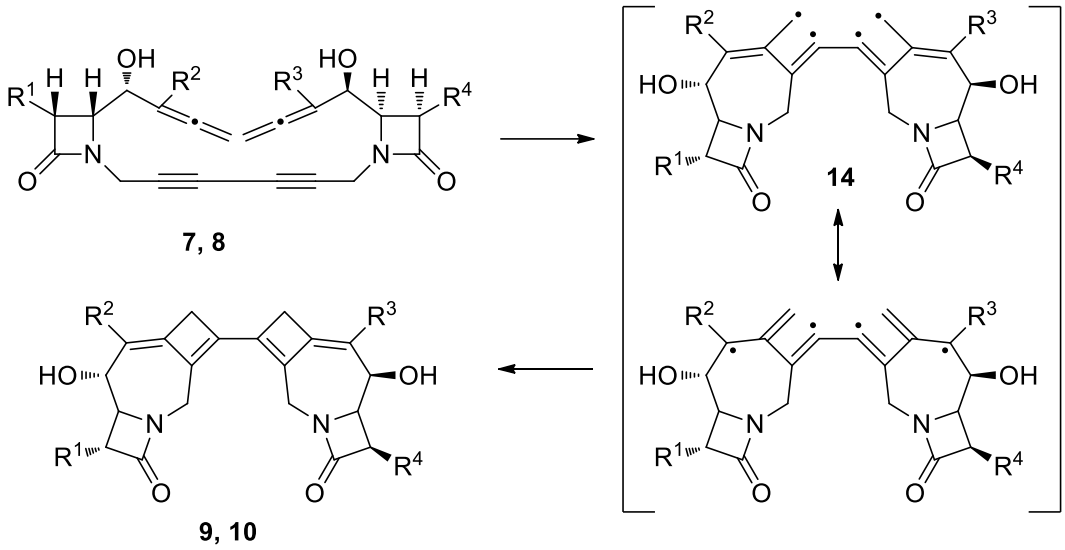
El curso de reacción que explicaría la regioselectividad observada en las β-lactamas tricíclicas **6** se encuentra recogido en el Esquema II.24. El tratamiento de los aleninos **5** en condiciones térmicas puede experimentar dos caminos de reacción. En primer lugar, la *ruta A* implicaría la formación de un intermedio biradicalario de tipo alílico y vinílico **11** formado entre el carbono central *sp* de la agrupación alénica y el carbono interno del triple enlace. Este intermedio de siete miembros, daría lugar al aducto [2+2] distante **6**. Por otro lado, la *ruta B* involucraría la formación de un intermedio biradicalario de tipo alílico y vinílico **12** formado entre el carbono central *sp* de la agrupación alénica y el carbono externo del triple enlace. Dicho intermedio de ocho eslabones, daría lugar a las β-lactamas tricíclicas **13**. El hecho de que sólo se obtengan experimentalmente las β-lactamas tricíclicas **6** indica que la formación del biradical **11** por la *ruta A* se encuentra favorecida sobre la formación del biradical **12** a través de la *ruta B*.



Esquema II.24

Por otra parte, un mecanismo análogo al anterior explicaría la formación de las bis-β-lactamas tricíclicas **9** y **10** a partir de los bis(aleninos β-lactámicos) **7** y **8** involucrando la formación de intermedios tetraradicalarios exocíclicos **14** por reacción entre los átomos de carbono central del aleno y el átomo de carbono interno del alquino (Esquema II.25).

Finalmente, el cierre del anillo debe ser tan rápido que no permite la rotación del enlace manteniéndose la estereoquímica de los materiales de partida.



Esquema II.25

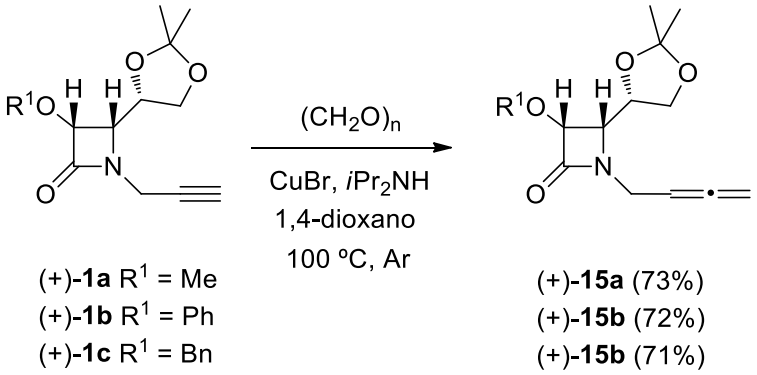
Cuando una cantidad catalítica de hidroquinona se añadió a las reacciones de formación de las mono- y bis-β-lactamas tricíclicas, se observó una considerable disminución de la velocidad de la reacción así como un descenso importante en el rendimiento de las reacciones, poniendo de manifiesto el probable mecanismo radicalario.

II.2.2. Reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en bis(alenos) β-lactámicos promovida por microondas

Una vez llevado a cabo el estudio de la reacción de cicloadición [2+2] en mono- y bis(aleninos) β-lactámicos decidimos ampliar nuestra investigación utilizando bis(alenos) β-lactámicos como materiales de partida.

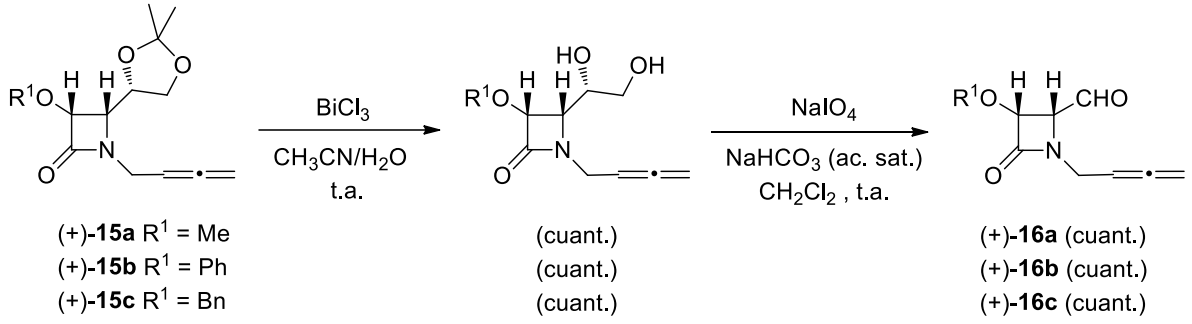
En primer lugar se sintetizaron de forma eficaz las acetónido β-lactamas **1** enantioméricamente puras tal y como se describió anteriormente.

A continuación, las alenil-β-lactamas **15** se prepararon por reacción de Crabbé con paraformaldehído en presencia de bromuro de cobre y diisopropilamina con un buen rendimiento (Esquema II.25).



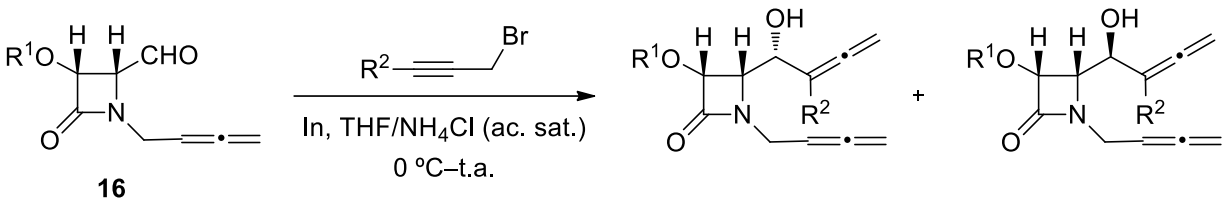
Esquema II.26

Una vez obtenidas las alenil-β-lactamas de partida, el siguiente paso fue la preparación de los aldehídos β-lactámicos **16** (Esquema II.27). En primer lugar se realizó la desprotección del grupo acetónido en presencia de tricloruro de bismuto (la formación del diol alénico no tiene lugar usando ácidos de Bronsted como *p*TSA debido a que el grupo aleno se descompone en estas condiciones de reacción). Los dioles β-lactámicos correspondientes se obtuvieron con rendimiento cuantitativo y se utilizaron en el siguiente paso de reacción sin purificación. A continuación, se prepararon los aldehídos β-lactámicos **16** con rendimiento cuantitativo, por ruptura oxidante del diol en presencia de peryodato sódico en un medio tamponado.



Esquema II.27

La formación de los alcoholes α-alénicos β-lactámicos **17** se ha llevado a cabo en condiciones de tipo Barbier por reacción de los 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **16** con el bromuro propargílico correspondiente en presencia de indio como promotor metálico y en un medio tetrahidrofurano/cloruro amónico acuoso saturado (Esquema II.28). Este proceso transcurre con total regioselectividad y buena diastereoselectividad, obteniendo los alcoholes α-alénicos **17** con rendimientos de moderados a buenos.



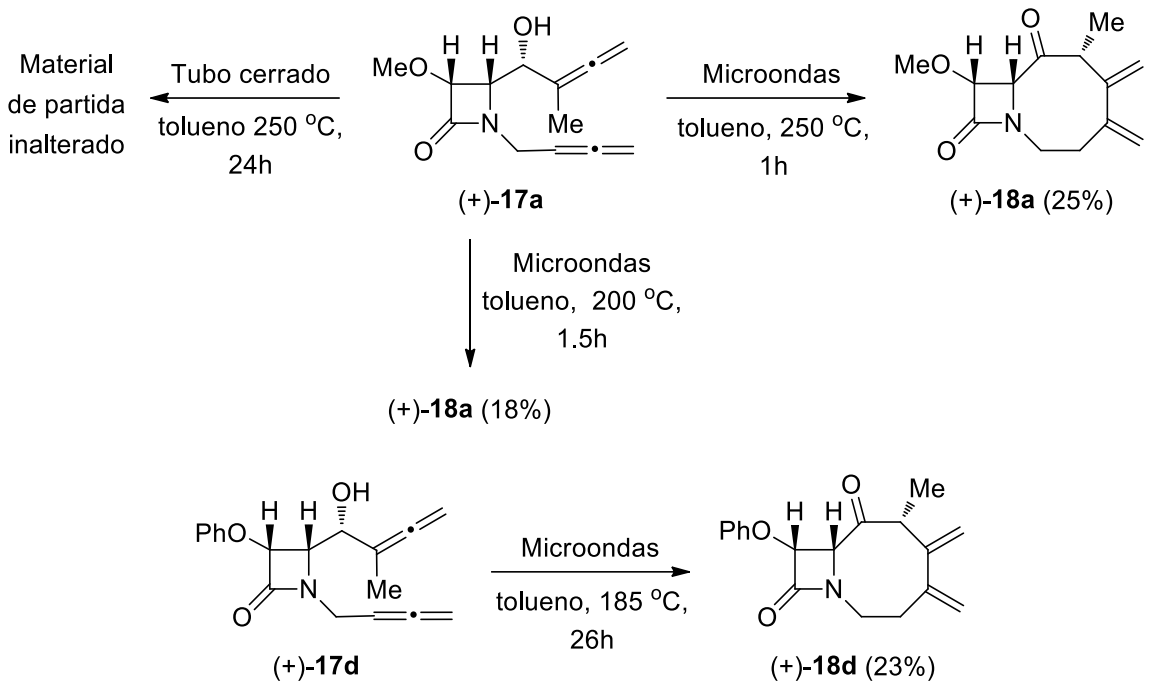
R^1 = Me, R^2 = Me	(+)-*sin*-**17a** (80%)	(+)-*anti*-**17a** (8%)
R^1 = Me, R^2 = Ph	(+)-*sin*-**17b** (68%)	
R^1 = Me, R^2 = PMP	(+)-*sin*-**17c** (42%)	(+)-*anti*-**17c** (16%)
R^1 = Ph, R^2 = Me	(+)-*sin*-**17d** (42%)	(+)-*anti*-**17d** (15%)
R^1 = Ph, R^2 = Ph	(+)-*sin*-**17e** (57%)	
R^1 = Ph, R^2 = PMP	(+)-*sin*-**17f** (48%)	
R^1 = Bn, R^2 = Me	(–)-*sin*-**17g** (72%)	(+)-*anti*-**17g** (15%)
R^1 = Bn, R^2 = Ph	(+)-*sin*-**17h** (56%)	

Esquema II.28

Afortunadamente, en los casos en que la diastereoselectividad no fue total, los diasterómeros *sin*-**17** y *anti*-**17** se separaron fácilmente por cromatografía flash.

La regioselectividad observada en la reacción de alenilación se explicaría siguiendo el curso de reacción propuesto en el Esquema II.17 que ha sido comentado anteriormente, mientras que la estereoquímica *sin*, que se asumió basándose en resultados previos en nuestro grupo de investigación,[59] se podría justificar según el modelo postulado en el Esquema II.18 ya explicado.

Una vez sintetizados los materiales de partida, se decidió estudiar el comportamiento del bis(aleno) **17a** en las condiciones térmicas utilizadas en el apartado anterior. Así, el tratamiento del compuesto **17a** en tolueno en tubo cerrado a 110 °C dio lugar a la recuperación del material de partida inalterado. Aumentos progresivos de la temperatura hasta 250 °C en tolueno en tubo cerrado tampoco permitió aislar ningún producto de reacción, recuperándose el material de partida inalterado en todos los casos ensayados. Afortunadamente, el tratamiento del bis(aleno) **17a** en tolueno en microondas a 200 °C dio lugar a un mezcla compleja de reacción donde se pudo aislar el producto bicíclico **18a** como un único regio- y diastereoisómero con un 18% de rendimiento. El aumento de la temperatura de reacción a 250 ºC y el empleo de gel de sílice desactivada durante su purificación cromatográfica permitió aumentar el rendimiento del producto final hasta el 25%. Cuando el sustrato **17d** se utilizó como precursor en la reacción se obtuvo la correspondiente azocinona **18d** con un 23%, aunque en este caso las mejores condiciones se obtuvieron cuando se expuso durante mucho tiempo el material de partida a 185 ºC en microondas (Esquema II.29).

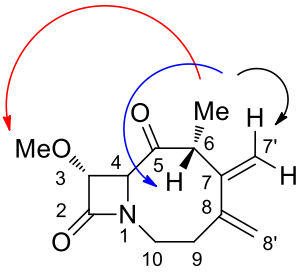


Esquema II.29

Es importante destacar que las estrategias sintéticas tradicionales que implican el cierre de anillo para dar ciclos de ocho eslabones están desfavorecidas en términos de entalpía y entropía.[62] Sin embargo, los compuestos **18** se aislaron con total regioselectividad y su estructura se pudo elucidar gracias a los experimentos de HMQC.

La estereoquímica del nuevo centro estereogénico formado en el carbono C6 de los productos **18** aislados se estableció por experimentos NOE. La irradiación en condiciones NOE del grupo metilo unido al carbono C6 (δ = 1.23 ppm) del producto **18a** produjo un aumento de intensidad en la señal a δ = 3.46 ppm correspondiente al grupo metoxilo unido al C3. Esto justificaría una estereoquímica *sin* entre el grupo metoxilo y el grupo metilo de la molécula (Figura II.1). Así mismo, se produjo un aumento en las señales correspondientes al hidrógeno unido al carbono C6 y al hidrógeno olefínico unido al carbono C7' respectivamente.

62 Para algunas revisiones ver: (a) C. Galli, L. Mandolini, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3117; (b) G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.

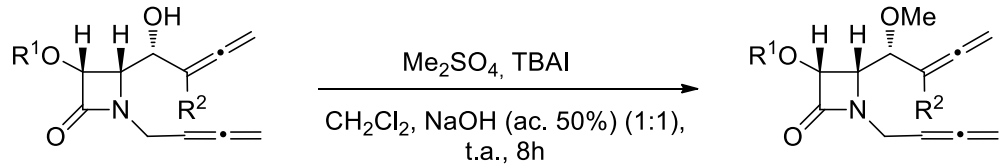


(+)-**18a**

Figura II.1

Probablemente, el grupo funcional cetona de los aductos **18** se forma a través de una tautomería ceto-enólica. Por tanto, con el fin de aumentar el rendimiento de los productos finales, decidimos proteger el grupo alcohol de los sustratos de partida evitando la posible tautomería ceto-enólica.

La metilación del alcohol α-alénico β-lactámico **17** en presencia de sulfato de dimetilo, utilizando una mezcla equimolar de CH_2Cl_2/NaOH ac. (50%) como disolvente y TBAI como agente de transferencia de fase, permitió aislar los productos **19** con buen rendimiento (Esquema II.30).

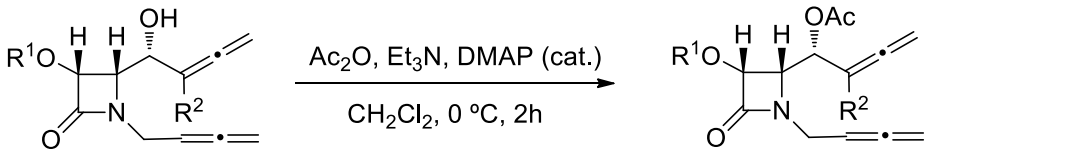


(+)-*sin*-**17a**
(+)-*sin*-**17b**
(+)-*sin*-**17c**
(+)-*sin*-**17d**
(+)-*sin*-**17e**
(+)-*sin*-**17f**
(–)-*sin*-**17g**
(+)-*sin*-**17h**

(+)-**19a** R^1 = Me, R^2 = Me (72%)
(+)-**19b** R^1 = Me, R^2 = Ph (61%)
(+)-**19c** R^1 = Me, R^2 = PMP (63%)
(+)-**19d** R^1 = Ph, R^2 = Me (66%)
(+)-**19e** R^1 = Ph, R^2 = Ph (59%)
(+)-**19f** R^1 = Ph, R^2 = PMP (64%)
(–)-**19g** R^1 = Bn, R^2 = Me (80%)
(+)-**19h** R^1 = Bn, R^2 = Ph, (54%)

Esquema II.30

Así mismo, la protección de los bis(alenos) **17** con anhídrido acético en diclorometano utilizando Et_3N como base y cantidades catalíticas de DMAP dio lugar a los correspondientes sustratos acetilados **20** (Esquema II.31).

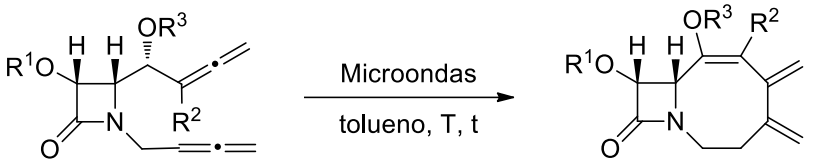


(+)-*sin*-**17a**
(+)-*sin*-**17b**
(+)-*sin*-**17c**

(+)-**20a** R^1 = Me, R^2 = Me (64%)
(+)-**20b** R^1 = Me, R^2 = Ph (74%)
(+)-**20c** R^1 = Me, R^2 = PMP (68%)

Esquema II.31

Finalmente, el tratamiento de los bis(alenos) protegidos **19** y **20** en microondas en tolueno, en las condiciones ya mencionadas, dio lugar a las correspondientes β-lactamas bicíclicas **21** con total regioselectividad y rendimientos moderados (Esquema II.32).



(+)-**19a** R^1 = Me, R^2 = Me, R^3 = Me
(+)-**19b** R^1 = Me, R^2 = Ph, R^3 = Me
(+)-**19c** R^1 = Me, R^2 = PMP, R^3 = Me
(+)-**19d** R^1 = Ph, R^2 = Me, R^3 = Me
(+)-**19e** R^1 = Ph, R^2 = Ph, R^3 = Me
(+)-**19f** R^1 = Ph, R^2 = PMP, R^3 = Me
(–)-**19g** R^1 = Bn, R^2 = Me, R^3 = Me
(+)-**19h** R^1 = Bn, R^2 = Ph, R^3 = Me
(+)-**20a** R^1 = Me, R^2 = Me, R^3 = Ac
(+)-**20b** R^1 = Me, R^2 = Ph, R^3 = Ac
(+)-**20c** R^1 = Me, R^2 = PMP, R^3 = Ac

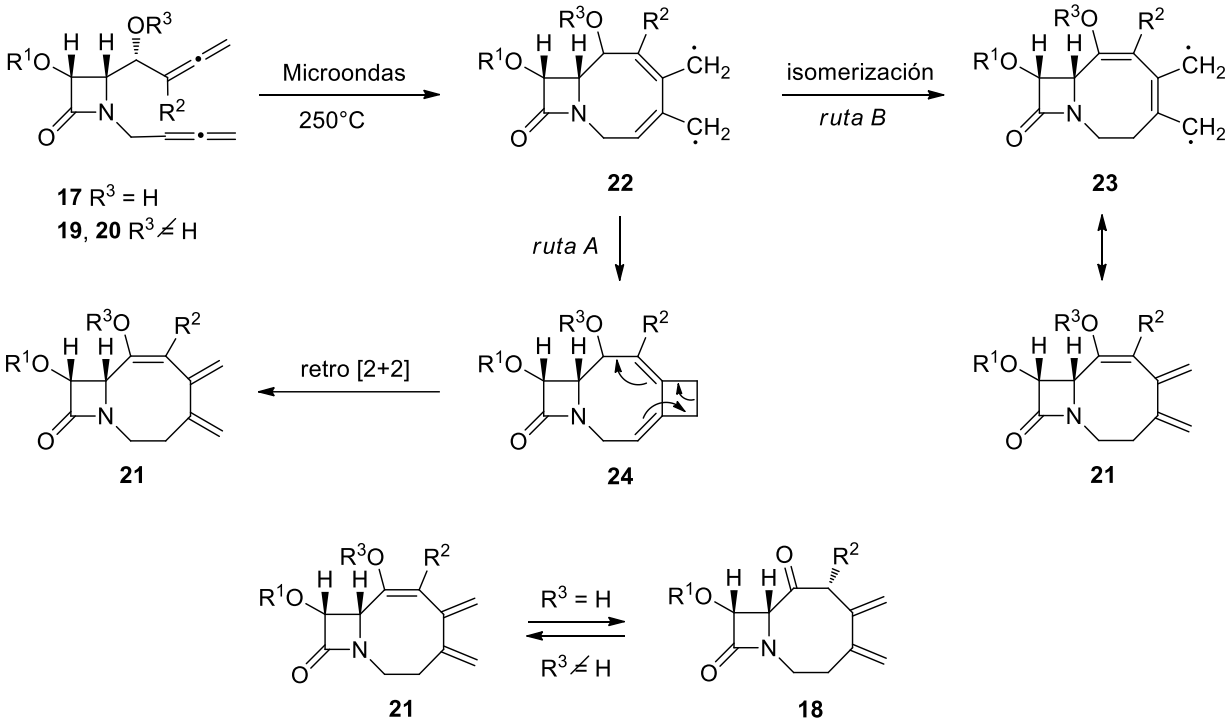
(–)-**21a** (60%, 250 ºC, 0.5h)
(–)-**21b** (50%, 200 ºC, 1h)
(+)-**21c** (45%, 200 ºC, 1h)
(–)-**21d** (50%, 225 ºC, 1h)
(–)-**21e** (61%, 200 ºC, 1h)
(–)-**21f** (47%, 175 ºC, 1h)
(–)-**21g** (54%, 225 ºC, 1h)
(–)-**21h** (52%, 185 ºC, 3h)
(–)-**21i** (58%, 200 ºC, 2h)
(–)-**21j** (48%, 200 ºC, 1.5h)
(–)-**21k**(42%, 200 ºC, 1h)

Esquema II.32

El curso de reacción que explicaría la síntesis regioselectiva de las β-lactamas bicíclicas **18** y **21** se encuentra recogido en el Esquema II.33 e involucraría la formación de los intermedios biradicalarios **22** y **23**. Estos intermedios biradicalarios podrían experimentar dos caminos de reacción. En primer lugar, se formaría el intermedio biradicalario alílico **22**, por reacción entre los carbonos sp de ambas agrupaciones alénicas que por isomerización daría lugar al intermedio **23**.

Los intermedios biradicalarios **22** y **23** podrían evolucionar por dos caminos diferentes. La *ruta A*, explicaría la formación de la β-lactama tricíclica **24** por cierre de anillo del biradical **22**. El compuesto **24** inicialmente formado experimentaría una retrocicloadición [2+2] en el anillo de ciclobutano para dar las β-lactamas **21**. La *ruta B*, tendría lugar a través del intermedio **23** para dar lugar al producto final **21**. La formación de

los compuestos **18** o **21** depende de la naturaleza del grupo R^3, ya que se establecería una tautomería ceto-enólica cuando el sustituyente R^3 es H, desplazándose dicho equilibrio hacia el producto final **18**.



Esquema II.33

El mecanismo propuesto está apoyado por cálculos DFT (Figura II.2) y por resultados experimentales. Por ejemplo, la disminución de la velocidad de la reacción y del rendimiento del producto final cuando se añaden cantidades catalíticas de hidroquinona a la reacción, es indicativo de un proceso radicalario.

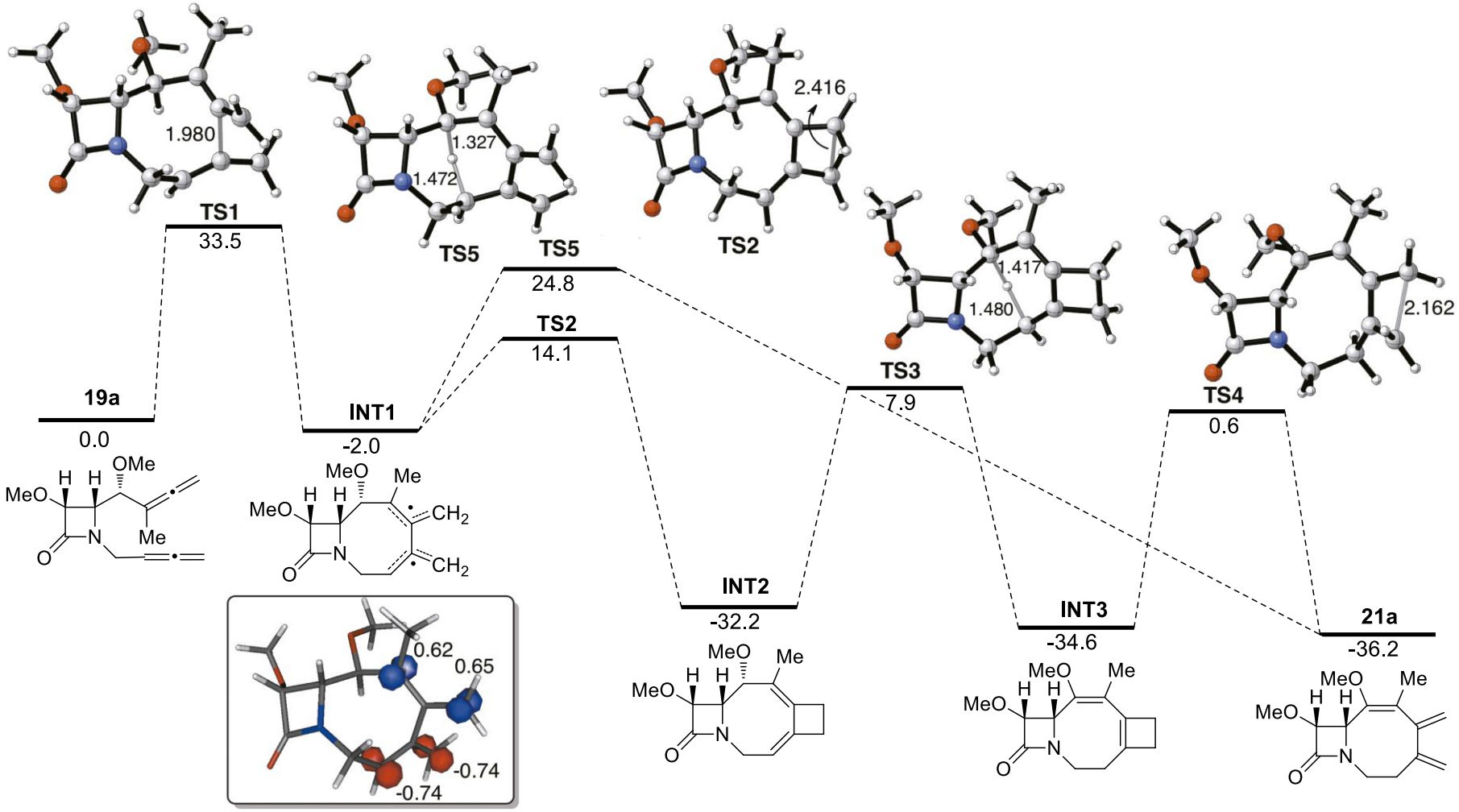

1.980
TS1
33.5
19a
0.0
1.327
1.472
TS5
TS5
24.8
TS2
14.1
2.416
TS2
INT1
-2.0
1.417
1.480
TS3
7.9
2.162
TS4
0.6
INT2
-32.2
INT3
-34.6
21a
-36.2
0.62
0.65
-0.74
-0.74
MeO
OMe
H
Me
N
O
CH2

Figura II.2

Los cálculos DFT se han llevado a cabo para obtener más información sobre el mecanismo de reacción. El perfil de reacción que se representa en la Figura II.2 se ha realizado utilizando como sustrato modelo el compuesto **19a**. En dicho perfil se muestran las energías relativas correspondientes (correcciones energéticas incluidas para el punto cero vibracional) calculadas en tolueno como disolvente utilizando como base de cálculo el nivel PCM(tolueno)-M06-2X/6-311+G *//B3LYP/6-31+G*.

El proceso comienza con una reacción de cicloadición [2+2] dando lugar al intermedio diradical dialílico **INT1** de manera exotérmica (ΔE_R = –2.0 kcal/mol). Esta especie se forma a través del estado de transición **TS1**, que está asociado con la formación del enlace C–C entre los átomos de carbono centrales de ambos alenos con una barrera de activación calculada de 33.5 kcal/mol. Esta barrera relativamente alta está de acuerdo con las fuertes condiciones de reacción utilizadas para la síntesis de las azocin-β-lactamas bicíclicas. La naturaleza del diradical dialílico del **INT1** se confirma por las densidades de espín calculadas, que reflejan claramente la deslocalización de ambos electrones no apareados en los átomos de carbono distante y próximo del aleno precursor (véase el recuadro en la Figura II.2).

El cierre de anillo del diradical para dar el intermedio tricíclico **INT2** es un proceso altamente exotérmico (ΔE_R = –30.2 kcal/mol) que transcurre a través de **TS2**. Este punto de silla está asociado con la formación del nuevo enlace C–C para dar el ciclobutano (barrera de activación calculada de 16.1 kcal/mol). Una vez **INT2** se ha formado, se produce una migración 1,5 del átomo de hidrógeno, formando así la especie **INT3**, que es 2.4 kcal/mol más estable que su isómero **INT2**. Esta migración se produce a través del **TS3** con una barrera energética calculada considerable (40.1 kcal/mol). Por último, la apertura del anillo de ciclobutano proporcionaría el producto de reacción **21a** a través del estado de transición **TS4** (barrera de activación calculada de 35.2 kcal/mol).

En vista de las barreras de activación relativamente altas, calculadas para los pasos que involucran **TS3** y **TS4** (40.1 y 35.2 kcal/mol, respectivamente), la hipótesis de que una vía de reacción alternativa pueda ser competitiva en la transformación de **19a** en **21a** es factible. De hecho, los cálculos DFT han sido capaces de localizar un estado de transición (**TS5**) en la superficie de energía potencial, que conectaría directamente el intermedio diradical inicial formado **INT1** con el producto de reacción final **21a**. Este punto de silla está asociado con la migración 1,5 del átomo de hidrógeno descrita anteriormente (que implica **TS3**) pero que se produce con una barrera de activación menor ($\Delta E^{\ddagger}$ = 26.8 kcal/mol). Por lo tanto, la conversión de los bis (alenos) en las azocin-β-lactamas bicíclicas se podría producir a través de la formación de un intermedio diradical dialílico inicial que

evolucionaría al producto final a través de múltiples pasos de reacción ó, alternativamente, a través de una migración de hidrógeno 1,5-H directa. Dado que las condiciones de reacción utilizadas experimentalmente son muy fuertes, las dos vías de reacción parecen ser viables y competitivas.

II.3. PARTE EXPERIMENTAL

II.3.1. Disolventes, reactivos y técnicas generales

Disolventes

Los disolventes fueron suministrados por casas comerciales y se utilizaron directamente. El THF, el éter etílico y el cloruro de metileno se obtuvieron directamente de un aparato Innovative Technology Pure Solvent (PS-MD-3). Todos los disolventes se secaron antes de su utilización en las reacciones en atmósfera inerte.

Técnicas generales

Las reacciones sensibles al aire se realizaron en atmósfera de argón utilizando técnicas de Schlenk estándar. Las reacciones a alta temperatura se llevaron a cabo en tubo cerrado utilizando un bloque de aluminio para su calefacción o en un reactor de microondas Anton Paar Monowave 300. La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 230-400 mesh, y como eluyente el indicado en cada caso. El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (cromatofolios de gel de sílice Merck-Kiesegel 60F-254), detectándolos a la luz UV (λ= 254 nm) y, según los casos, por revelado con disolución de ácido fosfomolíbdico al 5% en etanol,[63] disolución acuosa de $KMnO_4$,[64] o disolución etanólica de vainillina.[65]

Reactivos orgánicos

Los reactivos se adquirieron de casas comerciales y se utilizaron sin purificación previa excepto los indicados, que se prepararon siguiendo métodos descritos en la bibliografía.

II.3.2. Técnicas analíticas y espectroscópicas

- *Puntos de fusión:* Se determinaron en tubo capilar, en un aparato Stuart Melting Point SMP30.

- *Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear*: Los espectros de ^{1}H-RMN se han realizado en el CAI de RMN de la UCM con aparatos Bruker Avance-DPX 300 (300 MHz), Bruker AMX-500 (500MHz) y Bruker Avance-III 700 (700 MHz), utilizando como referencia interna la señal del disolvente deuterado presente en cada caso: $CDCl_3$ (7.27 ppm), $(CD_3)_2CO$ (2.05 ppm), C_6D_6 (7.16 ppm), CD_3CN (1.94 ppm) y $(CD_3)_2SO$ (2.50 ppm). Los espectros de carbono (^{13}C-RMN) se realizaron en los mismos aparatos, utilizando como referencia la señal del disolvente deuterado utilizado en cada caso: $CDCl_3$ (77.0 ppm), $(CD_3)_2CO$ (29.8 ppm), C_6D_6 (128.0 ppm), CD_3CN (1.3 ppm) y $(CD_3)_2SO$ (39.5 ppm). En ambos casos, los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (δ) y las constantes

63 Procedimiento: Se disuelven 10 g de ácido fosfomolíbdico hidratado en 200 ml de etanol.

64 Procedimiento: Se disuelven 20 g de K_2CO_3, 2 g de $KMnO_4$ y 5 ml de NaOH al 5% en 300 ml de H_2O.

65 Procedimiento: Se disuelven 2 g de vainillina en 150 ml de etanol y 10 ml de H_2SO_4 cc.

de acoplamiento en Hz. Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente a no ser que se indique lo contrario. En el listado de los espectros de ^{1}H-RMN se usaron las siguientes abreviaturas para las multiplicidades: s: singlete; d: doblete; t: triplete; q: cuadruplete; p: quintuplete; dd: doblete de dobletes; dt: doblete de tripletes; dq: doblete de cuadrupletes; ddd: doblete de doblete de doblete; ddt: doblete de doblete de tripletes; td: triplete de dobletes; qd: cuadruplete de dobletes; m: multiplete.

- *Espectroscopia IR:* Los espectros de IR se realizaron en un aparato Perkin-Elmer 781. Se indican las bandas características en cm^{-1}.

- *Rotación óptica:* Las medidas del poder rotatorio se realizaron en un polarímetro Perkin-Elmer 241, a temperatura ambiente, en la banda D del Na (λ = 589 nm). La concentración se expresa en g/100 ml y se indica entre paréntesis en cada caso, seguido del disolvente utilizado.

- *Espectrometría de masas*: Los espectros de masas, por impacto electrónico (IE), o electroespray (ES), han sido realizados en el CENQUIOR (CSIC), utilizando un equipo AGILENT 6520 Accurate Mass QTOF LC/MS.

- *Difracción de Rayos X:* Los datos cristalográficos de Rayos X han sido obtenidos en el CAI de difracción de Rayos X de la UCM usando un difractómetro de monocristal Bruker Smart CCD (detector de área) utilizando la radiación Kα del molibdeno (λ=0.71073 Å). Los datos se recogieron en un hemisferio del espacio recíproco por combinación de tres grupos de exposiciones. Cada exposición de 20s cubre 0.3 en ω. Los parámetros de celda fueron determinados y refinados por un ajuste de mínimos cuadrados de todas las reflexiones. La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó por procedimientos de "full-matrix least-square" en F2 (SHELXL-97).[66] Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno se incluyeron en sus posiciones calculadas y se refinaron posicionados en sus átomos de carbono respectivos.

II.3.3. Síntesis de las β-lactamas de partida

Las β-lactamas **1** se prepararon según procedimientos descritos en la literatura tal y como se comentó en el Apartado II.2.1[58]

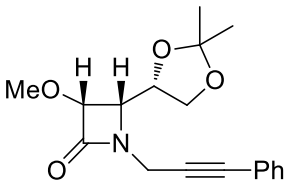
II.3.3.1. Síntesis de las β-lactamas 2a–e por reacción de acoplamiento de Sonogashira

Sobre una disolución de la correspondiente β-lactama **1** (1 mmol) y el yodoareno adecuado (1 mmol) en DMSO (0.8 mL), a temperatura ambiente y en atmósfera de argón, se añadieron secuencialmente $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.01 mmol), CuI (0.02 mmol) y trietilamina (0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC hasta la desaparición del material de partida

66 G. M. Sheldrick, 'SHELX97, Program for Refinement of Crystal Structure', University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997

(c.c.f.). Finalizada la reacción se añadió agua (5 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anh., se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

β-lactama (+)-2a



A partir de 261 mg (1.09 mmol) de (+)-**1a** se obtuvieron 235 mg (68%) del compuesto (+)-**2a** como un sólido amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

P.f.: 83–85 ºC

$[\alpha]_D$ = + 14.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

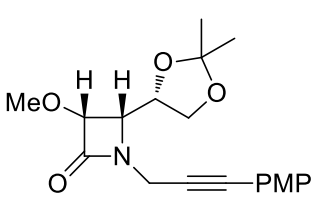
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.33 (m, 2H, Ph), 7.23 (m, 3H, Ph), 4.54 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, NC*H*H), 4.03 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, NCH*H*), 4.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.28 (ddd, *J* = 11.5, 6.6, 4.9 Hz, 1H, H4), 4.05 (dd, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 1H, OCH), 3.80 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, OC*H*H), 3.65 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.28 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 166.7 (NC=O), 131.6 (2xCH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.2 (2xCH Ar), 122.4 (C Ar), 109.6 (OCO), 83.8 (C), 83.1 (CH), 82.2 (C), 76.7 (CH), 66.6 (OCH_2), 59.2 (OCH_3), 59.1 (CH), 31.2 (NCH_2), 26.9 (CH_3), 25.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1745 (C=O), 2225.

MS (ES): *m/z* (%): 316 (100) $[M+H]^+$.

β-lactama (+)-2b



A partir de 1.09 g (4.53 mmol) de (+)-**1a** se obtuvieron 1.18 g (76%) del compuesto (+)-**2b** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

P.f.: 85–87 ºC

$[\alpha]_D$ = + 16.1 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

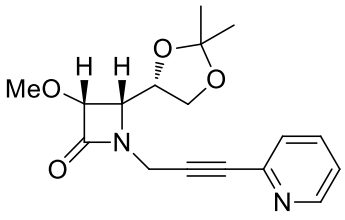
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 4.58 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, NC*H*H), 4.07 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, NCH*H*), 4.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.33 (m, 1H, H4), 4.11 (dd, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 1H, OCH), 3.86 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, OC*H*H), 3.71 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.7 (NC=O), 159.6 (C Ar), 133.1 (2xCH Ar), 114.5 (C Ar), 113.8 (2xCH Ar), 109.6 (OCO), 83.7 (C), 83.0 (CH), 80.7 (C), 76.7 (CH), 66.6 (OCH_2), 59.1 (CH, OCH_3), 55.2 (CH_3), 31.3 (NCH_2), 26.9 (CH_3), 25.1 (CH_3)

IR ($CHCl_3$) 1746 (C=O), 2227.

MS (ES): *m/z* (%) 346 (100) $[M+H]^+$.

β-lactama (+)-2c



A partir de 1.01 g (4.18 mmol) de (+)-**1a** se obtuvieron 760 mg (57%) del compuesto (+)-**2c** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

P.f.: 97–98 ºC

$[\alpha]_D$ = + 28.1 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

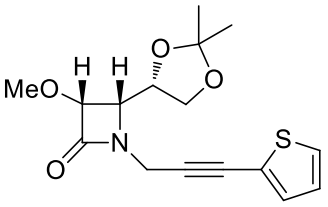
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 8.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH Ar), 7.62 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, CH Ar), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH Ar), 7.21 (ddd, *J* = 7.7, 4.9, 1.1 Hz, 1H, CH Ar), 4.61 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, NC*H*H), 4.12 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, NCH*H*), 4.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H3), 4.31 (m, 1H, H4), 4.09 (dd, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 1H, OCH), 3.87 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, OC*H*H), 3.67 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.7 (NC=O), 149.9 (CH Ar), 142.6 (C Ar), 136.1 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 123.0 (CH Ar), 109.7 (OCO), 83.2 (C), 82.6 (CH), 76.7 (CH), 66.6 (OCH_2), 59.5 (CH), 59.2 (OCH_3), 31.1 (NCH_2), 26.9 (CH_3), 25.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1748 (C=O), 2229.

MS (ES): *m/z* (%) 317 (100) $[M+H]^+$.

β-lactama (+)-2d



A partir de 250 mg (1.05 mmol) de (+)-**1a** se obtuvieron 266 mg (79%) del compuesto (+)-**2d** como un sólido anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

P.f.: 122–124 ºC

$[\alpha]_D$ = + 12.5 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

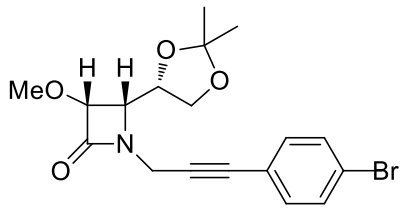
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.15 (dd, *J* = 3.7, 1.0 Hz, 1H, CH Ar), 6.92 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H, CH Ar), 4.58 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, NC*H*H), 4.09 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.30 (m, 1H, H4), 4.10 (m, 1H, OCH), 3.82 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H, OC*H*H), 3.68 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H, OCH*H*), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.6 (NC=O), 132.2 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 122.3 (C Ar), 109.6 (OCO), 86.2 (C), 83.0 (C), 77.1 (CH), 76.6 (CH), 66.5 (OCH_2), 59.2 (CH), 59.1 (OCH_3), 31.3 (NCH_2), 26.9 (CH_3), 25.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1744 (C=O), 2230.

MS (ES): *m/z* (%) 322 (100) $[M+H]^+$.

β-lactama (+)-2e



A partir de 892 mg (3.69 mmol) de (+)-**1a** se obtuvieron 1.07 g (74%) del compuesto (+)-**2e** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

P.f.: 70–72 ºC

$[\alpha]_D$ = + 100.8 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH Ar), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH Ar), 4.58 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, NC*H*H), 4.10 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, NCH*H*), 4.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.35 (ddd, *J* = 11.5, 6.4, 4.9 Hz, 1H, CH), 4.13 (dd, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 1H, H4), 3.85 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, OC*H*H), 3.72 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 166.8 (NC=O), 133.1 (CH Ar), 131.6 (CH Ar), 122.8 (C Ar), 121.4 (C Ar), 109.7 (OCO), 83.6 (CH), 83.2 (C), 82.8 (C), 76.7 (CH), 66.7 (OCH_2), 59.4 (OCH_3), 59.2 (CH), 31.3 (CH_2), 27.0 (CH_3), 25.2 (CH_3).

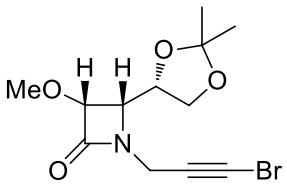
IR ($CHCl_3$): 1743 (C=O), 2230.

MS (ES): *m/z* (%): 395 (100) $[M+2]^+$, 393 (98) $[M]^+$.

II.3.3.2. Síntesis de las bromoalquinil-β-lactamas 3

Sobre una disolución de la correspondiente β-lactama **1** (1 mmol) en acetona (6.8 mL) se añadió la NBS (1.2 mmol) y el acetato de plata (0.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). El crudo de reacción se filtró sobre una capa de Celita (lavándolo con AcOEt). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anh., y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Bromoalquinil-β-lactama (+)-3a



A partir de 219 mg (0.91 mmol) de (+)-**1a** se obtuvieron 252 mg (87%) del compuesto (+)-**3a** como un aceite amarillento por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$ = + 28.2 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

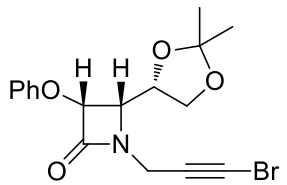
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 4.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.38 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, NC*H*H), 3.92 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, NCH*H*), 4.30 (m, 1H, H4), 4.11 (dd, *J* = 8.8, 6.5 Hz, 1H, OCH), 3.80 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, OC*H*H), 3.70 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 166.7 (NC=O), 109.7 (OCO), 83.1 (CH), 76.6 (CH), 73.3 (C), 66.7 (OCH_2), 59.5 (CH), 59.2 (OCH_3), 43.7 (C), 31.5 (NCH_2), 26.9 (CH_3), 25.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1742 (C=O), 2220.

MS (ES): *m/z* (%): 319 (98) $[M+2]^+$, 317 (100) $[M]^+$.

Bromoalquinil-β-lactama (+)-3b



A partir de 621 mg (2.06 mmol) de (+)-**1b** se obtuvieron 587 mg (75%) del compuesto (+)-**3b** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1).

P.f.: 90–92 ºC

$[\alpha]_D$ = + 70.5 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

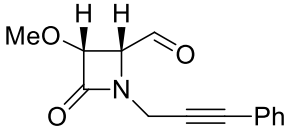
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.30 (m, 2H, Ph), 7.05 (m, 3H, Ph), 5.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.47 (m, 1H, H4), 4.46 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, NC*H*H) 3.99 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, NCH*H*), 4.14 (dd, *J* = 9.0, 6.3 Hz, 1H, OCH), 4.01 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H, OC*H*H), 3.74 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, OCH*H*), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	165.1 (NC=O), 157.2 (C Ar), 129.7 (2xCH Ar), 122.6 (CH Ar), 115.6 (2xCH Ar), 109.9 (OCO), 80.1 (CH), 76.7 (CH), 73.1 (C), 66.7 (OCH_2), 59.5 (CH), 44.1 (C), 31.9 (NCH_2), 26.9 (CH_3), 25.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1745 (C=O), 2222.
MS (ES): *m/z* (%)	381 (98) $[M+2]^+$, 379 (100) $[M]^+$.

II.3.4. Síntesis de los aldehídos β-lactámicos 4

Sobre una disolución de las β-lactamas **1**, **2** ó **3a** (1mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (6.4 mL) y agua (6.4 mL) se añadió ácido *p*-toluensulfónico (1.2 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. Finalizada la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó bicarbonato sódico sólido hasta pH neutro. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El diol β-lactámico resultante (1 mmol) se diluyó en diclorometano (3.3 mL), se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0.1 mL), y peryodato sódico (2 mmol) lentamente, evitando que la temperatura superase los 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.). Finalizada la reacción, se decantó la mezcla de reacción y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La fase orgánica se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Estos compuestos se obtuvieron espectroscópicamente puros y no necesitaron purificación posterior.

Aldehído β-lactámico (+)-4c



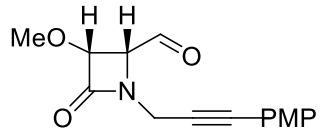
A partir de 120 mg (0.38 mmol) de (+)-**2a** se obtuvieron 100 mg (76%) del compuesto (+)-**4c** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = + 24.7 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	9.74 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, HC=O), 7.31 (m, 2H, Ph), 7.24 (m, 3H, Ph), 4.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.35 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, NC*H*H, NCH*H*), 4.29 (dd, *J* = 5.1, 3.1 Hz, 1H, H4), 3.44 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.7 (HC=O), 165.3 (NC=O), 131.6 (2xCH Ar), 128.9 (CH Ar), 128.3 (2xCH Ar), 121.6 (C Ar), 85.9 (CH), 85.5 (C), 80.7 (C), 63.4 (CH), 59.3 (OCH_3), 31.9 (NCH_2).
IR ($CHCl_3$)	1745 (C=O), 1730 (C=O), 2229.

MS (ES): *m/z* (%) 244 (100) $[M+H]^+$.

Aldehído β-lactámico (+)-4d



A partir de 1.05 g (3.73 mmol) de (+)-**2b** se obtuvieron 650 mg (64%) del compuesto (+)-**4d** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = + 11.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

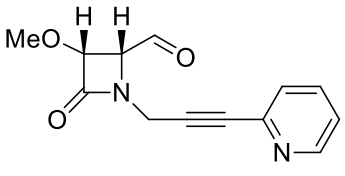
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 9.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, HC=O), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMP), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMP), 4.77 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, NC*H*H, NCH*H*), 4.33 (dd, *J* = 5.1, 3.0 Hz, 1H, H4), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 198.7 (HC=O), 165.2 (NC=O), 159.9 (C Ar), 132.9 (2xCH Ar), 113.8 (2xCH Ar), 85.7 (CH), 85.4 (C), 79.4 (C), 63.3 (CH), 59.1 (OCH_3), 55.1 (OCH_3), 31.8 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 1747 (C=O), 1732 (C=O), 2227.

MS (ES): *m/z* (%) 274 (100) $[M+H]^+$.

Aldehído β-lactámico (–)-4e



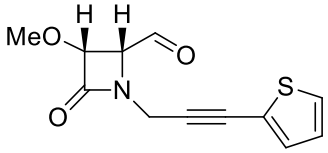
A partir de 900 mg (2.84 mmol) de (+)-**2c** se obtuvieron 319 mg (58%) del compuesto (–)-**4e** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = – 0.5 (*c* 1.8, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 9.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, HC=O), 8.54 (m, 1H, CH Ar), 7.45 (m, 3H, CH Ar), 4.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.52 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, NC*H*H), 4.37 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, NCH*H*), 4.46 (dd, *J* = 5.2, 2.5 Hz, 1H, H4), 3.49 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.2 (HC=O), 165.2 (NC=O), 149.9 (C Ar), 136.3 (CH Ar), 131.9 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 123.4 (CH), 86.0 (CH), 80.9 (C), 63.3 (CH), 59.2 (OCH_3), 31.6 (NCH_2).
IR ($CHCl_3$)	1744 (C=O), 1734 (C=O), 2230.
MS (ES): *m/z* (%)	245 (100) $[M+H]^+$.

Aldehído β-lactámico (+)-4f

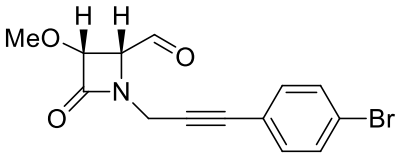


A partir de 140 mg (0.49 mmol) de (+)-**2d** se obtuvieron 80 mg (65%) del compuesto (+)-**4f** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = + 21.6 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	9.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, HC=O), 7.27 (dd, *J* = 5.2, 1.1 Hz, 1H, CH Ar), 7.19 (dd, *J* = 3.6, 1.1 Hz, 1H, CH Ar), 6.96 (dd, *J* = 3.7, 5.1 Hz, 1H, CH Ar), 4.81 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.43 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H, NC*H*H, NCH*H*), 4.37 (dd, *J* = 5.2, 3.0 Hz, 1H, H4), 3.51 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.4 (HC=O), 165.2 (NC=O), 132.8 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 126.9 (CH Ar), 121.4 (C Ar), 85.9 (CH), 84.8 (C), 78.8 (C), 63.3 (CH), 59.2 (OCH_3), 32.0 (NCH_2).
IR ($CHCl_3$)	1744 (C=O), 1728 (C=O), 2226.
MS (ES): *m/z* (%)	250 (100) $[M+H]^+$.

Aldehído β-lactámico (+)-4g



A partir de 1.07 g (2.71 mmol) de (+)-**2e** se obtuvieron 709 mg (77%) del compuesto (+)-**4g** como un sólido marrón.

P.f.: 110–112 ºC

$[\alpha]_D$ = + 54.9 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

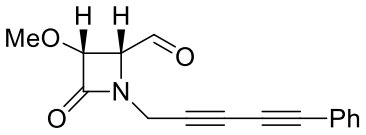
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 9.79 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, HC=O), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH Ar), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH Ar), 4.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, NC*H*H, NCH*H*), 4.35 (dd, *J* = 5.2, 3.0 Hz, 1H, H4), 3.52 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 198.6 (HC=O), 165.3 (NC=O), 133.1 (2xCH Ar), 131.7 (2xCH Ar), 123.3 (C Ar), 120.5 (C Ar), 85.9 (CH), 84.5 (C), 82.0 (C), 63.4 (CH), 59.3 (OCH_3), 31.9 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 1744 (C=O), 1728 (C=O), 2226.

MS (ES): *m/z* (%) 324 (97) $[M+H+2]^+$, 322 (100) $[M+H]^+$.

Aldehído β-lactámico (+)-4h



A partir de 141 mg (0.41 mmol) de (+)-**2f** se obtuvieron 90 mg (73%) del compuesto (+)-**4h** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = + 7.2 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

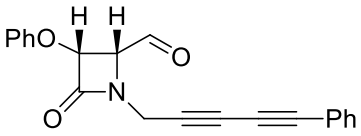
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 9.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, HC=O), 7.41 (m, 2H, Ph), 7.28 (m, 3H, Ph), 4.77 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.38 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, NC*H*H), 4.22 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.35 (dd, *J* = 5.1, 2.3 Hz, 1H, H4), 3.45 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 197.9 (HC=O), 165.1 (NC=O), 132.6 (2xCH Ar), 129.6 (CH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 120.8 (C Ar), 86.1 (CH), 78.2 (C), 74.2 (C), 72.7 (C), 70.0 (C), 63.2 (CH), 59.3 (OCH_3), 31.9 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 1746 (C=O), 1733 (C=O), 2228.

MS (ES): *m/z* (%) 268 (100) $[M+H]^+$.

Aldehído β-lactámico (+)-4i



A partir de 710 mg (1.77 mmol) de (+)-**2g** se obtuvieron 486 mg (83%) del compuesto (+)-**4i** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = + 3.6 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 9.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, HC=O), 7.51 (m, 2H, Ph), 7.32 (m, 4H, Ph), 7.06 (m, 4H, Ph), 5.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.65 (dd, *J* = 5.1, 1.9 Hz, 1H, H4), 4.57 (d, *J* = 18.5 Hz,1H, NC*H*H), 4.32 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, NCH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 196.5 (HC=O), 163.7 (NC=O), 156.8 (C Ar), 132.7 (2xCH Ar), 129.8 (CH Ar), 129.6 (2xCH Ar), 128.5 (2xCH Ar), 123.1 (CH Ar), 120.9 (C Ar), 115.5 (2xCH Ar), 82.6 (CH), 74.0 (C), 70.3 (C), 63.1 (CH), 32.2 (NCH_2).

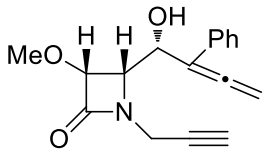
IR ($CHCl_3$): 1747 (C=O), 1730 (C=O), 2225.

MS (ES): *m/z* (%): 330 (100) $[M+H]^+$.

II.3.5. Síntesis de los aleninos β-lactámicos 5

Sobre una suspensión del correspondiente aldehído β-lactámico (1 mmol) en una mezla de tetrahidrofurano (2 mL) y cloruro amónico (10 mL) se añadieron indio (6 mmol) y el bromuro propargílico corrrespondiente (3 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas con agitación. Una vez completada la reacción (c.c.f.), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), lavando la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro sódico (5 mL) y secándola con sulfato magnésico anhidro. La fase orgánica se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Alenino (+)-5a



A partir de 53 mg (0.32 mmol) de (+)-**4a** se obtuvieron 54 mg (60%) del compuesto (+)-**5a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = + 66.6 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

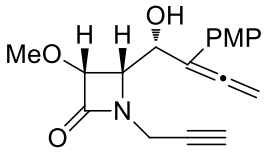
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.47 (m, 2H, Ph), 7.33 (m, 3H, Ph), 5.30 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.96 (m, 1H, C*H*OH), 4.49 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 4.39 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H, NC*H*H), 3.98 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H, NCH*H*), 4.16 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, H4), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 2.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH), 2.23 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.6 (C=*C*=C), 166.9 (NC=O), 133.9 (C Ar), 128.7 (2xCH Ar), 127.4 (CH Ar), 126.8 (2xCH Ar), 106.9 (*C*=C=C), 83.8 (CH), 80.7 (C=C=*C*H_2), 77.3 (C), 72.5 (C), 68.7 (CH), 59.7 (OCH_3), 31.0 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3422 (OH), 2990, 2120, 1942 (C=C=CH_2), 1745 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%) 284 (100) $[M+H]^+$, 283 (11) $[M]^+$.

Alenino (+)-5b



A partir de 500 mg (3.00 mmol) de (+)-**4a** se obtuvieron 683 mg (73%) del compuesto (+)-**5b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = + 62.8 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

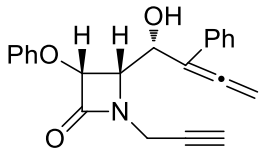
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 5.28 (qd, *J* = 11.9, 2.5 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.91 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3), 4.39 (dd, *J* = 17.5, 2.5 Hz, 1H, NC*H*H), 3.98 (dd, *J* = 17.5, 2.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.14 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H4), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 2.40 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH), 2.22 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.3 (C=*C*=C), 167.0 (NC=O), 159.1 (C Ar), 128.0 (2xCH Ar), 114.1 (2xCH Ar), 106.4 (*C*=C=C), 83.8 (CH), 83.2 (CH), 80.6 (C=C=*C*H_2), 72.5 (C), 68.8 (CH), 59.8 (OCH_3), 59.7 (OCH_3), 55.3 (CH), 31.0 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3423 (OH), 2994, 2122, 1941 (C=C=CH_2), 1742 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%) 314 (100) $[M+H]^+$, 313 (15) $[M]^+$.

Alenino (+)-5c



A partir de 164 mg (0.72 mmol) de (+)-**4b** se obtuvieron 120 mg (48%) del compuesto (+)-**5c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$ = + 188.4 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

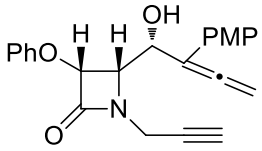
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.26 (m, 7H, Ph), 6.97 (m, 3H, Ph), 5.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 5.17 (m, 3H, C=C=CH_2, C*H*OH), 4.44 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H, NC*H*H), 4.10 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H, NCH*H*), 4.33 (dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H, H4), 2.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 2.30 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, C≡CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 207.9 (C=*C*=C), 165.7 (NC=O), 157.5 (C Ar), 133.9 (C Ar), 129.4 (2xCH Ar), 128.6 (CH Ar), 127.4 (2xCH Ar), 126.8 (2xCH Ar), 122.4 (CH Ar), 115.9 (2xCH Ar), 106.7 (*C*=C=C), 80.7 (C=C=*C*H_2), 80.6 (CH), 77.1 (C≡*C*H), 72.7 (C), 69.8 (CH), 60.0 (CH), 31.3 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$): 3425 (OH), 2992, 2124, 1944 (C=C=CH_2), 1744 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%): 346 (100) $[M+H]^+$, 345 (7) $[M]^+$.

Alenino (+)-5d



A partir de 331 mg (1.44 mmol) de (+)-**4b** se obtuvieron 229 mg (47%) del compuesto (+)-**5d** como un aceite incoloro por cromatografía flash (DCM/AcOEt 9:1).

$[\alpha]_D$ = + 42.1 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

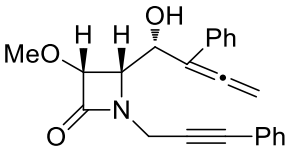
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.37 (m, 2H, Ph), 7.23 (m, 2H, Ph), 6.94 (m, 5H, Ph, PMP), 5.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3), 5.06 (m, 2H, C*H*OH, C=C=CH_2), 4.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, OH), 4.38 (dd, *J* = 17.5, 2.7 Hz, 1H, NC*H*H), 4.08 (dd, *J* = 17.5, 2.7 Hz, 1H, NCH*H*), 4.31 (dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H, H4), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.31 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.5 (C=*C*=C), 165.7 (NC=O), 159.0 (C Ar), 157.6 (C Ar), 129.5 (2xCH Ar), 127.9 (2xCH Ar), 125.9 (C Ar), 122.4 (2xCH Ar), 115.9 (CH Ar), 114.1 (2xCH Ar), 106.2 (*C*=C=C), 80.7 (CH), 80.6 (C=C=*C*H_2), 77.2 (C≡*C*H), 72.7 (C), 69.9 (CH), 60.0 (OCH_3), 55.3 (CH), 31.4 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3420 (OH), 2988, 2122, 1940 (C=C=CH_2), 1745 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%) 314 (100) $[M+H]^+$, 313 (15) $[M]^+$.

Alenino (+)-5e



A partir de 680 mg (2.79 mmol) de (+)-**4c** se obtuvieron 551 mg (51%) del compuesto (+)-**5e** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 27.6 (*c* 1.4, $CHCl_3$).

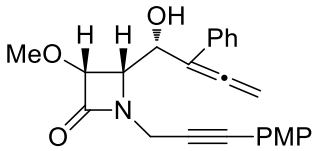
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.46 (m, 2H, Ph), 7.28 (m, 8H, Ph), 5.29 (qd, *J* = 12.4, 2.5 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.97 (dt, *J* = 5.4, 2.5 Hz, 1H, C*H*OH), 4.61 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, NC*H*H), 4.17 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3), 4.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H4), 3.52 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.6 (C=*C*=C), 166.9 (NC=O), 133.8 (C Ar), 131.6 (2xCH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 128.1 (2xCH Ar), 127.2 (CH Ar), 126.7 (2xCH Ar), 122.1 (C Ar), 106.8 (*C*=C=C), 84.2 (C), 83.6 (CH), 82.3 (C), 80.6 (C=C=*C*H_2), 68.4 (CH), 59.6 (OCH_3), 59.5 (CH), 31.8 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3425 (OH), 2992, 2226, 1944 (C=C=CH_2), 1744 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%) 360 (100) $[M+H]^+$, 359 (9) $[M]^+$.

Alenino (+)-5f



A partir de 600 mg (2.19 mmol) de (+)-**4d** se obtuvieron 440 mg (51%) del compuesto (+)-**5f** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$ = + 7.9 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

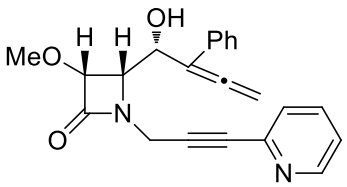
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.48 (m, 2H, Ph), 7.32 (m, 2H, Ph), 7.24 (m, 3H, Ph, PMP), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.32 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.99 (m, 1H, C*H*OH), 4.60 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, NC*H*H), 4.17 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3), 4.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H4), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.57 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 207.6 (C=*C*=C), 166.9 (NC=O), 159.7 (C Ar), 133.9 (C Ar), 133.2 (2xCH Ar), 128.6 (CH Ar), 127.3 (2xCH Ar), 126.8 (2xCH Ar), 114.2 (C Ar), 113.8 (2xCH Ar), 106.9 (*C*=C=C), 84.2 (C), 83.7 (CH), 80.9 (C), 80.6 (C=C=*C*H_2), 68.4 (C), 59.7 (OCH_3), 59.5 (OCH_3), 55.2 (CH), 31.9 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$): 3430 (OH), 2995, 2228, 1943 (C=C=CH_2), 1743 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%): 390 (100) $[M+H]^+$, 389 (15) $[M]^+$.

Alenino (+)-5g



A partir de 90 mg (0.37 mmol) de (–)-**4e** se obtuvieron 75 mg (56%) del compuesto (+)-**5g** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 14.7 (*c* 3.4, $CHCl_3$).

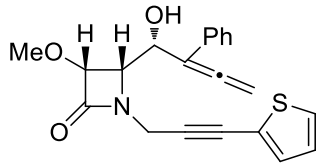
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8.52 (m, 1H, CH Ar), 7.64 (m, 1H, CH Ar), 7.47 (m, 3H, CH Ar, Ph), 7.26 (m, 4H, CH Ar, Ph), 5.25 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.96 (m, 1H, C*H*OH), 4.63 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.25 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.49 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 4.25 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H4), 3.50 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.6 (C=*C*=C), 166.9 (NC=O), 149.7 (CH Ar), 142.4 (C Ar), 136.2 (CH Ar), 134.0 (C Ar), 128.6 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 126.9 (2xCH Ar), 126.8 (CH Ar), 123.1 (2xCH Ar), 106.9 (*C*=C=C), 83.9 (C), 83.2 (CH), 80.6 (C=C=*C*H_2), 68.8 (CH), 60.1 (CH), 59.7 (OCH_3), 31.6 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3427 (OH), 2991, 2225, 1940 (C=C=CH_2), 1747 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%) 361 (100) $[M+H]^+$, 360 (7) $[M]^+$.

Alenino (+)-5h



A partir de 76 mg (0.30 mmol) de (+)-**4f** se obtuvieron 55 mg (51%) del compuesto (+)-**5h** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 6.3 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

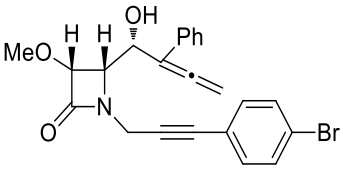
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ph), 7.34 (m, 2H, Ph), 7.26 (m, 2H, CH Ar), 7.12 (m, 1H, Ph), 6.96 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H, CH Ar), 5.32 (qd, *J* = 12.3, 2.3 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.99 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.66 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, NC*H*H), 4.18 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, NCH*H*), 4.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H4), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 2.67 (s_{ancho}, 1H, OH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.6 (C=*C*=C), 166.9 (NC=O), 133.8 (C Ar), 132.5 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 126.9 (CH Ar), 122.1 (C Ar), 106.9 (*C*=C=C), 86.4 (C), 83.8 (CH), 80.7 (C=C=*C*H_2), 68.5 (CH), 59.7 (OCH_3), 59.4 (CH), 31.9 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3431 (OH), 2988, 2224, 1937 (C=C=CH_2), 1745 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%) 366 (100) $[M+H]^+$, 365 (17) $[M]^+$.

Alenino (+)-5i



A partir de 650 mg (2.02 mmol) de (+)-**4g** se obtuvieron 563 mg (64%) del compuesto (+)-**5i** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 16.2 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

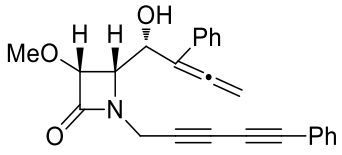
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.34 (m, 4H, CH Ar, Ph), 7.19 (m, 3H, CH Ar, Ph), 7.05 (m, 2H, CH Ar, Ph), 5.22 (qd, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.91 (m, 1H, C*H*OH), 4.52 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, NC*H*H), 4.10 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, NCH*H*), 4.43 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 4.12 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H4), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 2.74 (s_{ancho}, 1H, OH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 207.6 (C=*C*=C), 166.9 (NC=O), 133.8 (C Ar), 133.1 (CH Ar), 131.4 (2xCH Ar), 128.6 (CH Ar), 128.2 (2xCH Ar), 127.4 (2xCH Ar), 126.8 (2xCH Ar), 122.8 (C Ar), 121.1 (C Ar), 106.9 (*C*=C=C), 83.7 (CH), 83.6 (C), 83.2 (C), 80.7 (C=C=*C*H_2), 68.3 (CH), 59.7 (OCH_3), 59.4 (CH), 31.8 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$): 3435 (OH), 2991, 2226, 1942 (C=C=CH_2), 1746 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%): 439 (97) $[M+H+2]^+$, 437 (100) $[M+H]^+$.

Alenino (–)-5j



A partir de 117 mg (0.44 mmol) de (+)-**4h** se obtuvieron 78 mg (46%) del compuesto (–)-**5j** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = – 39.2 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

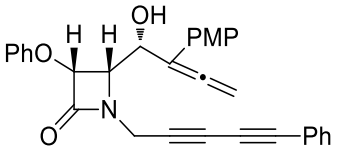
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.45 (m, 3H, Ph), 7.32 (m, 5H, Ph), 5.32 (q, *J* = 3.7 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.96 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.58 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.10 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3), 4.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H4), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 2.62 (m, 1H, OH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.5 (C=*C*=C), 166.8 (NC=O), 133.8 (C Ar), 132.5 (2xCH Ar), 129.4 (CH Ar), 128.7 (2xCH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 127.5 (CH Ar), 126.9 (2xCH Ar), 121.2 (C Ar), 106.9 (*C*=C=C), 83.8 (CH), 80.7 (C=C=*C*H_2), 75.9 (C), 73.3 (C), 68.9 (C), 68.6 (CH), 59.7 (OCH_3), 59.6 (CH), 31.9 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3432 (OH), 2994, 2225, 1948 (C=C=CH_2), 1748 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%) 384 (100) $[M+H]^+$, 383 (21) $[M]^+$.

Alenino (+)-5k



A partir de 184 mg (0.56 mmol) de (+)-**4i** se obtuvieron 146 mg (55%) del compuesto (+)-**5k** como un aceite amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 24.6 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

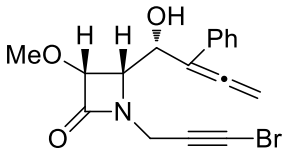
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.29 (m, 9H, Ph, PMP), 6.96 (m, 5H, Ph, PMP), 5.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 5.15 (m, 3H, C*H*OH, C=C=CH_2), 4.64 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H, NC*H*H), 4.23 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H, NCH*H*), 4.36 (dd, *J* = 7.1, 5.1 Hz, 1H, H4), 3.78 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.5 (C=*C*=C), 165.6 (NC=O), 159.0 (C Ar), 157.5 (C Ar), 132.6 (2xCH Ar), 131.6 (CH Ar), 129.5 (2xCH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 128.1 (CH Ar), 125.9 (2xCH Ar), 122.5 (C Ar), 121.2 (C Ar), 115.9 (2xCH Ar), 114.2 (2xCH Ar), 106.2 (*C*=C=C), 80.7 (CH), 80.6 (C=C=*C*H_2), 75.9 (C), 69.9 (CH), 69.1 (C), 59.9 (OCH_3), 55.2 (CH), 32.3 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3434 (OH), 2991, 2224, 1943 (C=C=CH_2), 1746 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%) 476 (100) $[M+H]^+$, 475 (11) $[M]^+$.

Alenino (+)-5l



A partir de 150 mg (0.61 mmol) de (+)-**4j** se obtuvieron 117 mg (57%) del compuesto (+)-**5l** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 47.7 (*c* 1.4, $CHCl_3$).

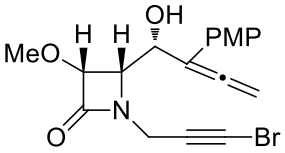
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.46 (m, 2H, Ph), 7.37 (m, 2H, Ph), 7.27 (m, 1H, Ph), 5.30 (qd, *J* = 12.3, 2.6 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.95 (q, *J* = 2.6 Hz, 1H, C*H*OH), 4.49 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 4.44 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, NC*H*H), 3.96 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.13 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, H4), 3.54 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.5 (C=*C*=C), 166.8 (NC=O), 133.7 (C Ar), 131.6 (C Ar), 128.7 (2xCH Ar), 128.2 (C Ar), 127.4 (CH Ar), 126.8 (2xCH Ar), 126.7 (C Ar), 106.9 (*C*=C=C), 83.7 (CH), 80.6 (C=C=*C*H_2), 73.5 (C), 59.7 (OCH_3), 59.4 (CH), 44.0 (C), 31.9 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3425 (OH), 2995, 2220, 1944 (C=C=CH_2), 1746 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%) 363 (97) $[M+H+2]^+$, 361 (100) $[M+H]^+$.

Alenino (+)-5m



A partir de 760 mg (3.09 mmol) de (+)-**4j** se obtuvieron 727 mg (60%) del compuesto (+)-**5m** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 35.4 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 5.28 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.90 (m, 1H, C*H*OH), 4.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 4.43 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, NC*H*H), 3.95 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.12 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, H4), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 2.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, OH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.2 (C=*C*=C), 166.8 (NC=O), 159.0 (C Ar), 128.1 (2xCH Ar), 125.9 (C Ar), 114.2 (2xCH Ar), 106.5 (*C*=C=C), 83.8 (CH), 80.6 (C=C=*C*H_2), 73.5 (C), 68.6 (CH), 59.7 (OCH_3), 59.4 (OCH_3), 55.3 (CH), 44.0 (C), 31.9 (NCH_2).

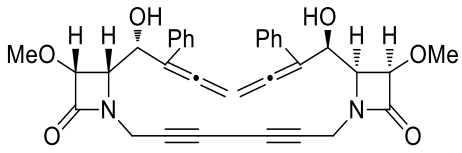
IR ($CHCl_3$) 3431 (OH), 2993, 2222, 1944 (C=C=CH_2), 1747 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%) 393 (98) [*M*+H+2]$^+$, 391 (100) [*M*+H]$^+$.

II.3.6. Síntesis de los bis(aleninos) β-lactámicos simétricos 7 por homoacoplamiento

Sobre una disolución del correspondiente alenino **5** (1 mmol) en acetonitrilo (24 mL) se añadieron acetato de cobre (II) (2.10 mmol) y carbonato potásico (1.2 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anh., y el disolvente se eliminó a presión reducida. Finalmente, los productos obtenidos se purificaron por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Bis(alenino) simétrico (+)-7a



A partir de 120 mg (0.42 mmol) de (+)-**5a** se obtuvieron 84 mg (71%) del compuesto (+)-**7a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 29.7 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

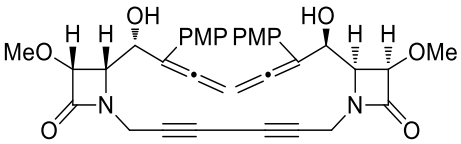
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.46 (m, 4H, 2xPh), 7.36 (m, 4H, 2xPh), 7.26 (m, 2H, 2xPh), 5.29 (qd, *J* = 12.5, 2.3 Hz, 4H, 2xC=C=CH_2), 4.93 (dt, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 2H, 2xC*H*OH), 4.47 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, 2xH3), 4.47 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H, 2xNC*H*H), 4.04 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H, 2xNCH*H*), 4.12 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 2H, 2xH4), 3.52 (s, 6H, 2xOCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.6 (C=*C*=C), 166.9 (NC=O), 133.7 (C Ar), 131.6 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 106.8 (*C*=C=C), 83.8 (CH), 80.7 (C=C=*C*H_2), 72.2 (C), 68.7 (CH), 68.2 (C), 59.8 (CH), 59.7 (OCH_3), 31.6 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3426 (OH), 2994, 2223, 1944 (C=C=CH_2), 1746 (C=O).

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{34}H_{33}N_2O_6$: 565.2339; Experimental: 565.2336.

Bis(alenino) simétrico (+)-7b



A partir de 51 mg (0.16 mmol) de (+)-**5b** se obtuvieron 33 mg (63%) del compuesto (+)-**7b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:2).

$[\alpha]_D$ = + 20.8 (*c* 3.2, $CHCl_3$).

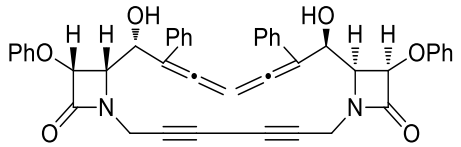
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H, 2xPMP), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H, 2xPMP), 5.27 (qd, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 4H, 2xC=C=CH_2), 4.89 (m, 2H, 2xC*H*OH), 4.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, 2xH3), 4.48 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H, 2xNC*H*H), 4.03 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H, 2xNCH*H*), 4.13 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, 2xH4), 3.79 (s, 6H, 2xOCH_3), 3.52 (s, 6H, 2xOCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.2 (C=*C*=CH_2), 166.8 (NC=O), 159.0 (C Ar), 133.1 (C Ar), 128.0 (2xCH Ar), 125.8 (C Ar), 114.2 (2xCH Ar), 106.4 (*C*=C=C), 83.9 (CH), 80.7 (C=C=*C*H_2), 72.2 (C), 68.8 (C), 68.2 (CH), 59.7 (OCH_3), 59.6 (OCH_3), 55.3 (CH), 31.6 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3425 (OH), 2995, 2222, 1938 (C=C=CH_2), 1744 (C=O).

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{36}H_{37}N_2O_8$: 625.2550; Experimental: 625.2545.

Bis(alenino) simétrico (+)-7c

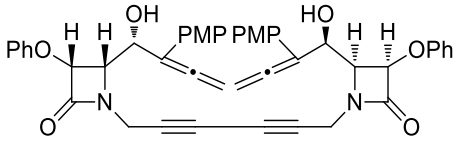


A partir de 72 mg (0.21 mmol) de (+)-**5c** se obtuvieron 56 mg (78 %) del compuesto (+)-**7c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 39.2 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.47 (m, 4H, 2xPh), 7.37 (m, 4H, 2xPh), 7.26 (m, 6H, 2xPh), 6.97 (m, 6H, 2xPh), 5.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, 2xH3), 5.15 (m, 4H, 2xC=C=CH_2), 5.06 (m, 2H, 2xC*H*OH), 4.55 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H, 2xNC*H*H), 4.18 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H, 2xNCH*H*), 4.32 (dd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 2H, 2xH4), 2.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, 2xOH).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.8 (C=*C*=CH_2), 165.7 (NC=O), 157.5 (C Ar), 133.8 (C Ar), 129.5 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 122.5 (CH Ar), 115.9 (CH Ar), 106.7 (*C*=C=C), 80.8 (C=C=*C*H_2), 80.7 (CH), 72.3 (C), 69.9 (CH), 68.4 (C), 60.1 (CH), 31.4 (NCH_2).
IR ($CHCl_3$)	3423 (OH), 2996, 2222, 1942 (C=C=CH_2), 1745 (C=O).
Masa exacta ES	Calculada [*M*+H]$^+$ para $C_{44}H_{37}N_2O_6$: 689.2652; Experimental: 689.2648.

Bis(alenino) simétrico (+)-7d



A partir de 100 mg (0.27 mmol) de (+)-**5d** se obtuvieron 65 mg (65%) del compuesto (+)-**7d** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

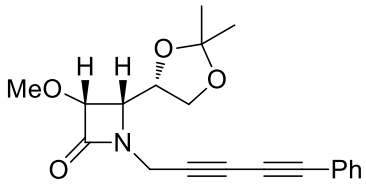
$[\alpha]_D$ = + 42.1 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, 2xPMP), 7.25 (m, 4H, 2xPh), 6.96 (m, 10H, 2xPh, PMP), 5.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, 2xH3), 5.08 (m, 6H, 2xC*H*OH, 2xC=C=CH_2), 4.56 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H, 2xNC*H*H), 4.18 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H, 2xNCH*H*), 4.32 (dd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 2H, 2xH4), 3.79 (s, 6H, 2xOCH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.4 (C=*C*=C), 165.7 (NC=O), 158.9 (C Ar), 157.5 (C Ar), 129.4 (2xCH Ar), 127.9 (2xCH Ar), 125.9 (C Ar), 122.4 (CH Ar), 115.9 (2xCH Ar), 114.1 (2xCH Ar), 106.0 (*C*=C=C), 80.6 (CH, C=C=*C*H_2), 72.3 (C), 70.0 (CH), 68.3 (C), 59.9 (CH), 55.2 (OCH_3), 31.9 (NCH_2).
IR ($CHCl_3$)	3417 (OH), 2996, 2222, 1943 (C=C=CH_2), 1747 (C=O).
Masa exacta ES	Calculada [*M*+H]$^+$ para $C_{46}H_{41}N_2O_8$: 749.2863; Experimental: 749.2867.

II.3.7. Síntesis de los bis(aleninos) β-lactámicos no simétricos 8 y los 1,3-diinos β-lactámicos 2f y (+)-2g por reacción de Cadiot-Chodkiewicz

Sobre una disolución del correspondiente alquino (3.6 mmol) en metanol (18 mL) se añadieron secuencialmente unos cristales del hidrocloruro de hidroxilamina, disolución acuosa al 70% de $EtNH_2$ (2.5 mL), y CuCl (0.06 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, el correspondiente bromoalquino (3.6 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (50 mL) se añadió a la suspensión anterior a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). Más cristales del hidrocloruro de hidroxilamina fueron añadidos a la reacción para evitar que la reacción cambie de color azul a color verde. La mezcla reacción se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL), la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anh., y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

β-lactama (+)-2f

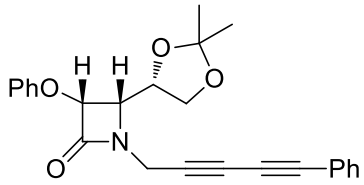


A partir de 114 mg (0.36 mmol) de (+)-**3a** se obtuvieron 118 mg (97%) del compuesto (+)-**2f** como un aceite amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = + 0.78 (*c* 0.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.49 (m, 2H, Ph), 7.35 (m, 3H, Ph), 4.54 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.06 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.33 (m, 1H, H4), 4.13 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H, OCH), 3.86 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H, OC*H*H), 3.72 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H, OCH*H*), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	166.7 (NC=O), 132.6 (2xCH Ar), 129.3 (CH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 121.3 (C Ar), 109.8 (OCO), 83.2 (CH), 77.3 (C), 76.6 (CH), 75.9 (C), 73.3 (C), 68.7 (C), 66.6 (OCH_2), 59.5 (OCH_3), 59.2 (CH), 31.4 (NCH_2), 26.9 (CH_3), 25.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1747 (C=O), 2218.
MS (ES): *m/z* (%)	340 (100) $[M+H]^+$.

β-lactama (+)-2g



A partir de 920 mg (2.89 mmol) de (+)-**3b** se obtuvieron 696 mg (60%) del compuesto (+)-**2g** como un aceite amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 68.5 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

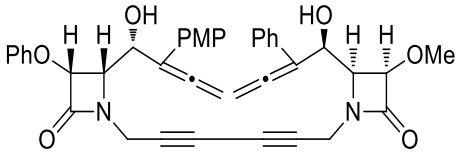
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.50 (m, 1H, Ph), 7.33 (m, 6H, Ph), 7.07 (m, 3H, Ph), 5.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.61 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.15 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.51 (m, 1H, H4), 4.15 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H, OCH), 4.05 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H, OC*H*H), 3.76 (dd, *J* = 9.0, 5.3 Hz, 1H, OCH*H*), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 165.1 (NC=O), 157.2 (C Ar), 132.6 (2xCH Ar), 129.7 (CH Ar), 129.4 (2xCH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 122.7 (CH Ar), 121.3 (C Ar), 115.6 (2xCH Ar), 110.0 (OCO), 80.2 (CH), 77.2 (C), 76.7 (CH), 75.6 (C), 66.8 (OCH_2), 59.6 (OCH_3), 31.9 (NCH_2), 26.2 (CH_3), 25.2 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1746 (C=O), 2220.

MS (ES): *m/z* (%) 402 (100) $[M+H]^+$.

Bis(alenino) no simétrico (+)-8a

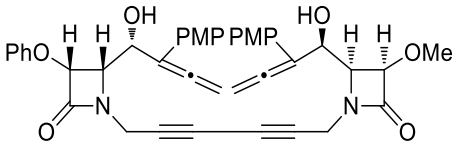


A partir de 36 mg (0.098 mmol) de (+)-**5l** se obtuvieron 72 mg (51%) del compuesto (+)-**8a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 36.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$)	7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ph), 7.38 (m, 4H, Ph), 7.26 (m, 3H, Ph, PMP), 7.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ph), 6.94 (m, 4H, Ph, PMP), 5.31 (qd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 2H, C=C=C*H*$_2$), 5.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3), 5.12 (qd, *J* = 12.0, 1.6 Hz, 2H, C=C=C*H*$_2$), 5.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, C*H*OH), 4.95 (m, 1H, C*H*OH), 4.54 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.16 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.50 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3'), 4.49 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.06 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.31 (dd, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 1H, H4), 4.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H4'), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.54 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C-RMN (125 MHz, $CDCl_3$)	207.6 (C=*C*=C), 207.4 (C=*C*=C), 166.8 (NC=O), 165.6 (NC=O), 159.1 (C Ar), 157.5 (C Ar), 133.7 (C Ar), 129.5 (2xCH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.0 (2xCH Ar), 127.5 (2xCH Ar), 126.9 (CH Ar), 125.8 (C Ar), 122.5 (2xCH Ar), 115.9 (2xCH Ar), 114.2 (2xCH Ar), 106.9 (*C*=C=C), 106.2 (*C*=C=C), 83.9 (CH), 80.8 (C=C=*C*H$_2$), 80.7 (CH), 80.6 (C=C=*C*H$_2$), 72.4 (C), 72.1 (C), 70.0 (CH), 68.8 (CH), 68.4 (C), 68.2 (C), 59.9 (CH), 59.8 (CH), 59.7 (CH), 55.3 (2xOCH_3), 31.9 (NCH_2), 31.6 (NCH_2).
IR ($CHCl_3$)	3435 (OH), 2996, 2224, 1946 (C=C=CH_2), 1747 (C=O).
Masa exacta ES	Calculada [*M*+H]$^+$ para $C_{40}H_{37}N_2O_7$: 657.2601; Experimental: 657.2606.

Bis(alenino) no simétrico (+)-8b



A partir de 47 mg (0.12 mmol) de (+)-**5m** se obtuvieron 47 mg (56%) del compuesto (+)-**8b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 45.6 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

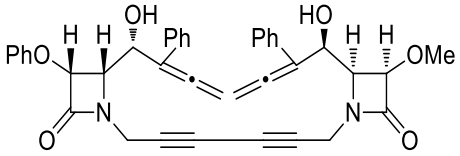
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.39 (m, 4H, Ph, PMP), 7.25 (m, 2H, Ph), 7.01 (m, 7H, Ph, PMP), 5.27 (m, 2H, C=C=CH_2), 5.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 5.10 (m, 2H, C=C=CH_2), 5.01 (m, 1H, C*H*OH), 4.89 (m, 1H, C*H*OH), 4.55 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.16 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.49 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.04 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3'), 4.30 (dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H, H4), 4.12 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H4'), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 2.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, OH), 2.53 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, OH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 207.4 (C=*C*=C), 207.2 (C=*C*=C), 166.8 (NC=O), 165.7 (NC=O), 158.9 (C Ar), 157.5 (C Ar), 129.5 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 125.9 (C Ar), 125.8 (C Ar), 122.5 (CH Ar), 115.9 (CH Ar), 114.2 (CH Ar), 106.4 (*C*=C=C), 106.1 (*C*=C=C), 83.9 (C), 80.8 (C), 80.7 (C=C=*C*H_2), 80.6 (C=C=*C*H_2), 72.4 (C), 72.1 (C), 70.0 (C), 68.8 (CH), 68.3 (CH), 68.2 (CH), 59.9 (CH), 59.8 (CH), 59.7 (CH), 55.4 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 31.9 (NCH_2), 31.6 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3433 (OH), 2994, 2222, 1945 (C=C=CH_2), 1745 (C=O).

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{41}H_{39}N_2O_8$: 687.2706; Experimental: 687.2702.

Bis(alenino) no simétrico (+)-8c



A partir de 71 mg (0.20 mmol) de (+)-**5l** se obtuvieron 75 mg (60%) del compuesto (+)-**8c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 25.3 (*c* 1.4, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$) 7.48 (m, 5H, Ph), 7.39 (m, 4H, Ph), 7.28 (m, 6H, Ph), 5.30 (m, 2H, C=C=CH_2), 5.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3), 5.16 (m, 2H, C=C=CH_2), 5.07 (m, 1H, C*H*OH), 4.95 (m, 1H, C*H*OH), 4.54 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.18 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3'), 4.49 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.06 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.31 (dd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 1H, H4), 4.15 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H4'), 3.54 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$) 207.8 (C=*C*=C), 207.5 (C=*C*=C), 166.8 (NC=O), 165.6 (NC=O), 157.5 (C Ar), 133.8 (C Ar), 133.7 (C Ar), 131.7 (CH Ar), 129.5 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 126.9 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 122.5 (CH Ar), 115.9 (CH Ar), 106.9 (*C*=C=C), 106.7 (*C*=C=C), 83.9 (C), 80.9 (C), 80.8 (C=C=*C*H_2), 80.7 (C=C=*C*H_2), 77.2 (CH), 72.4 (C), 72.1 (C), 69.9 (CH), 68.7 (CH), 68.3 (CH), 68.1 (CH), 60.0 (CH), 59.8 (CH), 59.7 (OCH_3), 31.9 (NCH_2), 31.6 (NCH_2).

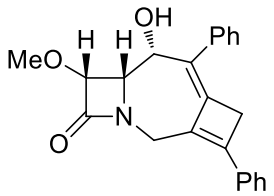
IR ($CHCl_3$) 3435 (OH), 2995, 2224, 1944 (C=C=CH_2), 1742 (C=O).

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{39}H_{35}N_2O_6$: 627.2495; Experimental: 627.2499.

II.3.8. Síntesis de las mono- y bis-β-lactamas tricíclicas 6, 9, y 10

Una disolución del correspondiente alenino β-lactámico (0.15 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 110 ºC en un tubo cerrado hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.) (1–5h). Finalizada la reacción el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

β-Lactama tricíclica (–)-6a



A partir de 45 mg (0.12 mmol) de (+)-**5e** se obtuvieron 25 mg (54%) del compuesto (–)-**6a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D = -72.3$ (*c* 1.0, $CHCl_3$).

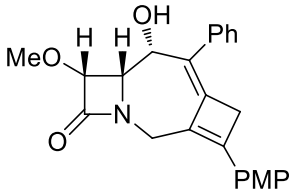
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.57 (m, 2H, Ph), 7.34 (m, 8H, Ph), 4.96 (dt, *J* = 18.5, 3.7 Hz, 1H, NC*H*H), 4.82 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H3), 4.42 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.30 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H4), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (dt, *J* = 13.8, 3.6 Hz, 1H, C*H*H), 3.35 (s_{ancho}, 1H, OH), 3.17 (ddd, *J* = 13.8, 4.0, 2.3 Hz, 1H, CH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.6 (NC=O), 145.1 (C), 139.9 (C), 139.8 (C), 134.3 (C), 133.5 (C), 128.8 (2xCH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.3 (2xCH Ar), 127.2 (2xCH Ar), 126.7 (CH Ar), 126.6 (2xCH Ar), 125.9 (C), 83.7 (CH), 71.9 (CH), 61.5 (CH), 59.8 (OCH_3), 41.2 (NCH_2), 35.5 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 3436 (OH), 1745 (C=O), 1646.

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{23}H_{22}NO_3$: 360.1600; Experimental: 360.1604.

β-Lactama tricíclica (–)-6b



A partir de 65 mg (0.17 mmol) de (+)-**5f** se obtuvieron 37 mg (55%) del compuesto (–)-**6b** como un aceite amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:2).

$[\alpha]_D = -31.7$ (*c* 0.5, $CHCl_3$).

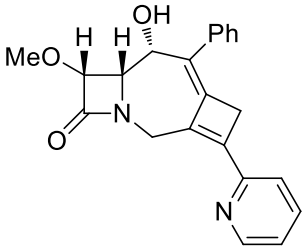
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.56 (m, 2H, Ph), 7.36 (m, 2H, Ph), 7.23 (m, 3H, Ph, PMP), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 4.91 (dt, *J* = 18.3, 3.8 Hz, 1H, NC*H*H), 4.81 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.62 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H, H4), 4.37 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H, NCH*H*), 4.28 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (dt, *J* = 13.7, 3.6 Hz, 1H, C*H*H), 3.34 (s_{ancho}, 1H, OH), 3.13 (ddd, *J* = 13.7, 4.3, 2.3 Hz, 1H, CH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.6 (NC=O), 160.0 (C Ar), 144.9 (C), 140.2 (C), 140.0 (C), 131.8 (C), 128.3 (2xCH Ar), 128.1 (2xCH Ar), 127.1 (CH Ar), 126.6 (C), 126.5 (2xCH Ar), 124.6 (C), 114.3 (2xCH Ar), 83.7 (CH), 72.0 (CH), 61.5 (CH), 59.8 (CH), 55.3 (OCH_3), 41.1 (NCH_2), 35.6 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 3441 (OH), 1746 (C=O), 1647.

MS (ES): *m/z* (%) 390 (100) $[M+H]^+$, 389 (24) $[M]^+$.

β-Lactama tricíclica (–)-6c



A partir de 35 mg (0.097 mmol) de (+)-**5g** se obtuvieron 30 mg (86%) del compuesto (–)-**6c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D = -39.2$ (*c* 1.0, $CHCl_3$).

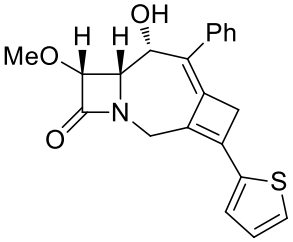
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.68 (m, 2H, Ph), 7.56 (m, 2H, Ph), 7.47 (m, 1H, Ph), 7.37 (m, 2H, CH Ar), 7.21 (m, 1H, CH Ar), 5.02 (dt, *J* = 19.9, 3.8 Hz, 1H, NC*H*H), 4.83 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.65 (m, 1H, NCH*H*), 4.62 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H3), 4.27 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H4), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.54 (dt, *J* = 13.9, 3.5 Hz, 1H, C*H*H), 3.38 (s_{ancho}, 1H, OH), 3.23 (dq, *J* = 13.9, 2.0 Hz, 1H, CH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.4 (NC=O), 152.4 (C), 150.2 (CH Ar), 143.9 (C), 139.9 (C), 139.7 (C), 139.5 (C), 136.1 (C), 132.1 (CH Ar), 131.9 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 122.1 (CH Ar), 121.4 (CH Ar), 83.6 (CH), 72.9 (CH), 62.1 (CH), 60.8 (OCH_3), 42.8 (NCH_2), 36.3 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 3440 (OH), 1744 (C=O), 1643.

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{22}H_{21}N_2O_3$: 361.1552; Experimental: 361.1585.

β-Lactama tricíclica (–)-6d



A partir de 38 mg (0.10 mmol) de (+)-**5h** se obtuvieron 20 mg (53%) del compuesto (–)-**6d** como un aceite amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D = -66.1$ (*c* 1.3, $CHCl_3$).

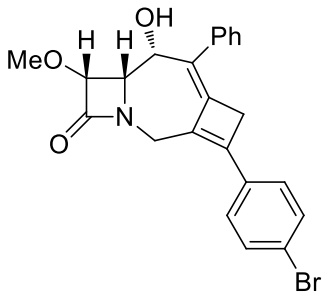
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.55 (m, 2H, Ph), 7.45 (m, 1H, Ph), 7.36 (m, 2H, Ph), 7.27 (m, 1H, CH Ar), 7.09 (dd, *J* = 4.9, 3.7 Hz, 1H, CH Ar), 7.03 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, CH Ar), 4.81 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.79 (m, 1H, NC*H*H), 4.61 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1H, H4), 4.29 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H, NCH*H*), 4.27 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (dt, *J* = 13.7, 3.4 Hz, 1H, C*H*H), 3.32 (s_{ancho}, 1H, OH), 3.22 (ddd, *J* = 13.7, 4.4, 2.3 Hz, 1H, CH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.6 (NC=O), 140.0 (C), 139.8 (C), 138.8 (C), 136.9 (C), 132.3 (C), 128.3 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 126.7 (CH Ar), 126.2 (CH Ar), 125.9 (C), 83.6 (CH), 72.0 (CH), 61.5 (CH), 59.8 (OCH_3), 40.8 (NCH_2), 36.7 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 3442 (OH), 1745 (C=O), 1645.

MS (ES): *m/z* (%) 366 (100) $[M+H]^+$, 365 (12) $[M]^+$.

β-Lactama tricíclica (–)-6e



A partir de 63 mg (0.14 mmol) de (+)-**5i** se obtuvieron 26 mg (43%) del compuesto (–)-**6e** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

P.f.: 200–202 ºC

$[\alpha]_D = -64.4$ (*c* 0.5, $CHCl_3$).

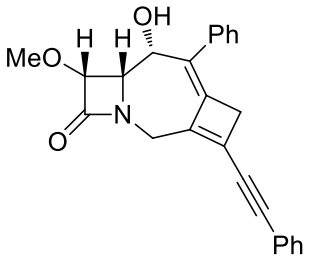
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.52 (m, 4H, CH Ar, Ph), 7.32 (m, 3H, CH Ar, Ph), 7.11 (m, 2H, Ph), 4.91 (dt, *J* = 18.5, 3.9 Hz, 1H, NC*H*H), 4.81 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.62 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H, H4), 4.36 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.28 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (dt, *J* = 13.7, 3.5 Hz, 1H, C*H*H), 3.35 (s_{ancho}, 1H, OH), 3.13 (ddd, *J* = 13.9, 4.2, 2.5 Hz, 1H, CH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.6 (NC=O), 143.8 (C), 139.8 (C), 139.4 (C), 135.2 (C), 132.4 (C), 132.0 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 126.9 (CH Ar), 126.7 (C), 122.8 (C), 83.7 (CH), 71.9 (CH), 61.4 (CH), 59.8 (OCH_3), 41.1 (NCH_2), 35.5 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 3433 (OH), 1745 (C=O), 1645.

Masa exacta ES Calculada $[M+H-H_2O]^+$ para $C_{23}H_{19}BrNO_2$: 420.0599; Experimental: 420.0598.

β-Lactama tricíclica (+)-6f



A partir de 50 mg (0.13 mmol) de (–)-**5j** se obtuvieron 32 mg (64%) del compuesto (+)-**6f** como un aceite amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D = +6.3$ (*c* 0.4, $CHCl_3$).

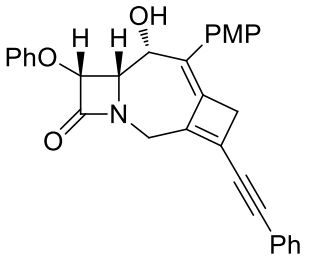
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.49 (m, 5H, Ph), 7.36 (m, 4H, Ph), 7.28 (m, 1H, Ph), 4.81 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.74 (dt, *J* = 19.0, 4.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.60 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H4), 4.27 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.23 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.44 (dt, *J* = 13.7, 3.2 Hz, 1H, C*H*H), 3.34 (s_{ancho}, 1H, OH), 3.18 (dq, *J* = 13.7, 2.0 Hz, 1H, CH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.5 (NC=O), 145.4 (C), 140.3 (C), 139.3 (C), 131.6 (CH Ar), 128.9 (C), 128.5 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 127.9 (C), 127.1 (CH Ar), 126.9 (C), 122.4 (C), 102.1 (C), 83.5 (CH), 83.3 (C), 71.9 (CH), 61.2 (CH), 59.7 (OCH_3), 40.8 (NCH_2), 39.6 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 3433 (OH), 2232, 1746 (C=O), 1643.

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{25}H_{22}NO_3$: 384.1600; Experimental: 384.1595.

β-Lactama tricíclica (+)-6g



A partir de 43 mg (0.13 mmol) de (+)-**5k** se obtuvieron 22 mg (52%) del compuesto (+)-**6g** como un aceite amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = +42.4 (*c* 1.8, $CHCl_3$).

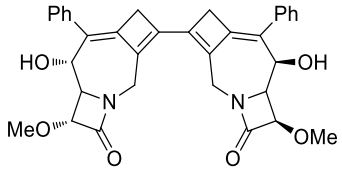
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.38 (m, 8H, Ph, PMP), 7.12 (m, 4H, Ph, PMP), 6.89 (m, 2H, Ph), 5.32 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H, H4), 4.92 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.81 (dt, *J* = 18.8, 4.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.43 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H3), 4.35 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H, NCH*H*), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.42 (dt, *J* = 13.7, 3.3 Hz, 1H, C*H*H), 3.22 (dq, *J* = 13.7, 2.0 Hz, 1H, CH*H*), 3.04 (s_{ancho}, 1H, OH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 165.1 (NC=O), 158.9 (C), 157.1 (C), 145.2 (C), 139.3 (C), 133.1 (C), 132.7 (C), 131.6 (CH Ar), 129.8 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 126.5 (C), 123.2 (C), 122.4 (CH Ar), 116.1 (CH Ar), 113.9 (CH Ar), 102.0 (C), 83.4 (C), 80.9 (CH), 71.8 (CH), 61.7 (CH), 55.3 (OCH_3), 41.2 (NCH_2), 39.6 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 3435 (OH), 2234, 1745 (C=O), 1640.

MS (ES): *m/z* (%) 446 (100) $[M+H]^+$, 445 (17) $[M]^+$.

Bis-β-lactama tricíclica (+)-9a



A partir de 30 mg (0.052 mmol) de (+)-**7a** se obtuvieron 20 mg (65%) del compuesto (+)-**9a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:3).

$[\alpha]_D$ = + 66.6 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

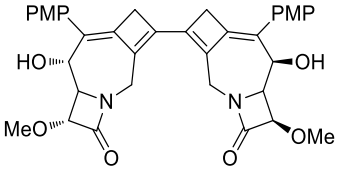
^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$) 7.50 (m, 4H, 2xPh), 7.33 (m, 6H, 2xPh), 4.82 (m, 2H, 2xC*H*OH), 4.70 (d, *J* = 18.2 Hz, 2H, 2xNC*H*H), 4.22 (d, *J* = 18.2 Hz, 2H, 2xNCH*H*), 4.59 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 2H, 2xH4), 4.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, 2xH3), 3.69 (s, 6H, 2xOCH_3), 3.35 (dt, *J* = 13.6, 2.9 Hz, 2H, 2xC*H*H), 3.28 (s_{ancho}, 2H, 2xOH), 3.12 (m, 2H, 2xCH*H*).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$) 166.6 (NC=O), 140.9 (C), 139.2 (C), 138.6 (C), 137.4 (C), 128.6 (2xCH Ar), 128.5 (CH Ar), 127.2 (C), 127.0 (2xCH Ar), 83.6 (CH), 71.7 (CH), 61.3 (CH), 59.8 (OCH_3), 40.4 (NCH_2), 36.3 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 3426 (OH), 1748 (C=O), 1645.

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{34}H_{33}N_2O_6$: 565.2339; Experimental: 565.2342.

Bis-β-lactama tricíclica (–)-9b



A partir de 30 mg (0.048 mmol) de (+)-**7b** se obtuvieron 20 mg (67%) del compuesto (–)-**9b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:2).

$[\alpha]_D$ = – 95.7 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

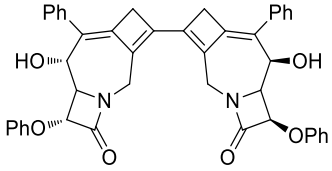
^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$) 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, 2xPMP), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, 2xPMP), 4.79 (s, 2H, 2xC*H*OH), 4.68 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H, 2xNC*H*H), 4.21 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H, 2xNCH*H*), 4.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, 2xH4), 4.20 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, 2xH3), 3.83 (s, 6H, 2xOCH_3), 3.69 (s, 6H, 2xOCH_3), 3.31 (dt, *J* = 13.6, 2.8 Hz, 2H, 2xC*H*H), 3.26 (s_{ancho}, 2H, 2xCH*H*), 3.12 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H, 2xOH).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$) 166.5 (NC=O), 158.8 (C), 139.7 (C), 138.3 (C), 136.7 (C), 131.8 (C), 128.2 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 113.9 (CH Ar), 83.5 (CH), 71.7 (CH), 61.2 (CH), 59.8 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 40.4 (NCH_2), 36.3 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 3430 (OH), 1747 (C=O), 1650.

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{36}H_{37}N_2O_8$: 625.2550; Experimental: 625.2542.

Bis-β-lactama tricíclica (+)-9c



A partir de 40 mg (0.058 mmol) de (+)-**7c** se obtuvieron 28 mg (71%) del compuesto (+)-**9c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 29.4 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

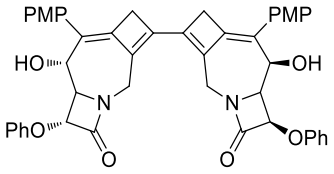
^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$) 7.41 (m, 12H, Ph), 7.12 (m, 8H, Ph), 5.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, 2xH4), 4.96 (s_{ancho}, 2H, 2xC*H*OH), 4.78 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H, 2xNC*H*H), 4.29 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H, 2xNCH*H*), 4.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, 2xH3), 3.37 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H, 2xC*H*H), 3.15 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H, 2xCH*H*).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$) 165.2 (NC=O), 157.1 (C), 140.9 (C), 139.1 (C), 138.6 (C), 137.5 (C), 129.8 (CH Ar), 128.8 (C), 128.5 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 123.3 (CH Ar), 116.1 (CH Ar), 80.9 (CH), 71.6 (CH), 61.8 (CH), 40.6 (NCH_2), 36.2 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 3428 (OH), 1746 (C=O), 1647.

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{44}H_{37}N_2O_6$: 689.2652; Experimental: 689.2657.

Bis-β-lactama tricíclica (–)-9d



A partir de 60 mg (0.08 mmol) de (+)-**7d** se obtuvieron 46 mg (78%) del compuesto (–)-**9d** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D = -7.8$ (*c* 2.2, $CHCl_3$).

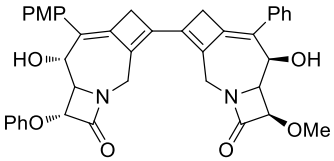
^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$): 7.39 (m, 6H, 2xPh. 2xPMP), 7.04 (m, 12H, 2xPh. 2xPMP), 5.31 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, 2xH4), 4.94 (s_{ancho}, 2H, 2xC*H*OH), 4.79 (m, 2H, 2xNC*H*H), 4.28 (m, 2H, 2xNCH*H*), 4.42 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, 2xH3), 3.84 (s, 6H, 2xOCH_3), 3.35 (m, 2H, 2xC*H*H), 3.12 (m, 2H, 2xCH*H*).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$): 165.2 (NC=O), 158.9 (C), 157.0 (C), 139.8 (C), 138.2 (C), 136.9 (C), 131.6 (CH Ar), 129.8 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.1 (C), 123.2 (CH Ar), 116.0 (CH Ar), 113.9 (CH Ar), 80.8 (CH), 71.5 (CH), 61.6 (CH), 55.3 (OCH_3), 40.6 (NCH_2), 36.3 (CH_2).

IR ($CHCl_3$): 3436 (OH), 1749 (C=O), 1644.

Masa exacta ES: Calculada $[M+H]^+$ para $C_{46}H_{41}N_2O_8$: 749.2863; Experimental: 749.2869.

Bis-β-lactama tricíclica (–)-10a



A partir de 20 mg (0.03 mmol) de (+)-**8a** se obtuvieron 9 mg (45%) del compuesto (–)-**10a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D = -263.4$ (*c* 0.1, $CHCl_3$).

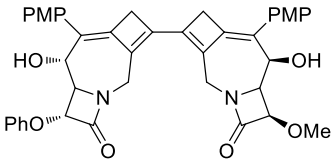
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.40 (m, 9H, Ph, PMP), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ph), 6.91 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H, PMP), 5.31 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H, 2xH4), 4.94 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.83 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.70 (m, 2H, NC*H*H, NCH*H*), 4.59 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H4'), 4.41 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H3), 4.23 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H3'), 4.26 (m, 2H, NC*H*H, NCH*H*), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.34 (m, 2H, C*H*H, CH*H*), 3.09 (m, 2H, C*H*H, CH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.8 (NC=O), 165.1 (NC=O), 158.9 (C), 157.0 (C), 140.9 (C), 139.8 (C), 139.3 (C), 138.4 (C), 138.3 (C), 137.3 (C), 136.9 (C), 132.9 (C), 129.8 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 127.0 (CH Ar), 123.2 (CH Ar), 116.0 (CH Ar), 113.9 (CH Ar), 83.5 (CH), 80.9 (CH), 71.7 (CH), 71.6 (CH), 61.6 (CH), 61.3 (OCH_3), 59.8 (OCH_3), 55.3 (CH), 40.6 (NCH_2), 40.4 (NCH_2), 36.3 ($2xCH_2$).

IR ($CHCl_3$) 3434 (OH), 1746 (C=O), 1648.

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{40}H_{37}N_2O_7$: 657.2601; Experimental: 657.2607.

Bis-β-lactama tricíclica (–)-10b



A partir de 30 mg (0.04 mmol) de (+)-**8b** se obtuvieron 16 mg (53%) del compuesto (–)-**10b** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D = -22.3$ (*c* 1.0, $CHCl_3$).

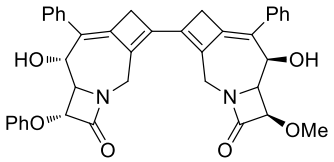
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.45 (m, 3H, Ph), 7.34 (m, 2H, PMP), 7.17 (m, 3H, Ph, PMP), 6.90 (m, 5H, Ph, PMP), 5.31 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H4), 4.93 (s_{ancho}, 1H , *H*OH), 4.80 (s_{ancho}, 1H , C*H*OH), 4.73 (m, 2H, NC*H*H, NCH*H*), 4.59 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H4'), 4.41 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.25 (m, 2H, NCH*H*, NC*H*H), 4.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3'), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.33 (m, 2H, C*H*H, CH*H*), 3.14 (m, 2H, CH*H*, C*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.6 (NC=O), 165.2 (NC=O), 159.0 (C), 158.9 (C), 157.1 (C), 139.9 (C), 139.7 (C), 138.5 (C), 137.9 (C), 136.9 (C), 136.6 (C), 131.8 (C), 131.6 (C), 129.8 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.1 (C), 127.9 (C), 123.2 (CH Ar), 116.1 (CH Ar), 114.0 (CH Ar), 113.9 (CH Ar), 83.5 (CH), 80.9 (CH), 71.7 (CH), 71.6 (CH), 61.7 (OCH_3), 61.2 (OCH_3), 59.8 (OCH_3), 40.6 (NCH_2), 40.4 (NCH_2), 36.3 ($2xCH_2$).

IR ($CHCl_3$) 3435 (OH), 1748 (C=O), 1646.

Masa exacta ES Calculada $[M+H]^+$ para $C_{41}H_{39}N_2O_8$: 687.2706; Experimental: 687.2701.

Bis-β-lactama tricíclica (+)-10c



A partir de 48 mg (0.08 mmol) de (+)-**8c** se obtuvieron 35 mg (72%) del compuesto (+)-**10c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:2).

$[\alpha]_D$ = + 123.5 (*c* 1.5, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.52 (m, 4H, Ph), 7.34 (m, 8H, Ph), 7.18 (m, 2H, Ph), 7.10 (m, 1H, Ph), 5.32 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H4), 4.97 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.84 (s_{ancho}, 1H, C*H*OH), 4.78 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H, NC*H*H), 4.72 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H, NCH*H*), 4.61 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H4'), 4.44 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H3), 4.31 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, NC*H*H), 4.25 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, NCH*H*), 4.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H3'), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H, 2xC*H*H), 3.16 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H, 2xCH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 166.6 (NC=O), 165.1 (NC=O), 157.0 (C), 140.9 (C), 140.8 (C), 139.2 (C), 139.0 (C), 138.9 (C), 138.3 (C), 137.6 (C), 137.2 (C), 133.1 (C), 131.6 (C), 129.8 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 127.0 (CH Ar), 123.1 (CH Ar), 116.1 (CH Ar), 83.5 (CH), 71.7 (CH), 71.5 (CH), 61.7 (CH), 61.2 (CH), 59.7 (OCH_3), 40.6 (NCH_2), 40.3 (NCH_2), 36.3 (CH_2), 36.2 (CH_2).

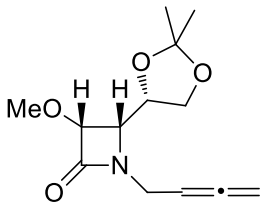
IR ($CHCl_3$): 3440 (OH), 1747 (C=O), 1650.

Masa exacta ES: Calculada $[M+Na]^+$ para $C_{39}H_{34}N_2NaO_6$: 649.2315; Experimental: 649.2305.

II.3.9. Síntesis de las alenil-β-lactamas 15

Sobre una disolución de la propargil-β-lactama **1** (1 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 mL) en atmósfera de argón, se añadieron bromuro de cobre (0.5 mmol), paraformaldehído (2.55 mmol) y *N*-diisopropilamina (1.85 mmol) respectivamente. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC y se mantuvo a reflujo con agitación magnética durante 2 horas. Cuando la reacción terminó (c.c.f.) se añadió agua (5 mL) y se realizó la extracción con acetato de etilo (3 x 10 mL), lavando la fase orgánica con cloruro amónico ac. sat. (5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Alenil-β-lactama (+)-15a



A partir de 400 mg (1.66 mmol) de la propargil-β-lactama (+)-**1a** se obtuvieron 307 mg (73%) del compuesto (+)-**15a** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1)

$[\alpha]_D$ = + 12.4 (c 0.7, $CHCl_3$).

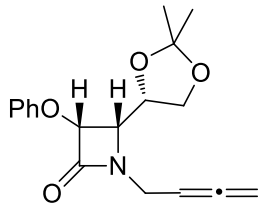
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 5.14 (qd, *J* = 6.8, 5.7 Hz, 1H, HC=C=C), 4.81 (ddd, *J* = 6.5, 3.3, 2.5 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.29 (m, 1H, OCH), 4.12 (m, 2H, OCH*H*, NCH*H*), 3.74 (m, 2H, OC*H*H, H4), 3.64 (dd, 1H, *J* = 8.8, 5.6 Hz, NC*H*H), 3,53 (s, 3H, OCH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 209.1 (*C*=C=C), 167.3 (NC=O), 109.5 (OCO), 85.7 (H*C*=C=C), 82.8 (CH), 76.9 (CH), 76.9 (C=C=*C*H_2), 66.7 (OCH_2), 59.8 (CH), 59.1 (OCH_3), 39.3 (NCH_2), 26.9 (CH_3), 25.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1958 (C=C=*C*H_2), 1759 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%): 254 (100) $[M+H]^+$, 453 (9) $[M]^+$.

Alenil-β-lactama (+)-15b



A partir de 700 mg (2.32 mmol) de la propargil-β-lactama (+)-**1b** se obtuvieron 527 mg (72%) del compuesto (+)-**15b** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$ = + 93.1 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

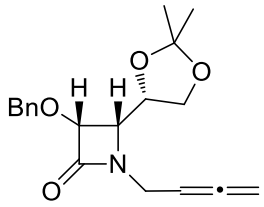
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.57 (m, 2H, Ph), 7.31 (m, 3H, Ph), 5.47 (m, 2H, HC=C=C, H3), 5.12 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.73 (dt, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H, OCH), 4.46 (m, 2H, OCH*H*, NCH*H*), 4.20 (dd, *J* = 9.1, 5.1 Hz, 1H, H4), 4.11 (ddt, *J* = 15.1, 7.0, 2.4 Hz, 1H, OC*H*H), 3.97 (dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz, 1H, NC*H*H), 1.73 (s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 209.2 (C=*C*=C), 165.6 (NC=O), 157.3 (C Ar), 129.6 (2xCH Ar), 122.5 (CH Ar), 115.6 (2xCH Ar), 109.7 (OCO), 85.6 (H*C*=C=C), 79.9 (CH), 77.0 (C=C=*C*H_2), 77.0 (CH), 66.8 (OCH_2), 59.8 (CH), 39.7 (NCH_2), 26.8 (CH_3), 25.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1958 (C=C=CH_2), 1762 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%): 316 (100) $[M+H]^+$, 315 (14) $[M]^+$.

Alenil-β-lactama (+)-15c



A partir de 700 mg (2.22 mmol) de la propargil-β-lactama (+)-**1c** se obtuvieron 519 mg (71%) del compuesto (+)-**15c** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$ = + 14.9 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.32 (m, 5H, Ph), 5.14 (m, 1H, HC=C=C), 4.91 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH*H*), 4.81 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.63 (m, 2H, H3, OC*H*H), 4.35 (dt, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H, OCH), 4.14 (m, 2H, OCH*H*, NCH*H*), 3.77 (m, 2H, OC*H*H, H4), 3.65 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H, NC*H*H), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 209.0 (C=*C*=C), 167.3 (NC=O), 136.9 (C Ar), 128.4 (2xCH Ar), 128.0 (CH Ar), 127.7 (2xCH Ar), 109.5 (OCO), 85.6 (H*C*=C=C), 80.4 (CH), 77.0 (CH), 76.8 (C=C=*C*H_2), 72.8 (OCH_2), 66.7 (OCH_2), 59.8 (CH), 39.4 (NCH_2), 26.8 (CH_3), 25.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1945 (C=C=CH_2), 1744 (C=O).

MS (ES): *m/z* (%): 330 (100) $[M+H]^+$, 329 (20) $[M]^+$.

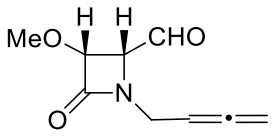
II.3.10. Síntesis de los aldehídos β-lactámicos 16

Sobre una disolución del acetónido β-lactámico **15** (1 mmol) en acetonitrilo (12 mL) se añadió tricloruro de bismuto (0.7 mmoles) disuelto en agua (50 gotas). La mezcla de

reacción se mantuvo durante 24 horas con agitación a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se neutralizó con bicarbonato sódico sólido hasta pH=7 en un baño de hielo. A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL), lavando la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro amónico (5 mL). Finalmente, la fase orgánica se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido no requirió purificación posterior.

A continuación, sobre una disolución del diol β-lactámico (1 mmol) en diclorometano (3.3 mL) se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0.1 mL). Posteriormente, se añadió lentamente peryodato sódico (2 mmol), evitando que la temperatura superase los 25 ºC. La mezcla de reacción se mantuvo durante 24 horas con agitación a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (c.c.f.) se decantó la fase orgánica y se secó con sulfato magnésico anhidro. La fase orgánica se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se usó en el siguiente paso sin necesidad de purificación.

Aldehído β-lactámico (+)-16a



A partir de 400 mg (1.88 mmol) de la dihidroxi-β-lactama se obtuvieron 370 mg (100%) del compuesto (+)-**16a** como un aceite marrón que no fue necesario purificar.

$[\alpha]_D$ = + 52.1 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

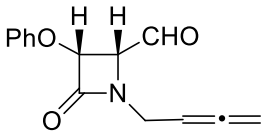
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 9.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, HC=O), 5.09 (m, 1H, HC=C=C), 4.82 (dd, *J* = 6.1, 2.9 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.77 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3), 4.22 (dd, *J* = 4.9, 3.1 Hz, 1H, H4), 3.94 (m, 2H, NCH_2), 3.49 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 209.6 (C=*C*=C), 198.9 (HC=O), 165.9 (NC=O), 85.8 (H*C*=C=C), 84.9 (CH), 77.5 (C=C=*C*H_2), 63.5 (CH), 59.2 (OCH_3), 40.1 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$): 1957 (C=C=CH_2), 1760 (C=O).

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_9H_{11}NO_3$: 181.0739; Experimental: 181.0737.

Aldehído β-lactámico (+)-16b



A partir de 661 mg (2.40 mmol) de la dihidroxi-β-lactama se obtuvieron 584 mg (100%) del compuesto (+)-**16b** como un aceite marrón que no fue necesario purificar.

$[\alpha]_D$ = + 16.8 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

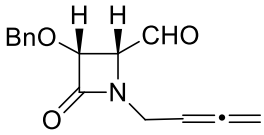
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 9.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, HC=O), 7.31 (m, 2H, Ph), 7.03 (m, 3H, Ph), 5.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 5.13 (m, 1H, HC=C=C), 4.86 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.45 (dd, *J* = 5.1, 2.8 Hz, 1H, H4), 4.08 (m, 1H, NCH*H*), 3.95 (m, 1H, NC*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 209.6 (C=*C*=C), 197.4 (HC=O), 164.5 (NC=O), 156.8 (C Ar), 129.7 (2xCH Ar), 122.9 (CH Ar), 115.5 (2xCH Ar), 84.8 (H*C*=C=C), 82.1 (CH), 77.6 (C=C=*C*H_2), 63.4 (CH), 40.3 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 1957 (C=C=CH_2), 1748 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{14}H_{13}NO_3$: 243.0895; Experimental: 243.0899.

Aldehído β-lactámico (+)-16c



A partir de 432 mg (1.49 mmol) de la dihidroxi-β-lactama se obtuvieron 383 mg (100%) del compuesto (+)-**16c** como un aceite amarillo que no fue necesario purificar.

$[\alpha]_D$ = + 40.9 (*c* 0.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 9.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, HC=O), 7.33 (m, 5H, Ph), 5.09 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H, HC=C=C), 4.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.83 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.77 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH*H*), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OC*H*H), 4.19 (dd, *J* = 5.0, 3.1 Hz, 1H, H4), 4.01 (m, 1H, NCH*H*), 3.91 (m, 1H, NC*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 209.6 (C=*C*=C), 198.8 (HC=O), 166.0 (NC=O), 135.9 (C Ar), 128.5 (2xCH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.2 (2xCH Ar), 84.9 (H*C*=C=C), 83.4 (CH), 77.4 (C=C=*C*H_2), 73.3 (OCH_2), 63.6 (CH), 40.1 (NCH_2).

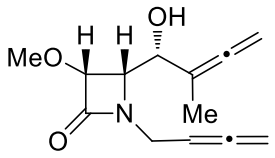
IR ($CHCl_3$) 1957 (C=C=CH_2), 1742 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{15}H_{15}NO_3$: 257.1052; Experimental: 257.1046.

II.3.11. Síntesis de los bis(alenos) β-lactámicos 17

Sobre una suspensión del correspondiente aldehído β-lactámico **16** (1 mmol) en una mezla de tetrahidrofurano (2 mL) y cloruro de amonio (10 mL) se añadieron indio (6 mmol) y el bromuro propargílico corrrespondiente (3 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas con agitación. Una vez completada la reacción (c.c.f.), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), lavando la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro sódico (5 mL) y secándola con sulfato magnésico anhidro. La fase orgánica se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Bis(aleno) β-lactámico (+)-*sin*-17a



A partir de 300 mg (1.65 mmol) del aldehído β-lactámico (+)-**16a** se obtuvieron dos fracciones por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1). La fracción menos polar corresponde al compuesto (+)-*sin*-**17a**, 234 mg (80%) como un aceite poco coloreado. La fracción más polar corresponde al compuesto (+)-*anti*-**17a**, 36 mg (8%) como un aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D$ = + 26.0 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

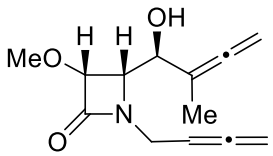
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 5.12 (qd, *J* = 6.9, 5.6 Hz, 1H, HC=C=C), 4.82 (m, 4H, C=C=CH_2, C=C=CH_2), 4.47 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 4.25 (dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 1H, OCH), 4.15 (ddt, *J* = 15.3, 5.5, 3.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.02 (dd, *J* = 4.8, 4.2 Hz, 1H, H4), 3.70 (ddt, *J* = 15.3, 6.9, 2.5 Hz, 1H, NC*H*H), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 1.79 (t, 3H, *J* = 3.2 Hz, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 208.8 (C=*C*=C), 205.4 (C=*C*=C), 167.4 (NC=O), 99.7 (*C*=C=C), 86.1 (H*C*=C=C), 83.6 (CH), 77.4 (C=C=*C*H_2), 76.9 (C=C=*C*H_2), 70.1 (CH), 59.6 (CH), 59.1 (OCH_3) 39.7 (NCH_2), 16.0 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3392 (OH), 1958(C=C=CH_2), 1742 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{13}H_{17}NO_3$: 235.1208; Experimental: 235.1208.

Bis(aleno) β-lactámico (+)-*anti*-17a



$[\alpha]_D$ = + 61.2 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

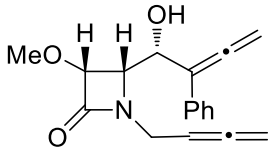
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 5.09 (m, 1H, HC=C=C), 4.83 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.78 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, OCH), 4.09 (m, 2H, NCH_2), 3.97 (dd, *J* = 5.9, 4.9 Hz, 1H, H4), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 1.83 (t, *J* = 3.0 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 209.0 (C=*C*=C), 206.0 (C=*C*=C), 167.2 (NC=O), 98.8 (*C*=C=C), 85.7 (H*C*=C=C), 84.4 (CH), 77.3 (C=C=*C*H_2), 76.2 (C=C=*C*H_2), 71.0 (CH), 59.6 (CH), 58.1 (OCH_3) 38.5 (NCH_2), 15.2 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3393 (OH), 1960(C=C=CH_2), 1747 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{13}H_{17}NO_3$: 235.1208; Experimental: 235.1211.

Bis(aleno) β-lactámico (+)-*sin*-17b



A partir de 302 mg (1.66 mmol) del aldehído β-lactámico (+)-**16a** se obtuvieron 336 mg (68%) del compuesto (+)-*sin*-**17b** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 28.0 (*c* 0.5, $CHCl_3$)

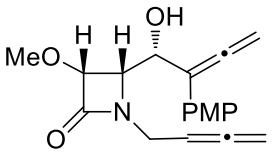
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.34 (m, 5H, Ph), 5.26 (qd, *J* = 12.3, 2.5 Hz, 2H, C=C=CH_2), 5.09 (dt, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H, HC=C=C), 4.93 (m, 1H, HCOH), 4.74 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.17 (m, 1H, NCH*H*), 4.10 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H4), 3.77 (ddt, *J* = 15.3, 6.5, 2.6 Hz, 1H, NC*H*H), 3.57 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 208.8 (C=*C*=C), 207.6 (C=*C*=C), 167.5 (NC=O), 133.9 (C Ar), 128.6 (2xCH Ar), 127.3 (CH Ar), 126.7 (2xCH Ar), 107.0 (*C*=C=C), 86.0 (H*C*=C=C), 83.5 (CH), 80.6 (C=C=*C*H_2), 77.1 (C=C=*C*H_2), 68.4 (CH), 59.6 (CH), 59.6 (OCH_3) 39.7 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3391 (OH), 1956 (C=C=CH_2), 1743 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{18}H_{19}NO_3$: 297.1365; Experimental: 297.1365.

Bis(aleno) β-lactámico (+)-*sin*-17c



A partir de 473 mg (2.60 mmol) del aldehído β-lactámico (+)-**16a** se obtuvieron dos fracciones por cromatografía flash (DCM/AcOEt 9:1). La fracción menos polar corresponde al compuesto (+)-*sin*-**17c**, 357 mg (42%) como un aceite poco coloreado. La fracción más polar corresponde al compuesto (+)-*anti*-**17c**, 137 mg (16%) como un aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D$ = + 41.7 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

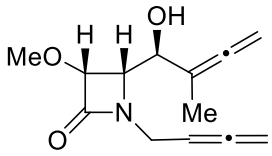
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 5.25 (qd, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 2H, C=C=CH_2), 5.11 (m, 1H, HC=C=C), 4.90 (m, 1H, HCOH), 4.76 (td, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.19 (ddt, *J* = 15.3, 5.7, 3.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.10 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H4), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (ddd, *J* = 6.7, 5.6, 2.6 Hz, 1H, NC*H*H), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 2.61 (s_{ancho}, 1H, OH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 208.8 (C=*C*=C), 207.2 (C=*C*=C), 167.4 (NC=O), 159.0 (C Ar), 127.9 (2xCH Ar), 125.9 (C Ar), 114.3 (2xCH Ar), 106.5 (*C*=C=C) 86.0 (H*C*=C=C), 83.6 (CH), 80.6 (C=C=*C*H_2), 77.2 (C=C=*C*H_2), 68.5 (CH), 59.6 (OCH_3), 59.6 (OCH_3), 55.3 (CH), 39.7 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3398 (OH), 1956 (C=C=CH_2), 1737 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{19}H_{21}NO_4$: 327.1473; Experimental: 327.1471.

Bis(aleno) β-lactámico (+)-*anti*-17c



$[\alpha]_D$ = + 28.8 (*c* 1.5, $CHCl_3$)

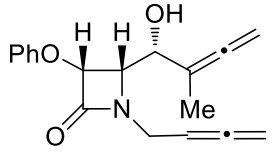
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 5.25 (m, 2H, C=C=CH_2), 5.06 (m, 1H, HC=C=C), 4.87 (m, 1H, HCOH), 4.77 (dt, *J* = 6.3, 3.0 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.09 (m, 1H, H4), 4.04 (m, 1H, NCH*H*), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.61 (m, 1H, NC*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 208.8 (C=*C*=C), 208.1 (C=*C*=C), 167.2 (NC=O), 158.9 (C Ar), 127.8 (2xCH Ar), 126.1 (C Ar), 114.0 (2xCH Ar), 105.8 (*C*=C=C) 85.8 (HC=C=C), 84.5 (CH), 80.6 (C=C=*C*H_2), 77.3 (C=C=*C*H_2), 68.8 (CH), 59.6 (OCH_3), 58.8 (OCH_3), 55.3 (CH), 38.5 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$): 3422 (OH), 1956 (C=C=CH_2), 1744 (C=O).

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{19}H_{21}NO_4$: 327.1473; Experimental: 327.1471.

Bis(aleno) β-lactámico (+)-*sin*-17d



A partir de 335 mg (1.38 mmol) del aldehído β-lactámico (+)-**16b** se obtuvieron dos fracciones por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1). La fracción menos polar corresponde al compuesto (+)-*anti*-**17d**, 61 mg (15%) como un sólido blanco. La fracción más polar corresponde al compuesto (+)-*sin*-**17d**, 172 mg (42%) como un aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D$ = + 70.0 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

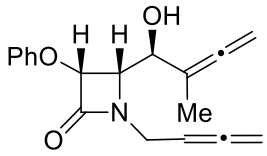
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.30 (m, 2H, Ph), 7.05 (m, 3H, Ph), 5.19 (m, 2H, H3, HC=C=C), 4.86 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.74 (dd, *J* = 6.5, 3.2 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.39 (dd, *J* = 5.1, 2.5 Hz, 1H, OCH), 4.19 (m, 2H, H4, NCH*H*), 3.84 (ddt, *J* = 15.3, 6.8, 2.6 Hz, 1H, NC*H*H), 1.81 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 209.0 (C=*C*=C), 205.6 (C=*C*=C), 166.2 (NC=O), 157.6 (C Ar), 129.5 (2xCH Ar), 122.5 (CH Ar), 115.9 (2xCH Ar), 99.5 (*C*=C=C), 86.0 (H*C*=C=C), 80.5 (CH), 77.4 (C=C=*C*H_2), 77.2 (C=C=*C*H_2), 70.9 (CH), 59.5 (CH), 40.1 (NCH_2), 15.9 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3420 (OH), 1957 (C=C=CH_2), 1736 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{18}H_{19}NO_3$: 297.1365; Experimental: 297.1372.

Bis(aleno) β-lactámico (+)-*anti*-17d



$[\alpha]_D$ = + 120.4 (*c* 1.6, $CHCl_3$).

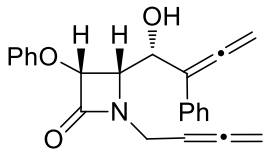
P.f. = 91–93 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.32 (m, 2H, Ph), 7.14 (m, 2H, Ph), 7.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ph), 5.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 5.15 (m, 1H, HC=C=C), 4.88 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.71 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, OCH), 4.18 (m, 2H, H4, NCH*H*), 3.68 (ddt, *J* = 15.4, 7.0, 2.5 Hz, 1H, NC*H*H), 2.73 (s_{ancho}, 1H, OH), 1.88 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 209.1 (C=*C*=C), 206.2 (C=*C*=C), 165.9 (NC=O), 157.4 (C Ar), 129.6 (2xCH Ar), 122.9 (CH Ar), 116.2 (2xCH Ar), 98.4 (*C*=C=C), 85.6 (CH), 82.0 (CH), 77.4 (C=C=*C*H_2), 76.4 (C=C=*C*H_2), 70.8 (CH), 58.4 (CH), 38.8 (NCH_2), 15.2 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3421 (OH), 1957 (C=C=CH_2), 1743 (C=O).

Bis(aleno) β-lactámico (+)-*sin*-17e



A partir de 223 mg (0.92 mmol) del aldehído β-lactámico (+)-**16b** se obtuvieron 188 mg (57%) del compuesto (+)-*sin*-**17e** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = + 85.6 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

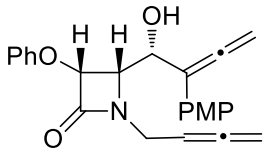
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.36 (m, 8H, Ph), 7.00 (m, 2H, Ph), 5.23 (m, 2H, H3, HC=C=C), 5.17 (m, 2H, C=C=CH_2), 5.09 (m, 1H, OCH), 4.85 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.28 (m, 2H, H4, NCH*H*), 3.94 (ddt, *J* = 15.3, 6.7, 2.6 Hz, 1H, NC*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 209.0 (C=*C*=C), 207.8 (C=*C*=C), 166.4 (NC=O), 157.6 (C Ar), 134.0 (C Ar), 129.4 (2xCH Ar), 128.7 (2xCH Ar), 127.4 (CH Ar), 126.7 (2xCH Ar), 122.4 (CH Ar), 115.9 (2xCH Ar), 106.9 (*C*=C=C), 85.9 (H*C*=C=C), 80.6 (C=C=*C*H_2), 80.4 (CH), 77.2 (C=C=*C*H_2), 69.7 (CH), 60.0 (CH), 40.2 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3452 (OH), 1959 (C=C=CH_2), 1752 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{23}H_{21}NO_3$: 359.1521; Experimental: 359.1519.

Bis(aleno) β-lactámico (+)-*sin*-17f



A partir de 256 mg (1.05 mmol) del aldehído β-lactámico (+)-**16b** se obtuvieron 196 mg (48%) del compuesto (+)-*sin*-**17f** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = + 76.0 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

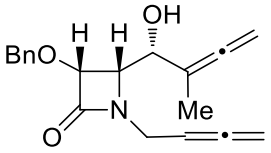
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 7.31 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2H, Ph), 7.03 (m, 3H, Ph), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 5.25 (m, 2H, H3, HC=C=C), 5.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, C=C=CH*H*), 5.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C=C=C*H*H), 5.06 (m, 1H, OCH), 4.88 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.30 (m, 2H, H4, NCH*H*), 3.99 (m, 1H, NC*H*H), 3.87 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 208.9 (C=*C*=C), 207.5 (C=*C*=C), 166.3 (NC=O), 159.0 (C Ar), 157.6 (C Ar), 129.4 (2xCH Ar), 127.9 (2xCH Ar), 126.0 (C Ar), 122.3 (CH), 116.0 (2xCH Ar), 114.2 (2xCH Ar), 106.4 (*C*=C=C), 85.9 (CH), 80.5 (C=C=*C*H_2), 80.4 (CH), 77.2 (C=C=*C*H_2), 69.8 (CH), 60.0 (CH), 55.3 (OCH_3), 40.2 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3447 (OH), 1956 (C=C=CH_2), 1753 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{24}H_{23}NO_4$: 389.1627; Experimental: 389.1622.

Bis(aleno) β-lactámico (–)-*sin*-17g



A partir de 200 mg (0.78 mmol) del aldehído β-lactámico (+)-**16c** se obtuvieron dos fracciones por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1). La fracción menos polar corresponde al compuesto (+)-*anti*-**17g**, 36 mg (15%) como un aceite poco coloreado. La fracción más polar corresponde al compuesto (–)-*sin*-**17g**, 175 mg (72%) como un aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D$ = – 163.0 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

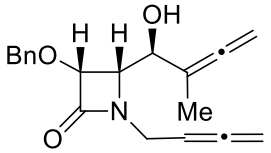
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.35 (s, 5H, Ph), 5.11 (m, 1H, HC=C=C), 4.93 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH*H*), 4.82 (m, 4H, C=C=CH_2, H3, OC*H*H), 4.69 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.19 (m, 2H, OCH, NCH*H*), 4.02 (dd, *J* = 4.8, 4.0 Hz, 1H, H4), 3.72 (ddt, *J* = 15.3, 7.0, 2.5 Hz, 1H, NC*H*H), 1.78 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 208.9 (C=*C*=C), 205.4 (C=*C*=C), 167.4 (NC=O), 136.6 (C Ar), 128.6 (2xCH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.0 (2xCH Ar), 99.6 (*C*=C=C), 86.1 (H*C*=C=C), 81.2 (CH), 77.4 (C=C=*C*H_2), 77.1 (C=C=*C*H_2), 73.4 (OCH_2) 70.1 (CH), 58.9 (CH), 39.8 (NCH_2), 16.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3385 (OH), 1958 (C=C=CH_2), 1741 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{19}H_{21}NO_3$: 311.1521; Experimental: 311.1527.

Bis(aleno) β-lactámico (+)-*anti*-17g



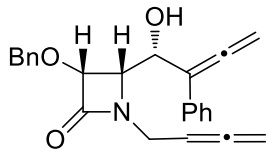
$[\alpha]_D$ = + 75.2 (*c* 1.8, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.36 (s, 5H, Ph), 5.10 (m, 1H, HC=C=C), 4.97 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH*H*), 4.84 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.75 (m, 4H, C=C=CH_2, H3, OC*H*H), 4.36 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, OCH), 4.11 (m, 1H, NCH*H*), 3.98 (m, 1H, H4), 3.62 (ddt, *J* = 15.4, 6.9, 2.4 Hz, 1H, NC*H*H), 3.01 (s_{ancho}, 1H, OH), 1.82 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 209.0 (C=*C*=C), 206.0 (C=*C*=C), 167.1 (NC=O), 136.4 (C Ar), 128.6 (2xCH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.0 (2xCH Ar), 98.8 (*C*=C=C), 85.7 (H*C*=C=C), 82.0 (CH), 77.2 (C=C=*C*H_2), 76.3 (C=C=*C*H_2), 73.4 (OCH_2), 70.9 (CH), 58.0 (CH), 38.6 (NCH_2), 15.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3420 (OH), 1957 (C=C=CH_2), 1738 (C=O).

Bis(aleno) β-lactámico (+)-*sin*-17h



A partir de 248 mg (0.96 mmol) del aldehído β-lactámico (+)-**16c** se obtuvieron 200 mg (56%) del compuesto (+)-*sin*-**17h** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = + 174.7 (*c* 0.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.30 (m, 10H, 2xPh), 5.16 (m, 3H, C=C=CH_2, HC=C=C), 4.88 (m, 2H, OCH, OCH*H*), 4.71 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.62 (m, 2H, H3, OC*H*H), 4.18 (ddt, *J* = 15.3, 5.6, 3.5 Hz, 1H, NCH*H*), 4.05 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H4), 3.77 (ddt, *J* = 15.3, 6.8, 2.6 Hz, 1H, NC*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 208.8 (C=*C*=C), 207.6 (C=*C*=C), 167.6 (NC=O), 136.7 (C Ar), 133.9 (C Ar), 128.6 (2xCH Ar), 128.5 (2xCH Ar), 128.1 (CH Ar), 128.0 (2xCH Ar), 127.4 (CH Ar), 126.7 (2xCH Ar), 107.0 (*C*=C=C), 86.0 (H*C*=C=C), 81.1 (CH), 80.7 (C=C=*C*H_2), 77.1 (C=C=*C*H_2), 73.4 (OCH_2), 68.6 (CH), 59.6 (CH), 39.8 (NCH_2).

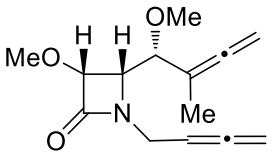
IR ($CHCl_3$) 3455 (OH), 1958 (C=C=CH_2), 1742 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{24}H_{23}NO_3$: 373.1678; Experimental: 373.1678.

II.3.12. Síntesis de los bis(alenos) β-lactámicos metilados 19

Sobre una disolución del correspondiente alcohol α-alénico β-lactámico **17** (1 mmol) en diclorometano (2.7 mL) a temperatura ambiente se añadió yoduro de tetrabutilamonio (0.1 mmol) como agente de transferencia de fase, una disolución acuosa al 50% de hidróxido sódico (2.7 mL) y sulfato de dimetilo (0.63 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 8 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción (c.c.f), se adicionó agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Bis(aleno) β-lactámico metilado (+)-19a



A partir de 150 mg (0.64 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17a** se obtuvieron 115 mg (72%) del compuesto (+)-**19a** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 10.4 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

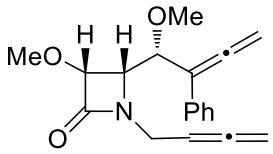
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 5.12 (qd, *J* = 6.9, 5.6 Hz, 1H, HC=C=C), 4.81 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.74 (q, *J* = 3.2 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.42 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H, OCH), 4.08 (ddt, *J* = 15.1, 5.8, 3.4 Hz, 1H, NCH*H*), 3.90 (m, 2H, H3, H4), 3.77 (ddt, *J* = 15.3, 6.9, 2.5 Hz, 1H, NC*H*H), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 1.72 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 208.8 (C=*C*=C), 207.9 (C=*C*=C), 167.6 (NC=O), 95.3 (*C*=C=C), 86.1 (H*C*=C=C), 83.5 (CH), 82.2 (CH), 76.9 (C=C=*C*H_2), 75.1 (C=C=*C*H_2), 59.5 (OCH_3), 58.9 (OCH_3), 55.6 (CH), 39.8 (NCH_2), 14.6 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1960 (C=C=CH_2), 1747 (C=O).

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{14}H_{19}NO_3$: 249.1365; Experimental: 249.1360.

Bis(aleno) β-lactámico metilado (+)-19b



A partir de 150 mg (0.51 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17b** se obtuvieron 98 mg (61%) del compuesto (+)-**19b** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 11.8 (*c* 1.6, $CHCl_3$).

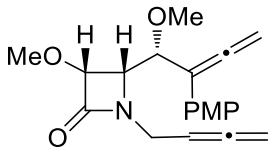
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.46 (m, 2H, Ph), 7.23 (m, 3H, Ph), 5.10 (m, 3H, HC=C=C, C=C=CH_2), 4.74 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.43 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, *H*$COCH_3$), 4.30 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.08 (m, 2H, H4, NCH*H*), 3.75 (ddt, *J* = 15.1, 6.8, 2.6 Hz, 1H, NC*H*H), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 3.26 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 210.0 (C=*C*=C), 209.9 (C=*C*=C), 167.6 (NC=O), 134.6 (C Ar), 128.5 (2xCH Ar), 127.2 (CH Ar), 126.9 (2xCH Ar), 103.1 (*C*=C=C), 86.1 (H*C*=C=C), 83.6 (CH), 80.5 (CH), 78.5 (C=C=*C*H_2), 76.9 (C=C=*C*H_2), 59.6 (OCH_3), 59.4 (OCH_3), 55.4 (CH), 39.9 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$): 1956 (C=C=CH_2), 1744 (C=O).

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{19}H_{21}NO_3$: 311.1521; Experimental: 311.1508.

Bis(aleno) β-lactámico metilado (+)-19c



A partir de 140 mg (0.43 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17c** se obtuvieron 92 mg (63%) del compuesto (+)-**19c** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 12.4 (*c* 1.5, $CHCl_3$).

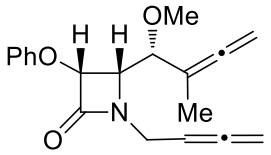
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 5.16 (m, 3H, HC=C=C, C=C=CH_2), 4.82 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.47 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, *H*$COCH_3$), 4.37 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H3), 4.14 (m, 2H, H4, NCH*H*), 3.84 (m, 4H, OCH_3, NC*H*H), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.32 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 209.9 (C=*C*=C), 209.2 (C=*C*=C), 167.8 (NC=O), 159.1 (C Ar), 128.4 (2xCH Ar), 127.0 (C Ar), 114.3 (2xCH Ar), 102.9 (*C*=C=C) 86.4 (H*C*=C=C), 83.9 (CH), 80.9 (CH) 78.7 (C=C=*C*H_2), 77.2 (C=C=*C*H_2), 60.0 (OCH_3), 59.3 (OCH_3), 55.6 (OCH_3), 55.5 (CH), 40.2 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$): 1957 (C=C=CH_2), 1753 (C=O).

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{20}H_{23}NO_4$: 341.1627; Experimental: 341.1616.

Bis(aleno) β-lactámico metilado (+)-19d



A partir de 68 mg (0.23 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17d** se obtuvieron 47 mg (66%) del compuesto (+)-**19d** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = + 20.0 (*c* 0.1, $CHCl_3$).

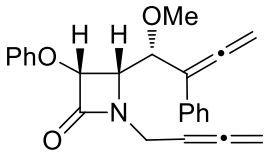
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.27 (m, 2H, Ph), 7.00 (m, 3H, Ph), 5.19 (m, 2H, H3, HC=C=C), 4.84 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.60 (m, 1H, C=C=CH*H*), 4.37 (m, 1H, C=C=C*H*H), 4.15 (m, 1H, NCH*H*), 4.06 (m, 2H, H4, OCH), 3.85 (m, 1H, NC*H*H), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 1.69 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 210.0 (C=*C*=C), 208.3 (C=*C*=C), 166.1 (NC=O), 157.9 (C Ar), 129.3 (2xCH Ar), 122.0 (CH Ar), 115.6 (2xCH Ar), 94.6 (*C*=C=C), 86.0 (H*C*=C=C), 82.3 (CH), 79.9 (CH), 77.0 (C=C=*C*H_2), 75.0 (C=C=*C*H_2), 58.4 (OCH_3), 55.6 (CH), 40.2 (NCH_2), 14.2 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1958 (C=C=CH_2), 1762 (C=O).

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{19}H_{21}NO_3$: 311.1521; Experimental: 311.1522.

Bis(aleno) β-lactámico metilado (+)-19e



A partir de 77 mg (0.21 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17e** se obtuvieron 46 mg (59%) del compuesto (+)-**19e** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = + 44.4 (*c* 0.2, $CHCl_3$).

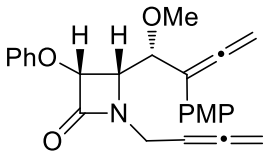
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.48 (m, 2H, Ph), 7.29 (m, 4H, Ph), 6.99 (m, 2H, Ph), 6.81 (m, 2H, Ph), 5.21 (m, 1H, HC=C=C), 5.14 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 4.99 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, C=C=CH*H*), 4.85 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.78 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, C=C=C*H*H), 4.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, OCH), 4.31 (dd, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1H, H4), 4.24 (m, 1H, NCH*H*), 3.92 (m, 1H, NC*H*H), 3.41 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 210.5 (C=*C*=C), 209.2 (C=*C*=C), 166.2 (NC=O), 157.8 (C Ar), 134.4 (C Ar), 129.2 (2xCH Ar), 128.5 (2xCH Ar), 127.2 (3xCH Ar), 121.9 (CH Ar), 115.6 (2xCH Ar), 102.3 (*C*=C=C), 85.9 (H*C*=C=C), 81.2 (CH), 79.8 (CH), 78.1 (C=C=*C*H_2), 77.2 (C=C=*C*H_2), 58.7 (OCH_3), 55.5 (CH), 40.4 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$): 1959 (C=C=CH_2), 1760 (C=O).

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{24}H_{23}NO_3$: 373.1678; Experimental: 373.1690.

Bis(aleno) β-lactámico metilado (+)-19f



A partir de 54 mg (0.14 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17f** se obtuvieron 36 mg (64%) del compuesto (+)-**19f** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = + 26.0 (*c* 0.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)

7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 7.24 (m, 2H, Ph), 6.98 (m, 1H, Ph), 6.86 (m, 4H, Ph, PMP), 5.21 (m, 1H, HC=C=C), 5.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.95 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C=C=CH*H*), 4.86 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.71 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C=C=C*H*H), 4.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, OCH), 4.30 (dd, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1H, H4), 4.24 (m, 1H, NCH*H*), 3.92 (m, 1H, NC*H*H), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (s, 3H, OCH_3).

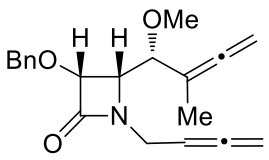
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)

210.2 (C=*C*=C), 209.2 (C=*C*=C), 166.1 (NC=O), 158.9 (C Ar), 157.9 (C Ar), 129.2 (2xCH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 126.4 (C Ar), 121.9 (CH Ar), 115.7 (2xCH Ar), 114.0 (2xCH Ar), 101.6 (*C*=C=C), 85.9 (H*C*=C=C), 81.5 (CH), 79.8 (CH), 77.9 (C=C=*C*H_2), 77.2 (C=C=*C*H_2), 58.6 (OCH_3), 55.4 (CH), 55.3 (OCH_3), 40.3 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 1957 (C=C=CH_2), 1759 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{25}H_{25}NO_4$: 403.1784; Experimental: 403.1781.

Bis(aleno) β-lactámico metilado (–)-19g



A partir de 71 mg (0.23 mmol) del bis(aleno) (–)-*sin*-**17g** se obtuvieron 60 mg (80%) del compuesto (–)-**19g** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = – 5.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)

7.32 (m, 5H, Ph), 5.15 (m, 1H, HC=C=C), 4.82 (m, 3H, OCH*H*, C=C=CH_2), 4.61 (m, 4H, C=C=CH_2, OC*H*H, H3), 4.11 (m, 1H, NCH*H*), 3.94 (m, 2H, H4, OCH), 3.79 (ddt, *J* = 15.1, 6.6, 2.6 Hz, 1H, NC*H*H), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 1.71 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H, CH_3).

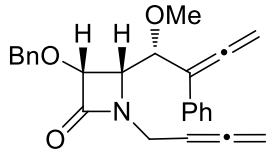
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)

208.9 (C=*C*=C), 207.9 (C=*C*=C), 167.8 (NC=O), 137.3 (C Ar), 128.3 (2xCH), 127.7 (CH), 127.6 (2xCH), 95.2 (*C*=C=C), 86.1 (HC=C=C), 82.3 (CH), 81.0 (CH), 76.9 (C=C=CH_2), 75.2 (C=C=CH_2), 72.9 (OCH_2), 58.5 (OCH_3), 55.5 (CH), 39.9 (NCH_2), 14.7 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1957 (C=C=CH_2), 1752 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{20}H_{23}NO_3$: 325.1678; Experimental: 325.1681.

Bis(aleno) β-lactámico metilado (+)-19h



A partir de 75 mg (0.20 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17h** se obtuvieron 44 mg (54%) del compuesto (+)-**19h** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = + 17.0 (*c* 0.1, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.51 (m, 2H, Ph), 7.29 (m, 8H, Ph), 5.16 (td, *J* = 12.5, 6.7 Hz, 1H, HC=C=C), 5.03 (q, *J* = 12.5 Hz, 2H, C=C=CH_2), 4.81 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.75 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH*H*), 4.57 (m, 3H, OCH, H3, OC*H*H), 4.16 (m, 2H, NCH*H*, H4), 3.84 (ddt, 1H, *J* = 15.0, 6.8, 2.6 Hz, NC*H*H), 3.35 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 210.1 (C=*C*=C), 209.0 (C=*C*=C), 167.9 (NC=O), 137.2 (C Ar), 134.7 (C Ar), 128.5 (2xCH Ar), 128.2 (2xCH Ar), 127.7 (CH Ar), 127.7 (2xCH Ar), 127.2 (CH Ar), 127.0 (2xCH Ar), 103.0 (*C*=C=C), 86.1 (H*C*=C=C), 81.0 (CH), 80.5 (CH), 78.5 (C=C=*C*H_2), 76.9 (C=C=*C*H_2), 73.1 (OCH_2), 58.7 (OCH_3), 55.3 (CH), 40.0 (NCH_2).

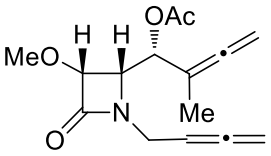
IR ($CHCl_3$) 1959 (C=C=CH_2), 1758 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{25}H_{25}NO_3$: 387.1834; Experimental: 387.1830.

II.3.13. Síntesis de los bis(alenos) β-lactámicos acetilados 20

Sobre una disolución del correspondiente alcohol α-alénico β-lactámico **17** (1 mmol) en diclorometano anhidro (16 mL) enfriada a 0 ºC y bajo atmósfera de argón se añadieron sucesivamente trietilamina (2.4 mmol), anhídrido acético (1.2 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0.05 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 2 horas a 0 ºC. Finalizada la reacción (c.c.f), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Bis(aleno) β-lactámico acetilado (+)-20a



A partir de 75 mg (0.32 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17a** se obtuvieron 57 mg (64%) del compuesto (+)-**20a** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 27.1 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

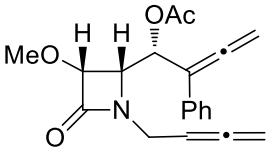
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 5.39 (m, 1H, *H*COAc), 5.08 (td, *J* = 12.4, 6.8 Hz, 1H, HC=C=C), 4.84 (m, 4H, C=C=CH_2, C=C=CH_2), 4.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 4.10 (m, 2H, H4, NCH*H*), 3.56 (m, 1H, NC*H*H), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 2.08 (s, 3H, $OCCH_3$), 1.76 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 208.9 (C=*C*=C), 206.9 (C=*C*=C), 169.9 (C=O), 167.6 (NC=O), 97.7 (*C*=C=C), 85.7 (H*C*=C=C), 83.5 (CH), 77.4 (C=C=*C*H_2), 77.3 (C=C=*C*H_2), 72.6 (CH), 59.5 (OCH_3), 58.3 (CH), 39.6 (NCH_2), 21.1 (CH_3), 16.4 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1958 (C=C=CH_2), 1748 (C=O).

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{15}H_{19}NO_4$: 277.1314; Experimental: 277.1315.

Bis(aleno) β-lactámico acetilado (+)-20b



A partir de 50 mg (0.17 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17b** se obtuvieron 43 mg (74%) del compuesto (+)-**20b** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 37.1 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

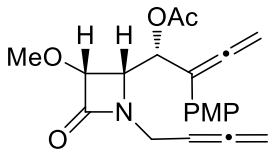
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.46 (m, 2H, Ph), 7.35 (m, 3H, Ph), 6.09 (dt, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H, *H*COAc), 5.28 (m, 2H, C=C=CH_2), 5.08 (m, 1H, HC=C=C), 4.81 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.46 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.24 (m, 2H, H4, NCH*H*), 3.57 (m, 1H, NC*H*H), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 2.06 (s, 3H, $OCCH_3$).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 209.1 (C=*C*=C), 209.0 (C=*C*=C), 169.9 (C=O), 169.6 (NC=O), 128.6 (2xCH Ar), 127.5 (CH Ar), 126.8 (2xCH Ar), 106.6 (C Ar), 105.5 (*C*=C=C), 85.6 (CH), 83.6 (CH), 80.6 (C=C=*C*H_2), 77.3 (C=C=*C*H_2), 70.2 (CH), 59.6 (OCH_3), 58.6 (CH), 39.7 (NCH_2), 21.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1957 (C=C=CH_2), 1753 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{20}H_{21}NO_4$: 339.1471; Experimental: 339.1460.

Bis(aleno) β-lactámico acetilado (+)-20c



A partir de 160 mg (0.49 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17c** se obtuvieron 123 mg (68%) del compuesto (+)-**20c** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 9.8 (*c* 1.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.05 (dt, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H, *H*COAc), 5.24 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 2H, C=C=CH_2), 5.07 (qd, *J* = 6.9, 5.5 Hz, 1H, HC=C=C), 4.82 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 4.19 (m, 2H, H4, NCH*H*), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.53 (m, 1H, NC*H*H), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 2.05 (s, 3H, $OCCH_3$).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 209.0 (C=*C*=C), 208.7 (C=*C*=C), 169.7 (C=O), 167.6 (NC=O), 159.0 (C Ar), 127.9 (2xCH Ar), 125.3 (C Ar), 114.0 (2xCH Ar), 104.9 (*C*=C=C), 85.5 (CH), 83.5 (CH), 80.6 (C=C=*C*H_2), 77.3 (C=C=*C*H_2), 70.2 (CH), 59.6 (OCH_3), 58.6 (OCH_3), 55.2 (CH), 39.6 (NCH_2), 21.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1957 (C=C=CH_2), 1753 (C=O).

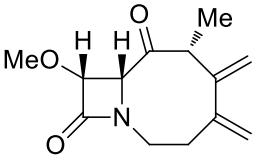
Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{21}H_{23}NO_5$: 369.1576; Experimental: 369.1584.

II.3.14. Síntesis de las β-lactamas bicíclicas 18 y 21

Una disolución del correspondiente bis(aleno) β-lactámico (0.1 mmol) en tolueno (2 mL) se calentó en microondas a la temperatura adecuada hasta la desaparición del material

de partida (c.c.f.). Transcurrido el tiempo de reacción el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

β-lactama bicíclica (+)-18a



A partir de 40 mg (0.16 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17a** se obtuvieron 10 mg (25%) del compuesto (+)-**18a** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (DCM/AcOEt 9:1).

$[\alpha]_D$ = + 156.0 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

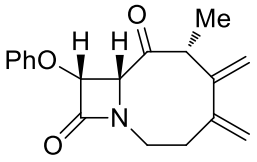
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 5.22 (d, 0.6 Hz, 1H, =CH*H*), 5.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, =C*H*H), 4.91 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, =CH*H*), 4.89 (m, 1H, =C*H*H), 4.68 (dd, *J* = 4.8, 0.7 Hz, 1H, H3), 4.13 (m, 2H, NCH*H*, H4), 3.92 (dq, *J* = 6.5, 0.7 Hz, 1H, CH), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (m, 1H, NC*H*H), 2.58 (m, 1H, CH*H*), 2.45 (ddd, *J* = 14.9, 5.1, 2.8 Hz, 1H, C*H*H), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 208.9 (C=O), 166.6 (NC=O), 148.4 (C=), 148.2 (C=), 115.7 ($=CH_2$), 114.6 ($=CH_2$), 86.5 (CH), 67.0 (CH), 59.4 (OCH_3), 45.4 (CH), 43.3 (NCH_2), 33.8 (CH_2), 13.4 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1755 (C=O).

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{13}H_{17}NO_3$: 235.1208; Experimental: 235.1215.

β-lactama bicíclica (+)-18d

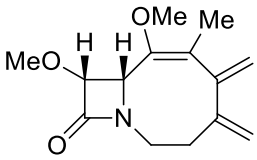


A partir de 40 mg (0.13 mmol) del bis(aleno) (+)-*sin*-**17d** se obtuvieron 9 mg (23%) del compuesto (+)-**18d** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (DCM/AcOEt 9:1).

$[\alpha]_D$ = + 111.8 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.30 (m, 2H, Ph), 7.04 (m, 3H, Ph), 5.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H3), 5.23 (s, 1H, =CH*H*), 5.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, =C*H*H), 4.94 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H, $=CH_2$), 4.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H4), 4.18 (ddd, *J* = 13.9, 5.8, 3.2 Hz, 1H, NCH*H*), 3.98 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH), 2.93 (m, 1H, NC*H*H), 2.60 (m, 1H, CH*H*), 2.47 (m, 1H, C*H*H), 1.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.0 (C=O), 165.4 (NC=O), 157.1 (C Ar), 148.2 (2xC=), 129.6 (2xCH Ar), 122.9 (CH Ar), 116.0 ($=CH_2$), 115.9 (2xCH Ar), 114.7 ($=CH_2$), 83.2 (CH), 66.7 (CH), 45.9 (CH), 43.5 (NCH_2), 33.7 (CH_2), 13.7 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1768 (C=O), 1722 (C=O).
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{19}NO_3$: 297.1365; Experimental: 297.1355.

β-lactama bicíclica (–)-21a



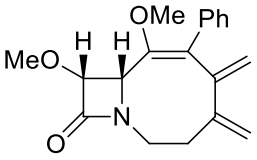
A partir de 50 mg (0.2 mmol) del bis(aleno) (+)-**19a** se obtuvieron 30 mg (60%) del compuesto (–)-**21a** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (DCM/AcOEt 9:1).

$[\alpha]_D$ = – 106.0 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	5.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, =CH*H*), 5.13 (d, *J* = 1.3, 1H, =C*H*H), 4.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, =CH*H*), 4.70 (d, *J* = 2.0 H, 1H, =C*H*H), 4.52 (dd, *J* = 4.6, 1.2 Hz, 1H, H3), 4.22 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H4), 3.71 (td, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1H, NCH*H*), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.03 (m, 1H, NC*H*H), 2.66 (m, 1H, CH*H*), 2.18 (ddd, *J* = 14.3, 3.8, 2.1 Hz, 1H, C*H*H), 1.79 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	167.1 (NC=O), 148.4 (C=), 148.3 (C=), 144.8 (C=), 123.9 (C=), 113.9 ($=CH_2$), 112.7 ($=CH_2$), 85.1 (CH), 59.2 (CH), 58.7 (OCH_3), 58.4 (OCH_3), 41.1 (CH_2), 32.0 (CH_2), 18.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1753 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{14}H_{19}NO_3$: 249.1365; Experimental: 249.1365.

β-lactama bicíclica (–)-21b



A partir de 40 mg (0.13 mmol) del bis(aleno) (+)-**19b** se obtuvieron 21 mg (50%) del compuesto (–)-**21b** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$ = – 34.0 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

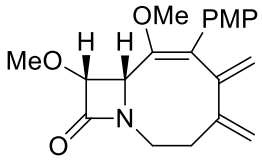
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.31 (m, 5H, Ph), 5.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, =CH*H*), 5.10 (s, 1H, =C*H*H), 4.86 (m, 2H, =CH_2), 4.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H3), 4.35 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H4), 3.78 (td, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1H, NCH*H*), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.11 (dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H, NC*H*H), 2.82 (m, 1H, CH*H*), 2.24 (m, 1H, C*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 167.0 (NC=O), 148.8 (C=), 147.0 (C=), 146.9 (C=), 138..3 (C=), 128.5 (2xCH Ar), 128.0 (2xCH Ar), 126.9 (CH Ar), 125.2 (C Ar), 117.1 (=CH_2), 113.2 (=CH_2), 85.6 (CH), 61.0 (CH), 59.0 (OCH_3), 58.9 (OCH_3), 41.2 (NCH_2), 32.0 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 1759 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{19}H_{21}NO_3$: 311.1521; Experimental: 311.1516.

β-lactama bicíclica (+)-21c



A partir de 40 mg (0.12 mmol) del bis(aleno) (+)-**19c** se obtuvieron 18 mg (45%) del compuesto (+)-**21c** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 42.7 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

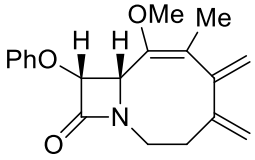
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 5.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, =CH*H*), 5.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, =C*H*H), 4.84 (m, 2H, $=CH_2$), 4.61 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H3), 4.34 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H4), 3.80 (m, 4H, OCH_3, NCH*H*), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.10 (dd, *J* = 13.3, 5.3 Hz, 1H, NC*H*H), 2.78 (m, 1H, CH*H*), 2.21 (m, 1H, C*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 167.1 (NC=O), 158.4 (C Ar), 148.0 (C=), 147.2 (C=), 147.1 (C=), 130.4 (C=), 129.7 (2xCH Ar), 124.8 (C Ar), 116.9 ($=CH_2$), 113.4 (2xCH Ar), 113.1 ($=CH_2$), 85.6 (CH), 61.1 (OCH_3), 58.8 (OCH_3), 58.8 (OCH_3), 55.2 (CH) 41.2 (NCH_2), 32.0 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 1756 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{20}H_{23}NO_4$: 341.1627; Experimental: 341.1625.

β-lactama bicíclica (–)-21d



A partir de 40 mg (0.13 mmol) del bis(aleno) (+)-**19d** se obtuvieron 21 mg (50%) del compuesto (–)-**21d** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = – 49.5 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

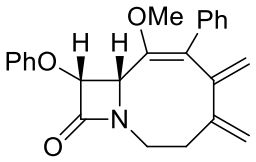
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.31 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H, Ph), 7.09 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 2H, Ph), 7.01 (m, 2H, Ph), 5.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, =CH*H*), 5.25 (dd, *J* = 4.7, 1.1 Hz, 1H, H3), 5.17 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, =C*H*H), 4.87 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, =CH*H*), 4.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, =C*H*H), 4.41 (d, *J* = 4.7, 1H, H4), 3.80 (td, *J* = 13.8, 4.2 Hz, 1H, NCH*H*), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 3.10 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H, NC*H*H), 2.70 (td, *J* = 14.1, 5.0 Hz, 1H, CH*H*), 2.21 (ddd, *J* = 14.2, 4.0, 1.9 Hz, 1H, C*H*H), 1.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 165.9 (NC=O), 157.6 (C Ar), 148.5 (C=), 146.0 (C=), 144.8 (C=), 129.5 (2xCH Ar), 124.2 (C=), 122.1 (CH Ar), 115.9 (2xCH Ar), 114.0 ($=CH_2$), 113.0 ($=CH_2$), 81.8 (CH), 60.2 (CH), 58.4 (OCH_3), 41.3 (NCH_2), 32.0 (CH_2), 18.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1760 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{19}H_{21}NO_3$: 311.1521; Experimental: 311.1518.

β-lactama bicíclica (–)-21e



A partir de 40 mg (0.11 mmol) del bis(aleno) (+)-**19e** se obtuvieron 24 mg (61%) del compuesto (–)-**21e** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$ = – 109.4 (*c* 0.2, $CHCl_3$).

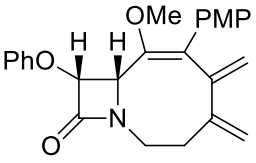
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.34 (m, 5H, Ph), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ph), 7.04 (m, 4H, Ph), 5.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, =CH*H*), 5.37 (dd, *J* = 4.7, 0.9 Hz, 1H, H3), 5.09 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H,=C*H*H), 4.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, =CH*H*), 4.83 (m, 1H, =C*H*H), 4.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H4), 3.87 (td, *J* = 13.7, 4.3 Hz, 1H, NCH*H*), 3.20 (m, 1H, NC*H*H), 3.13 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (m, 1H, CH*H*), 2.22 (m, 1H, C*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 165.7 (NC=O), 157.3 (C Ar), 151.2 (C Ar), 151.0 (C=), 146.4 (C=), 138.2 (C=), 137.4 (C=), 129.5 (2xCH Ar), 128.6 (2xCH Ar), 128.1 (2xCH Ar), 127.1 (CH Ar), 122.2 (CH Ar), 117.1 (=CH_2), 115.5 (2xCH Ar), 113.5 (=CH_2), 81.8 (CH), 62.1 (CH), 59.5 (OCH_3), 41.4 (NCH_2), 32.1 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 1763 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{24}H_{23}NO_3$: 373.1678; Experimental: 373.1692.

β-lactama bicíclica (–)-21f



A partir de 50 mg (0.12 mmol) del bis(aleno) (+)-**19f** se obtuvieron 24 mg (47%) del compuesto (–)-**21f** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$ = – 30.0 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

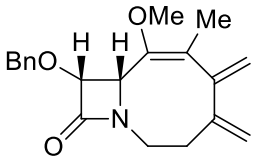
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.31 (m, 4H, Ph, PMP), 7.08 (m, 3H, Ph), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 5.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, =CH*H*), 5.36 (dd, *J* = 4.7, 0.8 Hz, 1H, H3), 5.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, =C*H*H), 4.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, =CH*H*), 4.83 (m, 1H, =C*H*H), 4.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H4), 3.80 (m, 4H, OCH_3, NCH*H*), 3.19 (m, 1H, NC*H*H), 3.15 (s, 3H, OCH_3), 2.79 (m, 1H, CH*H*), 2.21 (m, 1H, C*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 167.0 (NC=O), 157.4 (C Ar), 151.8 (C=), 146.9 (C=), 138.2 (C=), 136.6 (C=), 129.8 (2xCH Ar), 129.5 (2xCH Ar), 126.5 (C Ar), 126.2 (C Ar), 125.2 (CH Ar), 115.5 (2xCH Ar), 113.6 ($=CH_2$), 113.5 (2xCH Ar), 113.5 ($=CH_2$), 78.9 (CH), 63.5 (CH), 55.0 (OCH_3), 53.1 (OCH_3), 41.4 (NCH_2), 30.1 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 1764 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{25}H_{25}NO_4$: 403.1784; Experimental: 403.1782.

β-lactama bicíclica (–)-21g



A partir de 50 mg (0.15 mmol) del bis(aleno) (–)-**19g** se obtuvieron 27 mg (54%) del compuesto (–)-**21g** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = – 65.9 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

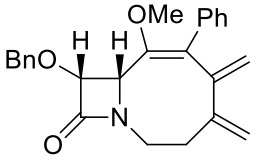
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.35 (m, 5H, Ph), 1.80 (s, 3H, CH_3), 5.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, =CH*H*), 5.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, =C*H*H), 4.83 (s, 1H, =CH*H*), 4.70 (m, 4H, =C*H*H, CH_2, H3), 4.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H4), 3.73 (td, *J* = 13.8, 3.9 Hz, 1H, NCH*H*), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 3.04 (dd, *J* = 13.6, 4.6 Hz, 1H, NC*H*H), 2.68 (td, *J* = 14.1, 4.9 Hz, 1H, CH*H*), 2.19 (ddd, *J* = 14.4, 3.7, 2.0 Hz, 1H, C*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 167.0 (NC=O), 148.8 (C=), 146.4 (C=), 144.9 (C=), 137.4 (C=), 128.3 (2xCH Ar), 127.9 (2xCH Ar), 127.7 (CH Ar), 124.0 (C Ar), 114.0 ($=CH_2$), 112.7 ($=CH_2$), 82.9 (CH), 72.2 (OCH_2), 59.4 (CH), 58.5 (OCH_3), 41.2 (NCH_2), 32.0 (CH_2), 18.2 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1757 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{20}H_{23}NO_3$: 325.1678; Experimental: 325.1693.

β-lactama bicíclica (–)-21h



A partir de 40 mg (0.10 mmol) del bis(aleno) (+)-**19h** se obtuvieron 21 mg (52%) del compuesto (–)-**21h** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$ = – 29.7 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

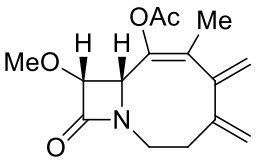
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.28 (m, 10H, Ph), 5.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, =CH*H*), 5.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, =C*H*H), 4.83 (m, 5H, $=CH_2$, OCH_2, H3), 4.38 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H4), 3.79 (m, 1H, NCH*H*), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.12 (dd, *J* = 13.4, 4.5 Hz, 1H, NC*H*H), 2.83 (m, 1H, CH*H*), 2.25 (ddd, *J* = 14.1, 3.9, 1.7 Hz, 1H, C*H*H).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 167.5 (NC=O), 159.9 (C Ar), 148.8 (C=), 147.1 (C=), 146.9 (C=), 141.2 (C=), 130.3 (C Ar), 128.4 (3xCH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 128.0 (2xCH Ar), 127.7 (CH Ar), 127.6 (2xCH Ar), 115.3 ($=CH_2$), 113.2 ($=CH_2$), 83.3 (CH), 72.5 (OCH_2), 59.0 (CH), 53.4 (OCH_3), 41.2 (NCH_2), 32.2 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 1758 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{25}H_{25}NO_3$: 387.1834; Experimental: 387.1828.

β-lactama bicíclica (–)-21i



A partir de 40 mg (0.14 mmol) del bis(aleno) (+)-**20a** se obtuvieron 23 mg (58%) del compuesto (–)-**21i** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:2).

$[\alpha]_D$ = – 37.5 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

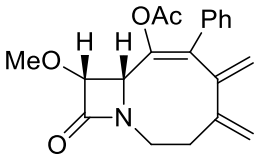
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 5.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, =CH*H*), 5.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, =C*H*H), 4.86 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, =CH*H*), 4.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, =C*H*H), 4.52 (dd, *J* = 4.3, 1.1 Hz, 1H, H3), 4.08 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H4), 3.74 (m, 1H, NC*H*H), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 3.04 (m, 2H, CH*H*, NC*H*H), 2.23 (s, 3H, $OCCH_3$), 2.18 (m, 1H, C*H*H), 1.70 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 169.4 (C=O), 166.6 (NC=O), 148.1 (C=), 146.0 (C=), 137.1 (C=), 128.3 (C=), 114.4 ($=CH_2$), 113.2 ($=CH_2$), 85.2 (CH), 60.0 (CH), 58.8 (OCH_3), 41.4 (NCH_2), 31.8 (CH_2), 20.6 (CH_3), 18.8 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1755 (C=O).

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{15}H_{19}NO_4$: 277.1314; Experimental: 277.1315.

β-lactama bicíclica (–)-21j



A partir de 50 mg (0.15 mmol) del bis(aleno) (+)-**20b** se obtuvieron 24 mg (48%) del compuesto (–)-**21j** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = – 25.3 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

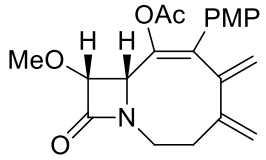
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.26 (m, 5H, Ph), 5.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, =CH*H*), 5.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, =C*H*H), 4.95 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, =CH*H*), 4.87 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, =C*H*H), 4.64 (dd, *J* = 4.3, 1.1 Hz, 1H, H3), 4.19 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H4), 3.79 (td, *J* = 13.2, 3.8 Hz, 1H, NCH*H*), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 3.31 (m, 1H, NC*H*H), 3.17 (m, 1H, CH*H*), 2.36 (ddd, *J* = 13.9, 3.7, 1.6 Hz, 1H, C*H*H), 1.94 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 169.4 (C=O), 166.2 (NC=O), 147.0 (C=), 146.7 (C=), 139.2 (C=), 132..3 (C=), 128.1 (2xCH Ar), 127.4 (2xCH Ar), 127.4 (CH Ar), 119.6 (C Ar), 117.0 ($=CH_2$), 113.8 ($=CH_2$), 85.8 (CH), 60.5 (CH), 58.9 (OCH_3), 41.6 (NCH_2), 31.8 (CH_2), 20.7 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1759 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{20}H_{21}NO_4$: 339.1471; Experimental: 339.1469.

β-lactama bicíclica (–)-21k



A partir de 50 mg (0.14 mmol) del bis(aleno) (+)-**20c** se obtuvieron 21 mg (42%) del compuesto (–)-**21k** como un aceite poco coloreado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = – 5.1 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 5.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, =CH*H*), 5.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, =C*H*H), 4.94 (s, 1H, =CH*H*), 4.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, =C*H*H), 4.62 (dd, *J* = 4.2, 0.9 Hz, 1H, H3), 4.18 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H4), 3.76 (m, 4H, OCH_3, NCH*H*), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 3.23 (m, 2H, CH*H*, NC*H*H), 2.34 (m, 1H, C*H*H), 1.99 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 169.5 (C=O), 166.3 (NC=O), 158.7 (C Ar), 147.2 (C=), 147.0 (C=), 138.4 (C=), 131.7 (C=), 131.2 (C Ar), 128.8 (2xCH Ar), 117.0 ($=CH_2$), 113.6 ($=CH_2$), 113.4 (2xCH Ar), 85.7 (CH), 60.6 (OCH_3), 58.8 (OCH_3), 55.2 (CH), 41.5 (NCH_2), 31.8 (CH_2), 20.8 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1757 (C=O).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{21}H_{23}NO_5$: 369.1576; Experimental: 369.1571.

CAPÍTULO III

SÍNTESIS DE SULTONAS POLICÍCLICAS A PARTIR DE ALENOLES

III.1. ANTECEDENTES

III.1.1. Propiedades e interés de las sultonas

Las sultonas, o ésteres de sulfonato cíclicos derivados de un ácido sulfónico, son una clase de compuestos heterocíclicos con un gran interés tanto en Síntesis Orgánica como en Química Médica.[67] Dependiendo del tamaño del ciclo, estos compuestos presentan diferentes propiedades, siendo los más conocidos y estudiados los anillos de 4 a 6 miembros (Figura III.1). El término "sultona" fue utilizado por primera vez en 1888 por Erdmann[68] para referirse a uno de los compuestos aromáticos de esta familia, la 1,8 nafto-γ-sultona (Figura III.1).

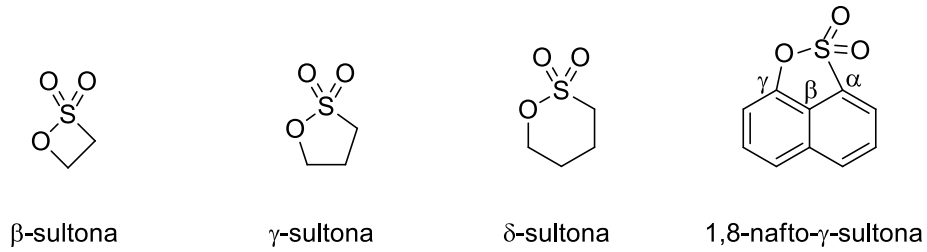


Figura III.1

La presencia del grupo sulfonilo en su estructura proporciona a las sultonas una alta solubilidad en agua, ya que pueden interaccionar formando puentes de hidrógeno. Además, esta capacidad para formar puentes de hidrógeno, hace a estos compuestos unos interesantes candidatos como posibles fármacos, pudiendo interactuar, por ejemplo, con péptidos, enzimas, o diferentes receptores.

La principal actividad biológica de las sultonas se debe a su acción antiviral.[69] Camarasa y col. han puesto de manifiesto la importancia de nucleósidos, que contienen el grupo funcional sultona en su estructura, como potentes inhibidores selectivos contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) (Figura III.2).[70] Recientemente, en

---

67 (a) S. Mondal, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5339; (b) P. Metz, *J. Prakt. Chem.* **1998,** *340*, 1; (c) A. J. Buglass, J. G. Tillett, en *The Chemistry of Sulphonic Acids, Esters and their Derivatives*, S. Patai, Z. Rappoport, Eds.Wiley: NewYork, **1991**, pp. 789–878.

68 H. Erdmann, *Ann. Chem.* **1888**, *247*, 306.

69 (a) S. Braverman, T. Pechenick-Azizi, D. T. Major, M. Sprecher, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6824; (b) S. Ma, Z. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6387; (c) M. J. Pérez-Péreza, J. Balzarinib, M. Hosoyab, E. De Clercq, M. J. Camarasa, *Biol. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 697.

70 (a) S. De Castro, E. Lobatón, M. J. Pérez-Pérez, A. San-Félix, A. Cordeiro, G. Andrei, R. Snoeck, E. D. Clercq, J. Balzarini, M. J. Camarasa, S. Velázquez, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1158; (b) M. J. Camarasa, A. San-Félix, S. Velázquez, M. J. Pérez-Pérez, F. Gago, J. Balzarini, *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 945; (c) S. Velázquez, E. Lobatón, E. D. Clercq, D. L. Koontz, J. W. Mellors, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3418.

este grupo de investigación, han descubierto que derivados de 4-benciloxi-γ-sultonas presentan una actividad inhibitoria selectiva de la replicación del citomegalovirus humano (HCMV) y del virus varicela-zóster (VZV) en condiciones *in vitro* (Figura III.2).[71] Además de estas propiedades antivirales, existen otros compuestos que presentan la funcionalidad δ-sultona en su estructura contra la diabetes, así como con una interesante actividad antitumoral (Figura III.2).[72]

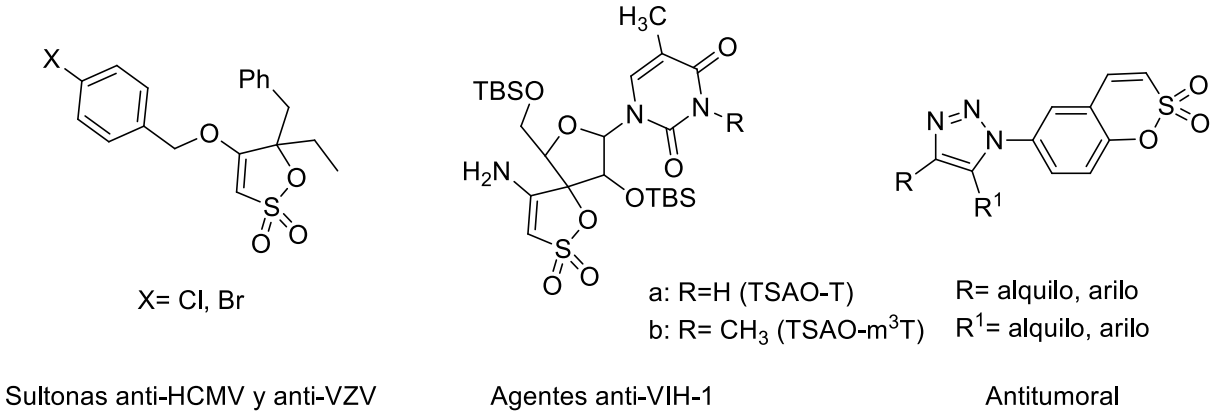


Figura III.2

Sin embargo, las sultonas son muy conocidas por su toxicidad, ya que pueden provocar dermatitis sobre la piel,[73] y cáncer.[74]

Tradicionalmente, la síntesis de sultonas se ha llevado a cabo utilizando principalmente protocolos de ciclación como son: la reacción de sustitución de los correspondientes derivados del ácido hidroxisulfónico (A),[75] la reacción de Diels–Alder intramolecular (IMDA) de ácidos o ésteres vinilsulfónicos (B), [76] y la ciclación

---

71 (a) S. De Castro, C. García-Aparicio, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, M. J. Camarasa, S. Velázquez, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1582; (b) S. De Castro, M. T. Peromingo, L. Naesens, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, S. Velázquez, M. J. Camarasa, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5823.

72 (a) A. Grandane, M. Tanc, R. Zalubovskis, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1256; (b) K. Tars, D. Vullo, A. Kazaks, J. Leitans, A. Lends, A. Grandane, R. Zalubovskis, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 293.

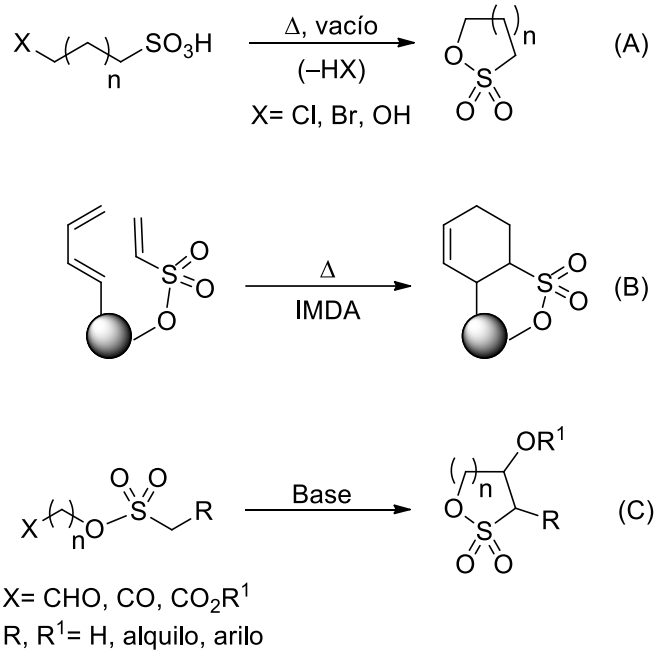
73 (a) D. W. Roberts, D. L. Williams, D. Bethell, *Chem. Res. Toxicol.* **2007**, *20*, 61; (b) E. Meschkat, M. D. Barratt, J. P. Lepoittevin, *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*,110; (c) E. Meschkat, M. D. Barratt, J. P. Lepoittevin, *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*, 118.

74 H. M. Bolt, K. Golka, *Toxicol. Lett.* **2004**, *151*, 251.

75 (a) E. T. Kaiser, K. W. Lo, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4912; (b) J. Wolinsky, D. R. Dimmel, T. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2087; (c) A Mustafa, M. K. Hilmy, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1339.

76 (a) P. Metz, M. Fleischer, R. Fröhlich, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 711; (b) P. Metz, M. Fleischer, *Synlett* **1993**, 399; (c) P. Metz, M. Fleischer, R. Froulich, *Synlett* **1992**, 985; (d) E. Bovenschult, P. Metz, G. Henkel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 202.

intramolecular de sulfonatos a través de un carbanión (reacciones CSIC) (C) (Esquema III.1).[77]



Esquema III.1

Sin embargo, las fuertes condiciones de reacción utilizadas en estos protocolos presentan serios inconvenientes en el control de la selectividad, así como dificultan la presencia de diferentes grupos funcionales sensibles. Por tanto, recientemente, se han descrito otros métodos que utilizan condiciones más suaves de reacción como son: las reacciones de inserción C–H catalizadas por rodio,[78] las reacciones de sulfinación de olefinas,[79] las reacciones de cierre de anillo por metátesis,[80] la ciclación intramolecular catalizada por paladio,[81] y las reacciones en cascada de ciclación-cicloadición de carbenos catalizada por rodio.[82]

---

77 (a) D. Postel, A. N. Van Nhien, J. L. Marco, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3713; (b) V. K. Pandey, S. R. Pathak, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2002**, *41*, 1749.

78 (a) Z. Qi, M. Wang, X. Li, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9776; (b) J. P. Bequette, C. S. Jungong, A. V. Novikov, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6963; (c) S. A. Wolckenhauer, A. S. Devlin, J. D. Bois, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4363; (d) J. P. John, A. V. Novikov, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 61.

79 (a) D. Enders, W. Harnying, N. Vignola, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *20*, 3939; (b) D. Enders, W. Harnying, N. Vignola, *Synlett* **2002**, 1727.

80 (a) S. Mondal, S. Debnath, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1577; (b) S. Karsch, D. Freitag, P. Schwab, P. Metz, *Synthesis* **2004**, 1696; (c) S. Karsch, P. Schwab, P. Metz, *Synlett* **2002**, 2019.

81 (a) K. C. Majumdar, S. Mondal, D. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4781; (b) K. C. Majumdar, B. Chattopadhyay, B. Sinha, *Synthesis* **2008**, 3857.

82 B. Shi, S. Merten, D. K. Y. Wong, J. C. K. Chu, L. L. Liu, S. K. Lam, A. Jäger, W. T. Wong, P. Chiu, P. Metz, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3128.

Desde el punto de vista de la Química Orgánica, las sultonas son unos compuestos muy atractivos, ya que pueden dar lugar a diferentes productos.[83] Por ejemplo, las β-sultonas[84] son unos intermedios sintéticos muy interesantes debido a su tensión de anillo inherente, que en condiciones suaves de reacción pueden conducir a ácidos sulfónicos β-sustituidos, o a derivados de β-hidroxisulfonilo, por apertura de anillo.[85] Por otra parte, debido a su facilidad para reaccionar con una gran variedad de nucleófilos, las sultonas pueden dar lugar a diferentes compuestos alquílicos sulfatados por apertura del heterociclo.[86] Además, las sultonas son unos intermedios heterocíclicos que ofrecen grandes posibilidades en el campo de las transformaciones estereoselectivas.[78c]

83 (a) R. Liu, F. Li, Y. Xiao, D. D. Li, C. L. He, W. W. Yang, X. Gao, G. W. Wang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7093; (b) J. Merten, Y. Wang, T. Krause, O. Kataeva, P. Metz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3332; (c) D. Enders, D. Iffland, *Synthesis* **2007**, 1837; (d) A. L. Flohic, C. Meyer, J. Cossy, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9017; (f) J. Merten, R. Fröhlich, P. Metz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5991; (g) S. Doye, T. Hotopp, R. Wartchow, E. Winterfeldt, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1480; (g) P. Metz, U. Meiners, E. Cramer, R. Fröhlich, B. Wibbeling, *Chem. Commun.* **1996**, 431.

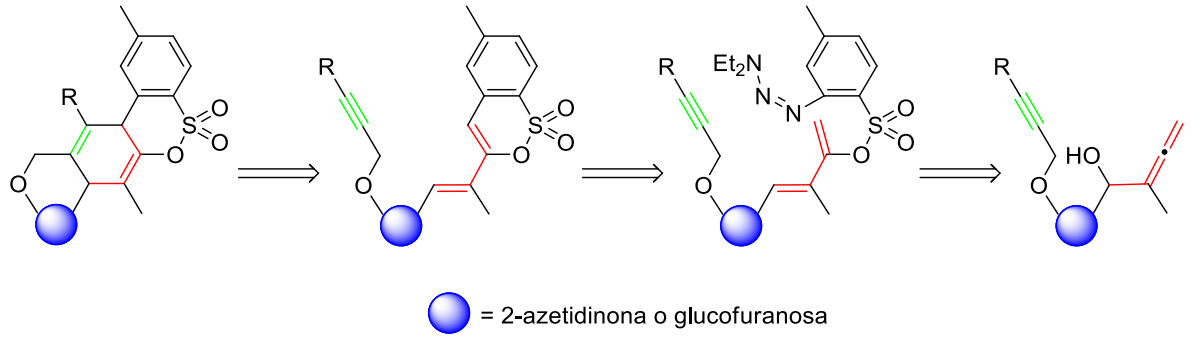
84 T. Iwama, T. Kataoka, *Rev. Heteroat. Chem.* **1996**, *15*, 25.

85 (a) B. H. Bakker, R. M. Schonk, H. Cerfontain, *Recl. Trav. Pays-Bas* **1992**, *111*, 188; (b) W. A. Thaler, C. DuBrueil, *J. Polym. Chem. Ed.* **1984**, *22*, 3905; (c) W. Hanefeld, D. Kluck, *Synthesis* **1981**, 229.

86 Para una interesante revisión, véase: D. W. Roberts, D. L. Williams, *Tetrahedron* **1987**, 43, 1027.

III.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente Capítulo se ha llevado a cabo una estrategia sintética novedosa para preparar sultonas policíclicas fusionadas. Para ello, se ha seguido una secuencia de reagrupamiento, ciclación radicalaria, y finalmente, reacción de Diels–Alder, utilizando aleninos como materiales de partida (Esquema III.2). Estos aleninos, derivados de compuestos enantioméricamente puros como las β-lactamas y los carbohidratos,[87] nos han permitido además estudiar la estereoselectividad del proceso.



Esquema III.2

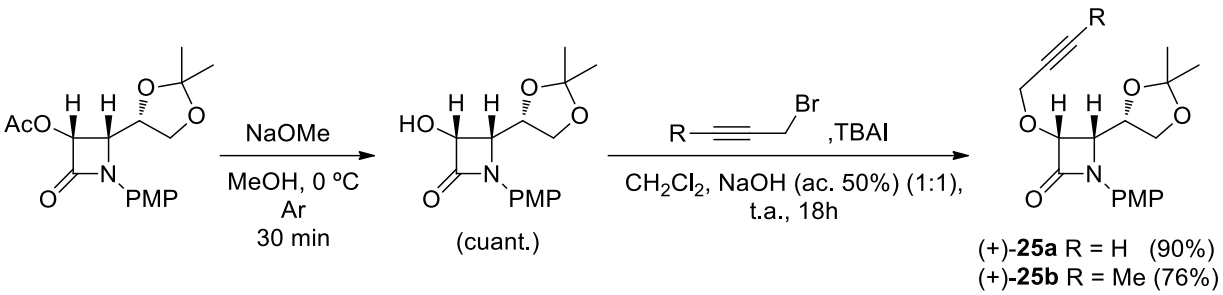
En primer lugar, se prepararon los alenoles de partida. Para ello, los aleninos derivados de β-lactama y los aleninos procedentes de 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-glucofuranosa, se sintetizaron siguiendo la metodología ya descrita anteriormente en nuestro grupo de investigación.[88] Esta metodología es diferente según utilicemos 2-azetidinonas o D-glucofuranosas como materiales de partida. En el caso de las β-lactamas, en primer lugar se sintetizaron las alquinil-2-azetidinonas **25**. Para ello, la acetoxi-β-lactama[89] se trató con metóxido sódico en metanol anhidro, en un baño de hielo/agua a 0 ºC y bajo atmosfera de argón (Esquema III.3). A continuación, la hidroxi-β-lactama obtenida, se hizo reaccionar con el bromuro de propargilo adecuado en presencia de hidróxido sódico al 50% en diclorometano en proporción 1:1, y yoduro de tetrabutilamonio como agente de transferencia de fase, obteniéndose las β-lactamas *O*-propargílicas **25a** y **25b** (Esquema III.3).

---

87 Para la importancia biológica de los carbohidratos, véanse: (a) K. Tatsuta, *J. Antibiot*. **2013**, *66*, 107; (b) N. M. Xavier, A. P. Rauter, *Pure Appl. Chem*. **2012**, *84*, 803; (c) E. M. Driggers, S. P. Hale, J. Jinbo Lee, N. K. Terrett, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 608; (d) C. Satgé, R. Granet, B. Verneuil, Y. Champavier, P. Krausz, *Carbohydr. Res*. **2004**, 1243; (e) C. Ortiz-Mellet, J. Defaye, J. M. García-Fernández, *Chem. Eur. J*. **2002**, *8*, 1982.

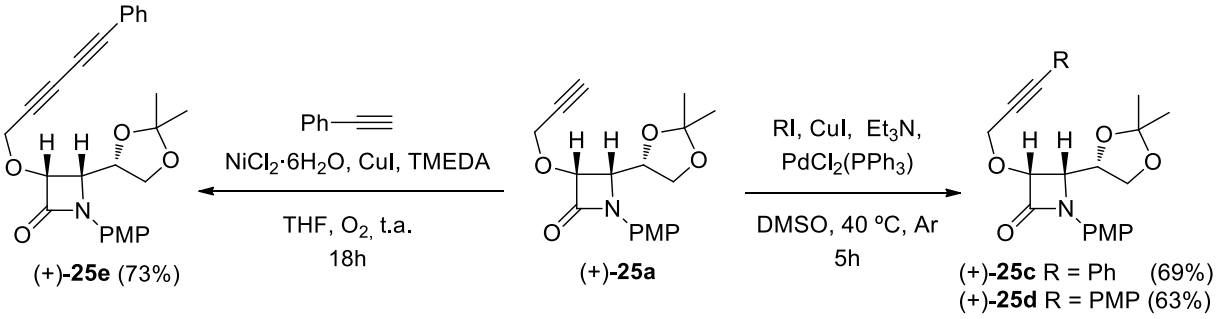
88 (a) B. Alcaide, P. Almendros, S. Cembellín, T. Martínez del Campo, I. Fernández, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1282; (b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, M. C. Redondo, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1604.

89 D. R. Wagle, C. Garai, J. Chiang, M. G. Monteleone, B. E. Kurys, T. W. Strohmeyer, V. R. Hegde, M. S. Manhas, A. K. Bose, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4227.



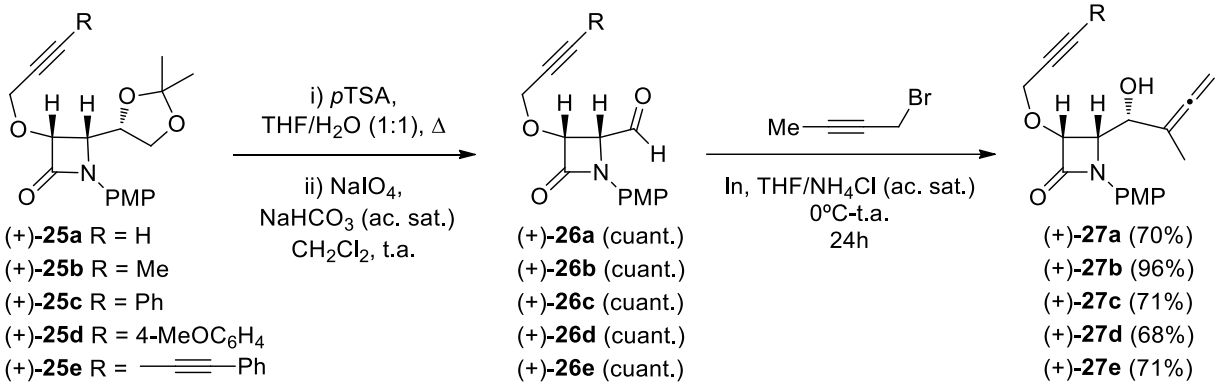
Esquema III.3

Por otra parte, las 2-azetidinonas **25c**–**e** se prepararon por reacción de acoplamiento a partir de la β-lactama **25a**. Las β-lactama **25c** y **25d** se prepararon por reacción de acoplamiento de Sonogashira con el correspondiente yodoareno, mientras que la 2-azetidinona **25e** se obtuvo por reacción con fenilaceltileno en presencia de CuCl, $Ni_2Cl_2 \cdot H_2O$ y TMEDA en atmósfera de oxígeno (Esquema III.4).



Esquema III.4

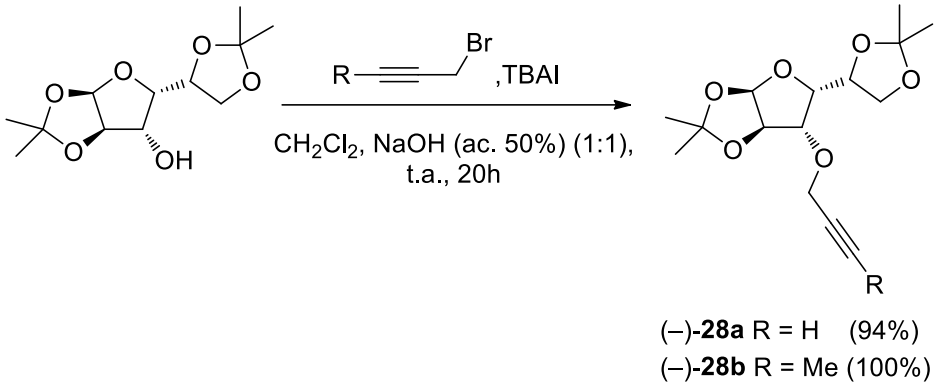
Finalmente, de acuerdo a la metodología ya descrita en esta Tesis Doctoral en el Apartado II.2.1, se pudieron obtener a partir de los aldehídos **26** los correpondientes aleninos **27a–e** con buenos rendimientos y total regio- y diastereoselectividad (Esquema III.5).



Esquema III.5

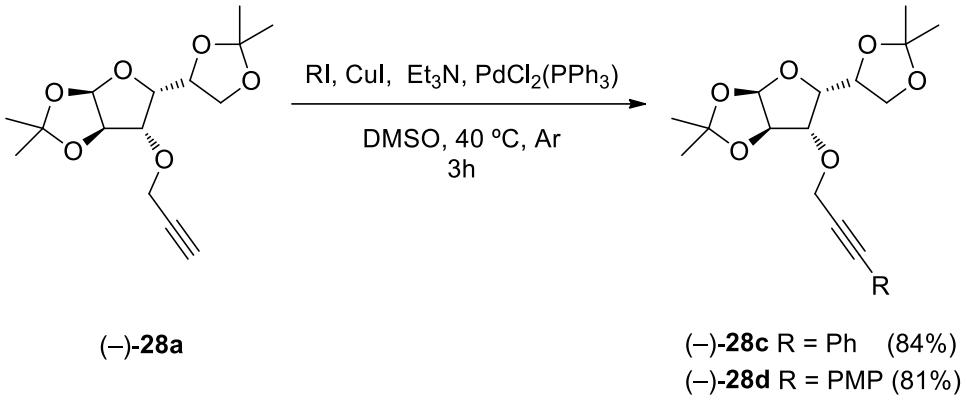
Una vez obtenidos los alenoles β-lactámicos **27**, decidimos sintetizar los aleninos derivados de la glucofuranosa. Para ello, la 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-glucofuranosa se

hizo reaccionar con el bromuro de propargilo adecuado en condiciones de transferencia de fase, para dar lugar a los alquinil-azúcares **28a** y **28b** con rendimientos excelentes (Esquema III.6).



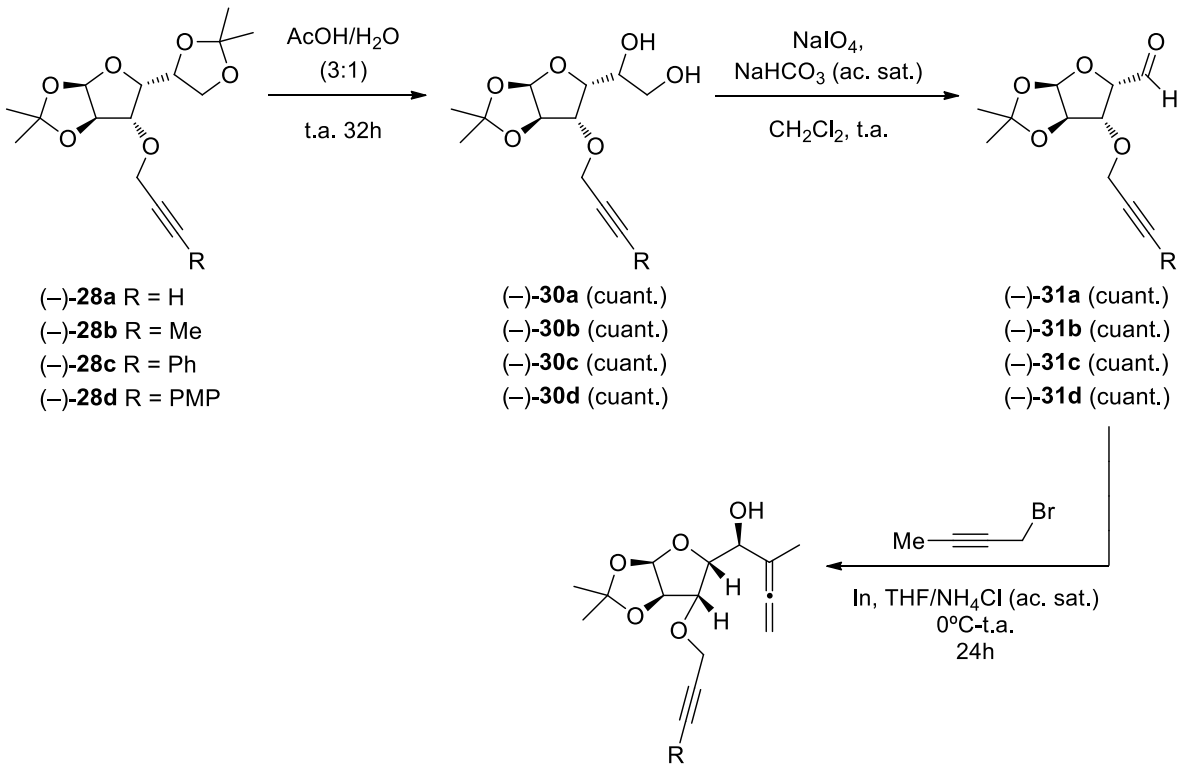
Esquema III.6

La reacción de acoplamiento de Sonogashira de la glucofuranosa **28a** con el correspondiente yodoareno, permitió obtener los azúcares derivados **28c** y **28d** con buenos rendimientos (Esquema III.7).



Esquema III.7

Por último, se sintetizaron los aleninos derivados de la glucofuranosa **29a–d** (Esquema III.8). La reacción de los alquinil-azúcares derivados **28a–d** en presencia de ácido acético/agua (3:1) a temperatura ambiente, dio lugar a los dioles **30a–d** correspondientes por desprotección del grupo acetónido de manera cuantitativa (Esquema III.8). A continuación, la ruptura oxidante de los dioles formados en presencia de peryodato sódico permitió obtener los aldehídos **31a–d**. Por último, la reacción de alenilación en condiciones de tipo Barbier con 1-bromo-2-butino, dio lugar a los alenos **29a–d** anteriormente mencionados con buenos rendimientos y total regio- y diastereoselectividad (Esquema III.8).



Esquema III.8

La regioselectividad observada en la reacción de alenilación que condujo a los sustratos **27** y **29** podría justificarse de acuerdo al Esquema II.17 del Apartado II.2.1. Por otra parte, la estereoquímica *sin* de los aleninos **27** se asumió basándose en resultados previos en nuestro grupo de investigación (véase Apartado II.2.1, Esquema II.18).[59] Este mismo procedimiento se utilizó para determinar la estereoquímica *anti* de los alenos **29** derivados de la glucofuranosa.[90] Un modelo estereoquímico, que explicaría la formación diastereoselectiva del isómero *anti* en dicha reacción, se muestra en la Figura III.3.[91] La formación de un intermedio cíclico en el que el indio estaría coordinado al átomo de oxígeno del anillo de tetrahidrofurano del azúcar y al oxígeno carbonílico produciría preferentemente el ataque del nucleófilo por la cara menos impedida del aldehído (cara *Si*) generando así el alenol *anti* observado.

90 María Teresa Quirós López, *Síntesis de productos de interés farmacológico utilizando nuevas reacciones de heterociclación en alenos y alquinos catalizadas por sales de metales de transición*, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, **2014**.

91 G. V. M. Sharma, S. Mallesham, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2646.

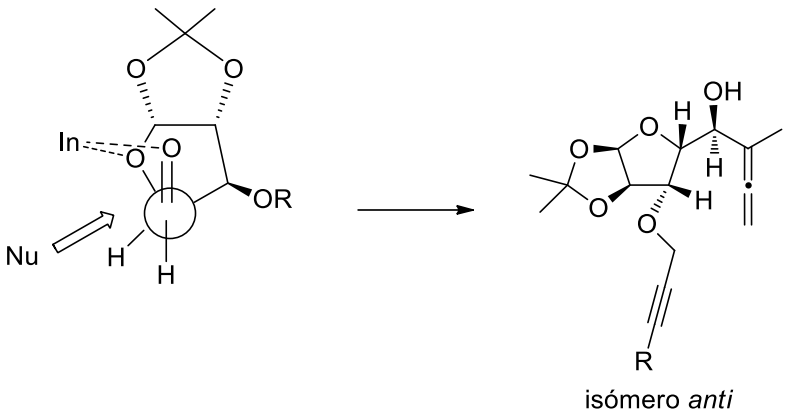
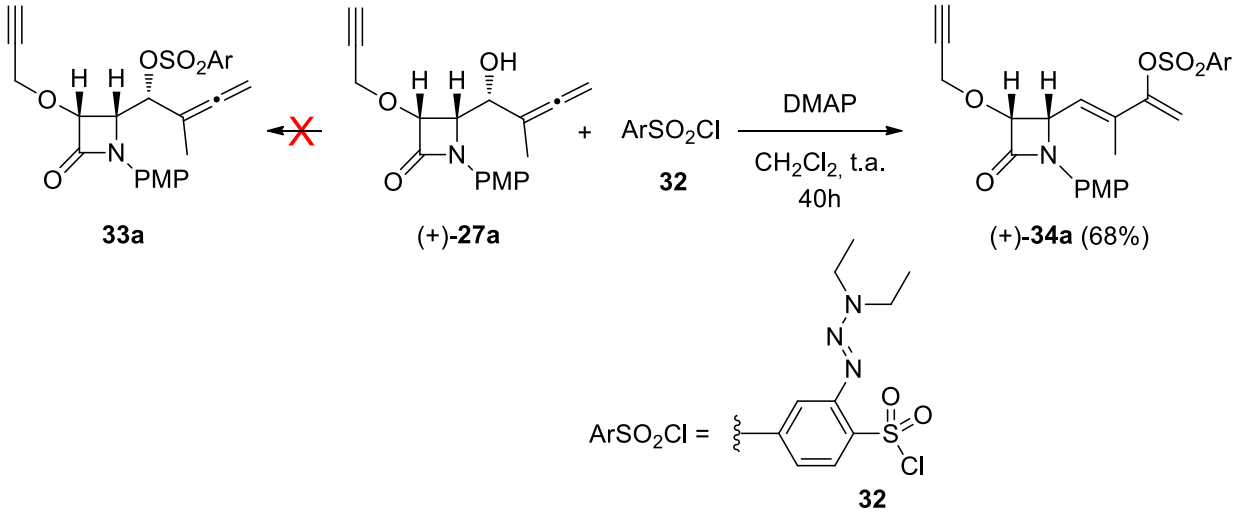


Figura III.3

Una vez sintetizados los aleninos de partida **27** y **29**, decidimos introducir el grupo funcional SO_2 en la estructura como un primer paso para la preparación de las sultonas. Para ello, utilizamos el cloruro de 2-(3,3-dietiltriaza-1-enil)-4-metilbenceno-1-sulfonilo **32**. Este compuesto es susceptible de reaccionar con el grupo alcohol de la molécula para dar lugar al aducto de sulfonilación. Además, en su estructura está presente el grupo arilsulfonil triazeno.[92] Por tanto, con el objetivo de poder utilizar este grupo triazeno en futuras reacciones, decidimos hacer reaccionar el hidroxialenino **27a** en presencia del cloruro de sulfonilo derivado **32** con DMAP como base en diclorometano a temperatura ambiente. Sin embargo, en lugar del aleno **33a** esperado, obtuvimos el dieno **34a** con un 68% de rendimiento a través de una reacción de reagrupamiento (Esquema III.9). Esta reacción de reagrupamiento está relacionada con un resultado previo en nuestro grupo de investigación, en el que se describió la reacción entre alenoles y cloruro de metanosulfonilo para dar mesiloxi-dienos.[93]

92 A. F. Voica, A. Mendoza, W. R. Gutekunst, J. O. Fraga, P. S. Baran, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 629.

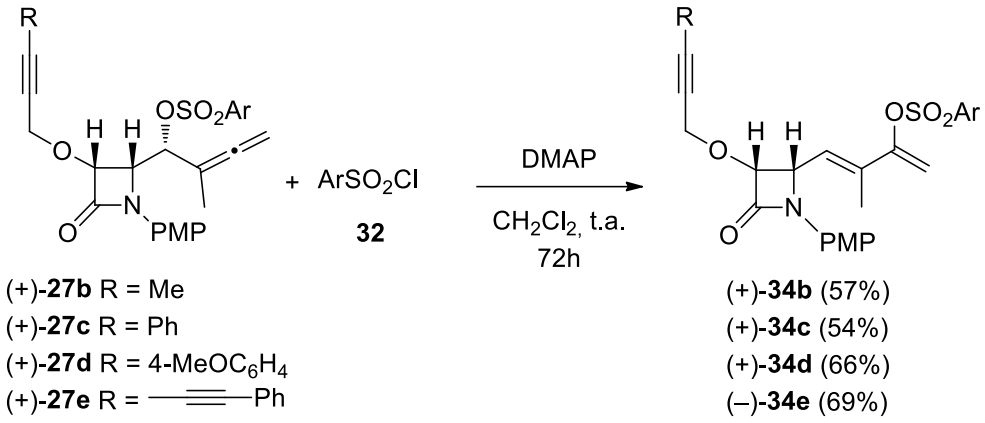
93 (a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, M. C. Redondo, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 98; (b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, M. C. Redondo, *Chem. Commun.* **2002**, *14*, 1472.



Esquema III.9

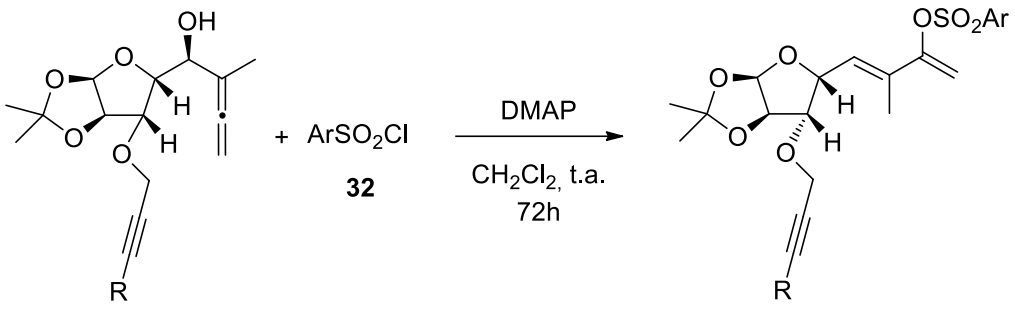
Con el fin de optimizar las condiciones de reacción, se estudiaron diferentes disolventes (DMSO, tolueno, THF), así como diversas bases (Et_3N, DBU) a diferentes temperaturas. Sin embargo, no se obtuvieron mejores rendimientos.

A continuación, decidimos ampliar el estudio de esta transformación a diferentes hidroxialeninos derivados de β-lactamas **27b–e** sustituidos en el alquino. La reacción de los hidroxialeninos, en las condiciones de reacción encontradas, dio lugar a los correspondientes dienos **34** como únicos productos de reacción con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema III.10).



Esquema III.10

Además, esta metodología se ha estudiado en hidroxialeninos derivados de la glucofuranosa **29**, que presentan propiedades estereoelectrónicas muy diferentes a los hidroxialeninos derivados de las β-lactamas. La reacción de los compuestos **29**, en las condiciones de reacción utilizadas anteriormente, dio lugar a los dienos **35** esperados como únicos productos de reacción, con rendimientos moderados (Esquema III.11).

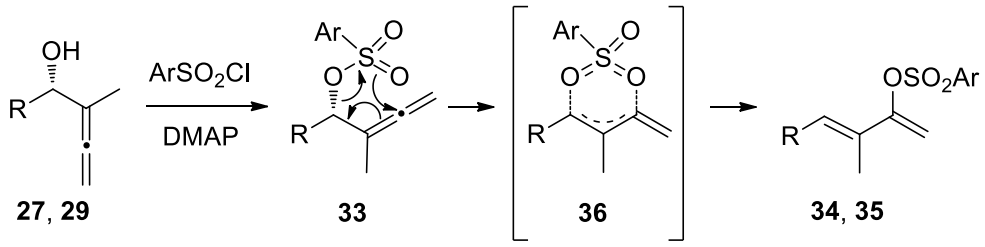


(–)-**29a** R = H
(–)-**29b** R = Me
(–)-**29c** R = Ph
(–)-**29d** R = 4-MeOC$_6$H$_4$

(–)-**35a** (66%)
(–)-**35b** (55%)
(–)-**35c** (59%)
(+)-**35d** (53%)

Esquema III.11

El mecanismo que explicaría esta transformación se muestra en el Esquema III.12. Esta transformación transcurre de manera selectiva independientemente del impedimiento estéreoelectrónico del heterociclo utilizado, así como del sustituyente presente en el alquino. La transposición comenzaría con el ataque del alcohol al grupo sulfonilo mediante una reacción de sustitución nucleófila. El producto **33** formado evolucionaría a los correspondientes 1,3-dienos **34** y **35** por transposición [3,3] sigmatrópica involucrando un estado de transición cíclico de 6 miembros **36**.



27, **29** **33** **36** **34**, **35**

Esquema III.12

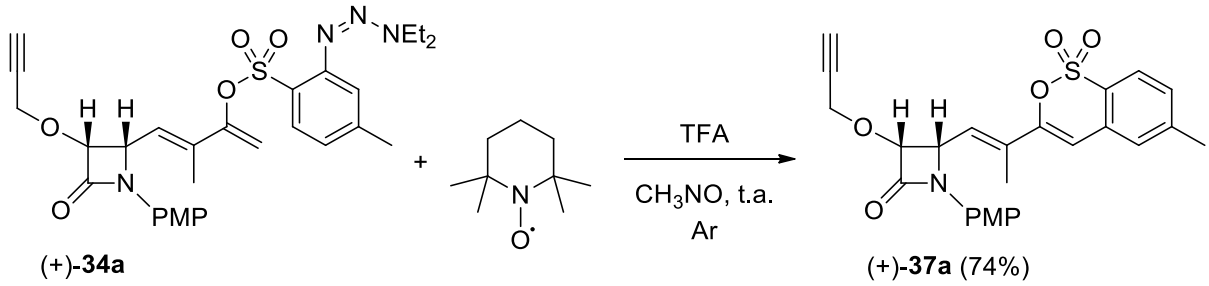
Una vez obtenidos los dienos con el fragmento de triazeno en su estructura, decidimos estudiar la síntesis selectiva de δ-sultonas funcionalizadas a través de un proceso de tipo radicalario. A pesar de que los triazenos arílicos son compuestos muy versátiles en Síntesis Orgánica,[94] su uso como precursores de radicales arilo en presencia de reactivos ácidos es escaso.[95]

---

94 (a) H. T. Dao, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14382; (b) S. Braese, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 805; (c) J. M. Ready, S. E. Reisman, M. Hirata, M. M. Weiss, K. Tamaki, T. V. Ovaska, J. L. Wood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1270; (d) D. B. Kimball, M. M. Haley, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 3338; (e) M. L. Gross, D. H. Blank, W. M. Welch, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2104.

95 (a) T. B. Patrick, T. Juehne, E. Reeb, D. Hennessy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3553; (b) N. Satyamurthy, J. R. Barrio, D. G. Schmidt, C. Kammerer, G. T. Bida, M. E. Phelps, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4560; (c) T. B. Patrick, R. P. Willaredt, D. J. DeGonia, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2232.

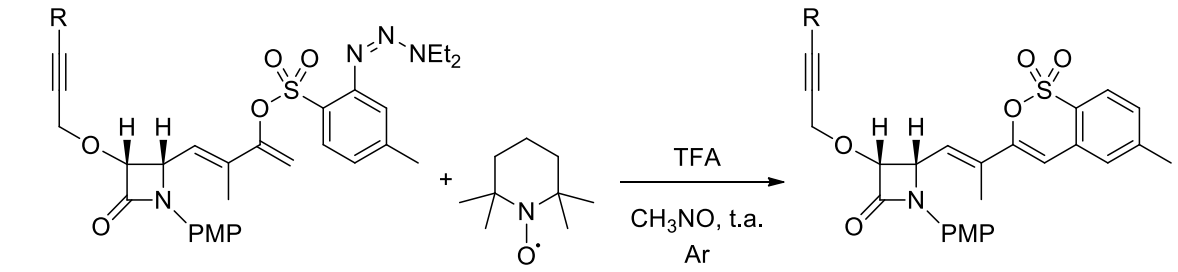
Uno de los reactivos clásicos que se utilizan como iniciadores de las reacciones radicalarias es el 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil (TEMPO). Por tanto, llevamos a cabo la reacción del 1,3 dieno **34a** en presencia de cantidades equimolares de este reactivo y ácido trifluoroacético a temperatura ambiente en nitrometano (Esquema III.13). Afortunadamente, tras 7 horas de reacción, pudimos aislar la δ-sultona **37a** con un 74% de rendimiento. Con el fin de optimizar las condiciones de reacción, se utilizó el ácido tríflico (TfOH), sin embargo, se obtuvo una mezcla compleja de reacción. Así mismo, la utilización de otros disolventes como THF, acetonitrilo, 1,4-dioxano, o tolueno, no aumentaron el rendimiento de la transformación. Además, para comprobar que era necesario el TEMPO en la reacción, realizamos un ensayo en ausencia del mismo, recuperándose el material de partida inalterado. De esta manera, pudimos comprobar que la reacción no tenía lugar si no se utilizaba un iniciador de radicales como el TEMPO.



(+)-**34a** (+)-**37a** (74%)

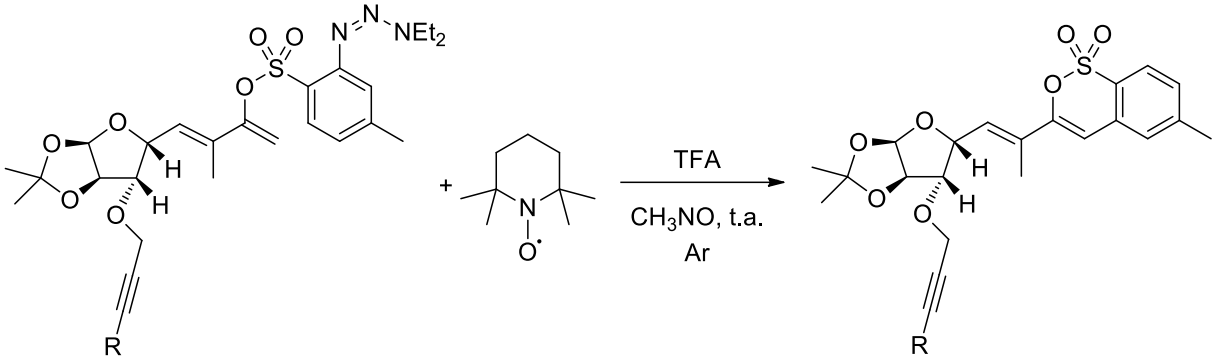
Esquema III.13

Con las condiciones de reacción óptimas para la carbociclación radicalaria deshidrogenante, decidimos extender esta transformación al resto de dienos **34** y **35** (Esquema III.14). Estas condiciones de reacción suaves favorecen que esta transformación ocurra de manera quimioselectiva, incluso en presencia de anillos sensibles como es el β-lactámico, y respetando la estereoquímica de todos los estereocentros presentes en la molécula de partida.



(+)-**34b** R = Me
(+)-**34c** R = Ph
(+)-**34d** R = 4-$MeOC_6H_4$
(–)-**34e** R = —≡—Ph

(+)-**37b** (75%)
(–)-**37c** (73%)
(–)-**37d** (58%)
(–)-**37e** (62%)

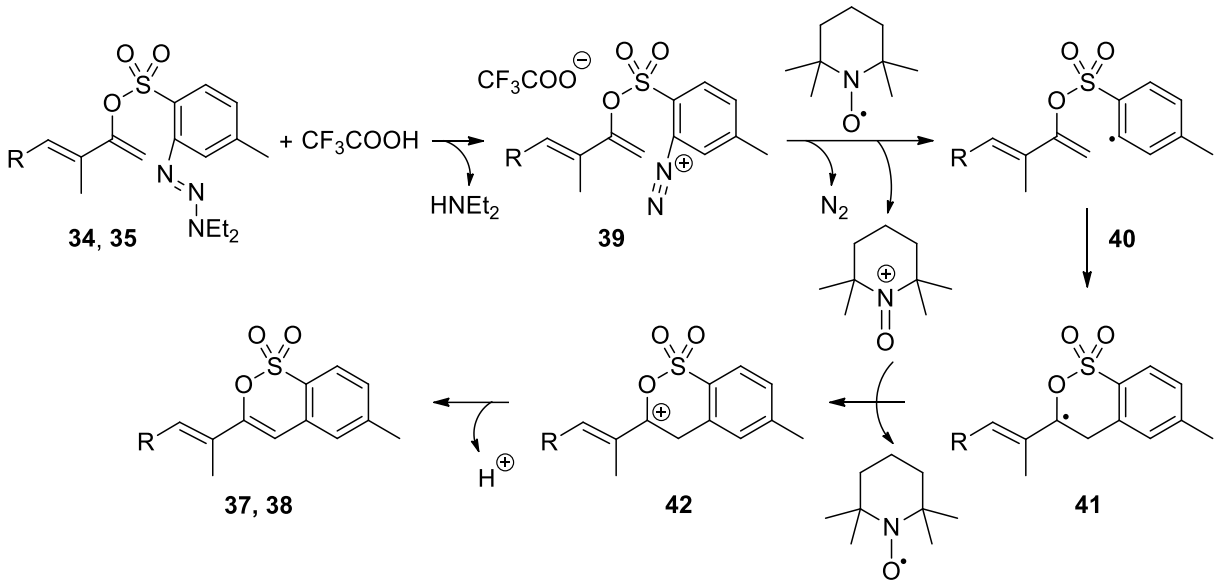


(–)-**35a** R = H
(–)-**35b** R = Me
(–)-**35c** R = Ph
(+)-**35d** R = 4-$MeOC_6H_4$

(+)-**38a** (54%)
(+)-**38b** (50%)
(+)-**38c** (63%)
(+)-**38d** (57%)

Esquema III.14

Cuando añadimos cantidades catalíticas de hidroquinona a la reacción, se observó que tanto la velocidad de reacción, como el rendimiento de la misma, disminuían considerablemente. Por tanto, los hechos experimentales observados confirman el carácter radicalario de la formación de δ-sultonas **37** y **38**. El mecanismo de la reacción comenzaría con la formación de la sal de diazonio **39** por reacción del triazeno precursor con el ácido trifluroacético. A continuación, se produciría la descomposición de esta sal de diazonio **39** para dar lugar al radical **40** a través de una reacción de reducción promovida por TEMPO, liberando nitrógeno. La reacción de carbociclación de la especie radicalaria **40** daría lugar al radical **41** implicando la formación de un nuevo enlace carbono–carbono en la posición terminal del doble enlace del 1,3-dieno. La especie **41**, más estable que el radical **40**, generaría el intermedio carbocatiónico **42** por oxidación del catión 2,2,6,6-tetrametil-1-oxopiperidinio, regenerando la molécula de TEMPO. Finalmente, el intermedio **42** evolucionaría a las δ-sultonas **37** y **38** liberando un protón (Esquema III.15).

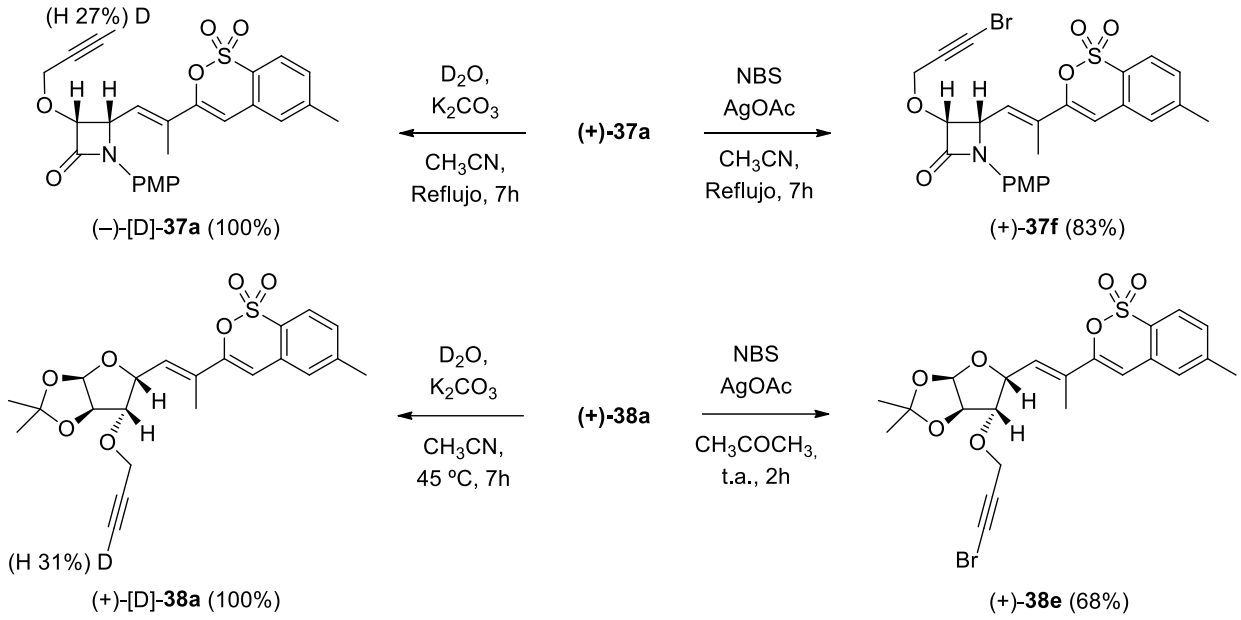


Esquema III.15

A continuación, el grupo alquino terminal de las δ-sultonas **37a** y **38a** se funcionalizó mediante reacciones de deuteración y bromación (Esquema III.16).[96] La deuteración de los compuestos **37a** y **38a** se llevó a cabo en un medio básico bajo atmosfera de argón en acetonitrilo, utilizando agua deuterada (D_2O) como agente de deuteración, para dar lugar a los productos [D]-**37a** y [D]-**38a** respectivamente con una deuteración del 70% aproximadamente en ambos casos (Esquema III.16).[97] Por otro lado, la bromación de los alquinos terminales **37a** y **38a**, que permitió obtener los productos **37f** y **38e**, se llevó a cabo con *N*-bromosuccinimida en presencia de acetato de plata en la oscuridad (Esquema III.16).

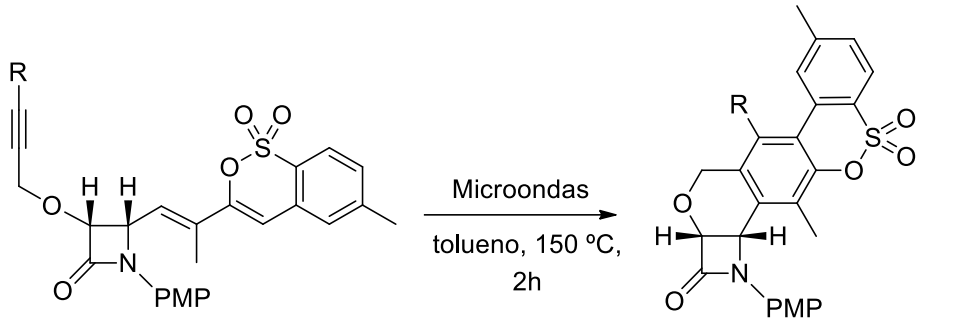
96 B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, M. R. Torres, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8956.

97 La deuteración de los compuestos se ha evaluado por integración de la señal del protón propargílico en el espectro de ^{1}H-RMN, así como por espectrometría de masas de alta resolución.



Esquema III.16

Una vez obtenidos los dieninos derivados de δ-sultonas **37** y **38**, decidimos llevar acabo la reacción de ciclación intramolecular de Diels−Alder para la síntesis de δ-sultonas policíclicas. Para comenzar el estudio de la ciclación intramolecular de Diels−Alder utilizamos la 2-azetidinona **37a** como sustrato modelo. Cuando calentamos este sustrato en tolueno en tubo cerrado a reflujo, la reacción no tuvo lugar. Afortunadamente, cuando el sustrato **37a** se calentó en el reactor de microondas a 150 ºC en tolueno, pudimos aislar la δ-sultona pentacíclica **43a** con un 75% de rendimiento (Esquema III.17). El compuesto **43a** se debe generar por aromatización del aducto de Diels−Alder inicialmente formado. Así mismo, el tratamiento de los dieninos [D]-**37a** y **37c** dio lugar a los correspondientes aductos aromáticos [D]-**43a** y **43c**, respectivamente (Esquema III.17). Cuando intentamos atrapar el posible aducto Diels−Alder intermedio disminuyendo la temperatura de reacción en los sustratos **37a**, [D]-**37a** y **37c** sólo obtuvimos el producto aromatizado, no siendo posible atrapar el 1,4-ciclohexadieno fusionado a la δ-sultona.

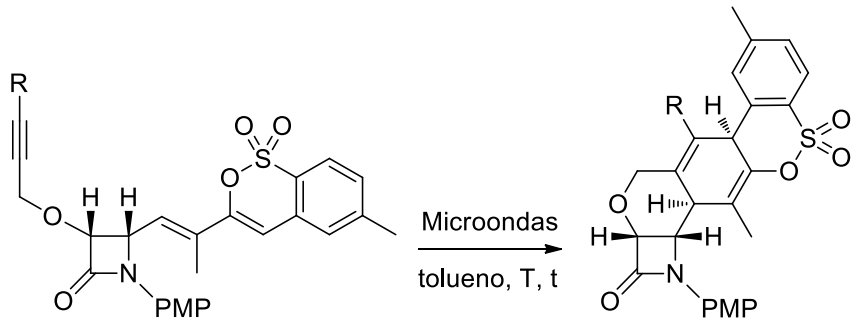


(+)-**37a** R = H
(–)-[D]-**37a** R = D (H 27%)
(–)-**37c** R = Ph

(–)-**43a** (75%)
(–)-[D]-**43a** (50%; H 36%)
(–)-**43c** (73%)

Esquema III.17

El tratamiento de las δ-sultonas **37d–f** en condiciones térmicas dio lugar los aductos Diels–Alder **44d–f** esperados como únicos isómeros, con buenos rendimientos y total diasteroselectividad (Esquema III.18). En vista de estos resultados, decidimos llevar a cabo una serie de experimentos a mayor temperatura para ver si podíamos obtener el producto de aromatización. La reacción tanto del aducto Diels–Alder **44d** como del dieno **37d** en microondas a 200 ºC dio lugar a la descomposición del material de partida utilizado. El mismo resultado se obtuvo cuando se utilizaron como materiales de partida tanto los dienos **37e** y **37f** como los 1,4-ciclohexadienos **44e** y **44f**.



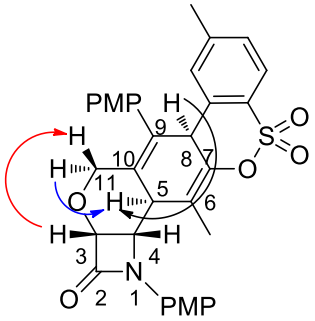
(–)-**37d** R = 4-$MeOC_6H_4$
(–)-**37e** R = —≡—Ph
(+)-**37f** R = Br

(–)-**44d** (76%, 150 ºC, 1.5h)
(+)-**44e** (71%, 120 ºC, 1h)
(+)-**44f** (95%, 175 ºC, 2h)

Esquema III.18

La estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos formados en los carbonos C5 y C8 de los productos **44** se estableció por experimento NOE del sustrato **44d** (Figura III.4). La irradiación en condiciones NOE del protón unido al carbono C3 (δ = 4.92 ppm) produjo un aumento en la señal a δ = 4.74 ppm correspondiente al protón pseudo-ecuatorial unido al carbono C11 (Figura III.4). Así mismo, la irradiación del protón pseudo-axial unido al carbono C11 (δ = 3.37 ppm) produjo un aumento en la señal a δ = 3.48 ppm

correspondiente al protón unido al carbono C5 (Figura III.4). Finalmente, se produjo un aumento en la señal correspondientes al protón unido al carbono C5 (δ = 3.48 ppm) cuando se irradió el protón unido al carbono C8 (δ = 5.20 ppm). Esto justificaría una estereoquímica *sin* entre el protón en el carbono C5 y el protón del carbono C8 de la molécula.

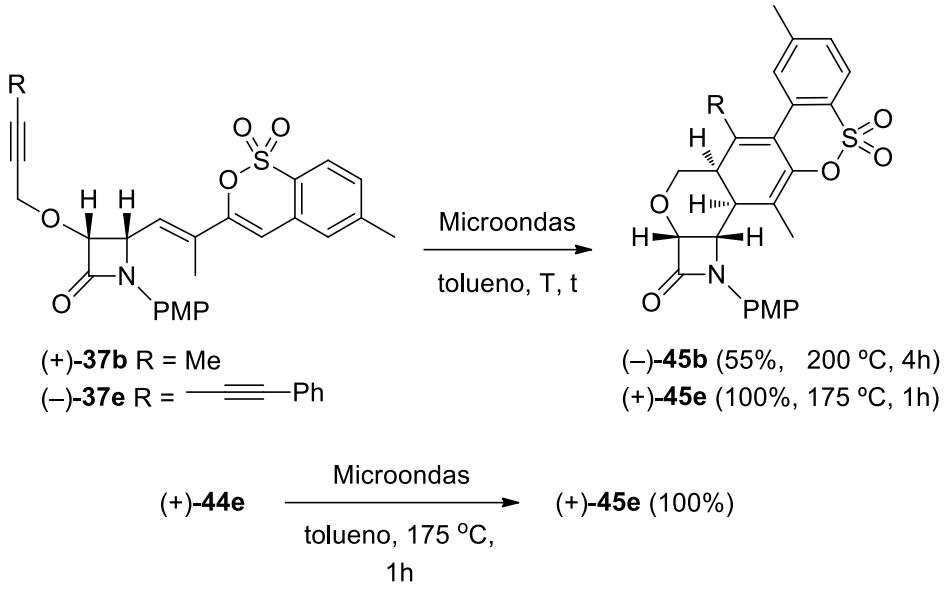


(–)-**44d**

Figura III.4

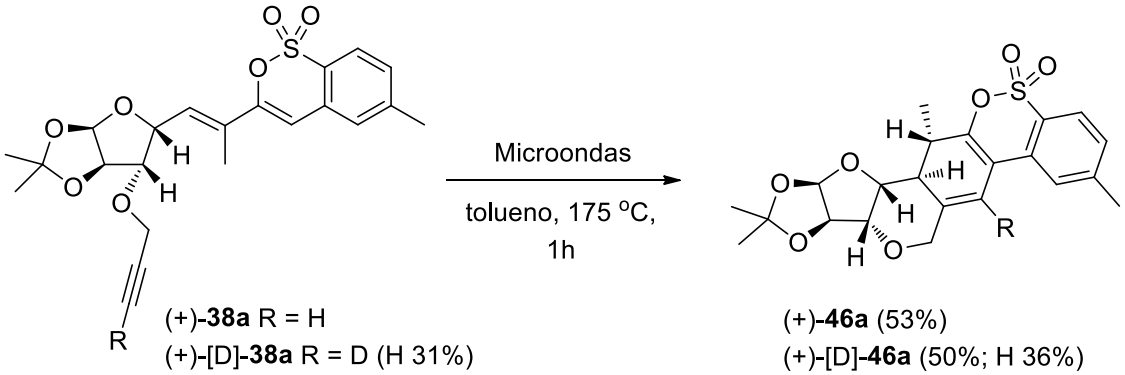
Curiosamente, cuando llevamos a cabo la reacción con el dienino **37b**, tuvimos que aplicar unas condiciones de reacción más drásticas (200 ºC durante 4h) para obtener el 1,3-ciclohexadieno derivado **45b** como único producto de reacción (Esquema III.19). Además, cuando se llevó a cabo la reacción de ciclación del sustrato **37e** a 175 ºC se obtuvo el aducto **45e**. Similarmente, el tratamiento del aducto Diels–Alder **44e** a la misma temperatura (175 ºC) dio lugar al 1,3-ciclohexadieno derivado **45e** como único producto de reacción (Esquema III.19). Este hecho, pone de manifiesto que el 1,3-ciclohexadieno observado debe proceder de la isomerización del 1,4-ciclohexadieno formado en la reacción de Diels–Alder intramolecular, posiblemente, a través de una migración 1,5 de protón suprafacial.[98] La estereoquímica de los productos **45** fue confirmada por experimentos H,H-COSY del sustrato **45e**, debido a que no se observó el acoplamiento $^{4}J_{H4\text{-}H10}$.

98 J. E. Baldwin, B. R. Chapman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 377.



Esquema III.19

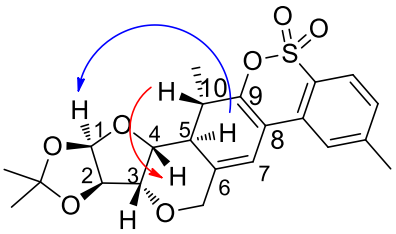
Una vez estudiada la reacción de ciclación intramolecular de Diels–Alder en los dieninos derivados de 2-azetidinona, decidimos aplicar esta metodología a los dieninos derivados de glucofuranosa. La reacción de los sustratos **38a** y [D]-**38a** en tolueno a 175 ºC, tras 1h de reacción, dio lugar a los 1,3-ciclohexadienos **46a** y [D]-**46a** como únicos productos de reacción (Esquema III.20). Al igual que ocurría cuando los materiales de partida utilizados eran los alquinos terminales derivados de β-lactamas, los productos obtenidos no son los esperados aductos de Diels–Alder. Por tanto, decidimos variar la temperatura de reacción con el fin de poder aislar el producto de aromatización o el 1,4-ciclohexadieno. Sin embargo, en ningún caso se pudieron aislar ninguno de los dos productos, obteniéndose exclusivamente los productos **46** o una mezcla compleja al calentar excesivamente el medio de reacción.



Esquema III.20

La estereoquímica de los nuevos estereocentros en los carbonos C5 y C10 de los productos **46** se estableció por experimentos NOE en el sustrato **46a** (Figura III.5). La

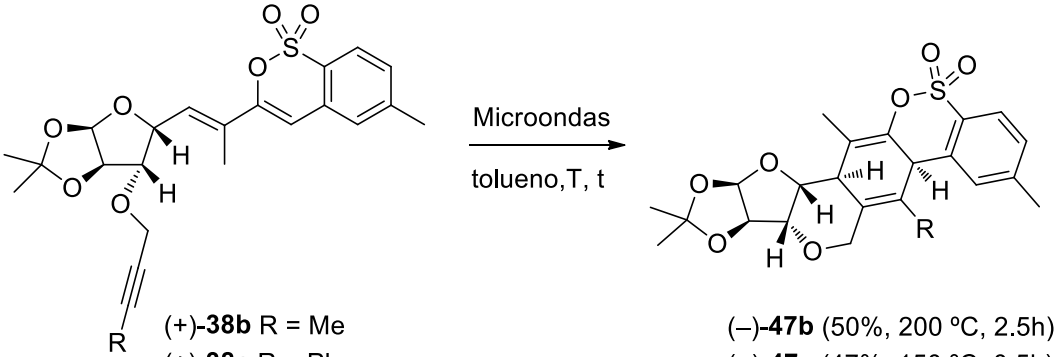
irradiación en condiciones NOE del protón unido al carbono C10 (δ = 2.86 ppm) produjo un aumento en la señal a δ = 4.45 ppm correspondiente al protón unido al carbono C4, justificando una estereoquímica *sin* entre ambos protones (Figura III.5). Así mismo, cuando se irradió el protón unido al carbono C5 (δ = 3.28 ppm), se produjo un aumento en la señal correspondientes al protón unido al carbono C1 (δ = 5.94 ppm). Estos hechos experimentales justificarían una estereoquímica *sin* entre el protón en el carbono C5 y el protón del carbono C1, y una estereoquímica *anti* entre los protones unidos a los carbonos C5 y C10 (Figura III.5).



(+)-**46a**

Figura III.5

Finalmente, cuando hicimos reaccionar térmicamente los alquinos derivados de glucofuranosa **38b–e**, sustituidos por grupos alifáticos, aromáticos o heteroátomos, obtuvimos exclusivamente los 1,4-ciclohexadienos **47d–e** de manera totalmente diasteroselectiva (Esquema III.21). Con el fin de obtener los correspondientes productos derivados de la aromatización, se llevó a cabo la reacción a mayor temperatura (200–225 ºC) tanto de los aductos Diels–Alder **47** como de los dienos **38**. Sin embargo, en todos los casos se observó la descomposición de los productos.



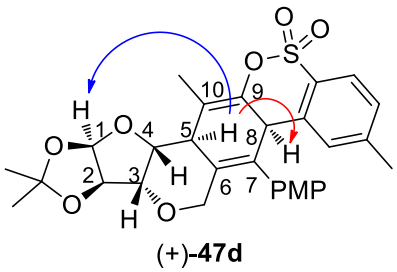
(+)-**38b** R = Me
(+)-**38c** R = Ph
(+)-**38d** R = 4-MeOC$_6$H$_4$
(+)-**38e** R = Br

(–)-**47b** (50%, 200 ºC, 2.5h)
(+)-**47c** (47%, 150 ºC, 0.5h)
(+)-**47d** (56%, 175 ºC, 1.5h)
(–)-**47e** (43%, 150 ºC, 0.5h)

Esquema III.21

Análogamente, la estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos formados, los carbonos C5 y C8 de los productos **47**, se estableció por experimentos NOE del sustrato **47d**

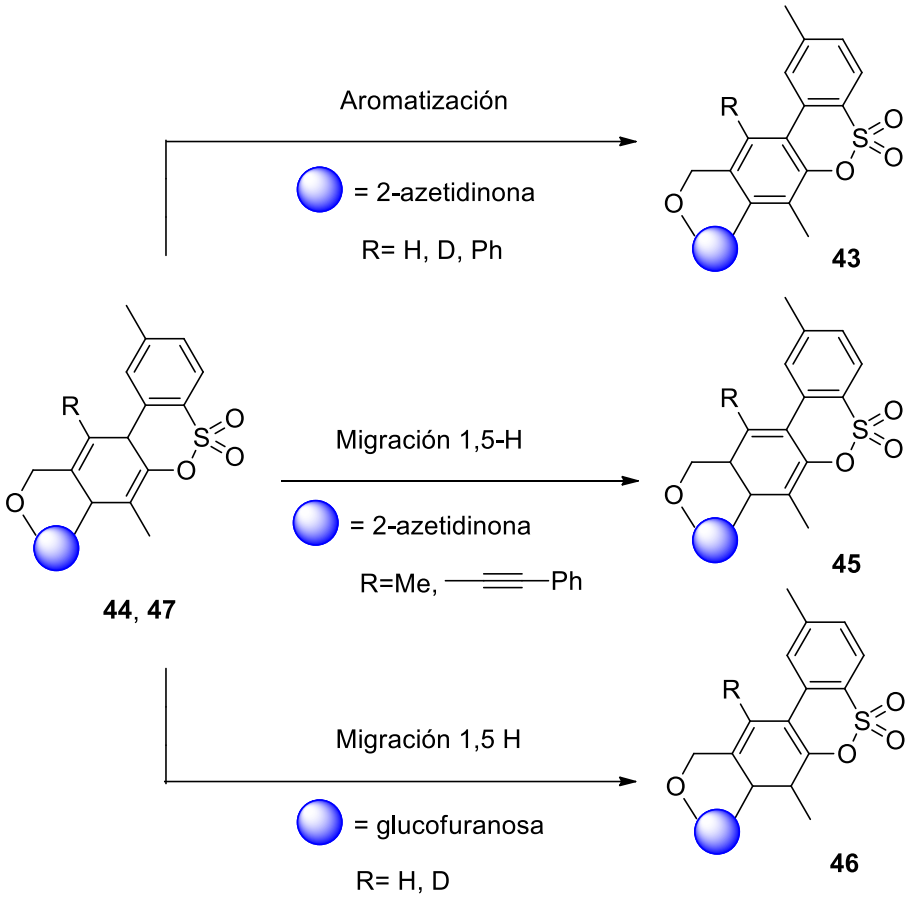
(Figura III.6). La irradiación en condiciones NOE del protón unido al carbono C5 (δ = 3.17 ppm) produjo un aumento en la señal a δ = 6.01 ppm correspondiente al protón unido al carbono C1 y un aumento en la señal correspondientes al protón unido al carbono C8 (δ = 5.17 ppm). Este hecho, justificaría una estereoquímica *sin* entre los protones unidos a los carbonos C5 y C8 (Figura III.6).



(+)-47d

Figura III.6

La formación de las δ-sultonas policíclicas **43–47** se explicaría a través de una reacción concertada intramolecular de Diels−Alder entre el dieno y el dienófilo presentes en la molécula, para dar lugar a los 1,4-ciclohexadienos **44** y **47**. Por un lado, los aductos **44** evolucionarían a los productos de aromatización **43** cuando los sustituyentes en el carbono terminal del enlace propargílico son hidrógeno, deuterio o fenilo (Esquema III.22). Por otro lado, los 1,4-ciclohexadienos **44** podrían dar lugar a los isómeros **45** vía migración 1,5 de hidrógeno cuando el alquino terminal se encuentra sustituido por metilo o etinilbenceno (Esquema III.22). Por último, los aductos Diels−Alder derivados de glucofuranosa **47** también podrían isomerizar a los 1,3-ciclohexadienos **46** correspondientes por migración 1,5 de hidrógeno.



Esquema III.22

III.3. PARTE EXPERIMENTAL

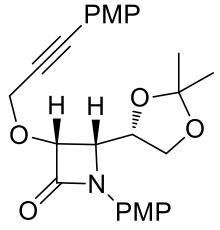
III.3.1. Síntesis de las alquinil-β-lactamas y las alquinil-glucofuranosas

Las propargil-azetidin-2-onas (+)-**25a**, [99] (+)-**25b**[99] y (+)-**25c**,[99] así como las propargil-glucofuranosas (–)-**28a**,[100] (–)-**28b**,[100] y (–)-**28c**[101] se prepararon utilizando los procedimientos descritos en la bibliografía.

III.3.1.1. Síntesis de la alquinil-β-lactama (+)-25d y alquinil-glucofuranosa (–)-28d por reacción de Sonogashira

Sobre una disolución del alquino terminal adecuado (1 mmol) en DMSO (4 mL) se añadieron secuencialmente yoduro de *p*-metoxifenilo (2 mmol), trietilamina (28 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.02 mmol) y CuI (0.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC bajo atmósfera de Ar hasta la desaparición de material de partida (c.c.f.). Finalizada la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua (4 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 mL). La fase orgánica se lavó con agua varias veces, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Alquinil-β-lactama (+)-25d



A partir de 880 mg (2.66 mmol) de (+)-**25a** se obtuvieron 692 mg (63%) del compuesto (+)-**25d** como un sólido amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

P.f.: 114–116 ºC

$[\alpha]_D$= + 113.5 (c 1.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)

7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMP), 6.86 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 4H, PMP), 5.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H3), 4.67 (s, 2H, OCH_2), 4.43 (m, 1H, OC*H*H), 4.33 (dd, *J* = 8.7, 7.0 Hz, 1H, HCO), 4.24 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 1H, H4), 3.82 (m, 7H, 2xOCH_3, OCH*H*), 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3).

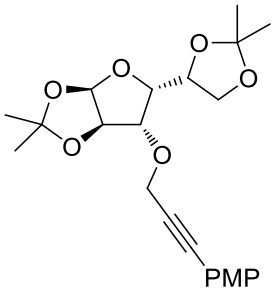
99 B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, M. R. Torres, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1277.

100 A. Pal, A. Bhattacharjee, A. Bhattacharjya, *Synthesis* **1999**, 1569.

101 A. Roy, S. Sahabuddin, B. Achari, S. B. Mandal, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 365.

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	164.7 (NC=O), 160.0 (C Ar), 156.4 (C Ar), 133.4 (2xCH Ar), 131.1 (C Ar), 119.5 (2xCH Ar), 114.1 (C Ar), 114.0 (2xCH Ar), 113.9 (2xCH Ar), 109.7 (OCO), 87.6 (C), 82.2 (C), 79.0 (CH), 77.1 (CH), 67.0 (OCH_2), 61.8 (CH), 59.6 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 26.6 (CH_3), 24.8 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1749 (C=O), 1510, 1243, 1113, 1031, 835.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{25}H_{27}NO_6$: 437.1838; Experimental: 437.1840.

Alquinil-glucofuranosa (–)-28d



A partir de 816 mg (2.73 mmol) de **(–)-28a** se obtuvieron 894 mg (81%) del compuesto (–)-**28d** como un aceite anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D = -2.6$ (*c* 1.8, $CHCl_3$).

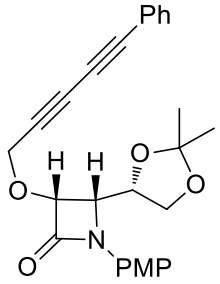
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 5.91 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H1), 4.70 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H2), 4.49 (s, 2H, OCH_2), 4.34 (dt, *J* = 7.7, 5.6 Hz, 1H, HCO), 4.18 (m, 2H, OCH_2), 4.12 (dd, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 1H, H3), 4.03 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H, H4), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.8 (C Ar), 133.2 (2xCH Ar), 114.5 (C Ar), 113.9 (2xCH Ar), 111.8 (OCO), 108.9 (OCO), 105.2 (CH), 86.5 (C), 83.2 (C), 82.8 (CH), 81.3 (CH), 81.0 (CH), 72.6 (CH), 67.1 (CH_2), 58.9 (CH_2), 55.3 (OCH_3), 26.8 ($2xCH_3$), 26.2 (CH_3), 25.4 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1508, 1245, 1071 (C–O–C), 1026.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{22}H_{28}O_7$: 404.1835; Experimental: 404.1830.

III.3.1.2. Síntesis de la alquinil-β-lactama (+)-25e por reacción de acoplamiento

Una disolución de CuI (0.05 mmol), $NiCl_2 \cdot 6H_20$ (0.05 mmol) y TMDEA (0.20 mmol) en THF (4 mL) se agitó durante 2 min a temperatura ambiente. A continuación, se

añadió el fenilacetileno (5 mmol) y la propargil β-lactama (1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de oxígeno hasta la desaparición de material de partida (c.c.f.). Finalizada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Alquinil-β-lactama (+)-25e



A partir de 1.0 g (3.00 mmol) de (+)-**25a** se obtuvieron 938 mg (73%) del compuesto (+)-**25e** como un sólido blanco por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1).

P.f.: 116–118 ºC

$[\alpha]_D$= + 87.7 (*c* 1.4, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 7.52 (m, 2H, Ph), 7.36 (m, 3H, Ph), 6.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 4.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H3), 4.61 (s, 2H, OCH_2), 4.40 (dt, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 1H, HCO), 4.28 (ddd, *J* = 13.0, 8.8, 6.2 Hz, 2H, OCH_2), 3.82 (m, 4H, OCH_3, H4), 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 164.2 (NC=O), 156.5 (C Ar), 132.6 (2xCH Ar), 131.0 (C Ar), 129.5 (CH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 121.1 (C Ar), 119.6 (2xCH Ar), 114.0 (2xCH Ar), 109.8 (OCO), 79.0 (CH), 78.9 (C), 76.9 (CH), 76.8 (C), 72.9 (C), 72.3 (C), 67.0 (OCH_2), 61.7 (CH), 59.3 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 26.7 (CH_3), 24.9 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1747 (C=O), 1512, 1246, 1125.

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{26}H_{25}NO_5$: 431.1733; Experimental: 431.1740.

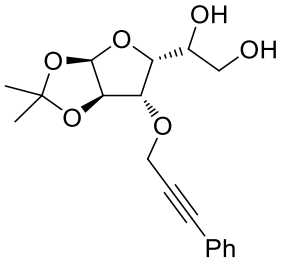
III.3.2. Síntesis de los dioles derivados de glucofuranosa (–)-30

La glucofuranosa (1 mmol) se disolvió en una mezcla AcOH/H_2O 3:1 (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición de material de partida (c.c.f.). Finalizada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo resultante en AcOEt (2 mL). A continuación, se añadió una disolución de $NaHCO_3$ ac. sat. (2 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 1 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con

salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anh., se filtraron y el eluyente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se utilizó directamente sin necesidad de purificar.

Los dioles derivados de glucofuranosa (–)-**30a** y (–)-**30b** se encuentran caracterizados en la bibliografía.[100]

Diol derivado de glucofuranosa (–)-30c

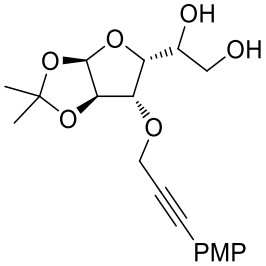


A partir de 782 mg (2.09 mmol) de (–)-**28c** se obtuvieron 699 mg (100%) del compuesto (–)-**30c** como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D = -27.0$ (*c* 2.9, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.45 (m, 2H, Ph), 7.33 (m, 3H, Ph), 5.95 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 4.67 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.57 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, OC*H*H), 4.45 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, OCH*H*), 4.34 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H3), 4.21 (dd, *J* = 8.2, 3.3 Hz, 1H, H4), 4.04 (m, 1H, HCOH), 3.87 (dd, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H, OC*H*H), 3.75 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1H, OCH*H*), 2.65 (s, 2H, 2xOH), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	131.7 (2xCH Ar), 128.9 (CH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 121.8 (CAr), 111.9 (OCO), 105.3 (CH), 87.3 (C), 84.1 (C), 82.1 (CH), 81.4 (CH), 79.8 (CH), 69.2 (CH), 64.3 (OCH_2), 58.2 (OCH_2), 26.7 (CH_3), 26.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3445 (OH), 1073 (C–O–C), 1020.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{22}O_6$: 334.1416; Experimental: 334.1417.

Diol derivado de glucofuranosa (–)-30d



A partir de 1.05 g (2.60 mmol) de (–)-**28d** se obtuvieron 947 mg (100%) del compuesto (–)-**30d** como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D = -40.1$ (*c* 1.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 5.94 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 4.65 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OC*H*H), 4.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OCH*H*), 4.33 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H3), 4.20 (dd, *J* = 8.2, 3.3 Hz, 1H, H4), 4.03 (m, 1H, HCOH), 3.86 (dd, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 1H, OC*H*H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (dd, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 1H, OCH*H*), 2.55 (s_{ancho}, 2H, 2xOH), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	160.0 (CAr), 133.3 (2xCH Ar), 114.0 (2xCH Ar), 113.8 (C Ar), 111.9 (OCO), 105.3 (CH), 87.3 (C), 82.7 (C), 82.1 (CH), 81.3 (CH), 79.8 (CH), 69.2 (CH), 64.3 (OCH_2), 58.3 (OCH_2), 55.3 (OCH_3), 26.7 (CH_3), 26.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3445 (OH), 1510, 1248, 1074 (C–O–C), 1025.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{19}H_{24}O_7$: 364.1522; Experimental: 364.1510.

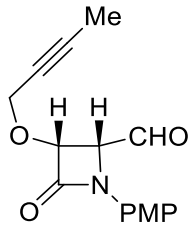
III.3.3. Síntesis de los aldehídos derivados de β-lactamas y glucofuranosas

Sobre una disolución del diol resultante (1 mmol) en diclorometano (3.3 mL), se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0.1 mL), y peryodato sódico (2 mmol) lentamente, evitando que la temperatura superase los 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). Finalizada la reacción, se decantó la mezcla de reacción y se secó sobre sulfato magnésico. La fase orgánica se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aldehído obtenido se utilizó directamente sin necesidad de purificar.

Los aldehídos derivados de la β-lactama (+)-**26a**[102] y los aldehídos derivados de glucofuranosa (–)-**31a**[100] y (–)-**31b**[100] se encuentran caracterizados en la bibliografía.

102 B. Alcaide, P. Almendros, C. Pardo, C. Rodríguez-Raena, A. Rodríguez-Vicente, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3106.

Aldehído β-lactámico (+)-26b



A partir de 690 mg (2.26 mmol) del diol se obtuvieron 618 mg (100%) del compuesto (+)-**26b** como un sólido blanco.

P.f.: 108–110 ºC

$[\alpha]_D$= + 108.2 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

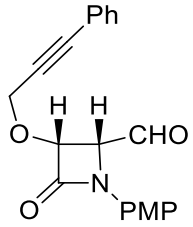
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 9.77 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, HC=O), 7.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.20 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.56 (dd, *J* = 5.0, 4.0 Hz, 1H, H4), 4.34 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H, OCH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 1.88 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 198.3 (HC=O), 162.7 (NC=O), 156.9 (C Ar), 130.5 (C Ar), 118.1 (2xCH Ar), 114.6 (2xCH Ar), 85.3 (C), 82.0 (CH), 73.3 (C), 63.4 (CH), 59.6 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 3.6 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1738 (C=O), 1514, 1250, 1112, 825.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{15}H_{15}NO_4$: 273.1001; Experimental: 273.1004.

Aldehído β-lactámico (+)-26c



A partir de 536 mg (1.32 mmol) del diol se obtuvieron 443 mg (100%) del compuesto (+)-**26c** como un sólido marrón.

P.f.: 113–115 ºC

$[\alpha]_D$= + 0.3 (*c* 1.8, $CHCl_3$).

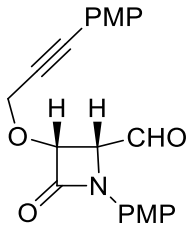
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 9.84 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, HC=O), 7.50 (m, 2H, Ph), 7.34 (m, 5H, Ph, PMP), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H3), 4.62 (m, 3H, H4, OCH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 198.3 (HC=O), 162.6 (NC=O), 157.0 (C Ar), 131.9 (2xCH Ar), 130.5 (C Ar), 129.0 (CH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 121.8 (C Ar), 118.2 (2xCH Ar), 114.6 (2xCH Ar), 88.5 (C), 82.9 (C), 82.1 (CH), 63.5 (CH), 59.8 (OCH_2), 55.5 (OCH_3).

IR ($CHCl_3$) 1754 (C=O), 1513, 1249, 1111.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{20}H_{17}NO_4$: 335.1158; Experimental: 335.1154.

Aldehído β-lactámico (+)-26d



A partir de 441 mg (1.11 mmol) del diol se obtuvieron 405 mg (100%) del compuesto (+)-**26d** como un aceite marrón.

$[\alpha]_D$= + 60.2 (*c* 2.7, $CHCl_3$).

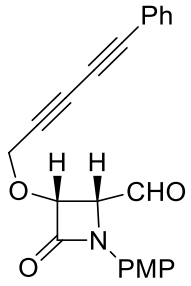
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 9.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, HC=O), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMP), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H, PMP), 5.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H3), 4.60 (m, 3H, H4, OCH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 198.3 (HC=O), 162.6 (NC=O), 160.2 (C Ar), 157.0 (C Ar), 133.4 (2xCH Ar), 130.5 (C Ar), 118.2 (2xCH Ar), 114.6 (2xCH Ar), 114.1 (2xCH Ar), 113.9 (C Ar), 88.6 (C), 82.1 (CH), 81.6 (C), 63.5 (CH), 60.0 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 55.3 (OCH_3).

IR ($CHCl_3$) 1750 (C=O), 1509, 1246, 1109, 1030, 830.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{21}H_{19}NO_5$: 365.1263; Experimental: 365.1259.

Aldehído β-lactámico (+)-26e

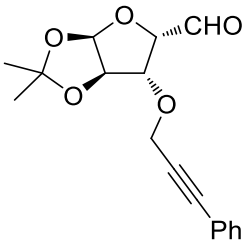


A partir de 1.08 g (2.76 mmol) del diol se obtuvieron 992 mg (100%) del compuesto (+)-**26e** como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D$= + 56.2 (*c* 4.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	9.81 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, HC=O), 7.52 (m, 2H, Ph), 7.36 (m, 3H, Ph), 7.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.26 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H3), 4.65 (dd, *J* = 5.3, 3.4 Hz, 1H, H4), 4.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, OCH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.0 (HC=O), 162.6 (NC=O), 157.0 (C Ar), 132.7 (2xCH Ar), 130.3 (C Ar), 129.6 (CH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 120.9 (C Ar), 118.2 (2xCH Ar), 114.6 (2xCH Ar), 81.9 (CH), 79.3 (C), 76.1 (C), 73.1 (C), 72.7 (C), 63.2 (CH), 59.6 (OCH_2), 55.4 (OCH_3).
IR ($CHCl_3$)	1734 (C=O), 1510, 1245, 1110, 826, 754, 733, 687.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{22}H_{17}NO_4$: 359.1158; Experimental: 359.1153.

Aldehído derivado de la glucofuranosa (–)-31c

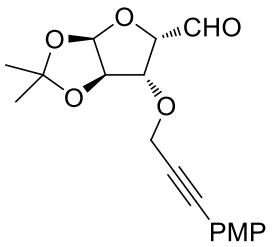


A partir de 0.550 g (1.64 mmol) de (–)-**30c** se obtuvieron 0.496 g (100%) del compuesto (–)-**31c** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$= – 7.0 (*c* 1.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	9.68 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, HC=O), 7.46 (m, 2H, Ph), 7.33 (m, 3H, Ph), 6.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H1), 4.78 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H2), 4.64 (dd, *J* = 3.7, 1.2 Hz, 1H, H4), 4.58 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H3), 4.40 (s, 2H, OCH_2), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.4 (HC=O), 131.7 (2xCH Ar), 128.8 (CH Ar), 128.3 (2xCH Ar), 122.6 (C Ar), 112.6 (OCO), 106.1 (CH), 87.3 (C), 84.5 (CH), 83.5 (C), 83.2 (CH), 82.3 (CH), 58.7 (OCH_2), 26.9 (CH_3), 26.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1737 (C=O), 1075 (C–O–C), 1018.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{18}O_5$: 302.1154; Experimental: 302.1157.

Aldehído derivado de la glucofuranosa (–)-31d



A partir de 688 mg (1.89 mmol) de (–)-**30d** se obtuvieron 628 mg (100%) del compuesto (–)-**31d** como un aceite incoloro.

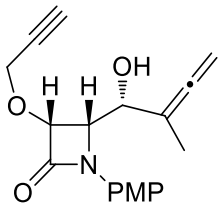
$[\alpha]_D$= – 13.7 (*c* 3.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	9.68 (s, 1H, HC=O), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.12 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H1), 4.77 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H2), 4.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H4), 4.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H3), 4.38 (s, 2H, OCH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.3 (HC=O), 159.9 (C Ar), 133.2 (2xCH Ar), 114.1 (C Ar), 113.9 (2xCH Ar), 112.6 (OCO), 106.1 (CH), 87.3 (C), 84.5 (CH), 83.1 (CH), 82.3 (CH), 82.2 (C), 58.7 (OCH_2), 55.2 (OCH_3), 26.9 (CH_3), 26.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1740(C=O), 1510, 1248, 1075 (C–O–C), 1024, 834.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{20}O_6$: 332.1260; Experimental: 332.1258.

III.3.4. Síntesis de las alenil-β-lactamas y las alenil-glucofuranosas

Sobre una disolución del aldehído (1 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 mL) y disolución saturada de cloruro amónico (10 mL), se añadieron indio (6 mmol) y el bromuro propargílico (3 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a t.a. hasta la desaparición del material de partida. Finalizada la reacción (c.c.f.), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 12 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Alenil-β-lactama (+)-27a



A partir de 400 mg (1.53 mmol) de (+)-**26a** se obtuvieron 335 mg (70%) del compuesto (+)-**27a** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$= + 168.9 (*c* 3.2, $CHCl_3$).

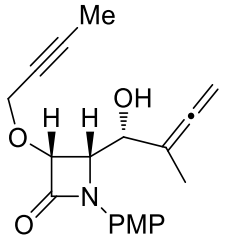
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.72 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.55 (s, 1H, HCOH), 4.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, OCH_2), 4.43 (dd, *J* = 4.9, 3.7 Hz, 1H, H4), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.82 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, OH), 2.56 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, C≡CH), 1.81 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 205.5 (C=*C*=C), 163.9 (NC=O), 156.7 (C Ar), 129.8 (C Ar), 119.6 (2xCH Ar), 114.4 (2xCH Ar), 98.7 (*C*=C=C), 80.5 (CH), 78.0 (C), 76.7 (C=C=*C*H_2), 76.2 (C≡*C*H), 69.2 (CH), 59.2 (CH), 58.9 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 15.6 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3537 (OH), 1959 (C=C=CH_2), 1745 (C=O), 1513, 1247.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{18}H_{19}NO_4$: 313.1314; Experimental: 313.1322.

Alenil-β-lactama (+)-27b



A partir de 530 mg (1.94 mmol) de (+)-**26b** se obtuvieron obtuvieron 608 mg (96%) del compuesto (+)-**27b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (DCM/AcOEt 9:1).

$[\alpha]_D$= + 165.0 (*c* 2.2, $CHCl_3$).

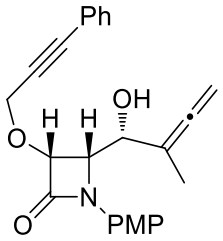
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.71 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.54 (s_{ancho}, 1H, HCOH), 4.46 (q, *J* = 2.2 Hz, 2H, OCH_2), 4.41 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 1H, H4), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.94 (s_{ancho}, 1H, OH), 1.88 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H, CH_3), 1.81 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 205.7 (C=*C*=C), 164.3 (NC=O), 156.6 (C Ar), 129.9 (C Ar), 119.6 (2xCH Ar), 114.3 (2xCH Ar), 98.8 (*C*=C=C), 84.4 (C), 80.4 (CH), 76.5 (C=C=*C*H_2), 73.5 (C), 69.3 (CH), 59.6 (OCH_2), 59.2 (CH), 55.4 (OCH_3), 15.6 (CH_3), 3.6 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3504 (OH), 1959 (C=C=CH_2), 1744 (C=O), 1512, 1247.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{19}H_{21}NO_4$: 327.1471; Experimental: 327.1469.

Alenil-β-lactama (+)-27c



A partir de 443 mg (1.32 mmol) de (+)-**26c** se obtuvieron 365 mg (71%) del compuesto (+)-**27c** como un aceite amarillo por cromatografía flash (DCM/AcOEt9:1).

$[\alpha]_D$= + 146.1 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

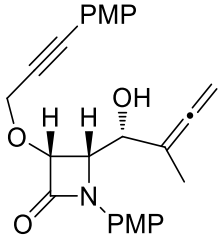
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.48 (m, 2H, Ph), 7.34 (m, 5H, Ph, PMP), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.74 (m, 4H, OCH_2, C=C=CH_2), 4.57 (s, 1H, HCOH), 4.46 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H4), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 1.84 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 205.7 (C=*C*=C), 164.2 (NC=O), 156.7 (C Ar), 131.8 (2xCH Ar), 129.9 (C Ar), 128.8 (CH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 122.1 (CAr), 119.7 (2xCH Ar), 114.4 (2xCH Ar), 98.8 (*C*=C=C), 87.9 (C), 83.3 (C), 80.6 (CH), 76.7 (C=C=*C*H_2), 69.3 (CH), 59.8 (OCH_2), 59.3 (CH), 55.5 (OCH_3), 15.7 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3506 (OH), 1959 (C=C=CH_2), 1748 (C=O), 1513, 1247.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{24}H_{23}NO_4$: 389.1627; Experimental: 389.1636.

Alenil-β-lactama (+)-27d



A partir de 310 mg (0.85 mmol) de (+)-**26d** se obtuvieron 242 mg (68%) del compuesto (+)-**27d** como un aceite incoloro por cromatografía flash (DCM/AcOEt9:1).

$[\alpha]_D$= + 157.2 (*c* 2.2, $CHCl_3$).

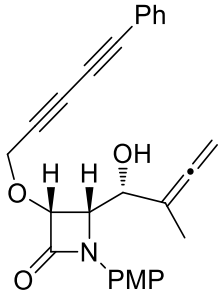
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 7.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.87 (dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz, 4H, PMP), 5.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.73 (m, 4H, OCH_2, C=C=CH_2), 4.58 (m, 1H, HCOH), 4.45 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H, H4), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.94 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, OH), 1.83 (t, *J* = 3.0 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 205.7 (C=*C*=C), 164.3 (NC=O), 160.0 (C Ar), 156.7 (C Ar), 133.4 (2xCH Ar), 129.9 (C Ar), 119.7 (2xCH Ar), 114.4 (2xCH Ar), 114.1 (C Ar), 114.0 (2xCH Ar), 98.9 (*C*=C=C), 88.0 (C), 81.9 (C), 80.5 (CH), 76.7 (C=C=*C*H_2), 69.4 (CH), 59.9 (OCH_2), 59.3 (CH), 55.5 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 15.7 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3514 (OH), 1958 (C=C=CH_2), 1744 (C=O), 1510, 1247.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{25}H_{25}NO_5$: 419.1733; Experimental: 419.1729.

Alenil-β-lactama (+)-27e



A partir de 589 mg (1.64 mmol) de (+)-**26e** se obtuvieron 474 mg (70%) del compuesto (+)-**27e** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt3:1).

$[\alpha]_D$= + 182.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

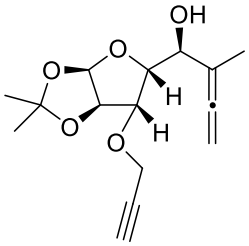
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.52 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H, Ph), 7.35 (m, 5H, Ph, PMP), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.10 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.78 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.68 (s, 2H, OCH_2), 4.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, HCOH), 4.46 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H4), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.78 (s_{ancho}, 1H, OH), 1.84 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 205.5 (C=*C*=C), 163.8 (NC=O), 156.7 (C Ar), 132.6 (2xCH Ar), 129.7 (C Ar), 129.5 (CH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 121.0 (C Ar), 119.6 (2xCH Ar), 114.4 (2xCH Ar), 98.7 (*C*=C=C), 80.6 (CH), 79.0 (C), 76.8 (C=C=*C*H_2), 76.6 (C), 72.9 (C), 72.5 (C), 69.1 (CH), 59.6 (OCH_2), 59.2 (CH), 55.4 (OCH_3),15.7 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3514 (OH), 1958 (C=C=CH_2), 1745 (C=O), 1512, 1247, 1124.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{26}H_{23}NO_4$: 413.1627; Experimental: 413.1640.

Alenil-glucofuranosa (–)-29a



A partir de 645 mg (2.85 mmol) de (–)-**31a** se obtuvieron 674 mg (85%) del compuesto (–)-**29a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$= – 52.6 (*c* 1.6, $CHCl_3$).

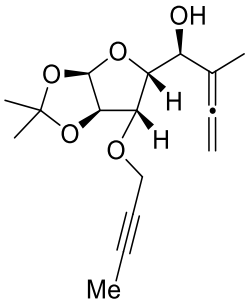
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 5.94 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 4.83 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.60 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.28 (m, 5H, H3, H4, HCOH, OCH_2), 2.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 1.81 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 206.0 (C=*C*=C), 111.8 (OCO), 105.2 (CH), 99.8 (*C*=C=C), 82.0 (CH), 81.9 (CH), 80.8 (CH), 78.9 (C), 76.9 (C=C=*C*H_2), 75.5 (C≡*C*H), 69.9 (CH), 57.5 (OCH_2), 26.8 (CH_3), 26.4 (CH_3), 15.2 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 3271 (OH), 2987, 1959 (C=C=CH_2), 1077 (C–O–C), 1028.

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{15}H_{20}O_5$: 280.1311; Experimental: 280.1306.

Alenil-glucofuranosa (–)-29b



A partir de 499 mg (2.08 mmol) de (–)-**31b** se obtuvieron 585 mg (96%) del compuesto (–)-**29b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$= – 43.6 (*c* 1.5, $CHCl_3$).

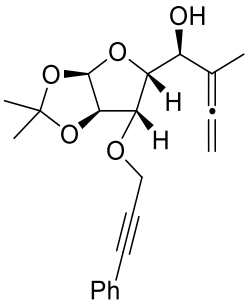
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 5.87 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 4.75 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.52 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.18 (m, 5H, H3, H4, HCOH, OCH_2), 3.07 (s_{ancho}, 1H, OH), 1.79 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H, CH_3), 1.75 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.26 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 206.0 (C=*C*=C), 111.6 (OCO), 105.0 (CH), 99.4 (*C*=C=C), 83.5 (C), 81.8 (CH), 81.3 (CH), 80.4 (CH), 76.4 (C=C=*C*H_2), 74.2 (C), 69.8 (CH), 57.7 (OCH_2), 26.6 (CH_3), 26.2 (CH_3), 15.0 (CH_3), 3.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3460 (OH), 2987, 1959 ($C=C=CH_2$), 1719, 1072 (C–O–C), 1021.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{16}H_{22}O_5$: 294.1467; Experimental: 294.1462.

Alenil-glucofuranosa (–)-29c



A partir de 584 mg (1.93 mmol) de (–)-**31c** se obtuvieron 467 mg (68%) del compuesto (–)-**29c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$= – 69.5 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

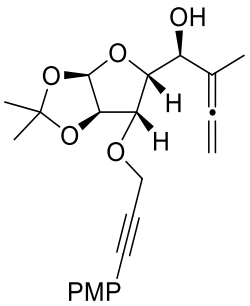
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.45 (m, 2H, Ph), 7.32 (m, 3H, Ph), 5.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 4.83 (m, 2H, $C=C=CH_2$), 4.68 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.50 (q, *J* = 16.0 Hz, 1H, OCH_2), 4.40 (m, 2H, H3, HCOH), 4.27 (dd, *J* = 7.4, 3.2 Hz, 1H, H4), 1.83 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 206.0 (C=*C*=C), 131.7 (2xCH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.3 (2xCH Ar), 121.9 (C), 111.8 (OCO), 105.2 (CH), 99.7 (*C*=C=C), 87.2 (C), 83.9 (C), 81.9 (2xCH), 80.6 (CH), 76.8 (C=C=*C*H_2), 70.1 (CH), 58.1 (OCH_2), 26.8 (CH_3), 26.3 (CH_3), 15.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3458 (OH), 2987, 1959 ($C=C=CH_2$), 1075 (C–O–C), 1025.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{21}H_{24}O_5$: 356.1624; Experimental: 356.1624.

Alenil-glucofuranosa (–)-29d



A partir de 773 mg (2.33 mmol) de (–)-**31d** se obtuvieron 513 mg (57%) del compuesto (–)-**29d** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1).

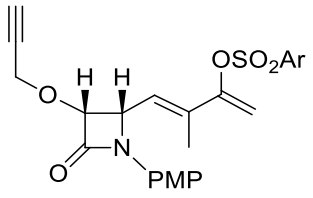
$[\alpha]_D$= – 57.0 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 5.97 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 4.81 (m, 2H, C=C=CH_2), 4.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.53 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, OC*H*H), 4.39 (m, 3H, OCH*H*, H3, HCOH), 4.26 (dd, *J* = 7.4, 3.2 Hz, 1H, H4), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.76 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, OH), 1.81 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H, CH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	206.0 (C=*C*=C), 159.9 (C Ar), 133.2 (2xCH Ar), 113.9 (2xCH Ar), 111.7 (2xC Ar, OCO), 105.1 (CH), 99.6 (*C*=C=C), 87.2 (C), 82.6 (C), 81.9 (CH), 81.7 (CH), 80.6 (CH), 76.7 (C=C=CH_2), 70.0 (CH), 58.2 (OCH_2), 55.2 (OCH_3), 26.8 (CH_3), 26.3 (CH_3), 15.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3482 (OH), 2985, 1959 (C=C=CH_2), 1076 (C–O–C), 1027.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{22}H_{26}O_6$: 386.1729; Experimental: 386.1730.

III.3.5. Síntesis de los dienos derivados de 2-azetidinonas y glucofuranosas

Sobre una disolución del aleno (1 mmol) y el compuesto **32**[92] (1.1 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) y bajo atmosfera de argón, se añadió la 4-dimetilaminopiridina (1.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Al día siguiente, se añadió otra vez el compuesto **32** (2.2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3 mmol). Finalizada la reacción (c.c.f.), la suspensión se diluyó con acetato de etilo (6 mL) y se lavó con agua (3 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 6 mL), se secó sobre sulfato magnésico y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Dieno derivado de 2-azetidinona (+)-34a



A partir de 220 mg (0.70 mmol) del aleno (+)-**27a** se obtuvieron 176 mg (68%) del compuesto (+)-**34a** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 79.2 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

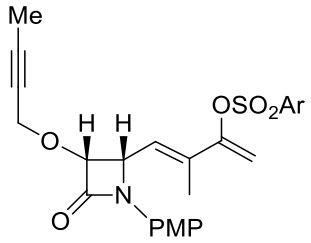
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH Ar), 7.19 (s, 1H, CH Ar), 7.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.81 (m, 3H, CH Ar, PMP), 6.16 (dd, *J* = 9.5, 0.9 Hz, 1H, =CH), 5.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, =C*H*H), 5.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, =CH*H*), 5.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.81 (dd, *J* = 9.5, 4.8 Hz, 1H, H4), 4.28 (dd, *J* = 16.0, 2.4 Hz, 1H, OC*H*H), 4.10 (dd, *J* = 16.0, 2.4 Hz, 1H, OCH*H*), 3.78 (m, 7H, OCH_3, 2xNCH_2), 2.47 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.95 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH_3), 1.33(t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 162.8 (NC=O), 156.3 (C Ar), 153.3 (C Ar), 149.2 (C Ar), 145.4 (C Ar), 134.1 (C Ar), 130.9 (C), 130.3 (CH Ar), 125.8 (C), 124.6 (CH Ar), 124.2 (CH Ar), 118.3 (2xCH Ar), 118.1 (=CH), 114.2 (2xCH Ar), 104.3 (=CH_2), 81.2 (C≡CH), 78.2 (C), 75.8 (CH), 57.8 (OCH_2), 56.3 (CH), 55.4 (OCH_3), 49.4 (NCH_2), 42.6 (NCH_2), 21.7 (CH_3), 14.4 (CH_3), 13.8 (CH_3), 11.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1750 (C=O), 1512, 1390 (SO_2), 1248, 1177.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{29}H_{34}N_4O_6S$: 566.2199; Experimental: 566.2214.

Dieno derivado de 2-azetidinona (+)-34b



A partir de 340 mg (1.04 mmol) del aleno (+)-**27b** se obtuvieron 344 mg (57%) del compuesto (+)-**34b** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 68.5 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

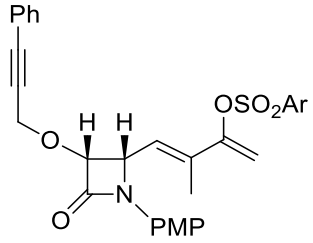
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH Ar), 7.16 (m, 3H, CH Ar, PMP), 6.80 (m, 3H, CH Ar, PMP), 6.17 (d, *J* = 8.8, 1H, =CH), 5.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, =C*H*H), 5.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, =CH*H*), 5.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.79 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H, H4), 4.22 (m, 1H, OC*H*H), 4.03 (dq, *J* = 15.6, 2.3 Hz, 1H, OCH*H*), 3.75 (m, 7H, OCH_3, 2xNCH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.96 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH_3), 1.84 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH_3), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 163.3 (NC=O), 156.3 (C Ar), 153.5 (C Ar), 149.2 (C Ar), 145.4 (C Ar), 134.0 (C Ar), 131.0 (C), 130.3 (CH Ar), 125.9 (C), 124.6 (CH Ar), 124.5 (CH Ar), 118.3 (2xCH Ar), 118.2 (=CH), 114.2 (2xCH Ar), 104.1 (=CH_2), 84.1 (C), 81.1 (CH), 73.8 (C), 58.4 (OCH_2), 56.5 (CH), 55.4 (OCH_3), 49.5 (NCH_2), 42.6 (NCH_2), 21.7 (CH_3), 14.4 (CH_3), 13.8 (CH_3), 11.3 (CH_3), 3.6 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1751 (C=O), 1513, 1391 (SO_2), 1248, 1179.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{30}H_{36}N_4O_6S$: 580.2356; Experimental: 580.2362.

Dieno derivado de 2-azetidinona (+)-34c



A partir de 357 mg (0.917 mmol) del aleno (+)-**27c** se obtuvieron 318 mg (54%) del compuesto (+)-**34c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 18.7 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

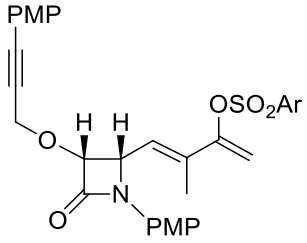
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH Ar), 7.44 (m, 2H, Ph), 7.33 (m, 3H, Ph), 7.21 (s, 1H, CH Ar), 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.81 (m, 3H, CH Ar, PMP), 6.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, =CH), 5.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, =C*H*H), 5.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 5.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, =CH*H*), 4.84 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H, H4), 4.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OC*H*H), 4.33 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.77 (m, 7H, OCH_3, 2xNCH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.93 (s, 3H, CH_3), 1.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 1.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 163.1 (NC=O), 156.4 (C Ar), 153.4 (C Ar), 149.3 (C Ar), 145.4 (C Ar), 134.2 (C Ar), 131.9 (2xCH Ar), 131.0 (C Ar), 130.3 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.3 (2xCH Ar), 126.0 (C), 124.7 (CH Ar), 124.4 (CH Ar), 122.2 (C), 118.4 (2xCH Ar), 118.2 (=CH), 114.3 (2xCH Ar), 104.2 (=CH_2), 87.6 (C),83.6 (C), 81.4 (CH), 58.7 (OCH_2), 56.5 (CH), 55.4 (OCH_3), 49.5 (NCH_2), 42.6 (NCH_2), 21.7 (CH_3), 14.4 (CH_3), 13.8 (CH_3), 11.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1750 (C=O), 1512, 1390 (SO_2), 1177.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{35}H_{38}N_4O_6S$: 642.2512; Experimental: 642.2503.

Dieno derivado de 2-azetidinona (+)-34d



A partir de 200 mg (0.477 mmol) del aleno (+)-**27d** se obtuvieron 211 mg (66%) del compuesto (+)-**34d** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 7.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

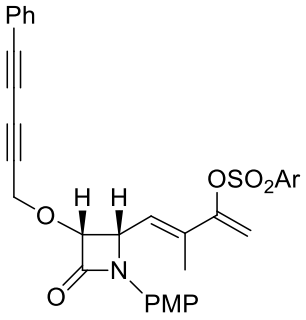
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH Ar), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 7.20 (s, 1H, CH Ar), 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.82 (m, 5H, CH Ar, PMP), 6.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, =CH), 5.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, =C*H*H), 5.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 5.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, =CH*H*), 4.83 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H, H4), 4.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OC*H*H), 4.31 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.78 (m, 10H, 2xOCH_3, 2xNCH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.93 (s, 3H, CH_3), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 163.2 (NC=O), 159.9 (C Ar), 156.4 (C Ar), 153.5 (C Ar), 149.3 (C Ar), 145.4 (C Ar), 134.1 (C Ar), 133.4 (2xCH Ar), 131.0 (C Ar), 130.4 (CH Ar), 126.0 (C), 124.7 (CH Ar), 124.5 (CH Ar), 118.4 (2xCH Ar), 118.2 (=CH), 114.4 (C), 114.3 (2xCH Ar), 114.0 (2xCH Ar), 104.2 (=CH_2), 87.6 (C), 82.3 (C), 81.4 (CH), 58.8 (OCH_2), 56.6 (CH), 55.4 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 49.4 (NCH_2), 42.7 (NCH_2), 21.7 (CH_3), 15.3 (CH_3), 13.8 (CH_3), 11.4 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1750 (C=O), 1511, 1390 (SO_2), 1248.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{36}H_{40}N_4O_7S$: 672.2618; Experimental: 672.2606.

Dieno derivado de 2-azetidinona (–)-34e



A partir de 200 mg (0.48 mmol) del aleno (+)-**27e** se obtuvieron 221 mg (69%) del compuesto (–)-**34e** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$= – 36.9 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

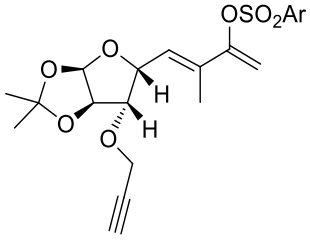
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH Ar), 7.50 (m, 2H, Ph), 7.35 (m, 3H, Ph), 7.22 (s, 1H, CH Ar), 7.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 6.82 (m, 3H, CH Ar, PMP), 6.17 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, =CH), 5.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, =C*H*H), 5.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, =CH*H*), 5.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.86 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H, H4), 4.42 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, OC*H*H), 4.27 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, OCH*H*), 3.79 (m, 7H, OCH_3, 2xNCH_2), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.00 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH_3), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 162.7 (NC=O), 156.4 (C Ar), 153.4 (C Ar), 149.2 (C Ar), 145.4 (C Ar), 134.4 (C Ar), 132.6 (2xCH Ar), 130.9 (C Ar) 130.4 (CH Ar), 129.5 (CH Ar), 128.5 (2xCH Ar), 125.9 (C), 124.7 (CH Ar), 124.2 (CH Ar), 121.2 (C), 118.4 (2xCH Ar), 118.2 (=CH), 114.3 (2xCH Ar), 104.4 (=CH_2), 81.6 (CH), 78.7 (C), 75.4 (C), 73.1 (C), 72.3 (C), 58.7 (OCH_2), 56.5 (CH), 55.4 (OCH_3), 49.5 (NCH_2), 42.6 (NCH_2), 21.7 (CH_3), 14.5 (CH_3), 13.9 (CH_3), 11.2 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1747 (C=O), 1510, 1388 (SO_2), 1354, 1246, 1176, 1111.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{37}H_{38}N_4O_6S$: 666.2512; Experimental: 666.2512.

Dieno derivado de glucofuranosa (–)-35a



A partir de 300 mg (1.07 mmol) del aleno (–)-**29a** se obtuvieron 377 mg (66%) del compuesto (–)-**35a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$= – 3.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)

7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH Ar), 7.41 (s, 1H, CH Ar), 6.96 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H, CH Ar), 6.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, =CH), 5.91 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 4.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, =C*H*H), 4.91 (dd, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 1H, H3), 4.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, =CH*H*), 4.65 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.18 (qd, *J* = 16.3, 2.4 Hz, 2H, OCH_2), 4.04 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H4), 3.83 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, 2xNCH_2), 2.44 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.39 (s, 3H, CH_3), 1.86 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, CH_3), 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.32 (m, 9H, 3xCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)

153.8 (C Ar), 149.2 (C Ar), 145.3 (C Ar), 132.8 (C Ar), 130.3 (CH Ar), 126.6 (C Ar), 124.8 (CH Ar), 123.9 (CH Ar), 118.1 (=CH), 111.5 (OCO), 104.6 (CH), 102.8 (=CH_2), 83.4 (CH), 82.6 (CH), 79.3 (C), 76.8 (C≡*C*H), 74.9 (CH), 58.2 (OCH_2), 49.4 (NCH_2), 42.6 (NCH_2), 26.8 (CH_3), 26.2 (CH_3), 21.7 (CH_3), 14.5 (CH_3), 14.1 (CH_3), 11.2 (CH_3).

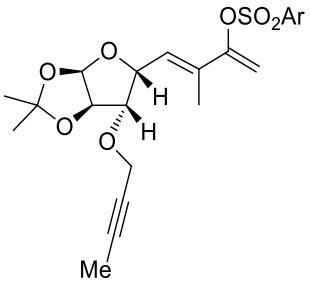
IR ($CHCl_3$)

3274, 2984, 1388 (SO_2), 1353, 1178, 1079 (C–O–C).

Masa exacta ES

Calculada M^+ para $C_{26}H_{35}N_3O_7S$: 533.2196; Experimental: 533.2201

Dieno derivado de glucofuranosa (–)-35b



A partir de 557 mg (1.89 mmol) del aleno (–)-**29b** se obtuvieron 571 mg (55%) del compuesto (–)-**35b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$= – 13.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, C_6D_6)

8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH Ar), 7.51 (s, 1H, CH Ar), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, =CH), 6.52 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, CH Ar), 5.89 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 5.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, =C*H*H), 5.07 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H, H4), 4.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, =CH*H*), 4.50 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.17 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H3), 4.10 (dd, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 2H, OCH_2), 3.66 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, NCH_2), 3.28 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, NCH_2), 1.93 (s, 3H, CH_3), 1.61 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, CH_3), 1.46 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3),

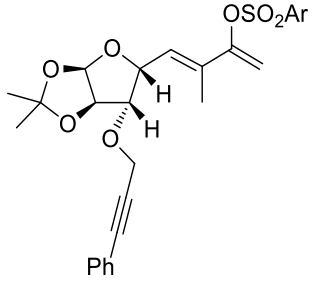
1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, C_6D_6) 154.9 (C Ar), 149.8 (C Ar), 145.0 (C Ar), 132.7 (C Ar), 131.0 (CH Ar), 127.9 (C Ar), 125.6 (CH Ar), 125.2 (CH Ar), 118.5 (=CH), 111.3 (OCO), 105.4 (CH), 102.4 (=CH_2), 84.1 (CH), 82.8 (CH), 77.7 (C), 77.6 (CH), 75.6 (C), 58.8 (OCH_2), 49.3 (NCH_2), 42.9 (NCH_2), 27.2 (CH_3), 26.3 (CH_3), 21.4 (CH_3), 14.3 (CH_3), 14.0 (CH_3), 11.6 (CH_3), 3.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2922, 2853, 1740, 1464 (SO_2), 1077 (C–O–C), 772.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{27}H_{37}N_3O_7S$: 547.2352; Experimental: 547.2344.

Dieno derivado de glucofuranosa (–)-35c



A partir de 332 mg (0.932 mmol) del aleno (–)-**29c** se obtuvieron 335 mg (59%) del compuesto (–)-**35c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$= – 7.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, C_6D_6) 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH Ar), 7.51 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, CH Ar), 7.44 (m, 2H, Ph), 6.96 (m, 3H, Ph), 6.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, =CH), 6.52 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, CH Ar), 5.90 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 5.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, =C*H*H), 5.08 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H, H4), 4.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, =CH*H*), 4.55 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.28 (m, 2H, OCH_2), 4.17 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H3), 3.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, NCH_2), 3.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, NCH_2), 1.92 (s, 3H, CH_3), 1.60 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH_3).

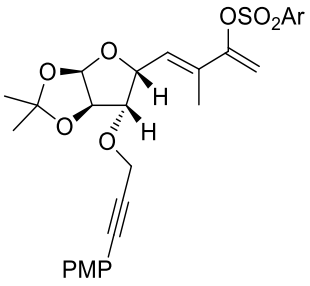
^{13}C-RMN (75 MHz, C_6D_6) 154.8 (C Ar), 149.8 (C Ar), 145.0 (C Ar), 132.7 (C Ar), 132.2 (2xCH Ar), 130.9 (CH Ar), 128.6 (2xCH Ar), 128.2 (CH Ar), 127.9 (C Ar), 125.5 (CH Ar), 125.2 (CH Ar), 123.2 (C Ar), 118.6 (=CH), 111.4 (OCO), 105.4 (CH), 102.5 (=CH_2), 86.9 (C), 85.8 (C), 84.1 (CH), 83.3 (CH), 77.6 (CH), 59.0 (OCH_2), 49.3 (NCH_2), 42.9 (NCH_2), 27.1 (CH_3), 26.3 (CH_3), 21.4

(CH_3), 14.3 (CH_3), 14.0 (CH_3), 11.6 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2927, 1386 (SO_2), 1353, 1177, 1078 (C–O–C).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{32}H_{39}N_3O_7S$: 609.2509; Experimental: 609.2514.

Dieno derivado de glucofuranosa (+)-35d



A partir de 350 mg (0.982 mmol) del aleno (–)-**29d** se obtuvieron 333 mg (53%) del compuesto (+)-**35d** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$= + 33.3 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, C_6D_6) 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH Ar), 7.52 (s, 1H, CH Ar), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, =CH), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.53 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H, CH Ar), 5.91 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 5.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, =C*H*H), 5.09 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H, H4), 4.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, =CH*H*), 4.56 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.32 (m, 2H, OCH_2), 4.22 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H3), 3.67 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, NCH_2), 3.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, NCH_2), 3.16 (s, 3H, OCH_3), 1.93 (s, 3H, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, C_6D_6) 160.3 (C Ar), 154.8 (C Ar), 149.9 (C Ar), 145.0 (C Ar), 133.7 (2xCH Ar), 132.7 (C Ar), 131.0 (CH Ar), 127.9 (C Ar), 125.6 (CH Ar), 125.2 (CH Ar), 118.6 (=CH), 115.3 (C Ar), 114.4 (2xCH Ar), 111.3 (OCO), 105.4 (CH), 102.5 (=CH_2), 87.0 (C), 84.3 (C), 84.1 (CH), 83.2 (CH), 77.6 (CH), 59.1 (OCH_2), 54.7 (OCH_3), 49.3 (NCH_2), 42.9 (NCH_2), 27.1 (CH_3), 26.3 (CH_3), 21.4 (CH_3), 14.3 (CH_3), 14.1 (CH_3), 11.6 (CH_3).

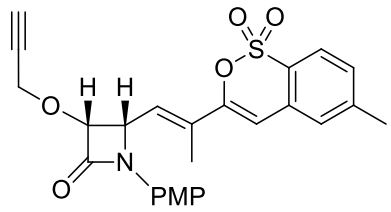
IR ($CHCl_3$) 2979, 1509, 1388 (SO_2), 1353, 1250, 1178, 1076 (C–O–C), 1026.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{33}H_{41}N_3O_8S$: 639.2614; Experimental: 639.2609.

III.3.6. Síntesis de δ-sultonas derivadas de 2-azetidinonas y glucofuranosas

Sobre una disolución del dieno (1 mmol) y TEMPO (1 mmol) en nitrometano (40 mL) en atmosfera de argón, se añadió TFA (3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Finalizada la reacción (c.c.f.), el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con ácido clorhídrico 1M (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

δ-Sultona derivada de 2-azetidinona (+)-37a



A partir de 120 mg (0.23 mmol) de (+)-**34a** se obtuvieron 79 mg (74%) del compuesto (+)-**37a** como un sólido blanco por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

P.f.: 214–216 ºC

$[\alpha]_D$= + 89.8 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

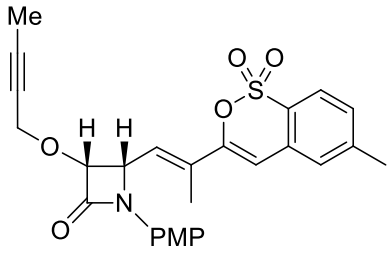
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.31 (m, 3H, CH Ar, PMP), 7.23 (s, 1H, CH Ar), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.48 (m, 2H, =CH, =CH), 5.17 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 5.04 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H, H4), 4.38 (m, 2H, OCH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.16 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 163.0 (NC=O), 156.6 (C Ar), 152.1 (C Ar), 144.4 (C Ar), 132.3 (C Ar), 131.8 (C Ar), 130.6 (C Ar), 129.9 (CH Ar), 128.3 (C Ar), 128.2 (CH Ar), 126.6 (CH Ar), 123.4 (CH Ar), 118.5 (2xCH Ar), 114.5 (2xCH Ar), 106.2 (=CH), 81.6 (CH), 78.2 (C), 76.0 (C≡*C*H), 58.2 (OCH_2), 56.3 (CH), 55.5 (OCH_3), 21.7 (CH_3), 13.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2925, 1748 (C=O), 1512, 1366 (SO_2).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{25}H_{23}NO_6S$: 465.1246; Experimental: 465.1252.

δ-Sultona derivada de 2-azetidinona (+)-37b



A partir de 170 mg (0.29 mmol) de (+)-**34b** se obtuvieron 104 mg (75%) del compuesto (+)-**37b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$= + 105.0 (*c* 0.2, $CHCl_3$).

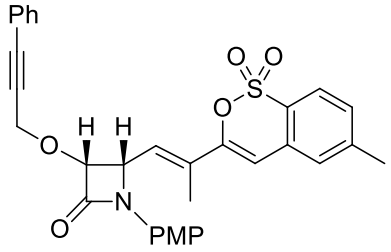
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.30 (m, 3H, CH Ar, PMP), 7.22 (s, 1H, CH Ar), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.48 (m, 2H, =CH, =CH), 5.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 5.03 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H, H4), 4.37 (dd, *J* = 15.5, 2.2 Hz, 1H, OC*H*H), 4.23 (dd, *J* = 15.5, 2.2 Hz, 1H, OCH*H*), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3), 1.85 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 163.4 (NC=O), 156.6 (C Ar), 152.2 (C Ar), 144.4 (C Ar), 132.2 (C Ar), 131.8 (C Ar), 130.6 (C Ar), 129.9 (CH Ar), 128.3 (C Ar), 128.2 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 123.4 (CH Ar), 118.5 (2xCH Ar), 114.5 (2xCH Ar), 106.2 (=CH), 84.3 (C), 81.5 (CH), 73.7 (C), 58.8 (OCH_2), 56.4 (CH), 55.5 (OCH_3), 21.6 (CH_3), 13.3 (CH_3), 3.6 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2923, 1749 (C=O), 1513.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{26}H_{25}NO_6S$: 479.1403; Experimental: 479.1391.

δ-Sultona derivada de 2-azetidinona (–)-37c



A partir de 119 mg (0.18 mmol) de (+)-**34c** se obtuvieron 71 mg (73%) del compuesto (–)-**37c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= – 62.4 (*c* 1.8, $CHCl_3$).

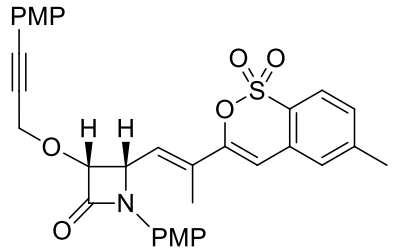
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.44 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H, CH Ar), 7.31 (m, 5H, Ph), 7.19 (s, 1H, CH Ar), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, =CH), 6.44 (s, 1H, =CH), 5.26 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H3), 5.06 (dd, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H, H4), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OC*H*H), 4.55 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, OCH*H*), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 163.2 (NC=O), 156.6 (C Ar), 152.3 (C Ar), 144.4 (C Ar), 132.4 (C Ar), 131.9 (2xCH Ar), 131.8 (C Ar), 130.6 (C Ar), 129.9 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.4 (C Ar), 128.3 (2xCH Ar), 128.2 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 123.5 (CH Ar), 122.2 (C Ar), 118.6 (2xCH Ar), 114.6 (2xCH Ar), 106.2 (=CH), 87.7 (C), 83.6 (C), 82.0 (CH), 59.1 (OCH_2), 56.5 (CH), 55.5 (OCH_3), 21.7 (CH_3), 13.4 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2930, 1759 (C=O), 1512, 1249, 1188.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{31}H_{27}NO_6S$: 541.1559; Experimental: 541.1550.

δ-Sultona derivada de 2-azetidinona (–)-37d



A partir de 65 mg (0.1 mmol) de (+)-**34d** se obtuvieron 33 mg (58%) del compuesto (–)-**37d** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= – 46.9 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

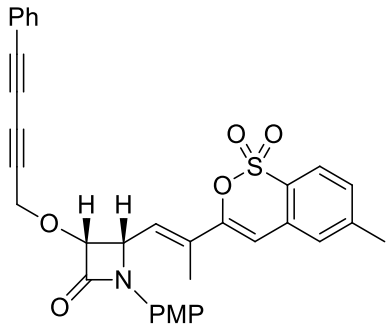
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMP), 7.31 (m, 3H, CH Ar, PMP), 7.18 (s, 1H, CH Ar), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMP), 6.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, =CH), 6.43 (s, 1H, =CH), 5.25 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H3), 5.05 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H, H4), 4.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OC*H*H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.81 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 163.2 (NC=O), 159.9 (C Ar), 156.6 (C Ar), 152.3 (C Ar), 144.4 (C Ar), 137.7 (C Ar), 133.5 (2xCH Ar), 132.3 (C Ar), 131.8 (C Ar), 130.7 (C Ar), 129.9 (CH Ar), 128.4 (C Ar), 128.2 (CH Ar), 126.9 (CH Ar), 123.4 (CH Ar), 118.5 (2xCH Ar), 114.6 (2xCH Ar), 113.9 (2xCH Ar), 106.1 (=CH), 87.7 (C), 82.3 (C), 82.0 (CH), 59.3 (OCH_2), 56.5 (CH), 55.5 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 21.7 (CH_3), 13.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2926, 1750 (C=O), 1512, 1249.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{32}H_{29}NO_7S$: 571.1665; Experimental: 571.1672.

δ-Sultona derivada de 2-azetidinona (–)-37e



A partir de 100 mg (0.15 mmol) de (–)-**34e** se obtuvieron 53 mg (62%) del compuesto (–)-**37e** como un aceite anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= – 166.7 (*c* 0.2, $CHCl_3$).

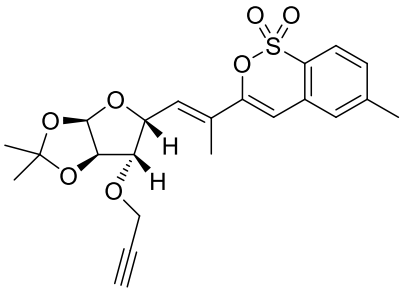
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.38 (m, 8H, CH Ar, Ph, PMP), 7.16 (s, 1H, CH Ar), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.49 (m, 2H, =CH, =CH), 5.18 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 5.09 (dd, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1H, H4), 4.53 (q, *J* = 16.9 Hz, 2H, OCH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.21 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 162.7 (NC=O), 156.6 (C Ar), 152.1 (C Ar), 144.3 (C Ar), 132.6 (2xCH Ar), 132.5 (C Ar), 131.7 (C Ar), 130.5 (C Ar), 129.8 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 128.4 (2xCH Ar), 128.3 (C Ar), 128.2 (CH Ar), 126.5 (CH Ar), 123.3 (CH Ar), 121.1 (C Ar), 118.4 (2xCH Ar), 114.5 (2xCH Ar), 106.3 (=CH), 82.1 (CH), 78.7 (C), 77.1 (C), 73.1 (C), 72.3 (C), 59.0 (OCH_2), 56.3 (CH), 55.4 (OCH_3), 21.6 (CH_3), 13.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1753 (C=O), 1513.

Masa exacta Calculada M^+ para $C_{33}H_{27}NO_6S$: 565.1559; Experimental: 565.1562.
ES

δ-Sultona derivada de glucofuranosa (+)-38a



A partir de 224 mg (0.42 mmol) de (–)-**35a** se obtuvieron 98 mg (54%) del compuesto (+)-**38a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$= + 33.0 (*c* 3.1, $CHCl_3$).

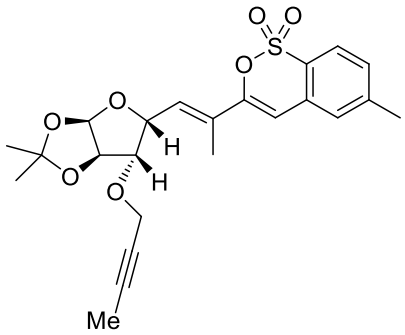
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.21 (s, 1H, CH Ar), 6.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, =CH), 6.44 (s, 1H, =CH), 5.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 5.04 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H, H4), 4.71 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.25 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, OCH_2), 4.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H3), 2.48 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.06 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 152.8 (C Ar), 144.3 (C Ar), 132.0 (C Ar), 130.6 (C Ar), 129.7 (CH Ar), 128.4 (C Ar), 128.1 (CH Ar), 126.5 (CH Ar), 123.4 (CH Ar), 111.7 (OCO), 105.8 (=CH), 104.8 (CH), 83.0 (CH), 82.8 (CH), 78.9 (C), 76.7 (CH), 75.4 (C≡*C*H), 57.9 (OCH_2), 26.8 (CH_3), 26.2 (CH_3), 21.7 (CH_3), 13.5 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3284, 2988, 1366 (SO_2), 1195, 1077 (C–O–C).

Masa exacta Calculada M^+ para $C_{22}H_{24}O_7S$: 432.1243; Experimental: 432.1249.
ES

δ-Sultona derivada de glucofuranosa (+)-38b



A partir de 40 mg (0.08 mmol) de (–)-**35b** se obtuvieron 10 mg (50%) del compuesto (+)-**38b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 1.0 (*c* 0.1, $CHCl_3$).

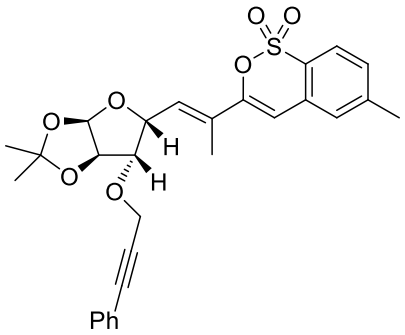
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.21 (s, 1H, CH Ar), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, =CH), 6.44 (s, 1H, =CH), 5.98 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H1), 5.03 (dd, *J* = 7.7, 3.0 Hz, 1H, H4), 4.69 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H2), 4.20 (dd, *J* = 4.5, 2.2 Hz, 2H, OCH_2), 4.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.85 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 152.8 (C Ar), 144.3 (C Ar), 132.0 (C Ar), 130.5 (C Ar), 129.6 (CH Ar), 128.4 (C Ar), 128.1 (CH Ar), 126.7 (CH Ar), 123.4 (CH Ar), 111.6 (OCO), 105.8 (=CH), 104.8 (CH), 83.4 (C), 83.0 (CH), 82.3 (CH), 76.8 (CH), 74.3 (C), 58.5 (OCH_2), 26.9 (CH_3), 26.2 (CH_3), 21.7 (CH_3), 13.5 (CH_3), 3.6 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 2923, 2854, 1739, 1374 (SO_2), 1078 (C–O–C), 772.

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{23}H_{26}O_7S$: 446.1399; Experimental: 446.1404.

δ-Sultona derivada de glucofuranosa (+)-38c



A partir de 70 mg (0.11 mmol) de (–)-**35c** se obtuvieron 35 mg (63%) del compuesto (+)-**38c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 49.0 (*c* 0.1, $CHCl_3$).

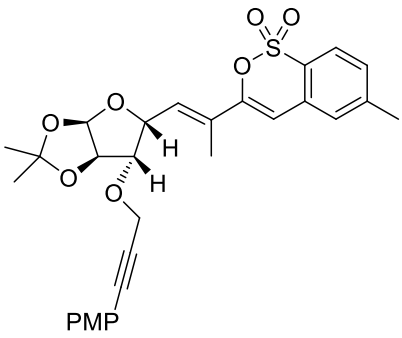
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.44 (m, 2H, Ph), 7.30 (m, 4H, CH Ar, Ph), 7.17 (s, 1H, CH Ar), 6.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, =CH), 6.39 (s, 1H, =CH), 6.02 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 5.07 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H, H4), 4.78 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.47 (s, 2H, CH_2), 4.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.03 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 152.8 (C Ar), 144.2 (C Ar), 133.3 (C Ar), 132.0 (C Ar), 131.8 (2xCH Ar), 130.3 (C Ar), 129.6 (C Ar), 128.6 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.2 (2xCH Ar), 128.1 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 123.4 (CH Ar), 122.3 (CH), 111.7 (OCO), 105.8 (=CH), 104.8 (CH), 86.9 (C), 84.3 (C), 83.0 (CH), 82.6 (CH), 58.6 (OCH_2), 26.8 (CH_3), 26.2 (CH_3), 21.7 (CH_3), 13.5 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2925, 1369 (SO_2), 1196, 1166, 1077 (C–O–C), 1026.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{28}H_{28}O_7S$: 508.1556; Experimental: 508.1557.

δ-Sultona derivada de glucofuranosa (+)-38d



A partir de 100 mg (0.16 mmol) de (+)-**35d** se obtuvieron 49 mg (57%) del compuesto (+)-**38d** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 20.0 (*c* 0.1, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, C_6D_6) 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH Ar), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, =CH), 6.28 (s, 1H, CH Ar), 5.95 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 5.87 (s, 1H, =CH), 5.13 (dd, *J* = 7.4, 3.1 Hz, 1H, H4), 4.51 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H3), 4.18 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, OC*H*H), 4.08 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, OCH*H*), 3.14 (s, 3H, OCH_3), 1.82 (s, 3H, CH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3), 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, 160.3 (C Ar), 153.6 (C Ar), 143.4 (C Ar), 133.8 (2xCH Ar), 132.4 (C Ar),

C_6D_6) 131.0 (C Ar), 129.4 (CH Ar), 128.9 (C Ar), 128.2 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 123.5 (CH Ar), 115.1 (C Ar), 114.4 (2xCH Ar), 111.5 (OCO), 105.8 (=CH), 105.6 (CH), 87.3 (C), 83.9 (C), 83.6 (CH), 83.1 (CH), 77.5 (CH), 58.7 (OCH_2), 54.7 (OCH_3), 27.2 (CH_3), 26.3 (CH_3), 21.2 (CH_3), 13.4 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2985, 1379 (SO_2), 1077 (C–O–C), 1022.

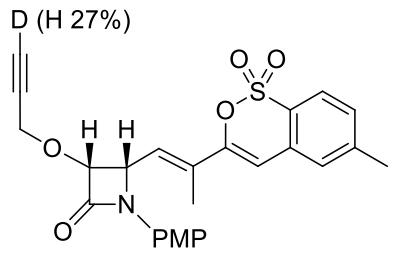
Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{29}H_{30}O_8S$: 538.1661; Experimental: 538.1656.

III.3.7. Deuteración de las δ-sultonas derivadas de 2-azetidinonas y glucofuranosas

Método A. Sobre una disolución del alquino (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 mL) se añadió carbonato potásico (1.5 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2h a reflujo. Pasado este tiempo se añadió agua deuterada (50 mmol) y se agitó durante 4.5h a reflujo. El crudo de reacción se extrajo con diclorometano (5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se obtuvo espectroscópicamente puro y no necesitó purificación posterior.

Método B. Sobre una disolución del alquino (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 mL) se añadió carbonato potásico (1.5 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2h a 45 ºC. Pasado este tiempo se añadió agua deuterada (50 mmol) y se agitó durante 4h a 45 ºC. El crudo de reacción se extrajo con diclorometano (5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se obtuvo espectroscópicamente puro y no necesitó purificación posterior.

δ-Sultona derivada de 2-azetidinona (–)-[D]-37a



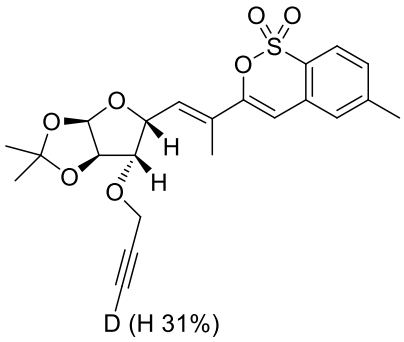
Método A. A partir de 70 mg (0.13 mmol) del alquino (+)-**37a** se obtuvieron 70 mg (100%) del compuesto (–)-[D]-**37a** como un sólido blanco.

P.f.: 217–218 ºC

$[\alpha]_D$= – 283.4 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $(CD_3)_2SO$)	7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.55 (s, 1H, CH Ar), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 7.05 (s, 1H, =CH), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.11 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, =CH), 5.33 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H, H4), 5.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.27 (m, 2H, OCH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.57 (t, *J* = 2.1 Hz, 27%H), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2SO$)	162.8 (NC=O), 156.0 (C Ar), 151.0 (C Ar), 144.9 (C Ar), 132.8 (C Ar), 131.4 (C Ar), 130.5 (C Ar), 130.4 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 127.4 (C Ar), 125.8 (CH Ar), 123.1 (CH Ar), 118.1 (2xCH Ar), 114.7 (2xCH Ar), 106.8 (=CH), 82.3 (CH), 79.1 (C), 58.0 (OCH_2), 55.7 (CH), 55.3 (OCH_3), 21.2 (CH_3), 13.0 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2924, 1749 (C=O), 1513, 1366 (SO_2), 1248, 1196.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{25}H_{22}NO_6SD$: 466.1309; Experimental: 466.1297.

δ-Sultona derivada de 2-azetidinona (+)-[D]-38a



Método B. A partir de 40 mg (0.09 mmol) del alquino (+)-**38a** se obtuvieron 40 mg (100%) del compuesto (+)-[D]-**38a** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$= + 2.7 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3CN)	7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.41 (d, *J* = 10.5Hz, 2H, CH Ar), 6.72 (s, 1H, =CH), 6.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, =CH), 5.90 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 5.03 (dd, *J* = 7.8, 3.2 Hz, 1H, H4), 4.73 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H2), 4.23 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H, OCH_2), 4.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H3), 2.75 (t, *J* = 2.4 Hz, 31%H), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.03 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, CD_3CN)	153.1 (C Ar), 146.2 (C Ar), 132.9 (C Ar), 131.8 (C Ar), 131.1 (CH Ar), 129.6 (CH Ar), 129.0 (C Ar), 126.9 (CH Ar), 123.9 (CH Ar), 112.3 (OCO), 107.4 (=CH), 105.7 (CH), 83.9 (CH), 83.4 (CH), 77.4 (CH), 76.3

(C), 58.1 (OCH_2), 26.9 (CH_3), 26.3 (CH_3), 21.7 (CH_3), 13.8 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2923, 1371 (SO_2), 1199, 1079 (C–O–C).

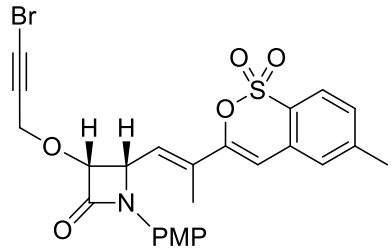
Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{22}H_{23}O_7SD$: 433.1306; Experimental: 433.1302.

III.3.8. Bromación de las δ-sultonas derivadas de 2-azetidinonas y glucofuranosas

Método A. Sobre una disolución del alquino (1 mmol) en acetonitrilo (7 mL), con tamiz molecular 3Å (200 mg) y bajo atmosfera de argón, se añadieron *N*-bromosuccinimida (2 mmol) y acetato de plata (0.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo en oscuridad. Finalizada la reacción (c.c.f.), el crudo de reacción se filtró sobre Celita y se lavó con éter etílico (3 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución de cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Método B. Sobre una disolución del alquino (1 mmol) en acetona (7 mL), con tamiz molecular 3Å (200 mg) y bajo atmosfera de argón, se añadieron *N*-bromosuccinimida (1.5 mmol) y acetato de plata (0.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en oscuridad durante 2 h. Finalizada la reacción (c.c.f.), se filtró el crudo de reacción sobre Celita y se lavó con éter etílico (3 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución de cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

δ-Sultona derivada de 2-azetidinona (+)-37f



Método A. A partir de 40 mg (0.09 mmol) del alquino (+)-**37a** se obtuvieron 41 mg (83%) del compuesto (+)-**37f** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$= + 6.2 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

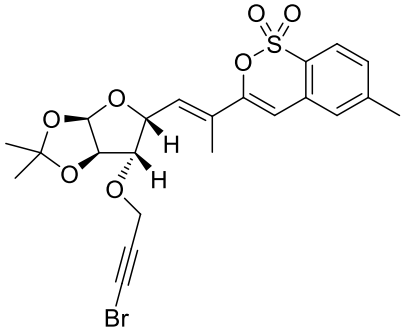
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH Ar), 7.32 (m, 3H, CH Ar, PMP), 7.23 (s, 1H, CH Ar), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.47 (m, 2H, =CH, =CH), 5.14 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 5.05 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H, H4), 4.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OC*H*H), 4.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 162.8 (NC=O), 156.6 (C Ar), 152.1 (C Ar), 144.4 (C Ar), 132.4 (C Ar), 131.8 (C Ar), 130.5 (C Ar), 130.0 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.2 (C), 126.5 (CH Ar), 123.5 (CH Ar), 118.5 (2xCH Ar), 114.5 (2xCH Ar), 106.3 (=CH), 81.8 (CH), 74.9 (C), 59.2 (OCH_2), 56.2 (CH), 55.5 (OCH_3), 48.0 (C), 21.7 (CH_3), 13.4 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2924, 1748 (C=O), 1512, 1366 (SO_2), 1248, 1197.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{25}H_{22}BrNO_6S$: 543.0351; Experimental: 543.0369.

δ-Sultona derivada de glucofuranosa (+)-38e



Método B. A partir de 46 mg (0.10 mmol) de (+)-**38a** se obtuvieron 34 mg (68%) del compuesto (+)-**38e** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 44.3 (*c* 0.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.21 (s, 1H, CH Ar), 6.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, =CH), 6.45 (s, 1H, =CH), 5.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 5.04 (dd, *J* = 7.8, 3.1 Hz, 1H, H4), 4.68 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.27 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H, OCH_2), 4.13 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 152.7 (C Ar), 144.3 (C Ar), 132.0 (C Ar), 130.4 (C Ar), 129.7 (CH Ar), 128.4 (C Ar), 128.1 (CH Ar), 126.5 (CH Ar), 123.4 (CH Ar), 111.7 (OCO), 105.9 (=CH), 104.8 (CH), 82.9 (CH), 82.7 (CH), 76.8 (CH), 75.5

(C), 58.8 (OCH_2), 47.1 (C), 26.8 (CH_3), 26.2 (CH_3), 21.7 (CH_3), 13.5 (CH_3).

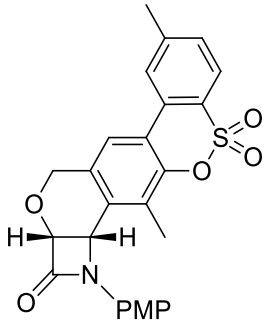
IR ($CHCl_3$) 2923, 1370 (SO_2), 1197, 1080 (C–O–C), 1023.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{22}H_{23}BrO_7S$: 510.0348; Experimental: 510.0365.

III.3.9. Síntesis de las sultonas policíclicas fusionadas derivadas de 2-azetidinonas y glucofuranosas

Una disolución de la correspondiente δ-sultona (1 mmol) en tolueno (2 mL) se calentó en el microondas hasta la desaparición de material de partida (c.c.f.). Finalizada la reacción, el tolueno se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Sultona policíclica fusionada derivada de 2-azetidinona (–)-43a



A partir de 50 mg (0.11 mmol) de (+)-**37a** se obtuvieron 37 mg (75%) del compuesto (–)-**43a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:2).

$[\alpha]_D$= – 72.0 (c 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.72 (s, 1H, CH Ar), 7.66 (s, 1H, CH Ar), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CH Ar), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 5.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H4), 4.96 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, OC*H*H), 4.88 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, OCH*H*), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3), 2.55 (s, 3H, CH_3).

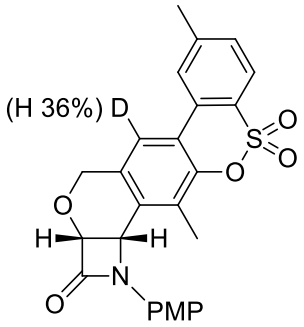
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 164.8 (NC=O), 157.6 (C Ar), 148.0 (C Ar), 144.9 (C Ar), 134.3 (C Ar), 132.2 (C Ar), 131.1 (C Ar), 130.3 (CH Ar), 130.1 (C Ar), 129.7 (C Ar), 129.3 (C Ar), 125.6 (CH Ar), 124.2 (CH Ar), 121.7 (C Ar), 121.6 (2xCH Ar), 120.9 (CH Ar), 114.5 (2xCH Ar), 81.3 (CH), 65.8 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 51.7 (CH), 22.0 (CH_3), 12.2 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2923, 1748 (C=O), 1512, 1368 (SO_2), 1186.

Masa exacta Calculada M^+ para $C_{25}H_{21}NO_6S$: 463.1090; Experimental: 463.1095.

ES

Sultona policíclica fusionada derivada de 2-azetidinona (–)-[D]-43a



A partir de 40 g (0.08 mmol) de (–)-[D]-**37a** se obtuvieron 20 mg (50%) del compuesto (–)-[D]-**43a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$= – 75.3 (c 0.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.72 (s, 1H, CH Ar), 7.66 (s, 36%H, CH Ar), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH Ar), 7.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 6.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 5.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 5.41 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H4), 4.95 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, OC*H*H), 4.87 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, OCH*H*), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3), 2.55 (s, 3H, CH_3).

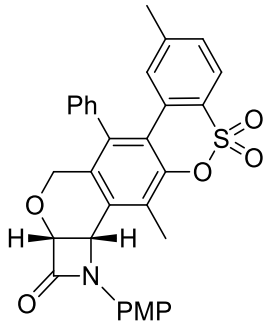
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 164.8 (NC=O), 157.7 (C Ar), 148.0 (C Ar), 144.9 (C Ar), 134.2 (C Ar), 132.3 (C Ar), 131.1 (C Ar), 130.3 (CH Ar), 130.1 (C Ar), 129.7 (C Ar), 129.3 (C Ar), 125.6 (CH Ar), 124.2 (CH Ar), 121.7 (2xCH Ar), 121.6 (C Ar), 114.5 (2xCH Ar), 81.3 (CH), 65.7 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 51.7 (CH), 22.0 (CH_3), 12.2 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2923, 1748 (C=O), 1512, 1368 (SO_2), 1186.

Masa exacta Calculada M^+ para $C_{25}H_{20}NO_6SD$: 464.1152; Experimental: 464.1142.

ES

Sultona policíclica fusionada derivada de 2-azetidinona (–)-43c



A partir de 30 mg (0.06 mmol) de (–)-**37c** se obtuvieron 22 mg (73%) del compuesto (–)-**43c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= – 36.8 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

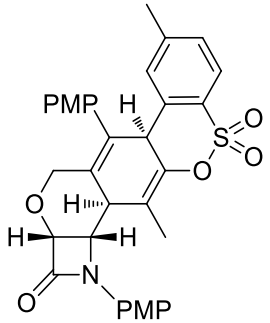
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.53 (m, 1H, Ph), 7.44 (m, 1H, Ph), 7.35 (m, 1H, Ph), 7.30 (m, 3H, Ph, PMP), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ph), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.55 (s, 1H, CH Ar), 5.54 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3), 5.39 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H4), 4.77 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, OC*H*H), 4.59 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, OCH*H*), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.69 (s, 3H, CH_3), 1.99 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 164.7 (NC=O), 157.3 (C Ar), 148.2 (C Ar), 142.9 (C Ar), 137.2 (C Ar), 137.1 (C Ar), 133.8 (C Ar), 132.2 (C Ar), 131.6 (C Ar), 131.2 (CH Ar), 131.1 (C Ar), 130.7 (CH Ar), 130.2 (CH Ar), 130.0 (C Ar), 129.4 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 128.8 (C Ar), 128.7 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 123.7 (CH Ar), 121.4 (C Ar), 120.6 (2xCH Ar), 114.5 (2xCH Ar), 81.6 (CH), 64.2 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 51.4 (CH), 21.6 (CH_3), 12.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2961, 1750 (C=O), 1511, 1375 (SO_2), 1198.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{31}H_{25}NO_6S$: 539.1403; Experimental: 539.1413.

Sultona policíclica fusionada derivada de 2-azetidinona (–)-44d



A partir de 20 mg (0.03 mmol) de (–)-**37d** se obtuvieron 15 mg (76%) del compuesto (–)-**44d** como un sólido blanco por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

P.f.: 207–209 ºC

$[\alpha]_D$= – 47.7 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

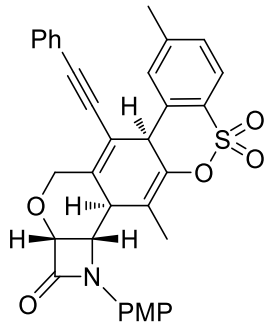
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMP), 7.20 (m, 3H, CH Ar, PMP), 7.05 (s, 1H, CH Ar), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMP), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 5.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H8), 4.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.73 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, OC*H*H), 4.36 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, OCH*H*), 3.94 (dd, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 1H, H4), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (m, 1H, H5), 2.28 (s, 3H, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 163.5 (NC=O), 159.3 (C Ar), 157.5 (C Ar), 144.3 (C Ar), 142.6 (C Ar), 137.0 (C Ar), 132.0 (C Ar), 131.3 (C Ar), 130.4 (C Ar), 129.9 (C Ar), 129.6 (2xCH Ar), 129.5 (C Ar), 128.1 (CH Ar), 126.9 (CH Ar), 125.3 (CH Ar), 121.6 (2xCH Ar), 115.4 (C Ar), 114.5 (2xCH Ar), 114.4 (2xCH Ar), 79.6 (CH), 67.4 (OCH_2), 60.9 (CH), 55.5 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 45.9 (CH), 41.5 (CH), 21.9 (CH_3), 15.0 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2930, 1759 (C=O), 1512, 1365 (SO_2), 1249, 1188.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{32}H_{29}NO_7S$: 571.1665; Experimental: 571.1690.

Sultona policíclica fusionada derivada de 2-azetidinona (+)-44e



A partir de 40 mg (0.07 mmol) de (–)-**37e** se obtuvieron 28 mg (71%) del compuesto (+)-**44e** como un aceite incoloro por cromatografía flash (DCM/AcOEt 36:1).

$[\alpha]_D$= + 17.7 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

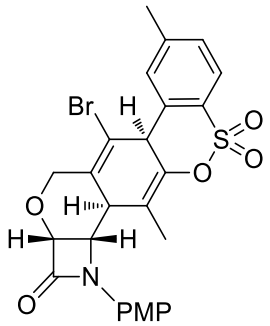
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.90 (s, 1H, CH Ar), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.42 (m, 6H, Ph, CH Ar), 7.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 4.94 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H8), 4.87 (m, 3H, H3, OCH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H, H4), 3.50 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1H, H5), 2.49 (s, 3H, CH_3), 1.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 162.6 (NC=O), 157.5 (C Ar), 144.7 (C Ar), 142.0 (C Ar), 141.6 (C Ar), 136.1 (C Ar), 131.7 (C Ar), 131.4 (2xCH Ar), 129.4 (CH Ar), 129.3 (C Ar), 128.6 (2xCH Ar), 128.5 (CH Ar), 126.2 (CH Ar), 125.4 (CH Ar), 121.9 (C Ar), 121.4 (2xCH Ar), 115.5 (C), 114.4 (2xCH Ar), 111.9 (C), 99.1 (C), 84.7 (C), 79.8 (CH), 68.9 (OCH_2), 61.1 (CH), 55.4 (OCH_3), 45.0 (CH), 39.7 (CH), 22.2 (CH_3), 15.4 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2925, 1761 (C=O), 1511, 1363 (SO_2), 1248, 1192, 1106, 1030, 824.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{33}H_{27}NO_6S$: 565.1559; Experimental: 565.1572.

Sultona policíclica fusionada derivada de 2-azetidinona (+)-44f



A partir de 22 mg (0.04 mmol) de (+)-**37f** se obtuvieron 21 mg (95%) del compuesto (+)-**44f** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 23.7 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.53 (s, 1H, CH Ar), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.14 (s_{ancho}, 1H, H8), 4.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H3), 4.69 (m, 1H, OC*H*H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (dd, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H, H4), 3.44 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, H5), 2.53 (s, 3H, CH_3), 1.41 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH_3).

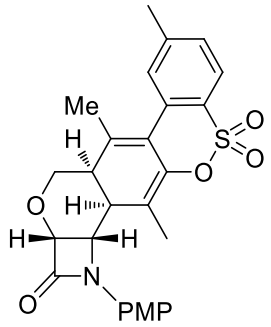
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 162.3 (NC=O), 157.6 (C Ar), 145.2 (C Ar), 141.1 (C Ar), 135.8 (C Ar), 135.3 (C Ar), 131.5 (C Ar), 129.4 (C Ar), 128.6 (CH Ar), 125.6 (CH Ar), 125.4 (CH Ar), 121.4 (2xCH Ar), 114.4 (2xCH Ar), 112.6 (C), 111.4 (C), 80.0 (CH), 70.2 (OCH_2), 60.3 (CH), 55.4 (OCH_3), 46.4 (CH), 44.0 (CH), 22.2 (CH_3), 15.0 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2930, 1761 (C=O), 1512, 1368 (SO_2), 1194, 751.

Masa exacta Calculada M^+ para $C_{25}H_{22}BrNO_6S$: 543.0351; Experimental: 543.0378.

ES

Sultona policíclica fusionada derivada de 2-azetidinona (−)-45b



A partir de 40 mg (0.08 mmol) de (+)-**37b** se obtuvieron 22 mg (55%) del compuesto (−)-**45b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$= – 48.4 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH Ar), 7.37 (m, 3H, CH Ar, PMP), 7.29 (s, 1H, CH Ar), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H3), 4.45 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 1H, H4), 4.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, OCH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.14 (dd, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 1H, H10), 2.73 (dd, *J* = 12.3, 6.1 Hz, 1H, H5), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3), 1.97 (s, 3H, CH_3).

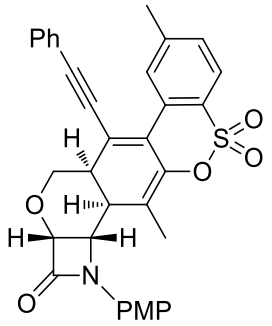
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 164.9 (NC=O), 157.0 (C Ar), 143.6 (C Ar), 142.0 (C Ar), 138.3 (C Ar), 136.7 (C Ar), 132.4 (C Ar), 131.9 (C Ar), 130.0 (CH Ar), 129.5 (C Ar), 128.4 (CH Ar), 124.2 (CH Ar), 119.8 (2xCH Ar), 114.7 (2xCH Ar), 114.4 (C Ar), 77.2 (CH), 63.5 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 53.5 (CH), 37.7 (CH), 35.5 (CH), 21.9 (CH_3), 20.2 (CH_3), 13.4 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2935, 1747 (C=O), 1369 (SO_2), 1513, 1249, 1198.

Masa exacta Calculada M^+ para $C_{26}H_{25}NO_6S$: 479.1403; Experimental: 479.1402.

ES

Sultona policíclica fusionada derivada de 2-azetidinona (+)-45e



A partir de 20 mg (0.036 mmol) de (–)-**37e** o (+)-**44e** se obtuvieron 20 mg (100%) del compuesto (+)-**45e** como un aceite amaillo intenso por cromatografía flash (DCM/AcOEt 36:1).

$[\alpha]_D$= + 14.9 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

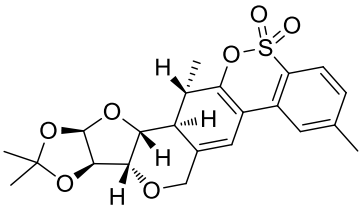
^{1}H-RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) 8.42 (s, 1H, CH Ar), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.47 (m, 8H, CH Ar, PMP, Ph), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H3), 4.66 (dd, *J* = 5.3, 4.3 Hz, 1H, H4), 4.38 (dd, *J* = 11.6, 5.7 Hz, 1H, OC*H*H), 4.20 (dd, *J* = 11.7, 5.4 Hz, 1H, OCH*H*), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.35 (m,1H, H5), 3.11 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H, H10), 2.55 (s, 3H, CH_3), 2.00 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 164.5 (NC=O), 157.2 (C Ar), 143.6 (C Ar), 142.0 (C Ar), 131.6 (2xCH Ar), 131.5 (C Ar), 131.4 (C Ar), 131.2 (C Ar), 129.6 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 129.3 (CH Ar), 129.2 (C Ar), 128.6 (2xCH Ar), 123.9 (CH Ar), 122.2 (C Ar), 120.6 (C Ar), 120.4 (2xCH Ar), 119.9 (C Ar) 114.6 (2xCH Ar), 100.6 (C), 88.4 (C), 77.2 (CH), 64.6 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 53.4 (CH), 39.1 (CH), 34.7 (CH), 22.0 (CH_3), 14.9 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2926, 1747 (C=O), 1510, 1370 (SO_2), 1247, 1189, 1030, 821, 732.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{33}H_{27}NO_6S$: 565.1559; Experimental: 565.1578.

Sultona policíclica fusionada derivada de glucofuranosa (+)-46a



A partir de 35 mg (0.08 mmol) de (+)-**38a** se obtuvieron 18 mg (53%) del compuesto (+)-**46a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 6:1).

$[\alpha]_D$= + 20.3 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.25 (s, 1H, CH Ar), 6.27 (s, 1H, CH Ar), 5.94 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H1), 4.66 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H2), 4.51 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, OC*H*H), 4.44 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H4), 4.22 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, OCH*H*), 4.07 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H3), 3.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H5), 2.84 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H, H6), 2.47 (s, 3H, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3).

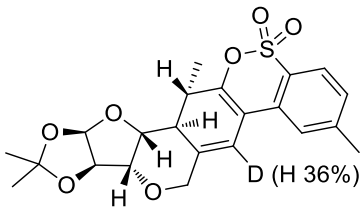
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 153.6 (C Ar), 144.4 (C Ar), 132.0 (C Ar), 131.2 (C Ar), 129.1 (CH Ar), 128.2 (C Ar), 124.2 (CH Ar), 123.9 (CH Ar), 114.3 (CH Ar), 111.8 (OCO), 111.1 (C), 104.0 (CH), 85.7 (CH) 79.8 (CH), 75.6 (CH), 67.1 (OCH_2), 39.2 (CH), 35.0 (CH), 26.8 (CH_3), 26.2 (CH_3), 21.9 (CH_3), 9.5 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2985, 1369 (SO_2), 1194, 1077 (C–O–C), 1021.

Masa exacta Calculada M^+ para $C_{22}H_{24}O_7S$: 432.1243; Experimental: 432.1259.

ES

Sultona policíclica fusionada derivada de glucofuranosa (+)-[D]-46a



A partir de 40 mg (0.10 mmol) de (+)-[D]-**38a** se obtuvieron 20 mg (50%) del compuesto (+)-[D]-**46a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 13.9 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

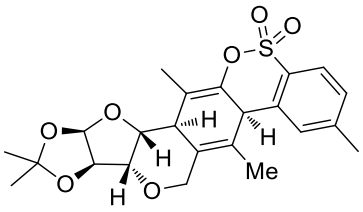
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH Ar), 7.25 (s, 1H, CH Ar), 6.27 (s, 36%H, CH Ar), 5.94 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H1), 4.66 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H2), 4.51 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, OC*H*H), 4.44 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H4), 4.22 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, OCH*H*), 4.07 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H3), 3.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H5), 2.84 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H, H6), 2.47 (s, 3H, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 153.6 (C Ar), 144.5 (C Ar), 131.9 (C Ar), 131.2 (C Ar), 129.1 (CH Ar), 128.2 (C Ar), 124.2 (CH Ar), 123.9 (CH Ar), 111.8 (OCO), 105.6 (C), 104.0 (CH), 85.7 (CH), 79.8 (CH), 75.6 (CH), 67.0 (OCH_2), 39.2 (CH), 35.0 (CH), 26.8 (CH_3), 26.2 (CH_3), 21.9 (CH_3), 9.5 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2928, 1370 (SO_2), 1197, 1079 (C–O–C), 1020.

Masa exacta Calculada M^+ para $C_{22}H_{23}O_7SD$: 433.1306; Experimental: 433.1290.
ES

Sultona policíclica fusionada derivada de glucofuranosa (–)-47b



A partir de 40 mg (0.10 mmol) de (+)-**38b** se obtuvieron 20 mg (50%) del compuesto (–)-**47b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= – 20.5 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

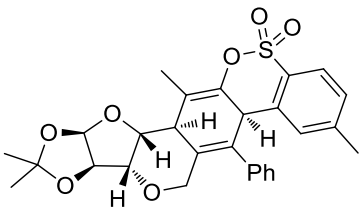
^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$) 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 6.94 (s, 1H, CH Ar), 6.00 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 4.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H8), 4.58 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.56 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, OC*H*H), 4.47 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, OCH*H*), 3.99 (dd, *J* = 7.1, 3.5 Hz, 1H, H4), 3.80 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H3), 3.04 (m, 1H, H5), 2.48 (s, 3H, CH_3), 1.89 (s, 3H, CH_3), 1.83 (m, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$) 144.8 (C Ar), 140.6 (C Ar), 137.1 (C Ar), 132.1 (C Ar), 129.2 (C Ar), 128.0 (CH Ar), 125.4 (CH Ar), 125.2 (CH Ar), 122.6 (C), 113.8 (C), 111.8 (OCO), 105.9 (CH), 84.6 (CH), 83.5 (CH), 81.3 (CH), 68.2 (OCH_2), 43.5 (CH), 41.2 (CH), 27.1 (CH_3), 26.5 (CH_3), 22.2 (CH_3), 17.6 (CH_3), 12.9 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2924, 1365 (SO_2), 1193, 1080 (C–O–C), 1024.

Masa exacta Calculada M^+ para $C_{23}H_{26}O_7S$: 446.1399; Experimental: 446.1417.
ES

Sultona policíclica fusionada derivada de glucofuranosa (+)-47c



A partir de 30 mg (0.06 mmol) de (+)-**38c** se obtuvieron 14 mg (47%) del compuesto (+)-**47c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 21.1 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

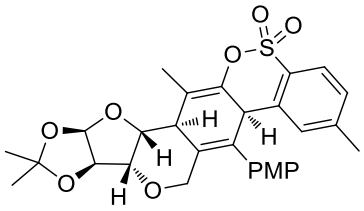
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.42 (m, 2H, Ph), 7.34 (m, 3H, Ph), 7.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.01 (s, 1H, CH Ar), 6.02 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 5.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H8), 4.75 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, OC*H*H), 4.58 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.22 (m, 1H, CH*H*), 4.16 (dd, *J* = 7.2, 3.4 Hz, 1H, H4), 3.97 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H3), 3.18 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H5), 2.25 (s, 3H, CH_3), 1.95 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 144.1 (C Ar), 140.4 (C Ar), 138.1 (C Ar), 137.0 (C Ar), 131.9 (C Ar), 131.8 (C Ar), 129.7 (C Ar), 129.1 (2xCH Ar), 128.6 (2xCH Ar), 128.0 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 127.0 (CH Ar), 125.1 (CH Ar), 116.6 (C), 111.8 (OCO), 106.0 (CH), 84.9 (CH) 83.4 (CH), 81.1 (CH), 68.5 (OCH_2), 44.5 (CH), 41.1 (CH), 27.0 (CH_3), 26.5 (CH_3), 21.8 (CH_3), 13.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2926, 1369 (SO_2), 1194, 1074 (C–O–C), 1022.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{28}H_{28}O_7S$: 508.1556; Experimental: 508.1557.

Sultona policíclica fusionada derivada de glucofuranosa (+)-47d



A partir de 40 mg (0.07 mmol) de (+)-**38d** se obtuvieron 22 mg (56%) del compuesto (+)-**47d** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= + 32.0 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

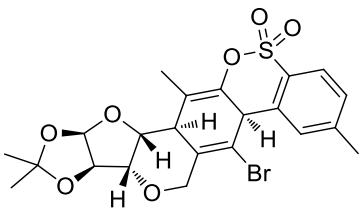
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.03 (s, 1H, CH Ar), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 6.01 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H1), 5.17 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H8), 4.74 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, OC*H*H), 4.57 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.25 (m, 1H, OCH*H*), 4.12 (dd, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H, H4), 3.95 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H5), 2.28 (s, 3H, CH_3), 1.93 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 159.0 (C Ar), 144.1 (C Ar), 140.6 (C Ar), 137.3 (C Ar), 131.8 (C Ar), 131.4 (C Ar), 130.1 (C Ar) 129.7 (2xCH Ar), 129.2 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 126.9 (CH Ar), 125.1 (C Ar), 116.2 (C), 114.4 (2xCH Ar), 111.8 (OCO), 106.0 (CH), 85.0 (CH), 83.4 (CH), 81.1 (CH), 68.6 (OCH_2), 55.3 (OCH_3), 44.5 (CH), 41.2 (CH), 27.0 (CH_3), 26.4 (CH_3), 21.9 (CH_3), 13.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2934, 1513, 1370 (SO_2), 1248, 1195, 1075 (C–O–C), 1023, 840.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{29}H_{30}O_8S$: 538.1661; Experimental: 538.1650.

Sultona policíclica fusionada derivada de glucofuranosa (–)-47e



A partir de 40 mg (0.08 mmol) de (+)-**38e** se obtuvieron 17 mg (43%) del compuesto (–)-**47e** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$= – 30.9 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$) 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.44 (s, 1H, CH Ar), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 6.00 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1), 5.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H8), 4.60 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.53 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, OC*H*H), 4.49 (m, 1H, OCH*H*), 4.04 (dd, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H, H4), 3.83 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H3), 3.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H5), 2.51 (s, 3H, CH_3), 1.86 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$) 144.9 (C Ar), 139.0 (C Ar), 135.4 (C Ar), 135.3 (C Ar), 131.5 (C Ar), 128.4 (CH Ar), 126.0 (CH Ar), 125.1 (CH Ar), 113.9 (C), 112.0 (C), 110.7 (OCO), 105.9 (CH), 83.4 (CH), 83.3 (CH), 81.9 (CH), 71.0 (OCH_2), 45.3 (CH), 43.6 (CH), 27.1 (CH_3), 26.4 (CH_3), 22.2 (CH_3), 12.9 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2923, 1373 (SO_2), 1196, 1082 (C–O–C), 1026.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{22}H_{23}BrO_7S$: 510.0348; Experimental: 510.0326.

CAPÍTULO IV

SÍNTESIS DE AZETIDINAS POR REDUCCIÓN DE β-LACTAMAS CON SILANOS CATALIZADA POR Zn(II)

IV.1. ANTECEDENTES

IV.1.1. Interés y síntesis de las azetidinas

Las azetidinas, aminas cíclicas de cuatro eslabones, constituyen una importante clase de azaheterociclos que presentan importantes propiedades biológicas como antiinflamatorios, antidepresivos o antihipertensivos, entre otras.[103] En particular, las azetidinas con sustituyentes oxigenados en el carbono C3 destacan especialmente por sus propiedades farmacológicas.[104] Además, las azetidinas también están presentes en la industria agroquímica.[103]

En la Figura IV.1 se recogen algunos ejemplos representativos de azetidinas como son los fármacos comerciales Ximelagatran,[105] un inhibidor selectivo de trombina, y Azelnidipino,[106] un medicamento que bloquea los canales de Ca^{2+}, además de la nicotianamina,[107] con una importante función en el transporte de hierro en las plantas.

---

103 Para revisiones, véanse: (a) T. M. Bott, F. G. West, *Heterocycles* **2012**, *84*, 223; (b) B. Alcaide, P. Almendros, en *Progress in Heterocyclic Chemistry* (Eds.: G. W. Gribble, J. A. Joule), Elsevier: Oxford, **2012**, Vol. 24, pp 115–137; (c) G. Rousseau, S. Robin, Four-membered Heterocycles: Structure and Reactivity. en *Modern Heterocyclic Chemistry*, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, Eds. Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, Vol. 1, pp 163−268; (d) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Curr. Opin. Drug. Disc.* **2010**, *13*, 685.

104 (a) P. A. Glossop, C. A. L. Watson, D. A. Price, M. E. Bunnage, D. S. Middleton, A. Wood, K. James, D. Roberts, R. S. Strang, M. Yeadon, C. Perros-Huguet, N. P. Clarke, M. A. Trevethick, I. Machin, E. F. Stuart, S. M. Evans, A. C. Harrison, D. A. Fairman, B. Agoram, J. L. Burrows, N. Feeder, C. K. Fulton, B. R. Dillon, D. A. Entwistle, Fi. J. Spence, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6888; (b) S. Raghavan, V. Krishnaiah, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 748; (c) T. Hart, A. T. Macias, K. Benwell, T. Brooks, J. D'Alessandro, P. Dokurno, G. Francis, B. Gibbons, T. Haymes, G. Kennett, S. Lightowler, H. Mansell, N. Matassova, A. Misra, A. Padfield, R. Parsons, R. Pratt, A. Robertson, S. Walls, M. Wong, S. Roughley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4241.

105 S. Hegde, M. Schmidt, *Ann. Rep. Med. Chem*. **2005**, *40*, 444.

106 S. Hegde, J. Carter, *Ann. Rep. Med. Chem*. **2004**, *39*, 337.

107 M. Noma, M. Noguchi, E. Tamaki, *Tetrahedron Lett*. **1971**, *12*, 2017.

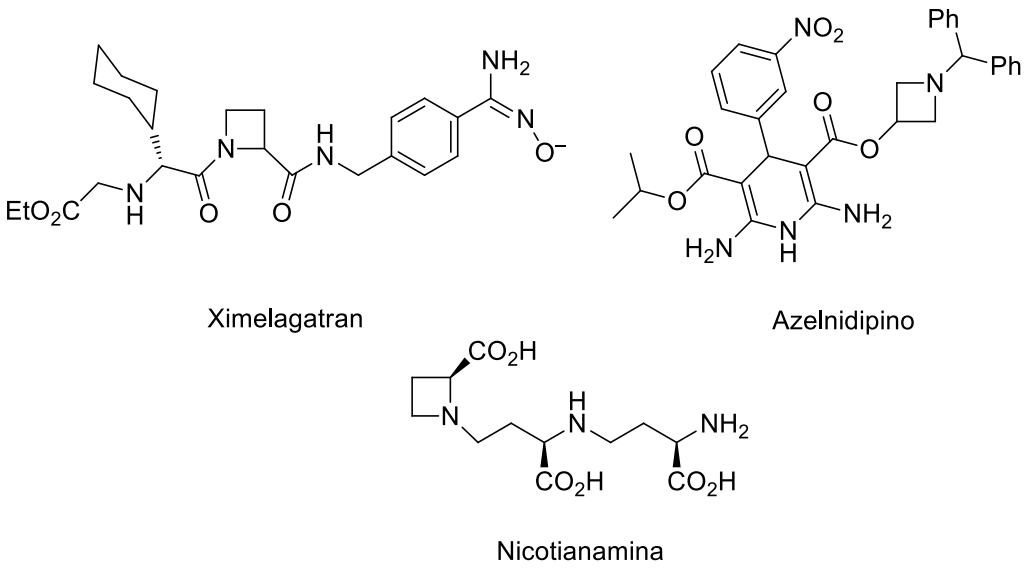
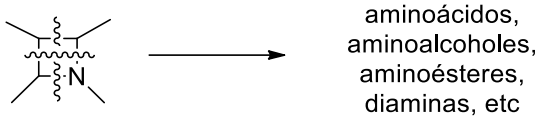


Figura IV.1

Adicionalmente, las azetidinas son intermedios sintéticos muy valiosos que dan lugar a diferentes compuestos nitrogenados de interés biológico como aminoácidos, aminoalcoholes o diaminas, entre otros, por ruptura de alguno de sus cuatro enlaces (Esquema IV.1).[108]



Esquema IV.1

Además, estas aminas cíclicas son utilizadas en transformaciones enantioselectivas como auxiliares quirales o como catalizadores en reacciones de organocatálisis.[109]

A pesar de la importancia de las azetidinas en los diferentes campos de la química, su esqueleto nitrogenado es uno de las más difíciles de sintetizar debido a la tensión de anillo.[110] Uno de los métodos más utilizados para la síntesis de azetidinas implica la sustitución inter- o intramolecular de aminas acíclicas (Esquema IV.2, A).[111] Sin embargo, suelen presentar

---

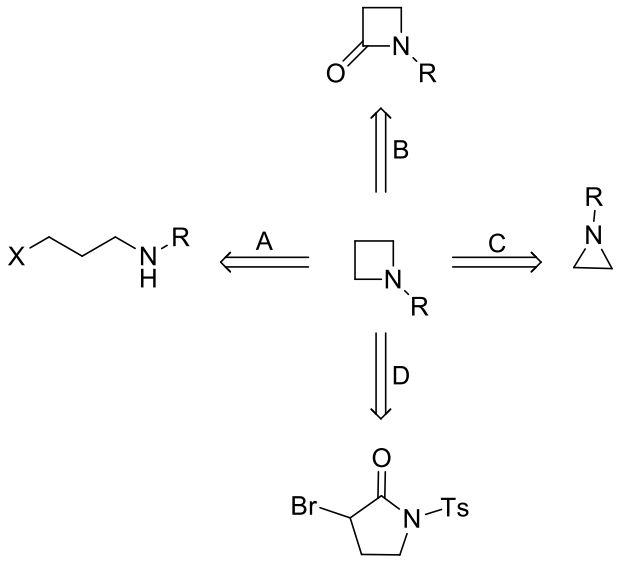
108 (a) N. Lensen, J. Marais, T. Brigaud, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 342; (b) A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988; (c) D. Ferraris, S. Belyakov, W. X. Li, E. Oliver, Y. S. Ko, D. Calvin, S. Lautar, B. Thomas, C. Rojas, *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 597.

109 (a) L. Menguy, F. Couty, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2385; (b) D. H. Lee, Y. H. Lee, J. M. Harrowfield, I. M. Lee, H. I. Lee, W. T. Lim, Y. Kim, M. J. Jin, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1630; (c) D. H. Lee, Y. H. Lee, D. I. Kim, Y. Kim, W. T. Lim, J. M. Harrowfield, P. Thuéry, M. J. Kim, Y. C. Park, I. M. Lee, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7178.

110 F. Couty, G. Evano, *Synlett* **2009**, 3053.

111 Y. Xu, G. Lu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 3353.

importantes limitaciones tanto en los precursores utilizados como en las condiciones de ciclación requeridas. Otro método de síntesis de azetidinas implica la reducción del grupo carbonilo de 2-azetidinonas utilizando hidruros como nucleófilos (Esquema IV.2, B).[112] Esta estrategia de síntesis no es general debido a que muchas reacciones de reducción de β-lactamas con diferentes agentes reductores dan lugar al γ-aminoalcohol mayoritariamente o como único producto de reacción, en lugar de la azetidina deseada. Afortunadamente, la reducción de 2-azetidinonas con monocloroalano (AlH_2Cl) y dicloroalano ($AlHCl_2$) generados *in situ* a partir de $LiAlH_4$ y $AlCl_3$ ha permitido obtener las azetidinas correspondientes con rendimientos razonables y sin dar lugar al γ-aminoalcohol.[113] Lamentablemente, la quimioselectividad del proceso es muy baja ya que no permite la presencia de grupos funcionales sensibles a la reducción como ésteres, nitrilos o azidas, dando lugar a las correspondientes aminoazetidinas y alcoholes azetidínicos. La reacción de expansión de anillo de aziridinas también ha sido un método muy utilizado para la síntesis de azetidinas (Esquema IV.2, C).[114] Así mismo, otro método para la preparación de azetidinas, consiste en una metodología basada en la reacción de contracción del anillo a partir de α-bromopirrolidinonas (Esquema IV.2, D).[115]



Esquema IV.2

112 (a) Referencia 108; (b) C. Bornschein, A. J. J. Lennox, S. Werkmeister, K. Junge, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *9*, 1945; (c) P. Sammes, S. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2415.

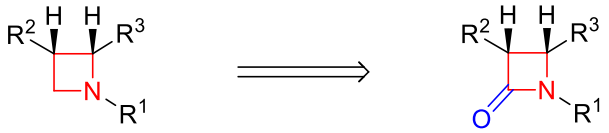
113 (a) B. Van Driessche, W. Van Brabandt, M. D'hooghe, Y. Dejaegher, N. De Kimpe, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6882; (b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, N. R. Salgado, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9596; (c) I. Ojima, M. Zhao, T. Yamato, K. Nakahashi, M. Yamashita, R. Abe, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5263; (d) M. Yamashita, I. Ojima, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6339.

114 K. L. Jensen, D. U. Nielsen, T. F. Jamison, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1.

115 N. Kern, A.S. Felten, J. M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Org. Lett*. **2014**, *16*, 6104.

IV.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este Capítulo abordaremos el estudio de la reacción de reducción de β-lactamas diferentemente funcionalizadas a sus correspondientes azetidinas, en un único paso de reacción y de manera quimioselectiva, utilizando hidrosilanos y catalizadores de Zn(II) (Esquema IV.3).



Esquema IV.3

La reducción de β-lactamas para dar azetidinas utilizando catalizadores de metales de transición, es un tema prácticamente inexplorado. Por otro lado, recientemente, la combinación de hidrosilano y catalizador metálico presenta una alternativa prometedora a los hidruros convencionales. Por lo tanto, nos planteamos estudiar la reducción quimioselectiva del anillo de 2-azetidinona en presencia de hidrosilanos catalizada por metales.

En los últimos años se han descrito diversos estudios de reacciones de hidrosilación de carboxamidas catalizados por metales.[116] Por otro lado, recientemente, el precio de los metales preciosos se ha encarecido debido a su gran demanda. Por ello, decidimos utilizar otros metales más económicos y abundantes como son las sales de cinc.

En primer lugar se prepararon las *cis*-β-lactamas enantiopuras **48** por reacción de Staudinger tal y como ya se ha descrito anteriormente en esta Tesis Doctoral.[117] La cianohidrina β-lactámica *O*-sililada **49** se sintetizó a través de la cianosililación de un 4-oxoazetidin-2-carbaldehído con cianuro de *tert*-butildimetilsililo, usando una metodología previamente descrita en nuestro grupo de investigación.[118] Por otro lado, las C4,C4'-bis-β-

---

116 (a) S. Das, B. Wendt, K. Möller, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1662; (b) C. Cheng, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11304; (c) S. Das, B. Join, K. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2683; (d) S. Das, D. Addis, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12186; (e) S. Das, D. Addis, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1770; (f) S. Zhou, K. Junge, D. Addis, S. Das, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9507; (g) S. Hanada, E. Tsutsumi, Y. Motoyama, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15032; (h) Y. Sunada, H. Kawakami, T. Imaoka, Y. Motoyama, H. Nagashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9511; (i) A. A. Núñez -Magro, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2007**, 3154; (j) N. Asao, T. Ohishi, K. Sato, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8195; (k) J. D. Parks, M. J. Blackwell, E. D. Piers, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3090.

117 Véase Apartado II.2.1 Referencia 58.

118 (a) B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 7980.

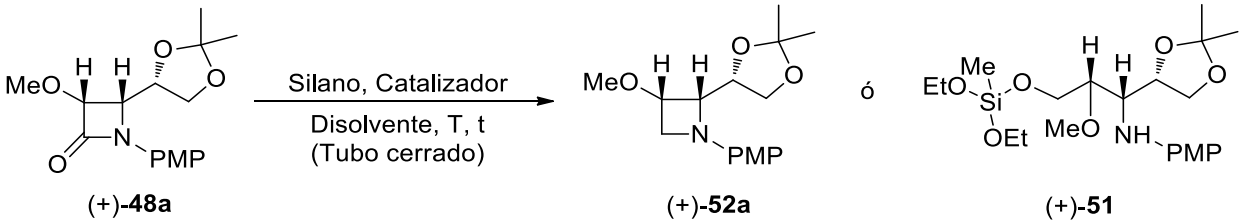
lactamas **50a** y **50b** se obtuvieron como únicos enantiómeros *cis* por tratamiento del aldehído β-lactámico apropiado con *p*-anisidina o benzilamina mediante reacción de Staudinger.[119]

Una vez obtenidos los materiales de partida, decidimos estudiar la reacción de reducción de β-lactamas con hidrosilanos en presencia de cantidades catalíticas de diferentes sales metálicas. Como sustrato modelo utilizamos la 2-azetidinona **48a**, haciéndola reaccionar con diferentes silanos como $(EtO)_3SiH$, $(EtO)_2MeSiH$, $PhSiH_3$ y Ph_2SiH_2, así como con diferentes catalizadores metálicos, principalmente sales de cinc como $ZnBr_2$, $Zn(NO_3)_2$, $Zn(OAc)_2$ ó $Zn(OTf)_2$. Los resultados obtenidos, recogidos en la Tabla IV.1, indican que dentro de los catalizadores de cinc sólo presentaron una buena actividad las sales $Zn(OAc)_2$ y $Zn(OTf)_2$. Sin embargo, la utilización de $Zn(OAc)_2$ como catalizador dio lugar al aminoalcohol sililado **51** en lugar del producto de reducción deseado (Tabla IV.1, entrada 8). Otros catalizadores metálicos como $ZnBr_2$, $Zn(NO_3)_2$, $Fe(OTf)_2$, o $In(OTf)_2$ no dieron lugar a la reacción deseada, recuperándose el material de partida inalterado en la mayoría de los casos (Tabla IV.1, entradas 9–12). Por lo tanto, la sal $Zn(OTf)_2$ es el catalizador óptimo para la reacción de reducción que permite tanto activar el hidrosilano como coordinarse al grupo carbonilo de la β-lactama, evitando la apertura del anillo de cuatro miembros. Además observamos que la reacción no tenía lugar a temperatura ambiente, siendo necesario un aumento de la temperatura para que ésta tuviera lugar (Tabla IV.1, entradas 2–4). Finalmente, de todos los disolventes utilizados, el tetrahidrofurano fue el más adecuado para llevar a cabo la reacción de reducción (Tabla IV.1, entradas 4–6). Así mismo, una disminución de la cantidad de catalizador óptimo aumentó considerablemente el tiempo de reacción (Tabla IV.1, entrada 7). En la Tabla IV.1 también se puede observar que el $(EtO)_2MeSiH$ es el hidrosilano más eficaz (Tabla IV.1, entradas 4 y 13–15). Por lo tanto, las condiciones óptimas de reacción se obtuvieron cuando utilizamos tres equivalentes de $(EtO)_2MeSiH$, $Zn(OTf)_2$ (10 mol%) como catalizador en THF a 90 ºC en tubo cerrado, dando lugar a la formación de la correspondiente azetidina **52a** con un 62% de rendimiento (Tabla IV.1, entrada 4).

---

119 (a) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, S. Cembellín, M. Arnó, L. R. Domingo, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11559; (b) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2874.

Tabla IV.1. Optimización de las condiciones para la síntesis de las azetidinas **52** con diferentes hidrosilanos y catalizadores metálicos



(+)-**48a** (+)-**52a** (+)-**51**

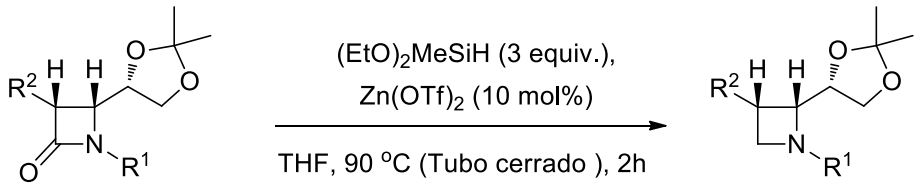
Ent.	Cat. (mol %)	Silano (3equiv.)	Disolvente	T (ºC)	t (h)	Relación 51:52	Rto. (%)[a]
1	–	$(EtO)_2MeSiH$	THF	20	6	–	[b]
2	$Zn(OTf)_2$ (10)	$(EtO)_2MeSiH$	THF	20	6	–	[b]
3	$Zn(OTf)_2$ (10)	$(EtO)_2MeSiH$	THF	65	6	–	[b]
4	$Zn(OTf)_2$ (10)	$(EtO)_2MeSiH$	THF	90	2	100:0	62
5	$Zn(OTf)_2$ (10)	$(EtO)_2MeSiH$	Dioxano	90	2	100:0	55
6	$Zn(OTf)_2$ (10)	$(EtO)_2MeSiH$	Tolueno	90	2	100:0	42
7	$Zn(OTf)_2$ (5)	$(EtO)_2MeSiH$	THF	90	6	100:0	57
8	$Zn(OAc)_2$ (10)	$(EtO)_2MeSiH$	THF	90	2	0:100	53
9	$ZnBr_2$ (10)	$(EtO)_2MeSiH$	THF	90	24	–	[b]
10	$Zn(NO_3)_2$ (10)	$(EtO)_2MeSiH$	THF	90	24	–	[b]
11	$Fe(OTf)_2$ (10)	$(EtO)_2MeSiH$	THF	90	2	–	[c]
12	$In(OTf)_2$ (10)	$(EtO)_2MeSiH$	THF	90	24	–	[b]
13	$Zn(OTf)_2$ (10)	$(EtO)_3SiH$	THF	90	3	100:0	50
14	$Zn(OTf)_2$ (10)	$PhSiH_3$	THF	90	6	100:0	42
15	$Zn(OTf)_2$ (10)	Ph_2SiH_2	THF	90	7	100:0	38

[a] Rendimiento del producto aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos. [b] Recuperación del material de partida. [c] Mezcla compleja de reacción.

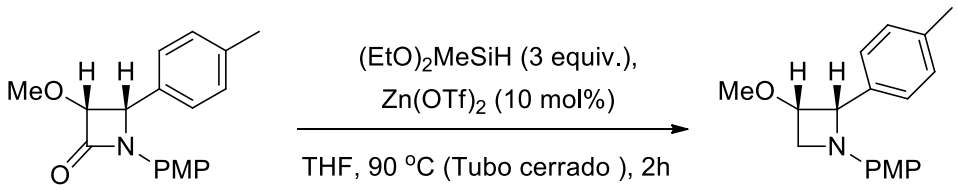
Una vez optimizadas las condiciones de reacción, decidimos ampliar nuestra metodología de reducción a una variedad de β-lactamas. La transformación a las

correspondientes azetidinas se llevó a cabo con gran eficiencia y elevada quimioselectividad en presencia de diferentes grupos funcionales susceptibles de sufrir reducción como son ésteres, alquenos, alenos o cianohidrinas (Esquema IV.4). Además de la importante quimioselectividad observada, nuestro método de reducción catalizado por Zn(II) permite la formación de azetidinas enantiopuras sin degradación de la estereoquímica ni apertura del anillo de cuatro miembros. Así mismo, la reacción no se vio afectada por la utilización de β-lactamas diferentemente sustituidas en la posición C3 del anillo. Desafortunadamente, esta metodología no es útil cuando tenemos alquinil-β-lactamas como sustratos de reacción.

A pesar de que la conversión de la reacción era completa tanto por cromatografía en capa fina, como por análisis del crudo de reacción en ^{1}H-RMN, los rendimientos moderados obtenidos se podrían justificar teniendo en cuenta la descomposición parcial observada de los productos en la purificación por cromatografía flash. No se observaron subproductos de reacción provenientes de polimerización ni formación del aminoalcohol.



(+)-**48b** R^1 = PMP, R^2 = OPh — (+)-**52b** (61%)
(+)-**48c** R^1 = PMP, R^2 = *O*-alilo — (+)-**52c** (73%)
(+)-**48d** R^1 = PMP, R^2 = OBn — (+)-**52d** (84%)
(+)-**48e** R^1 = PMP, R^2 = OAc — (+)-**52e** (35%)
(+)-**48f** R^1 = PMP, R^2 = OCOPMP — (+)-**52f** (49%)
(+)-**48g** R^1 = PMP, R^2 = *O*-buta-2,3-dienilo — (+)-**52g** (70%)
(+)-**48h** R^1 = Bn, R^2 = OMe — (+)-**52h** (52%)
(+)-**48i** R^1 = alilo, R^2 = OPh — (+)-**52i** (58%)

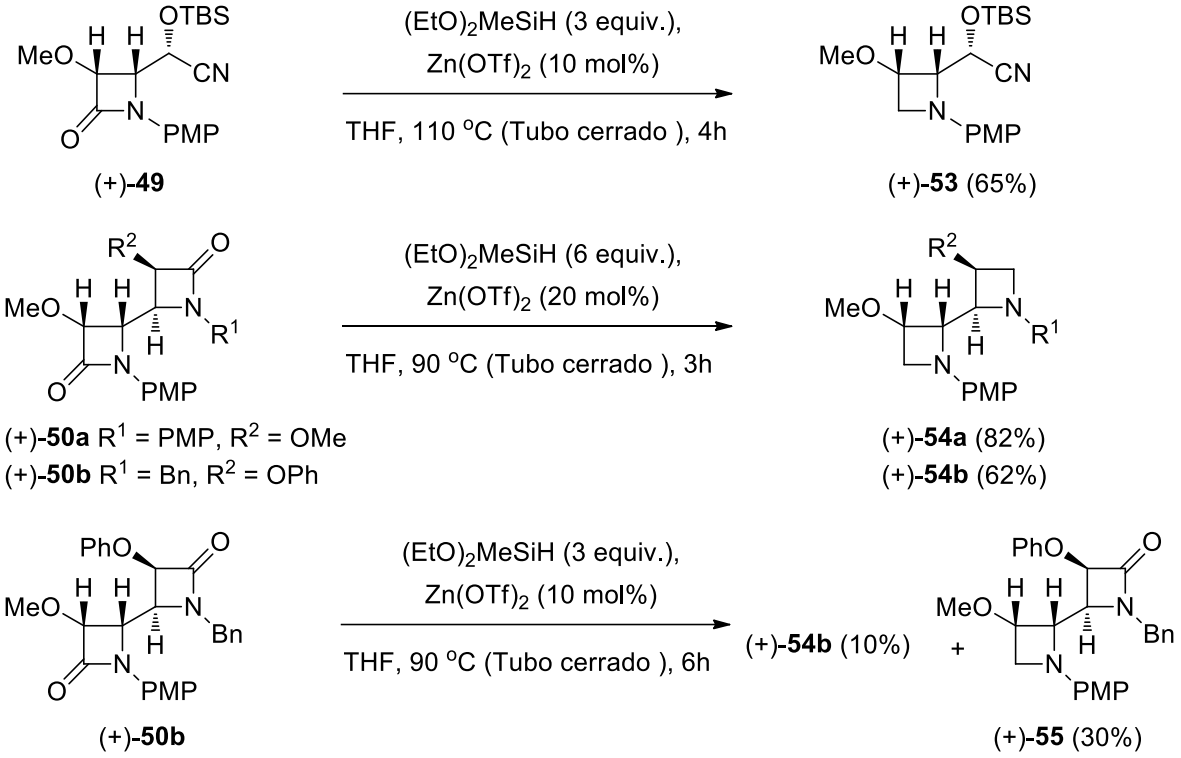


(±)-**48j** — (±)-**52j** (66%)

Esquema IV.4

A continuación, decidimos estudiar la reacción con la cianohidrina-β-lactámica *O*-sililada **49**. La reacción del sustrato **49** en las condiciones de reacción previamente optimizadas, dio lugar a la correspondiente azetidina con sólo un rendimiento del 33% después de 20h de reacción. Sin embargo, un aumento en la temperatura hasta los 110 ºC permitió obtener la azetidina funcionalizada **53** con un rendimiento razonable (65%) tras 4h

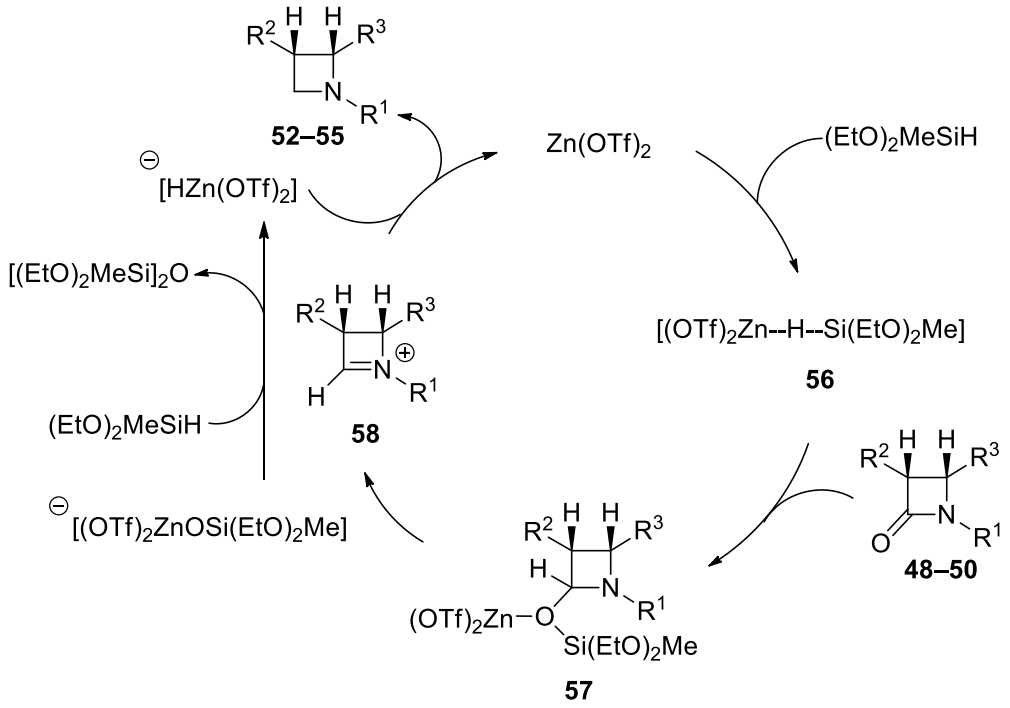
de reacción (Esquema IV.5). Viendo los buenos resultados obtenidos, decidimos evaluar la reacción en sustratos que contienen dos grupos azetidinona en su estructura como son las C4, C4'-bis-β-lactamas **50a** y **50b**. Cuando aplicamos nuestras condiciones de reacción estándar a estos materiales de partida pudimos obtener las bis-azetidinas enantiopuras **54a** y **54b** con buenos rendimientos (Esquema IV.5). Finalmente, el tratamiento de la bis-β-lactama **50b** con la mitad de los equivalentes de $(EtO)_2MeSiH$ dio lugar a una mezcla de productos **54b** y **55** siendo mayoritario el producto híbrido **55**.



Esquema IV.5

El mecanismo de reacción propuesto para comprender esta transformación está basado en el postulado por Beller (Esquema IV.6).[120] En primer lugar, el catalizador $Zn(OTf)_2$ activaría el compuesto sililado para dar lugar a la especie **56**. A continuación, el átomo de cinc del intermedio **56** se coordinaría al grupo carbonilo de la β-lactama para dar el complejo *N,O*-acetálico **57**. Por último, una segunda reducción del intermedio **58** daría lugar a la correspondiente azetidina junto con la formación del siloxano y regeneración del catalizador de cinc.

120 S. Das, D. Addis, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1770.


52–55
Zn(OTf)2
(EtO)2MeSiH
[HZn(OTf)2]
[(EtO)2MeSi]2O
[(OTf)2Zn--H--Si(EtO)2Me]
56
58
(EtO)2MeSiH
[(OTf)2ZnOSi(EtO)2Me]
48–50
(OTf)2Zn
Si(EtO)2Me
57

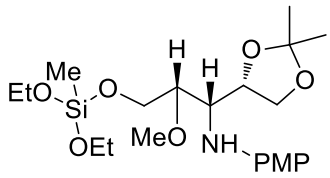
Esquema IV.6

IV.3. PARTE EXPERIMENTAL

IV.3.1. Síntesis del aminoalcohol sililado 51

Sobre una disolución de la β-lactama (+)-**48a** (1 mmol) en THF anh (2 mL) se añadió acetato de zinc (II) (0.1 mmol) y metildietoxisilano (3 mmol) bajo atmósfera de Ar. La reacción se calentó en tubo cerrado a 90 ºC hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.). Finalizada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando el eluyente indicado en cada caso.

Aminoalcohol sililado (+)-51



A partir de 70 mg (0.2 mmol) de (+)-**48a** se obtuvieron 48 mg (53%) del compuesto (+)-**51** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1 +1% Et_3N).

$[\alpha]_D$ = + 14.8 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 6.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 6.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 4.40 (td, *J* = 7.0, 3.8 Hz, 1H, OCH), 4.00 (dd, *J* = 8.1, 6.6 Hz, 1H, OC*H*H) 3.82 (m, 3H, OCH*H*, SiOC*H*H, SiOCH*H*), 3.78 (m, 3H, SiOC*H*H, SiOCH*H*, SiOC*H*H), 3.74 (m, 4H, SiOCH*H*, CH_3), 3.58 (m, 1H, C*H*OCH_3), 3.50 (m, 4H, C*H*NH, OCH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.19 (m, 6H, 2xCH_3), 0.1 (s, 3H, $SiCH_3$).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 151.9 (C Ar), 142.2 (C Ar), 114.9 (2xCH Ar), 114.3 (2xCH Ar), 109.1 (OCO), 81.2 (CH), 75.3 (CH), 66.5 (OCH_2), 61.8 (OCH_2), 58.8 (CH), 58.3 (2xCH_2), 55.8 (OCH_3), 54.8 (OCH_3), 26.5 (CH_3), 25.2 (CH_3), 18.2 (2xCH_3), -7.3 ($SiCH_3$).

IR ($CHCl_3$): 3421 (NH), 2934, 1514, 1237, 1044 (C–O–C), 822 (Si–C), 777 (Si–C).

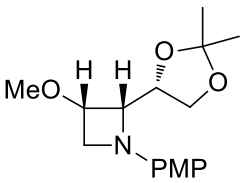
Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{21}H_{37}NO_7Si$: 443.2339; Experimental: 443.2345.

IV.3.2. Síntesis de las azetidinas 52–55

Sobre una disolución de la correspondiente β-lactama (1 mmol) en THF anh (2 mL) se añadieron triflato de zinc (II) (0.1 mmol) y metildietoxisilano (3 mmol) bajo atmósfera de Ar. La reacción se calentó en tubo cerrado a 90 ºC hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.). Finalizada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo

de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando el eluyente indicado en cada caso.

Azetidina (+)-52a



A partir de 50 mg (0.15 mmol) de (+)-**48a** se obtuvieron 27 mg (62%) del compuesto (+)-**52a** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1 +1% Et_3N).

$[\alpha]_D$ = + 123.6 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

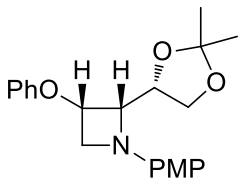
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 6.81 (m, 4H, PMP), 4.64 (dt, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 1H, OCH), 4.22 (dd, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 1H, OC*H*H), 4.14 (m, 1H, H3), 4.02 (m, 2H, H4, NC*H*H), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (m, 1H, NCH*H*), 3.62 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H, OCH*H*), 3.31 (s, 3H, CH_3), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 152.5 (C Ar), 145.4 (C Ar), 114.4 (2xCH Ar), 113.8 (2xCH Ar), 109.2 (OCO), 77.4 (CH), 72.0 (CH), 71.8 (CH), 66.9 (OCH_2), 57.9 (NCH_2), 56.6 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 26.7 (CH_3), 25.0 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 2932, 1512, 1241, 1050 (C–O–C), 822.

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{16}H_{23}NO_4$: 293.1627; Experimental: 293.1636.

Azetidina (+)-52b



A partir de 50 mg (0.14 mmol) de (+)-**48b** se obtuvieron 30 mg (61%) del compuesto (+)-**52b** como un sólido blanco por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 5:1 +1% Et_3N).

P.f.: 110–112 ºC

$[\alpha]_D$ = + 151.0 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

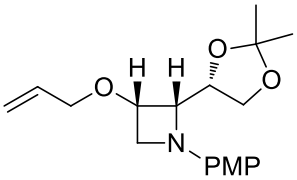
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.32 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H, Ph), 7.02 (m, 1H, Ph), 6.79 (m, 6H, Ph, PMP), 4.97 (m, 1H, H3), 4.88 (dt, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H, OCH), 4.34 (dd, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 1H, OC*H*H) 4.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H4), 4.10 (ddd, *J* = 8.9, 3.1, 0.6 Hz, 1H, NC*H*H), 4.02 (dd, *J* = 8.9, 6.4 Hz, 1H, NCH*H*), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H, OCH*H*), 1.58 (s, 3H, CH_3) 1.45 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 156.7 (C Ar), 152.7 (C Ar), 145.0 (C Ar), 129.7 (2xCH Ar), 121.6 (CH Ar), 114.7 (2xCH Ar), 114.5 (2xCH Ar), 113.8 (2xCH Ar), 109.5 (OCO), 77.5 (CH), 71.4 (CH), 68.1 (CH), 67.0 (OCH_2), 58.6 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 26.8 (CH_3), 25.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2984, 1507, 1236, 1054 (C–O–C).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{21}H_{25}NO_4$: 355.1784; Experimental: 355.1799.

Azetidina (+)-52c



A partir de 50 mg (0.15 mmol) de (+)-**48c** se obtuvieron 35 mg (73%) del compuesto (+)-**52c** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 5:1 +1% Et_3N).

$[\alpha]_D$ = + 107.2 (*c* 1.9, $CHCl_3$).

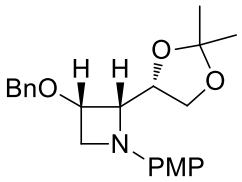
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 6.81 (s_{ancho}, 4H, PMP), 5.90 (m, 1H, =CH), 5.28 (m, 2H, $=CH_2$), 4.70 (dd, *J* = 15.3, 7.2 Hz, 1H, OCH), 4.27 (m, 2H, OC*H*H, H3), 4.04 (m, 3H, OCH_2, H4), 3.87 (m, 2H, NCH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.64 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H, OCH*H*), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 152.5 (C Ar), 145.3 (C Ar), 134.1 (=CH), 117.1 ($=CH_2$), 114.4 (2xCH Ar), 113.8 (2xCH Ar), 109.2 (OCO), 72.2 (CH), 70.1 (OCH_2), 69.7 (CH), 67.0 (OCH_2), 58.6 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 26.7 (CH_3), 25.0 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2927, 1511, 1242, 1051 (C–O–C), 830.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{18}H_{25}NO_4$: 319.1784; Experimental: 319.1793.

Azetidina (+)-52d



A partir de 50 mg (0.13 mmol) de (+)-**48d** se obtuvieron 40 mg (84%) del compuesto (+)-**52d** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 5:1+1% Et_3N).

$[\alpha]_D$ = + 113.5 (*c* 1.6, $CHCl_3$).

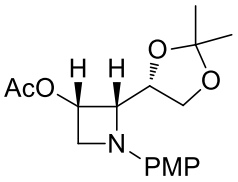
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.34 (m, 5H, Ph), 6.80 (m, 4H, PMP), 4.74 (dt, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 1H, OCH), 4.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OC*H*H), 4.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH*H*), 4.31 (m, 2H, OC*H*H, H3), 4.04 (m, 2H, H2, NC*H*H), 3.75 (m, 4H, OCH_3, NCH*H*), 3.66 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H, OCH*H*), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 152.5 (C Ar), 145.3 (C Ar), 137.5 (C Ar), 128.5 (2xCH Ar), 127.9 (CH Ar), 127.6 (2xCH Ar), 114.4 (2xCH Ar), 113.8 (2xCH Ar), 109.3 (OCO), 77.5 (CH), 72.1 (CH), 71.1 (OCH_2), 69.7 (CH), 67.0 (OCH_2), 58.3 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 26.7 (CH_3), 25.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2933, 1511, 1241, 1050 (C–O–C).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{22}H_{27}NO_4$: 369.1940; Experimental: 369.1940.

Azetidina (+)-52e



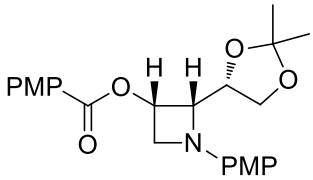
A partir de 80 mg (0.23 mmol) de (+)-**48e** se obtuvieron 26 mg (35%) del compuesto (+)-**52e** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1 +1% Et_3N).

$[\alpha]_D$ = + 80.3 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 6.81 (m, 4H, PMP), 5.29 (m, 1H, H3), 4.66 (dt, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H, OCH), 4.13 (m, 2H, OC*H*H, H4), 3.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, NCH_2), 3.77 (s, 3H, CH_3), 3.62 (dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz 1H, OCH*H*), 2.15 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	170.1 (OC=O), 152.9 (C Ar), 144.8 (C Ar), 114.4 (2xCH Ar), 114.1 (2xCH Ar), 109.7 (OCO), 77.2 (CH), 70.7 (CH), 66.5 (OCH_2), 65.9 (CH), 58.9 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 26.7 (CH_3), 25.0 (CH_3), 20.9 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2934, 1745 (C=O), 1512, 1234, 1063 (C–O–C).
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{23}NO_5$: 321.1576; Experimental: 321.1588.

Azetidina (+)-52f



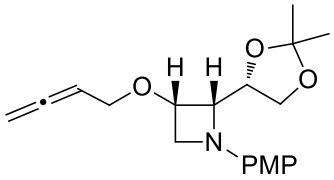
A partir de 60 mg (0.14 mmol) de (+)-**48f** se obtuvieron 28 mg (49%) del compuesto (+)-**52f** como un sólido blanco por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1 +1% Et_3N).

P.f.: 122−124 ºC

$[\alpha]_D$ = + 60.9 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.84 (s_{ancho}, 4H, PMP), 5.55 (m, 1H, H3), 4.81 (dt, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H, OCH), 4.20 (m, 2H, H2, OC*H*H), 4.09 (m, 2H, NCH_2), 3.90 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H, OCH*H*), 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	165.4 (OC=O), 163.9 (C Ar), 152.9 (C Ar), 144.9 (C Ar), 131.7 (2xCH Ar), 121.6 (C Ar), 114.4 (2xCH Ar), 114.1 (2xCH Ar), 114.0 (2xCH Ar), 109.8 (OCO), 77.4 (CH), 71.0 (CH), 66.7 (OCH_2), 65.9 (CH), 59.0 (NCH_2), 55.7 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 26.7 (CH_3), 25.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2934, 1716 (C=O), 1512, 1254.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{23}H_{27}NO_6$: 413.1838; Experimental: 413.1847.

Azetidina (+)-52g



A partir de 40 mg (0.12 mmol) de (+)-**48g** se obtuvieron 28 mg (70%) del compuesto (+)-**52g** como un sólido blanco por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1 +1% Et_3N).

P.f.: 83–85 ºC

$[\alpha]_D$ = + 121.4 (*c* 1.4, $CHCl_3$).

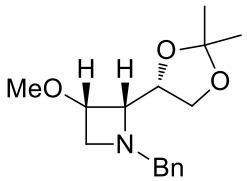
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 6.80 (m, 4H, PMP), 5.19 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H, HC=C=C), 4.82 (dt, *J* = 6.6, 2.5 Hz 2H, C=C=CH_2), 4.67 (dt, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H, OCH), 4.32 (m, 1H, OC*H*H), 4.24 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 1H, OC*H*H), 4.03 (m, 3H, H3, H4, NC*H*H), 3.94 (m, 1H, OC*H*H), 3.76 (m, 4H, OCH_3, NCH*H*), 3.63 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H, OCH*H*), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 209.2 (C=*C*=C), 152.5 (C Ar), 145.3 (C Ar), 114.4 (2xCH Ar), 113.8 (2xCH Ar), 109.2 (OCO), 87.4 (H*C*=C=C), 77.4 (CH), 76.1 (C=C=*C*H_2), 72.2 (CH), 69.4 (CH), 67.1 (OCH_2), 67.0 (OCH_2), 58.7 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 26.7 (CH_3), 25.0 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2932, 1957 (C=C=CH_2), 1512, 1241, 1052 (C–O–C), 836.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{19}H_{25}NO_4$: 331.1784; Experimental: 331.1775.

Azetidina (+)-52h



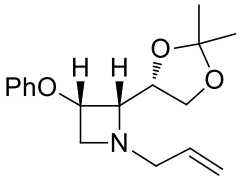
A partir de 50 mg (0.17 mmol) de (+)-**48h** se obtuvieron 25 mg (52%) del compuesto (+)-**52h** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1 +1% Et_3N).

$[\alpha]_D$ = + 134.2 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.22 (m, 5H, Ph), 4.53 (dt, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1H, OCH), 4.03 (m, 2H, H3, NC*H*H), 3.87 (m, 1H, OC*H*H), 3.49 (m, 2H, H4, NCH*H*), 3.28 (m, 2H, OCH*H*, N*H*H), 3.16 (s, 3H, OCH_3), 2.86 (dd, *J* = 7.8, 5.5 Hz, 1H, NH*H*), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.29 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	137.7 (C Ar), 129.0 (2xCH Ar), 128.1 (2xCH Ar), 126.9 (CH Ar), 109.1 (OCO), 77.2 (CH), 72.8 (CH), 70.9 (CH), 66.7 (NCH_2), 61.4 (NCH_2), 56.4 (OCH_3), 56.2 (NCH_2), 27.0 (CH_3), 25.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2930, 1213, 1047 (C–O–C).
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{23}NO_3$: 277.1678; Experimental: 277.1679.

Azetidina (+)-52i

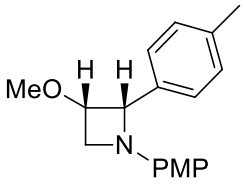


A partir de 80 mg (0.26 mmol) de (+)-**48i** se obtuvieron 44 mg (58%) del compuesto (+)-**52i** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1 +1% Et_3N).

$[\alpha]_D$ = + 88.6 (*c* 2.5., $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.27 (m, 2H, Ph), 6.96 (m, 1H, Ph), 6.73 (m, 2H, Ph), 5.85 (m, 1H, =CH), 5.17 (m, 2H, $=CH_2$), 4.79 (m, 2H, H3, OCH), 4.12 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1H, OC*H*H), 3.60 (m, 2H, NC*H*H, H4), 3.48 (m, 2H, NCH*H*, NC*H*H), 3.24 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H, NCH*H*), 3.05 (dd, *J* = 13.3, 7.4 Hz, 1H, OCH*H*), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	156.9 (C Ar), 134.3 (=CH), 129.5 (2xCH Ar), 121.2 (CH Ar), 117.5 ($=CH_2$), 114.7 (2xCH Ar), 109.2 (OCO), 76.4 (CH), 70.6 (CH), 68.8 (CH), 66.7 (OCH_2), 60.6 (NCH_2), 57.3 (NCH_2), 26.9 (CH_3), 25.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2933, 1235, 1063 (C–O–C), 754.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{23}NO_3$: 289.1678; Experimental: 289.1685.

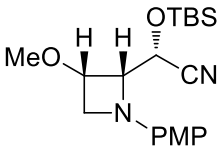
Azetidina (±)-52j



A partir de 60 mg (0.20 mmol) de (±)-**48j** se obtuvieron 37 mg (66%) del compuesto (±)-**52j** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1 +1% Et_3N).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH Ar), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH Ar), 6.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMP), 4.95 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H4), 4.27 (td, *J* = 6.1, 2.1 Hz, 1H, H3), 3.93 (m, 2H, NCH_2), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.02 (s, 3H, OCH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	152.2 (C Ar), 145.4 (C Ar), 137.3 (C Ar), 134.3 (C Ar), 129.0 (2xCH Ar), 127.8 (2xCH Ar), 114.5 (2xCH Ar), 113.2 (2xCH Ar), 74.4 (CH), 72.0 (CH), 57.1 (NCH_2), 55.8 (2xOCH_3), 21.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2928, 1510, 1240.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{21}NO_2$: 283.1572; Experimental: 283.1580.

Azetidina (+)-53

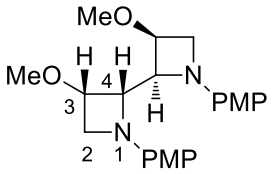


A partir de 50 mg (0.13 mmol) de (+)-**49** se obtuvieron 31 mg (65%) del compuesto (+)-**53** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 5:1 +1% Et_3N).

$[\alpha]_D$ = + 42.7 (*c* 1.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 4.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, HCOTBS), 4.29 (m, 2H, H3, H4), 4.04 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H, NC*H*H), 3.76 (s_{ancho}, 4H, OCH_3, NCH*H*), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 0.91 (s, 9H, 3xCH_3), 0.20 (s, 3H, CH_3), 0.03 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	152.8 (C Ar), 144.8 (C Ar), 119.0 (CN), 114.1 (2xCH Ar), 114.1 (2xCH Ar), 71.2 (CH), 70.3 (CH), 63.0 (CH), 59.3 (NCH_2), 58.1 (C), 57.8 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 25.6 (2xCH_3), 18.2 (CH_3), -5.2 ($SiCH_3$), -5.5 ($SiCH_3$).
IR ($CHCl_3$)	2932, 771 (Si–C).
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{19}H_{30}N_2O_3Si$: 362.2026; Experimental: 362.2033.

Bis-azetidina (+)-54a



A partir de 50 mg (0.12 mmol) de (+)-**50a** se obtuvieron 38 mg (82%) del compuesto (+)-**54a** como un sólido blanco por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1 +1% Et_3N).

P.f.: 129–131 ºC

$[\alpha]_D$ = + 173.9 (*c* 1.4, $CHCl_3$).

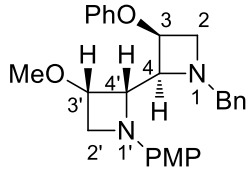
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 6.63 (m, 8H, PMP), 4.60 (m, 2H, H3), 4.23 (m, 2H, H4), 4.12 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 2H, NCH_2), 3.82 (dd, *J* = 8.9, 6.7 Hz, 2H, NCH_2), 3.68 (s, 6H, 2xOCH_3), 3.36 (s, 6H, 2xOCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 152.2 (C Ar), 146.0 (C Ar), 114.2 (2xCH Ar), 114.0 (2xCH Ar), 73.2 (CH), 70.2 (CH), 59.6 (NCH_2), 57.0 (OCH_3), 55.5 (OCH_3).

IR ($CHCl_3$): 2930, 1510, 1239.

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{22}H_{28}N_2O_4$: 384.2049; Experimental: 384.2057.

Bis-azetidina (+)-54b



A partir de 50 mg (0.11 mmol) de (+)-**50b** se obtuvieron 29 mg (62%) del compuesto (+)-**54b** como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1 +1% Et_3N).

$[\alpha]_D$ = + 64.7 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

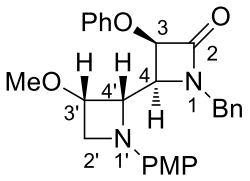
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.26 (m, 7H, Ph), 6.94 (m, 3H, Ph), 6.82 (m, 4H, PMP), 4.95 (dt, *J* = 7.4, 6.0 Hz, 1H, H3), 4.73 (dd, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 1H, NC*H*H), 4.17 (dd, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 1H, NCH*H*), 4.04 (m, 2H, H3', H4), 3.94 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, NC*H*H), 3.82 (m, 1H, H4'), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NC*H*H), 3.35 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, NCH*H*), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.22 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H, NCH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 157.6 (C Ar), 152.4 (C Ar), 146.4 (C Ar), 138.1 (C Ar), 129.4 (2xCH Ar), 128.6 (2xCH Ar), 128.2 (2xCH Ar), 126.8 (CH Ar), 120.8 (CH Ar), 114.8 (2xCH Ar), 114.3 (2xCH Ar), 114.2 (2xCH Ar), 72.8 (CH), 70.1 (CH), 68.9 (CH), 68.8 (CH), 62.5 (NCH_2), 59.6 (NCH_2), 58.1 (NCH_2), 56.8 (OCH_3), 55.8 (OCH_3).

IR ($CHCl_3$) 2930, 1506, 1237, 1044.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{27}H_{30}N_2O_3$: 430.2256; Experimental: 430.2273.

Mono-azetidina (+)-55



A partir de 50 mg (0.11 mmol) de (+)-**50b** se obtuvieron dos fracciones por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1 +1% Et_3N). La fracción menos polar corresponde al compuesto (+)-**54b**, 5 mg (10%) como un aceite incoloro. La fracción más polar corresponde al compuesto (+)-**55**, 15 mg (30%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = + 44.9 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.28 (m, 7H, Ph), 7.08 (m, 2H, Ph), 7.01 (m, 1H, Ph), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H3), 4.82 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, NC*H*H), 4.59 (dd, *J* = 9.2, 7.4 Hz, 1H, H3'), 4.43 (dd, *J* = 9.4, 4.9 Hz, 1H, H4), 4.09 (dd, *J* = 8.6, 3.6 Hz, 1H, NC*H*H), 4.01 (m, 1H, NCH*H*), 3.83 (dd, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H, H4'), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, NCH*H*), 3.16 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 166.7 (NC=O), 157.4 (C Ar), 152.7 (C Ar), 145.2 (C Ar), 135.4 (C Ar), 129.5 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 122.2 (CH Ar), 115.6 (CH Ar), 114.7 (CH Ar), 113.7 (CH Ar), 80.1 (CH), 71.5 (CH), 66.8 (CH), 61.0 (NCH_2), 56.9 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 55.2 (CH), 45.7 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 2932, 1758 (C=O), 1505, 1237.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{27}H_{28}N_2O_4$: 444.2049; Experimental: 444.2061.

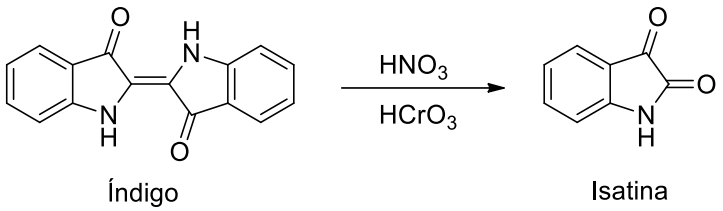
CAPÍTULO V

REACCIONES DE EXPANSIÓN DE ANILLO EN ISATINAS Y DERIVADOS

V.1. ANTECEDENTES

V.1.1. Importancia de las isatinas

La isatina, cuya estructura consiste en un núcleo de indol con dos grupos carbonílicos, un grupo cetona y otro amida,[121] fue obtenida por primera vez por Erdman[122] y Laurent[123] en 1840 como producto de oxidación en la reacción del índigo con los ácidos nítrico y crómico (Esquema V.1).



Esquema V.1

La importancia de esta estructura y sus derivados ha sido ampliamente estudiada a lo largo de los años, ya que las isatinas se encuentran presentes en una gran variedad de productos naturales.[124]

Tanto las isatinas como los oxindoles presentan importantes propiedades biológicas como analgésicos, anticancerígenos, antivirales y anti-inflamatorios, entre otros.[125] Algunos ejemplos de oxindoles con una interesante actividad farmacológica se muestran en la Figura V.1.

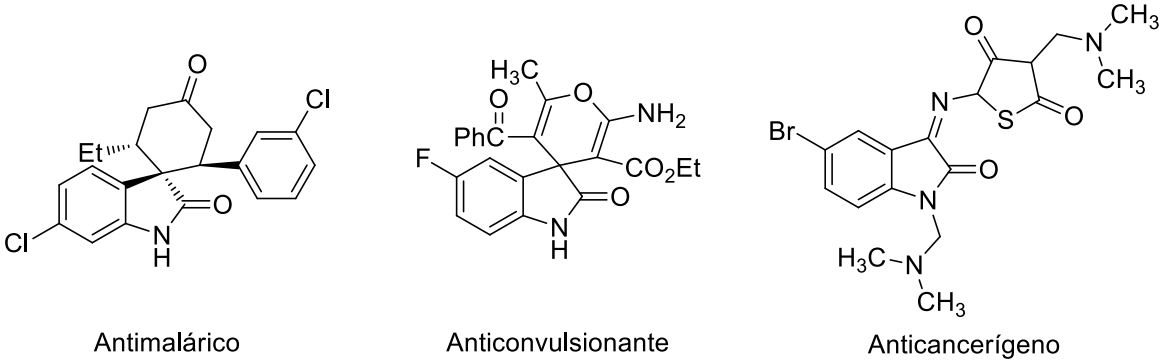


Figura V.1

---

121 La estructura de la isatina fue propuesta por Kekule en 1869: A. Kekule, *Chem. Ber.* **1869**, *2*, 748.

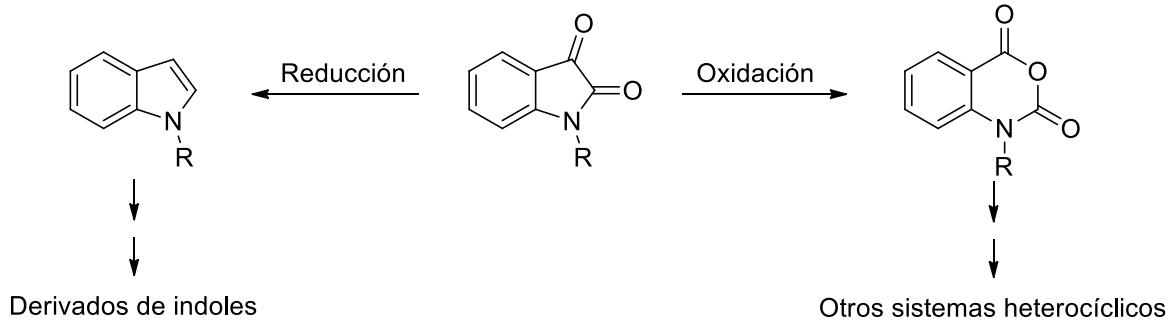
122 O. L. Erdman, *Journal für Praktische Chemie*, **1840**, *19*, 321.

123 A. Laurent, *Ann Chim Phy*, **1840**, *3*, 393.

124 G. S Singh, Z. Y. Desta, en *Chemistry and Pharmacology of Naturally Occurring Bioactive Compounds*, G. Brahmachari, Ed. CRC Press Boca Raton, **2013**, 73-115.

125 (a) G. Mathur, S. Nain, *Med. Chem.* **2014**, *4*, 417; (b) V. Raj, *Int. J. Curr. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 1; (c) M. Pal, N. K. Sharma, J. K. K. Priyanka, K. K. Jha, *J. Adv. Sci. Res.* **2011**, *2*, 35.

Con el objetivo de obtener productos con potencial actividad para el tratamiento de diferentes enfermedades, se han llevado a cabo numerosas reacciones utilizando las isatinas como sustratos de reacción.[126] Algunas de estas reacciones consisten en la adición electrófila al átomo de nitrógeno de la isatina[127] o en la sustitución electrófila aromática en el anillo de benceno.[128] Además, este tipo de sustratos también pueden dar lugar a reacciones de reducción parcial o total para la obtención de indoles o derivados,[129] así como a reacciones de oxidación en el anillo heterocíclico (Esquema V.2).[130]



Esquema V.2

Sin embargo, la reactividad más importante de estos productos se debe a que son susceptibles de sufrir reacciones de adición nucleófila en las posiciones C3 y/o C2 del núcleo lactámico. La adición nucleófila en el carbono C3 puede ir acompañada de un proceso de ciclación,[131] de expansión de anillo,[132] o por una reacción de espirociclación en dicha posición (Esquema V.3).[131] Por otro lado, las reacciones de adición nucleófila en la posición C2, que conducen a la apertura del anillo heterocíclico, son menos frecuentes, aunque a veces tienen lugar (Esquema V.3). La quimioselectividad de la adición nucleófila al núcleo de la isatina depende tanto de la naturaleza del nucleófilo como de la naturaleza de los sustituyentes unidos al núcleo de isatina, y especialmente, de aquellos sustituyentes unidos al átomo de nitrógeno.

---

126 (a) Y. Liu, H. Wang, J. Wan, *Asian J. Org. Chem*, **2013**, *2*, 374; (b) S. Mohammadi, R. Heiran, R. P. Herrera, E. Marqués-López, *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 2131.

127 M. S. Shmidt, A. M. Reverdito, L. Kremenchuzky, I. A. Perillo, M. M. Blanco, *Molecules*, **2008**, *13*, 831.

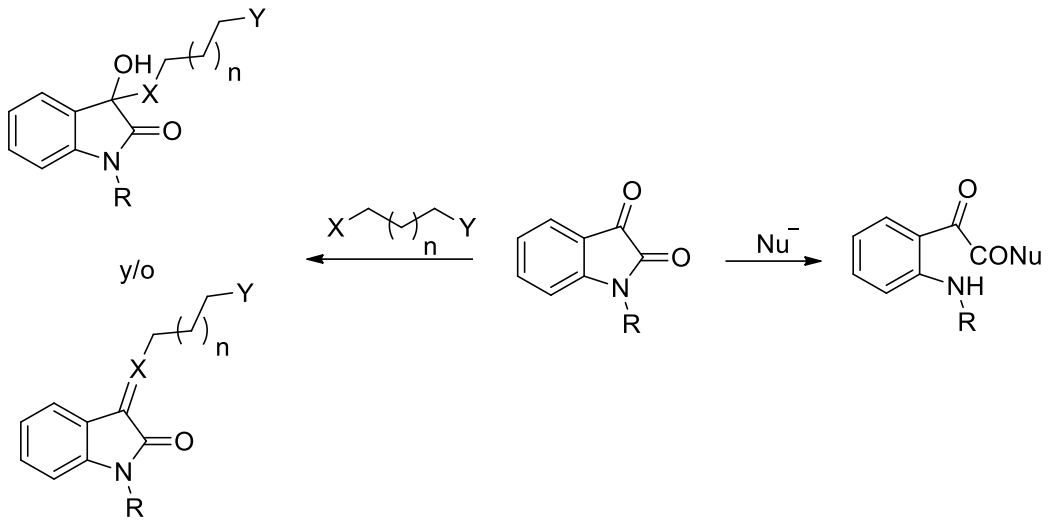
128 G. K. Jnaneswara, V. H. Deshpande, *J. Chem. Res.***1999**, 632.

129 (a) X. Dou, W. Yao, S. Wen, Y. Lu, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 9469; (b) N. Kise, K. Sasaki, T. Sakurai, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 9668; (c) S. H. Cao, X. C. Zhang, Y. Wei, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem*. **2011**, 2668.

130 T. V. Moskovkina, M. V. Denisenko, A. I. Kalinovskii, V. A. Stonik, *Russ. J. Org. Chem.*, **2013**, *49*, 1740.

131 G. S. Singh, Z. Y. Desta, Chem. Rev, **2012**, *112*, 6104.

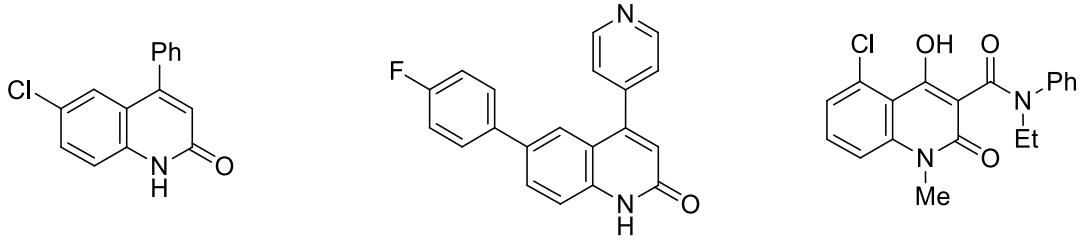
132 R. Paterna, V. André, M. T. Duarte, L. F. Veiros, N. R. Candeias, P. M. P. Gois *Eur. J. Org. Chem*. **2013**, 6280.



Esquema V.3

V.1.2. Reacciones de expansión de anillo en isatinas

Las reacciones de expansión de anillo son un método comúnmente utilizado para acceder a sistemas cíclicos de mayor tamaño. En el caso de las isatinas, esta reacción de expansión de anillo es muy importante ya que nos permite acceder a derivados de quinolin-2-onas que presentan interesantes propiedades farmacológicas como antibióticos, anticancerígenos, y antivirales, entre otros (Figura V.2).[133]



Inhibidor del virus de la hepatitis B | Anticancerígeno | Inmunomodulador

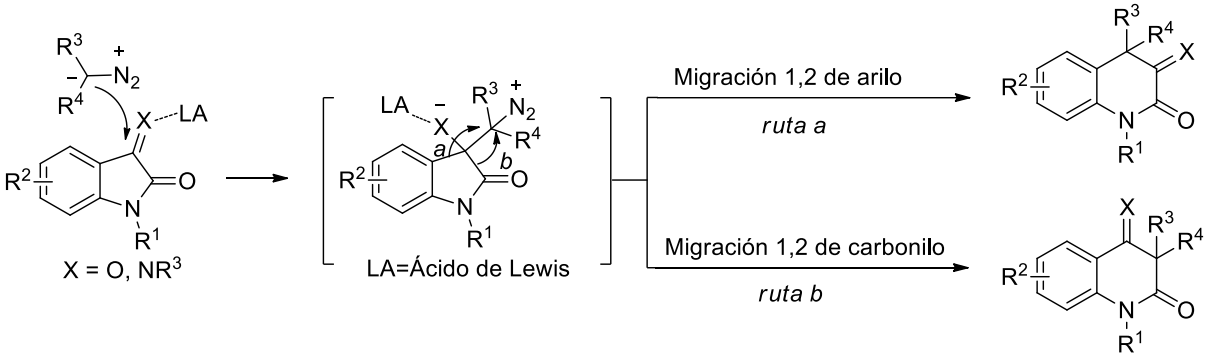
Figura V.2

133 Para comprobar la importancia de las quinolin-2-onas y derivados, veánse: (a) K. I. Nakashima, M. Oyama, T. Ito, Y. Akao, J. R. Witono, D. Darnaedi, T. Tanaka, J. Murata, M. Iinuma, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2421; (b) T. Terai, K. Kikuchi, Y. Urano, H. Kojima, T. Nagano, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2234; (c) J. H. M. Lange, J. Venhorst, M. J. P. van Dongen, J. Frankena, F. Bassissi, N. M. W. J. de Bruin, C. den Besten, S. B. A. de Beer, C. Oostenbrink, N. Markova, C. G. Kruse, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4808; (d) K. I. Nakashima, M. Oyama, T. Ito, J. R. Witono, D. Darnaedi, T. Tanaka, J. Murata, M. Iinuma, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4694; (e) M. Kawaguchi, T. Okabe, T. Terai, K. Hanaoka, H. Kojima, I. Minegishi, T. Nagano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13479; (f) K. N. King, A. J. McNeil, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3511; (g) Y. Saga, R. Motoki, S. Makino, Y. Shimizu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7905.

La reacción de expansión de anillo de cetonas cíclicas utilizando diazocompuestos es una forma clásica para ampliar el tamaño del ciclo en una unidad de carbono.[134] Estas reacciones de expansión de anillo con cetonas y diazometano fueron descubiertas a principios del siglo pasado,[135] siendo la isatina el sustrato elegido para el primer ejemplo de una reacción de expansión de anillo con diazometano en 1919.[136]

Desde entonces, se han realizado algunas mejoras como el uso de α-diazoésteres, más estables y menos reactivos que los α-diazoalcanos,[137] y la utilización de catálisis asimétrica.[138]

Existen dos vías de reacción competitivas, como son la migración 1,2 del grupo arilo y la migración 1,2 del grupo carbonilo, con lo que se nos plantean problemas regioquímicos (Esquema V.4).



Esquema V.4

Dentro de las reacciones de expansión de anillo en la isatina y sus derivados, en los últimos años se han descrito una serie de ejemplos interesantes utilizando diferentes diazoderivados como reactivos. Por ejemplo, Feng y col. ha llevado a cabo la versión asimétrica de la reacción de expansión anillo en isatinas para dar lugar de manera

134 (a) J. A. Dabrowski, D. C. Moebius, A. J. Wommack, A. F. Kornahrens, J. S. Kingsbury, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3598; (b) Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6577; (c) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, **1998**; (d) T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 1091.

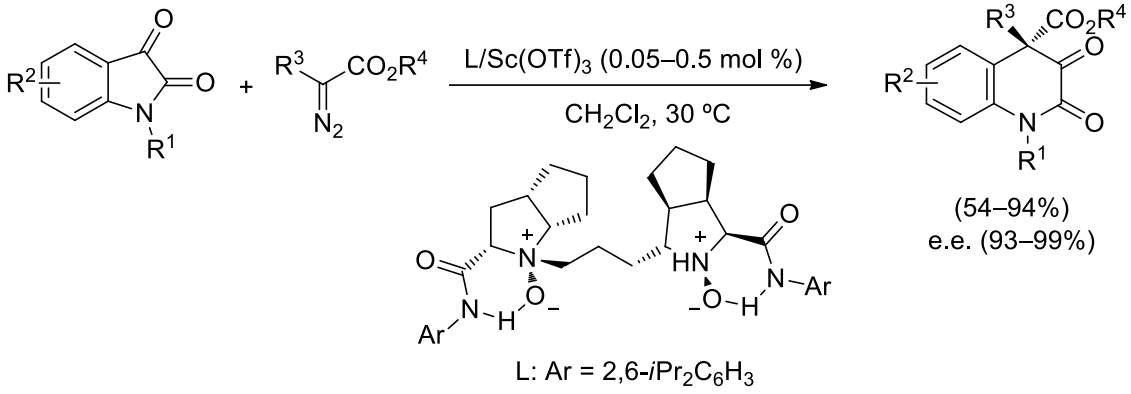
135 (a) J. J. Li en Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanism, Springer, Berlin, **2003**, 58; (b) C. D. Gutsche, *Org. React.* **1954**, *8*, 364; (c) E. Mosettig, A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 3456.

136 G. Heller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 741.

137 (a) B. Morandi, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9085; (b) T. Hashimoto, Y. Naganawa, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6810; (c) J. A. Dabrowski, D. C. Moebius, A. J. Wommack, A. F. Kornahrens, J. S. Kingsbury, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3598; (d) T. Hashimoto, Y. Naganawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6614; (e) Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 5350; (f) D. C. Moebius, J. S. Kingsbury, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 878.

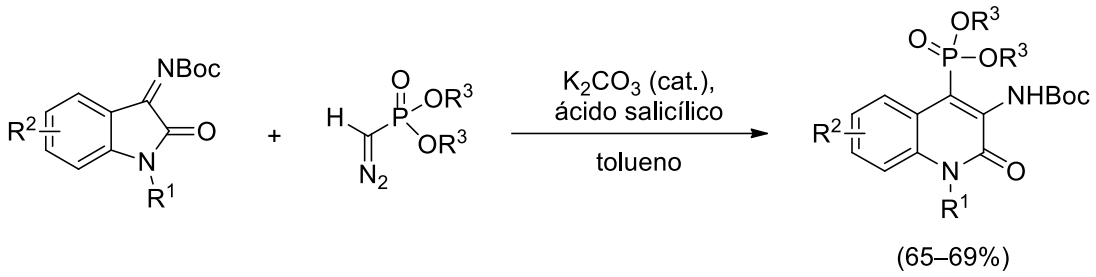
138 (a) V. L. Rendina, D. C. Moebius, J. S. Kingsbury, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2004; (b) T. Hashimoto, Y. Naganawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8834.

regioselectiva a las correspondientes quinolin-2,3-dionas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema V.5).[139]



Esquema V.5

Recientemente, Peng y col. han descrito la síntesis de 3-amino-4-dialquil fosfoquinolin-2-onas multifuncionales de manera regioselectiva y con buenos rendimientos, a partir de imino-isatinas y dialquil(diazometil)fosfonato, utilizando carbonato potásico como catalizador (Esquema V.6).[140]



Esquema V.6

Sin embargo, las reacciones de expansión de anillo en isatinas no se limitan únicamente a la utilización de diazoderivados como reactivo.[141] Por ejemplo, en nuestro grupo de investigación, hemos desarrollado una metodología de expansión de anillo utilizando reactivos bromados a partir de alenos derivados de isatinas que nos ha permitido sintetizar quinolin-2-onas con buenos rendimientos (Esquema V.7).[142]

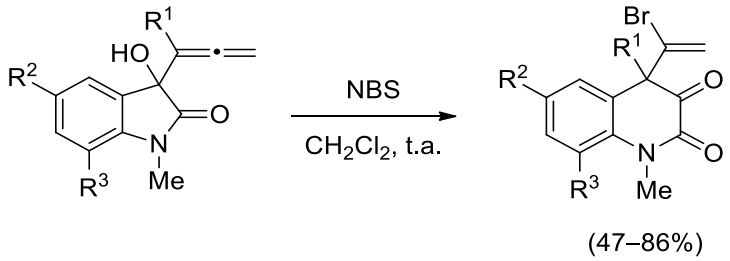
---

139 W. Li, X. Liu, X. Hao, Y. Cai, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8644.

140 X. Wen, J. Chen, Y. Peng, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3794.

141 (a) J. Bergman, C. J. Arewaang, P. H. Svensson, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9065; (b) L. Xia, Y. R. Lee, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5254.

142 B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, S. Cembellín, M. Arnó, L. R. Domingo, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11559.

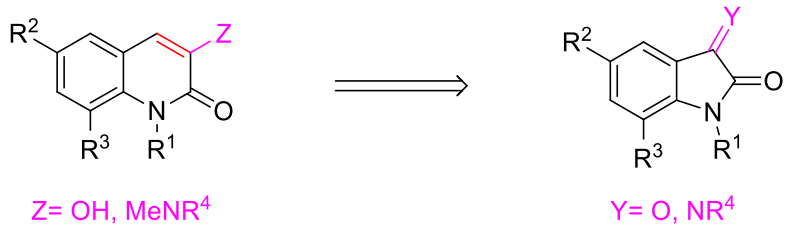


(47–86%)

Esquema V.7

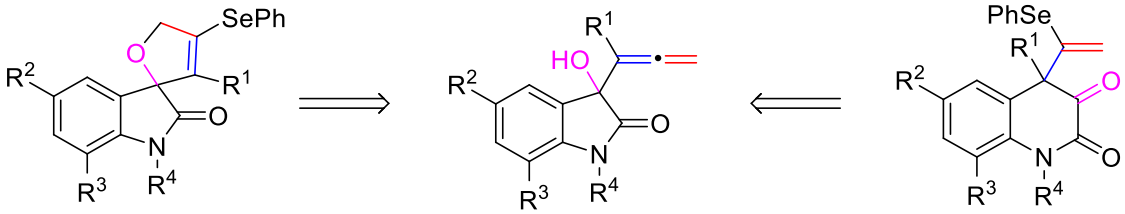
V.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este Capítulo se va a llevar a cabo un estudio de reacciones de expansión de anillo, utilizando como materiales de partida tanto isatinas como derivados de las mismas. En primer lugar, vamos a estudiar la expansión de anillo tanto en isatinas como en imino-isatinas para la síntesis de quinolin-2-onas 3-funcionalizadas por reacción con trimetilsilildiazometano (Esquema V.8).



Esquema V.8

Teniendo en cuenta el interés de la agrupación alénica, hemos utilizado como materiales de partida alenoles derivados de isatinas. El estudio de su comportamiento frente a reactivos de selenio nos ha permitido una síntesis divergente. Tanto la oxiciclación para dar lugar a selenolactamas espirocíclicas, como la expansión del anillo para obtener selenoquinolonas se pueden lograr a través de la elección de los reactivos y los sustratos adecuados (Esquema V.9).



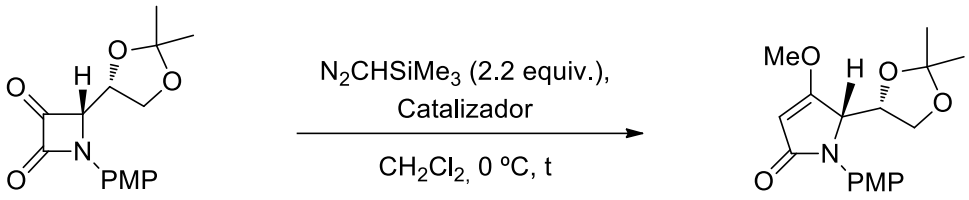
Esquema V.9

Finalmente, debido a que la estructura de isatinas y sus derivados están presentes en numerosos fármacos, decidimos evaluar la actividad biológica de algunos de los heterociclos sintetizados en este Capítulo en cuatro líneas celulares cancerígenas.

V.2.1. Reacción de expansión de anillo de isatinas e imino-isatinas catalizada por Sc(III) en presencia de trimetilsilildiazometano

Inicialmente, decidimos estudiar el comportamiento de la azetidin-2,3-diona **59a**[143] en presencia de trimetilsilildiazometano, utilizando diferentes catalizadores metálicos ($InCl_3$, $In(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $Zn(OTf)_2$ y $Cu(OTf)_2$) (Tabla V.1).

Tabla V.1 Estudio de la reacción de la azetidin-2,3-diona **59a** en presencia de trimetilsilildiazometano utilizando diferentes catalizadores



(+)-**59a** (+)-**60a**

Entrada	Catalizador (11 mol %)	t (h)	Rto. (%)[a]
1	$InCl_3$	2,5	[b]
2	$In(OTf)_3$	2	[b]
3	$Sc(OTf)_3$	3	21
4	$Zn(OTf)_2$	4	[b]
5	$Cu(OTf)_2$	4	[b]
6	–	5	[b]

[a] Rendimiento del producto aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos.
[b] Mezcla compleja de reacción.

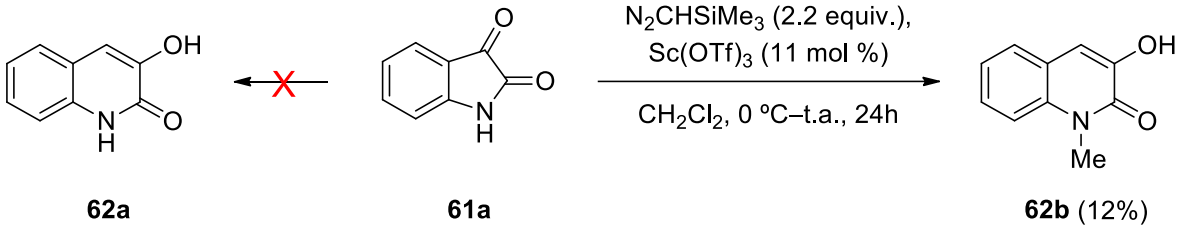
De todos los experimentos realizados, sólo la reacción de la azetidin-2,3-diona **59a** en presencia de trimetilsilildiazometano y $Sc(OTf)_3$ (11 mol %) como catalizador en diclorometano a 0 ºC, dio lugar al producto de expansión **60a** con un rendimiento del 21% (Tabla V.1, entrada 3). Afortunadamente, el ácido tetrámico [144] **60a** se obtuvo exclusivamente por ruptura selectiva del enlace C2–C3 del anillo de cuatro miembros, involucrando la migración del grupo carbonilo. El cambio de disolvente y de temperatura no

143 B. Alcaide, P. Almendros, R. Rodriguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1925.

144 El núcleo de los ácidos tetrámicos está presente en numerosos produtos naturales con una interesante actividad biológica. Para revisiones, veánse: (a) R. Schobert, A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203; (b) A. Gossauer, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **2003**, *86*, 1.

mejoró el rendimiento de la reacción. Además, la utilización de otras azetidin-2,3-dionas como materiales de partida no mejoró el rendimiento de la reacción, por tanto, decidimos cambiar los sustratos de partida.

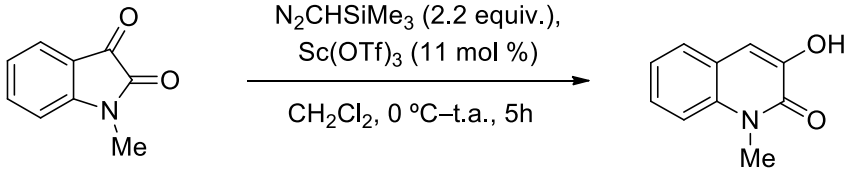
Cuando utilizamos la isatina **61a** como material de partida en las condiciones óptimas descritas anteriormente, obtuvimos una mezcla compleja de reacción donde pudimos aislar únicamente el producto **62b** con un 12% de rendimiento (Esquema V.10). El compuesto **62b** se debe formar mediante una expansión selectiva del anillo de la isatina junto con la metilación del átomo de nitrógeno.



62a **61a** **62b** (12%)

Esquema V.10

Con el fin de mejorar los resultados obtenidos, decidimos metilar el átomo de nitrógeno de la isatina. Afortunadamente, cuando llevamos a cabo la reacción de expansión de anillo de la isatina metilada **61b** en presencia de trimetilsilildiazometano, $Sc(OTf)_3$ en cantidades catalíticas y diclorometano como disolvente a 0 ºC, obtuvimos el producto **62b** con un 69 % de rendimiento (Esquema V.11).



61b **62b** (69%)

Esquema V.11

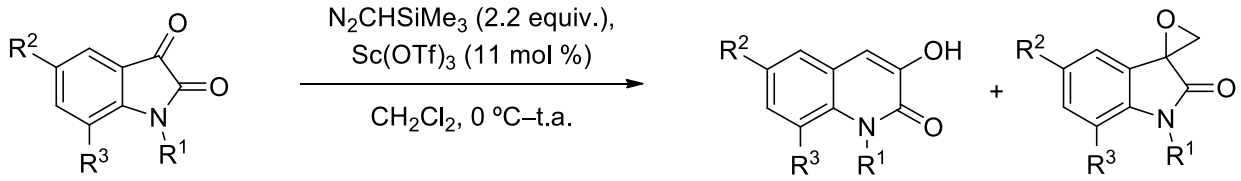
A continuación, motivados por este buen resultado, decidimos estudiar la reacción utilizando los catalizadores metálicos ensayados anteriormente para la azetidin-2,3-diona **59a**. El $Sc(OTf)_3$ resultó ser el catalizador óptimo para la obtención del compuesto **62b**. Curiosamente, pudimos comprobar que la reacción de la isatina **61b** y trimetilsilildiazometano en ausencia de catalizador también evolucionaba al producto deseado después de varios días de reacción. Este experimento contrasta con el análogo llevado a cabo para el sustrato **59a**, en el que se observó una mezcla compleja de reacción.

La expansión de anillo se ha llevado a cabo utilizando las condiciones óptimas de reacción, en diferentes isatinas *N*-sustituidas, con una variedad de sustituyentes en el anillo

aromático (Esquema V.12). Esta reacción tolera perfectamente la presencia de grupos nitro y halógenos en las diferentes posiciones del anillo aromático.

Es importante destacar que la reacción de expansión de anillo en isatinas con diazocompuestos puede dar lugar a una mezcla de diferentes regioisómeros.[145] Sin embargo, las 3-hidroxiquinolin-2-onas **62** se obtuvieron como únicos isómeros como resultado de la migración 1,2 del grupo arilo.

La reacción de las isatinas **61f–h** sustituidas por un halógeno en la posición C5, dio lugar a los compuestos esperados **62f–h** junto con los oxiranos espirocíclicos[146] **63f–h** como productos secundarios. Estos compuestos son el resultado de la inserción del grupo metileno en la funcionalidad cetona de los compuestos **61f–h**.



61c R^1 = Ph, R^2 = H, R^3 = H, 3.5h	**62c** (50%)	
61d R^1 = Me, R^2 = NO_2, R^3 = H, 24h	**62d** (60%)	
61e R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Cl, 2.5h	**62e** (56%)	
61f R^1 = Me, R^2 = Cl, R^3 = H, 3h	**62f** (63%)	**63f** (14%)
61g R^1 = Me, R^2 = Br, R^3 = H, 5h	**62g** (54%)	**63g** (15%)
61h R^1 = Me, R^2 = F, R^3 = H, 2h	**62h** (42%)	**63h** (12%)

Esquema V.12

La obtención de estos compuestos minoritarios nos hizo pensar que podrían tratarse de unos intermedios de reacción. Para comprobar esta premisa, hicimos reaccionar los oxiranos espirocíclicos obtenidos **63** en presencia de trimetilsilildiazometano y $Sc(OTf)_3$ en diclorometano a temperatura ambiente. Sin embargo, la reacción no tuvo lugar. Los materiales de partida se recuperaron inalterados, indicando que dichos compuestos no eran los intermedios de reacción.

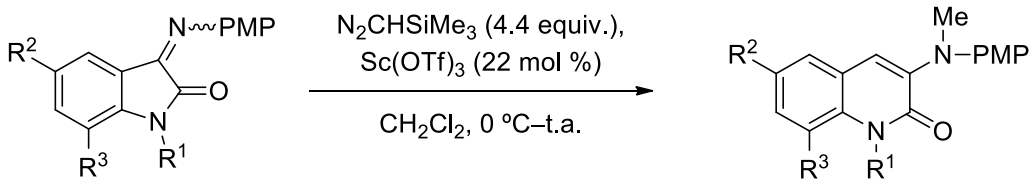
Una vez sintetizadas las 3-hidroxiquinolin-2-onas **62**, decidimos ampliar el estudio de la reacción con el objetivo de poder sintetizar 3-aminoquinolin-2-onas. Estos sustratos, que pertenecen a una subfamilia de las quinolin-2-onas, presentan importantes propiedades

145 (a) A. Gioiello, F. Venturoni, M. Marinozzi, B. Natalini, R. Pellicciari, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7431; (b) A. Gioiello, F. Venturoni, B. Natalini, R. Pellicciari, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3520.

146 Para síntesis recientes de oxiranos espirocíclicos en índoles, ver: (a) C. Palumbo, G. Mazzeo, A. Mazziotta, A. Gambacorta, M. A. Loreto, A. Migliorini, S. Superchi, D. Tofani, T. Gasperi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6248; (b) M. S. Shmidt, I. A. Perillo, M. González, M. M. Blanco, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2514.

farmacológicas.[147] Sin embargo, existen muy pocos métodos de síntesis de estos sustratos en la bibliografía. Por tanto, el desarrollo de un método general y directo para la síntesis de estos productos sería un avance de gran importancia tanto para la Química Orgánica como para la Química Médica.

Con esta idea, aplicamos nuestro método de expansión de anillo a las imino-isatinas **64**,[148] que se prepararon como mezclas de isómeros *E/Z* por reacción de las isatinas con *p*-anisidina, adoptando la metodología ya descrita en la bibliografía.[149] La reacción de las imino-isatinas **64** en presencia de trimetilsilildiazometano y cantidades catalíticas de $Sc(OTf)_3$ en diclorometano a temperatura ambiente, dio lugar a las 3-aminoquinolin-2-onas **65** deseadas de manera regioselectiva y con rendimientos moderados (41−60%) (Esquema V.13). Así mismo, la reacción tuvo lugar con metilación concurrente en el átomo de nitrógeno.



64a R^1 = Bn, R^2 = H, R^3 = H, 4d — **65a** (58%)
64b R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, 3d — **65b** (41%)
64c R^1 = Ph, R^2 = H, R^3 = H, 2d — **65c** (54%)
64d R^1 = Me, R^2 = NO_2, R^3 = H, 7d — **65d** (60%)
64e R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Cl, 1d — **65e** (41%)
64f R^1 = Me, R^2 = Cl, R^3 = H, 7d — **65f** (48%)
64g R^1 = Me, R^2 = Br, R^3 = H, 3d — **65g** (50%)
64h R^1 = Me, R^2 = F, R^3 = H, 3d — **65h** (47%)

Esquema V.13

Al igual que en el caso anterior, esta reacción tolera la presencia de diferentes sustituyentes en el átomo de nitrógeno y en el anillo aromático. Sin embargo, la utilización de hidrazonas derivadas de las isatina como materiales de partida, dio lugar a una mezcla compleja de reacción.

Afortunadamente, a diferencia de lo que ocurre con las isatinas **61f–h**, la quimioselectividad del proceso es total cuando se utilizan como materiales de partida las 5-

147 (a) G. C. Muscia, M. Bollini, A. M. Bruno, S. E. Asis, *J. Chil. Chem. Soc.* **2006**, *51*, 859; (b) K. H. Raitio, J. R. Savinainen, J. Vepsäläinen, J. T. Laitinen, A. Poso, T. Järvinen, T. Nevalainen, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2022; (c) P. Hewawasam, W. Fan, J. Knipe, S. L. Moon, V. C. G. Boissard, K. Gribkoff, J. E. Starret, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1779.

148 Las imino-isatinas **64** se obtuvieron como mezcla de isómeros *E:Z* (80:20–70:30)

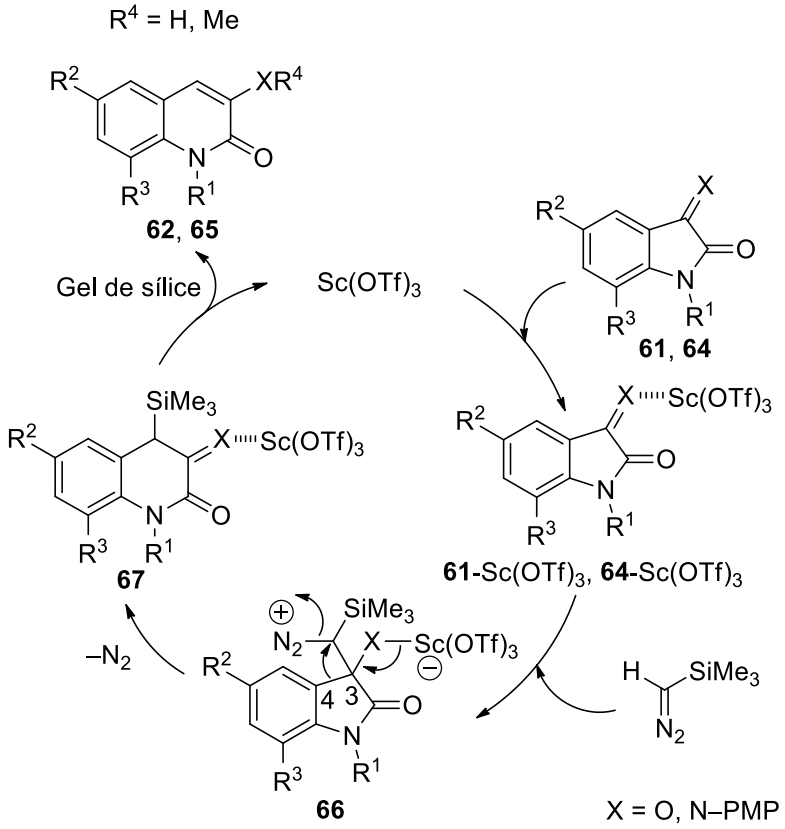
149 C. Sun, X. Lin, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3159.

halo-iminas **64f–h**, obteniéndose los aductos **65f–h** como únicos productos de reacción. Este hecho indica que la naturaleza electrónica en el doble enlace del carbono C3 del heterociclo influye en el proceso de expansión del anillo, ya que la presencia del grupo imina dirige la reacción hacia la formación exclusiva del anillo de quinolin-2-ona.

Sin embargo, a diferencia de la reacción de las isatinas, esta transformación necesita más tiempo y cantidad de trimetilsilildiazometano (4.4 equiv.) y Sc(OTf) (22 mol %) para que tenga lugar. Además, la reacción de las imino-isatinas **64** para dar lugar a las 3-aminoquinolin-2-onas **65** no tiene lugar en ausencia del catalizador de escandio(III).

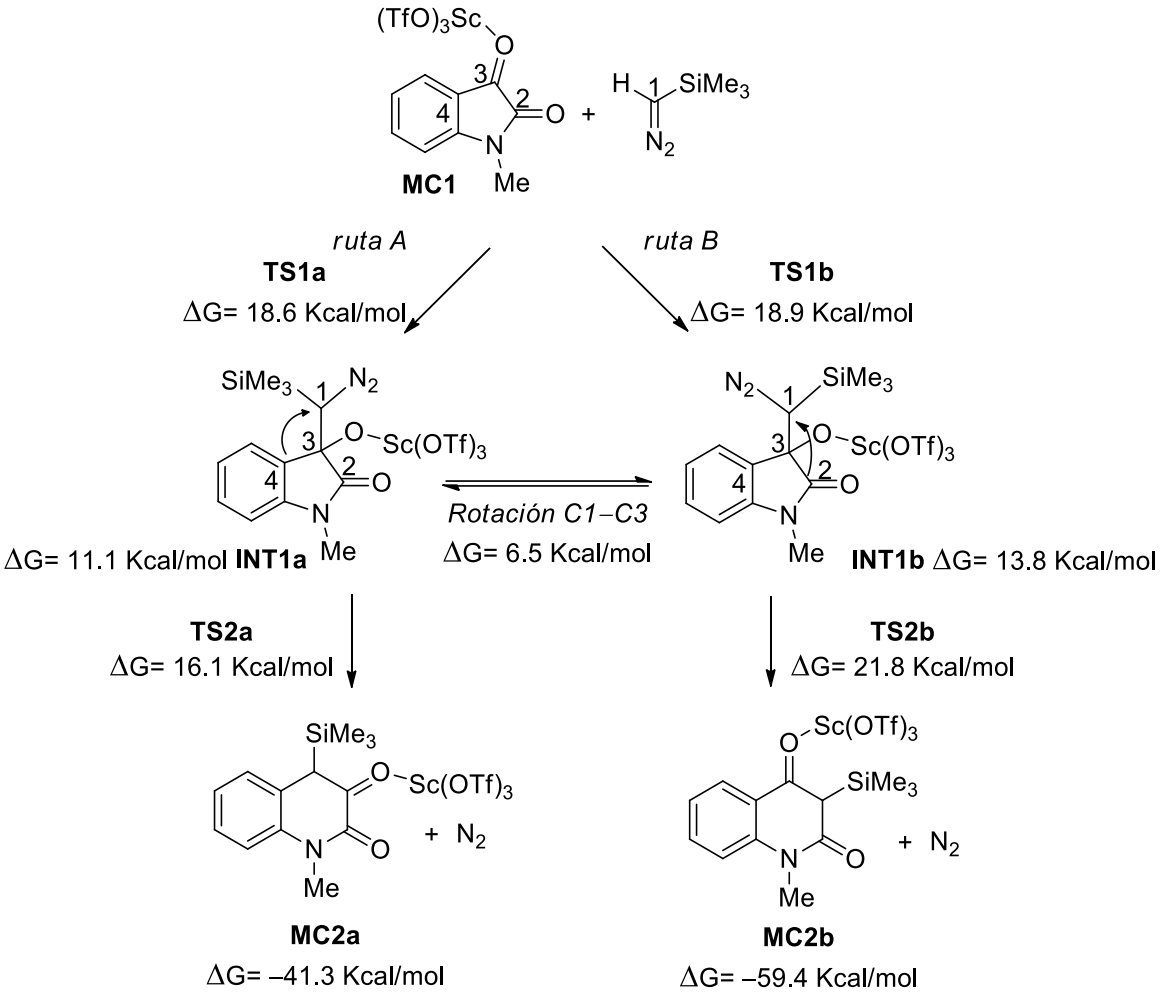
Los moderados rendimientos obtenidos para los compuestos **62** y **65** se puede justificar debido a la descomposición parcial de los productos observada durante la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice.

Un posible mecanismo de reacción que explicaría la síntesis de las quinolin-2-onas 3-sustituidas **62** y **65** implicaría la coordinación del ácido de Lewis ($Sc(OTf)_3$) al enlace C=X, aumentando la electrofilia del mismo (Esquema V.14). A continuación, se produciría el ataque nucleófilo del trimetilsilildiazometano para formar el intermedio **66** creando un enlace C–C. Finalmente, la ruptura del enlace C3–C4 del intermedio **66** provocaría la expansión de anillo por migración 1,2 del grupo arilo para dar lugar al intermedio **67** con pérdida de una molécula de nitrógeno. Los productos finales **62** y **65** se obtendrían por desililación del intermedio **67** en la cromatografía en gel de sílice.



Esquema V.14

Con el fin de obtener más información sobre el mecanismo de esta reacción se han llevado a cabo cálculos teóricos DFT aplicando una base de cálculo B3LYP/6-31G**. La reacción entre el complejo $Sc(OTf)_3$-isatina **MC1** y el trimetilsilildiazometano en diclorometano se ha utilizado como modelo para simplificar las energías relativas asociadas a otras posibles vías competitivas de reacción (Esquema V.15).



Esquema V.15

El curso de reacción comenzaría con la activación electrófila del grupo carbonilo, presente en el carbono C3 de la isatina, por coordinación con el ácido de Lewis $Sc(OTf)_3$. A continuación, se produciría la adición nucleófila del trimetilsilildiazometano al grupo carbonilo activado. Esta adición podría tener lugar a través de dos rutas de reacción, *ruta A* y *ruta B.* Ambas rutas transcurrirían a través de los estados de transición **TS1a** y **TS1b** con unas energías de activación pequeñas y muy similares. Por lo tanto, en esta primera etapa de reacción, la regioselectividad del proceso sería nula, obteniéndose una mezcla equimolar de los intermedios **INT1a** y **INT1b**. Además, estos intermedios podrían convertirse uno en el otro a través de la rotación del enlace C1–C3.

Finalmente, la expansión de anillo daría lugar de manera exergónica a los productos finales **MC2a** y **MC2b** junto con la pérdida de N_2. Aunque el producto final **MC2b** es más estable que el compuesto **MC2a**, el camino que da lugar a este producto transcurre a través de un estado de transición **TS2a** de menor energía. Por tanto, la regioselectividad del

proceso está controlada por la segunda etapa de reacción, predominando el control cinético frente al control termodinámico.

La expansión de anillo junto con la extrusión de nitrógeno transcurre a través de dos etapas en un único paso de reacción. Debido a que la distancia de enlace N–C1 es mayor que la distancia C–C necesaria para la expansión de anillo en el estado de transición, la extrusión de nitrógeno ocurre en primer lugar (Figura V.3).

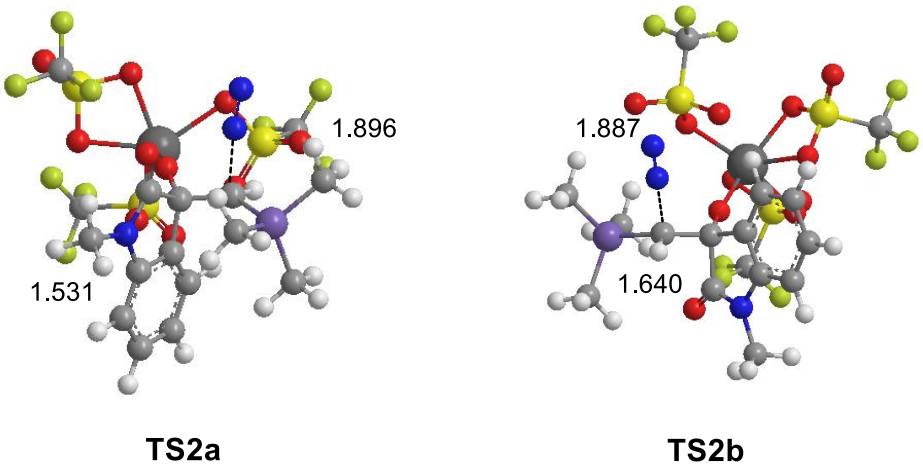
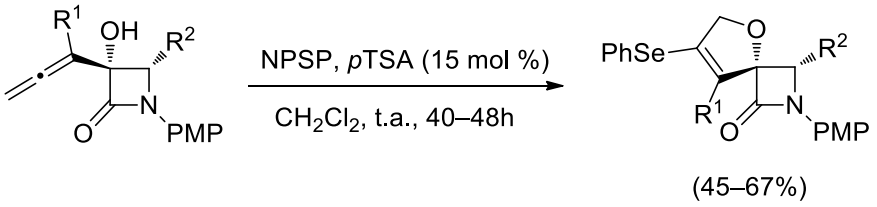


Figura V.3

V.2.2. Reacción de expansión de anillo frente a oxiciclación en alenos derivados de isatinas en presencia de reactivos de selenio

En la segunda parte de este Capítulo, se utilizarán alenoles derivados de isatinas como materiales de partida para estudiar reacciones de expansión de anillo. En nuestro grupo de investigación hemos observado que estos sustratos son susceptibles de experimentar reacciones de expansión de anillo en presencia de reactivos bromados.[142] Por otro lado, también hemos observado que los alenos derivados de las azetidin-2,3-dionas en presencia de NPSP y *p*TSA (15 mol %), experimentan una reacción de selenociclación para dar β-lactamas espirocíclicas con rendimientos moderados (Esquema V.16).[150]



Esquema V.16

150 B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, M. R. Torres, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 621.

Por tanto, teniendo en cuenta la actividad biológica de los selenoderivados,[151] decidimos estudiar el comportamiento de los alenoles derivados de las isatinas en presencia de reactivos electrófilos de selenio.

En primer lugar, se sintetizaron los alenoles derivados de isatinas **68a–e**[142] en condiciones de tipo Barbier, utilizando indio como promotor metálico en un medio acuoso, a través de una reacción de aleninación, tal y como se ha descrito previamente para los sustratos **5** (véase Apartado II.2.1 de la presente Tesis Doctoral).

Una vez obtenidos los materiales de partida, decidimos estudiar el comportamiento de estos sustratos en presencia de diferentes reactivos electrófilos de selenio. La reacción del alenol **68a** con PhSeBr dio lugar al seleno-oxindol espirocíclico[152] **69a** con buen rendimiento (Tabla V.2, entrada 1). El mismo resultado se observó cuando la reacción se llevó a cabo utilizando una combinación de PhSeSePh/DIB, así como NPSS/*p*TSA, obteniendo el compuesto **69a** con buenos rendimientos en ambos caso (Tabla V.2, entradas 2 y 3). Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción del alenol **68a** en presencia de NPSP y cantidades catalíticas de *p*TSA en diclorometano a temperatura ambiente se aisló la quinolin-2,3-diona **70a** como producto mayoritario, junto a la quinolin-2,4-diona **71a** y el espirociclo **69a** como productos minoritarios. (Tabla V.2, entrada 4). Por otro lado, la reacción de alenol **68a** con NPSP en ausencia del ácido de Bronsted (*p*TSA) como aditivo dio lugar a los productos **69a**, **70a** y **71a**, pero con un rendimiento ligeramente inferior a cuando este aditivo está presente. (Tabla V.2, entrada 5). Con el fin de optimizar las condiciones de reacción utilizamos diferentes disolventes como acetonitrilo, THF o 1,4-dioxano, sin embargo, no se observó una mejora en el rendimiento.

Por otro lado, cuando se llevó a cabo la reacción del alenol **68a** en presencia de NPSP y cantidades catalíticas de *p*TSA en 1,2-dicloroetano a 110 ºC en tubo cerrado, se observó un cambio en la quimioselectividad del proceso, obteniéndose el producto **69a** de forma mayoritaria (Tabla V.2, entrada 6). Este hecho indica que el producto de control termodinámico es el espirociclo **69a** mientras que la quinolin-2,3-diona **70a** es el producto de control cinético. Finalmente, la disminución de la temperatura de reacción a −15 ºC no mejoró los resultados obtenidos, ya que aumentó el tiempo de reaccción (240h)

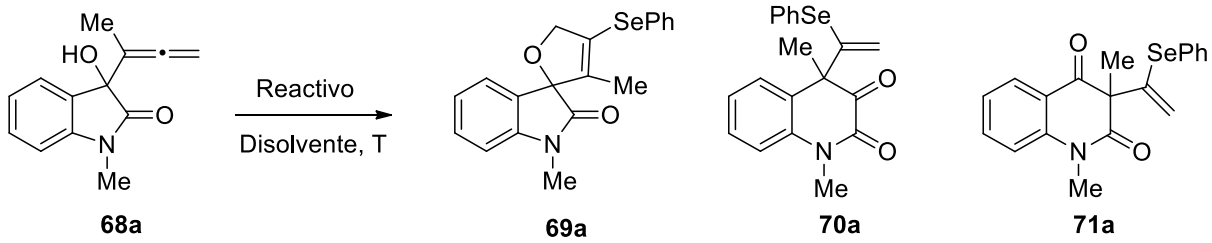
---

151 Para la potencial actividad biológica y farmacéutica de los compuestos orgánicos con selenio, véanse: (a) R. Eskandari, K. Jones, D. R. Rose, B. M.; Pinto, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9134; (b) E. A. Wilhelm, C. R. Jesse, C. F. Bortoletto, C. W. Nogueira, L. Savegnago, *Pharmacol., Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419; (c) K. P. Bhabak, G. Mugesh, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4594.

152 Para la importancia de los espiro-oxindoles en el descubrimiento de fármacos, véase: J. J. Badillo, N. V. Hanhan, A. K. Franz, *Curr. Opin. Drug. Disc.* **2010**, *13*, 758.

obteniéndose prácticamente una mezcla equimolecular de los productos **69a** y **70a** como productos mayoritarios, junto al compuesto **71a** de manera minoritaria (Tabla V.2, entrada 7).

Tabla V.2 Reacción del alenol **68a** en presencia de varios reactivos de selenio y diferentes condiciones de reacción



68a **69a** **70a** **71a**

Ent.	Reactivo	Aditivo (mol %)	Disolvente	T (ºC)	t (h)	Rto. (%)[a] 69a/70a/71a
1	PhSeBr	–	CH_2Cl_2	20	1	71/0/0
2	$(PhSe)_2$	DIB	DCE	40	72	60/0/0
3	NPSS	*p*TSA (15)	CH_2Cl_2	20	96	70/0/0
4	NPSP	*p*TSA (15)	CH_2Cl_2	20	24	26/56/17
5	NPSP	–	CH_2Cl_2	20	24	18/47/14
6	NPSP	*p*TSA (15)	DCE	110	5	80/2/13
7	NPSP	*p*TSA (15)	CH_2Cl_2	–15	240	43/40/12

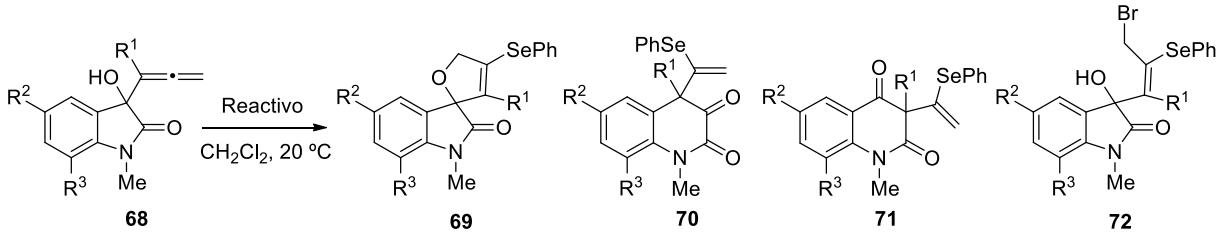
[a] Rendimiento de producto aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos. DIB = Diacetoxiyodobenceno

Con los resultados obtenidos anteriormente, decidimos ampliar el estudio del control de la quimioselectividad utilizando otros alenoles derivados de isatinas **68** (Tabla V.3). Así, la reacción de dos alenoles **68b** y **68c**, con un sustituyente aromático en la agrupación alénica, en las condiciones óptimas para la reacción de expansión de anillo (NPSP, *p*TSA (15 mol %), CH_2Cl_2, 20 ºC), dieron lugar a los productos **70b** y **70c** como únicos regioisómeros (Tabla V.3, entradas 1 y 3). Sin embargo, cuando se utilizaron como materiales de partida las cloroindolinonas **68d** y **68e** en presencia de NPSP la quimioselectividad del proceso cambió (Tabla V.3, entradas 4 y 6). Sorprendentemente, el alenol **68d** dio lugar al seleno-oxindol **69d** como único producto de reacción (Tabla V.3, entrada 4), mientras que con el sustrato **68e** se obtuvo una mezcla de productos, siendo mayoritario el producto **69e** (Tabla V.3, entrada 6). Este cambio en la quimioselectividad de

la reacción pone de manifiesto que la presencia de un átomo de cloro en el anillo aromático de la isatina provoca un efecto desactivante disminuyendo o evitando la migración del grupo arilo hacia la formación del producto de expansión de anillo, favoreciendo el producto de la reacción de espirociclación.

Por otro lado, cuando se utilizaron las condiciones óptimas para la reacción de selenocicloeterificación (PhSeBr, CH_2Cl_2, 20 ºC), los resultados obtenidos no fueron los deseados. La reacción del alenol **68b** con PhSeBr dio lugar al compuesto **72b** como único producto de reacción, a través de una adición 1,2 a la agrupación alénica (Tabla V.3, entrada 2). Así mismo, cuando se utilizaron las cloroindolinonas **68d** y **68e** en las condiciones anteriores, se obtuvo una mezcla, de los productos **69** y **72**, inseparable por cromatografía en gel de sílice (Tabla V.3, entradas 5 y 7).

Tabla V.3 Estudio de la reacción de selenocicloeterificación frente a la reacción de expansión de anillo para diferentes alenoles derivados de isatinas



Ent.	Reactivo	Aditivo (mol %)	t (h)	R^1, R^2, R^3	Producto	Rto. (%)[a] 69/70/71/72
1	NPSP	*p*TSA (15)	24	Ph, H, H	**70b**	0/79/0/0
2	PhSeBr	–	1	Ph, H, H	**72b**	0/0/0/56
3	NPSP	*p*TSA (15)	24	PMP, H, H	**70c**	0/65/0/0
4	NPSP	*p*TSA (15)	1	Me, Cl, H	**69d**	44/0/0/0
5	PhSeBr	–	1	Me, Cl, H	**69d/72d**	55/0/0/9 [b]
6	NPSP	*p*TSA (15)	72	Me, H, Cl	**69e/70e/71e**	25/10/5/0
7	PhSeBr	–	0.5	Me, H, Cl	**69e/72e**	43/0/0/19 [b]

[a] Rendimiento de producto aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos. [b] Los compuestos **69d/72d** y **69e/72e** (entradas 5 y 7) se obtuvieron como una mezcla inseparable por cromatografía flash en gel de sílice.

La estructura de los productos **70** y **72** se confirmó por difracción de rayos X de monocristal en estado sólido de los compuestos **70a** y **72b** respectivamente (Figura V.4).

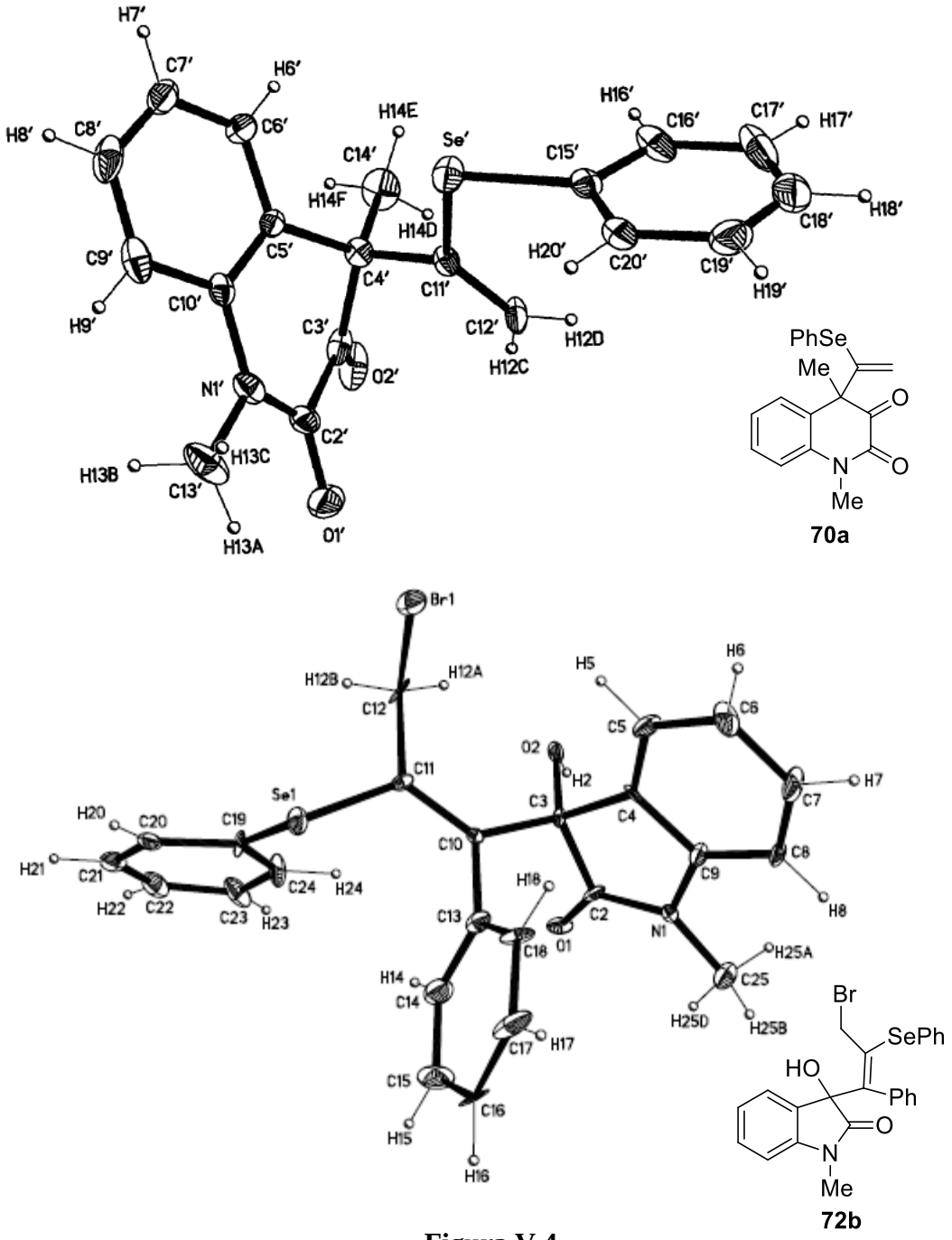
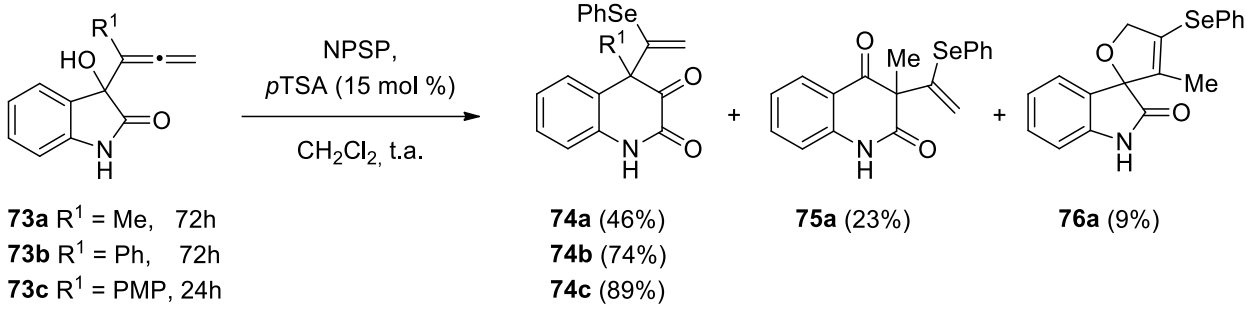


Figura V.4

La formación de los productos **69** y **72** tendrían un origen común. El catión $PhSe^+$ se adicionaría al átomo de carbono central sp del aleno para dar lugar a un carbocatión sp^2. A continuación, en función de la naturaleza del reactivo de selenio, se produciría la oxiciclación intramolecular para dar lugar a los productos **69** (NPSP como reactivo) o el ataque intermolecular del anión bromuro para formar **72** (PhSeBr como reactivo).

Una vez estudiada la quimioselectividad de la reacción en función de las condiciones de reacción utilizadas, decidimos aplicar las condiciones óptimas para la reacción de

expansión de anillo en alenil *NH*-oxindoles **73** (Esquema V.17). Cuando utilizamos el alenol **73a** en presencia de NPSP y cantidades catalíticas de *p*TSA en diclorometano a temperatura ambiente, se obtuvo la quinolin-2,3-diona **74a** como producto mayoritario. Sin embargo, esta reacción no fue totalmente quimioselectiva, ya que se obtuvieron también la quinolin-2,4-diona **75a** y el espirociclo **76a** como productos minoritarios. Afortunadamente, en las condiciones de reacción anteriores, las alenil *NH*-oxindoles **73b** y **73c**, sustituidos por un anillo aromático en la agrupación alénica, dieron lugar exclusivamente a los productos **74b** y **74c**. Por lo tanto, la relación de los productos derivados de la reacción de expansión de anillo, **74** y **75**, frente a los obtenidos de la reacción de espirociclación, **76**, mejora notablemente (88:12). Estos resultados son muy parecidos a los obtenidos para los derivados de la isatina *N*-metilada, tanto en términos de selectividad como de rendimiento de la reacción.



73a R^1 = Me, 72h
73b R^1 = Ph, 72h
73c R^1 = PMP, 24h

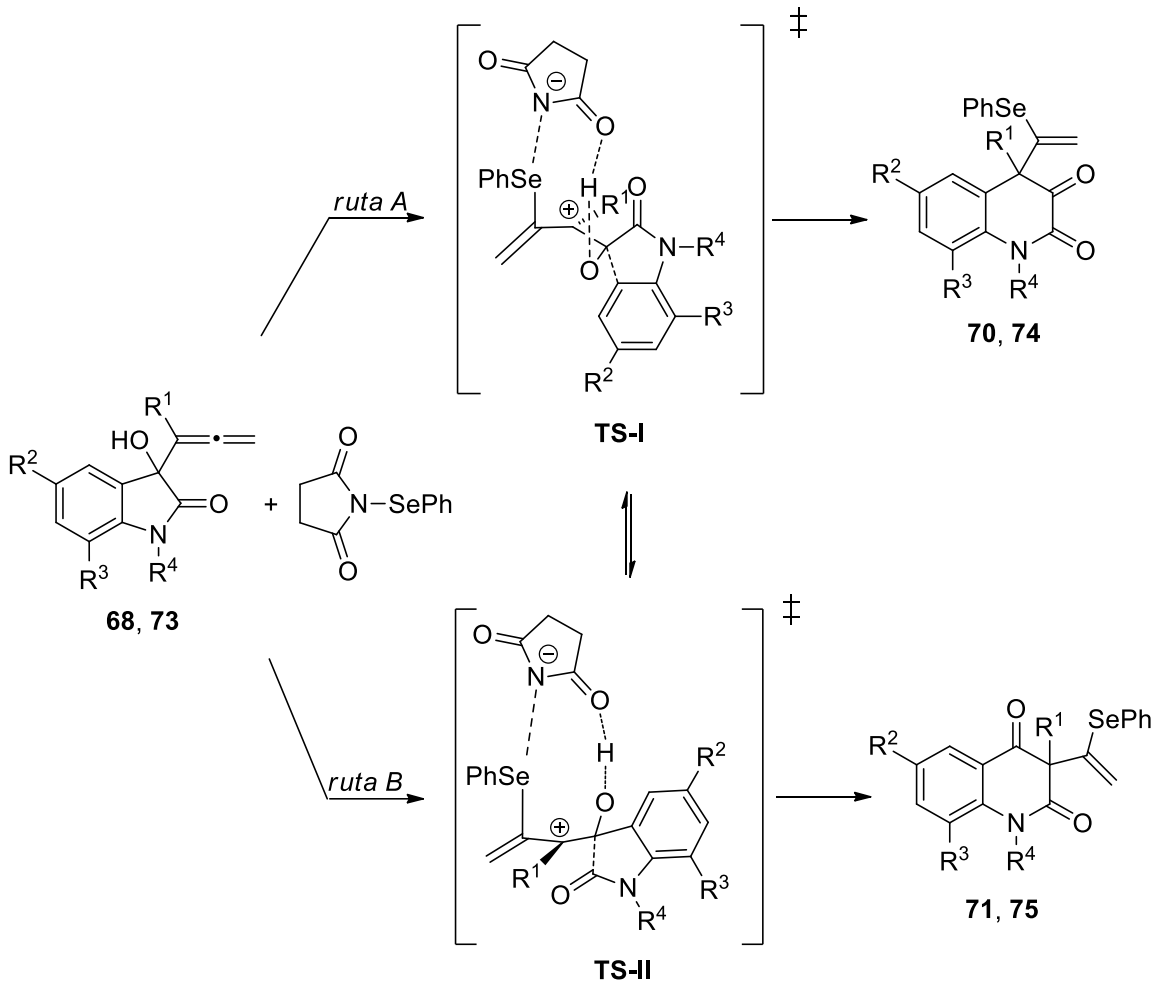
74a (46%)
74b (74%)
74c (89%)

75a (23%)

76a (9%)

Esquema V.17

Un posible mecanismo, que explicaría la formación de los productos derivados de la reacción de expansión de anillo de los compuestos **68** y **73** en presencia de NPSP, se muestra en el Esquema V.18. En este curso de reacción se podrían contemplar dos caminos de reacción posibles en función de los regioisómeros obtenidos. En primer lugar, se produciría la adición del catión $PhSe^+$ proveniente del NPSP al doble enlace próximo del aleno, formando un carbocatión sp^2 que induciría la reacción de expansión de anillo. Dicha reacción de expansión de anillo, podría tener lugar a través de una migración 1,2 de arilo para dar lugar a los productos **70** y **74** (*ruta A*), o por una migración 1,2 del grupo carbonilo para la formación de los regioisómeros **71** y **75** (*ruta B*).

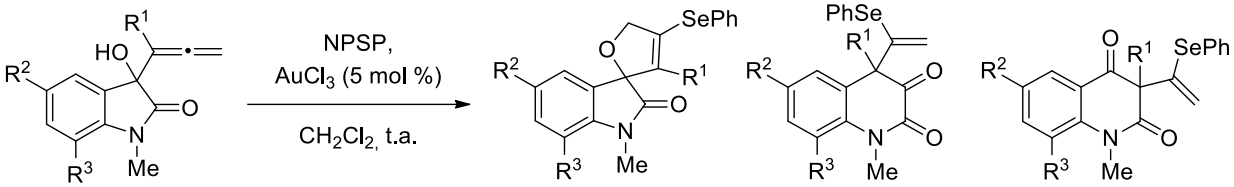


Esquema V.18

Debido a que la reacción de selenoeterificación es difícil de controlar adecuadamente, decidimos estudiar la reacción de oxiciclación catalizada por sales de oro en los sustratos **68**, para ver si la formación de los selenoespirociclos se podría mejorar tanto en términos de quimioselectividad como de rendimiento. En particular, la activación de alenos con catalizadores de oro para experimentar reacciones de adición con nucleófilos oxigenados, es una manera muy eficiente de formar enlaces C–O.[153] Sin embargo, no existen precedentes en la bibliografía de la reacción de alenoles catalizada por oro en presencia de reactivos de selenio. Para estudiar esta reacción, utilizamos como materiales de partida los alenoles **68** y **73** en presencia de cantidades catalíticas de oro(III), y utilizando como reactivo de selenio NPSP. La utilización de este reactivo evita la reacción secundaria que implica el ataque intermolecular del anión bromuro que tiene lugar cuando utilizamos PhSeBr como reactivo de selenio. Cuando hicimos reaccionar el alenol **68a** en presencia de

153 (a) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994; (b) B. Alcaide, P. Almendros, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 622.

cantidades catalíticas de $AuCl_3$ y *p*TSA utilizando NPSP, se obtuvo una mezcla de reacción muy compleja. Afortunadamente, cuando llevamos a cabo la reacción del alenol **68a** con NPSP en diclorometano a temperatura ambiente con 5 mol % de $AuCl_3$ en ausencia de *p*TSA, se obtuvo el seleniloxindol **69a** como producto mayoritario, junto a la selenilquinolin-2,3-diona **70a** como compuesto minoritario (Esquema V.19). Un resultado análogo se obtuvo cuando se utilizó el alenol **68b** como material de partida, obteniendo el compuesto **69b** como producto mayoritario junto con una mezcla de los regioisómeros **70b** y **71b** formados a través del proceso de expansión. La reacción de los alenoles **68c–e** en las condiciones óptimas de reacción, dio lugar a los espirociclos **69c–e** como únicos productos de reacción. Por lo tanto, la sustitución de *p*TSA por $AuCl_3$ invierte la quimioselectividad del proceso, favoreciendo la reacción de espirociclación, siendo una reacción más rápida y selectiva.



68a R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H
68b R^1 = Ph, R^2 = H, R^3 = H
68c R^1 = PMP, R^2 = H, R^3 = H
68d R^1 = Me, R^2 = Cl, R^3 = H
68e R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Cl

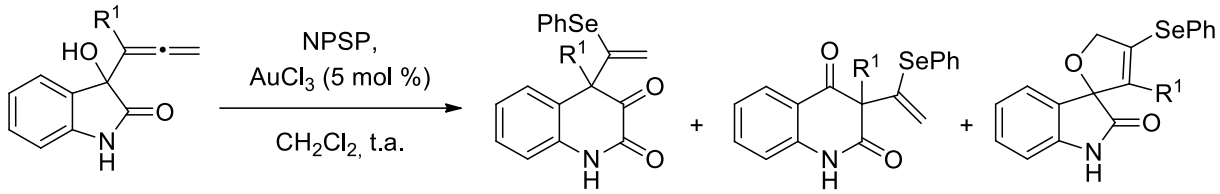
69a (52%)
69b (57%)
69c (35%)
69d (53%)
69e (47%)

70a (19%)
70b (9%)

71b (4%)

Esquema V.19

Análogamente, la utilización de los alenoles derivados de los *NH*-oxindoles **73** en las condiciones de reacción óptimas para la selenoeterificación, permitió obtener los productos **76** como una mezcla de productos de reacción, siendo mayoritarios los productos derivados de la reacción de expansión de anillo en alenos aril-sustituidos (Esquema V.20). Estos resultados indican que la presencia de un grupo aromático (R_1 = Ph, PMP) en el resto alénico facilita la formación de un carbocatión bencílico, favoreciendo la reacción de expansión de anillo. Además, la apertura del anillo en *NH*-indolonas es más fácil que en sus análogos *N*-metilados.

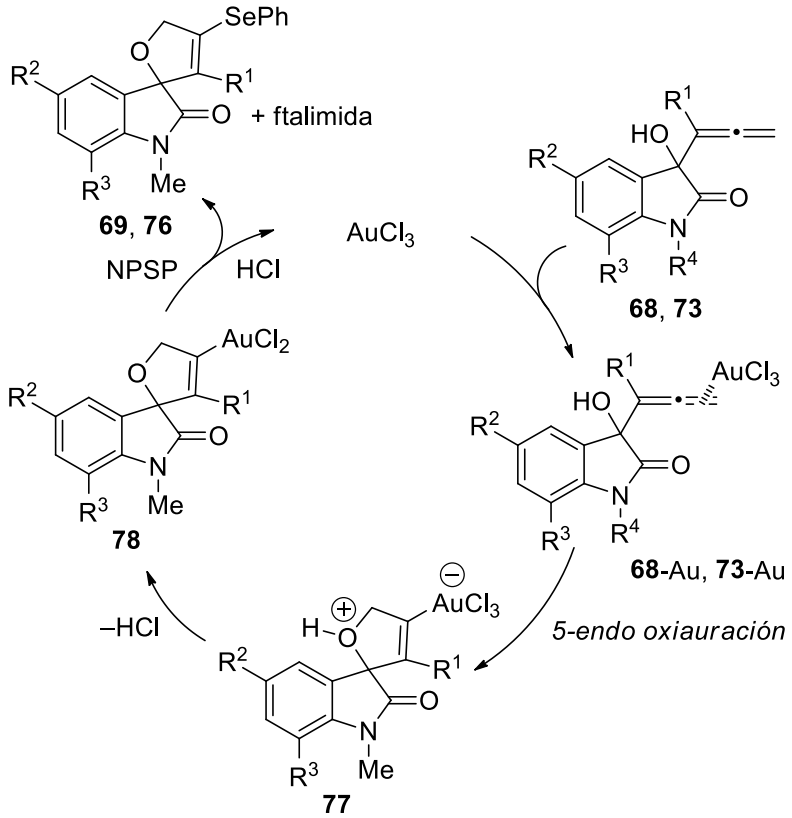


73a R^1 = Me
73b R^1 = Ph
73c R^1 = PMP

74a (12%) **75a** (8%) **76a** (54%)
74b (48%) **75b** (46%) **76b** (6%)
74c (36%) **76c** (15%)

Esquema V.20

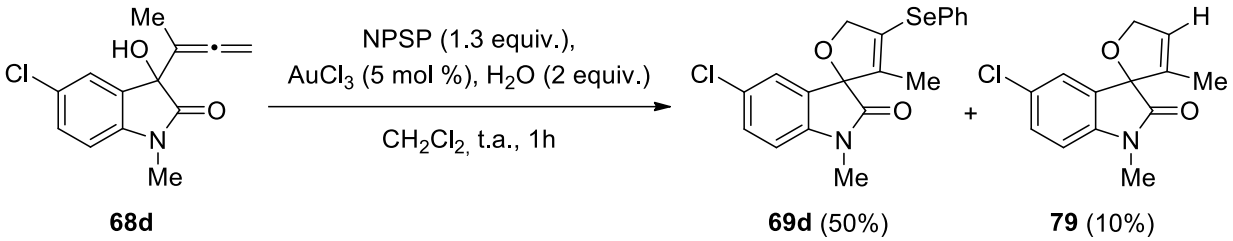
Un mecanismo que explicaría la síntesis de los selenooxindoles espirocíclicos **69** y **76** a partir de los alenoles **68** y **73**, involucraría la formación de los complejos **68**-Au y **73**-Au a través de una coordinación del tricloruro de oro con el doble enlace externo del aleno (Esquema V.21). A continuación, la oxiauración *5-endo* regioselectiva daría lugar a la especie zwiteriónica **77**, la cual, por pérdida de HCl generaría la especie neutra **78**. Finalmente, la selenolisis del enlace carbono–oro daría lugar a los productos finales **69** y **76** con regeneración del catalizador de oro(III).



Esquema V.21

Con el objetivo de poder atrapar un intermedio que nos confirmara el mecanismo de esta reacción, realizamos diferentes ensayos en presencia de agua. En las condiciones

óptimas de reacción, añadimos dos equivalentes de agua en la reacción de selenoeterificación del alenol **68d**, lo que permitió obtener los compuestos **79** (10%) y **69d** (50%) (Esquema V.22). Este resultado indica que se debe producir una protonolisis del enlace carbono–oro de la especie **78** que permite obtener el producto **79** con la consiguiente incorporación de un átomo de hidrógeno en el carbono olefínico.



68d **69d** (50%) **79** (10%)

Esquema V.22

V.2.3. Actividad biológica de los productos sintetizados

Teniendo en cuenta la potencial actividad biológica de los productos sintetizados en este Capítulo, decidimos evaluar la actividad anticancerígena de varias 3-aminoquinolin-2-onas **65** formadas, así como de los productos **69a** y **70a**, que presentan un átomo de selenio en su estructura (Figura V.4). Para ello, se utilizaron cuatro líneas celulares cancerígenas humanas: HL60 (leucemia), HT-1080 (fibrosarcoma), HT-29 (cáncer de colón) y MDA-MB231 (cáncer de mama). Para evaluar la actividad de las lactamas, se incubaron las células durante 72 horas en presencia del producto. El IC_{50} se determinó mediante el ensayo colorimétrico de MTT, que se basa en la valoración de la reducción metabólica del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol (MTT) que realiza la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa a un compuesto coloreado de color azul (formazan), permitiendo así determinar la funcionabilidad mitocondrial de las células tratadas (Método de Mosmann).[154] Todos estos ensayos de citotoxicidad fueron realizados por la empresa *Drug Discovery Biotech, S. L.*

154 T. Mosmann, *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.

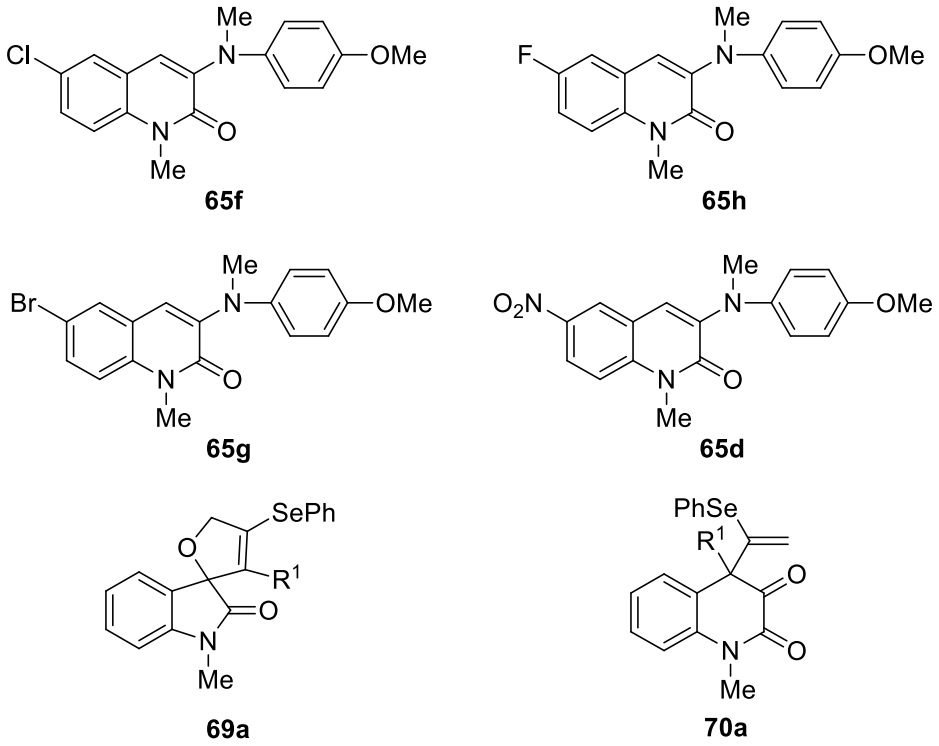


Figura V.4

En la siguiente Tabla V.4, podemos observar la actividad biológica de los productos **65d**, **65f–h**, **69a** y **70a** en diferentes líneas celulares anticancerígenas. Los resultados obtenidos *in vitro*, se evaluaron frente a un fármaco de referencia como es el cisplatino.[155] Los mejores resultados se obtuvieron cuando la 3-aminoquinolin-2-ona estaba sustituida por el grupo nitro (NO_2) en la posición 5 del anillo aromático (Tabla V.4, entrada 5). La sustitución del grupo nitro en esta molécula por un átomo de halógeno, disminuye la toxicidad del compuesto, mostrando el cloroderivado **65f** las mejores respuestas anticancerígenas dentro de las 3-aminoquinolin-2-onas halogenadas (Tabla V.4, entrada 2). Es importante destacar que algunos de los compuestos ensayados mostraron efectos inhibidores significativos contra las cuatro líneas celulares de cáncer humano, con valores de IC_{50} que son similares, o incluso inferiores en el caso del compuesto **65d**, a los descritos previamente para el fármaco cisplatino utilizado como referente.

155 Sobre la actividad anticancerígena del cisplatino, veánse las siguientes referencias: (a) J. Della Rocca, R. C. Huxford, E. Comstock-Duggan, W. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10330; (b) T. Feng, Y. Li, Y. Y. Wang, X. H. Cai, Y. P. Liu, X. D. Luo, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1075; (c) S. Rubino, P. Portanova, A. Girasolo, G. Calvaruso, S. Orecchio, G. C. Stocco, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1041; (d) D. Meynard, V. Le Morvan, J. Bonnet, J. Robert, *Oncol. Rep.* **2007**, *17*, 1213; (e) L. Kelland, *Nat. Rev. Cancer* **2007**, *7*, 573; (f) Y. Aoyagi, T. Kobunai, T. Utsugi, T. Oh-hara, Y. Yamada, *Jpn. J. Cancer Res.* **1999**, *90*, 578.

Desafortunadamente, los selenil compuestos **69a** y **70a** no presentaron una actividad anticancerígena reseñable en la línea celular HL-60, por lo que no se siguieron evaluando en las restantes líneas celulares anticancerígenas (Tabla V.4, entradas 6 y 7).

Tabla V.4 Valores de IC_{50} [μg/mL] de la actividad anticancerígena *in vitro* de los compuestos **65d**, **65f–h**, **69a** y **70a** contra diferentes células tumorales humanas[a]

		Líneas celulares			
Entrada	**Producto**	**HL-60 (Leucemia)**	**HT-1080 (Fibrosarcoma)**	**HT-29 (Colon)**	**MDA-MB-231 (Mama)**
1	**Cisplatino**	0.49[156]	2.7[157]	5.1[156]	3.7[156]
2	**65f**	1.3 ± 0.2	1.9 ± 0.1	1.4 ± 0.1	2.1 ± 1.0
3	**65h**	2.7 ± 0.3	5.0 ± 0.6	4.7 ± 0.5	4.5 ± 1.9
4	**65g**	2.6 ± 0.3	3.0 ± 0.4	2.4 ± 0.1	3.1 ± 0.9
5	**65d**	0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.4
6	**69a**	40 ± 9			
7	**70a**	48 ± 3			

[a] La concentración de fármaco requerida para inhibir el crecimiento celular en un 50% (IC_{50}) se determinó a partir de gráficas semilogarítmicas de dosis-respuesta. Los resultados representan las medias de tres experimentos independientes con muestras por cuadruplicado de cada uno.

Además, los sustratos **65**, muestran las típicas curvas de dosis-respuesta para las líneas celulares de leucemia o fibrosarcoma, con una fuerte disminución de la supervivencia celular a concentraciones cercanas a la IC_{50} (Tabla V.5, Figura V.5 y Tabla V.6, Figura V.6).

Por otro lado, las curvas de dosis-respuesta de estos compuestos muestran un efecto bifásico sobre el crecimiento celular en los cánceres de colon o mama (Tabla V.7, Figura V.7 y Tabla V.8, Figura V.8). En la primera fase de la curva (a concentraciones bajas de compuesto), se observa una fuerte disminución en la supervivencia de las células, debido probablemente a un efecto del fármaco sobre las células tumorales proliferantes. Un

156 B. K. Banik, F. F. Becker, I. Banik, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2523.

157 S. Tardito, C. Isella, E. Medico, L. Marchio, E. Bevilacqua, M. Hatzoglou, O. Bussolati, R. Franchi-Gazzola, *J. Biol. Chem*. **2009**, *284*, 24306.

segundo cambio en la curva, sugiere un efecto citotóxico ejercido por las concentraciones más altas del fármaco sobre las células tumorales que no están en crecimiento.

Tabla V.5 Valores de supervivencia celular (% del control sin tratar) tras incubación *in vitro* con las concentraciones indicadas de los compuestos en la línea celular cancerígena humana HL-60

HL-60	**Supervivencia celular[a] (%)**			
Concentración (μg/mL)	**Compuesto 65f**	**Compuesto 65h**	**Compuesto 65g**	**Compuesto 65d**
100	0	0	0	0
50	0	0	0	0
25	1	4	0	0
13	3	9	4	0
6.3	7	18	12	0
3.1	13	46	39	4
1.6	40	85	84	7
0.8	89	99	97	26
0.4	100	100	100	64
0.2	100	100	100	96
0.1	100	100	100	100

[a] La supervivencia celular se representa como el porcentaje del crecimiento de las células de control en cultivos que no contienen drogas. Cada punto representa la media de cuatro valores. Los valores de la desviación a la media fueron siempre inferiores al 10% y se han omitido para mayor claridad.

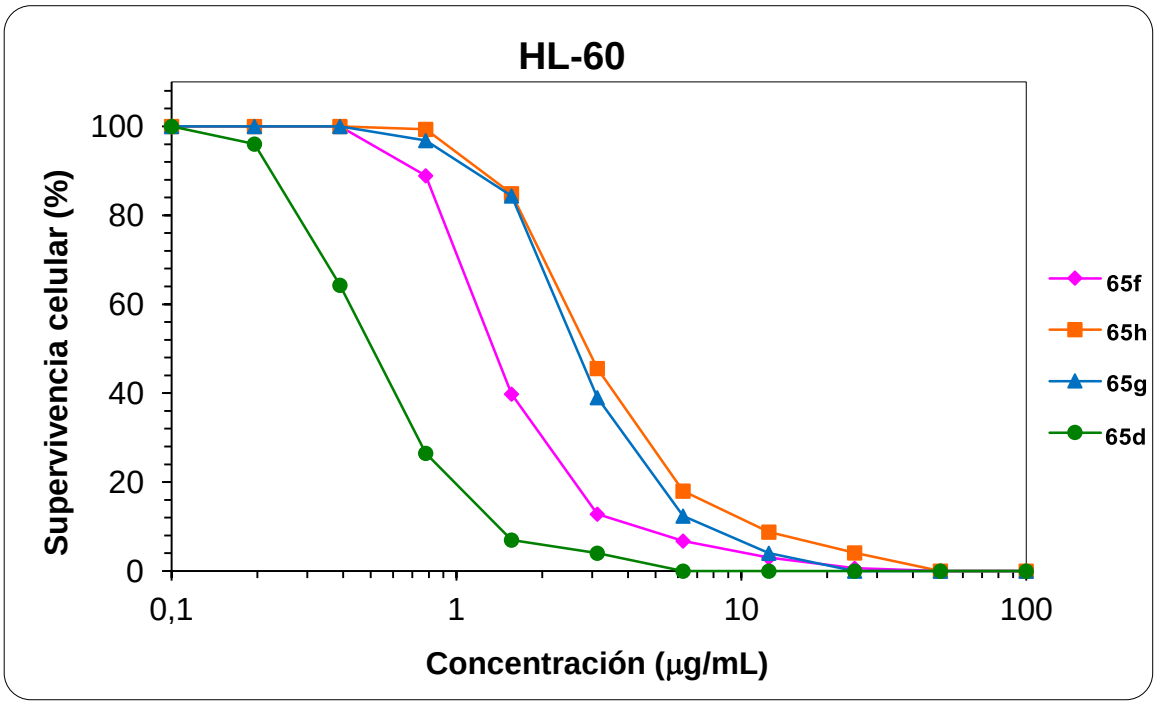


Figura V.5 Curva dosis–respuesta de los compuestos **65d** y **65f–h** *in vitro* para la línea celular HL-60.

Tabla V.6 Valores de supervivencia celular (% del control sin tratar) tras incubación *in vitro* con las concentraciones indicadas de los compuestos en la línea celular cancerígena humana HL-1080

HT-1080	**Supervivencia celular (%)**			
Concentración (µg/mL)	**Compuesto 65f**	**Compuesto 65h**	**Compuesto 65g**	**Compuesto 65d**
100	0	0	0	0
50	0	0	0	0
25	0	0	0	0
13	1	13	0	2
6.3	1	41	8	3
3.1	18	80	53	3
1.6	67	97	94	12
0.8	96	100	100	49
0.4	100	100	100	93
0.2	100	100	100	100
0.1	100	100	100	100

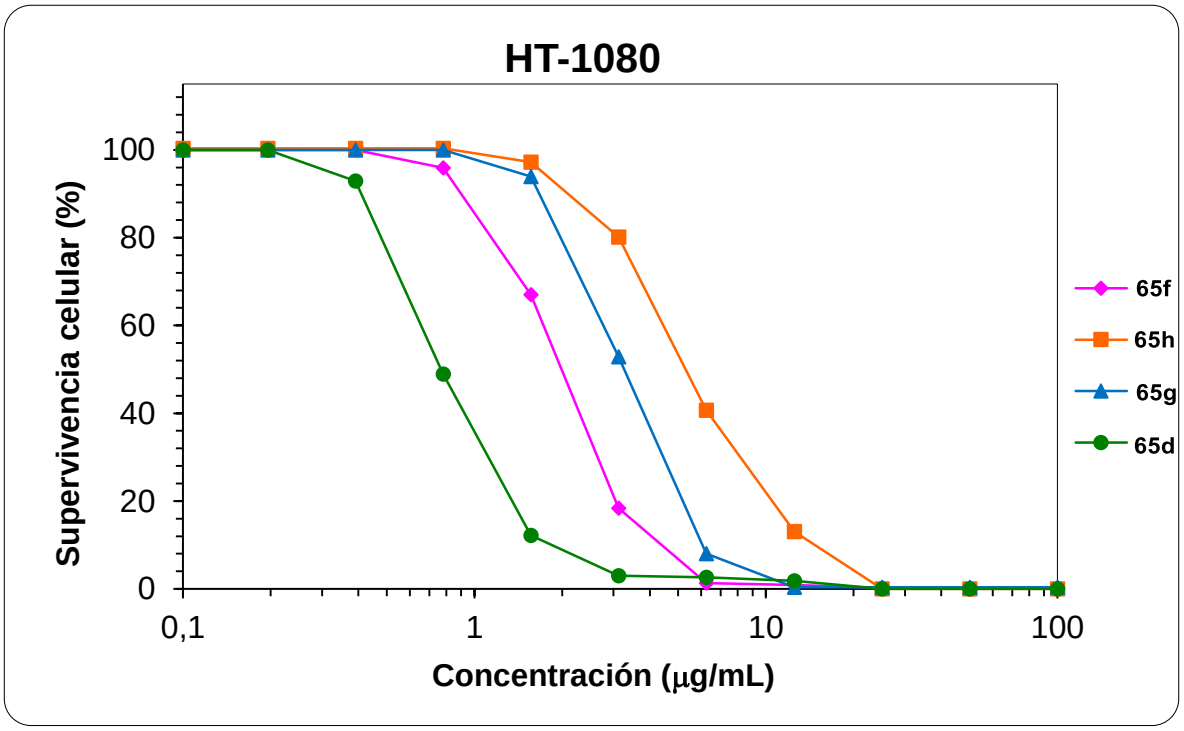


Figura V.6 Curva dosis–respuesta de los compuestos **65d** y **65f–h** *in vitro* para la línea celular HT-1080.

Tabla V.7 Valores de supervivencia celular (% del control sin tratar) tras incubación *in vitro* con las concentraciones indicadas de los compuestos en la línea celular cancerígena humana HT-29

HT-29	**Supervivencia celular (%)**			
Concentración (µg/mL)	**Compuesto 65f**	**Compuesto 65h**	**Compuesto 65g**	**Compuesto 65d**
100	0	2	2	12
50	1	22	2	15
25	26	22	24	18
13	26	28	24	24
6.3	27	36	27	26
3.1	28	70	35	27
1.6	45	95	79	31
0.8	84	100	97	43
0.4	99	100	100	91
0.2	100	100	100	100
0.1	100	100	100	100

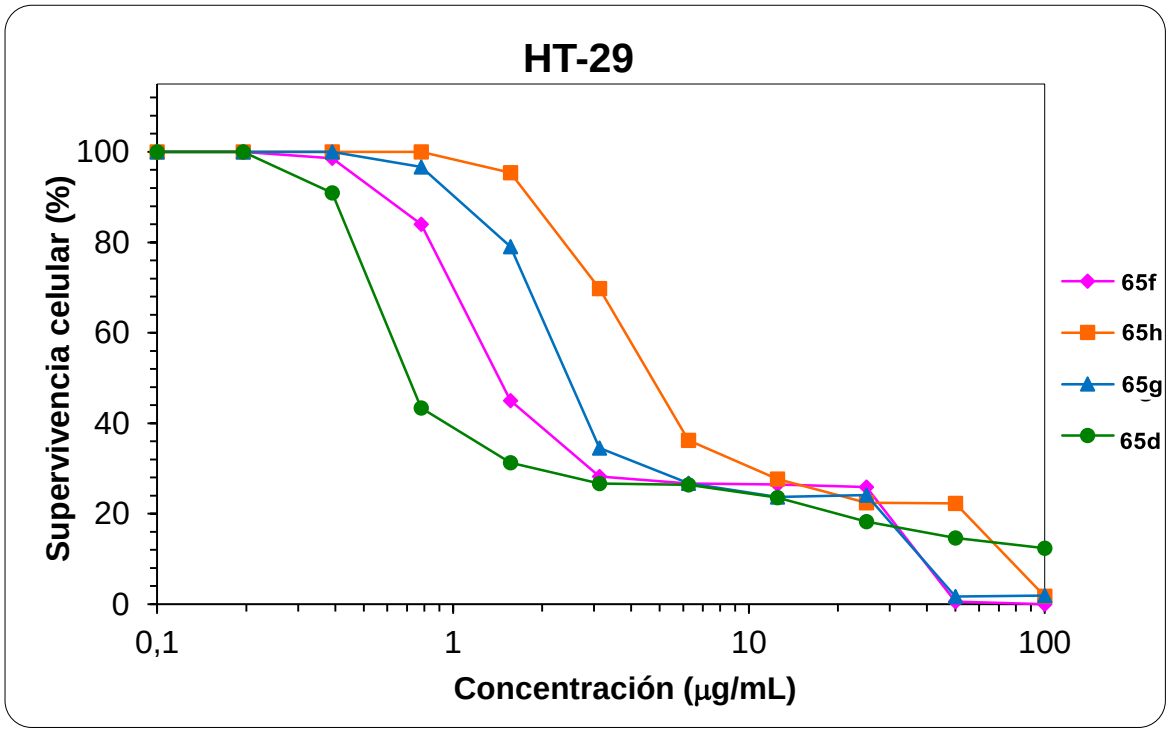


Figura V.7 Curva dosis–respuesta de los compuestos **65d** y **65f–h** *in vitro* para la línea celular HT-29

Tabla V.8 Valores de supervivencia celular (% del control sin tratar) tras incubación *in vitro* con las concentraciones indicadas de los compuestos en la línea celular cancerígena humana MDA-MB231

MDA-MB231	**Supervivencia celular (%)**			
Concentración (µg/mL)	**Compuesto 65f**	**Compuesto 65h**	**Compuesto 65g**	**Compuesto 65d**
100	0	0	0	15
50	0	20	3	21
25	14	30	21	31
13	23	31	30	30
6.3	31	32	31	31
3.1	32	44	32	35
1.6	37	65	63	35
0.8	61	86	87	34
0.4	80	95	97	67
0.2	95	100	100	87
0.1	95	100	100	87

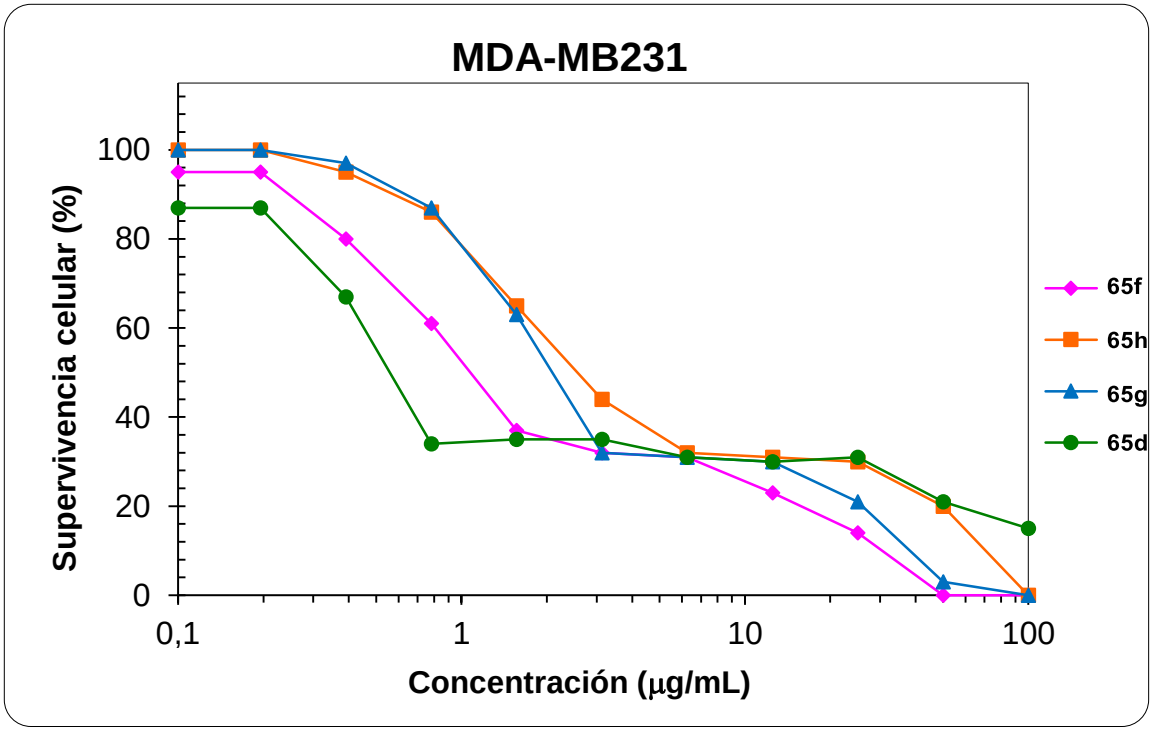


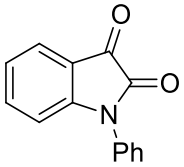
Figura V.8 Curva dosis–respuesta de los compuestos **65d** y **65f–h** *in vitro* para la línea celular MDA-MB231

V.3. PARTE EXPERIMENTAL

V.3.1. Síntesis de la indolin-2,3-diona 61c

Sobre una disolución de la isatina **61a** (221 mg, 1.5 mmoles) en MeCN anh. (5 mL) bajo atmósfera de Ar se añadieron secuencialmente yodobenceno (1.65 mmol), K_2CO_3 (3 mmoles), CuI (0.15 mmoles) y *N, N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.30 mmoles). La reacción se calentó en un tubo cerrado a 140 ºC hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.). Una vez finalizada la reacción, se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se añadió HCl 1M (15 mL). La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (6 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anh. y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 1:2) obteniéndose 221 mg (63%) del compuesto **61c**.

_N_-Fenilindolin-2,3-diona 61c



Sólido naranja.

P.f.: 137–139 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.70 (ddd, *J* = 0.5, 1.5, 7.5 Hz, 1H, CH Ar), 7.51 (m, 6H, CH Ar, Ph), 7.18 (td, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H, CH Ar), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 183.1 (C=O), 157.5 (NC=O), 151.9 (C Ar), 138.5 (C Ar), 133.4 (CH Ar), 130.2 (2xCH Ar), 129.0 (2xCH Ar), 126.2 (CH Ar), 125.8 (CH Ar), 124.5 (CH Ar), 117.7 (CH Ar), 111.5 (C Ar).

IR (CH_2Cl_2): 1750 (C=O).

V.3.2. Síntesis de las imino-isatinas 64

Las imino-isatinas **64** se prepararon por condensación de las isatinas **61** con *p*-anisidina adoptando un protocolo ya descrito en la bibliografía.[149] Las imino-isatinas **64a**,[158] **64b**,[159] **64c**,[160] **64f**,[161] y **64g**[162] ya se encuentran descritas en la bibliografía.

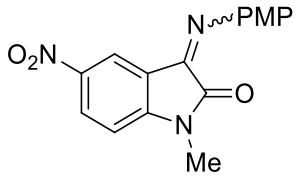
158 K. Jadidi, R. Ghahremanzadeh, M. Mehrdad, M. Ghanbari, H. Arvin-Nezhad, *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 277.

159 A. González, J. Quitante, J. Nieto, M. R. Almeida, M. J. Saraiva, A. Planas, G. Arsequell, G. Valencia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5270.

160 T. P. Blackburn, U. S. Pat. Appl. Publ. **2004**, US 20040092570 A1 20040513.

161 R. S. Varma, P. K. Garg, *J. Indian Chem. Soc*. **1981**, *58*, 980.

_N_-Metil-3-(_p_-metoxifenilimino)-5-nitroindolin-2-ona 64d



A partir de 100 mg (0.46 mmol) de la isatina **61d** se obtuvieron 101 mg (71%) del compuesto **64d** como un sólido naranja.

P.f.: 154–156 ºC

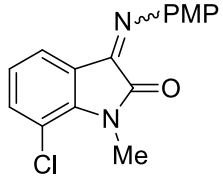
Relación de isómeros *E*:*Z* = 70:30.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 8.61 (s, 0.3H, CH Ar, *Z*), 8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.7H, CH Ar, *E*), 8.06 (s, 1H, CH Ar, *E*+*Z*), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH Ar, *E*+*Z*), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1.4H, PMP, *E*), 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.4H, PMP, *E*), 6.97 (m, 1.2H, PMP, *Z*), 3.93 (s, 2.1H, NCH_3, *E*), 3.90 (s, 0.9H, NCH_3, *Z*), 3.43 (s, 2.1H, OCH_3, *E*), 3.33 (s, 0.9H, OCH_3, *Z*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 163.4 (NC=O, *E*), 160.0(NC=O, *Z*), 159.1 (C Ar, *E*), 157.9 (C Ar, *Z*), 152.2 (C Ar, *E*), 150.4 (C Ar, *E*), 149.8 (C Ar, *Z*), 146.4 (C Ar, *Z*), 144.0 (C Ar, *Z*), 143.0 (C Ar, *E*), 141.6 (C Ar, *E*), 140.0 (C Ar, *Z*), 129.6 (CH Ar, *E*), 128.5 (CH Ar, *Z*), 125.5 (CH Ar, *E*), 123.0 (C Ar, *Z*), 120.9 (2xCH Ar, *E*), 120.7 (2xCH Ar, *Z*), 118.0 (CH Ar, *Z*), 115.5 (C Ar, *E*), 114.8 (2xCH Ar, *E*), 113.7 (2xCH Ar, *Z*), 109.0 (CH Ar, *E*), 108.1 (CH Ar, *Z*), 55.6 (OCH_3, *E*), 55.5 (OCH_3, *Z*), 26.8 (NCH_3, *E*), 26.4 (NCH_3, *Z*).

IR (CH_2Cl_2) 1738 (C=O), 1610 (NO_2), 1336 (NO_2), 1293, 1251.

_N_-Metil-7-cloro-3-(_p_-metoxifenilimino)-indolin-2-ona 64e



A partir de 100 mg (0.51mmol) de la isatina **61e** se obtuvieron 63 mg (42%) del compuesto **64e** como un sólido marrón.

P.f.: 129–131 ºC

Relación de isómeros *E*:*Z* = 70:30.

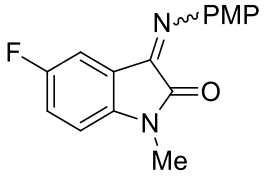
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H CH Ar, *E*+*Z*), 7.20 (m, 5H, CH Ar, PMP, *E*+*Z*), 7.02 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar, *E*+*Z*), 4.18 (s, 2.1H, NCH_3, *E*), 4.17 (s, 0.9H, NCH_3, *Z*), 4.02 (s, 2.1H, OCH_3, *E*), 3.89 (s, 0.9H, OCH_3, *Z*).

162 M. Verma, S. N. Pandeya, K. N. Singh, J. P. Stables, *Acta Pharm.* **2004**, *54*, 49.

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 163.8 (NC=O, *E*), 159.0 (NC=O, *Z*), 157.9 (C Ar, *E*), 152.4 (C Ar, *E*), 148.8 (C Ar, *Z*), 143.6 (C Ar, *Z*), 142.8 (C Ar, *E*), 140.9 (C Ar, *Z*), 135.9 (CH Ar, *E*), 134.9 (CH Ar, *Z*), 125.0 (C Ar, *E*), 124.0 (CH Ar, *E*), 123.9 (CH Ar, *Z*), 123.8 (CH Ar, *E*), 123.7 (C Ar, *Z*), 123.3 (CH Ar, *Z*), 121.0 (2xCH Ar, *Z*), 120.4 (C Ar, *Z*), 119.8 (2xCH Ar, *E*), 118.3 (C Ar, *E*), 116.8 (C Ar, *E*), 115.9 (C Ar, *Z*), 114.6 (2xCH Ar, *E*), 113.6 (2xCH Ar, *Z*), 55.5 (OCH_3, *E*), 55.4 (OCH_3, *Z*), 30.0 (NCH_3, *E*), 29.0 (NCH_3, *Z*).

IR (CH_2Cl_2) 1733 (C=O), 1501, 1245.

***N*-Metil-5-fluor-(*p*-metoxifenilimino)-indolin-2-ona 64h**



A partir de 125 mg (0.70 mmol) de la isatina **61h** se obtuvieron 133 mg (67%) del compuesto **64h** como un sólido naranja.

P.f.: 109–111 ºC

Relación de isómeros *E*:*Z* = 80:20.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.12 (m, 1H, CH Ar, *E*+*Z*), 7.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP, *E*+*Z*), 6.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP, *E*+*Z*), 6.82 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H, CH Ar, *E*+*Z*), 6.73 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H, CH Ar, *E*+*Z*), 3.88 (s, 2.4H, NCH_3, *E*), 3.85 (s, 0.6H, NCH_3, *Z*), 3.31 (s, 2.4H, OCH_3, *E*), 3.20 (s, 0.6H, OCH_3, *Z*).

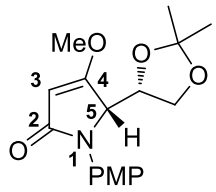
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 159.8 (NC=O, *E*), 158.9 (NC=O, *Z*), 158.1 (C Ar, *E*), 157.8 (C Ar, *Z*), 157.7 (C Ar, *E*), 156.6 (C Ar, *Z*), 152.8 (C Ar, *E*), 149.3 (C Ar, *Z*), 143.9 (C Ar, *E*), 142.3 (C Ar, *Z*), 141.7 (C Ar, *E*), 140.6 (C Ar, *Z*), 123.8 (CH Ar, *E*), 120.2 (2xCH Ar, *E*), 119.8 (2xCH Ar, *Z*), 118.9 (d, *J* = 24 Hz, CH Ar, *Z*), 116.2 (C Ar, *E*), 116.0 (C Ar, *Z*), 114.6 (2xCH Ar, *E*), 113.5 (2xCH Ar, *Z*), 112.9 (d, *J* = 26 Hz, CH Ar, *E*), 110.1 (CH Ar, *Z*), 109.8 (d, *J* = 8 Hz, CH Ar, *E*), 109.1 (d, *J* = 8 Hz, CH Ar, *Z*), 55.4 (OCH_3, *E*), 55.3 (OCH_3, *Z*), 26.4 (NCH_3, *E*), 25.9 (NCH_3, *Z*).

IR (CH_2Cl_2) 1731 (C=O), 1481, 1247.

V.3.3. Reacción de expansión de anillo en oxo-β-lactamas e isatinas

En un matraz de fondo redondo se añadió el material de partida correspondiente (0.25 mmol) y el $Sc(OTf)_3$ (11 mmol %). A continuación, se pasó una corriente de Ar a través del matraz y bajo atmósfera de argón se añadió diclorometano anh. (2 mL). La disolución se enfrió a 0 ºC y se añadió el diazocompuesto (0.55 mmol) a dicha temperatura. Dicha disolución se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición de material de partida (c.c.f.). Una vez finalizada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatográfica en columna de gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

Ácido tetrámico (+)-60a



A partir de 52 mg (0.18 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**59a** se obtuvieron 12 mg (21%) del compuesto (+)-**60a** como un aceite marrón-anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:2).

$[\alpha]_D$ = + 83.3 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

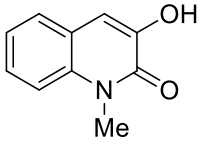
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 5.28 (s, 1H, =CH), 4.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H5), 4.31 (m, 1H, OCH), 3.89 (dd, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 1H, OC*H*H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, OCH*H*), 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 173.8 (=*C*OCH_3), 170.5 (NC=O), 157.4 (C Ar), 129.9 (C Ar), 125.6 (2xCH Ar), 114.3 (2xCH Ar), 109.9 (OCO), 95.6 (=CH), 74.4 (CH), 64.4 (OCH_2), 62.4 (CH), 58.3 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 25.8 (CH_3), 24.6 (CH_3).

IR (CH_2Cl_2): 1691 (C=O), 1513, 1246.

Masa exacta ES: Calculada $(M+H)^+$ para $C_{17}H_{21}NO_5$: 320.1498; Experimental: 320.1487.

***N*-Metil-3-hidroxiquinolin-2-ona 62b**

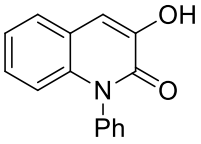


A partir de 50 mg (0.31 mmol) de la isatina **61b** se obtuvieron 37 mg (69%) del compuesto **62b** como un sólido blanco por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

P.f.: 180–182 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.52 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, CH Ar), 7.46 (m, 1H, CH Ar), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.27 (td, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, CH Ar), 7.13 (s_{ancho}, 1H, OH), 7.12 (s, 1H, =CH), 3.83 (s, 3H, NCH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.4 (NC=O), 144.2 (C Ar), 134.6 (C Ar), 127.3 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 123.2 (CH Ar), 121.5 (C Ar), 114.5 (CH Ar), 111.1 (=CH), 30.3 (NCH_3).
IR (CH_2Cl_2)	3279 (OH), 1657 (C=O).
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{10}H_9NO_2$: 176.0712; Experimental: 176.0710.

_N_-Fenil-3-hidroxiquinolin-2-ona 62c

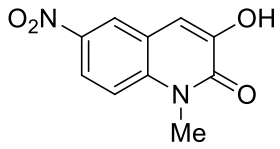


A partir de 49 mg (0.22 mmol) de la isatina **61c** se obtuvieron 26 mg (50%) del compuesto **62c** como un sólido blanco por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

P.f.: 173–175 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.62 (m, 4H, CH Ar), 7.30 (m, 4H, CH Ar), 7.03 (s, 1H, =CH), 6.72 (m, 1H, CH Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.4 (NC=O), 144.4 (C Ar), 137.0 (C Ar), 135.9 (C Ar), 130.2 (2xCH Ar), 129.3 (CH Ar), 128.5 (2xCH Ar), 126.9 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 123.3 (CH Ar), 121.3 (C Ar), 116.0 (CH Ar), 111.8 (=CH).
IR (CH_2Cl_2)	3272 (OH), 1630 (C=O).
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{15}H_{14}NO_2$: 238.0868; Experimental: 238.0866.

_N_-Metil-3-hidroxi-6-nitroquinolin-2-ona 62d



A partir de 55 mg (0.27 mmol) de la isatina **61d** se obtuvieron 35 mg (60%) del compuesto **62d** como un sólido amarillento por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

P.f.: 228–230 ºC

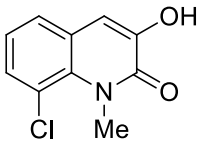
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 8.44 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH Ar), 8.29 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H, CH Ar), 7.46 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CH Ar), 7.20 (s, 1H, =CH), 3.89 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2SO$) 158.4 (NC=O), 146.7 (C Ar), 142.0 (C Ar), 138.8 (C Ar), 122.0 (CH Ar), 121.2 (C Ar), 121.0 (CH Ar), 115.4 (CH Ar), 111.4 (=CH), 30.4 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 3298 (OH), 1637 (C=O), 1606 (NO_2), 1342 (NO_2).

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{10}H_8N_2O_4$: 221.0562; Experimental: 221.0556.

_N_-Metil-8-cloro-3-hidroxiquinolin-2-ona 62e



A partir de 50 mg (0.26 mmol) de la isatina **61e** se obtuvieron 33 mg (56%) del compuesto **62e** como un sólido blanco por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 5:1).

P.f.: 185–187 ºC

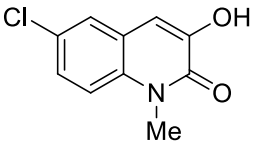
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.45 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, CH Ar), 7.38 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, CH Ar), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH Ar), 7.04 (s, 1H, =CH), 7.00 (s_{ancho}, 1H, OH), 4.12 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 161.0 (NC=O), 144.2 (C Ar), 130.8 (CH Ar), 126.6 (CH Ar), 124.9 (C Ar) 123.9 (CH Ar), 120.9 (C Ar), 111.1 (=CH), 37.3 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 3274 (OH), 1622 (C=O).

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{10}H_8ClNO_2$: 210.0322; Experimental: 210.0333.

_N_-Metil-6-cloro-3-hidroxiquinolin-2-ona 62f



A partir de 50 mg (0.25 mmol) de la isatina **61f** se obtuvieron 7 mg (14%) del compuesto más apolar **63f** como un sólido blanco y 33 mg (63%) del compuesto más polar **62f** como un sólido blanco por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

P.f.: 190–192 ºC

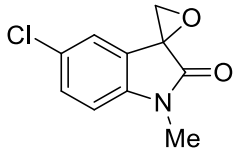
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.39 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.02 (s, 1H, =CH), 3.81 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 159.2 (NC=O), 145.1 (C Ar), 133.1 (C Ar), 128.7 (C Ar), 127.2 (CH Ar), 126.4 (CH Ar), 122.8 (C Ar) 115.4 (CH Ar), 109.9 (=CH), 30.5 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 3275 (OH), 1623 (C=O).

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{10}H_8ClNO_2$: 210.0322; Experimental: 210.0316.

_N_-Metil-5-cloro-espiro[indolin-3,2'-oxiran]-2-ona 63f



P.f.: 153–155 ºC

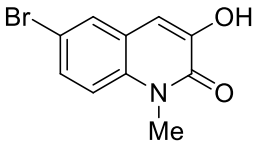
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.37 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH Ar), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH Ar), 3.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH*H*), 3.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OC*H*H), 3.28 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 171.3 (NC=O), 143.6 (C Ar), 130.3 (CH Ar), 128.5 (C Ar), 124.5 (C Ar), 122.6 (CH Ar), 109.8 (CH Ar), 56.2 (C), 54.2 (OCH_2), 26.8 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 1731 (C=O).

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{10}H_8ClNO_2$: 210.0322; Experimental: 210.0310.

_N_-Metil-6-bromo-3-hidroxiquinolin-2-ona 62g



A partir de 34 mg (0.14 mmol) de la isatina **61g** se obtuvieron 7 mg (15%) del compuesto más apolar **63g** como un sólido amarillento y 19 mg (54%) del compuesto más polar **62g** como un sólido amarillento por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

P.f.: 167–169 ºC

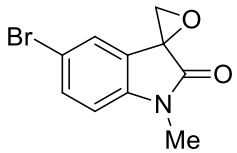
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH Ar), 7.53 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H, CH Ar), 7.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH Ar), 7.02 (s, 1H, =CH), 3.81 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 159.1 (NC=O), 145.0 (C Ar), 133.5 (C Ar), 129.9 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 123.2 (C Ar) 116.2 (C Ar), 115.7 (CH Ar) 109.9 (=CH), 30.5 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 3280 (OH), 1622 (C=O).

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{10}H_8BrNO_2$: 253.9817; Experimental: 253.9804.

_N_-Metil-5-bromo-espiro[indolin-3,2'-oxiran]-2-ona 63g



P.f.: 142–144 ºC

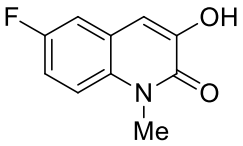
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.52 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH Ar), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH Ar), 3.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCH*H*), 3.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OC*H*H), 3.28 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$) 171.2 (NC=O), 144.0 (C Ar), 133.2 (CH Ar), 125.4 (C Ar), 124.8 (C Ar), 115.6 (CH Ar), 110.3 (CH Ar), 56.1 (C), 54.3 (OCH_2), 26.8 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 1733 (C=O).

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{10}H_8BrNO_2$: 253.9817; Experimental: 253.9804.

_N_-Metil-6-fluor-3-hidroxiquinolin-2-ona 62h



A partir de 44 mg (0.25 mmol) de la isatina **61h** se obtuvieron 6 mg (12%) del compuesto más apolar **63h** como un sólido amarillento y 20 mg (42%) del compuesto más polar **62h** como un sólido amarillento por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

P.f.: 192–194 ºC

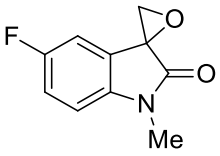
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.32 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H, CH Ar), 7.18 (m, 2H, CH Ar), 7.06 (s, 1H, =CH), 3.83 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 160.2 (NC=O), 159.0 (C Ar), 157.0 (C Ar), 145.2 (C Ar), 122.7 (C Ar), 116.6 (d, *J* = 9 Hz, CH Ar), 114.8 (d, *J* = 24 Hz, CH Ar), 112.4 (d, *J* = 23 Hz, CH Ar), 110.2 (d, *J* = 3 Hz, =CH), 30.6 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 3277 (OH), 1626 (C=O), 1244.

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{10}H_8FNO_2$: 194.0617; Experimental: 194.0616.

_N_-Metil-5-fluor-espiro[indolin-3,2'-oxiran]-2-ona 63h



P.f.: 138–140 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.10 (td, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H, CH Ar), 6.86 (m, 2H, CH Ar), 3.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH*H*), 3.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OC*H*H), 3.28 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 160.9 (NC=O), 157.7 (C Ar), 140.9 (C Ar), 124.5 (C Ar), 116.7 (d, *J* = 23 Hz, CH Ar) 110.4 (d, *J* = 25 Hz, CH Ar), 109.5 (d, *J* = 8 Hz, CH Ar), 56.4 (C), 54.3 (OCH_2), 26.8 (NCH_3).

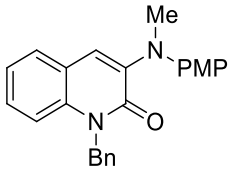
IR (CH_2Cl_2) 1727 (C=O), 1471.

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{10}H_8FNO_2$: 194.0617; Experimental: 194.0609.

V.3.4. Reacción de expansión de anillo en imino-isatinas

En un matraz de fondo redondo se añadió la imino-isatina correspondiente (0.14 mmol) y el $Sc(OTf)_3$ (11 mmol %). A continuación, se pasó una corriente de Ar a través del matraz y bajo atmósfera de argón se añadió diclorometano anh. (2 mL). La disolución se enfrió a 0 ºC y se añadió el diazocompuesto (0.31 mmol) a dicha temperatura. Dicha disolución se agitó a temperatura ambiente. Al día siguiente se añadió más cantidad de $Sc(OTf)_3$ (11 mmol %) y diazocompuesto (0.31 mmol) hasta la desaparición de material de partida (c.c.f.). Una vez finalizada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatográfica en columna de gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

_N_-Bencil-3-(_p_-metoxifenilmetilamino)-quinolin-2-ona 65a



A partir de 45 mg (0.13 mmol) de la imino-isatina **64a** se obtuvieron 28 mg (58%) del compuesto **65a** como un aceite anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

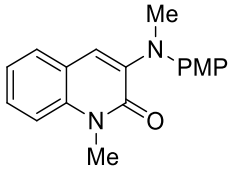
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.22 (m, 10H, =CH, CH Ar), 7.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 6.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 5.57 (s, 2H, NCH_2), 3.80 (s, 3H, NCH_3), 3.36 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 159.7 (NC=O), 155.2 (C Ar), 143.0 (C Ar), 139.8 (C Ar), 136.5 (C Ar), 136.1 (C Ar) 128.6 (2xCH Ar), 127.6 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 126.7 (2xCH Ar), 123.4 (CH Ar), 122.3 (CH Ar), 121.9 (2xCH Ar), 121.4 (C Ar), 114.6 (=CH), 114.4 (2xCH Ar), 55.4 (OCH_3), 46.4 (NCH_2), 41.5 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2): 1646 (C=O), 1508, 1244, 754.

Masa exacta ES: Calculada $(M+H)^+$ para $C_{25}H_{25}N_2O_2$: 371.1760; Experimental: 371.1750.

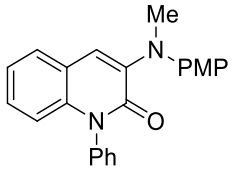
_N_-Metil-3-(_p_-metoxifenilmetilamino)-quinolin-2-ona 65b



A partir de 60 mg (0.23 mmol) de la imino-isatina **64b** se obtuvieron 27 mg (41%) del compuesto **65b** como un aceite anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.45 (m, 2H, CH Ar), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.24 (s, 1H, =CH), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH Ar), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 3.79 (s, 3H, NCH_3), 3.74 (s, 3H, NCH_3), 3.31 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.5 (NC=O), 155.1 (C Ar), 143.0 (C Ar), 139.9 (C Ar), 136.7 (C Ar), 127.7 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 123.4 (CH Ar), 122.2 (CH Ar), 121.7 (2xCH Ar), 121.2 (C Ar), 114.3 (2xCH Ar), 113.8 (=CH), 55.4 (OCH_3), 41.4 (NCH_3), 30.00 (NCH_3).
IR (CH_2Cl_2)	1647 (C=O), 1508, 1243, 754.
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{18}N_2O_2$: 295.1447; Experimental: 295.1439.

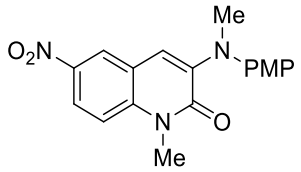
_N_-Fenil-3-(_p_-metoxifenilmetilamino)-quinolin-2-ona 65c



A partir de 50 mg (0.15 mmol) de la imino-isatina **64c** se obtuvieron 28 mg (54%) del compuesto **65c** como un aceite anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.52 (m, 5H, CH Ar), 7.27 (m, 4H, CH Ar), 7.18 (m, 1H, CH Ar), 7.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 6.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 3.78 (s, 3H, NCH_3), 3.36 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.5 (NC=O), 155.3 (C Ar), 142.8 (C Ar), 140.2 (C Ar), 138.0 (C Ar), 137.8 (C Ar), 130.0 (2xCH Ar), 128.8 (2xCH Ar), 128.6 (CH Ar), 127.0 (CH Ar), 126.7 (CH Ar), 123.1 (CH Ar), 122.4 (CH Ar), 122.2 (2xCH Ar), 121.0 (C Ar), 115.5 (=CH), 114.4 (2xCH Ar), 55.4 (OCH_3), 41.3 (NCH_3).
IR (CH_2Cl_2)	1656 (C=O), 1507, 1242.
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{24}H_{23}N_2O_2$: 357.1603; Experimental: 357.1606.

_N_-Metil-3-(_p_-metoxifenilmetilamino)-6-nitroquinolin-2-ona 65d



A partir de 70 mg (0.22 mmol) de la imino-isatina **64d** se obtuvieron 31 mg (60%) del compuesto **65d** como un sólido anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

P.f.: 196–198 ºC

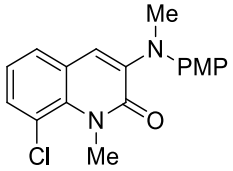
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 8.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH Ar), 8.21 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H, CH Ar), 7.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH Ar), 7.11 (s, 1H, =CH), 7.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 6.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 3.81 (s, 3H, NCH_3), 3.74 (s, 3H, NCH_3), 3.35 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 159.0 (NC=O), 156.4 (C Ar), 142.5 (C Ar), 142.1 (C Ar), 141.4 (C Ar), 139.9 (C Ar), 123.7 (2xCH Ar), 122.3 (CH Ar), 121.5 (CH Ar) 121.3 (C Ar), 118.5 (CH Ar), 114.5 (2xCH Ar), 114.1 (=CH), 55.4 (OCH_3), 42.1 (NCH_3), 30.6 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 1659 (C=O), 1609 (NO_2), 1510, 1338 (NO_2), 1243.

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{17}N_3O_4$: 340.1297; Experimental: 340.1296.

_N_-Metil-3-(_p_-metoxifenilmetilamino)-8-cloroquinolin-2-ona 65e



A partir de 62 mg (0.21 mmol) de la imino-isatina **64e** se obtuvieron 28 mg (41%) del compuesto **65e** como un aceite anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

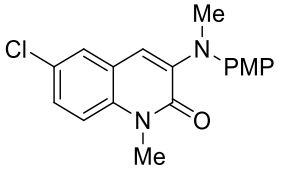
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.40 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, CH Ar), 7.32 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, CH Ar), 7.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH Ar), 7.03 (s, 1H, =CH), 6.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 3.96 (s, 3H, NCH_3), 3.80 (s, 3H, NCH_3), 3.32 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 160.6 (NC=O), 155.8 (C Ar), 142.7 (C Ar), 140.2 (C Ar) 140.0 (C Ar), 134.6 (C Ar) 130.4 (CH Ar), 125.9 (CH Ar), 124.8 (C Ar) 123.1 (CH Ar), 122.9 (2xCH Ar), 120,4 (CH), 114.4 (2xCH Ar), 55.4 (OCH_3), 41.6 (NCH_3), 37.4 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 1650 (C=O), 1509, 1244.

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$: 329.1057; Experimental: 329.1057.

***N*-Metil-3-(*p*-metoxifenilmetilamino)-6-cloroquinolin-2-ona 65f**



A partir de 40 mg (0.13 mmol) de la imino-isatina **64f** se obtuvieron 21 mg (48%) del compuesto **65f** como un aceite anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

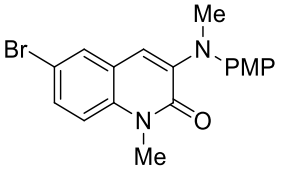
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.35 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.05 (s, 1H, =CH), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 3.80 (s, 3H, NCH_3), 3.70 (s, 3H, NCH_3), 3.31 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 159.0 (NC=O), 155.7 (C Ar), 142.7 (C Ar), 140.9 (C Ar), 134.9 (C Ar), 127.6 (C Ar), 127.1 (CH Ar), 126.0 (CH Ar), 122.7 (2xCH Ar) 122.5 (C Ar), 120.1 (CH Ar), 115.0 (=CH), 114.4 (2xCH Ar), 55.4 (OCH_3), 41.7 (NCH_3), 30.2 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 1648 (C=O), 1507, 1242, 744.

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$: 329.1057; Experimental: 329.1046.

***N*-Metil-3-(*p*-metoxifenilmetilamino)-6-bromoquinolin-2-ona 65g**

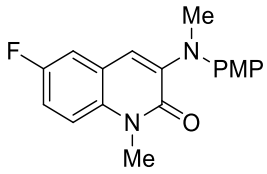


A partir de 50 mg (0.14 mmol) de la imino-isatina **64g** se obtuvieron 26 mg (50%) del compuesto **65g** como un aceite anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH Ar), 7.48 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.04 (s, 1H, =CH), 6.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, PMP), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMP), 3.79 (s, 3H, NCH_3), 3.69 (s, 3H, NCH_3), 3.31 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.0 (NC=O), 155.7 (C Ar), 142.6 (C Ar), 140.8 (C Ar), 135.2 (C Ar), 129.8 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 122.9 (C Ar), 122.8 (2xCH Ar), 119.8 (CH Ar), 115.4 (=CH), 115.0 (C Ar), 114.3 (2xCH Ar), 55.4 (OCH_3), 41.8 (NCH_3), 30.1 (NCH_3).
IR (CH_2Cl_2)	1648 (C=O), 1508, 1242.
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{17}BrN_2O_2$: 373.0552; Experimental: 373.0554.

***N*-Metil-3-(*p*-metoxifenilmetilamino)-6-fluoroquinolin-2-ona 65h**



A partir de 35 mg (0.12 mmol) de la imino-isatina **64h** se obtuvieron 17 mg (47%) del compuesto **65h** como un aceite anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.26 (m, 1H, CH Ar), 7.12 (m, 2H, CH Ar), 7.08 (s, 1H, =CH), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 2H, PMP), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 2H, PMP), 3.79 (s, 3H, NCH_3), 3.71 (s, 3H, NCH_3), 3.31 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.0 (NC=O), 156.5 (C Ar), 155.6 (C Ar), 142.7 (C Ar), 141.0 (C Ar), 129.6 (C Ar), 122.7 (2xCH Ar), 120.5 (d, J = 3 Hz, CH Ar), 115.3 (C Ar), 115.2 (d, J = 8 Hz, CH Ar), 114.8 (J = 24 Hz, CH Ar), 114.4 (2xCH Ar), 111.9 (d, J = 22 Hz, =CH), 55.4 (OCH_3), 41.7 (NCH_3), 30.3 (NCH_3).
IR (CH_2Cl_2)	1649 (C=O), 1506, 1242.
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{17}FN_2O_2$: 313.1352; Experimental: 313.1349.

V.3.5. Síntesis de los derivados de selenio

Método A. Reacción de los alenoles 68 o 73 con *N*-fenilselenoftalimida. Sobre una disolución del correspondiente alenol **68** o **73** (0.15 mmol) en diclorometano (2.8 mL), se añadieron secuencialmente *N*-fenilselenoftalimida (0.195 mmol) y *p*TSA (0.0225 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). Finalizada la reacción, se añadió $NaHCO_3$ ac. sat. (1.5 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se

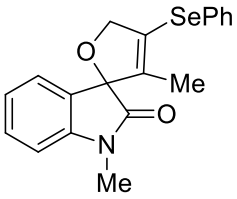
lavó con agua y salmuera. El disolvente se secó sobre $MgSO_4$ anh. y se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

Método B. Reacción del alenol 68 con bromuro de *N*-fenilselenio. Sobre una disolución del correspondiente alenol **68** (0.14 mmol) en diclorometano (2.8 mL), se añadió PhSeBr (0.21 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.). Finalizada la reacción, se añadió $NaHCO_3$ ac. sat. (1.5 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. El disolvente se secó sobre $MgSO_4$ anh. y se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

Método C. Reacción del alenol 68 con difenildiselenio. Sobre una disolución del correspondiente alenol **68** (0.18 mmol) en diclorometano (1.5 mL), se añadieron secuencialmente PhSeSePh (0.18 mmol), diacetoxiyodobenceno (0.36 mmol) y agua (0.18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.). Finalizada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

Método D. Reacción catalizada por oro de los alenoles 68 o 73 con *N*-fenilselenoftalimida. Una disolución de *N*-fenilselenoftalimida (0.20 mmol) y $AuCl_3$ (0.008 mmol) en diclorometano (4 mL) bajo atmósfera de argón se agitó durante 5 min. A continuación, el correspondiente alenol **68** o **73** (0.15 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). Finalizada la reacción, se añadió $NaHCO_3$ ac. sat. (1.5 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. El disolvente se secó sobre $MgSO_4$ anh. y se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

Espirociclo 69a



Método A. A partir de 193 mg (0.90 mmol) del alenol **68a** se obtuvieron 58 mg (17%) del compuesto **71a** menos polar como un aceite incoloro, 186 mg (56%) del compuesto **70a** como un sólido incoloro (polaridad intermedia) y 87 mg (26%) del compuesto **69a** más polar como un sólido incoloro por cromatografía flash (DCM/AcOEt 98:2). **Método B.** A partir de 30 mg (0.14 mmol) del alenol **68a** se obtuvieron 36 mg (71%) del compuesto **69a** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1). **Método C.** A partir de 40 mg (0.18 mmol) del alenol **68a** se obtuvieron 40 mg (60%) del compuesto **69a** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1). **Método D.** A partir de 30 mg (0.14 mmol) del alenol **68a** se obtuvieron 27 mg (52%) del compuesto **69a** menos polar como un sólido incoloro y 10 mg (19%) del compouesto **70a** más polar como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

P.f.: 163–165 ºC

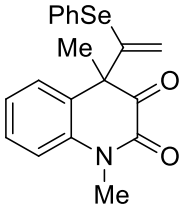
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH Ar), 7.26 (m, 5H, CH Ar), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH Ar), 6.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH Ar), 4.94 (dq, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 1H, OC*H*H), 4.78 (dq, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.18 (s, 3H, NCH_3), 1.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 174.9 (NC=O), 143.9 (CSe), 139.0 (C), 131.8 (2xCH Ar), 130.3 (CH Ar), 129.4 (2xCH Ar), 128.1 (C Ar), 127.8 (C Ar), 127.3 (CH Ar), 124.5 (CH Ar), 124.4 (C Ar), 123.2 (CH Ar), 108.4 (CH Ar), 93.2 (C), 79.9 (OCH_2), 26.3 (NCH_3), 11.3 (CH_3).

IR (CH_2Cl_2): 1725 (C=O).

Masa exacta ES: Calculada $(M+H)^+$ para $C_{19}H_{17}NO_2Se$: 372.0503; Experimental: 372.0508.

Quinolin-2,3-diona 70a



Sólido incoloro.

P.f.: 219–221 ºC

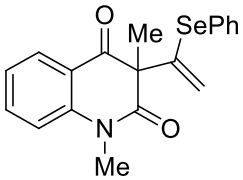
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.80 (m, 4H, CH Ar), 7.29 (m, 4H, CH Ar), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH Ar), 5.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, =C*H*H), 5.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, =CH*H*), 3.44 (s, 3H, NCH_3), 1.78 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 191.7 (C=O), 167.8 (NC=O), 157.3 (SeC=), 143.7 (C Ar), 138.3 (C Ar), 135.5 (CH Ar), 134.3 (CH Ar), 132.6 (C Ar), 129.7 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 124.0 (CH Ar), 123.5 (CH Ar), 120.1 ($=CH_2$), 115.4 (CH Ar), 59.1 (C), 30.0 (NCH_3), 21.1 (CH_3).

IR (CH_2Cl_2) 3202, 1774 (C=O), 1746 (C=O), 1370.

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{19}H_{17}NO_2Se$: 372.0503; Experimental: 372.0503.

Quinolin-2,4-diona 71a



Aceite incoloro.

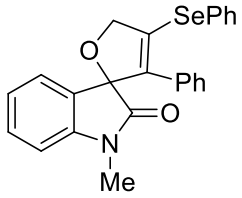
^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$) 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH Ar), 7.62 (m, 1H, CH Ar), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH Ar), 7.20 (m, 5H, CH Ar), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH Ar), 5.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, =C*H*H), 5.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, =CH*H*), 3.39 (s, 3H, NCH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$) 194.2 (C=O), 170.9 (NC=O), 142.9 (SeC=), 139.3 (C Ar), 135.9 (CH Ar), 134.3 (2xCH Ar), 129.4 (C Ar), 129.0 (2xCH Ar), 128.4 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 123.1 (CH Ar), 122.7 ($=CH_2$), 120.4 (C Ar), 114.7 (CH Ar), 64.6 (C), 29.9 (NCH_3), 22.6 (CH_3).

IR (CH_2Cl_2) 2931, 1698 (C=O), 1600 (C=O), 1471.

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{19}H_{17}NO_2Se$: 372.0503; Experimental: 372.0501.

Espirociclo 69b



Método D. A partir de 31 mg (0.11 mmol) del alenol **68b** se obtuvieron 1.8 mg (4%) del compuesto **71b** menos polar como un aceite incoloro, 27 mg (57%) del compuesto **69b** como un aceite incoloro (polaridad intermedia) y 4 mg (9%) del compuesto **70b** más polar como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 5:1).

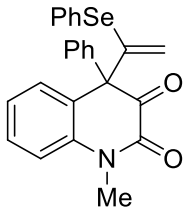
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.65 (m, 2H, CH Ar), 7.33 (m, 5H, CH Ar), 7.18 (m, 3H, CH Ar), 7.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 6.97 (m, 2H, CH Ar), 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 5.01 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, OC*H*H), 4.83 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, OCH*H*), 3.10 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 174.7 (NC=O), 143.9 (CSe), 137.7 (C), 134.3 (CH Ar), 131.9 (C Ar), 130.4 (CH Ar), 129.5 (2xC Ar), 129.3 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 126.4 (C Ar), 124.9 (CH Ar), 123.1 (CH Ar), 108.4 (CH Ar), 93.7 (C), 79.9 (OCH_2), 26.2 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 1725 (C=O).

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{24}H_{19}NO_2Se$: 434.0659; Experimental: 434.0644.

Quinolin-2,3-diona 70b



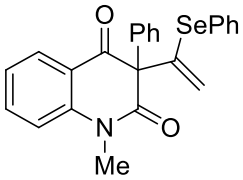
Método A. A partir de 30 mg (0.11 mmol) del alenol **68b** se obtuvieron 37 mg (79%) del compuesto **70b** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

P.f.: 153–155 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.87 (m, 2H, CH Ar), 7.77 (m, 2H, CH Ar), 7.65 (m, 2H, CH Ar), 7.48 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH Ar), 7. 19 (m, 7H, CH Ar), 5.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, =C*H*H), 5.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, =CH*H*), 3.40 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	189.2 (C=O), 167.8 (NC=O), 156.5 (SeC=), 142.3 (C Ar), 138.2 (C Ar), 135.7 (2xCH Ar), 135.2 (C Ar), 134.2 (CH Ar), 132.6 (C Ar), 130.8 (CH Ar), 129.9 (CH Ar), 129.6 (CH Ar), 129.3 (2xCH Ar), 128.8 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 125.2 (=CH_2), 123.8 (CH Ar), 123.5 (CH Ar), 115.7 (CH Ar), 70.8 (C), 30.2 (NCH_3).
IR (CH_2Cl_2)	3205, 1747 (C=O), 1686 (C=O), 1371.
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{24}H_{19}NO_2Se$: 434.0659; Experimental: 434.0667.

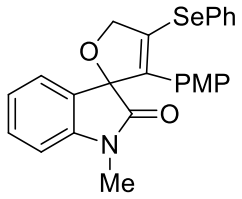
Quinolin-2,4-diona 71b



Aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	8.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH Ar), 7.77 (m, 1H, CH Ar), 7.56 (m, 1H, CH Ar), 7.30 (m, 7H, CH Ar), 7.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH Ar), 5.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, =CH*H*), 5.23 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, =CH*H*), 3.55 (s, 3H, NCH_3).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	192.8 (C=O), 169.4 (NC=O), 142.5 (SeC=), 140.5 (C Ar), 135.8 (CH Ar), 134.3 (C Ar), 133.8 (CH Ar), 131.4 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 127.7 (C Ar), 127.5 (CH Ar), 127.2 (=CH_2), 123.2 (CH Ar), 121.5 (C Ar), 114.8 (CH Ar), 53.4 (C), 30.4 (NCH_3).
IR (CH_2Cl_2)	1698 (C=O), 1660 (C=O), 1351.
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{24}H_{19}NO_2Se$: 434.0659; Experimental: 434.0644.

Espirociclo 69c



Método D. A partir de 31 mg (0.10 mmol) del alenol **68c** se obtuvieron 16 mg (35%) del compuesto **69c** como un sólido incoloro por cromatografía flash (DCM/AcOEt 98:2).

P.f.: 73–75 ºC

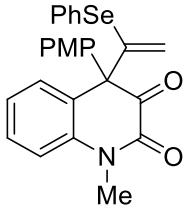
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.88 (m, 2H, CH Ar), 7.77 (m, 2H, CH Ar), 7.63 (m, 2H, CH Ar), 7.33 (m, 3H, CH Ar), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH Ar), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, PMP), 6.71 (m, 2H, CH Ar), 5.00 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OC*H*H), 4.82 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OCH*H*), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.13 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 174.8 (NC=O), 159.4 (C Ar), 143.9 (CSe), 137.7 (C), 134.3 (2xCH Ar), 134.0 (CH Ar), 132.6 (C Ar), 130.4 (CH Ar), 129.3 (CH Ar), 129.2 (CH Ar), 128.4 (C Ar), 128.3 (C Ar), 128.2 (CH Ar), 126.7 (C Ar), 124.8 (CH Ar), 124.2 (C Ar), 123.6 (2xCH Ar), 123.1 (CH Ar), 113.7 (CH Ar), 108.4 (CH Ar), 93.4 (C), 79.8 (OCH_2), 55.0 (OCH_3), 26.3 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 1725 (C=O).

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{25}H_{21}NO_3Se$: 464.0765; Experimental: 464.0748.

Quinolin-2,3-diona 70c



Método A. A partir de 23 mg (0.07 mmol) del alenol **68c** se obtuvieron 21 mg (65%) del compuesto **70c** como un aceite amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

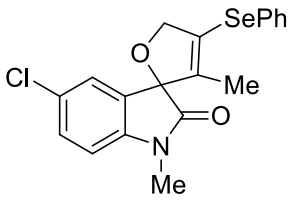
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 7.65 (m, 2H, CH Ar), 7.33 (m, 7H, CH Ar), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, PMP), 6.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, =C*H*H), 5.66 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, =CH*H*), 5.30 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 193.2 (C=O), 165.7 (NC=O), 163.4 (SeC=), 159.5 (C Ar), 143.5 (C Ar), 137.9 (C Ar), 136.5 (2xCH Ar), 132.0 (2xCH Ar), 131.7 (C Ar), 131.4 (CH Ar), 129.6 (CH Ar), 129.1 (2xCH Ar), 128.9 (2xCH Ar), 127.7 (CH Ar), 127.3 (C Ar), 124.6 (=CH_2), 113.6 (2xCH Ar), 77.1 (C), 55.4 (OCH_3), 25.6 (NCH_3).

IR (CH_2Cl_2) 3205, 1747 (C=O), 1686 (C=O), 1371.

Masa exacta ES Calculada $(M+H_2O+K)^+$ para $C_{25}H_{21}NO_3Se$: 520.0429; Experimental: 520.0443.

Espirociclo 69d



Método A. A partir de 27 mg (0.11 mmol) del alenol **68d** se obtuvieron 19 mg (44 %) del compuesto **69d** como un sólido incoloro por cromatografía flash (DCM/AcOEt 99:1). **Método B.** A partir de 30 mg (0.12 mmol) del alenol **69d** se obtuvieron 31 mg (64%) de los compuestos **69d** y **72d** como una mezcla inseparable de isómeros (90:10) por cromatografía flash (DCM/AcOEt 9:1). **Método D.** A partir de 25 mg (0.10 mmol) del alenol **68d** se obtuvieron 22 mg (53 %) del compuesto **69d** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

P.f.: 209–211 ºC

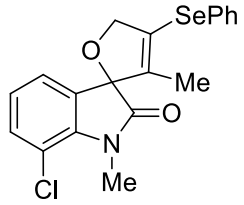
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7.54 (m, 2H, CH Ar), 7.26 (m, 5H, CH Ar), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH Ar), 4.95 (dd, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H, OCH*H*), 4.79 (dd, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.20 (s, 3H, NCH_3), 1.53 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 174.5 (NC=O), 142.4 (CSe), 137.7 (C), 134.3 (2xCH Ar), 132.5 (C Ar), 132.2 (CH Ar), 130.2 (C Ar), 129.4 (CH Ar), 128.7 (C Ar), 127.5 (C Ar), 125.0 (CH Ar), 123.6 (2xCH Ar), 109.4 (CH Ar), 93.1 (C), 80.1 (OCH_2), 26.5 (NCH_3), 11.2 (CH_3).

IR (CH_2Cl_2) 1748 (C=O).

Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{19}H_{16}ClNO_2Se$: 406.0113; Experimental: 406.0093.

Espirociclo 69e

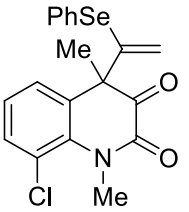


Método A. A partir de 30 mg (0.12 mmol) del alenol **68e** se obtuvieron 12 mg (25%) del compuesto **69e** menos polar como un sólido incoloro, 2.5 mg (5%) del compuesto **71e** como un aceite incoloro (polaridad intermedia) y 5 mg (10%) del compuesto **70e** más polar como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 7:1). **Método B.** A partir de 30 mg (0.12 mmol) del alenol **68e** se obtuvieron 32 mg (62%) de los compuestos **69e** y **72e** como una mezcla inseparable de isómeros (70:30) por cromatografía flash (DCM/AcOEt 98:2). **Método D.** A partir de 40 mg (0.16 mmol) del alenol **68e** se obtuvieron 30 mg (47%) del compuesto **69e** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 5:1).

P.f.: 85–87 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.53 (m, 2H, CH Ar), 7.30 (m, 4H, CH Ar), 7.10 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.00 (m, 1H, CH Ar), 4.95 (dq, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H, OC*H*H), 4.79 (dq, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H, OCH*H*), 3.58 (s, 3H, NCH_3), 1.53 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	175.2 (NC=O), 139.8 (CSe), 138.2 (C), 132.6 (CH Ar), 132.1 (2xCH Ar), 130.8 (C Ar), 129.4 (2xCH Ar), 127.9 (C Ar), 127.5 (CH Ar), 125.0 (C Ar), 124.0 (CH Ar), 123.1 (CH Ar), 115.9 (C Ar), 92.6 (C), 80.0 (OCH_2), 29.7 (NCH_3), 11.2 (CH_3).
IR (CH_2Cl_2)	1732 (C=O).
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{19}H_{16}ClNO_2Se$: 406.0113; Experimental: 406.0102.

Quinolin-2,3-diona 70e



Sólido incoloro.

P.f.: 94–96 ºC

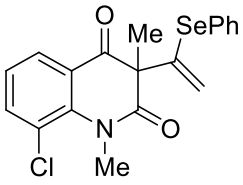
^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$) 7.45 (m, 3H, CH Ar), 7.32 (m, 4H, CH Ar), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 5.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, =C*H*H), 5.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, =CH*H*), 3.49 (s, 3H, NCH_3), 1.75 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$) 191.8 (C=O), 161.0 (NC=O), 144.0 (SeC=), 137.4 (C Ar), 136.3 (2xCH Ar), 132.5 (CH Ar), 130.6 (C Ar), 129.6 (2xCH Ar), 129.0 (CH Ar), 127.6 (C Ar), 126.1 (CH Ar), 125.8 (CH Ar), 125.3 (C Ar), 118.8 ($=CH_2$), 58.9 (C), 36.4 (NCH_3), 19.7 (CH_3).

IR (CH_2Cl_2) 3205, 1747 (C=O), 1686 (C=O), 1371.

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{19}H_{16}ClNO_2Se$: 406.0113; Experimental: 406.0105.

Quinolin-2,4-diona 71e



Aceite incoloro.

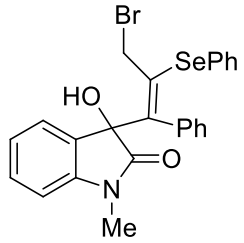
^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$) 7.61 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H, CH Ar), 7.57 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H, CH Ar), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH Ar), 7.21 (m, 2H, CH Ar), 7.11 (m, 2H, CH Ar), 5.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, =C*H*H), 5.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, =CH*H*), 3.55 (s, 3H, NCH_3), 1.66 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$) 194.5 (C=O), 170.6 (NC=O), 141.4 (SeC=), 140.6 (C Ar), 137.3 (CH Ar), 134.6 (3xCH Ar), 129.3 (2xCH Ar), 128.8 (C Ar), 128.2 (CH Ar), 126.8 (C Ar), 126.2 (CH Ar), 125.2 (C Ar), 122.8 (C Ar), 120.9 ($=CH_2$), 65.8 (C), 36.9 (NCH_3), 19.5 (CH_3).

IR (CH_2Cl_2) 3205.

Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{19}H_{16}ClNO_2Se$: 406.0113; Experimental: 406.0120.

Seleniloxindol 72b

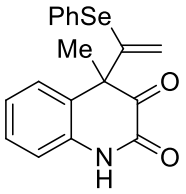


Método B. A partir de 27 mg (0.09 mmol) del alenol **68b** se obtuvieron 26 mg (56%) del compuesto **72b** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

P.f.: 166–168 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.24 (m, 9H, CH Ar), 6.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH Ar), 6.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH Ar), 6.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH Ar), 4.89 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, BrCH*H*), 4.62 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, BrCH*H*), 2.84 (s, 3H, NCH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	178.2 (NC=O), 146.5 (CSe), 144.4 (C), 140.9 (C Ar), 139.0 (2xCH Ar), 138.3 (C Ar), 133.4 (CH Ar), 132.9 (CH Ar), 132.2 (2xCH Ar), 131.9 (C Ar), 131.6 (CH Ar), 131.4 (CH Ar), 131.3 (C Ar), 131.0 (CH Ar), 130.9 (CH Ar), 130.5 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 126.5 (CH Ar), 111.4 (CH Ar), 85.1 (COH), 34.2 ($BrCH_2$), 28.9 (NCH_3).
IR (CH_2Cl_2)	1701 (C=O), 1579, 1434, 1376.
Masa exacta ES	Calculada $(M+H-H_2O)^+$ para $C_{24}H_{20}BrNO_2Se$: 495.9815; Experimental: 495.9818.

Quinolin-2,3-diona 74a



Método A. A partir de 28 mg (0.13 mmol) del alenol **73a** se obtuvieron 4 mg (9%) del compuesto **76a** menos polar como un sólido amarillo pálido, 12 mg (23%) del compuesto **75a** como un sólido incoloro (polaridad intermedia) y 21 mg (46%) del compuesto **74a** más polar como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1). **Método D.** A partir de 25 mg (0.12 mmol) del alenol **73a** se obtuvieron 23 mg (54%) del compuesto **76a** menos polar como un sólido amarillo pálido, 4 mg (8%) del compuesto **75a** como un sólido incoloro (polaridad intermedia) y 5 mg (12%) del compuesto **74a** más polar como un sólido incoloro más por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

P.f.: 159–161 ºC

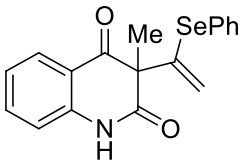
^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$) 9.07 (s, 1H, NH), 7.88 (m, 1H, CH Ar), 7.77 (m, 1H, CH Ar), 7.34 (m, 5H, CH Ar), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH Ar), 6.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH Ar), 5.72 (s, 1H, =C*H*H), 5.33 (s, 1H, =CH*H*), 1.77 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$) 192.2 (C=O), 167.8 (NC=O), 155.8 (SeC=), 143.2 (C Ar), 135.5 (2xCH Ar), 134.3 (CH Ar), 129.6 (2xCH Ar), 129.4 (CH Ar), 128.7 (C Ar), 128.5 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 126.3 (C Ar), 124.3 (C Ar), 123.6 (C Ar), 119.8 (=CH_2), 116.5 (CH Ar), 60.1 (C), 23.0 (CH_3).

IR (CH_2Cl_2) 3202 (NH), 1774 (C=O), 1746 (C=O), 1370.

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{15}NO_2Se$: 358.0346; Experimental: 358.0336.

Quinolin-2,4-diona 75a

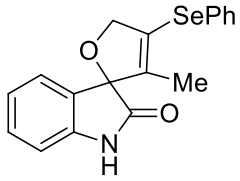


Sólido incoloro.

P.f.: 221–223 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	8.97 (s_{ancho}, 1H, NH), 7.89 (m, 2H, CH Ar), 7.77 (m, 2H, CH Ar), 7.53 (m, 2H, CH Ar), 7.16 (m, 2H, CH Ar), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH Ar), 6.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, =C*H*H), 5.65 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, =CH*H*), 1.73 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	194.0 (C=O), 172.5 (NC=O), 168.0 (SeC=), 140.4 (C Ar), 138.4 (C Ar), 136.1 (CH Ar), 134.3 (2xCH Ar), 132.5 (C Ar), 129.0 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 127.9 (C Ar), 123.7 (CH Ar), 123.6 (CH Ar), 123.3 (=CH_2), 116.1 (CH Ar), 64.7 (C), 22.7 (CH_3).
IR (CH_2Cl_2)	3202 (NH), 1748 (C=O), 1379, 1306.
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{15}NO_2Se$: 358.0346; Experimental: 358.0334.

Espirociclo 76a

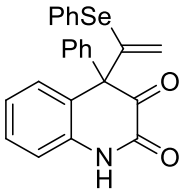


Sólido amarillo pálido.

P.f.: 161–163 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	8.90 (s_{ancho}, 1H, NH), 7.88 (m, 1H, CH Ar), 7.77 (m, 2H, CH Ar), 7.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.31 (m, 2H, CH Ar), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH Ar), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH Ar), 6.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH Ar), 4.97 (dd, *J* = 12.0, 1.9 Hz, 1H, OC*H*H), 4.83 (dd, *J* = 12.0, 1.9 Hz, 1H, OCH*H*), 1.58 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	176.8 (NC=O), 140.7 (CSe), 138.6 (C), 135.5 (CH Ar), 134.3 (CH Ar), 132.5 (C Ar), 132.0 (CH Ar), 130.3 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 128.1 (C Ar), 127.4 (CH Ar), 124.9 (CH Ar), 124.7 (C Ar), 123.5 (CH Ar), 110.2 (CH Ar), 93.5 (C), 80.0 (OCH_2), 11.2 (CH_3).
IR (CH_2Cl_2)	1725 (C=O).
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{15}NO_2Se$: 358.0346; Experimental: 358.0342.

Quinolin-2,3-diona 74b



Método A. A partir de 26 mg (0.10 mmol) del alenol **73b** se obtuvieron 31 mg (74%) del compuesto **74b** como un sólido incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1). **Método D.** A partir de 30 mg (0.11 mmol) del alenol **73b** se obtuvieron 21 mg (46%) del compuesto **75b** menos polar como un sólido amarillo pálido, 22 mg (48%) del compuesto **74b** como un sólido incoloro (polaridad intermedia) y 3 mg (6%) del compuesto **76b** más polar como un aceite amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

P.f.: 177–179 ºC

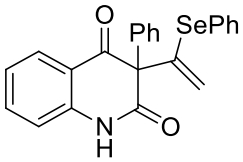
^{1}H-RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) 10.14 (s_{ancho}, 1H, NH), 7.67 (m, 2H, CH Ar), 7.43 (m, 6H, CH Ar), 7.19 (m, 4H, CH Ar), 7.07 (m, 2H, CH Ar), 5.59 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, =C*H*H), 5.34 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, =CH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$) 191.5 (C=O), 169.4 (NC=O), 156.3 (SeC=), 144.0 (C Ar), 136.7 (C Ar), 136.3 (CH Ar), 135.1 (2xCH Ar), 134.1 (C Ar), 131.7 (CH Ar), 131.3 (C Ar), 130.9 (CH Ar), 130.8 (CH Ar), 130.4 (CH Ar), 129.8 (CH Ar), 129.7 (CH Ar), 129.6 (CH Ar), 125.2 ($=CH_2$), 124.2 (CH Ar), 123.9 (CH Ar), 117.8 (CH Ar), 117.7 (CH Ar), 72.9 (C).

IR (CH_2Cl_2) 3203 (NH), 1746 (C=O), 1698 (C=O), 1376.

Masa exacta ES Calculada $(M+H)^+$ para $C_{23}H_{17}NO_2Se$: 420.0503; Experimental: 420.0498.

Quinolin-2,4-diona 75b



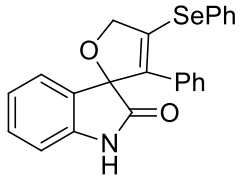
Sólido amarillo pálido.

P.f.: 61–63 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) 10.24 (s_{ancho}, 1H, NH), 7.90 (m, 2H, CH Ar), 7.76 (m, 2H, CH Ar), 7.61 (m, 2H, CH Ar), 7.35 (m, 6H, CH Ar), 7.15 (m, 2H, CH Ar), 5.65 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, =C*H*H), 5.26 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, =CH*H*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	193.9 (C=O), 170.4 (NC=O), 142.2 (SeC=), 137.2 (CH Ar), 135.5 (C Ar), 135.1 (CH Ar), 134.1 (C Ar), 133.9 (CH Ar), 133.7 (C Ar), 132.1 (CH Ar), 130.3 (CH Ar), 130.0 (CH Ar), 129.9 (CH Ar), 129.8 (CH Ar), 129.7 (C Ar), 128.5 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.1 (=CH_2), 124.1 (CH Ar), 123.9 (CH Ar), 117.2 (CH Ar), 117.1 (CH Ar), 78.4 (C).
IR (CH_2Cl_2)	3202 (NH), 1748 (C=O), 1379, 1306.
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{23}H_{17}NO_2Se$: 420.0503; Experimental: 420.0484.

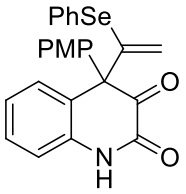
Espirociclo 76b



Aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.48 (m, 13H, CH Ar), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 4.94 (d, *J* = 11.3, Hz, 1H, OC*H*H), 4.71 (d, *J* = 11.3, Hz, 1H, OCH*H*).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	176.8 (NC=O), 140.8 (C Ar), 138.9 (CSe), 138.5 (C Ar), 136.1 (CH Ar), 131.5 (C Ar), 130.4 (CH Ar), 129.8 (C Ar), 129.3 (CH Ar), 129.1 (C Ar), 128.5 (2xCH Ar), 128.2 (CH Ar), 127.6 (CH Ar), 126.2 (2xCH Ar), 125.4 (CH Ar), 123.5 (CH Ar), 123.0 (CH Ar), 110.3 (2xCH Ar), 90.9 (C), 76.0 (OCH_2).
IR (CH_2Cl_2)	1720 (C=O).
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{23}H_{17}NO_2Se$: 420.0503; Experimental: 420.0510.

Quinolin-2,3-diona 74c



Método A. A partir de 26 mg (0.09 mmol) del alenol **73c** se obtuvieron 35 mg (89%) del compuesto **74c** como un sólido amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1). **Método D.** A partir de 26 mg (0.09 mmol) del alenol **73c** se obtuvieron 15 mg (36%) del compuesto **74c** menos polar como un sólido amarillo pálido y 6 mg (15%) del compuesto **76c** más polar como un aceite incoloro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 2:1).

P.f.: 197–199 ºC

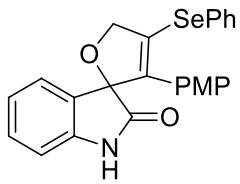
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8.85 (s_{ancho}, 1H, NH), 7.82 (m, 7H, CH Ar), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, PMP), 7.23 (m, 1H, CH Ar), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH Ar), 6.85 (m, 2H, CH Ar), 5.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, =C*H*H), 5.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, =CH*H*), 3.75 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 192.5 (C=O), 170.8 (NC=O), 167.9 (SeC=), 159.8 (C Ar), 139.9 (C Ar), 139.7 (C Ar), 135.8 (CH Ar), 134.3 (2xCH Ar), 133.7 (CH Ar), 131.8 (C Ar), 130.2 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 127.6 ($=CH_2$), 127.5 (CH Ar), 125.4 (C Ar), 123.7 (CH Ar), 123.6 (2xCH Ar), 115.9 (CH Ar), 114.3 (CH Ar), 77.3 (C), 55.2 (OCH_3).

IR (CH_2Cl_2): 3202 (NH), 1748 (C=O), 1662 (C=O), 1380.

Masa exacta ES: Calculada $(M+H)^+$ para $C_{24}H_{19}NO_3Se$: 450.0608; Experimental: 450.0605.

Espirociclo 76c

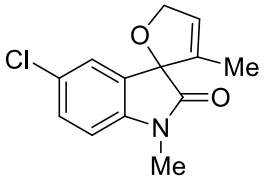


Aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.64 (m, 2H, CH Ar), 7.28 (m, 6H, CH Ar), 7.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH Ar), 6.94 (m, 2H, CH Ar), 6.72 (m, 2H, CH Ar), 5.00 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, OC*H*H), 4.82 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, OCH*H*), 3.73 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	176.5 (NC=O), 159.4 (C Ar), 140.7 (C Ar), 137.1 (CSe), 135.6 (CH Ar), 134.3 (CH Ar), 134.2 (CH Ar), 132.5 (C Ar), 131.4 (CH Ar), 130.4 (CH Ar), 129.3 (CH Ar), 129.2 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 128.5 (C Ar), 128.3 (CH Ar), 126.5 (C Ar), 125.4 (CH Ar), 124.0 (C Ar), 123.3 (CH Ar), 113.7 (CH Ar), 110.2 (CH Ar), 93.5 (C), 79.9 (OCH_2), 55.0 (OCH_3).
IR (CH_2Cl_2)	1726 (C=O).
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{24}H_{19}NO_3Se$: 450.0608; Experimental: 450.0620.

Espirociclo 79



Método D. A partir de 30 mg (0.12 mmol) del alenol **68d** y H_2O (4 μL, 0.24 mmol) se obtuvieron 21 mg (50%) del compuestos **69d** menos polar como un sólido incoloro y 3 mg (10%) del compuesto **79** más polar como un aceite amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.30 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H, CH Ar), 7.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH Ar), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH Ar), 5.98 (m, 1H, =CH), 4.95 (ddd, *J* = 31.3, 12.4, 2.0 Hz, 2H, OCH_2), 3.18 (s, 3H, CH_3), 1.44 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	175.1 (NC=O), 142.5 (CSe), 135.2 (C Ar), 130.0 (CH Ar), 129.9 (C Ar), 128.6 (C Ar), 125.3 (CH Ar), 124.9 (CH Ar), 109.2 (=CH), 92.3 (C), 76.5 (OCH_2), 26.4 (NCH_3), 11.1 (CH_3).
IR (CH_2Cl_2)	1740 (C=O).
Masa exacta ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{13}H_{13}ClNO_2$ 250.0635; Experimental: 250.0639.

CAPÍTULO VI

SÍNTESIS DE 2,5-DIMETILPIRAZINAS 3-SUSTITUIDAS

VI.1. ANTECEDENTES

VI.1.1. Importancia de las pirazinas

Las diazinas son compuestos heterocíclicos aromáticos de seis eslabones con dos átomos de nitrógeno con hibridación sp^2 en su estructura. Dependiendo de la posición de los átomos de nitrógeno en el anillo aromático se pueden diferenciar tres posibles isómeros: piridazina (1,2-diazina), pirimidina (1,3-diazina) y pirazina (1,4-diazina) (Figura VI.1).

Figura VI.1

Dentro de esta familia de diazinas, el anillo de pirazina forma parte de una gran variedad de compuestos con importancia biológica e industrial. Por ejemplo, los derivados de pirazina están presentes en una amplia gama de productos alimenticios, ya que son responsables principalmente del sabor y el aroma de muchos alimentos.[163] Además, el núcleo de pirazina también está presente en productos de la industria agrícola, como herbicidas e insecticidas, y de la industria de la perfumería, debido a su fuerte aroma incluso en muy bajas concentraciones.[164]

Asimismo, la importancia biológica del anillo de pirazina se debe principalmente a su actividad como antitumorales, antivirales o como inhibidores enzimáticos, entre otros.[165] Por ejemplo, las pirazinamidas se utilizan prácticamente como únicos fármacos efectivos en la primera fase de la terapia contra la tuberculosis.[166]

En la Figura VI.2 se representan dos compuestos con actividad farmacológica, así como un producto responsable del aroma de algunos alimentos y un pesticida.

---

163 (a) M. Dolezal, L. Palek, J. Vinsova, V. Buchta, J. Jampilek, K. Kralova, *Molecules* **2006**, *11*, 242.

164 (a) M. L. Dubuissona, J. F. Reesa, J. Marchand-Brynaert, *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 421; (b) H. M. Fales, M. S. Blum, E. W. Southwick, D. L. Williams, P. P. Roller, A. W. Don, *Tetrahedron* **1998**, *44*, 5045; (c) M. Leunissen, V. J. Davidson, Y. Kakuda, *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 2694.

165 (a) V. B Mathew, S. D. Arikkatt, T. J. Sindhu, M. Chanran, A. R. Bhat, K. Krishnakumar, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2014**, *3*, 1124; (b) P. B. Miniyar, P. R. Murumkar, P. S. Patil, M. A. Barmade, K. G. Bothara, *Mini Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1607; (c) M. Dolezal, *Chem. Listy.* **2006**, *100*, 959.

166 (a) W. J Chung, A. Kornilov, B. H. Brodsky, M. Higgins, T. Sanchez, L. B. Heifets, M. H. Cynamon, J. Welch, *Tuberculosis* **2008**, *88*, 410; (b) Y. L. Janin Y. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2479; (c) Y. Zhang, M. M Wade, A. Scorpio, H. Zhang, Z. Sun, *J Antimicrob Chemoth*. **2003**, *52*, 790.

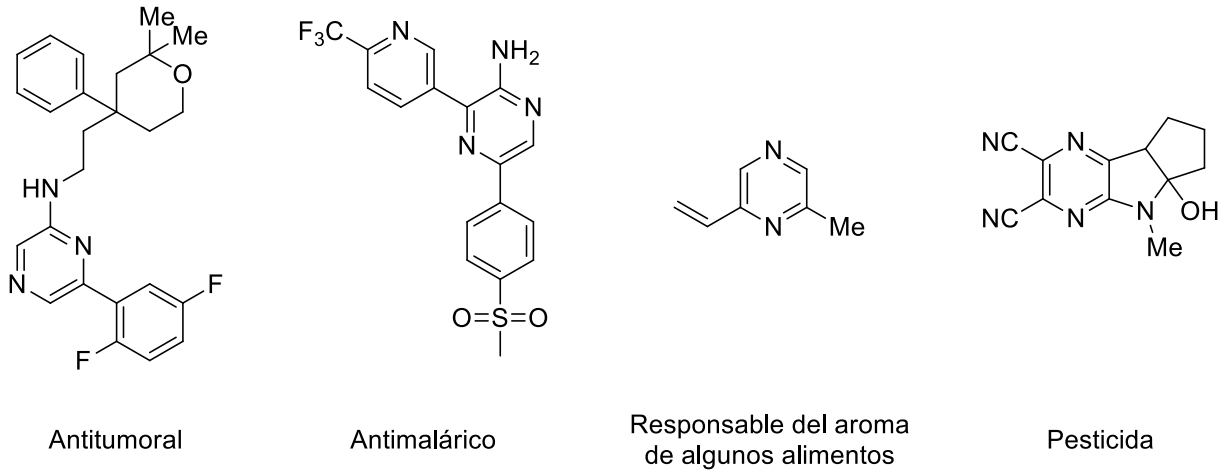
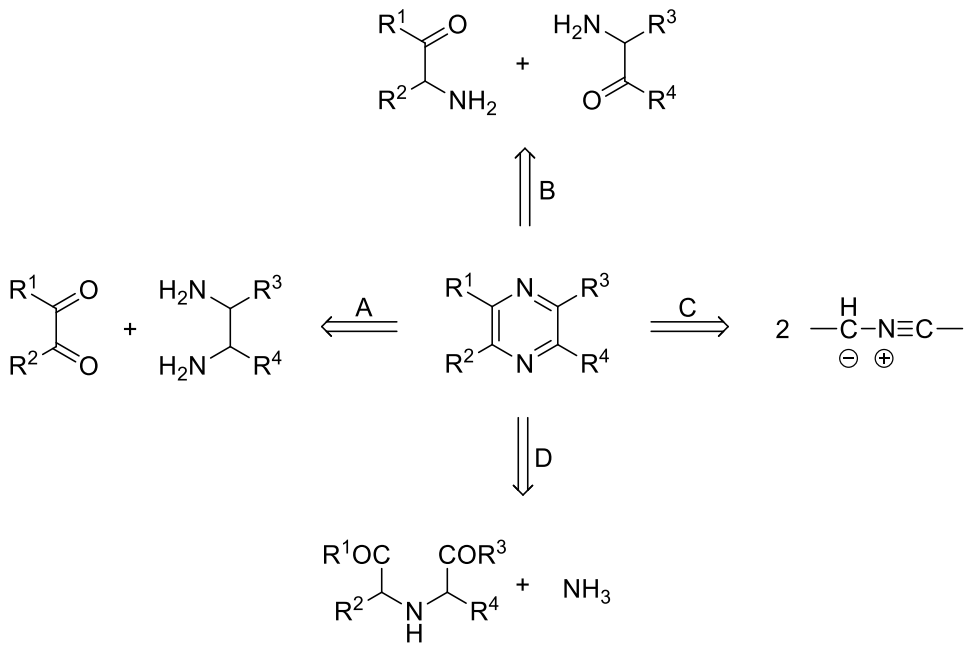


Figura VI.2

Por otro lado, las pirazinas son intermedios sintéticos muy útiles para obtener estructuras más complejas. El núcleo de pirazina puede experimentar diferentes tipos de reacciones: adiciones electrófilas al átomo de nitrógeno, reacciones de oxidación para la síntesis de *N*-óxidos, reacciones de sustitución electrófila aromática, reacciones de ciclación como dienos electrodeficientes, o reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, entre otras.[167]

Respecto a la síntesis del anillo de pirazina, se ha abordado principalmete a través de cuatro estrategias sintéticas (Esquema VI.1):[166] A) Reacción de ciclocondensación de compuestos 1,2-dicarbonílicos con 1,2-diaminas, seguida de aromatización; B) Reacción de autocondensación de dos moléculas de α-aminocetonas para obtener 2,5-dihidropirazinas y posterior aromatización; C) Reacción de ciclodimerización de iluros de nitrilo generados *in situ* a partir de oximas en condiciones térmicas; D) Reacción de ciclación oxidante entre bis(acilmetil)aminas con amoniaco.

167 (a) M. Fultz, W. Rollyson, Pyrazines and quinoxalines en *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*, J. J. Li, John Wiley and Sons, **2013**, pp 536-567; (b) M. P. Cabal, Six-Membered Heterocycles: 1,2-, 1,3-, and 1,4-Diazines: and Related Systems, en *Modern Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1, J. Álvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2011**, pp 1683-1776; (c) N. Sato, Pyrazines and their Benzo Derivatives, en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 8, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. Taylor, Elsevier: Oxford, **2008**, pp 273-331.



Esquema VI.1

VI.1.2. Reacciones de heterociclación catalizadas por oro en alquinilaminas

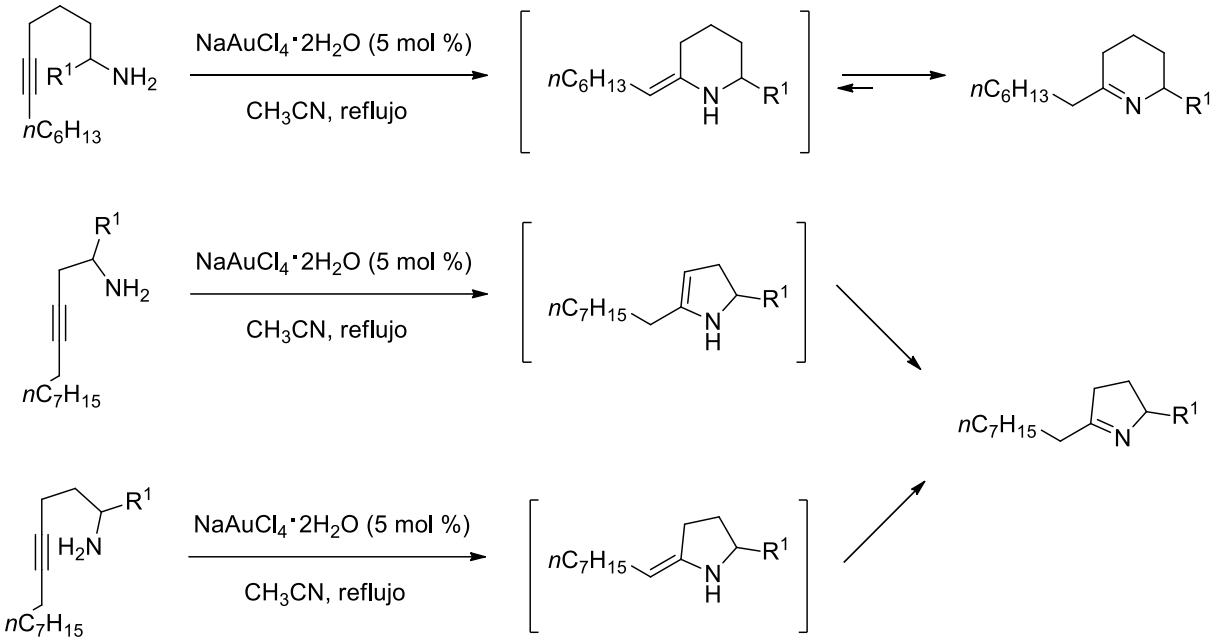
En los últimos años, las reacciones de adición nucleófila a alquinos catalizadas por metales de transición se han estudiado con profundidad.[168] En particular, las reacciones catalizadas por sales de oro(I) y oro(III) son muy útiles para la formación de nuevos enlaces carbono–carbono o carbono–heteroátomo.[169] Esto es debido fundamentalmente a la capacidad que poseen las sales de oro(I) y oro(III) para activar enlaces múltiples carbono–carbono comportándose como ácidos de Lewis suaves. Además, los compuestos de oro se reducen con gran facilidad, se oxidan difícilmente y no tienen tendencia a dar β-

168 Para revisiones sobre la activación electrófila de alquinos promovida por metales, véanse: (a) L. L Schafer, C. H. J. Yim, N. Yonson, en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, A. De Meijere, S. Brase, M. Oestreich Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, **2014**, Vol. 3, 1135-1258; (b) H. Ohno, en *Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction*, K. Tanaka, Ed., John Wiley and sons, **2013**, pp. 485-536; (c) B. C. G. Soederberg, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 57; (d) C. Bruneau, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328; (e) A. M. Echavarren, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 431; (f) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem*. **2003**, *1*, 215; (g) M. Méndez, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem*. **2002**, 15.

169 Veánse las revisiones: (a) M. Chiarucci, M. Bandini, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2586; (b) M. Bandini, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1358; (c) T. Haro, C. Nevado, *Synthesis* **2011**, 2530; (d) A. S. K. Hashmi, M. Bührle, *Aldrichimica Acta.* **2010**, *43*, 27; (e) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180; (f) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555; (g) A. Arcadi, S. Di Giuseppe, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 795; (h) A.S.K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51.

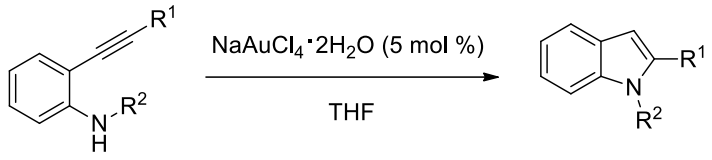
eliminaciones de hidruro,[170] lo que les diferencia del resto de metales de transición utilizados en catálisis (paladio, platino, etc).

Uno de los primeros ejemplos descritos en la bibliografía sobre la reacción de adición nucleófila a alquinos catalizada por oro en fase homogénea, se llevó a cabo por Utimoto y col.[171] Estos autores llevaron a cabo la adición intramolecular de alquinilaminas catalizada por oro(III) empleando $NaAuCl_4$ como catalizador, obteniendo las iminas cuantitativamente, por reacción de isomerización de la enamina inicialmente formada (Esquema VI.2). Esta reacción es una buen ejemplo de los beneficios de la catálisis homogénea de oro, así como de la importancia de la adición de compuestos con un heteroátomo electronegativo a enlaces múltiples carbono−carbono.



Esquema VI.2

Además, la versión intramolecular de esta adición permitió sintetizar compuestos heterocíclicos aromáticos a partir de materiales de partida sencillos (Esquema VI.3).[172]



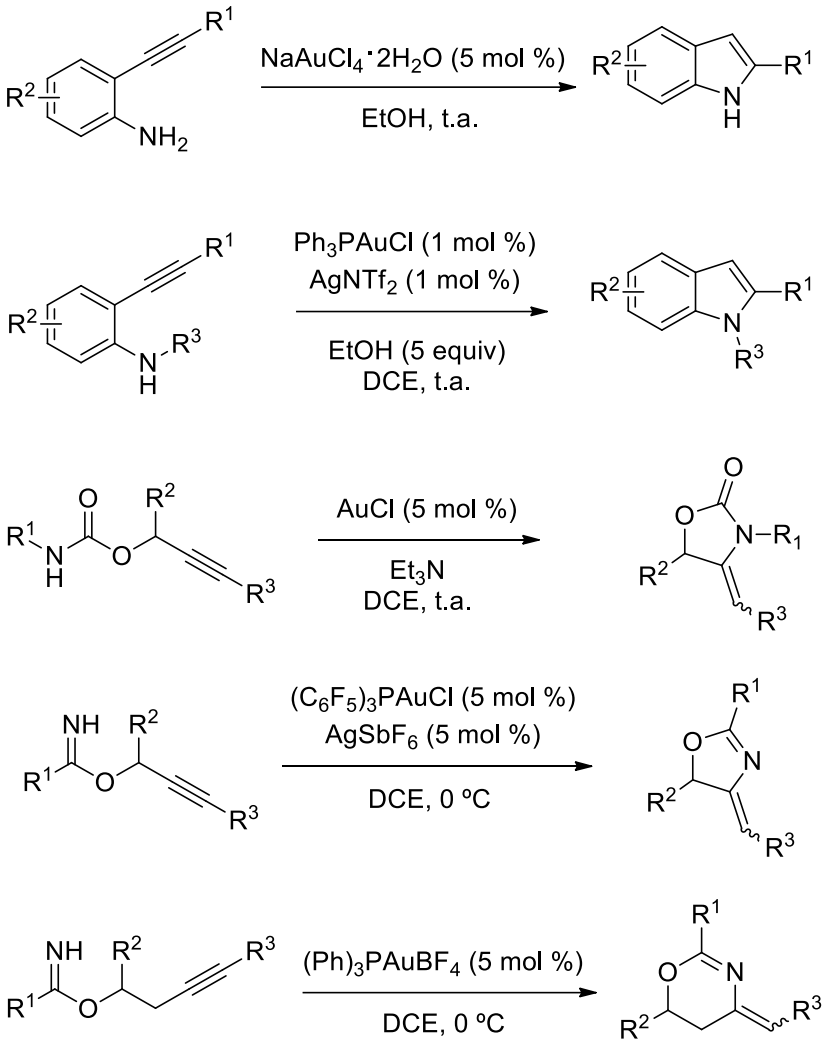
Esquema VI.3

170 (a) G. Klatt, R. Xu, M. Pernpointner, L. Molinari, T. Q. Hung, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, H. Köppel, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3954; (b) Véase referencia 45.

171 (a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975; (b) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, *25*, 297.

172 K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799.

La hidroaminación de alquinos se ha estudiado de manera intramolecular utilizando aminas primarias,[173] aminas secundarias,[174] imidatos,[175] y carbamatos [176] como nucleófilos, dando lugar a los correspondientes productos heterocíclicos (Esquema VI.4).



Esquema VI.4

La aplicabilidad de esta metodología para la obtención de productos naturales se ha puesto de manifiesto en el número creciente de publicaciones en los últimos años.[177]

---

173 (a) K. Hirano, Y. Inaba, T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 368; (b) A. Arcadi, G. Bianchi, F. Marinelli, *Synthesis* **2004**, 610.

174 T. Enomoto, S. Obika, Y. Yasui, Y. Takemoto, *Synlett* **2008**, 1647.

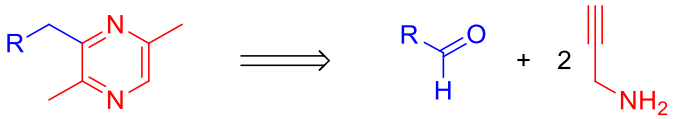
175 (a) J. E. Kang, H. B. Kim, J. W. Lee, S. Shin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3537; (b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, S. Schymura, J. Visus, W. Frey, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4905.

176 S. Ritter, Y. Horino, J. Lex, H. G. Schmalz, *Synlett* **2006**, 3309.

177 Para una revisión, véase: A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766.

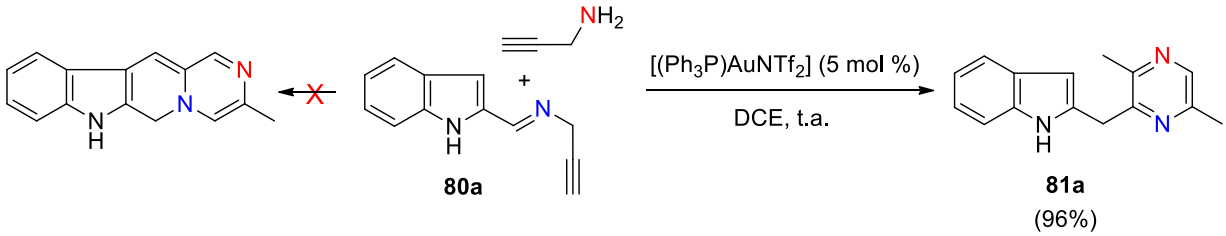
VI.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente Capítulo se ha desarrollado un método para la síntesis de 2,5-dimetilpirazinas 3-sustituidas de manera regioselectiva y con buenos rendimientos, a través de una secuencia en cascada catalizada por oro a partir de aldehídos y propargilamina (Esquema VI.5).



Esquema VI.5

Sin embargo, este descubrimiento fue totalmente fortuito. La idea inicial era estudiar la reacción entre iminas derivadas de indol-2-carbaldehídos y propargilamina para obtener carbolinas.[178] Para ello, en primer lugar, sintetizamos la imina **80a** a partir del indol-2-carbaldehído y propargilamina siguiendo la metodología ya descrita en la bibliografía.[179] El tratamiento de la imina **80a** con propargilamina en presencia del catalizador de Gagosz,[180] [(Ph$_3$P)AuNTf$_2$], en DCE a temperatura ambiente, dio lugar a la correspondiente pirazina **81a** como único producto de reacción (96% de rendimiento) en lugar de la carbolina fusionada esperada (Esquema VI.6).



Esquema VI.6

Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando [P(*t*Bu)$_2$(*o*-bifenil)AuNTf$_2$] en las mismas condiciones de reacción, se aisló nuevamente el compuesto **81a** con el mismo rendimiento (96%). Por lo tanto, el cambio de la naturaleza de la fosfina en el pre-catalizador de oro no afecta al curso de la reacción. Por otro lado, la utilización de AuCl$_3$ como catalizador dio lugar a la pirazina **81a** con un rendimiento del 12% después de cuatro días de reacción. Así mismo, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando otros

178 Para la síntesis de quinoxalinas (pirazinas fusionadas) a través de una reacción catalizada por oro, véase: S. Shi, T. Wang, W. Yang, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6576.

179 M. Concepción Fernández García, *Síntesis y estudio de derivados N-alénicos y N-acetilénicos de 2-indolilalquilaminas como inhibidores selectivos de las monoaminooxidasas A y B.* Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, **1992**.

180 N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett*. **2005**, *7*, 4133.

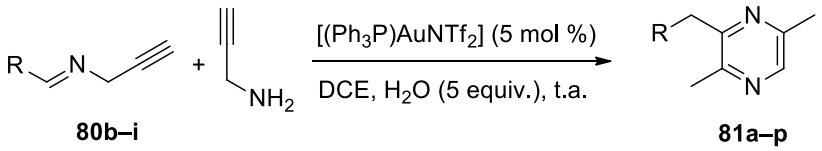
catalizadores ácidos de Lewis como $PtCl_2$, $InCl_3$, $Bi(OTf)_3$, $ZnCl_2$, y $AgNTf_2$, se observó la recuperación del material de partida inalterado. Por lo tanto, de los dos catalizadores de oro más eficientes, $[(Ph_3P)AuNTf_2]$ y $[P(t\text{Bu})_2(o\text{-bifenil})AuNTf_2]$, decidimos utilizar $[(Ph_3P)AuNTf_2]$ ya que es más económico.

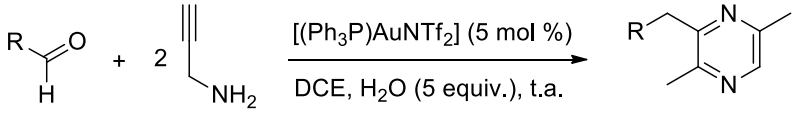
Curiosamente, la adición de tamices moleculares (3 Å) a la reacción disminuyó el rendimiento de la misma, aunque sin afectar a la quimio- y regioselectividad del proceso. Por lo tanto, decidimos llevar a cabo la reacción adicionando cinco equivalentes de agua a las condiciones óptimas de reacción, lo que permitió acelerar la conversión del material de partida manteniendo el excelente rendimiento y sin afectar a la quimioselectividad del proceso ni a la regioselectividad del mismo. Este hecho pone de manifiesto la importancia de la presencia de agua en la formación de la pirazina.

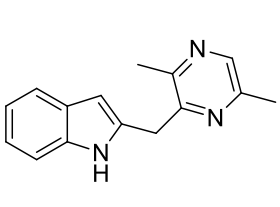
La reacción con el catalizador de oro(I) se llevó a cabo a temperatura ambiente en diferentes disolventes como tolueno, DMSO y DCE. Aunque en todos los disolventes la reacción se produjo con buenos rendimientos, los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó DCE como disolvente.

Una vez obtenidas las condiciones óptimas de reacción, decidimos aplicarlas a una gran variedad de iminas **80b–p** (Esquema VI.7, ecuación 1). Observando la influencia de los sustituyentes, comprobamos que tanto sustratos aromáticos como α,β-insaturados daban lugar a las pirazinas **81b–p** con buenos rendimientos. La naturaleza electrónica del anillo aromático no presentó una gran influencia en la reacción, tal y como muestra la tolerancia de diferentes heterociclos en la síntesis de estas pirazinas. Lamentablemente, los sustratos alifáticos no dieron lugar a la reacción, obteniéndose una mezcla compleja de subproductos.

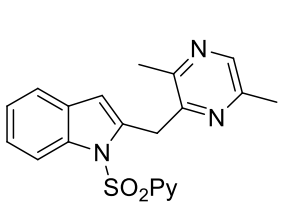
Observando los buenos resultados obtenidos, pensamos si la reacción se podría llevar a cabo a partir de los aldehídos de partida en un sólo paso de reacción, ya que esto supondría una mejora en la eficiencia y la simplicidad del proceso. Para ello, utilizamos dos equivalentes de propargilamina en presencia de los correspondientes aldehídos en las condiciones óptimas de reacción, comprobando que se obtenían las pirazinas **81** con rendimientos similares a cuando utilizábamos las iminas como materiales de partida (Esquema VI.7, ecuación 2).



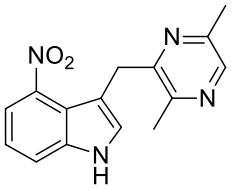




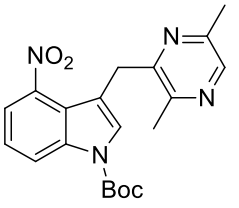
81a (95%)[a] (96%)[b]



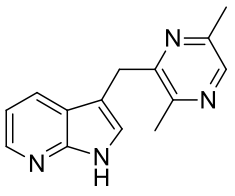
81b (80%)[a] (82%)[b]



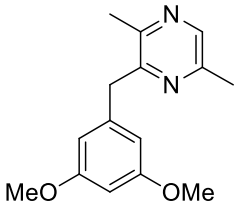
81c (88%)[a] (91%)[b]



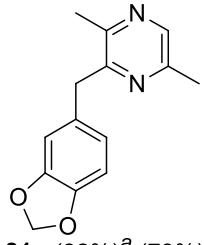
81d (74%)[a] (69%)[b]



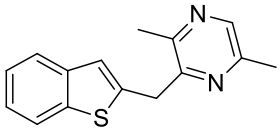
81e (75%)[a] (81%)[b]



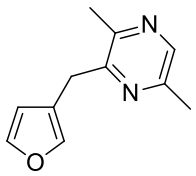
81f (91%)[a] (95%)[b]



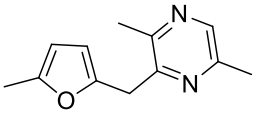
81g (82%)[a] (79%)[b]



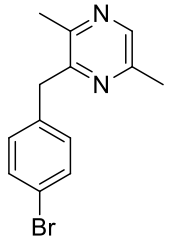
81h (87%)[a] (89%)[b]



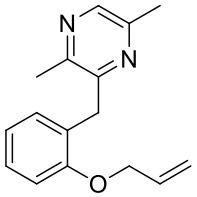
81i (83%)[a] (80%)[b]



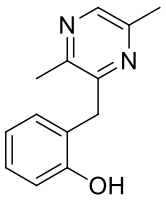
81j (77%)[a] (79%)[b]



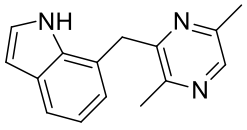
81k (75%)[a] (77%)[b]



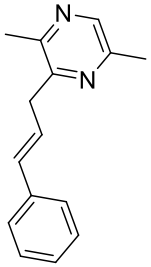
81l (89%)[a] (86%)[b]



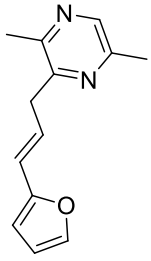
81m (97%)[a] (92%)[b]



81n (85%)[a] (87%)[b]



81o (56%)[a] (55%)[b]



81p (64%)[a] (62%)[b]

[a] Rendimiento del producto a partir de la imina
[b] Rendimiento del producto a partir del aldehído (Proceso "one pot")

Esquema VI.7

La estructura de las pirazinas **81** se determinó por difracción de rayos X de monocristal en estado sólido del compuesto **81c** (Figura VI.3). De esta manera comprobamos que los dos átomos de nitrógeno en el heterociclo están en posición 1,4 así como que los grupos metilos de las pirazinas obtenidas se encuentran en las posiciones 2,5 y el átomo de nitrógeno en la posición β en lugar de en la posición α como ocurre en la imina de partida.

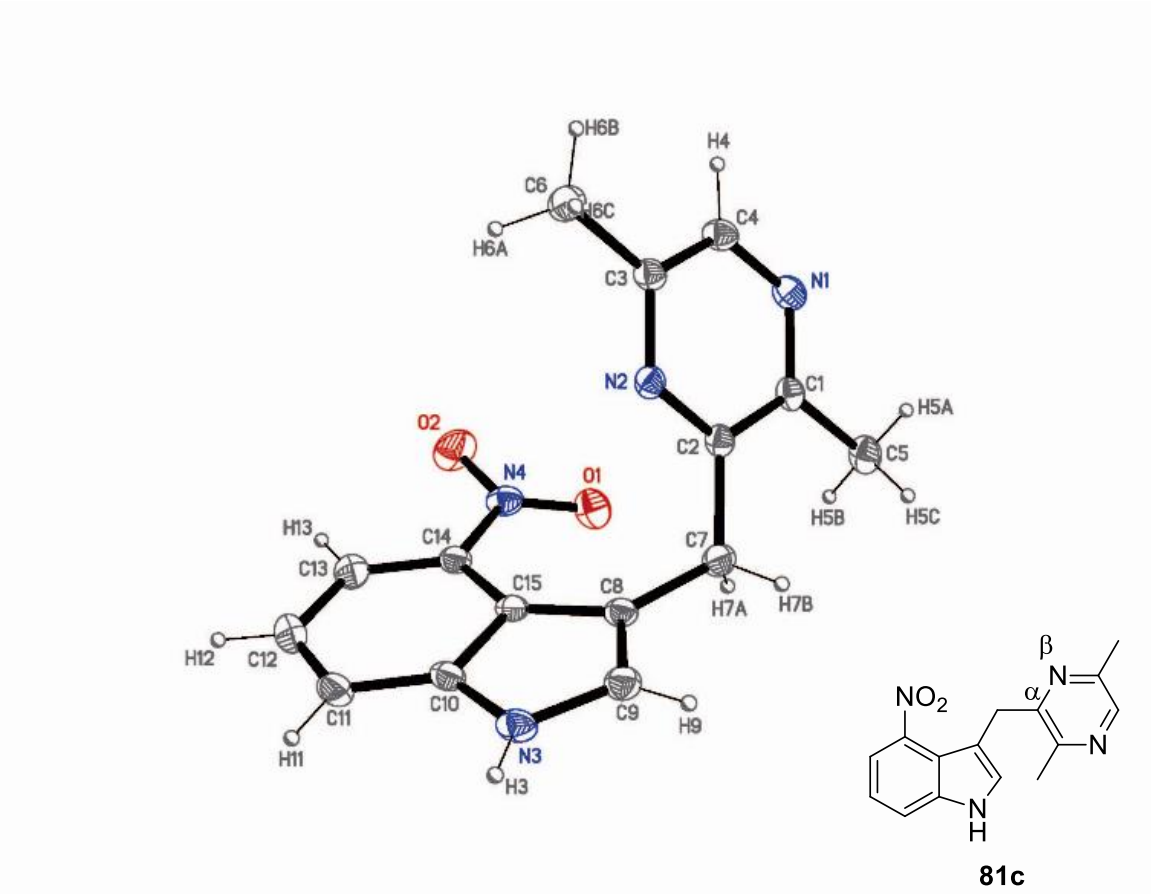
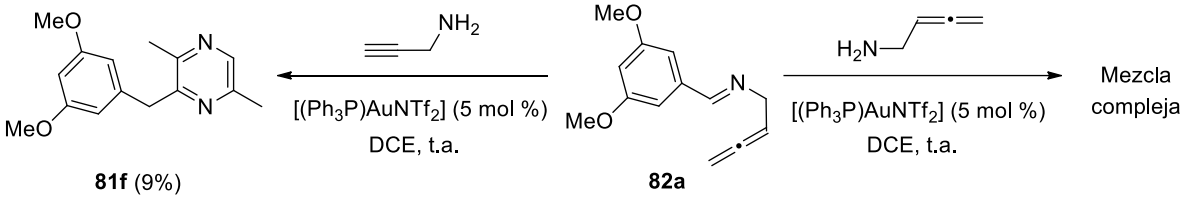


Figura VI.3

Decidimos escalar la reacción con el objeto de poder obtener los derivados de pirazina en cantidad de gramos. Cuando llevamos a cabo la reacción utilizando un gramo de 3,5-dimetoxibenzaldehído como material de partida, obtuvimos la pirazina **81f** con un 90 % de rendimiento. Por lo tanto, el rendimiento de la reacción se mantiene prácticamente inalterado. Además, se puede disminuir la cantidad de catalizador utilizado del 5 % al 1 %, sin que se observe pérdida de rendimiento.

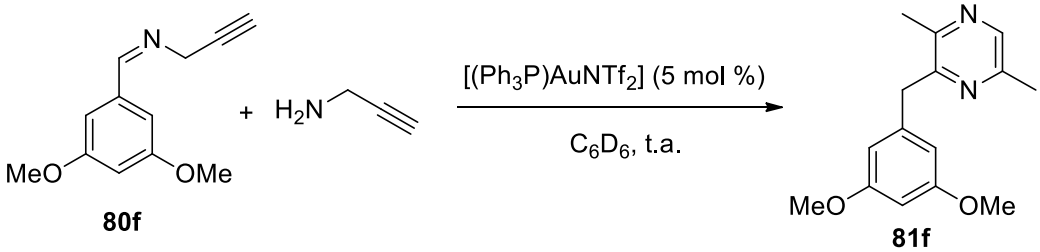
Además, el proceso es muy selectivo, ya que tanto propargilaminas secundarias como propargilaminas *C*-sustituidas no dieron lugar a la reacción catalizada por oro(I).

Con el fin de comprender el mecanismo de la reacción realizamos una serie de experimentos al respecto. En un principio, pensamos que en la formación de la pirazina estaría involucrado un intermedio alénico. Sin embargo, la reacción de la alenil-imina **82a** con propargilamina dio lugar al compuesto **81f** con un rendimiento muy bajo (9%) después de un prolongado tiempo de reacción. Así mismo, la reacción del compuesto **82a** con homoalenilamina dio lugar a una mezcla compleja de productos (Esquema VI.8).

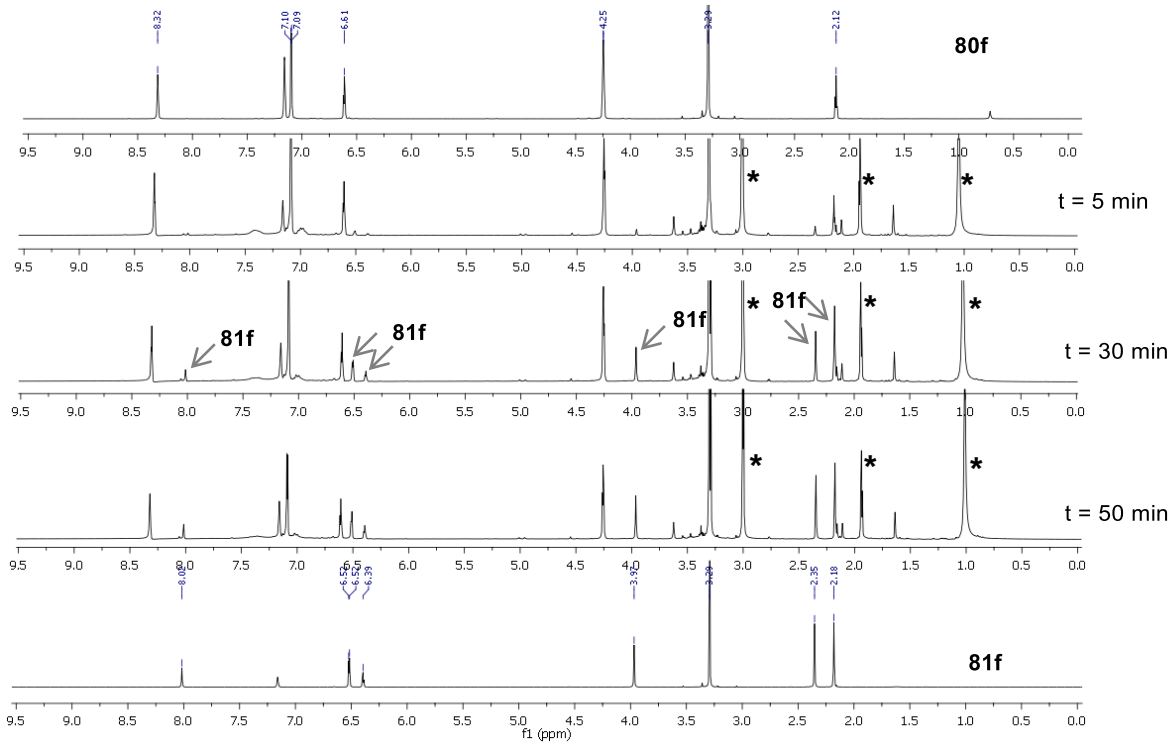


Esquema VI.8

Por lo tanto, con la intención de poder atrapar algún intermedio de reacción, decidimos monitorizar la reacción por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (^{1}H-RMN) (Figura VI.4). Para ello, en un tubo de RMN añadimos una mezcla equimolar de la imina **80f**, propargilamina y 5 % mol de [(Ph_3P)AuNTf_2] en benceno deuterado (Esquema VI.9). Desafortunadamente, no pudimos observar la formación de ningún intermedio de reacción en cantidades apreciables, ya que incluso en la etapa inicial de la reacción las únicas especies que se pueden detectar claramente son la imina de partida **80f** y el aducto final **81f**.



Esquema VI.9



* Señales de la propargilamina

Figura VI.4

Además, se estudió la evolución de la reacción mediante experimentos de ^{31}P-RMN (Figura VI.5).

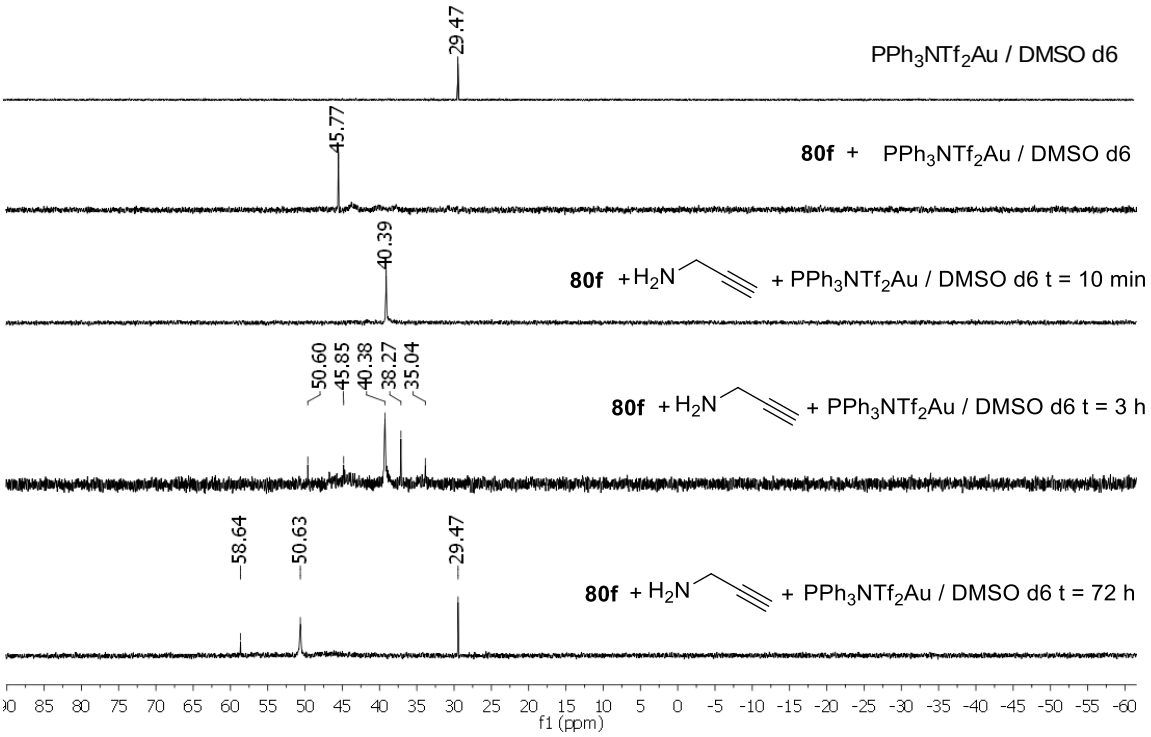
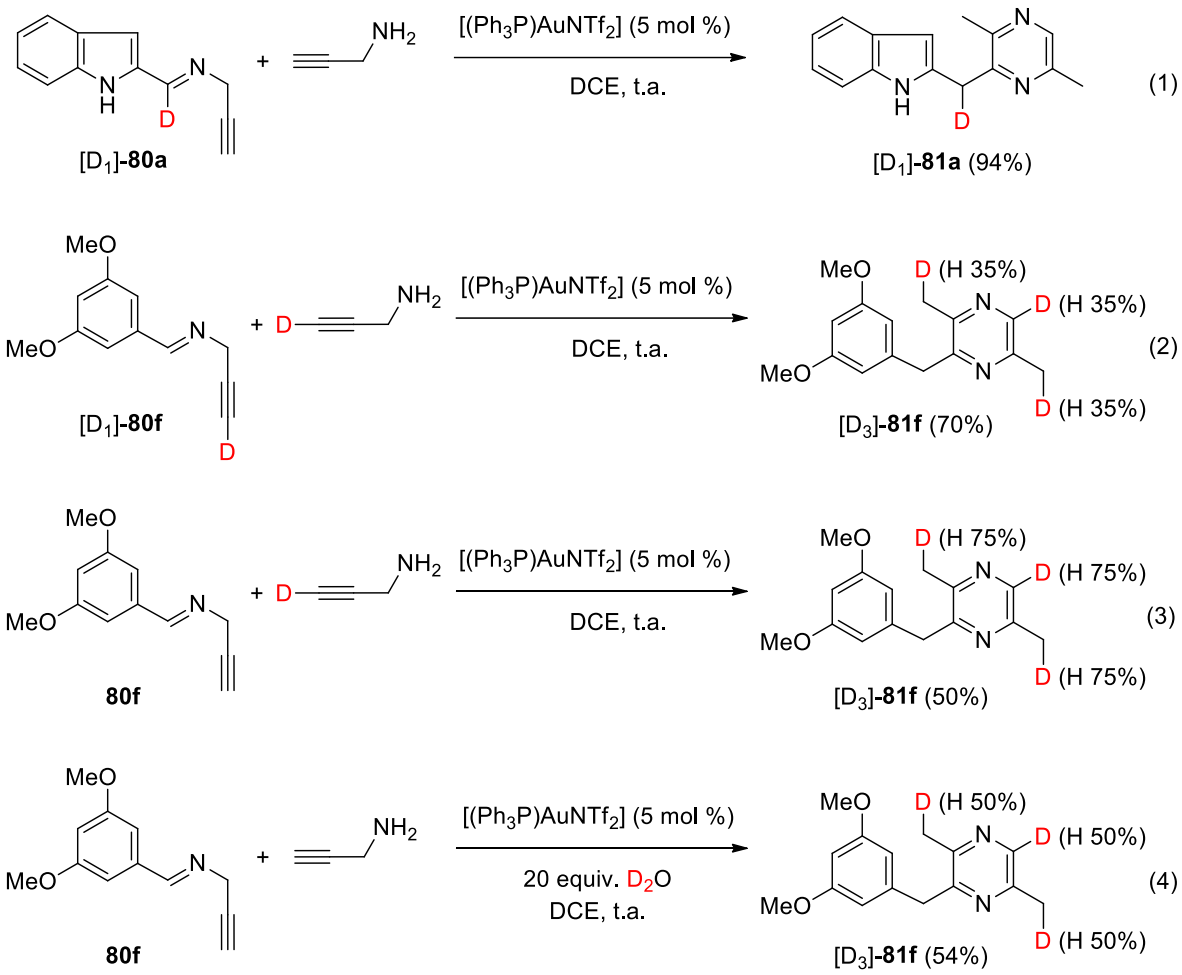


Figura VI.5

La rápida desaparición de la señal del catalizador de Gagosz en ^{31}P-RMN (δ = 29.47 ppm) para dar lugar a una señal a δ = 45.77 ppm pone de manifiesto la formación del complejo de oro(I) con la imina propargílica como intermedio de reacción. Al añadir propargilamina a la reacción y monitorizar el progreso de la misma con el tiempo, podemos observar la aparición de varias señales en ^{31}P-RMN. En los primeros instantes de la reacción aparece una señal importante a δ = 40.39 ppm que va desapareciendo poco a poco hasta que la reacción se completa y se recupera el catalizador de Gagosz al aparecer de nuevo la señal a δ = 29.47 ppm.

A continuación, decidimos llevar a cabo una serie de experimentos de deuteración con el fin de recabar más información sobre el mecanismo de la reacción (Esquema VI.10). La reacción de la imina deuterada [D_1]-**80a** con propargilamina en presencia de [(Ph_3P)AuNTf_2] dio lugar a la pirazina [D_1]-**81a** con total deuteración de uno de los protones del carbono metilénico (Esquema VI.10, ecuación 1). Dicha deuteración se detectó por espectroscopía de masas, indicando que el proceso de reagrupamiento ocurre exclusivamente de manera intramolecular. Por otra parte, cuando utilizamos la imina deuterada [D_1]-**80f** y la propargilamina deuterada en proporciones equimolares obtuvimos la pirazina [D_3]-**81f** triplemente deuterada (Esquema VI.10, ecuación 2). Esta triple deuteración se detectó en el espectro de ^{1}H-RMN del compuesto [D_3]-**81f**. Así, las señales de los protones C*HHH* correspondientes a los grupos metilo unidos al anillo de pirazina, modificaron sus desplazamientos químicos a δ = 3.39 ppm y δ = 2.46 ppm. Además, se observó una disminución de la señal a δ = 8.25 ppm correspondiente al protón C*H* aromático de la pirazina **81f**; mostrando todas estas señales una deuteración de un 65% por integración del espectro de ^{1}H-RMN.

Seguidamente, llevamos a cabo un experimento de competencia intermolecular utilizando cantidades equimolares de la propargilamina deuterada y la imina sin deuterar **80f**, obteniendo la pirazina [D_3]-**81f** con un porcentaje de deuteración del 25 % en los tres protones comentados anteriormente (Esquema VI.10, ecuación 3). Finalmente, con el objetivo de poder atrapar un posible intermedio organometálico, se realizó un estudio de marcaje isotópico con deuterio utilizando óxido de deuterio. En las mismas condiciones descritas anteriormente, se adicionaron 20 equivalentes de agua deuterada, D_2O a la reacción catalizada por [(Ph_3P)AuNTf_2] entre la imina **80f** y la propargilamina en 1,2-dicloroetano, proporcionando la pirazina triplemente deuterada [D_3]-**81f** con un 50% de contenido de deuterio en los tres protones (Esquema VI.10, ecuación 4).



Esquema VI.10

Teniendo en cuenta que una limitación de la reacción es la utilización de alquinos terminales, un posible mecanismo de reacción implicaría la doble activación de los sustratos propargílicos en presencia del catalizador de oro.[181] Sin embargo, esta vía no estaría de acuerdo con algunos de los experimentos de deuteración explicados anteriormente en el Esquema VI.10, ya que se deberían obtener las pirazinas pentadeuteradas [D_5]-**81** en lugar de las pirazinas triplemente deuteradas [D_3]-**81**.[182]

El estudio de este mecanismo de reacción se ha llevado a cabo mediante cálculos teóricos DFT utilizando el nivel PCM(dicloroetano)M06/def2-SVP//B3LYP/def2-SVP. Un posible mecanismo que explicaría la formación de las pirazinas **81** se encuentra recogido en la Figura VI.6. En esta figura se muestra el perfil de reacción calculado correspondiente a la reacción de la imina **1M** (sustituida por un grupo fenilo) y la propargilamina en presencia de [(PMe_3)$AuNTf_2$] como catalizador utilizando DCE como disolvente.

181 I. Braun, A. M. Asiri, A. S. K. Hashmi, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1902.
182 A. S. K. Hashmi, I. Braun, M. Rudolph, F. Rominger, *Organometallics* **2012**, *31*, 644.

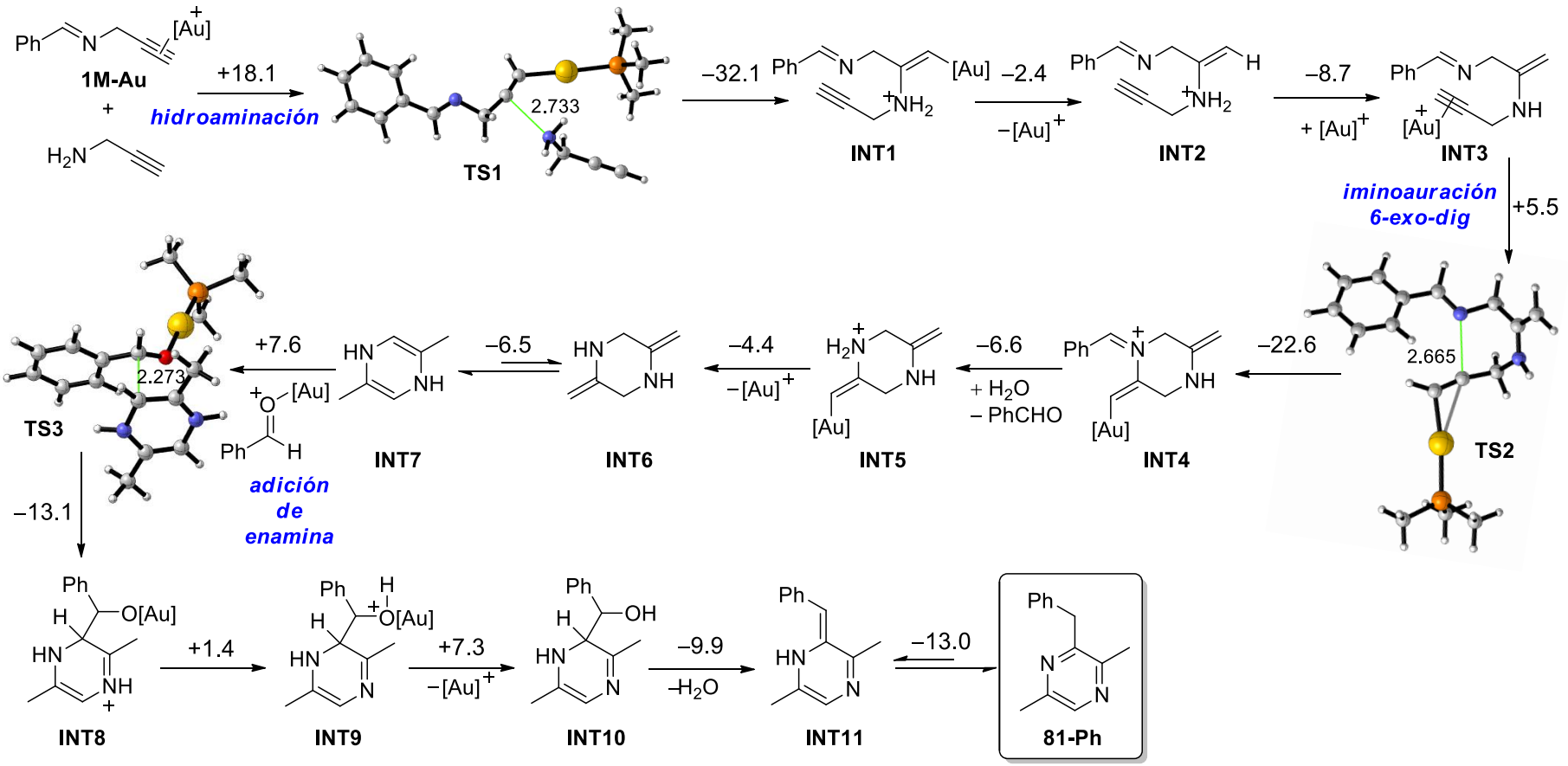


Figura VI.6 Perfil de reacción entre **1M-Au** y propargilamina catalizada por oro(I). Las energías libres de Gibbs (ΔG a 298 K) y las distancias de enlace están dadas en Kcal/mol y angstroms respectivamente. $[Au]^+$ hace referencia a $[(PMe_3)Au]^+$. Datos calculados utilizando un nivel PCM(dicloroetano)M06/def2-SVP//B3LYP/def2-SVP.

La reacción comenzaría con la coordinación del catalizador de oro (I) al triple enlace de la imina **1M** para formar la especie **1M-Au**. Esta especie experimentaría una reacción de hidroaminación quimio- y regioselectiva con la propargilamina que daría lugar al intermedio **INT1**. Este proceso tiene lugar de manera exergónica (ΔG_R = −14.0 kcal/mol) a través del estado de transición **TS1**, que se asocia con la formación del primer enlace N–C, con una barrera de activación de ΔG_a = 18.1 kcal/mol. A continuación, el intermedio **INT1** evolucionaría al **INT2** a través de una transposición 1,3 de protón. Esta reacción probablemente necesitaría la ayuda de NTf_2^- para dar lugar a una reacción similar a la protonolisis del enlace Au–C.[183]

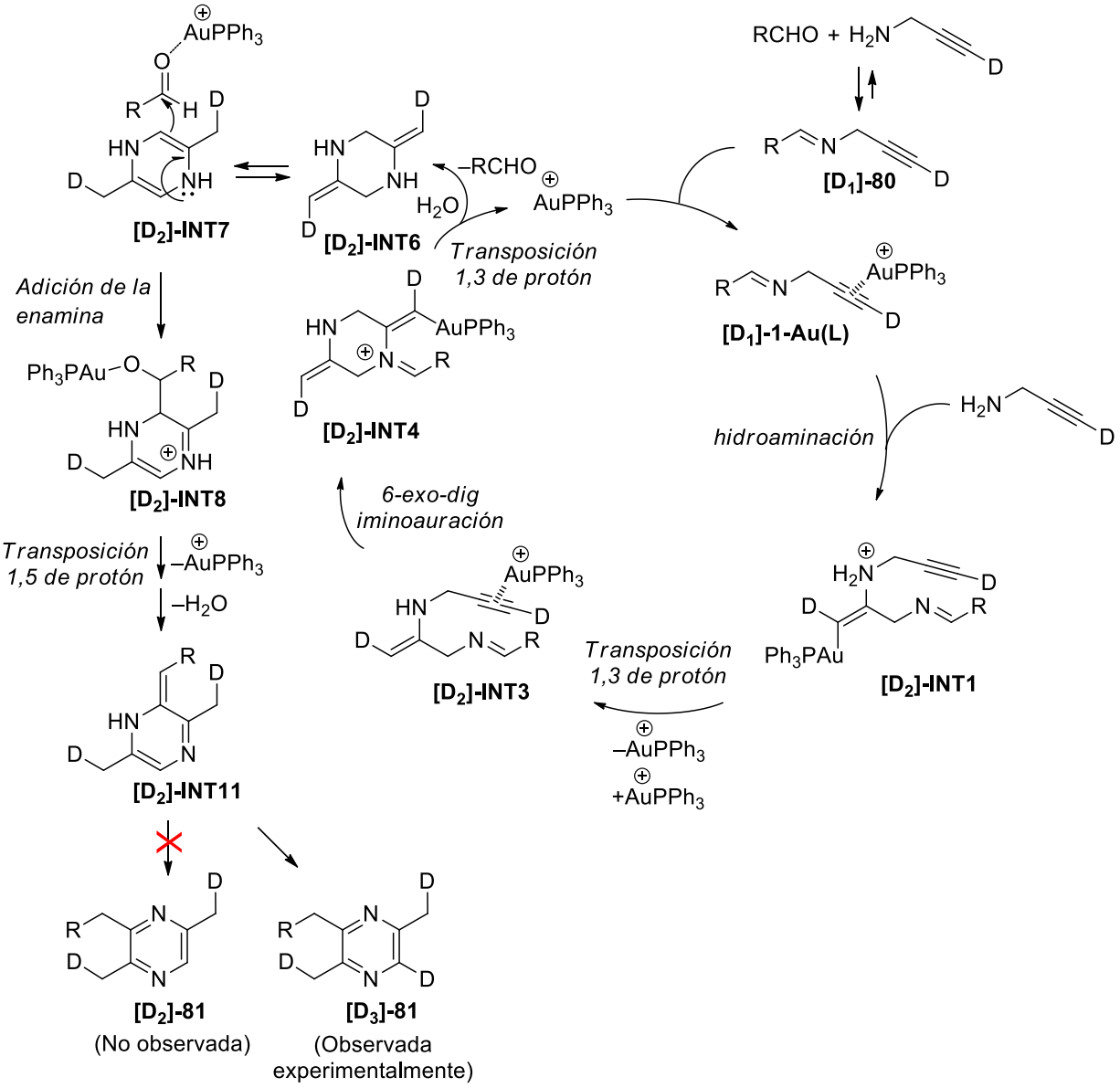
La coordinación de manera exergónica (ΔG_R = −8.7 kcal/mol) entre la especie catiónica de oro y el **INT2** daría lugar al complejo **INT3**, que experimentaría una adición nucleófila intramolecular de la imina al alquino activado a través del estado de transición **TS2**. Este proceso tiene lugar con relativa facilidad debido a la baja barrera de activación (ΔG_a = 5.5 kcal/mol) y a la alta energía liberada (ΔG_R = −17.1 kcal/mol). El nuevo intermedio catiónico formado **INT4**, evolucionaría al intermedio **INT5** mediante una reacción de hidrólisis, con liberación de una molécula de benzaldehído. Nuevamente, una protonolisis promovida por NTf_2^- del enlace Au–C conduciría a la formación de 2,5-dimetilenpiperazina (**INT6**) con la consiguiente regeneración del catalizador de oro. Este último intermedio evolucionaría fácilmente a su isómero más estable, la 2,5-dimetil-1,4-dihidropirazina (**INT7**) ($\Delta\Delta G_{298}$ = −6.5 kcal/mol). Este intermedio de reacción, **INT7**, se ha podido aislar experimentalmente a través de la reacción catalizada por oro (I) de la propargilamina en ausencia de cualquier aldehído.

Finalmente, la adición del intermedio enamínico **INT7** al benzaldehído activado por el catalizador de oro, daría lugar al **INT8** a través del estado de transición **TS3**, asociado con la formación del nuevo enlace C–C. Esta etapa de reacción transcurre con una energía de activación baja (ΔG_a = 7.6 kcal/mol) mediante una transformación exergónica (ΔG_R = –5.5 kcal/mol), compatible con una reacción que se lleva a cabo a temperatura ambiente. A continuación, la migración de protón formaría el intermedio **INT9** que daría lugar al **INT10** y a la liberación del catalizador. Este intermedio mediante una reacción de deshidratación conduciría al intermedio final **INT11**. El último paso de la reacción implicaría la isomerización por aromatización del intermedio **INT11** a la pirazina final **81-Ph**.

---

183 En nuestro grupo de investigación ya hemos observado anteriormente este hecho en procesos catalizados por [(PPh_3)AuNTf_2]: (a) E. Soriano, I. Fernández, *Chem. Soc. Rev*. **2014**, *43*, 3041, (b) B. Alcaide, P. Almendros, S. Cembellín, T. Martínez del Campo, I. Fernández, *Chem. Comm*. **2013**, *49*, 1282.

El mecanismo de reacción propuesto es totalmente compatible con los experimentos de marcaje isotópico. Sin embargo, se deberían obtener las pirazinas doblemente deuteradas [D_2]-**81** en lugar de las pirazinas triplemente deuteradas observadas [D_3]-**81** (Esquema VI.11).

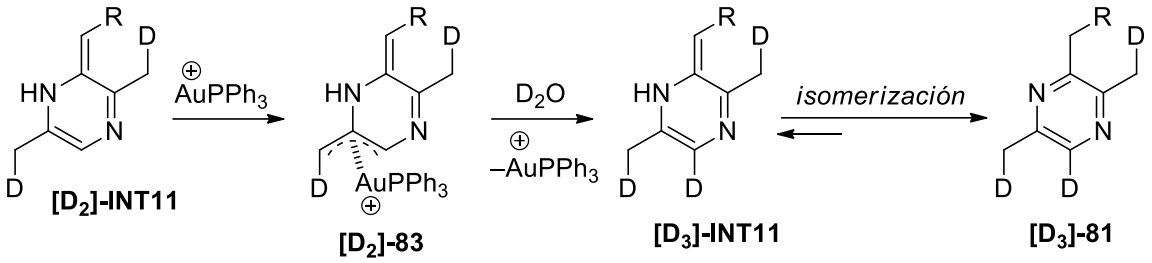


Esquema VI.11

Este hecho podría explicarse si tenemos en cuenta que el intermedio [D_2]-**INT11** podría estar en equilibrio con el complejo π-alílico [D_2]-**83** (Esquema VI.12).[184] Finalmente, la deuterolisis del enlace carbono-oro de la especie [D_2]-**83** generaría el

184 Para un estudio de los complejos alílicos de oro: (a) A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, S. Litters, F. Rominger, M. Pernpointner, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5661; (b) S. Komiya, S. Ozaki, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1431.

intermedio triplemente deuterado [D_3]-**INT11**, que isomerizaría para dar lugar a la pirazina final [D_3]-**81**.[185]



Esquema VI.12

185 Para un estudio mecano-cuántico de la isomerización de alquenos catalizado por oro, véase: A. Basak, K. Chakrabarty, A. Ghosh, G. K. Das, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9715.

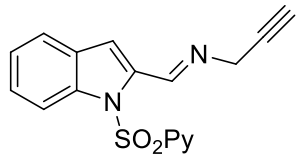
VI.3. PARTE EXPERIMENTAL

VI.3.1. Síntesis de las iminas 80

Sobre una disolución del correspondiente aldehído (1 mmol) en diclorometano anh. (4 mL) con tamices moleculares (4 Å) se añadió la propargilamina (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). Finalizada la reacción, se filtró el crudo y el disolvente se eliminó a presión reducida. Las iminas se obtuvieron espectroscópicamente puras y no se necesitó purificación posterior.

Las iminas **80a**,[179] **80c**,[179] **80e**,[179] **80i**[186] así como la propargilamina deuterada[187] y el indol-2-carbaldehído deuterado precursor de la imina [D_1]-**80a**[188] se prepararon siguiendo la metodología descrita en la bibliografía.

Propargilimina derivada de 1-(piridin-2-ilsulfonil)-indol-2-carbaldehído 80b



A partir de 120 mg (0.419 mmol) del 1-(piridin-2-ilsulfonil)-indol-2-carbaldehído se obtuvieron 130 mg (96%) de la imina **80b** como un aceite viscoso anaranjado.

^{1}H-RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$): 9.33 (s, 1H, HC=N), 8.60 (m, 1H, CH Ar), 8.28 (m, 1H, CH Ar), 8.15 (m, 2H, CH Ar), 7.66 (m, 2H, CH Ar), 7.31 (m, 3H, CH Ar), 4.57 (s, 2H, NCH_2), 3.08 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, C≡CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$): 155.6 (C Ar), 154.7 (HC=N), 151.1 (CH Ar), 139.3 (CH Ar), 138.5 (C Ar), 138.0 (C Ar), 129.5 (C Ar), 128.9 (CH Ar), 126.4 (CH Ar), 124.6 (CH Ar), 122.8 (CH Ar), 122.5 (CH Ar), 115.1 (CH Ar), 112.1 (CH Ar), 79.4 (C), 76.9 (C≡*C*H), 47.5 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$): 3288 (C≡CH), 1628 (C=N), 1226, 741.

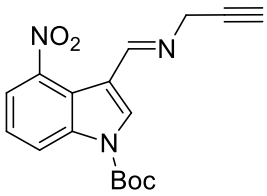
Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{17}H_{13}N_3O_2S$: 323.0728; Experimental: 323.0731.

186 B. Alcaide, P. Almendros, N. R. Salgado, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1503.

187 (a) S. P. Bew, G. D. Hiatt-Gipson, J. A. Lovell, C. Poullain, *Organic Letters* **2012**, *14*, 456; (b) R. Cervellati, W. Caminati, C. Degli Esposti, A. M. Mirri, *Journal of Molecular Spectroscopy* **1977**, *66*, 389.

188 L. Wang, X. Xie, Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13302.

Propargilimina derivada de 4-nitro-1-*tert*-butiloxicarbonil-indol-3-carbaldehído 80d



A partir de 80 mg (0.276 mmol) del 4-nitro-1-*tert*-butiloxicarbonil-indol-3-carbaldehído se obtuvieron 85 mg (94%) de la imina **80d** como un aceite amarillo.

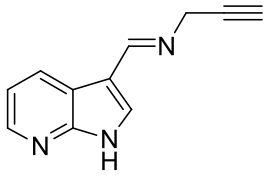
^{1}H-RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) 8.63 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, HC=N), 8.45 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H, CH Ar), 8.12 (s, 1H, CH Ar), 7.79 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H, CH Ar), 7.39 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH Ar), 4.32 (s, 2H, NCH_2), 2.88 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH), 1.58 (s, 9H, 3x CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$) 156.8 (HC=N), 149.7 (C=O), 144.4 (C Ar), 138.8 (C Ar), 132.0 (CH Ar), 125.6 (CH Ar), 121.7 (CH Ar), 121.1 (C Ar), 120.9 (CH Ar), 118.2 (C Ar), 87.0 (C), 80.4 (*C*$(CH_3)_3$), 77.3 (C≡*C*H), 47.9 (NCH_2), 28.5 (3xCH_3).

IR ($CHCl_3$) 3290 (C≡CH), 1628 (C=N), 1234, 741.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{17}H_{17}N_3O_4$: 327.1219; Experimental: 327.1220.

Propargilimina derivada de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbaldehído 80e



A partir de 80 mg (0.548 mmol) del 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbaldehído se obtuvieron 93 mg (93%) de la imina **80e** como un sólido incoloro.

P.f.: 160–161 ºC

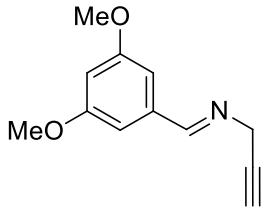
^{1}H-RMN (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) 12.1 (s, 1H, NH), 8.65 (s, 1H, HC=N), 8.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH Ar), 8.31 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, CH Ar), 8.03 (s, 1H, CH Ar), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1H, CH Ar), 4.46 (s, 1H, NCH_2), 2.52 (s, 1H, C≡CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2SO$) 157.8 (HC=N), 148.5 (C Ar), 144.7 (C Ar), 143.8 (CH Ar), 131.9 (CH Ar), 130.0 (CH Ar), 117.2 (CH Ar), 112.5 (CH Ar), 80.7 (C), 76.3 (C≡*C*H), 47.0 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3274 (C≡CH), 1631 (C=N), 1226, 743.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{11}H_9N_3$: 183.0796; Experimental: 183.0793.

Propargilimina derivada de 3,5-dimetoxibenzaldehído 80f



A partir de 100 mg (0.602 mmol) del 3,5-dimetoxibenzaldehído se obtuvieron 120 mg (98%) de la imina **80f** como un sólido incoloro.

P.f.: 87–88 ºC

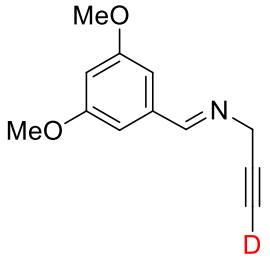
^{1}H-RMN (300 MHz, C_6D_6) 8.44 (s, 1H, HC=N), 7.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, CH Ar), 6.74 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH Ar), 4.37 (m, 2H, NCH_2), 3.41 (s, 6H, 2xOCH_3), 2.24 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, C_6D_6) 162.0 (HC=N), 161.6 (2xC Ar), 138.7 (C Ar), 106.5 (2xCH Ar), 104.1 (CH Ar), 79.6 (C), 75.3 (C≡*C*H), 54.9 (2xOCH_3), 47.3 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3286 (C≡CH), 2842, 1646 (C=N), 1590.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{12}H_{13}NO_2$: 203.0946; Experimental: 203.0946.

Propargilimina deuterada derivada de 3,5-dimetoxibenzaldehído [D_1]-80f



A partir de 169 mg (1.022 mmol) del 3,5-dimetoxibenzaldehído se obtuvieron 186 mg (89%) de la imina [D_1]-**80f** como un sólido incoloro.

P.f.: 86–87 ºC

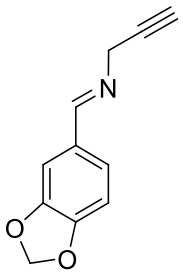
^{1}H-RMN (300 MHz, C_6D_6) 8.36 (s, 1H, HC=N), 6.84 (m, 2H, CH Ar), 6.44 (m, 1H, CH Ar), 4.35 (m, 2H, NCH_2), 3.68 (s, 6H, 2xOCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, C_6D_6) 162.7 (HC=N), 162.1 (2xC Ar), 139.2 (C Ar), 106.7 (2xCH Ar), 104.0 (CH Ar), 80.2 (C), 76.4 (C≡*C*D), 55.8 (2xOCH_3), 47.6 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3288 (C≡CD), 2839, 1646 (C=N), 1590, 1148.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{12}H_{12}DNO_2$: 204.1009; Experimental: 204.1004.

Propargilimina derivada de piperonal 80g



A partir de 80 mg (0.533 mmol) del piperonal se obtuvieron 90 mg (91%) de la imina **80g** como un sólido amarillo pálido.

P.f.: 70–71 ºC

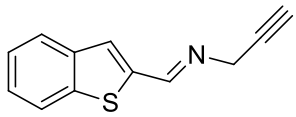
^{1}H-RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) 8.33 (s, 1H, HC=N), 7.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH Ar), 7.10 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, CH Ar), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 5.93 (m, 2H, OCH_2O), 4.30 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, NCH_2), 2.82 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$) 161.9 (HC=N), 151.0 (C Ar), 149.3 (C Ar), 132.0 (C Ar), 125.5 (CH Ar), 108.8 (CH Ar), 106.9 (OCH_2O), 102.6 (CH Ar), 80.4 (C), 76.2 (C≡*C*H), 47.4 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 3292 (C≡CH), 2898, 1642 (C=N), 1252, 1037 (C–O–C).

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{11}H_9NO_2$: 187.0633; Experimental: 187.0629.

Propargilimina derivada de benzo[*b*]tiofen-2-carbaldehído 80h



A partir de 80 mg (0.493 mmol) del benzo[*b*]tiofen-2-carbaldehído se obtuvieron 95 mg (96%) de la imina **80h** como un sólido amarillo pálido.

P.f.: 111–112 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) 8.72 (s, 1H, HC=N), 7.78 (m, 2H, CH Ar), 7.68 (s, 1H, CH Ar), 7.27 (m, 2H, CH Ar), 4.39 (m, 2H, NCH_2), 2.92 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, C≡CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$) 157.0 (HC=N), 143.7 (C Ar), 141.4 (C Ar), 140.5 (C Ar), 129.6 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 125.7 (CH Ar), 125.6 (CH Ar), 123.5 (CH Ar), 79.8 (C), 77.1 (C≡*C*H), 47.2 (NCH_2).

IR ($CHCl_3$) 2895, 1672 (C=N), 1024.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{12}H_9NS$: 199.0456; Experimental: 199.0448.

VI.3.2. Síntesis de las pirazinas 81 a partir de iminas

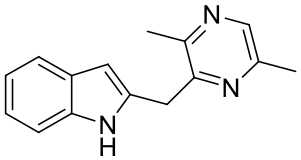
Método A. Sobre una disolución de la correspondiente propargilimina **80** (1 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se añadieron secuencialmente propargilamina (2 mmol) y [$(Ph_3P)AuNTf_2$] (0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). Finalizada la reacción, el crudo se filtró sobre Celita y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anh., se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Finalmente, los productos obtenidos se purificaron por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

Método B. Sobre una disolución de la correspondiente propargilimina **80** (1 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se añadieron secuencialmente propargilamina (2 mmol), [$(Ph_3P)AuNTf_2$] (0.05 mmol) y agua (5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). Finalizada la reacción, se filtró el crudo sobre Celita y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anh., se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

VI.3.3. Síntesis de las pirazinas 81 a partir de aldehídos

Sobre una disolución del correspondiente aldehído (1 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se añadieron secuencialmente propargilamina (4 mmol), [$(Ph_3P)AuNTf_2$] (0.05 mmol) y agua (5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). Finalizada la reacción, el crudo se filtró sobre Celita y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anh., se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Finalmente, los productos obtenidos se purificaron por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

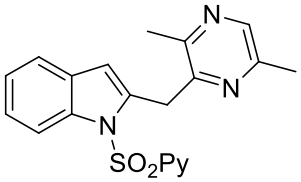
Pirazina 81a



A partir de 96 mg (0.659 mmol) del 1*H*-indol-2-carbaldehído se obtuvieron 148 mg (95%) del compuesto **81a** como un aceite viscoso anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	9.19 (s, 1H, NH), 8.08 (s, 1H, CH Ar), 7.40 (dd, *J* = 7.0, 0.6 Hz, 1H, CH Ar), 7.09 (m, 1H, CH Ar), 6.94 (m, 2H, CH Ar), 6.19 (s, 1H, CH Ar), 4.12 (s, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.27 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	151.2 (C Ar), 150.3 (C Ar), 149.5 (C Ar), 141.9 (CH Ar), 136.6 (C Ar), 134.6 (C Ar), 128.4 (C Ar), 121.5 (CH Ar), 120.1 (CH Ar), 119.7 (CH Ar), 110.6 (CH Ar), 101.1 (CH Ar), 34.4 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.8 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3397 (NH), 1452, 783, 743.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{15}N_3$: 237.1266; Experimental: 237.1265.

Pirazina 81b

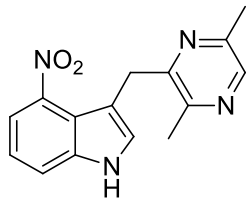


A partir de 131 mg (0.459 mmol) del 1-(piridin-2-ilsulfonil)-indol-2-carbaldehído se obtuvieron 139 mg (80%) del compuesto **81b** como un aceite viscoso anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	8.48 (dd, *J* = 4.5, 0.7 Hz, 1H, CH Ar), 8.21 (s, 1H, CH Ar), 7.97 (m, 2H, CH Ar), 7.76 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, CH Ar), 7.33 (m, 1H, CH Ar), 7.19 (m, 1H, CH Ar), 7.04 (m, 2H, CH Ar), 5.66 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H, CH Ar), 4.71 (s, 2H, CH_2), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	155.8 (C Ar), 151.0 (C Ar), 150.6 (C Ar), 150.4 (CH Ar), 150.1 (CH Ar), 143.5 (C Ar), 141.9 (CH Ar), 139.7 (CH Ar), 138.2 (CH Ar), 136.8 (C Ar), 129.6 (C Ar), 127.6 (CH Ar), 124.1 (CH Ar), 123.6 (CH Ar), 122.0 (CH Ar), 120.3 (CH Ar), 114.32 (CH Ar), 109.6 (CH Ar), 35.7 (CH_2), 21.0 (CH_3), 20.9 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1593, 1368 (SO_2), 1220.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{20}H_{19}N_4O_2S$: 378.1148; Experimental: 378.1150.

Pirazina 81c



A partir de 39 mg (0.203 mmol) del 4-nitro-1*H*-indol-3-carbaldehído se obtuvieron 55 mg (88%) del compuesto **81c** como un sólido amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

P.f.: 158–159 ºC

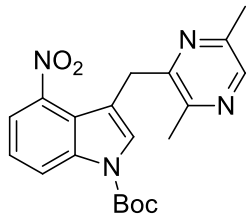
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 8.92 (s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H, CH Ar), 7.73 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, CH Ar), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H, CH Ar), 7.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH Ar), 6.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH Ar), 4.35 (s, 2H, CH_2), 2.51 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 153.5 (C Ar), 150.3 (C Ar), 148.9 (C Ar), 143.6 (C Ar), 140.7 (C Ar), 139.2 (C Ar), 127.4 (CH Ar), 120.8 (CH Ar), 119.6 (C Ar), 117.6 (C Ar), 117.5 (CH Ar), 117.2 (CH Ar), 112.2 (CH Ar), 33.3 (CH_2), 21.1 (CH_3), 20.8 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3390 (NH), 1452, 771.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{15}H_{14}N_4O_2$: 282.1112; Experimental: 282.1117.

Pirazina 81d

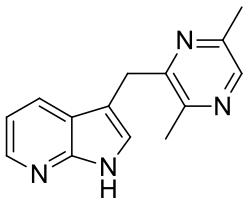


A partir de 229 mg (0.789 mmol) de la imina **80d** se obtuvieron 223 mg (74%) del compuesto **81d** como un aceite viscoso anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 8.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH Ar), 8.06 (s, 1H, CH Ar), 7.75 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.35 (s, 1H, CH Ar), 7.30 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH Ar), 4.24 (s, 2H, CH_2), 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.22 (s, 3H, CH_3), 1.57 (s, 9H, 3xCH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	152.1 (C Ar), 150.3 (C=O), 148.9 (C Ar), 148.4 (C Ar), 144.3 (C Ar), 141.1 (CH Ar), 137.8 (C Ar), 128.1 (CH Ar), 123.4 (CH Ar), 123.3 (C Ar), 120.3 (CH Ar), 119.2 (CH Ar), 115.9 (C Ar), 84.9 (C), 32.9 (CH_2), 28.1 (3xCH_3), 21.2 (CH_3), 20.8 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1752 (C=O), 1450, 784.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{20}H_{22}N_4O_4$: 382.1644; Experimental: 382.1641.

Pirazina 81e

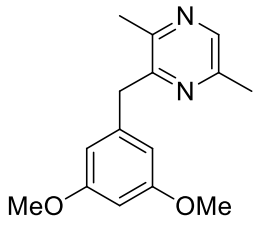


A partir de 100 mg (0.685 mmol) del 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbaldehído se obtuvieron 122 mg (75%) del compuesto **81e** como un sólido naranja por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

P.f.: 187–188 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	11.78 (s, 1H, NH), 8.18 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H, CH Ar), 8.11 (s, 1H, CH Ar), 7.86 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, CH Ar), 6.94 (m, 2H, CH Ar), 4.15 (s, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	151.8 (C Ar), 150.2 (C Ar), 149.2 (C Ar), 149.1 (CH Ar), 142.3 (CH Ar), 141.3 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 123.2 (CH Ar), 120.3 (C Ar), 115.3 (CH Ar), 110.6 (C Ar), 32.4 (CH_2), 21.3 (CH_3), 21.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3388 (NH), 1443, 743.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{14}H_{14}N_4$: 238.1213; Experimental: 238.1218.

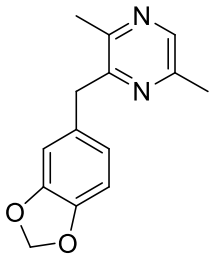
Pirazina 81f



A partir de 125 mg (0.752 mmol) del 3,5-dimetoxibenzaldehído se obtuvieron 176 mg (91%) del compuesto **81f** como un aceite viscoso anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	8.13 (s, 1H, CH Ar), 6.24 (m, 3H, CH Ar), 4.02 (s, 2H, CH_2), 3.66 (s, 6H, 2xOCH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	161.2 (2xC Ar), 153.1 (C Ar), 150.6 (C Ar), 149.8 (C Ar), 141.8 (CH Ar), 140.6 (CH Ar), 107.3 (2xCH Ar), 98.4 (C Ar), 55.6 (2xOCH_3), 42.2 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.4 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1605, 1455, 1155.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{18}N_2O_2$: 258.1372; Experimental: 258.1368.

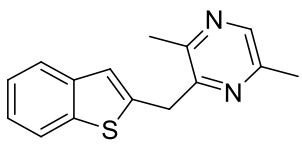
Pirazina 81g



A partir de 150 mg (0.998 mmol) del piperonal se obtuvieron 198 mg (82%) del compuesto **81g** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	8.13 (s, 1H, CH Ar), 6.59 (m, 3H, CH Ar), 5.83 (s, 2H, CH_2), 3.99 (s, 2H, CH_2), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	153.0 (C Ar), 150.2 (C Ar), 149.3 (C Ar), 147.7 (C Ar), 146.2 (C Ar), 141.5 (CH Ar), 131.7 (C Ar), 121.6 (CH Ar), 109.1 (CH Ar), 108.2 (CH Ar), 100.9 (OCH_2O), 41.3 (CH_2), 21.4 (CH_3), 21.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1486, 1240, 1034 (C–O–C), 787.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{14}H_{14}N_2O_2$: 242.1051; Experimental: 242.1055.

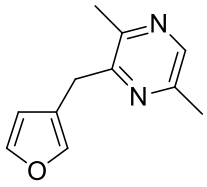
Pirazina 81h



A partir de 100 mg (0.617 mmol) del benzo[*b*]tiofen-2-carbaldehído se obtuvieron 136 mg (87%) del compuesto **81h** como un aceite viscoso amarillento por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	8.15 (s, 1H, CH Ar), 7.62 (m, 1H, CH Ar), 7.52 (m, 1H, CH Ar), 7.15 (m, 2H, CH Ar), 6.85 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, CH Ar), 4.28 (s, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	151.5 (C Ar), 150.6 (C Ar), 149.2 (C Ar), 142.0 (CH Ar), 141.6 (C Ar), 139.8 (C Ar), 139.7 (C Ar), 142.2 (CH Ar), 123.8 (CH Ar), 123.0 (CH Ar), 122.1 (CH Ar), 121.9 (CH Ar), 37.0 (CH_2), 21.3 (CH_3), 21.0 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1456, 1435, 1367, 746.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{14}N_2S$: 254.0877; Experimental: 254.0878.

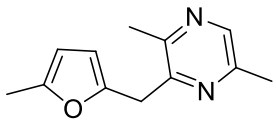
Pirazina 81i



A partir de 100 mg (1.04 mmol) del furan-3-carbaldehído se obtuvieron 162 mg (83%) del compuesto **81i** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, C_6D_6)	8.13 (s, 1H, CH Ar), 7.28 (s, 1H, CH Ar), 7.14 (m, 1H, CH Ar), 6.26 (s, 1H CH Ar), 3.77 (s, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, C_6D_6)	152.5 (C Ar), 150.4 (C Ar), 149.0 (C Ar), 143.2 (CH Ar), 141.7 (CH Ar), 139.8 (CH Ar), 121.9 (C Ar), 111.4 (C Ar), 31.3 (CH_2), 21.1 (CH_3), 20.8 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2926, 1455, 1367, 1160, 873.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{11}H_{12}N_2O$: 188.0949; Experimental: 188.0950.

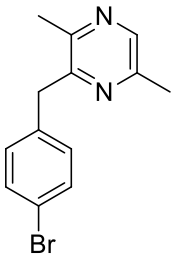
Pirazina 81j



A partir de 50 mg (0.454 mmol) del 5-metil-furan-2-carbaldehído se obtuvieron 69 mg (77%) del compuesto **81j** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	8.21 (s, 1H, CH Ar), 5.83 (s, 2H, 2xCH Ar), 4.09 (s, 2H, CH_2), 2.53 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.21 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	151.2 (C Ar), 150.6 (C Ar), 150.3 (C Ar), 149.6 (C Ar), 149.4 (C Ar), 141.6 (CH Ar), 107.2 (CH Ar), 106.1 (CH Ar), 35.0 (CH_2), 21.2 (CH_3), 21.0 (CH_3), 13.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2925, 1454, 1375, 778.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{12}H_{14}N_2O$: 202.110; Experimental: 202.1112.

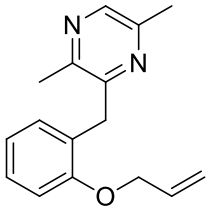
Pirazina 81k



A partir de 50 mg (0.270 mmol) del 4-bromobenzaldehído se obtuvieron 56 mg (75%) del compuesto **81k** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	8.23 (s, 1H, CH Ar), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xCH Ar), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH Ar), 4.10 (s, 2H, CH_2), 2.53 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	152.3 (C Ar), 150.4 (C Ar), 149.1 (C Ar), 141.6 (CH Ar), 136.9 (C Ar), 131.6 (2xCH Ar), 130.3 (2xCH Ar), 120.3 (C Ar), 40.9 (CH_2), 21.3 (CH_3), 21.0 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1455, 1011.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{13}H_{13}N_2Br$: 276.0262; Experimental: 276.0273.

Pirazina 81l



A partir de 50 mg (0.308 mmol) del 2-(aliloxi)benzaldehído se obtuvieron 69 mg (89%) del compuesto **81l** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

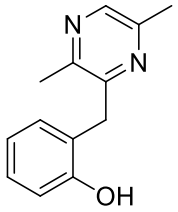
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8.20 (s, 1H, CH Ar), 7.16 (m, 1H, CH Ar), 6.87 (m, 3H, 3xCH Ar), 6.03 (m, 1H, CH=), 5.40 (m, 1H, =CHH), 5.26 (m, 1H, =CHH), 4.55 (m, 2H, OCH_2), 4.19 (s, 2H, CH_2), 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 155.9 (C Ar), 153.2 (C Ar), 150.0 (C Ar), 149.5 (C Ar), 141.0 (CH Ar), 133.2 (CH Ar), 129.6 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 126.8 (C Ar), 120.6 (CH Ar), 117.2 (=CH_2), 111.4 (CH=), 68.7 (OCH_2), 35.1 (CH_2), 21.2 (CH_3), 21.0 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1449, 1240, 752.

Masa exacta ES: Calculada M^+ para $C_{16}H_{18}N_2O$: 254.1419; Experimental: 254.1430.

Pirazina 81m



A partir de 50 mg (0.409 mmol) del salicilaldehído se obtuvieron 85 mg (97%) del compuesto **81m** como un sólido amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 3:1).

P.f.: 119–121 ºC

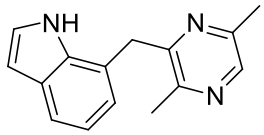
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 10.4 (s_{ancho}, 1H, OH), 8.24 (s, 1H, CH Ar), 7.18 (m, 2H, 2xCH Ar), 6.98 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, CH Ar), 6.85 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, CH Ar), 4.10 (s, 2H, CH_2), 2.70 (s, 3H, CH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 156.4 (C Ar), 152.6 (C Ar), 148.9 (C Ar), 148.6 (C Ar), 142.0 (CH Ar), 130.2 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 124.3 (C Ar), 120.1 (CH Ar), 118.1 (CH Ar), 37.0 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.4 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 3072 (OH), 1453, 1246, 755.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{13}H_{14}N_2O$: 214.1106; Experimental: 214.1113.

Pirazina 81n



A partir de 50 mg (0.344 mmol) del indol-7-carboxaldehído se obtuvieron 69 mg (85%) del compuesto **81n** como un sólido amarillo pálido por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

P.f.: 111–113 ºC

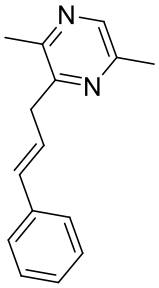
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 10.1 (s_{ancho}, 1H, NH), 8.24 (s, 1H, CH Ar), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH Ar), 7.28 (m, 1H, CH Ar), 7.15 (m, 2H, 2xCH Ar), 6.57 (dd, *J* = 2.9, 2.3 Hz, 1H, CH Ar), 4.39 (s, 2H, CH_2), 2.69 (s, 3H, CH_3), 2.62 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 151.7 (C Ar), 149.8 (C Ar), 149.2 (C Ar), 141.5 (CH Ar), 135.8 (C Ar), 128.2 (C Ar), 124.3 (CH Ar), 122.3 (CH Ar), 119.9 (C Ar), 119.7 (CH Ar), 119.6 (CH Ar), 102.4 (CH Ar), 39.4 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.0 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 3350 (NH), 2924, 1455, 731.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{15}H_{15}N_3$: 237.1266; Experimental: 237.1260.

Pirazina 81o



A partir de 50 mg (0.378 mmol) del (*E*)-cinamaldehído se obtuvieron 37 mg (56%) del compuesto **81o** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

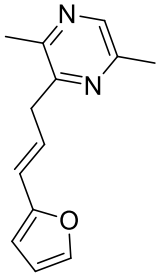
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 8.13 (s, 1H, CH Ar), 7.19 (m, 5H, 5xCH Ar), 6.30 (m, 2H, HC=CH), 3.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH_2), 2.48 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 152.3 (C Ar), 150.4 (C Ar), 149.1 (C Ar), 141.3 (CH Ar), 137.1 (C Ar), 131.9 (CH Ar), 128.5 (2xCH Ar), 127.3 (CH Ar), 126.1 (2xCH Ar), 125.8 (CH Ar), 39.2 (CH_2), 21.2 (CH_3), 21.0 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1449, 694.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{15}H_{16}N_2$: 224.1313; Experimental: 224.1319.

Pirazina 81p



A partir de 50 mg (0.409 mmol) del (*E*)-3-(furan-2-il) acrilaldehído se obtuvieron 56 mg (64%) del compuesto **81p** como un aceite amarillo por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

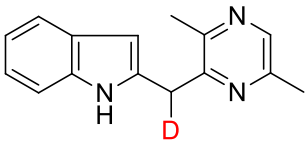
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 8.22 (s, 1H, CH Ar), 7.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH Ar), 6.34 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H, CH Ar), 6.24 (m, 3H, CH Ar, HC=CH), 3.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH_2), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.53 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 152.5 (C Ar), 152.2 (C Ar), 150.4 (C Ar), 149.0 (C Ar), 141.7 (CH Ar), 141.2 (CH Ar), 124.4 (CH Ar), 120.5 (CH Ar), 111.2 (CH Ar), 107.2 (CH Ar), 38.8 (CH_2), 21.0 (CH_3), 21.0 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2925, 1451, 736.

Masa exacta ES Calculada M^+ para $C_{13}H_{14}N_2O$: 214.1106; Experimental: 214.1104.

Pirazina [D_1]-81a



A partir de 100 mg (0.548 mmol) de la imina [D_1]-**80a** se obtuvieron 122 mg (94%) del compuesto [D_1]-**81a** como un aceite viscoso anaranjado por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

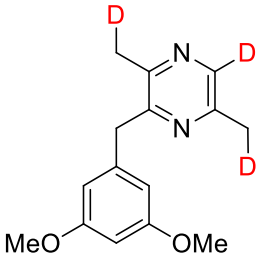
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 8.80 (s, 1H, NH), 8.25 (s, 1H, CH Ar), 7.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.28 (m, 1H, CH Ar), 7.10 (m, 2H, CH Ar), 6.34 (s, 1H, CH Ar), 4.26 (s, 1H, CHD), 2.59 (s, 3H, CH_3), 2.54 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	151.4 (C Ar), 150.6 (C Ar), 149.7 (C Ar), 142.3 (CH Ar), 136.7 (C Ar), 134.7 (C Ar), 128.7 (C Ar), 121.9 (CH Ar), 120.4 (CH Ar), 120.1 (CH Ar), 111.0 (CH Ar), 101.4 (CH Ar), 34.4 (t, *J* = 79.9 Hz, CHD), 21.6 (CH_3), 21.4 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3398 (NH), 1452, 784, 743.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{14}DN_3$: 238.1329; Experimental: 238.1338.

VI.3.4. Síntesis de la pirazina [D_3]-81f en agua deuterada

Sobre una disolución de la imina **80f** (0.752 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se añadieron secuencialmente propargilamina (0.939 mmol), [(Ph_3P)AuNTf_2] (0.037 mmol) y D_2O (15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). Finalizada la reacción, el crudo se filtró sobre Celita y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anh., y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado.

Pirazina [D_3]-81f



A partir de 135 mg (0.666 mmol) de la imina [D_1]-**80f** y 58 mg (1.0 mmol) de la [D_1]-propargilamina se obtuvieron 95 mg (55%) del compuesto [D_3]-**81f** como un aceite naranja oscuro por cromatografía flash (*n*-hexano/AcOEt 1:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	6.24 (m, 2H, CH Ar), 4.03 (s, 2H, CH_2), 3.67 (s, 6H, 2xOCH_3), 2.46 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, CH_2D), 2.38 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, CH_2D).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	160.9 (2xC Ar), 152.9 (C Ar), 141.1 (CH Ar), 140.1 (CH Ar), 107.3 (2xCH Ar), 98.2 (C Ar), 55.7 (2xOCH_3), 41.8 (CH_2), 24.1 (d, *J* = 82.9 Hz, CH_2D), 20.6 (d, *J* = 82.8 Hz, CH_2D).
IR ($CHCl_3$)	1607, 1456, 1153.
Masa exacta ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{15}D_3N_2O_2$: 261.1561; Experimental: 261.1557.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El trabajo de investigación recogido en la presente Memoria ha pretendido contribuir al desarrollo de nuevas metodologías de ciclación, expansión de anillo y reducción de lactamas funcionalizadas, así como de síntesis de otros derivados heterocíclicos, para la preparación de una gran variedad de compuestos con potencial actividad biológica.

Las principales conclusiones de este estudio se resumen a continuación:

1- Se ha investigado la reacción de ciclación intramolecular en condiciones térmicas de aleninos β-lactámicos para la síntesis de mono- y bis-β-lactamas tricíclicas enantiopuras que contienen un anillo de ciclobuteno en su estructura. La preparación de estos productos se ha logrado con total regioselectividad por reacción del alquino con el doble enlace externo del aleno, formándose anillos de siete miembros en todos los casos. Además, las mono- y bis-β-lactamas tricíclicas obtenidas conservan la estereoquímica de los aleninos de partida.

2- Se ha estudiado la reacción de ciclación intramolecular de bis(alenos)-β-lactámicos por calefacción en reactor de microondas, para obtener ciclos de ocho eslabones fusionados de manera regioselectiva. Además, los cálculos computacionales indican que la síntesis de estas azocin-β-lactamas bicíclicas debe transcurrir a través de un mecanismo diradicalario.

3- Se ha llevado a cabo una nueva metodología sintética para la formación de sultonas policíclicas fusionadas partiendo de aleninos derivados tanto de 2-azetidiona como de glucofuranosa. Para ello, se ha seguido una secuencia de reagrupamiento, ciclación radicalaria deshidrogenante, y reacción de Diels–Alder. La reacción de reagrupamiento a partir de los correspondientes alenoles, por reacción con cloruro de 2-(3,3-dietiltriaza-1-enil)-4-metilbenceno-1-sulfonilo, ha permitido obtener selectivamente los correspondientes dienos con el grupo SO_2 en su estructura. A continuación, la transformación de estos dienos en las δ-sultonas deseadas se ha llevado a cabo de manera regioselectiva través de una carbociclación radicalaria deshidrogenante. Finalmente, una reacción de Diels–Alder intramolecular ha permitido sintetizar sultonas policíclicas fusionadas ópticamente activas.

4- Se ha desarrollado una estrategia sintética para la preparación de azetidinas enantiopuras funcionalizadas a partir de β-lactamas por reacción de reducción catalizada por zinc en presencia de silanos. Esta transformación transcurre de manera quimioselectiva en presencia de grupos funcionales susceptibles de reducción como

son alenos, ésteres y cianohidrinas. Además, en esta reacción se conserva la estereoquímica de las β-lactamas de partida.

5- Se ha estudiado la reacción de expansión de anillo en isatinas e imino-isatinas catalizada por escandio(III) en presencia de trimetilsilildiazometano, para la síntesis de derivados de 3-hidroxi (o 3-amino) quinolin-2-onas de manera regiocontrolada. Además, el proceso de inserción del grupo metileno para dar lugar a los productos de expansión de anillo se ha estudiado mediante cálculos teóricos. Finalmente, se ha investigado la actividad biológica *in vitro* de las 3-aminoquinolin-2-onas en cuatro líneas celulares cancerígenas humanas como son: la HL60 (leucemia), la HT-1080 (fibrosarcoma), la HT-29 (cáncer de colón) y la MDA-MB231 (cáncer de mama).

6- Se ha desarrollado una metodología para la síntesis quimioselectiva de selenolactamas espirocíclicas o selenoquinolonas a partir de alenos derivados de isatinas con reactivos de selenio. Se ha observado cómo influyen las condiciones de reacción y los sustratos elegidos para favorecer la reacción de oxiciclación o la reacción de expansión de anillo.

7- Se ha descrito la reacción catalizada por sales de oro(I) para la preparación quimio- y regioselectiva de pirazinas a partir de diferentes aldehídos con propargilamina. Además, con el fin de comprender el mecanismo de esta reacción se han realizado diferentes experimentos de ^{1}H- RMN y ^{31}P-RMN, así como experimentos de marcaje isotópico de deuterio y estudios computacionales.

SUMMARY

NEW ASPECTS OF THE CHEMISTRY OF FUNCTIONALIZED HETEROCYCLIC SYSTEMS

Introduction

The importance of heterocyclic compounds in the chemistry of natural products and pharmaceutical industry has encouraged the development of new methodologies for the synthesis of these compounds. In particular, the lactam skeleton is present in compounds with interesting biological activity. Besides, β-lactams are useful intermediates in organic synthesis for the preparation of non-β-lactam skeletons (β-lactam synthon). On the other hand, the chemistry of allenes has been extensively studied in the last few years due to their interesting reactivity and selectivity, affording complex structures in a limited number of steps.

For these reasons, the chemistry of allenes and lactams takes the interest of our research group in recent years.

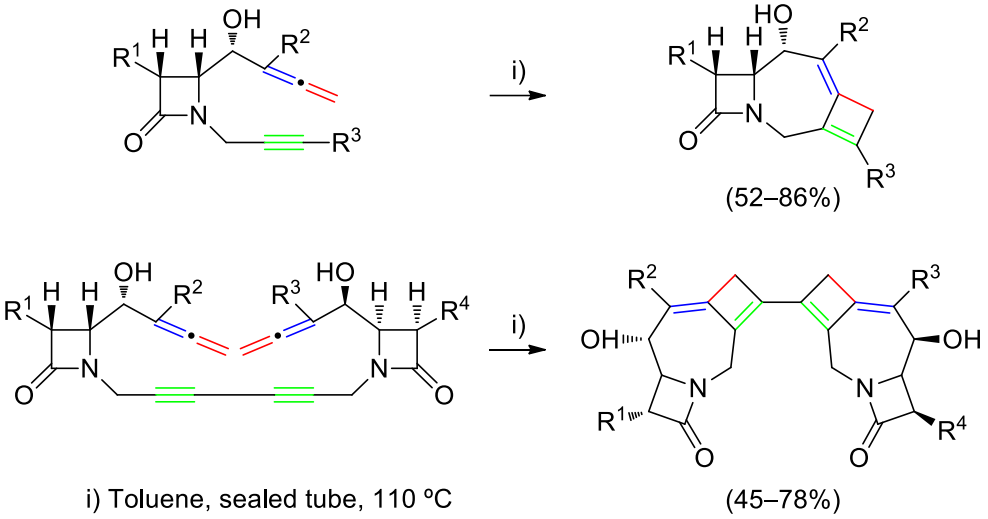
Objectives

The aim of this PhD Thesis is to study the reactivity of functionalized lactams involving cyclization processes, ring expansions, and reduction reactions. In addition, the development of new methodologies to synthesize heterocyclic compounds with potential biological activity has also been considered. In particular, we have focused our attention in five different aspects: *i)* the study of cyclization reactions of allenynes and bis(allenes) derived from β-lactams; *ii)* the preparation of polycyclic fused sultones from allenes; *iii)* the study of the reduction reaction of β-lactams to azetidines; *iv)* the use of different methods for the preparation of larger size rings by ring expansion reactions from isatins and their derivatives; and *iv)* the development of a gold-catalyzed reaction to obtain 3-substituted-2,5-dimethylpyrazines in an one-pot strategy.

Results

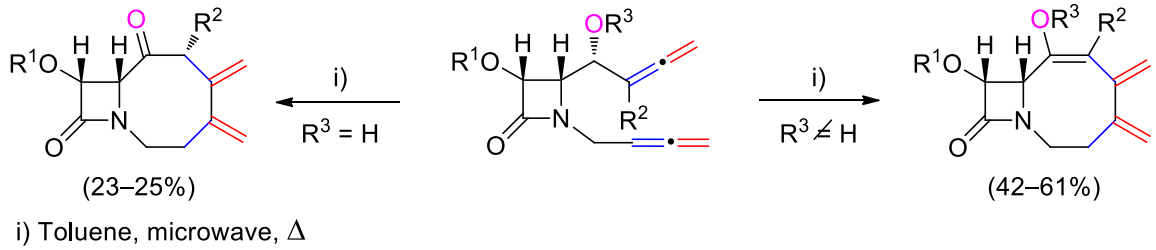
First of all, different regioselective cyclization processes of allenynes and bis(allenes) β-lactams have been investigated. The synthesis of structurally novel β-lactams by a thermal methodology for the expeditious preparation of strained tricyclic β-lactams containing a cyclobutene ring via [2+2] cycloadditions has been described (Scheme 1). The mono- and bis(tricyclic) ring structures bearing a central seven-membered ring arise from

the regioselective cyclization of the alkyne with the distal bond of the allene, most likely via a radical intermediate.



Scheme 1

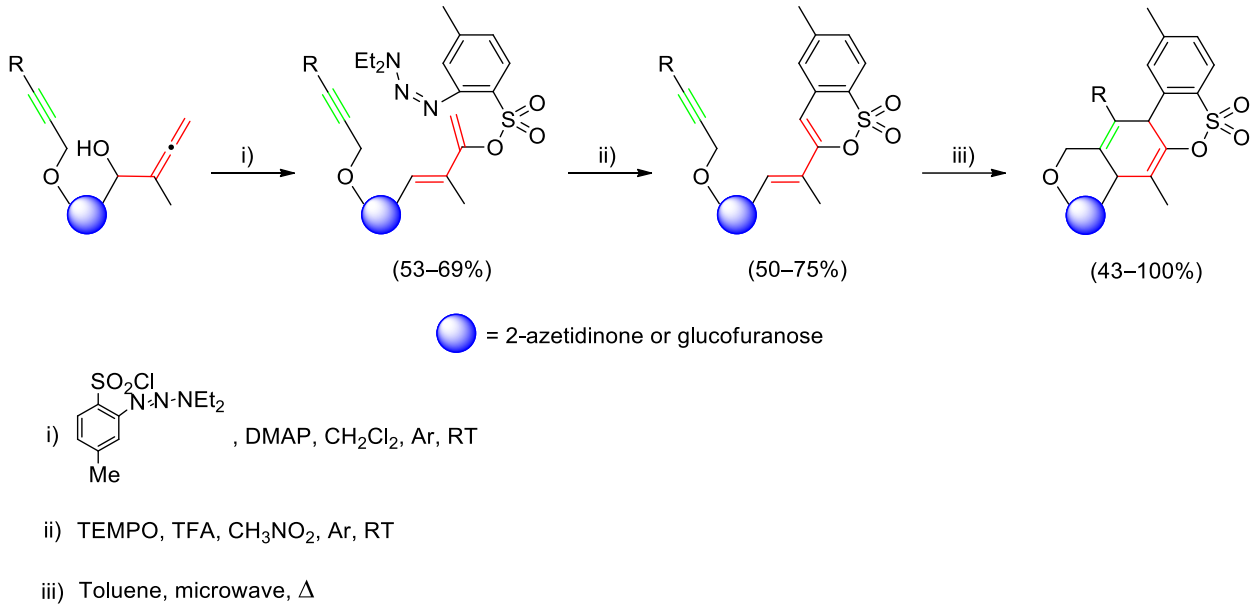
Furthermore, the first examples accounting for the preparation of eight-membered rings from bis(allenes) in the absence of metals have been achieved. The reaction has been carry out under microwave conditions affording bicyclic azocine-β-lactams regioselectively (Scheme 2). In addition, density functional theory (DFT) calculations were performed to obtain more information about the mechanism of this selective carbocyclization reaction.



Scheme 2

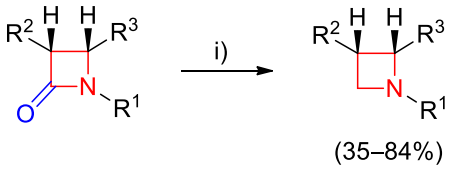
We have developed a new synthetic strategy for the preparation of polycyclic sultones from β-lactam- and sugar-based allenes (Scheme 3). This process has been carried out in three reaction steps. The first reaction step occurred through a sequence of rearrangement from the allenols to the corresponding dienes. The second reaction step focused on the application of radical chemistry in combination with dehydrogenation to the selective construction of functionalized δ-sultones from dienes bearing an aryl triazene moiety. Finally, the last reaction step involved the intramolecular Diels–Alder reaction (IMDA) of the resulting dienyne-tethered δ-sultone. Therefore, the combination of the δ-

sultone moiety with different heterocycles such as β-lactams and sugars allows high levels of skeletal diversity.



Scheme 3

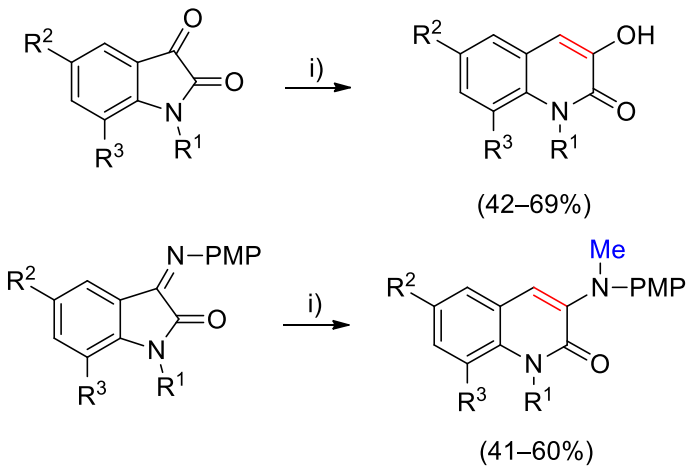
Besides, in this PhD Thesis we have developed an efficient method for the conversion of β-lactams to their corresponding functionalized azetidines (Scheme 4). Enantiopure azetidines have been obtained without erosion of the stereochemical integrity in presence of sensitive groups such as allene, ester, and cyanohydrin moieties by selective reduction of the 2-azetidinone nucleus with hydrosilanes in the presence of a zinc-based catalyst.



i) $(EtO)_2MeSiH$ (3 equiv.), $Zn(OTf)_2$ (10 mol %), THF, sealed tube, 90–110 ºC

Scheme 4

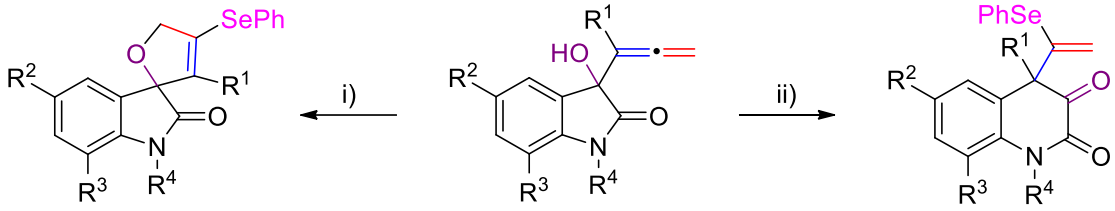
On the other hand, different methods for the preparation of larger size rings by ring expansion reactions of isatin derivatives have been developed. Firstly, we have studied the ring expansion of isatins or imino isatins to synthesize 3-functionalized quinolin-2-ones through controlled ring enlargement in the presence of catalytic amounts of $Sc(OTf)_3$ and trimethylsilyldiazomethane (Scheme 5). Moreover, in order to rationalize the experimental observations, theoretical studies have been performed.



i) $N_2CHSiMe_3$ (2.2 equiv.), $Sc(OTf)_3$ (11 mol%), CH_2Cl_2, 0 ºC to RT

Scheme 5

Secondly, lactam-tethered allenols, readily prepared from α-oxolactams, were used as starting materials to study their reactivity with selenenylating reagents. Either oxycyclization (spirocyclic selenolactams) or ring expansion (selenoquinolones) can be achieved through the choice of both reagents and substrates (Scheme 6).



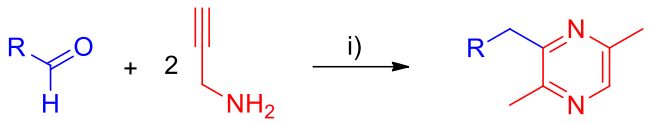
i) PhSeBr, CH_2Cl_2, RT

ii) NPSP, *p*TSA (15 mol %), CH_2Cl_2, RT

Scheme 6

In addition, the biological activity of some of the synthesized heterocycles by ring expansion has been evaluated in four cancer cell lines.

Finally, a new one-pot strategy which allow access to 3-substituted-2,5-dimethylpyrazines through regioselective gold-catalyzed imine-propargylamine cascade sequence from aldehydes have been performed with high yields (Scheme 7). Moreover, in order to understand the mechanism of this sequence, both deuterium labelling experiments and a computacional study have been performed.



i) $[(Ph_3P)AuNTf_2]$ (5 mol %), H_2O (5 equiv.), DCE, RT

Scheme 7

Conclusions

In this PhD Thesis we have synthetized a variety of heterocyclic compounds with promising biological activity in different elegant process involving cyclization reactions, ring expansions, and reductions. These methodologies are remarkable examples of the rapid construction of novel heterocyclic scaffolds with simple and in most cases chemo- and regioselective processes.

ANEXO 1. DATOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

ANEXO 1. DATOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

I. Actividad citotóxica de 3-aminoquinolin-2-onas

Materiales y métodos

Todos los ensayos de citotoxicidad realizados se llevaron a cabo en el Edificio de Bioinnovación de la Universidad de Málaga (Parque Tecnológico de Andalucía), a través de la empresa *Drug Discovery Biotech, S. L.*

La citotoxicidad de los compuestos se determinó frente a la línea celular HL-60 de leucemia promielocítica humana, adquirida a la American Type Culture Collection (ATCC), y mantenida en medio RPMI1640, conteniendo glutamina (2 mM), penicilina (50 IU/mL), estreptomicina (50 μg/mL), y anfotericina (1.25 μg/mL), suplementado con un 20% de suero fetal bovino.

Para determinar la IC_{50} de los compuestos, se utilizó el ensayo colorimétrico de Mossman[154] basado en la valoración de la reducción del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) por acción de las deshidrogenasas mitocondriales de las células viables. Se incubaron $2x10^3$ células HL60 en un volumen total de 100 μL de su medio de cultivo en los pocillos de una placa de 96 y en presencia de un rango de concentraciones de cada compuesto (diluciones seriadas 1:1 del compuesto en cuestión, a partir de 100 μg/mL). Tras 3 días de incubación (37 ºC, 5% CO_2 en atmósfera húmeda) se añadieron a cada pocillo 10 μl de MTT (5 mg/mL en PBS) y tras incubar 4 horas (37 ºC) se disolvió el formazano resultante con 150 μl de HCl/2-propanol 0.04 M. La absorbancia de los pocillos se determinó a 550 nm con ayuda de un lector de placas. Se usaron 4 réplicas (pocillos) para cada concentración de compuesto. Los valores de IC_{50} se calcularon, a partir de las correspondientes curvas dosis-respuesta en escala semilogarítmica, como la concentración de compuesto que resultaba tras un 50% de la supervivencia celular de control sin tratar.

ANEXO 2. DATOS CRISTALOGRÁFICOS

ANEXO 2. DATOS CRISTALOGRÁFICOS

Datos cristalográficos: Tabla resumen

En la **Tabla I** se presenta un resumen de los datos cristalográficos de los compuestos en los que se realizó un análisis de rayos X de monocristal durante la presente Tesis Doctoral.

Tabla I. Datos cristalográficos de los compuestos **70a**, **72b** y **81c**

Compuesto	**70a**	**72b**	**81c**
Fórmula empírica	$C_{19}H_{17}NO_2Se$	$C_{24}H_{20}BrNO_2Se$	$C_{15}H_{14}N_4O_2$
M	370.30	513.28	282.30
Volumen	3412.6(11) $Å^3$	2132.1(5) $Å^3$	687.51(17) $Å^3$
Z	8	4	2
Densidad	1.441 mg/m^3	1.599 mg/m^3	1.364 mg/m^3
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P2(1)/n	P-1	P-1
A	12.360(2) Å	9.2292(13) Å	8.2193(12) Å
B	12.862(3) Å	13.5016(19) Å	8.2471(12) Å
C	22.211(4) Å	18.493(3) Å	11.2596(16) Å
A	90°	72.535(2)°	103.760(3)°
B	104.886(4)°	81.060(3)°	91.764(3)°
γ	90°	76.979(3)°	110.780(3)°
R	0.0609	0.0785	0.0389
Rw	0.1495	0.1265	0.0816

Datos cristalográficos del compuesto 70a

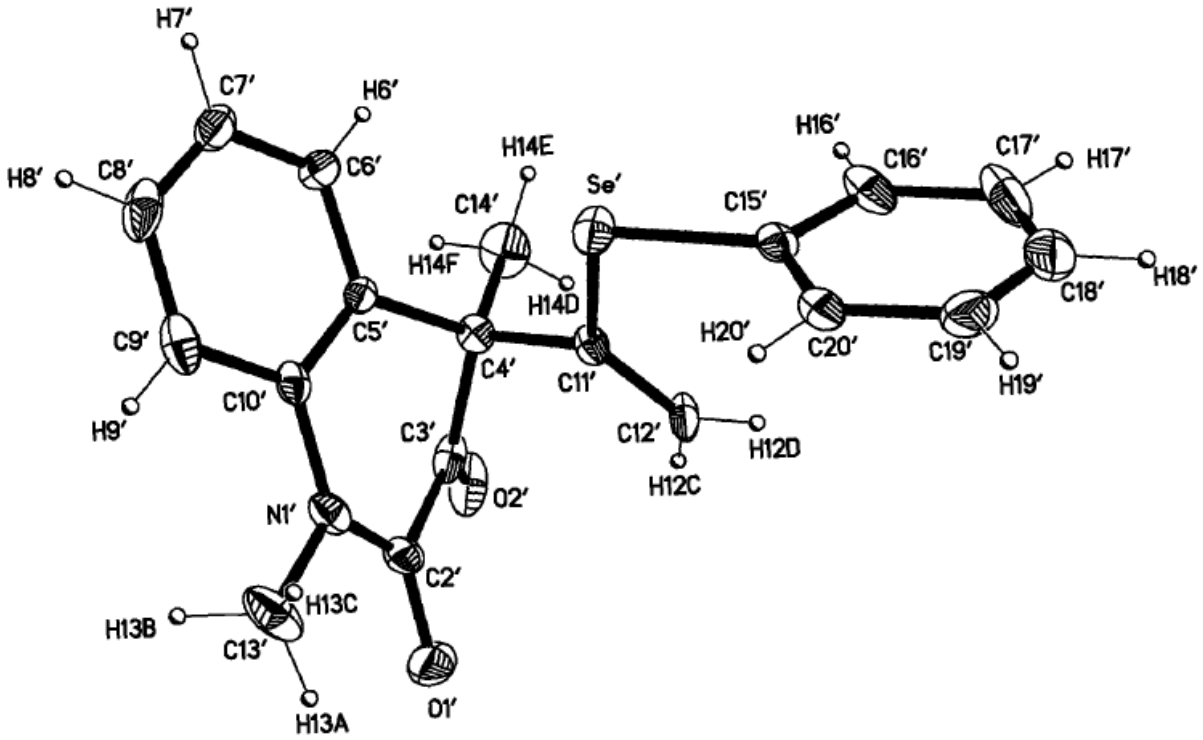


Tabla II. Crystal data and structure refinement for compound **70a**

Identification code	CCDC-765453	
Empirical formula	$C_{19}H_{17}NO_2Se$	
Formula weight	370.30	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)/n	
Unit cell dimensions	a = 12.360(2) Å	α = 90°
	b = 12.862(3) Å	β = 104.886(4)°
	c = 22.211(4) Å	γ = 90°
Volume	2171.1(12) $Å^3$	
Z	8	
Density (calculated)	1.441 mg/m^3	
Absorption coefficient	2.209 mm^{-1}	
F(000)	1504	
Crystal size	0.17 x 0.11 x 0.09 mm^3	

Theta range for data collection	1.86 to 26.00°.
Index ranges	$-12 \leq h \leq 15$, $-15 \leq k \leq 15$, $-24 \leq l \leq 27$
Reflections collected	27248
Independent reflections	6688 [R(int) = 0.0976]
Completeness to theta = 26.00°	100.0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2
Data / restraints / parameters	6688 / 0 / 415
Goodness-of-fit on F2	1.013
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0609, wR2 = 0.1495
R indices (all data)	R1 = 0.1980, wR2 = 0.2423

Tabla III. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2$x 10^3) for $C_{19}H_{17}NO_2Se$. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor

	x	y	z	U(eq)
Se	0.26445(10)	0.95629(7)	0.01280(4)	0.0877(4)
Se'	0.24729(9)	0.31917(7)	0.97725(5)	0.0878(4)
N(1')	0.1677(7)	0.3705(8)	0.7903(3)	0.080(2)
N(1)	0.3039(8)	0.9397(10)	0.1945(4)	0.096(3)
O(1')	0.1542(9)	0.5460(7)	0.7711(4)	0.159(4)
O(1)	0.2904(9)	0.7711(9)	0.2245(4)	0.171(5)
C(2')	0.1279(10)	0.4666(10)	0.7947(4)	0.091(3)
C(2)	0.3334(10)	0.8384(12)	0.2010(5)	0.093(3)
O(2')	-0.0292(7)	0.5425(5)	0.8211(4)	0.133(3)
O(2)	0.4906(7)	0.7388(5)	0.1938(3)	0.131(3)
C(3')	0.0413(9)	0.4753(7)	0.8327(5)	0.085(3)
C(3)	0.4313(10)	0.8085(7)	0.1726(4)	0.081(3)
C(4')	0.0533(7)	0.4015(7)	0.8858(4)	0.066(2)
C(4)	0.4370(8)	0.8724(6)	0.1158(4)	0.066(2)
C(5')	0.0667(7)	0.2943(6)	0.8592(4)	0.060(2)
C(5)	0.4340(8)	0.9853(6)	0.1357(4)	0.066(3)
C(6')	0.0257(9)	0.2048(8)	0.8815(5)	0.089(3)
H(6')	-0.0151	0.2114	0.9111	0.106
C(6)	0.4939(10)	1.0621(9)	0.1152(5)	0.115(4)
H(6)	0.5403	1.0448	0.0897	0.138
C(7')	0.0437(13)	0.1093(9)	0.8611(6)	0.121(5)
H(7')	0.0150	0.0514	0.8768	0.145

C(7)	0.4856(18)	1.1631(12)	0.1320(10)	0.195(13)
H(7)	0.5279	1.2135	0.1185	0.235
C(8)	0.419(2)	1.1908(15)	0.1668(13)	0.24(2)
H(8)	0.4125	1.2607	0.1760	0.289
C(8')	0.1029(13)	0.0963(9)	0.8181(7)	0.130(6)
H(8')	0.1148	0.0298	0.8047	0.156
C(9')	0.1461(9)	0.1825(10)	0.7940(5)	0.102(4)
H(9')	0.1877	0.1742	0.7649	0.122
C(9)	0.3609(13)	1.1177(11)	0.1896(6)	0.140(7)
H(9)	0.3168	1.1372	0.2159	0.168
C(10')	0.1252(8)	0.2835(7)	0.8149(4)	0.067(3)
C(10)	0.3671(10)	1.0119(9)	0.1732(5)	0.084(3)
C(11')	0.1611(7)	0.4339(6)	0.9341(4)	0.065(2)
C(11)	0.3312(8)	0.8424(7)	0.0649(3)	0.068(3)
C(12)	0.2944(9)	0.7471(6)	0.0556(4)	0.098(4)
H(12A)	0.3325	0.6935	0.0804	0.118
H(12B)	0.2301	0.7327	0.0243	0.118
C(12')	0.1885(9)	0.5315(6)	0.9466(4)	0.090(3)
H(12C)	0.1420	0.5842	0.9259	0.108
H(12D)	0.2544	0.5480	0.9761	0.108
C(13')	0.2488(10)	0.3587(11)	0.7525(5)	0.144(5)
H(13A)	0.2684	0.4261	0.7399	0.215
H(13B)	0.2161	0.3178	0.7163	0.215
H(13C)	0.3148	0.3246	0.7767	0.215
C(13)	0.2152(11)	0.9714(15)	0.2239(7)	0.217(10)
H(13D)	0.2465	1.0154	0.2590	0.325
H(13E)	0.1830	0.9108	0.2377	0.325
H(13F)	0.1582	1.0087	0.1943	0.325
C(14)	0.5413(9)	0.8434(10)	0.0954(5)	0.122(4)
H(14A)	0.6065	0.8594	0.1283	0.184
H(14B)	0.5433	0.8821	0.0588	0.184
H(14C)	0.5401	0.7704	0.0864	0.184
C(14')	-0.0447(9)	0.4090(10)	0.9158(6)	0.127(5)
H(14D)	-0.0544	0.4800	0.9266	0.190
H(14E)	-0.0295	0.3669	0.9527	0.190
H(14F)	-0.1117	0.3848	0.8869	0.190
C(15)	0.1493(10)	0.8832(6)	-0.0446(4)	0.069(3)

C(15')	0.3465(9)	0.3912(7)	1.0430(4)	0.068(2)
C(16)	0.1660(9)	0.8379(7)	-0.0974(4)	0.078(3)
H(16)	0.2365	0.8406	-0.1050	0.094
C(16')	0.3118(11)	0.4356(9)	1.0907(5)	0.109(4)
H(16')	0.2366	0.4314	1.0905	0.131
C(17)	0.0795(11)	0.7883(7)	-0.1395(4)	0.084(3)
H(17)	0.0927	0.7571	-0.1747	0.101
C(17')	0.3851(18)	0.4868(14)	1.1396(8)	0.149(8)
H(17')	0.3607	0.5169	1.1719	0.179
C(18)	-0.0232(11)	0.7845(8)	-0.1302(5)	0.091(3)
H(18)	-0.0814	0.7528	-0.1594	0.109
C(18')	0.489(2)	0.4904(13)	1.1381(9)	0.153(9)
H(18')	0.5384	0.5242	1.1709	0.184
C(19)	-0.0421(9)	0.8271(8)	-0.0778(6)	0.094(3)
H(19)	-0.1134	0.8247	-0.0711	0.113
C(19')	0.5302(13)	0.4504(13)	1.0942(8)	0.140(6)
H(19')	0.6062	0.4554	1.0965	0.168
C(20)	0.0440(11)	0.8739(7)	-0.0348(4)	0.084(3)
H(20)	0.0310	0.8998	0.0018	0.101
C(20')	0.4565(11)	0.3998(8)	1.0438(5)	0.096(3)
H(20')	0.4828	0.3726	1.0114	0.115

Tabla IV. Bond lengths [Å] and angles [°] for $C_{19}H_{17}NO_2Se$

Se-C(15)	1.897(9)
Se-C(11)	1.917(8)
Se'-C(15')	1.890(9)
Se'-C(11')	1.925(8)
N(1')-C(2')	1.343(13)
N(1')-C(10')	1.405(12)
N(1')-C(13')	1.471(13)
N(1)-C(10)	1.374(14)
N(1)-C(2)	1.351(14)
N(1)-C(13)	1.471(15)
O(1')-C(2')	1.229(11)

O(1)-C(2)	1.203(12)
C(2')-C(3')	1.529(15)
C(2)-C(3)	1.549(16)
O(2')-C(3')	1.208(10)
O(2)-C(3)	1.176(10)
C(3')-C4'	1.491(13)
C(3)-C(4)	1.524(12)
C(4')-C(11')	1.538(11)
C(4')-C(5')	1.526(11)
C(4')-C(14')	1.527(12)
C(4)-C(14)	1.518(12)
C(4)-C(5)	1.522(11)
C(4)-C(11)	1.542(11)
C(5')-C(10')	1.369(12)
C(5')-C(6')	1.400(12)
C(5)-C(10)	1.358(14)
C(5)-C(6)	1.381(13)
C(6')-C(7')	1.347(15)
C(6')-H(6')	0.9300
C(6)-C(7)	1.36(2)
C(6)-H(6)	0.9300
C(7')-C(8')	1.353(18)
C(7')-H(7')	0.9300
C(7)-C(8)	1.31(4)
C(7)-H(7)	0.9300
C(8)-C(9)	1.36(3)
C(8)-H(8)	0.9300
C(8')-C(9')	1.397(17)
C(8')-H(8')	0.9300
C(9')-C(10')	1.425(13)
C(9')-H(9')	0.9300
C(9)-C(10)	1.416(15)
C(9)-H(9)	0.9300
C(11')-C(12')	1.310(11)
C(11)-C(12)	1.305(11)

C(12)-H(12A)	0.9300
C(12)-H(12B)	0.9300
C(12')-H(12C)	0.9300
C(12')-H(12D)	0.9300
C(13')-H(13A)	0.9600
C(13')-H(13B)	0.9600
C(13')-H(13C)	0.9600
C(13)-H(13D)	0.9600
C(13)-H(13E)	0.9600
C(13)-H(13F)	0.9600
C(14)-H(14A)	0.9600
C(14)-H(14B)	0.9600
C(14)-H(14C)	0.9600
C(14')-H(14D)	0.9600
C(14')-H(14E)	0.9600
C(14')-H(14F)	0.9600
C(15)-C(20)	1.380(13)
C(15)-C(16)	1.373(12)
C(15')-C(20')	1.360(13)
C(15')-C(16')	1.367(13)
C(16)-C(17)	1.383(13)
C(16)-H(16)	0.9300
C(16')-C(17')	1.388(19)
C(16')-H(16')	0.9300
C(17)-C(18)	1.338(14)
C(17)-H(17)	0.9300
C(17')-C(18')	1.29(2)
C(17')-H(17')	0.9300
C(18)-C(19)	1.360(14)
C(18)-H(18)	0.9300
C(18')-C(19')	1.32(2)
C(18')-H(18')	0.9300
C(19)-C(20)	1.373(13)
C(19)-H(19)	0.9300
C(19')-C(20')	1.409(16)

C(19')-H(19')	0.9300
C(20)-H(20)	0.9300
C(20')-H(20')	0.9300
C(15)-Se-C(11)	99.1(3)
C(15')-Se'-C(11')	100.1(4)
C(2')-N(1')-C(10')	121.6(9)
C(2')-N(1')-C13'	116.9(10)
C(10')-N(1')-C13'	121.1(10)
C(10)-N(1)-C(2)	121.8(11)
C(10)-N(1)-C(13)	121.3(13)
C(2)-N(1)-C(13)	115.6(14)
O(1')-C(2')-N(1')	126.3(13)
O(1')-C(2')-C(3')	118.3(13)
N(1')-C(2')-C(3')	115.4(9)
O(1)-C(2)-N(1)	127.0(15)
O(1)-C(2)-C(3)	118.4(14)
N(1)-C(2)-C(3)	114.5(10)
O(2')-C(3')-C(4')	123.0(12)
O(2')-C(3')-C(2')	120.3(11)
C(4')-C(3')-C(2')	116.7(8)
O(2)-C(3)-C(4)	125.8(12)
O(2)-C(3)-C(2)	119.9(11)
C(4)-C(3)-C(2)	114.2(8)
C(3')-C(4')-C(11')	105.8(7)
C(3')-C(4')-C(5')	105.5(7)
C(11')-C(4')-C(5')	110.8(7)
C(3')-C(4')-C(14')	112.0(9)
C(11')-C(4')-C(14')	108.7(8)
C(5')-C(4')-C(14')	113.8(8)
C(3)-C(4)-C(14)	109.7(9)
C(3)-C(4)-C(5)	105.3(7)
C(14)-C(4)-C(5)	114.1(9)
C(3)-C(4)-C(11)	105.2(7)
C(14)-C(4)-C(11)	110.2(7)

C(5)-C(4)-C(11)	111.9(7)
C(10')-C(5')-C(6')	118.5(9)
C(10')-C(5')-C(4')	120.0(8)
C(6')-C(5')-C(4')	121.4(9)
C(10)-C(5)-C(6)	119.0(11)
C(10)-C(5)-C(4)	118.9(9)
C(6)-C(5)-C(4)	122.0(11)
C(7')-C(6')-C(5')	121.6(11)
C(7')-C(6')-H(6')	119.2
C(5')-C(6')-H(6')	119.2
C(5)-C(6)-C(7)	120.4(16)
C(5)-C(6)-H(6)	119.8
C(7)-C(6)-H(6)	119.8
C(8')-C(7')-C(6')	121.1(13)
C(8')-C(7')-H(7')	119.5
C(6')-C(7')-H(7')	119.5
C(8)-C(7)-C(6)	122(2)
C(8)-C(7)-H(7)	119.2
C(6)-C(7)-H(7)	119.2
C(7)-C(8)-C(9)	120.2(19)
C(7)-C(8)-H(8)	119.9
C(9)-C(8)-H(8)	119.9
C(7')-C(8')-C(9')	120.1(12)
C(7')-C(8')-H(8')	120.0
C(9')-C(8')-H(8')	120.0
C(8')-C(9')-C(10')	118.7(12)
C(8')-C(9')-H(9')	120.7
C(10')-C(9')-H(9')	120.7
C(8)-C(9)-C(10)	120.0(19)
C(8)-C(9)-H(9)	120.0
C(10)-C(9)-H(9)	120.0
C(5')-C(10')-N(1')	121.2(8)
C(5')-C(10')-C(9')	120.0(10)
N(1')-C(10')-C(9')	118.8(10)
C(5)-C(10)-N(1)	122.0(10)

C(5)-C(10)-C(9)	118.8(14)
N(1)-C(10)-C(9)	119.2(14)
C(12')-C(11')-C(4')	122.5(8)
C(12')-C(11')-Se'	123.3(7)
C(4')-C(11')-Se'	114.1(6)
C(12)-C(11)-C(4)	123.1(8)
C(12)-C(11)-Se	123.0(7)
C(4)-C(11)-Se	113.8(6)
C(11)-C(12)-H(12A)	120.0
C(11)-C(12)-H(12B)	120.0
H(12A)-C(12)-H(12B)	120.0
C(11')-C(12')-H(12C)	120.0
C(11')-C(12')-H(12D)	120.0
H(12C)-C(12')-H(12D)	120.0
N(1')-C(13')-H(13A)	109.5
N(1')-C(13')-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13')-H(13B)	109.5
N(1')-C(13')-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13')-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13')-H(13C)	109.5
N(1)-C(13)-H(13D)	109.5
N(1)-C(13)-H(13E)	109.5
H(13D)-C(13)-H(13E)	109.5
N(1)-C(13)-H(13F)	109.5
H(13D)-C(13)-H(13F)	109.5
H(13E)-C(13)-H(13F)	109.5
C(4)-C(14)-H(14A)	109.5
C(4)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(4)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(4')-C(14')-H(14D)	109.5
C(4')-C(14')-H(14E)	109.5
H(14D)-C(14')-H(14E)	109.5

C(4')-C(14')-H(14F)	109.5
H(14D)-C(14')-H(14F)	109.5
H(14E)-C(14')-H(14F)	109.5
C(20)-C(15)-C(16)	117.0(9)
C(20)-C(15)-Se	120.8(8)
C(16)-C(15)-Se	122.2(9)
C(20')-C(15')-C(16')	117.9(10)
C(20')-C(15')-Se'	119.8(8)
C(16')-C(15')-Se'	122.3(10)
C(17)-C(16)-C(15)	120.9(10)
C(17)-C(16)-H(16)	119.5
C(15)-C(16)-H(16)	119.5
C(15')-C(16')-C(17')	122.2(14)
C(15')-C(16')-H(16')	118.9
C(17')-C(16')-H(16')	118.9
C(18)-C(17)-C(16)	120.8(10)
C(18)-C(17)-H(17)	119.6
C(16)-C(17)-H(17)	119.6
C(18')-C(17')-C(16')	116.7(19)
C(18')-C(17')-H(17')	121.6
C(16')-C(17')-H(17')	121.6
C(17)-C(18)-C(19)	119.8(11)
C(17)-C(18)-H(18)	120.1
C(19)-C(18)-H(18)	120.1
C(17')-C(18')-C(19')	126(2)
C(17')-C(18')-H(18')	117.2
C(19')-C(18')-H(18')	117.2
C(20)-C(19)-C(18)	119.9(11)
C(20)-C(19)-H(19)	120.0
C(18)-C(19)-H(19)	120.0
C(18')-C(19')-C(20')	118.3(17)
C(18')-C(19')-H(19')	120.9
C(20')-C(19')-H(19')	120.9
C(15)-C(20)-C(19)	121.5(10)
C(15)-C(20)-H(20)	119.3

C(19)-C(20)-H(20)	119.3
C(15')-C(20')-C(19')	119.2(12)
C(15')-C(20')-H(20')	120.4
C(19')-C(20')-H(20')	120.4

Tabla V. Torsion angles [°] for $C_{19}H_{17}NO_2Se$

C(10')-N(1')-C(2')-O(1')	-174.7(9)
C(13')-N(1')-C(2')-O(1')	-1.3(15)
C(10')-N(1')-C(2')-C(3')	4.8(12)
C(13')-N(1')-C(2')-C(3')	178.3(8)
C(10)-N(1)-C(2)-O(1)	172.5(10)
C(13)-N(1)-C(2)-O(1)	5.1(16)
C(10)-N(1)-C(2)-C(3)	-9.5(13)
C(13)-N(1)-C(2)-C(3)	-176.8(9)
O(1')-C(2')-C(3')-O(2')	28.3(14)
N(1')-C(2')-C(3')-O(2')	-151.3(9)
O(1')-C(2')-C(3')-C(4')	-148.3(9)
N(1')-C(2')-C(3')-C(4')	32.1(12)
O(1)-C(2)-C(3)-O(2)	-30.1(14)
N(1)-C(2)-C(3)-O(2)	151.7(9)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	147.0(9)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-31.2(11)
O(2')-C(3')-C(4')-C(11')	-108.4(10)
C(2')-C(3')-C(4')-C(11')	68.1(9)
O(2')-C(3')-C(4')-C(5')	134.1(9)
C(2')-C(3')-C(4')-C(5')	-49.4(10)
O(2')-C(3')-C(4')-C(14')	9.9(13)
C(2')-C(3')-C(4')-C(14')	-173.6(8)
O(2)-C(3)-C(4)-C(14)	-8.1(13)
C(2)-C(3)-C(4)-C(14)	175.0(8)
O(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-131.3(9)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	51.8(10)
O(2)-C(3)-C(4)-C(11)	110.4(10)
C(2)-C(3)-C(4)-C(11)	-66.5(9)

C(3')-C(4')-C(5')-C(10')	36.2(11)
C(11')-C(4')-C(5')-C(10')	-77.7(9)
C(14')-C(4')-C(5')-C(10')	159.4(8)
C(3')-C(4')-C(5')-C(6')	-147.4(9)
C(11')-C(4')-C(5')-C(6')	98.6(10)
C(14')-C(4')-C(5')-C(6')	-24.2(12)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	-38.2(11)
C(14)-C(4)-C(5)-C(10)	-158.5(8)
C(11)-C(4)-C(5)-C(10)	75.5(10)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	144.2(9)
C(14)-C(4)-C(5)-C(6)	23.9(12)
C(11)-C(4)-C(5)-C(6)	-102.1(10)
C(10')-C(5')-C(6')-C(7')	0.9(14)
C(4')-C(5')-C(6')-C(7')	-175.5(10)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.3(15)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	177.3(11)
C(5')-C(6')-C(7')-C(8')	0.2(18)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-1(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	3(4)
C(6')-C(7')-C(8')-C(9')	0(2)
C(7')-C(8')-C(9')-C(10')	-0.8(18)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-3(3)
C(6')-C(5')-C(10')-N(1')	179.4(8)
C(4')-C(5')-C(10')-N(1')	-4.1(12)
C(6')-C(5')-C(10')-C(9')	-2.0(12)
C(4')-C(5')-C(10')-C(9')	174.5(8)
C(2')-N(1')-C(10')-C(5')	-19.2(12)
C(13')-N(1')-C(10')-C(5')	167.7(8)
C(2')-N(1')-C(10')-C(9')	162.2(9)
C(13')-N(1')-C(10')-C(9')	-11.0(12)
C(8')-C(9')-C(10')-C(5')	2.0(14)
C(8')-C(9')-C(10')-N(1')	-179.4(9)
C(6)-C(5)-C(10)-N(1)	179.0(9)
C(4)-C(5)-C(10)-N(1)	1.3(13)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	0.3(13)

C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	-177.4(8)
C(2)-N(1)-C(10)-C(5)	26.1(14)
C(13)-N(1)-C(10)-C(5)	-167.3(10)
C(2)-N(1)-C(10)-C(9)	-155.2(10)
C(13)-N(1)-C(10)-C(9)	11.4(15)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	1(2)
C(8)-C(9)-C(10)-N(1)	-177.4(15)
C(3')-C(4')-C(11')-C(12')	40.2(12)
C(5')-C(4')-C(11')-C(12')	153.9(9)
C(14')-C(4')-C(11')-C(12')	-80.3(12)
C(3')-C(4')-C(11')-Se'	-142.9(7)
C(5')-C(4')-C(11')-Se'	-29.1(9)
C(14')-C(4')-C(11')-Se'	96.6(8)
C(15')-Se'-C(11')-C(12')	10.4(9)
C(15')-Se'-C(11')-C(4')	-166.5(7)
C(3)-C(4)-C(11)-C(12)	-41.3(12)
C(14)-C(4)-C(11)-C(12)	76.9(12)
C(5)-C(4)-C(11)-C(12)	-155.0(10)
C(3)-C(4)-C(11)-Se	142.7(7)
C(14)-C(4)-C(11)-Se	-99.1(8)
C(5)-C(4)-C(11)-Se	28.9(10)
C(15)-Se-C(11)-C(12)	-0.4(10)
C(15)-Se-C(11)-C(4)	175.6(7)
C(11)-Se-C(15)-C(20)	92.3(8)
C(11)-Se-C(15)-C(16)	-88.0(7)
C(11')-Se'-C(15')-C(20')	-109.2(8)
C(11')-Se'-C(15')-C(16')	71.0(8)
C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	2.0(13)
Se-C(15)-C(16)-C(17)	-177.7(7)
C(20')-C(15')-C(16')-C(17')	-1.1(16)
Se'-C(15')-C(16')-C(17')	178.7(10)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.9(15)
C(15')-C(16')-C(17')-C(18')	0(2)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-2.0(16)
C(16')-C(17')-C(18')-C(19')	0(3)

C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.0(16)
C(17')-C(18')-C(19')-C(20')	1(3)
C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	-4.0(14)
Se-C(15)-C(20)-C(19)	175.7(7)
C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	3.1(15)
C(16')-C(15')-C(20')-C(19')	2.1(15)
Se'-C(15')-C(20')-C(19')	-177.7(8)
C(18')-C(19')-C(20')-C(15')	-2(2)

Tabla VI. Anisotropic displacement parameters ($Å^2 x\ 10^3$) for $C_{19}H_{17}NO_2Se$. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[\ h^2\ a^{*2}U^{11} + ...\ + 2\ h\ k\ a^*\ b^*\ U^{12}\ ]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Se	0.1142(9)	0.0617(6)	0.0653(6)	0.0048(5)	-0.0168(6)	0.0001(6)
Se'	0.0909(8)	0.0625(6)	0.0926(8)	-0.0001(5)	-0.0083(6)	0.0164(5)
N1'	0.070(6)	0.113(7)	0.055(5)	0.004(5)	0.013(4)	0.004(5)
N1	0.071(7)	0.144(10)	0.063(6)	-0.016(6)	0.003(5)	0.002(7)
O1'	0.228(11)	0.130(7)	0.089(6)	0.038(5)	-0.016(6)	-0.076(7)
O1	0.175(10)	0.220(11)	0.102(6)	0.048(7)	0.006(6)	-0.108(9)
C2'	0.104(10)	0.107(9)	0.051(6)	0.016(6)	0.001(6)	-0.022(8)
C2	0.079(9)	0.125(11)	0.058(7)	0.014(7)	-0.011(6)	-0.029(8)
O2'	0.141(7)	0.085(5)	0.127(6)	-0.022(4)	-0.052(5)	0.052(5)
O2	0.179(8)	0.075(5)	0.094(5)	-0.001(4)	-0.047(5)	0.038(5)
C3'	0.084(8)	0.051(5)	0.089(7)	-0.009(5)	-0.031(6)	0.021(5)
C3	0.102(9)	0.051(5)	0.064(6)	0.003(4)	-0.027(6)	-0.004(5)
C4'	0.062(6)	0.066(5)	0.070(6)	0.002(5)	0.017(5)	0.017(5)
C4	0.070(6)	0.061(5)	0.062(6)	-0.007(4)	0.009(5)	0.018(4)
C5'	0.064(6)	0.052(5)	0.056(5)	0.001(4)	0.001(5)	0.003(4)
C5	0.068(7)	0.052(5)	0.064(6)	0.012(4)	-0.011(5)	0.001(5)
C6'	0.102(9)	0.074(7)	0.086(7)	0.005(6)	0.018(6)	-0.016(6)
C6	0.118(10)	0.104(9)	0.095(8)	0.034(7)	-0.026(7)	-0.038(8)
C7'	0.180(14)	0.067(8)	0.085(9)	0.005(7)	-0.019(9)	-0.020(8)
C7	0.20(2)	0.078(12)	0.21(2)	0.071(13)	-0.123(17)	-0.072(13)
C8	0.28(3)	0.072(10)	0.23(3)	-0.034(14)	-0.19(2)	0.066(16)
C8'	0.186(15)	0.062(7)	0.103(10)	-0.015(8)	-0.036(10)	0.035(9)
C9'	0.095(9)	0.124(10)	0.073(7)	-0.027(7)	-0.004(6)	0.036(8)
C9	0.150(14)	0.108(10)	0.113(10)	-0.052(9)	-0.057(9)	0.069(10)

C10'	0.065(6)	0.076(6)	0.047(5)	-0.003(5)	-0.008(5)	0.014(5)
C10	0.073(8)	0.090(8)	0.069(7)	-0.024(6)	-0.019(6)	0.025(6)
C11'	0.075(7)	0.062(5)	0.057(5)	-0.005(4)	0.013(5)	0.018(5)
C11	0.086(7)	0.068(6)	0.042(5)	-0.009(4)	0.000(5)	0.011(5)
C12	0.136(9)	0.048(5)	0.079(6)	-0.015(5)	-0.029(6)	0.002(6)
C12'	0.134(9)	0.056(5)	0.056(5)	-0.012(4)	-0.021(6)	0.010(6)
C13'	0.089(9)	0.274(18)	0.078(8)	-0.005(10)	0.039(7)	-0.023(10)
C13	0.088(11)	0.41(3)	0.154(15)	-0.089(17)	0.041(11)	0.010(14)
C14	0.075(8)	0.174(12)	0.116(9)	-0.036(8)	0.020(7)	0.031(8)
C14'	0.081(9)	0.158(11)	0.162(12)	-0.032(9)	0.068(9)	0.013(8)
C15	0.103(8)	0.055(5)	0.042(5)	0.002(4)	0.006(5)	0.005(5)
C15'	0.068(7)	0.070(6)	0.059(6)	0.016(5)	0.004(5)	0.013(5)
C16	0.088(8)	0.086(7)	0.057(6)	0.002(5)	0.012(5)	0.011(6)
C16'	0.140(11)	0.118(9)	0.068(7)	0.020(7)	0.026(8)	0.047(8)
C17	0.113(10)	0.078(7)	0.054(6)	-0.009(5)	0.010(7)	0.003(7)
C17'	0.24(2)	0.138(13)	0.061(9)	-0.009(8)	0.020(14)	0.054(16)
C18	0.101(10)	0.077(7)	0.079(8)	-0.009(6)	-0.004(7)	0.009(7)
C18'	0.25(3)	0.090(10)	0.093(12)	0.026(9)	-0.011(17)	-0.019(15)
C19	0.067(8)	0.097(8)	0.113(9)	0.003(7)	0.016(7)	0.004(6)
C19'	0.113(12)	0.166(15)	0.122(12)	0.044(11)	-0.004(11)	-0.063(11)
C20	0.111(10)	0.081(7)	0.058(6)	0.003(5)	0.017(7)	0.003(7)
C20'	0.110(10)	0.111(8)	0.063(7)	0.015(6)	0.014(7)	-0.015(7)

Datos cristalográficos del compuesto 72b

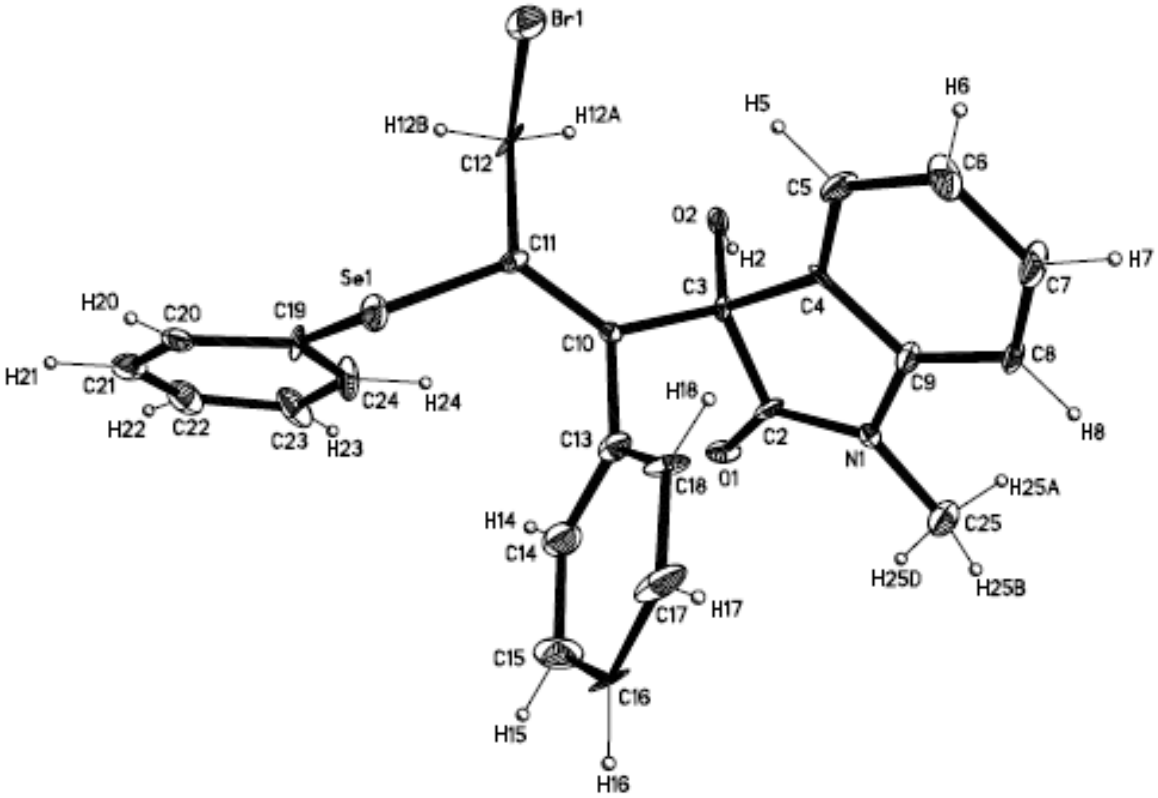


Tabla VII. Crystal data and structure refinement for compound **72b**

Identification code	CCDC-827677	
Empirical formula	$C_{24}H_{20}BrNO_2Se$	
Formula weight	513.28	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 9.2292(13) Å	α = 72.535(2)°
	b = 13.5016(19) Å	β = 81.060(3)°
	c = 18.493(3) Å	γ = 76.979(3)°
Volume	2132.1(5) $Å^3$	
Z	4	
Density (calculated)	1.599 mg/m^3	
Absorption coefficient	3.655 mm^{-1}	
F(000)	1024	

Crystal size	0.21 x 0.10 x 0.07 mm^3
Theta range for data collection	1.16 to 25.00°.
Index ranges	$-10 \leq h \leq 10$, $-16 \leq k \leq 16$, $-21 \leq l \leq 15$
Reflections collected	16293
Independent reflections	9841 [R(int) = 0.1727]
Completeness to theta = 25.00°	100.0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2
Data / restraints / parameters	9841 / 0 / 421
Goodness-of-fit on F2	0.999
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0764, wR2 = 0.1410
R indices (all data)	R1 = 0.2553, wR2 = 0.1752

Tabla VIII. Bond lengths [Å] and angles [°] for $C_{24}H_{20}BrNO_2Se$

Br(1)-C(12)	1.948(12)
N(1)-C(2)	1.365(15)
N(1)-C(9)	1.389(15)
N(1)-C(25)	1.467(15)
O(1)-C(2)	1.224(15)
Se(1)-C(11)	1.883(13)
Se(1)-C(19)	1.891(13)
O(2)-C(3)	1.454(13)
O(2)-H(2)	0.8200
Br(1')-C(12')	1.917(12)
N(1')-C(2')	1.319(15)
N(1')-C(9')	1.377(11)
N(1')-C(25')	1.468(14)
Se(1')-C(11')	1.933(12)
Se(1')-C(19')	1.905(6)
O(1')-C(2')	1.239(13)
O(2')-C(3')	1.424(12)
O(2')-H(2')	0.8200
C(2)-C(3)	1.539(17)
C(3)-C(10)	1.494(16)
C(3)-C(4)	1.516(15)
C(4)-C(5)	1.350(16)

C(4)-C(9)	1.396(16)
C(5)-C(6)	1.348(16)
C(5)-H(5)	0.9300
C(6)-C(7)	1.385(18)
C(6)-H(6)	0.9300
C(7)-C(8)	1.372(18)
C(7)-H(7)	0.9300
C(8)-C(9)	1.332(16)
C(8)-H(8)	0.9300
C(10)-C(11)	1.401(15)
C(10)-C(13)	1.488(17)
C(11)-C(12)	1.527(16)
C(12)-H(12A)	0.9700
C(12)-H(12B)	0.9700
C(13)-C(18)	1.368(17)
C(13)-C(14)	1.410(19)
C(14)-C(15)	1.426(19)
C(14)-H(14)	0.9300
C(15)-C(16)	1.40(2)
C(15)-H(15)	0.9300
C(16)-C(17)	1.33(2)
C(16)-H(16)	0.9300
C(17)-C(18)	1.394(18)
C(17)-H(17)	0.9300
C(18)-H(18)	0.9300
C(19)-C(24)	1.355(16)
C(19)-C(20)	1.412(16)
C(20)-C(21)	1.386(18)
C(20)-H(20)	0.9300
C(21)-C(22)	1.38(2)
C(21)-H(21)	0.9300
C(22)-C(23)	1.398(19)
C(22)-H(22)	0.9300
C(23)-C(24)	1.447(17)
C(23)-H(23)	0.9300
C(24)-H(24)	0.9300
C(25)-H(25A)	0.9600

C(25)-H(25B)	0.9600
C(25)-H(25C)	0.9600
C(2')-C(3')	1.578(15)
C(3')-C(4')	1.493(14)
C(3')-C(10')	1.525(16)
C(10')-C(11')	1.352(15)
C(10')-C(13')	1.495(15)
C(11')-C(12')	1.521(14)
C(12')-H(12C)	0.9700
C(12')-H(12D)	0.9700
C(13')-C(18')	1.310(16)
C(13')-C(14')	1.396(16)
C(14')-C(15')	1.419(18)
C(14')-H(14')	0.9300
C(15')-C(16')	1.320(19)
C(15')-H(15')	0.9300
C(16')-C(17')	1.34(2)
C(16')-H(16')	0.9300
C(17')-C(18')	1.412(17)
C(17')-H(17')	0.9300
C(18')-H(18')	0.9300
C(25')-H(25D)	0.9600
C(25')-H(25E)	0.9600
C(25')-H(25F)	0.9600
C(19')-C(20')	1.3900
C(19')-C(24')	1.3900
C(20')-C(21')	1.3900
C(20')-H(20')	0.9300
C(21')-C(22')	1.3900
C(21')-H(21')	0.9300
C(22')-C(23')	1.3900
C(22')-H(22')	0.9300
C(23')-C(24')	1.3900
C(23')-H(23')	0.9300
C(24')-H(24')	0.9300
C(4')-C(5')	1.3900
C(4')-C(9')	1.3900

C(5')-C(6')	1.3900
C(5')-H(5')	0.9300
C(6')-C(7')	1.3900
C(6')-H(6')	0.9300
C(7')-C(8')	1.3900
C(7')-H(7')	0.9300
C(8')-C(9')	1.3900
C(8')-H(8')	0.9300

C(2)-N(1)-C(9)	112.5(12)
C(2)-N(1)-C(25)	122.6(12)
C(9)-N(1)-C(25)	123.5(11)
C(11)-Se(1)-C(19)	99.0(5)
C(3)-O(2)-H(2)	109.5
C(2')-N(1')-C(9')	112.1(10)
C(2')-N(1')-C(25')	123.7(11)
C(9')-N(1')-C(25')	123.2(10)
C(11')-Se(1')-C(19')	97.2(5)
C(3')-O(2')-H(2')	109.5
O(1)-C(2)-N(1)	128.2(13)
O(1)-C(2)-C(3)	125.1(12)
N(1)-C(2)-C(3)	106.7(12)
O(2)-C(3)-C(10)	114.3(10)
O(2)-C(3)-C(2)	105.3(9)
C(10)-C(3)-C(2)	112.3(11)
O(2)-C(3)-C(4)	106.6(10)
C(10)-C(3)-C(4)	114.4(10)
C(2)-C(3)-C(4)	103.0(10)
C(5)-C(4)-C(9)	118.7(12)
C(5)-C(4)-C(3)	133.7(12)
C(9)-C(4)-C(3)	107.6(11)
C(4)-C(5)-C(6)	120.9(14)
C(4)-C(5)-H(5)	119.5
C(6)-C(5)-H(5)	119.5
C(5)-C(6)-C(7)	118.2(14)
C(5)-C(6)-H(6)	120.9
C(7)-C(6)-H(6)	120.9

C(8)-C(7)-C(6)	122.9(14)
C(8)-C(7)-H(7)	118.5
C(6)-C(7)-H(7)	118.5
C(7)-C(8)-C(9)	116.2(14)
C(7)-C(8)-H(8)	121.9
C(9)-C(8)-H(8)	121.9
C(8)-C(9)-C(4)	122.9(14)
C(8)-C(9)-N(1)	127.1(13)
C(4)-C(9)-N(1)	110.0(11)
C(11)-C(10)-C(13)	120.4(13)
C(11)-C(10)-C(3)	129.0(13)
C(13)-C(10)-C(3)	110.2(11)
C(10)-C(11)-C(12)	124.4(12)
C(10)-C(11)-Se(1)	120.7(10)
C(12)-C(11)-Se(1)	114.9(9)
C(11)-C(12)-Br(1)	108.2(8)
C(11)-C(12)-H(12A)	110.1
Br(1)-C(12)-H(12A)	110.1
C(11)-C(12)-H(12B)	110.1
Br(1)-C(12)-H(12B)	110.1
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.4
C(18)-C(13)-C(14)	119.6(14)
C(18)-C(13)-C(10)	121.7(15)
C(14)-C(13)-C(10)	118.7(14)
C(15)-C(14)-C(13)	117.9(15)
C(15)-C(14)-H(14)	121.1
C(13)-C(14)-H(14)	121.1
C(14)-C(15)-C(16)	121.9(18)
C(14)-C(15)-H(15)	119.0
C(16)-C(15)-H(15)	119.0
C(17)-C(16)-C(15)	116.3(18)
C(17)-C(16)-H(16)	121.8
C(15)-C(16)-H(16)	121.8
C(16)-C(17)-C(18)	124.9(18)
C(16)-C(17)-H(17)	117.5
C(18)-C(17)-H(17)	117.5
C(13)-C(18)-C(17)	119.3(16)

C(13)-C(18)-H(18)	120.3
C(17)-C(18)-H(18)	120.3
C(24)-C(19)-C(20)	117.9(13)
C(24)-C(19)-Se(1)	123.6(10)
C(20)-C(19)-Se(1)	118.2(11)
C(19)-C(20)-C(21)	118.0(15)
C(19)-C(20)-H(20)	121.0
C(21)-C(20)-H(20)	121.0
C(22)-C(21)-C(20)	124.8(16)
C(22)-C(21)-H(21)	117.6
C(20)-C(21)-H(21)	117.6
C(21)-C(22)-C(23)	118.3(16)
C(21)-C(22)-H(22)	120.8
C(23)-C(22)-H(22)	120.8
C(22)-C(23)-C(24)	116.4(16)
C(22)-C(23)-H(23)	121.8
C(24)-C(23)-H(23)	121.8
C(19)-C(24)-C(23)	124.4(14)
C(19)-C(24)-H(24)	117.8
C(23)-C(24)-H(24)	117.8
N(1)-C(25)-H(25A)	109.5
N(1)-C(25)-H(25B)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5
N(1)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5
O(1')-C(2')-N(1')	127.8(12)
O(1')-C(2')-C(3')	123.8(13)
N(1')-C(2')-C(3')	108.3(12)
O(2')-C(3')-C(4')	109.0(9)
O(2')-C(3')-C(10')	117.8(10)
C(4')-C(3')-C(10')	112.3(10)
O(2')-C(3')-C(2')	105.5(10)
C(4')-C(3')-C(2')	100.3(9)
C(10')-C(3')-C(2')	110.3(10)
C(11')-C(10')-C(13')	122.9(12)
C(11')-C(10')-C(3')	124.4(11)

C(13')-C(10')-C(3')	112.2(10)
C(10')-C(11')-C(12')	129.0(12)
C(10')-C(11')-Se(1')	118.8(9)
C(12')-C(11')-Se(1')	112.1(9)
C(11')-C(12')-Br(1')	109.9(8)
C(11')-C(12')-H(12C)	109.7
Br(1')-C(12')-H(12C)	109.7
C(11')-C(12')-H(12D)	109.7
Br(1')-C(12')-H(12D)	109.7
H(12C)-C(12')-H(12D)	108.2
C(18')-C(13')-C(14')	119.3(12)
C(18')-C(13')-C(10')	120.4(12)
C(14')-C(13')-C(10')	120.1(13)
C(13')-C(14')-C(15')	117.7(14)
C(13')-C(14')-H(14')	121.2
C(15')-C(14')-H(14')	121.2
C(16')-C(15')-C(14')	121.2(16)
C(16')-C(15')-H(15')	119.4
C(14')-C(15')-H(15')	119.4
C(15')-C(16')-C(17')	120.7(17)
C(15')-C(16')-H(16')	119.6
C(17')-C(16')-H(16')	119.6
C(16')-C(17')-C(18')	119.0(17)
C(16')-C(17')-H(17')	120.5
C(18')-C(17')-H(17')	120.5
C(13')-C(18')-C(17')	121.9(14)
C(13')-C(18')-H(18')	119.1
C(17')-C(18')-H(18')	119.1
N(1')-C(25')-H(25D)	109.5
N(1')-C(25')-H(25E)	109.5
H(25D)-C(25')-H(25E)	109.5
N(1')-C(25')-H(25F)	109.5
H(25D)-C(25')-H(25F)	109.5
H(25E)-C(25')-H(25F)	109.5
C(20')-C(19')-C(24')	120.0
C(20')-C(19')-Se(1')	115.2(6)
C(24')-C(19')-Se(1')	124.8(6)

C(19')-C(20')-C(21')	120.0
C(19')-C(20')-H(20')	120.0
C(21')-C(20')-H(20')	120.0
C(22')-C(21')-C(20')	120.0
C(22')-C(21')-H(21')	120.0
C(20')-C(21')-H(21')	120.0
C(21')-C(22')-C(23')	120.0
C(21')-C(22')-H(22')	120.0
C(23')-C(22')-H(22')	120.0
C(24')-C(23')-C(22')	120.0
C(24')-C(23')-H(23')	120.0
C(22')-C(23')-H(23')	120.0
C(23')-C(24')-C(19')	120.0
C(23')-C(24')-H(24')	120.0
C(19')-C(24')-H(24')	120.0
C(5')-C(4')-C(9')	120.0
C(5')-C(4')-C(3')	131.2(7)
C(9')-C(4')-C(3')	108.8(7)
C(4')-C(5')-C(6')	120.0
C(4')-C(5')-H(5')	120.0
C(6')-C(5')-H(5')	120.0
C(7')-C(6')-C(5')	120.0
C(7')-C(6')-H(6')	120.0
C(5')-C(6')-H(6')	120.0
C(6')-C(7')-C(8')	120.0
C(6')-C(7')-H(7')	120.0
C(8')-C(7')-H(7')	120.0
C(9')-C(8')-C(7')	120.0
C(9')-C(8')-H(8')	120.0
C(7')-C(8')-H(8')	120.0
N(1')-C(9')-C(8')	129.6(8)
N(1')-C(9')-C(4')	110.3(8)
C(8')-C(9')-C(4')	120.0

Tabla IX. Torsion angles [°] for $C_{24}H_{20}BrNO_2Se$

C(9)-N(1)-C(2)-O(1)	172.8(14)
C(25)-N(1)-C(2)-O(1)	6(2)
C(9)-N(1)-C(2)-C(3)	-5.6(15)
C(25)-N(1)-C(2)-C(3)	-172.8(11)
O(1)-C(2)-C(3)-O(2)	-62.3(16)
N(1)-C(2)-C(3)-O(2)	116.2(10)
O(1)-C(2)-C(3)-C(10)	62.7(17)
N(1)-C(2)-C(3)-C(10)	-118.8(11)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-173.8(13)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	4.7(13)
O(2)-C(3)-C(4)-C(5)	68.5(18)
C(10)-C(3)-C(4)-C(5)	-59(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	179.1(15)
O(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-112.9(11)
C(10)-C(3)-C(4)-C(9)	119.8(12)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-2.3(14)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-1(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	177.4(14)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	2(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-2(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	1(2)
C(7)-C(8)-C(9)-N(1)	-177.4(14)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	-1(2)
C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	-179.7(14)
C(5)-C(4)-C(9)-N(1)	178.0(12)
C(3)-C(4)-C(9)-N(1)	-0.9(15)
C(2)-N(1)-C(9)-C(8)	-177.0(15)
C(25)-N(1)-C(9)-C(8)	-10(2)
C(2)-N(1)-C(9)-C(4)	4.3(16)
C(25)-N(1)-C(9)-C(4)	171.3(12)
O(2)-C(3)-C(10)-C(11)	-22.6(18)
C(2)-C(3)-C(10)-C(11)	-142.5(13)
C(4)-C(3)-C(10)-C(11)	100.6(16)
O(2)-C(3)-C(10)-C(13)	164.4(11)

C(2)-C(3)-C(10)-C(13)	44.5(15)
C(4)-C(3)-C(10)-C(13)	-72.3(15)
C(13)-C(10)-C(11)-C(12)	172.0(12)
C(3)-C(10)-C(11)-C(12)	0(2)
C(13)-C(10)-C(11)-Se(1)	-6.5(18)
C(3)-C(10)-C(11)-Se(1)	-178.8(10)
C(19)-Se(1)-C(11)-C(10)	-103.9(11)
C(19)-Se(1)-C(11)-C(12)	77.5(10)
C(10)-C(11)-C(12)-Br(1)	-100.8(13)
Se(1)-C(11)-C(12)-Br(1)	77.8(9)
C(11)-C(10)-C(13)-C(18)	-95.6(16)
C(3)-C(10)-C(13)-C(18)	78.0(16)
C(11)-C(10)-C(13)-C(14)	82.5(17)
C(3)-C(10)-C(13)-C(14)	-103.9(14)
C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	1(2)
C(10)-C(13)-C(14)-C(15)	-176.7(12)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-1(2)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	1(2)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-2(3)
C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	-2(2)
C(10)-C(13)-C(18)-C(17)	176.1(13)
C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	2(2)
C(11)-Se(1)-C(19)-C(24)	32.7(14)
C(11)-Se(1)-C(19)-C(20)	-154.5(11)
C(24)-C(19)-C(20)-C(21)	-3(2)
Se(1)-C(19)-C(20)-C(21)	-176.3(10)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	1(2)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	3(3)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-5(2)
C(20)-C(19)-C(24)-C(23)	1(2)
Se(1)-C(19)-C(24)-C(23)	174.3(12)
C(22)-C(23)-C(24)-C(19)	3(2)
C(9')-N(1')-C(2')-O(1')	-174.8(12)
C(25')-N(1')-C(2')-O(1')	-6(2)
C(9')-N(1')-C(2')-C(3')	2.9(14)
C(25')-N(1')-C(2')-C(3')	171.8(11)
O(1')-C(2')-C(3')-O(2')	63.0(16)

N(1')-C(2')-C(3')-O(2')	-114.8(11)
O(1')-C(2')-C(3')-C(4')	176.2(12)
N(1')-C(2')-C(3')-C(4')	-1.7(13)
O(1')-C(2')-C(3')-C(10')	-65.2(16)
N(1')-C(2')-C(3')-C(10')	117.0(12)
O(2')-C(3')-C(10')-C(11')	21.9(18)
C(4')-C(3')-C(10')-C(11')	-106.0(13)
C(2')-C(3')-C(10')-C(11')	143.0(13)
O(2')-C(3')-C(10')-C(13')	-165.8(10)
C(4')-C(3')-C(10')-C(13')	66.3(13)
C(2')-C(3')-C(10')-C(13')	-44.7(14)
C(13')-C(10')-C(11')-C(12')	-168.6(12)
C(3')-C(10')-C(11')-C(12')	3(2)
C(13')-C(10')-C(11')-Se(1')	6.6(17)
C(3')-C(10')-C(11')-Se(1')	178.1(9)
C(19')-Se(1')-C(11')-C(10')	101.4(10)
C(19')-Se(1')-C(11')-C(12')	-82.7(9)
C(10')-C(11')-C(12')-Br(1')	98.5(14)
Se(1')-C(11')-C(12')-Br(1')	-77.0(10)
C(11')-C(10')-C(13')-C(18')	83.4(17)
C(3')-C(10')-C(13')-C(18')	-89.0(15)
C(11')-C(10')-C(13')-C(14')	-91.2(16)
C(3')-C(10')-C(13')-C(14')	96.3(14)
C(18')-C(13')-C(14')-C(15')	5(2)
C(10')-C(13')-C(14')-C(15')	179.2(13)
C(13')-C(14')-C(15')-C(16')	-2(2)
C(14')-C(15')-C(16')-C(17')	1(3)
C(15')-C(16')-C(17')-C(18')	-2(3)
C(14')-C(13')-C(18')-C(17')	-6(2)
C(10')-C(13')-C(18')-C(17')	179.6(13)
C(16')-C(17')-C(18')-C(13')	4(2)
C(11')-Se(1')-C(19')-C(20')	152.1(5)
C(11')-Se(1')-C(19')-C(24')	-30.5(6)
C(24')-C(19')-C(20')-C(21')	0.0
Se(1')-C(19')-C(20')-C(21')	177.5(5)
C(19')-C(20')-C(21')-C(22')	0.0
C(20')-C(21')-C(22')-C(23')	0.0

C(21')-C(22')-C(23')-C(24')	0.0
C(22')-C(23')-C(24')-C(19')	0.0
C(20')-C(19')-C(24')-C(23')	0.0
Se(1')-C(19')-C(24')-C(23')	-177.2(6)
O(2')-C(3')-C(4')-C(5')	-70.0(12)
C(10')-C(3')-C(4')-C(5')	62.4(12)
C(2')-C(3')-C(4')-C(5')	179.5(7)
O(2')-C(3')-C(4')-C(9')	110.4(8)
C(10')-C(3')-C(4')-C(9')	-117.2(8)
C(2')-C(3')-C(4')-C(9')	-0.1(10)
C(9')-C(4')-C(5')-C(6')	0.0
C(3')-C(4')-C(5')-C(6')	-179.6(10)
C(4')-C(5')-C(6')-C(7')	0.0
C(5')-C(6')-C(7')-C(8')	0.0
C(6')-C(7')-C(8')-C(9')	0.0
C(2')-N(1')-C(9')-C(8')	179.3(8)
C(25')-N(1')-C(9')-C(8')	10.4(15)
C(2')-N(1')-C(9')-C(4')	-3.1(12)
C(25')-N(1')-C(9')-C(4')	-172.0(10)
C(7')-C(8')-C(9')-N(1')	177.4(10)
C(7')-C(8')-C(9')-C(4')	0.0
C(5')-C(4')-C(9')-N(1')	-177.9(8)
C(3')-C(4')-C(9')-N(1')	1.8(9)
C(5')-C(4')-C(9')-C(8')	0.0
C(3')-C(4')-C(9')-C(8')	179.7(8)

Tabla X. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2$x 10^3) for $C_{24}H_{20}BrNO_2Se$. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor

	x	y	z	U(eq)
Br(1)	0.12355(18)	0.34300(13)	0.56057(10)	0.0601(6)
N(1)	0.7985(12)	0.1562(9)	0.4450(6)	0.028(3)
O(1)	0.7046(9)	0.0008(7)	0.4968(5)	0.034(3)
Se(1)	0.31292(17)	0.14240(12)	0.71791(9)	0.0419(5)
O(2)	0.4419(9)	0.1625(6)	0.4482(4)	0.028(2)
H(2)	0.4778	0.1126	0.4303	0.043

Br(1')	1.11761(19)	0.83888(14)	0.06816(11)	0.0652(6)
N(1')	0.6381(11)	0.6572(8)	-0.0511(6)	0.024(3)
Se(1')	0.96532(16)	0.63567(12)	0.22205(8)	0.0339(5)
O(1')	0.8026(9)	0.5034(7)	-0.0042(5)	0.030(2)
O(2')	0.9852(8)	0.6690(6)	-0.0510(4)	0.027(2)
H(2')	1.0427	0.6154	-0.0308	0.041
C(2)	0.6925(14)	0.0969(13)	0.4801(8)	0.031(4)
C(3)	0.5482(14)	0.1749(9)	0.4937(7)	0.019(3)
C(4)	0.5906(15)	0.2818(10)	0.4550(7)	0.023(3)
C(5)	0.5160(15)	0.3825(11)	0.4450(8)	0.045(5)
H(5)	0.4155	0.3954	0.4627	0.054
C(6)	0.585(2)	0.4646(11)	0.4098(8)	0.062(5)
H(6)	0.5347	0.5339	0.4047	0.074
C(7)	0.7334(18)	0.4430(13)	0.3816(9)	0.066(6)
H(7)	0.7807	0.4995	0.3559	0.079
C(8)	0.8136(16)	0.3421(12)	0.3899(9)	0.059(5)
H(8)	0.9132	0.3290	0.3707	0.071
C(9)	0.7408(15)	0.2641(11)	0.4270(8)	0.032(4)
C(10)	0.4957(14)	0.1579(10)	0.5764(8)	0.025(4)
C(11)	0.3495(14)	0.1655(10)	0.6117(8)	0.026(4)
C(12)	0.2096(12)	0.1947(10)	0.5694(8)	0.033(4)
H(12A)	0.1380	0.1507	0.5972	0.040
H(12B)	0.2352	0.1834	0.5192	0.040
C(13)	0.6237(16)	0.1428(14)	0.6211(8)	0.038(4)
C(14)	0.6828(17)	0.0398(14)	0.6639(10)	0.057(5)
H(14)	0.6464	-0.0183	0.6623	0.069
C(15)	0.8001(16)	0.0276(14)	0.7095(9)	0.066(4)
H(15)	0.8392	-0.0396	0.7387	0.079
C(16)	0.8581(17)	0.1140(14)	0.7117(10)	0.066(4)
H(16)	0.9358	0.1058	0.7409	0.079
C(17)	0.7959(16)	0.2085(15)	0.6698(9)	0.066(4)
H(17)	0.8310	0.2670	0.6716	0.079
C(18)	0.6820(14)	0.2263(12)	0.6233(8)	0.046(5
H(18)	0.6460	0.2943	0.5942	0.055
C(19)	0.2679(14)	0.0054(11)	0.7443(7)	0.028(4)
C(20)	0.1763(14)	-0.0271(12)	0.8122(8)	0.045(4)
H(20)	0.1344	0.0189	0.8418	0.054

C(21)	0.1508(16)	-0.1297(13)	0.8336(10)	0.055(5)
H(21)	0.0894	-0.1504	0.8781	0.066
C(22)	0.2095(19)	-0.2032(13)	0.7938(10)	0.060(5)
H(22)	0.1841	-0.2698	0.8097	0.072
C(23)	0.3082(19)	-0.1754(12)	0.7290(9)	0.064(5)
H(23)	0.3567	-0.2237	0.7022	0.077
C(24)	0.3310(16)	-0.0673(11)	0.7059(8)	0.050(5)
H(24)	0.3932	-0.0462	0.6618	0.060
C(25)	0.9468(15)	0.1105(11)	0.4150(8)	0.054(5)
H(25A)	1.0085	0.0761	0.4561	0.081
H(25B)	0.9918	0.1656	0.3792	0.081
H(25C)	0.9372	0.0598	0.3899	0.081
C(2')	0.7592(16)	0.6005(12)	-0.0188(8)	0.026(4)
C(3')	0.8483(13)	0.6781(10)	-0.0037(7)	0.023(4)
C(10')	0.8568(13)	0.6562(9)	0.0816(7)	0.019(2)
C(11')	0.9767(13)	0.6617(9)	0.1128(7)	0.019(2)
C(12')	1.1231(13)	0.6940(11)	0.0735(8)	0.042(4)
H(12C)	1.1390	0.6852	0.0226	0.050
H(12D)	1.2054	0.6491	0.1017	0.050
C(13')	0.7100(14)	0.6420(11)	0.1265(7)	0.022(3)
C(14')	0.6794(16)	0.5406(11)	0.1601(8)	0.043(4)
H(14')	0.7487	0.4809	0.1547	0.052
C(15')	0.539(2)	0.5318(16)	0.2029(9)	0.065(6)
H(15')	0.5145	0.4653	0.2244	0.078
C(16')	0.4426(19)	0.6163(16)	0.2128(9)	0.054(5)
H(16')	0.3520	0.6084	0.2418	0.065
C(17')	0.4739(16)	0.7132(17)	0.1816(9)	0.070(6)
H(17')	0.4045	0.7727	0.1873	0.083
C(18')	0.6139(17)	0.7237(11)	0.1397(7)	0.048(5)
H(18')	0.6385	0.7905	0.1210	0.058
C(25')	0.5380(14)	0.6135(11)	-0.0824(9)	0.061(5)
H(25D)	0.5718	0.5385	-0.0729	0.092
H(25E)	0.5384	0.6457	-0.1363	0.092
H(25F)	0.4385	0.6276	-0.0585	0.092
C(19')	1.0754(8)	0.4943(5)	0.2440(5)	0.029(4)
C(20')	1.1505(10)	0.4616(7)	0.3092(5)	0.043(4)
H(20')	1.1479	0.5086	0.3374	0.052

C(21')	1.2295(9)	0.3586(7)	0.3322(4)	0.060(5)
H(21')	1.2798	0.3367	0.3759	0.073
C(22')	1.2334(9)	0.2882(5)	0.2900(5)	0.051(4)
H(22')	1.2863	0.2193	0.3054	0.061
C(23')	1.1583(10)	0.3209(6)	0.2248(5)	0.051(4)
H(23')	1.1609	0.2739	0.1966	0.061
C(24')	1.0793(9)	0.4240(7)	0.2018(4)	0.039(4)
H(24')	1.0290	0.4458	0.1582	0.046
C(4')	0.7513(8)	0.7820(6)	-0.0365(5)	0.021(3)
C(5')	0.7638(8)	0.8847(7)	-0.0418(5)	0.038(4)
H(5')	0.8442	0.8966	-0.0230	0.045
C(6')	0.6562(11)	0.9694(5)	-0.0751(5)	0.060(5)
H(6')	0.6645	1.0381	-0.0787	0.072
C(7')	0.5360(9)	0.9515(7)	-0.1032(5)	0.077(6)
H(7')	0.4640	1.0083	-0.1255	0.093
C(8')	0.5235(8)	0.8489(8)	-0.0979(5)	0.052(5)
H(8')	0.4431	0.8369	-0.1167	0.062
C(9')	0.6312(10)	0.7641(6)	-0.0646(5)	0.030(4)

Tabla XI. Anisotropic displacement parameters ($Å^2 x\ 10^3$) for $C_{24}H_{20}BrNO_2Se$. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[\ h^2\ a^{*2}U^{11} + ...\ + 2\ h\ k\ a^*\ b^*\ U^{12}\ ]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Br(1)	0.0442(11)	0.0530(12)	0.0719(14)	-0.0120(10)	-0.0010(10)	0.0032(10)
N(1)	0.027(8)	0.024(8)	0.025(8)	0.004(6)	-0.003(6)	-0.005(7)
O(1)	0.031(6)	0.020(6)	0.053(7)	-0.014(6)	-0.016(5)	0.003(5)
Se(1)	0.0464(11)	0.0468(11)	0.0315(11)	-0.0140(9)	0.0073(8)	-0.0096(9)
O(2)	0.035(6)	0.033(6)	0.014(6)	-0.005(5)	0.005(5)	-0.006(5)
Br(1')	0.0607(12)	0.0566(12)	0.0862(15)	-0.0138(11)	-0.0093(11)	-0.0333(10)
N(1')	0.011(7)	0.028(7)	0.029(8)	-0.002(6)	-0.009(6)	0.003(6)
Se(1')	0.0373(10)	0.0373(10)	0.0273(10)	-0.0090(8)	-0.0066(8)	-0.0051(8)
O(1')	0.019(6)	0.032(7)	0.038(7)	-0.007(5)	-0.017(5)	0.002(5)
O(2')	0.008(5)	0.045(6)	0.021(6)	-0.006(5)	-0.005(4)	0.010(5)
C(2)	0.012(9)	0.051(11)	0.034(10)	-0.019(9)	-0.006(7)	0.002(9)
C(3)	0.019(8)	0.018(8)	0.018(9)	-0.005(7)	0.008(7)	-0.006(7)
C(4)	0.032(9)	0.016(9)	0.009(8)	0.006(7)	0.001(7)	0.005(7)

C(5)	0.022(9)	0.026(10)	0.085(14)	-0.011(9)	-0.002(9)	-0.005(8)
C(6)	0.094(15)	0.018(10)	0.060(13)	0.000(9)	0.014(11)	-0.012(10)
C(7)	0.051(13)	0.032(12)	0.103(16)	-0.008(11)	0.034(11)	-0.027(10)
C(8)	0.027(10)	0.033(11)	0.087(14)	0.014(10)	0.020(9)	-0.005(9)
C(9)	0.028(9)	0.023(10)	0.043(10)	-0.008(8)	0.008(8)	-0.009(8)
C(10)	0.020(9)	0.022(9)	0.026(10)	0.003(7)	0.000(8)	-0.002(7)
C(11)	0.018(9)	0.025(9)	0.041(10)	-0.017(8)	-0.007(8)	-0.002(7)
C(12)	0.004(8)	0.062(11)	0.045(10)	-0.036(9)	0.012(7)	-0.009(7)
C(13)	0.025(10)	0.066(13)	0.031(11)	-0.031(10)	-0.003(8)	-0.003(10)
C(14)	0.039(11)	0.056(13)	0.081(15)	-0.025(11)	-0.004(10)	-0.010(10)
C(15)	0.027(7)	0.104(12)	0.075(9)	-0.045(8)	-0.010(6)	0.003(7)
C(16)	0.027(7)	0.104(12)	0.075(9)	-0.045(8)	-0.010(6)	0.003(7)
C(17)	0.027(7)	0.104(12)	0.075(9)	-0.045(8)	-0.010(6)	0.003(7)
C(18)	0.019(9)	0.059(12)	0.066(12)	-0.020(10)	-0.032(9)	0.003(9)
C(19)	0.029(9)	0.047(10)	0.014(9)	-0.016(8)	0.013(7)	-0.016(8)
C(20)	0.032(10)	0.059(12)	0.037(11)	0.005(9)	-0.018(8)	-0.008(9)
C(21)	0.033(11)	0.051(13)	0.066(14)	0.022(11)	-0.016(9)	-0.021(10)
C(22)	0.076(14)	0.046(13)	0.055(14)	0.007(11)	-0.021(11)	-0.026(11)
C(23)	0.107(16)	0.043(12)	0.044(12)	0.012(9)	-0.024(11)	-0.037(11)
C(24)	0.075(13)	0.033(10)	0.037(11)	-0.004(9)	0.024(9)	-0.029(10)
C(25)	0.037(11)	0.067(12)	0.057(12)	-0.012(10)	0.003(9)	-0.020(10)
C(2')	0.021(9)	0.019(9)	0.037(10)	-0.007(8)	-0.006(8)	-0.001(8)
C(3')	0.007(8)	0.040(9)	0.026(9)	-0.013(8)	0.002(7)	-0.011(7)
C(10')	0.014(6)	0.025(6)	0.021(6)	-0.012(5)	-0.001(5)	-0.003(5)
C(11')	0.014(6)	0.025(6)	0.021(6)	-0.012(5)	-0.001(5)	-0.003(5)
C(12')	0.030(9)	0.070(12)	0.044(10)	-0.035(9)	0.012(8)	-0.030(9)
C(13')	0.015(8)	0.032(9)	0.023(9)	-0.016(8)	0.003(7)	-0.004(7)
C(14')	0.054(11)	0.029(10)	0.036(11)	0.005(8)	0.000(9)	-0.010(9)
C(15')	0.075(15)	0.080(16)	0.044(13)	-0.003(12)	0.006(11)	-0.052(13)
C(16')	0.034(12)	0.081(16)	0.036(12)	0.006(12)	0.007(9)	-0.022(12)
C(17')	0.023(11)	0.127(19)	0.036(12)	-0.020(12)	0.012(9)	0.016(11)
C(18')	0.071(12)	0.031(10)	0.026(10)	-0.003(8)	0.036(9)	-0.011(10)
C(25')	0.034(10)	0.074(12)	0.094(14)	-0.018(11)	-0.032(10)	-0.034(10)

Datos cristalográficos del compuesto 81c

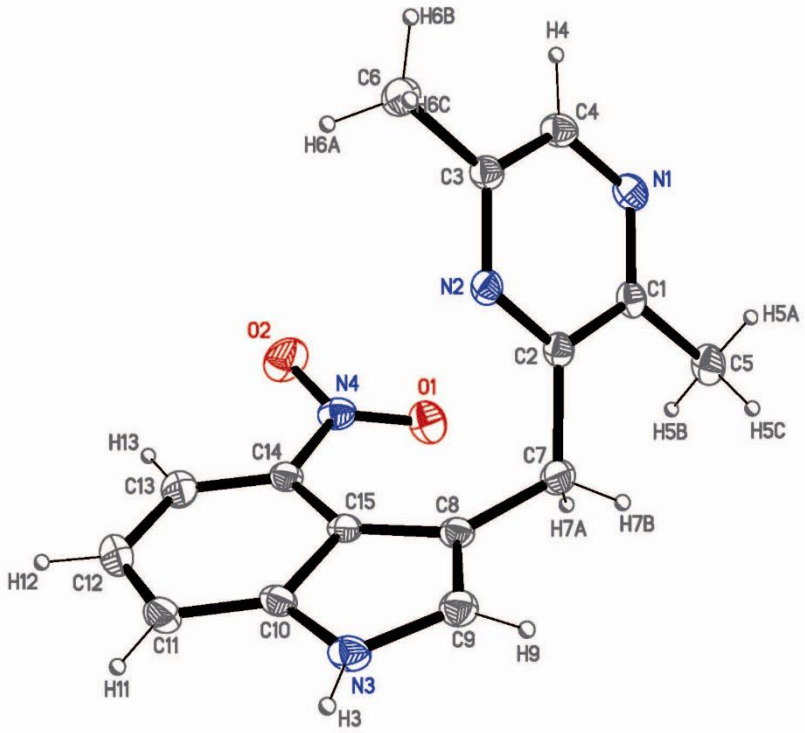


Tabla XII. Crystal data and structure refinement for compound **81c**

Identification code	CCDC-953438	
Empirical formula	$C_{15}H_{14}N_4O_2$	
Formula weight	282.30	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 8.2193(12) Å	α = 103.760(3)°
	b = 8.2471(12) Å	β = 91.764(3)°
	c = 11.2596(16) Å	γ = 110.780(3)°
Volume	687.51(17) $Å^3$	
Z	2	
Density (calculated)	1.364 mg/m^3	

Absorption coefficient	0.094 mm^{-1}
F(000)	296
Crystal size	0.31 x 0.24 x 0.15 mm^3
Theta range for data collection	1.88 to 25.00°.
Index ranges	$-9 \leq 9 \leq 15$, $-9 \leq k \leq 6$, $-13 \leq l \leq 12$
Reflections collected	5308
Independent reflections	2354 [R(int) = 0.0378]
Completeness to theta = 25.00°	100.0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2
Data / restraints / parameters	2354 / 0 / 190
Goodness-of-fit on F2	0.996
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0816
R indices (all data)	R1 = 0.0708, wR2 = 0.0902

Tabla XIII. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2$x 10^3) for $C_{15}H_{14}N_4O_2$. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor

	x	y	z	U(eq)
C(1)	0.2271(2)	0.9896(2)	0.56184(17)	0.0477(5)
C(2)	0.1748(2)	0.9739(2)	0.67775(16)	0.0456(5)
C(3)	-0.0656(2)	0.7194(2)	0.58445(17)	0.0489(5)
C(4)	-0.0088(2)	0.7336(3)	0.47247(18)	0.0570(5)
H(4)	-0.0731	0.6453	0.4020	0.068
C(5)	0.3858(2)	1.1424(2)	0.54905(18)	0.0650(6)
H(5A)	0.3937	1.1360	0.4633	0.098
H(5B)	0.4890	1.1348	0.5857	0.098
H(5C)	0.3766	1.2544	0.5900	0.098
C(6)	-0.2293(2)	0.5709(2)	0.59726(18)	0.0662(6)
H(6A)	-0.1996	0.5029	0.6467	0.099
H(6B)	-0.2838	0.4932	0.5171	0.099
H(6C)	-0.3090	0.6216	0.6361	0.099
C(7)	0.2855(2)	1.1091(2)	0.79301(17)	0.0582(6)
H(7A)	0.4078	1.1326	0.7827	0.070
H(7B)	0.2674	1.2208	0.8001	0.070
C(8)	0.2536(2)	1.0590(2)	0.91165(16)	0.0496(5)

C(9)	0.2020(2)	1.1596(3)	1.00660(18)	0.0582(5)
H(9)	0.1832	1.2635	1.0041	0.070
C(10)	0.2149(2)	0.9344(3)	1.07548(17)	0.0530(5)
C(11)	0.2024(3)	0.8155(3)	1.14598(19)	0.0683(6)
H(11)	0.1695	0.8361	1.2248	0.082
C(12)	0.2400(3)	0.6664(3)	1.0965(2)	0.0824(7)
H(12)	0.2300	0.5832	1.1416	0.099
C(13)	0.2928(3)	0.6376(3)	0.9799(2)	0.0724(6)
H(13)	0.3201	0.5368	0.9483	0.087
C(14)	0.3049(2)	0.7575(3)	0.91099(17)	0.0530(5)
C(15)	0.2653(2)	0.9120(2)	0.95395(16)	0.0461(5)
N(1)	0.1344(2)	0.8679(2)	0.45931(14)	0.0575(5)
N(2)	0.02846(18)	0.84234(19)	0.68820(13)	0.0479(4)
N(3)	0.18135(19)	1.0889(2)	1.10550(14)	0.0594(5)
H(3)	0.1219	1.1341	1.1791	0.071
N(4)	0.3679(2)	0.7174(3)	0.79135(15)	0.0625(5)
O(1)	0.42380(18)	0.8372(2)	0.74058(13)	0.0762(5)
O(2)	0.3665(2)	0.5657(2)	0.74733(15)	0.1036(6)

Tabla XIV. Bond lengths [Å] and angles [°] for $C_{15}H_{14}N_4O_2$

C(1)-N(1)	1.332(2)
C(1)-C(2)	1.407(2)
C(1)-C(5)	1.497(2)
C(2)-N(2)	1.335(2)
C(2)-C(7)	1.508(2)
C(3)-N(2)	1.347(2)
C(3)-C(4)	1.375(2)
C(3)-C(6)	1.503(2)
C(4)-N(1)	1.340(2)
C(4)-H(4)	0.9300
C(5)-H(5A)	0.9600
C(5)-H(5B)	0.9600
C(5)-H(5C)	0.9600
C(6)-H(6A)	0.9600
C(6)-H(6	0.9600

C(6)-H(6C)	0.9600
C(7)-C(8)	1.494(2)
C(7)-H(7A)	0.9700
C(7)-H(7B)	0.9700
C(8)-C(9)	1.366(2)
C(8)-C(15)	1.436(2)
C(9)-N(3)	1.364(2)
C(9)-H(9)	0.9300
C(10)-N(3)	1.365(2)
C(10)-C(11)	1.381(2)
C(10)-C(15)	1.431(2)
C(11)-C(12)	1.368(3)
C(11)-H(11)	0.9300
C(12)-C(13)	1.389(3)
C(12)-H(12)	0.9300
C(13)-C(14)	1.374(2)
C(13)-H(13)	0.9300
C(14)-C(15)	1.405(2)
C(14)-N(4)	1.465(2)
N(3)-H(3)	1.0354
N(4)-O(1)	1.2152(18)
N(4)-O(2)	1.2271(19)

N(1)-C(1)-C(2)	120.32(16)
N(1)-C(1)-C(5)	117.90(16)
C(2)-C(1)-C(5)	121.78(18)
N(2)-C(2)-C(1)	121.48(17)
N(2)-C(2)-C(7)	119.04(15)
C(1)-C(2)-C(7)	119.47(16)
N(2)-C(3)-C(4)	119.36(17)
N(2)-C(3)-C(6)	117.77(16)
C(4)-C(3)-C(6)	122.87(17)
N(1)-C(4)-C(3)	123.54(18)
N(1)-C(4)-H(4)	118.2
C(3)-C(4)-H(4)	118.2
C(1)-C(5)-H(5A)	109.5
C(1)-C(5)-H(5B)	109.5

H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
C(1)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(3)-C(6)-H(6A)	109.5
C(3)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
C(3)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(8)-C(7)-C(2)	116.84(14)
C(8)-C(7)-H(7A)	108.1
C(2)-C(7)- H(7A)	108.1
C(8)-C(7)-H(7B)	108.1
C(2)-C(7)- H(7B)	108.1
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.3
C(9)-C(8)-C(15)	105.70(16)
C(9)-C(8)-C(7)	121.94(19)
C(15)-C(8)-C(7)	132.36(16)
N(3)-C(9)-C(8)	111.72(18)
N(3)-C(9)-H(9)	124.1
C(8)-C(9)-H(9)	124.1
N(3)-C(10)-C(11)	127.84(19)
N(3)-C(10)-C(15)	108.00(17)
C(11)-C(10)-C(15)	124.2(2)
C(10)-C(11)-C(12)	118.0(2)
C(10)-C(11)-H(11)	121.0
C(12)-C(11)-H(11)	121.0
C(11)-C(12)-C(13)	121.0(2)
C(11)-C(12)-H(12)	119.5
C(13)-C(12)-H(12)	119.5
C(14)-C(13)-C(12)	120.3(2)
C(14)-C(13)-H(13)	119.9
C(12)-C(13)-H(13)	119.9
C(13)-C(14)-C(15)	122.36(18)
C(13)-C(14)-N(4)	115.69(19)
C(15)-C(14)-N(4)	121.92(18)

C(14)-C(15)-C(10)	114.22(18)
C(14)-C(15)-C(8)	139.37(17)
C(10)-C(15)-C(8)	106.38(17)
C(1)-N(1)-C(4)	117.05(15)
C(2)-N(2)-C(3)	118.17(15)
C(10)-N(3)-C(9)	108.15(16)
C(10)-N(3)-H(3)	128.4
C(9)-N(3)-H(3)	121.9
O(1)-N(4)-O(2)	122.32(18)
O(1)-N(4)-C(14)	118.68(17)
O(2)-N(4)-C(14)	118.98(18)

Tabla XV. Anisotropic displacement parameters ($Å^2 x\ 10^3$) for $C_{15}H_{14}N_4O_2$. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[\ h^2\ a^{*2}U^{11} + ...\ + 2\ h\ k\ a^*\ b^*\ U^{12}\ ]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	0.0543(11)	0.0553(12)	0.0438(12)	0.0195(10)	0.0181(10)	0.0276(10)
C(2)	0.0515(11)	0.0469(11)	0.0423(12)	0.0140(9)	0.0128(9)	0.0211(9)
C(3)	0.0556(11)	0.0507(12)	0.0401(12)	0.0083(10)	0.0081(10)	0.0217(10)
C(4)	0.0617(12)	0.0634(13)	0.0402(12)	0.0059(10)	0.0070(10)	0.0216(11)
C(5)	0.0711(13)	0.0724(14)	0.0587(14)	0.0291(12)	0.0273(11)	0.0262(12)
C(6)	0.0693(13)	0.0587(13)	0.0576(14)	0.0117(11)	0.0085(11)	0.0109(11)
C(7)	0.0654(12)	0.0514(12)	0.0487(13)	0.0123(10)	0.0124(10)	0.0115(10)
C(8)	0.0495(11)	0.0501(12)	0.0375(12)	0.0059(10)	0.0065(9)	0.0083(9)
C(9)	0.0609(12)	0.0555(13)	0.0499(13)	0.0095(11)	0.0083(10)	0.0149(10)
C(10)	0.0486(11)	0.0611(13)	0.0357(12)	0.0065(11)	0.0041(9)	0.0086(10)
C(11)	0.0738(14)	0.0752(16)	0.0413(13)	0.0151(13)	0.0068(11)	0.0106(12)
C(12)	0.1108(19)	0.0722(17)	0.0601(17)	0.0284(13)	0.0100(14)	0.0223(15)
C(13)	0.0907(16)	0.0586(14)	0.0613(16)	0.0130(12)	0.0072(13)	0.0224(12)
C(14)	0.0548(11)	0.0526(13)	0.0387(12)	0.0058(10)	0.0044(9)	0.0090(10)
C(15)	0.0408(10)	0.0490(12)	0.0350(11)	0.0045(9)	0.0034(8)	0.0053(9)
N(1)	0.0657(11)	0.0696(12)	0.0406(11)	0.0163(9)	0.0168(9)	0.0272(9)
N(2)	0.0558(9)	0.0475(9)	0.0414(10)	0.0138(8)	0.0135(8)	0.0185(8)
N(3)	0.0600(10)	0.0662(12)	0.0403(10)	0.0025(9)	0.0134(8)	0.0170(9)
N(4)	0.0574(10)	0.0638(13)	0.0531(12)	0.0014(10)	0.0089(9)	0.0160(9)
O(1)	0.0816(10)	0.0939(12)	0.0636(10)	0.0273(9)	0.0311(8)	0.0391(9)
O(2)	0.1423(15)	0.0677(11)	0.0873(13)	-0.0045(9)	0.0359(11)	0.0378(11)

Tabla XVI. Torsion angles [°] for $C_{15}H_{14}N_4O_2$

N(1)-C(1)-C(2)-N(2)	-2.8(3)
C(5)-C(1)-C(2)-N(2)	176.69(16)
N(1)-C(1)-C(2)-C(7)	177.57(16)
C(5)-C(1)-C(2)-C(7)	-2.9(2)
N(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-2.2(3)
C(6)-C(3)-C(4)-N(1)	178.22(17)
N(2)-C(2)-C(7)-C(8)	16.9(2)
C(1)-C(2)-C(7)-C(8)	-163.49(16)
C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	-120.05(19)
C(2)-C(7)-C(8)-C(15)	59.7(3)
C(15)-C(8)-C(9)-N(3)	0.4(2)
C(7)-C(8)-C(9)-N(3)	-179.79(15)
N(3)-C(10)-C(11)-C(12)	178.99(19)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.2(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	1.4(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-1.3(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.0(3)
C(12)-C(13)-C(14)-N(4)	177.86(19)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	1.1(3)
N(4)-C(14)-C(15)-C(10)	-176.69(15)
C(13)-C(14)-C(15)-C(8)	-176.4(2)
N(4)-C(14)-C(15)-C(8)	5.9(3)
N(3)-C(10)-C(15)-C(14)	179.69(14)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	-1.0(3)
N(3)-C(10)-C(15)-C(8)	-2.05(19)
C(11)-C(10)-C(15)-C(8)	177.32(17)
C(9)-C(8)-C(15)-C(14)	178.6(2)
C(7)-C(8)-C(15)-C(14)	-1.2(3)
C(9)-C(8)-C(15)-C(10)	1.00(19)
C(7)-C(8)-C(15)-C(10)	-178.77(18)
C(2)-C(1)-N(1)-C(4)	0.5(2)
C(5)-C(1)-N(1)-C(4)	-179.01(16)
C(3)-C(4)-N(1)-C(1)	1.9(3)

C(1)-C(2)-N(2)-C(3)	2.6(2)
C(7)-C(2)-N(2)-C(3)	-177.83(15)
C(4)-C(3)-N(2)-C(2)	-0.2(2)
C(6)-C(3)-N(2)-C(2)	179.46(15)
C(11)-C(10)-N(3)-C(9)	-177.02(18)
C(15)-C(10)-N(3)-C(9)	2.31(19)
C(8)-C(9)-N(3)-C(10)	-1.7(2)
C(13)-C(14)-N(4)-O(1)	-161.47(18)
C(15)-C(14)-N(4)-O(1)	16.4(3)
C(13)-C(14)-N(4)-O(2)	16.8(3)
C(15)-C(14)-N(4)-O(2)	-165.32(18)

ANEXO 3. DATOS COMPUTACIONALES

ANEXO 3. DATOS COMPUTACIONALES

Reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en bis(alenos) β-lactámicos promovida por microondas

Detalles Computacionales

Todas las estructuras fueron optimizadas en fase gaseosa con la serie de programas GAUSSIAN 09[189] sin restricciones de simetría en el nivel de teoría uB3LYP[190]/6-31+G(d) y sin simetría en el giro de spin. Los reactivos y productos se caracterizaron por cálculos de frecuencia,[191] y tienen matrices Hessianas positivas. Las estructuras de transición (TS) muestran únicamente un autovalor negativo en sus matrices de fuerza diagonalizadas, y se confirmó que sus autovalores asociados correspondían al movimiento a lo largo de la coordenada de reacción considerada utilizando el método IRC (Intrinsic Reaction Coordinate).[192] Los efectos del disolvente (tolueno) se tuvieron en cuenta mediante el modelo PCM (Polarizable Continum Model).[193] Se llevaron a cabo cálculos de tipo "single point" para estimar cambios en las energías de potencial utilizando el funcional M06-2X[194] con la dispersión corregida y calidad triple-ζ con polarización fija 6-31+G*. Este nivel de cálculos se denota como PCM(toluene)-M06-2X/6-311+G*//B3LYP/6-31+G*.

---

189 Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

190 (a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1998**, *37*, 785; (b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys*. **1993**, *98*, 5648; (c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.

191 J. W. McIver, A. K. Komornicki, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625.

192 C. González, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem*. **1990**, *94*, 5523.

193 (a) V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 1995; (b) J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, I. Tuñón, *J. Comp. Chem*. **1994**, *15*, 1127; (c) S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys*. **1981**, *55*, 117.

194 Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

Coordenadas cartesianas (en Å) y energías totales (en u. a., con corrección de la energía vibracional en el punto-cero) de todos los puntos estacionarios discutidos en el texto. Todos los cálculos se han llevado a cabo en el nivel de teoría PCM(toluene)-M06-2X/6-311+G*//B3LYP/6-31+G*.

19a: E= -824.745611

C	0.823810000	-0.344830000	-0.774380000
C	2.036320000	-1.238140000	-0.288070000
C	0.956570000	-2.271650000	0.102710000
N	-0.055740000	-1.454090000	-0.345310000
H	2.640180000	-1.599670000	-1.132540000
H	0.807960000	-0.188470000	-1.860730000
O	2.838630000	-0.796920000	0.762830000
C	4.104340000	-0.270720000	0.369300000
H	3.985810000	0.622840000	-0.254970000
H	4.629080000	-0.011400000	1.291830000
H	4.686470000	-1.029440000	-0.173650000
C	0.656360000	0.996190000	-0.051110000
H	0.819140000	0.838280000	1.022950000
O	1.707590000	1.811420000	-0.583660000
C	-0.705650000	1.657050000	-0.258910000
C	-1.456460000	1.924430000	0.784580000
C	-2.200110000	2.166100000	1.835580000
H	-2.915480000	1.431140000	2.202490000
H	-2.130700000	3.104770000	2.383560000
C	1.977610000	2.982500000	0.174190000
H	1.113380000	3.660190000	0.197350000
H	2.257450000	2.727260000	1.207110000
H	2.815800000	3.484260000	-0.316190000
C	-1.118920000	2.024920000	-1.670800000
H	-0.325340000	2.597480000	-2.165380000
H	-1.302620000	1.131040000	-2.281500000
H	-2.034580000	2.622120000	-1.668440000
C	-1.409750000	-1.850190000	-0.711340000
H	-1.691660000	-1.342180000	-1.638930000
H	-1.369830000	-2.929260000	-0.913030000
C	-2.448340000	-1.595790000	0.366820000

H	-2.206980000	-1.972410000	1.361190000
C	-3.600510000	-1.012960000	0.149170000
C	-4.748520000	-0.425290000	-0.082030000
H	-4.868270000	0.651060000	0.032630000
H	-5.625910000	-0.990180000	-0.393050000
O	0.941990000	-3.399330000	0.551100000

TS1: E= -824.692207

C	0.727690000	-0.178930000	-0.897130000
C	2.240370000	-0.557800000	-0.593610000
C	1.682580000	-1.940600000	-0.188420000
N	0.412640000	-1.588940000	-0.574780000
H	2.838480000	-0.598130000	-1.515270000
H	0.544320000	0.058780000	-1.952070000
O	2.934750000	0.077320000	0.434560000
C	3.843880000	1.085870000	0.004650000
H	3.314820000	1.92077000	-0.470310000
H	4.360670000	1.437700000	0.900860000
H	4.583350000	0.667090000	-0.693420000
C	0.027210000	0.874120000	0.004660000
H	-0.055060000	0.423170000	1.007460000
O	0.848060000	2.036800000	0.050030000
C	-1.369120000	1.235950000	-0.492130000
C	-2.368170000	0.328950000	-0.605470000
C	-3.323490000	-0.118000000	-1.431280000
H	-4.189100000	-0.663720000	-1.069460000
H	-3.223610000	0.004380000	-2.509940000
C	0.971580000	2.612210000	1.343790000
H	-0.006450000	2.899680000	1.756980000
H	1.465260000	1.915900000	2.035250000
H	1.584930000	3.510140000	1.231070000
C	-1.628860000	2.675830000	-0.877740000
H	-0.917200000	2.994290000	-1.650990000
H	-2.646250000	2.791350000	-1.258810000
H	-1.492340000	3.365580000	-0.034890000
C	-0.848290000	-2.279640000	-0.309450000
H	-1.503560000	-2.199700000	-1.178550000

H	-0.588160000	-3.333980000	-0.168890000
C	-1.492750000	-1.725400000	0.940010000
H	-0.967610000	-1.956080000	1.868290000
C	-2.490260000	-0.821460000	1.001370000
C	-3.530870000	-0.354410000	1.706390000
H	-4.185320000	-1.037890000	2.244540000
H	-3.799270000	0.697830000	1.709570000
O	2.135260000	-2.963460000	0.282690000

INT1: E= -824.748765

C	0.878740000	0.010480000	-0.951130000
C	2.352410000	-0.335990000	-0.483170000
C	1.827170000	-1.787420000	-0.342660000
N	0.603910000	-1.436660000	-0.860700000
H	3.085590000	-0.219630000	-1.294100000
H	0.815280000	0.389910000	-1.979120000
O	2.828630000	0.187240000	0.717990000
C	3.678900000	1.322150000	0.578140000
H	3.139180000	2.169820000	0.140060000
H	4.015800000	1.578890000	1.585390000
H	4.553860000	1.075130000	-0.041080000
C	0.008650000	0.881790000	-0.025630000
H	0.037330000	0.448360000	0.983100000
O	0.628260000	2.168640000	-0.006140000
C	-1.425640000	0.963140000	-0.533120000
C	-2.448680000	0.112580000	-0.061540000
C	-3.767130000	0.216690000	-0.481400000
H	-4.517010000	-0.481330000	-0.124160000
H	-4.097900000	0.989560000	-1.167350000
C	0.189720000	3.001060000	1.058420000
H	-0.885900000	3.218460000	0.99136000
H	0.399700000	2.536020000	2.032780000
H	0.749040000	3.936460000	0.975600000
C	-1.708230000	1.979120000	-1.611400000
H	-0.790110000	2.476390000	-1.932390000
H	-2.182290000	1.518100000	-2.488100000
H	-2.394280000	2.763910000	-1.259690000

C	-0.661260000	-2.175790000	-0.837770000
H	-1.293770000	-1.791180000	-1.644960000
H	-0.420100000	-3.219630000	-1.059520000
C	-1.339720000	-2.067390000	0.503100000
H	-1.112560000	-2.844750000	1.230560000
C	-2.135650000	-0.991100000	0.912850000
C	-2.676210000	-0.926780000	2.191250000
H	-3.283650000	-0.084190000	2.504960000
H	-2.496520000	-1.717590000	2.915170000
O	2.269670000	-2.843550000	0.058230000

TS2: E= -824.723079

C	0.884570000	-0.091000000	-0.919900000
C	2.348280000	-0.478320000	-0.446620000
C	1.762820000	-1.892050000	-0.212130000
N	0.545900000	-1.510140000	-0.715490000
H	3.068430000	-0.453990000	-1.276890000
H	0.823300000	0.216140000	-1.972490000
O	2.876620000	0.102650000	0.705660000
C	3.806220000	1.155970000	0.470190000
H	3.324040000	2.007190000	-0.024920000
H	4.179700000	1.461480000	1.450680000
H	4.649490000	0.798290000	-0.138750000
C	0.087220000	0.886810000	-0.037530000
H	0.083420000	0.475200000	0.981620000
O	0.805940000	2.121270000	-0.051930000
C	-1.346930000	1.093670000	-0.522680000
C	-2.355080000	0.251550000	-0.145270000
C	-3.781520000	0.405790000	-0.313930000
H	-4.386890000	-0.464540000	-0.541060000
H	-4.248330000	1.373770000	-0.494350000
C	0.583560000	2.924340000	1.097360000
H	-0.478020000	3.187530000	1.215320000
H	0.924870000	2.409410000	2.007230000
H	1.163780000	3.840570000	0.959440000
C	-1.583810000	2.255880000	-1.453630000
H	-0.851430000	2.251920000	-2.271880000

H	-2.582940000	2.216860000	-1.896100000
H	-1.465880000	3.224610000	-0.951580000
C	-0.717520000	-2.236420000	-0.785650000
H	-1.248610000	-1.883420000	-1.679460000
H	-0.463570000	-3.289800000	-0.935960000
C	-1.588600000	-2.080850000	0.441530000
H	-1.686620000	-2.941990000	1.100600000
C	-2.252460000	-0.928540000	0.741310000
C	-3.249340000	-0.723020000	1.754590000
H	-3.707390000	-1.557650000	2.286600000
H	-3.346290000	0.252900000	2.216220000
O	2.172850000	-2.950970000	0.217320000

INT2: E= -824.796894

C	0.841850000	0.204670000	0.835050000
C	2.320110000	0.615650000	0.426980000
C	1.704940000	1.977550000	0.040370000
N	0.459070000	1.575070000	0.451730000
H	2.965820000	0.707390000	1.311970000
H	0.718160000	0.008870000	1.908970000
O	2.973090000	-0.043340000	-0.613630000
C	3.976140000	-0.965440000	-0.198490000
H	3.543030000	-1.787480000	0.384310000
H	4.431160000	-1.358680000	-1.110810000
H	4.748730000	-0.455520000	0.395060000
C	0.180080000	-0.909190000	0.006720000
H	0.207620000	-0.579140000	-1.041470000
O	0.997790000	-2.071640000	0.157860000
C	-1.270270000	-1.232030000	0.391930000
C	-2.299320000	-0.412390000	0.103700000
C	-3.811510000	-0.654870000	0.000450000
H	-4.359800000	-0.429650000	0.923190000
H	-4.128520000	-1.633300000	-0.376190000
C	1.111460000	-2.854340000	-1.021390000
H	0.131030000	-3.202530000	-1.378550000
H	1.601850000	-2.284230000	-1.822730000
H	1.722770000	-3.724000000	-0.765230000

C	-1.525910000	-2.561550000	1.062950000
H	-0.902750000	-2.668380000	1.959500000
H	-2.574150000	-2.650060000	1.362590000
H	-1.280540000	-3.415420000	0.419110000
C	-0.735140000	2.374570000	0.647330000
H	-1.076000000	2.230890000	1.685370000
H	-0.411390000	3.415830000	0.552720000
C	-1.891300000	2.114230000	-0.296420000
H	-2.350680000	2.996760000	-0.741020000
C	-2.470810000	0.921530000	-0.500510000
C	-3.859050000	0.544250000	-1.011820000
H	-4.653310000	1.286090000	-0.879500000
H	-3.860430000	0.192300000	-2.049930000
O	2.114900000	3.033600000	-0.396810000

TS3: E= -824.731916

C	0.730180000	-0.264860000	-0.750700000
C	2.330550000	-0.246880000	-0.825020000
C	2.244940000	-1.616270000	-0.102790000
N	0.880030000	-1.624460000	-0.221940000
H	2.633580000	-0.369170000	-1.878940000
H	0.266190000	-0.265980000	-1.743720000
O	3.128590000	0.689720000	-0.191500000
C	3.263560000	1.916350000	-0.892970000
H	2.314090000	2.466850000	-0.915300000
H	4.007420000	2.504810000	-0.350710000
H	3.617120000	1.743820000	-1.921730000
C	-0.093640000	0.652110000	0.176110000
H	-0.639110000	-0.384590000	0.972920000
O	0.703990000	1.524480000	0.916830000
C	-1.327890000	1.173120000	-0.368110000
C	-2.310630000	0.224160000	-0.627490000
C	-3.810840000	0.269190000	-0.892010000
H	-4.107510000	0.162900000	-1.941490000
H	-4.346560000	1.123100000	-0.460860000
C	0.233160000	1.840890000	2.221920000
H	-0.721580000	2.383090000	2.201000000

H	0.115410000	0.926880000	2.819720000
H	0.997080000	2.476180000	2.676400000
C	-1.646730000	2.648560000	-0.373970000
H	-2.201260000	2.908990000	-1.282940000
H	-2.275510000	2.950410000	0.477190000
H	-0.732630000	3.248930000	-0.338970000
C	-0.167880000	-2.462180000	0.303270000
H	-0.505910000	-3.183060000	-0.455130000
H	0.256480000	-3.035200000	1.133610000
C	-1.384640000	-1.652990000	0.815370000
H	-1.810310000	-2.169480000	1.684020000
C	-2.369090000	-1.032060000	0.012170000
C	-3.894150000	-1.062850000	-0.061470000
H	-4.401290000	-0.944740000	0.904910000
H	-4.329670000	-1.927840000	-0.577560000
O	3.032720000	-2.409530000	0.367830000

INT3: E= -824.799645

C	-0.547780000	0.238650000	-0.601630000
C	-2.094570000	0.567660000	-0.807250000
C	-1.829820000	1.800310000	0.079040000
N	-0.497440000	1.481240000	0.222620000
H	-2.256640000	0.890550000	-1.849070000
H	0.010130000	0.385800000	-1.536630000
O	-3.127280000	-0.259360000	-0.387060000
C	-3.525570000	-1.240160000	-1.338480000
H	-2.734390000	-1.983270000	-1.495840000
H	-4.408170000	-1.733010000	-0.924100000
H	-3.792430000	-0.766240000	-2.295290000
C	-0.080010000	-1.063940000	0.027050000
H	1.561700000	1.210440000	1.953860000
O	-1.051870000	-1.961790000	0.428290000
C	1.222480000	-1.440950000	0.058980000
C	2.285300000	-0.498340000	-0.280680000
C	3.571960000	-0.621610000	-1.094240000
H	3.444970000	-0.795650000	-2.170470000
H	4.312460000	-1.334070000	-0.710220000

C	-1.507580000	-1.814790000	1.778890000
H	-0.666870000	-1.907250000	2.479430000
H	-2.013390000	-0.854920000	1.925650000
H	-2.219380000	-2.626050000	1.949210000
C	1.652100000	-2.832160000	0.468630000
H	2.332900000	-3.252900000	-0.282850000
H	2.202870000	-2.816750000	1.419100000
H	0.794510000	-3.500040000	0.572550000
C	0.602340000	2.402540000	0.438830000
H	0.866190000	2.897600000	-0.509880000
H	0.229010000	3.173080000	1.120410000
C	1.855750000	1.731310000	1.032290000
H	2.555720000	2.526410000	1.319080000
C	2.541510000	0.777040000	0.102450000
C	3.841900000	0.868710000	-0.681470000
H	4.747350000	1.026290000	-0.080090000
H	3.853840000	1.582580000	-1.515940000
O	-2.479150000	2.754040000	0.456060000

TS4: E= -824.743531

C	-0.491070000	0.238050000	-0.550550000
C	-2.034710000	0.503780000	-0.849420000
C	-1.881700000	1.728910000	0.075910000
N	-0.552070000	1.459200000	0.305120000
H	-2.145020000	0.838030000	-1.894490000
H	0.113510000	0.429160000	-1.445730000
O	-3.050860000	-0.379510000	-0.510480000
C	-3.312770000	-1.380890000	-1.486990000
H	-2.468930000	-2.075740000	-1.578750000
H	-4.194160000	-1.926680000	-1.142500000
H	-3.529540000	-0.923040000	-2.464140000
C	-0.003280000	-1.052600000	0.080660000
H	1.616000000	1.065100000	1.919470000
O	-0.957650000	-1.938050000	0.540610000
C	1.301510000	-1.440220000	0.082180000
C	2.374800000	-0.507140000	-0.269290000
C	3.630320000	-0.808820000	-0.897120000

H	3.731050000	-1.589050000	-1.660200000
H	4.554600000	-0.585500000	-0.376900000
C	-1.486490000	-1.669400000	1.845790000
H	-0.676240000	-1.640550000	2.586660000
H	-2.047080000	-0.730140000	1.866650000
H	-2.163450000	-2.496240000	2.072400000
C	1.713010000	-2.832190000	0.509250000
H	2.310860000	-2.803770000	1.430220000
H	0.847190000	-3.476740000	0.670990000
H	2.348900000	-3.289350000	-0.260050000
C	0.507070000	2.397660000	0.629900000
H	0.705300000	3.052930000	-0.233070000
H	0.142930000	3.027610000	1.447750000
C	1.813080000	1.690020000	1.040030000
H	2.521720000	2.474270000	1.342250000
C	2.440060000	0.871100000	-0.056700000
C	3.386770000	1.335880000	-1.016210000
H	4.063490000	2.171560000	-0.800780000
H	3.214980000	1.174660000	-2.074710000
O	-2.594140000	2.648070000	0.424190000

TS5: E= -824.706019

C	0.879850000	-0.078340000	-0.985860000
C	2.419150000	-0.232940000	-0.595920000
C	2.050910000	-1.709250000	-0.319150000
N	0.773610000	-1.537310000	-0.817150000
H	3.063810000	-0.100450000	-1.478320000
H	0.736050000	0.228550000	-2.029390000
O	2.959620000	0.387880000	0.523490000
C	3.634780000	1.613140000	0.262710000
H	2.938030000	2.384460000	-0.085130000
H	4.084320000	1.923450000	1.209070000
H	4.431140000	1.464470000	-0.481990000
C	-0.103260000	0.736380000	-0.087550000
H	-0.327620000	-0.233350000	0.789560000
O	0.562690000	1.900680000	0.315920000
C	-1.464540000	0.956190000	-0.573080000

C	-2.522100000	-0.004700000	-0.371580000
C	-3.685190000	-0.028030000	-1.091540000
H	-4.451470000	-0.765500000	-0.876570000
H	-3.870620000	0.649860000	-1.918660000
C	0.020590000	2.557160000	1.460570000
H	-1.002020000	2.914290000	1.289300000
H	0.029580000	1.881550000	2.325520000
H	0.672410000	3.411550000	1.658050000
C	-1.791720000	2.261480000	-1.255440000
H	-0.919970000	2.918250000	-1.302280000
H	-2.123900000	2.073810000	-2.287650000
H	-2.611290000	2.800660000	-0.760250000
C	-0.433780000	-2.228670000	-0.370840000
H	-1.158900000	-2.252380000	-1.190620000
H	-0.139630000	-3.257380000	-0.140850000
C	-1.014340000	-1.533840000	0.856840000
H	-0.702760000	-1.944570000	1.817750000
C	-2.337430000	-0.947590000	0.780610000
C	-3.277060000	-1.046500000	1.753760000
H	-4.189890000	-0.459280000	1.729250000
H	-3.145660000	-1.727250000	2.591280000
O	2.604930000	-2.668130000	0.170710000

21a: E= -824.802305

C	0.621940000	0.183470000	0.732940000
C	2.155100000	0.603540000	0.764840000
C	1.709410000	1.841550000	-0.047580000
N	0.395910000	1.442700000	-0.020800000
H	2.434780000	0.897570000	1.789550000
H	0.179140000	0.244280000	1.734350000
O	3.161800000	-0.155650000	0.181220000
C	3.695130000	-1.171590000	1.023800000
H	2.949090000	-1.949810000	1.227060000
H	4.537950000	-1.610380000	0.484780000
H	4.055810000	-0.741060000	1.970240000
C	0.110070000	-1.075830000	0.049430000
H	-1.458120000	0.810740000	-1.786750000

O	1.024100000	-1.923940000	-0.547920000
C	-1.198700000	-1.392660000	0.057330000
C	-2.208680000	-0.494460000	0.713630000
C	-2.569350000	-0.683260000	1.994710000
H	-3.285170000	-0.029850000	2.487050000
H	-2.143460000	-1.489600000	2.587530000
C	1.390550000	-1.599760000	-1.896190000
H	0.502160000	-1.584650000	-2.541670000
H	1.911420000	-0.639200000	-1.949750000
H	2.066530000	-2.393160000	-2.223760000
C	-1.758760000	-2.619950000	-0.621140000
H	-0.969270000	-3.224130000	-1.073150000
H	-2.300680000	-3.240030000	0.105510000
H	-2.484940000	-2.341950000	-1.397340000
C	-0.810900000	2.208280000	-0.273610000
H	-1.205260000	2.612150000	0.671770000
H	-0.492300000	3.058840000	-0.884980000
C	-1.924670000	1.429800000	-1.009550000
H	-2.555800000	2.161000000	-1.527090000
C	-2.824080000	0.582300000	-0.122330000
C	-4.152160000	0.790540000	-0.100880000
H	-4.819300000	0.161260000	0.481630000
H	-4.611400000	1.587650000	-0.681230000
O	2.252600000	2.829530000	-0.498390000

Reacción de expansión de anillo de isatinas e imino-isatinas catalizada por Sc(III) en presencia de trimetilsilildiazometano

Detalles Computacionales

Estos cálculos se obtuvieron con la serie de programas GAUSSIAN 03.[195] Los cálculos DFT se llevaron a cabo utilizando el funcional B3LYP[196] de intercambio-correlación junto con el conjunto de base estándar 6-31G*[197] para calcular los valores de las energías libres con la termodinámica estadística estándar a 298,15 K y 1 atm. Las optimizaciones fueron llevadas a cabo a través del método de optimización gradiente analítico Berny.[198] Los puntos estacionarios así obtenidos se caracterizaron por cálculos de frecuencia para verificar que el estado de transición (TS) tiene una y sólo una frecuencia imaginaria. Los cálculos IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) [199] fueron realizados con el fin de comprobar que los perfiles de energía conectan cada TS con los dos mínimos de energía asociados en el mecanismo propuesto por el método de integración González-Schlegel de segundo orden.[200] Las estructuras electrónicas de los puntos estacionarios se calcularon utilizando el método NBO (Natural Bond Orbital).[201] Los efectos del DCM como disolvente (ε = 8,93) fueron considerados por cálculos de

---

195 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. Montgomery, J. A. , T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

196 (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.

197 W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, **1986**.

198 (a) H. B. Schlegel, *"Geometry Optimization on Potential Energy Surface," in Modern Electronic Structure Theory.* (Ed.: D. R. Yarkony), World Scientific Publishing, Singapore, **1994**; (b) H. B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 214.

199 K. Fukui, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161.

200 (a) C. González, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853; (b) C. González, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523.

201 (a) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899; (b) A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.

energía "single-point" mediante un campo SCRF (Self Consistent Reaction Field)[202] basado en el modelo PCM (Polarizable Continum Model) del grupo de Tomasi.[203]

Coordenadas cartesianas (en Å), frecuencia única imaginaria (en cm^{-1}) y energías totales (en u. a.) de todos los puntos estacionarios discutidos en la reacción de expansión de anillo regioselectiva de la isatina **61b** catalizada por escandio. Todos los cálculos se han llevado a cabo en el nivel de teoría B3LYP/6-31G*.

MC1

E(RB+HF-LYP) = -4197.60770398 u.a.

C	3.68987000	1.22031900	-0.28757400
N	4.80324500	0.70643600	0.35371900
C	6.14361100	1.24312700	0.19943800
H	6.07932900	2.08128500	-0.49608300
H	6.53293600	1.59794200	1.15986800
H	6.82022000	0.48485200	-0.20895900
O	3.63915200	2.15671800	-1.05066400
C	2.49681300	0.33566000	0.18355800
Sc	-0.74120700	0.09217200	-0.32748800
O	1.34817700	0.54676900	-0.21602900
O	-2.59361600	-0.75545000	0.32381400
O	-0.48083500	-0.53417000	-2.39123300
O	-1.79215300	1.65511200	-1.42320100
S	-2.14527500	-1.19474800	1.71820500
O	-0.72085700	-0.68201800	1.79460600
S	-1.60316600	2.75243900	-0.38736300
O	-0.84212100	2.03313900	0.71566300
S	0.05944600	-1.93169000	-2.12057700
O	1.27575700	-2.32926500	-2.80712100
O	0.04335100	-2.01206500	-0.60730800
C	-1.30138600	-3.07833100	-2.69360800
F	-0.97128100	-4.32840500	-2.37543200
F	-1.43196400	-2.96689600	-4.01315700
F	-2.44390200	-2.74763200	-2.09773400
C	3.04611600	-0.63951800	1.08055000
C	4.44271000	-0.38424600	1.15505200
C	2.46119100	-1.69081600	1.80103000
C	5.26461200	-1.17260300	1.94689600
C	3.28668200	-2.48241100	2.59422200
H	1.39388100	-1.86886100	1.73492800
C	4.66297900	-2.22035200	2.65926500
H	6.33217800	-0.99457800	2.01626500
H	2.86658100	-3.30438600	3.16387100
H	5.29123100	-2.84960600	3.28385100
C	-3.14041400	-0.11636500	2.88032600
O	-2.40131400	-2.56915700	2.10508700
C	-0.35108900	3.90879800	-1.15790500
O	-2.75330100	3.55194300	-0.01420600
F	-2.69707300	-0.31307200	4.12153600

202 (a) B. Y. Simkin, I. Sheikhet, *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions-A Computational Approach*, Ellis Horwood: London, **1995**; (b) J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.

203 (a) V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 404; (b) E. Cances, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032; (c) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327.

F	-4.42018600	-0.47080100	2.79583500
F	-3.00407300	1.16302500	2.55111600
F	-0.90937000	4.52108800	-2.19883500
F	0.01855300	4.80972200	-0.24857200
F	0.71064200	3.21348700	-1.55914600

Trimetilsilidiazometano
E(RB+HF-LYP) = -557.429615395 u.a.

C	-0.91764100	-0.93853500	0.28088200
Si	0.67508700	0.01209900	-0.00595500
N	-2.08245700	-0.38476700	0.12605200
C	0.22490200	1.66708800	-0.79892400
C	1.78658000	-1.01120800	-1.14373200
C	1.56821500	0.29766500	1.63837500
H	-0.96521500	-1.98206400	0.58376400
H	1.13056700	2.24495300	-1.01986900
H	-0.31907300	1.53308800	-1.74105900
H	-0.39938700	2.27826700	-0.13653400
H	2.76440400	-0.53100300	-1.27375600
H	1.96489700	-2.01248200	-0.73287700
H	1.33735000	-1.13560600	-2.13558700
H	0.96652500	0.91536000	2.31485200
H	1.77634500	-0.64873800	2.15196000
H	2.52847400	0.80648800	1.48394300
N	-3.09017800	0.13795200	-0.02192000

TS1a
E(RB+HF-LYP) = -4755.03473598 u.a.
1 imaginary frequencies -174.5574 cm-1

Sc	1.31584300	0.05233900	-0.35409100
O	-0.62440800	-0.49109400	-0.15233000
C	-1.72931300	-0.62881600	0.47233200
C	-2.54489100	-1.93762200	0.30146500
C	-2.00601900	-0.17820800	1.84898500
C	-3.02725000	0.59729300	-0.69651500
Si	-4.93857300	0.86352700	-0.47967100
C	-5.45396500	2.07742100	-1.83046400
C	-5.18140100	1.61696300	1.22674200
C	-5.83331700	-0.78122100	-0.69695500
N	-3.21662800	-2.12361400	1.49661000
C	-4.01814200	-3.29839700	1.78389800
C	-2.88992300	-1.11623700	2.42206800
O	0.77974400	1.42801700	-2.00694400
O	3.26982300	0.81318300	0.21881200
O	2.16459100	-0.91331100	-2.12315600
S	3.05428700	0.74050600	1.72695900
S	0.30004200	2.60150100	-1.17644600
S	2.34785400	-2.28877100	-1.50240800
C	4.28008300	-0.54279600	2.31973500
C	1.06140600	-3.34794500	-2.34977500
C	1.50408900	3.98295200	-1.54114900
C	-1.51105800	0.88544800	2.59786700
C	-3.31118500	-0.99615200	3.74007400
C	-1.93319800	1.01635800	3.92513100
C	-2.82091600	0.09017200	4.48033700
O	-2.58320500	-2.65562100	-0.67737700
H	-4.04094600	-3.90679700	0.87838000

H	-3.57410700	-3.87954500	2.60000600
H	-5.04054800	-3.01776200	2.06094200
O	1.68800600	0.09578400	1.85169600
O	3.31884500	1.93768900	2.50464200
O	1.82891300	-2.09004300	-0.09031800
O	3.62383800	-2.95632200	-1.67640800
O	-1.03450800	3.11588300	-1.48190700
O	0.55784300	2.18720400	0.24794500
F	1.23025900	5.01203200	-0.74028100
F	1.36583900	4.35322800	-2.81318500
F	2.74512500	3.56123100	-1.32606500
H	-0.80854400	1.58639800	2.15986900
H	-3.98288100	-1.71935600	4.19107100
H	-1.55969000	1.83653100	4.52974000
H	-3.13413200	0.20308400	5.51451600
F	4.04837900	-0.78219400	3.61134400
F	5.51129600	-0.05702300	2.16769900
F	4.15395400	-1.66833300	1.62645900
F	1.43515500	-3.55797500	-3.61123900
F	0.96589600	-4.51330800	-1.71050900
F	-0.11648500	-2.72747300	-2.33011100
H	-5.29720400	1.66464700	-2.83401100
H	-6.52019700	2.31964200	-1.73898000
H	-4.89199000	3.01582100	-1.76383700
H	-4.90569500	0.93042900	2.03282800
H	-4.59027600	2.53179900	1.34664500
H	-6.23645600	1.88690000	1.35932900
H	-6.91230600	-0.60646200	-0.78696200
H	-5.51016300	-1.31100700	-1.60033800
H	-5.67352000	-1.45017900	0.15397600
H	-2.45314000	1.51141500	-0.51918800
N	-2.68974100	0.12701300	-1.91217100
N	-2.39026600	-0.37821800	-2.87147500

TS1b

E(RB+HF-LYP) = -4755.03632403 u.a.
1 imaginary frequencies -190.0839 cm-1

Sc	1.01217800	0.02798400	-0.43892500
O	-0.93565200	-0.32627900	-0.01340400
C	-1.89158300	-0.55521400	0.80574300
C	-2.88028400	-1.72925200	0.53530700
C	-1.78351800	-0.49169300	2.28117700
C	-3.40185700	0.85354100	0.45444700
Si	-3.94278200	1.15661500	-1.42174300
C	-4.28553600	3.00532600	-1.56840600
C	-5.52616400	0.14113300	-1.55718100
C	-2.64510900	0.59847600	-2.64982300
N	-3.32670900	-2.14220000	1.77530400
C	-4.23480400	-3.25968000	1.96067500
C	-2.67101800	-1.45006600	2.81169000
O	0.61979400	1.76890400	-1.73675100
O	3.12255300	0.46053300	-0.10122400
O	1.36944200	-0.73115200	-2.46179500
S	3.13432100	0.14131900	1.38922800
S	0.37450600	2.81137700	-0.66200300
S	1.59464900	-2.18385900	-2.07470200
C	4.26710500	-1.33936000	1.55848900
C	0.14374100	-3.09991100	-2.81372400
C	1.76864800	4.04359300	-0.84818000

C	-0.99187700	0.28715500	3.12079700
C	-2.80190100	-1.63339400	4.18029400
C	-1.11767300	0.10926200	4.50465800
C	-2.01106200	-0.83210400	5.01911800
O	-3.21342900	-2.18280600	-0.54214400
H	-4.52188500	-3.61575500	0.97022200
H	-3.74255600	-4.07078400	2.50863100
H	-5.12912300	-2.94692500	2.51082700
O	1.73238700	-0.37593500	1.64464500
O	3.66176300	1.15004100	2.29108100
O	1.34431800	-2.17569200	-0.57947700
O	2.78846900	-2.84415600	-2.56872200
O	-0.86497700	3.57663100	-0.76836400
O	0.62367300	2.07875800	0.63055100
F	1.68932400	4.92976000	0.14390000
F	1.63537300	4.66624000	-2.01864200
F	2.93732200	3.41645500	-0.80184500
H	-0.28317600	0.99639700	2.70945200
H	-3.47705000	-2.37535400	4.59411000
H	-0.50685600	0.70078500	5.17897700
H	-2.09190500	-0.96119100	6.09479600
F	4.15213400	-1.81760700	2.79871200
F	5.52000500	-0.93843600	1.34710500
F	3.94621600	-2.28401100	0.68328400
F	0.17670300	-2.97127700	-4.13925000
F	0.23102600	-4.38870300	-2.48516700
F	-0.99905800	-2.59963000	-2.34389600
H	-3.37352500	3.59247700	-1.41577300
H	-4.65237800	3.22623300	-2.57865300
H	-5.04796900	3.35150800	-0.86060300
H	-5.31894300	-0.92245900	-1.39964100
H	-6.28994800	0.46270800	-0.83907500
H	-5.95242700	0.25234800	-2.56174000
H	-3.04627300	0.75031400	-3.66091400
H	-1.71803500	1.17258300	-2.57089100
H	-2.41061700	-0.46153500	-2.52982300
H	-4.22008500	0.43274800	1.04433600
N	-2.94524800	1.93652700	1.10622800
N	-2.46239200	2.79730700	1.64757600

IN1a

E(RB+HF-LYP) = -4755.04651485 u.a.

Sc	1.14335600	0.02038200	-0.41415500
O	-0.72172200	-0.46725500	-0.35568900
C	-1.97176200	-0.48431200	0.19805500
C	-2.73317600	-1.78530300	-0.21928700
C	-2.00638300	-0.56844800	1.71188800
C	-2.77100400	0.76200800	-0.36957300
Si	-4.66121700	1.19847900	0.10013500
C	-5.30044300	2.21916900	-1.34901100
C	-4.52586500	2.23213300	1.66253300
C	-5.66312900	-0.37457900	0.33315000
N	-2.94796500	-2.52547800	0.91314000
C	-3.55259200	-3.84409600	0.90787600
C	-2.54715900	-1.81508800	2.06636500
O	0.83879200	1.64731700	-1.93737900
O	3.10229100	0.89498200	0.16554900
O	1.86751100	-0.88625600	-2.29406800
S	2.90458900	0.73267700	1.66262300

S	0.23190900	2.71640100	-1.06061100
S	2.22811000	-2.23719700	-1.70543900
C	4.21100600	-0.49552700	2.19213200
C	0.96478000	-3.41529500	-2.41592800
C	1.40091900	4.16961400	-1.15320300
C	-1.50801800	0.28532700	2.68495100
C	-2.63920300	-2.21862200	3.39181500
C	-1.60099900	-0.10408300	4.02938600
C	-2.16047500	-1.33604100	4.37111700
O	-3.08441600	-2.05531400	-1.35679400
H	-3.74743800	-4.11188700	-0.13162300
H	-2.87300700	-4.57846700	1.35321200
H	-4.49572400	-3.84344100	1.46668700
O	1.58400100	-0.00494700	1.77429100
O	3.09868500	1.90081900	2.50538500
O	1.84891600	-2.09552000	-0.24640500
O	3.52805600	-2.79738100	-2.02674500
O	-1.08127600	3.22203300	-1.48672400
O	0.30309500	2.19521600	0.34482700
F	0.99297600	5.09915700	-0.28731100
F	1.37489300	4.66919800	-2.38905800
F	2.63218600	3.78086200	-0.84987200
H	-1.03176300	1.22141300	2.41038600
H	-3.05273500	-3.18380400	3.66605500
H	-1.21526500	0.54983100	4.80500300
H	-2.21705500	-1.62873600	5.41572500
F	3.98601000	-0.83634100	3.46334200
F	5.40743200	0.08498800	2.09220300
F	4.17823000	-1.58144600	1.42761400
F	1.17373200	-3.54814700	-3.72546300
F	1.09380400	-4.60298700	-1.82091600
F	-0.26988500	-2.95187700	-2.21044700
H	-5.43702600	1.62469500	-2.25966900
H	-6.28085300	2.63675600	-1.08910000
H	-4.63974400	3.06206100	-1.58284100
H	-4.05542600	1.68106100	2.48244800
H	-3.94879900	3.14779000	1.49065000
H	-5.53037400	2.52962200	1.98830400
H	-6.72047900	-0.10676700	0.45215200
H	-5.58029800	-1.04539800	-0.52811800
H	-5.35759100	-0.92377400	1.22918600
H	-2.19090400	1.66147300	-0.12365800
N	-2.64701400	0.69604800	-1.78497600
N	-2.57467300	0.67220100	-2.89087800

IN1b

E(RB+HF-LYP) = -4755.04289421 u.a.

Sc	0.84330300	0.01072600	-0.45902100
O	-1.03009200	-0.12780200	0.03159200
C	-2.06851500	-0.24603800	0.88224500
C	-3.05008500	-1.42631700	0.50841300
C	-1.73497100	-0.57357500	2.33291000
C	-3.05245100	1.04776900	0.79583100
Si	-3.78379000	1.67494400	-1.00674800
C	-3.87340900	3.55143000	-0.84800800
C	-5.51904500	0.94485500	-1.02712500
C	-2.69437200	1.13992800	-2.42480200
N	-3.22470400	-2.19393100	1.63087200
C	-4.01179500	-3.41378700	1.64375800

C	-2.44848800	-1.72077500	2.71012200
O	0.71662500	1.93854500	-1.58628400
O	3.04634900	0.20930300	-0.25635700
O	0.94166700	-0.57779300	-2.58763100
S	3.11294600	-0.24523300	1.19132000
S	0.64914900	2.90565000	-0.42656900
S	1.10825100	-2.06812500	-2.35543500
C	4.09187600	-1.83958900	1.16294000
C	-0.46291600	-2.82863700	-3.01733900
C	2.19137900	3.95417700	-0.55744100
C	-0.84802500	0.01894800	3.22166900
C	-2.33612700	-2.27053200	3.98001300
C	-0.72376200	-0.52137800	4.50983700
C	-1.46369200	-1.64383400	4.88113400
O	-3.58613500	-1.59206900	-0.57304900
H	-4.46092200	-3.52556900	0.65606300
H	-3.37452700	-4.27960600	1.85478400
H	-4.80075800	-3.35584200	2.40156800
O	1.68409300	-0.64391000	1.50645900
O	3.79707300	0.61413500	2.14338900
O	1.01080700	-2.19945700	-0.85104300
O	2.19506100	-2.74706100	-3.03788300
O	-0.47377100	3.84737600	-0.43494000
O	0.79970200	2.06073300	0.80839100
F	2.23982600	4.76971600	0.49734100
F	2.12329200	4.67484400	-1.67707300
F	3.27091600	3.18475400	-0.58225100
H	-0.22616500	0.85469700	2.91855700
H	-2.88784500	-3.16043300	4.26562900
H	-0.02942800	-0.07233800	5.21293100
H	-1.35196400	-2.05593800	5.88000500
F	3.96330500	-2.43643500	2.35055500
F	5.37482900	-1.54472600	0.94961000
F	3.65797500	-2.65184100	0.20687600
F	-0.53683700	-2.61372200	-4.33077300
F	-0.44821000	-4.14122700	-2.77969700
F	-1.52744100	-2.28696500	-2.42029000
H	-2.88074800	4.00955800	-0.79222900
H	-4.36150000	3.94322400	-1.74964900
H	-4.47201800	3.88733400	0.00772500
H	-5.49067800	-0.14747000	-1.01917500
H	-6.12582800	1.29532700	-0.18337100
H	-6.02654700	1.26481500	-1.94596900
H	-3.17434800	1.45958400	-3.35980300
H	-1.70481700	1.60300400	-2.37981200
H	-2.57234400	0.05563800	-2.44766600
H	-3.93877000	0.85630500	1.41409300
N	-2.42236800	2.12523000	1.43109400
N	-1.87094900	2.97371800	1.89466200

TS2a

E(RB+HF-LYP) = -4755.03469111 u.a.

1 imaginary frequencies -295.7220 cm-1

Sc	1.15351000	0.01826800	-0.39752700
O	-0.69970100	-0.50988500	-0.32603200
C	-1.95463700	-0.50717300	0.20798900
C	-2.70885600	-1.84550700	-0.12131800
C	-2.06080900	-0.46320100	1.73511700
C	-2.76057200	0.66982600	-0.26219800

Si	-4.65094800	1.12230200	-0.05461500
C	-5.05659100	2.21649400	-1.53517900
C	-4.69555800	2.12253600	1.54262200
C	-5.73687800	-0.41087100	0.00310100
N	-3.06463500	-2.43709100	1.06712500
C	-3.68874100	-3.74523200	1.15253900
C	-2.69973900	-1.63924500	2.16640500
O	0.84493900	1.60054500	-1.97546100
O	3.09955900	0.90333200	0.21476000
O	1.93049300	-0.90611200	-2.24500200
S	2.87497900	0.75284600	1.70889600
S	0.23107200	2.67943800	-1.11661800
S	2.30120900	-2.24386500	-1.63179500
C	4.17683700	-0.46421400	2.27477400
C	1.07344500	-3.44961500	-2.35726300
C	1.39641600	4.13528000	-1.22030600
C	-1.55731500	0.45408800	2.64924300
C	-2.87555900	-1.90869200	3.51758700
C	-1.73388500	0.19402400	4.01468400
C	-2.38795700	-0.96618200	4.43472600
O	-2.95113500	-2.25022900	-1.24273300
H	-3.82335000	-4.11178900	0.13405400
H	-3.05007600	-4.43940700	1.70923700
H	-4.66383600	-3.67798700	1.64788300
O	1.55410500	0.01387600	1.80441800
O	3.05066700	1.92895000	2.54516800
O	1.88847800	-2.09143300	-0.18387900
O	3.61713100	-2.78493900	-1.91987200
O	-1.08329900	3.17661100	-1.54394400
O	0.30774700	2.17376600	0.29642400
F	0.98715300	5.06991100	-0.36075700
F	1.36815200	4.62595100	-2.45975100
F	2.62911200	3.75168800	-0.91539600
H	-1.01287600	1.33000300	2.31213600
H	-3.35791000	-2.81905700	3.85827900
H	-1.34197900	0.89100500	4.74834600
H	-2.51110900	-1.15648800	5.49711800
F	3.92471100	-0.79852300	3.54293000
F	5.37094800	0.12485700	2.19920200
F	4.17064500	-1.55519700	1.51747900
F	1.31044100	-3.58865300	-3.66176800
F	1.21178800	-4.63059100	-1.75094200
F	-0.17210100	-3.00605400	-2.17924000
H	-5.17148300	1.64341300	-2.46163200
H	-6.00614200	2.73426900	-1.35317200
H	-4.28866500	2.98149400	-1.69745000
H	-4.40991500	1.52786900	2.41511700
H	-4.03133100	2.99226500	1.49028700
H	-5.71575800	2.49415800	1.70149800
H	-6.78937100	-0.10831900	-0.05949000
H	-5.53291500	-1.08752000	-0.83358200
H	-5.60988000	-0.97141300	0.93484000
H	-2.14103000	1.57073400	-0.31051400
N	-2.55958500	0.40740800	-2.12863600
N	-2.40807400	0.42481700	-3.22130800

TS2b

E(RB+HF-LYP) = -4755.02670203 u.a.

1 imaginary frequencies -322.9365 cm-1

Sc	0.83912500	-0.02979100	-0.46320100
O	-1.03056300	-0.16859200	0.00724500
C	-2.08494000	-0.17894700	0.85356200
C	-3.06138200	-1.46771500	0.57985300
C	-1.77967500	-0.39153900	2.33570300
C	-3.10979800	0.89774300	0.60636300
Si	-3.76905900	1.50607200	-1.17035900
C	-3.92847400	3.38245600	-1.08104100
C	-5.48464600	0.71615000	-1.21394000
C	-2.65683800	0.94568700	-2.56161600
N	-3.25752700	-2.08340300	1.78581700
C	-3.96312400	-3.34998600	1.90861300
C	-2.50033400	-1.49038800	2.81870300
O	0.72067900	1.82842100	-1.70546900
O	3.03768900	0.20861400	-0.21118700
O	0.99328700	-0.73216800	-2.55443000
S	3.06686900	-0.16127900	1.26094100
S	0.63041100	2.86363400	-0.60803600
S	1.17986900	-2.20491400	-2.24099100
C	4.06985300	-1.73785400	1.35315800
C	-0.36583000	-3.02168300	-2.89539500
C	2.17493200	3.90361400	-0.77407600
C	-0.91207200	0.29808300	3.17008900
C	-2.41139000	-1.90093900	4.14252200
C	-0.80845500	-0.10381100	4.50954900
C	-1.55432500	-1.18168800	4.98636000
O	-3.50052000	-1.80523800	-0.49936800
H	-4.38524500	-3.59200300	0.93282300
H	-3.27272200	-4.14351600	2.21471400
H	-4.76734600	-3.26683700	2.64698500
O	1.63568600	-0.56416500	1.55860900
O	3.71080900	0.76150700	2.18160500
O	1.05382800	-2.26091000	-0.73494300
O	2.29059100	-2.90021300	-2.86647500
O	-0.48864600	3.80516600	-0.69668600
O	0.75989500	2.09669300	0.67878100
F	2.20330200	4.78342900	0.22916200
F	2.12819700	4.55463600	-1.93687900
F	3.25652400	3.13774800	-0.73118300
H	-0.28943500	1.09914700	2.78667900
H	-2.97056600	-2.75428000	4.51223900
H	-0.12336900	0.41660900	5.17130800
H	-1.45976300	-1.48497200	6.02503500
F	3.94162800	-2.25118400	2.57956200
F	5.35001800	-1.43928100	1.12779000
F	3.65554400	-2.62328400	0.45516100
F	-0.40983200	-2.88383500	-4.22066900
F	-0.34543700	-4.31827600	-2.58200000
F	-1.45069000	-2.45823200	-2.35695600
H	-2.94899900	3.87000700	-1.05505700
H	-4.43977400	3.71991700	-1.99151200
H	-4.52751200	3.72766300	-0.23015700
H	-5.42453600	-0.37525900	-1.20887000
H	-6.11686400	1.04286100	-0.37974400
H	-5.98390700	1.02389900	-2.14146400
H	-3.13558900	1.20165500	-3.51598500
H	-1.68019400	1.43674800	-2.53096500
H	-2.50042800	-0.13501000	-2.53298800
H	-3.89718400	0.88401800	1.36699600
N	-2.36445900	2.45708500	1.36365900
N	-1.96829400	3.38737200	1.80535400

MC2a

E(RB+HF-LYP) = -4755.12829766 u.a.

Sc	-1.27739500	0.09313700	0.00834900
O	0.71329500	-0.51459600	-0.15895400
C	1.90020000	-0.47062900	-0.53744400
C	2.37128600	-1.60194600	-1.44794300
C	4.00632000	0.75144300	-0.99565400
C	2.85915200	0.50377800	-0.07267900
Si	3.55746400	-0.22982900	1.70072800
C	2.09072900	-0.76964700	2.74060700
C	4.44493200	1.23091100	2.48676800
C	4.72786600	-1.66188200	1.33741500
N	3.58394100	-1.39882200	-2.08245200
C	4.03446800	-2.46541700	-2.98178500
C	4.34804200	-0.21173700	-1.96838800
O	-0.94173400	1.18720000	1.90060200
O	-3.12345000	1.06043000	-0.49136900
O	-2.01011500	-1.26173600	1.53973300
S	-2.82851800	1.25642600	-1.98169500
S	-0.26185600	2.41473900	1.32031100
S	-2.35470100	-2.42331300	0.61402400
C	-4.10543700	0.20434500	-2.86092500
C	-1.11079700	-3.75347000	1.04199500
C	-1.42610400	3.83688200	1.66746100
C	4.74766000	1.93613300	-0.92154300
C	5.43883400	0.02172500	-2.82003700
C	5.82460900	2.16808000	-1.77293500
C	6.17153600	1.20150100	-2.71711900
O	1.69368600	-2.60930800	-1.57289200
H	3.37046600	-3.31578200	-2.84290800
H	3.98582900	-2.13679900	-4.02516900
H	5.06222800	-2.74835000	-2.73763800
O	-1.50174500	0.54744800	-2.16007600
O	-2.97348300	2.59604100	-2.51909800
O	-1.93713600	-1.89392300	-0.74103800
O	-3.66465000	-3.03062000	0.74850000
O	1.02641000	2.78499000	1.90223200
O	-0.30007400	2.18530900	-0.16871500
F	-0.92928100	4.93951500	1.10946100
F	-1.51860700	4.00159000	2.98624700
F	-2.62357000	3.57198000	1.15987100
H	4.45832000	2.68769500	-0.19251500
H	5.71060900	-0.70542200	-3.57464300
H	6.38155300	3.09732100	-1.70402600
H	7.00815200	1.36657900	-3.38945100
F	-3.75803400	0.10826800	-4.14397000
F	-5.28764600	0.80956700	-2.75825800
F	-4.17395600	-1.00550400	-2.32076100
F	-1.36114000	-4.20079300	2.27154800
F	-1.22645900	-4.74869600	0.16777800
F	0.12902600	-3.25958700	0.99427500
H	1.55380000	-1.62250900	2.31572500
H	2.45567300	-1.06769300	3.73215500
H	1.37364300	0.04467000	2.88171600
H	5.31242000	1.56036000	1.90702300
H	3.76241700	2.07805000	2.61527600
H	4.80056100	0.93541800	3.48207400
H	5.20653300	-1.97669600	2.27324200

H	4.20366400	-2.53381200	0.93091400
H	5.52275600	-1.37917400	0.63954400
H	2.36799400	1.41440400	0.28556800
N	-1.68000700	-1.01632500	4.97684900
N	-1.25184700	-1.91049800	4.48866700

MC2b

E(RB+HF-LYP) = -4755.15492801 u.a.

O	-0.80858200	-0.15427300	-0.14103700
C	-1.94729900	-0.09033700	0.40404200
C	-2.39291100	-1.10474700	1.33047500
C	-3.61564200	-0.91503100	2.03455900
C	-1.61763900	-2.26304200	1.55021200
N	-4.37010800	0.24514800	1.87122300
C	-4.02582200	-1.91846400	2.93256500
C	-2.04044200	-3.23872800	2.43385800
C	-3.25028900	-3.05627800	3.11861200
Sc	1.21572300	0.04729400	-0.40234100
C	-2.86158200	1.00345400	0.05645800
C	-3.97430000	1.29292400	1.02253400
Si	-3.65516700	0.66694300	-1.76207800
N	-0.10421000	2.21329600	3.85717900
C	-2.24934400	0.75119000	-3.00494800
C	-4.90228600	2.04242300	-2.05614100
C	-4.47272000	-1.03480700	-1.74095300
C	-5.53575800	0.48632300	2.72692400
O	1.07816000	1.70419300	-1.84040000
O	3.32119600	0.29726600	-0.00045800
O	1.42225400	-0.93860900	-2.35793800
S	0.74796300	2.79587700	-0.83726600
S	3.24424900	0.06206700	1.50803700
S	1.50829700	-2.36999000	-1.85831000
C	4.23772400	-1.49808500	1.80143500
C	2.19054800	3.98436500	-0.90325200
C	-0.07043700	-3.17607600	-2.44935400
O	-4.55230500	2.36729500	1.03230700
H	-2.30890400	1.92869200	-0.14277700
H	-1.53552800	-0.06845500	-2.89221200
H	-2.66703700	0.69345400	-4.01853100
H	-1.69617200	1.69231100	-2.92468600
H	-5.70614700	2.04941300	-1.31550400
H	-4.41844500	3.02414400	-2.02587800
H	-5.34716100	1.91390400	-3.05120600
H	-4.99327700	-1.20146300	-2.69223700
H	-3.73767400	-1.83864600	-1.62507400
H	-5.21574000	-1.13204500	-0.94138000
H	-5.92903900	1.46620600	2.46601900
H	-6.30025800	-0.27717500	2.55322300
H	-5.24855300	0.48026400	3.78315300
O	1.79224000	-0.31959200	1.72012800
O	3.82228400	1.07229700	2.37376300
O	-0.45491500	3.58006600	-1.08899700
O	0.85150700	2.09231100	0.49722700
O	1.33035900	-2.22334200	-0.36256700
O	2.59026000	-3.20172300	-2.34888400
F	4.01903300	-1.90673800	3.05171600
F	5.52810500	-1.21228300	1.64028100
F	3.88165100	-2.45268600	0.94950300
F	-0.08663400	-3.21516200	-3.77783500

F	-0.14085300	-4.41190100	-1.95811700
F	-1.13129400	-2.47534000	-2.01560500
F	2.03031300	4.90249700	0.04733600
F	2.20651400	4.57044100	-2.09927800
F	3.32679900	3.32464400	-0.70896500
H	-0.68689400	-2.37380100	1.00556000
H	-4.94739600	-1.81148300	3.48921600
H	-1.44389800	-4.13031300	2.59569900
H	-3.59500000	-3.81447500	3.81649600
N	-0.84883500	1.73483400	3.19593500

Table I. Energía total (*E*) y relativa (Δ*E*), calculada en fase gas y en diclorometano, y enrgía libre total (*G*, en au) y relativa (Δ*G*, en kcal/mol), calculada a 25 ºC y 1 atm en diclorometano, de los puntos estacionarios presentes en la regioselectividad de la reacción de expansión catalizada por Sc de la isatina **61b**. TMSDZ = Trimetilsilildiazometano.

	Fase gas		Diclorometano			
	E [a.u.]	Δ*E* [kcal mol^{-1}]	*E* [a.u.]	Δ*E* [kcal mol^{-1}]	*G* [a.u.]	Δ*G* [kcal mol^{-1}]
MC1	-4197.607704		-4197.627004		-4197.470666	
TMSDZ	-557.429615		-557.432855		-557.333082	
TS1a	-4755.034736	1.6	-4755.054491	3.4	-4754.774059	18.6
TS1b	-4755.036324	0.6	-4755.056703	2.0	-4754.773638	18.9
IN1a	-4755.046515	-5.8	-4755.069944	-6.3	-4754.786117	11.1
IN1b	-4755.042894	-3.5	-4755.068438	-5.4	-4754.781709	13.8
TS2a	-4755.034691	1.6	-4755.058163	1.1	-4754.778051	16.1
TS2b	-4755.026702	6.7	-4755.051945	5.0	-4754.768989	21.8
MC2a	-4755.128298	-57.1	-4755.146698	-54.5	-4754.869589	-41.3
MC2b	-4755.154928	-73.8	-4755.172390	-70.6	-4754.898388	-59.4

Detalles Computacionales

Estos cálculos se obtuvieron con la serie de programas GAUSSIAN 09.[204] La correlación electrónica se obtuvo parcialmente usando el funcional híbrido normalmente denotada como B3LYP[205] utilizando unas funciones de base def2-SVP[206] de calidad doble-ζ con polarización para todos los átomos. Los reactivos y productos se caracterizaron por cálculos de frecuencia,[207] y tienen matrices Hessianas positivas. Las estructuras de transición (TS) muestran únicamente un autovalor negativo en sus matrices de fuerza diagonalizadas, y se confirmó que sus autovalores asociados correspondían al movimiento a lo largo de la coordenada de reacción considerada utilizando el método IRC (Intrinsic Reaction Coordinate).[208] Los efectos del disolvente se tuvieron en cuenta mediante el modelo PCM (Polarizable Continuum Model).[209] Se llevaron a cabo cálculos de tipo "single point" (PCM-M06/def2-SVP) en las geometrías optimizadas en fase gaseosa para estimar cambios en las energías de Gibbs en presencia de CH_2Cl_2 como disolvente utilizando el funcional M06[210] con la dispersión corregida. Este nivel de cálculos se denota como PCM-M06/def2-SVP//B3LYP/def2-SVP.

---

204 Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

205 (a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1998**, *37*, 785; (b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys*. **1993**, *98*, 5648; (c) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200.

206 F. Weigend, R. Alhrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys*. **2005**, *7*, 3297.

207 J. W. McIver, A. K. Komornicki, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625.

208 C. González, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem*. **1990**, *94*, 5523.

209 (a) V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 1995; (b) J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, I. Tuñón, *J. Comp. Chem*. **1994**, *15*, 1127; (c) S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys*. **1981**, *55*, 117.

210 Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res*. **2008**, *41*, 157.

Coordenadas cartesianas (en Å) y energías libres (en u. a., con corrección de disolvente) de todos los puntos estacionarios discutidos en el texto. Todos los cálculos se han llevado a cabo en el nivel de teoría PCM-M06/def2-SVP//B3LYP/def2-SVP.

1M-Au: E= -1036.716164

C	0.333770000	-2.627840000	0.022730000
C	1.354580000	-2.787260000	-0.647250000
H	2.158160000	-3.165470000	-1.262740000
Au	1.519110000	-0.579320000	-0.124650000
P	2.217710000	1.636480000	0.082580000
C	3.067730000	2.253380000	-1.416270000
H	2.394110000	2.183170000	-2.282860000
H	3.368510000	3.303170000	-1.273520000
H	3.962010000	1.644740000	-1.614850000
C	3.382410000	1.902770000	1.468480000
H	3.671920000	2.964070000	1.521240000
H	2.907040000	1.608640000	2.415720000
H	4.282690000	1.288080000	1.322180000
C	0.817190000	2.778490000	0.374930000
H	0.305550000	2.503950000	1.308990000
H	1.183380000	3.814360000	0.451310000
H	0.098910000	2.705150000	-0.454640000
C	-0.920430000	-2.590410000	0.797620000
H	-0.656390000	-2.687560000	1.867550000
H	-1.492350000	-3.503440000	0.526540000
N	-1.640550000	-1.350610000	0.589250000
C	-2.885190000	-1.430050000	0.305580000
H	-3.379760000	-2.415940000	0.192540000
C	-3.762050000	-0.270450000	0.111000000
C	-3.305860000	1.048300000	0.303490000
C	-5.098330000	-0.486230000	-0.271400000
C	-4.169400000	2.122910000	0.110520000
C	-5.961970000	0.593100000	-0.467020000
C	-5.498340000	1.897700000	-0.276820000
H	-2.271490000	1.205710000	0.614620000

H	-5.461240000	-1.507640000	-0.417130000
H	-3.815950000	3.145130000	0.266470000
H	-6.997770000	0.416670000	-0.765280000
H	-6.173620000	2.743800000	-0.425500000

TS1: E= -1565.340600

C	-2.097177000	0.552107000	-0.110541000
C	-1.309324000	-0.404333000	0.091547000
H	-1.570459000	-1.467958000	0.145185000
Au	0.798256000	-0.234952000	0.341696000
N	-0.706875000	2.896288000	0.096971000
H	0.028773000	2.613210000	-0.553205000
H	-1.077802000	3.775873000	-0.268313000
C	-0.139803000	3.108862000	1.434967000
H	0.070730000	2.121910000	1.885333000
H	-0.910726000	3.571235000	2.073340000
C	1.082715000	3.922652000	1.470516000
C	2.092397000	4.594075000	1.467058000
H	2.969648000	5.215907000	1.476171000
P	3.120136000	-0.152609000	0.635792000
C	3.893926000	-1.811866000	0.691692000
H	3.698873000	-2.346000000	-0.249857000
H	4.981505000	-1.720133000	0.838465000
H	3.464271000	-2.394193000	1.519975000
C	3.614848000	0.681874000	2.189287000
H	4.712589000	0.702089000	2.276524000
H	3.229811000	1.713030000	2.192705000
H	3.193530000	0.143574000	3.051028000
C	3.985695000	0.753601000	-0.700688000
H	3.626450000	1.792772000	-0.731280000
H	5.072195000	0.751862000	-0.520536000
H	3.778189000	0.278079000	-1.670450000
C	-3.229019000	1.440019000	-0.406719000
H	-2.980146000	2.064850000	-1.280893000
H	-3.420797000	2.113703000	0.451605000

N	-4.323870000	0.544645000	-0.734415000
C	-5.357006000	0.576437000	0.022629000
H	-5.411616000	1.263844000	0.892091000
C	-6.542115000	-0.255105000	-0.196795000
C	-7.634586000	-0.138494000	0.682660000
C	-6.611169000	-1.165868000	-1.270572000
C	-8.775631000	-0.920208000	0.497558000
C	-7.751082000	-1.943207000	-1.452328000
C	-8.834078000	-1.822209000	-0.569332000
H	-7.586765000	0.569456000	1.515156000
H	-5.760100000	-1.241934000	-1.949853000
H	-9.620545000	-0.825996000	1.183398000
H	-7.804135000	-2.647504000	-2.285920000
H	-9.727659000	-2.433754000	-0.716932000

TS1: E= -1208.384094

C	-0.373225000	0.050023000	0.721261000
C	0.024378000	-0.187590000	1.972923000
C	2.351538000	0.364087000	1.101968000
C	3.500559000	1.826892000	-0.178062000
C	4.157001000	2.955049000	-0.689302000
C	4.783039000	2.831541000	-1.927850000
C	4.763963000	1.618041000	-2.646856000
C	4.109625000	0.500069000	-2.142133000
C	3.463773000	0.604319000	-0.898078000
H	4.197459000	3.899764000	-0.144749000
H	5.307768000	3.693534000	-2.345930000
H	5.275824000	1.558053000	-3.609636000
H	4.100806000	-0.444181000	-2.691102000
C	-0.854576000	-0.506616000	3.151793000
H	-1.911343000	-0.562117000	2.860185000
H	-0.562669000	-1.474550000	3.592892000
H	-0.760632000	0.238531000	3.957944000
C	1.555346000	-0.209687000	2.247934000
H	1.843879000	-1.273470000	2.323992000

C	2.705973000	-0.309137000	-0.084140000
N	2.810590000	1.654847000	1.025248000
C	2.602040000	2.720215000	1.998184000
H	1.532504000	2.833884000	2.232033000
H	3.163750000	2.529266000	2.922589000
H	2.943473000	3.666358000	1.563627000
C	0.293932000	0.268931000	-0.483885000
H	0.391270000	-0.542167000	-1.213612000
H	0.443241000	1.282603000	-0.878561000
O	1.874703000	0.349851000	3.503020000
H	1.323413000	1.124827000	3.668157000
Au	-2.367307000	0.143355000	-0.044214000
P	-4.629852000	0.212577000	-0.728604000
C	-5.005555000	1.580230000	-1.890889000
H	-4.391258000	1.476567000	-2.797413000
H	-6.070443000	1.564157000	-2.171435000
H	-4.770390000	2.544828000	-1.417519000
C	-5.795581000	0.435226000	0.669470000
H	-6.833885000	0.462382000	0.303526000
H	-5.685868000	-0.396207000	1.381292000
H	-5.572463000	1.376268000	1.193480000
C	-5.184447000	-1.313106000	-1.580195000
H	-5.058096000	-2.178017000	-0.912485000
H	-6.244056000	-1.228651000	-1.868200000
H	-4.575999000	-1.476955000	-2.481731000
I	2.662647000	-2.395133000	-0.383002000

INT1: E= -1208.435227

C	0.797303000	-0.493321000	-1.085759000
C	-0.376592000	-1.119698000	-0.982976000
H	-0.368384000	-2.132569000	-1.410432000
Au	-2.170112000	-0.511434000	-0.159322000
N	0.974032000	0.873707000	-0.517989000
H	0.380264000	0.975411000	0.313542000
H	1.990563000	0.878426000	-0.242082000

C	0.705342000	2.014204000	-1.467482000
H	-0.334929000	1.905063000	-1.810398000
H	1.365651000	1.874445000	-2.336819000
C	0.935762000	3.301154000	-0.826729000
C	1.127583000	4.366227000	-0.285583000
H	1.299627000	5.318499000	0.185253000
P	-4.286689000	0.049395000	0.766955000
C	-5.215205000	-1.411746000	1.379109000
H	-4.630697000	-1.921335000	2.159349000
H	-6.188769000	-1.108619000	1.794850000
H	-5.379305000	-2.118890000	0.552534000
C	-5.433413000	0.861722000	-0.415559000
H	-6.400873000	1.077502000	0.064225000
H	-4.991241000	1.802112000	-0.776349000
H	-5.598321000	0.202550000	-1.280726000
C	-4.225475000	1.189400000	2.206467000
H	-3.759741000	2.140534000	1.908678000
H	-5.238909000	1.389164000	2.588455000
H	-3.620267000	0.740840000	3.008172000
C	2.116472000	-0.963136000	-1.675892000
H	2.222720000	-0.585407000	-2.713197000
H	2.116376000	-2.065334000	-1.740391000
N	3.205030000	-0.416443000	-0.880328000
C	4.262942000	-1.106714000	-0.679665000
H	4.348161000	-2.129306000	-1.094955000
C	5.426871000	-0.648268000	0.084779000
C	5.524793000	0.662082000	0.593714000
C	6.481652000	-1.552109000	0.311178000
C	6.648022000	1.050444000	1.318298000
C	7.606070000	-1.161405000	1.039826000
C	7.689584000	0.139307000	1.544594000
H	4.717135000	1.371663000	0.404307000
H	6.416286000	-2.568959000	-0.086212000
H	6.721258000	2.068662000	1.707596000
H	8.418672000	-1.870553000	1.212367000
H	8.570225000	0.448785000	2.112674000

INT2: E= -612.102573

C	2.354940000	-1.396069000	0.031518000
C	3.088694000	-2.265481000	-0.696236000
H	2.782699000	-3.309807000	-0.768840000
N	2.659850000	-0.067163000	0.249761000
H	4.010835000	-1.980464000	-1.204616000
H	1.847938000	0.506667000	0.461824000
C	3.720886000	0.579168000	-0.493393000
H	3.590373000	0.458993000	-1.591679000
H	4.684401000	0.090176000	-0.255045000
C	3.820703000	2.005155000	-0.177416000
C	3.896076000	3.187699000	0.071187000
H	3.967954000	4.235609000	0.293991000
C	1.101493000	-1.839188000	0.769181000
H	1.345534000	-1.890313000	1.847902000
H	0.817931000	-2.856831000	0.440989000
N	0.030824000	-0.874065000	0.619020000
C	-1.121397000	-1.275904000	0.259982000
H	-1.316262000	-2.349619000	0.054757000
C	-2.283477000	-0.384272000	0.086773000
C	-2.199222000	0.995856000	0.349694000
C	-3.505645000	-0.921842000	-0.350863000
C	-3.312992000	1.814075000	0.174074000
C	-4.621973000	-0.100665000	-0.527201000
C	-4.527201000	1.268868000	-0.265347000
H	-1.247511000	1.405038000	0.693682000
H	-3.578345000	-1.994054000	-0.555949000
H	-3.239478000	2.884920000	0.380749000
H	-5.567022000	-0.530017000	-0.869134000
H	-5.399068000	1.913901000	-0.401808000

INT3: E= -1208.452928

C	-4.359710000	0.911862000	0.156284000

H	-5.037381000	1.523213000	0.786766000
N	-3.378292000	1.445979000	-0.457733000
C	-0.432768000	0.549021000	-0.676939000
C	-0.477084000	-0.487212000	-0.004448000
H	-0.876312000	-1.339770000	0.529303000
C	-4.686394000	-0.523269000	0.098872000
C	-5.691464000	-1.030544000	0.940534000
C	-4.026202000	-1.401142000	-0.782848000
C	-6.021457000	-2.387681000	0.916324000
C	-4.359510000	-2.754003000	-0.809722000
C	-5.355541000	-3.251337000	0.042408000
H	-6.217386000	-0.354019000	1.620289000
H	-3.268088000	-0.996582000	-1.456048000
H	-6.803602000	-2.770754000	1.575880000
H	-5.618414000	-4.311718000	0.015658000
C	-3.181812000	2.881390000	-0.322366000
H	-3.955906000	3.354671000	0.308740000
H	-3.258044000	3.333220000	-1.329560000
C	-0.572341000	1.834678000	-1.411474000
H	0.279789000	1.966193000	-2.096728000
N	-0.705804000	3.004188000	-0.577796000
H	0.168669000	3.307327000	-0.159376000
C	-1.820460000	3.229870000	0.252010000
C	-1.696150000	3.813618000	1.456614000
H	-2.576361000	4.086000000	2.039483000
H	-3.853592000	-3.427763000	-1.506119000
H	-0.718912000	4.079111000	1.870745000
H	-1.467941000	1.698915000	-2.037635000
Au	1.740846000	-0.297486000	-0.037689000
P	4.052440000	-0.558127000	0.206279000
C	4.961066000	-0.468207000	-1.380602000
H	4.591470000	-1.244847000	-2.066107000
H	4.803702000	0.515770000	-1.846138000
H	6.038468000	-0.618390000	-1.208702000
C	4.817204000	0.697266000	1.297111000
H	4.660396000	1.702424000	0.879089000

H	4.355066000	0.655044000	2.294317000
H	5.898364000	0.509142000	1.390044000
C	4.477048000	-2.181467000	0.938498000
H	5.569508000	-2.273755000	1.042315000
H	4.010384000	-2.276855000	1.929914000
H	4.104860000	-2.991507000	0.294288000

TS2: E= -1208.444141

C	-4.395182000	0.350910000	-0.377735000
H	-5.401880000	0.719086000	-0.660559000
N	-3.410851000	1.159452000	-0.303766000
C	-0.756107000	0.968127000	-0.446863000
C	-0.414289000	-0.204093000	-0.172243000
H	-0.867540000	-1.173776000	0.023320000
C	-4.311355000	-1.092160000	-0.094120000
C	-5.203919000	-1.975608000	-0.725790000
C	-3.388156000	-1.601661000	0.838908000
C	-5.142175000	-3.347026000	-0.469331000
C	-3.339818000	-2.970166000	1.106483000
C	-4.208594000	-3.846685000	0.443762000
H	-5.944980000	-1.586159000	-1.429425000
H	-2.750746000	-0.901934000	1.382822000
H	-5.832204000	-4.026787000	-0.974465000
H	-4.171594000	-4.917836000	0.656344000
C	-3.660251000	2.581915000	-0.518069000
H	-4.712288000	2.856306000	-0.335297000
H	-3.453160000	2.828015000	-1.576903000
C	-0.832484000	2.389122000	-0.845598000
H	0.201520000	2.695648000	-1.085030000
N	-1.394780000	3.315790000	0.093514000
H	-0.769049000	3.648975000	0.817491000
C	-2.762851000	3.399356000	0.382023000
C	-3.251803000	4.147955000	1.385267000
H	-4.325318000	4.195759000	1.567385000
H	-2.638537000	-3.357584000	1.850150000

H	-2.601782000	4.738145000	2.036798000
H	-1.362560000	2.427569000	-1.810786000
Au	1.738167000	-0.164445000	-0.085248000
P	4.059015000	-0.401145000	0.074815000
C	4.915949000	-0.305413000	-1.541265000
H	4.532538000	-1.088128000	-2.212137000
H	4.729526000	0.674658000	-2.004248000
H	6.000426000	-0.441939000	-1.406416000
C	4.855717000	0.864160000	1.133482000
H	4.671736000	1.866665000	0.720248000
H	4.432873000	0.819484000	2.147857000
H	5.941642000	0.687947000	1.185320000
C	4.538894000	-2.015598000	0.794848000
H	5.635558000	-2.094000000	0.857734000
H	4.110578000	-2.114334000	1.803113000
H	4.152791000	-2.832943000	0.168230000

INT4: E= -1208.480157

C	-3.565933000	0.068419000	-0.683512000
H	-4.491734000	0.372240000	-1.183682000
N	-2.687718000	1.032741000	-0.599168000
C	-1.309387000	0.980265000	-0.137894000
C	-0.435125000	0.084569000	-0.625525000
H	-0.850724000	-0.643184000	-1.336042000
C	-3.575613000	-1.301884000	-0.210921000
C	-4.679813000	-2.075470000	-0.647423000
C	-2.656439000	-1.882576000	0.696068000
C	-4.849799000	-3.388210000	-0.216676000
C	-2.848750000	-3.184629000	1.142382000
C	-3.934482000	-3.944449000	0.681694000
H	-5.410763000	-1.634388000	-1.330335000
H	-1.799720000	-1.314170000	1.052655000
H	-5.700607000	-3.973353000	-0.571473000
H	-4.066367000	-4.971984000	1.029150000
C	-3.088173000	2.418873000	-0.954105000
H	-4.062075000	2.411511000	-1.457293000
H	-2.329692000	2.799234000	-1.657783000
C	-0.975269000	2.158296000	0.774058000
H	-0.431950000	1.772142000	1.649225000
N	-2.177993000	2.831638000	1.232442000
H	-2.075342000	3.410264000	2.058716000
C	-3.131373000	3.248630000	0.313519000
C	-4.036990000	4.226168000	0.489609000
H	-4.807799000	4.416714000	-0.257688000
H	-2.142316000	-3.620353000	1.852222000
H	-4.031850000	4.854863000	1.383035000
H	-0.275206000	2.838559000	0.245518000

Au	1.585289000	-0.056564000	-0.237676000
P	3.917922000	-0.277494000	0.138397000
C	4.917093000	1.139280000	-0.469451000
H	4.760523000	1.264336000	-1.551113000
H	4.596484000	2.062592000	0.035311000
H	5.988597000	0.974639000	-0.275409000
C	4.390311000	-0.444417000	1.905914000
H	4.058929000	0.444211000	2.463305000
H	3.897997000	-1.328099000	2.338180000
H	5.481357000	-0.550849000	2.010968000
C	4.665233000	-1.745714000	-0.674070000
H	5.746460000	-1.797229000	-0.471490000
H	4.183404000	-2.661114000	-0.299859000
H	4.502791000	-1.689151000	-1.760612000

INT5: E= -939.819795

H	3.861920000	-1.246692000	-1.231810000
N	3.498153000	-1.275954000	-0.267730000
C	2.196739000	-0.505842000	-0.198973000
C	1.038421000	-1.163818000	-0.150512000
H	1.105101000	-2.263419000	-0.165581000
C	4.545544000	-0.695050000	0.649793000
H	5.417981000	-1.361048000	0.673723000
H	4.087400000	-0.670800000	1.650943000
C	2.472341000	0.987567000	-0.149850000
H	1.786417000	1.495628000	-0.842055000
N	3.844358000	1.267980000	-0.560582000
H	4.014644000	2.214559000	-0.883999000
C	4.902104000	0.681618000	0.135106000
C	6.131360000	1.198045000	0.295330000
H	6.930843000	0.612251000	0.750510000
H	6.369906000	2.213036000	-0.029946000
H	2.242940000	1.373124000	0.865085000
Au	-0.867885000	-0.373026000	-0.040143000
P	-3.084199000	0.452524000	0.085432000
C	-3.446694000	1.400050000	1.616560000
H	-3.274395000	0.761278000	2.495452000
H	-2.774974000	2.268694000	1.682840000
H	-4.491071000	1.749446000	1.622311000
C	-3.541793000	1.590791000	-1.281231000
H	-2.870757000	2.462406000	-1.277136000
H	-3.432204000	1.073236000	-2.245723000
H	-4.582058000	1.935056000	-1.171443000
C	-4.365217000	-0.861662000	0.041308000
H	-5.374241000	-0.425071000	0.103143000
H	-4.275373000	-1.434804000	-0.893319000
H	-4.216717000	-1.550855000	0.885692000
H	3.306121000	-2.259201000	-0.045848000

INT6: E= -343.490376

N	0.665073000	1.162069000	-0.169188000
C	1.462095000	0.040657000	-0.037205000
C	2.793429000	0.004714000	-0.250657000
H	3.358733000	0.906676000	-0.499951000
C	-0.673802000	1.184742000	0.389971000
H	-1.194157000	2.089285000	0.047280000
H	-0.660515000	1.226121000	1.502088000

C	0.673617000	-1.184480000	0.390568000
H	1.194200000	-2.089237000	0.048858000
N	-0.664801000	-1.161926000	-0.169786000
H	-1.133422000	-2.051221000	-0.290595000
C	-1.462011000	-0.040671000	-0.037562000
C	-2.793465000	-0.005128000	-0.250328000
H	-3.341149000	0.935712000	-0.188527000
H	-3.358585000	-0.907353000	-0.499096000
H	0.659278000	-1.225095000	1.502696000
H	3.340878000	-0.936248000	-0.188574000
H	1.133656000	2.051359000	-0.290077000

INT7: E= -343.500740

N	-0.758910000	-1.202076000	-0.121913000
C	-1.388408000	0.068805000	0.003547000
C	0.656963000	-1.196180000	0.004182000
H	1.136886000	-2.176416000	0.014179000
C	-0.657021000	1.196198000	0.003700000
H	-1.136822000	2.176493000	0.014404000
N	0.758933000	1.202000000	-0.121601000
H	1.210143000	1.925209000	0.436746000
C	1.388414000	-0.068874000	0.003773000
H	-1.210079000	-1.925194000	0.436602000
C	-2.884594000	0.040749000	0.036187000
H	-3.288244000	-0.447852000	-0.868795000
H	-3.253355000	-0.541365000	0.902161000
H	-3.305970000	1.053270000	0.106180000
C	2.884600000	-0.040672000	0.036015000
H	3.253487000	0.541878000	0.901638000
H	3.306069000	-1.053123000	0.106407000
H	3.287994000	0.447481000	-0.869343000

TS3: E= -1284.838512

C	2.727092000	-2.123387000	-1.010639000
C	3.325168000	-0.866948000	-0.935417000
N	3.946809000	-0.490780000	0.275872000
C	3.699805000	-1.209596000	1.444404000
C	2.986867000	-2.353581000	1.380786000
N	2.488678000	-2.791710000	0.126914000

H	3.736254000	-0.419903000	-1.841039000
H	2.799294000	-2.998402000	2.235326000
C	4.299770000	-0.670491000	2.702893000
H	3.918190000	0.344924000	2.908556000
H	4.066980000	-1.309731000	3.564190000
H	5.395991000	-0.594292000	2.607123000
C	2.219444000	-2.700831000	-2.292361000
H	2.544438000	-2.107102000	-3.155553000
H	2.583990000	-3.732213000	-2.424291000
H	1.116612000	-2.727516000	-2.276731000
H	4.193220000	0.488912000	0.376578000
H	1.928048000	-3.635731000	0.095092000
C	1.292004000	0.133597000	-1.116439000
H	1.254643000	0.005201000	-2.214990000
C	1.791153000	1.441538000	-0.674264000
C	1.743054000	1.818867000	0.683605000
C	2.359531000	2.335366000	-1.607174000
C	2.227386000	3.065545000	1.088993000
C	2.846970000	3.574971000	-1.198094000
C	2.780448000	3.945706000	0.152607000
H	1.304111000	1.128745000	1.407541000
H	2.400636000	2.057096000	-2.664811000
H	2.173236000	3.354333000	2.141864000
H	3.272757000	4.262507000	-1.932870000
H	3.158108000	4.920060000	0.471510000
O	0.480781000	-0.577839000	-0.390772000
Au	-1.542972000	-0.223626000	-0.080307000
P	-3.765622000	0.110330000	0.292007000
C	-4.414265000	1.608067000	-0.540652000
H	-5.488265000	1.728964000	-0.329116000
H	-3.871340000	2.495264000	-0.183145000
H	-4.265261000	1.522234000	-1.626942000
C	-4.189618000	0.324928000	2.061895000
H	-3.645694000	1.189561000	2.469584000
H	-5.272393000	0.487999000	2.179628000
H	-3.894006000	-0.571487000	2.626411000

C	-4.828446000	-1.263186000	-0.293199000
H	-4.547351000	-2.194393000	0.220076000
H	-5.888070000	-1.042219000	-0.089998000
H	-4.687866000	-1.404510000	-1.374829000

INT8: E= -1284.859377

C	2.881652000	-1.690003000	-1.050614000
C	2.720101000	-0.389238000	-0.289216000
N	2.147393000	-0.693015000	1.020648000
C	2.459887000	-1.809433000	1.723501000
C	3.009290000	-2.867954000	1.053445000
N	3.076229000	-2.771313000	-0.345769000
H	3.741347000	0.045151000	-0.185180000
H	3.289731000	-3.816407000	1.500561000
C	2.139583000	-1.846700000	3.186480000
H	1.067778000	-1.643308000	3.347218000
H	2.374128000	-2.826316000	3.621575000
H	2.708314000	-1.074267000	3.729194000
C	2.900035000	-1.741700000	-2.533774000
H	3.674279000	-1.060192000	-2.926383000
H	3.090937000	-2.755833000	-2.913103000
H	1.928297000	-1.372522000	-2.900853000
H	1.646595000	0.063236000	1.477723000
H	3.240653000	-3.639703000	-0.856354000
C	1.829877000	0.621764000	-1.079733000
H	2.435583000	0.864222000	-1.982159000
C	1.669229000	1.962019000	-0.343782000
C	0.607204000	2.801048000	-0.722322000
C	2.568633000	2.430972000	0.629748000
C	0.441425000	4.059262000	-0.139115000
C	2.400433000	3.689441000	1.219462000
C	1.334796000	4.507296000	0.839094000
H	-0.081029000	2.463465000	-1.499233000
H	3.426648000	1.828733000	0.940426000
H	-0.385663000	4.698771000	-0.458006000

H	3.111826000	4.031082000	1.975480000
H	1.206284000	5.491608000	1.295493000
O	0.662725000	0.025035000	-1.498558000
Au	-1.103097000	-0.186175000	-0.484961000
P	-3.175092000	-0.444407000	0.430469000
C	-4.180401000	1.089749000	0.397162000
H	-5.171121000	0.915147000	0.845312000
H	-3.662467000	1.882842000	0.956323000
H	-4.305553000	1.424316000	-0.643132000
C	-3.183680000	-0.959448000	2.192176000
H	-2.650384000	-0.211737000	2.797509000
H	-4.216272000	-1.053354000	2.563427000
H	-2.672130000	-1.927451000	2.297632000
C	-4.207351000	-1.697078000	-0.424118000
H	-3.711148000	-2.677653000	-0.380297000
H	-5.200353000	-1.769988000	0.046455000
H	-4.326658000	-1.415876000	-1.480777000

INT9: E= -1284.857085

C	3.463400000	-1.556483000	-0.527749000
C	3.012193000	-0.303951000	0.246964000
N	2.285574000	-0.734713000	1.429962000
C	1.562194000	-1.905147000	1.445730000
C	1.724484000	-2.787093000	0.413146000
N	2.773914000	-2.643103000	-0.485024000
H	3.903081000	0.268227000	0.552706000
H	1.149321000	-3.712547000	0.359496000
C	0.698531000	-2.155129000	2.644643000
H	-0.037537000	-1.345981000	2.790511000
H	0.166484000	-3.111188000	2.550096000
H	1.311434000	-2.205107000	3.562190000
C	4.742634000	-1.486361000	-1.311287000
H	5.603945000	-1.384448000	-0.626705000
H	4.870644000	-2.407557000	-1.894297000
H	4.778317000	-0.618033000	-1.991579000

H	2.422285000	-0.236651000	2.301005000
C	2.208354000	0.621724000	-0.704594000
H	2.867842000	0.850620000	-1.561358000
C	1.681524000	1.931239000	-0.153920000
C	0.768923000	2.674124000	-0.927231000
C	2.125434000	2.475176000	1.061391000
C	0.295294000	3.911077000	-0.483322000
C	1.655478000	3.716254000	1.502601000
C	0.734715000	4.434498000	0.736601000
H	0.447464000	2.293328000	-1.899629000
H	2.861314000	1.952647000	1.674404000
H	-0.404183000	4.477331000	-1.103151000
H	2.017987000	4.124718000	2.448822000
H	0.373259000	5.406235000	1.081055000
O	1.085678000	-0.123497000	-1.278661000
Au	-0.949158000	-0.235582000	-0.492447000
P	-3.126408000	-0.386420000	0.154786000
C	-3.472686000	0.508587000	1.713062000
H	-4.539329000	0.417399000	1.971814000
H	-2.865425000	0.087898000	2.527776000
H	-3.215766000	1.571451000	1.596061000
C	-3.669379000	-2.111028000	0.432588000
H	-3.054004000	-2.574074000	1.217454000
H	-4.726734000	-2.129865000	0.740114000
H	-3.550190000	-2.690932000	-0.494261000
C	-4.279058000	0.306354000	-1.085819000
H	-4.168885000	-0.233121000	-2.037845000
H	-5.317478000	0.210041000	-0.731598000
H	-4.049503000	1.368481000	-1.254731000
H	1.421188000	-0.981996000	-1.598918000

INT10: E= -688.508967

C	2.262806000	-1.128232000	-0.206148000
C	0.829763000	-0.685478000	-0.528758000
N	0.875100000	0.709750000	-0.929851000

C	1.793426000	1.577279000	-0.387297000
C	2.911784000	1.064254000	0.200932000
N	3.169712000	-0.301267000	0.181477000
H	0.447162000	-1.289308000	-1.371800000
H	3.683903000	1.711970000	0.618432000
C	1.525655000	3.041900000	-0.551247000
H	0.593434000	3.333791000	-0.037059000
H	2.350563000	3.640580000	-0.142592000
H	1.406292000	3.302422000	-1.617823000
C	2.584366000	-2.590603000	-0.345151000
H	2.469442000	-2.917551000	-1.394735000
H	3.620398000	-2.769821000	-0.028652000
H	1.910898000	-3.226350000	0.256242000
H	0.024606000	1.100029000	-1.318198000
C	-0.134736000	-0.957339000	0.679896000
H	-0.147424000	-2.057670000	0.828852000
C	-1.549080000	-0.516150000	0.358157000
C	-2.052326000	0.700908000	0.840936000
C	-2.361342000	-1.300243000	-0.476973000
C	-3.337551000	1.126496000	0.488199000
C	-3.643402000	-0.874193000	-0.831693000
C	-4.135672000	0.343980000	-0.350761000
H	-1.430374000	1.294411000	1.512399000
H	-1.990750000	-2.261184000	-0.847652000
H	-3.719616000	2.074271000	0.877273000
H	-4.264093000	-1.499315000	-1.479031000
H	-5.140706000	0.676457000	-0.622959000
O	0.305773000	-0.297272000	1.843525000
H	1.264252000	-0.409416000	1.917170000

INT11: E= -612.198029

C	-2.122053000	-1.341155000	0.091299000
C	-0.874923000	-0.553906000	0.043453000
N	-1.095900000	0.819716000	-0.086114000
C	-2.341428000	1.395471000	-0.148252000

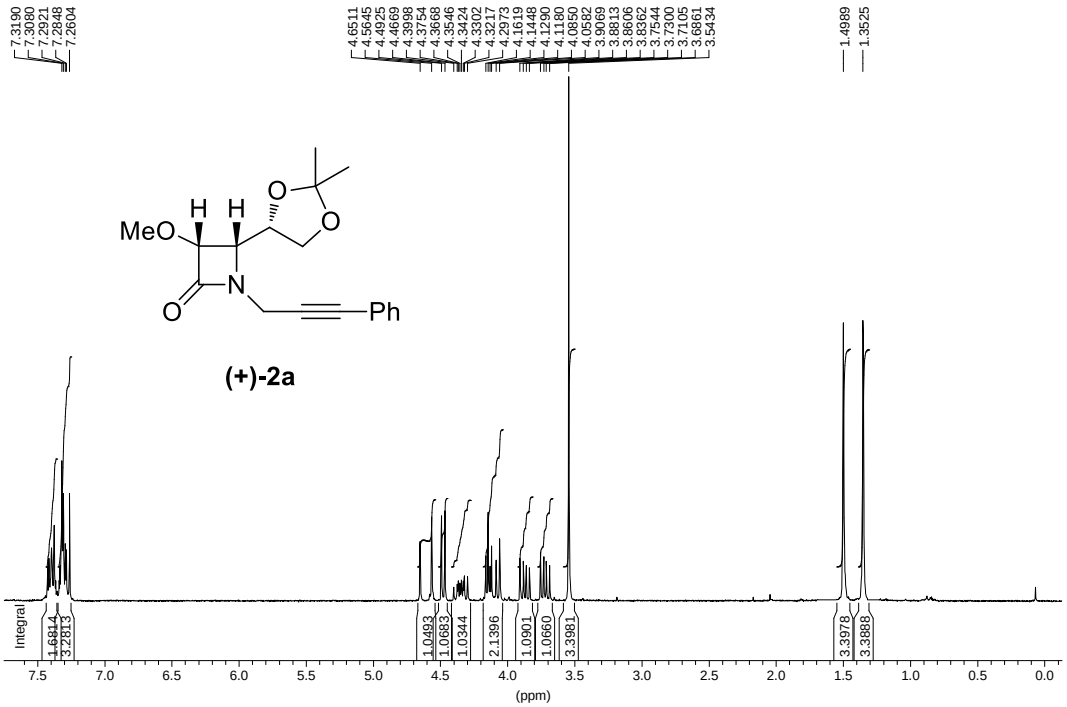
C	-3.427001000	0.572968000	-0.066230000
N	-3.298718000	-0.792393000	0.044872000
H	-4.440598000	0.979115000	-0.086338000
C	-2.401600000	2.885158000	-0.292270000
H	-1.891862000	3.217956000	-1.213370000
H	-3.443987000	3.227375000	-0.336316000
H	-1.908490000	3.388954000	0.557085000
C	-2.042488000	-2.838224000	0.202995000
H	-1.491430000	-3.144557000	1.107978000
H	-3.060851000	-3.244122000	0.243588000
H	-1.512917000	-3.278487000	-0.659091000
H	-0.283337000	1.405645000	-0.244636000
C	0.377159000	-1.116610000	0.084424000
H	0.408215000	-2.205604000	0.065224000
C	1.683208000	-0.462898000	0.066786000
C	2.797147000	-1.184714000	-0.429782000
C	1.938601000	0.844869000	0.549293000
C	4.071831000	-0.626844000	-0.476210000
C	3.219112000	1.402968000	0.502116000
C	4.293516000	0.678694000	-0.019187000
H	2.640919000	-2.204245000	-0.793371000
H	1.144884000	1.416553000	1.035802000
H	4.903652000	-1.214828000	-0.873856000
H	3.378674000	2.411787000	0.893227000
H	5.292955000	1.118535000	-0.057838000

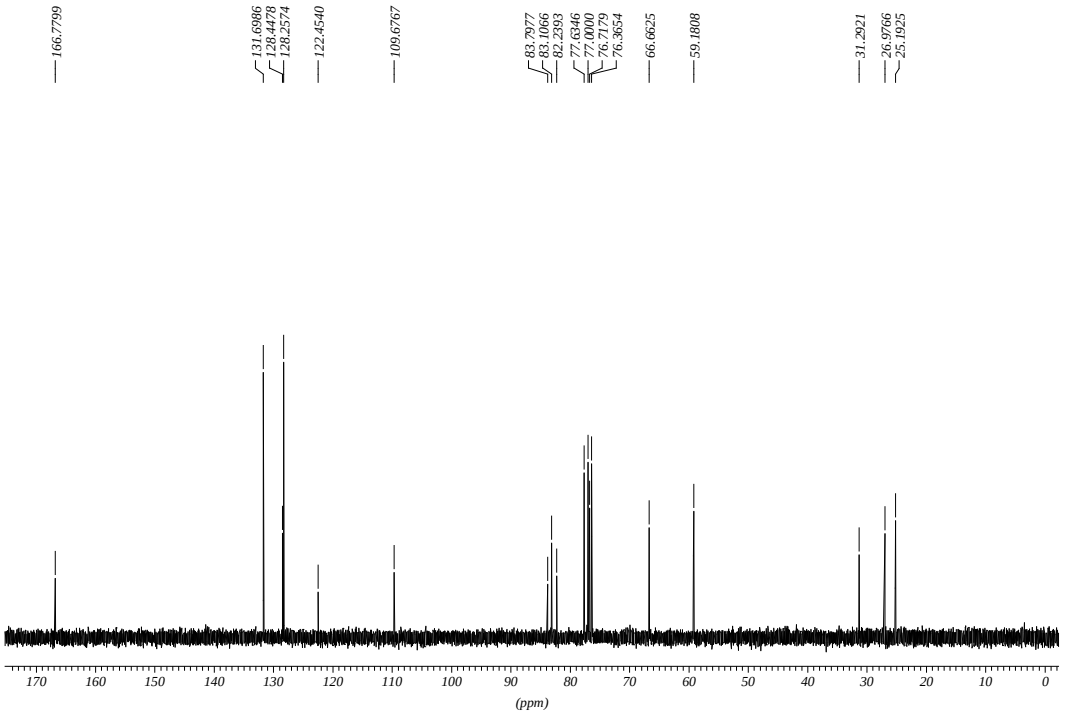
81-Ph: E= -612.218751

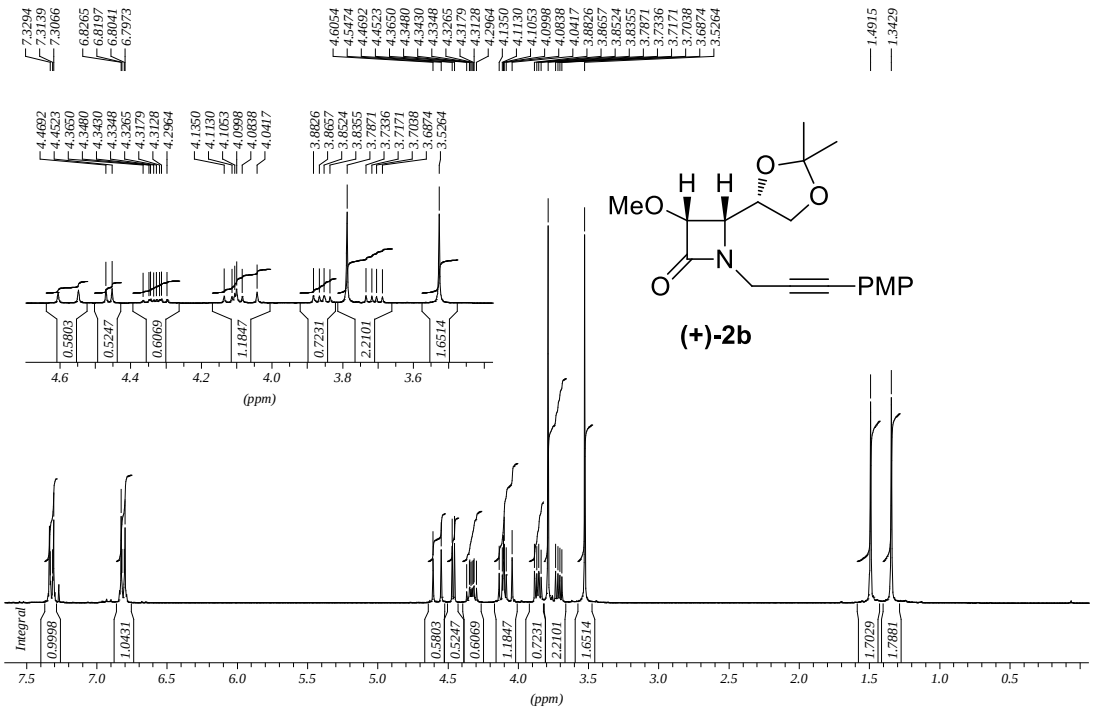
C	-2.288397000	-1.088234000	0.000033000
C	-0.979307000	-0.533832000	-0.000354000
N	-0.797349000	0.783879000	-0.000424000
C	-1.868843000	1.592828000	-0.000014000
C	-3.152766000	1.036236000	0.000687000
N	-3.353832000	-0.284388000	0.000642000
H	-4.040107000	1.679484000	0.001299000
C	-1.630046000	3.077843000	-0.000209000

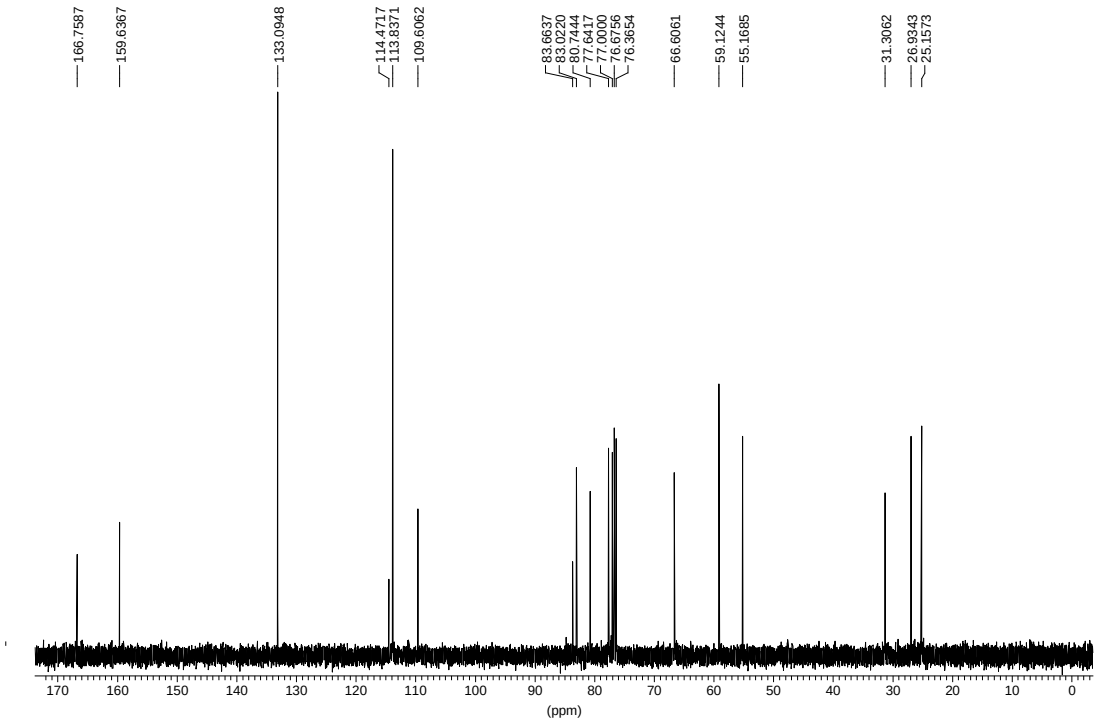
H	-1.043443000	3.372838000	-0.885360000
H	-2.573685000	3.641418000	-0.000711000
H	-1.044244000	3.373284000	0.885342000
C	-2.524381000	-2.574468000	-0.000252000
H	-2.075602000	-3.056802000	0.884070000
H	-3.604057000	-2.773422000	0.000140000
H	-2.076407000	-3.056211000	-0.885311000
C	0.237335000	-1.447781000	-0.000648000
H	0.165403000	-2.115440000	0.875523000
H	0.165509000	-2.114707000	-0.877390000
C	1.578285000	-0.750758000	-0.000285000
C	2.216270000	-0.418465000	-1.205640000
C	2.215991000	-0.419305000	1.205504000
C	3.456327000	0.227852000	-1.208102000
C	3.456011000	0.226995000	1.208731000
C	4.081012000	0.553333000	0.000489000
H	1.736449000	-0.671451000	-2.155621000
H	1.735889000	-0.673010000	2.155149000
H	3.938046000	0.475132000	-2.157912000
H	3.937546000	0.473621000	2.158803000
H	5.052018000	1.055367000	0.000814000

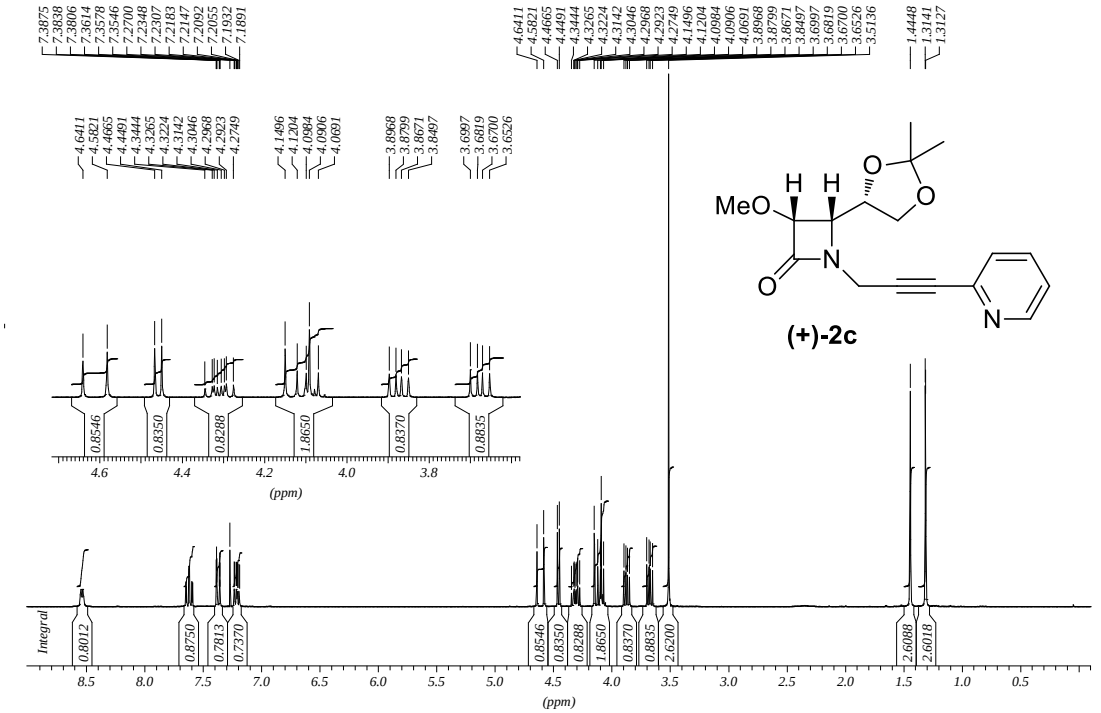
ANEXO 4. COLECCIÓN DE ESPECTROS

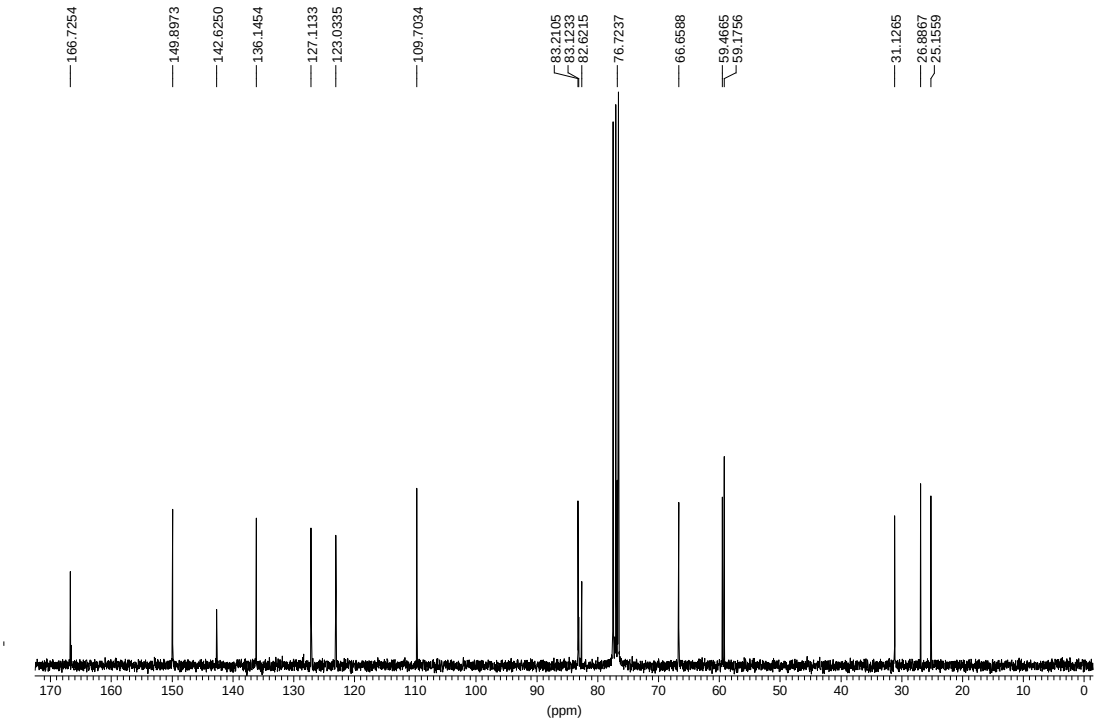

7.3190
7.3080
7.2921
7.2848
7.2604
4.6511
4.5645
4.4925
4.4669
4.3998
4.3754
4.3668
4.3546
4.3424
4.3302
4.3217
4.2973
4.1619
4.1448
4.1290
4.1180
4.0850
4.0582
3.9069
3.8813
3.8606
3.8362
3.7544
3.7300
3.7105
3.6861
3.5434
1.4989
1.3525
MeO
H
H
O
O
N
O
Ph
(+)-2a
Integral
1.6814
3.2813
1.0493
1.0683
1.0344
2.1396
1.0901
1.0660
3.3981
3.3979
3.3888
(ppm)

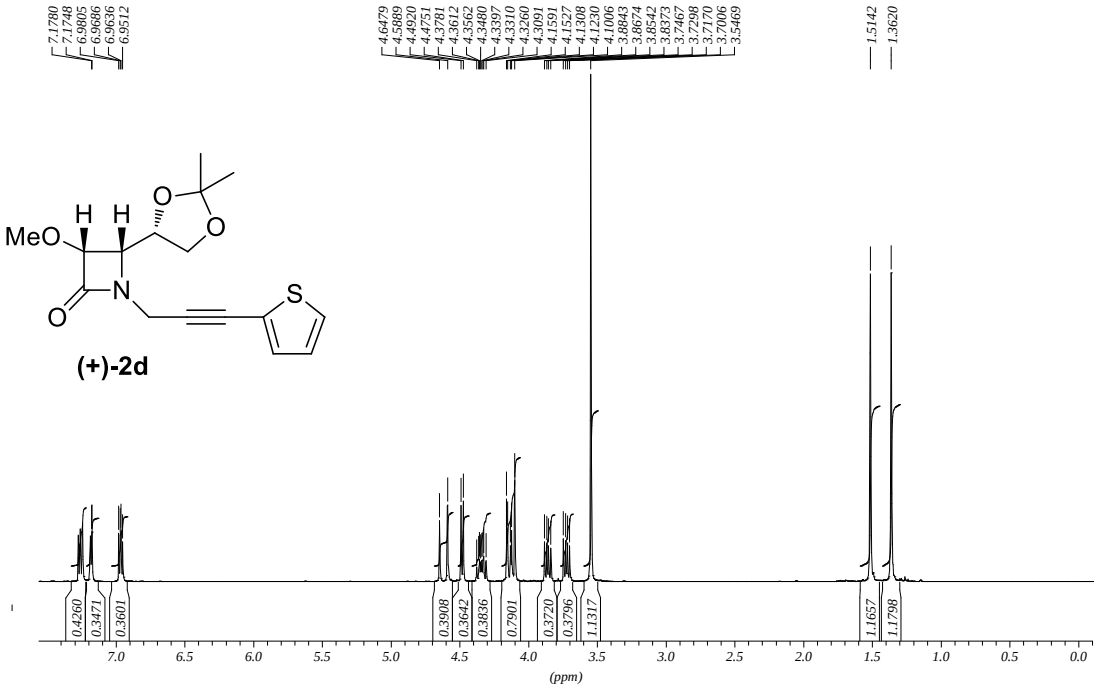

166.7799
131.6986
128.4478
128.2574
122.4540
109.6767
83.7977
83.1066
82.2393
77.6346
77.0000
76.7179
76.3654
66.6625
59.1808
31.2921
26.9766
25.1925
(ppm)

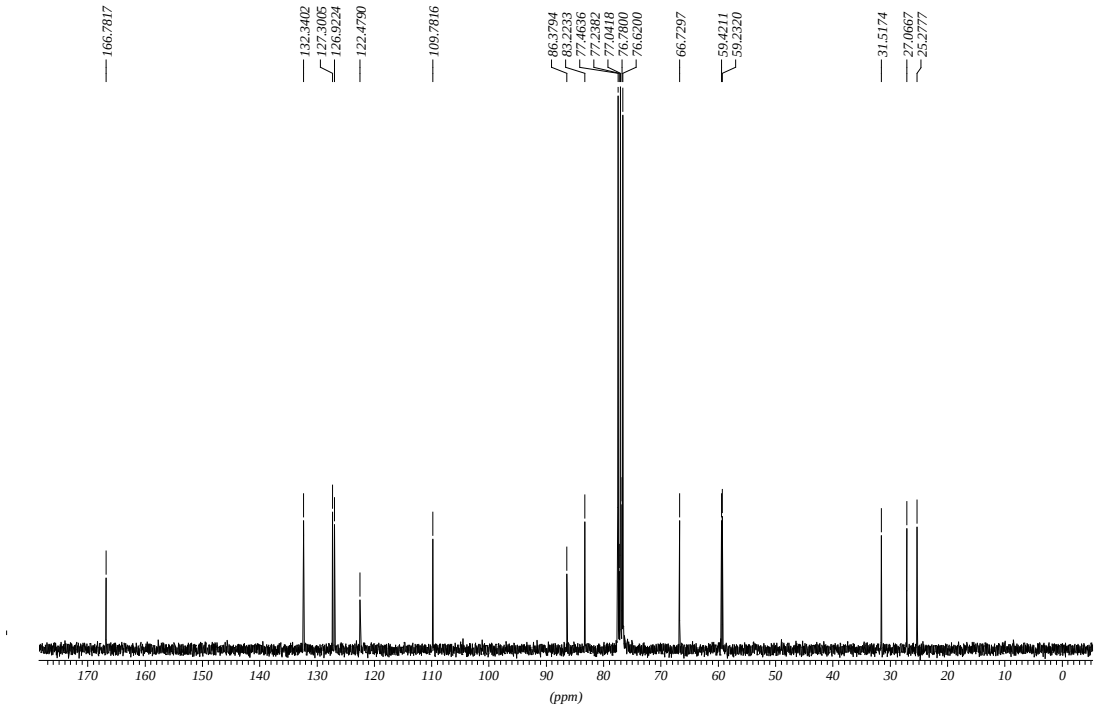

MeO
H
H
O
O
O
N
O
PMP
(+)-2b
(ppm)

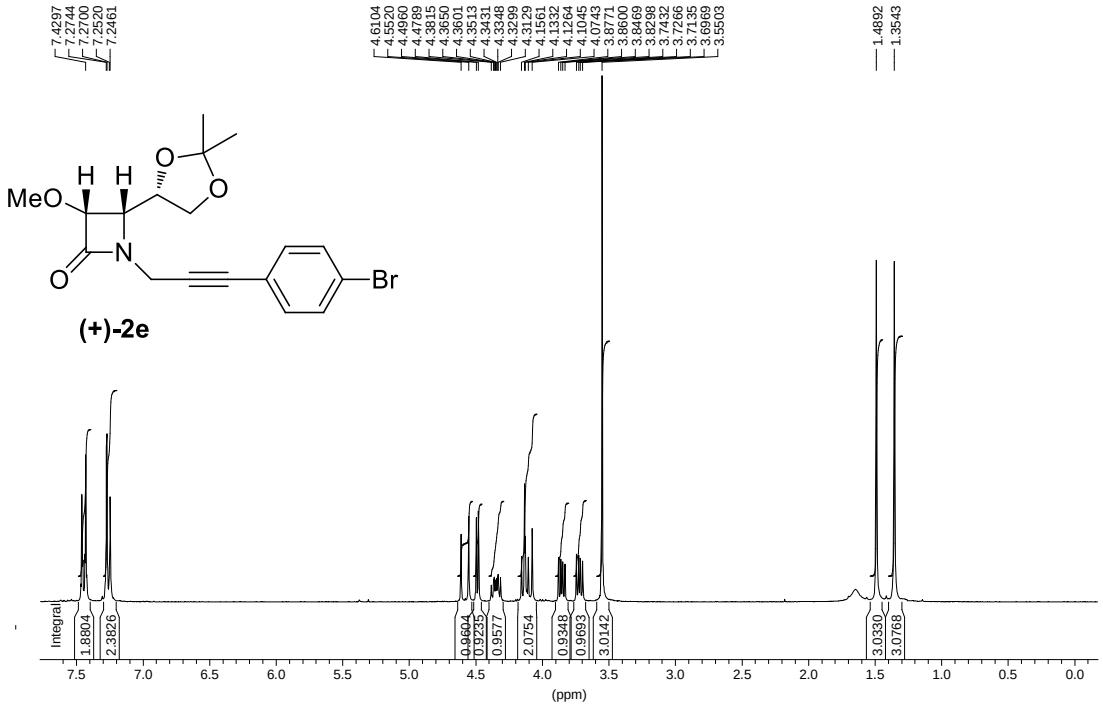

166.7587
159.6367
133.0948
114.4717
113.8371
109.6062
83.6637
83.0220
80.7444
77.6417
77.0000
76.6756
76.3654
66.6061
59.1244
55.1685
31.3062
26.9343
25.1573
(ppm)

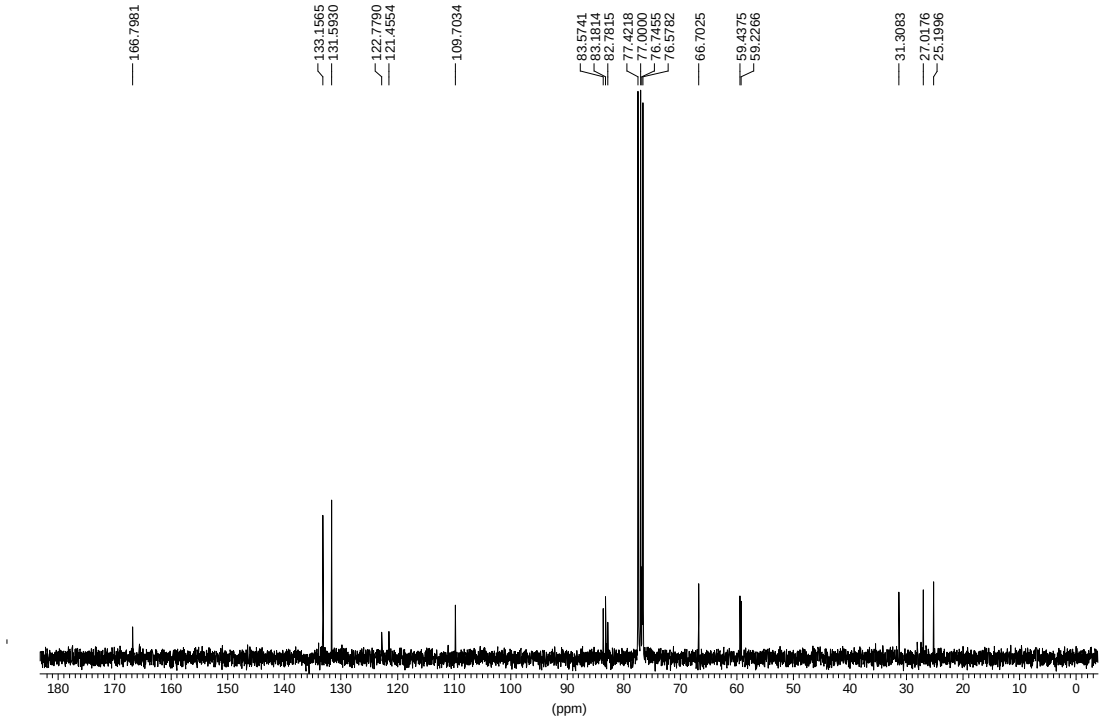

7.3875
7.3838
7.3806
7.3614
7.3578
7.3546
7.2700
7.2348
7.2307
7.2183
7.2147
7.2092
7.2055
7.1932
7.1891
4.6411
4.5821
4.4665
4.4491
4.3444
4.3265
4.3224
4.3142
4.3046
4.2968
4.2923
4.2749
4.1496
4.1204
4.0984
4.0906
4.0691
3.8968
3.8799
3.8671
3.8497
3.6997
3.6819
3.6700
3.6526
3.5136
1.4448
1.3141
1.3127
MeO
H
H
O
O
N
O
N
(+)-2c
0.8546
0.8350
0.8288
1.8650
0.8370
0.8835
4.6
4.4
4.2
4.0
3.8
(ppm)
Integral
0.8012
0.8750
0.7813
0.7370
0.8546
0.8350
0.8288
1.8650
0.8370
0.8835
2.6200
2.6088
2.6018
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
(ppm)

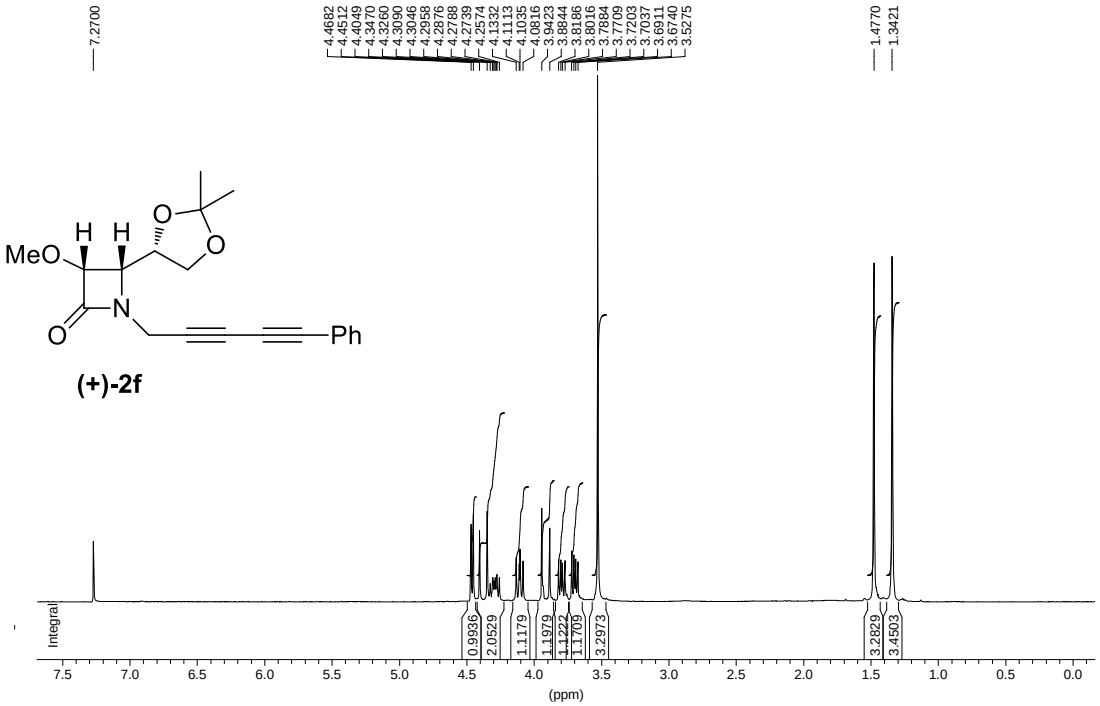

166.7254
149.8973
142.6250
136.1454
127.1133
123.0335
109.7034
83.2105
83.1233
82.6215
76.7237
66.6588
59.4665
59.1756
31.1265
26.8867
25.1559
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

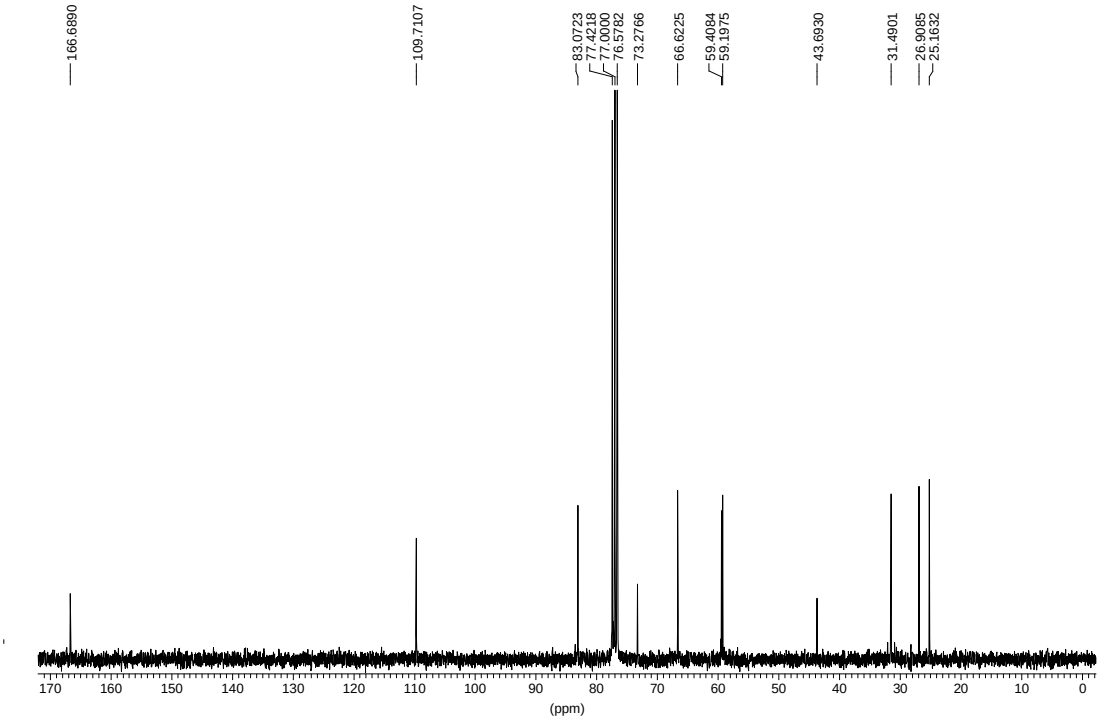

7.1780
7.1748
6.9805
6.9686
6.9636
6.9512
4.6479
4.5889
4.4920
4.4751
4.3781
4.3612
4.3562
4.3480
4.3397
4.3310
4.3260
4.3091
4.1591
4.1527
4.1308
4.1230
4.1006
3.8843
3.8674
3.8542
3.8373
3.7467
3.7298
3.7170
3.7006
3.5469
1.5142
1.3620
MeO
H
H
O
O
N
O
S
(+)-2d
0.4260
0.3471
0.3601
0.3908
0.3642
0.3836
0.7901
0.3720
0.3796
1.1317
1.1657
1.1798
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

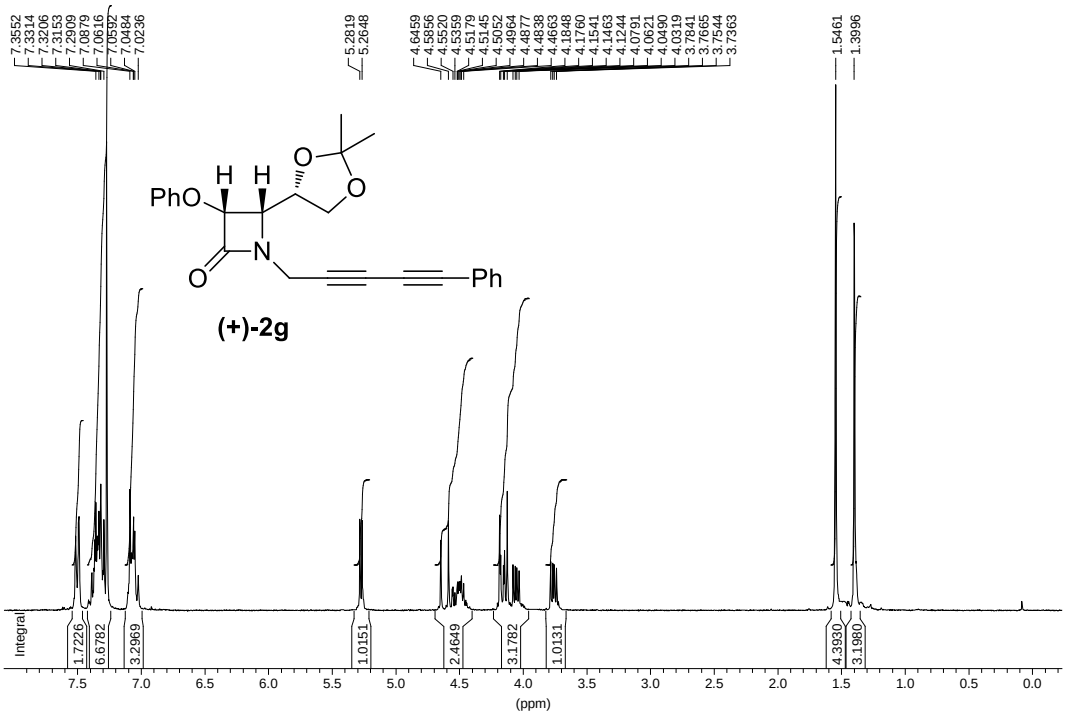

166.7817
132.3402
127.3005
126.9224
122.4790
109.7816
86.3794
83.2233
77.4636
77.2382
77.0418
76.7800
76.6200
66.7297
59.4211
59.2320
31.5174
27.0667
25.2777
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

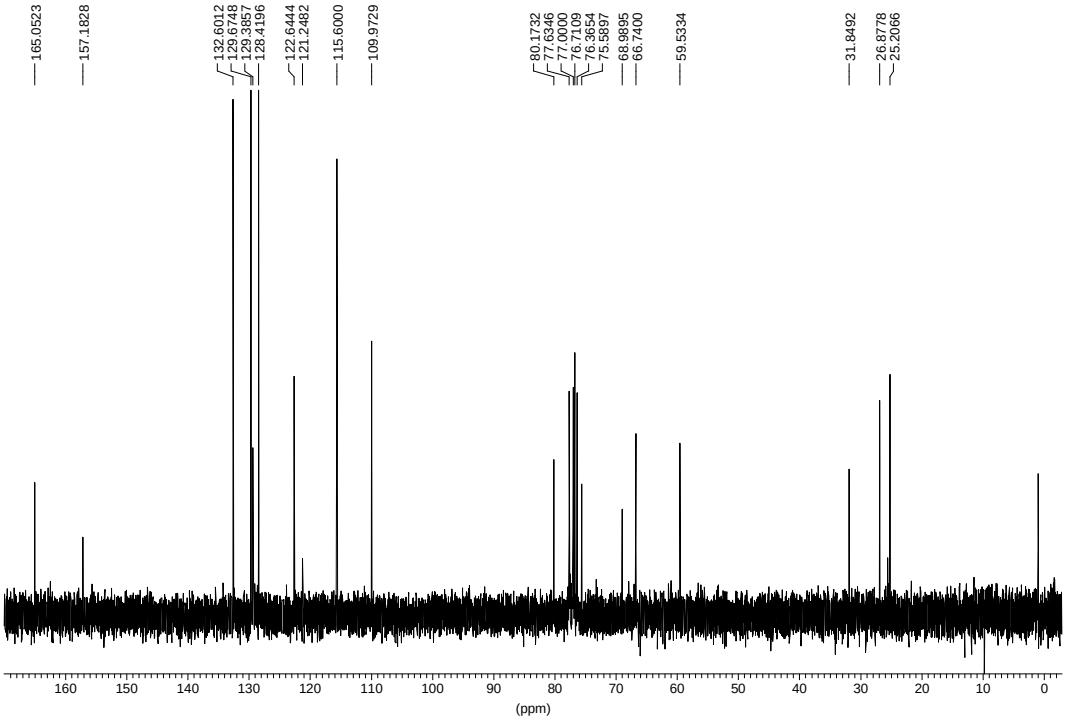

7.4297
7.2744
7.2700
7.2520
7.2461
4.6104
4.5520
4.4960
4.4789
4.3815
4.3650
4.3601
4.3513
4.3431
4.3348
4.3299
4.3129
4.1561
4.1332
4.1264
4.1045
4.0743
3.8771
3.8600
3.8469
3.8298
3.7432
3.7266
3.7135
3.6969
3.5503
1.4892
1.3543
MeO
H
H
O
O
N
O
Br
(+)-2e
Integral
1.8804
2.3826
0.9604
0.9235
0.9577
2.0754
0.9348
0.9693
3.0142
3.0330
3.0768
(ppm)

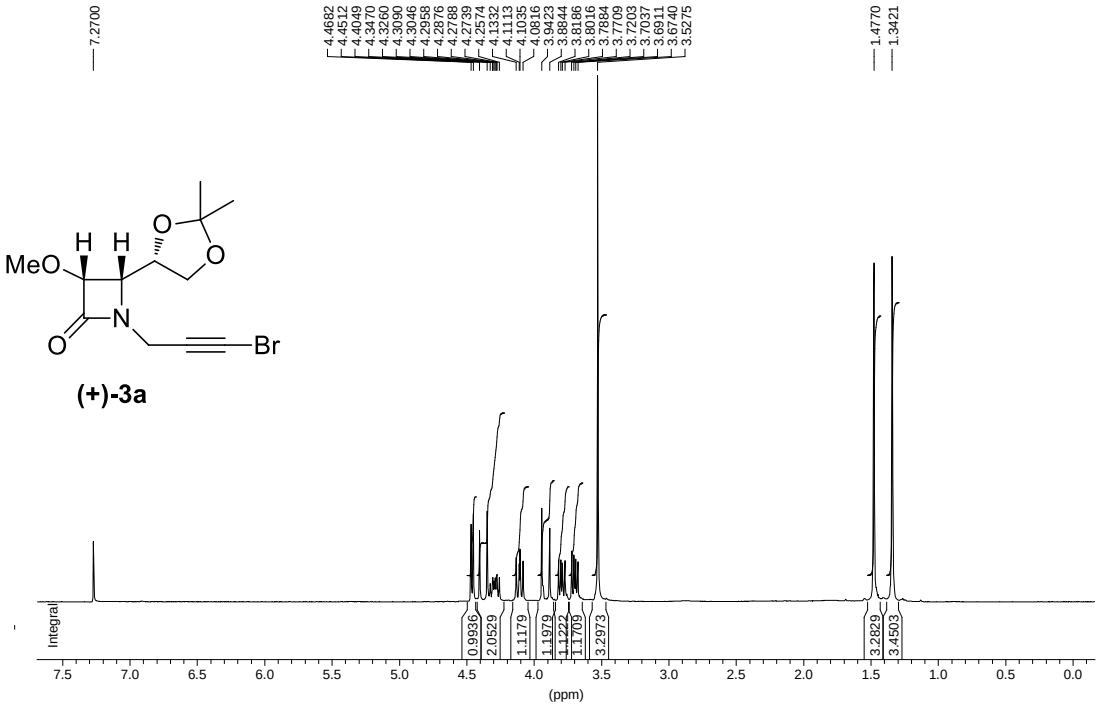

166.7981
133.1565
131.5930
122.7790
121.4554
109.7034
83.5741
83.1814
82.7815
77.4218
77.0000
76.7455
76.5782
66.7025
59.4375
59.2266
31.3083
27.0176
25.1996
(ppm)

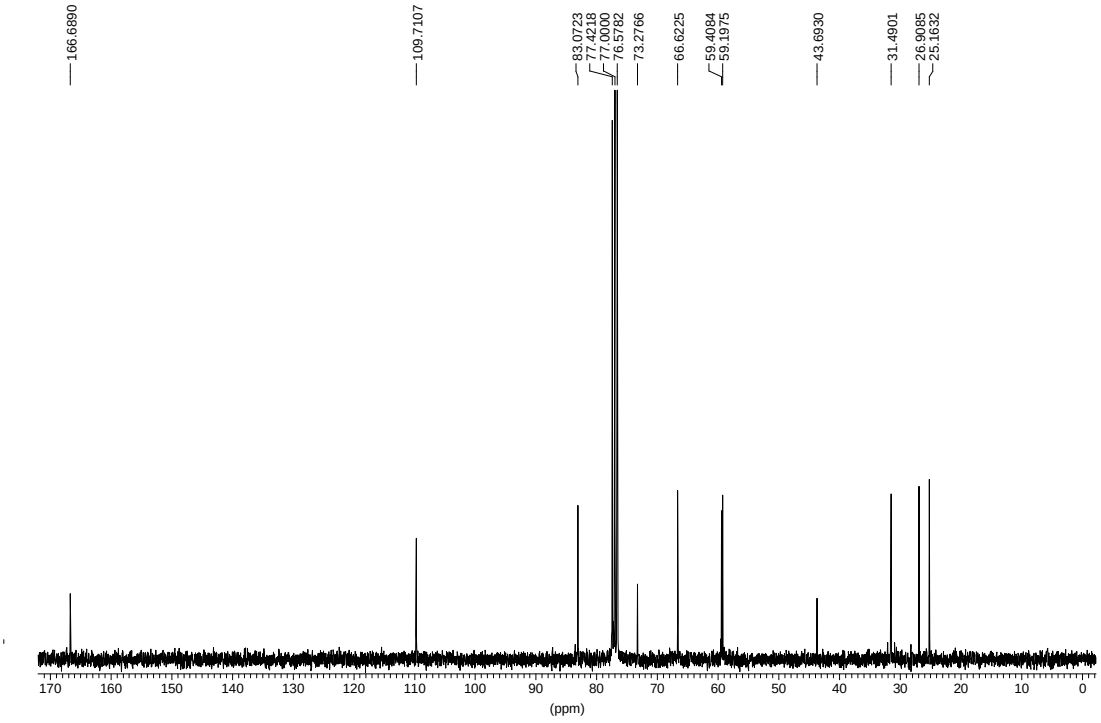

7.2700
4.4682
4.4512
4.4049
4.3470
4.3260
4.3090
4.3046
4.2958
4.2876
4.2788
4.2739
4.2574
4.1332
4.1113
4.1035
4.0816
3.9423
3.8844
3.8186
3.8016
3.7884
3.7709
3.7203
3.7037
3.6911
3.6740
3.5275
1.4770
1.3421
MeO
H
H
O
O
N
O
Ph
(+)-2f
Integral
0.9936
2.0529
1.1179
1.1979
1.1222
1.1709
3.2973
3.2829
3.4503
(ppm)

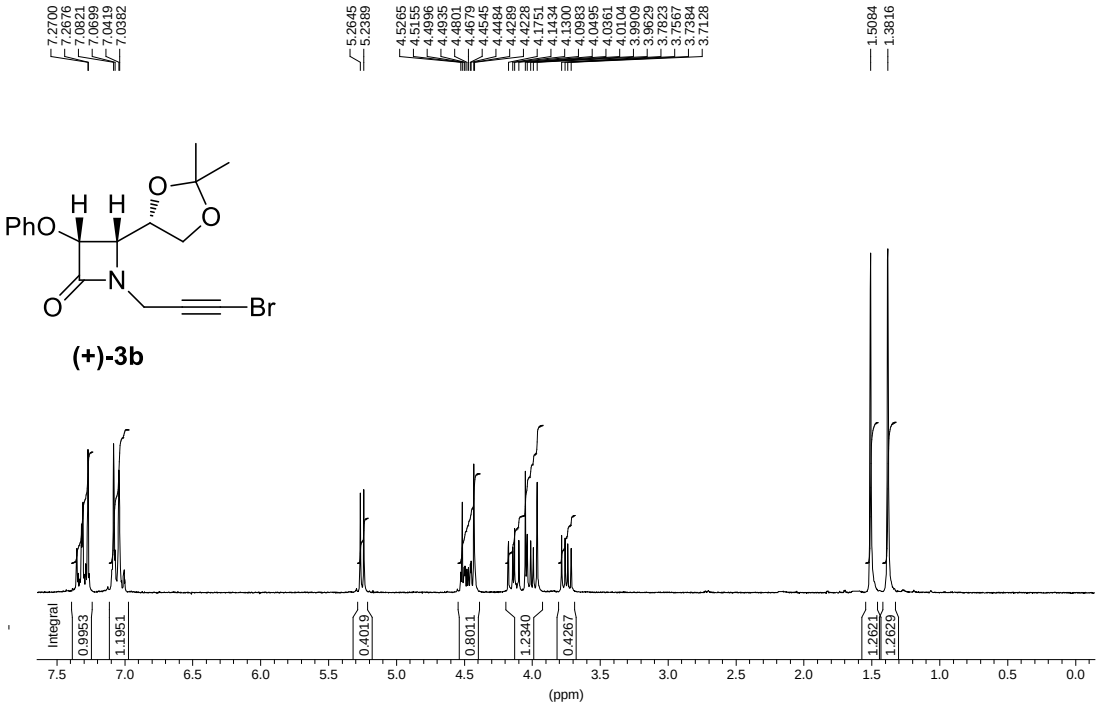

166.6890
109.7107
83.0723
77.4218
77.0000
76.5782
73.2766
66.6225
59.4084
59.1975
43.6930
31.4901
26.9085
25.1632
(ppm)

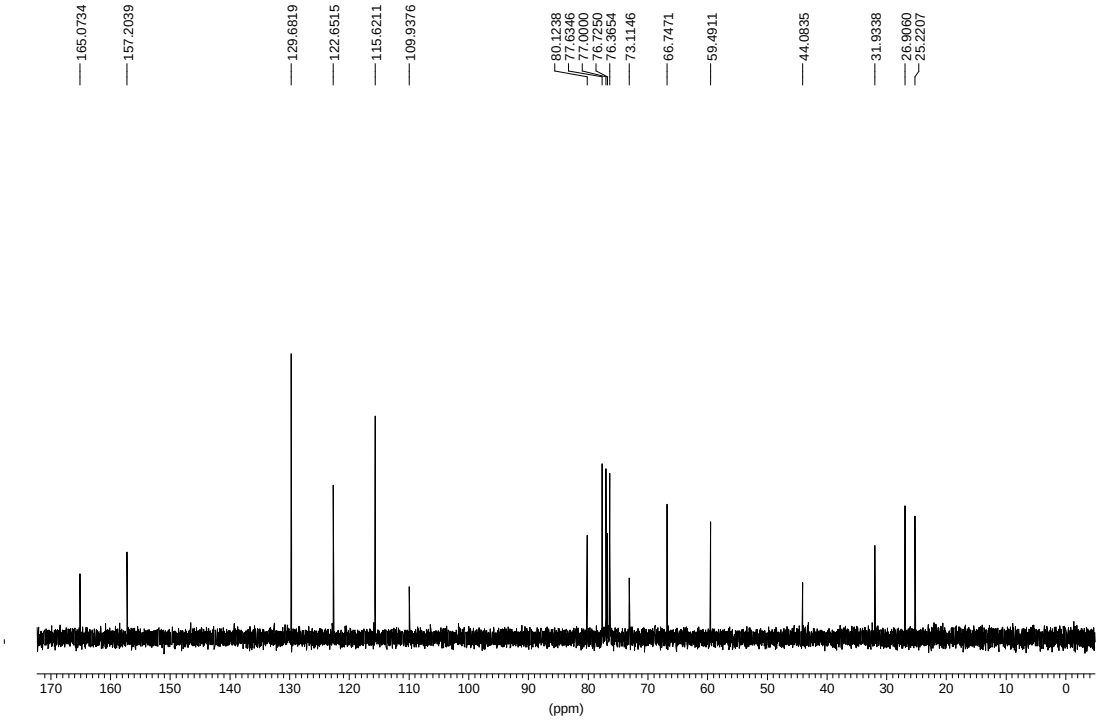

7.3552
7.3314
7.3206
7.3153
7.2909
7.0879
7.0616
7.0592
7.0484
7.0236
5.2819
5.2648
4.6459
4.5856
4.5520
4.5359
4.5179
4.5145
4.5052
4.4964
4.4877
4.4838
4.4663
4.1848
4.1760
4.1541
4.1463
4.1244
4.0791
4.0621
4.0439
4.0319
3.7841
3.7665
3.7544
3.7363
1.5461
1.3996
PhO
H
H
O
O
N
O
Ph
(+)-2g
Integral
1.7226
6.6782
3.2969
1.0151
2.4649
3.1782
1.0131
4.3930
3.1980
(ppm)

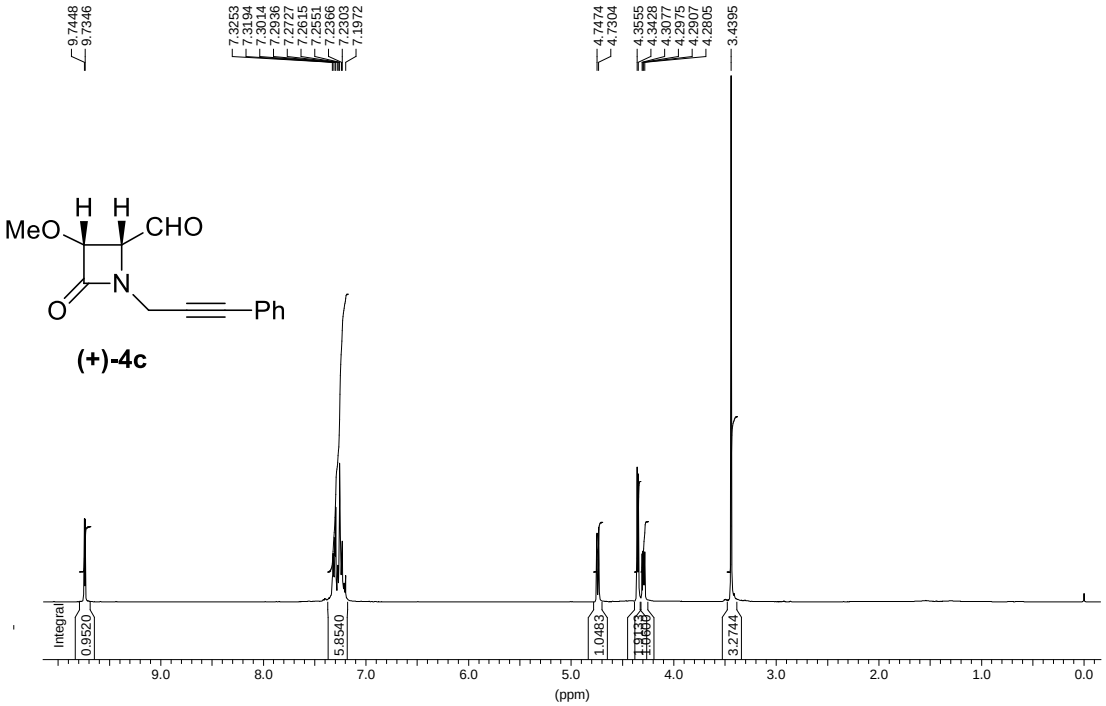

165.0523
157.1828
132.6012
129.6748
129.3857
128.4196
122.6444
121.2482
115.6000
109.9729
80.1732
77.6346
77.0000
76.7109
76.3654
75.5897
68.9895
66.7400
59.5334
31.8492
26.8778
25.2066
(ppm)

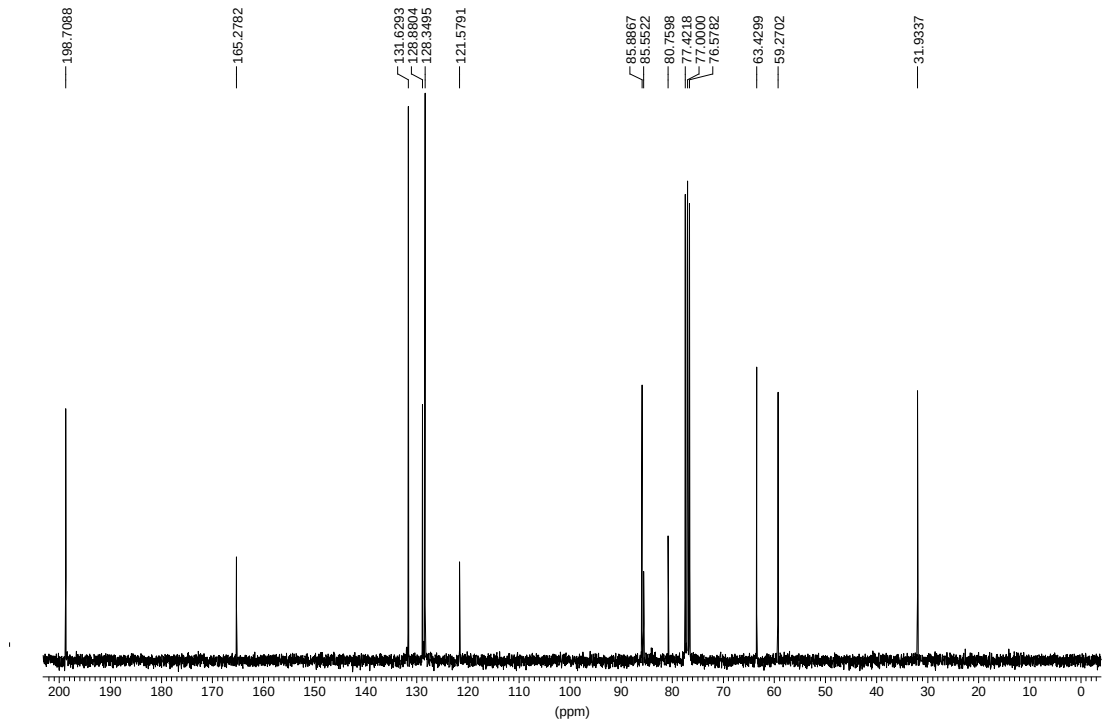

7.2700
4.4682
4.4512
4.4049
4.3470
4.3260
4.3090
4.3046
4.2958
4.2876
4.2788
4.2739
4.2574
4.1332
4.1113
4.1035
4.0816
3.9423
3.8844
3.8186
3.8016
3.7884
3.7709
3.7203
3.7037
3.6911
3.6740
3.5275
1.4770
1.3421
MeO
H
H
O
O
N
O
Br
(+)-3a
Integral
0.9936
2.0529
1.1179
1.1979
1.1222
1.1709
3.2973
3.2829
3.4503
(ppm)

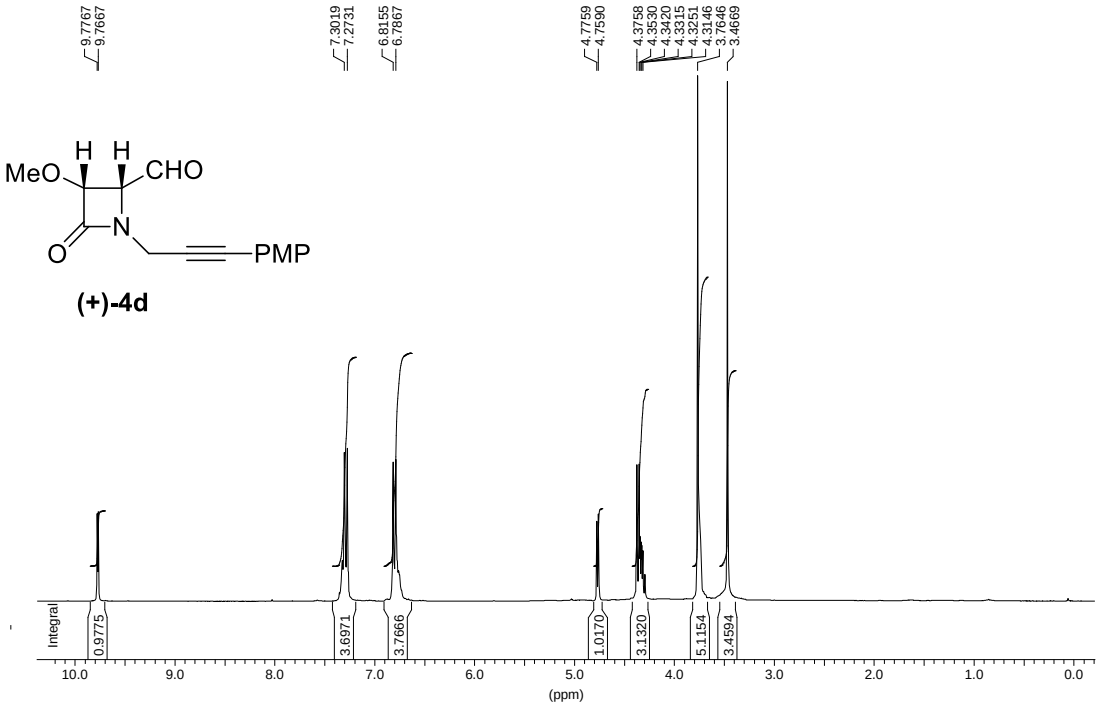

166.6890
109.7107
83.0723
77.4218
77.0000
76.5782
73.2766
66.6225
59.4084
59.1975
43.6930
31.4901
26.9085
25.1632
(ppm)

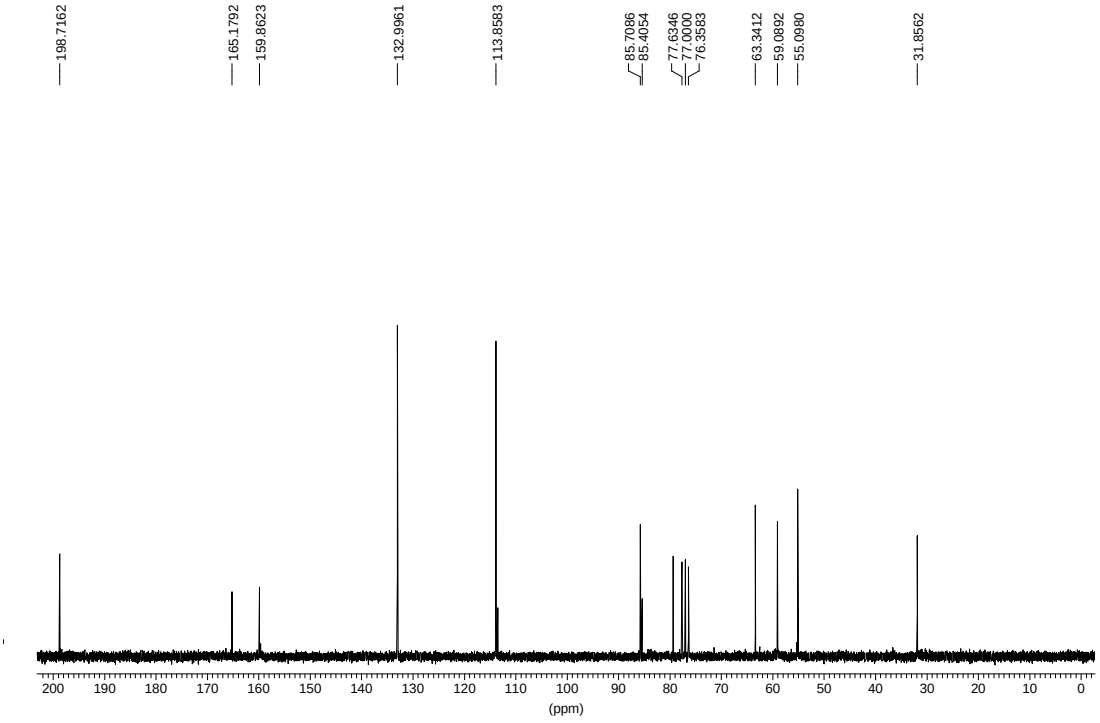

7.2700
7.2676
7.0821
7.0649
7.0419
7.0382
5.2645
5.2389
4.5265
4.5155
4.4996
4.4935
4.4801
4.4679
4.4545
4.4484
4.4289
4.4228
4.1751
4.1434
4.1300
4.0983
4.0495
4.0361
4.0104
3.9909
3.9629
3.7823
3.7567
3.7384
3.7128
1.5084
1.3816
PhO
H
H
O
O
N
O
Br
(+)-3b
Integral
0.9953
1.1951
0.4019
0.8011
1.2340
0.4267
1.2621
1.2629
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

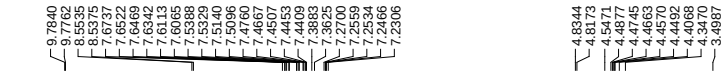

165.0734
157.2039
129.6819
122.6515
115.6211
109.9376
80.1238
77.6346
77.0000
76.7250
76.3654
73.1146
66.7471
59.4911
44.0835
31.9338
26.9060
25.2207
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

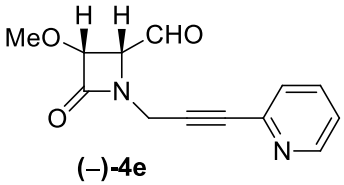

9.7448
9.7346
7.3253
7.3194
7.3014
7.2936
7.2727
7.2615
7.2551
7.2366
7.2303
7.1972
4.7474
4.7304
4.3555
4.3428
4.3077
4.2975
4.2907
4.2805
3.4395
H
H
MeO
CHO
N
O
Ph
(+)-4c
Integral
0.9520
5.8540
1.0483
3.2744
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
(ppm)


198.7088
165.2782
131.6293
128.8804
128.3495
121.5791
85.8867
85.5522
80.7598
77.4218
77.0000
76.5782
63.4299
59.2702
31.9337
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

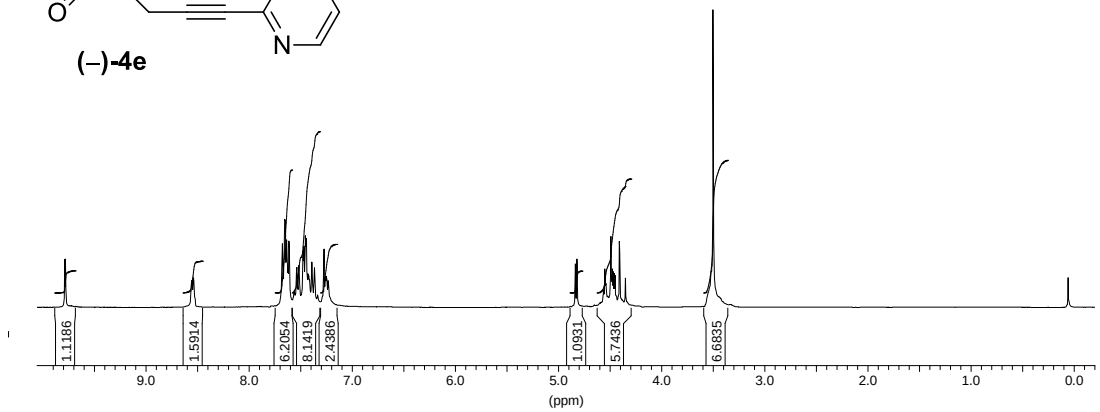

9.7767
9.7667
7.3019
7.2731
6.8155
6.7867
4.7759
4.7590
4.3758
4.3530
4.3420
4.3315
4.3251
4.3146
3.7646
3.4669
H
H
MeO
CHO
N
O
PMP
(+)-4d
Integral
0.9775
3.6971
3.7666
1.0170
3.1320
5.1154
3.4594
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
(ppm)

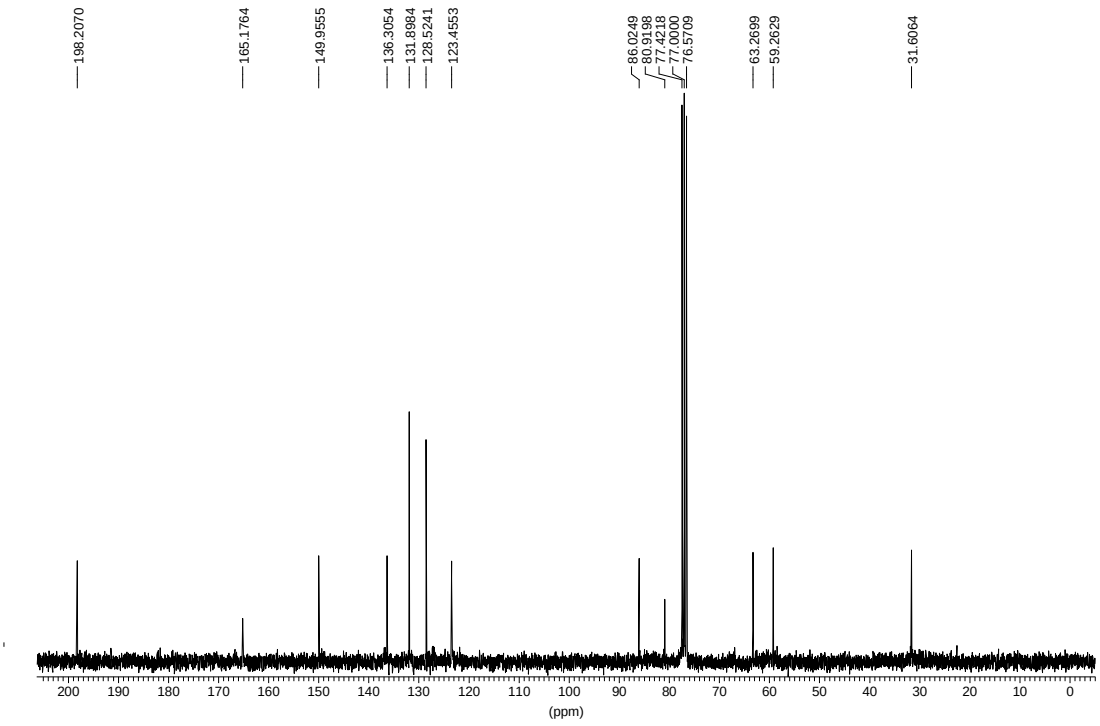

198.7162
165.1792
159.8623
132.9961
113.8583
85.7086
85.4054
77.6346
77.0000
76.3583
63.3412
59.0892
55.0980
31.8562
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

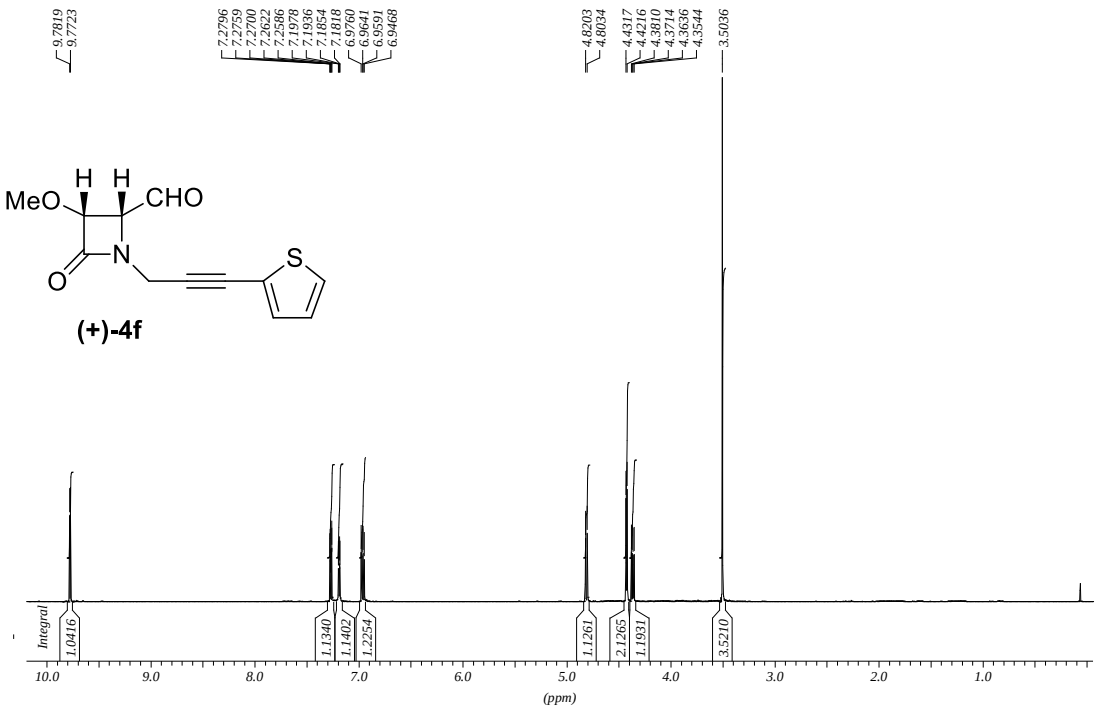

9.7840
9.7762
8.5575
8.5575
7.6737
7.6522
7.6469
7.6342
7.6113
7.6065
7.5388
7.5329
7.5140
7.5096
7.4760
7.4667
7.4507
7.4453
7.4409
7.3883
7.3625
7.2700
7.2559
7.2534
7.2466
7.2306
4.8344
4.8173
4.5471
4.4877
4.4745
4.4663
4.4570
4.4492
4.4068
4.3470
3.4987

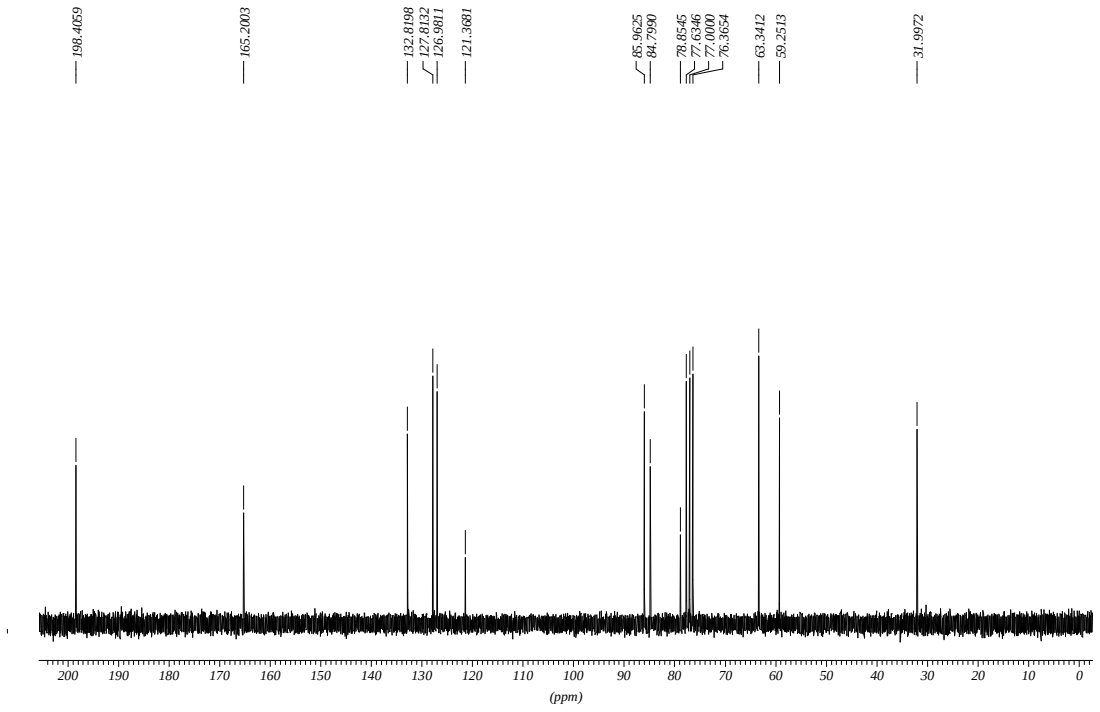

H
H
MeO
CHO
N
O
N

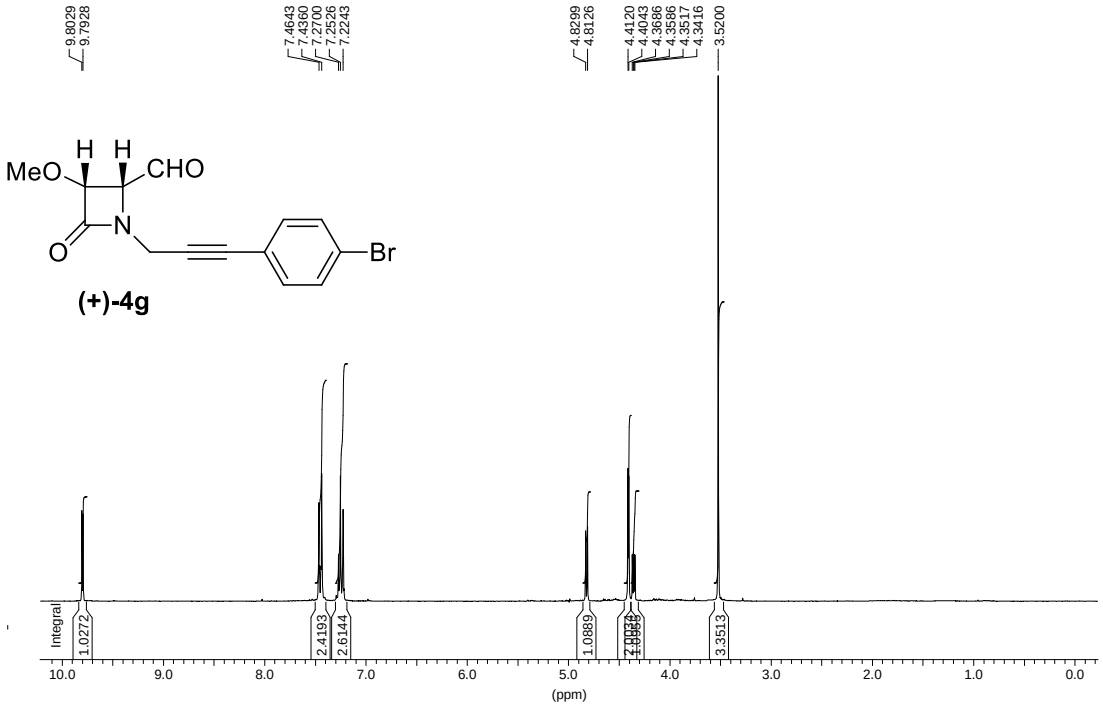
(–)-4e

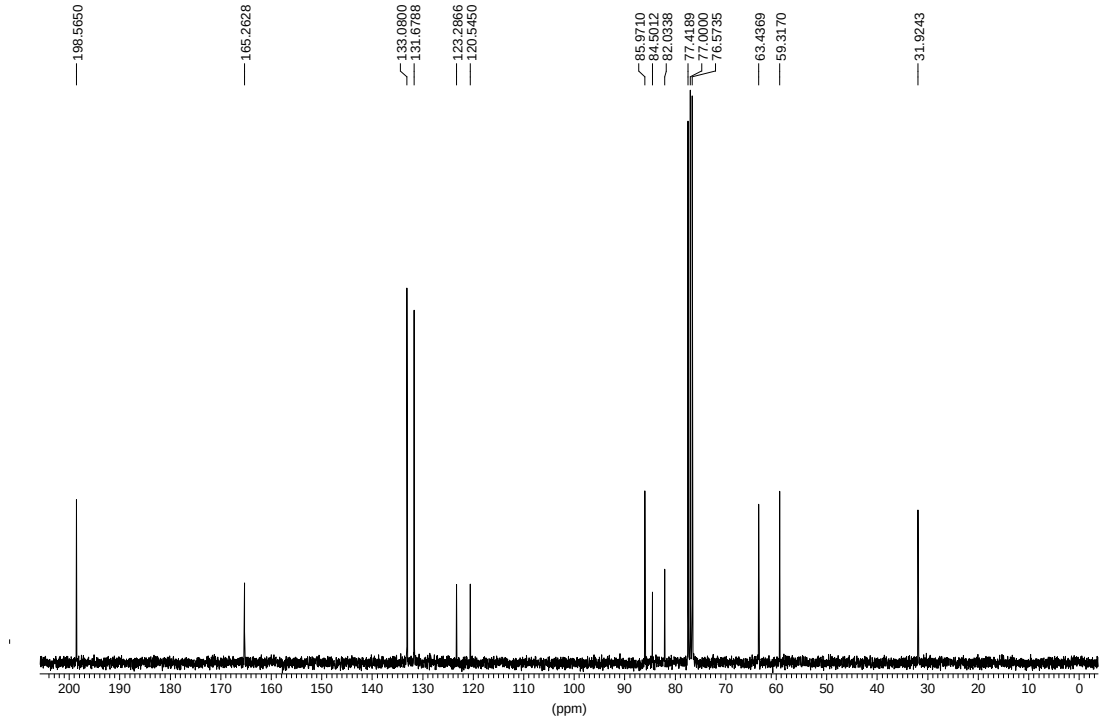

1.1186
1.5914
6.2054
8.1419
2.4386
1.0931
5.7436
6.6835
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
(ppm)

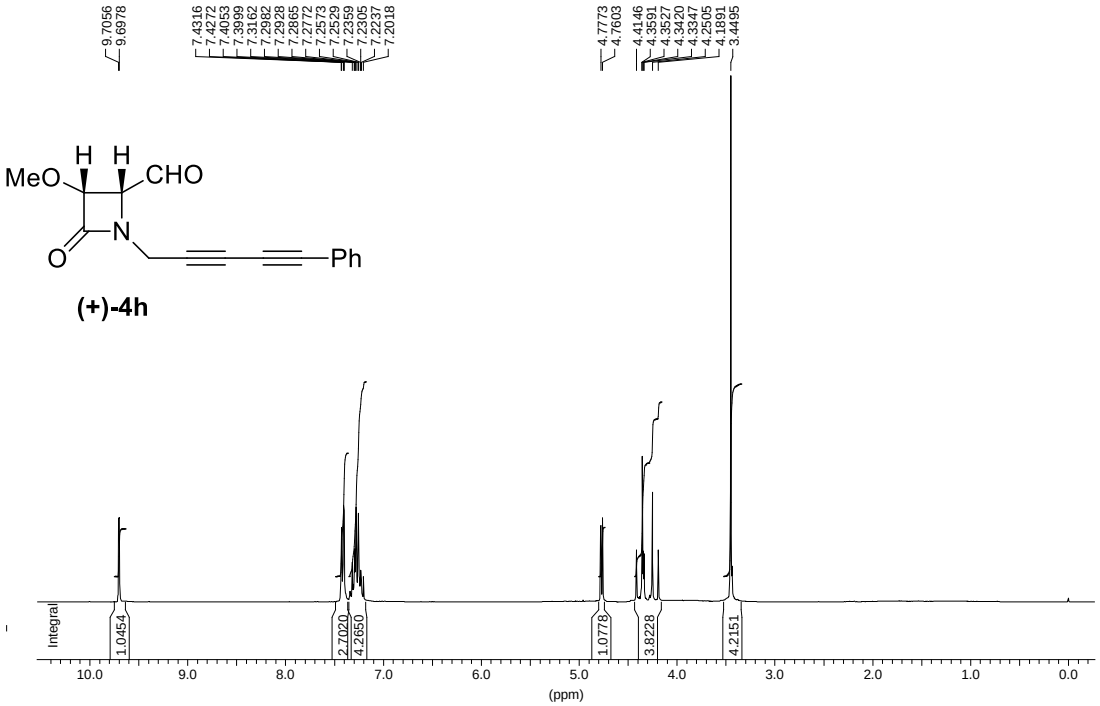

198.2070
165.1764
149.9555
136.3054
131.8984
128.5241
123.4553
86.0249
80.9198
77.4218
77.0000
76.5709
63.2699
59.2629
31.6064
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

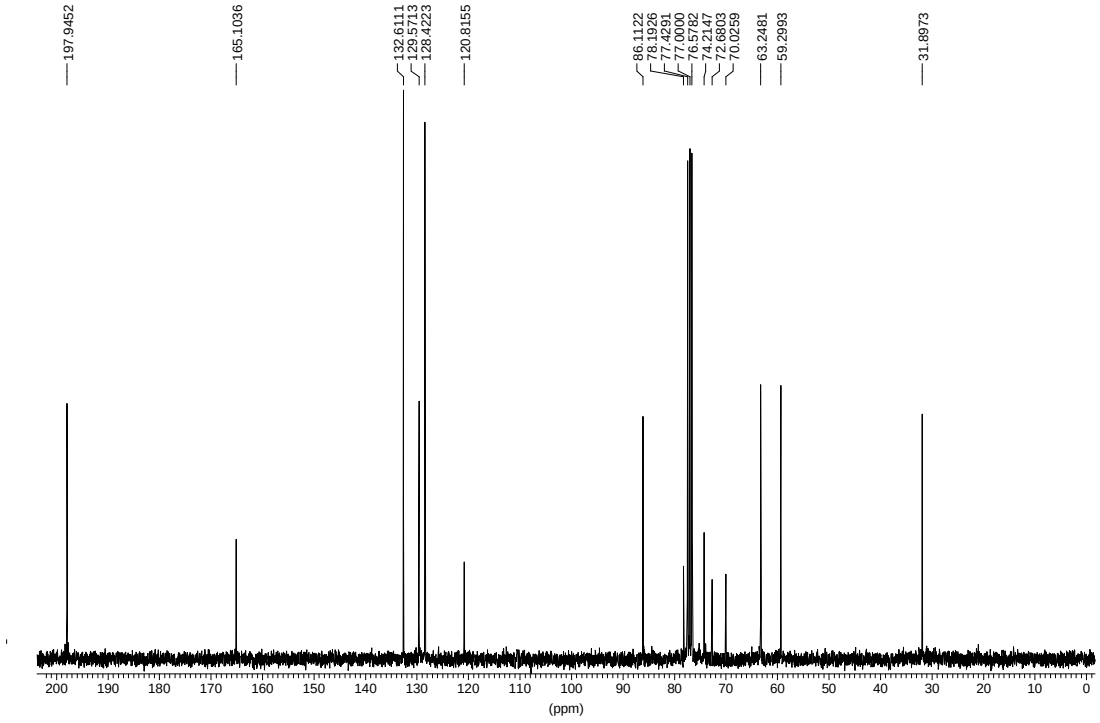

9.7819
9.7723
7.2796
7.2759
7.2700
7.2622
7.2586
7.1978
7.1936
7.1854
7.1818
6.9760
6.9641
6.9591
6.9468
4.8203
4.8034
4.4317
4.4216
4.3810
4.3714
4.3636
4.3544
3.5036
H
H
MeO
CHO
N
O
S
(+)-4f
Integral
1.0416
1.1340
1.1402
1.2254
1.1261
2.1265
1.1931
3.5210
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
(ppm)

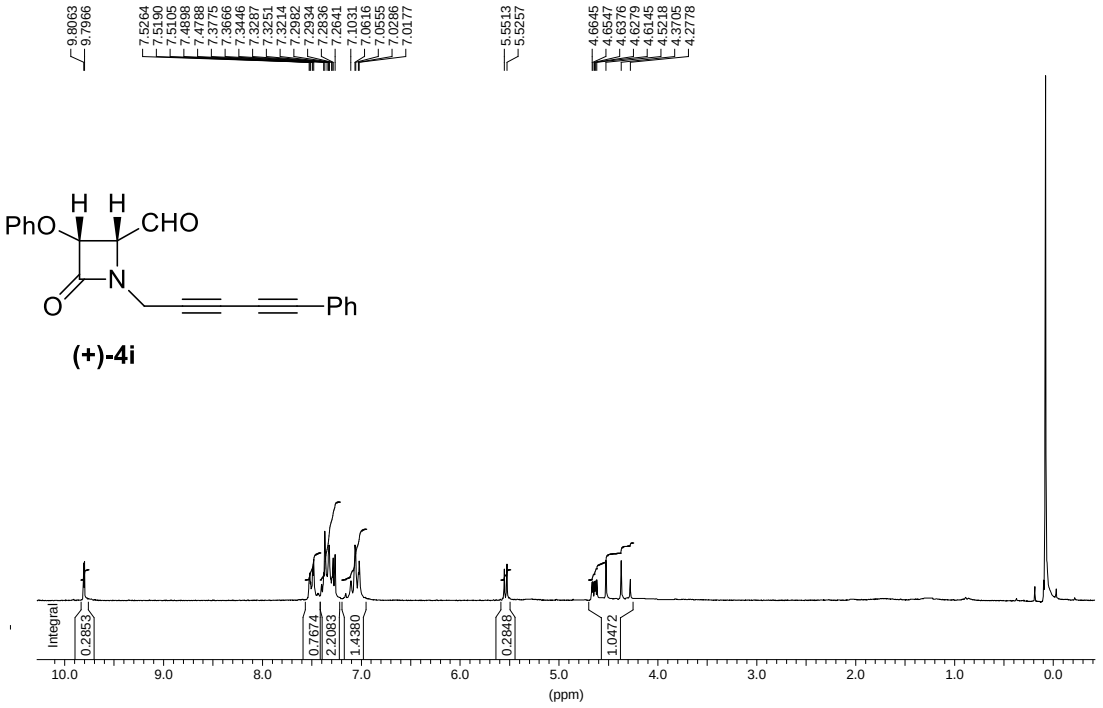

198.4059
165.2003
132.8198
127.8132
126.9811
121.3681
85.9625
84.7990
78.8545
77.6346
77.0000
76.3654
63.3412
59.2513
31.9972
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)


9.8029
9.7928
7.4643
7.4360
7.2700
7.2526
7.2243
4.8299
4.8126
4.4120
4.4043
4.3686
4.3556
4.3517
4.3416
3.5200
H
H
MeO
CHO
N
O
Br
(+)-4g
Integral
1.0272
2.4193
2.6144
1.0889
3.3513
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
(ppm)

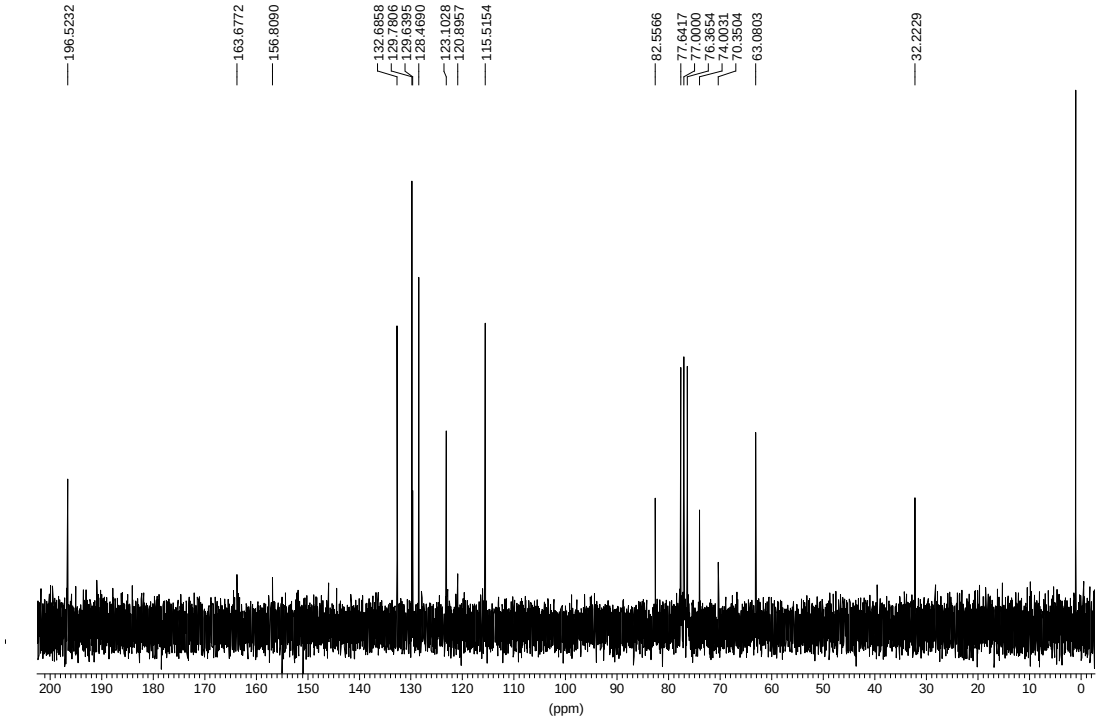

198.5650
165.2628
133.0800
131.6788
123.2866
120.5450
85.9710
84.5012
82.0338
77.4189
77.0000
76.5735
63.4369
59.3170
31.9243
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

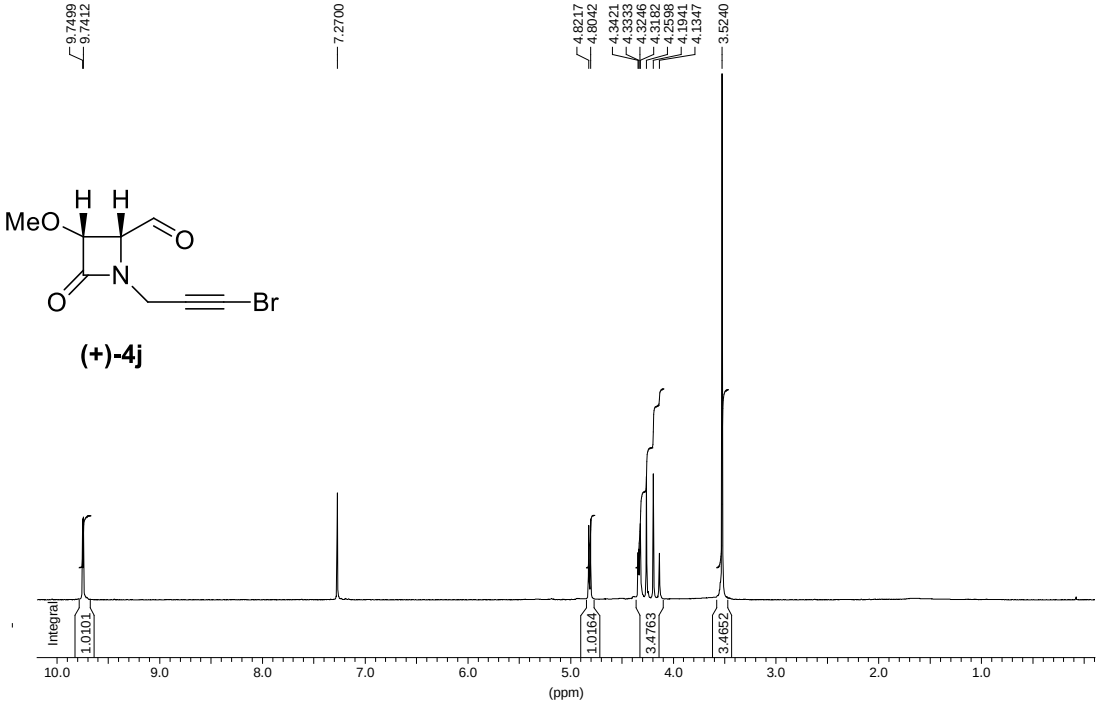

9.7056
9.6978
7.4316
7.4272
7.4053
7.3999
7.3162
7.2982
7.2928
7.2865
7.2772
7.2573
7.2529
7.2359
7.2305
7.2237
7.2018
4.7773
4.7603
4.4146
4.3591
4.3527
4.3420
4.3347
4.2505
4.1891
3.4495
H
H
MeO
CHO
N
O
Ph
(+)-4h
Integral
1.0454
2.7020
4.2650
1.0778
3.8228
4.2151
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
(ppm)


197.9452
165.1036
132.6111
129.5713
128.4223
120.8155
86.1122
78.1926
77.4291
77.0000
76.5782
74.2147
72.6803
70.0259
63.2481
59.2993
31.8973
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

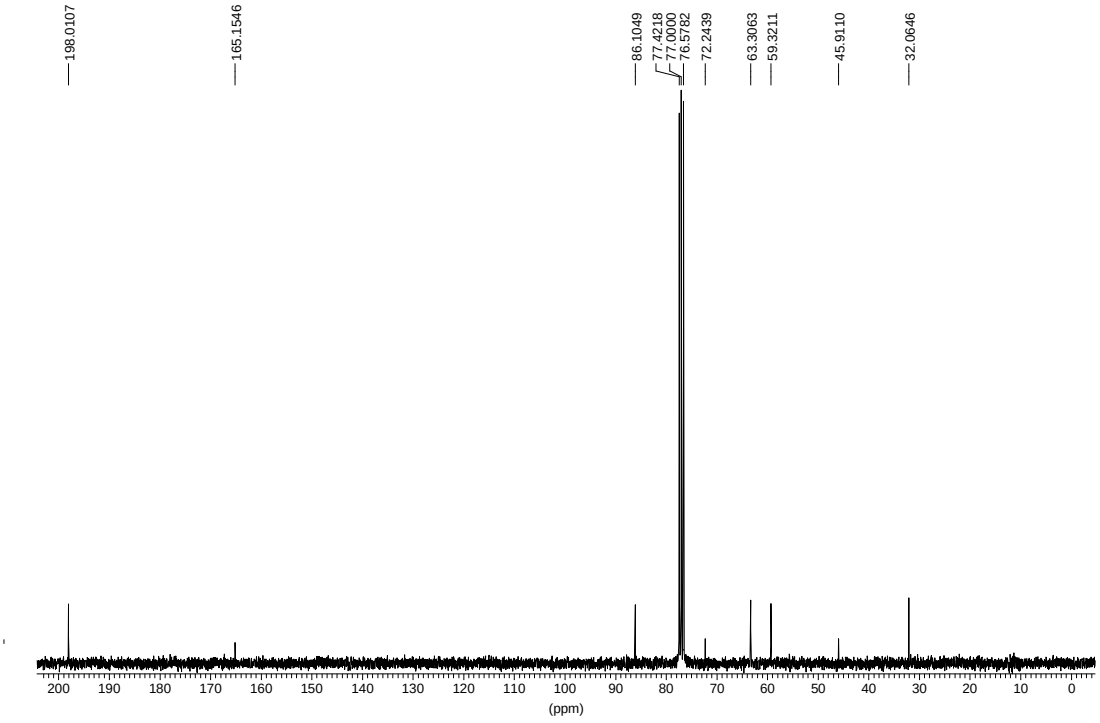

9.8063
9.7966
7.5264
7.5190
7.5105
7.4898
7.4788
7.3775
7.3666
7.3446
7.3287
7.3251
7.3214
7.2982
7.2934
7.2836
7.2641
7.1031
7.0616
7.0555
7.0286
7.0177
5.5513
5.5257
4.6645
4.6547
4.6376
4.6279
4.6145
4.5218
4.3705
4.2778
PhO
H
H
CHO
N
O
Ph
Integral
0.2853
0.7674
2.2083
1.4380
0.2848
1.0472
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
(ppm)

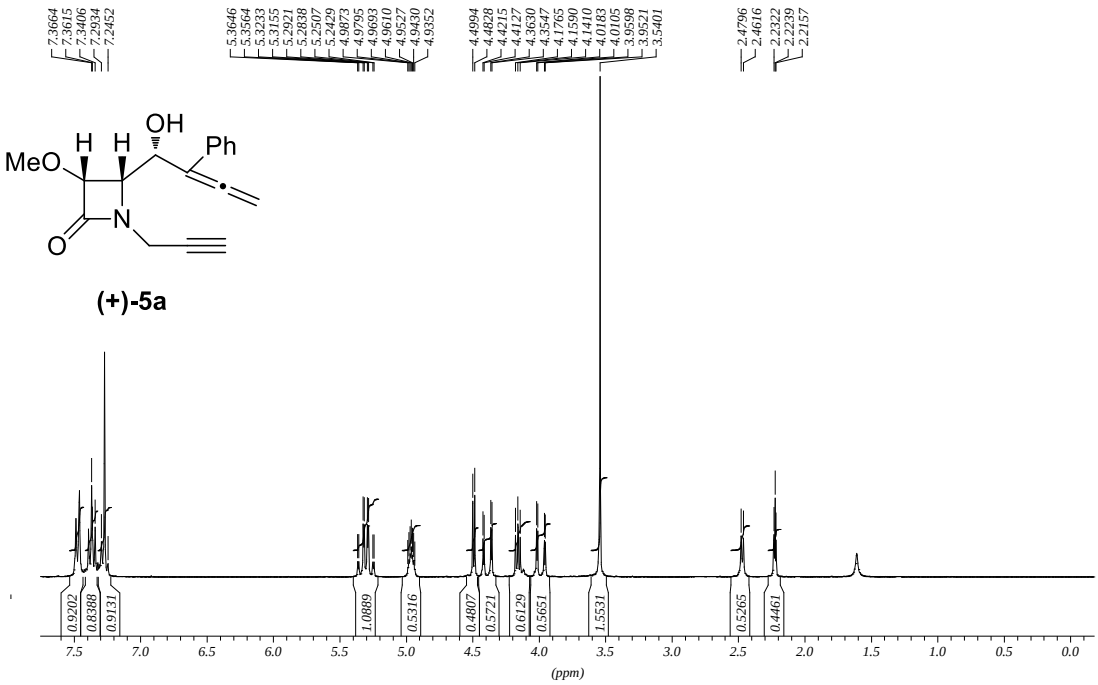
(+)-4i

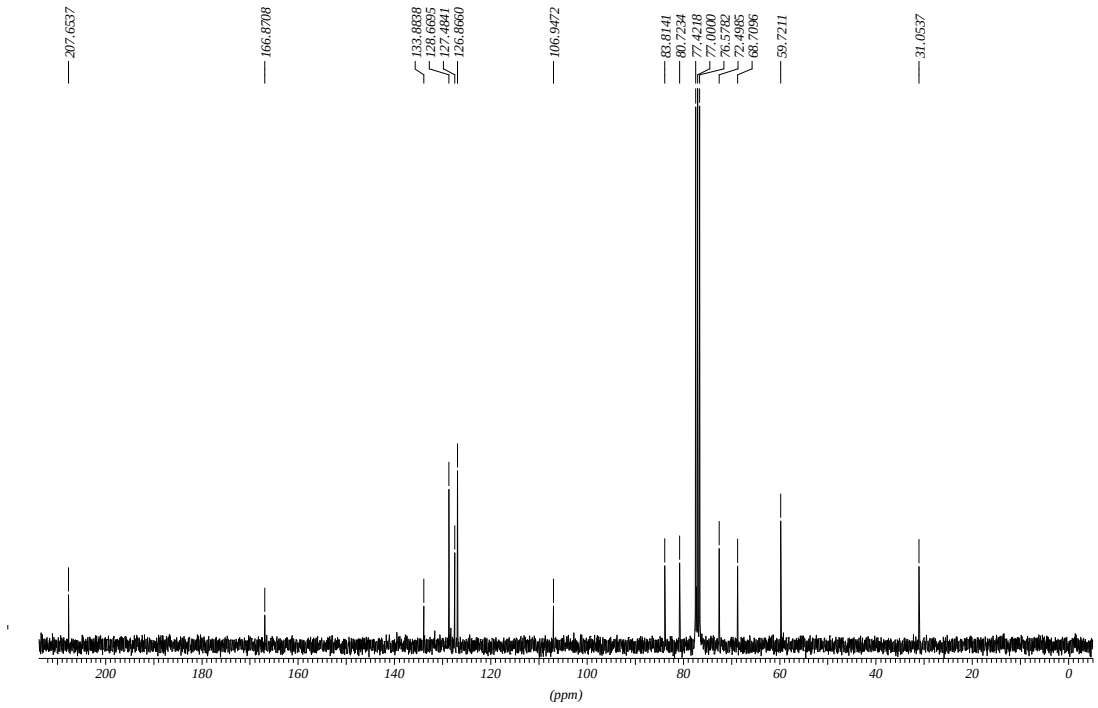

196.5232
163.6772
156.8090
132.6858
129.7806
129.6395
128.4690
123.1028
120.8957
115.5154
82.5566
77.6417
77.0000
76.3654
74.0031
70.3504
63.0803
32.2229
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

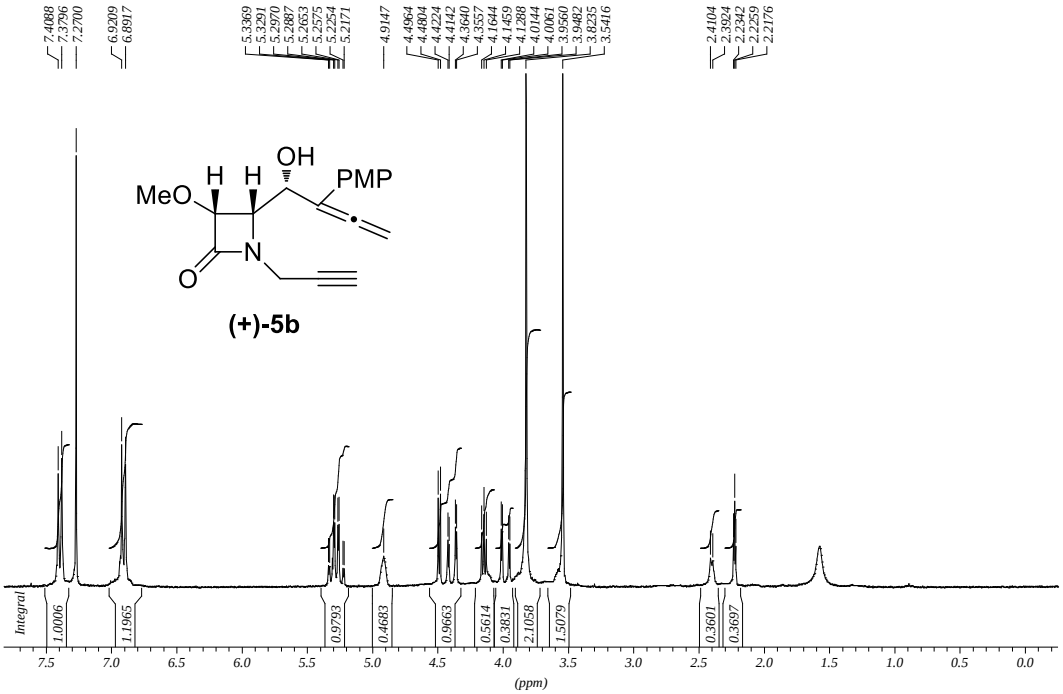

9.7499
9.7412
7.2700
4.8217
4.8042
4.3421
4.3333
4.3246
4.3182
4.2598
4.1941
4.1347
3.5240
H
H
MeO
O
N
O
Br
Integral
1.0101
1.0164
3.4763
3.4652
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
(ppm)

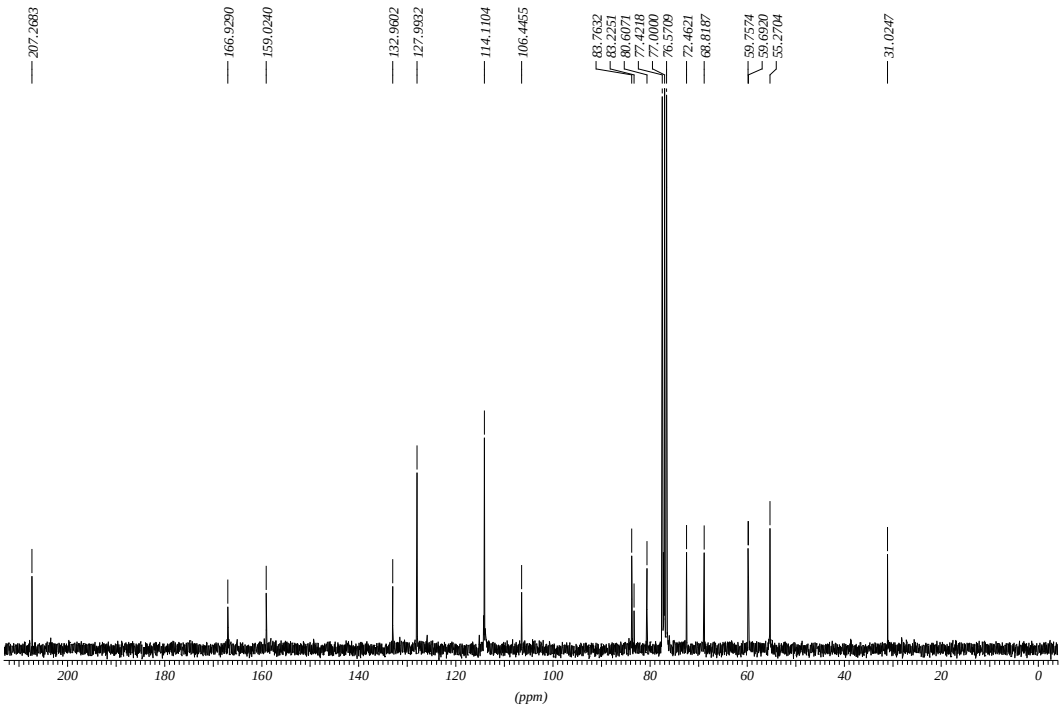
(+)-4j

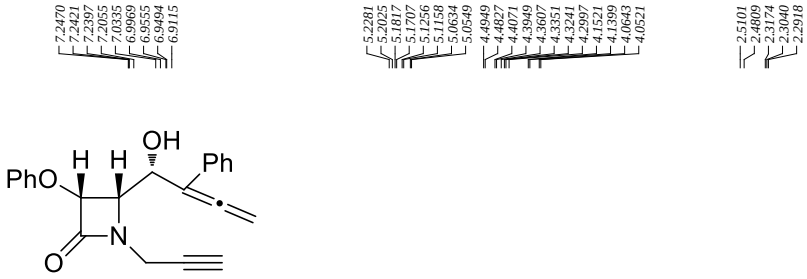

198.0107
165.1546
86.1049
77.4218
77.0000
76.5782
72.2439
63.3063
59.3211
45.9110
32.0646
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)


7.3664
7.3615
7.3406
7.2934
7.2452
5.3646
5.3564
5.3233
5.3155
5.2921
5.2838
5.2507
5.2429
4.9873
4.9795
4.9693
4.9610
4.9527
4.9430
4.9352
4.4994
4.4828
4.4215
4.4127
4.3630
4.3547
4.1765
4.1590
4.1410
4.0183
4.0105
3.9598
3.9521
3.5401
2.4796
2.4616
2.2322
2.2239
2.2157
OH
H
H
MeO
Ph
N
O
(+)-5a
0.9202
0.8388
0.9131
1.0889
0.5316
0.4807
0.5721
0.6129
0.5651
1.5531
0.5265
0.4461
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

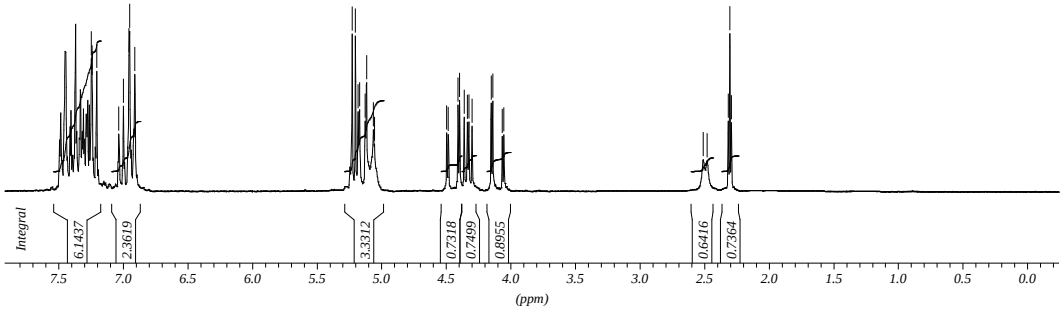

207.6537
166.8708
133.8838
128.6695
127.4041
126.8660
106.9472
83.8141
80.7234
77.4218
77.0000
76.5702
72.4985
68.7096
59.7211
31.0537
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(ppm)

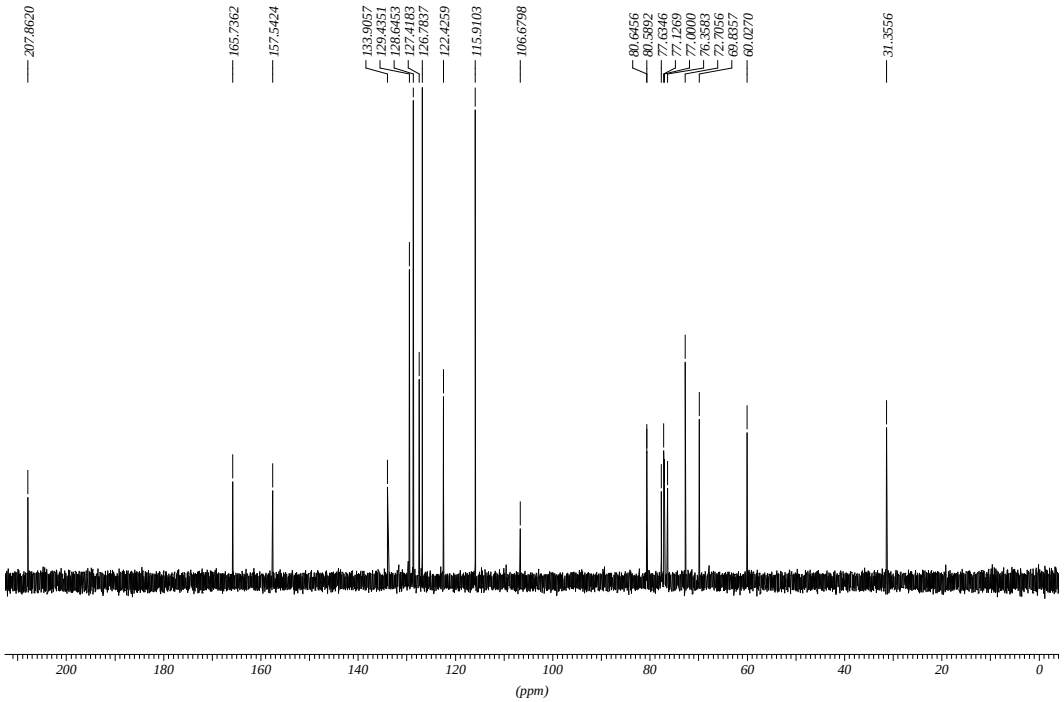

7.4088
7.3796
7.2700
6.9209
6.8917
5.3369
5.3291
5.2970
5.2887
5.2653
5.2575
5.2254
5.2171
4.9147
4.4964
4.4804
4.4424
4.4142
4.3640
4.3557
4.1644
4.1459
4.1288
4.0144
4.0061
3.9560
3.9482
3.8235
3.5416
2.4104
2.3924
2.2342
2.2259
2.2176
OH
H
H
MeO
PMP
N
O
(+)-5b
Integral
1.0006
1.1965
0.9793
0.4683
0.9663
0.5614
0.3831
2.1058
1.5079
0.3601
0.3697
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

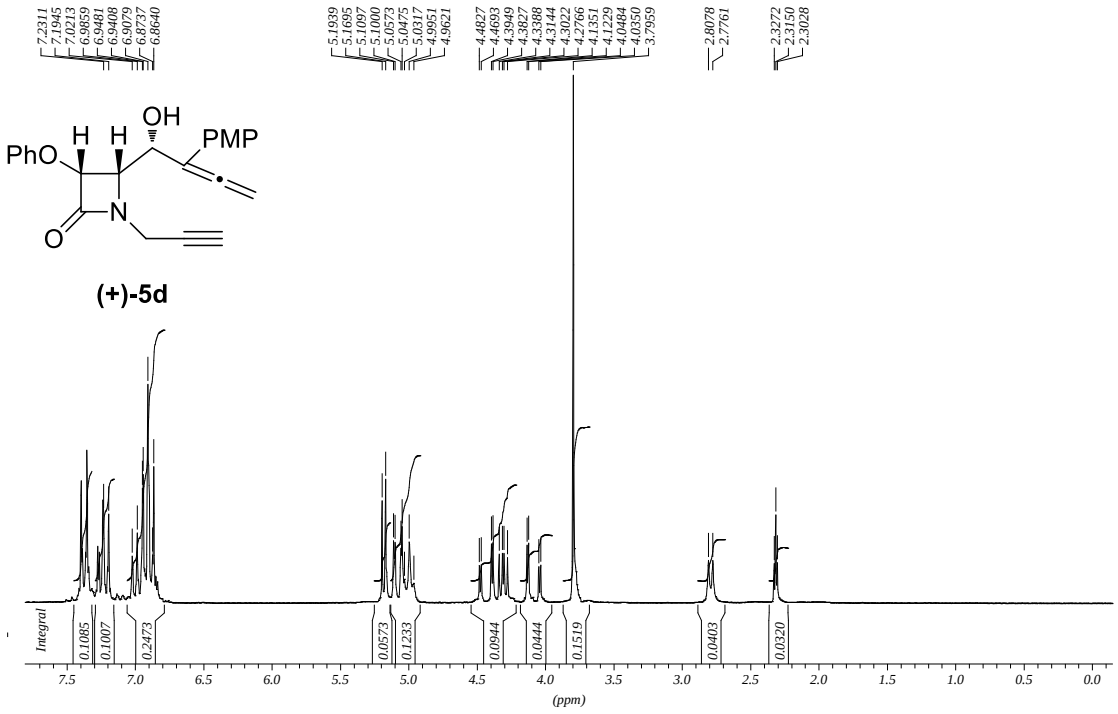

207.2683
166.9290
159.0240
132.9602
127.9932
114.1104
106.4455
83.7632
83.2251
80.6071
77.4218
77.0000
76.5709
72.4621
68.8187
59.7574
59.6920
55.2704
31.0247
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(ppm)

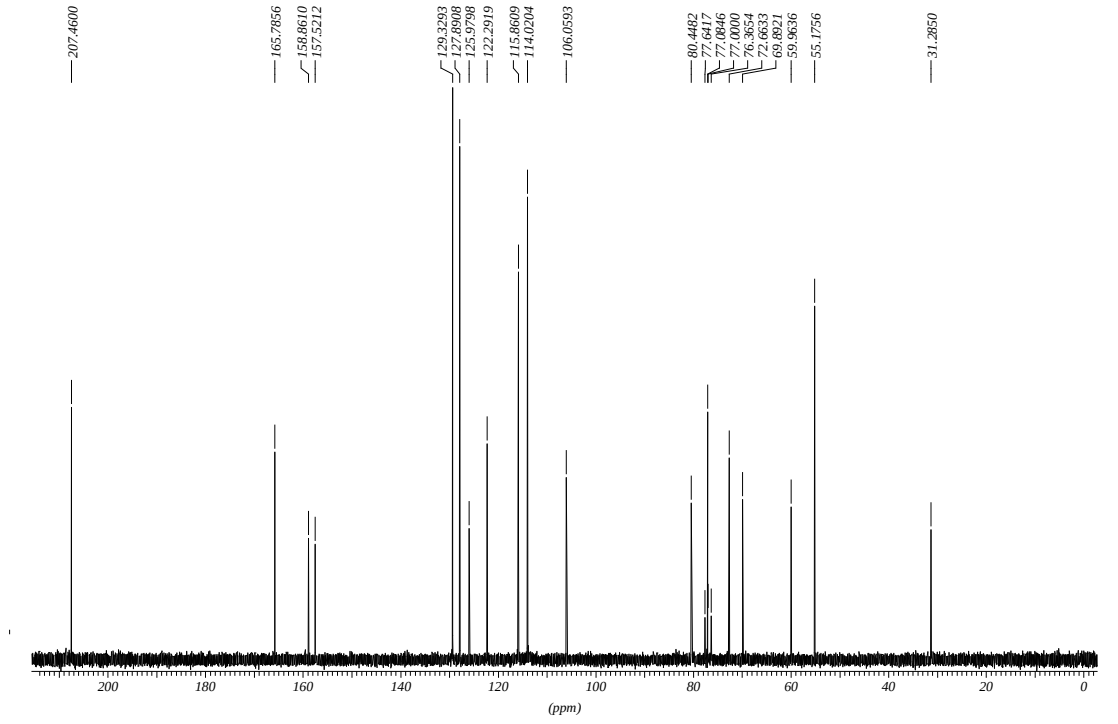

OH
H
H
Ph
PhO
N
O

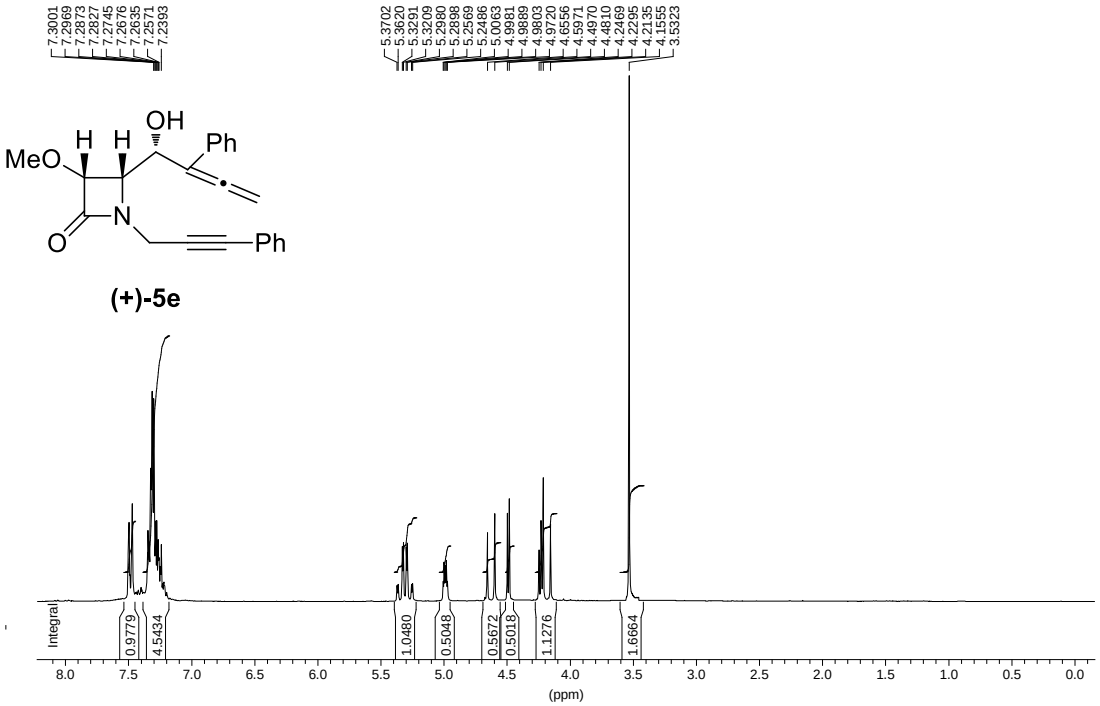
(+)-5c


Integral
6.1437
2.3619
3.3312
0.7318
0.7499
0.8955
0.6416
0.7364
(ppm)

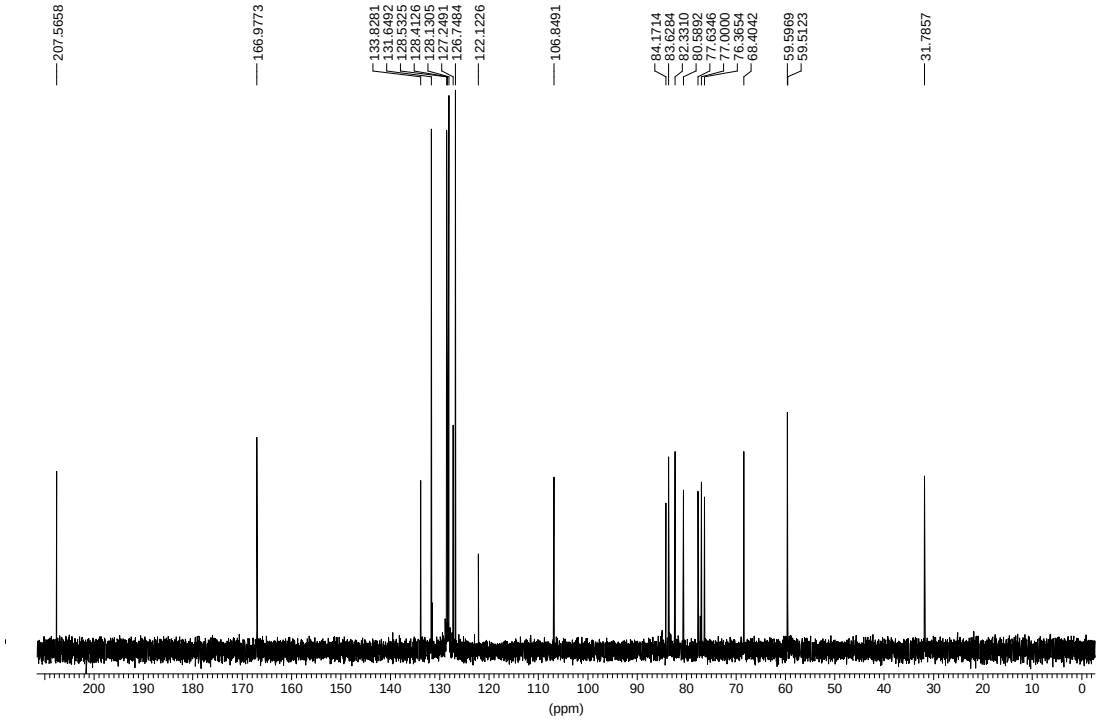

207.8620
165.7362
157.5424
133.9057
129.4351
128.6453
127.4183
126.7837
122.4259
115.9103
106.6798
80.6456
80.5092
77.6346
77.1269
77.0000
76.3583
72.7056
69.8357
60.0270
31.3556
(ppm)

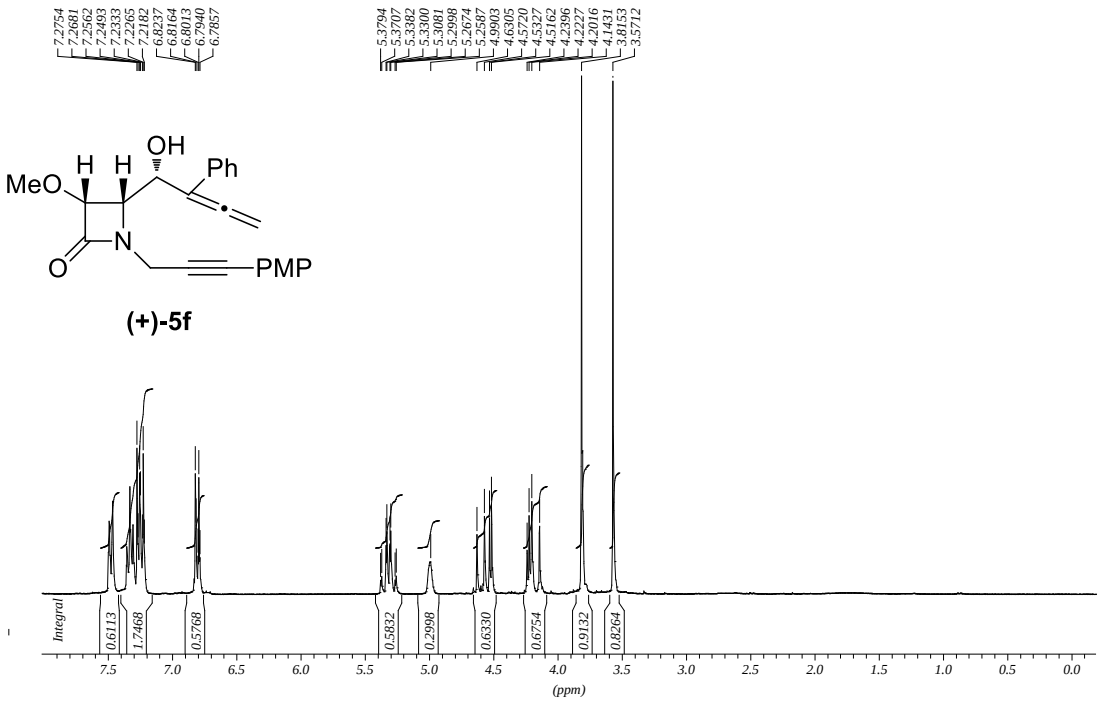

7.2311
7.1945
7.0213
6.9859
6.9481
6.9408
6.9079
6.8737
6.8640
5.1939
5.1695
5.1097
5.1000
5.0573
5.0475
5.0317
4.9951
4.9621
4.4827
4.4693
4.3949
4.3827
4.3388
4.3144
4.3022
4.2766
4.1351
4.1229
4.0484
4.0350
3.7959
2.8078
2.7761
2.3272
2.3150
2.3028
OH
H
H
PhO
PMP
N
O
(+)-5d
Integral
0.1085
0.1007
0.2473
0.0573
0.1233
0.0944
0.0444
0.1519
0.0403
0.0320
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)


207.4600
165.7856
158.8610
157.5212
129.3293
127.8908
125.9798
122.2919
115.8609
114.0204
106.0593
80.4482
77.6417
77.0846
77.0000
76.3654
72.6633
69.8921
59.9636
55.1756
31.2850
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(ppm)

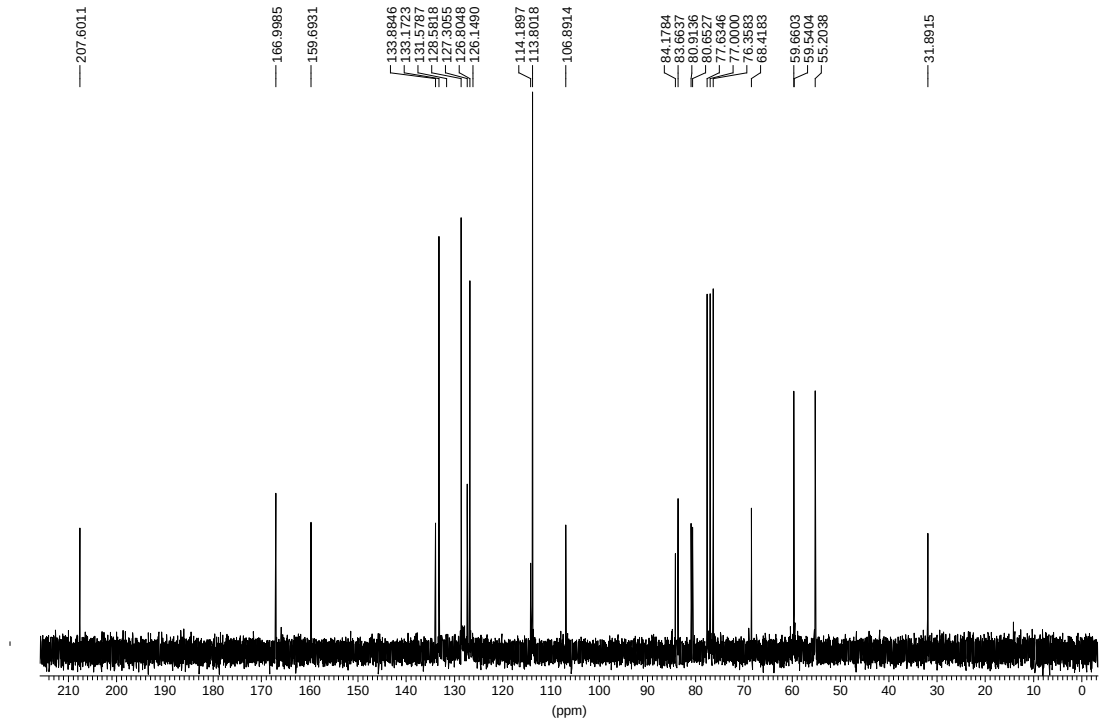

7.3001
7.2969
7.2873
7.2827
7.2745
7.2676
7.2635
7.2571
7.2393
5.3702
5.3620
5.3291
5.3209
5.2980
5.2898
5.2569
5.2486
5.0063
4.9981
4.9889
4.9803
4.9720
4.6556
4.5971
4.4970
4.4810
4.2469
4.2295
4.2135
4.1555
3.5523
OH
H
H
Ph
MeO
N
O
Ph
Integral
0.9779
4.5434
1.0480
0.5048
0.5672
0.5018
1.1276
1.6664
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

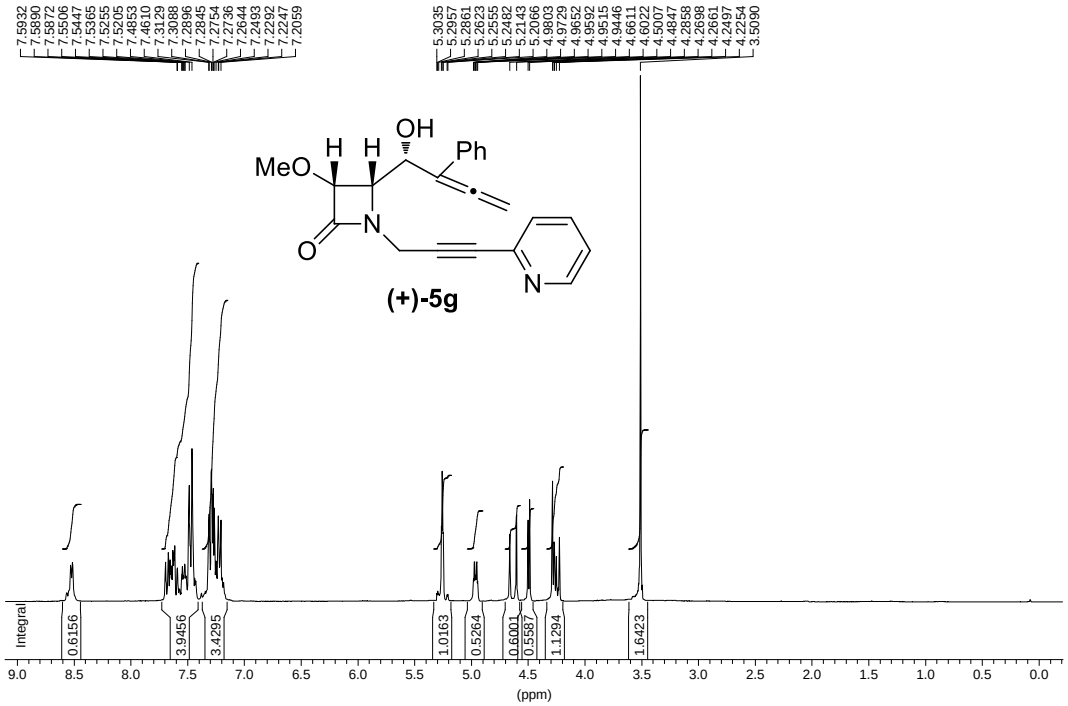
(+)-5e

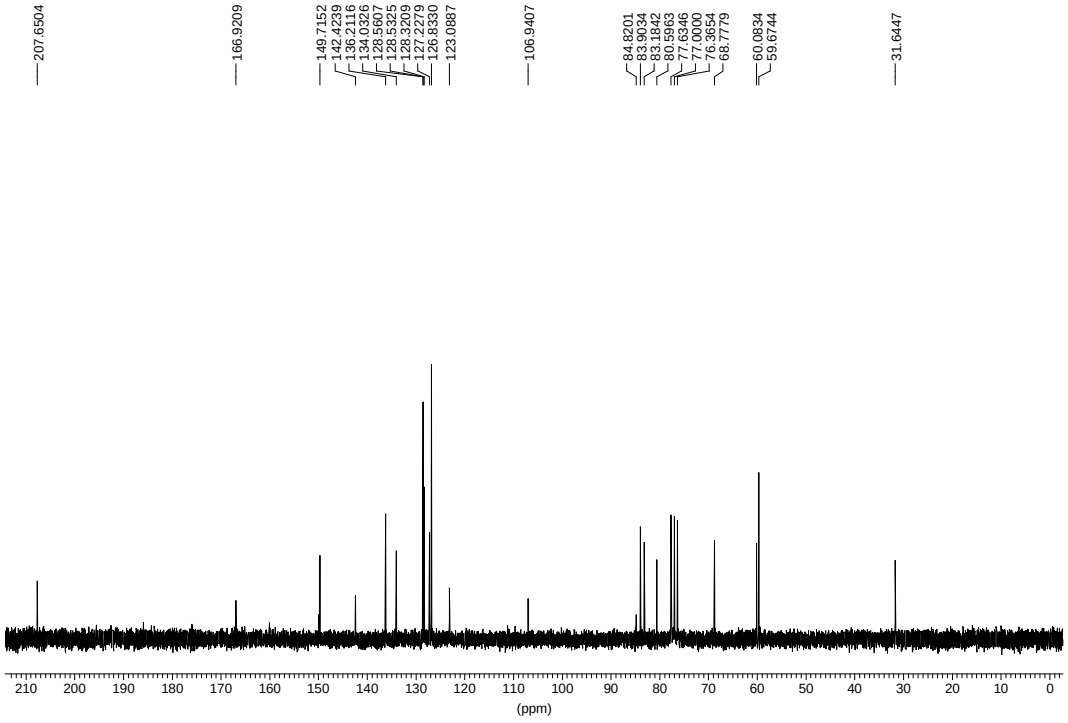

207.5658
166.9773
133.8281
131.6492
128.5325
128.4126
128.1305
127.2491
126.7484
122.1226
106.8491
84.1714
83.6284
82.3310
80.5892
77.6346
77.0000
76.3654
68.4042
59.5969
59.5123
31.7857
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

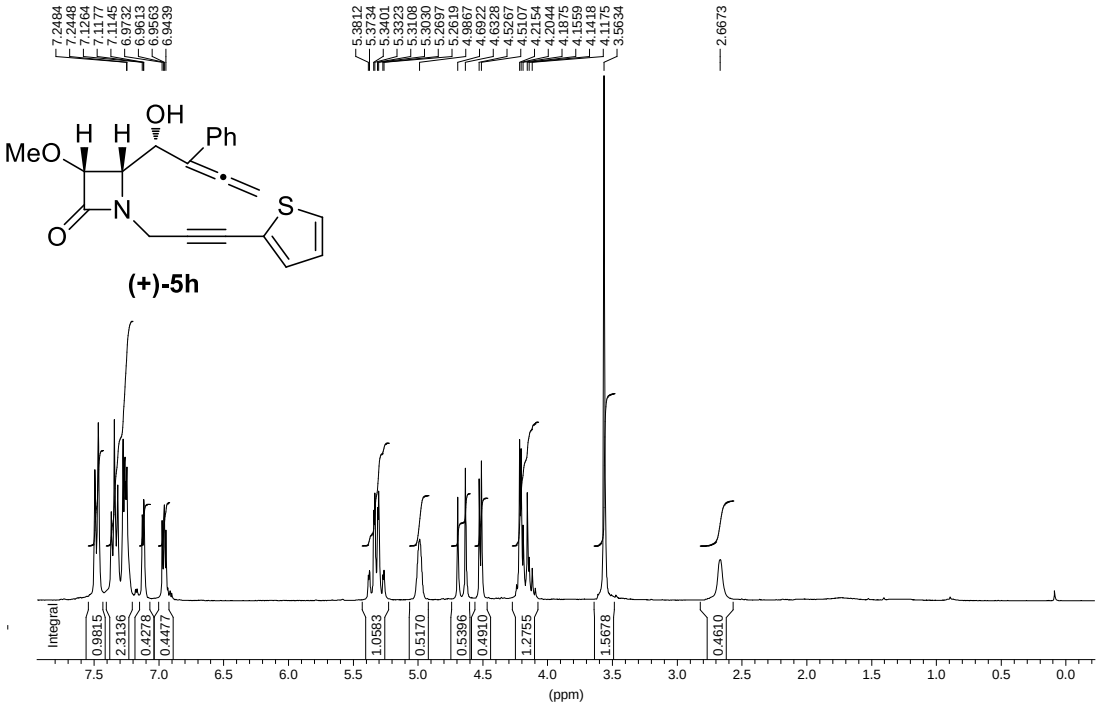

7.2754
7.2681
7.2562
7.2493
7.2333
7.2265
7.2182
6.8237
6.8164
6.8013
6.7940
6.7857
5.3794
5.3707
5.3382
5.3300
5.3081
5.2998
5.2674
5.2587
4.9903
4.6305
4.5720
4.5327
4.5162
4.2396
4.2227
4.2016
4.1431
3.8153
3.5712
OH
H
H
Ph
MeO
N
O
PMP
Integral
0.6113
1.7468
0.5768
0.5832
0.2998
0.6330
0.6754
0.9132
0.8264
(ppm)

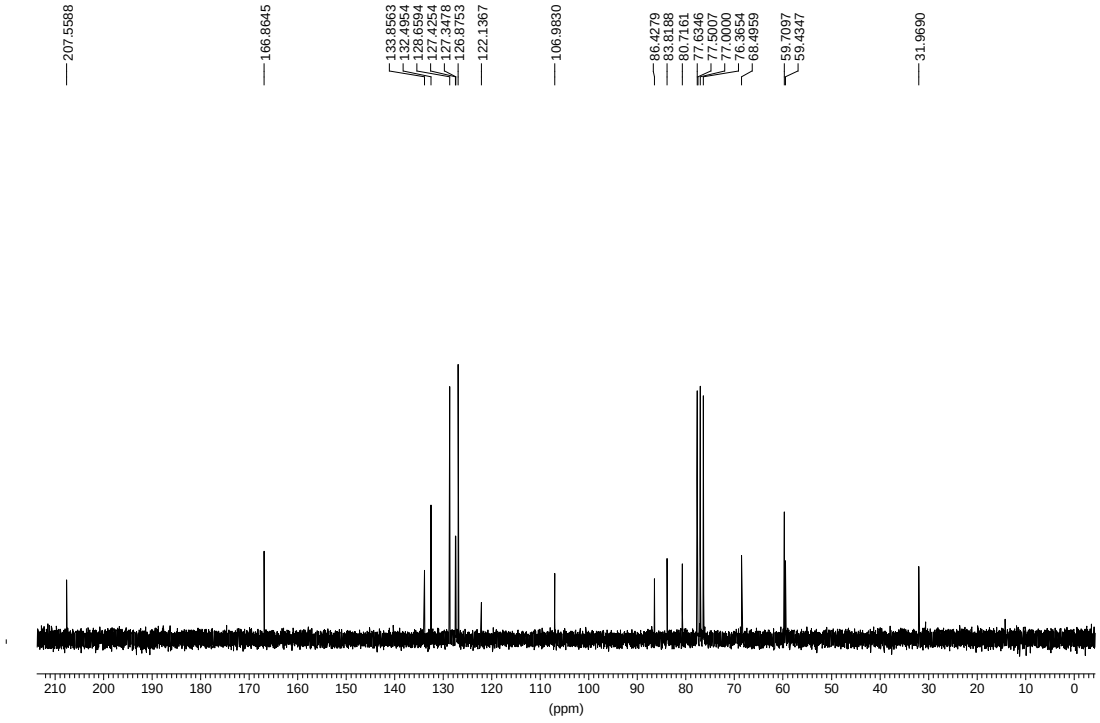
(+)-5f

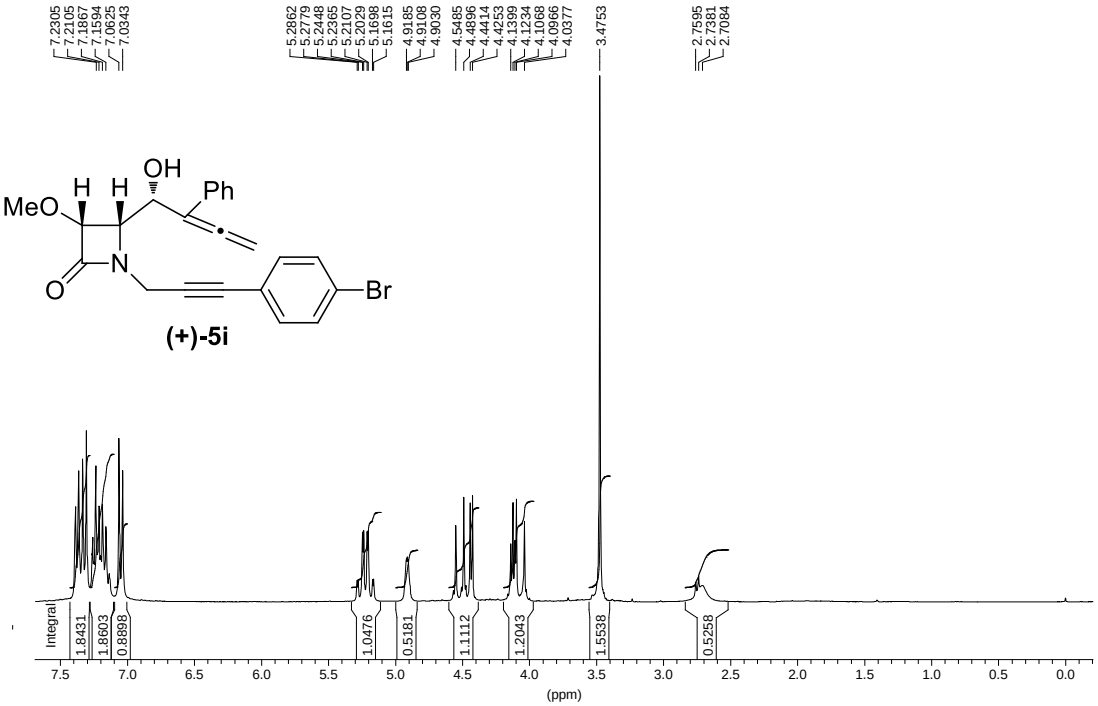

207.6011
166.9985
159.6931
133.8846
133.1723
131.5787
129.5618
127.3055
126.8048
126.1490
114.1897
113.8018
106.8914
84.1784
83.6637
80.9136
80.6527
77.6346
77.0000
76.3583
68.4183
59.6603
59.5404
55.2038
31.8915
(ppm)

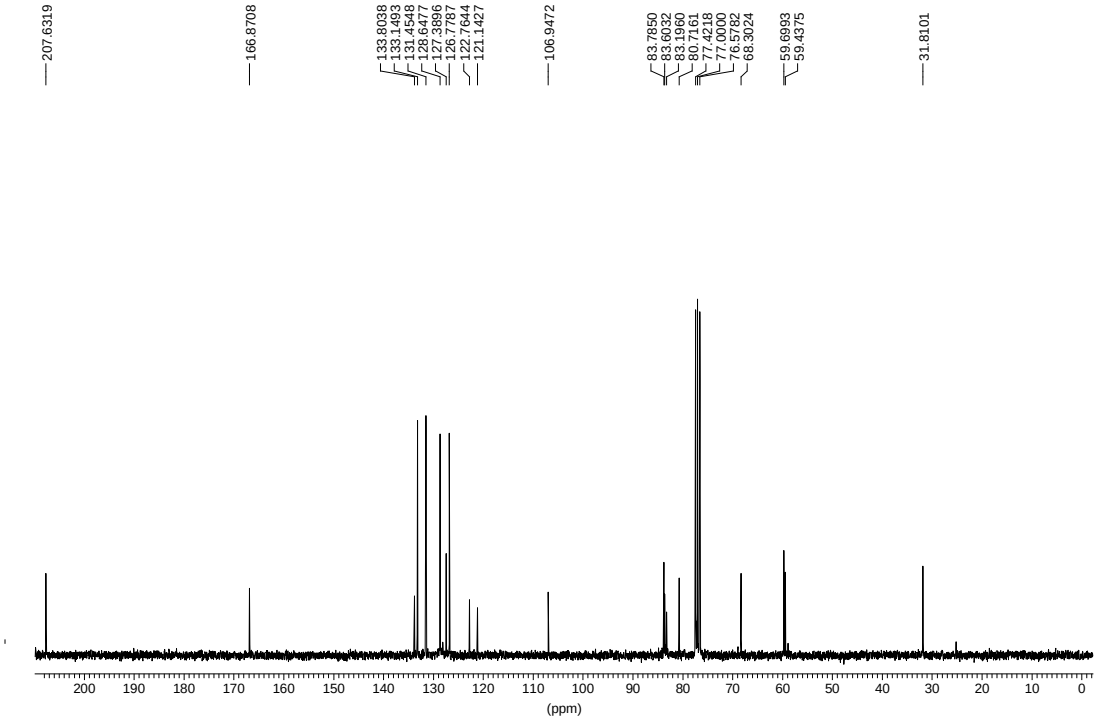

7.5932
7.5890
7.5872
7.5506
7.5447
7.5365
7.5255
7.5205
7.4853
7.4610
7.4129
7.3088
7.2896
7.2845
7.2754
7.2736
7.2644
7.2493
7.2292
7.2247
7.2059
5.3035
5.2957
5.2861
5.2623
5.2555
5.2482
5.2143
5.2066
4.9803
4.9729
4.9652
4.9592
4.9515
4.9446
4.6611
4.6022
4.5007
4.4847
4.2858
4.2698
4.2661
4.2497
4.2254
3.5090
OH
H
H
MeO
Ph
N
O
N
(+)-5g
Integral
0.6156
3.9456
3.4295
1.0163
0.5264
0.6001
0.5587
1.1294
1.6423
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

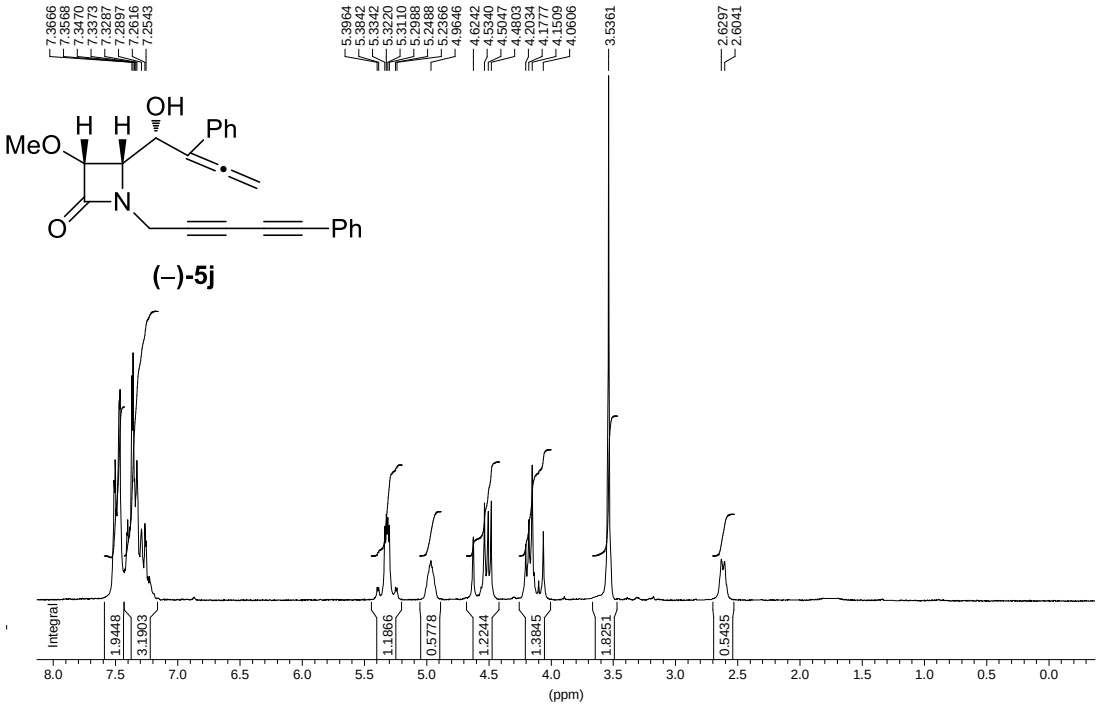

207.6504
166.9209
149.7152
142.4239
136.2116
134.0326
128.5607
128.5325
128.3209
127.2279
126.8330
123.0887
106.9407
84.8201
83.9034
83.1842
80.5963
77.6346
77.0000
76.3654
68.7779
60.0834
59.6744
31.6447
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

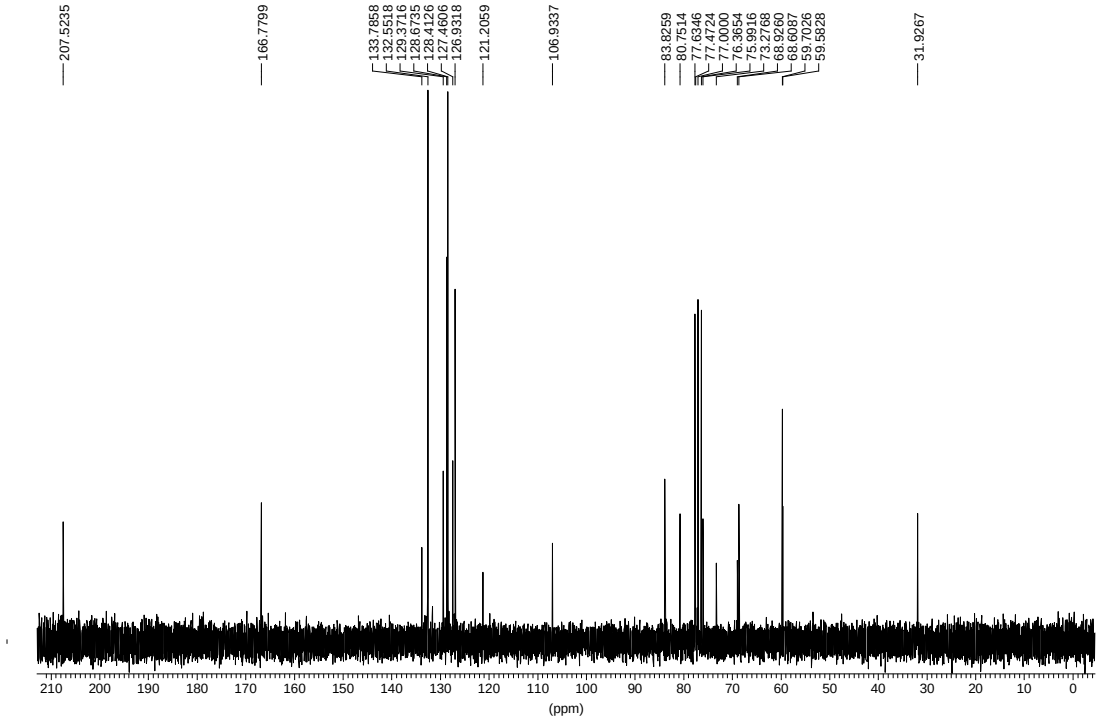

7.2484
7.2448
7.1264
7.1177
7.1145
6.9732
6.9613
6.9563
6.9439
5.3812
5.3734
5.3401
5.3323
5.3108
5.3030
5.2697
5.2619
4.9867
4.6922
4.6328
4.5267
4.5107
4.2154
4.2044
4.1875
4.1559
4.1418
4.1175
3.5634
2.6673
OH
H
H
MeO
Ph
N
S
O
(+)-5h
Integral
0.9815
2.3136
0.4278
0.4477
1.0583
0.5170
0.5396
0.4910
1.2755
1.5678
0.4610
(ppm)

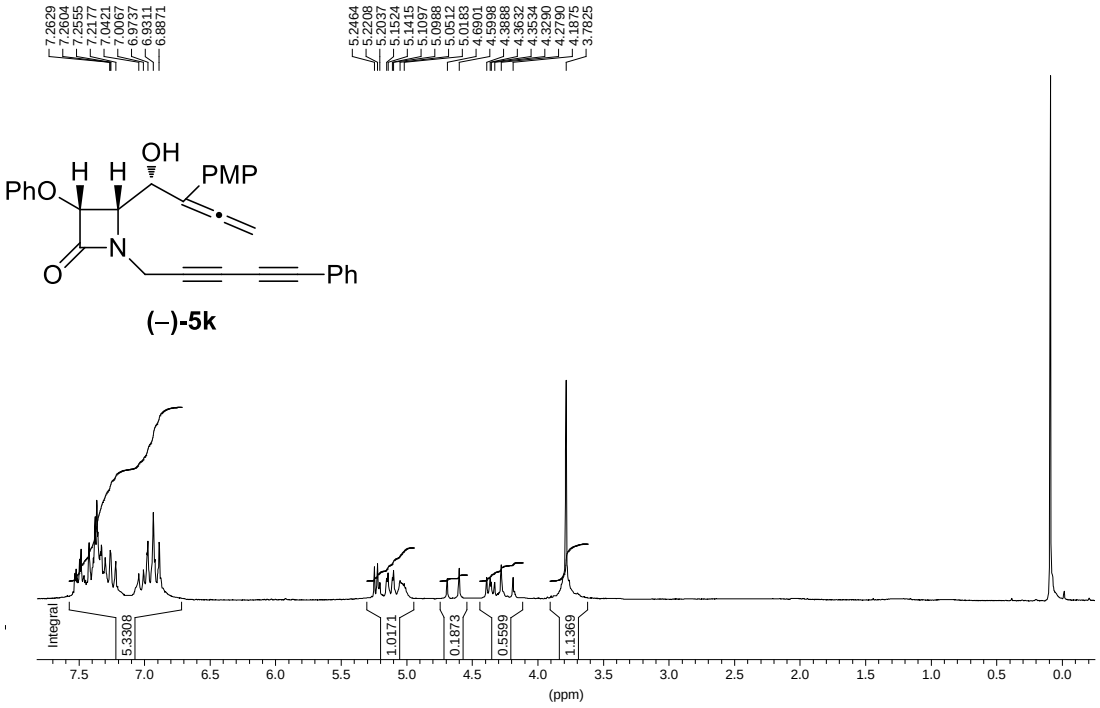

207.5588
166.8645
133.8563
132.4954
128.6594
127.4254
127.3478
126.8753
122.1367
106.9830
86.4279
83.8188
80.7161
77.6346
77.5007
77.0000
76.3654
68.4959
59.7097
59.4347
31.9690
(ppm)


7.2305
7.2105
7.1867
7.1594
7.0625
7.0343
5.2862
5.2779
5.2448
5.2365
5.2107
5.2029
5.1698
5.1615
4.9185
4.9108
4.9030
4.5485
4.4896
4.4414
4.4253
4.1399
4.1234
4.1068
4.0966
4.0377
3.4753
2.7595
2.7381
2.7084
OH
H
H
Ph
MeO
N
O
Br
(+)-5i
Integral
1.8431
1.8603
0.8898
1.0476
0.5181
1.1112
1.2043
1.5538
0.5258
(ppm)

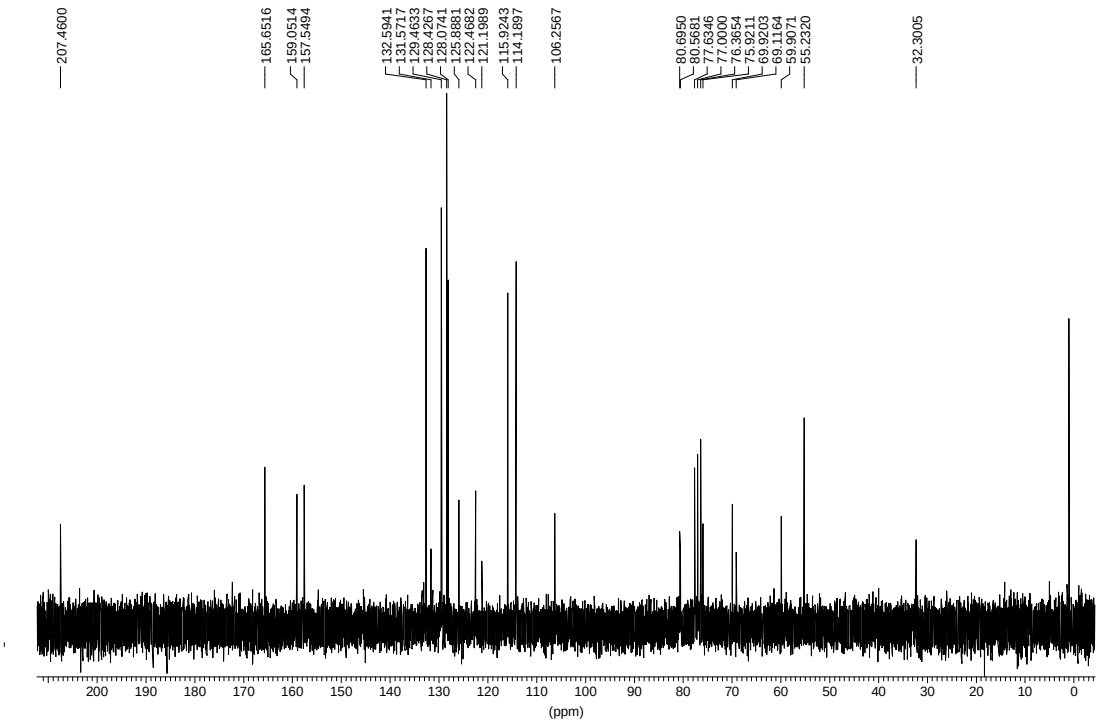

207.6319
166.8708
133.8038
133.1493
131.4548
128.6477
127.3896
126.7787
122.7644
121.1427
106.9472
83.7850
83.6032
83.1960
82.7161
77.4218
77.0000
76.5782
68.3024
59.6993
59.4375
31.8101
(ppm)

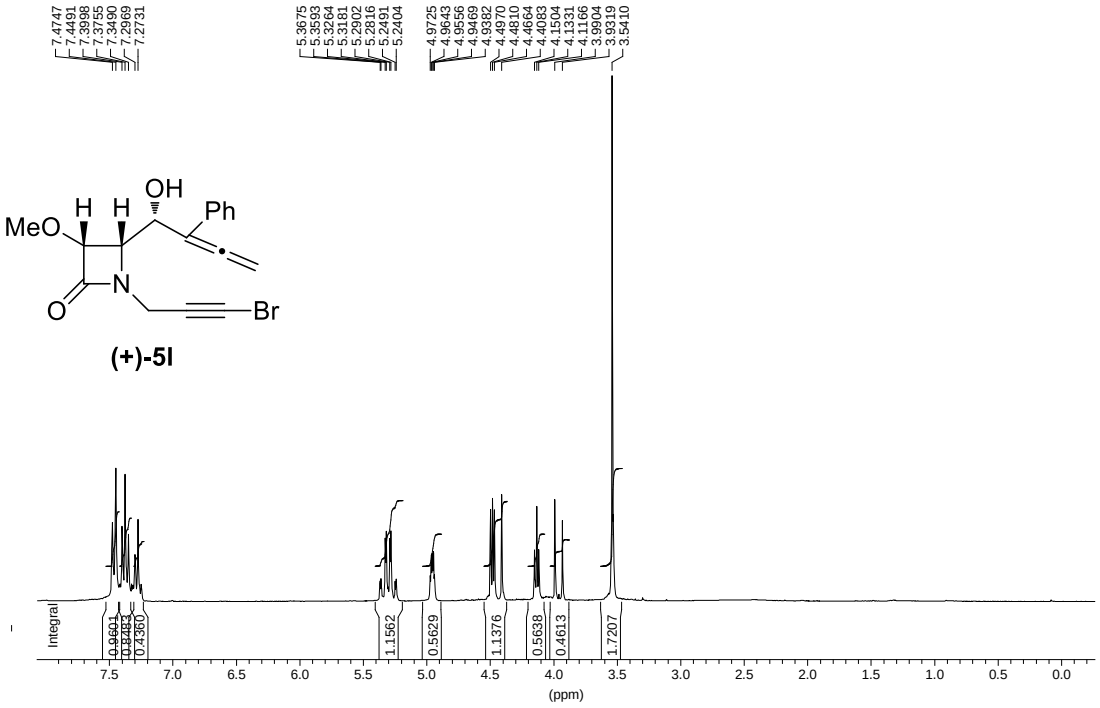

7.3666
7.3568
7.3470
7.3373
7.3287
7.2897
7.2616
7.2543
5.3964
5.3842
5.3342
5.3210
5.3110
5.2988
5.2488
5.2366
4.9646
4.6242
4.5340
4.5047
4.4803
4.2034
4.1777
4.1509
4.0606
3.5361
2.6297
2.6041
OH
H
H
MeO
Ph
N
O
Ph
(–)-5j
Integral
1.9448
3.1903
1.1866
0.5778
1.2244
1.3845
1.8251
0.5435
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)


207.5235
166.7799
133.7858
132.5518
132.3716
128.6735
128.4126
127.4606
126.9318
121.2059
106.9337
83.8259
80.7514
77.6346
77.4724
77.3100
76.9954
75.2768
68.9260
68.6087
59.7026
59.5828
31.9267
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

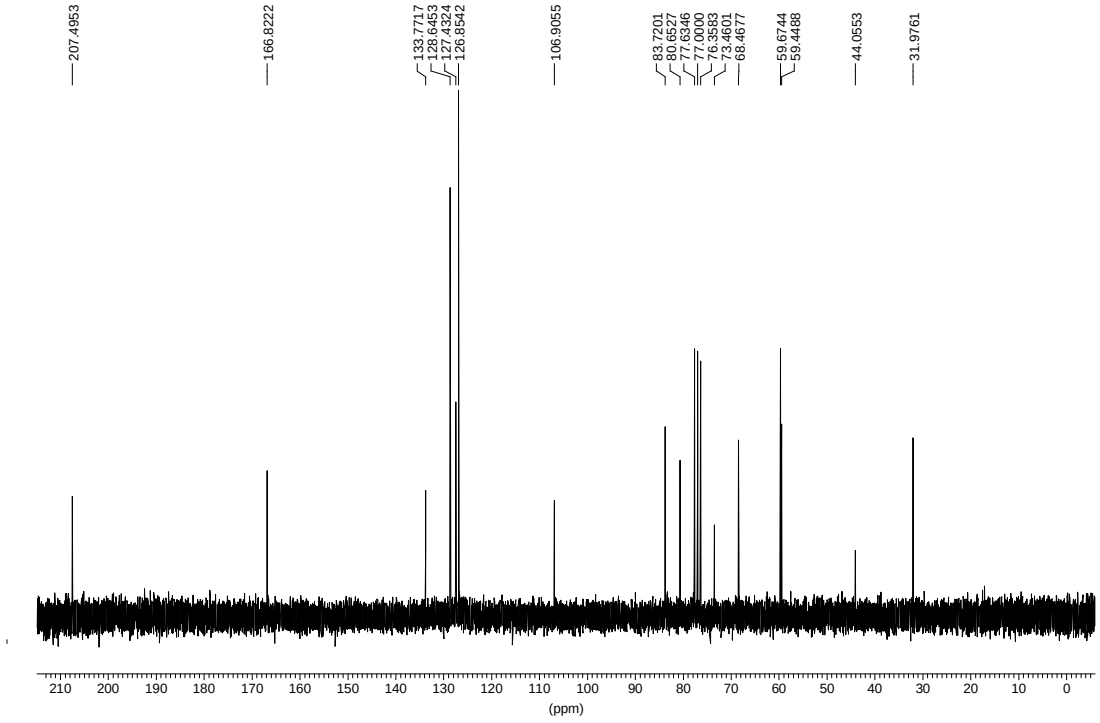

7.2629
7.2604
7.2555
7.2177
7.0421
7.0067
6.9737
6.9311
6.8871
5.2464
5.2208
5.2037
5.1524
5.1415
5.1097
5.0988
5.0512
5.0183
4.6901
4.5998
4.3888
4.3632
4.3534
4.3290
4.2790
4.1875
3.7825
OH
H
H
PMP
PhO
N
O
Ph
Integral
5.3308
1.0171
0.1873
0.5599
1.1369
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

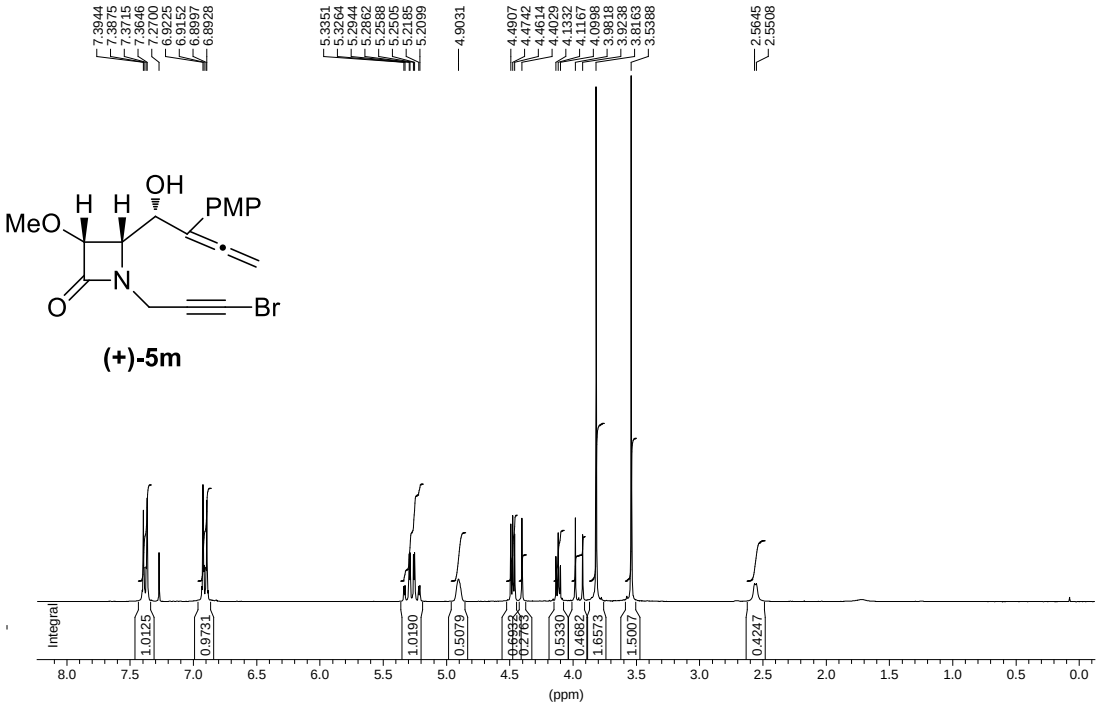
(–)-5k

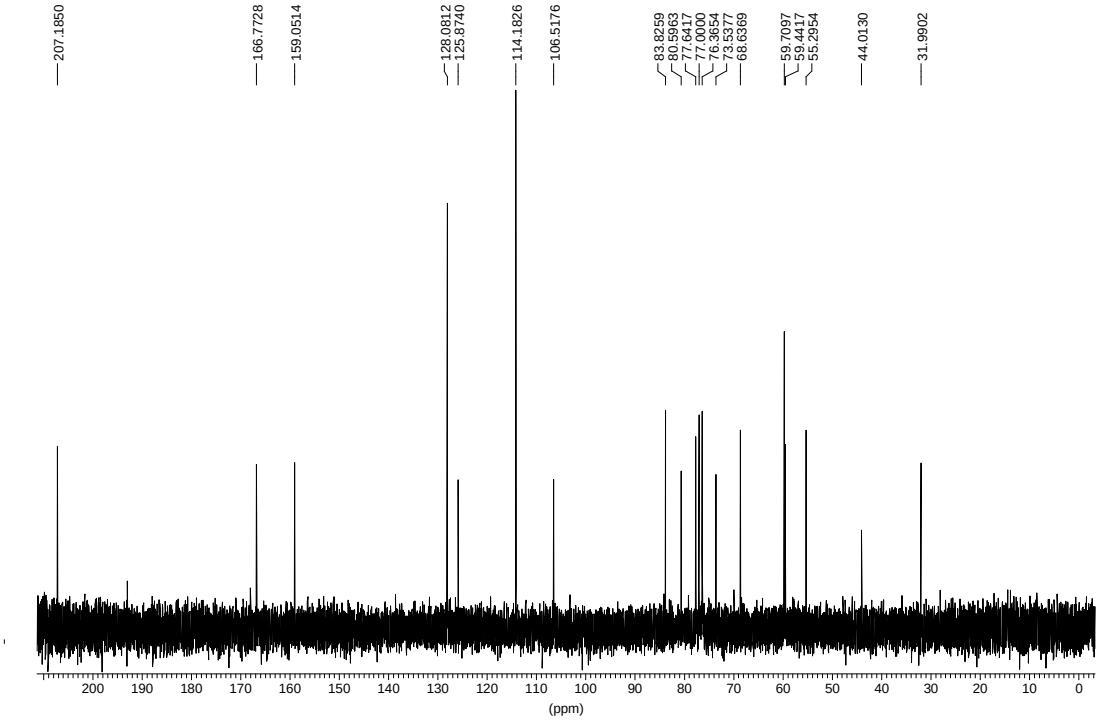

207.4600
165.6516
159.0514
157.5494
132.5941
131.5717
129.4633
128.4267
128.0741
125.8881
122.4682
121.1989
115.9243
114.1897
106.2567
80.6950
80.5681
77.6346
77.0000
76.3654
75.9211
69.9203
69.1164
59.9071
55.2320
32.3005
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

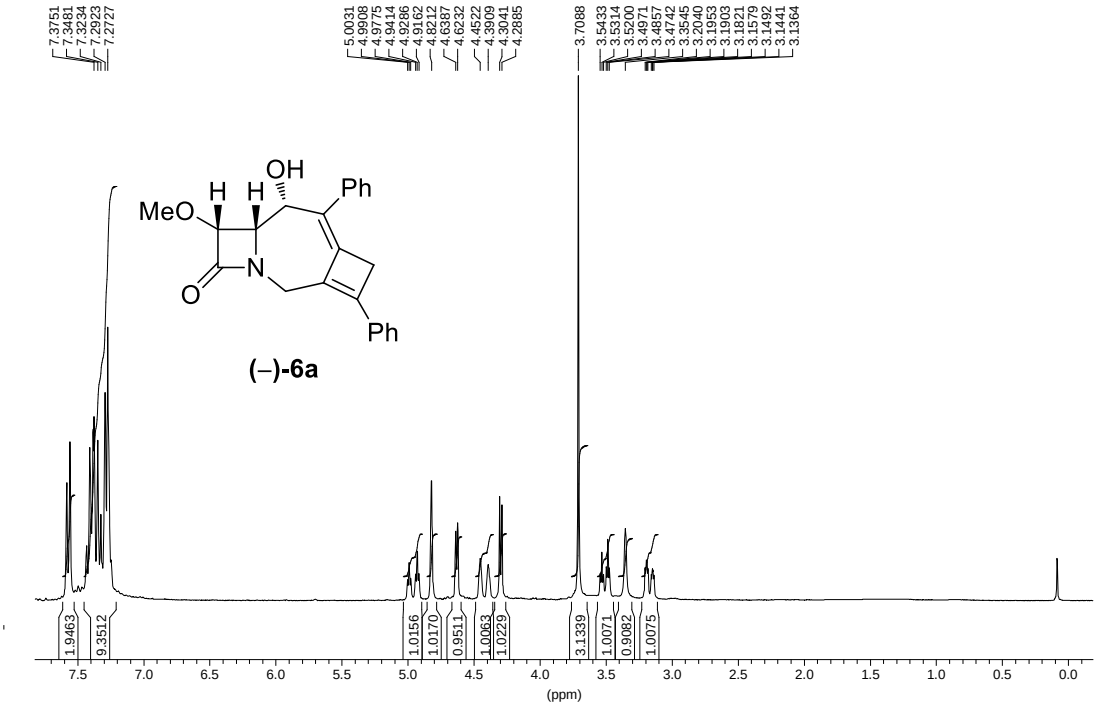

7.4747
7.4491
7.3998
7.3755
7.3490
7.2969
7.2731
5.3675
5.3593
5.3264
5.3181
5.2902
5.2816
5.2491
5.2404
4.9725
4.9643
4.9556
4.9469
4.9382
4.4970
4.4810
4.4664
4.4603
4.1504
4.1331
4.1166
3.9904
3.9319
3.5410
OH
H
H
Ph
MeO
N
O
Br
Integral
0.9601
0.8483
0.4360
1.1562
0.5629
1.1376
0.5638
0.4613
1.7207
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

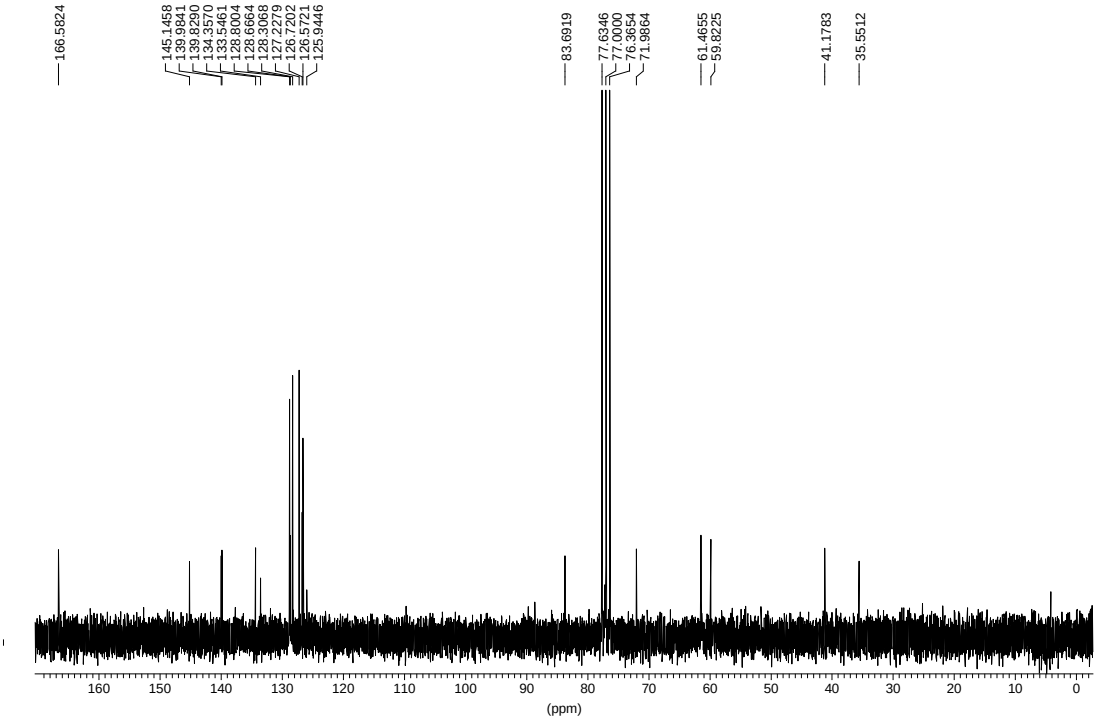
(+)-5l

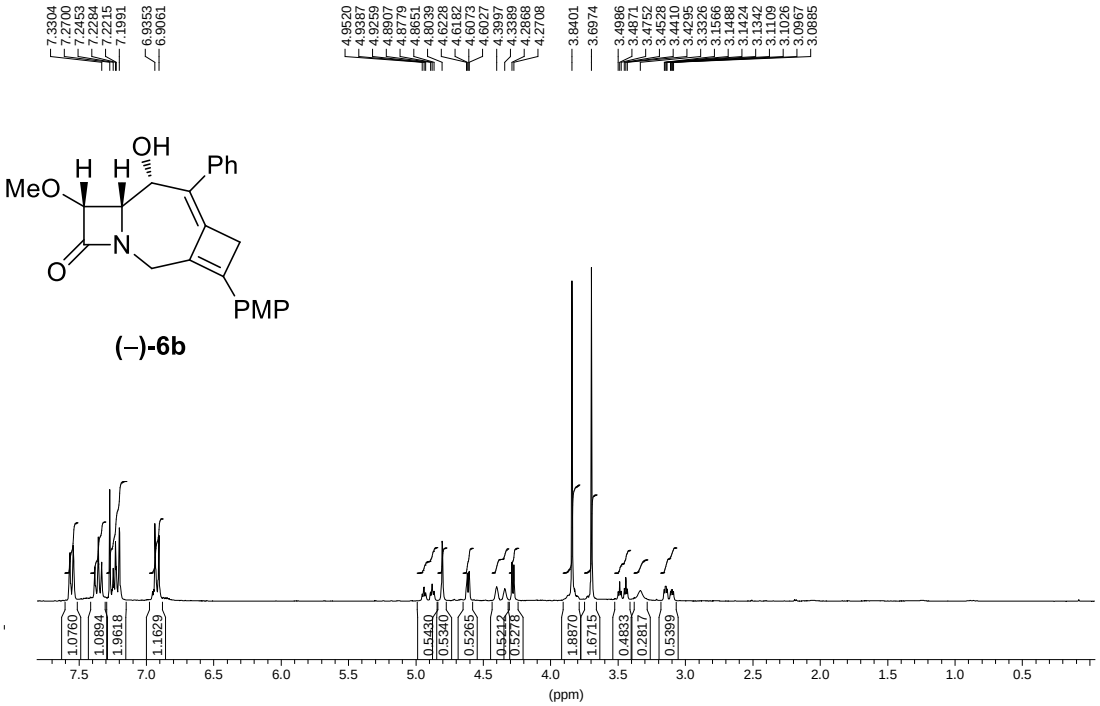

207.4953
166.8222
133.7717
128.6453
127.4324
126.8542
106.9055
83.7201
80.6527
77.6346
77.0000
76.3583
73.4601
68.4677
59.6744
59.4488
44.0553
31.9761
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

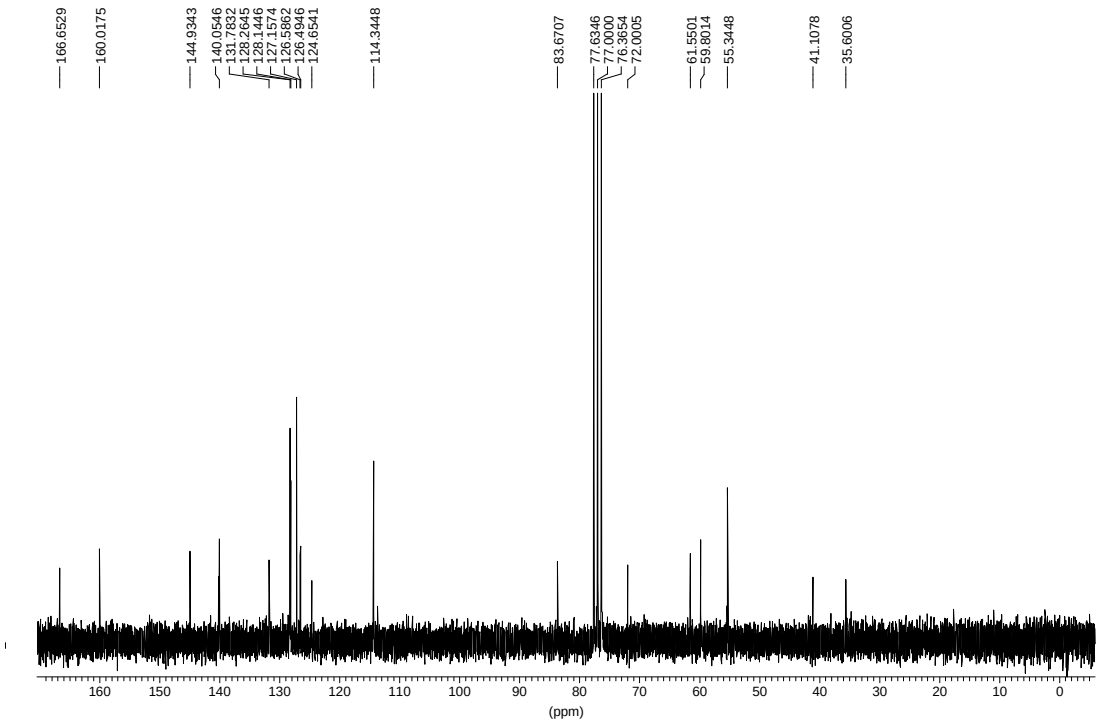

7.3944
7.3875
7.3715
7.3646
7.2700
6.9225
6.9152
6.8997
6.8928
5.3351
5.3264
5.2944
5.2862
5.2588
5.2505
5.2185
5.2099
4.9031
4.4907
4.4742
4.4614
4.4029
4.1332
4.1167
4.0998
3.9818
3.9238
3.8163
3.5388
2.5645
2.5508
OH
H
H
MeO
PMP
N
O
Br
(+)-5m
Integral
1.0125
0.9731
1.0190
0.5079
0.6933
0.2763
0.5330
0.4682
1.6573
1.5007
0.4247
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

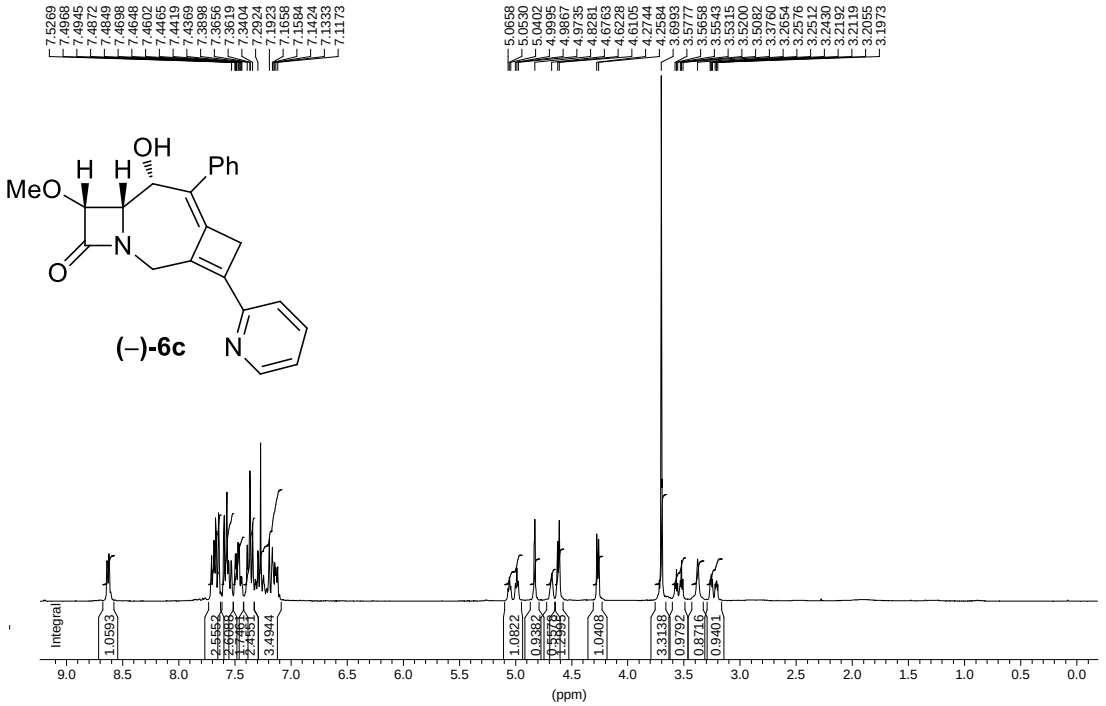

207.1850
166.7728
159.0514
128.0812
125.8740
114.1826
106.5176
83.8259
80.5963
77.6417
77.0000
76.3654
73.5377
68.6369
59.7097
59.4417
55.2954
44.0130
31.9902
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

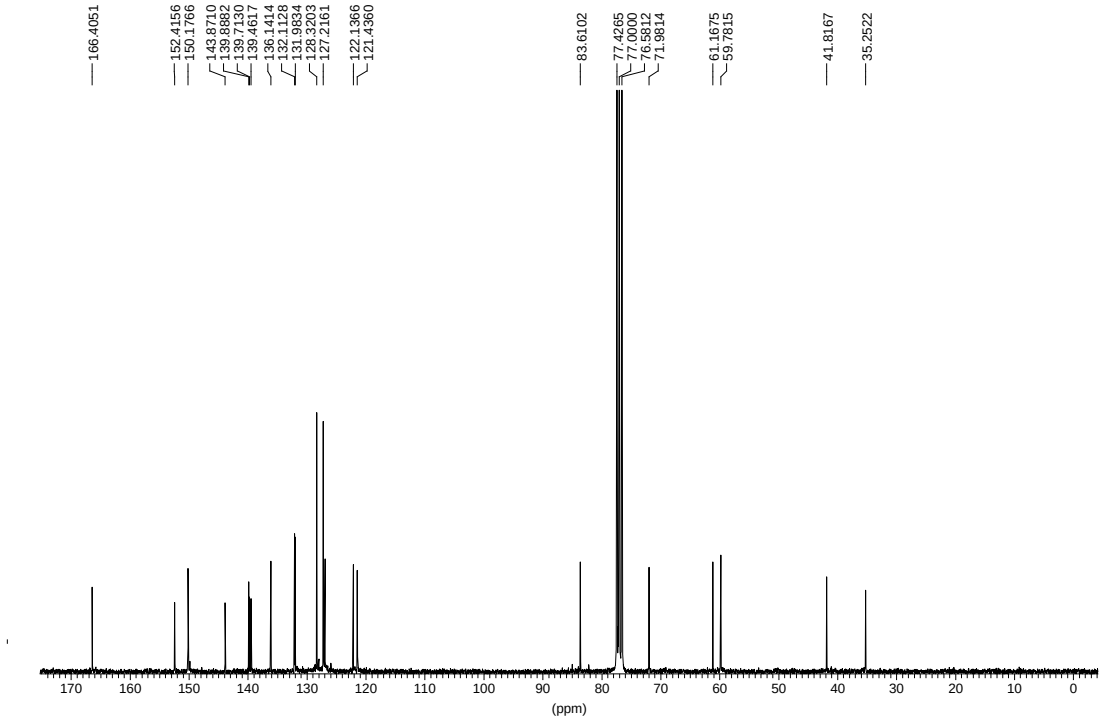

7.3751
7.3481
7.3234
7.2923
7.2727
5.0031
4.9908
4.9775
4.9414
4.9286
4.9162
4.8212
4.6387
4.6232
4.4522
4.3909
4.3041
4.2885
3.7088
3.5433
3.5314
3.5200
3.4971
3.4857
3.4742
3.3545
3.2040
3.1953
3.1903
3.1821
3.1579
3.1492
3.1441
3.1364
OH
H
H
MeO
Ph
N
O
Ph
(–)-6a
1.9463
9.3512
1.0156
1.0170
0.9511
1.0063
1.0229
3.1339
1.0071
0.9082
1.0075
(ppm)

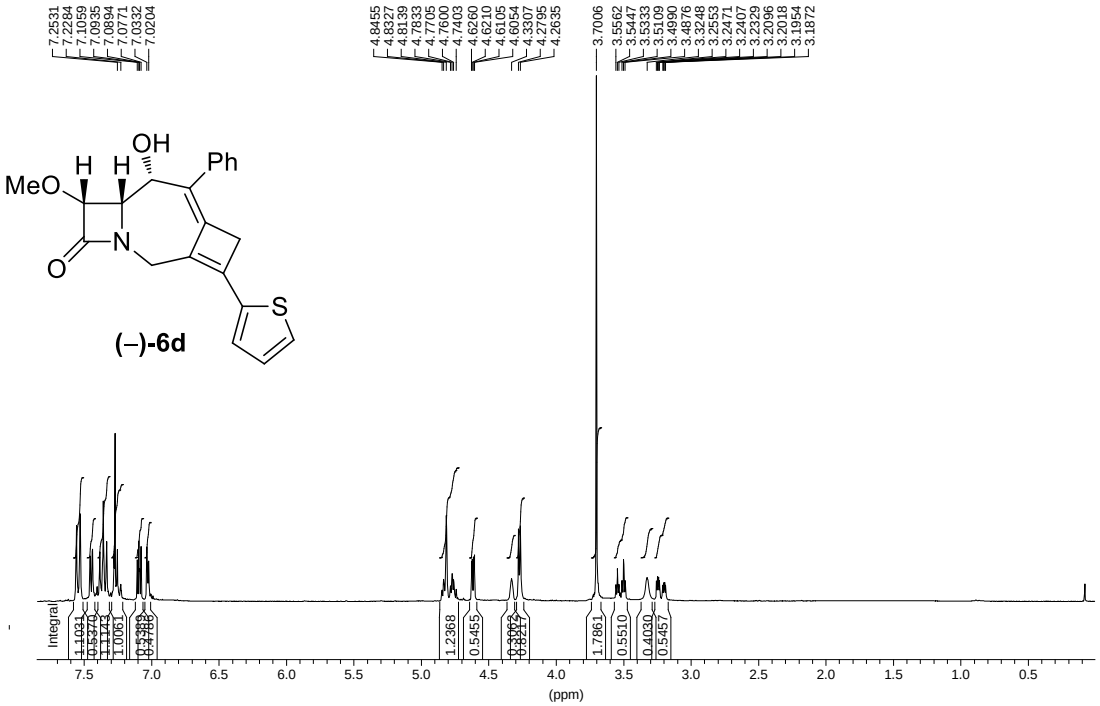

166.5824
145.1458
139.9841
139.8290
134.3570
133.5461
128.8004
128.6664
128.3068
127.2279
126.7202
126.5721
125.9446
83.6919
77.6346
77.0000
76.3654
71.9864
61.4655
59.8225
41.1783
35.5512
(ppm)

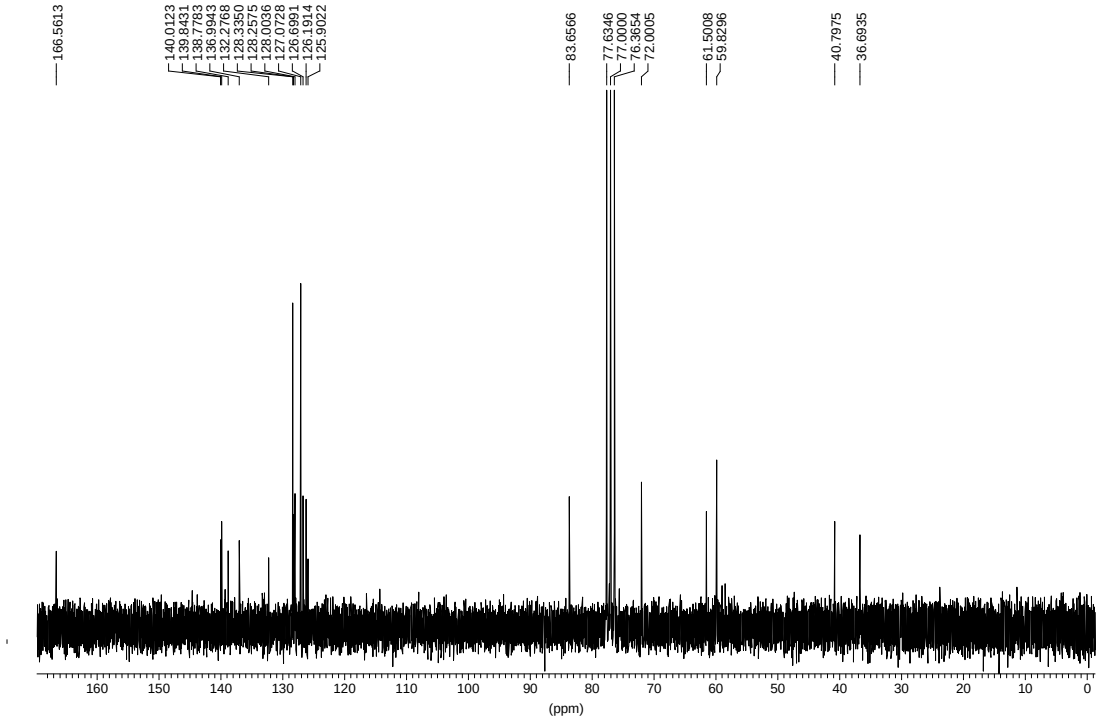

7.3304
7.2700
7.2453
7.2284
7.2215
7.1991
6.9353
6.9061
4.9520
4.9387
4.9259
4.8977
4.8779
4.8651
4.8039
4.6228
4.6162
4.6073
4.6027
4.3997
4.3389
4.2868
4.2708
3.8401
3.6974
3.4986
3.4871
3.4752
3.4528
3.4410
3.4295
3.3326
3.1566
3.1488
3.1424
3.1342
3.1109
3.1026
3.0967
3.0885
OH
H
H
Ph
MeO
N
O
PMP
(–)-6b
1.0760
1.0894
1.9618
1.1629
0.5430
0.5340
0.5265
0.5212
0.5278
1.8870
1.6715
0.4833
0.2817
0.5399
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
(ppm)

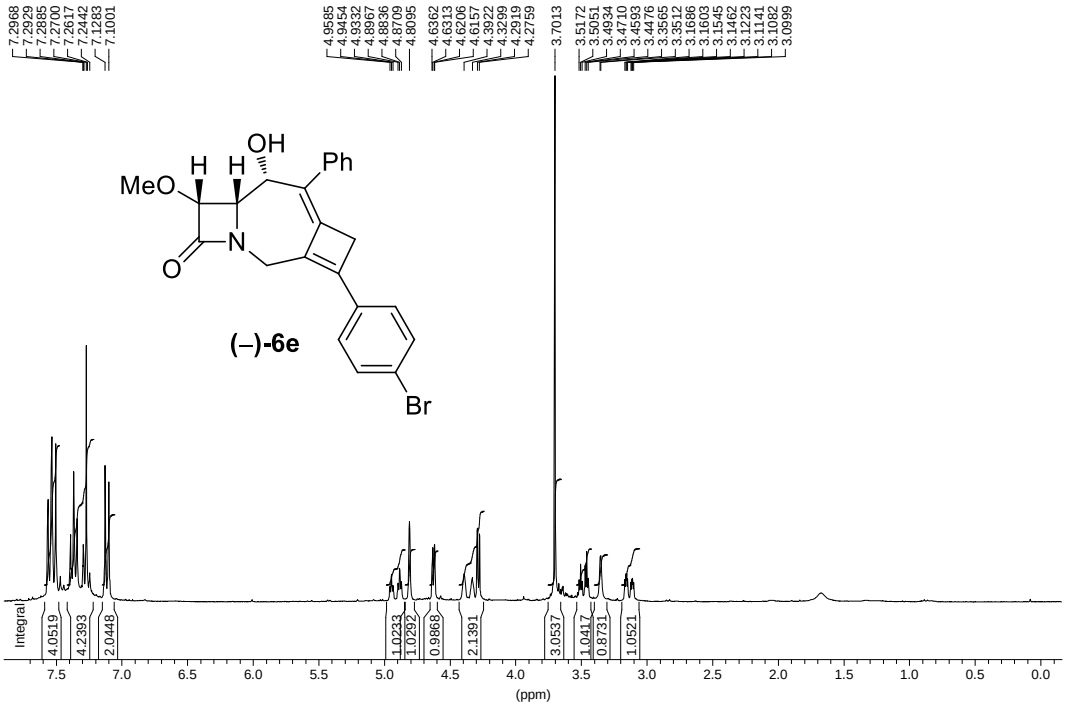

166.6529
160.0175
144.9343
140.0546
131.7832
128.2645
128.1446
127.1574
126.5862
126.4946
124.6541
114.3448
83.6707
77.6346
77.0000
76.3654
72.0005
61.5501
59.8014
55.3448
41.1078
35.6006
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

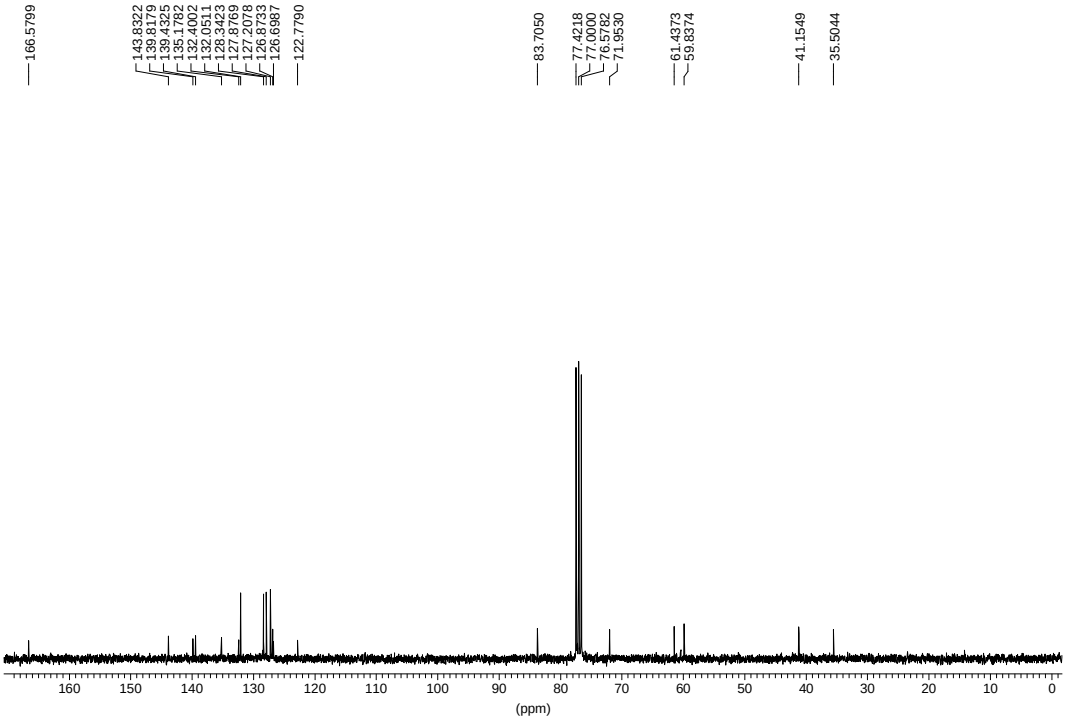

7.5269
7.4968
7.4945
7.4872
7.4849
7.4698
7.4648
7.4602
7.4465
7.4419
7.4369
7.3898
7.3656
7.3619
7.3404
7.2924
7.1923
7.1658
7.1584
7.1424
7.1333
7.1173
5.0658
5.0530
5.0402
4.9995
4.9867
4.9735
4.8281
4.6763
4.6228
4.6105
4.2744
4.2584
3.6993
3.5777
3.5658
3.5543
3.5315
3.5200
3.5082
3.3760
3.2654
3.2576
3.2512
3.2430
3.2192
3.2119
3.2055
3.1973
OH
H
H
Ph
MeO
N
O
(–)-6c
N
Integral
1.0593
3.4944
1.0822
0.9382
1.0408
3.3138
0.9792
0.8719
0.9401
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

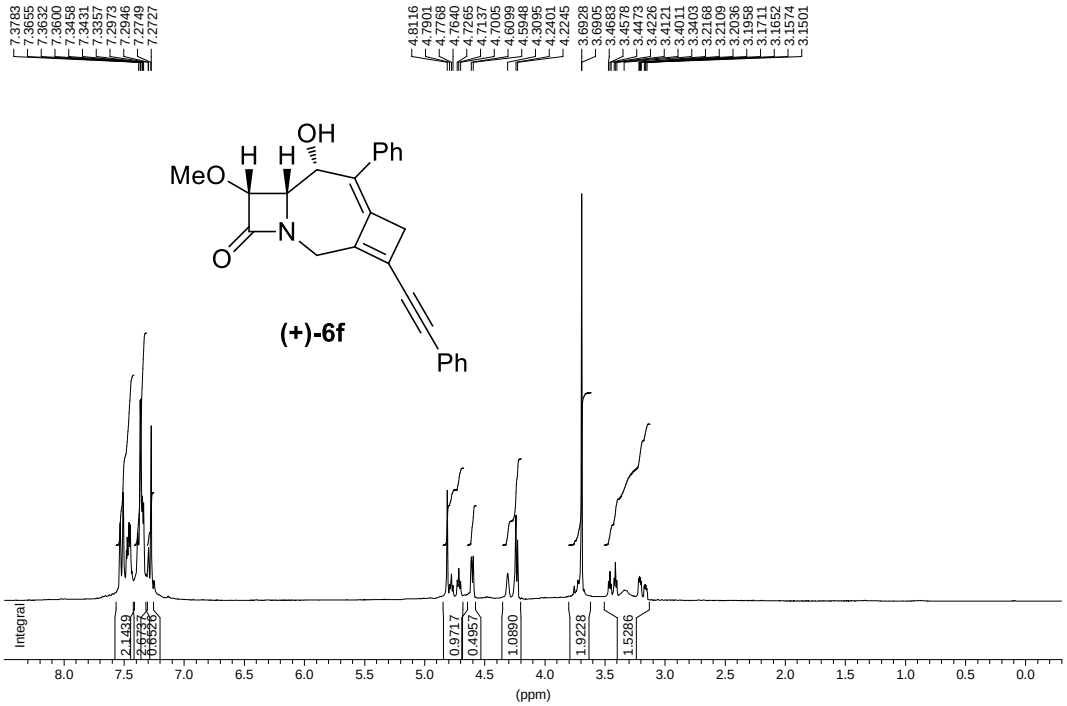

166.4051
152.4156
150.1766
143.8710
139.8882
139.7130
139.4617
136.1414
132.1128
131.9834
128.3203
127.2161
122.1366
121.4360
83.6102
77.4265
77.0000
76.5812
71.9814
61.1675
59.7815
41.8167
35.2522
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

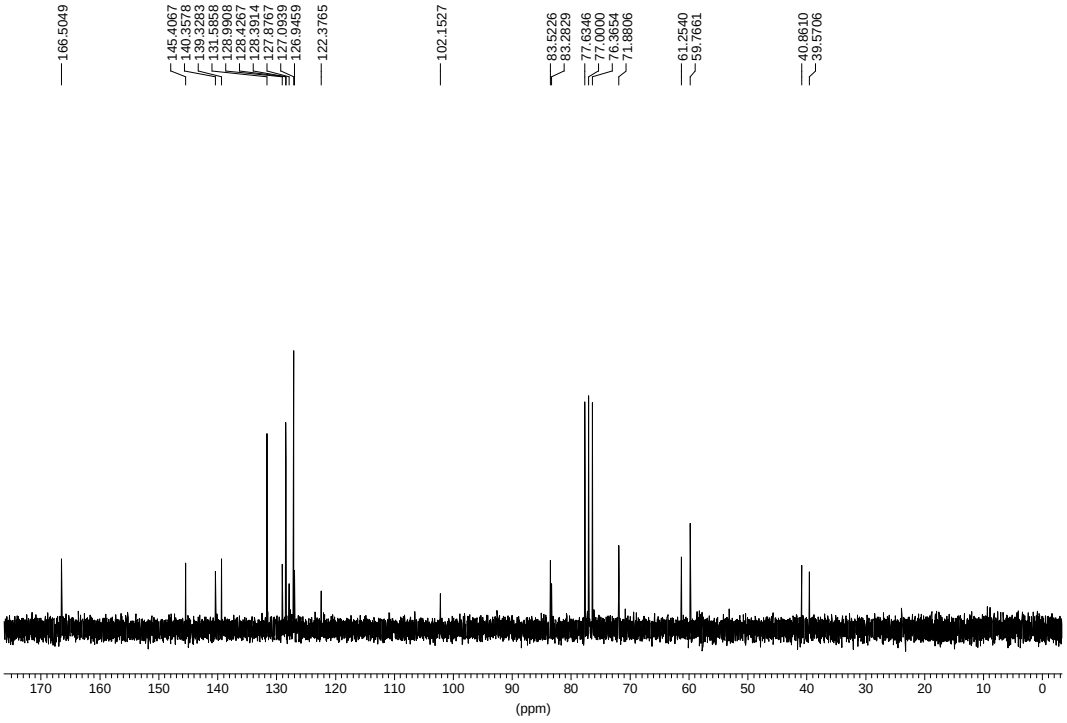

7.2531
7.2284
7.1059
7.0935
7.0894
7.0771
7.0332
7.0204
4.8455
4.8327
4.8139
4.7833
4.7705
4.7600
4.7403
4.6280
4.6210
4.6105
4.6054
4.4307
4.2795
4.2635
3.7006
3.5562
3.5447
3.5333
3.5109
3.4990
3.4876
3.3248
3.2553
3.2471
3.2407
3.2329
3.2096
3.2018
3.1954
3.1872
OH
H
H
Ph
MeO
N
O
S
(–)-6d
Integral
1.2368
0.5455
1.7861
0.5510
0.4030
0.5457
(ppm)

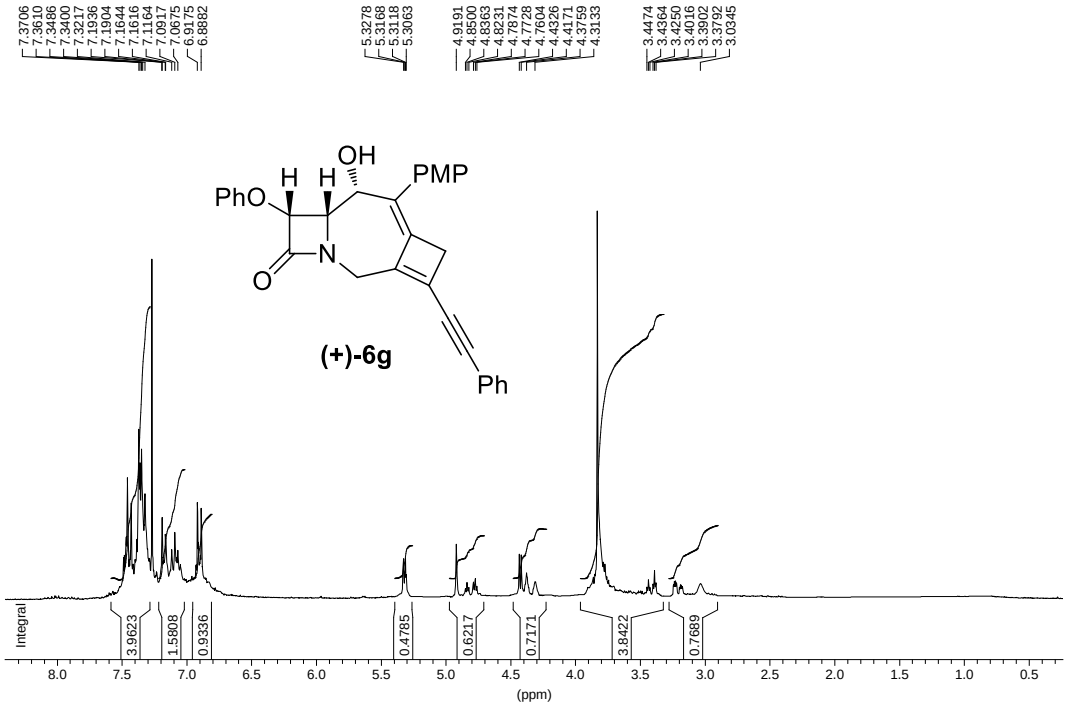

166.5613
140.0123
139.8431
138.7783
136.9943
132.2768
128.3350
128.2575
128.0036
127.0728
126.6991
126.1914
125.9022
83.6566
77.6346
77.0000
76.3654
72.0005
61.5008
59.8296
40.7975
36.6935
(ppm)

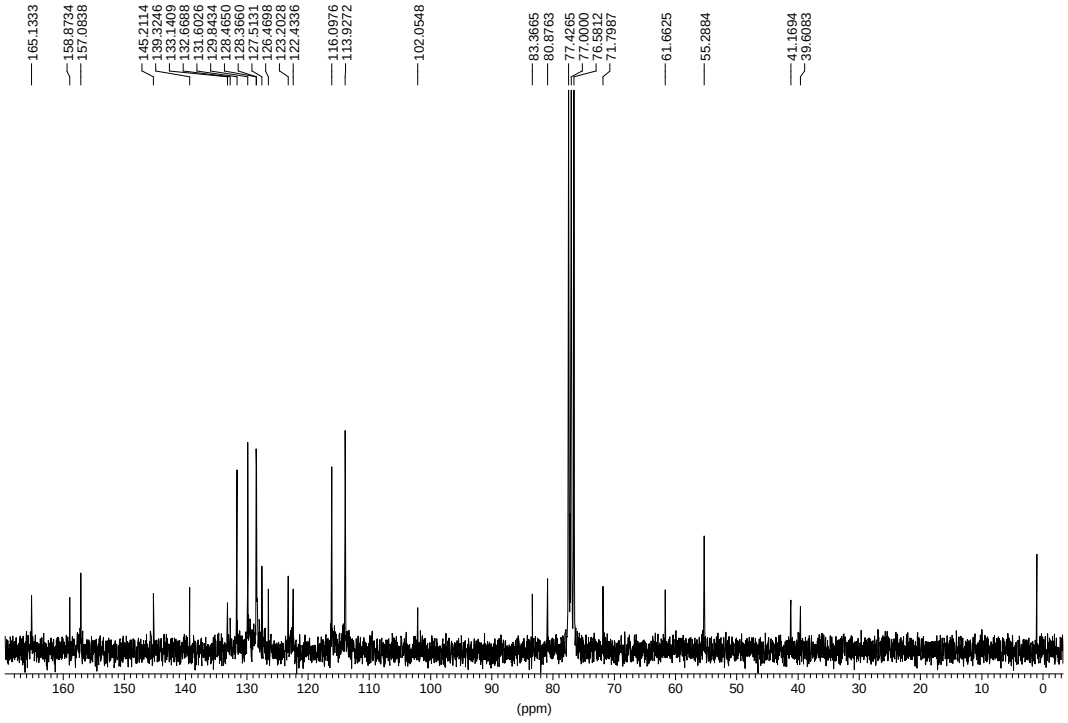

7.2968
7.2929
7.2885
7.2700
7.2617
7.2442
7.1283
7.1001
4.9585
4.9454
4.9332
4.8967
4.8836
4.8709
4.8095
4.6362
4.6313
4.6206
4.6157
4.3922
4.3299
4.2919
4.2759
3.7013
3.5172
3.5051
3.4934
3.4710
3.4593
3.4476
3.3565
3.3512
3.1603
3.1545
3.1462
3.1223
3.1141
3.1082
3.0999
OH
H
H
Ph
MeO
N
O
(–)-6e
Br
Integral
4.0519
4.2393
2.0448
1.0233
1.0293
0.9868
2.1391
3.0537
1.0417
0.8731
1.0521
(ppm)

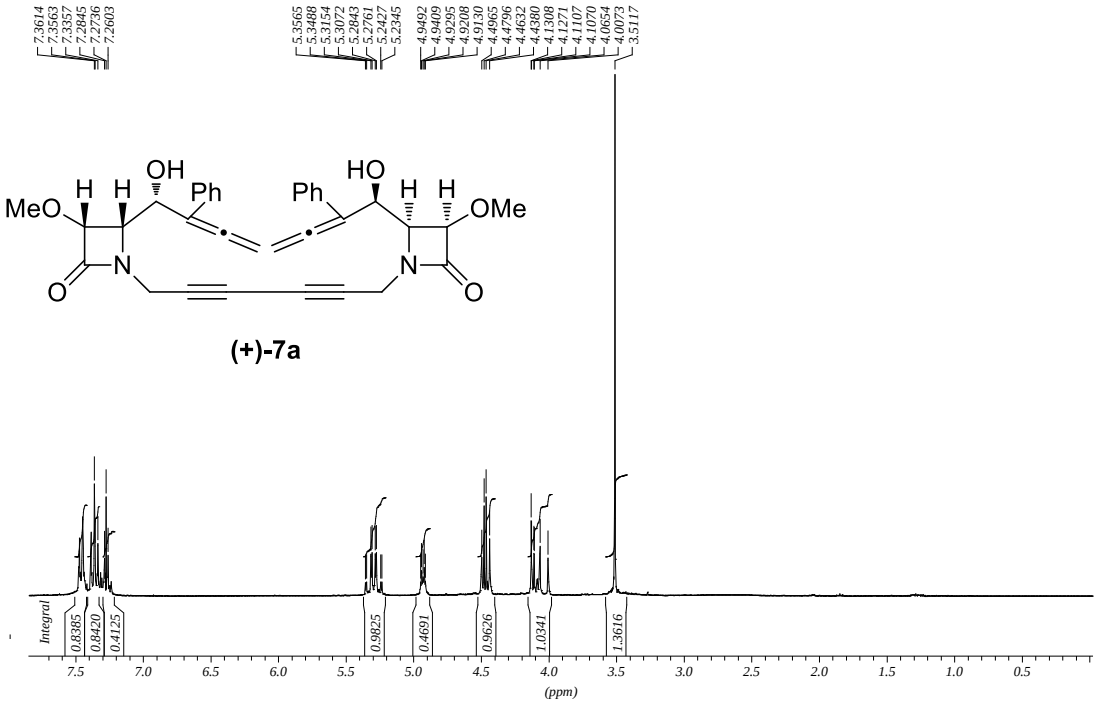

166.5799
143.8322
139.8179
139.4325
135.1782
132.4002
132.0511
128.3423
127.8769
127.2078
126.8733
126.6987
122.7790
83.7050
77.4218
77.0000
76.5782
71.9530
61.4373
59.8374
41.1549
35.5044
(ppm)

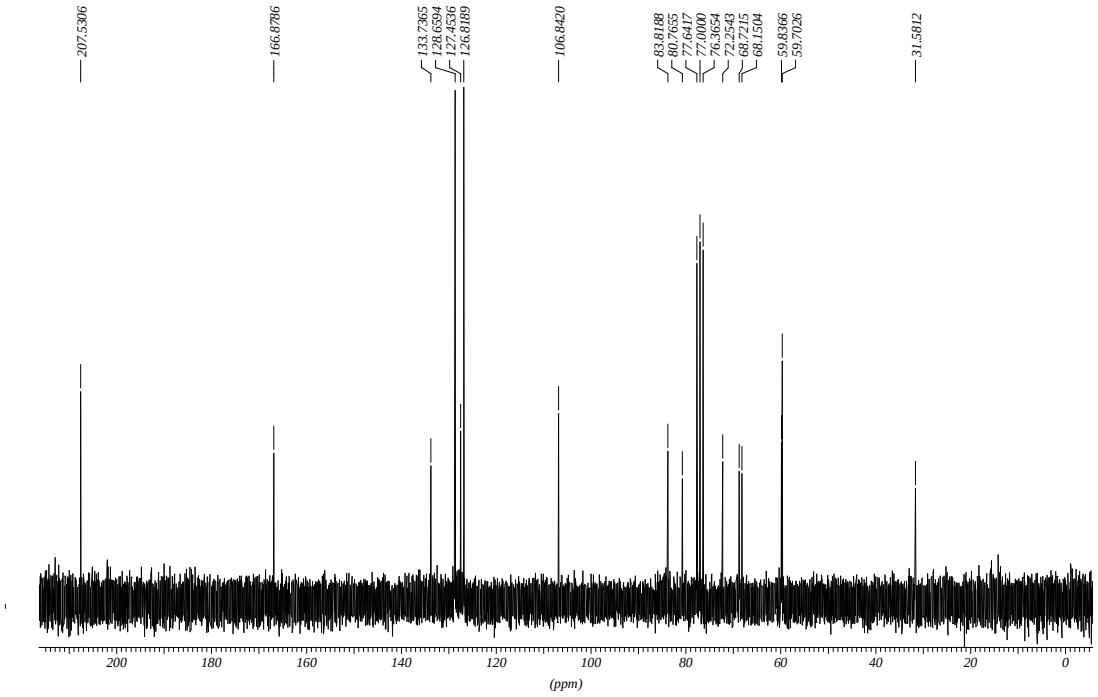

7.3783
7.3655
7.3632
7.3600
7.3458
7.3431
7.3357
7.2973
7.2946
7.2749
7.2727
4.8116
4.7901
4.7768
4.7640
4.7265
4.7137
4.7005
4.6099
4.5948
4.2905
4.2401
4.2245
3.6928
3.6905
3.4683
3.4578
3.4473
3.4226
3.4121
3.4011
3.3403
3.2168
3.2109
3.2036
3.1958
3.1711
3.1652
3.1574
3.1501
OH
H
H
Ph
MeO
N
O
(+)-6f
Ph
Integral
2.1439
2.6733
0.6528
0.9717
0.4957
1.0890
1.9228
1.5286
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

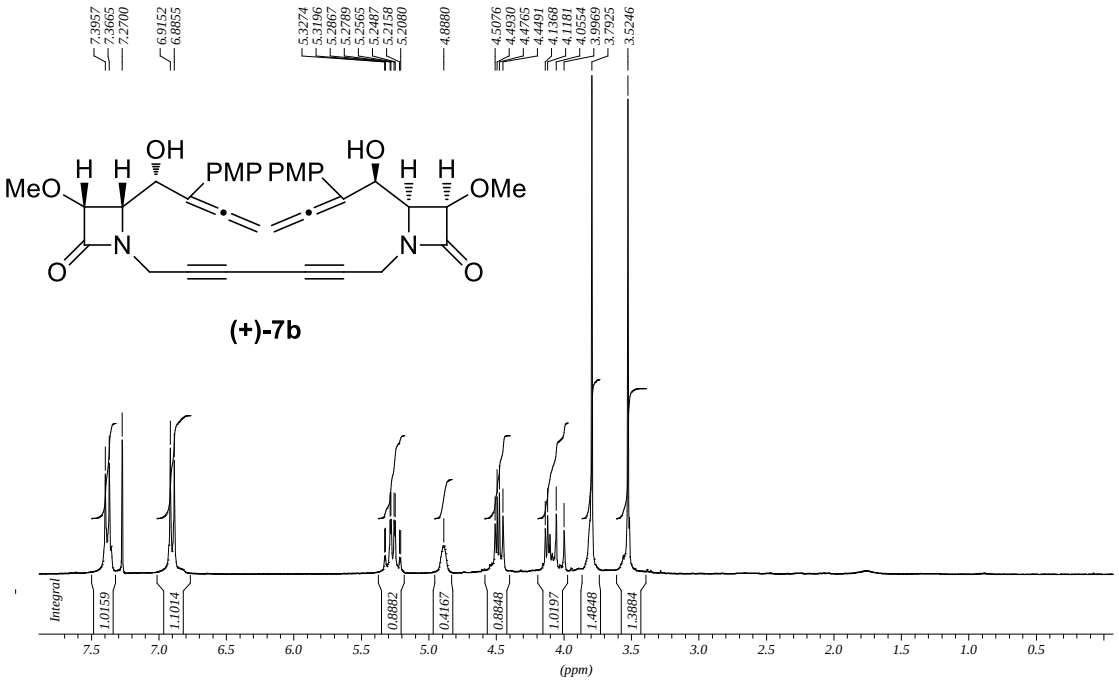

166.5049
145.4067
140.3578
139.3283
131.5858
128.9908
128.4267
128.3914
127.8767
127.0939
126.9459
122.3765
102.1527
83.5226
83.2829
77.6346
77.0000
76.3654
71.8806
61.2540
59.7661
40.9610
39.5706
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)


7.3706
7.3610
7.3486
7.3400
7.3217
7.1936
7.1904
7.1644
7.1616
7.1164
7.0917
7.0675
6.9175
6.8882
5.3278
5.3168
5.3118
5.3063
4.9191
4.8500
4.8363
4.8231
4.7874
4.7728
4.7604
4.4326
4.4171
4.3759
4.3133
3.4474
3.4364
3.4250
3.4016
3.3902
3.3792
3.0345
OH
H
H
PhO
PMP
N
O
Ph
(+)-6g
Integral
3.9623
1.5808
0.9336
0.4785
0.6217
0.7171
3.8422
0.7689
(ppm)

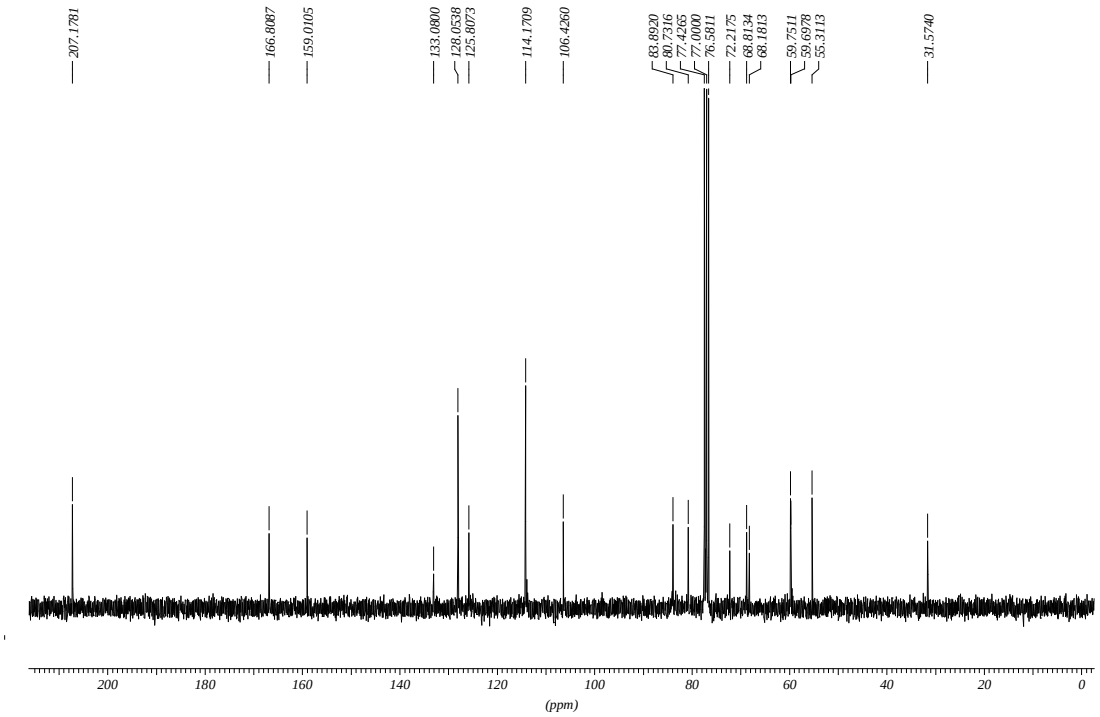

165.1333
158.8734
157.0838
145.2114
139.3246
133.1409
132.6688
131.6026
129.8434
128.4650
128.3660
127.5131
126.4698
123.2028
122.4336
116.0976
113.9272
102.0548
83.3665
80.8763
77.4265
77.0000
76.5812
71.7987
61.6625
55.2884
41.1694
39.6083
(ppm)

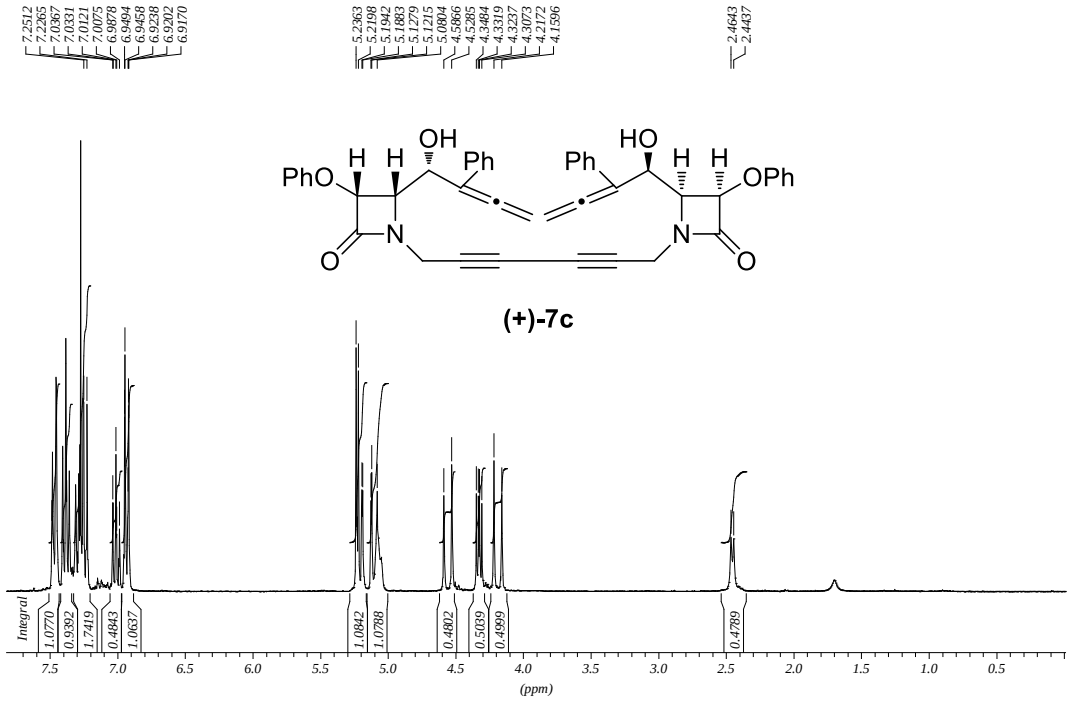

7.3614
7.3563
7.3357
7.2845
7.2736
7.2603
5.3565
5.3488
5.3154
5.3072
5.2843
5.2761
5.2427
5.2345
4.9492
4.9409
4.9295
4.9208
4.9130
4.4965
4.4796
4.4632
4.4380
4.1308
4.1271
4.1107
4.1070
4.0654
4.0073
3.5117
MeO
H
H
OH
Ph
Ph
HO
H
H
OMe
N
N
O
O
(+)-7a
Integral
0.8385
0.8420
0.4125
0.9825
0.4691
0.9626
1.0341
1.3616
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
(ppm)

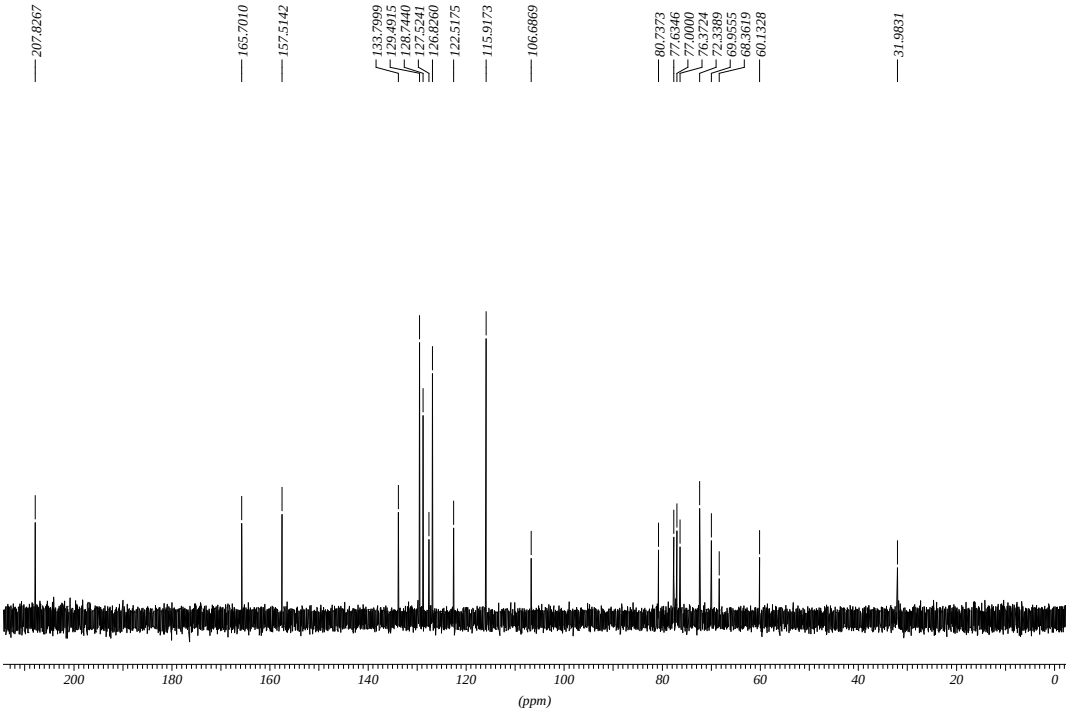

207.5306
166.8786
133.7365
128.6594
127.4536
126.8189
106.8420
83.8188
80.7655
77.6417
77.0000
76.3654
72.2543
68.7215
68.1504
59.8366
59.7026
31.5812
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(ppm)

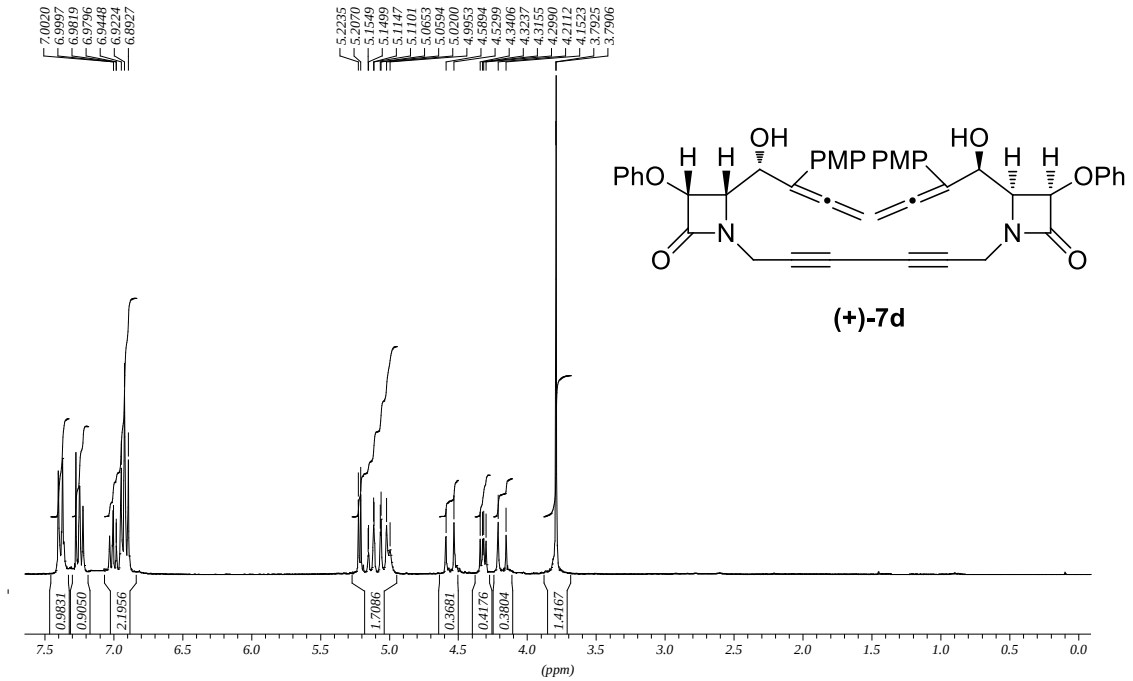

7.3957
7.3665
7.2700
6.9152
6.8855
5.3274
5.3196
5.2867
5.2789
5.2565
5.2467
5.2158
5.2080
4.8880
4.5076
4.4930
4.4765
4.4491
4.1368
4.1181
4.0554
3.9969
3.7925
3.5246
OH
HO
H H
H H
PMP PMP
MeO
OMe
N
N
O
O
Integral
1.0159
1.1014
0.8882
0.4167
0.8848
1.0197
1.4848
1.3884
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
(ppm)

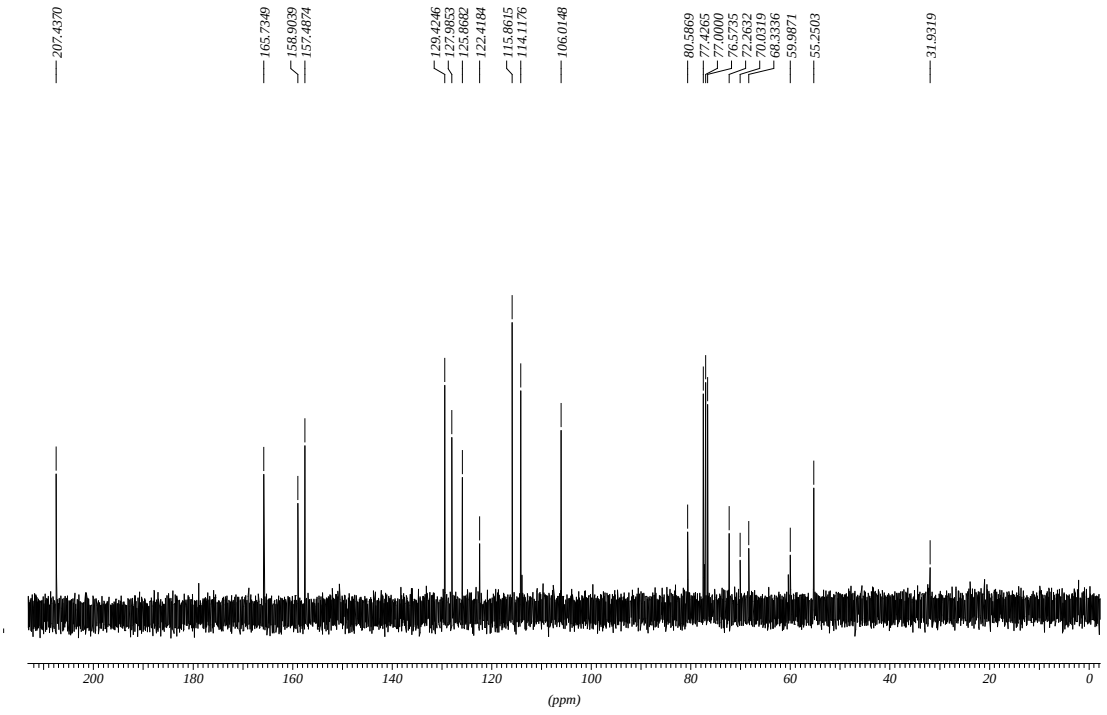
(+)-7b

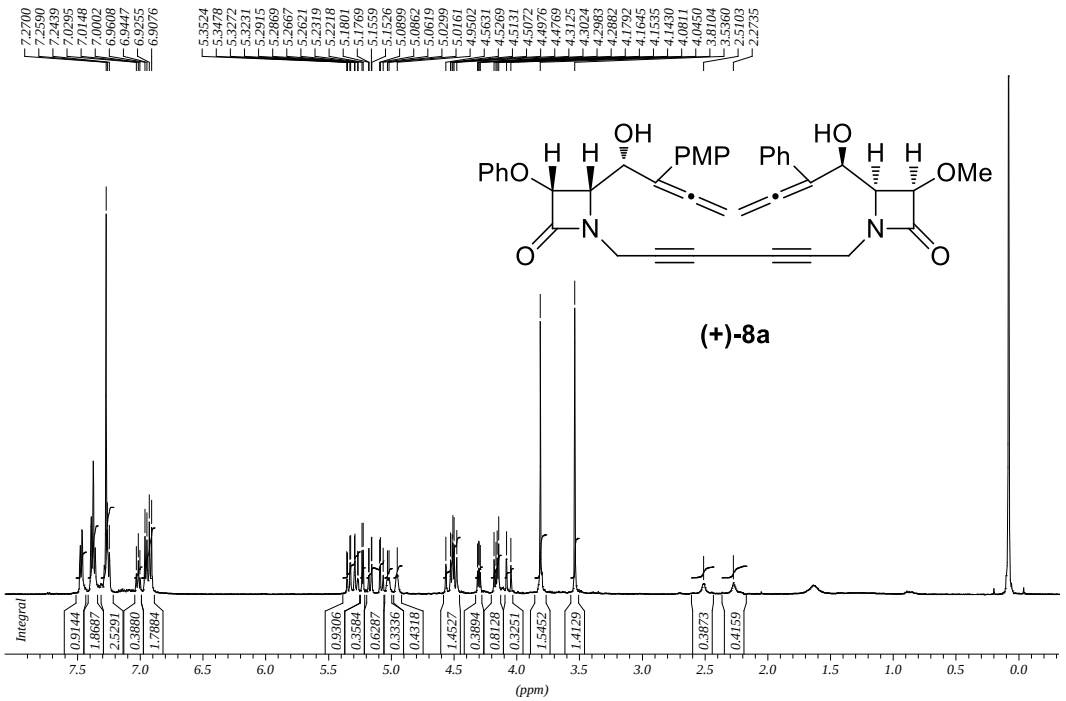

207.1781
166.8087
159.0105
133.0800
128.0538
125.8073
114.1709
106.4260
83.8920
80.7316
77.4265
77.0000
76.5811
72.2175
68.8134
68.1813
59.7511
59.6978
55.3113
31.5740
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(ppm)

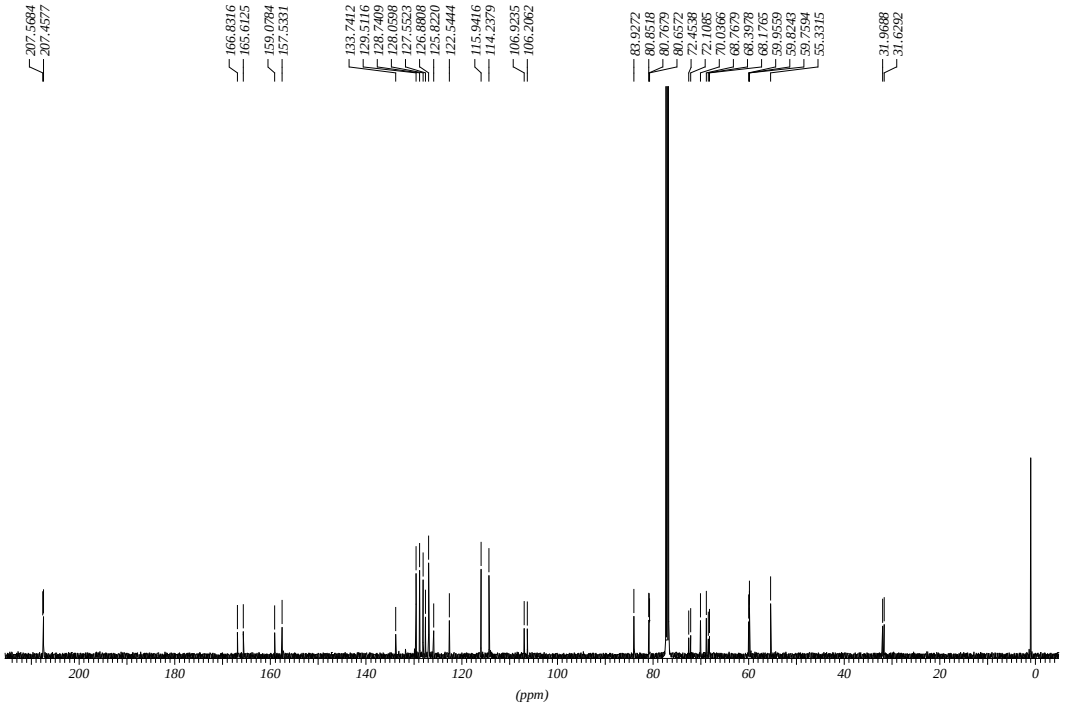

7.2512
7.2265
7.0367
7.0331
7.0121
7.0075
6.9878
6.9494
6.9458
6.9238
6.9202
6.9170
5.2363
5.2198
5.1942
5.1883
5.1279
5.1215
5.0804
4.5866
4.5285
4.3484
4.3319
4.3237
4.3073
4.2172
4.1596
2.4643
2.4437
PhO
H
H
OH
Ph
Ph
HO
H
H
OPh
N
N
O
O
(+)-7c
Integral
1.0770
0.9392
1.7419
0.4843
1.0637
1.0842
1.0788
0.4802
0.5039
0.4999
0.4789
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
(ppm)

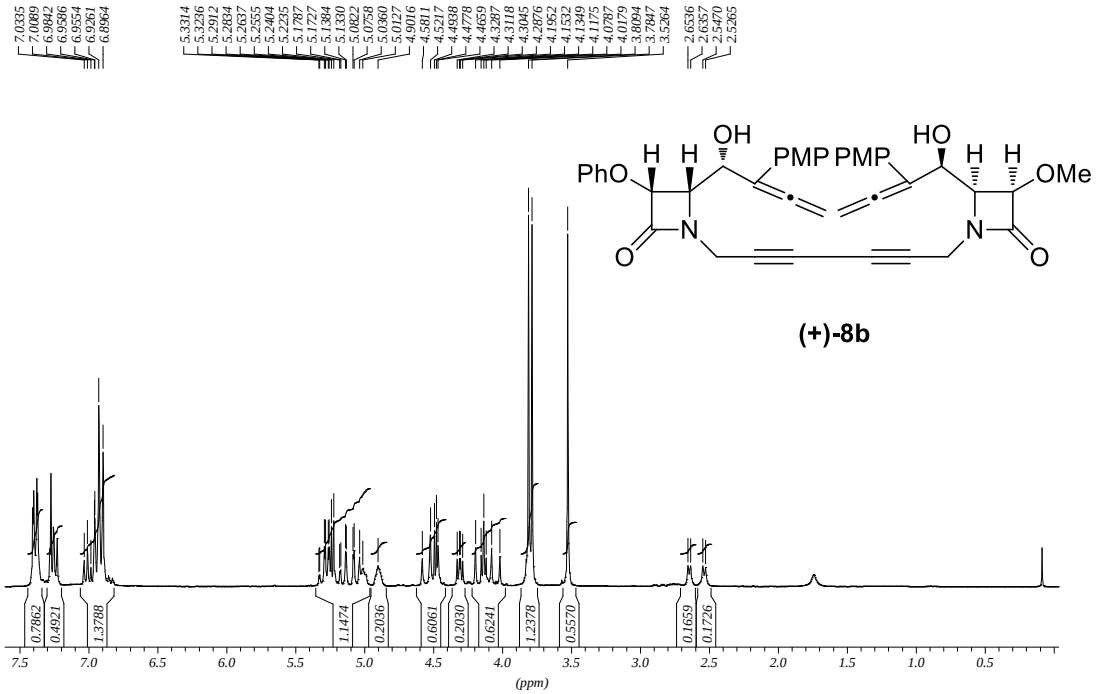

207.8267
165.7010
157.5142
133.7999
129.4915
128.7440
127.5241
126.8260
122.5175
115.9173
106.6869
80.7373
77.6346
77.0000
76.3724
72.3389
69.9555
68.3619
60.1328
31.9831
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(ppm)

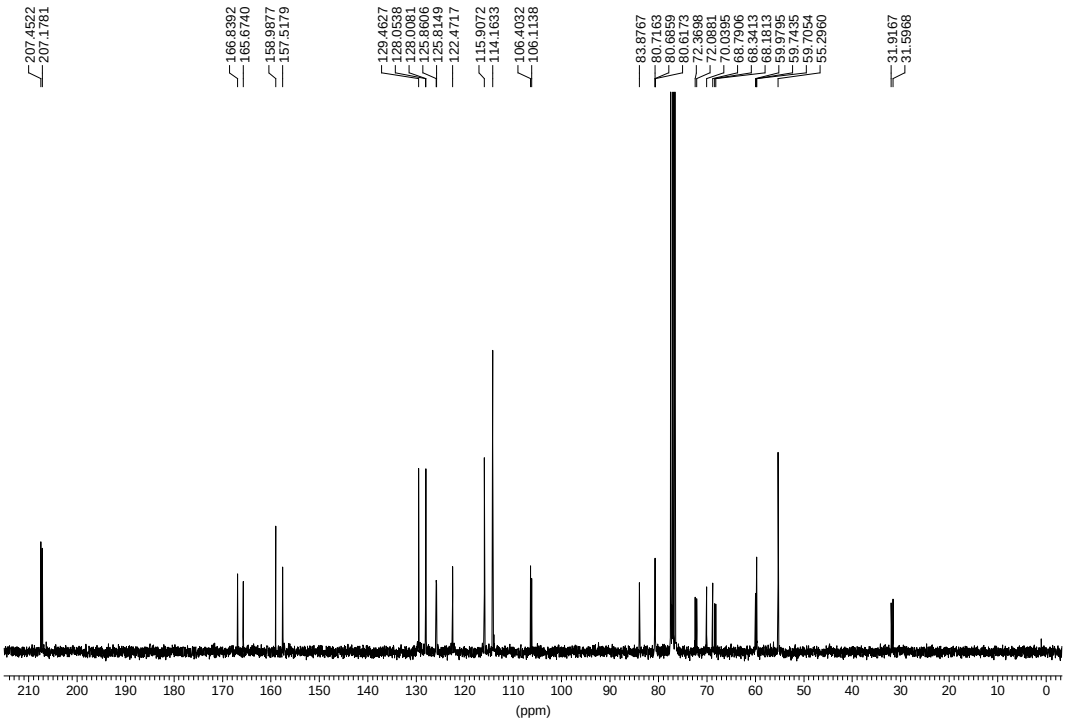

7.0020
6.9997
6.9819
6.9796
6.9448
6.9224
6.8927
5.2235
5.2070
5.1549
5.1499
5.1147
5.1101
5.0653
5.0594
5.0200
4.9953
4.5894
4.5299
4.3406
4.3237
4.3155
4.2990
4.2112
4.1523
3.7925
3.7906
PhO
H
H
OH
PMP
PMP
HO
H
H
OPh
N
N
O
O
(+)-7d
0.9831
0.9050
2.1956
1.7086
0.3681
0.4176
0.3804
1.4167
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

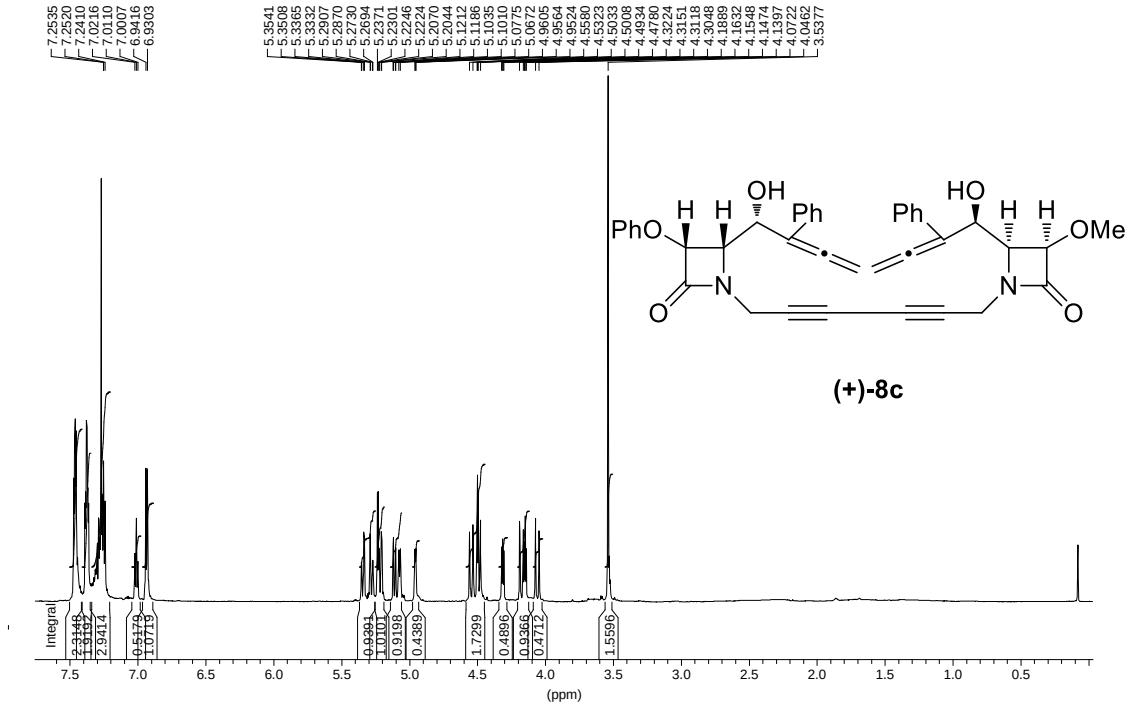

207.4370
165.7349
158.9039
157.4874
129.4246
127.9853
125.8682
122.4184
115.8615
114.1176
106.0148
80.5869
77.4265
77.0000
76.5735
72.2632
70.0319
68.3336
59.9871
55.2503
31.9319
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(ppm)

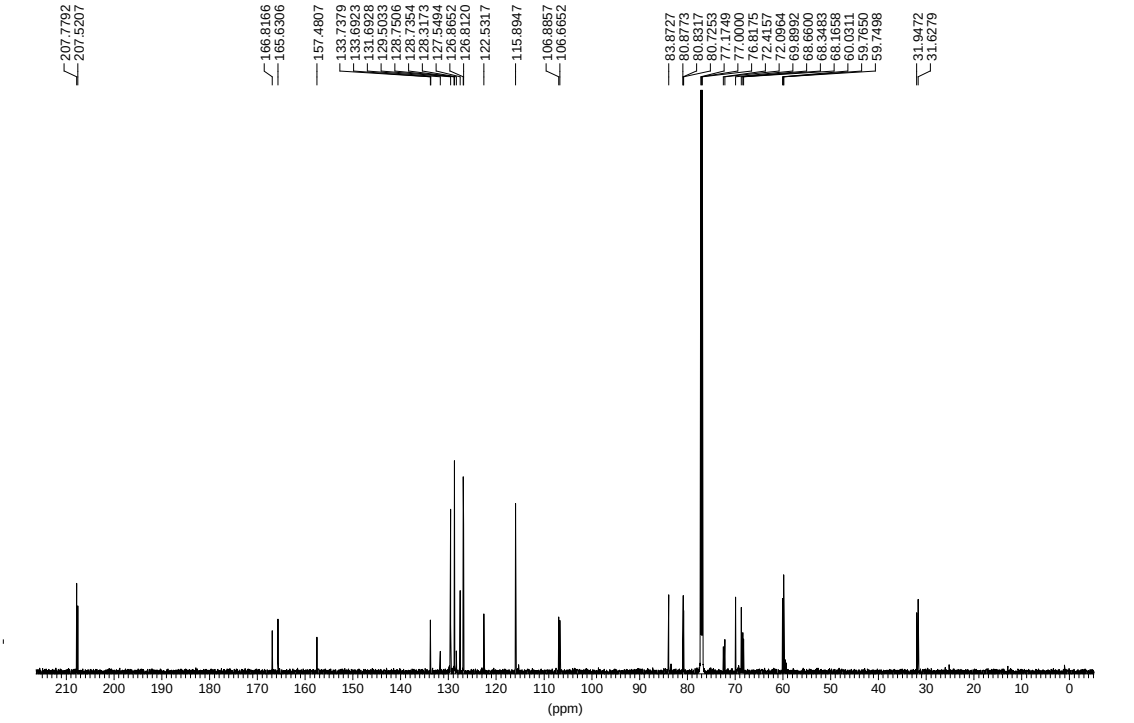

7.2700
7.2590
7.2439
7.0295
7.0148
7.0002
6.9608
6.9447
6.9255
6.9076
5.3524
5.3478
5.3272
5.3231
5.2915
5.2869
5.2667
5.2621
5.2319
5.2218
5.1801
5.1769
5.1559
5.1526
5.0899
5.0862
5.0619
5.0299
5.0161
4.9502
4.5631
4.5269
4.5131
4.5072
4.4976
4.4769
4.3125
4.3024
4.2983
4.2882
4.1792
4.1645
4.1535
4.1430
4.0811
4.0450
3.8104
3.5360
2.5103
2.2735
PhO
H
H
OH
PMP
Ph
HO
H
H
OMe
N
N
O
O
(+)-8a
Integral
0.9144
1.8687
2.5291
0.3880
1.7884
0.9306
0.3584
0.6287
0.3336
0.4318
1.4527
0.3894
0.8128
0.3251
1.5452
1.4129
0.3873
0.4159
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

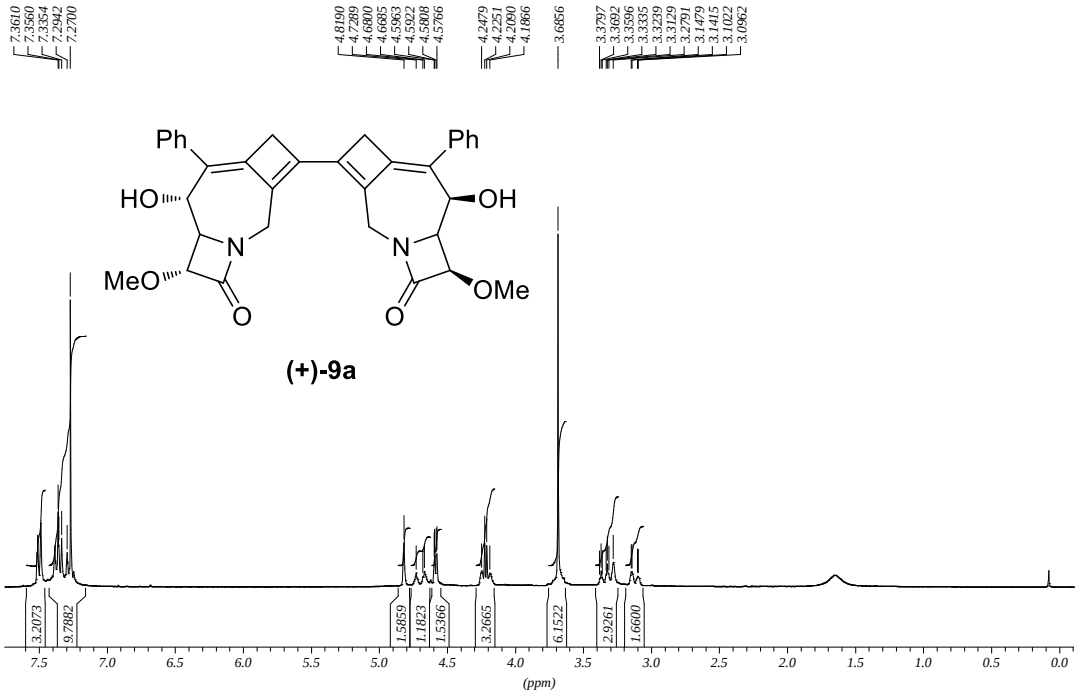

207.5684
207.4577
166.8316
165.6125
159.0784
157.5331
133.7412
129.5116
128.7409
128.0598
127.5523
126.8808
125.8220
122.5444
115.9416
114.2379
106.9235
106.2062
83.9272
80.8518
80.7679
80.6572
72.4538
72.1085
70.0366
68.7679
68.3978
68.1765
59.9539
59.8243
59.7594
55.3315
31.9688
31.6292
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(ppm)

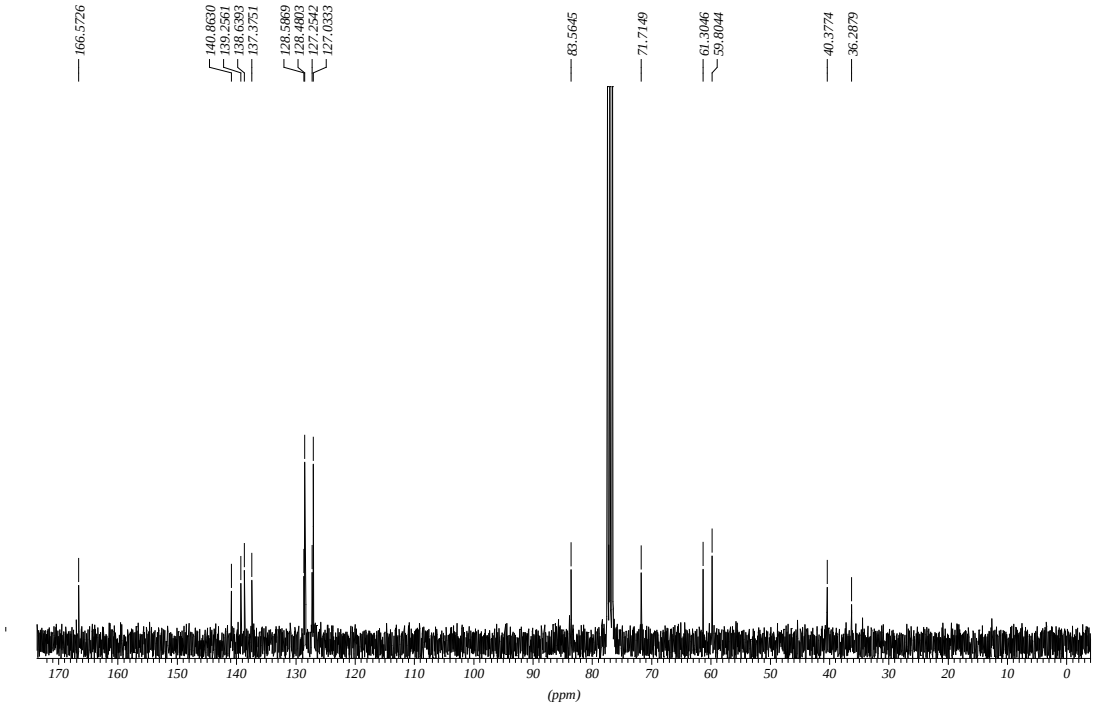

7.0335
7.0089
6.9842
6.9596
6.9554
6.9261
6.8964
5.3314
5.3236
5.2912
5.2864
5.2637
5.2565
5.2404
5.2235
5.1787
5.1727
5.1384
5.1330
5.0822
5.0758
5.0360
5.0127
4.9016
4.5811
4.5217
4.4938
4.4778
4.4659
4.3287
4.3118
4.3045
4.2876
4.1952
4.1532
4.1349
4.1175
4.0787
4.0179
3.8084
3.7847
3.5264
2.6536
2.6357
2.5470
2.5265
PhO
H
H
OH
PMP
PMP
HO
H
H
OMe
N
N
O
O
(+)-8b
0.7862
0.4921
1.3788
1.1474
0.2036
0.6061
0.2030
0.6241
1.2378
0.5570
0.1659
0.1726
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
(ppm)

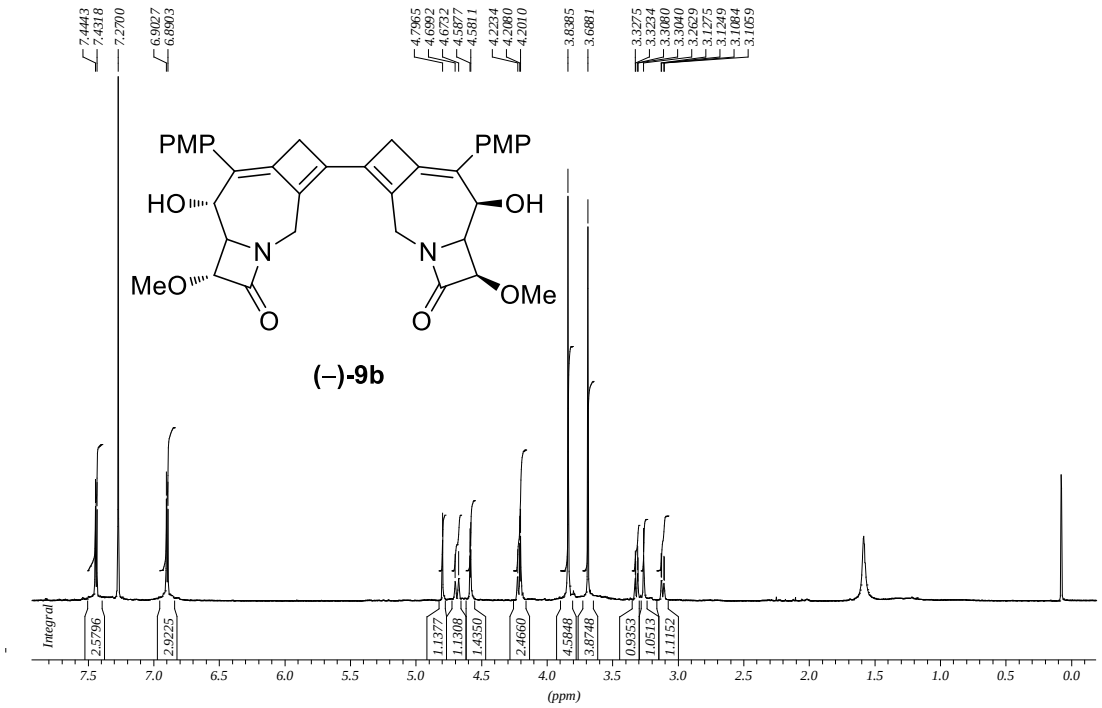

207.4522
207.1781
166.8392
165.6740
158.9877
157.5179
129.4627
128.0538
128.0081
125.9606
125.8149
122.4717
115.9072
114.1633
106.4032
106.1138
83.8767
80.7163
80.6859
80.6173
72.3698
72.0881
70.0395
68.7906
68.3413
68.1813
59.9795
59.7435
59.7054
55.2960
31.9167
31.5968
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

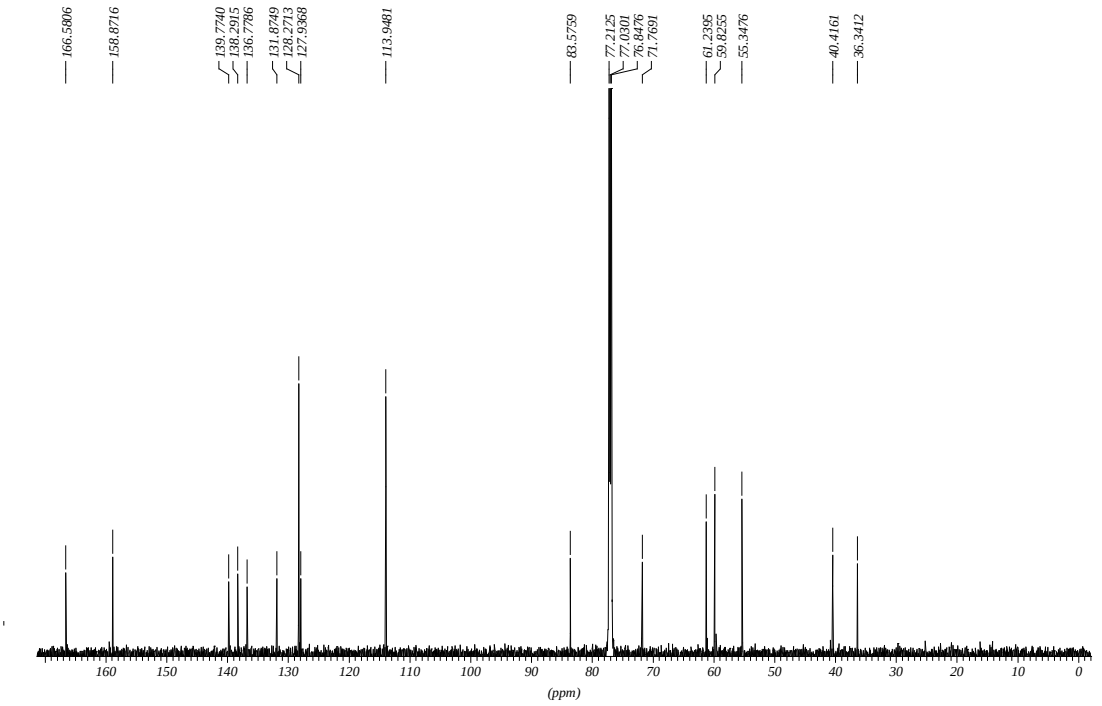

7.2535
7.2520
7.2410
7.0216
7.0110
7.0007
6.9416
6.9303
5.3541
5.3508
5.3365
5.3332
5.2907
5.2870
5.2730
5.2694
5.2371
5.2301
5.2246
5.2224
5.2070
5.2044
5.1212
5.1186
5.1035
5.1010
5.0775
5.0672
4.9605
4.9564
4.9524
4.5580
4.5323
4.5033
4.5008
4.4934
4.4780
4.3224
4.3151
4.3118
4.3046
4.1889
4.1632
4.1548
4.1474
4.1397
4.0722
4.0462
3.5377
PhO
H
H
OH
Ph
Ph
HO
H
H
OMe
O
N
N
O
(+)-8c
Integral
2.3148
1.9192
2.9414
0.5179
1.0719
0.9391
1.0101
0.9198
0.4389
1.7299
0.4896
0.9366
0.4712
1.5596
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
(ppm)

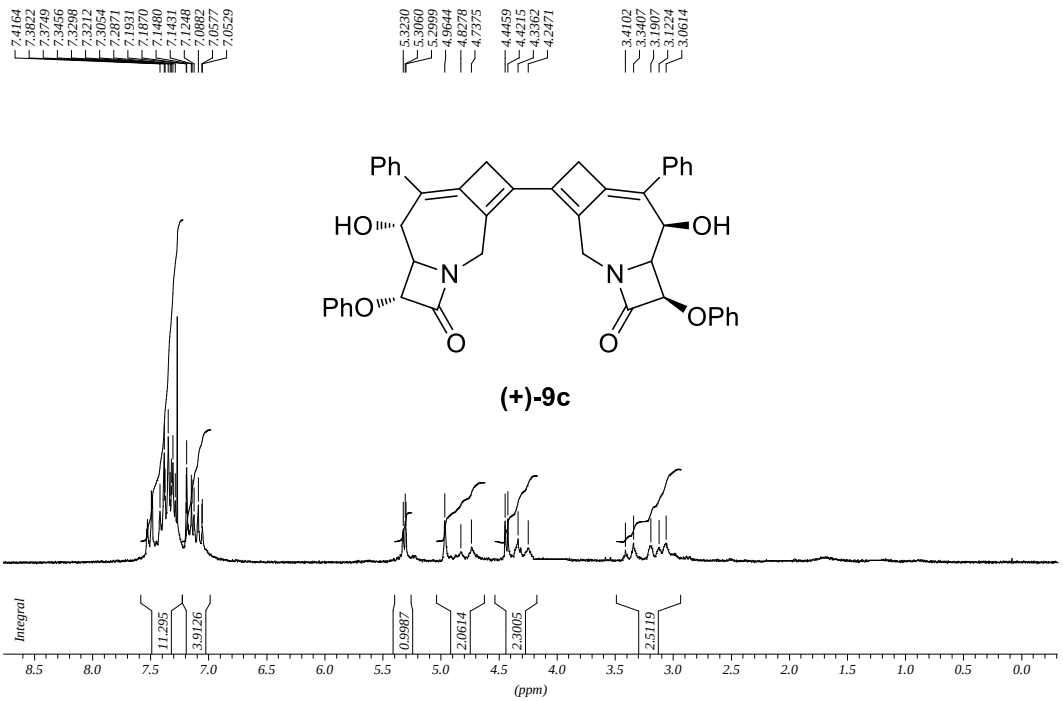

207.7792
207.5207
166.8166
165.6306
157.4807
133.7379
133.6923
131.6928
129.5033
128.7506
128.7354
128.3173
127.5494
126.8652
126.8120
122.5317
115.8947
106.8857
106.6652
83.8727
80.8773
80.8317
80.7253
77.1749
77.0000
76.8175
72.4157
72.0964
69.8992
68.8600
68.3483
68.1658
60.0311
59.7650
59.7498
31.9472
31.6279
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)


7.3610
7.3560
7.3354
7.2942
7.2700
4.8190
4.7389
4.6800
4.6685
4.5963
4.5922
4.5808
4.5766
4.2479
4.2251
4.2090
4.1866
3.6856
3.3797
3.3692
3.3596
3.3335
3.3239
3.3129
3.2791
3.1479
3.1415
3.1022
3.0962
Ph
Ph
HO
OH
N
N
MeO
OMe
O
O
(+)-9a
3.2073
9.7882
1.5859
1.1823
1.5366
3.2665
6.1522
2.9261
1.6600
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

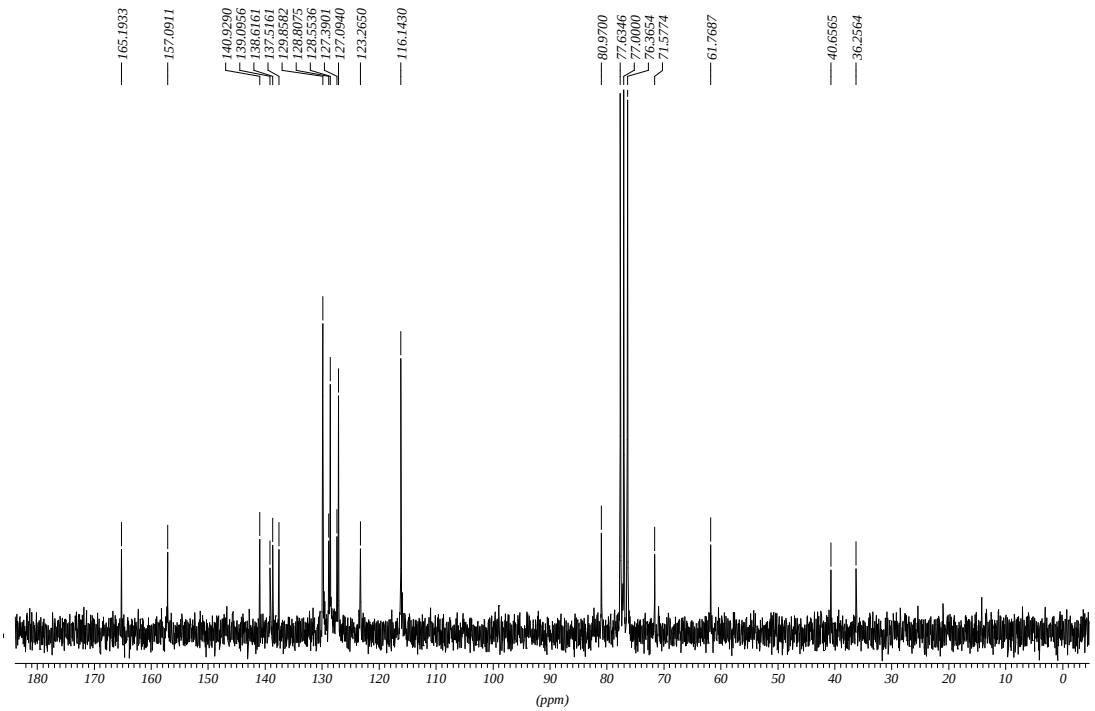

166.5726
140.8630
139.2561
138.6393
137.3751
128.5869
128.4803
127.2542
127.0333
83.5645
71.7149
61.3046
59.8044
40.3774
36.2879
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

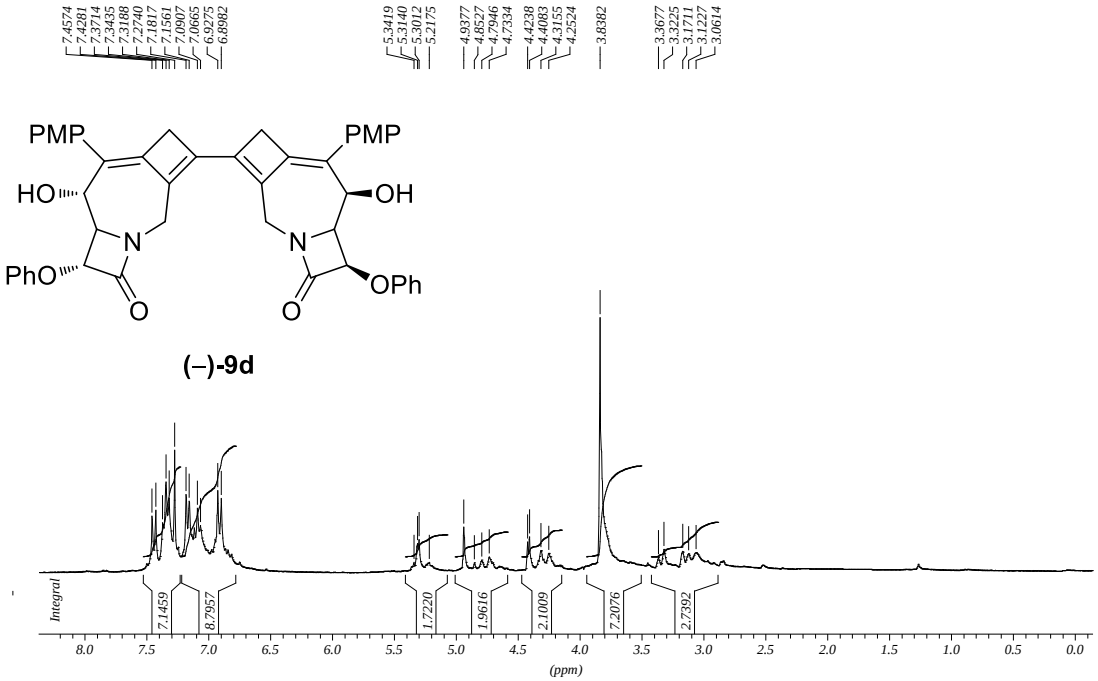

7.4443
7.4318
7.2700
6.9027
6.8903
4.7965
4.6992
4.6732
4.5877
4.5811
4.2234
4.2080
4.2010
3.8385
3.6881
3.3275
3.3234
3.3080
3.3040
3.2629
3.1275
3.1249
3.1084
3.1059
PMP
PMP
HO
OH
N
N
MeO
OMe
O
O
(–)-9b
Integral
2.5796
2.9225
1.1377
1.1308
1.4350
2.4660
4.5848
3.8748
0.9353
1.0513
1.1152
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

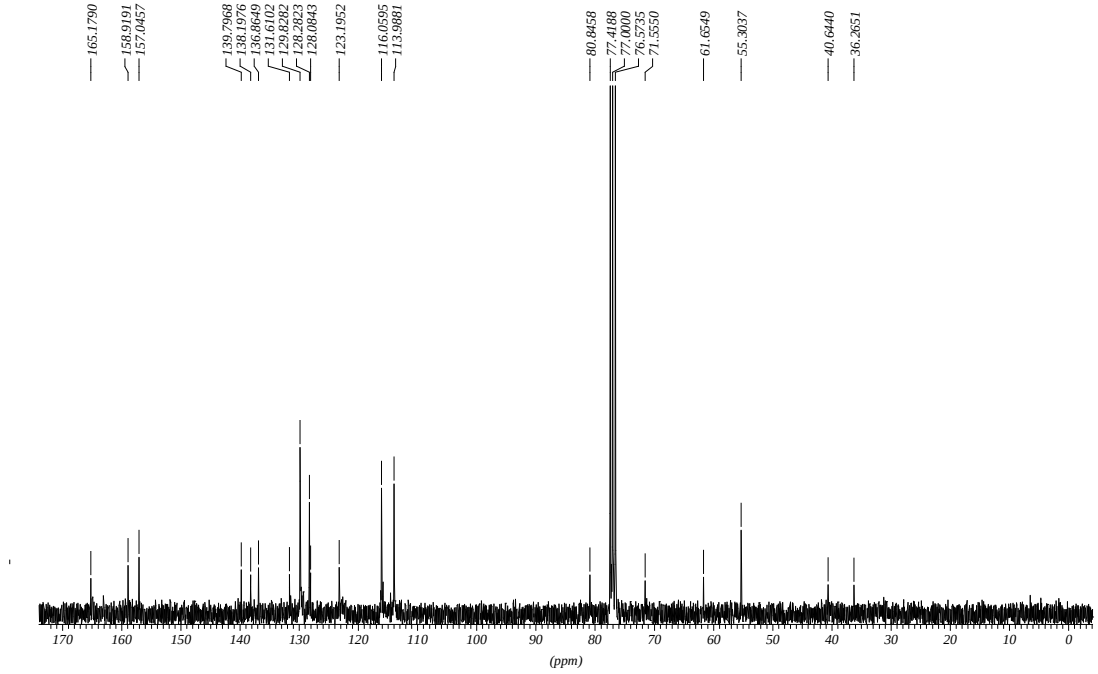

166.5806
158.8716
139.7740
138.2915
136.7786
131.9749
128.4713
127.9368
113.9481
83.5759
77.2125
77.0301
76.8476
71.7691
61.2395
59.8255
55.3476
40.4161
36.3412
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

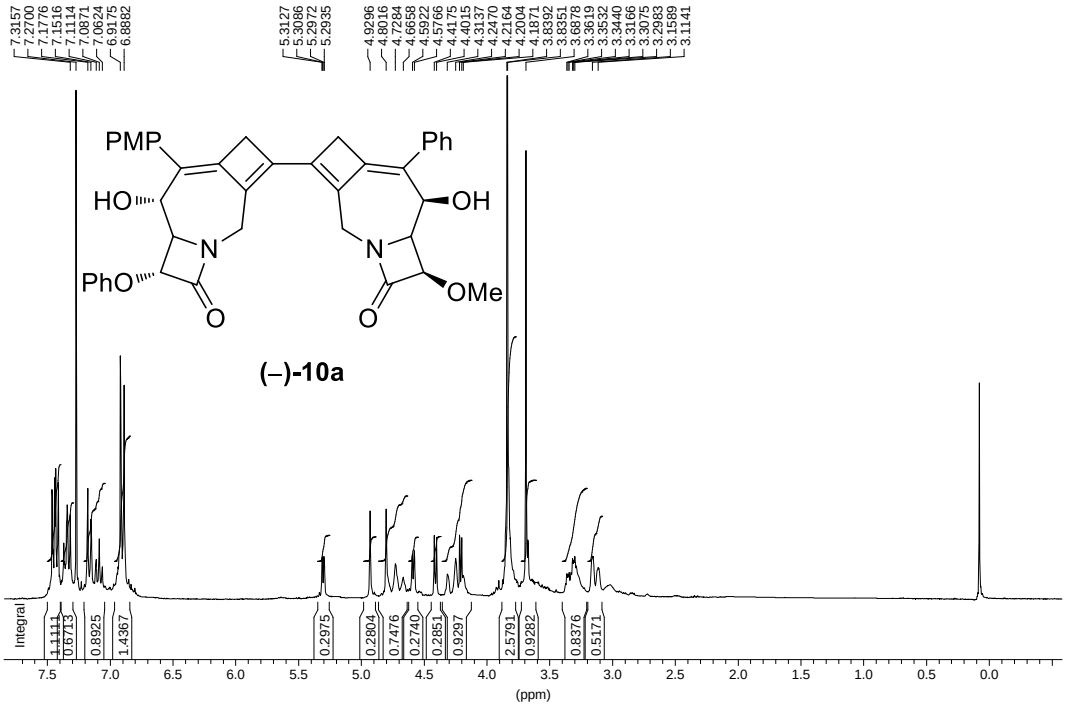

7.4164
7.3822
7.3749
7.3456
7.3298
7.3212
7.3054
7.2871
7.1931
7.1870
7.1480
7.1431
7.1248
7.0882
7.0577
7.0529
5.3230
5.3060
5.2999
4.9644
4.8278
4.7375
4.4459
4.4215
4.3362
4.2471
3.4102
3.3407
3.1907
3.1224
3.0614
Ph
Ph
HO
OH
N
N
PhO
OPh
O
O
Integral
11.295
3.9126
0.9987
2.0614
2.3005
2.5119
(ppm)

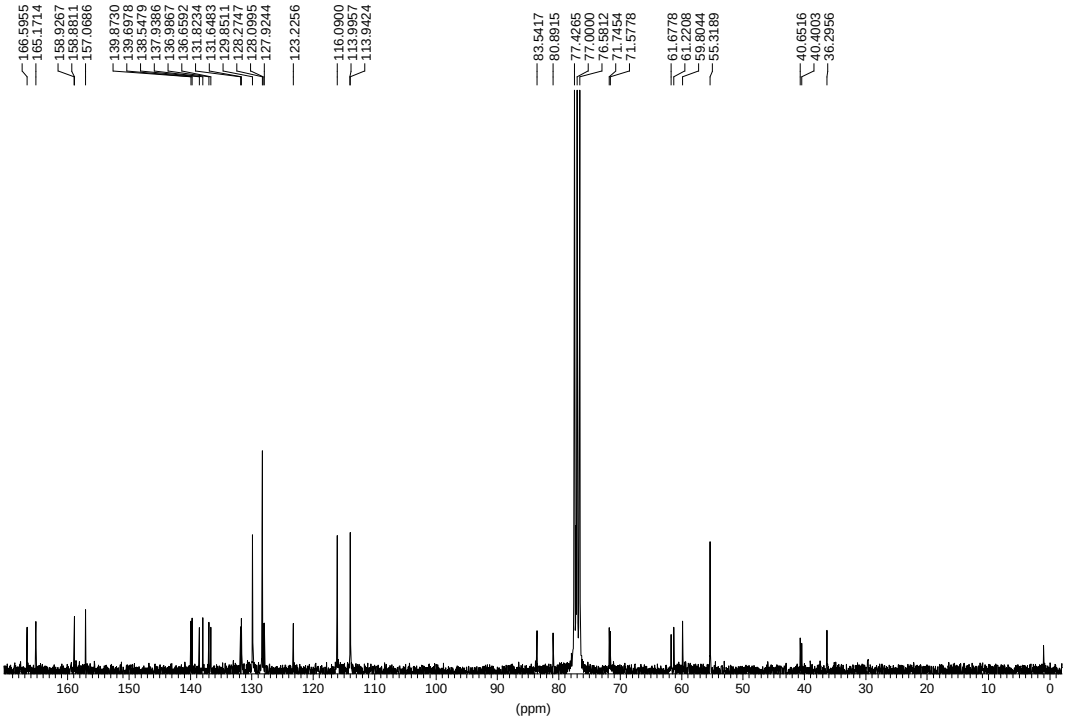
(+)-9c

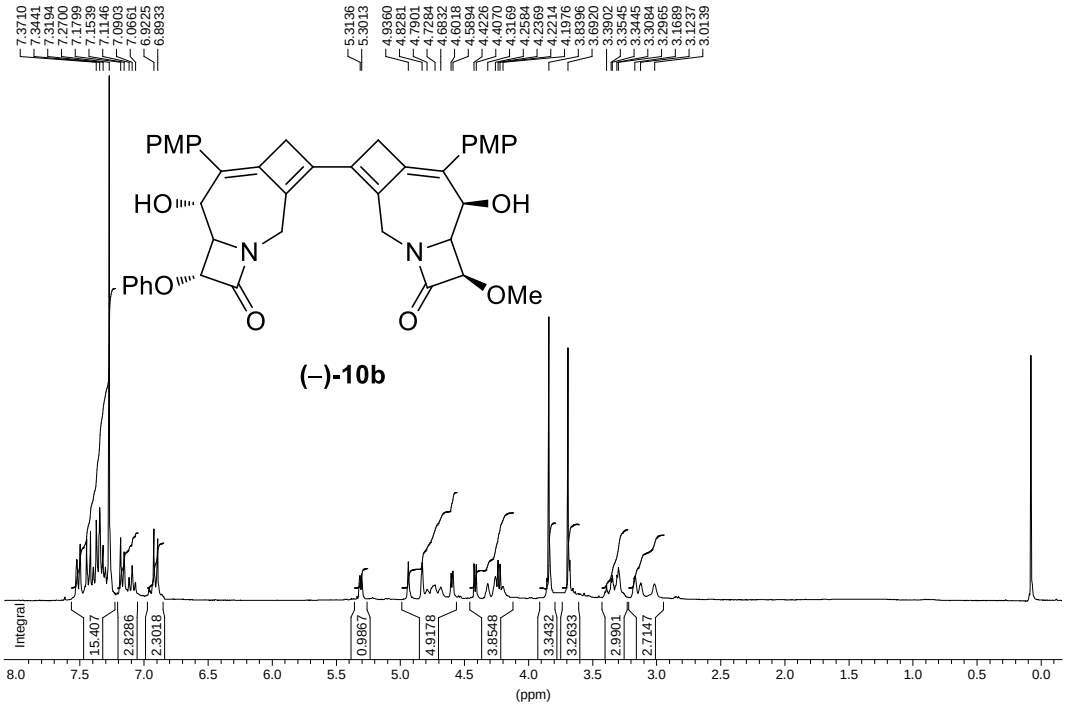

165.1933
157.0911
140.9290
139.0956
138.6161
137.5161
129.8582
128.8075
128.5536
127.3901
127.0940
123.2650
116.1430
80.9700
77.6346
77.0000
76.3634
71.5774
61.7687
40.6565
36.2564
(ppm)

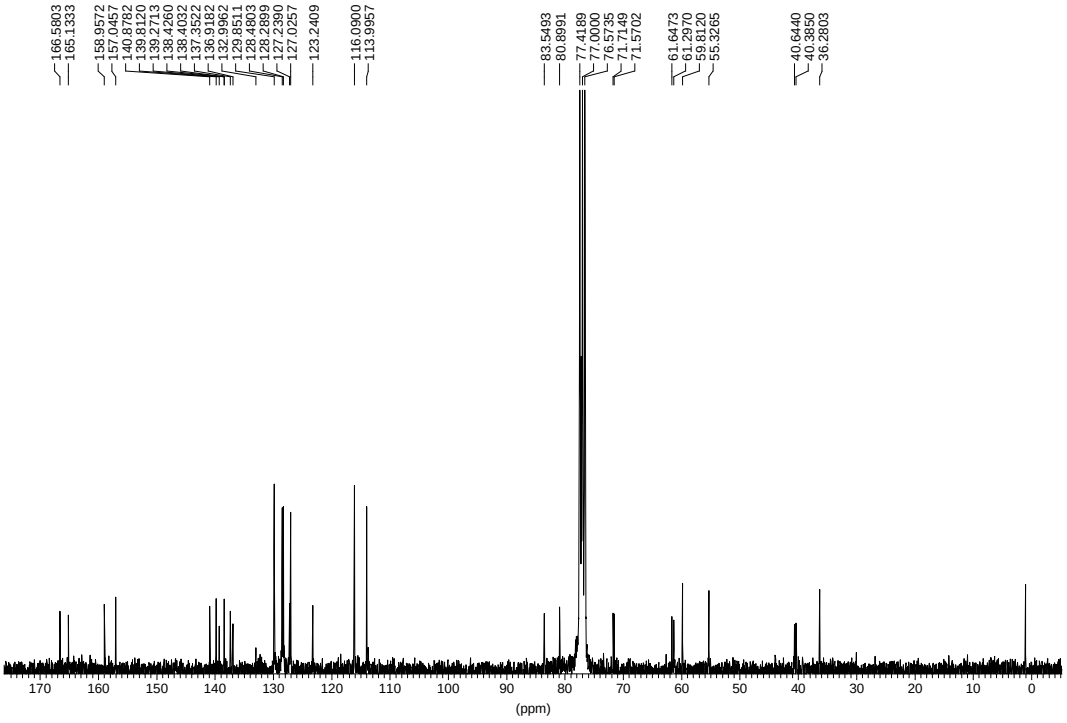

7.4574
7.4281
7.3714
7.3435
7.3188
7.2740
7.1817
7.1561
7.0907
7.0665
6.9275
6.8982
5.3419
5.3140
5.3012
5.2175
4.9377
4.8527
4.7946
4.7334
4.4238
4.4083
4.3155
4.2524
3.8382
3.3677
3.3225
3.1711
3.1227
3.0614
PMP
PMP
HO
OH
N
N
PhO
OPh
O
O
(–)-9d
Integral
7.1459
8.7957
1.7220
1.9616
2.1009
7.2076
2.7392
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

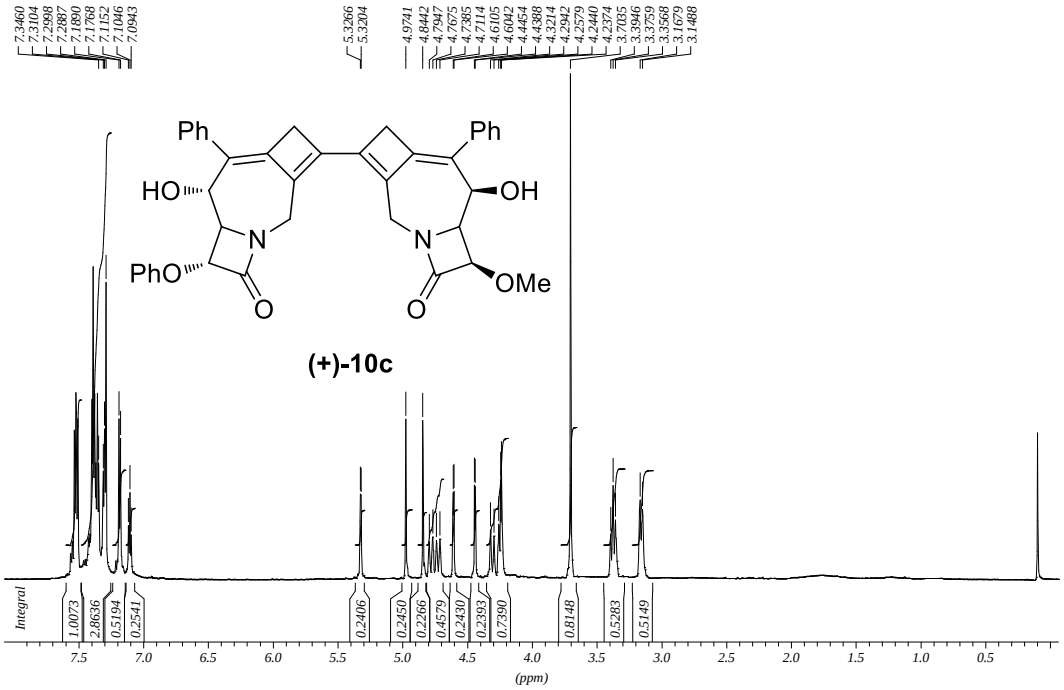

165.1790
158.9191
157.0457
139.7968
138.1976
136.8649
131.6102
129.8282
128.2823
128.0843
123.1952
116.0595
113.9881
80.8458
77.4188
77.0000
76.5735
71.5550
61.6549
55.3037
40.6440
36.2651
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

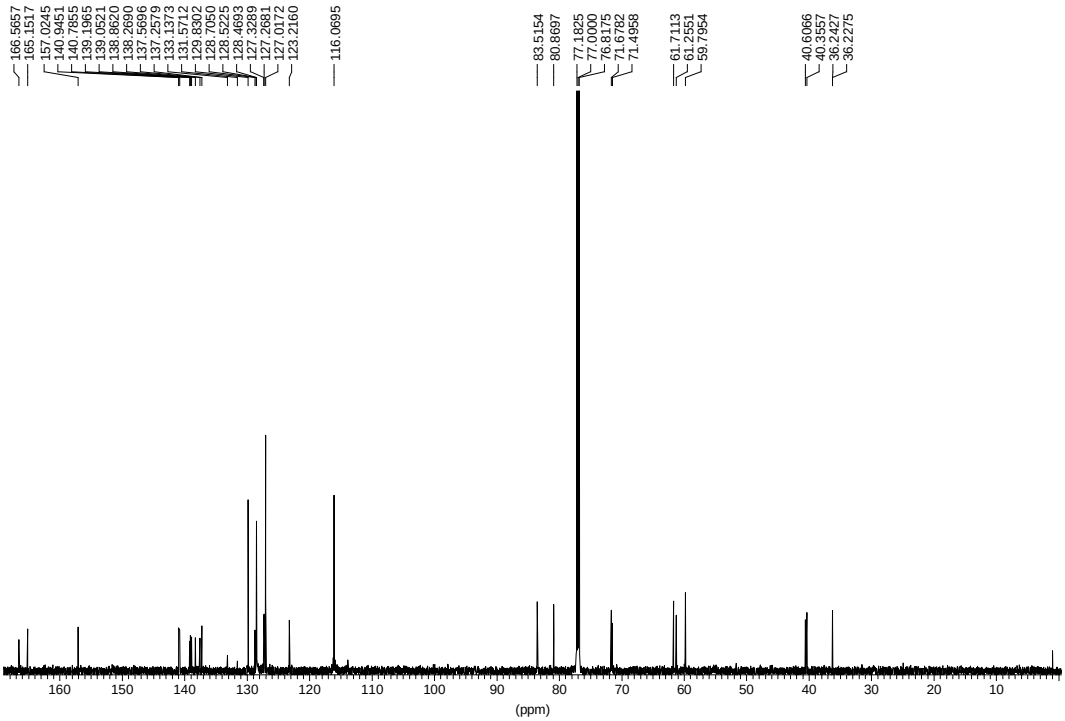

PMP
Ph
HO
OH
N
N
PhO
OMe
O
O
(–)-10a
Integral
(ppm)

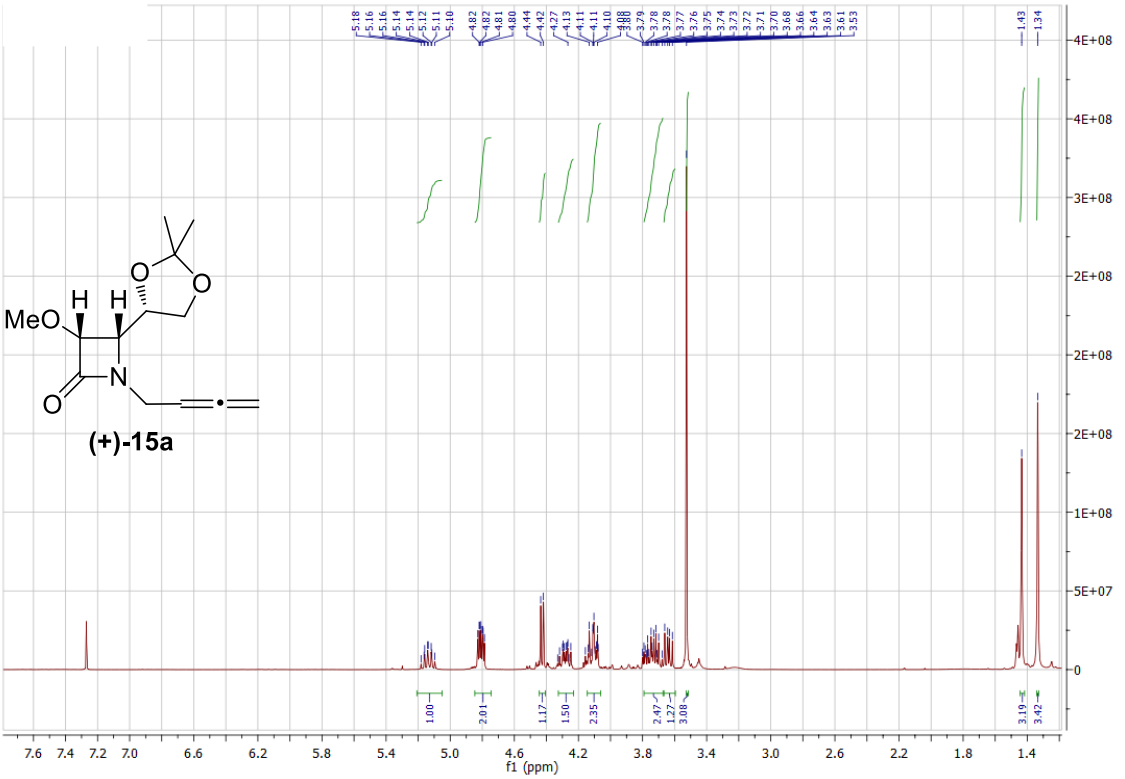

(ppm)

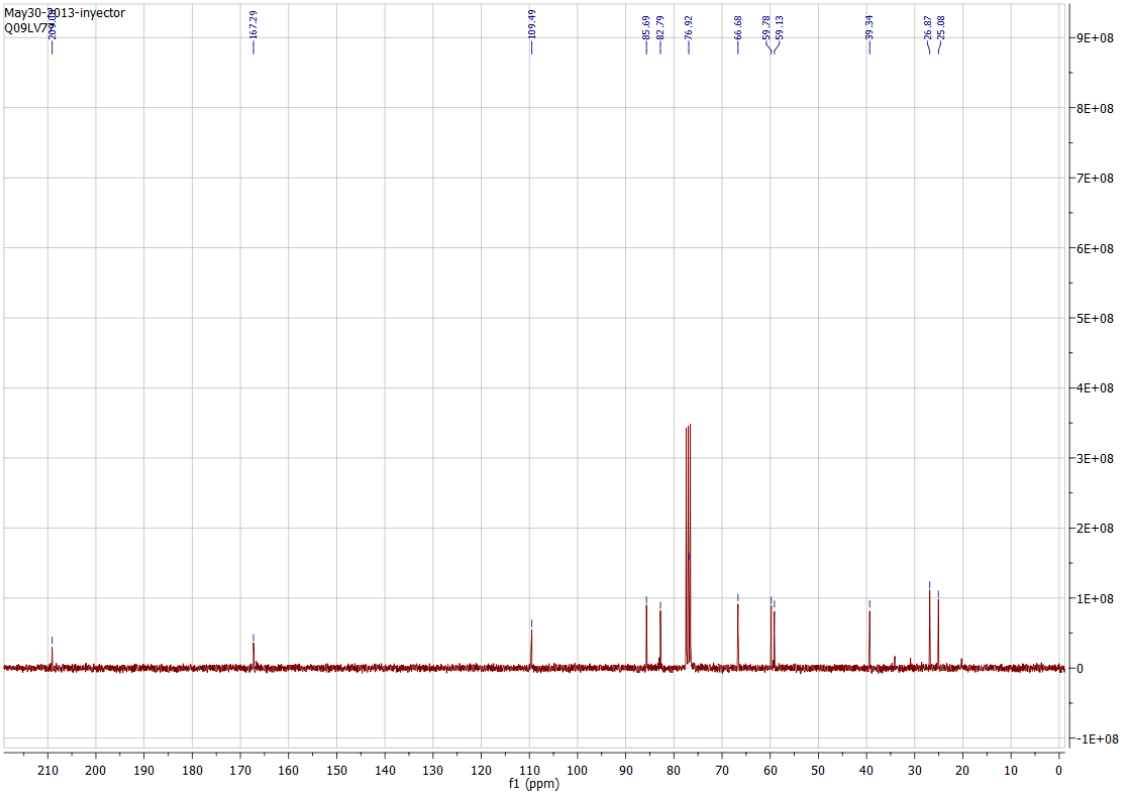

PMP
PMP
HO
OH
N
N
PhO
OMe
O
O
(–)-10b
Integral
15.407
2.8286
2.3018
0.9867
4.9178
3.8548
3.3432
3.2633
2.9901
2.7147
(ppm)

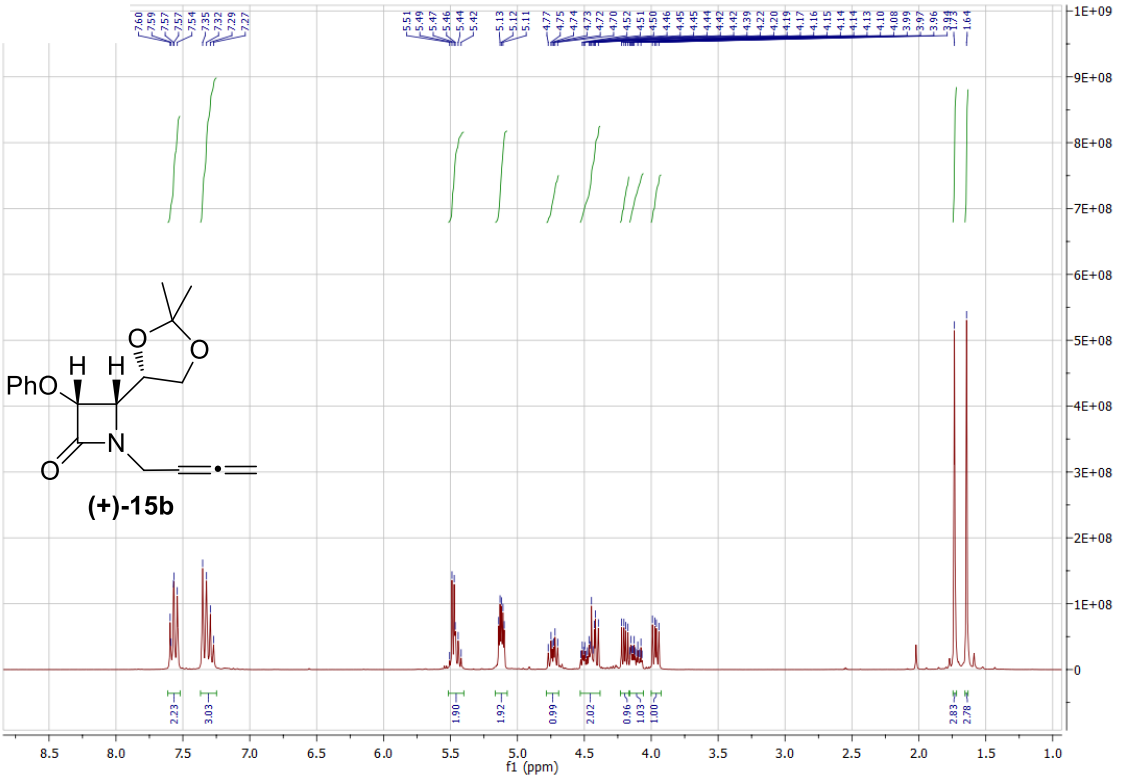

(ppm)

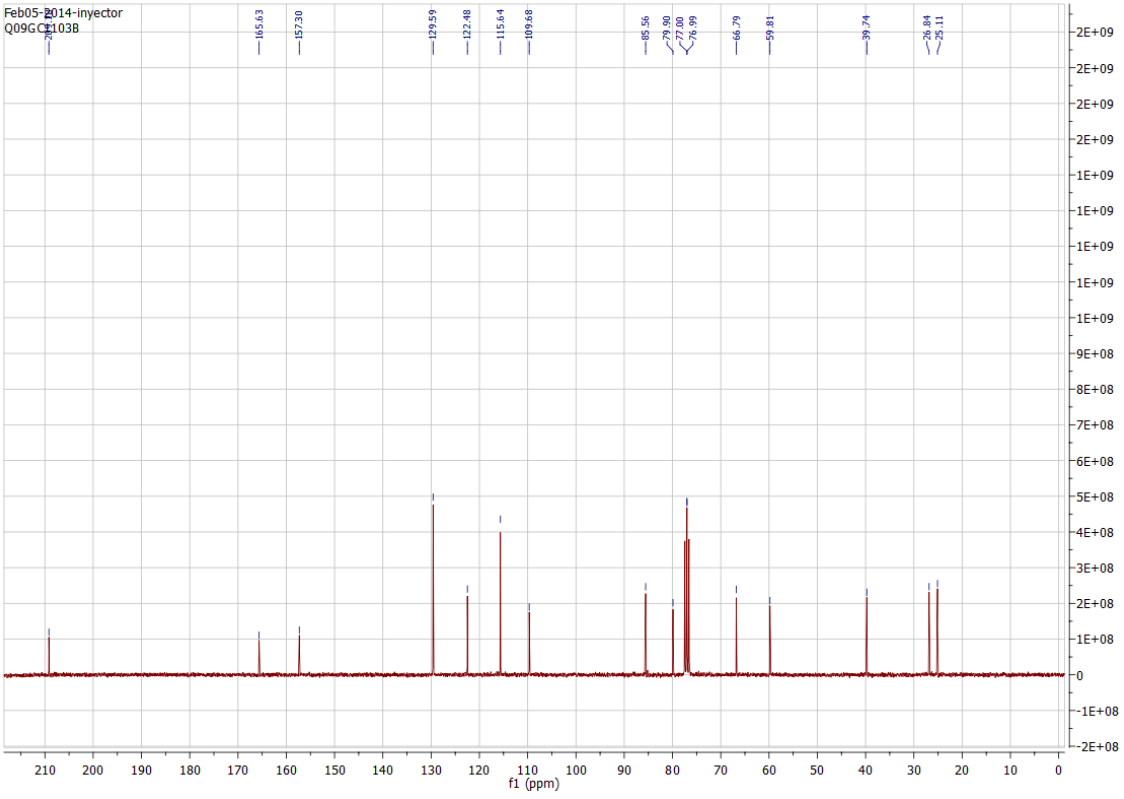

Ph
Ph
HO
OH
N
N
PhO
OMe
O
O
(+)-10c
(ppm)

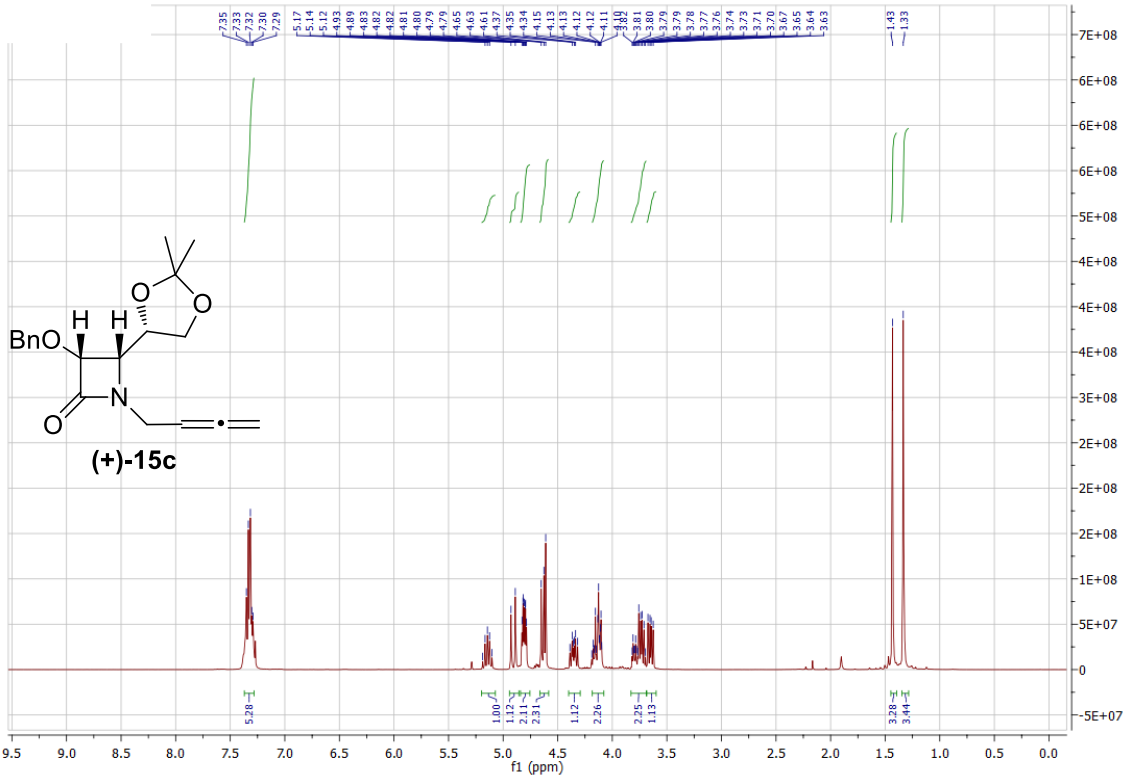

(ppm)

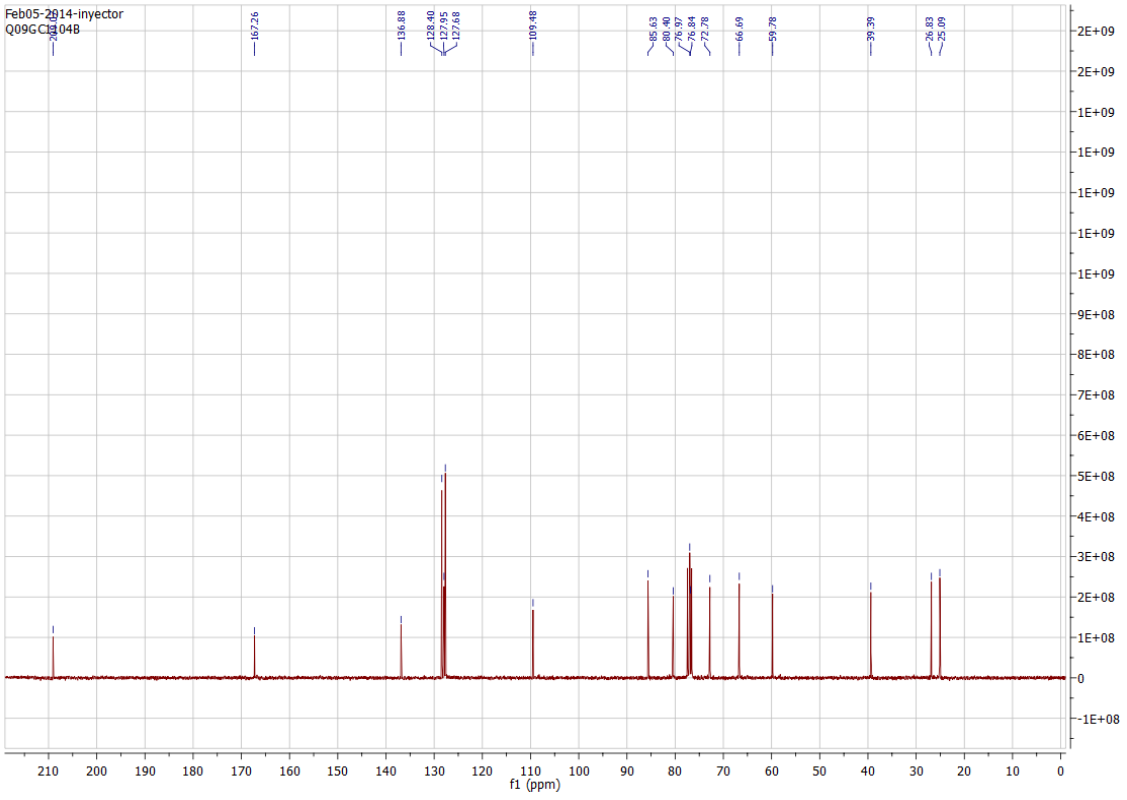

MeO
H
H
O
O
O
N
(+)-15a
f1 (ppm)

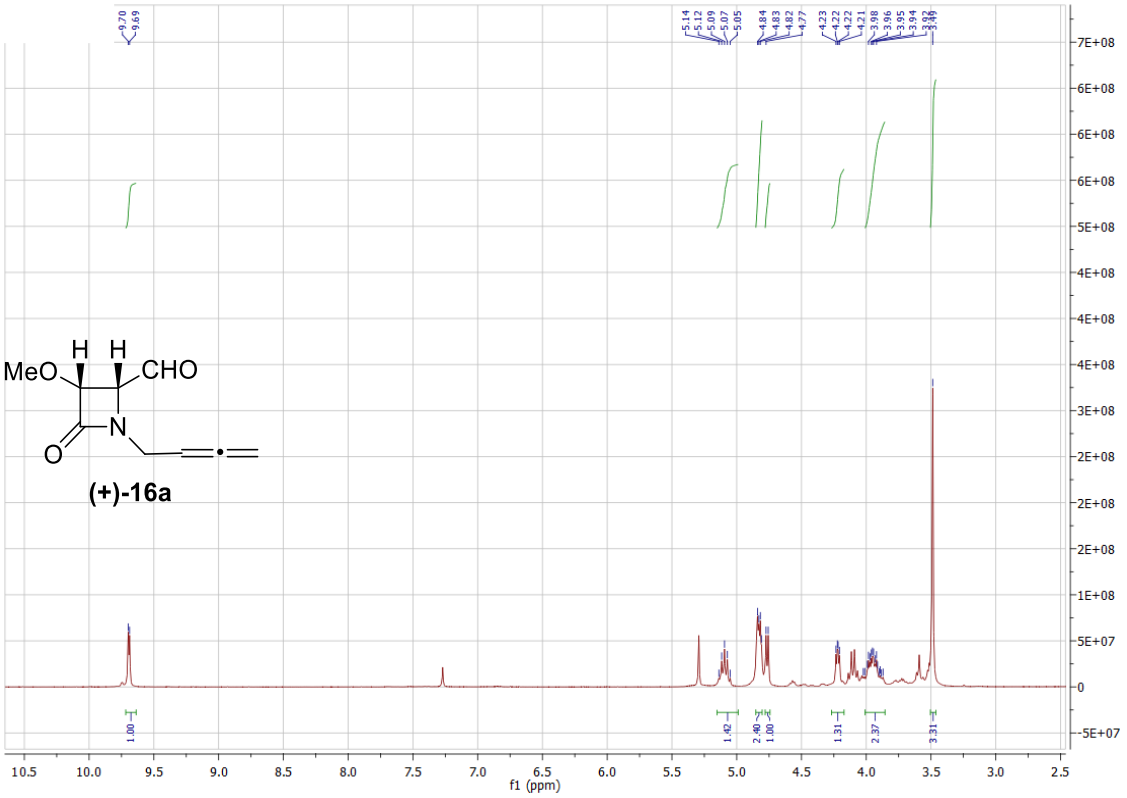

May30-2013-inyector
Q09LV7
f1 (ppm)

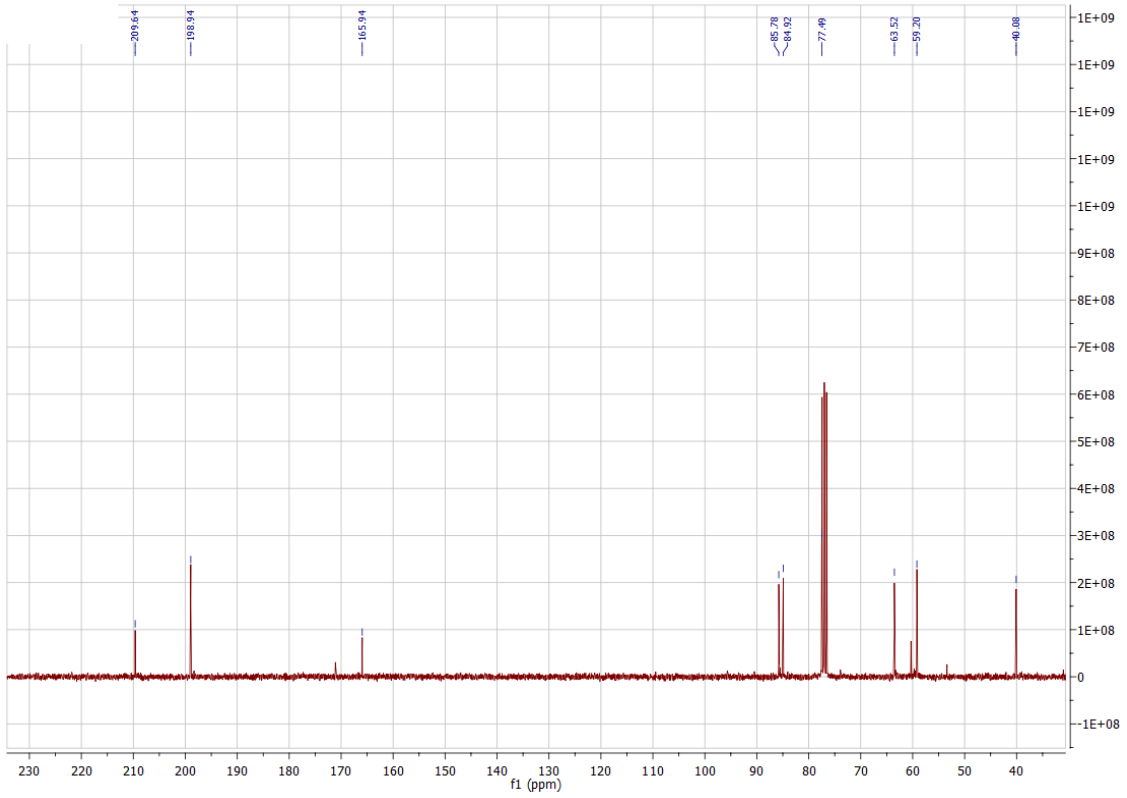

PhO
H
H
O
O
N
O
(+)-15b
f1 (ppm)

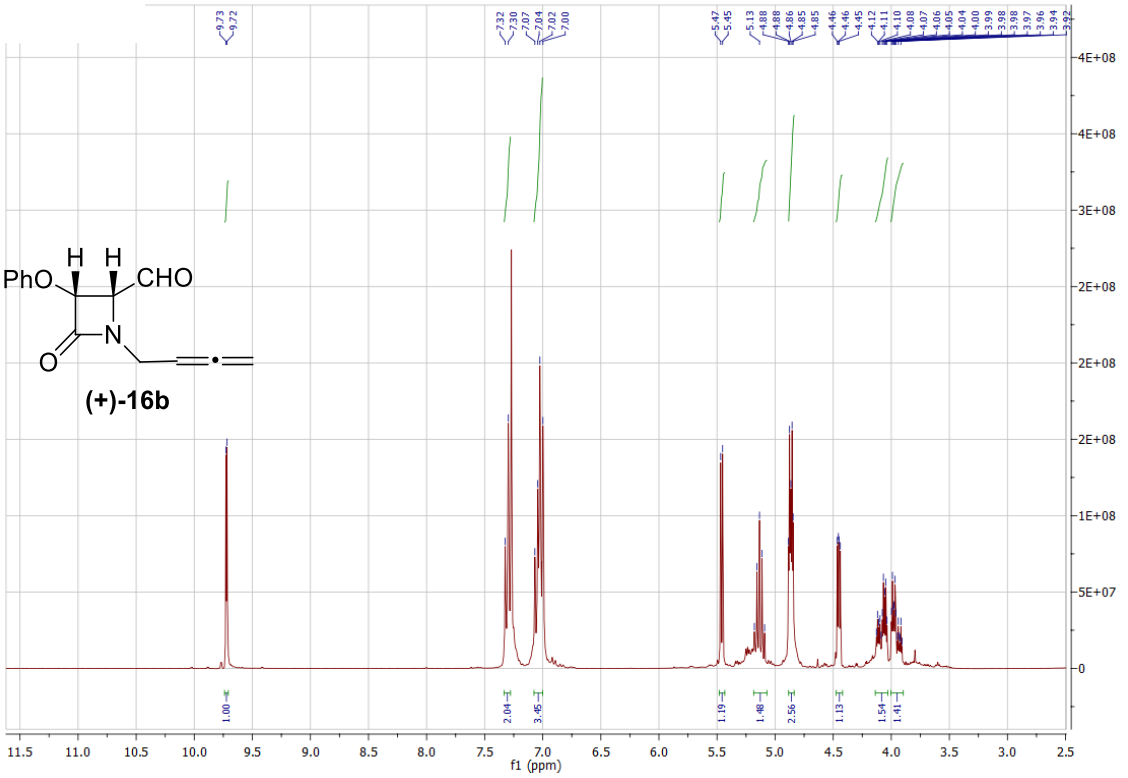

Feb05-2014-inyector
Q09GC103B
f1 (ppm)

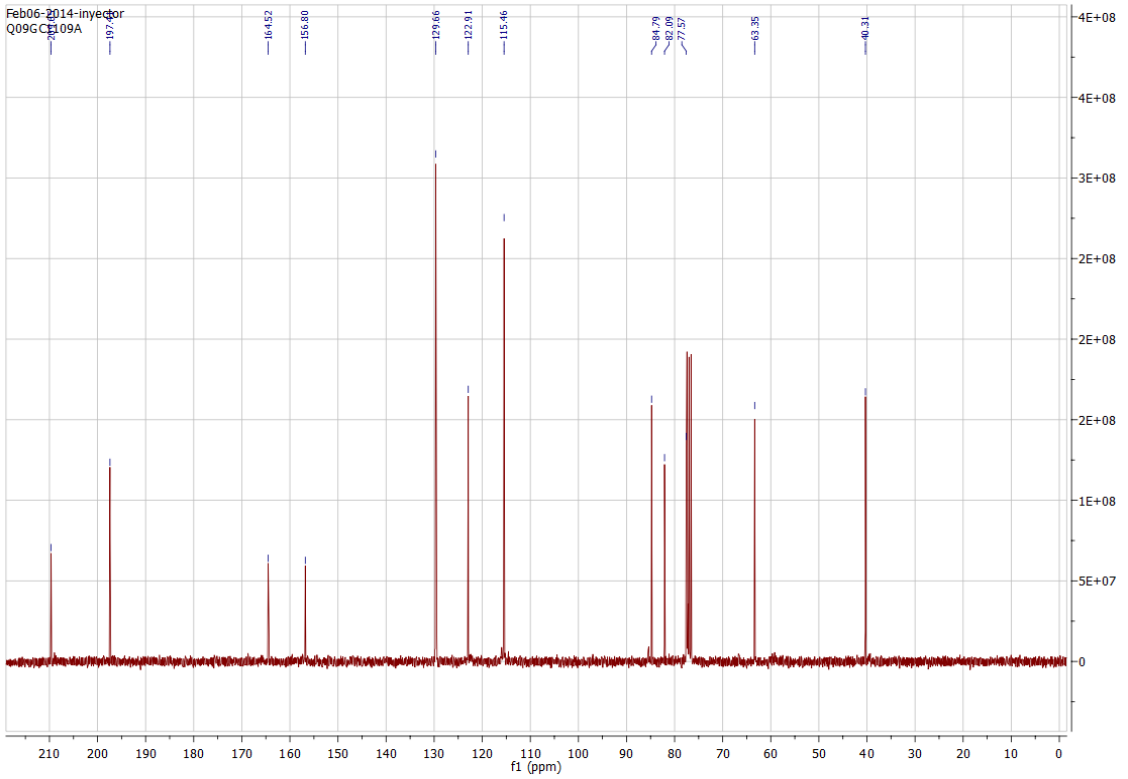

BnO
H
H
O
O
N
O
(+)-15c
f1 (ppm)

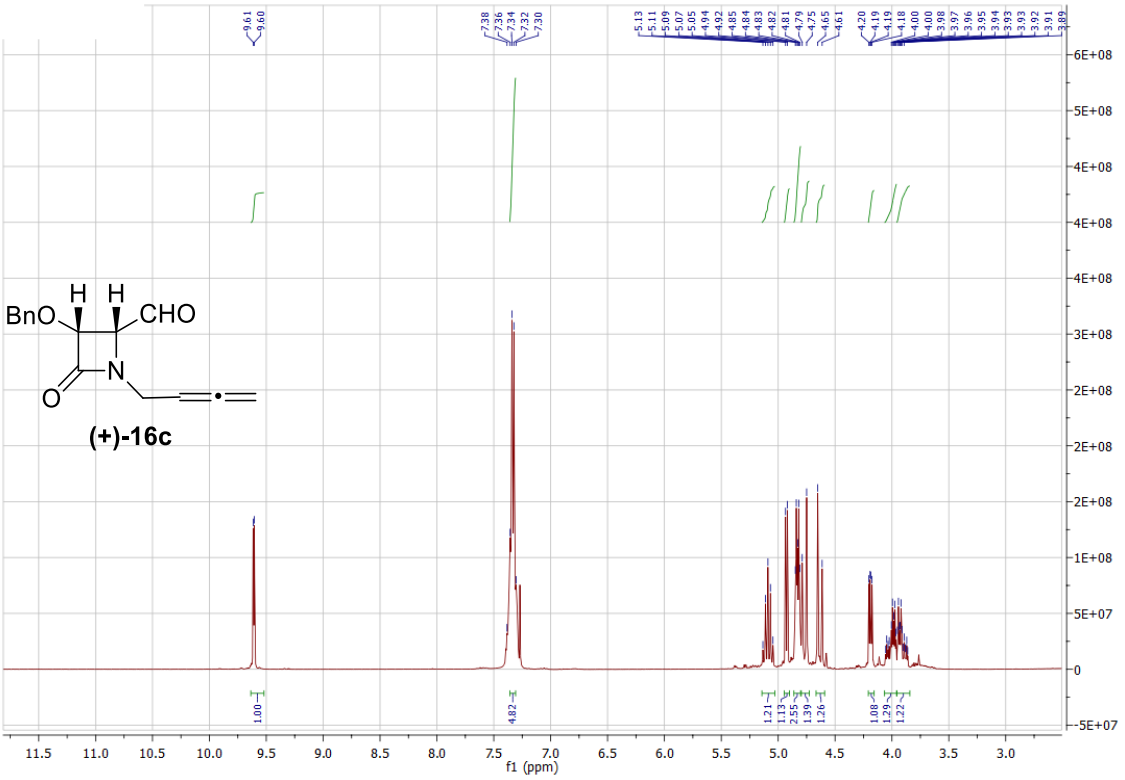

Feb05-2014-inyector
Q09GC104B
f1 (ppm)

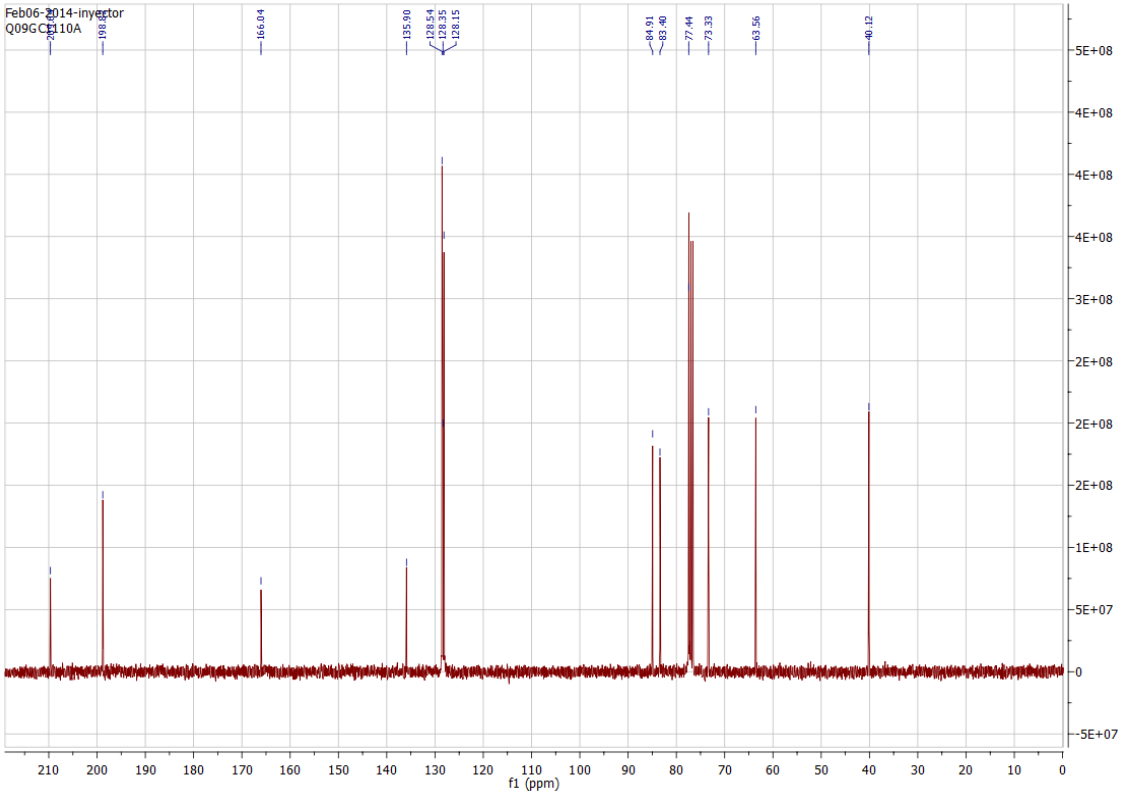

MeO
H
H
CHO
N
O
(+)-16a
f1 (ppm)

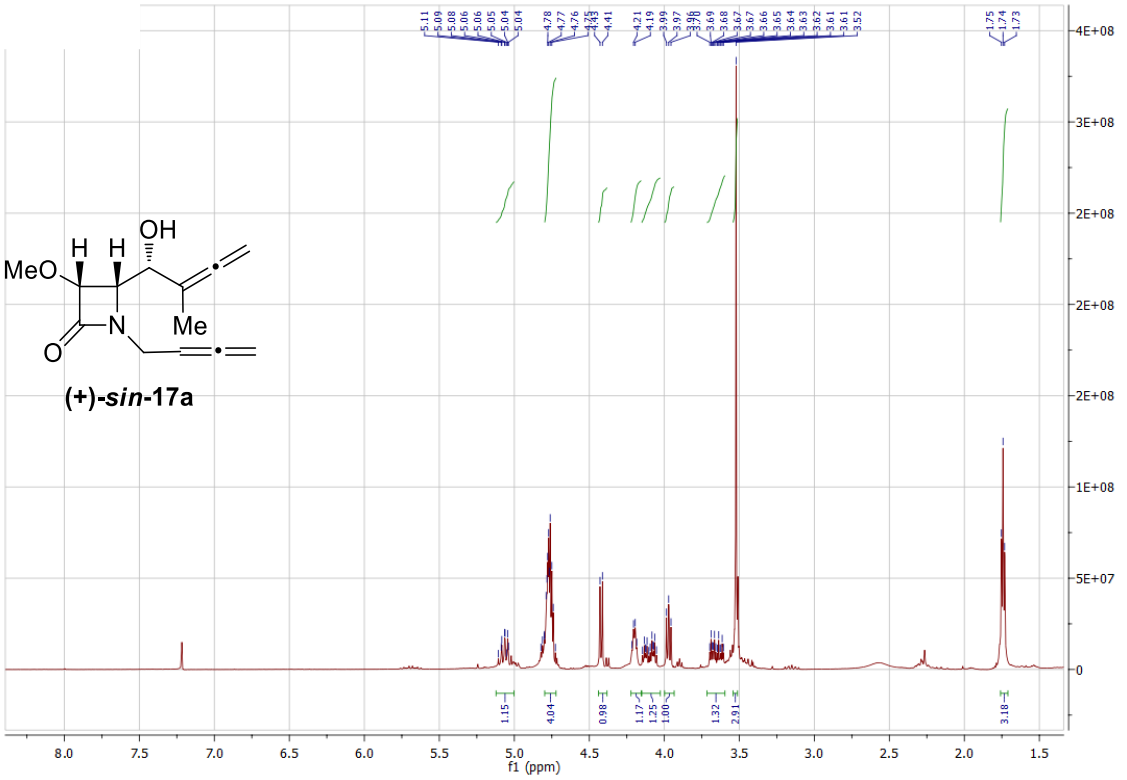

f1 (ppm)

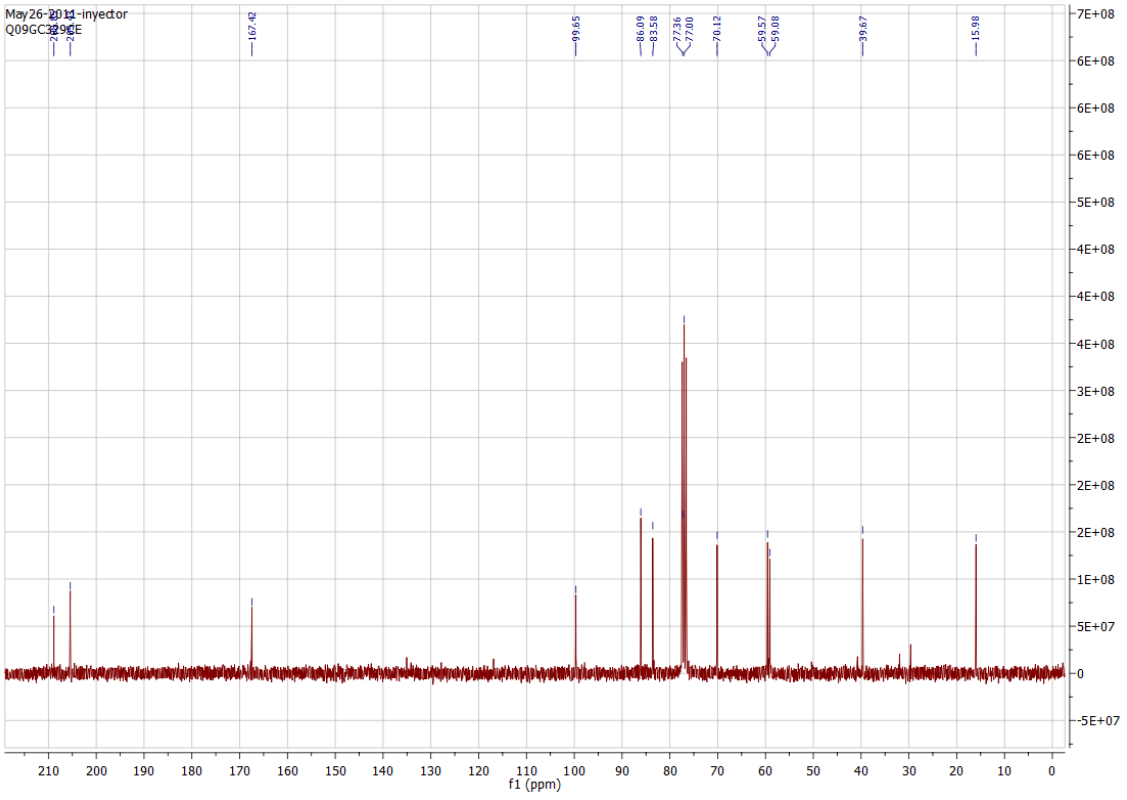

PhO
H
H
CHO
N
O
(+)-16b
f1 (ppm)

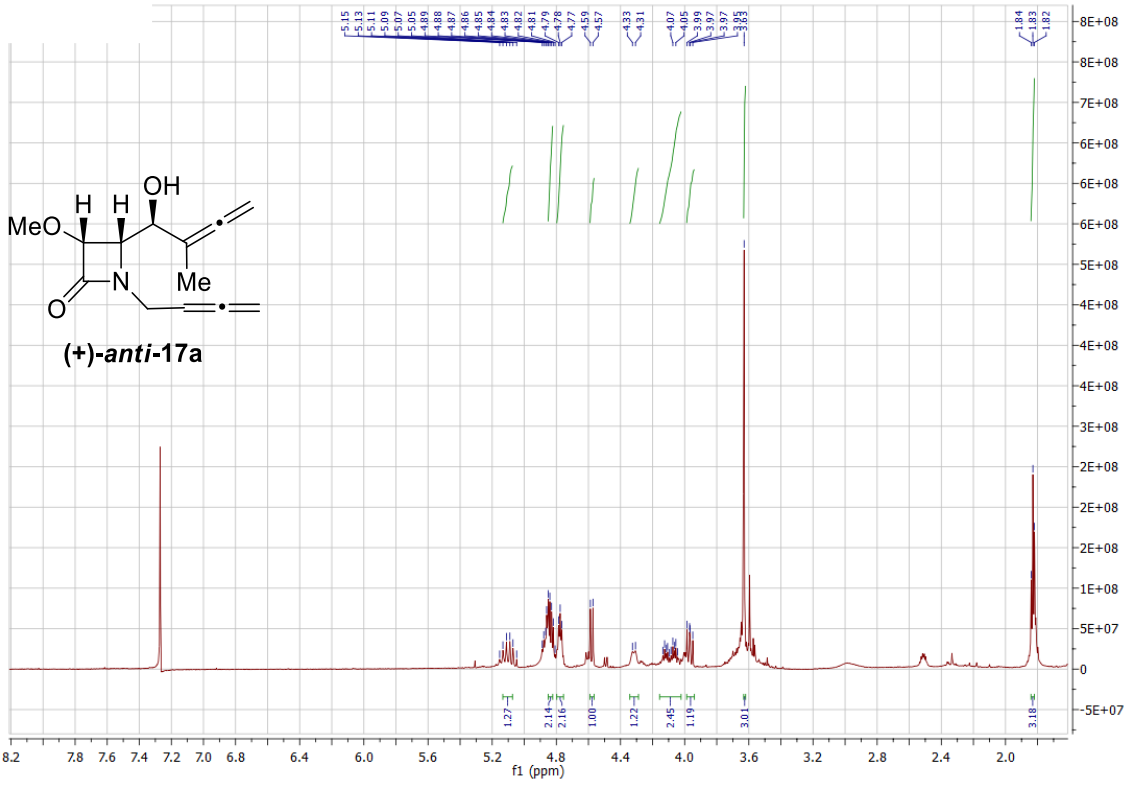

Feb06-2014-inyector
Q09GC109A
f1 (ppm)

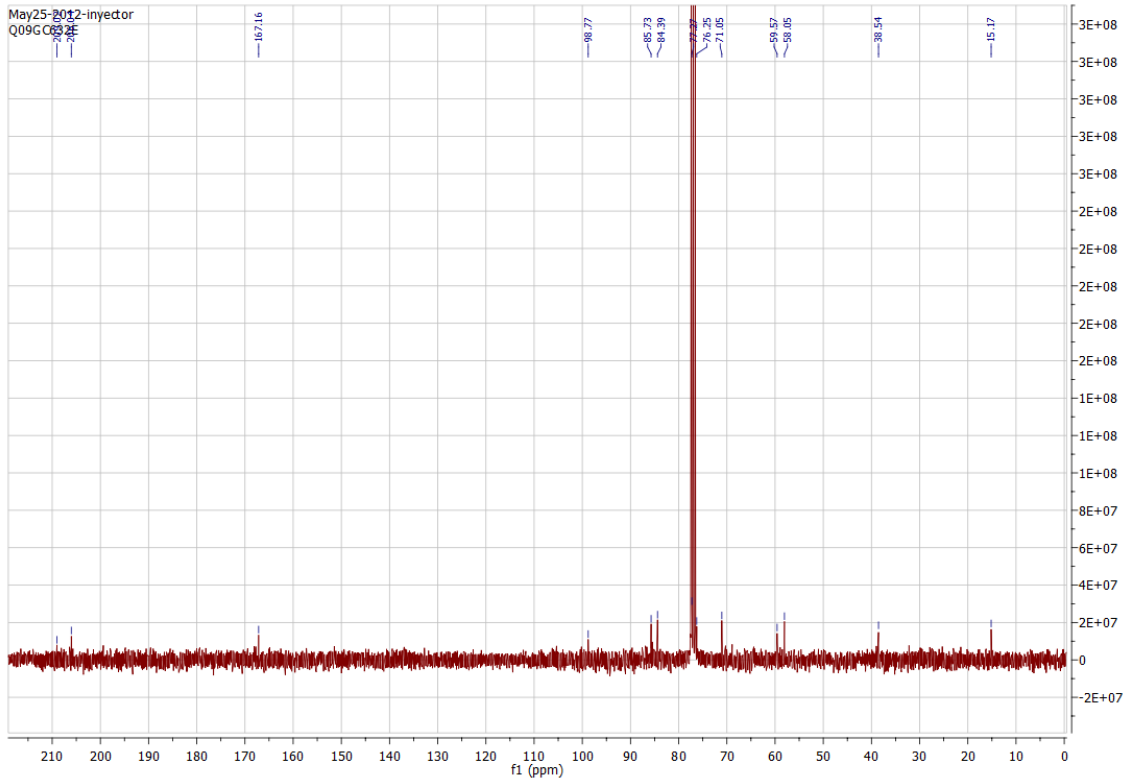

BnO
H
H
CHO
N
O
(+)-16c
f1 (ppm)

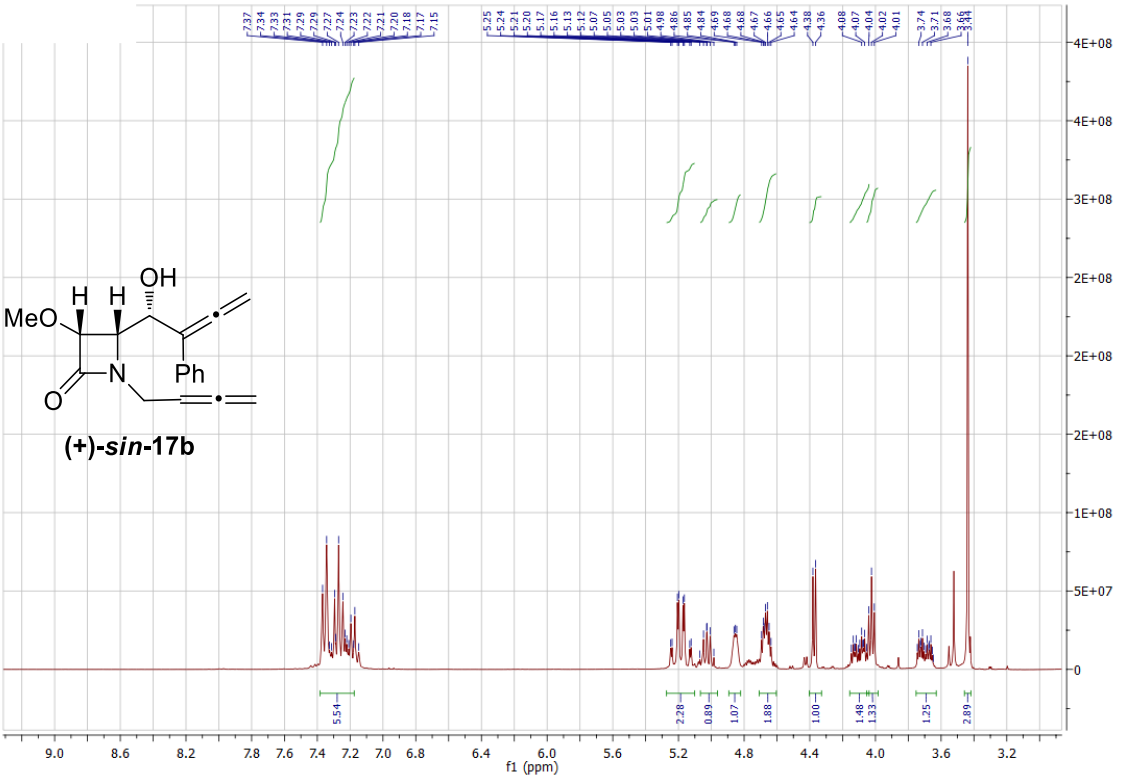

Feb06-2014-inyector
Q09GC1110A
f1 (ppm)

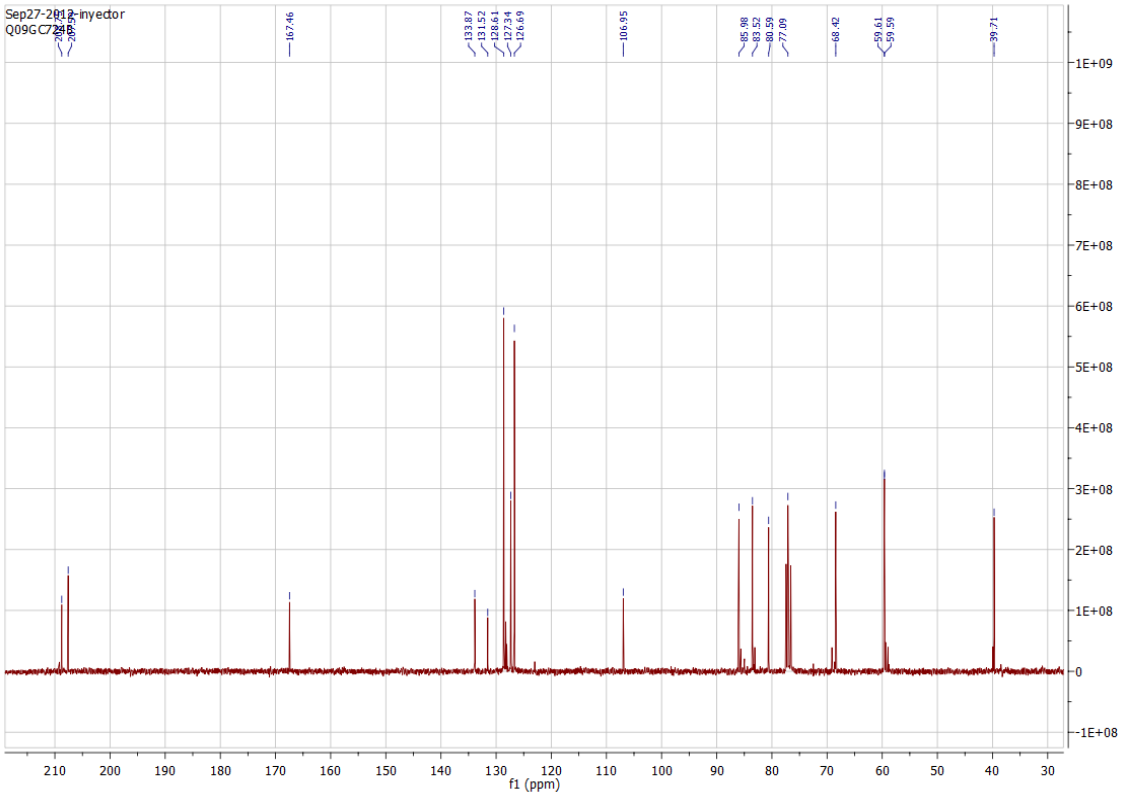

OH
H
H
MeO
N
Me
O
(+)-sin-17a
f1 (ppm)

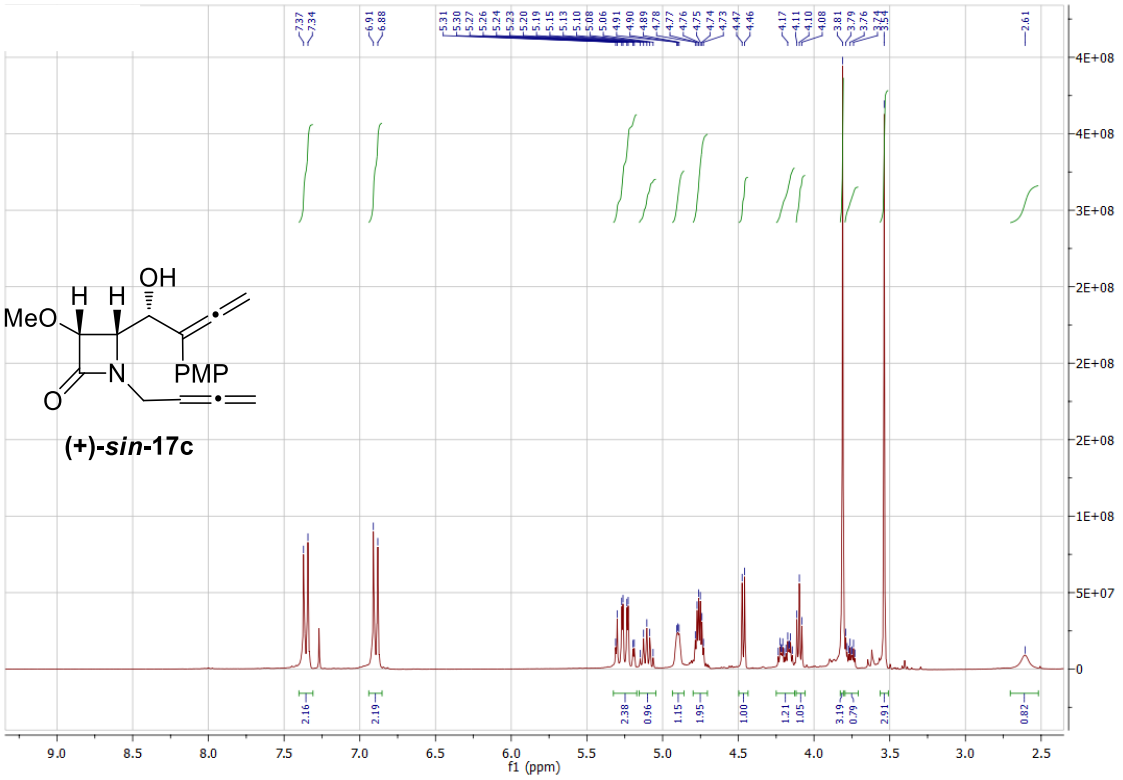

May26-2011-inyector
Q09GC329E
f1 (ppm)

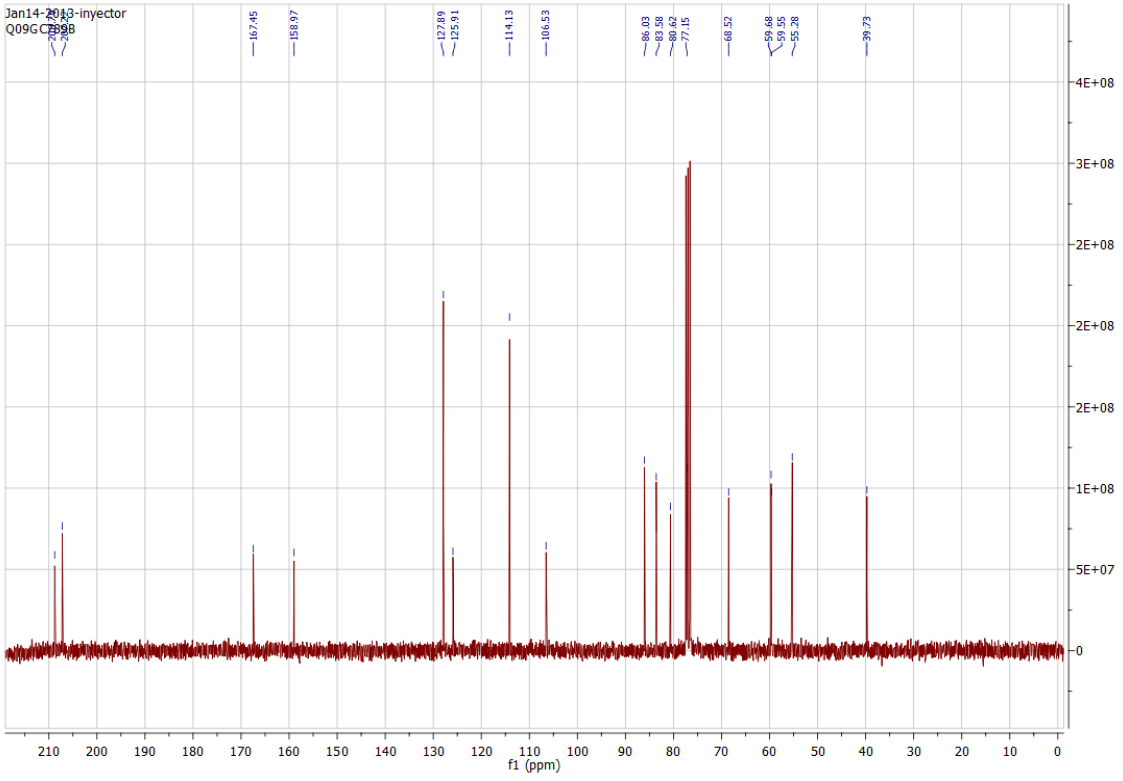

MeO
H
H
OH
N
Me
O
(+)-anti-17a
f1 (ppm)

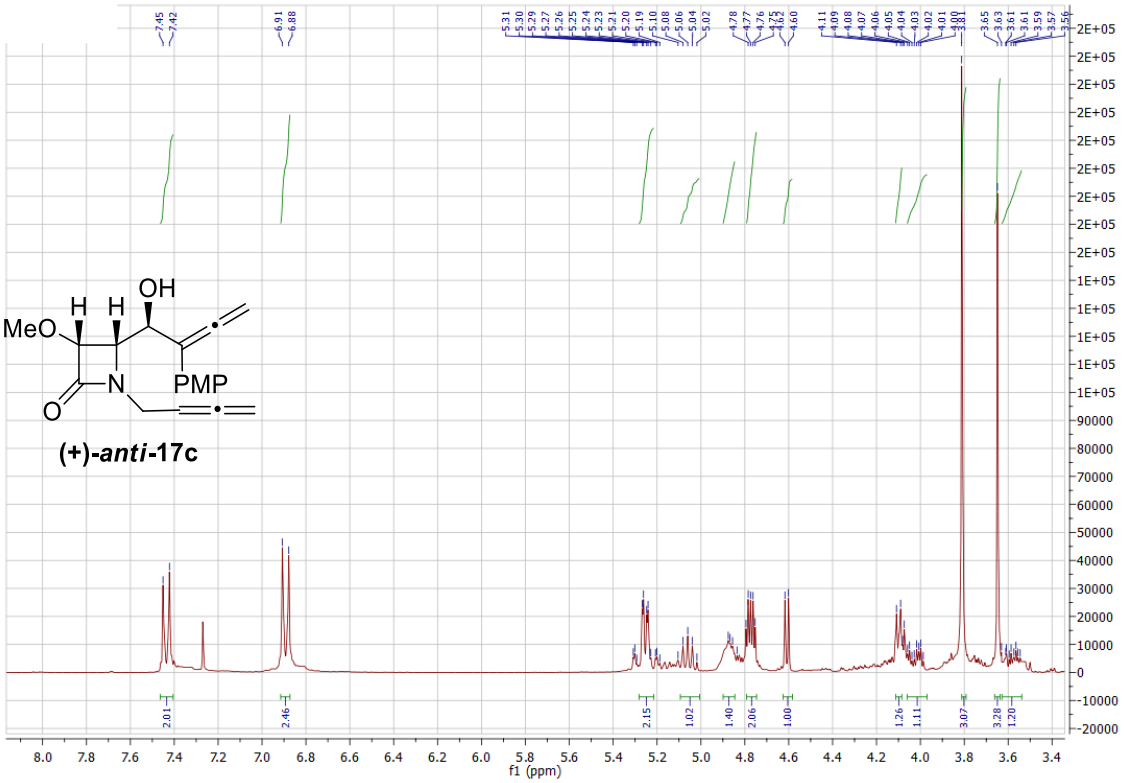

May25-2012-inyector
Q09GC032E
f1 (ppm)

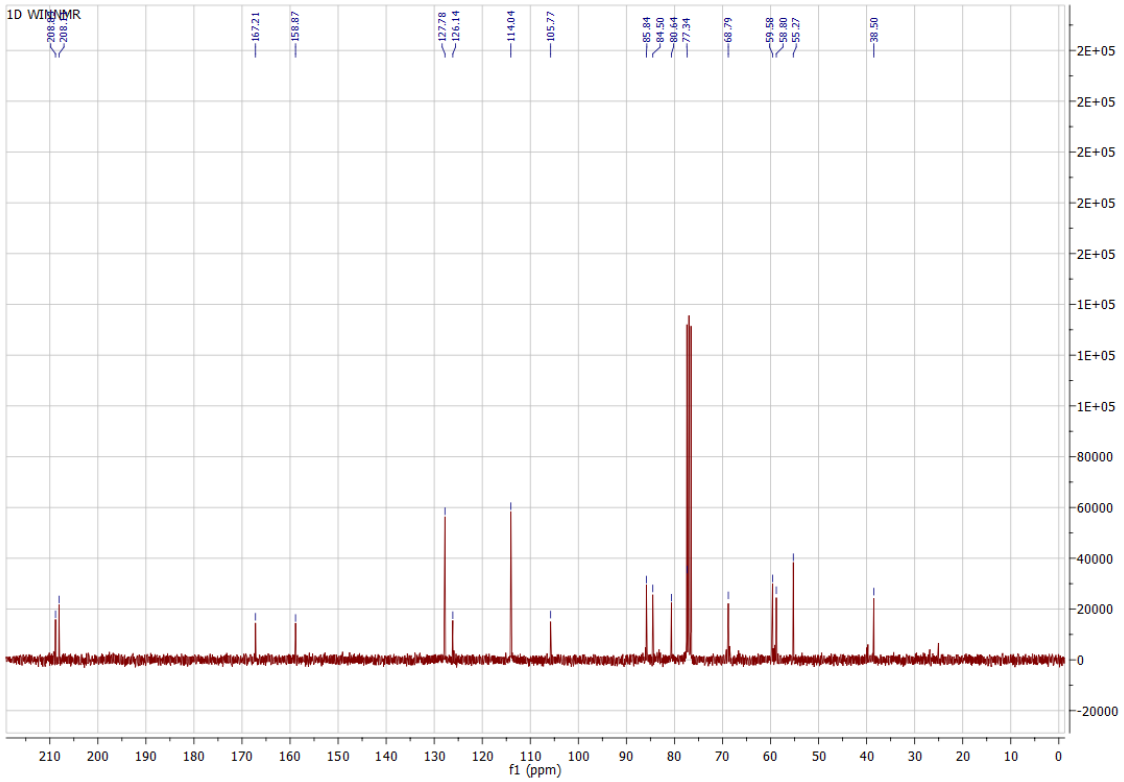

OH
H
H
MeO
N
Ph
O
(+)-*sin*-17b
f1 (ppm)

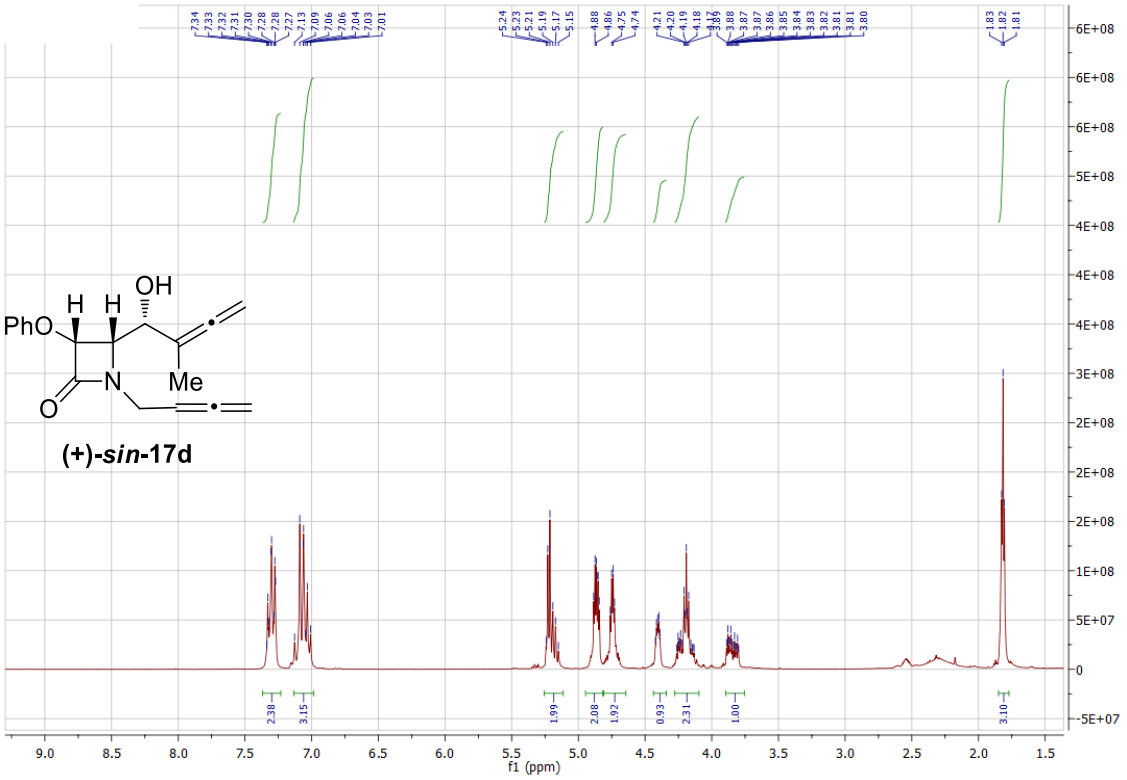

Sep27-2013-inyector
Q09GC724.1
f1 (ppm)

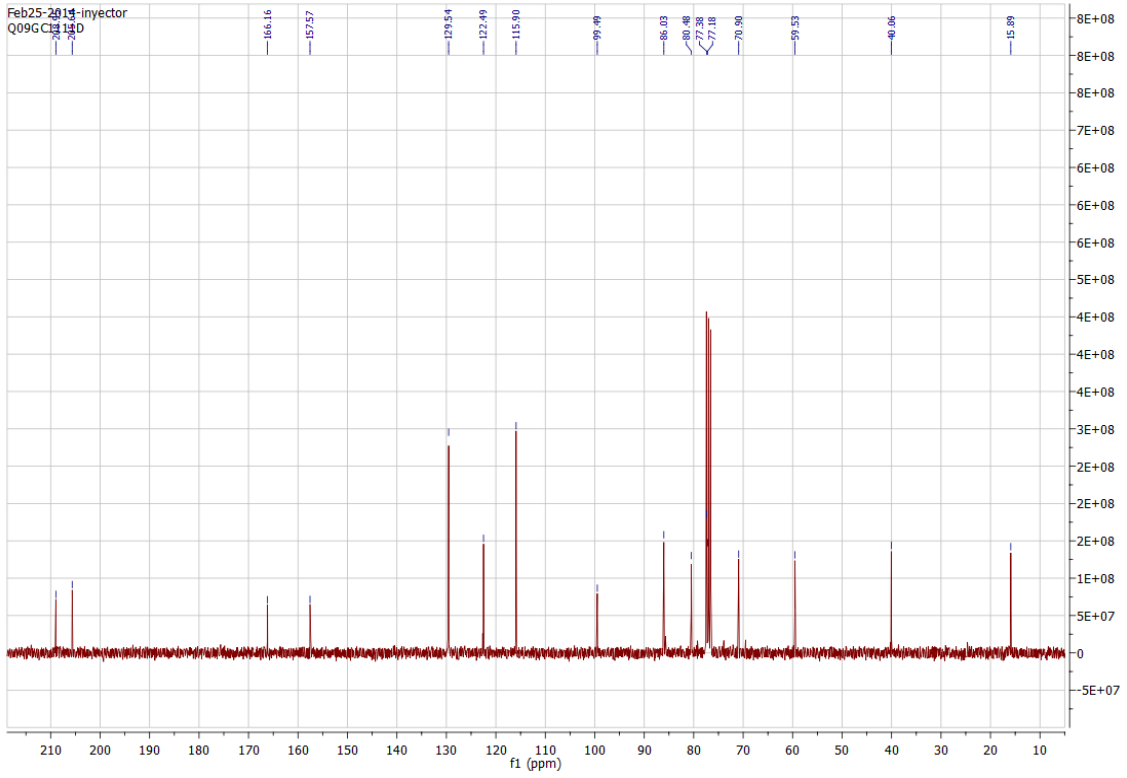

OH
H
H
MeO
N
PMP
O
(+)-*sin*-17c
f1 (ppm)

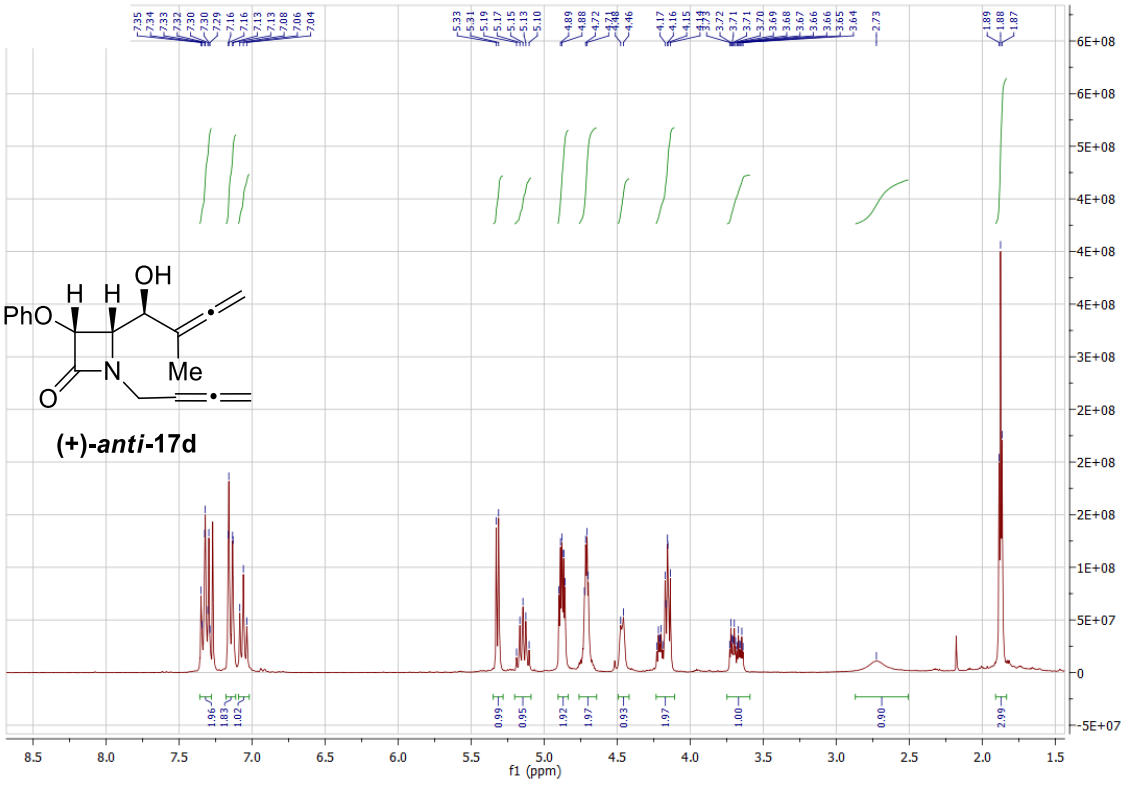

Jan14-2013-inyector
Q09GC289B
f1 (ppm)

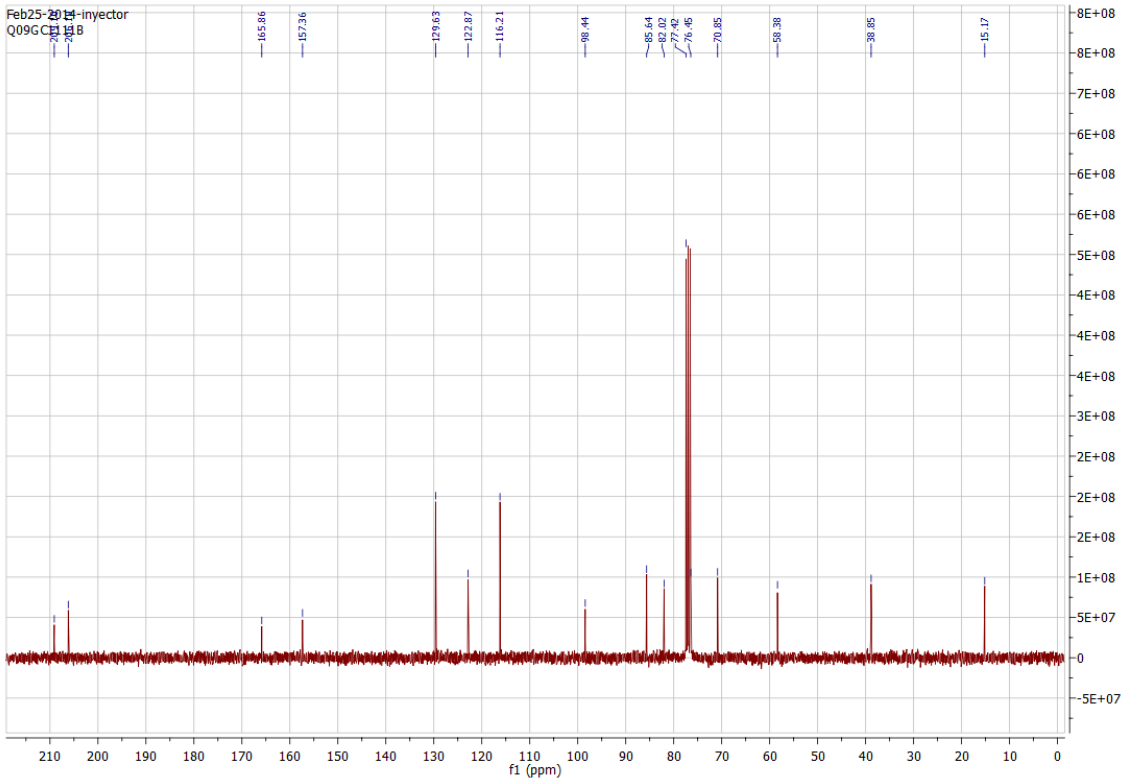

MeO
H
H
OH
N
PMP
O
(+)-anti-17c
f1 (ppm)

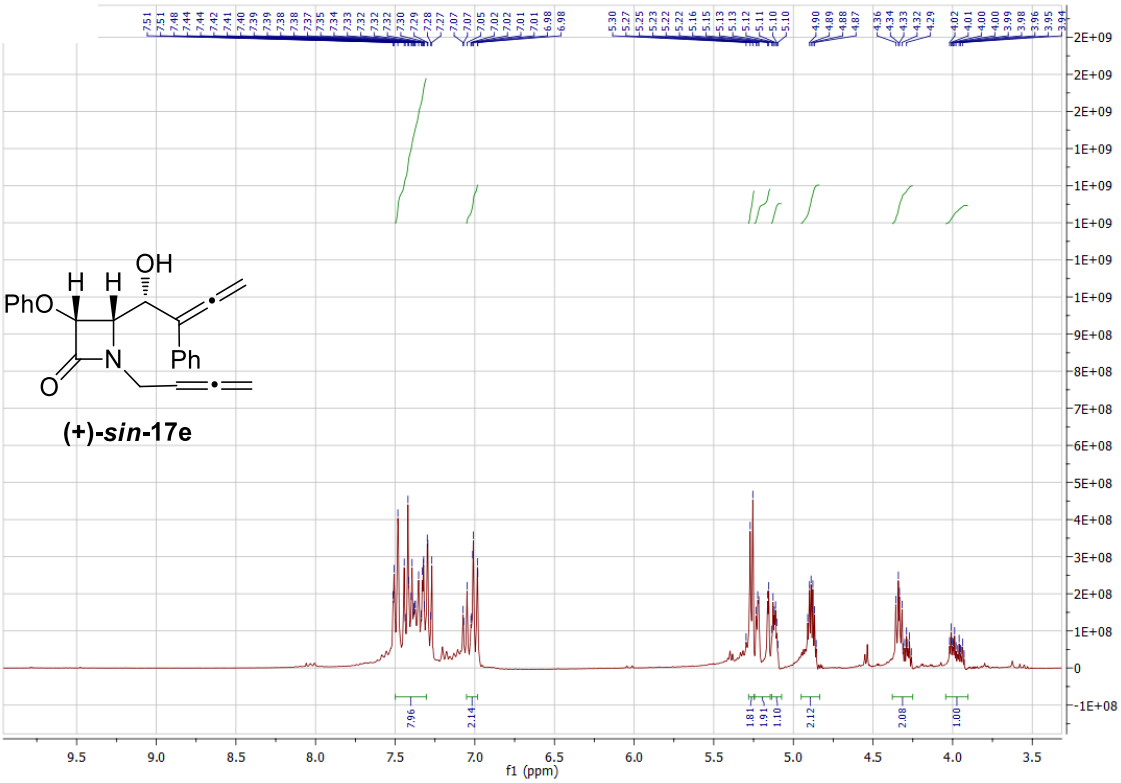

1D WIINMR
f1 (ppm)

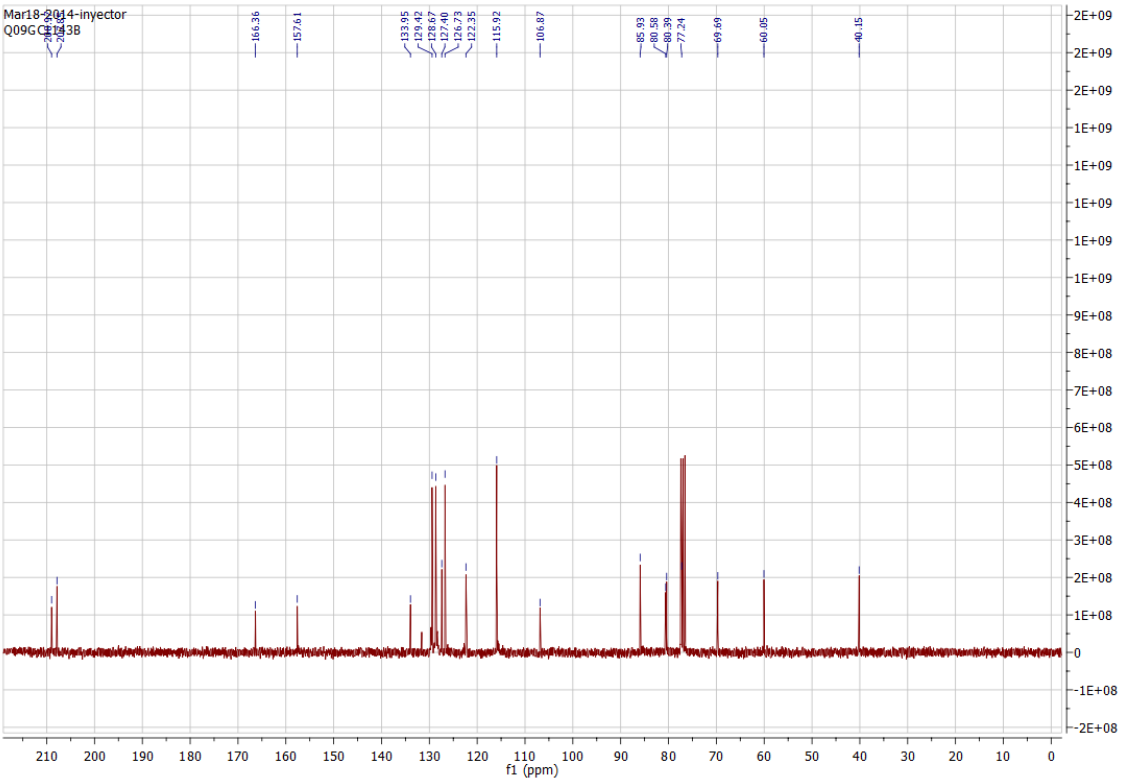

PhO
H
H
OH
N
Me
O
(+)-*sin*-17d
f1 (ppm)

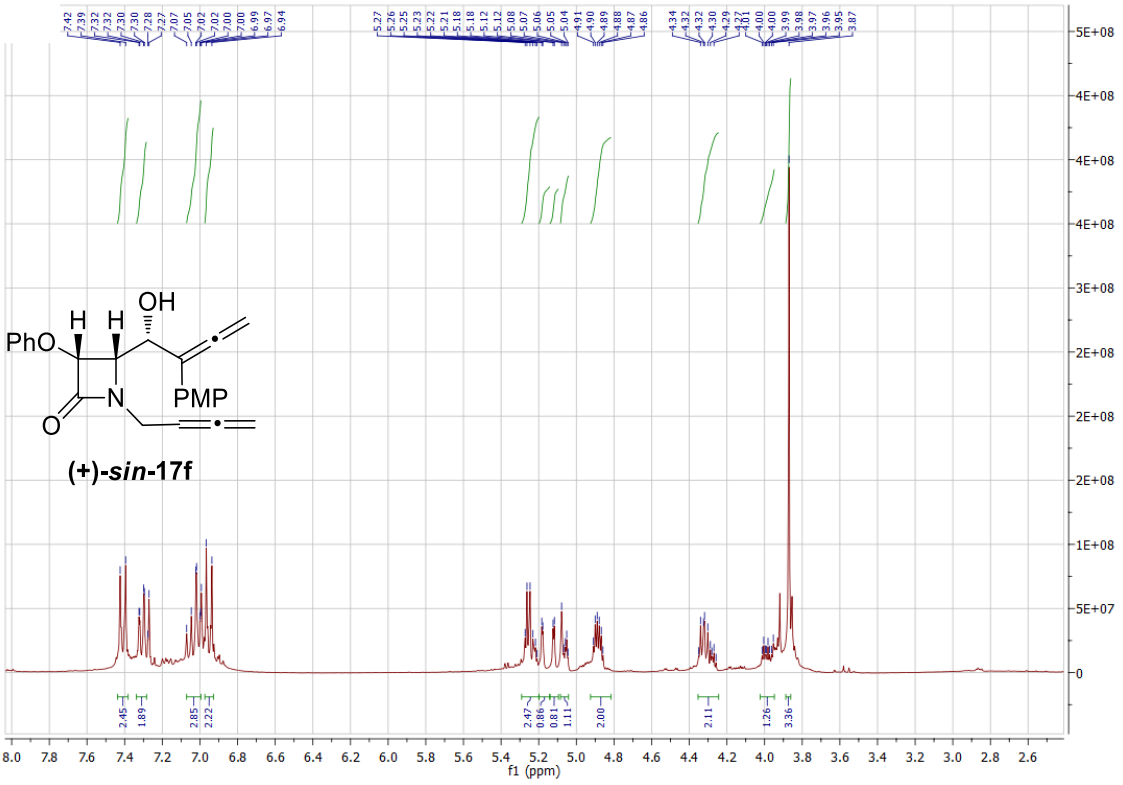

Feb25-2014-inyector
Q09GC13.1D
f1 (ppm)

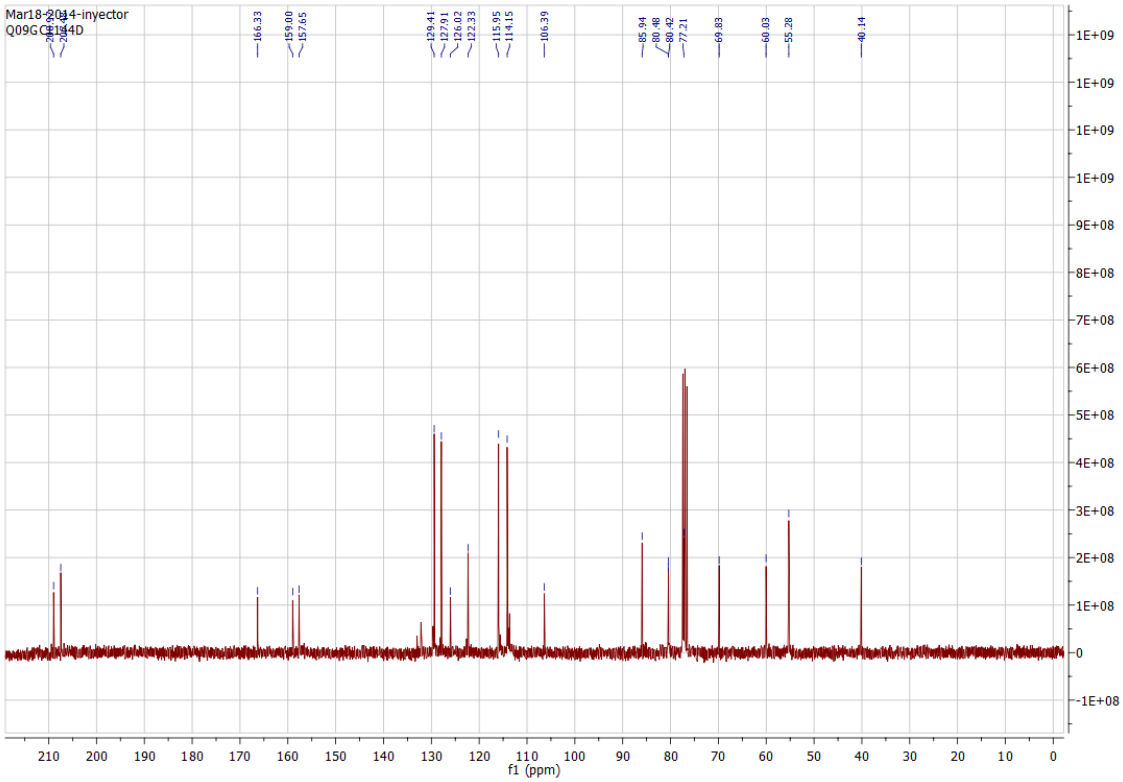

PhO
H
H
OH
N
Me
O
(+)-*anti*-17d
f1 (ppm)

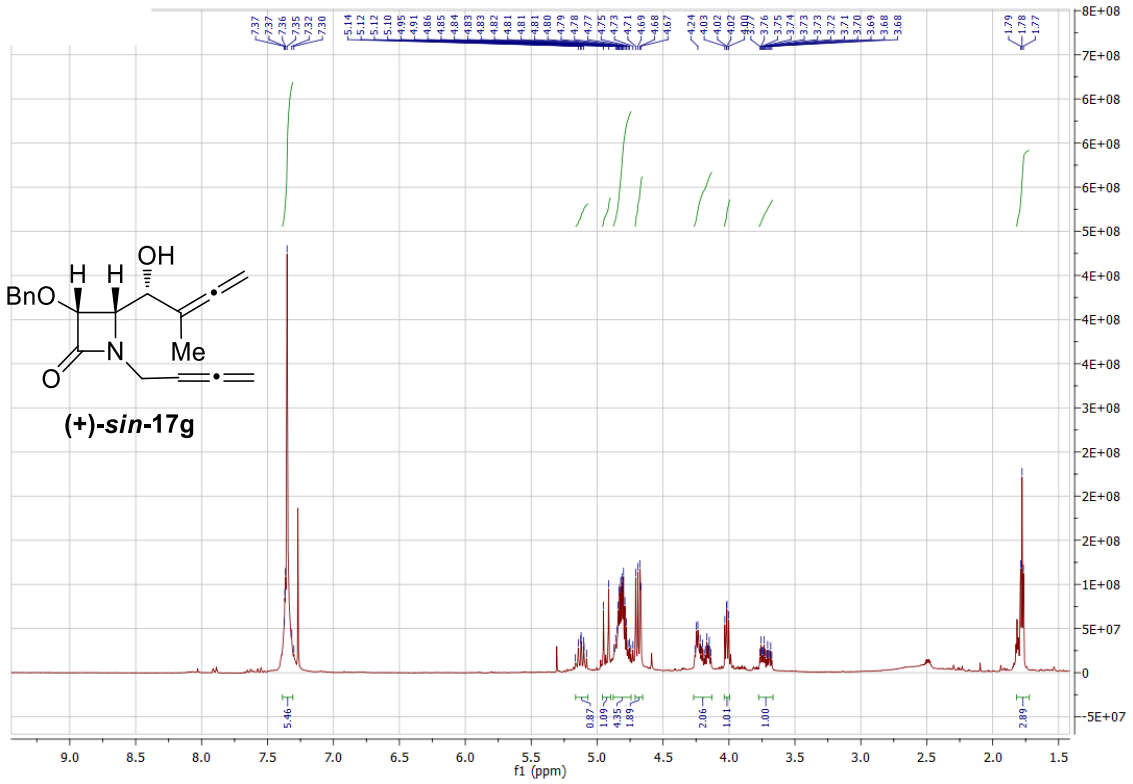

Feb25-2014-inyector
Q09GC114B
165.86
157.36
129.63
122.87
116.21
98.44
85.64
82.02
77.42
76.45
70.85
58.38
38.85
15.17
f1 (ppm)

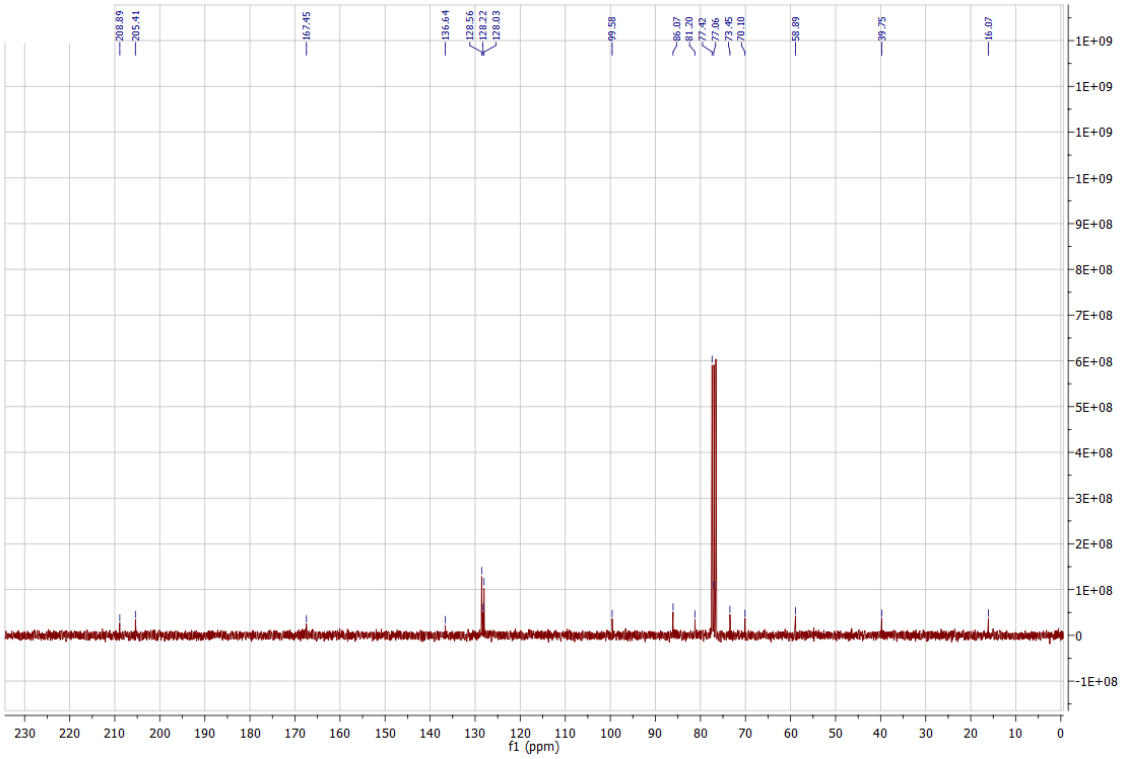

OH
H
H
PhO
N
Ph
O
(+)-*sin*-17e
f1 (ppm)

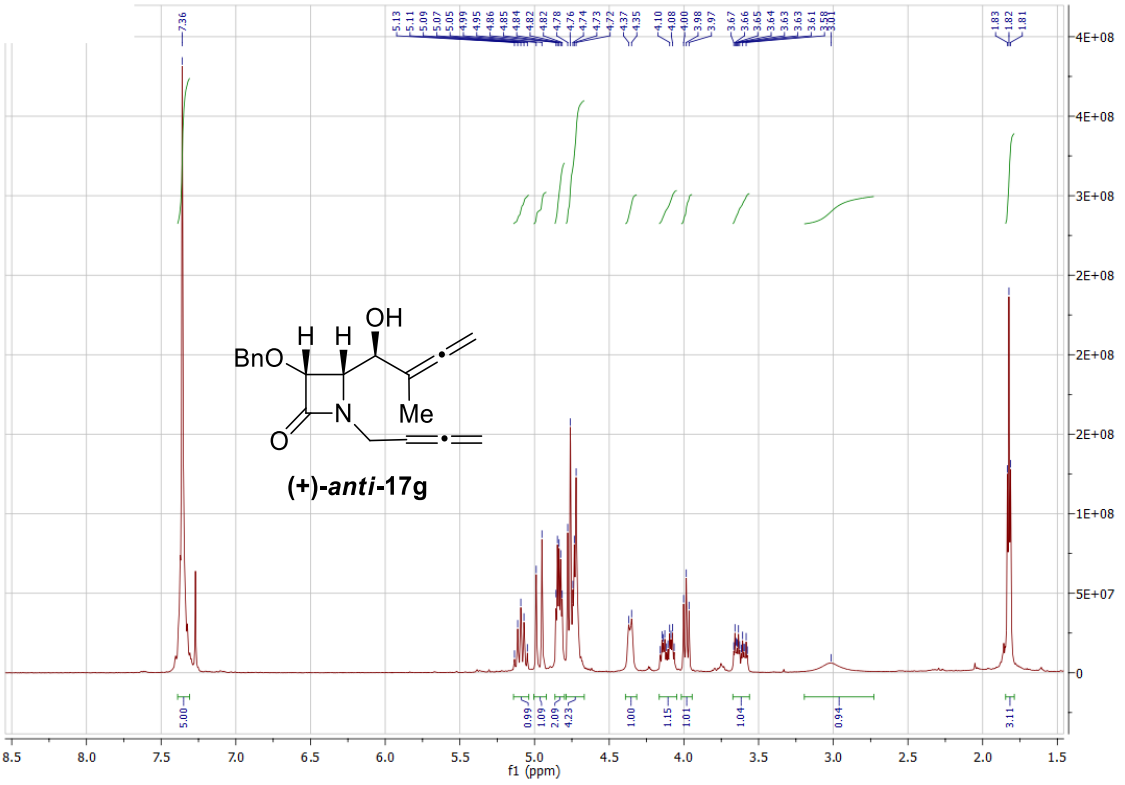

Mar18-2014-inyector
Q09GC141B
f1 (ppm)

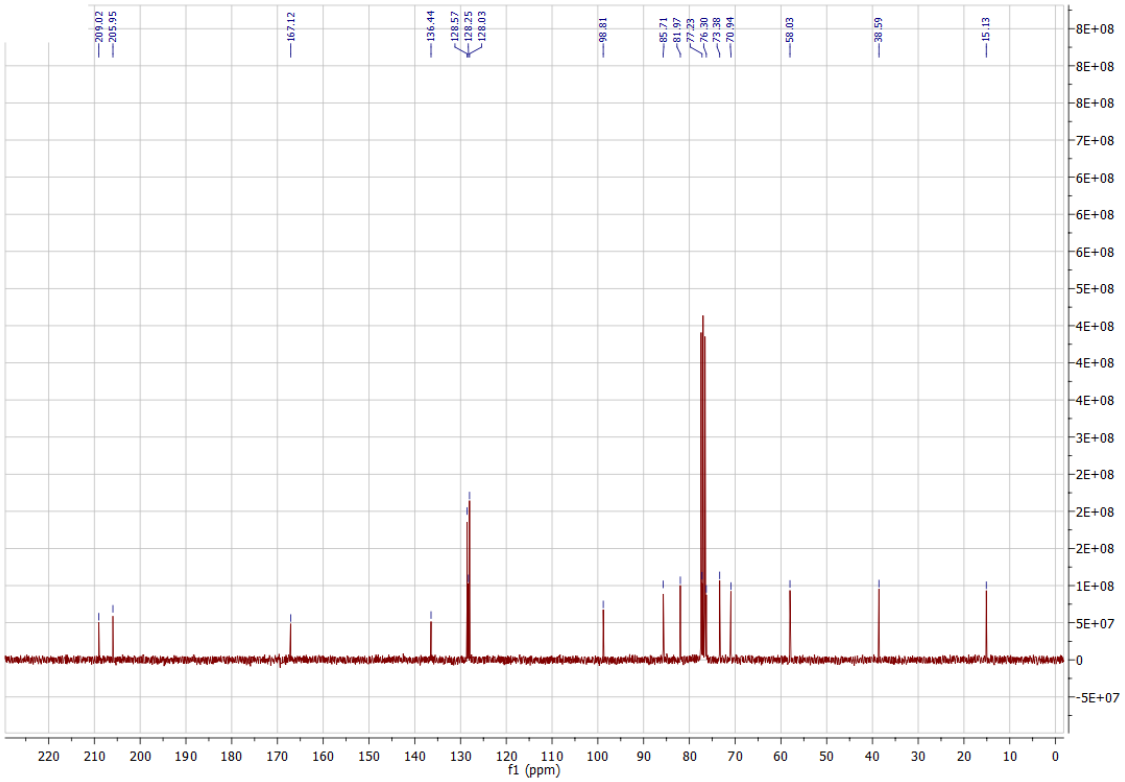

PhO
H
H
OH
N
PMP
O
(+)-*sin*-17f
f1 (ppm)

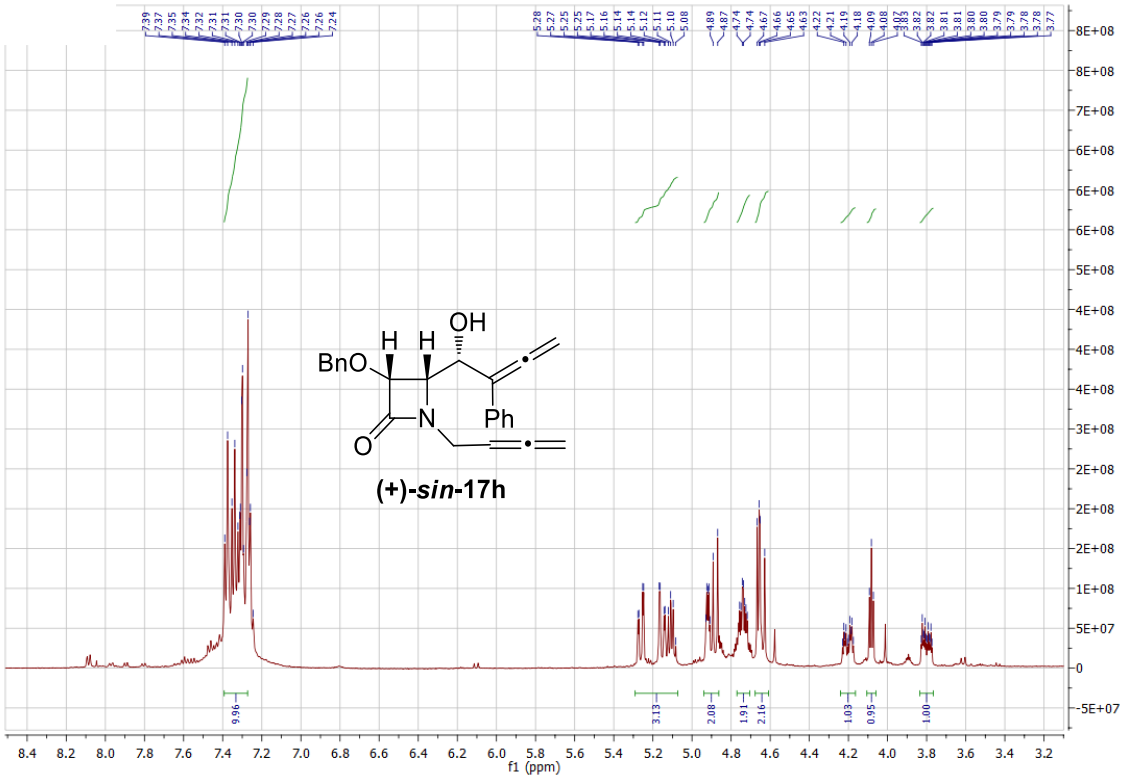

Mar18-2014-inyector
Q09GC1144D
f1 (ppm)

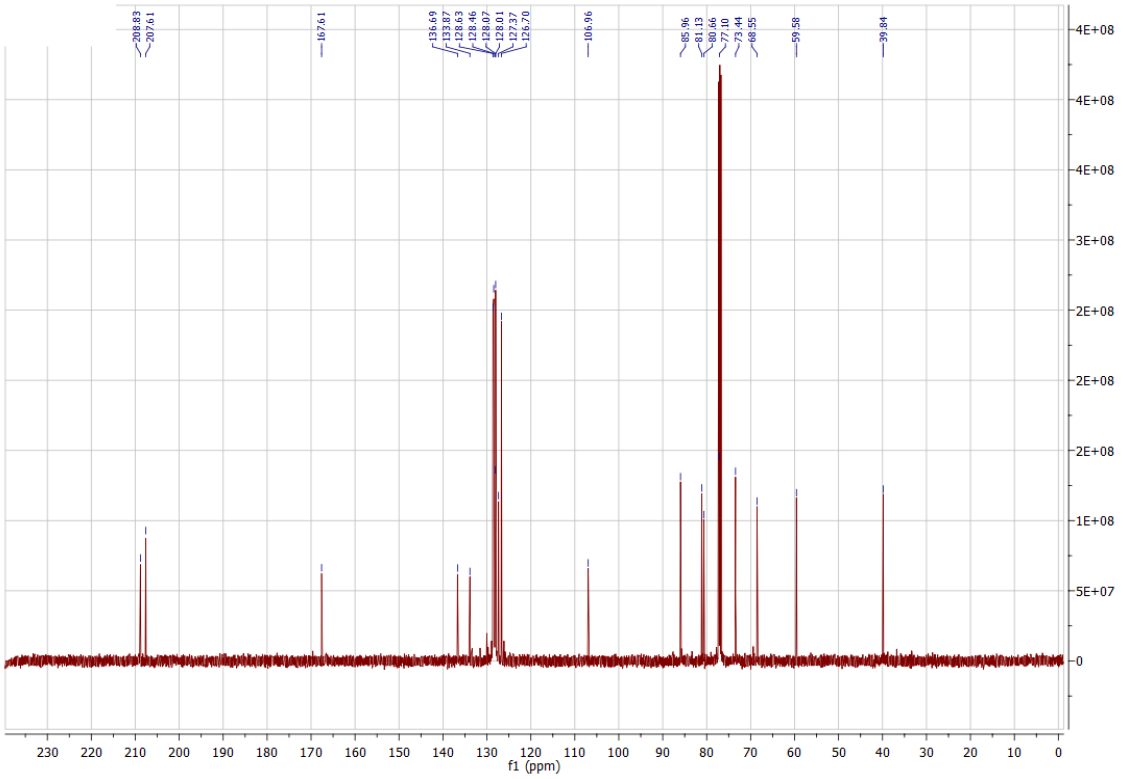

H
H
OH
BnO
N
Me
O
(+)-*sin*-17g
f1 (ppm)

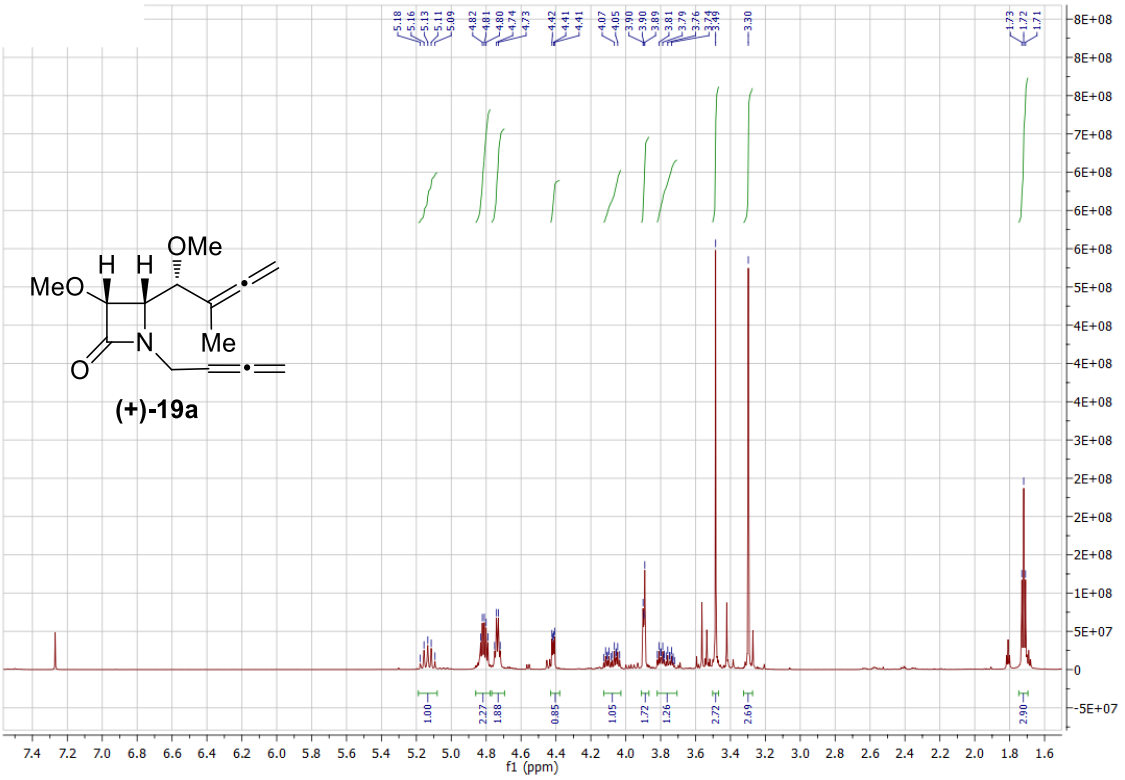

f1 (ppm)

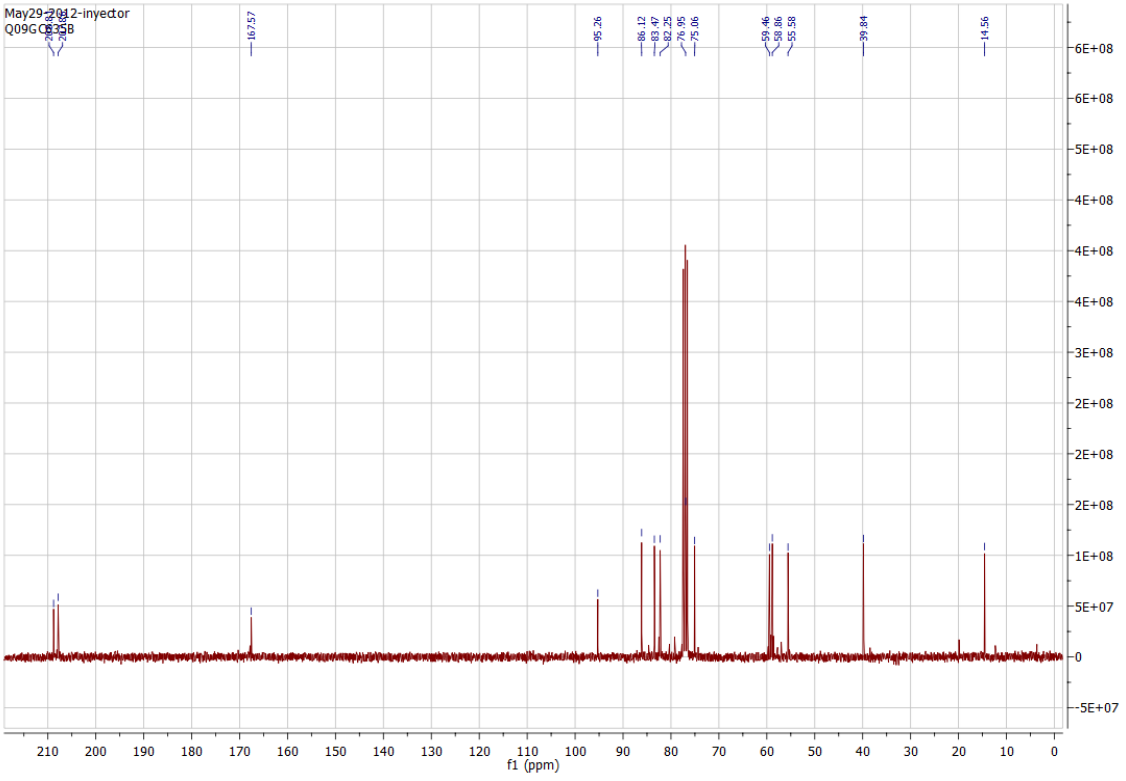

BnO
H
H
OH
N
Me
O
(+)-*anti*-17g
f1 (ppm)

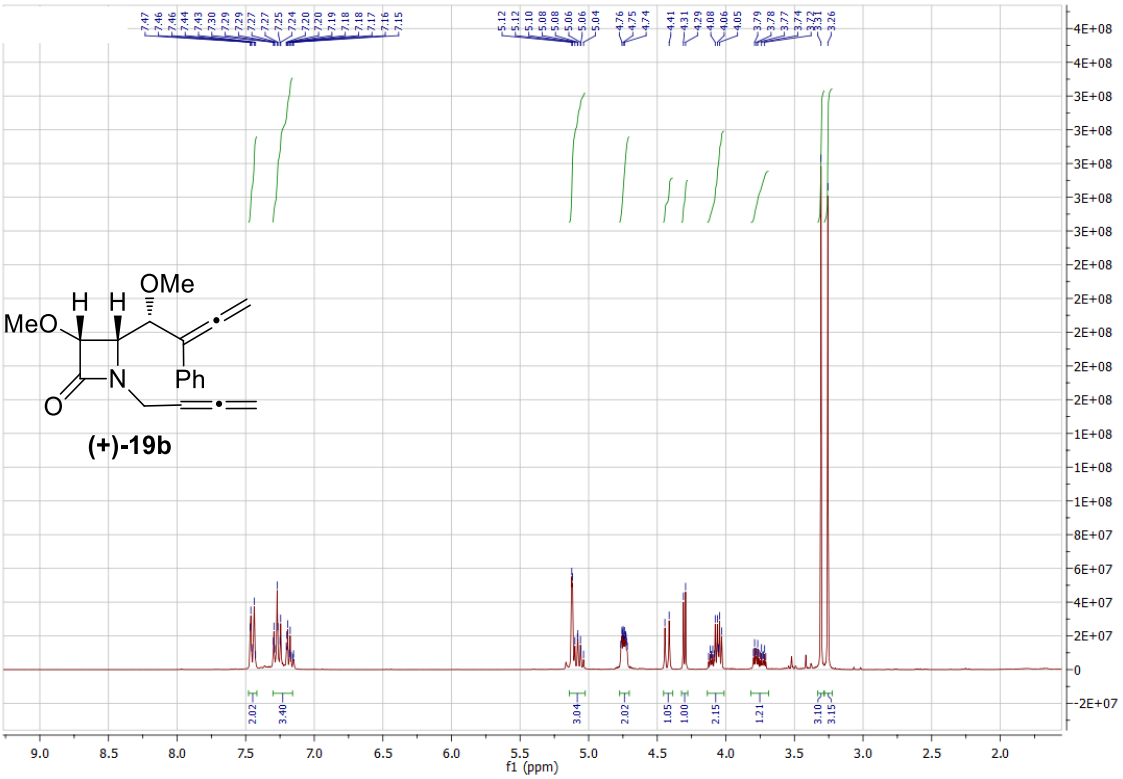

f1 (ppm)

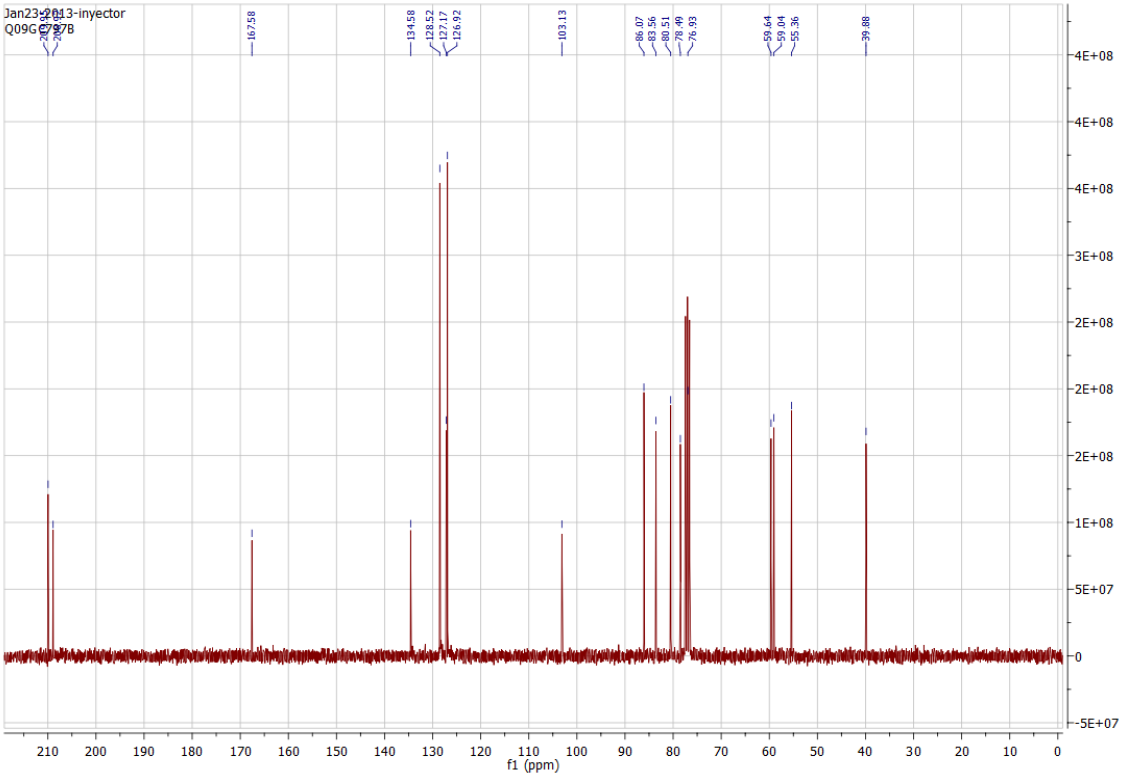

BnO
H
H
OH
N
Ph
O
(+)-*sin*-17h
f1 (ppm)

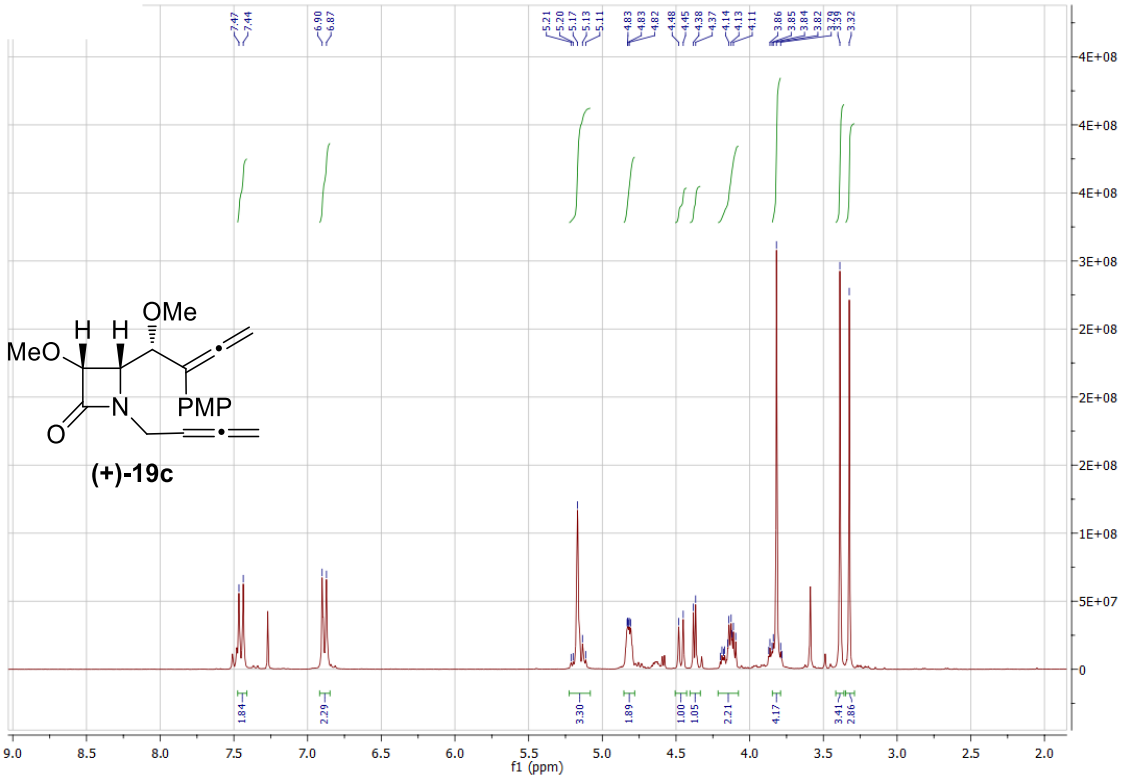

f1 (ppm)

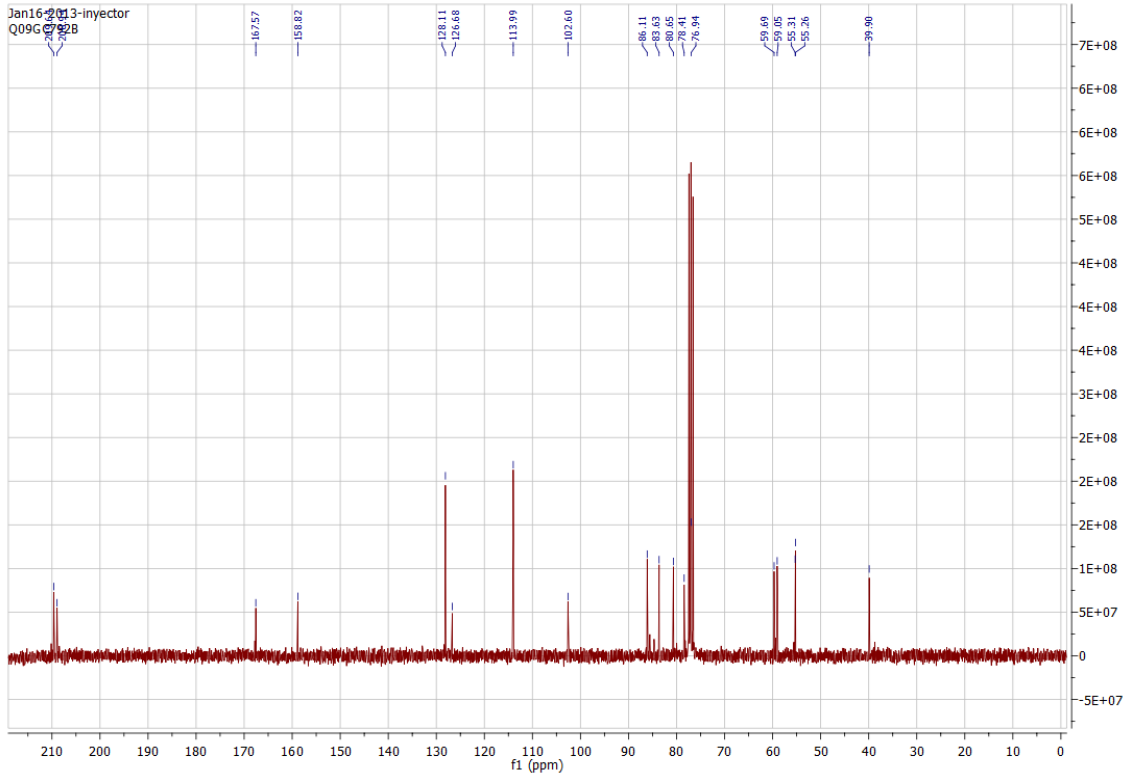

OMe
H
H
MeO
N
Me
O
(+)-19a
f1 (ppm)

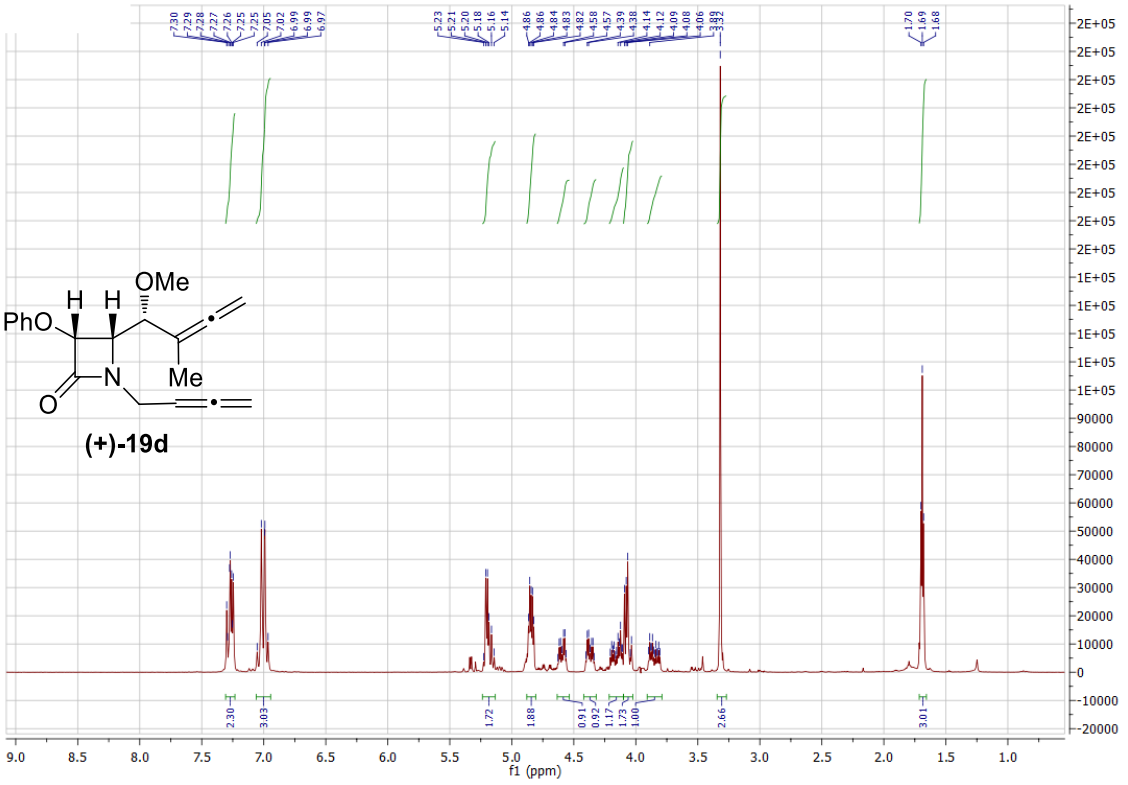

May29-2012-inyector
Q09GC83SB
f1 (ppm)

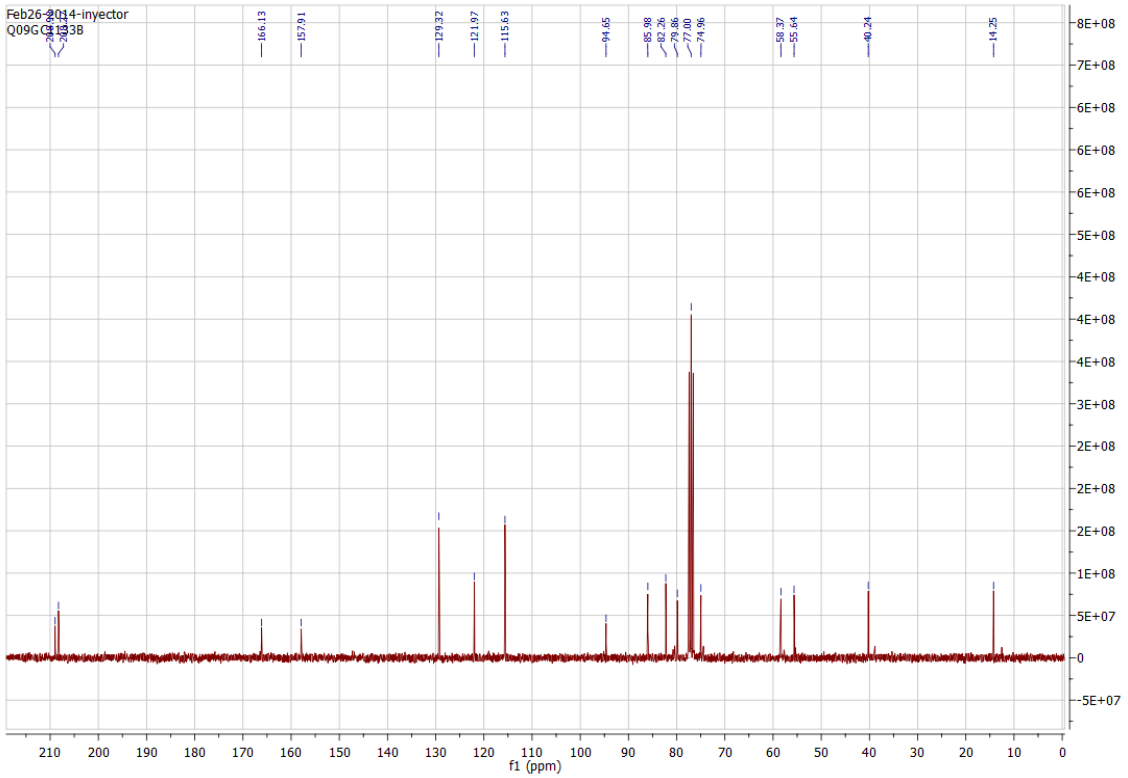

OMe
H
H
MeO
N
Ph
O
(+)-19b
f1 (ppm)

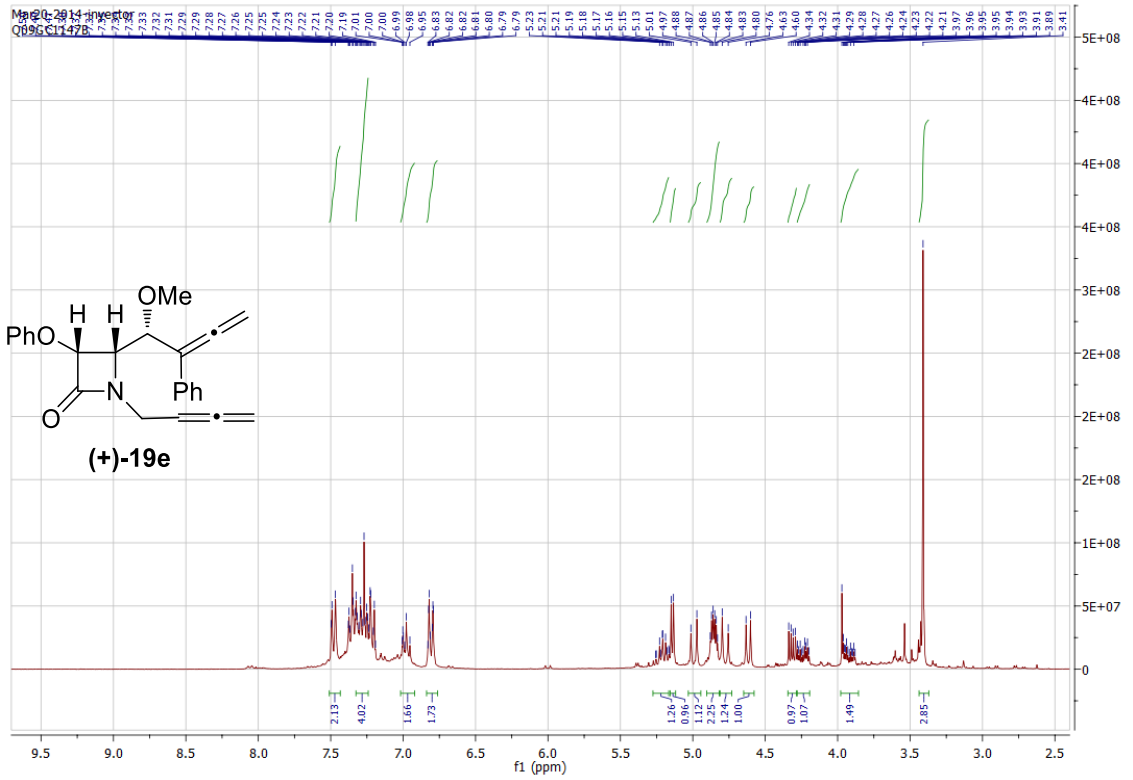

Jan23-2013-inyector
Q09GC797B
f1 (ppm)

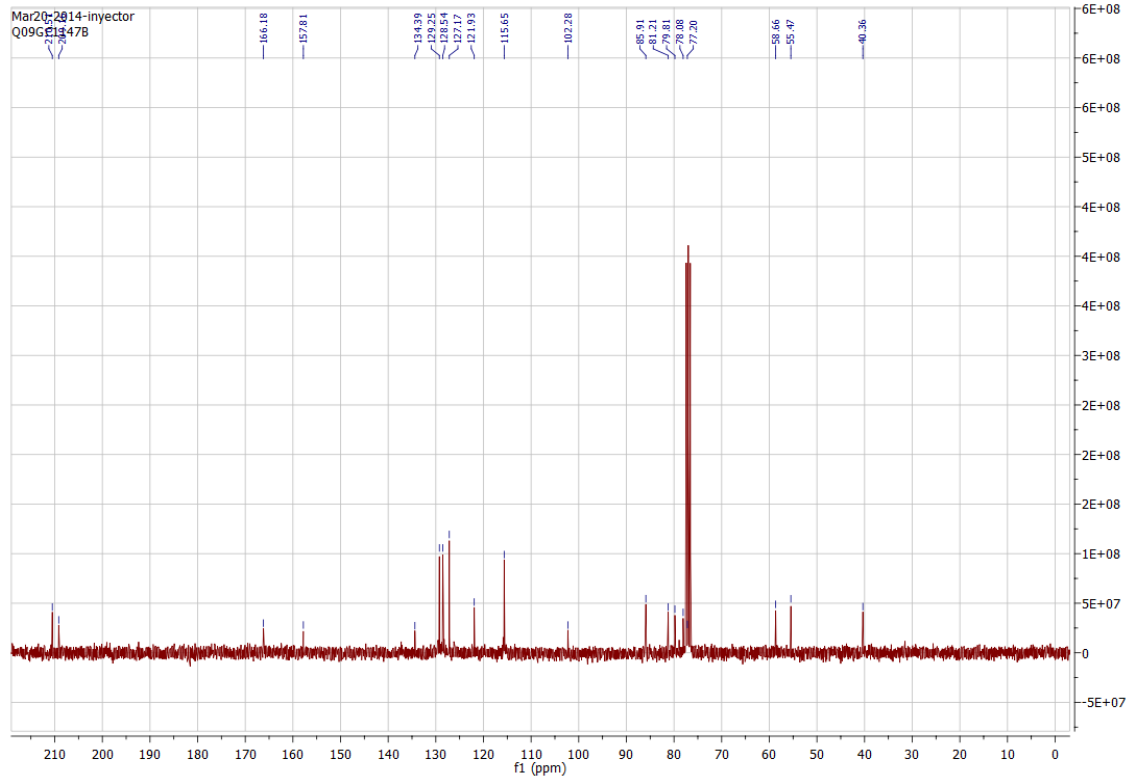

OMe
H
H
MeO
N
PMP
O
(+)-19c
f1 (ppm)

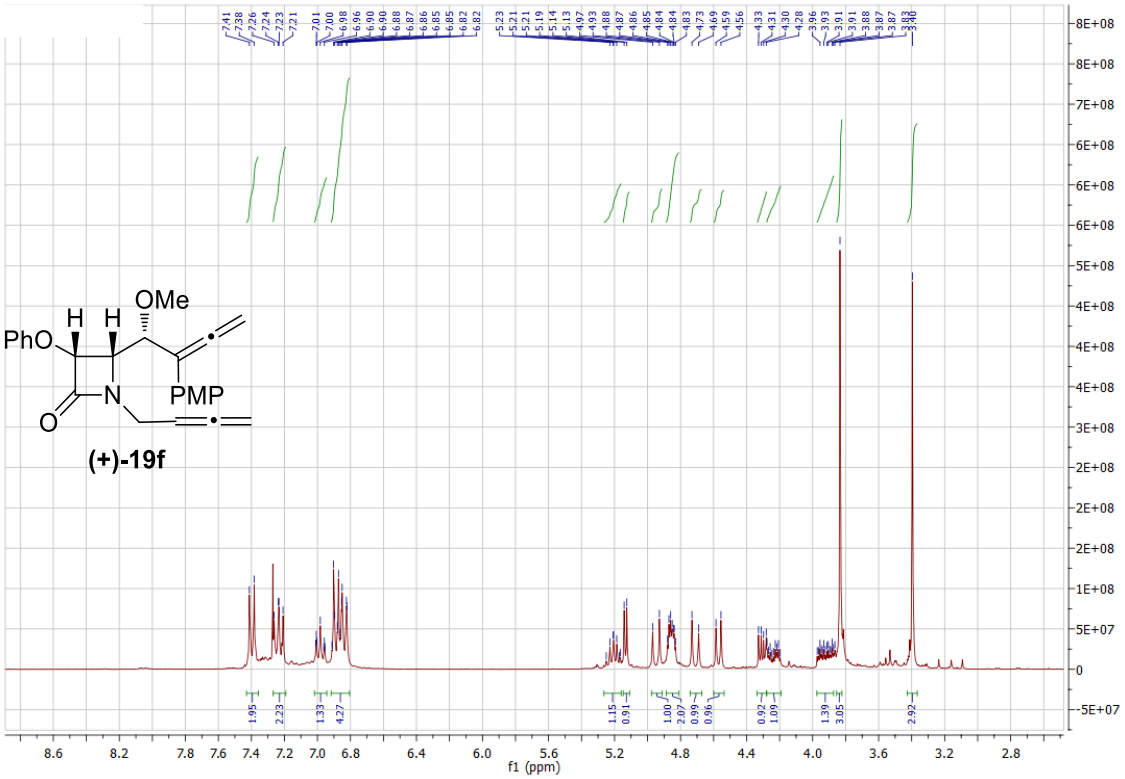

f1 (ppm)

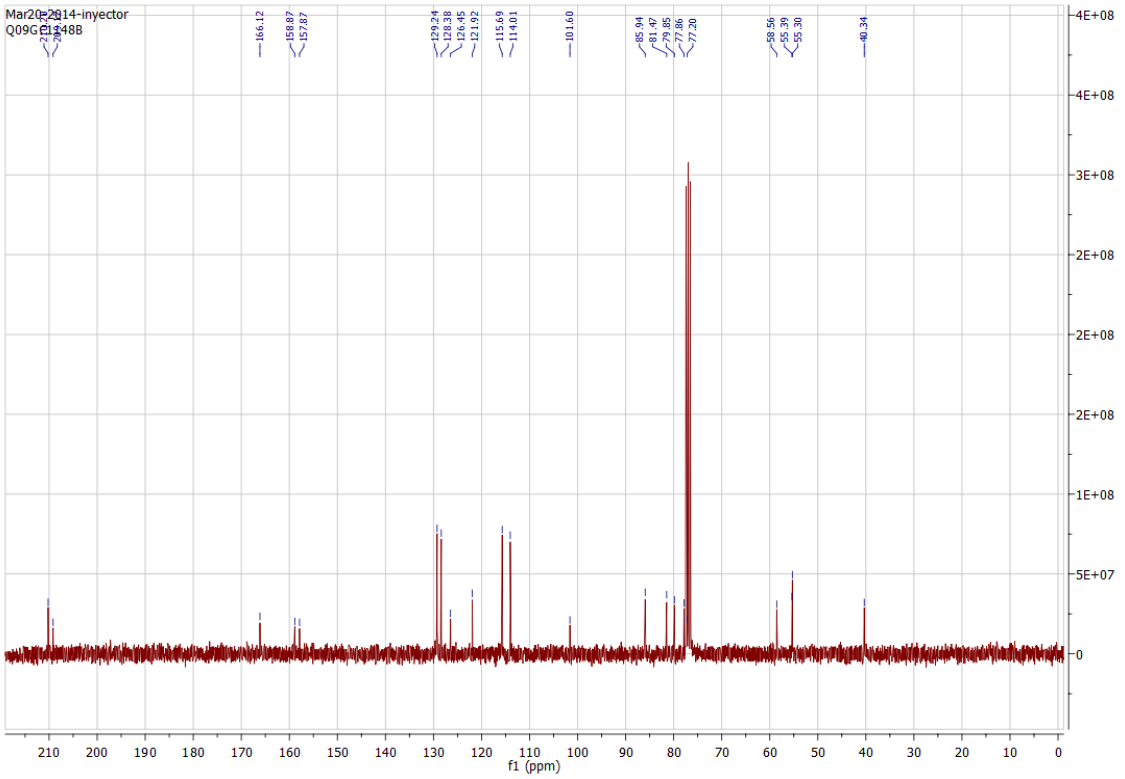

OMe
H H
PhO
N
Me
O
(+)-19d
f1 (ppm)

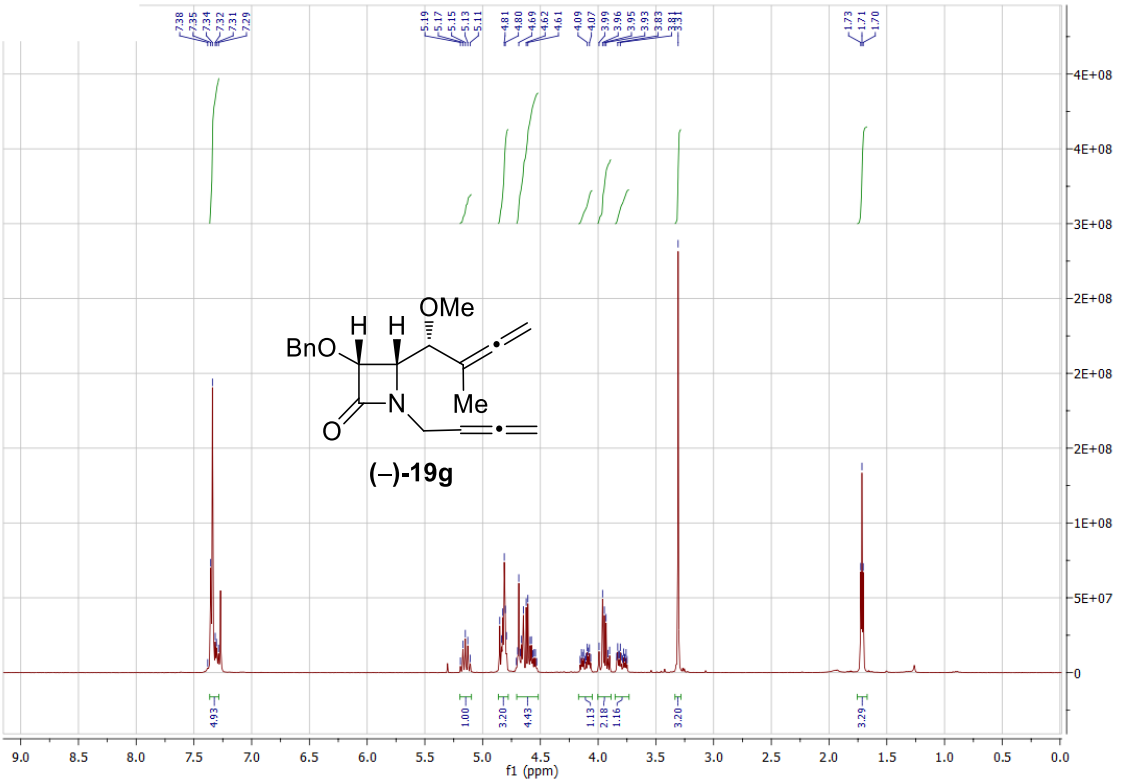

Feb26-2014-inyector
Q09GC133B
f1 (ppm)

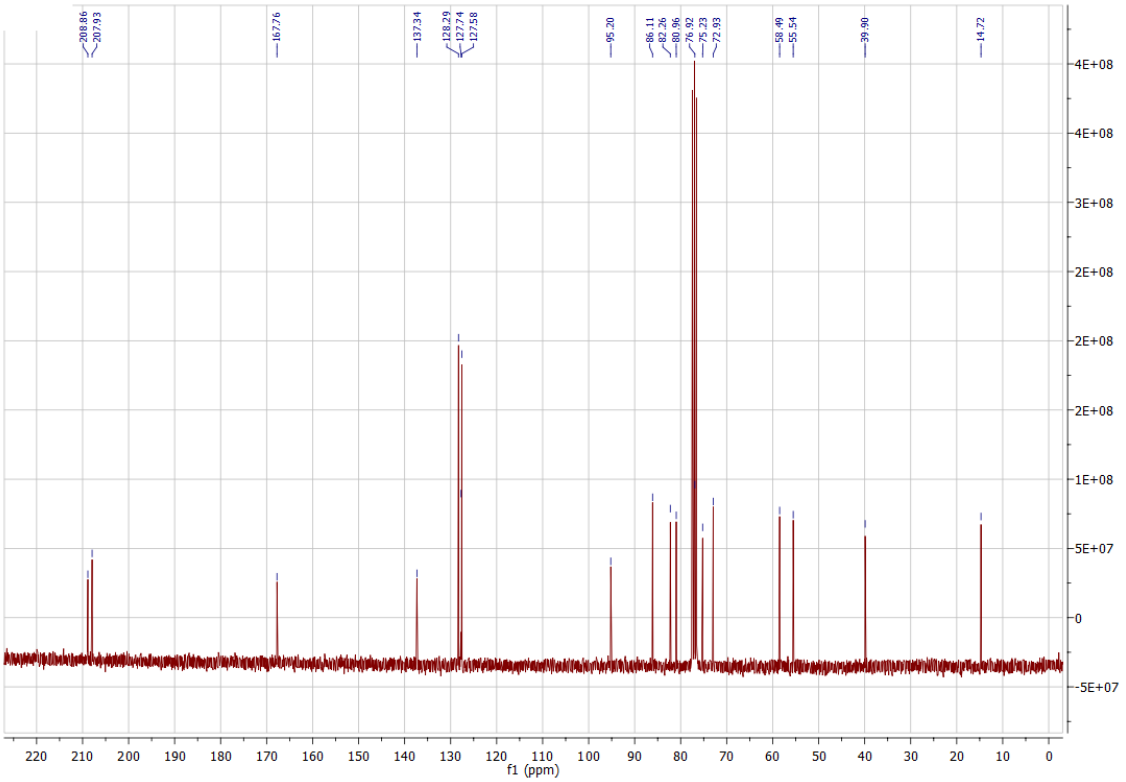

Mar20-2014-inyector
Q09GC11478
PhO
H
H
OMe
N
Ph
O
(+)-19e
f1 (ppm)

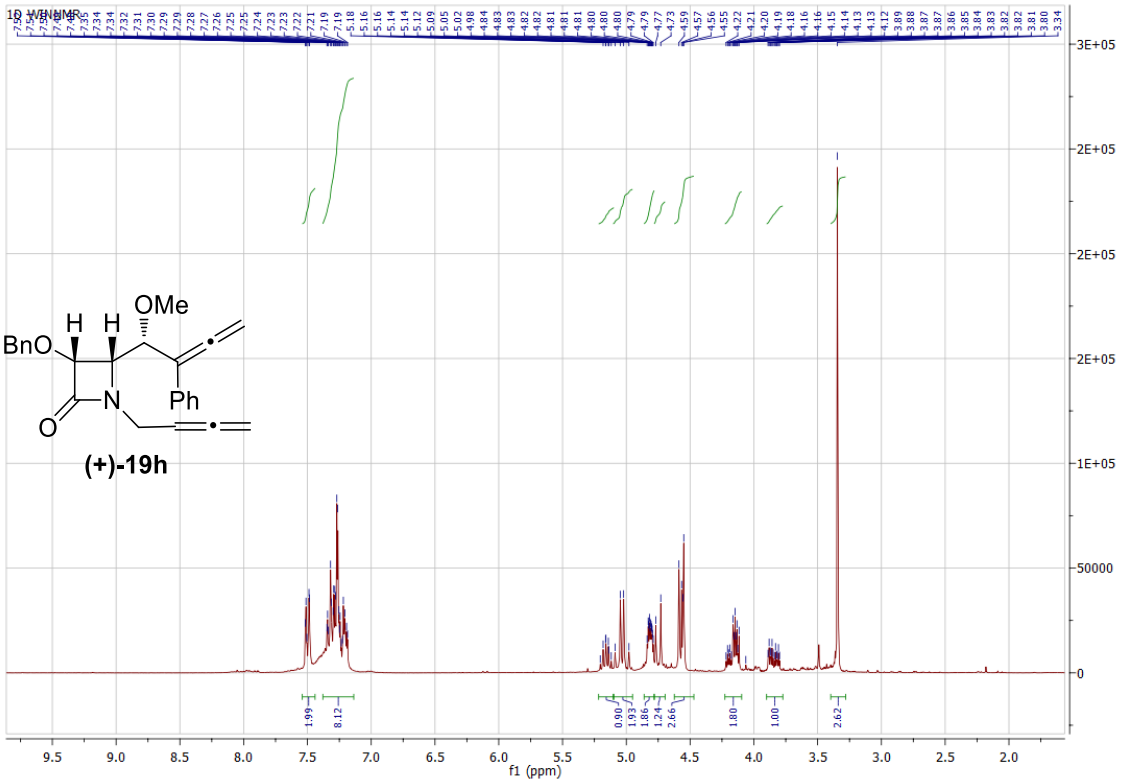

Mar20-2014-inyector
Q09GC11478
166.18
157.81
134.39
129.25
128.54
127.17
121.93
115.65
102.28
85.91
81.21
79.61
79.08
77.20
58.66
55.47
40.36
f1 (ppm)

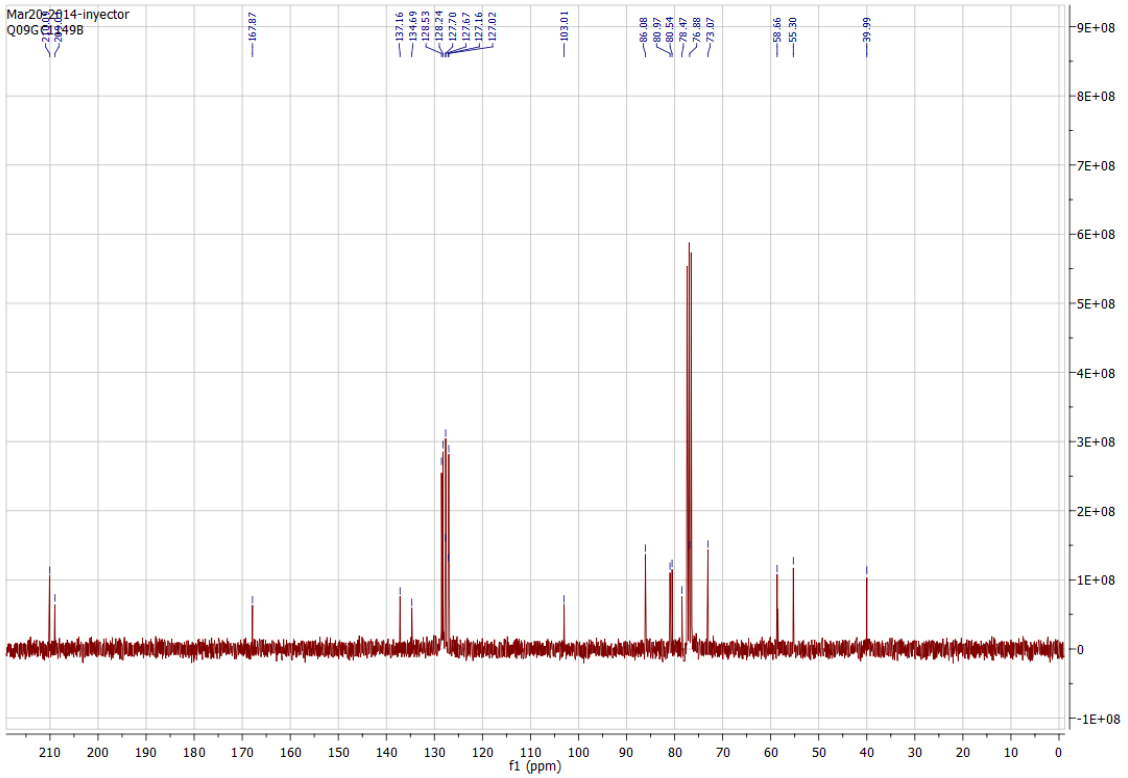

OMe
H
H
PhO
N
PMP
O
(+)-19f
f1 (ppm)

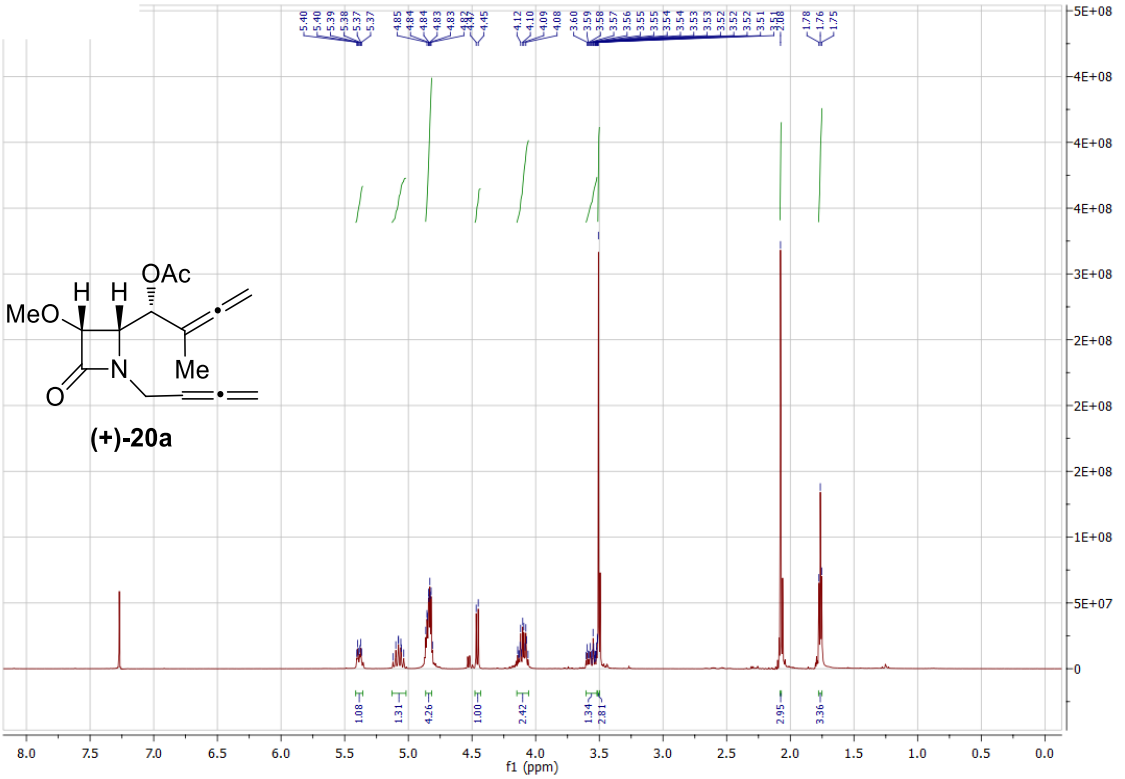

Mar20-2014-inyector
Q09GE1248B
f1 (ppm)

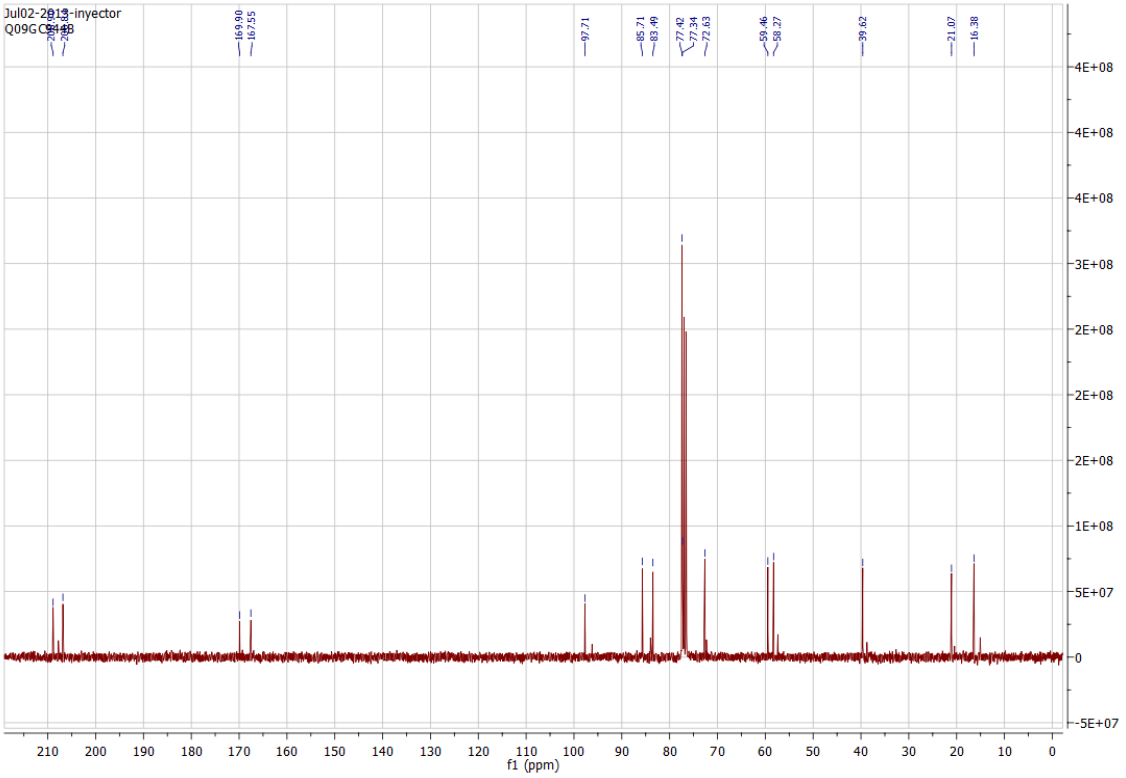

7.38
7.35
7.34
7.32
7.31
7.29
5.19
5.17
5.15
5.13
5.11
4.81
4.80
4.69
4.62
4.61
4.09
4.07
3.99
3.96
3.95
3.93
3.83
3.31
1.73
1.71
1.70
OMe
H
H
BnO
N
Me
O
(–)-19g
4.93
1.00
3.20
4.43
1.13
2.18
1.16
3.20
3.29
f1 (ppm)

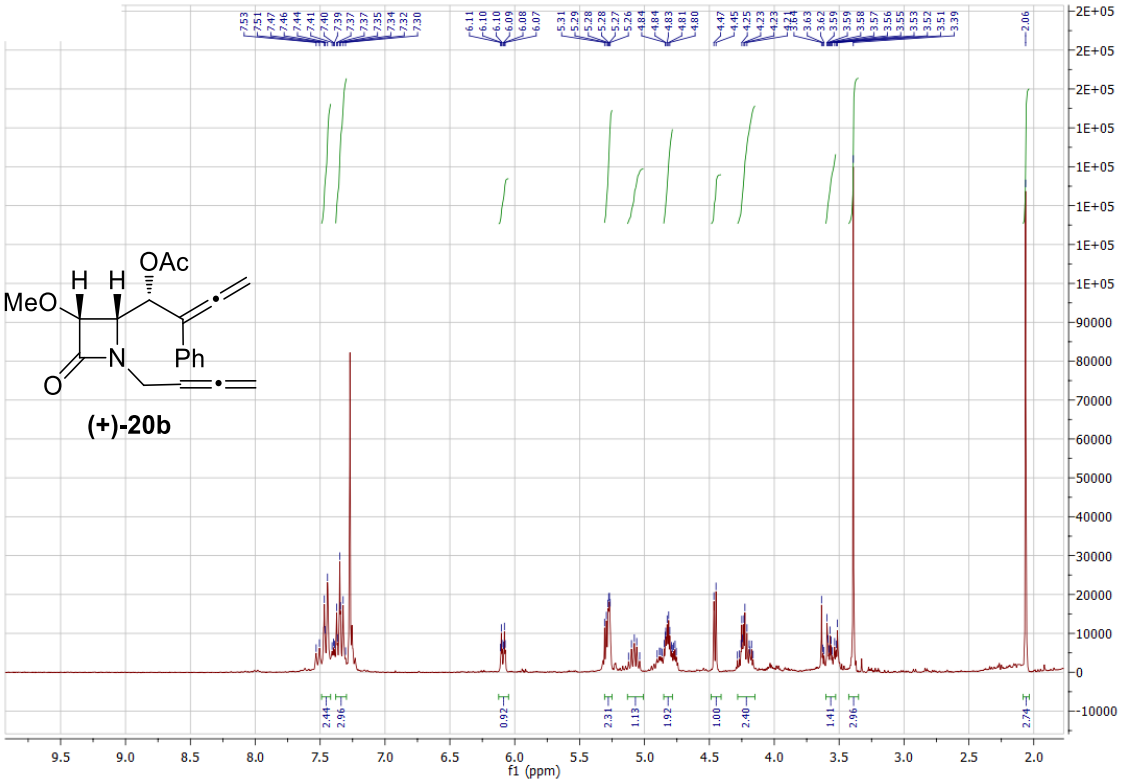

208.86
207.93
167.76
137.34
128.29
127.74
127.58
95.20
86.11
82.26
80.96
76.92
75.23
72.93
58.49
55.54
39.90
14.72
f1 (ppm)


1D WNMR
OMe
H H
BnO
N
Ph
O
(+)-19h
f1 (ppm)

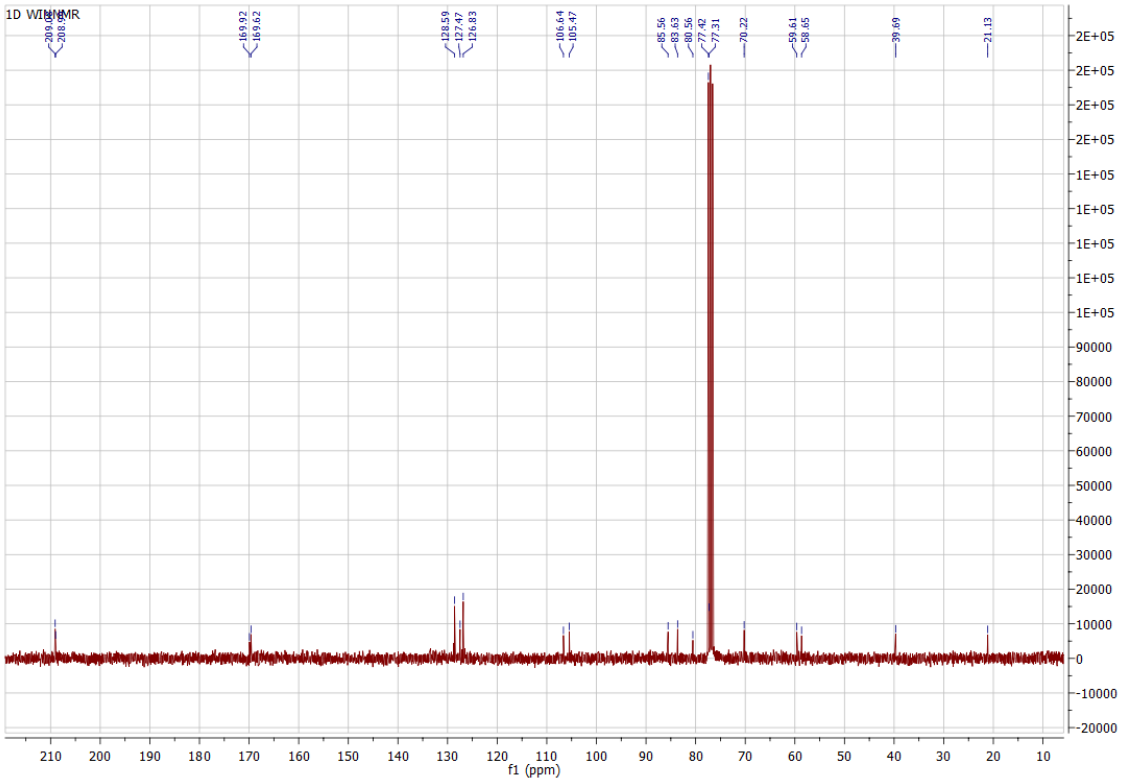

Mar20-2014-inyector
Q09GC11149B
f1 (ppm)

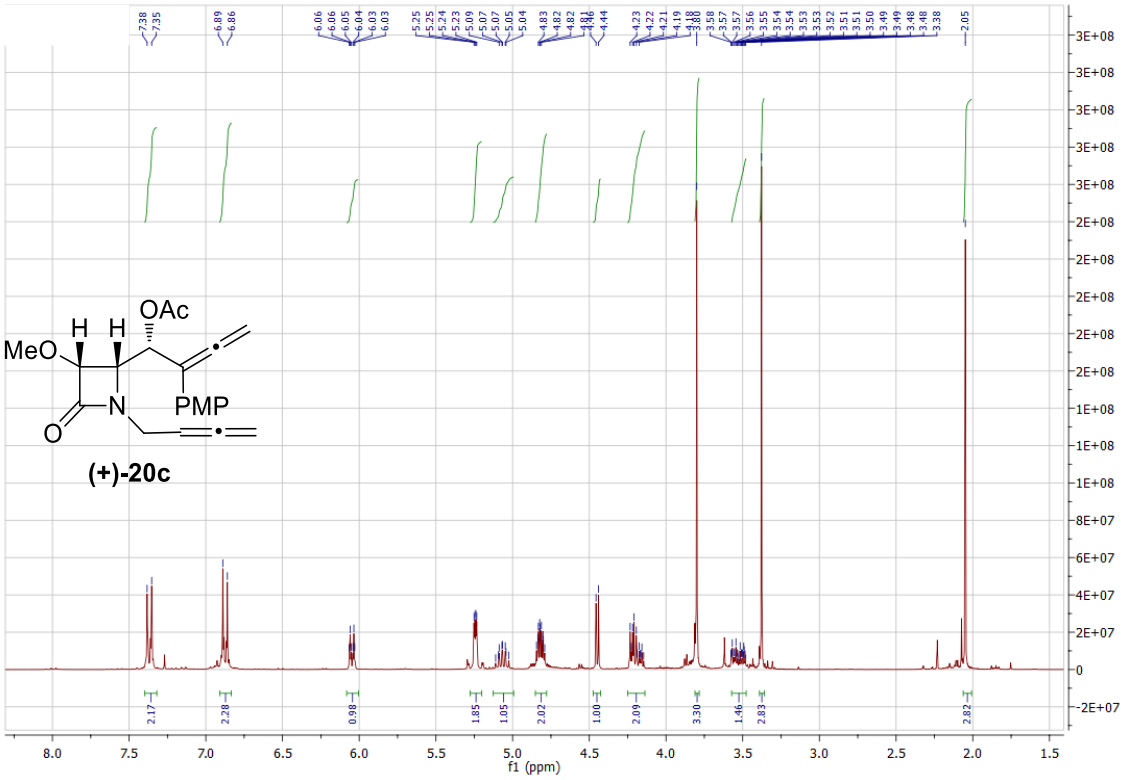

OAc
H
H
MeO
N
Me
O
(+)-20a
f1 (ppm)

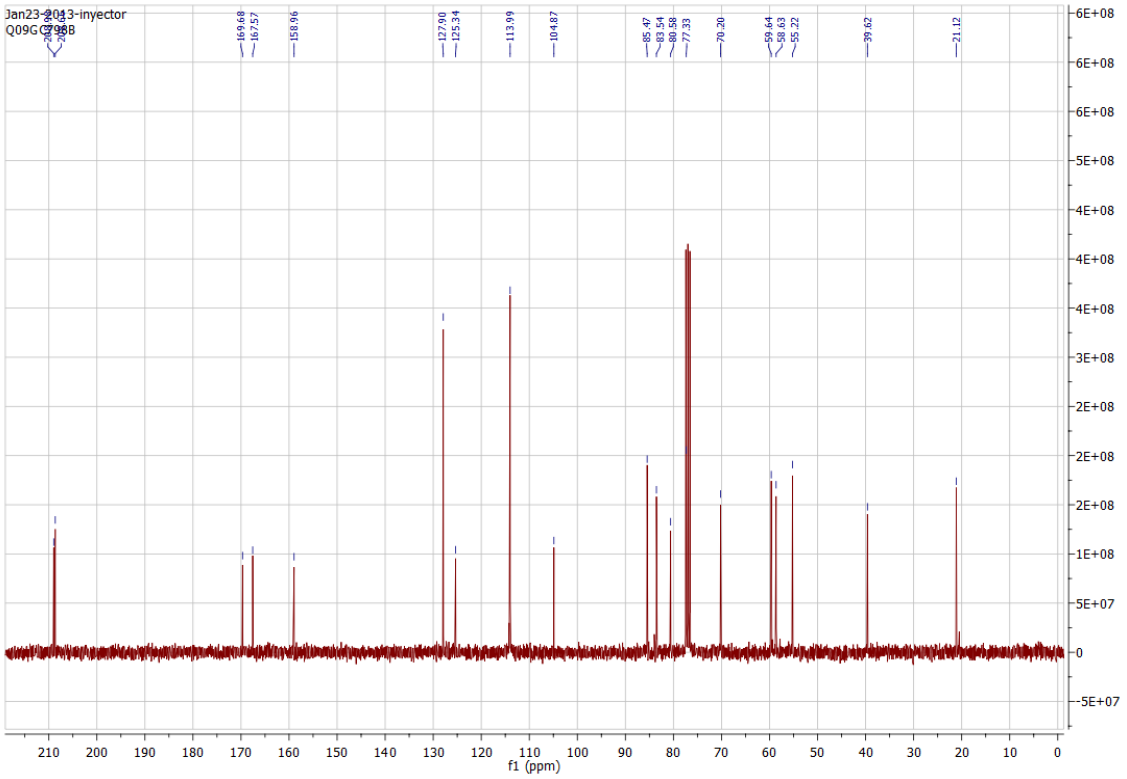

f1 (ppm)

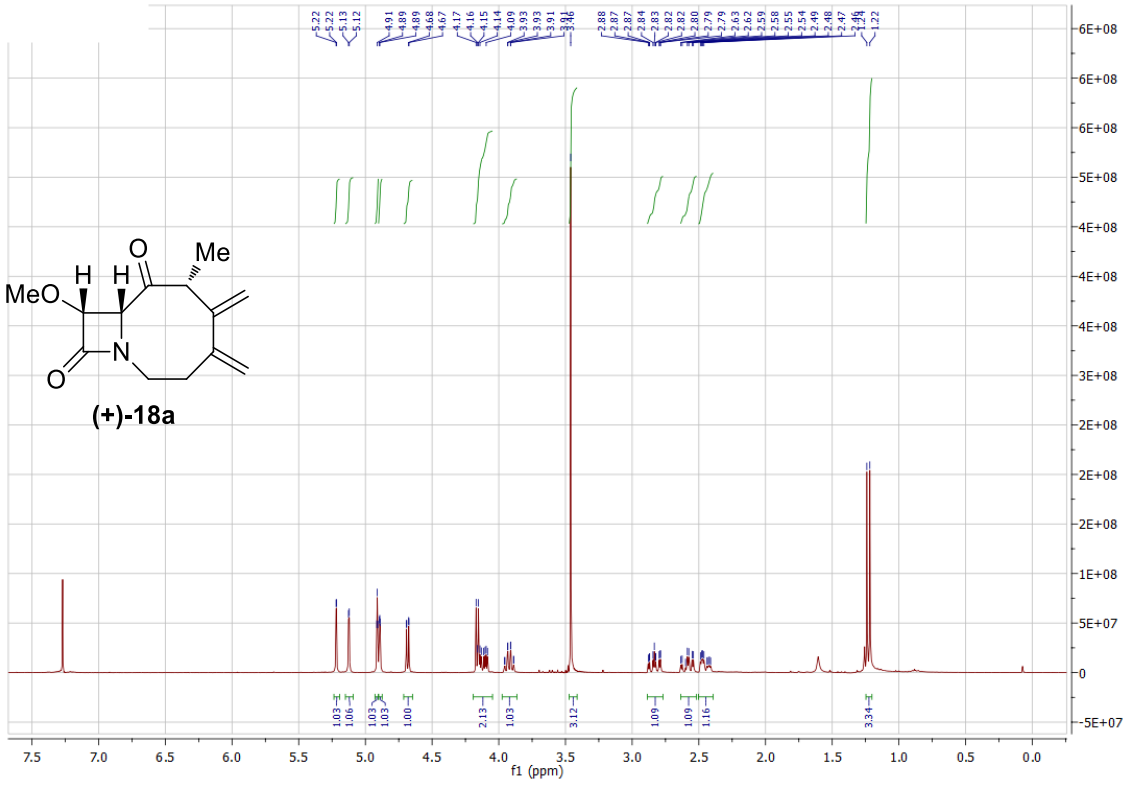


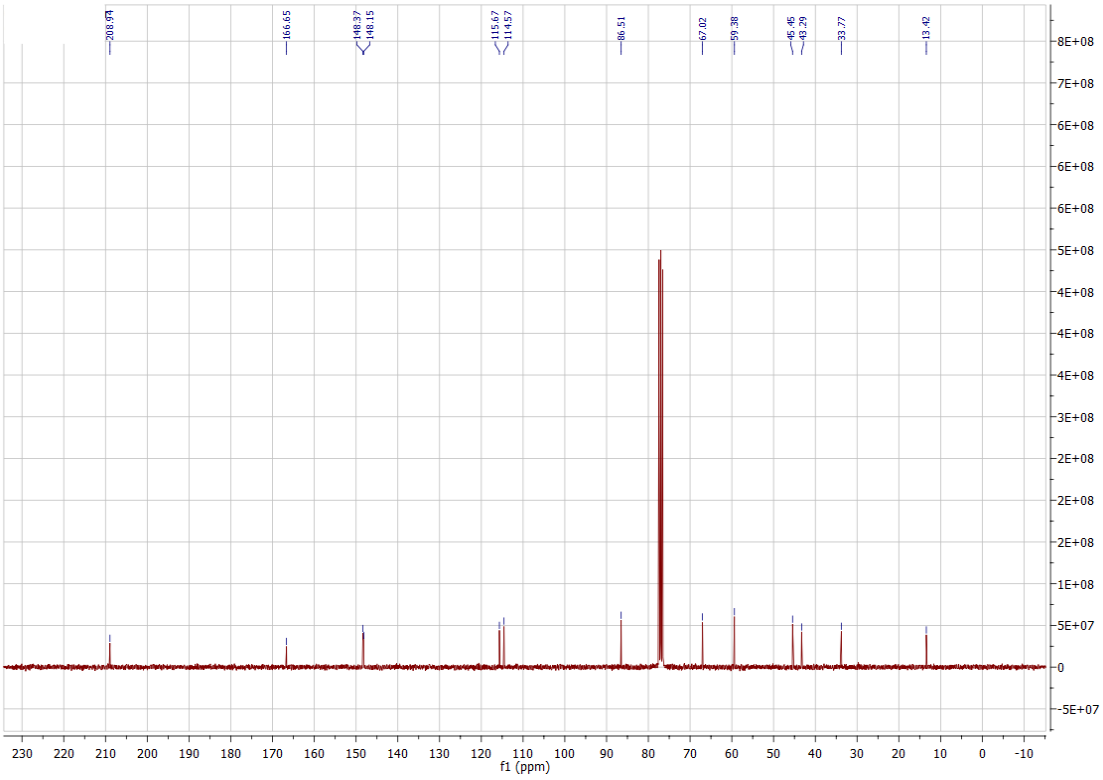
(+)-20b

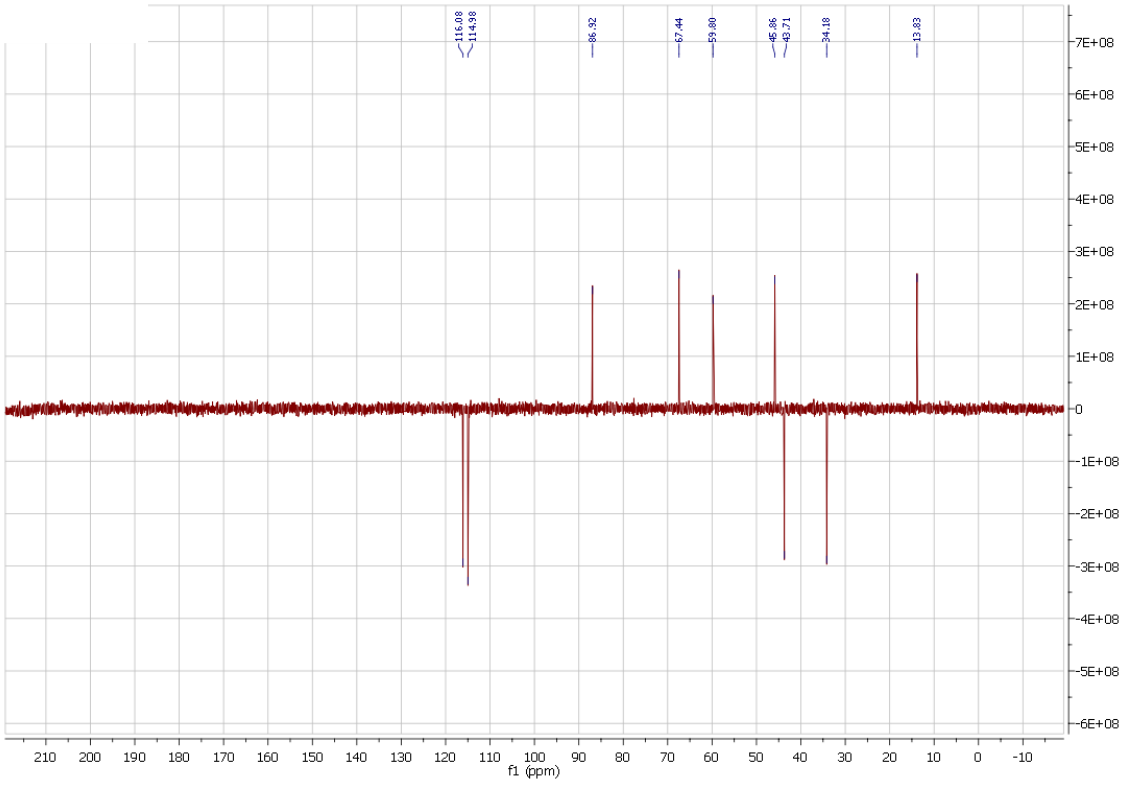


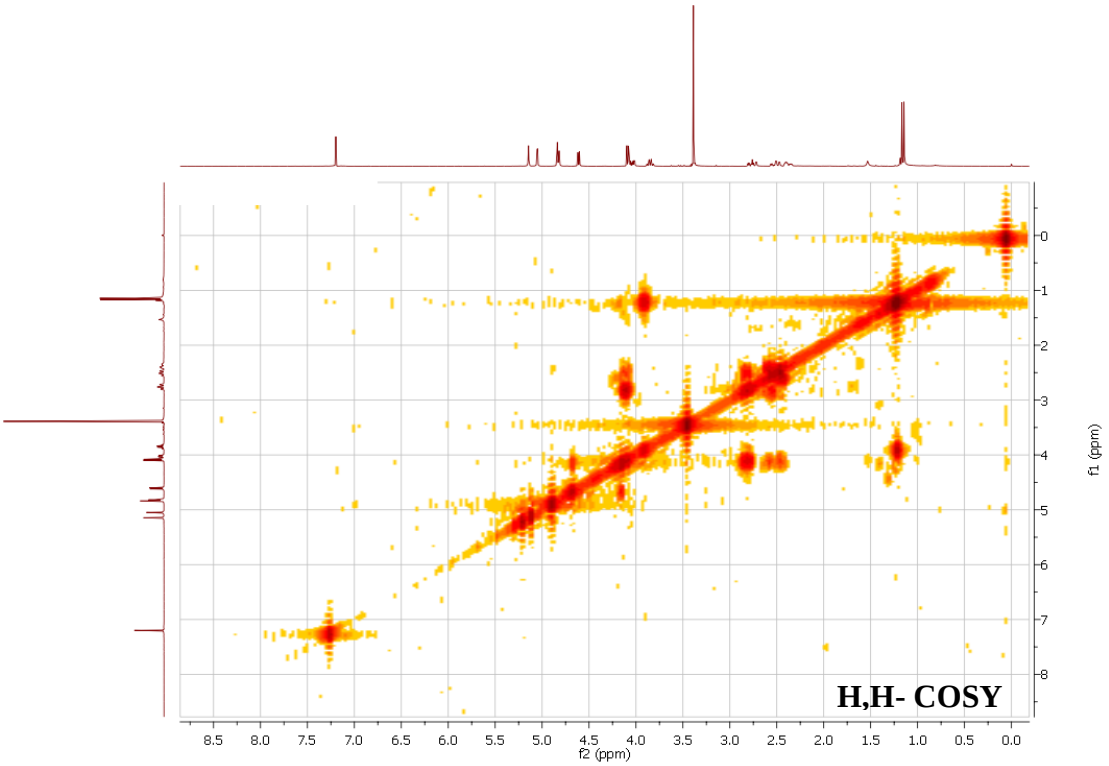

OAc
H H
MeO
N
PMP
O
(+)-20c
f1 (ppm)

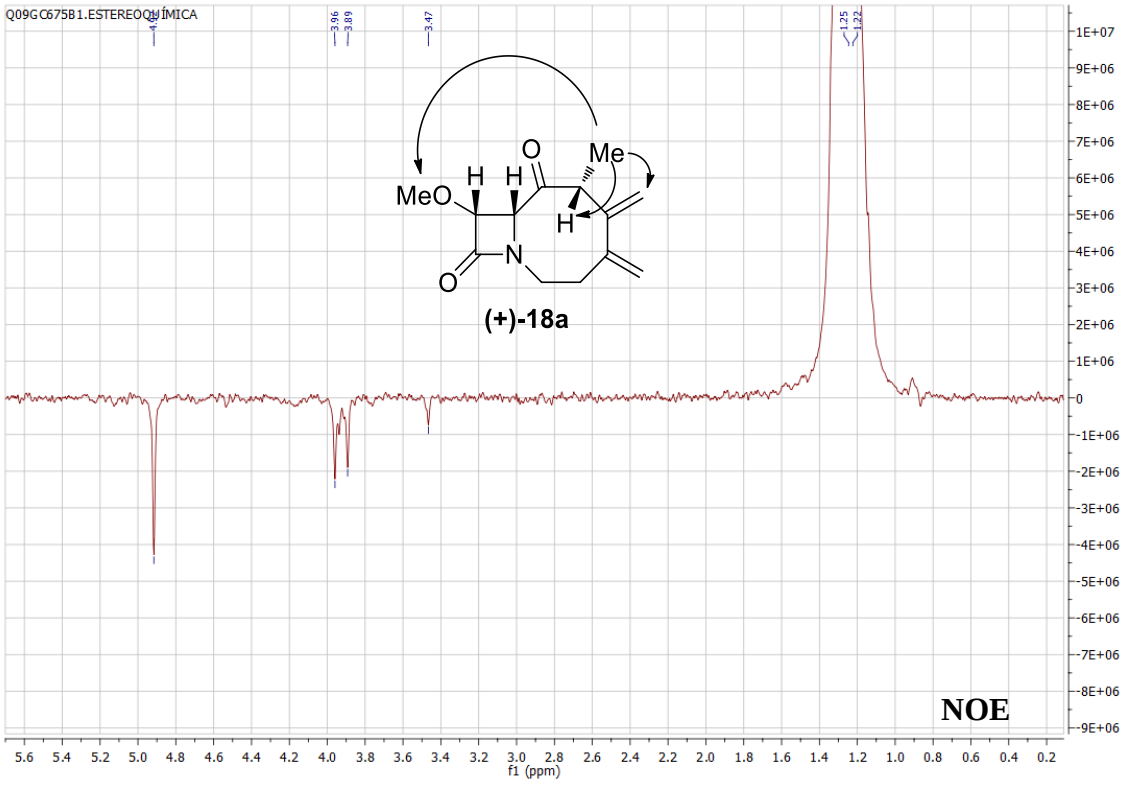

Jan23-2013-inyector
Q09GG298B
f1 (ppm)

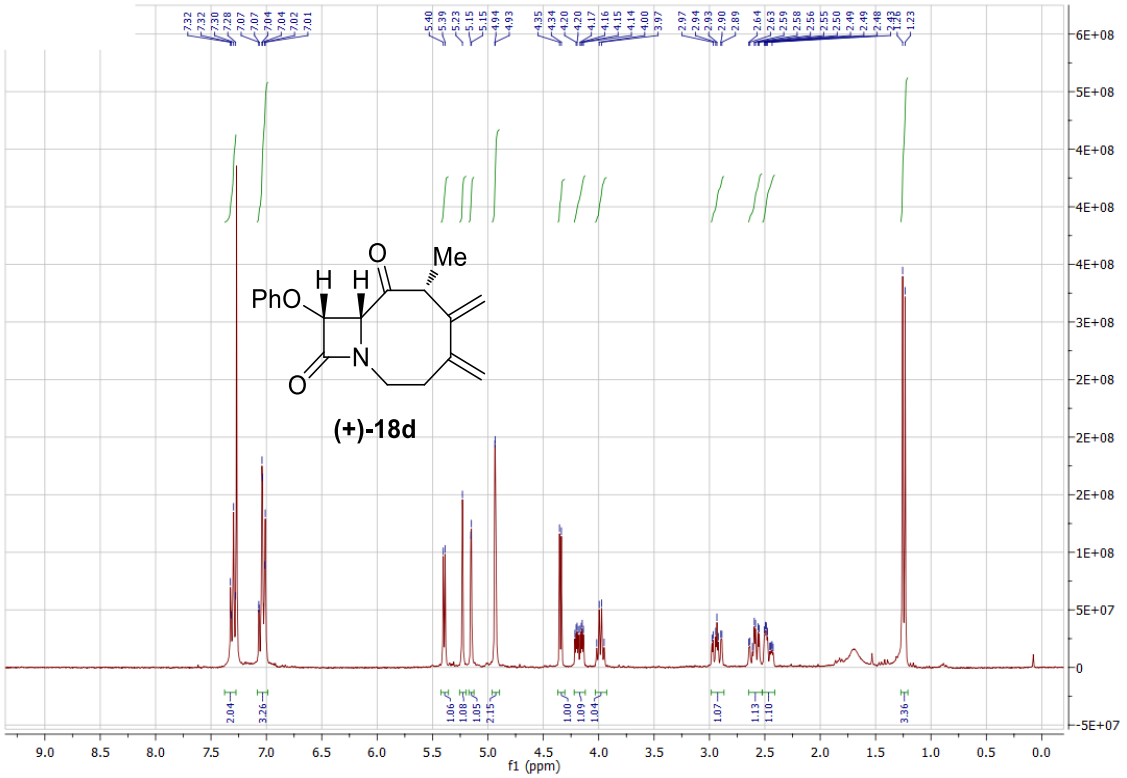

MeO
H
H
O
Me
N
O
(+)-18a
f1 (ppm)

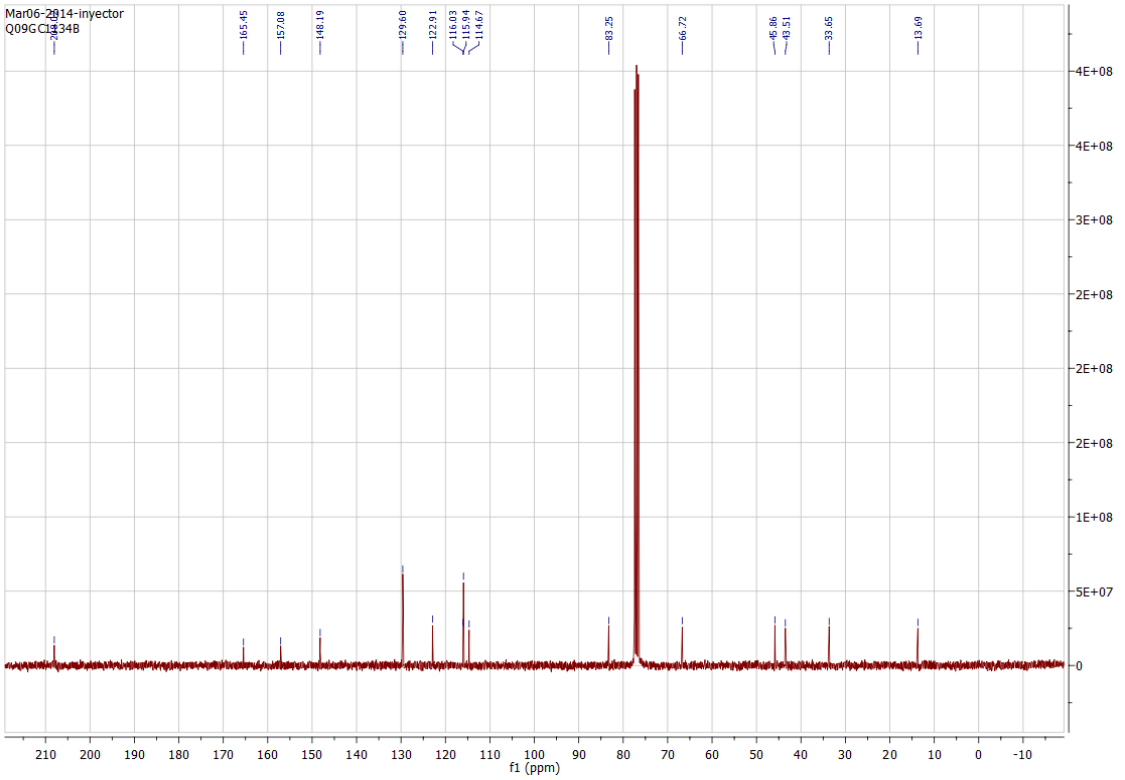

208.97
166.65
148.37
148.15
115.67
114.57
86.51
67.02
59.38
45.45
45.29
33.77
13.42
f1 (ppm)

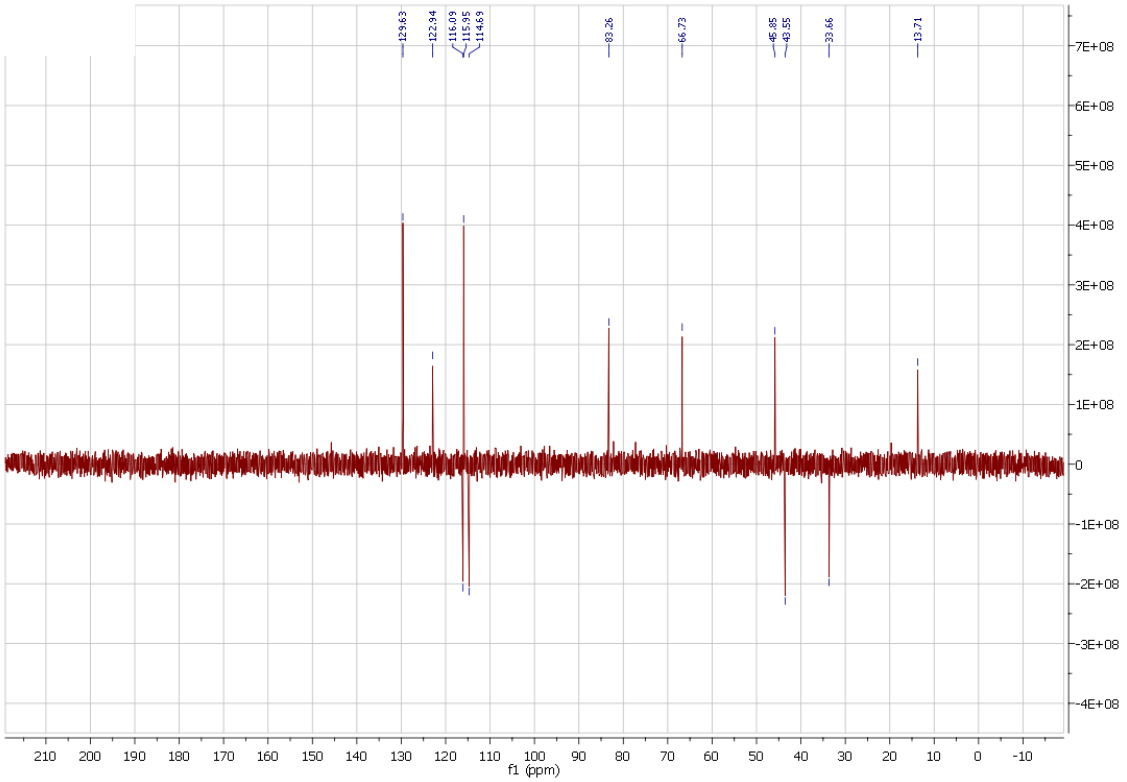

116.08
114.98
86.92
67.44
59.80
45.86
43.71
34.18
13.83
f1 (ppm)

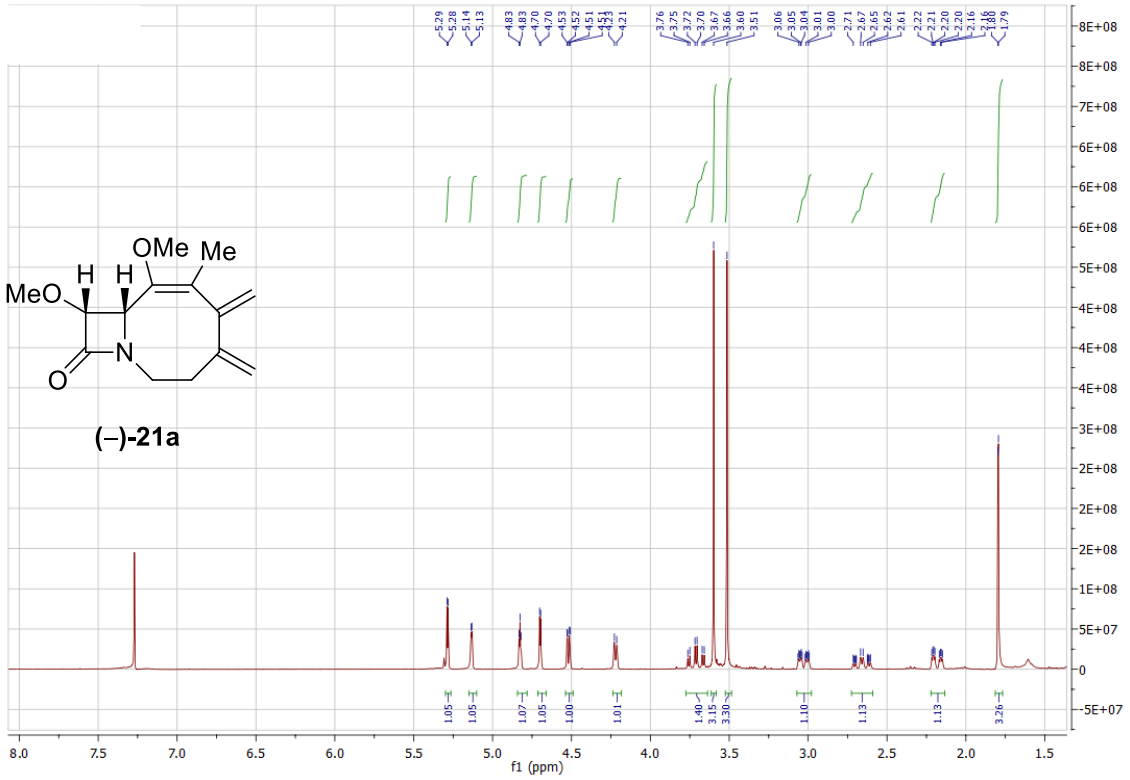

H,H- COSY
f2 (ppm)
f1 (ppm)

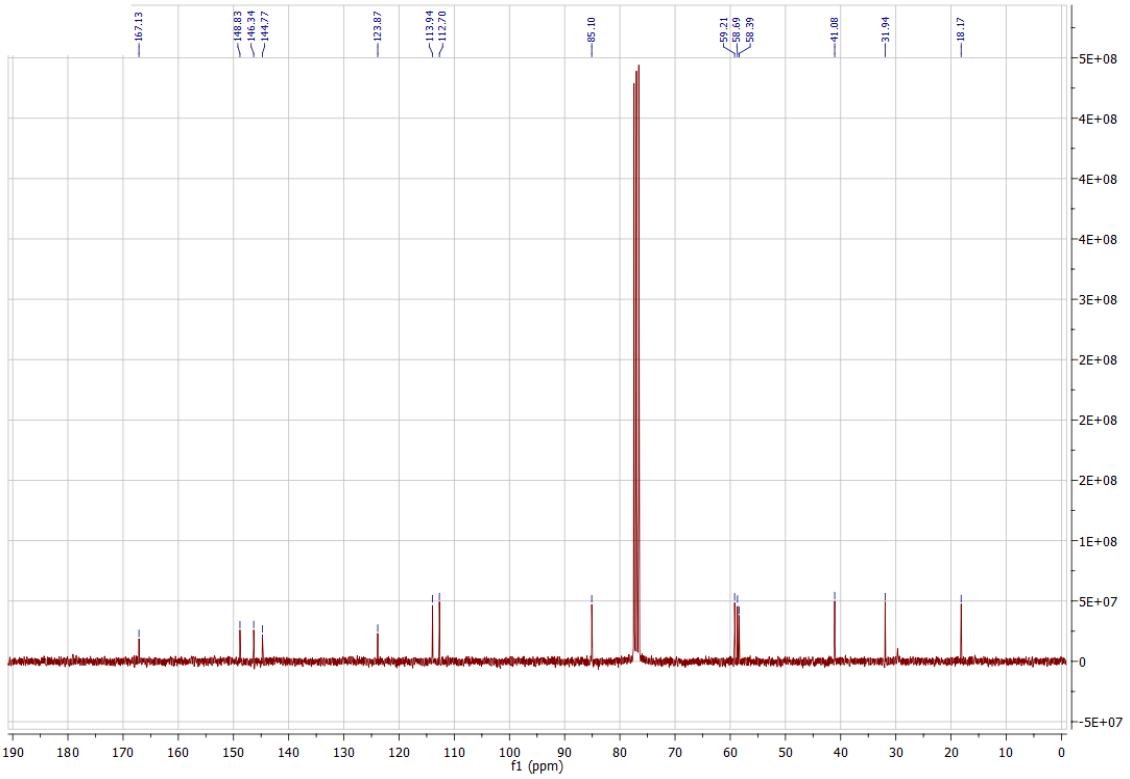

Q09GC675B1.ESTEREOQUÍMICA
MeO
H
H
O
Me
H
N
O
(+)-18a
NOE
f1 (ppm)

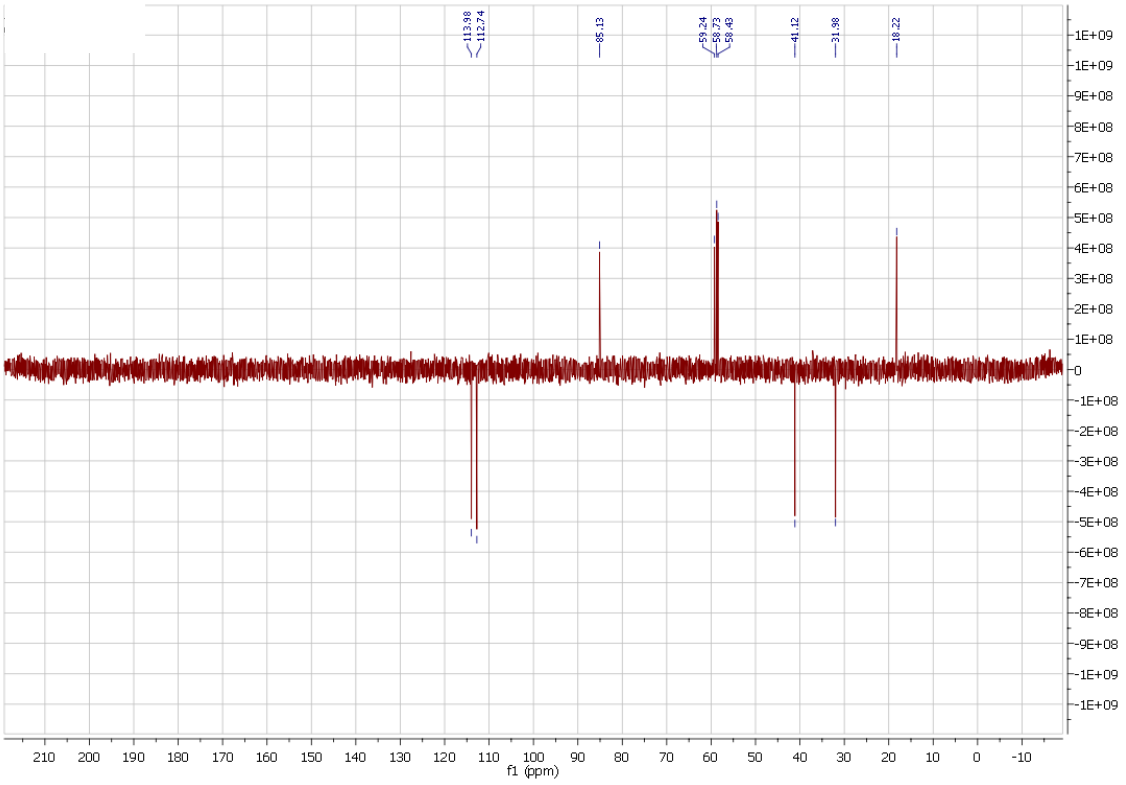

PhO
H
H
O
Me
N
O
(+)-18d
f1 (ppm)

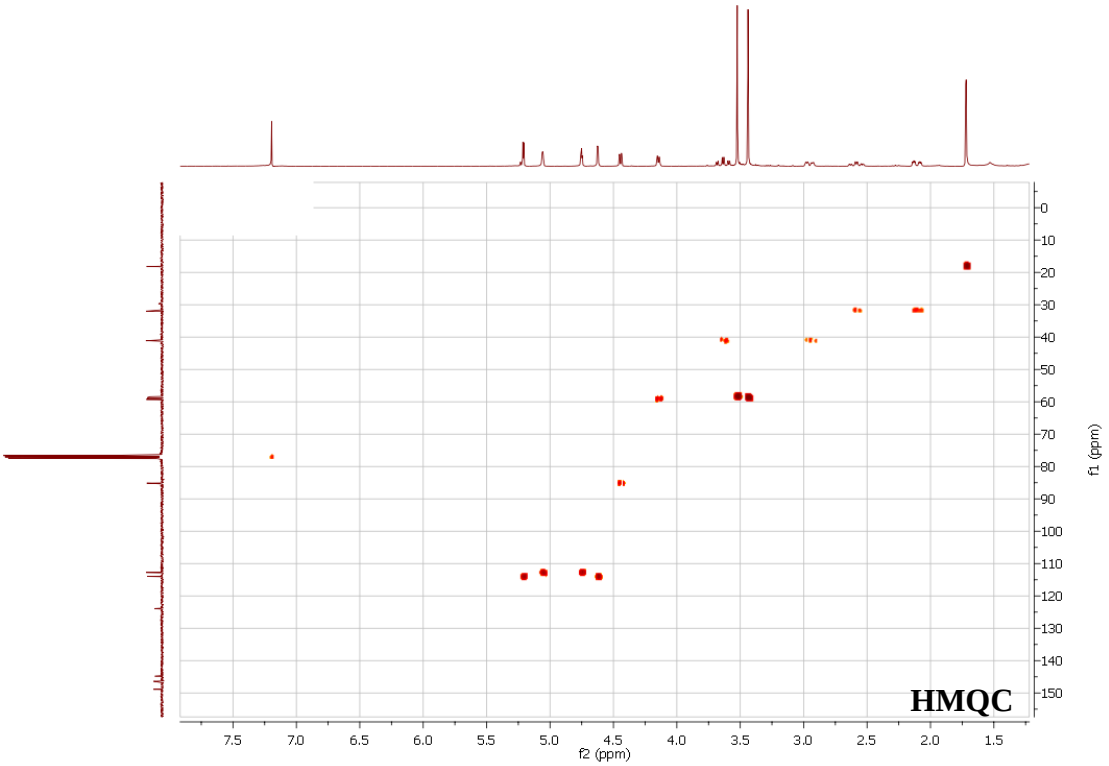

Mar06-2014-inyector
Q09GC1334B
165.45
157.08
148.19
129.60
122.91
116.03
115.94
114.67
83.25
66.72
46.86
43.51
33.65
13.69
f1 (ppm)

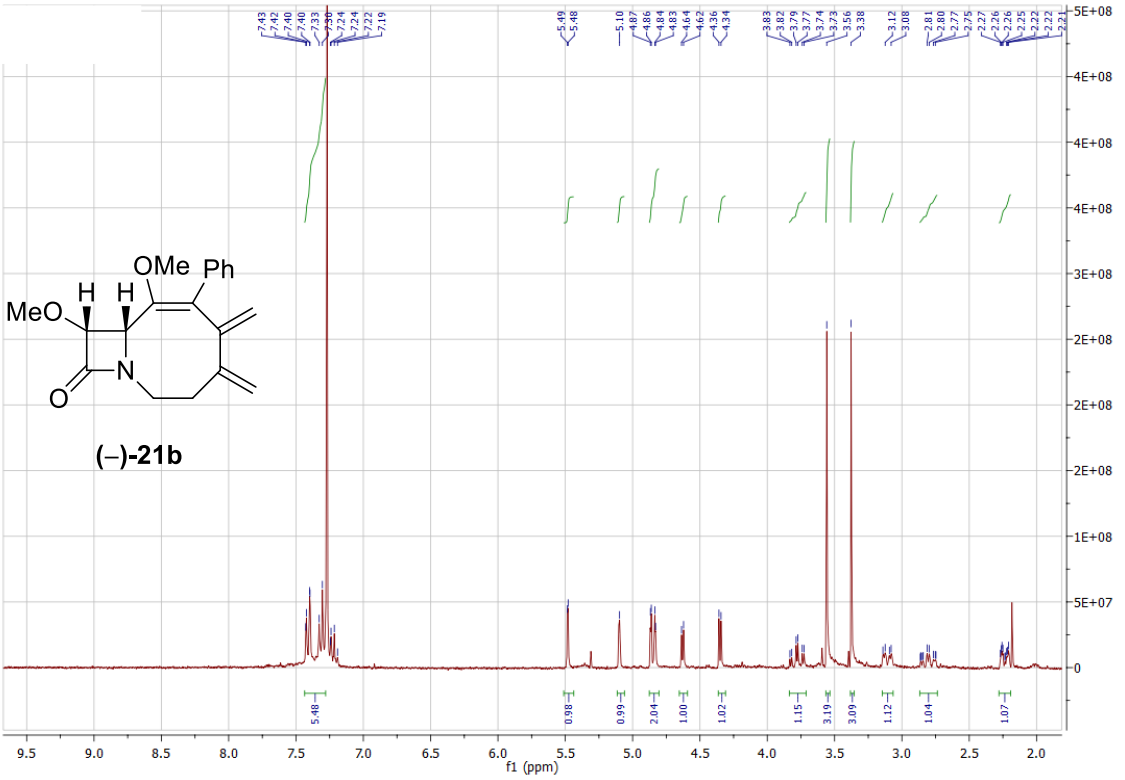

129.63
122.94
116.09
115.95
114.63
83.26
66.73
46.85
43.55
33.66
13.71
f1 (ppm)

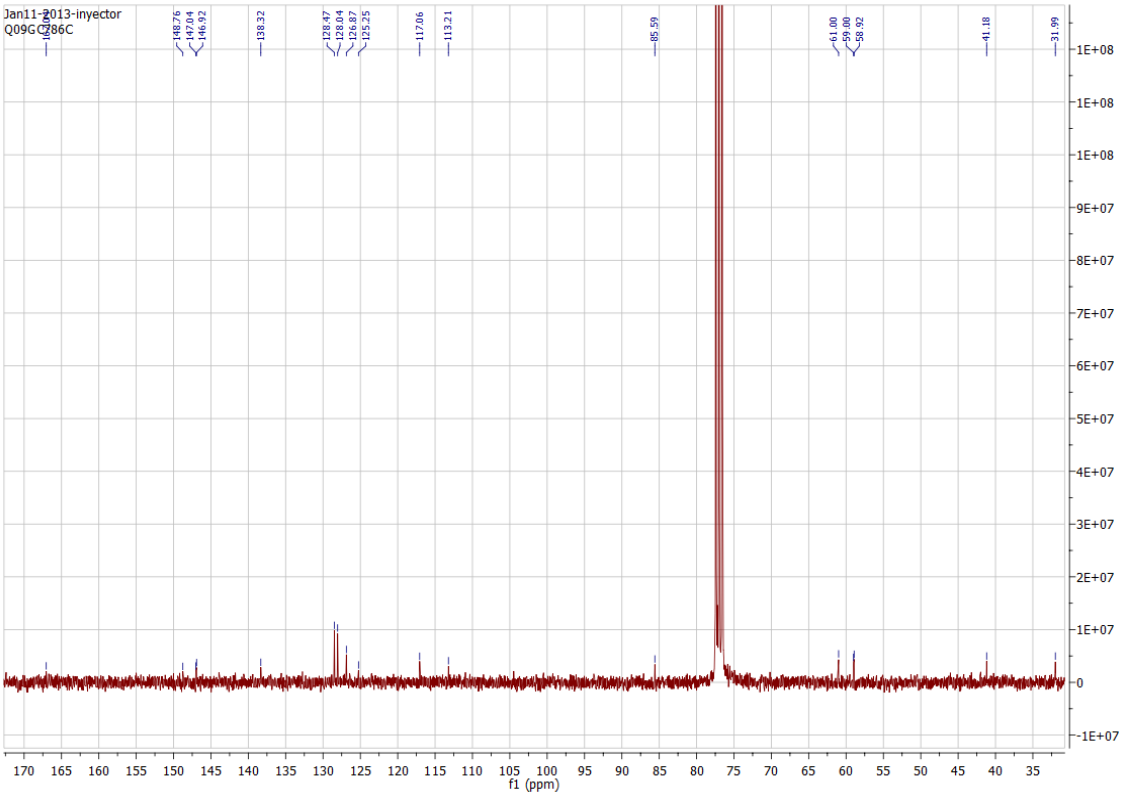

OMe
Me
H
H
MeO
N
O
(–)-21a
f1 (ppm)

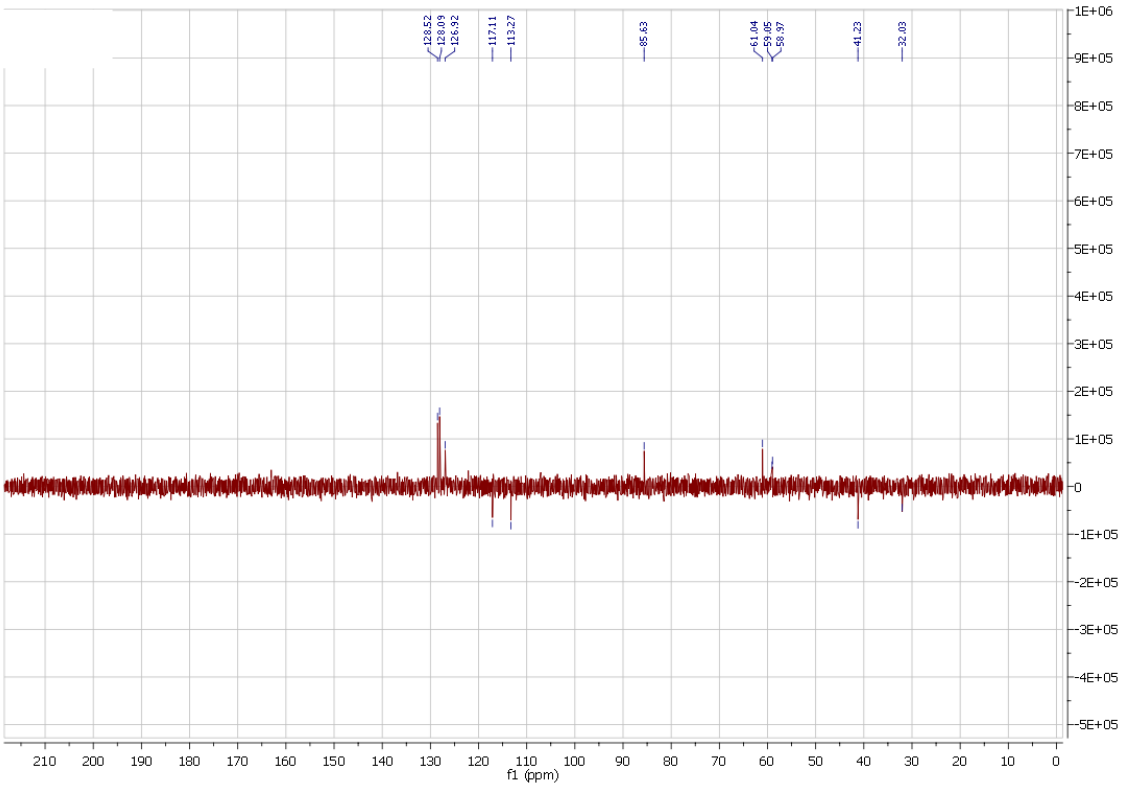

f1 (ppm)

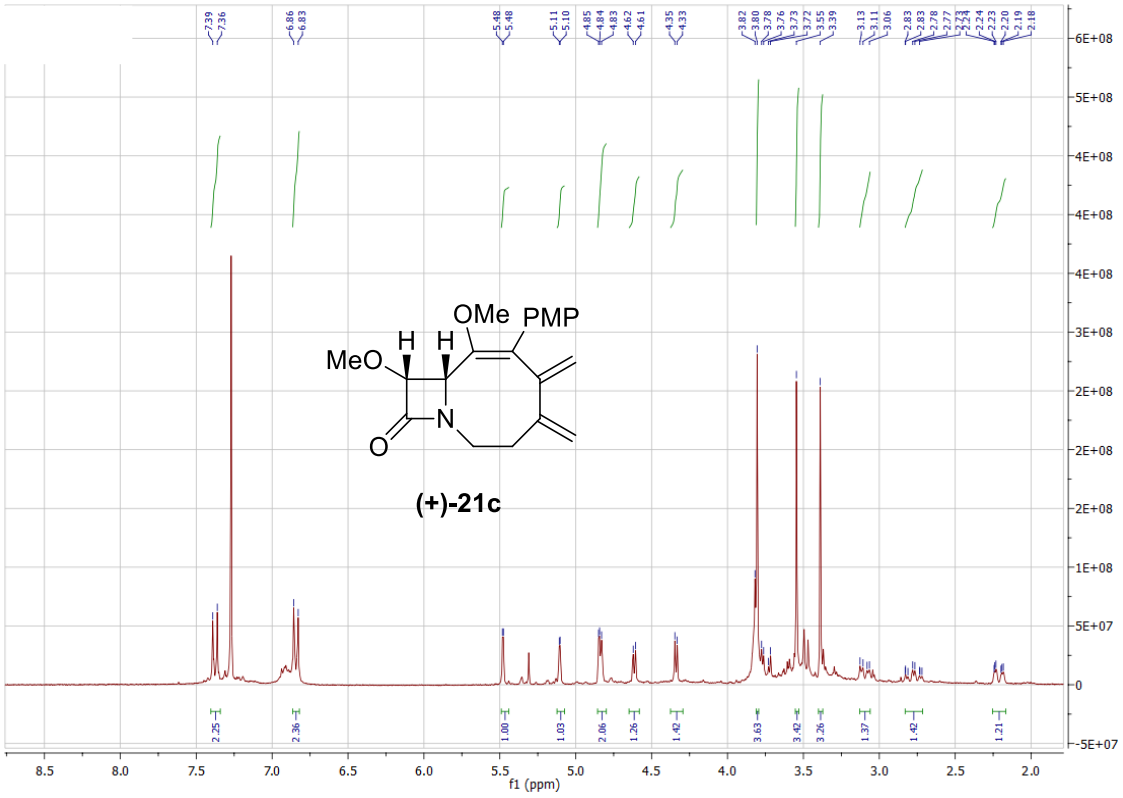

113.98
112.74
85.13
59.24
58.73
58.48
41.12
31.98
18.22
f1 (ppm)


f2 (ppm)
f1 (ppm)
HMQC

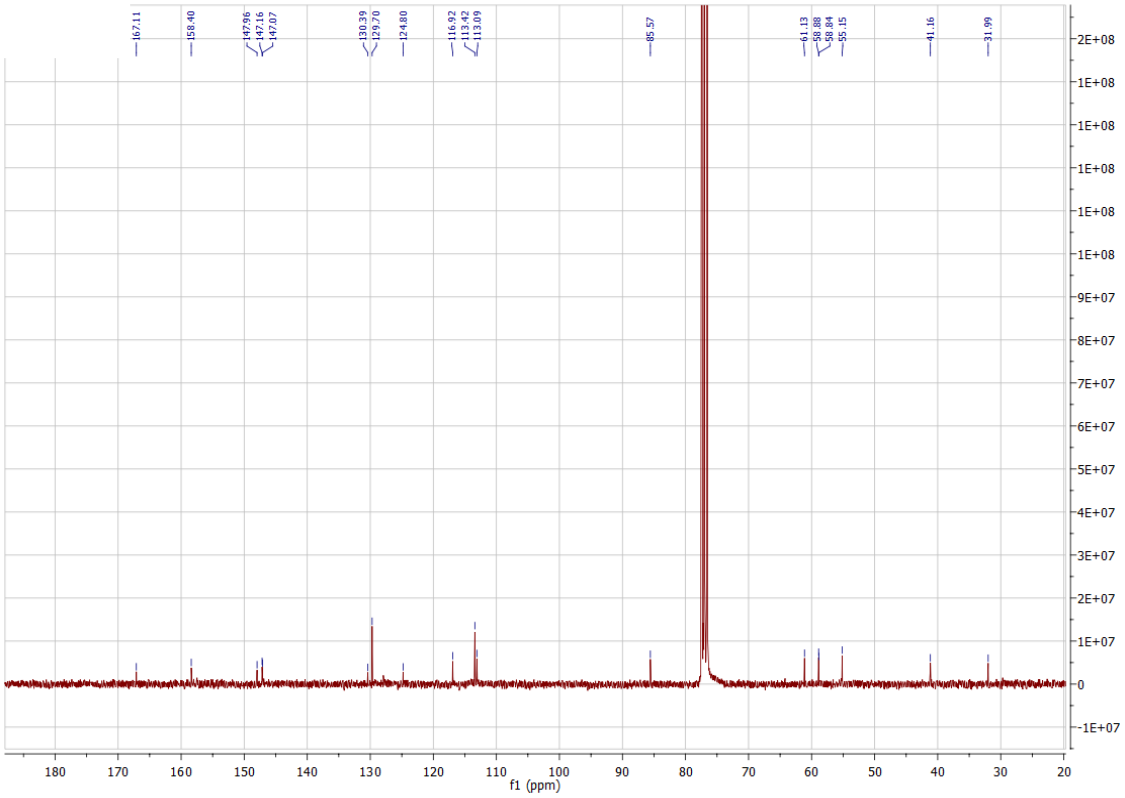

OMe
Ph
H
H
MeO
N
O
(–)-21b
f1 (ppm)

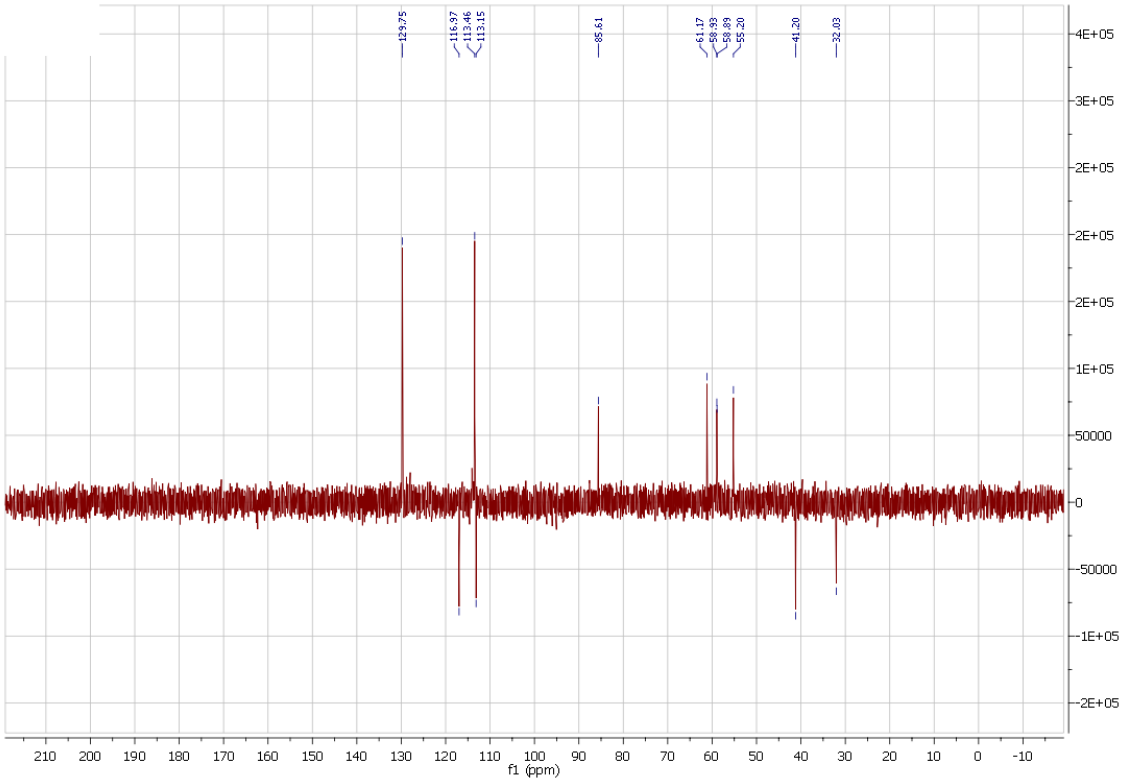

Jan11-2013-inyector
Q09GC286C
f1 (ppm)

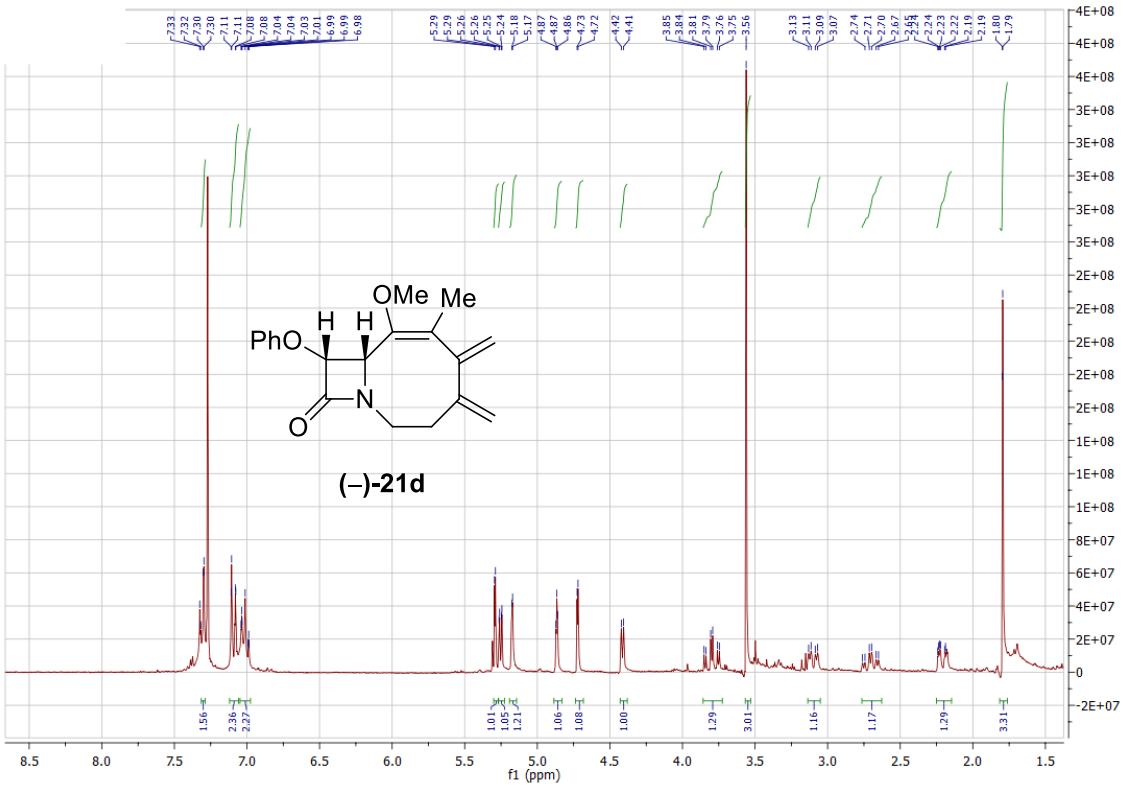

128.52
128.09
126.92
117.11
113.27
85.63
61.04
59.05
58.97
41.23
32.03
f1 (ppm)

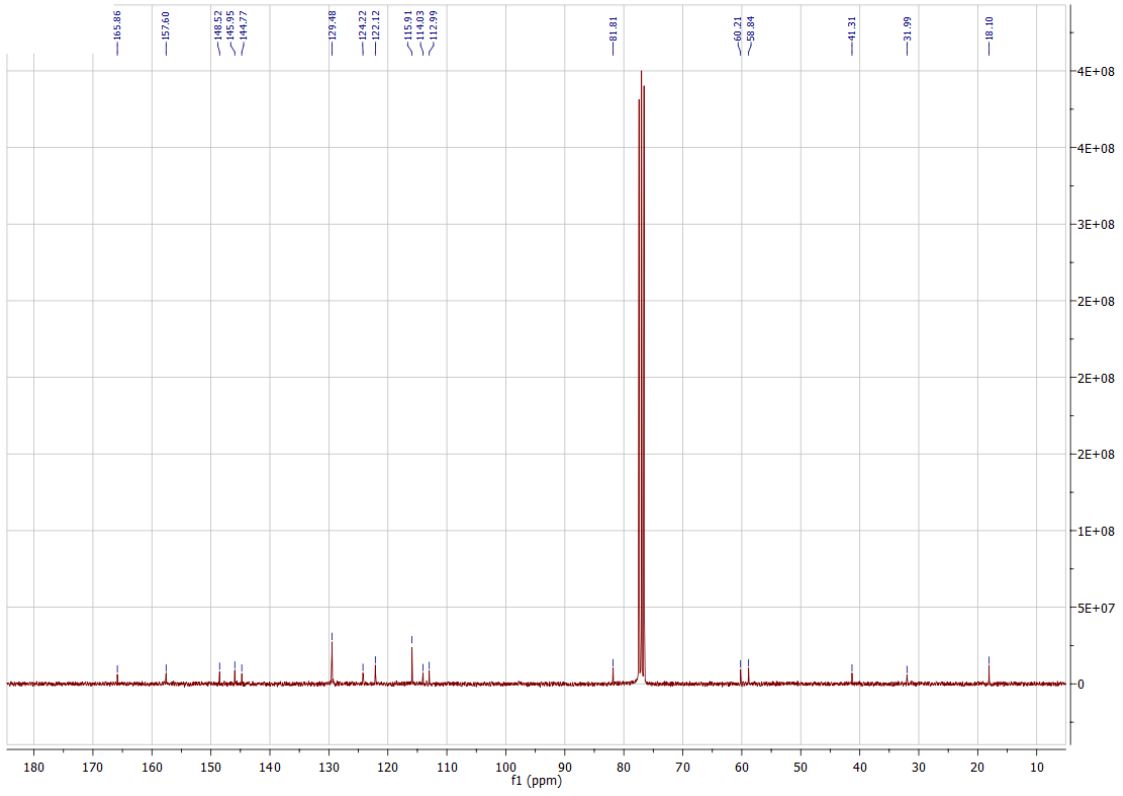

OMe
PMP
H
H
MeO
N
O
f1 (ppm)

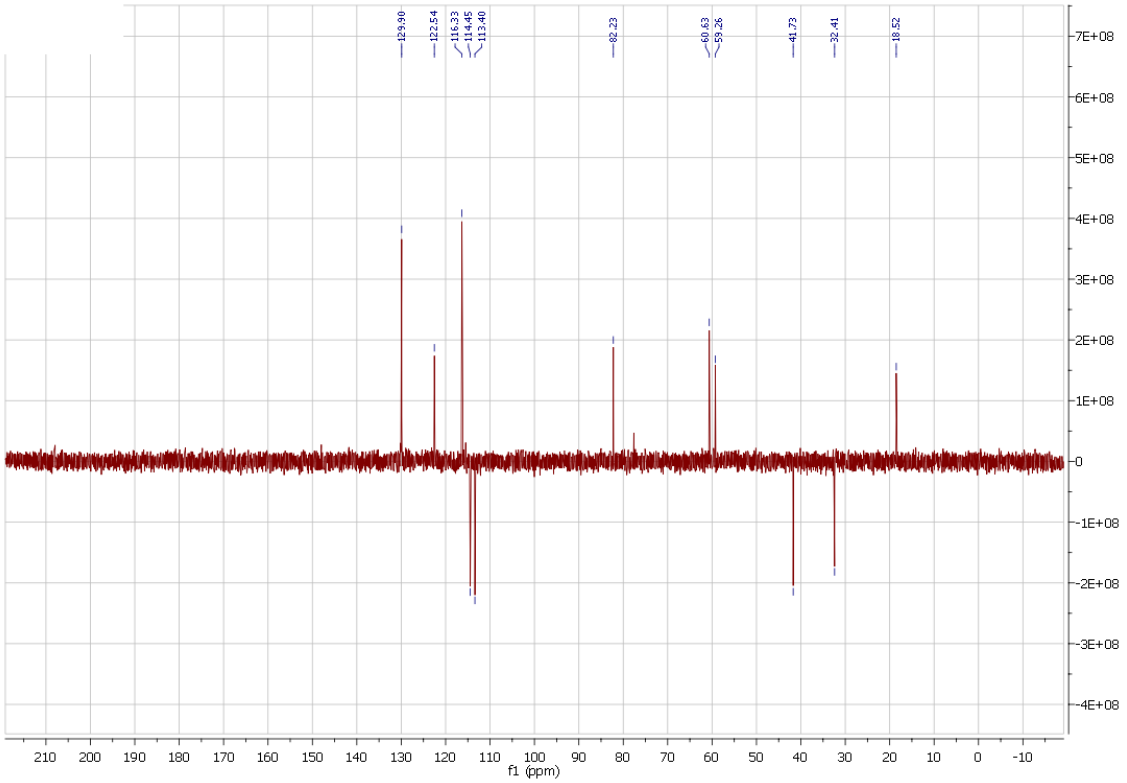
(+)-21c

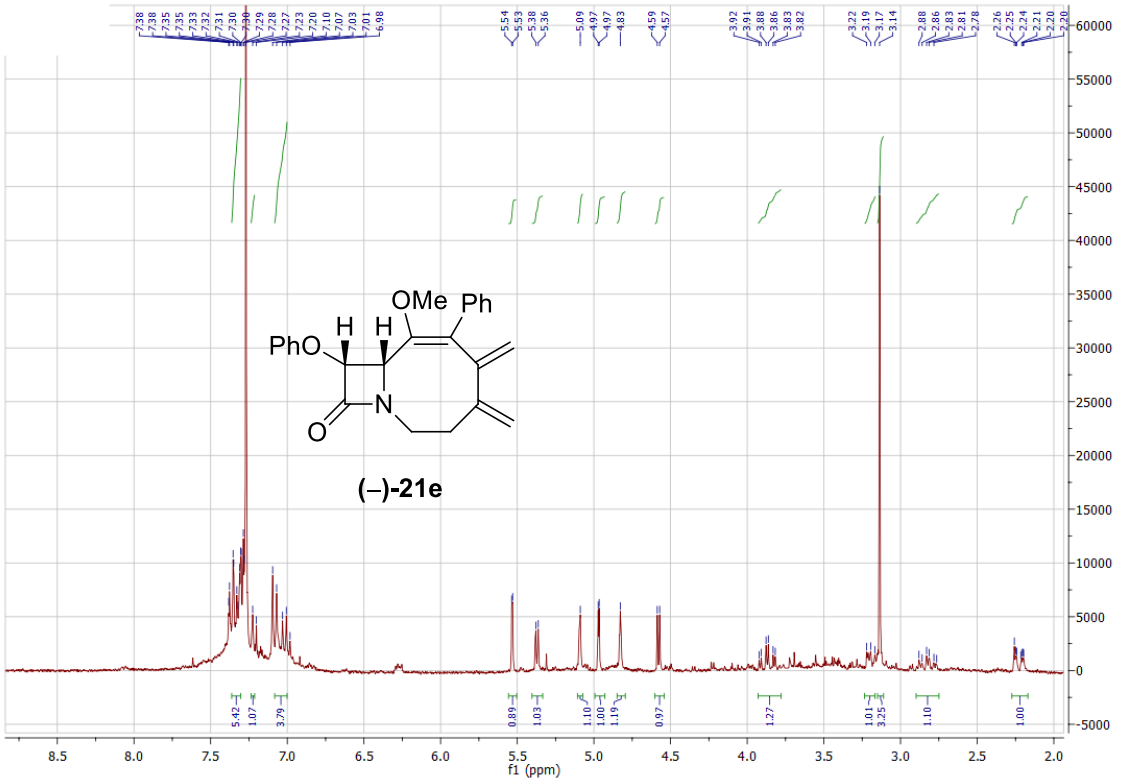

167.11
158.40
147.96
147.16
147.07
130.39
129.70
124.80
116.92
113.42
113.09
85.57
61.13
58.88
58.04
55.15
41.16
31.99
f1 (ppm)


129.75
116.97
113.46
113.15
85.61
61.17
58.93
58.89
55.20
41.20
32.03
f1 (ppm)

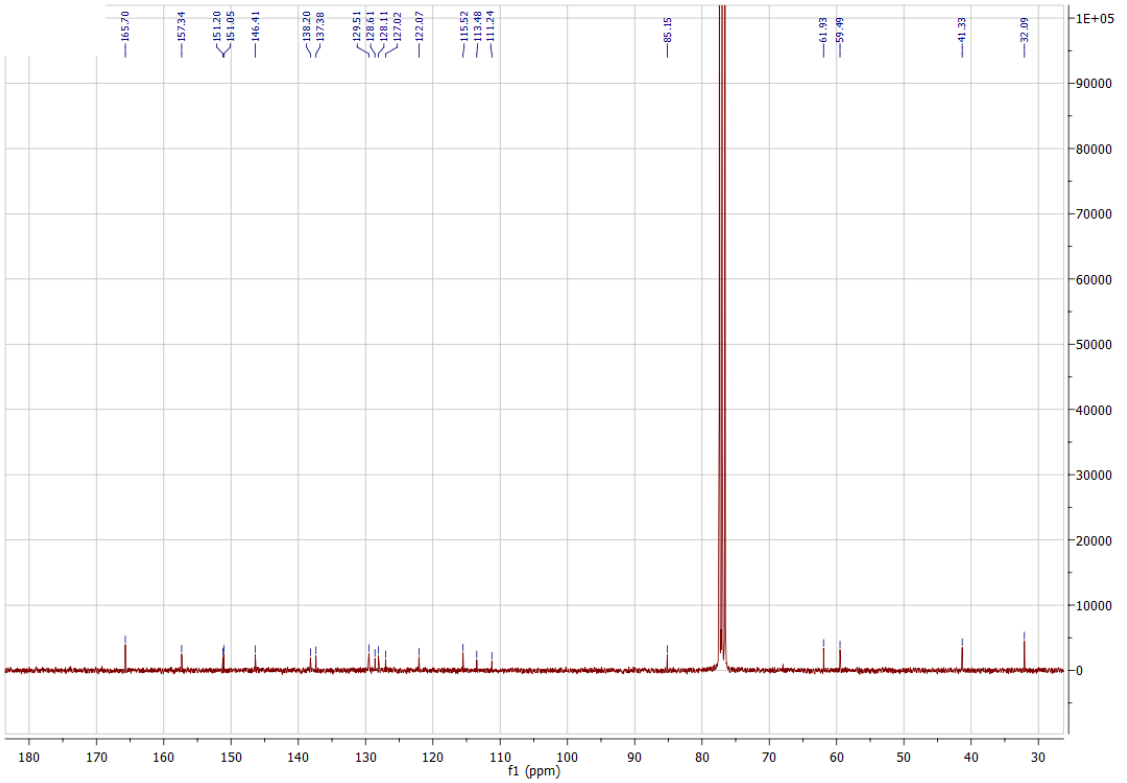

OMe
Me
H
H
PhO
N
O
(–)-21d
f1 (ppm)

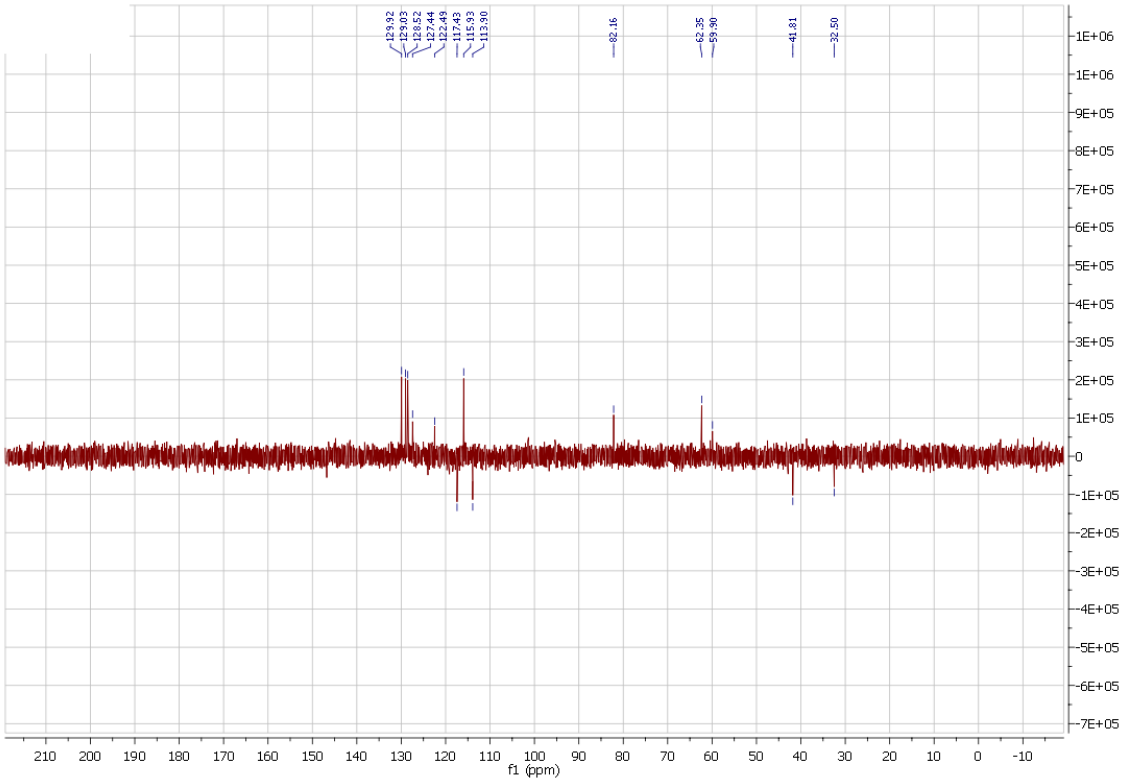

f1 (ppm)

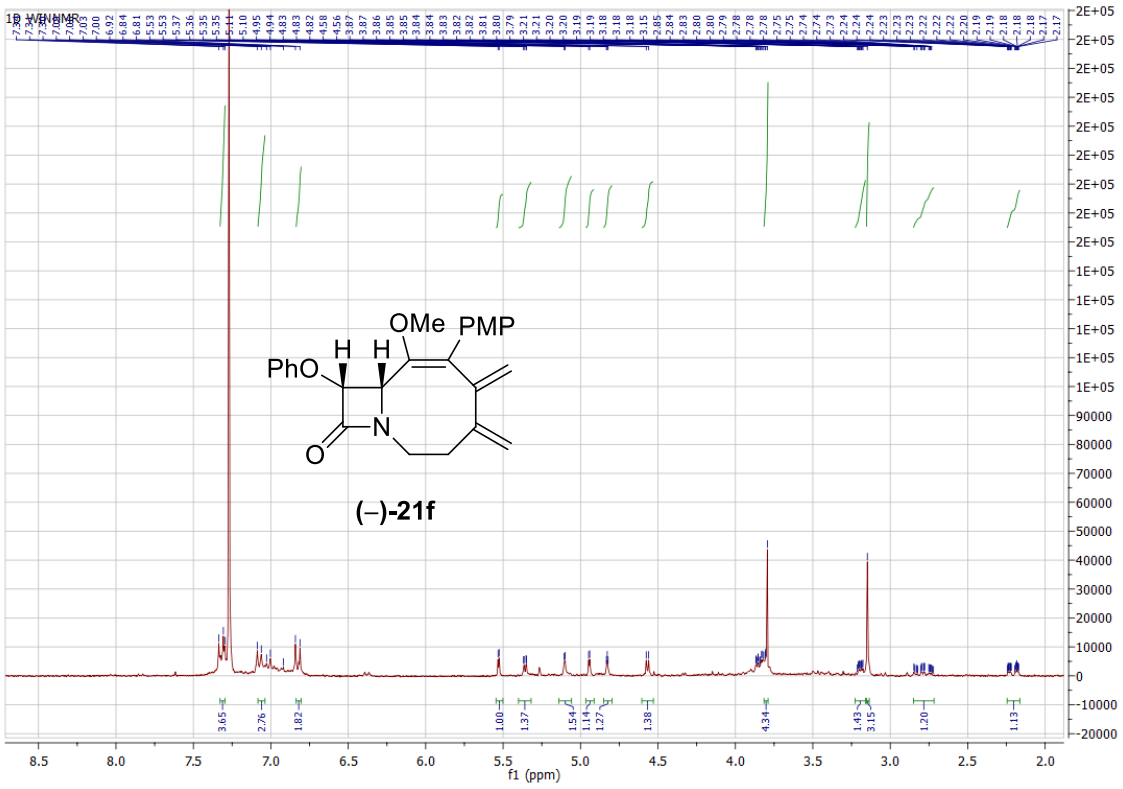

129.90
122.54
116.33
114.45
113.40
82.23
60.63
59.26
41.73
32.41
18.52
f1 (ppm)

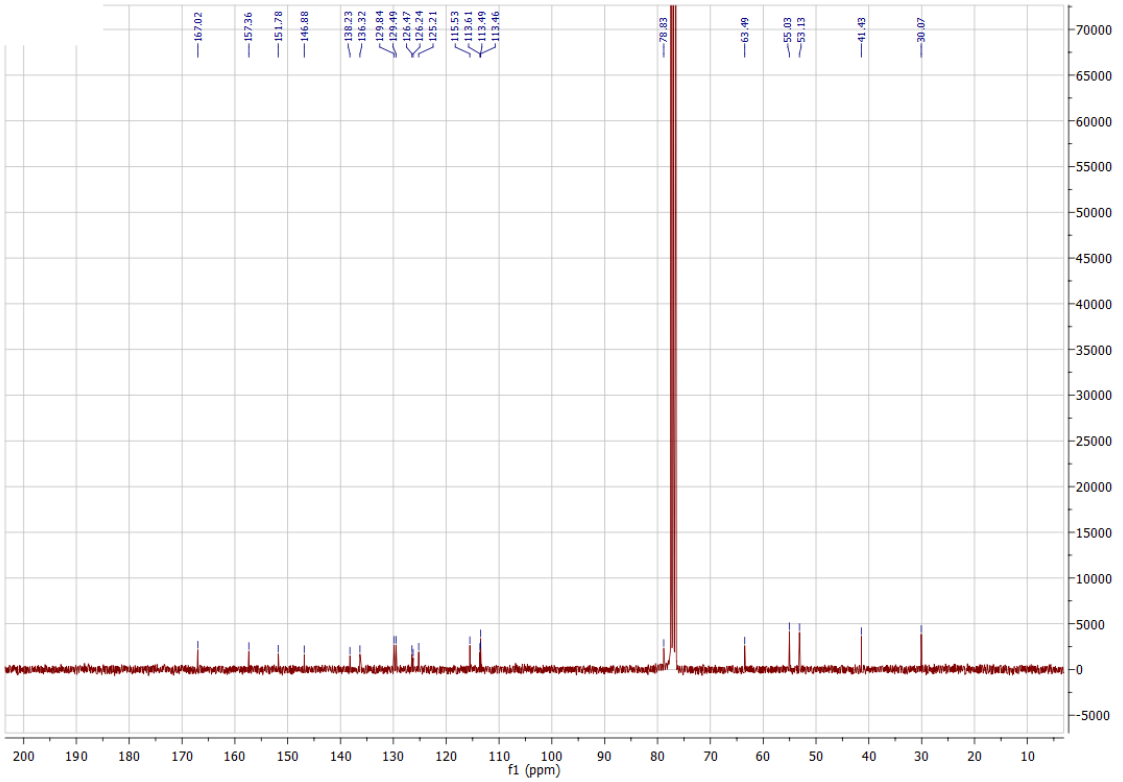

OMe
Ph
H
H
PhO
N
O
f1 (ppm)

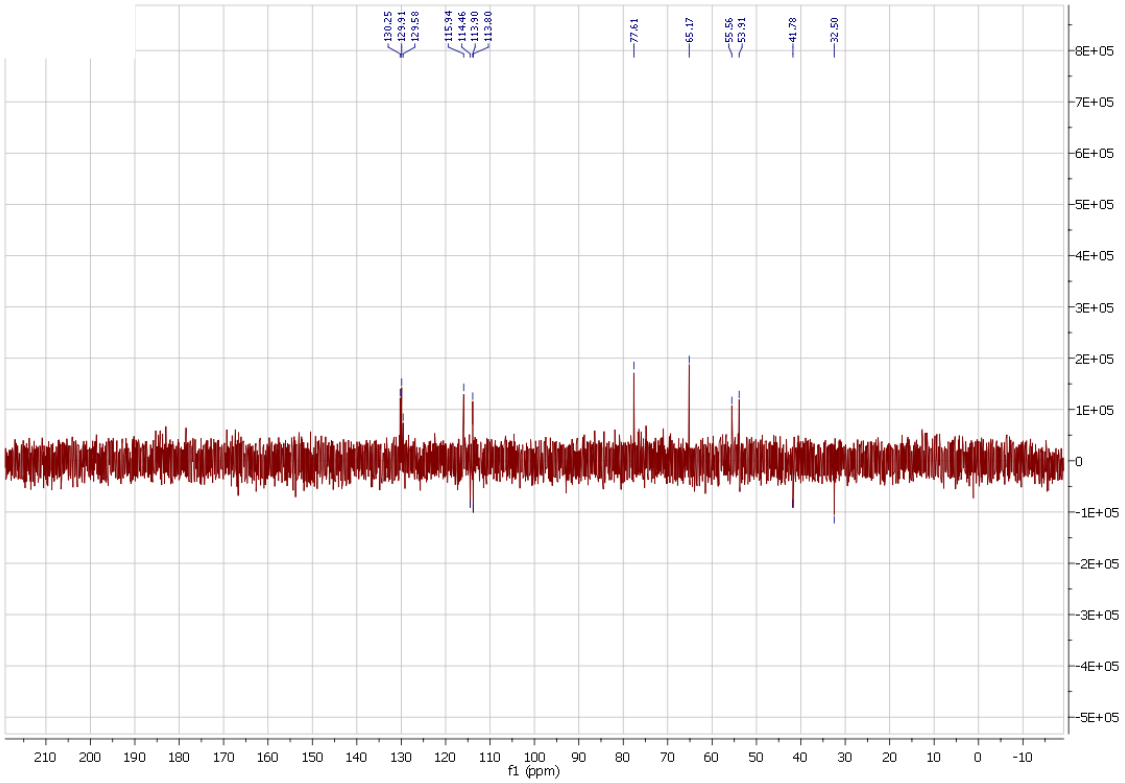
(–)-21e

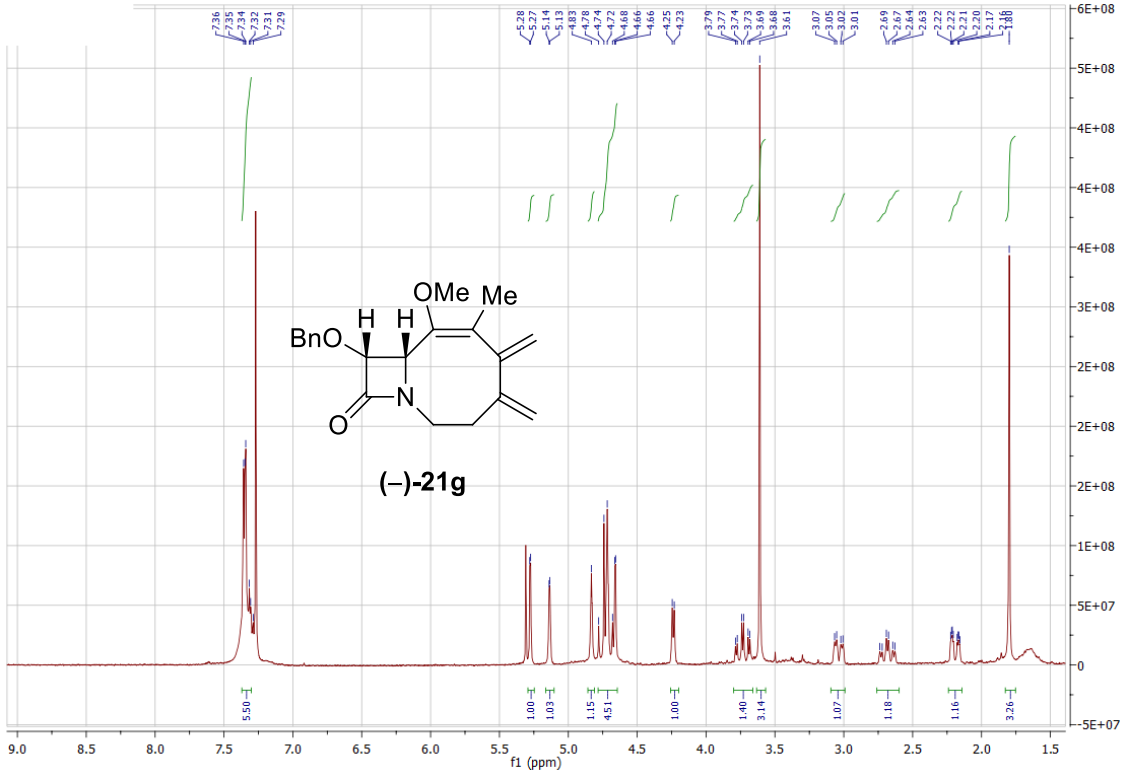

165.70
157.34
151.20
151.05
146.41
138.20
137.38
129.51
128.61
128.11
127.02
122.07
115.52
113.48
111.24
85.15
61.93
59.49
41.33
32.09
f1 (ppm)

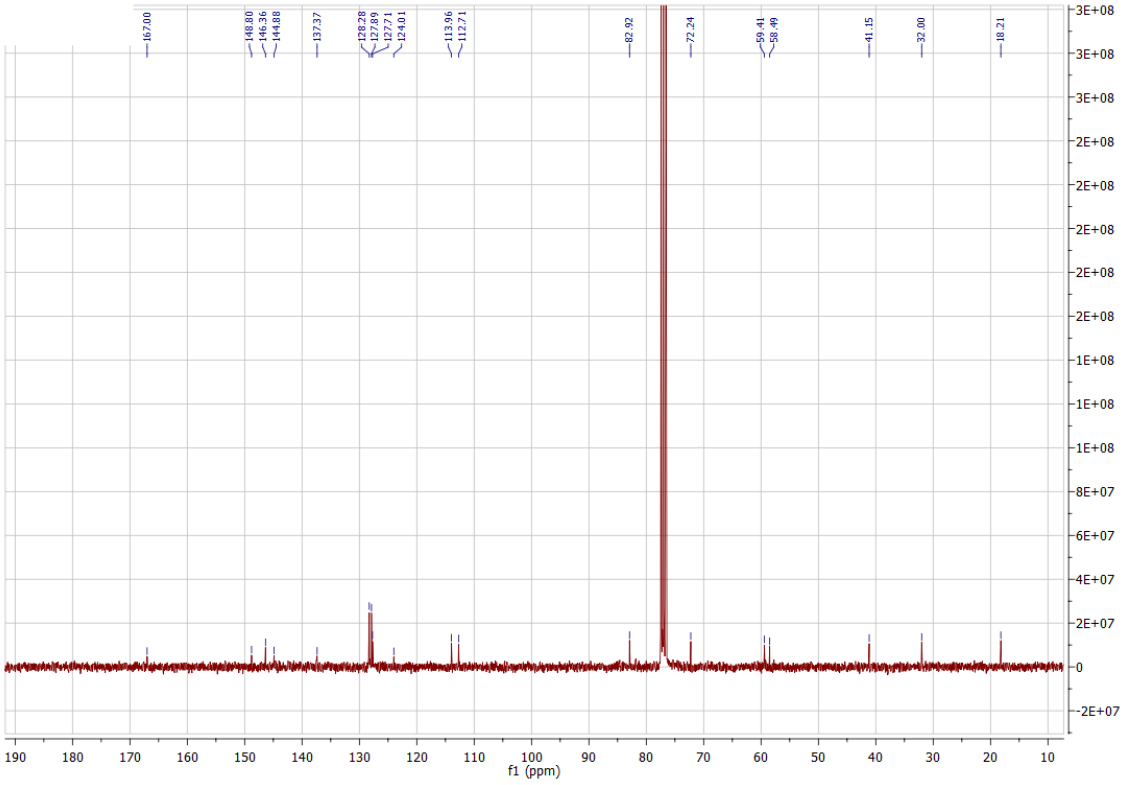

129.92
129.03
128.62
127.44
122.49
117.43
115.93
113.90
82.16
62.35
59.90
41.81
32.50
f1 (ppm)

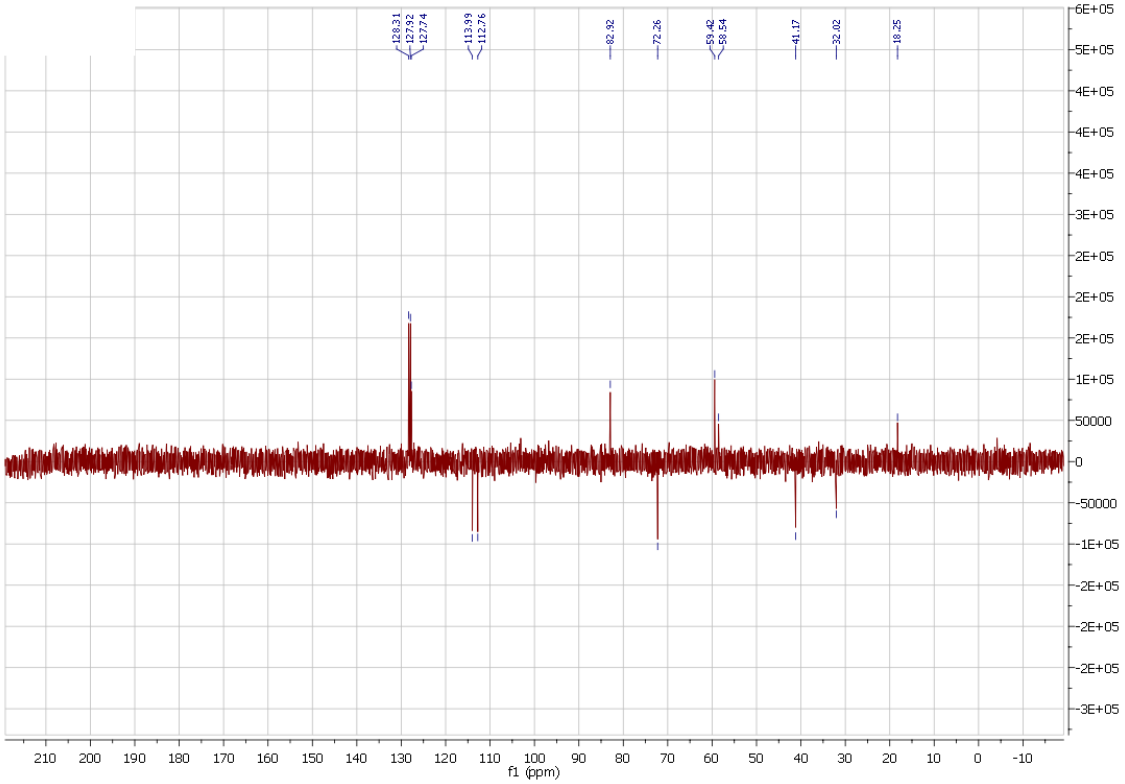

OMe
PMP
H
H
PhO
N
O
(–)-21f
f1 (ppm)

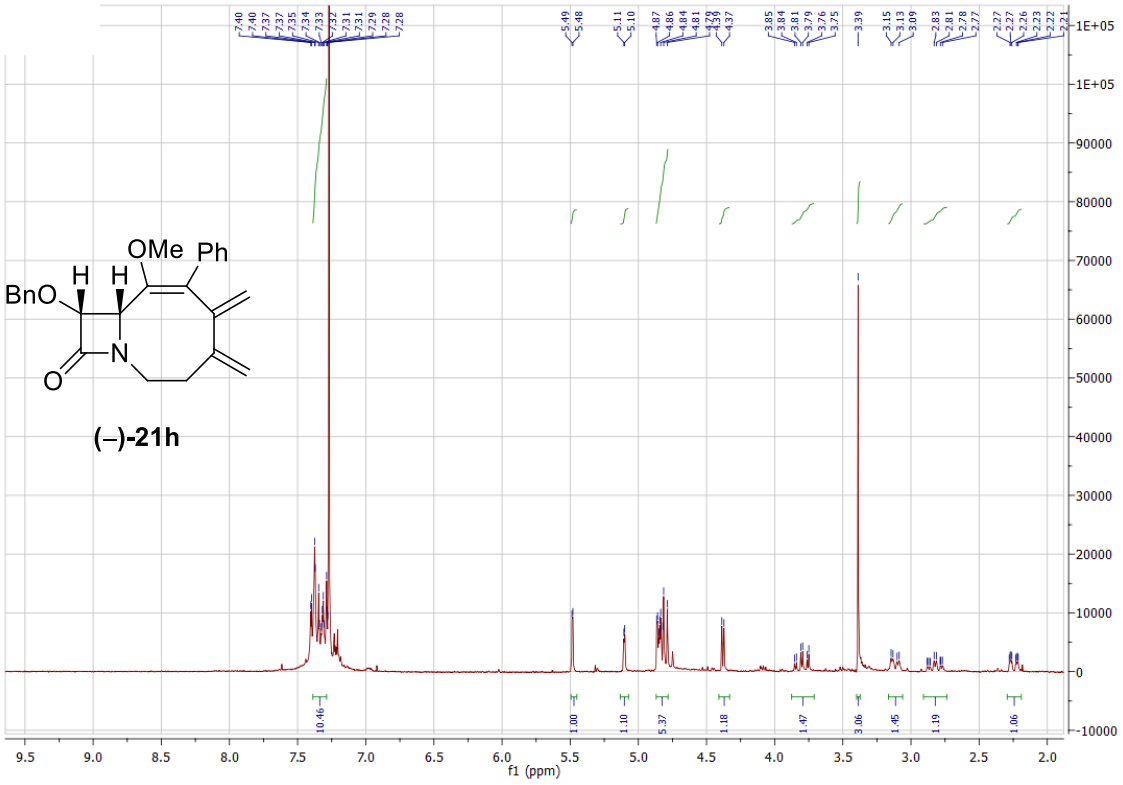

f1 (ppm)


130.25
129.91
129.58
115.94
114.46
113.90
113.80
77.61
65.17
55.56
53.91
41.78
32.50
f1 (ppm)

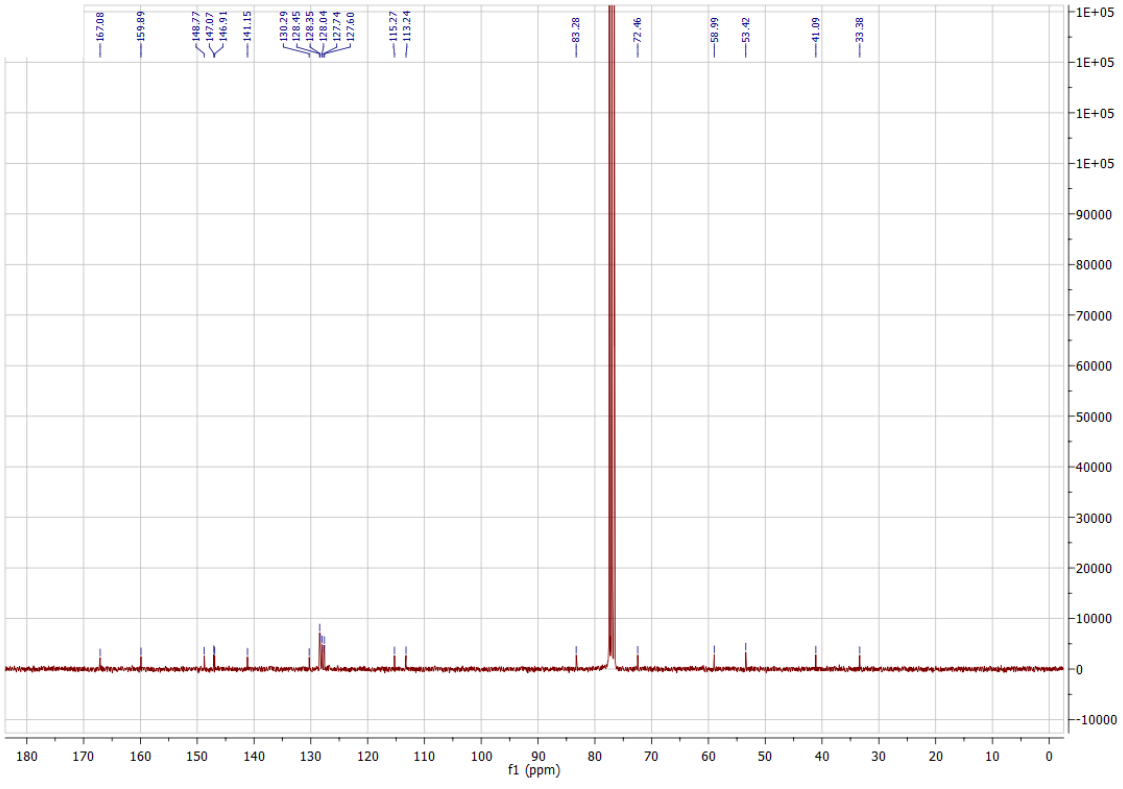

OMe
Me
H
H
BnO
N
O
(–)-21g
f1 (ppm)

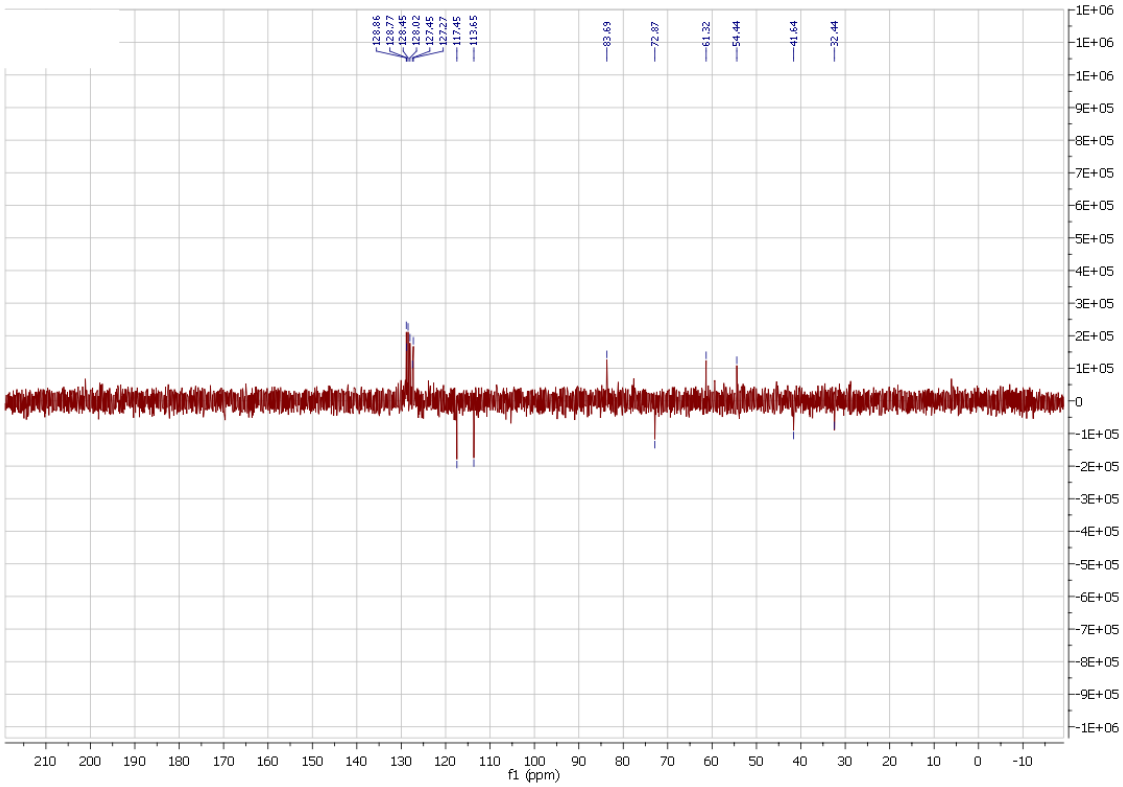

167.00
148.80
146.36
144.88
137.37
128.28
127.89
127.71
124.01
113.96
112.71
82.92
72.24
59.41
58.49
41.15
32.00
18.21
f1 (ppm)

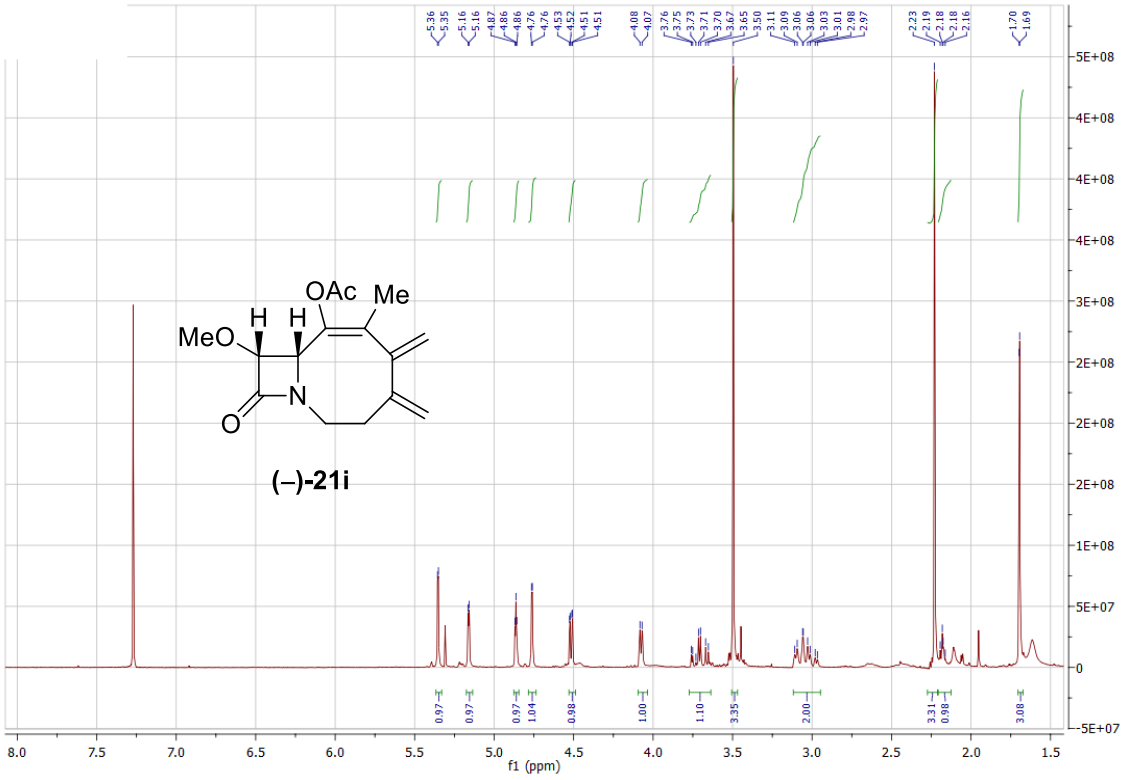

128.31
127.92
127.74
113.99
112.76
82.92
72.26
59.42
58.54
41.17
32.02
18.25
f1 (ppm)



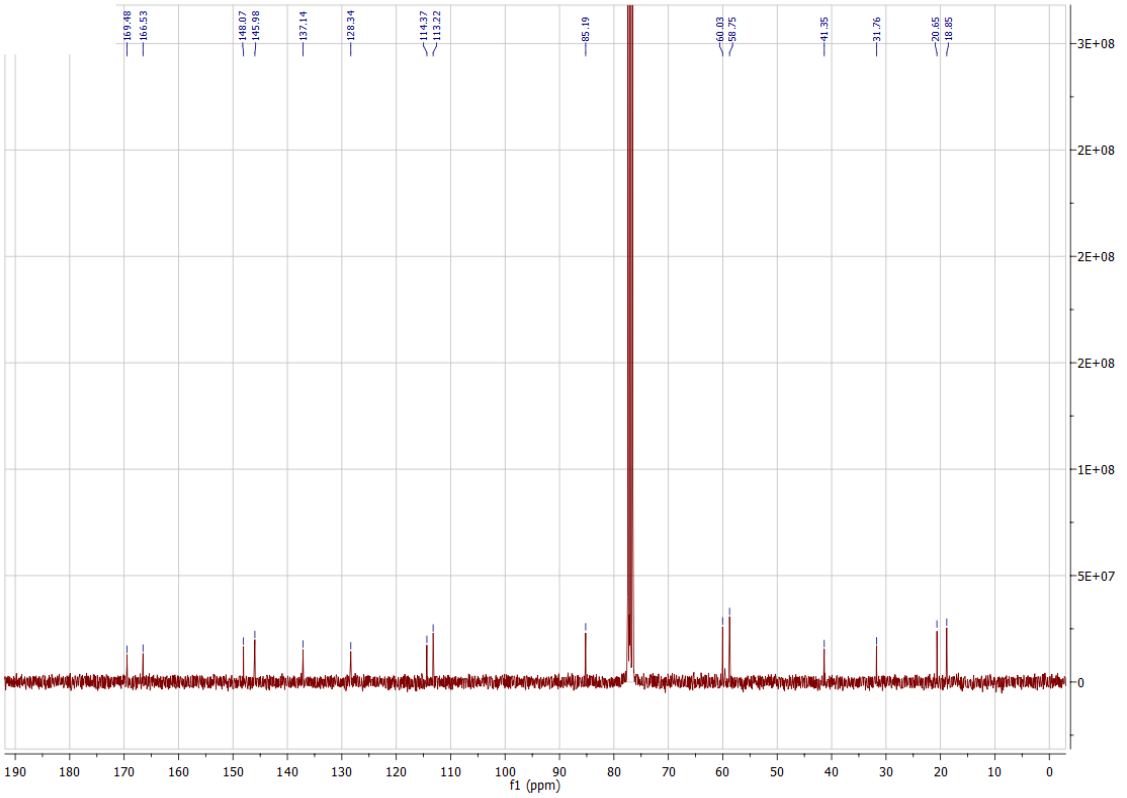
(–)-21h

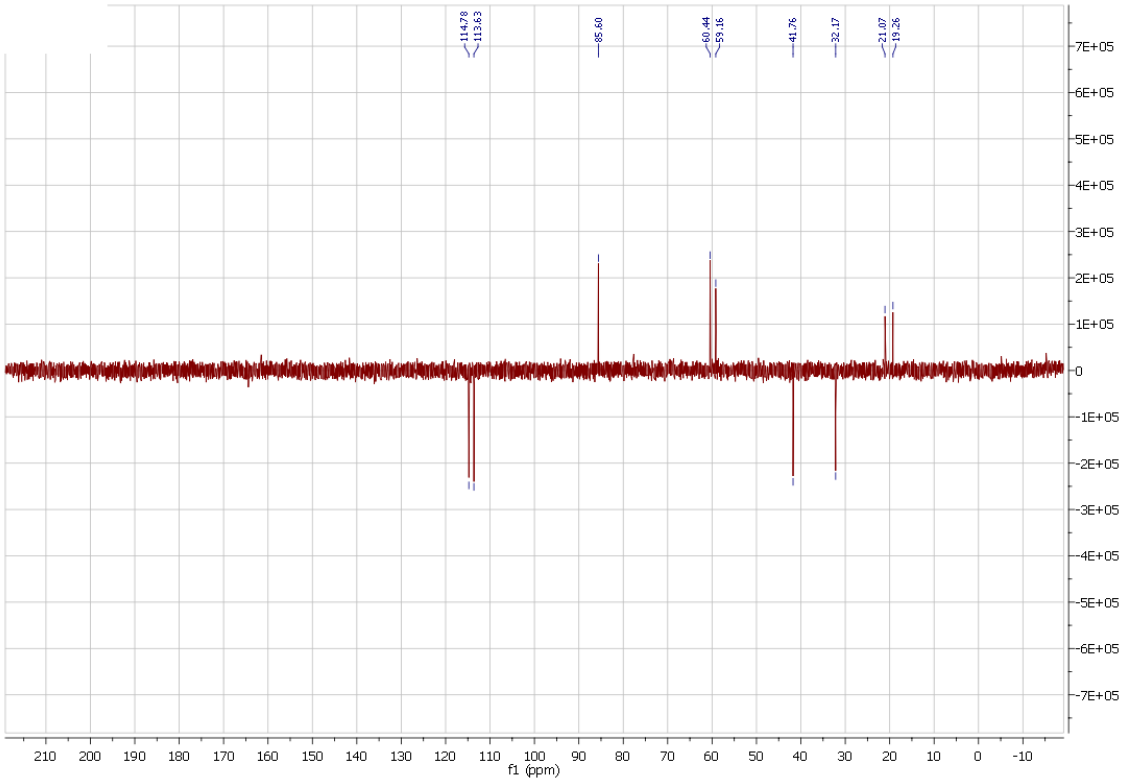


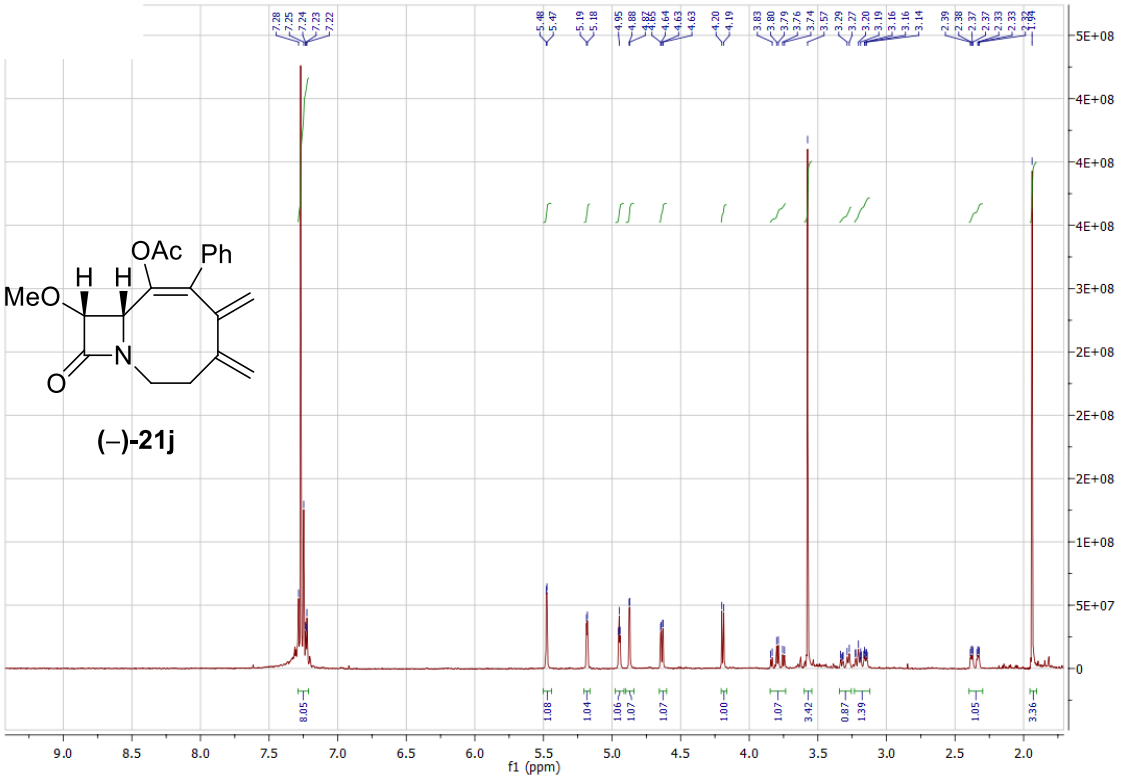

128.86
128.77
128.45
128.02
127.45
127.27
117.45
113.65
83.69
72.87
61.32
54.44
41.64
32.44
f1 (ppm)


OAc
Me
H
H
MeO
N
O
f1 (ppm)

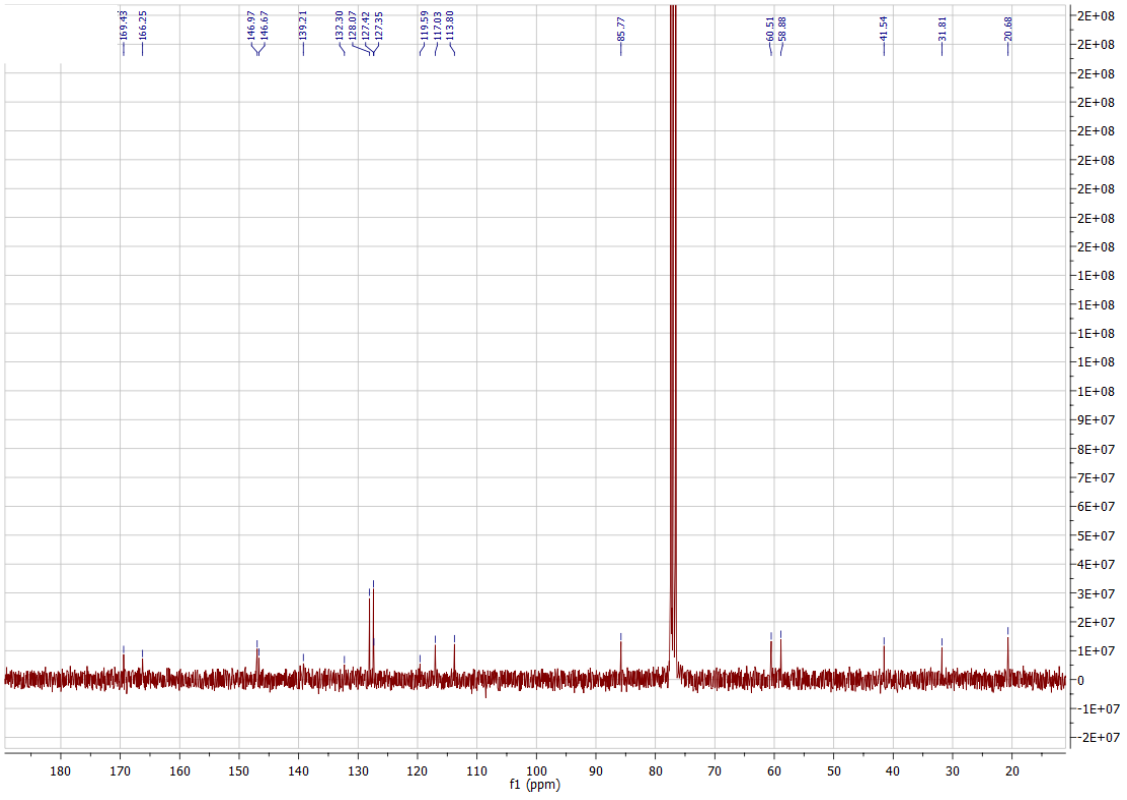
(–)-21i

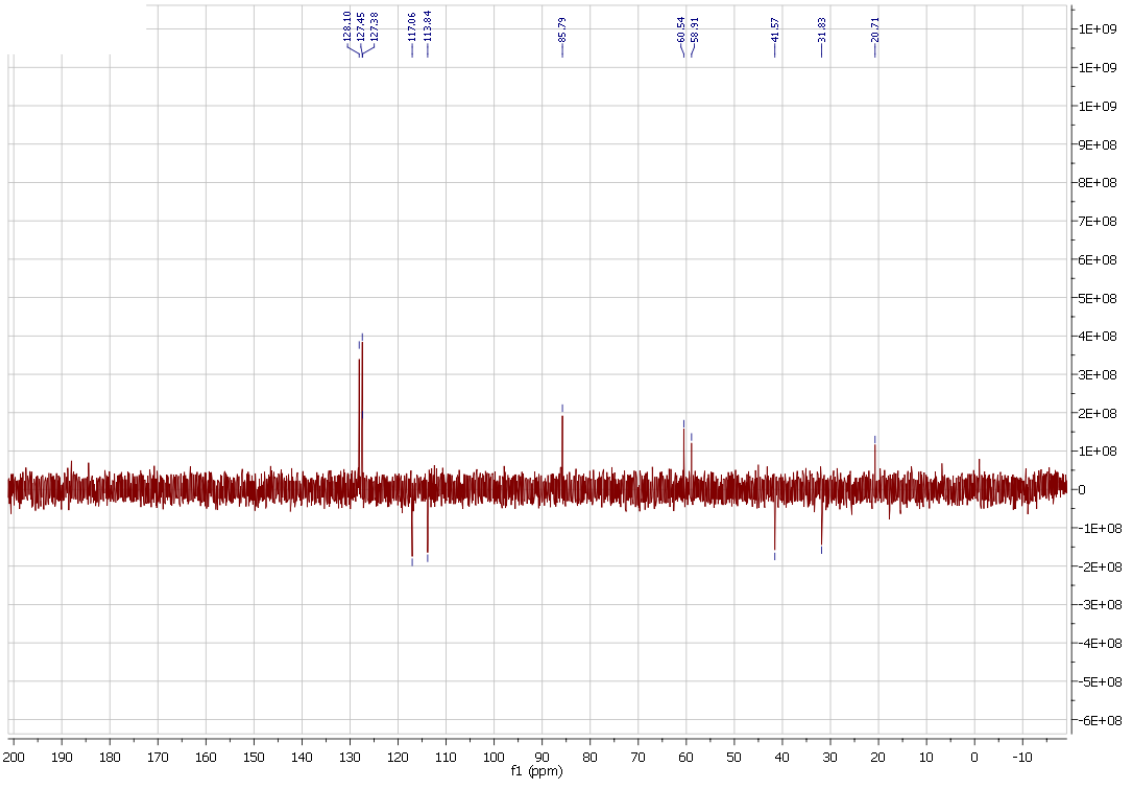

169.48
166.53
148.07
145.98
137.14
128.34
114.37
113.22
85.19
60.03
58.75
41.35
31.76
20.65
18.85
3E+08
2E+08
2E+08
2E+08
1E+08
5E+07
0
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

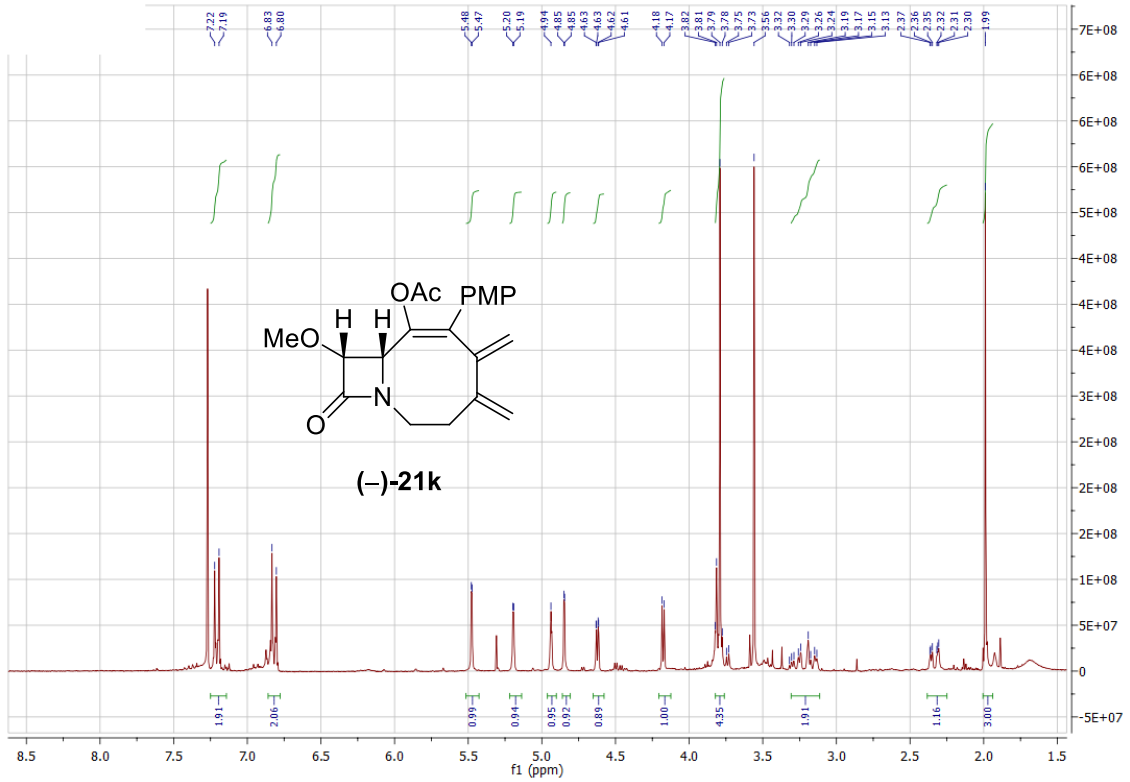

114.78
113.63
85.60
60.44
59.16
41.76
32.17
21.07
19.26
7E+05
6E+05
5E+05
4E+05
3E+05
2E+05
1E+05
0
-1E+05
-2E+05
-3E+05
-4E+05
-5E+05
-6E+05
-7E+05
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)



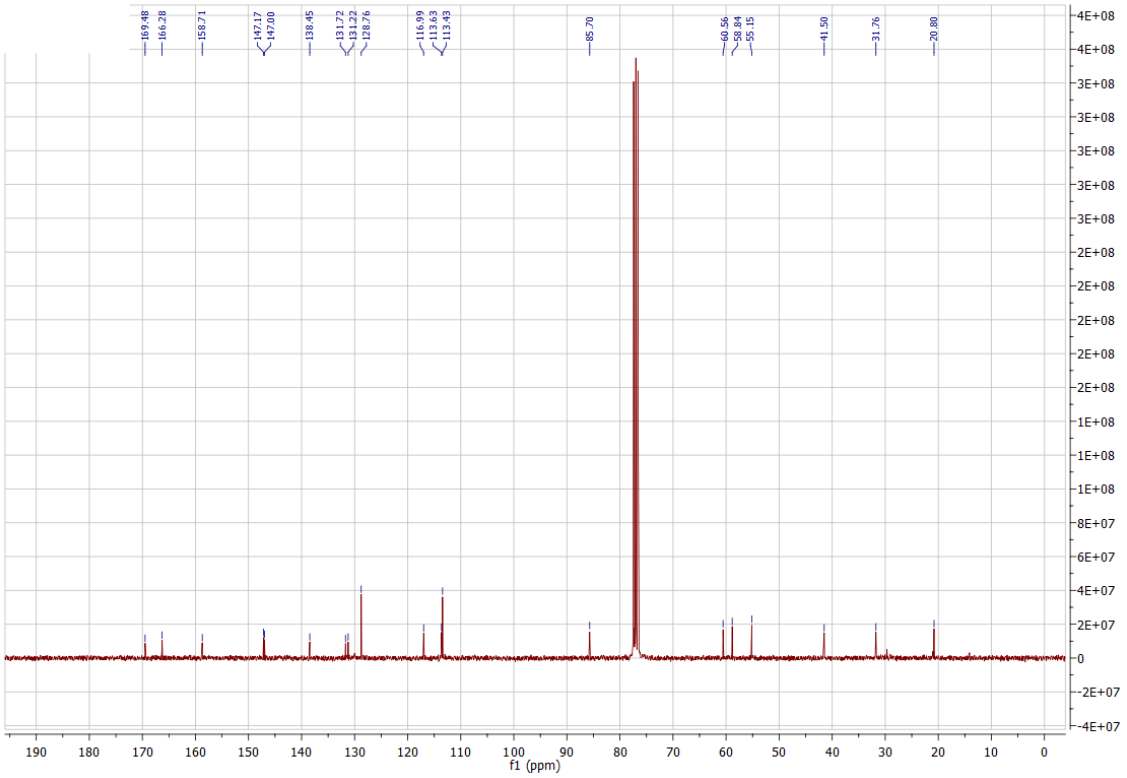
(–)-21j

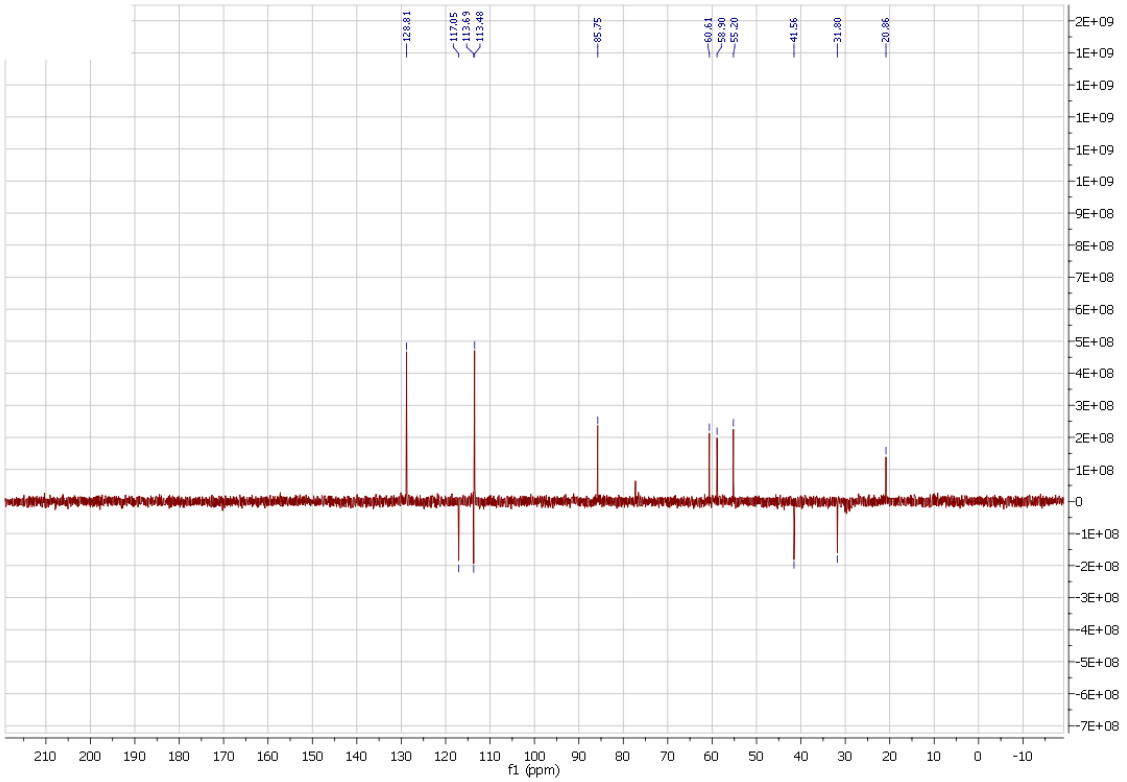


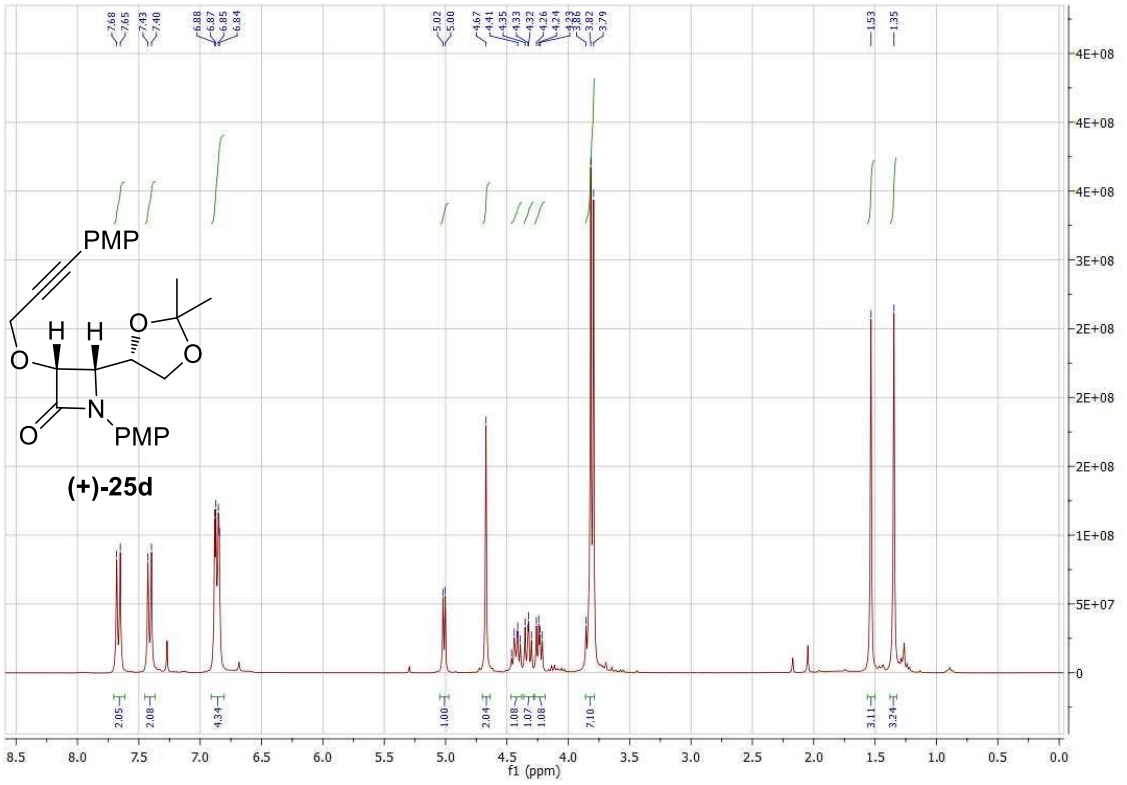

128.10
127.45
127.38
117.06
113.84
85.79
60.54
58.91
41.57
31.83
20.71
f1 (ppm)

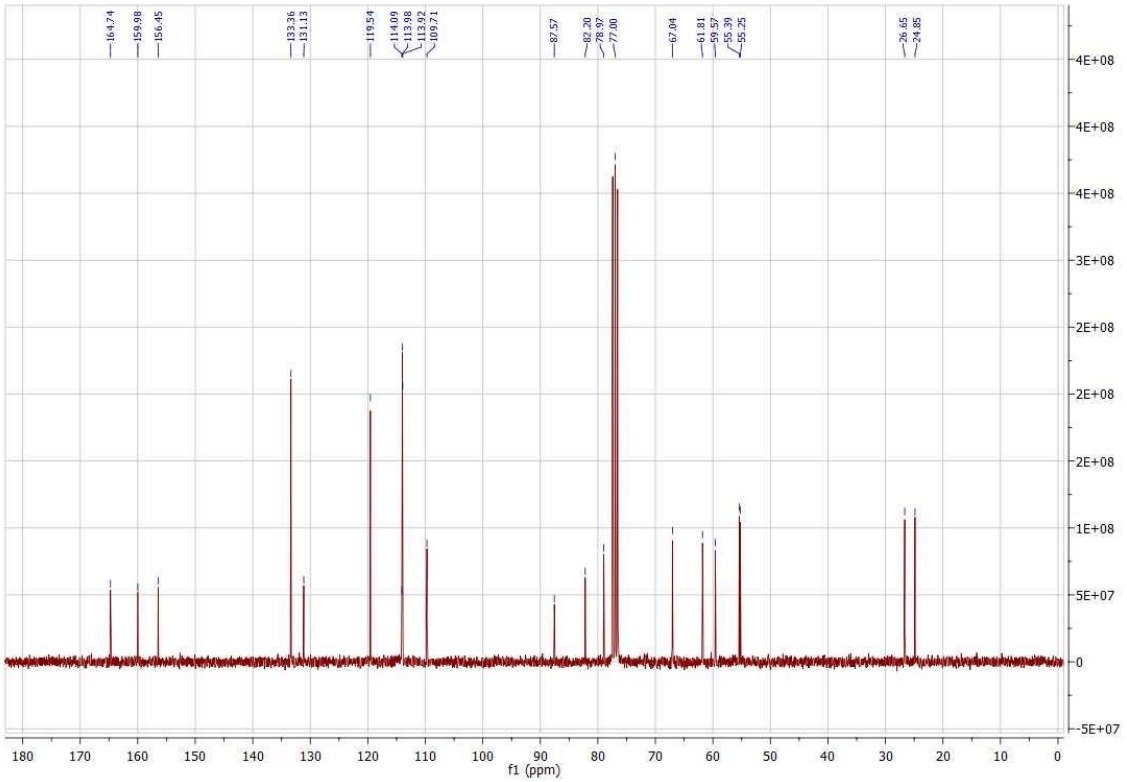

OAc
PMP
H
H
MeO
N
O
f1 (ppm)

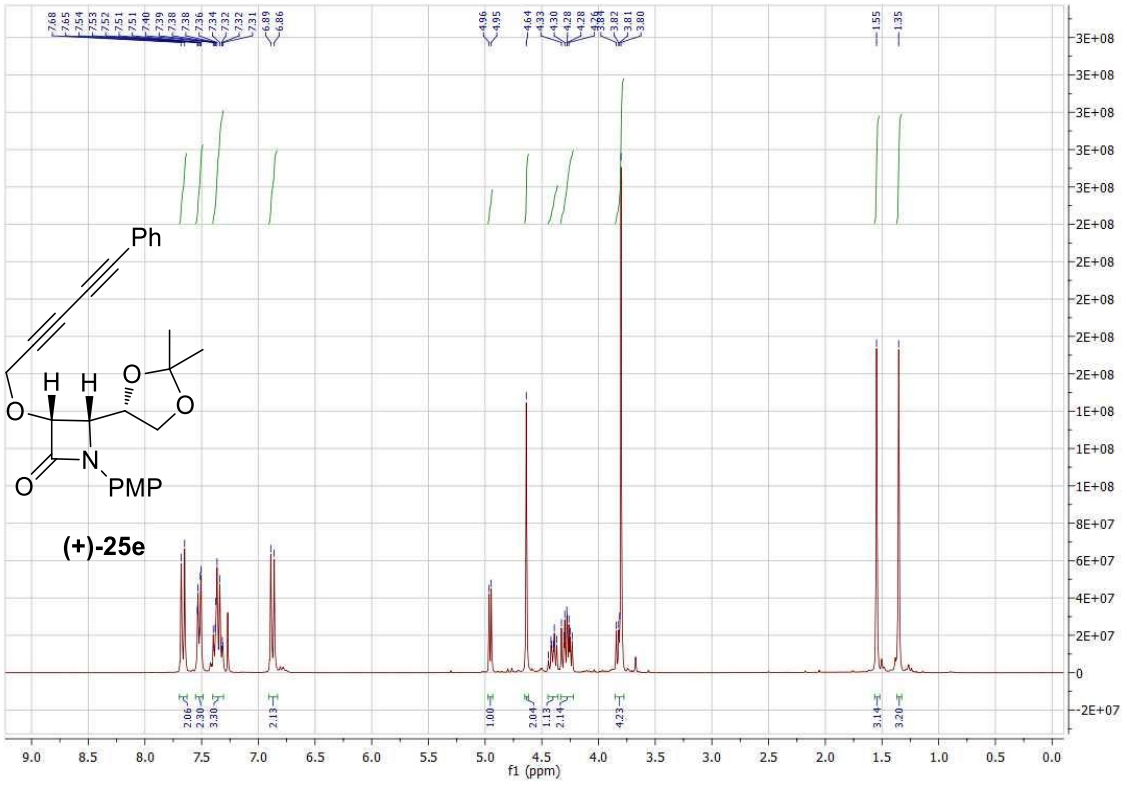
(–)-21k

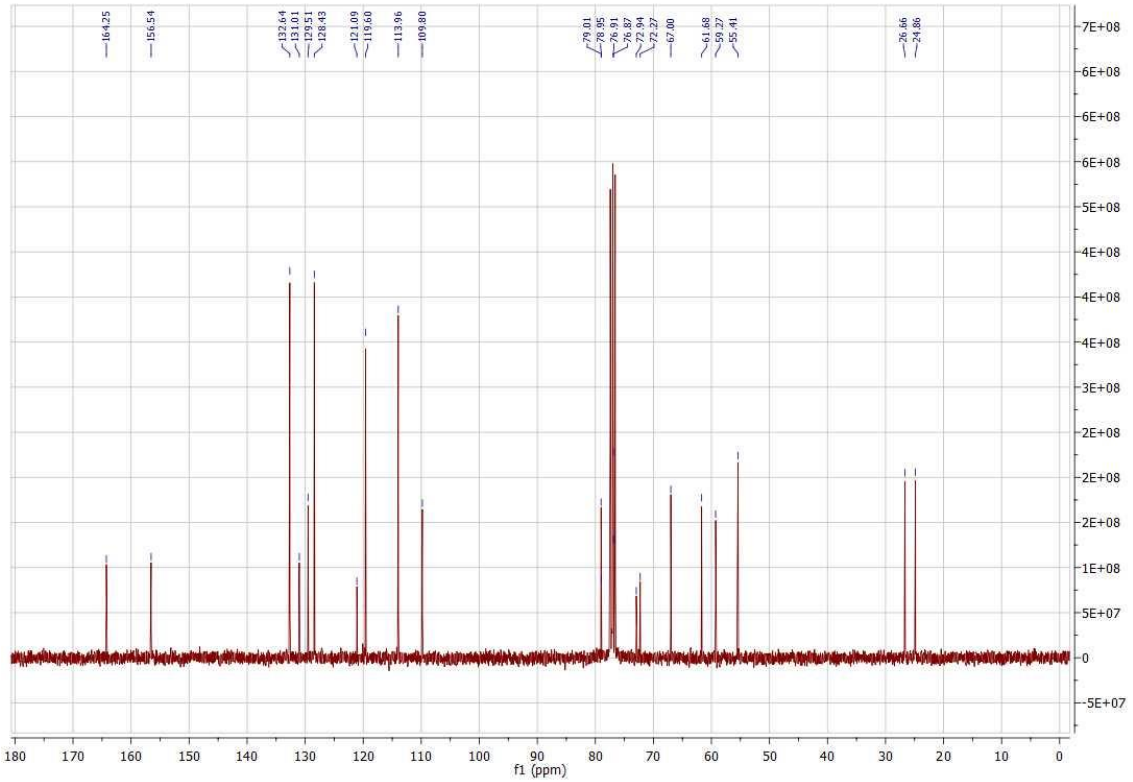

169.48
166.28
158.71
147.17
147.00
138.45
131.72
131.22
128.76
116.99
113.63
113.43
85.70
60.56
58.84
55.15
41.50
31.76
20.80
f1 (ppm)

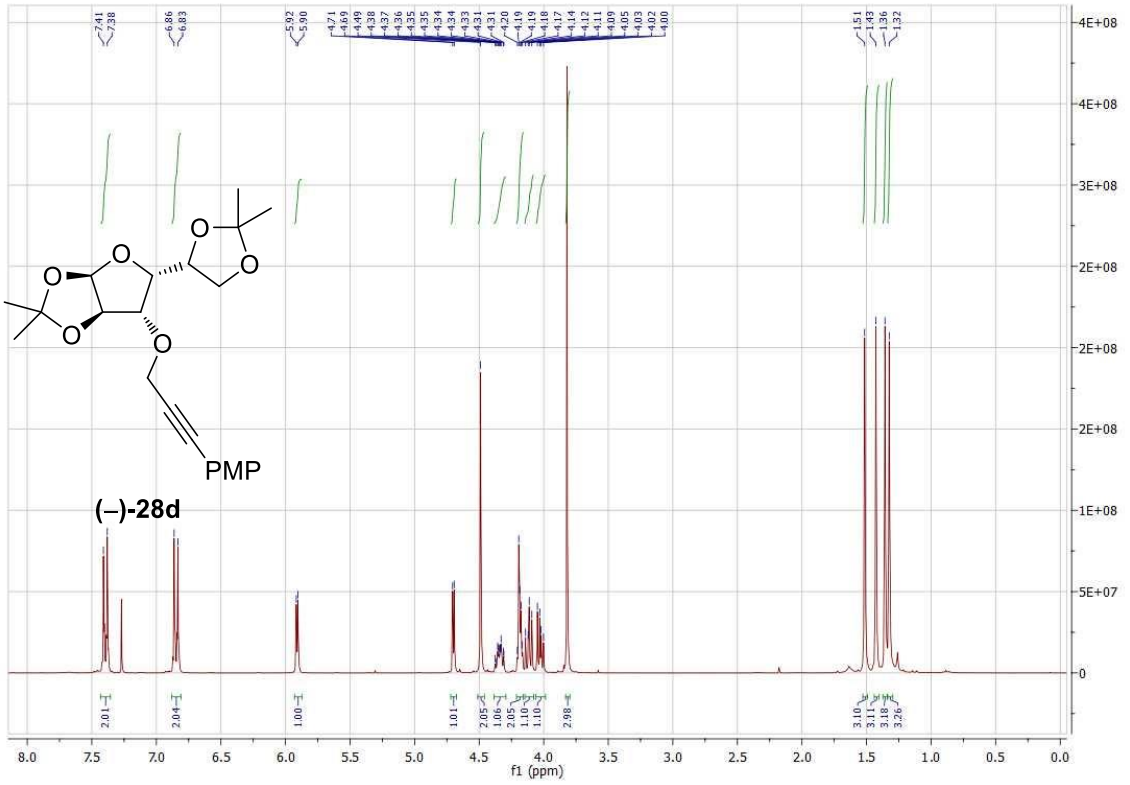

128.81
117.05
113.69
113.48
85.75
60.61
58.90
55.20
41.56
31.80
20.86
f1 (ppm)

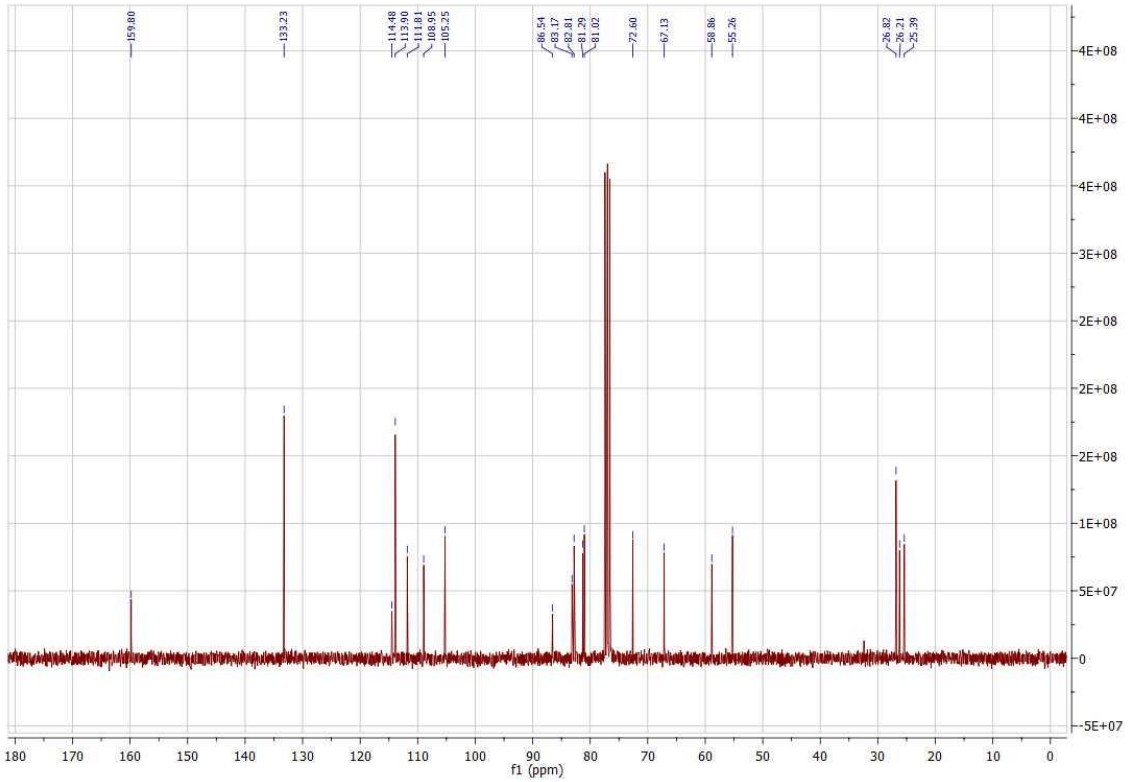

PMP
H
H
O
O
O
O
N
O
PMP
(+)-25d
f1 (ppm)

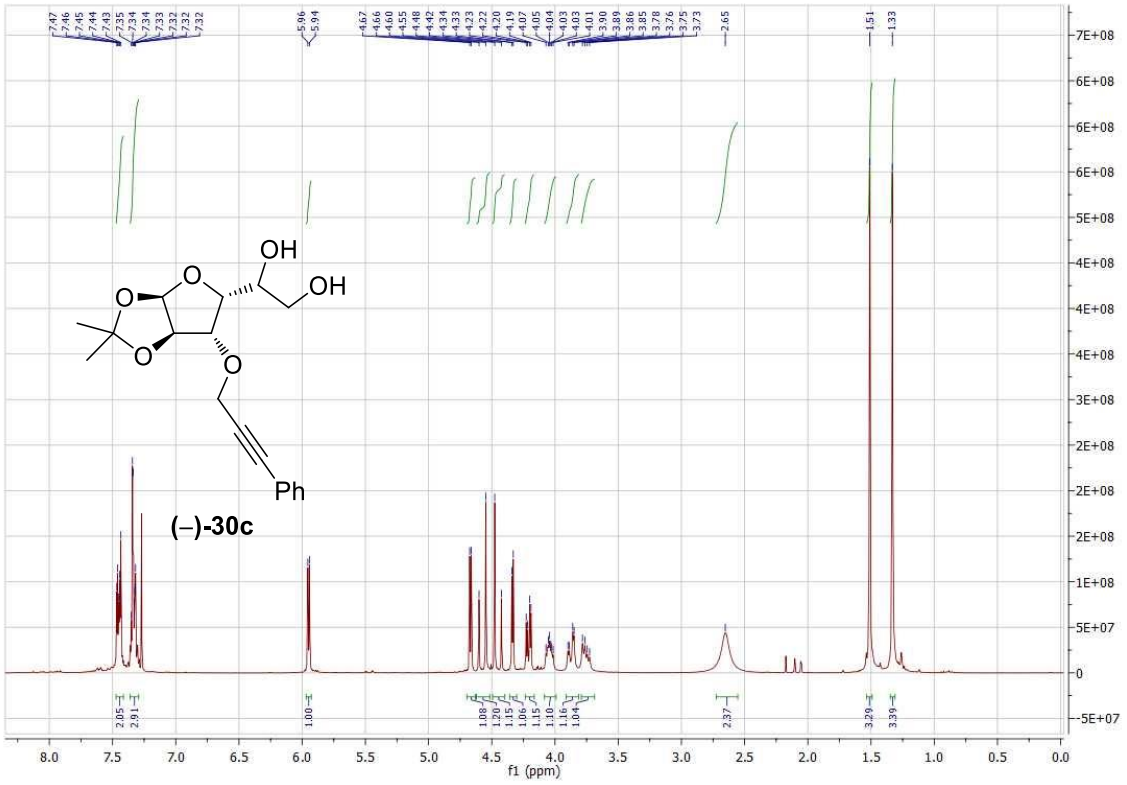

f1 (ppm)

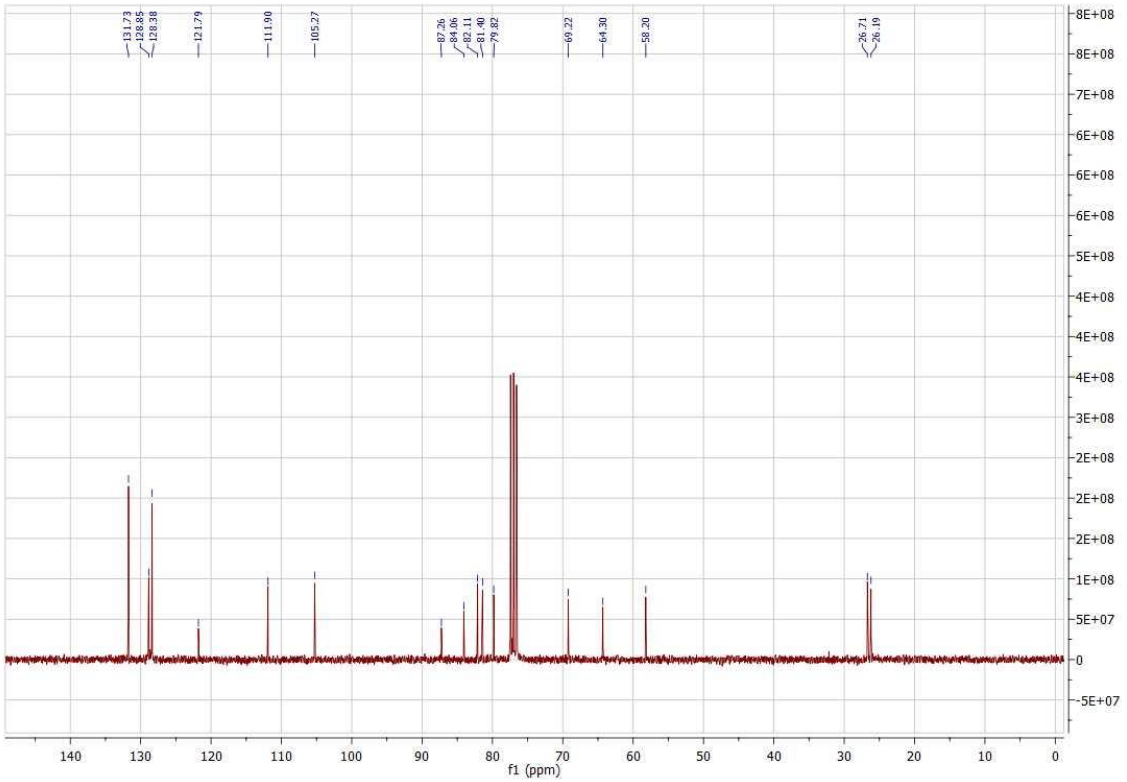

Ph
H
H
O
O
O
O
N
PMP
(+)-25e
f1 (ppm)

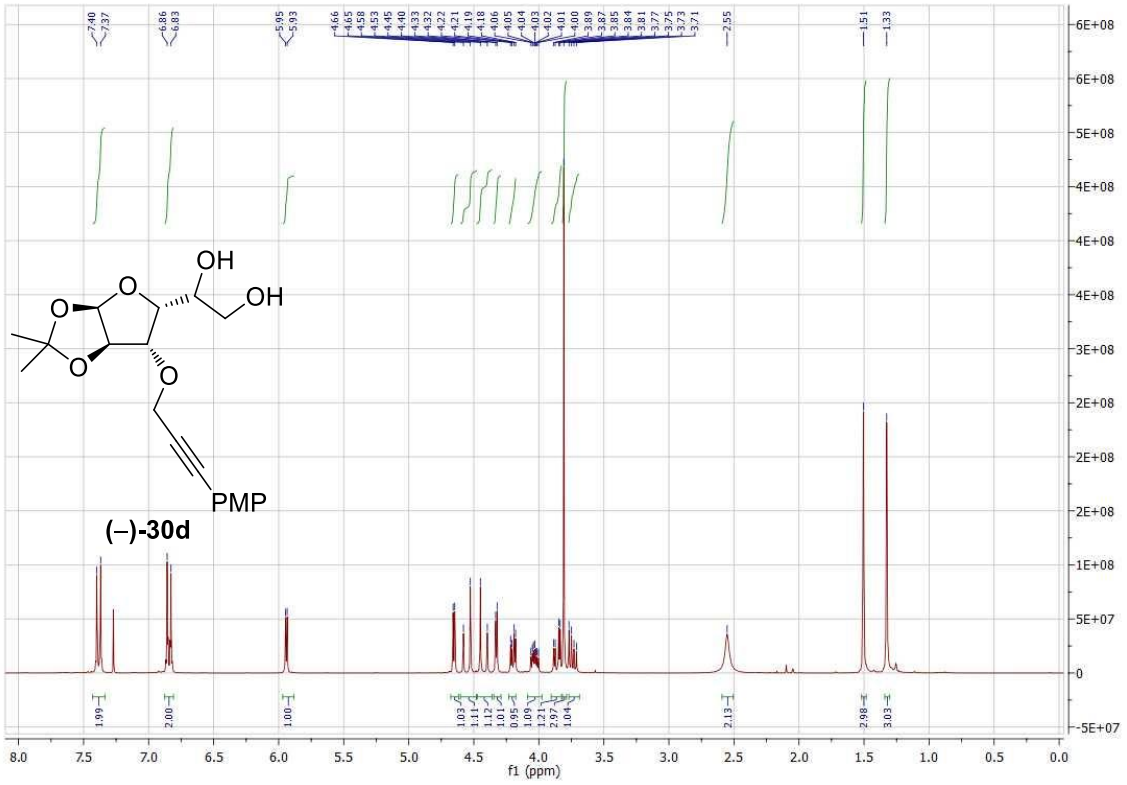

f1 (ppm)

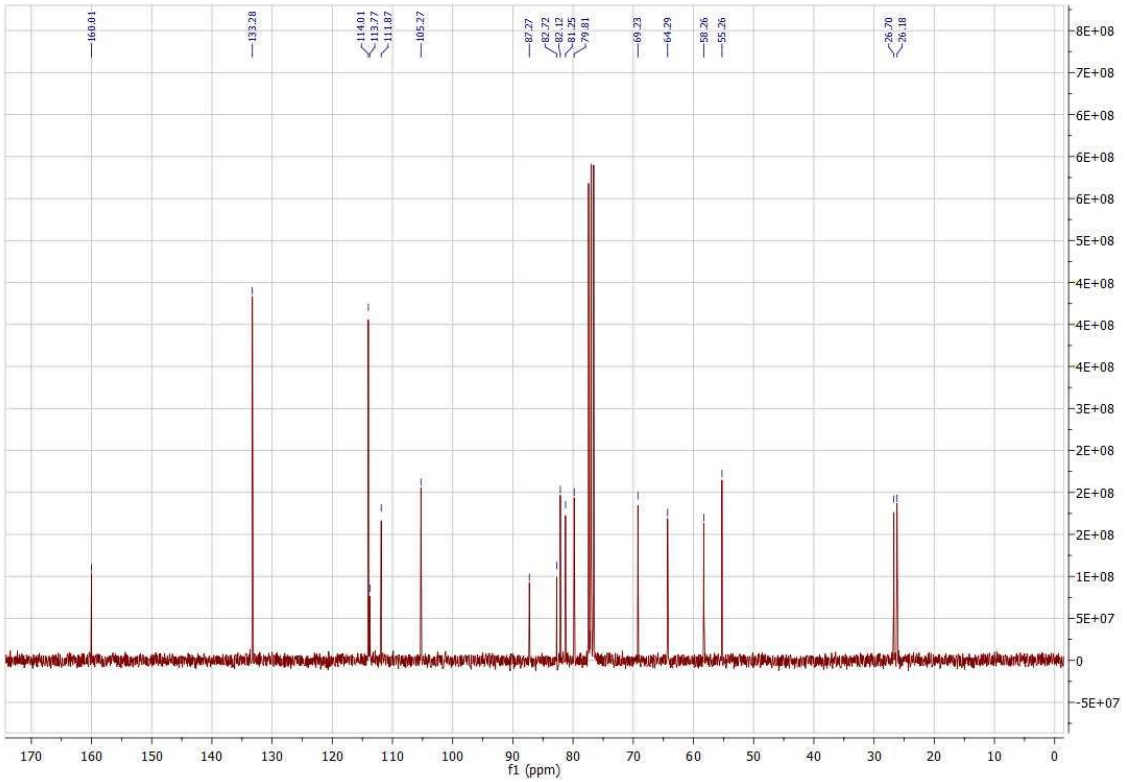

PMP
(–)-28d
f1 (ppm)

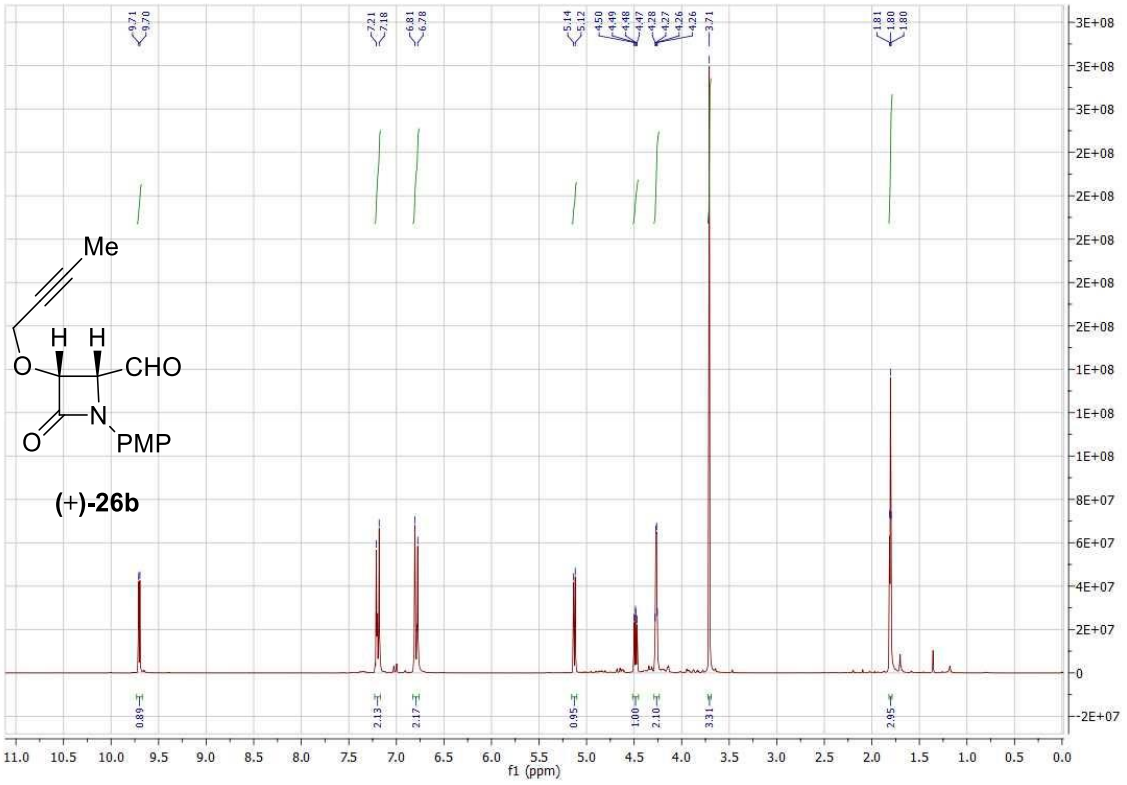

f1 (ppm)

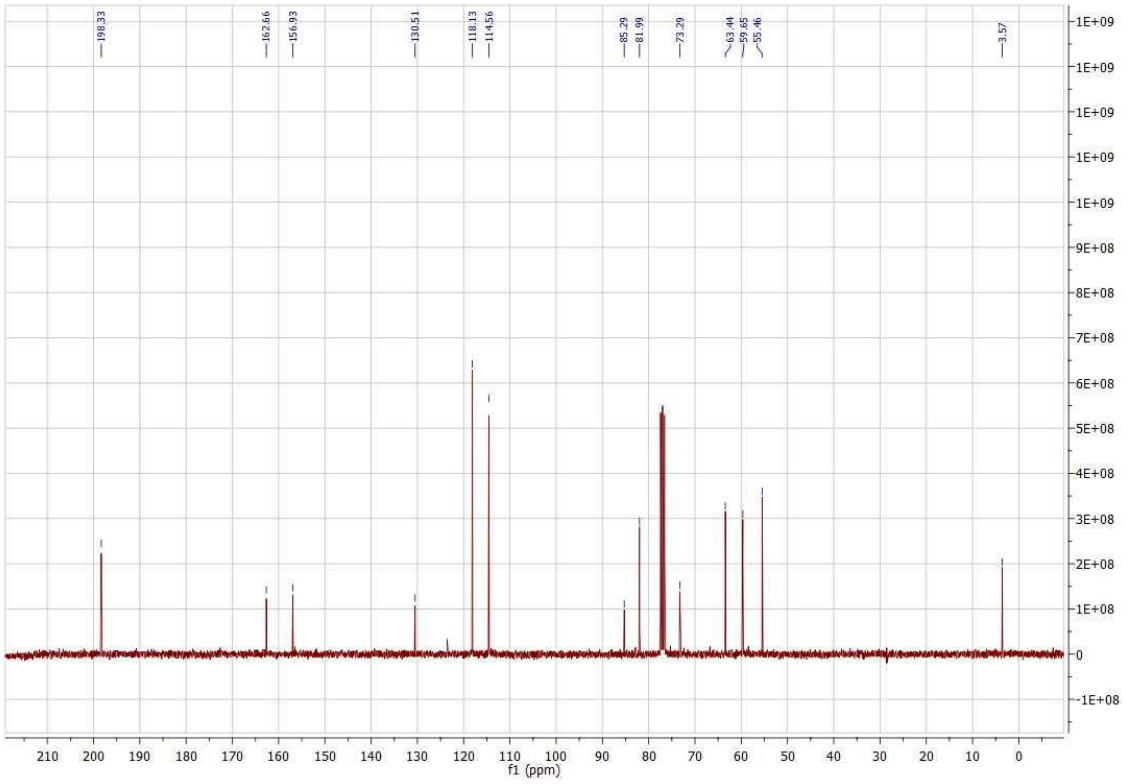

OH
OH
O
O
O
O
Ph
(–)-30c
f1 (ppm)

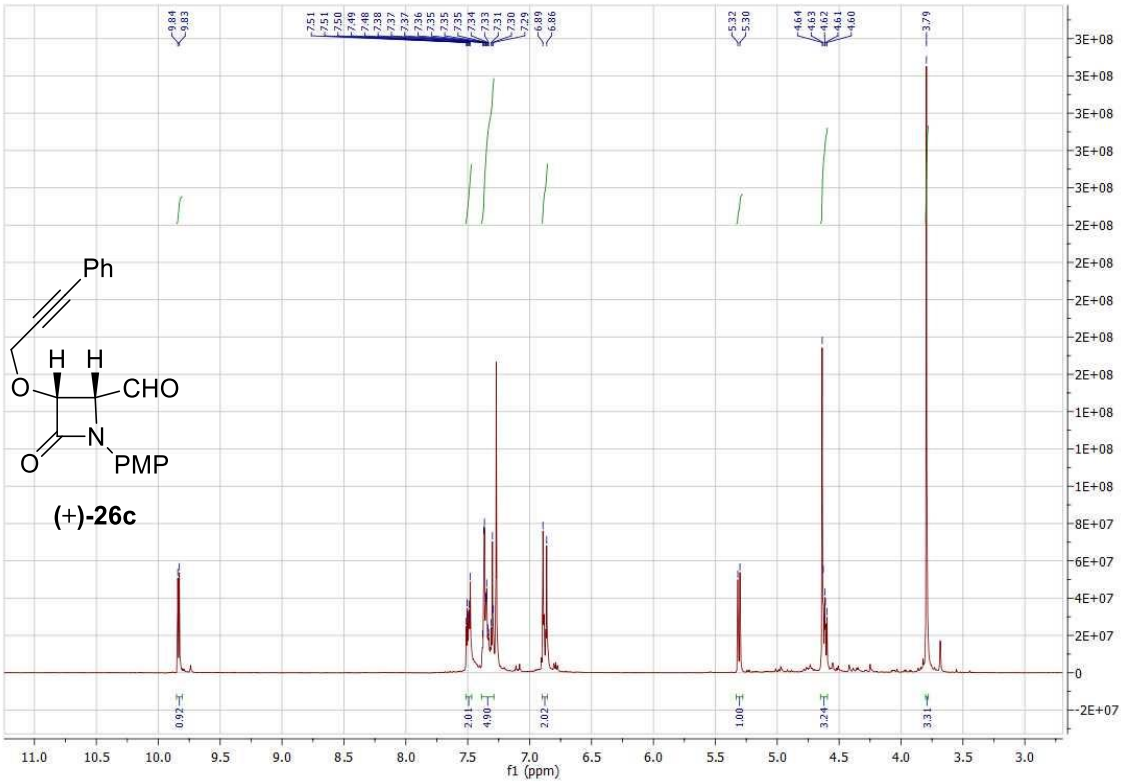

f1 (ppm)

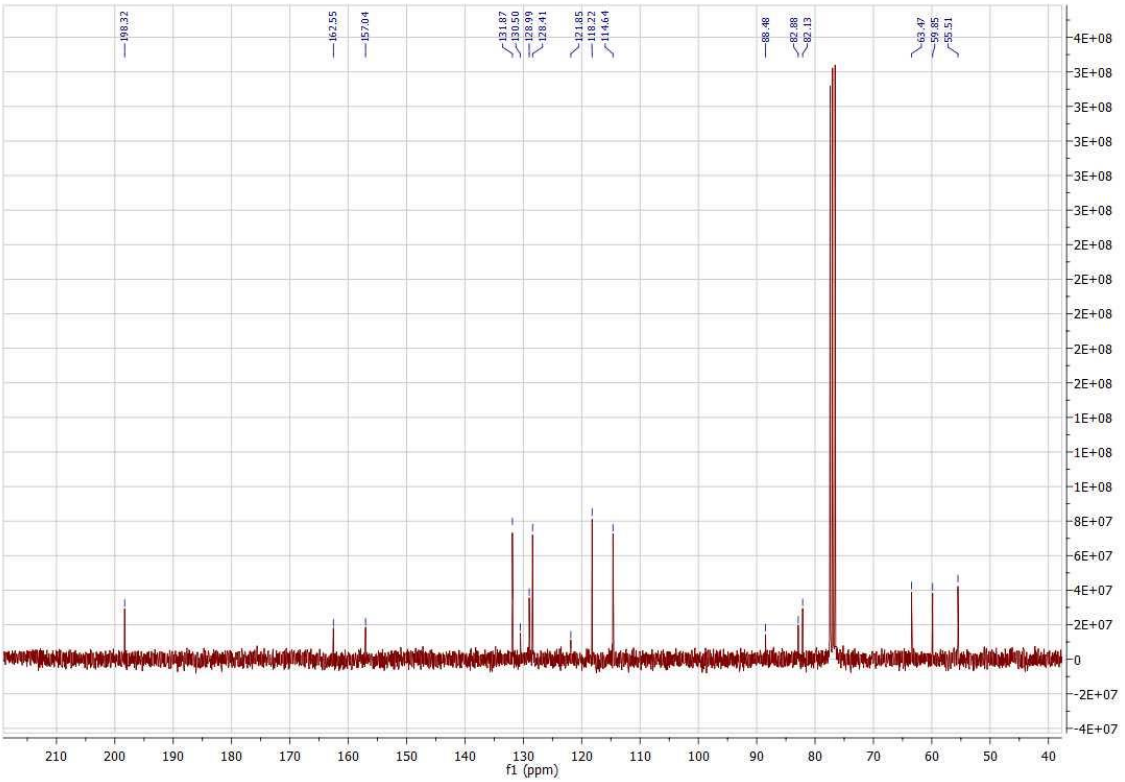

OH
OH
O
O
O
O
PMP
(–)-30d
f1 (ppm)

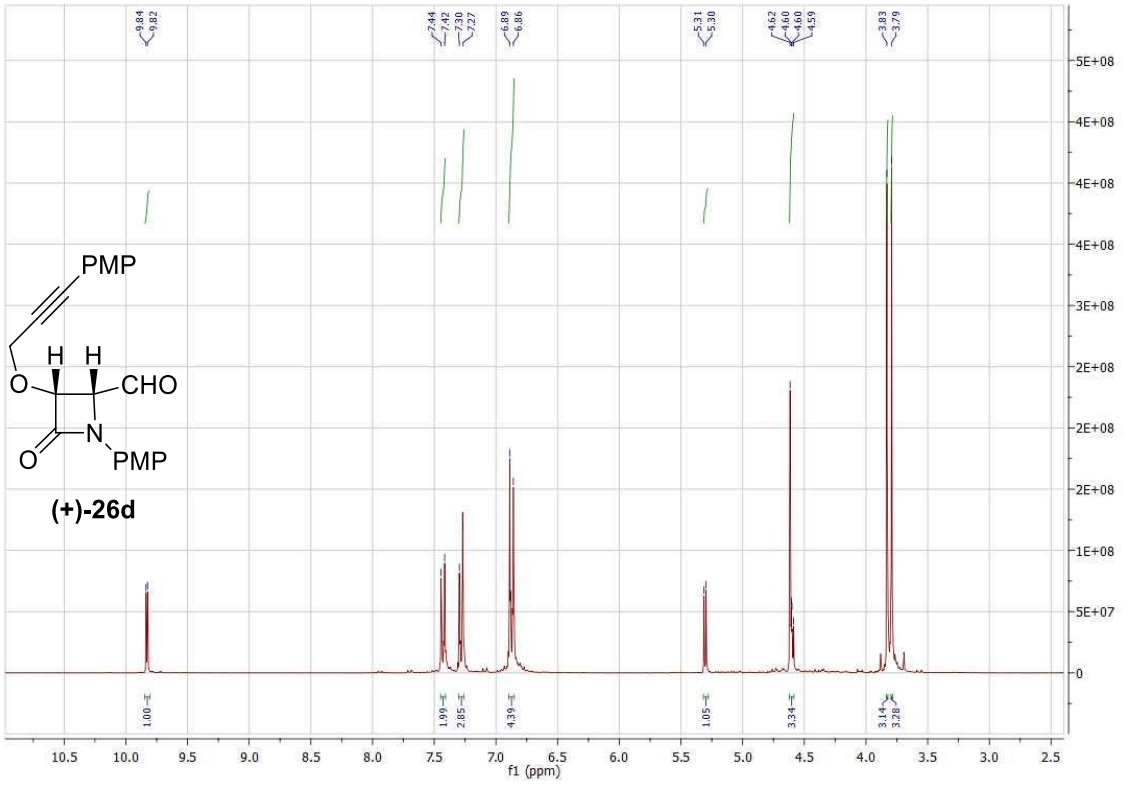

f1 (ppm)

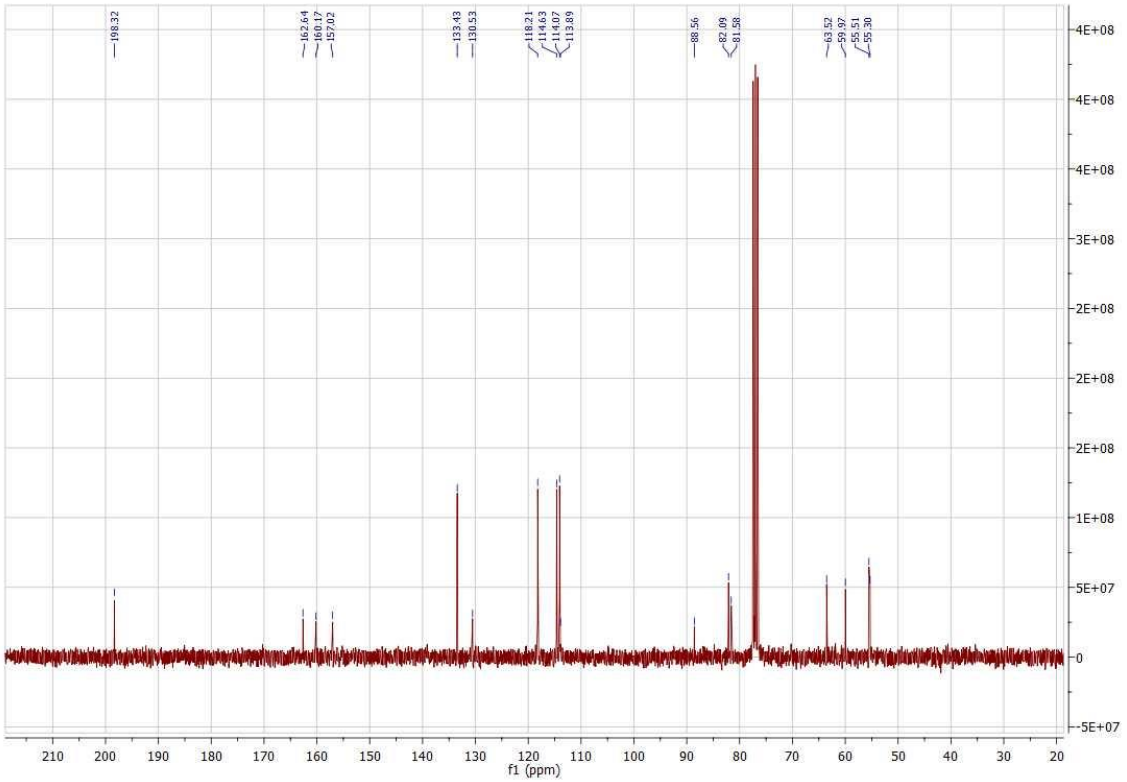

Me
H
H
O
CHO
N
O
PMP
(+)-26b
f1 (ppm)

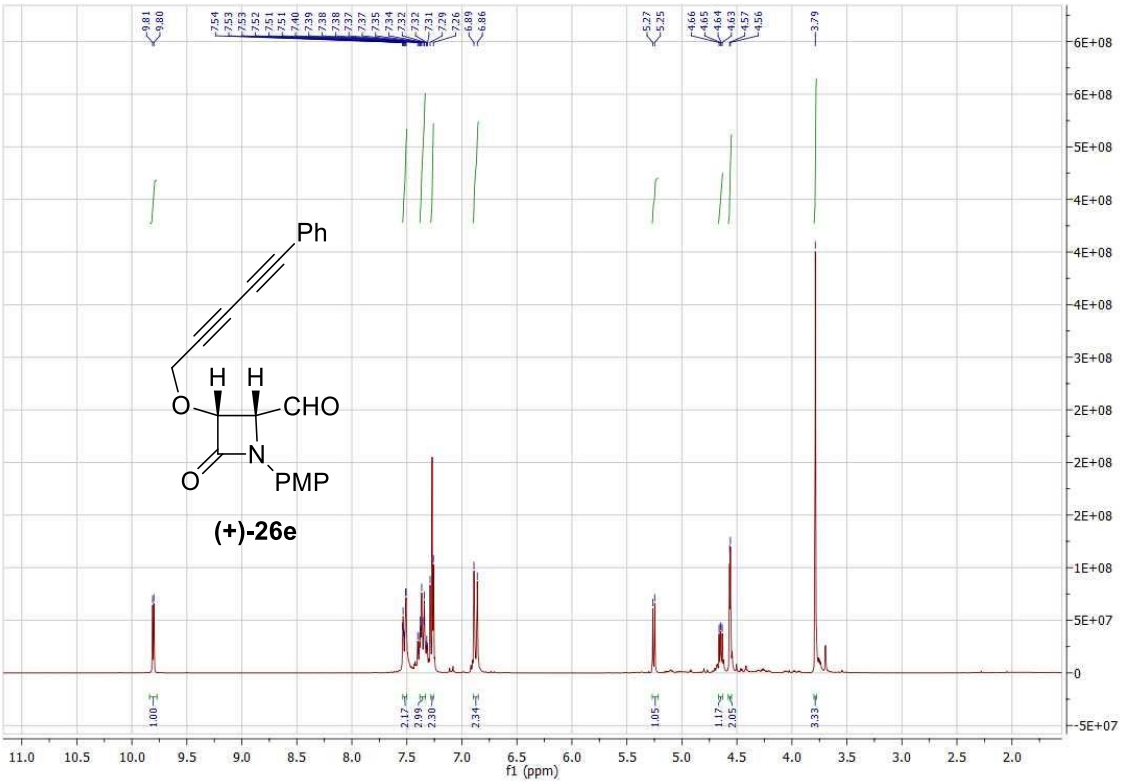

198.33
162.66
156.93
130.61
118.13
114.56
85.29
81.99
73.29
63.44
59.65
55.46
3.57
f1 (ppm)

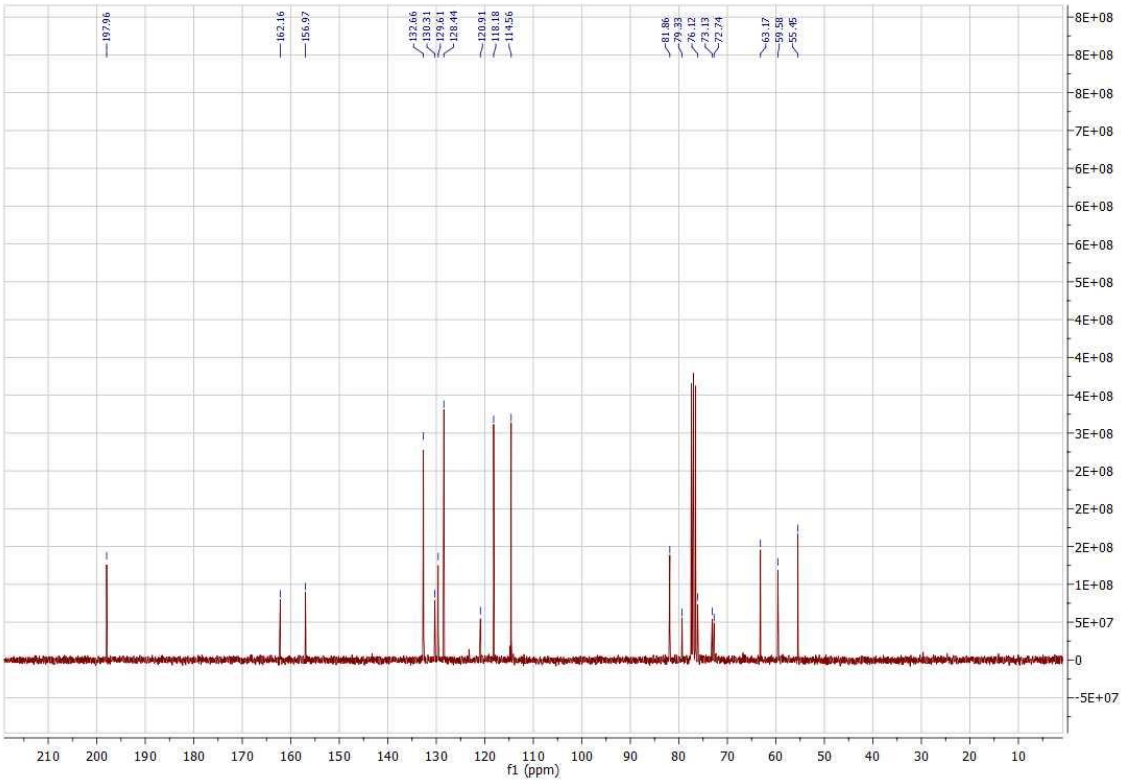

Ph
H
H
O
CHO
N
O
PMP
(+)-26c
f1 (ppm)

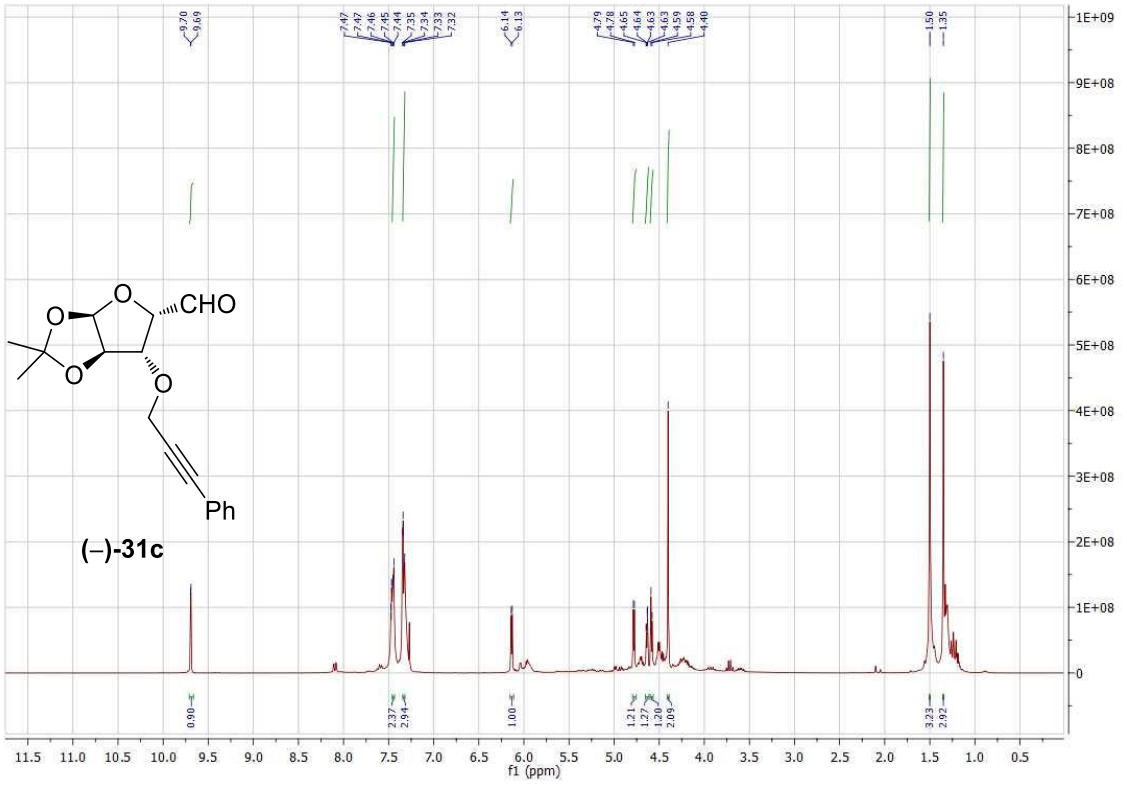

198.32
162.55
157.04
131.87
130.50
128.99
128.41
121.85
118.22
114.64
88.48
82.88
82.13
63.47
59.85
55.51
f1 (ppm)

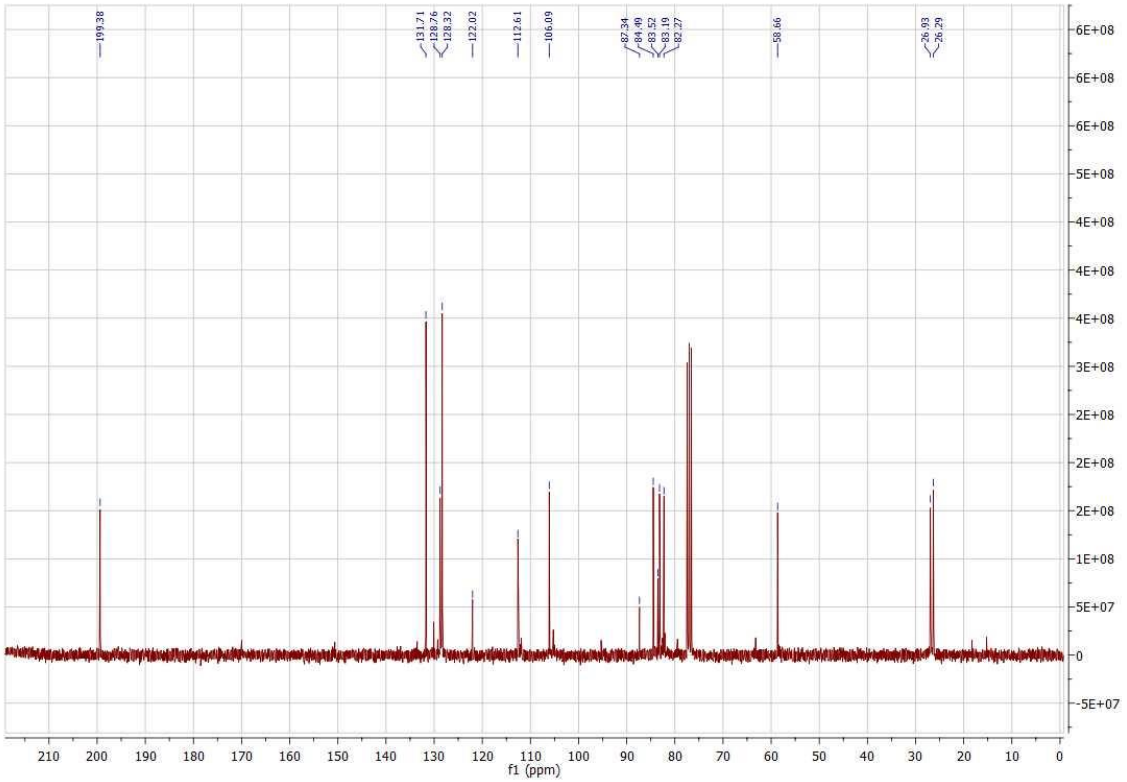

PMP
H H
O
CHO
N
O
PMP
(+)-26d
f1 (ppm)

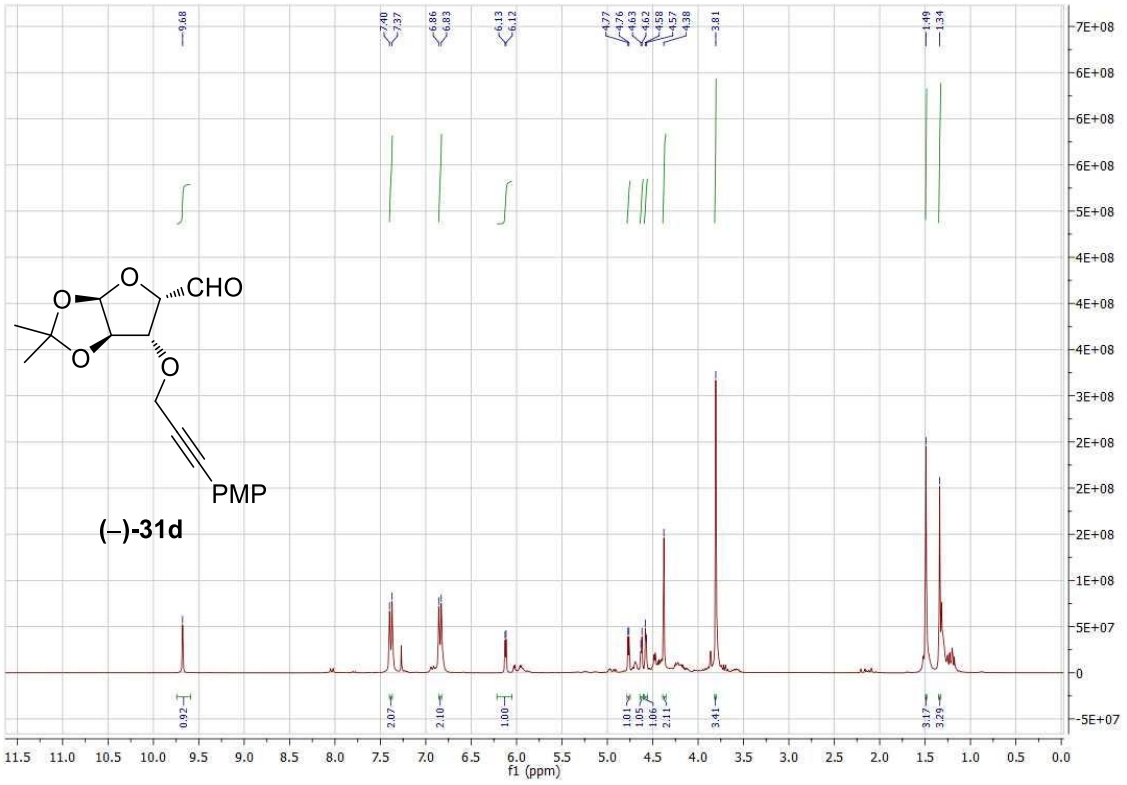

f1 (ppm)

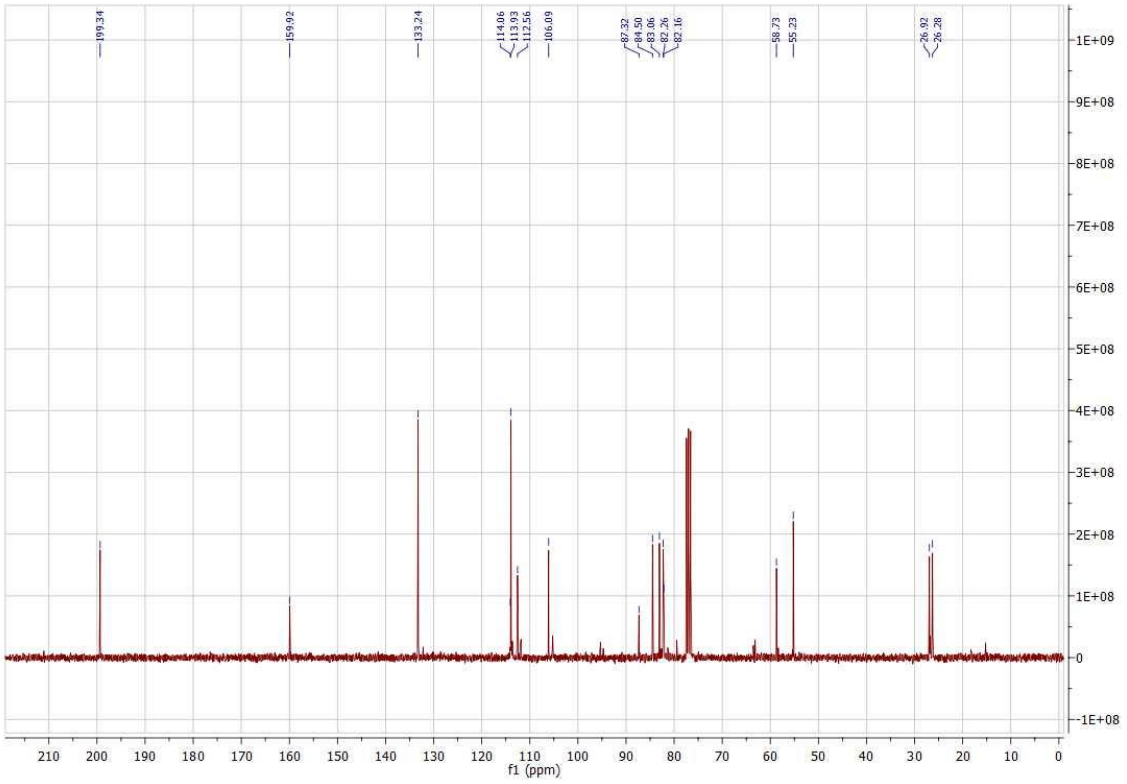

Ph
H
H
O
CHO
N
O
PMP
(+)-26e
f1 (ppm)

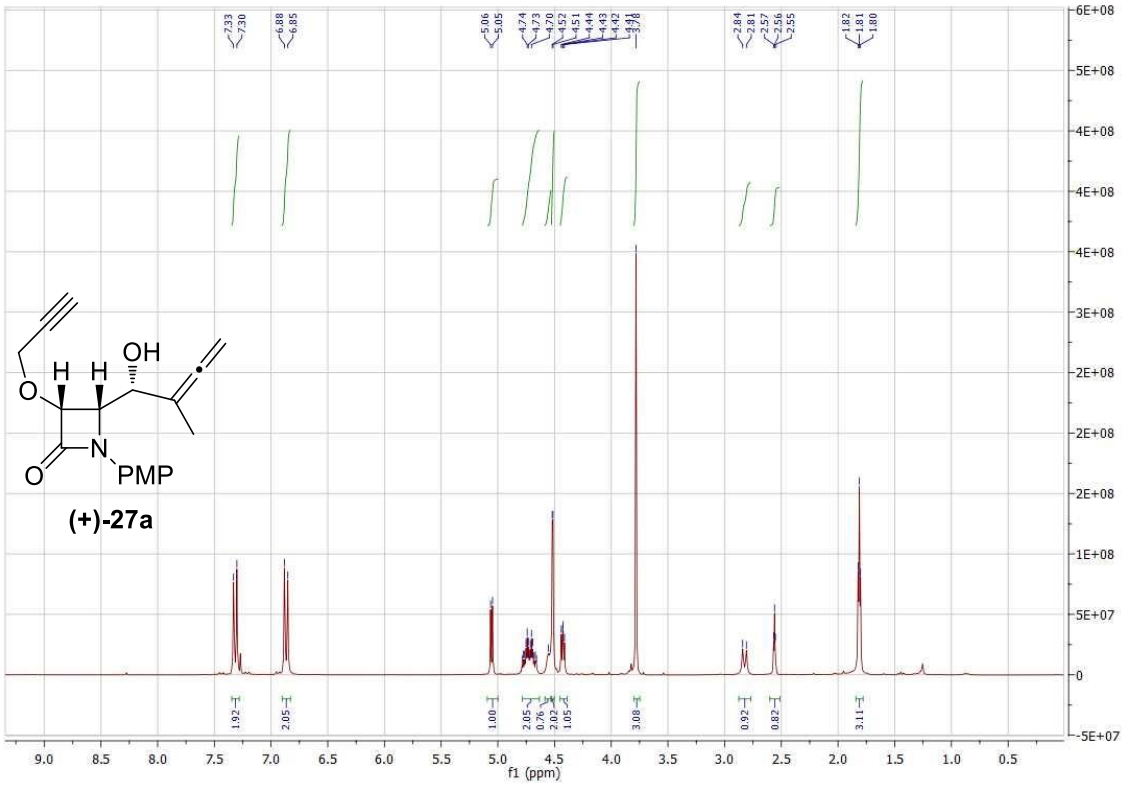

f1 (ppm)


CHO
O
O
O
O
Ph
(–)-31c
f1 (ppm)

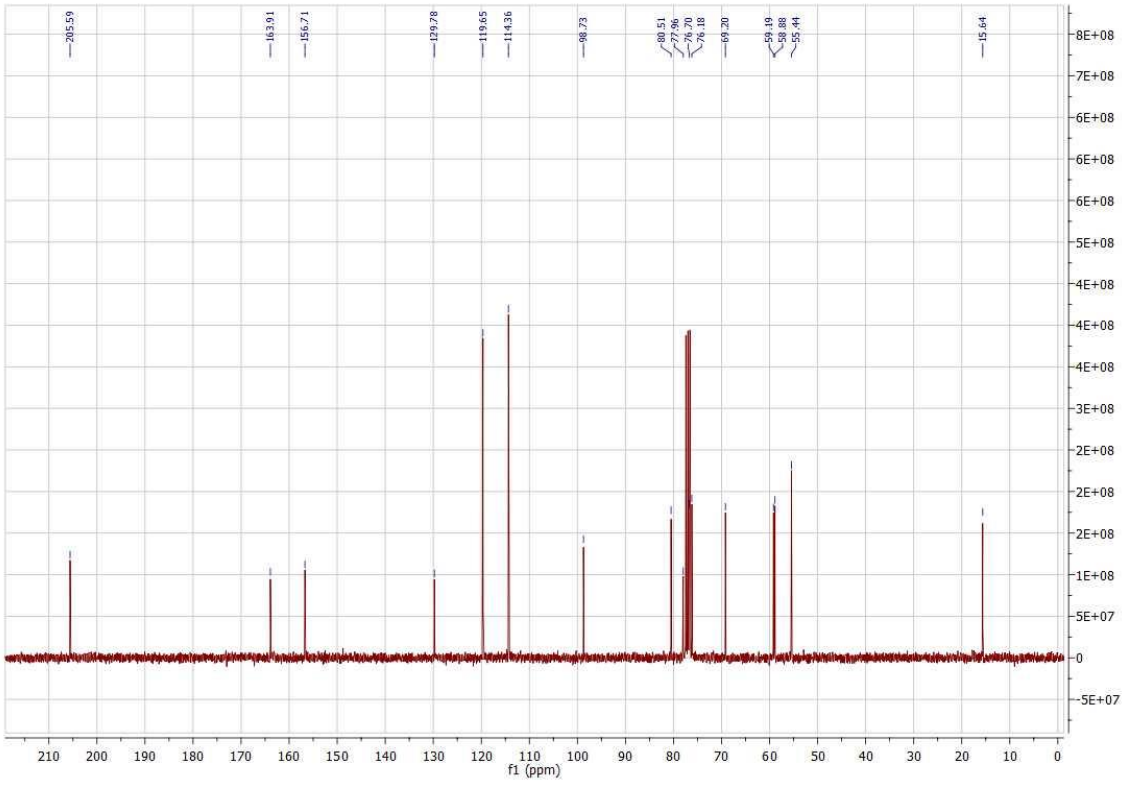

f1 (ppm)

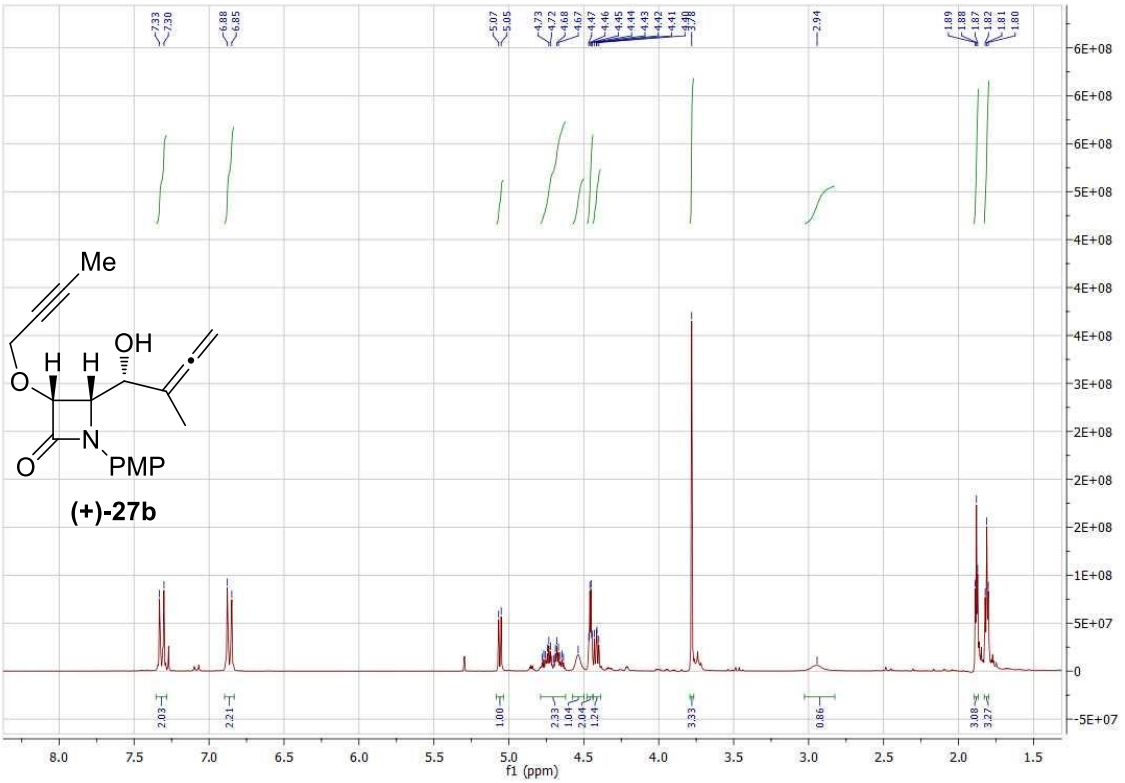

9.68
7.40
7.37
6.86
6.83
6.13
6.12
4.77
4.76
4.63
4.62
4.59
4.57
4.38
3.81
1.49
1.34
CHO
O
O
O
O
PMP
(–)-31d
0.92
2.07
2.10
1.00
1.01
1.05
1.06
2.11
3.41
3.17
3.29
f1 (ppm)

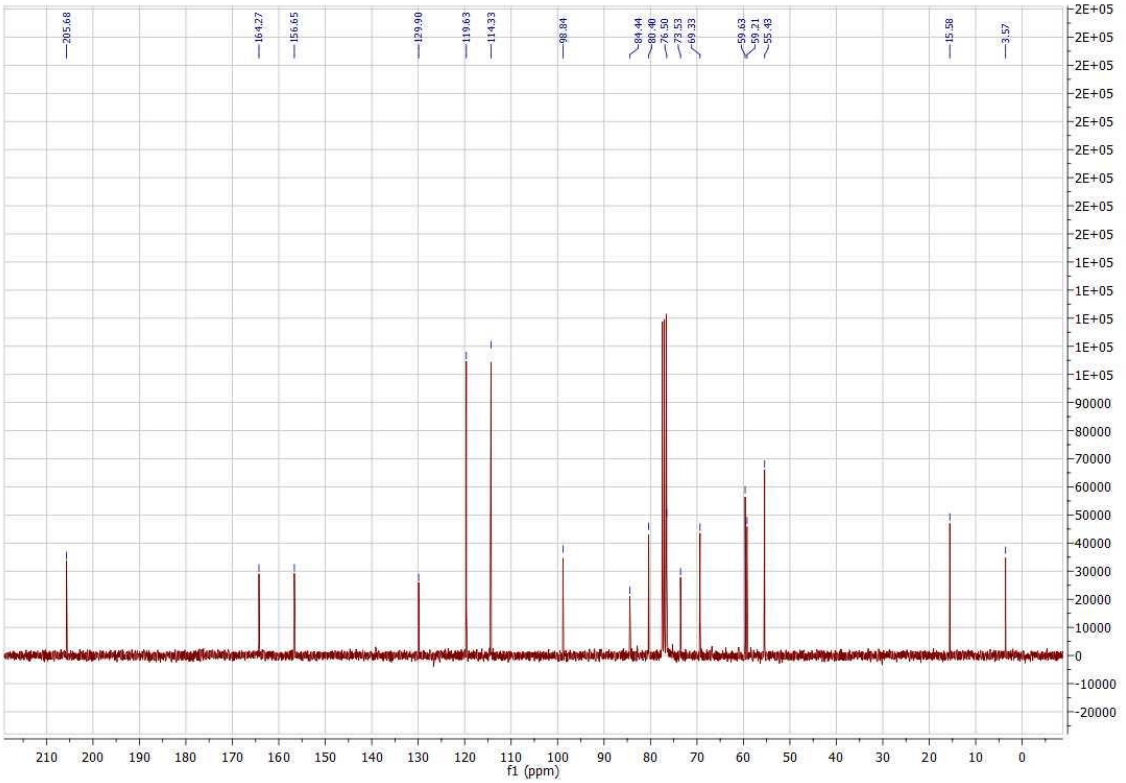

199.34
159.92
133.24
114.06
113.93
112.56
106.09
87.32
84.50
83.06
82.26
82.16
58.73
55.23
26.92
26.28
f1 (ppm)

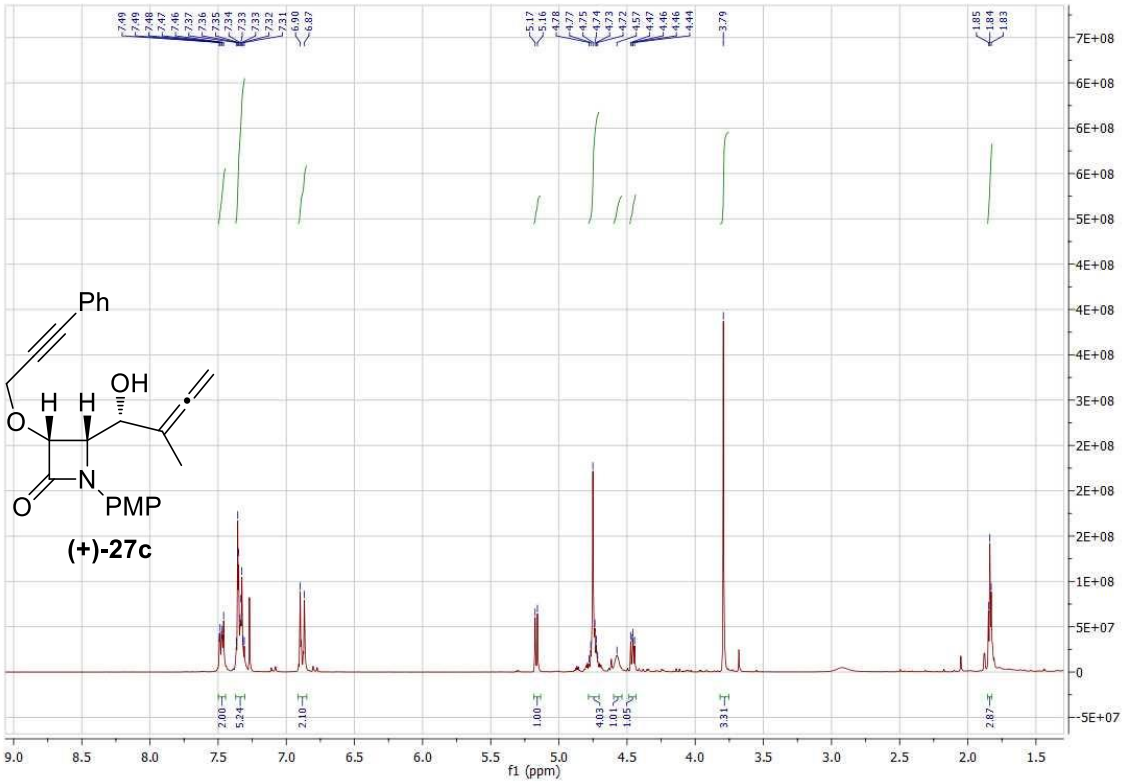


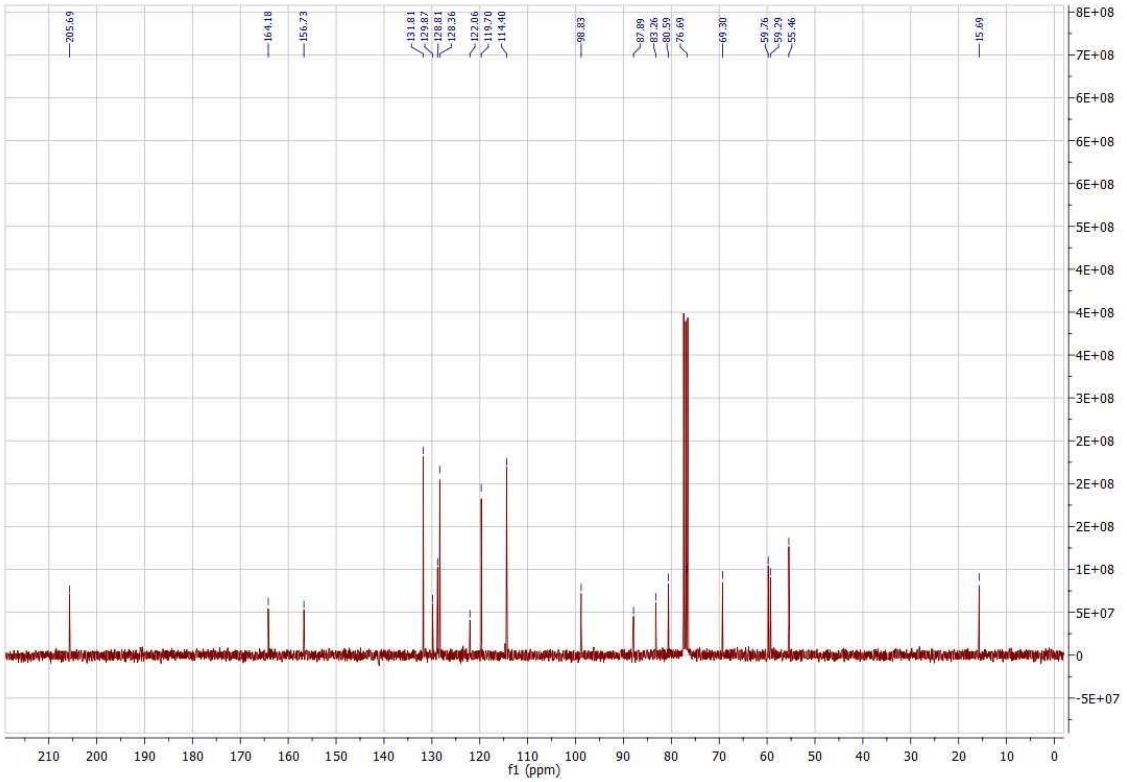
(+)-27a

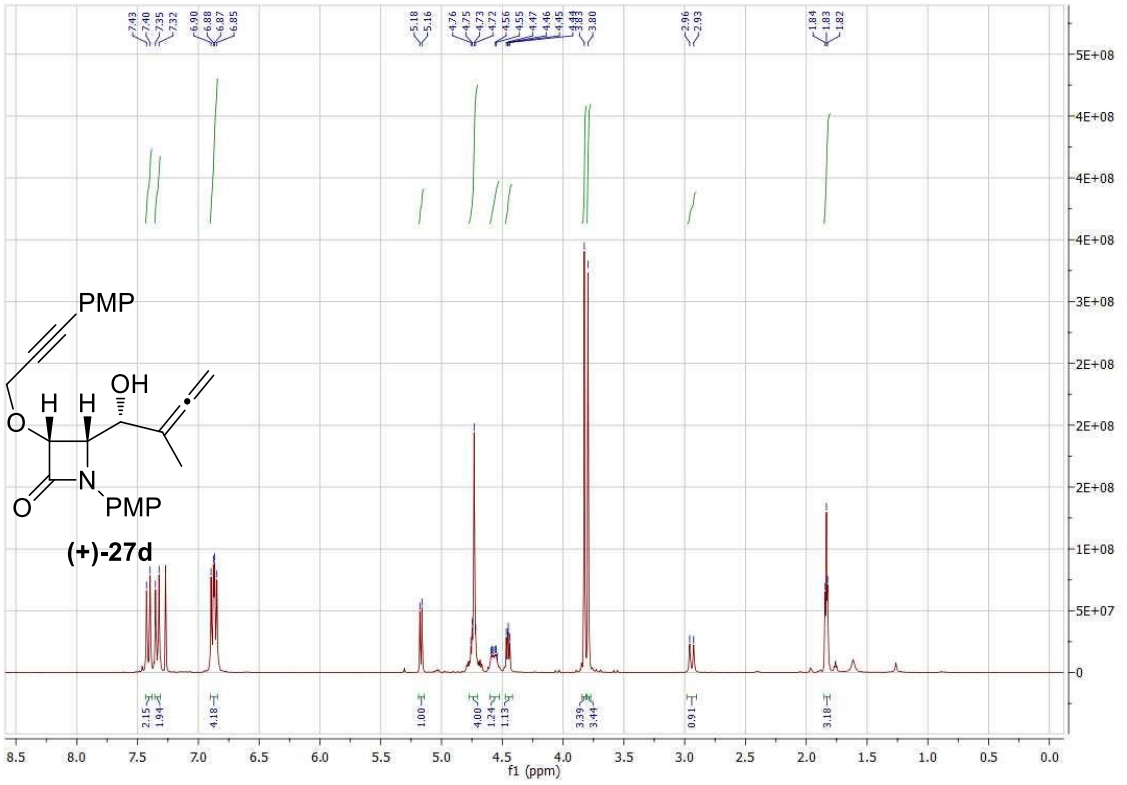


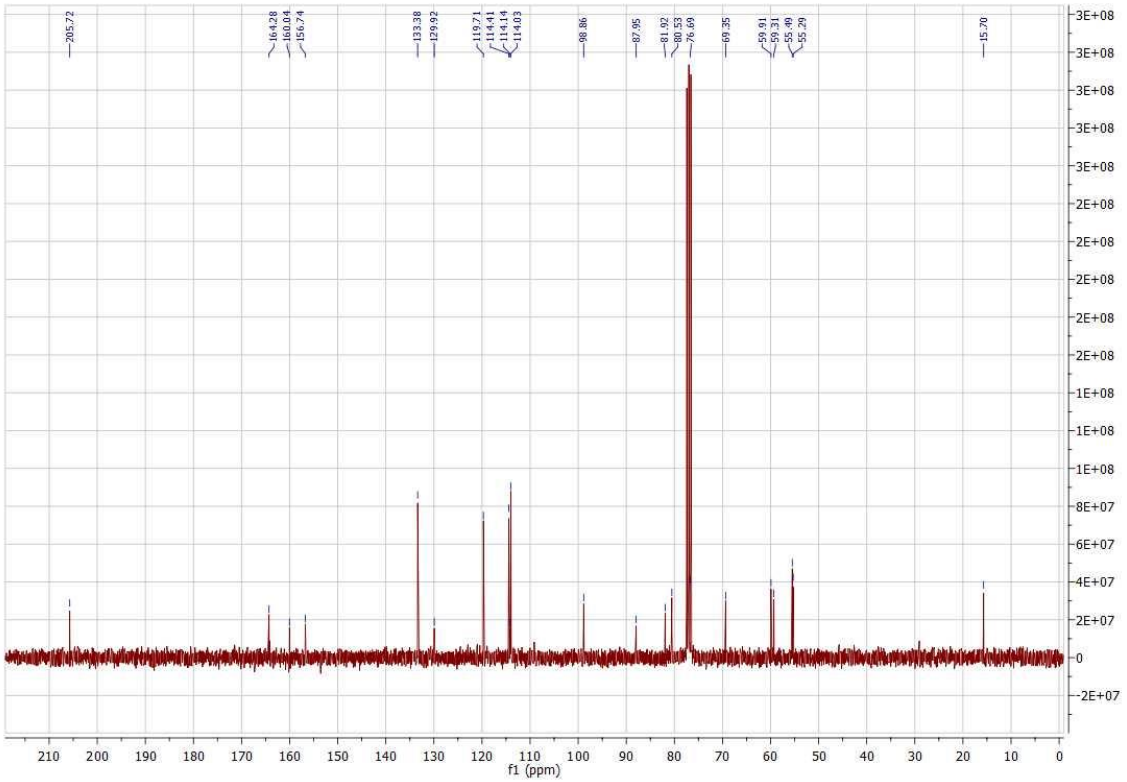

Me
OH
H
H
O
N
O
PMP
(+)-27b
f1 (ppm)

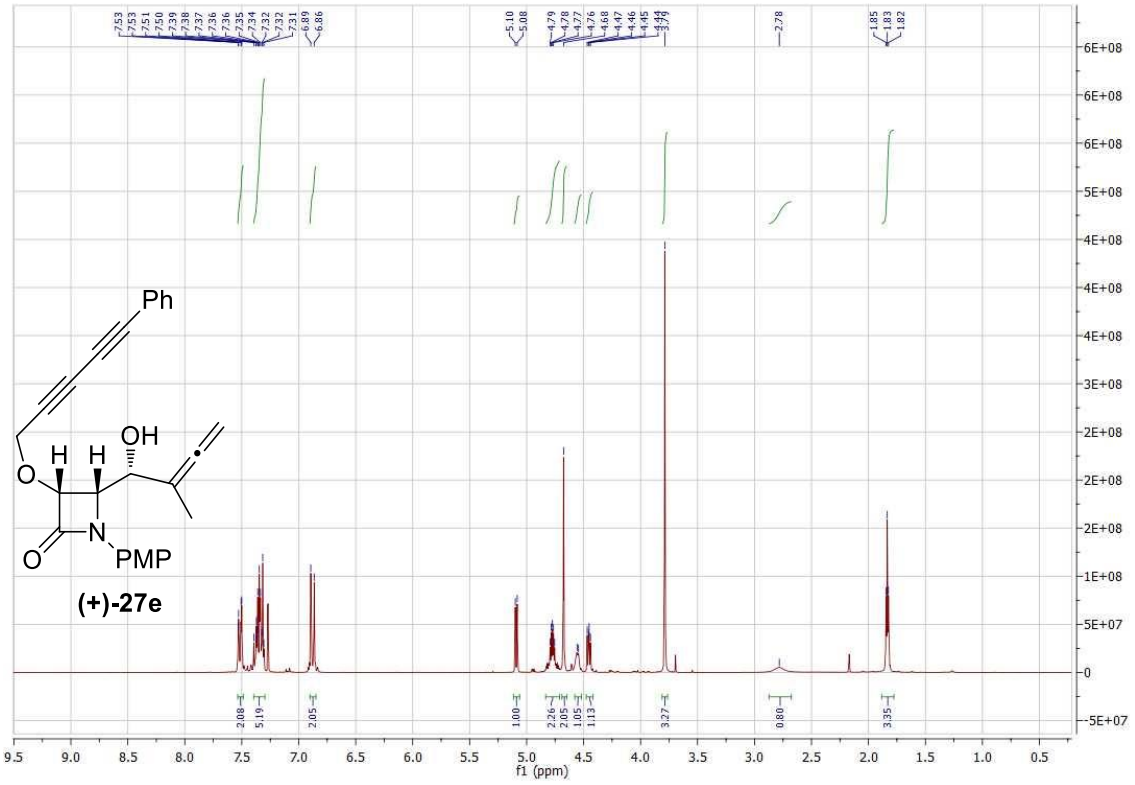

f1 (ppm)

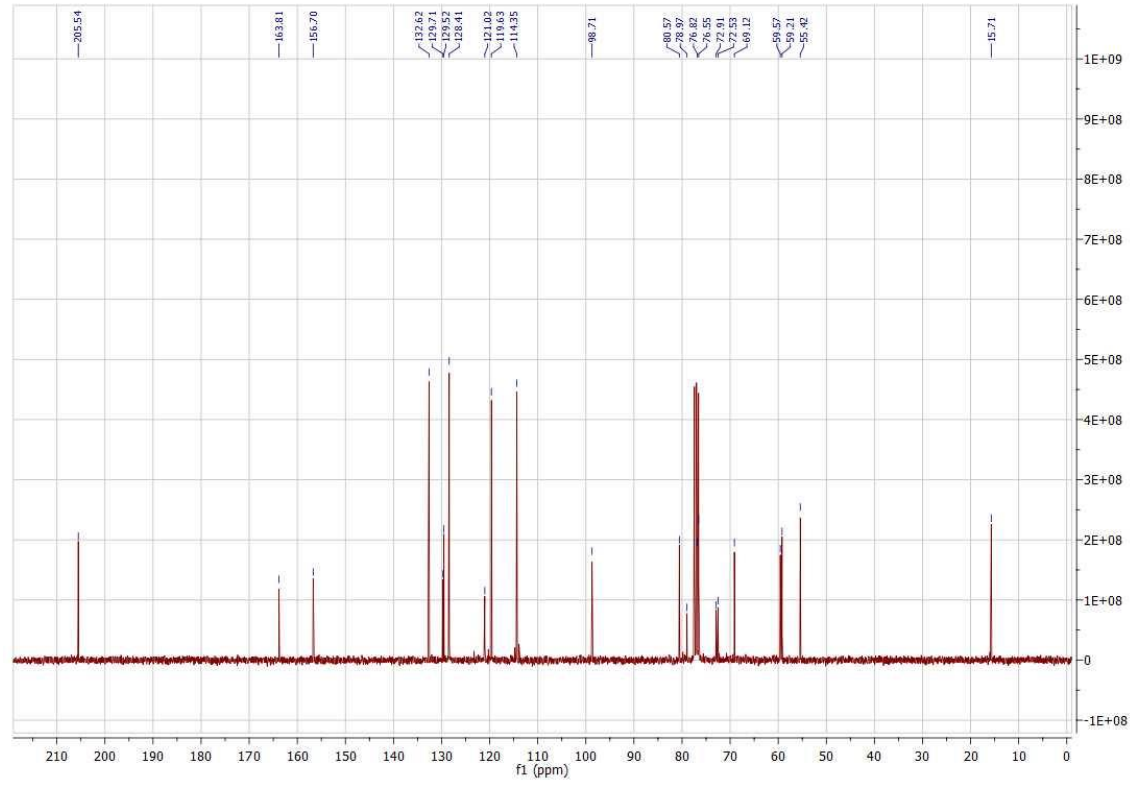

Ph
OH
H
H
O
N
O
PMP
(+)-27c
f1 (ppm)

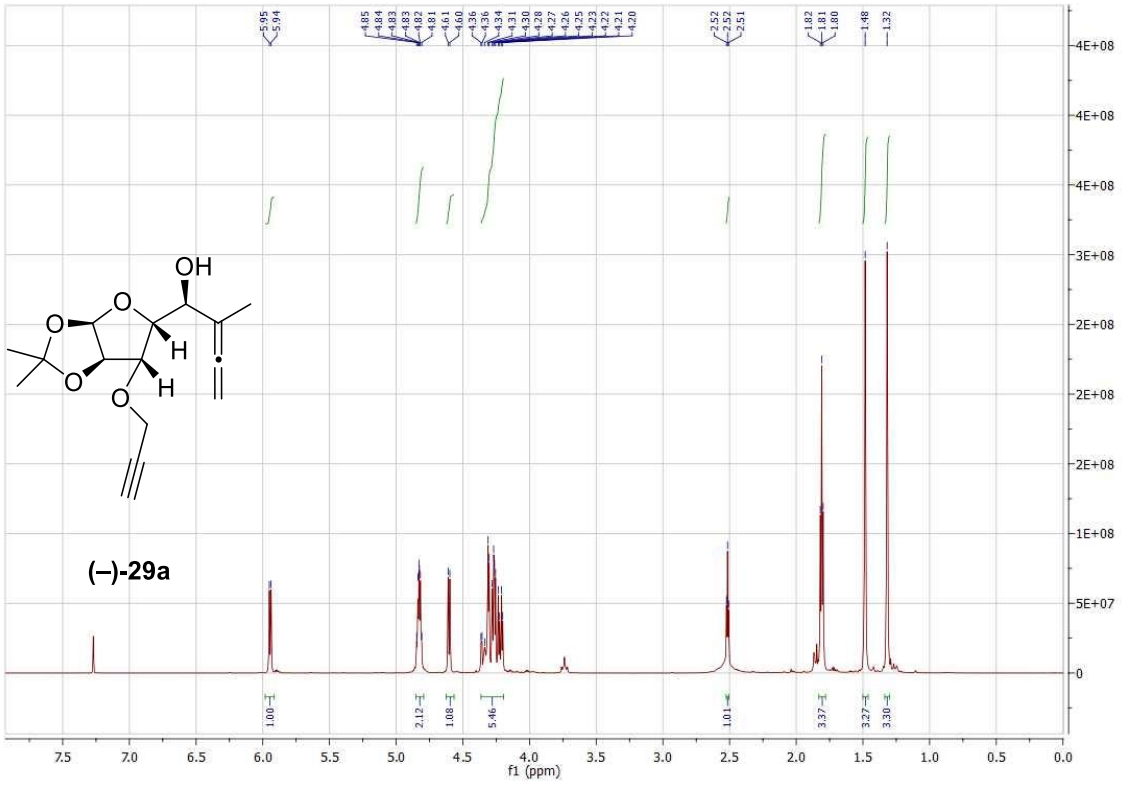

f1 (ppm)

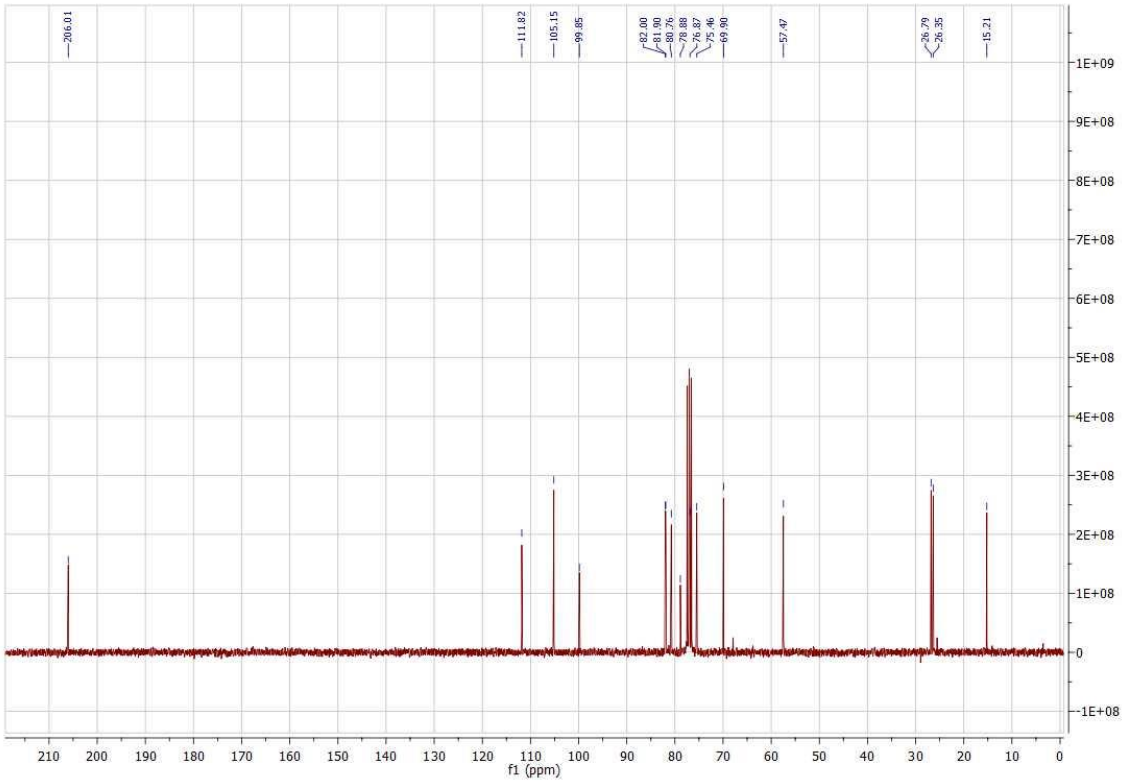

PMP
OH
H
H
O
N
O
PMP
(+)-27d
f1 (ppm)

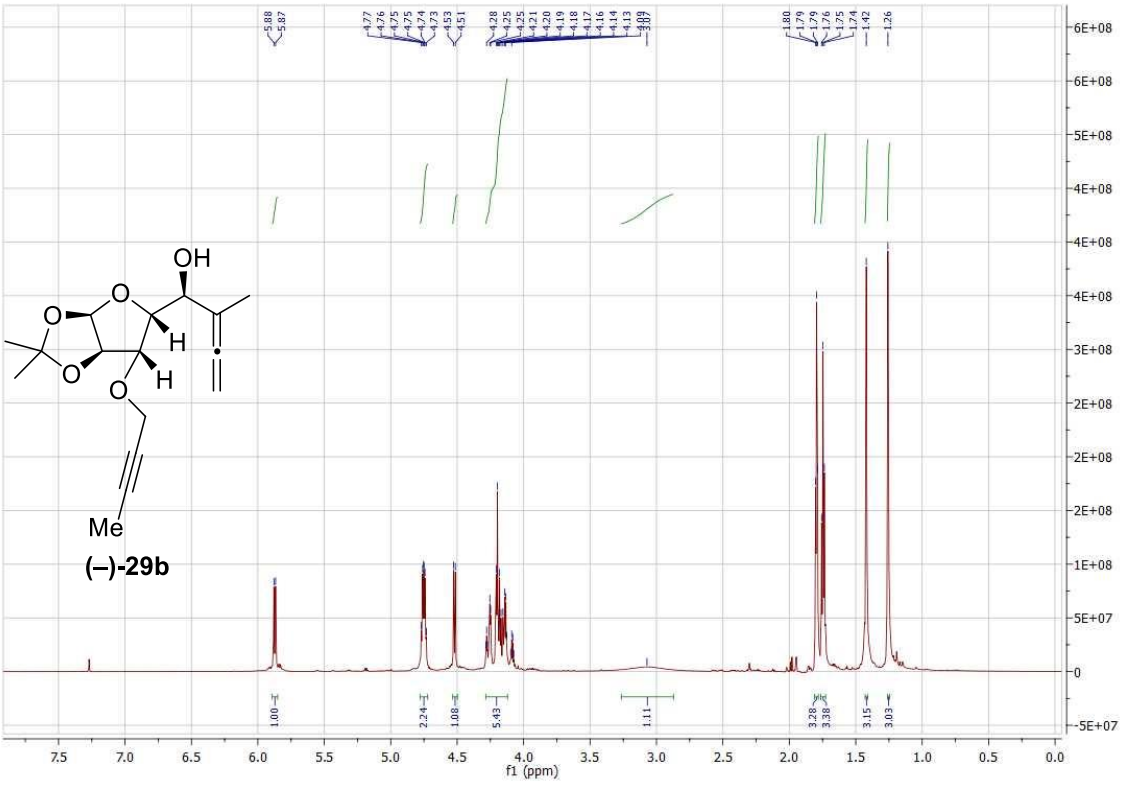

f1 (ppm)

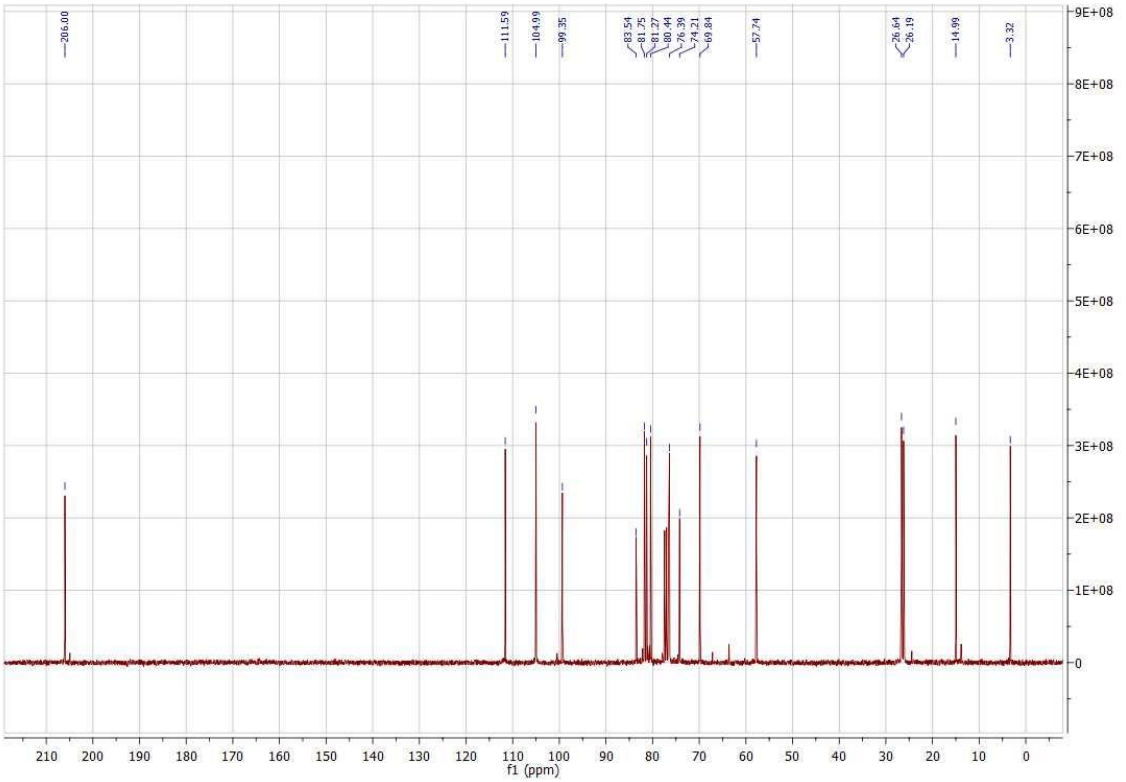

Ph
OH
H
H
O
N
O
PMP
(+)-27e
f1 (ppm)

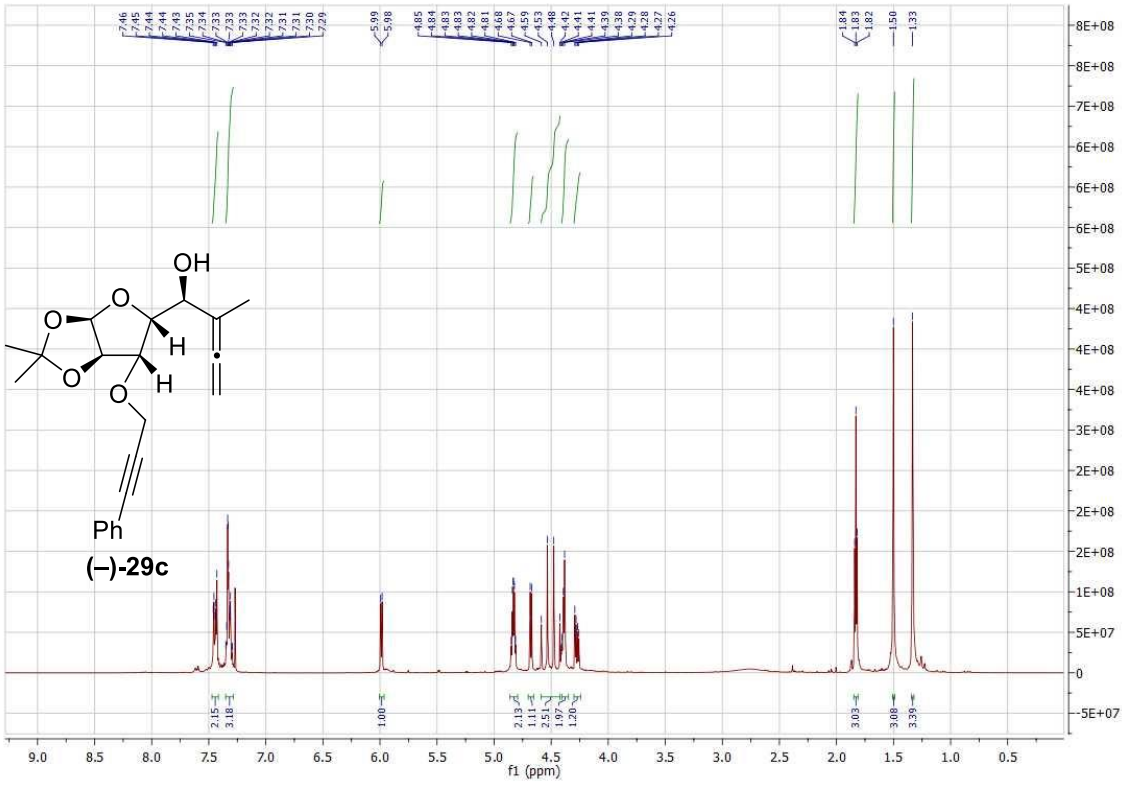

f1 (ppm)

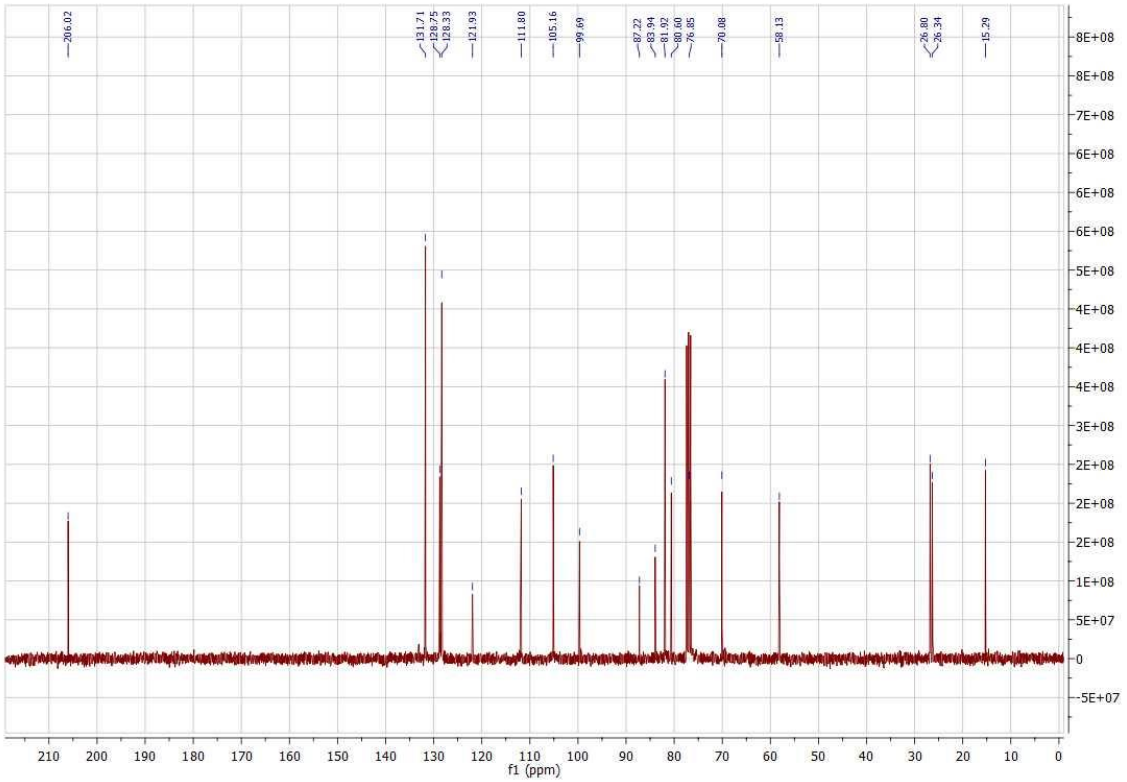

OH
O
O
O
O
H
H
(–)-29a
f1 (ppm)

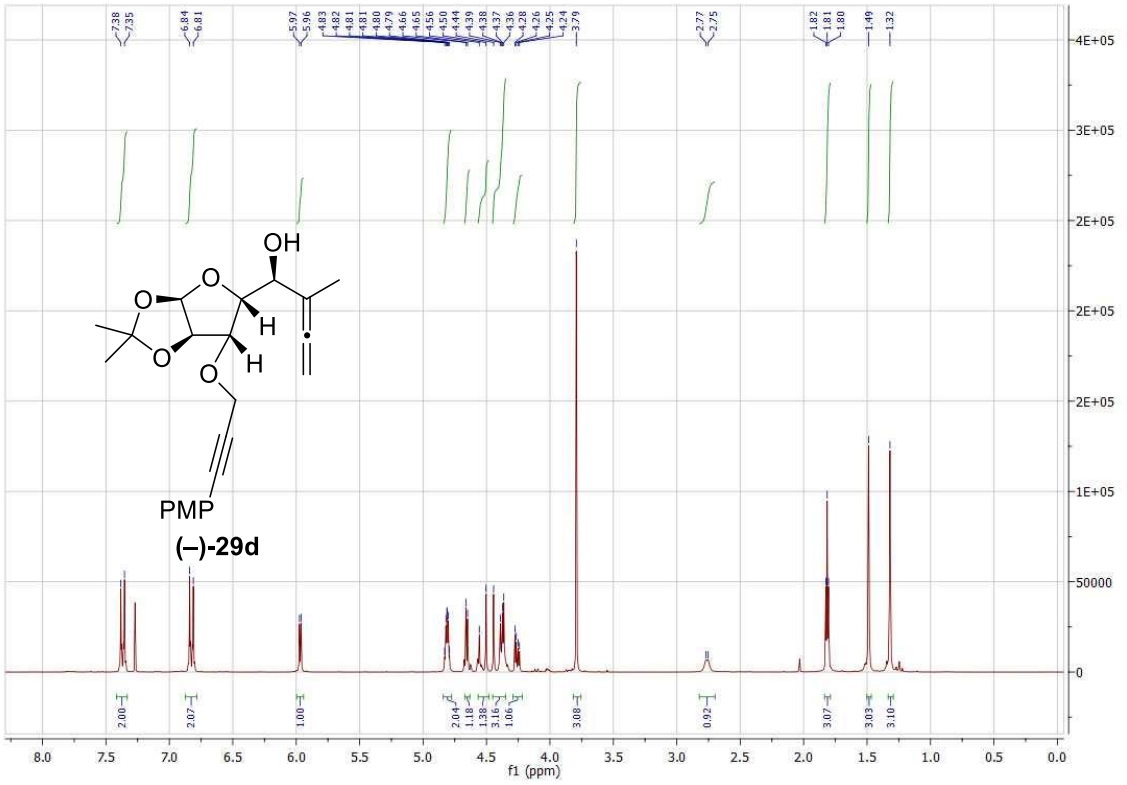

f1 (ppm)

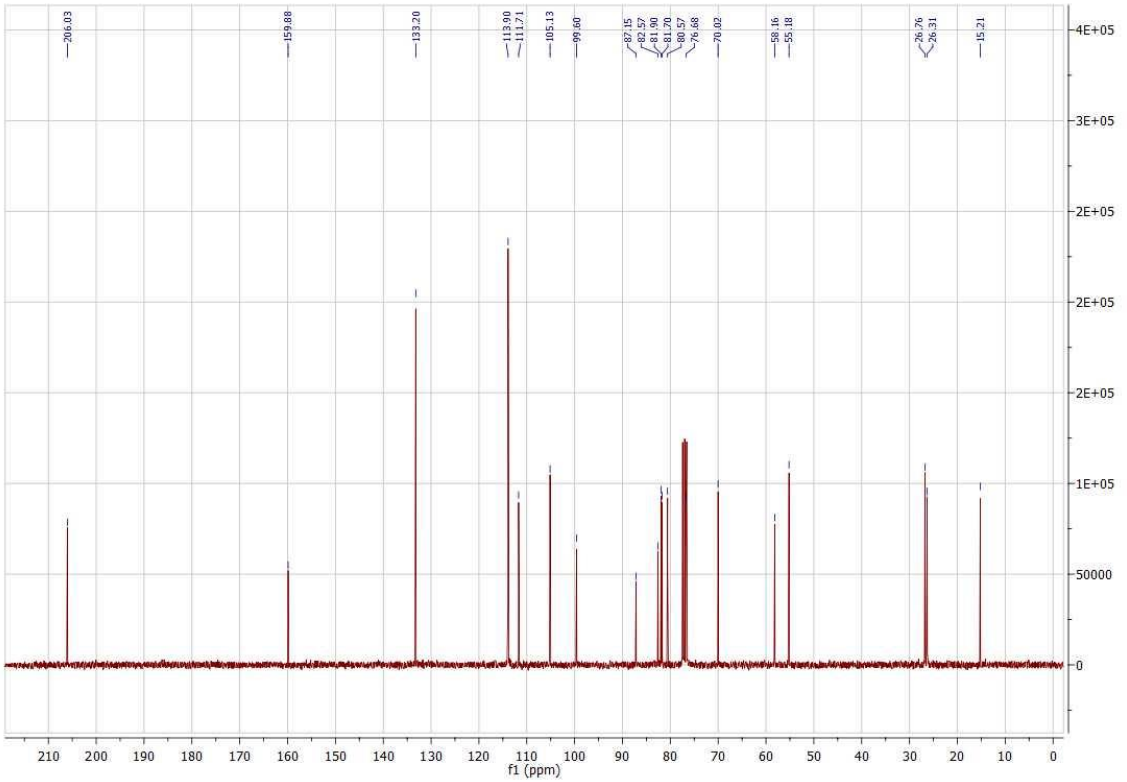

OH
O
O
O
O
H
H
Me
(–)-29b
f1 (ppm)

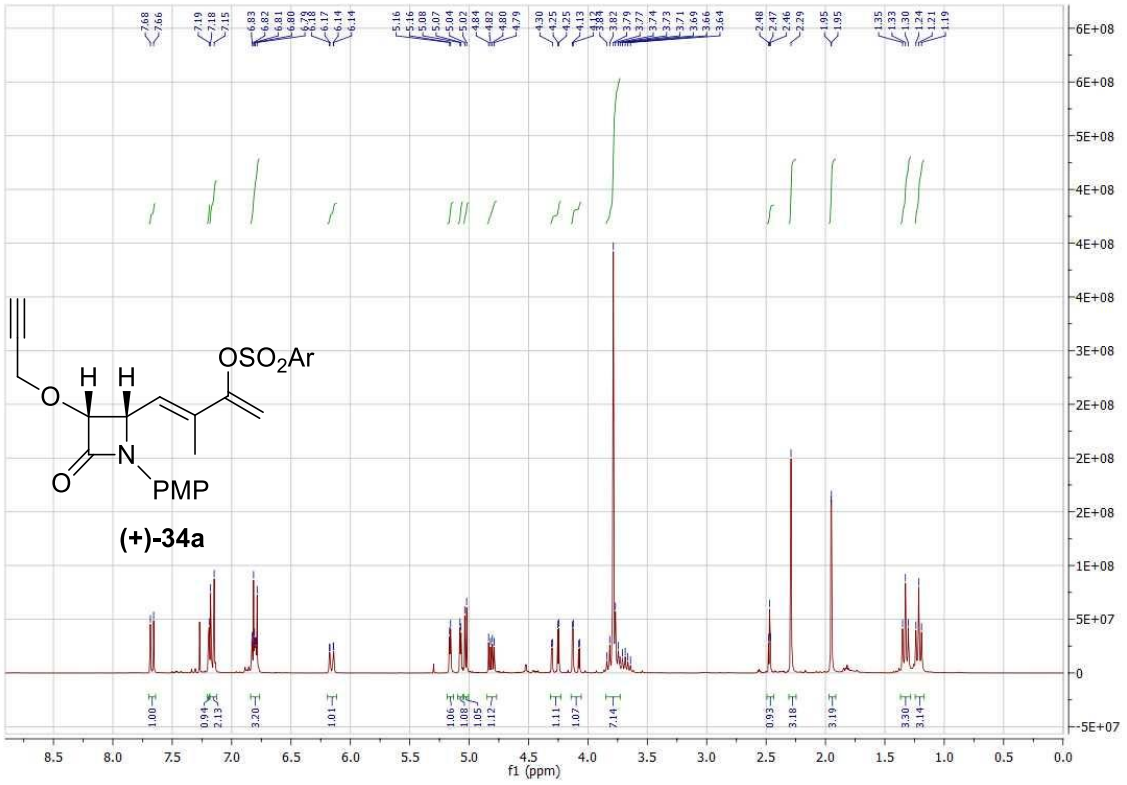

206.00
111.59
104.99
99.35
83.54
81.75
81.27
80.44
76.39
74.21
69.84
57.74
26.64
26.19
14.99
3.32
f1 (ppm)

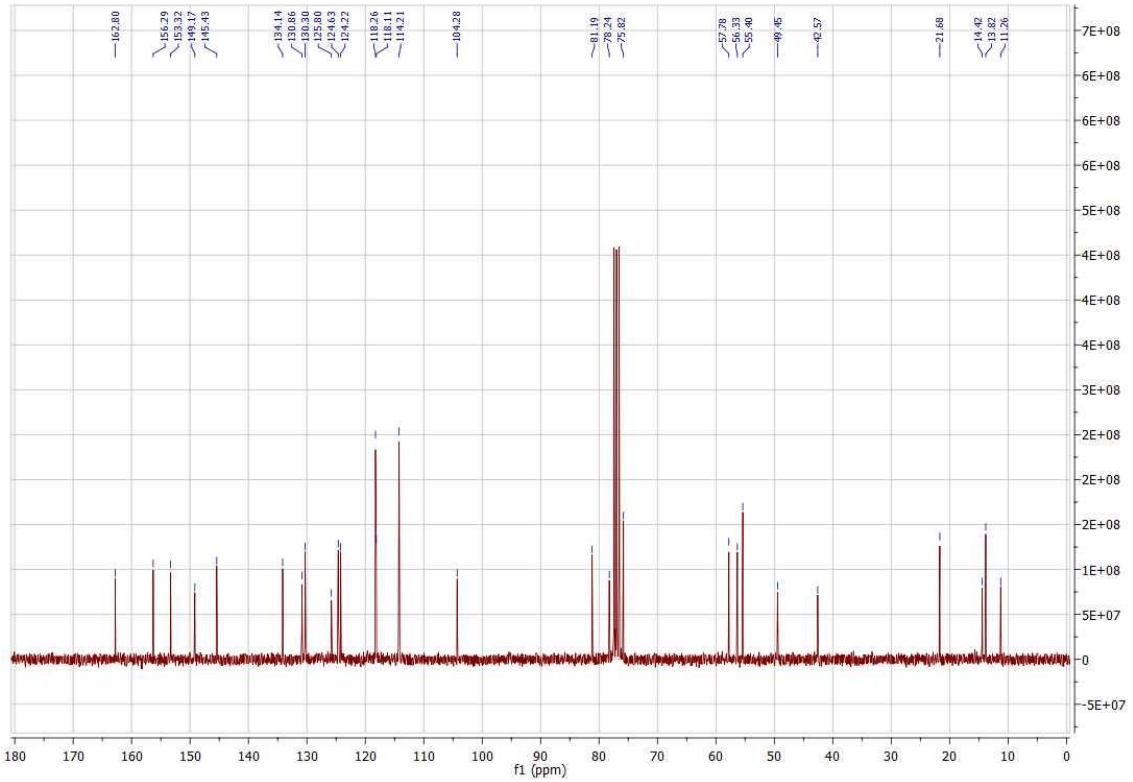

OH
O
O
O
O
H
H
Ph
(–)-29c
f1 (ppm)

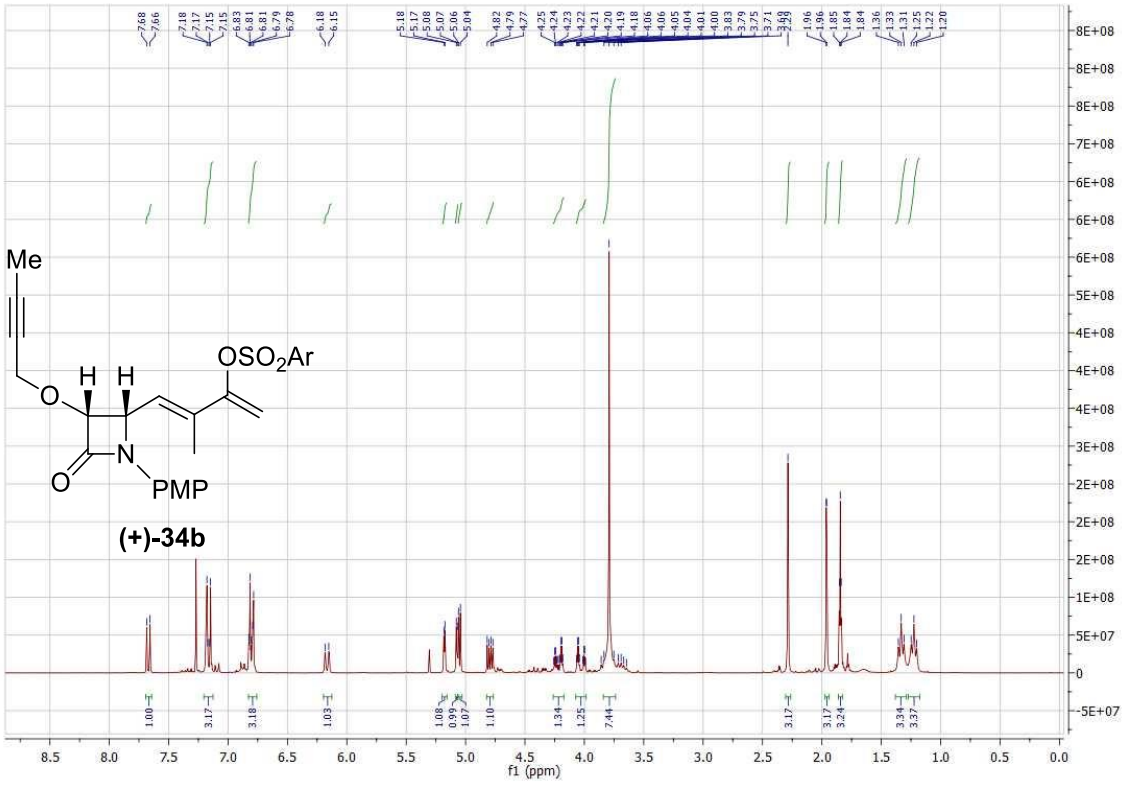

f1 (ppm)

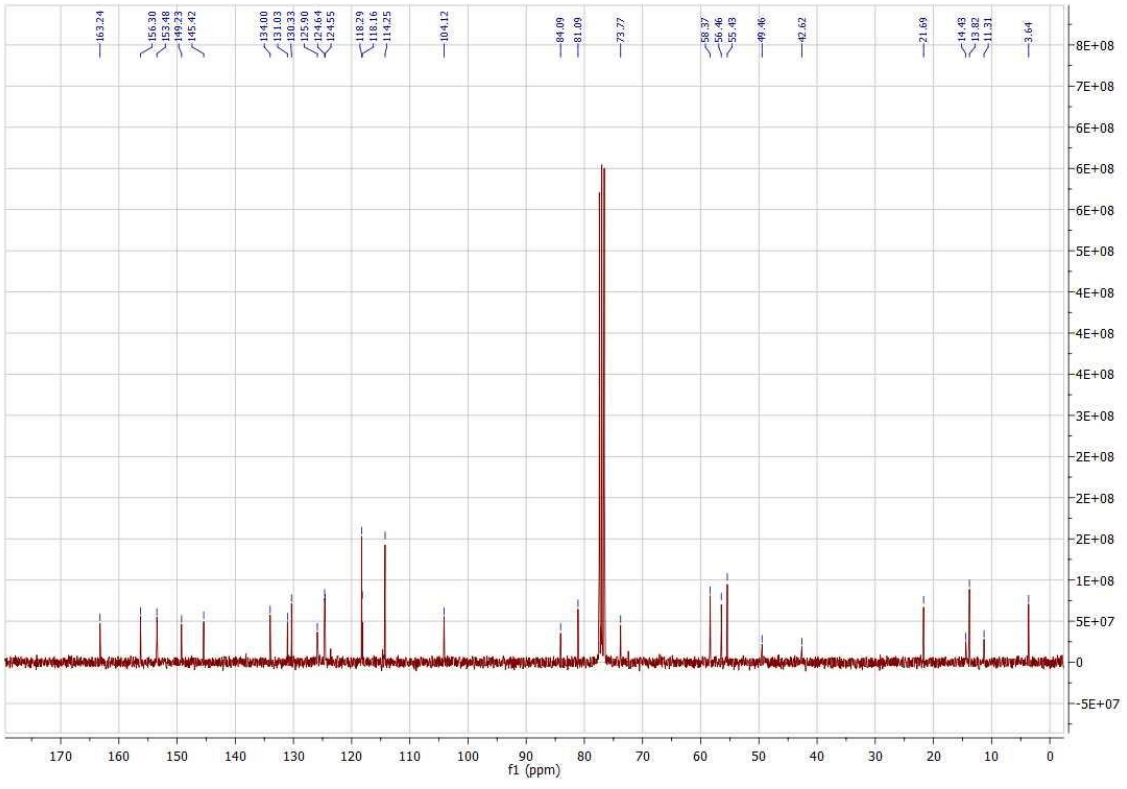

OH
O
O
O
H
H
O
PMP
(–)-29d
f1 (ppm)

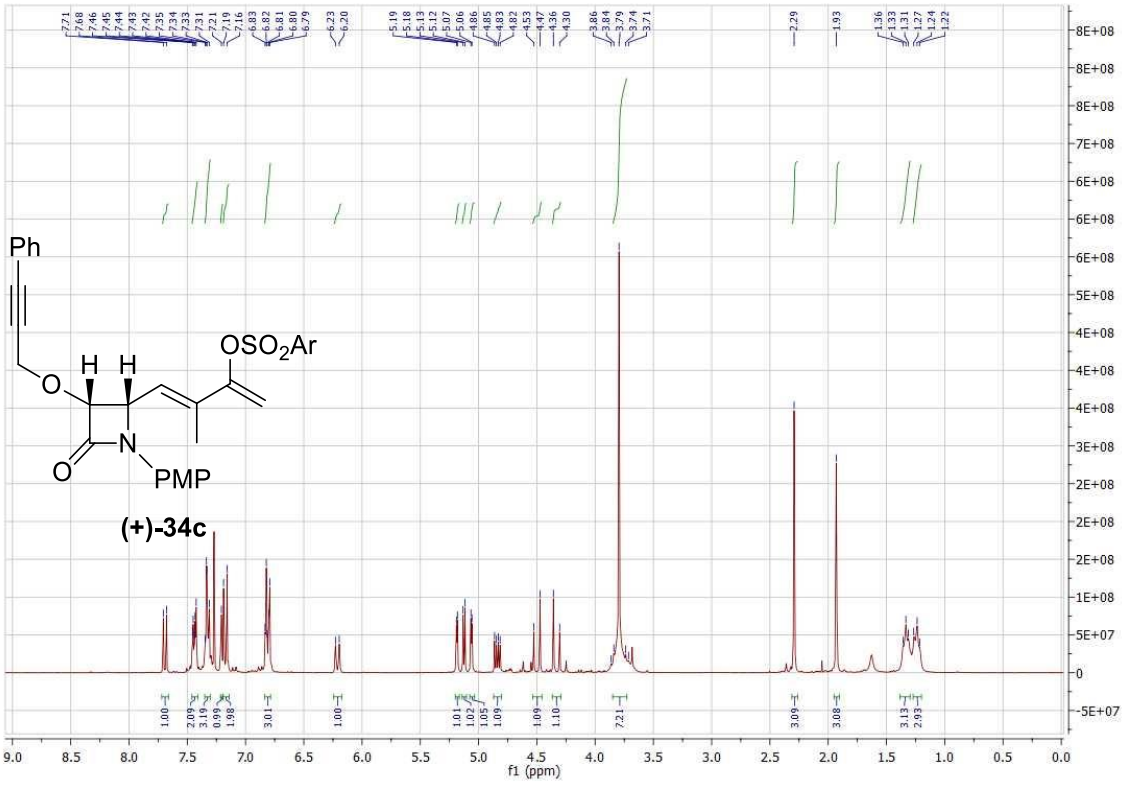

f1 (ppm)

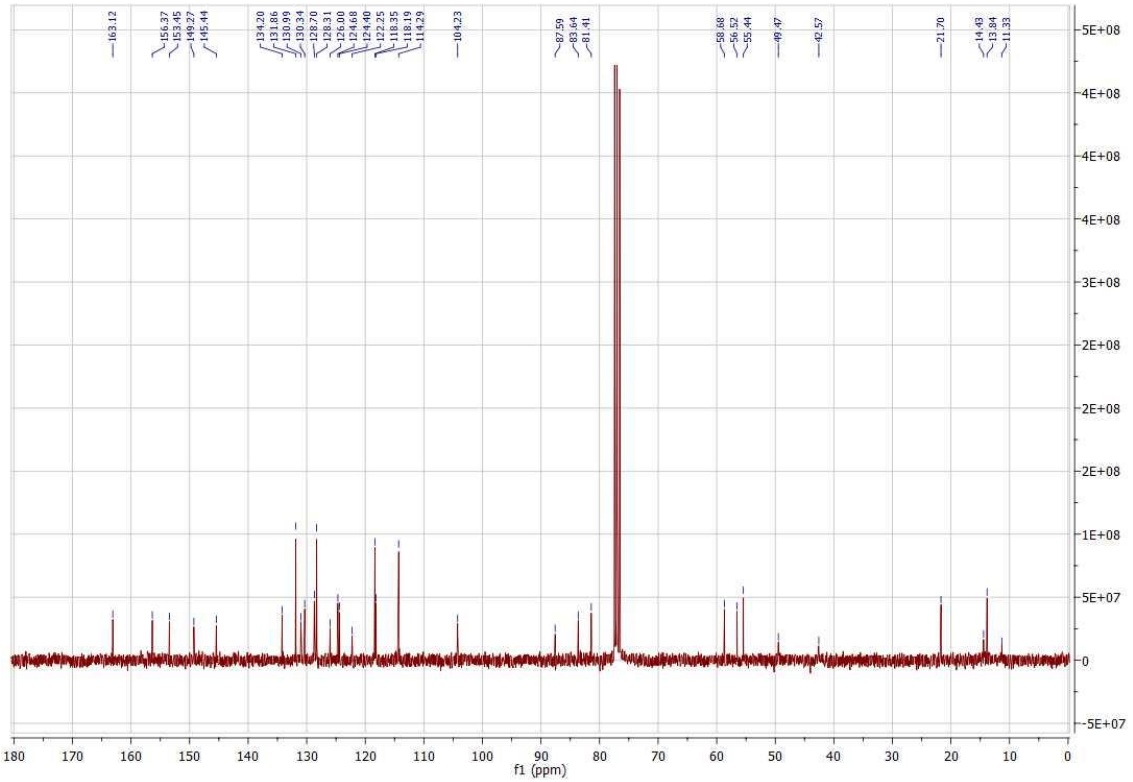

OSO2Ar
H
H
O
N
O
PMP
(+)-34a
f1 (ppm)

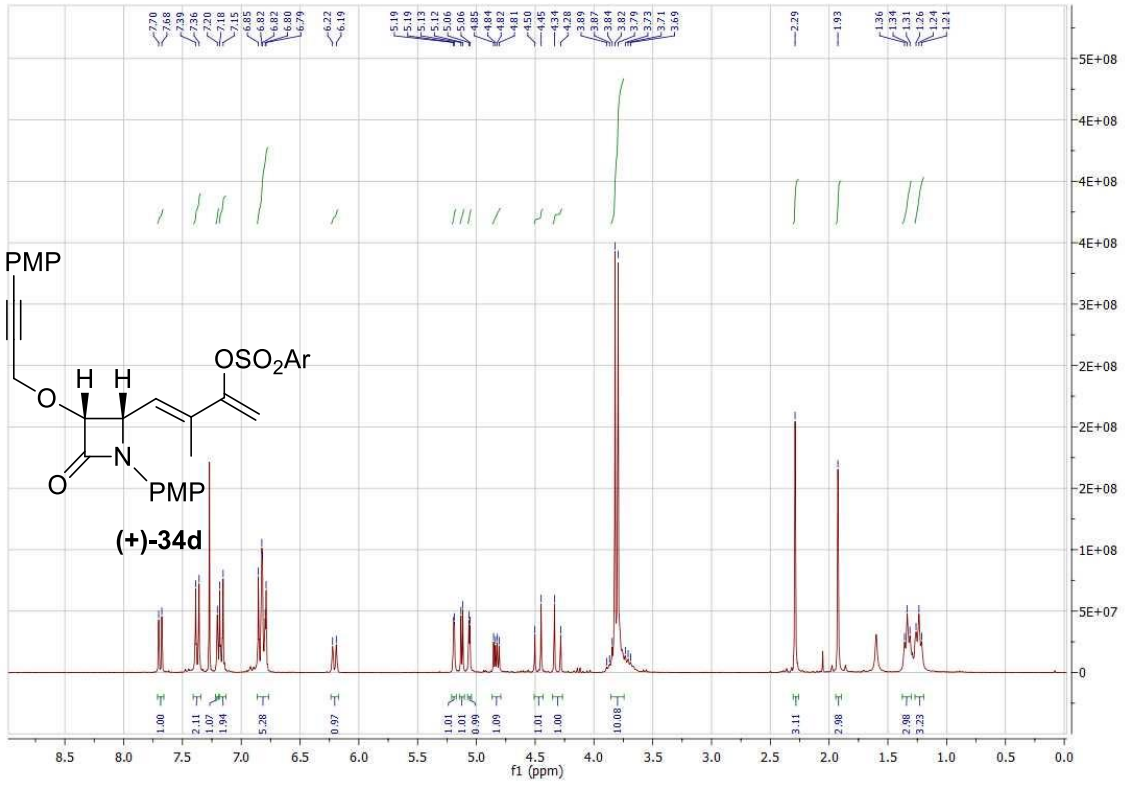

f1 (ppm)

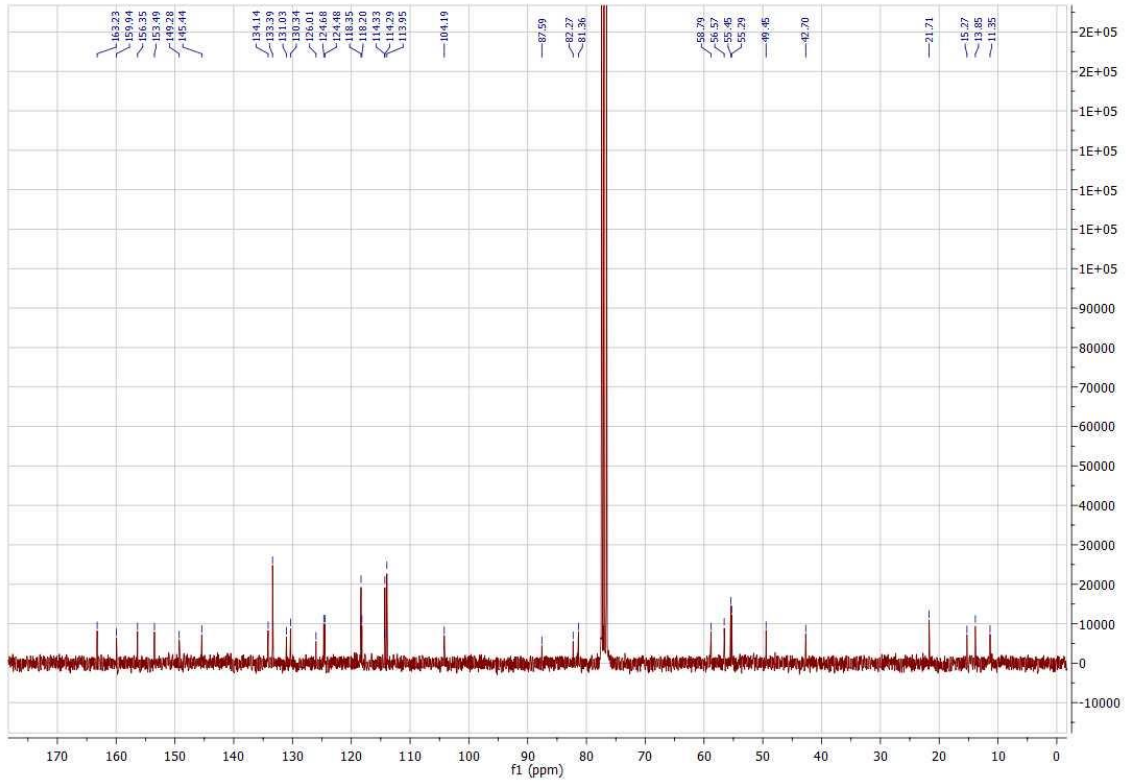

Me
H
H
O
OSO2Ar
N
O
PMP
(+)-34b
f1 (ppm)

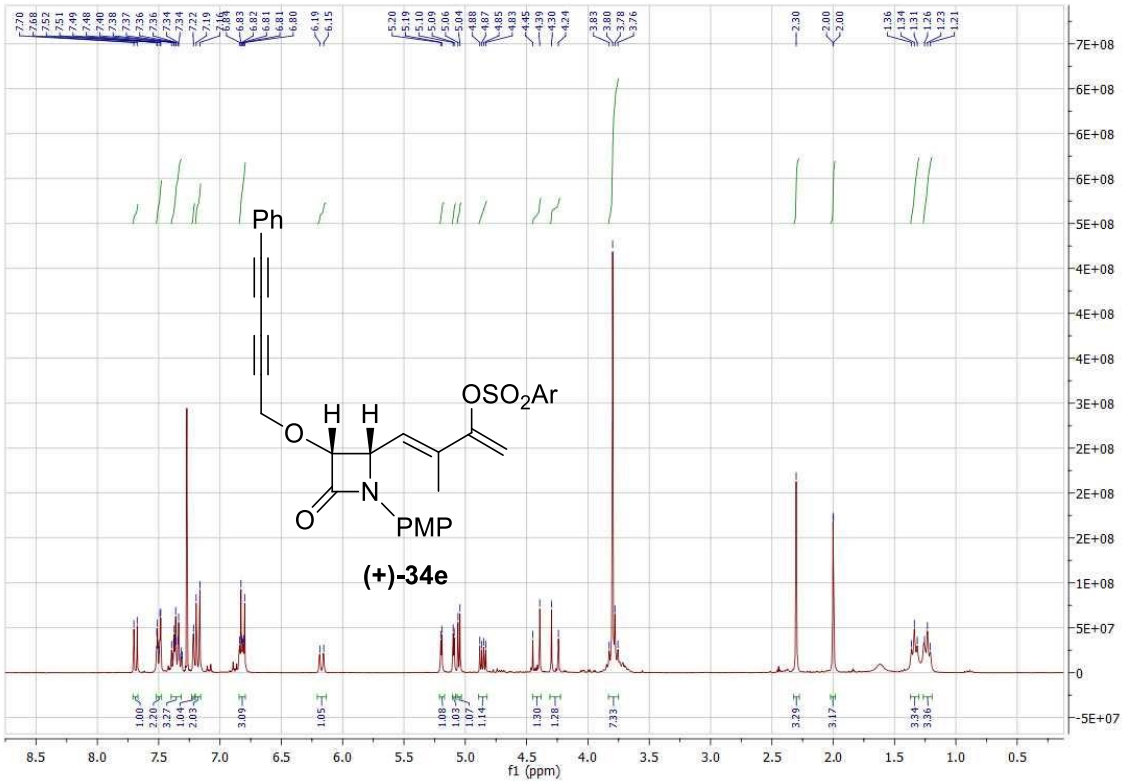

f1 (ppm)

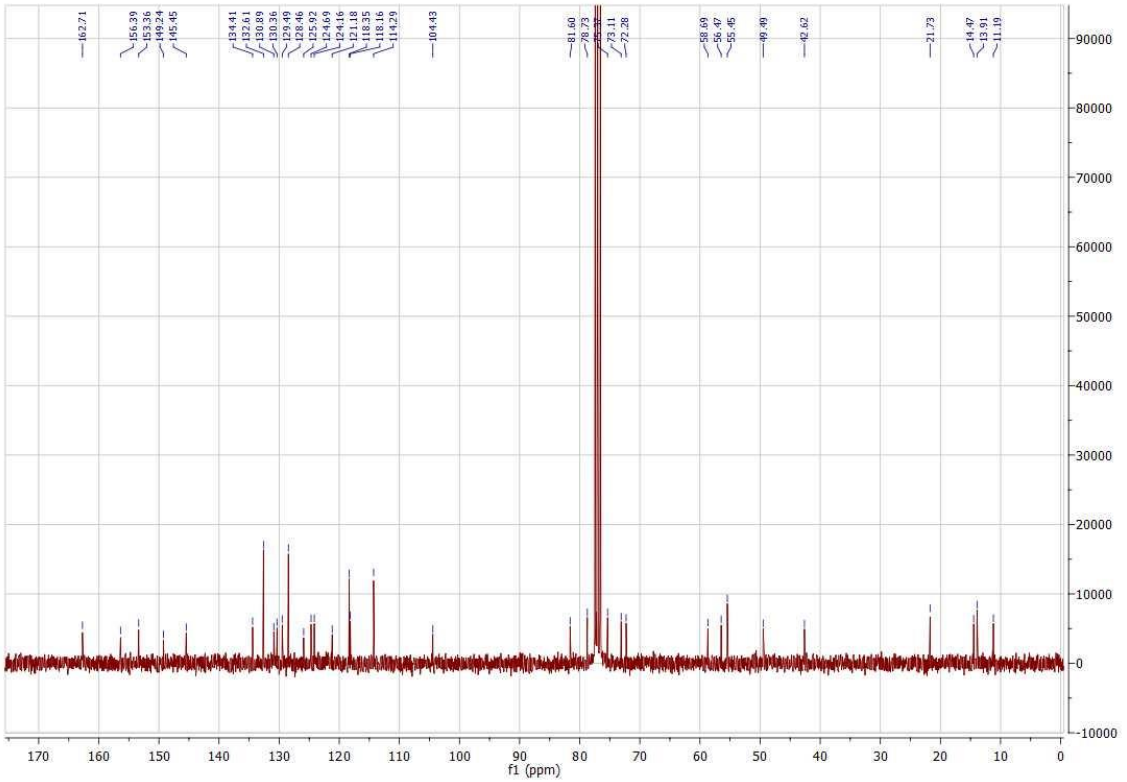

Ph
H H
OSO2Ar
O
N
O
PMP
(+)-34c
f1 (ppm)

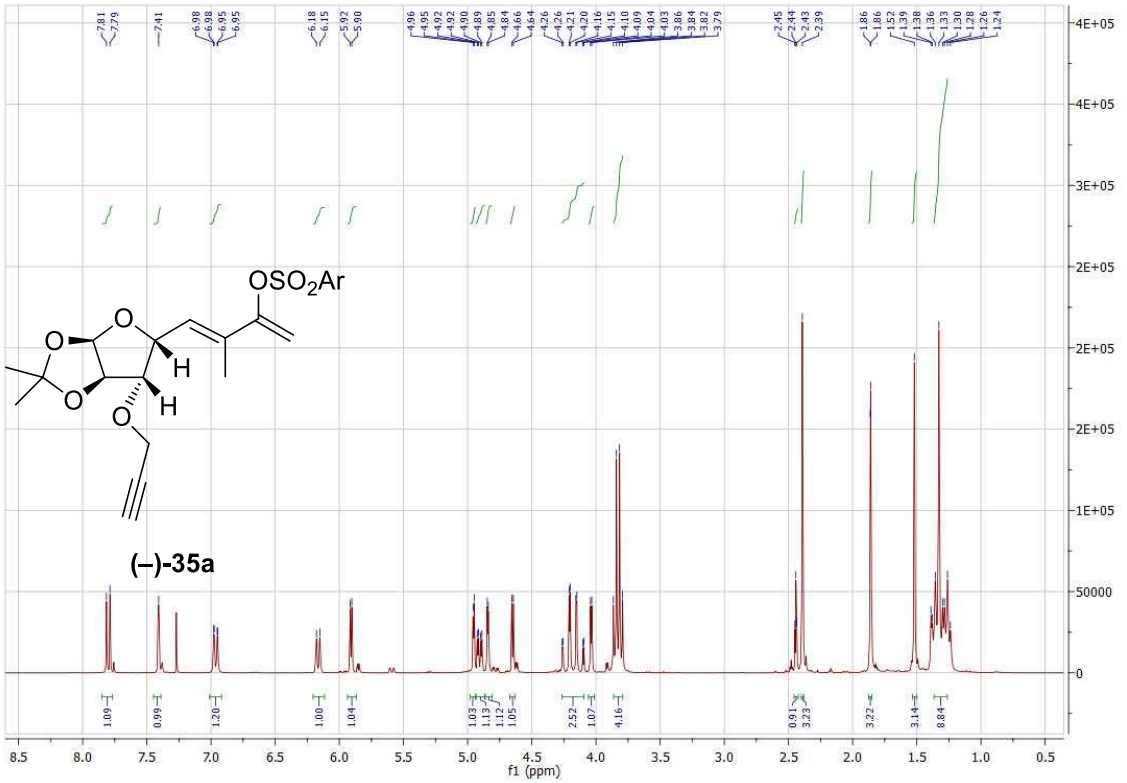

f1 (ppm)

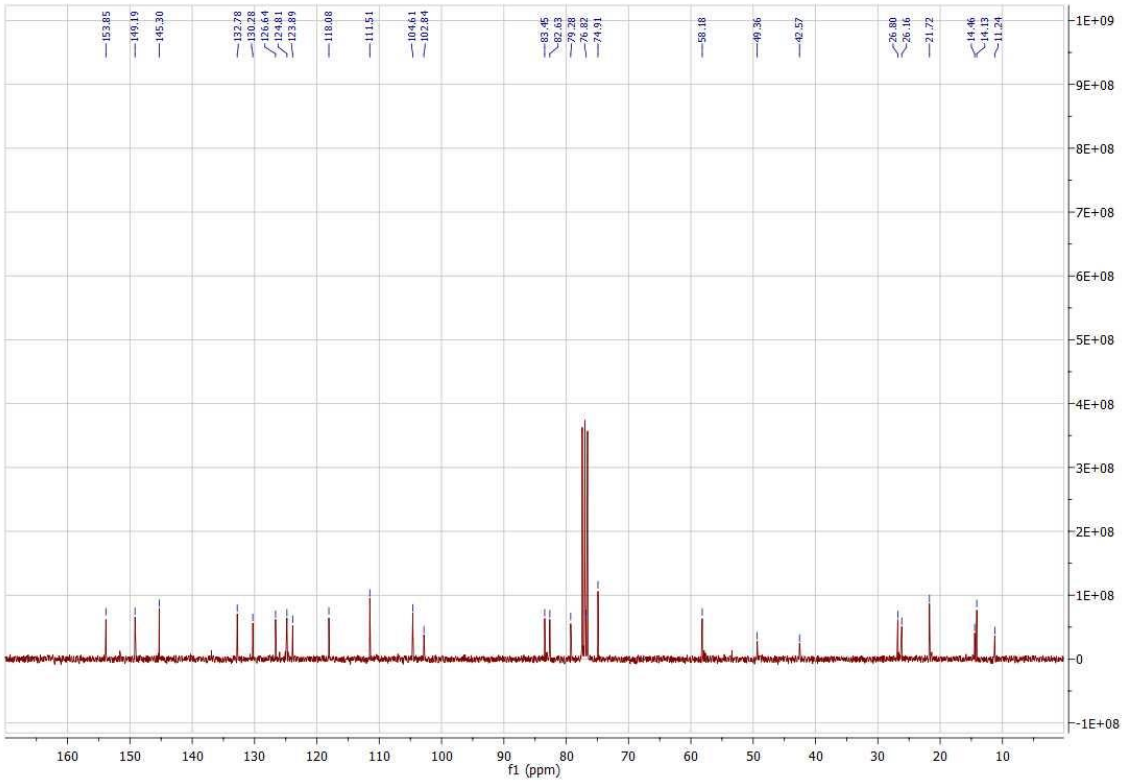

PMP
OSO2Ar
H
H
O
N
O
PMP
(+)-34d
f1 (ppm)

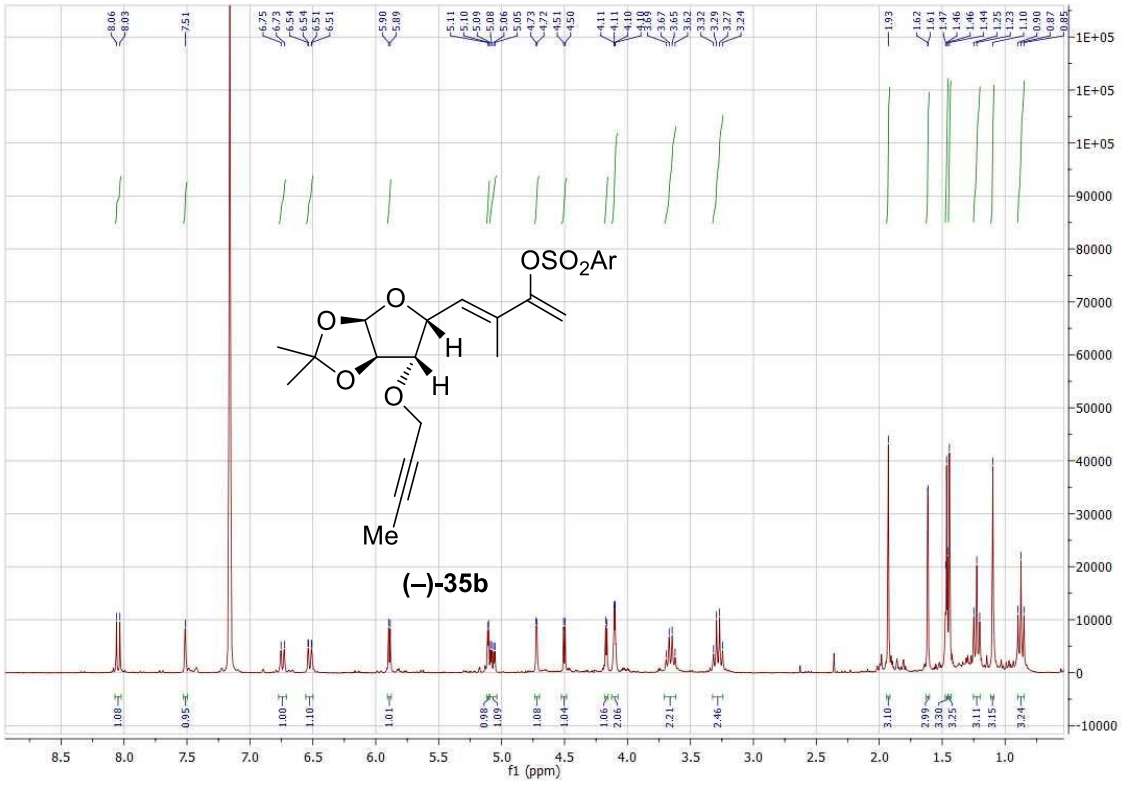

f1 (ppm)

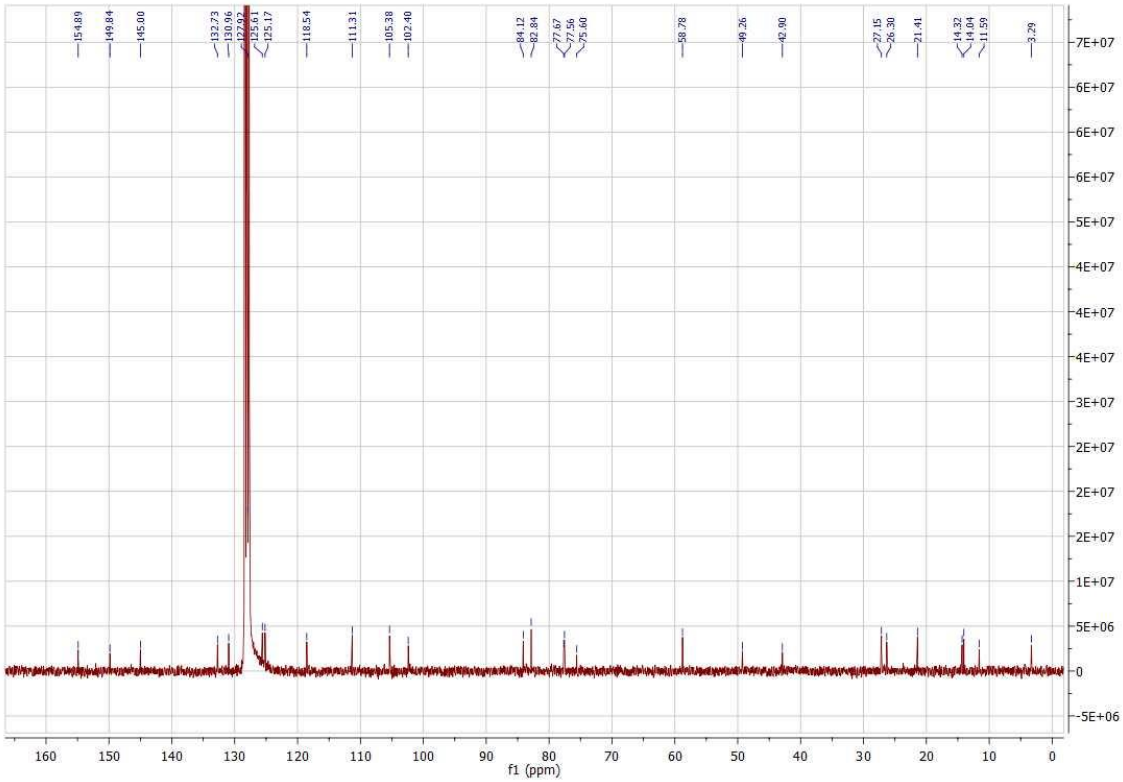

Ph
OSO2Ar
H
H
O
N
O
PMP
(+)-34e
f1 (ppm)

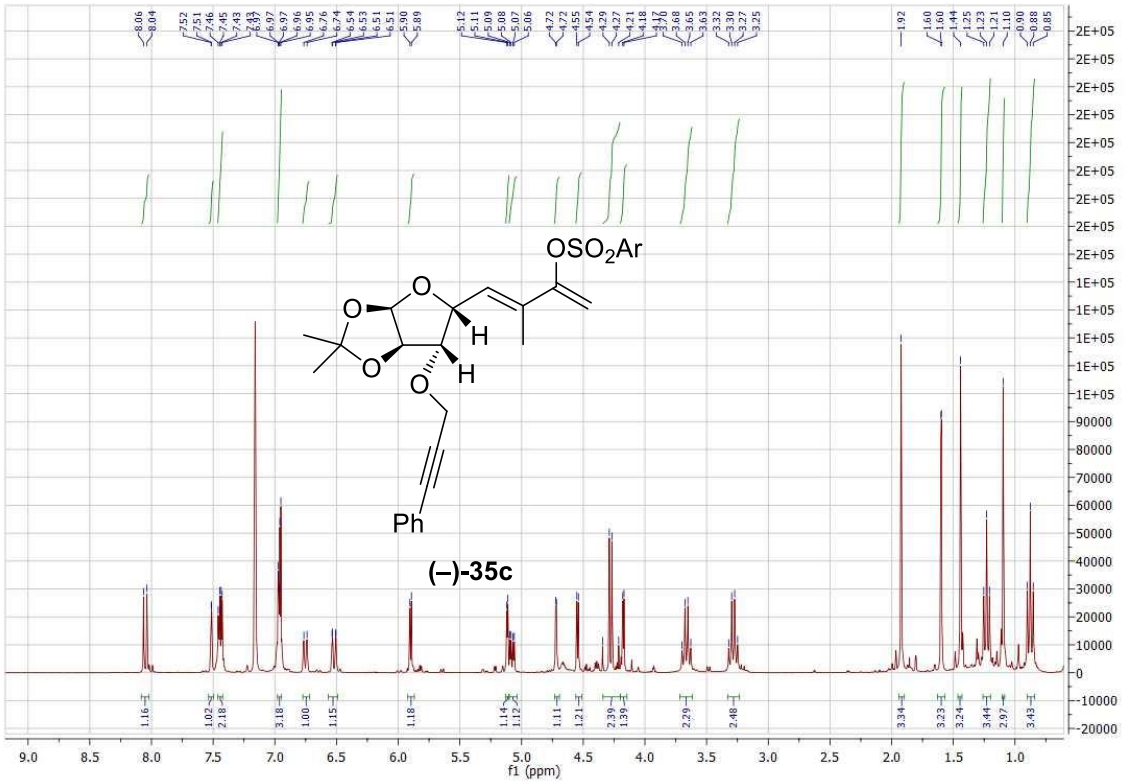

f1 (ppm)

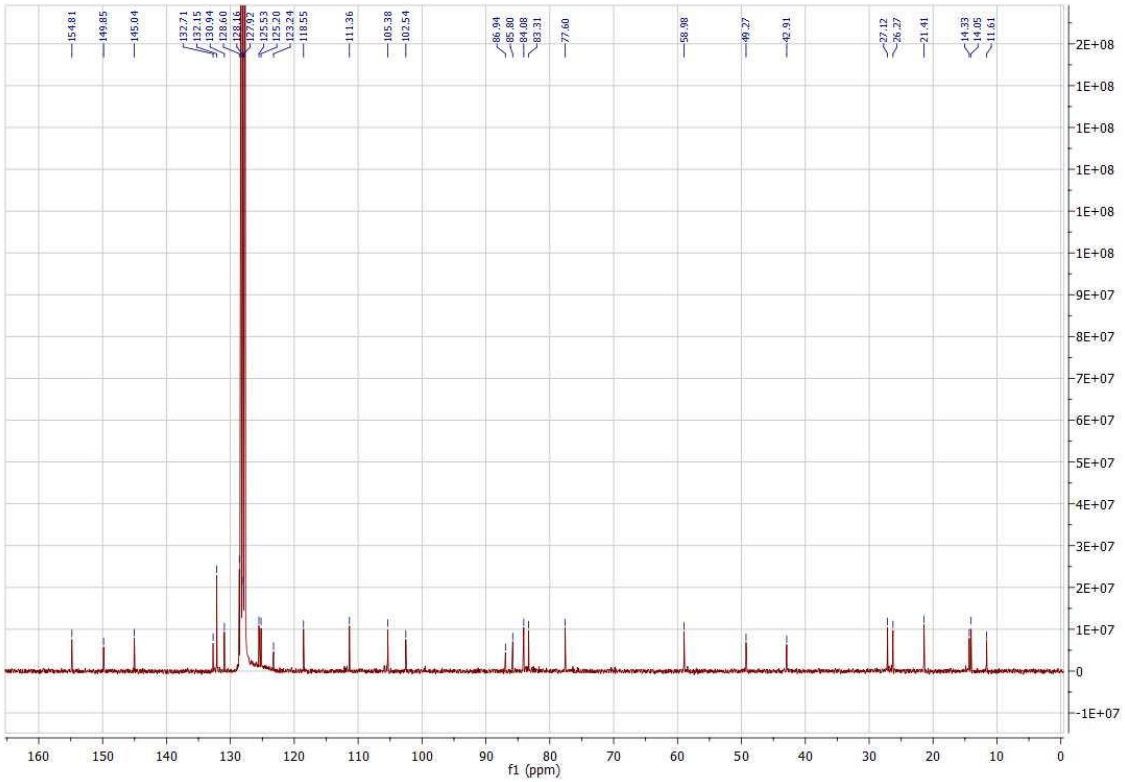

OSO2Ar
O
O
O
O
H
H
(–)-35a
f1 (ppm)

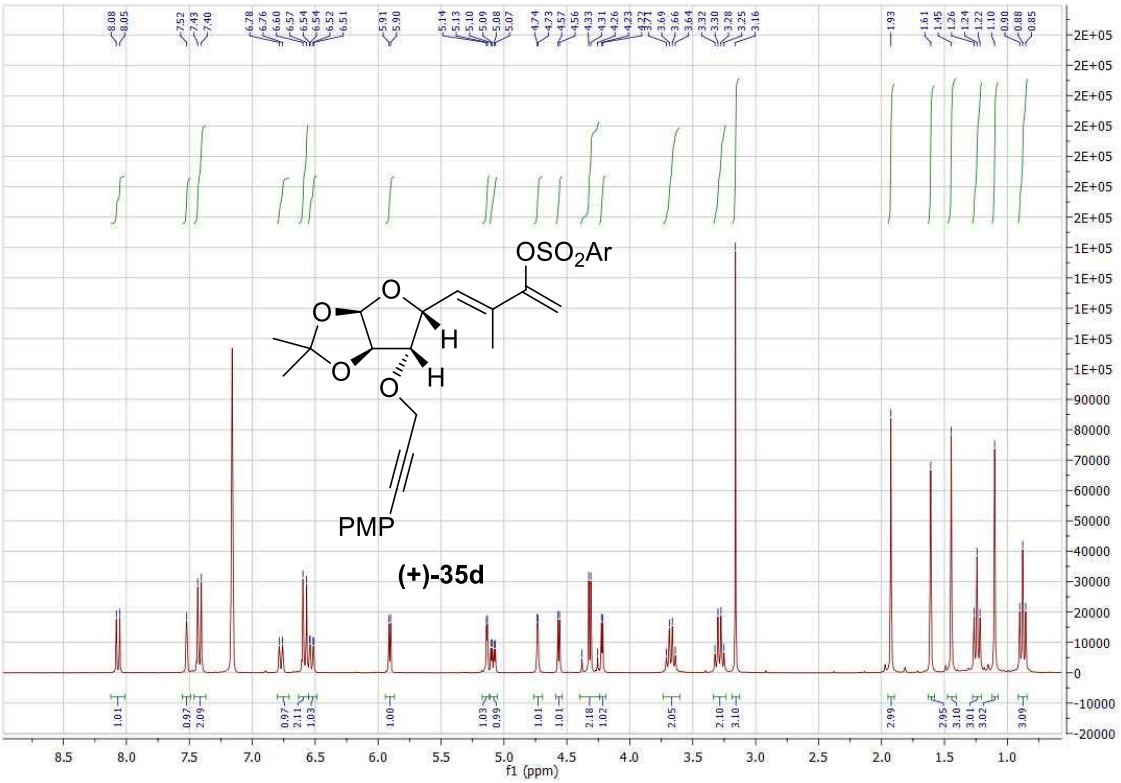

f1 (ppm)

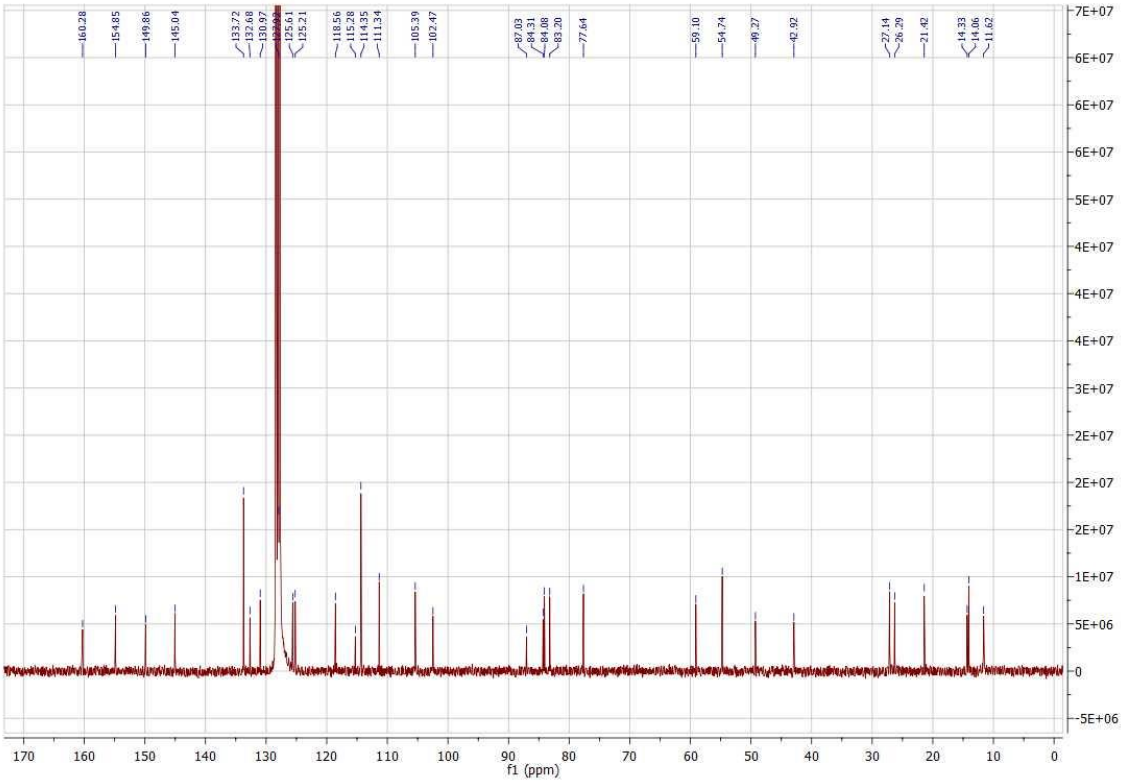

OSO2Ar
O
O
O
H
H
O
Me
(–)-35b
f1 (ppm)

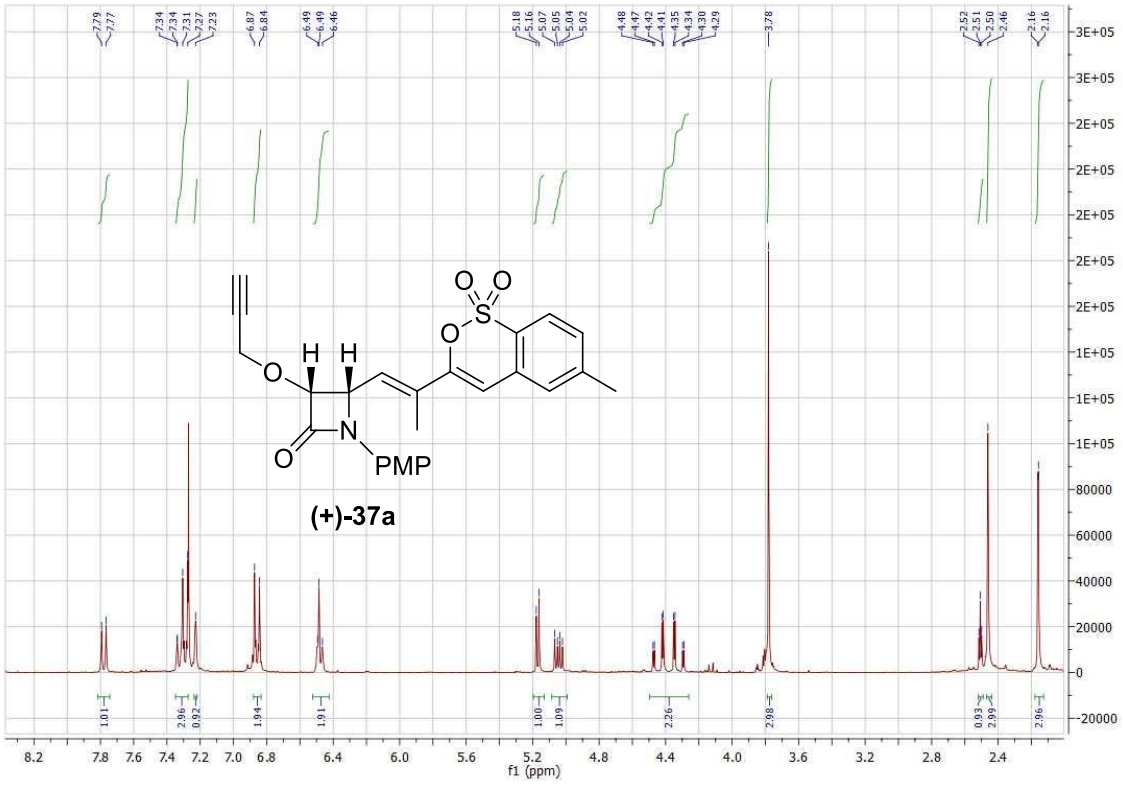

f1 (ppm)


OSO2Ar
O
O
O
O
H
H
Ph
(–)-35c
f1 (ppm)

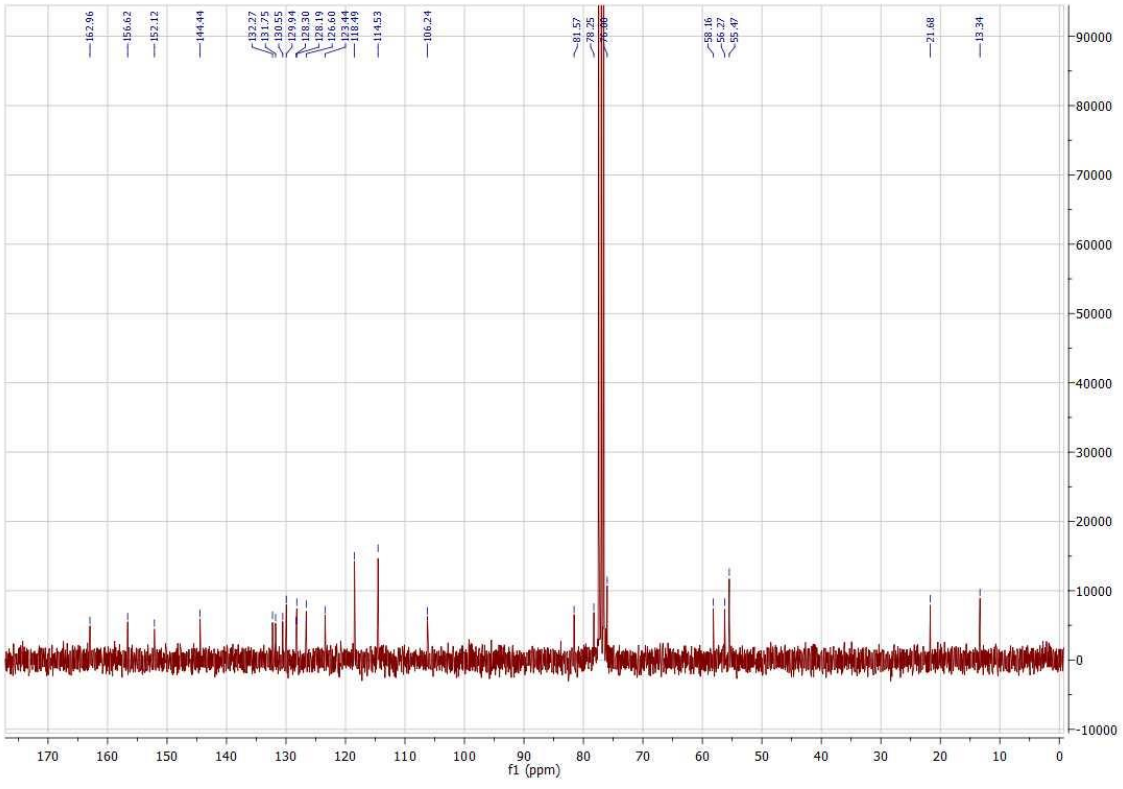

f1 (ppm)

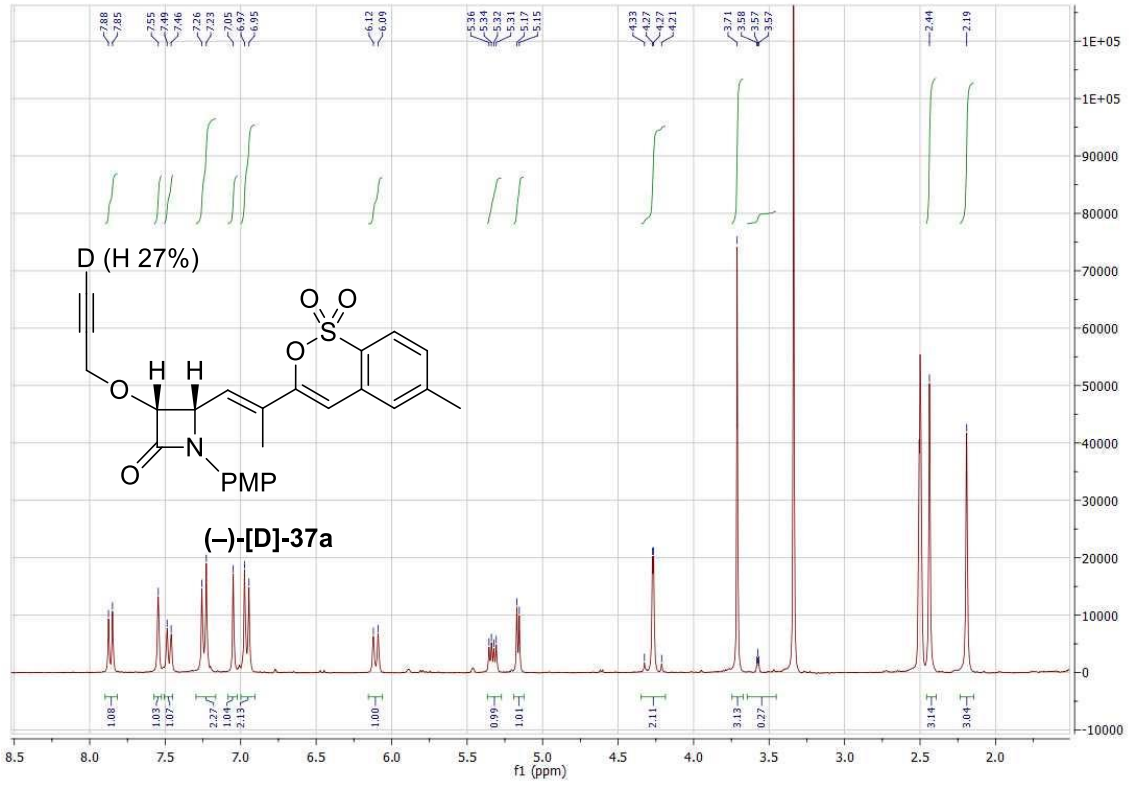

OSO2Ar
O
O
O
H
H
O
PMP
(+)-35d
f1 (ppm)

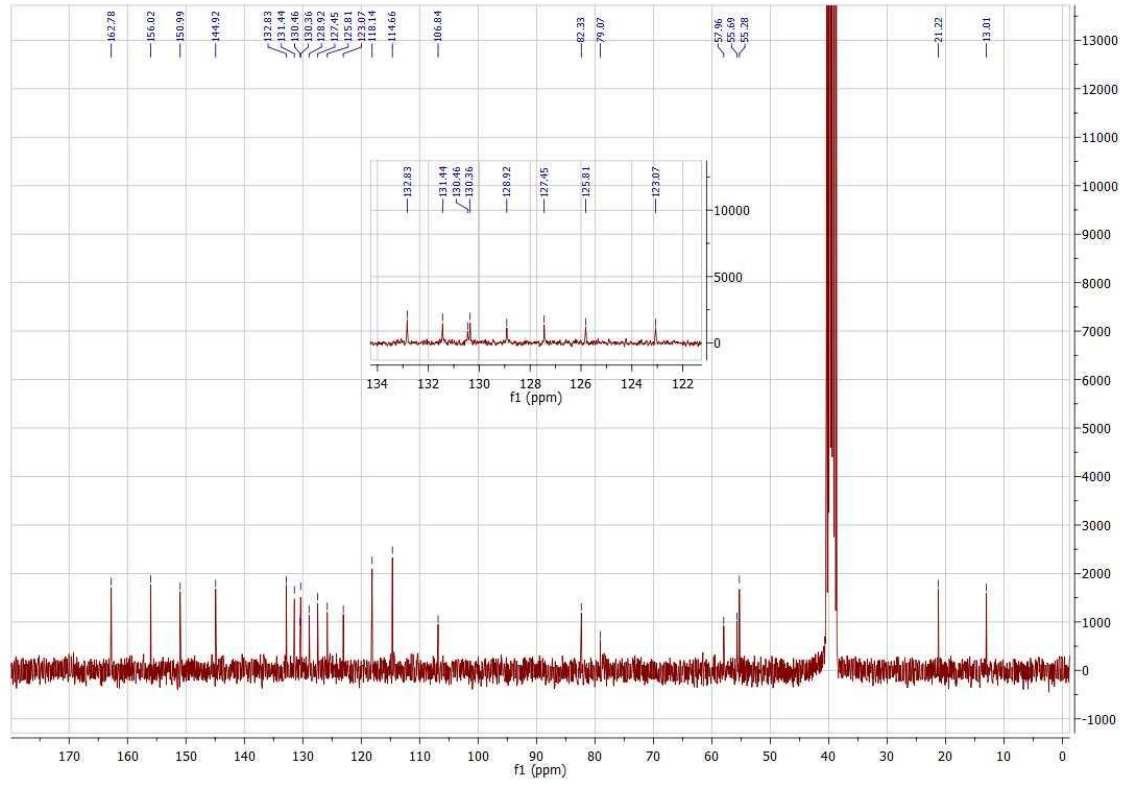

f1 (ppm)

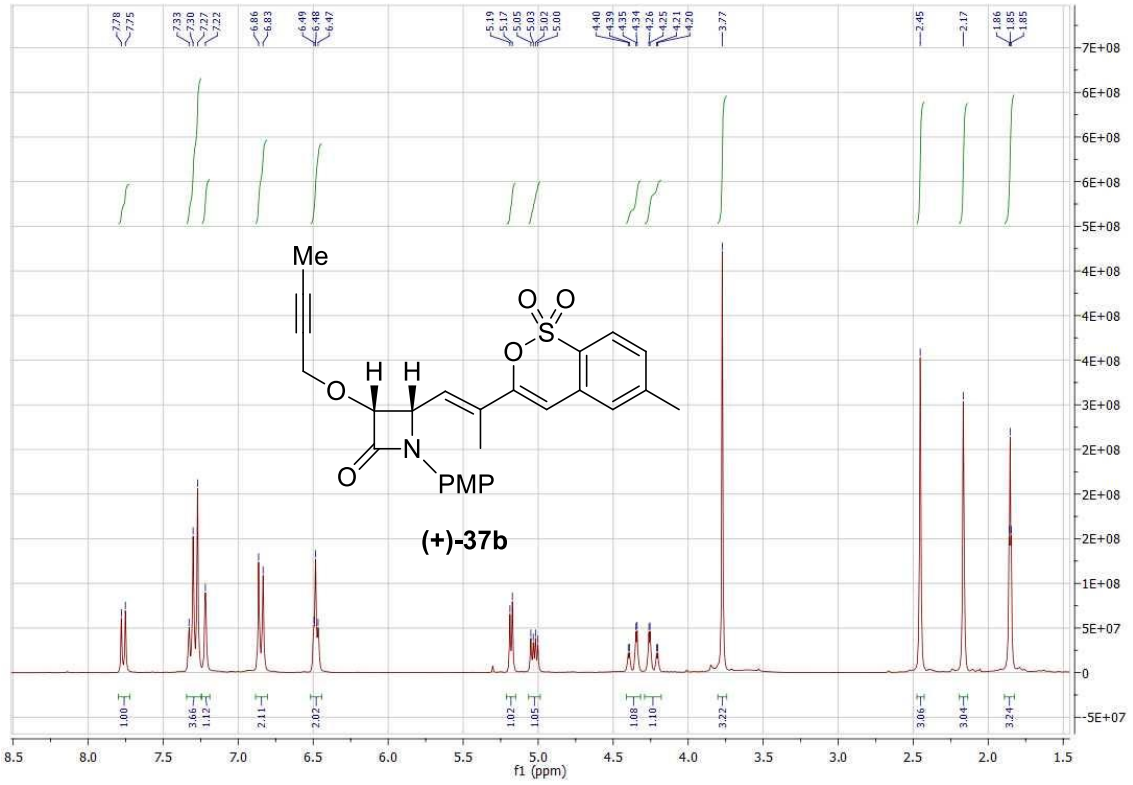


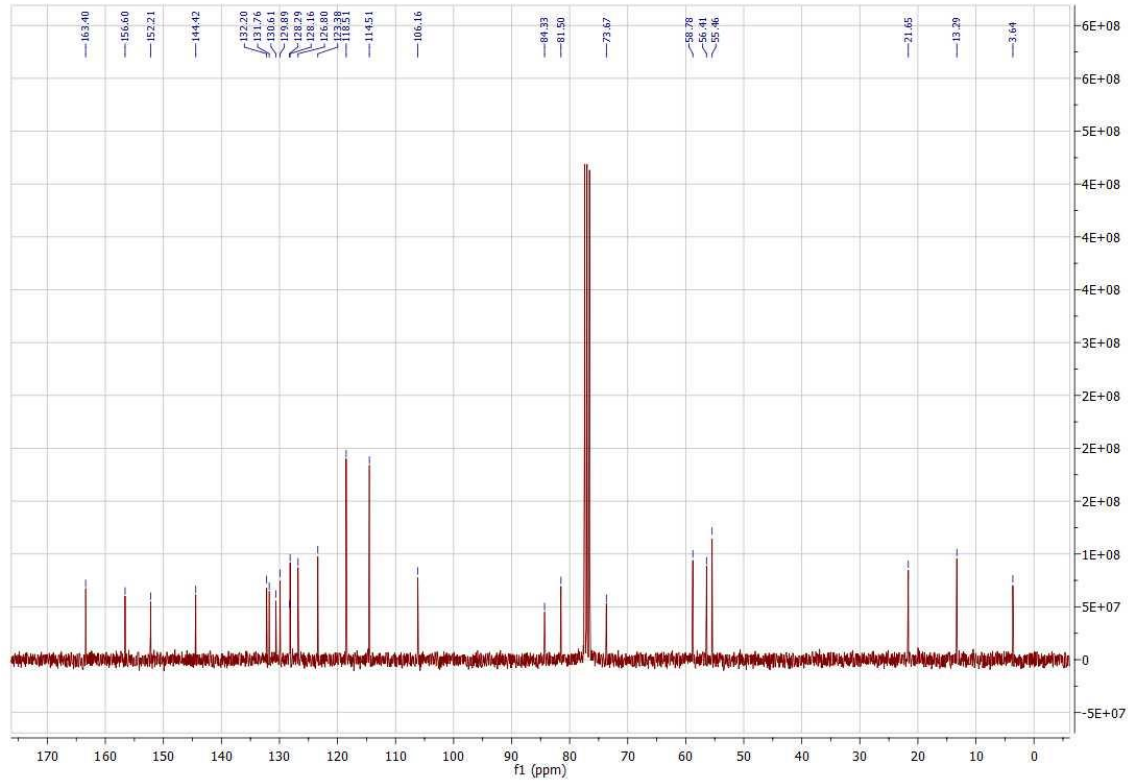
(+)-37a

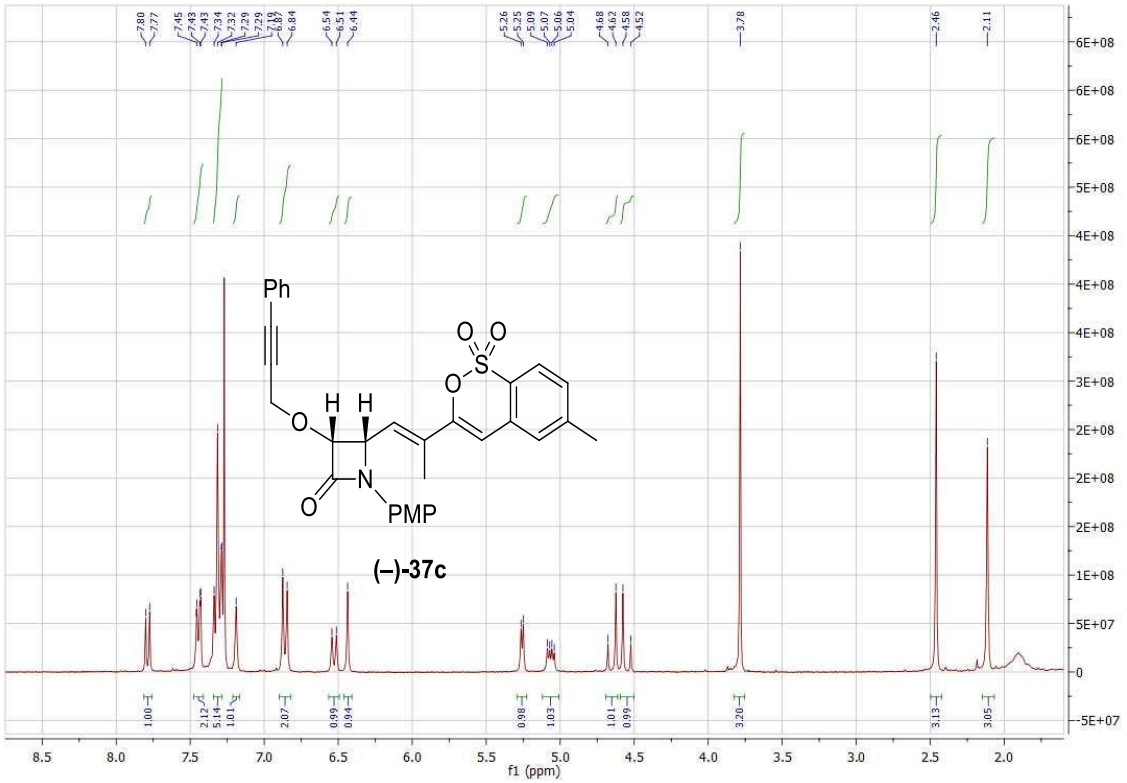


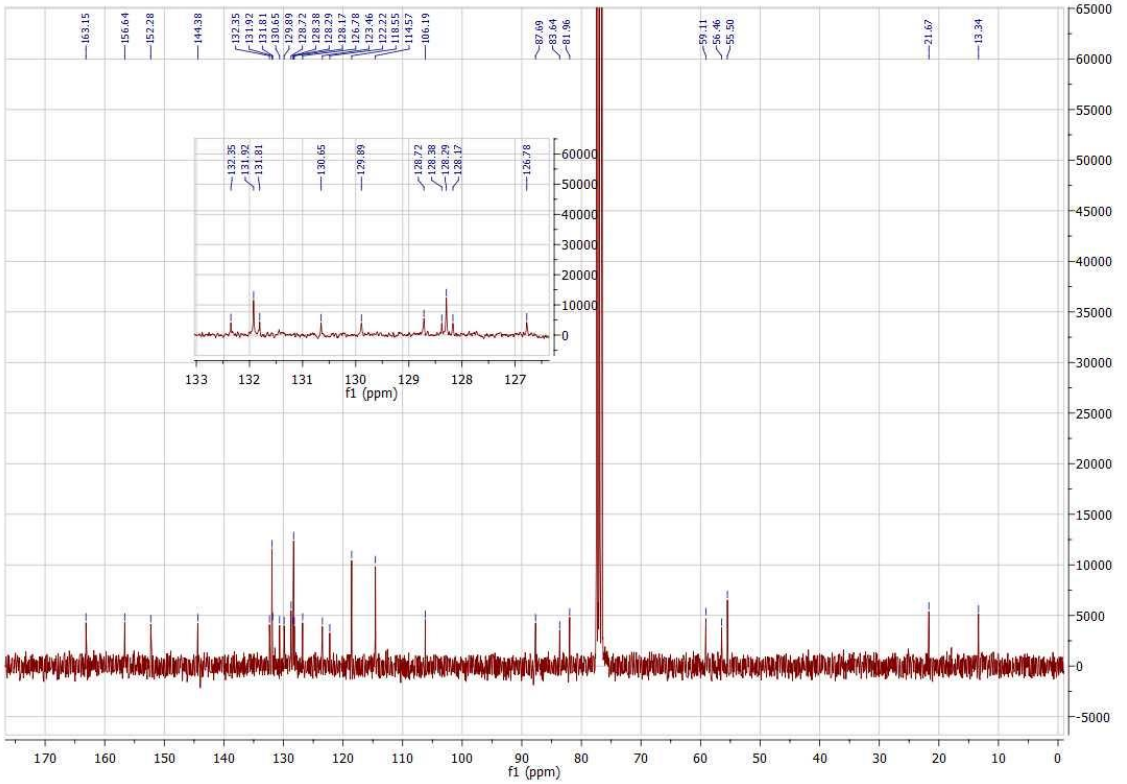

D (H 27%)
H H
O
N
PMP
O O
S
O
O
(–)-[D]-37a
f1 (ppm)

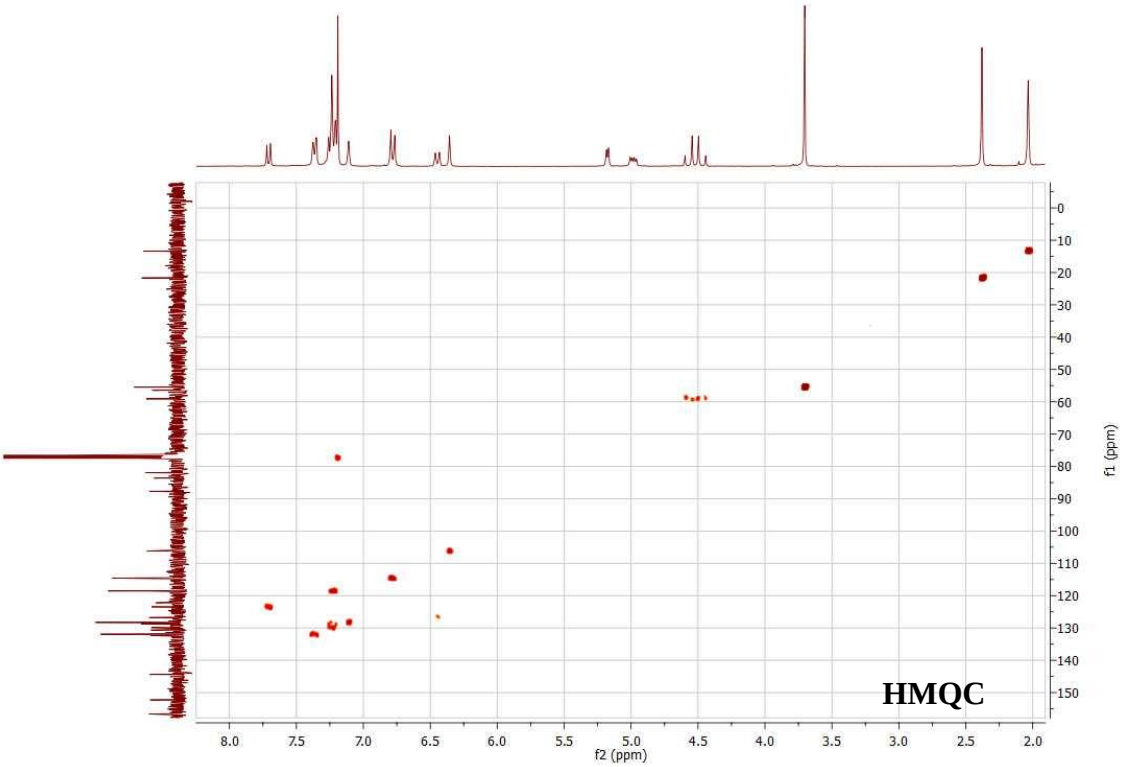

f1 (ppm)
f1 (ppm)

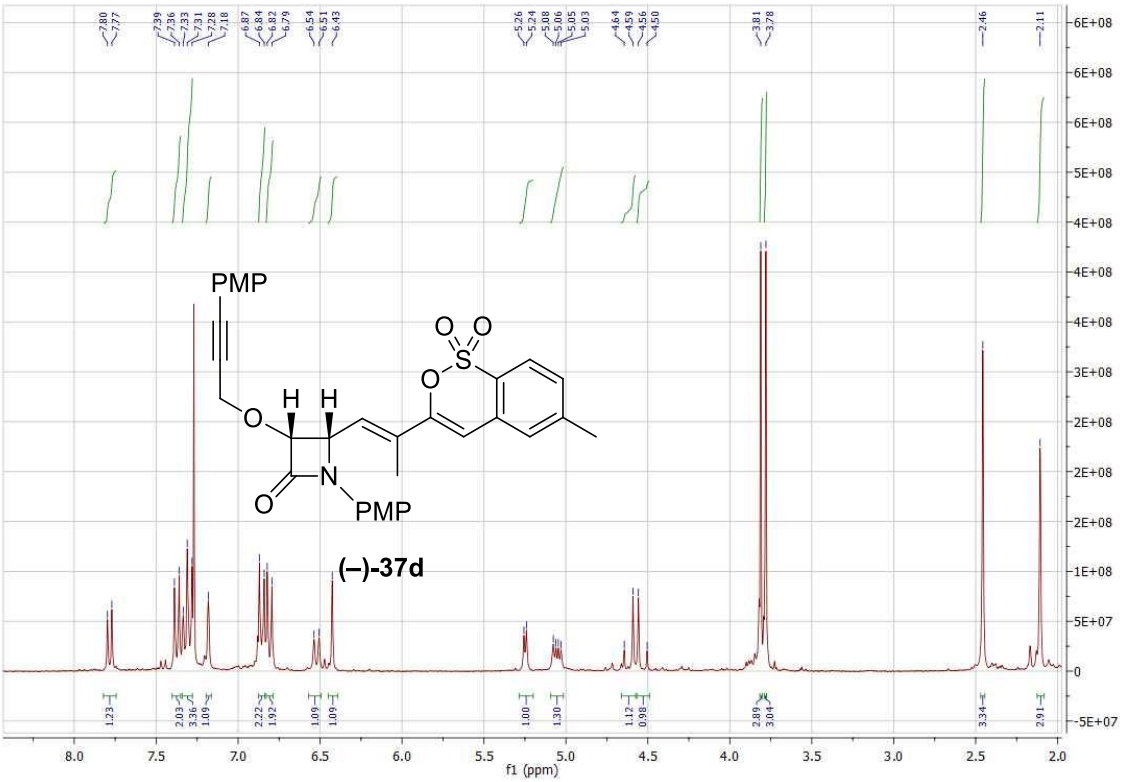

Me
O
O
S
O
H
H
O
N
O
PMP
(+)-37b
f1 (ppm)

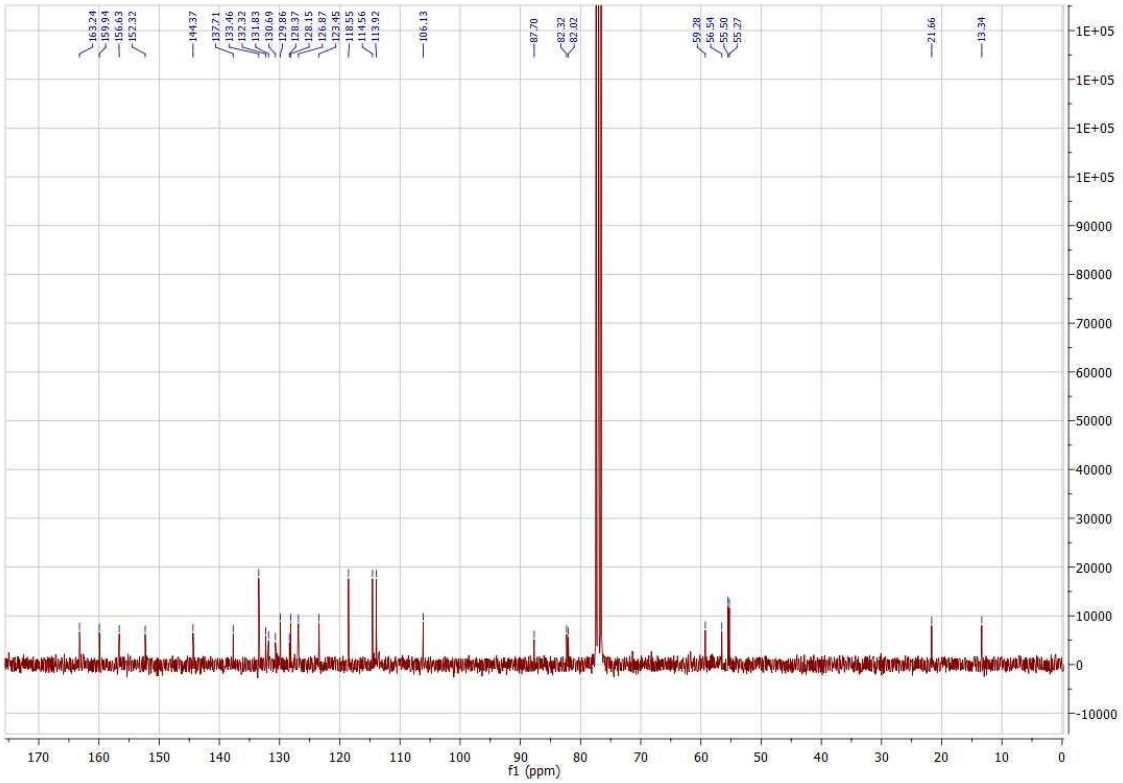

f1 (ppm)

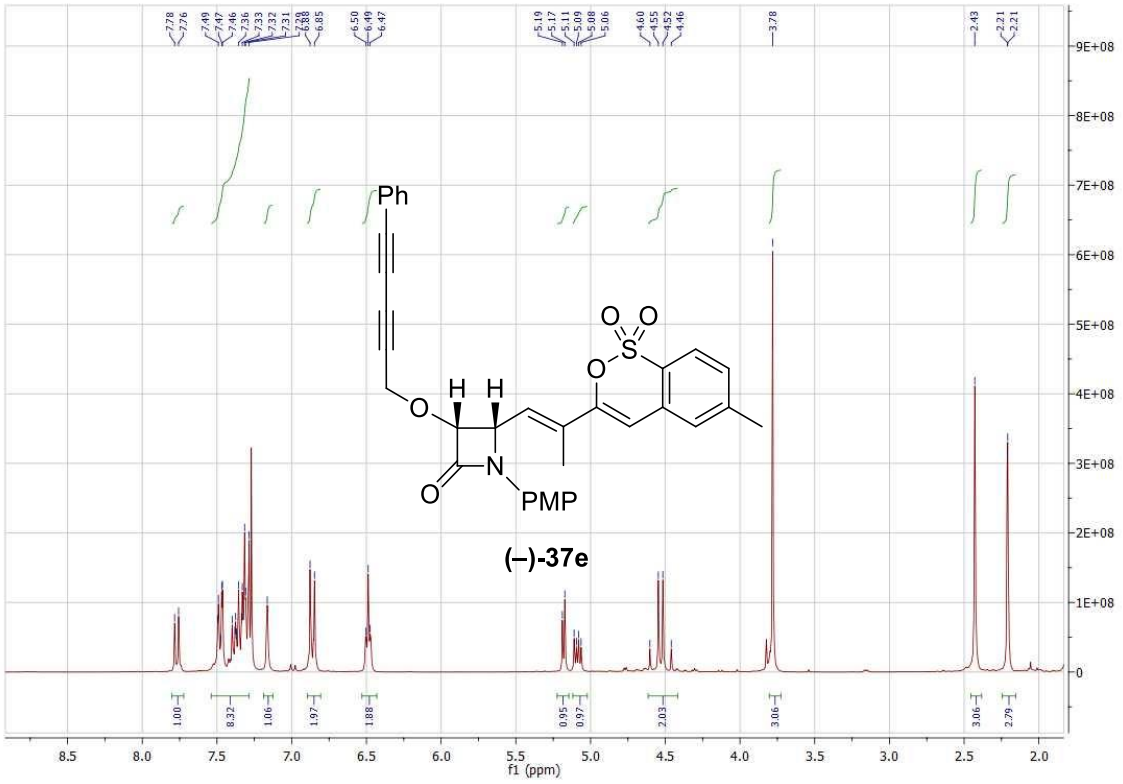

Ph
O
H
H
O
S
O
O
N
O
PMP
(–)-37c
f1 (ppm)

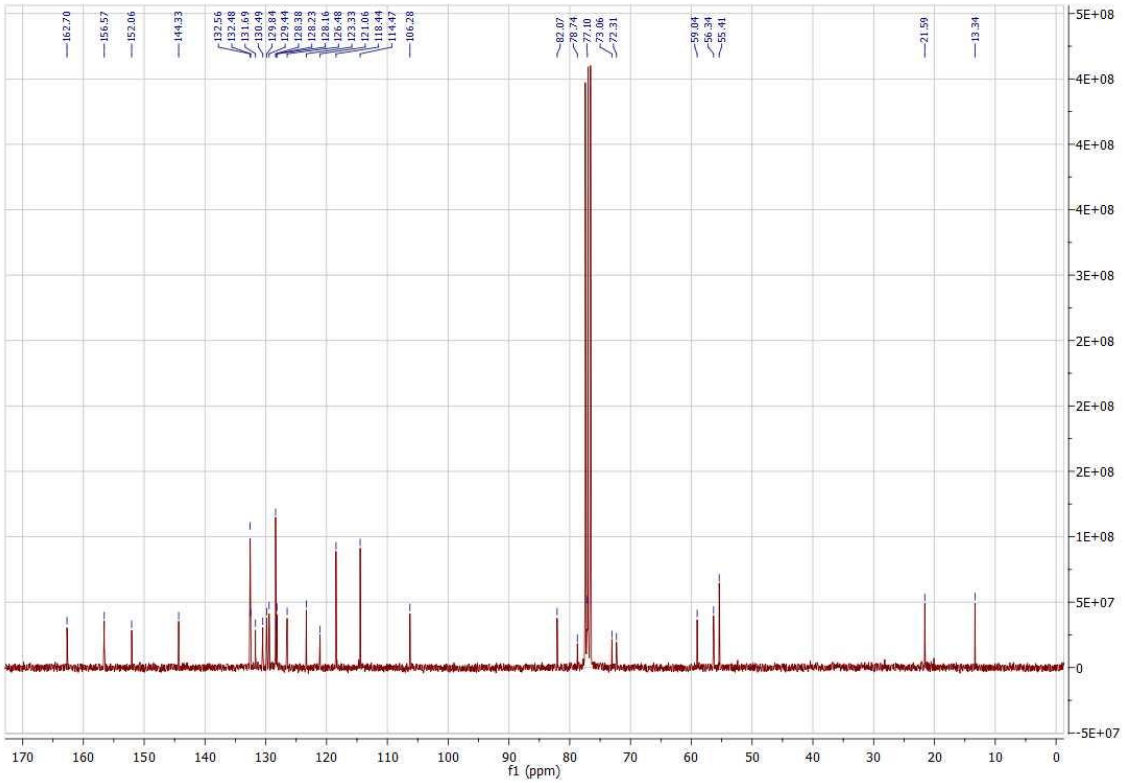

f1 (ppm)

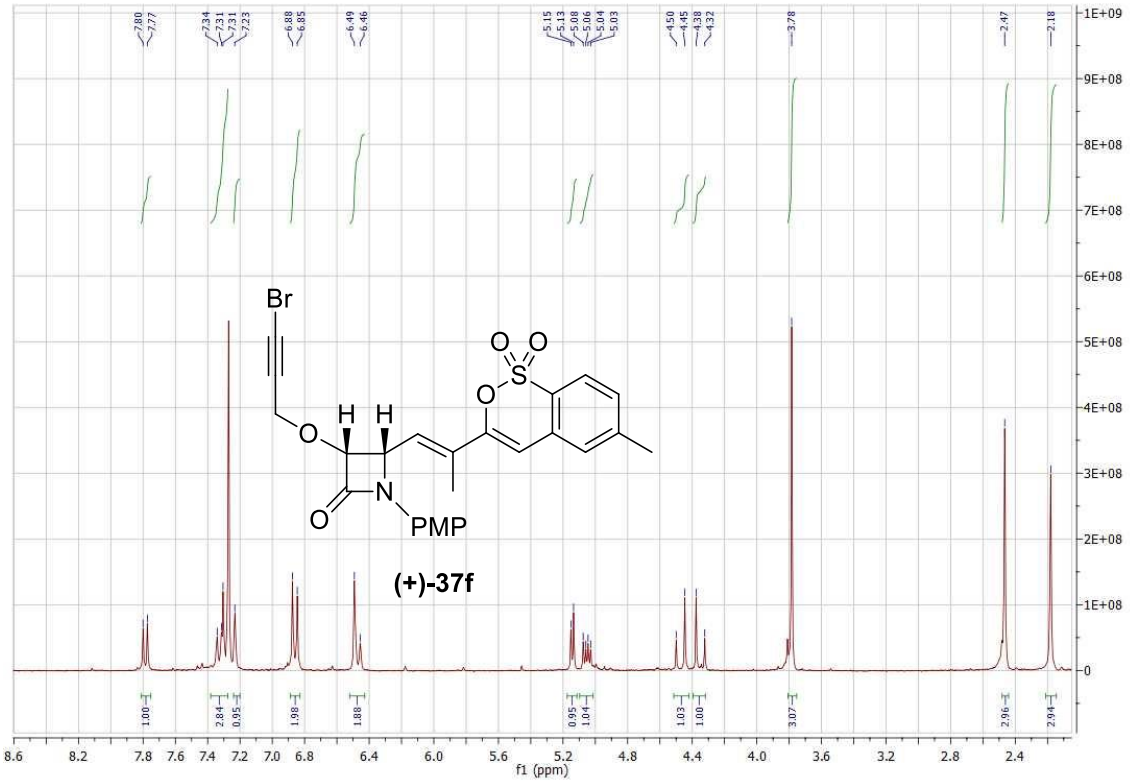

HMQC
f2 (ppm)
f1 (ppm)

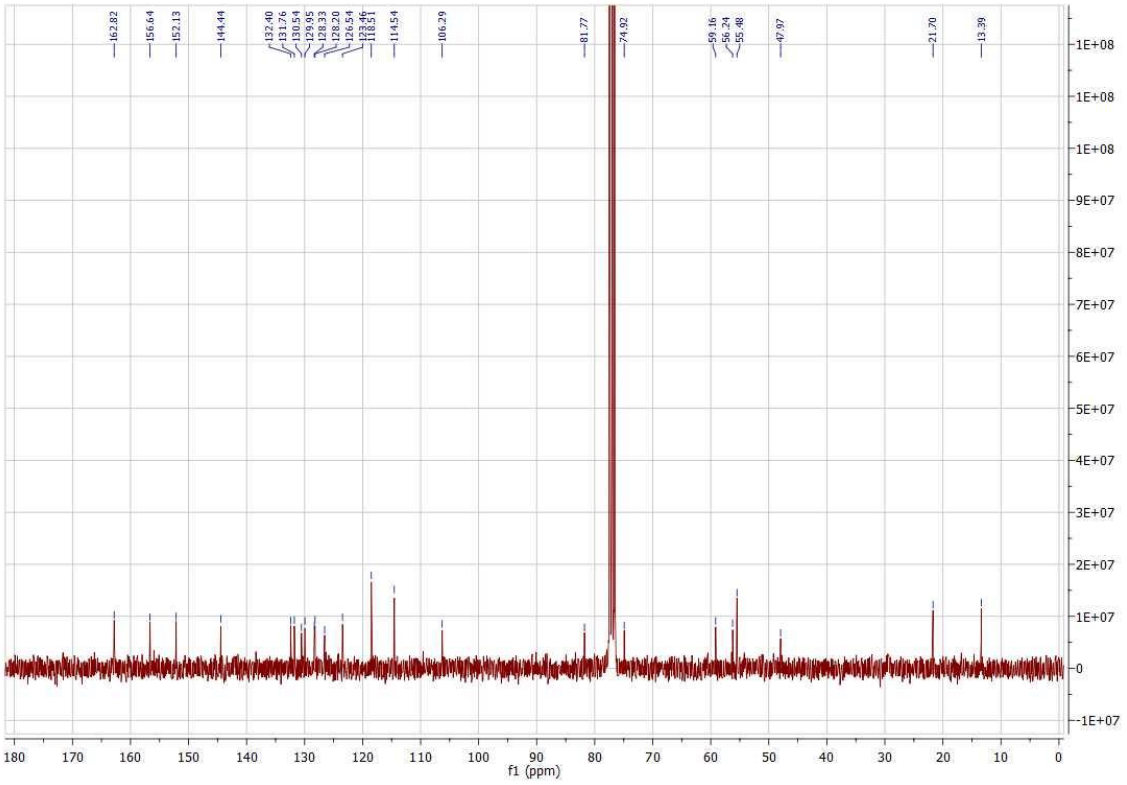

PMP
O
O
S
O
H
H
O
N
O
PMP
(–)-37d
f1 (ppm)

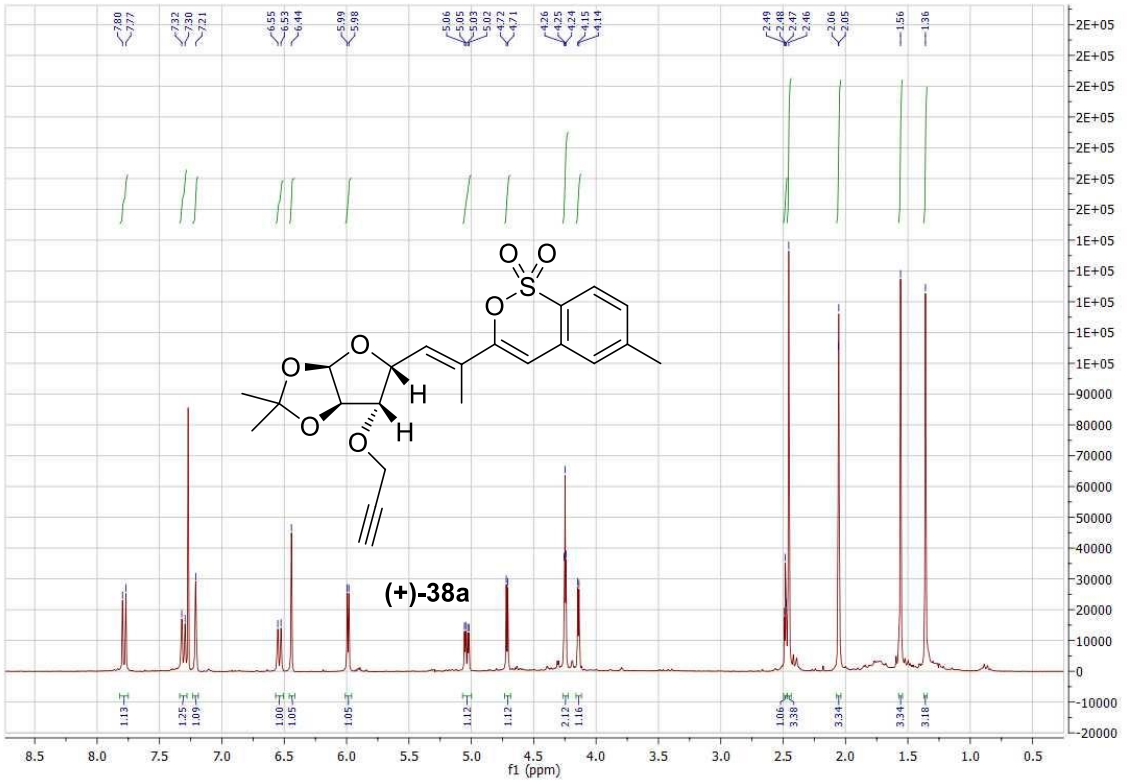

163.24
159.94
156.63
152.32
144.37
137.71
133.46
132.32
131.83
130.69
129.86
128.27
128.15
126.87
123.45
118.55
114.56
113.92
106.13
87.70
82.32
82.02
59.28
56.54
55.50
55.27
21.66
13.34
f1 (ppm)

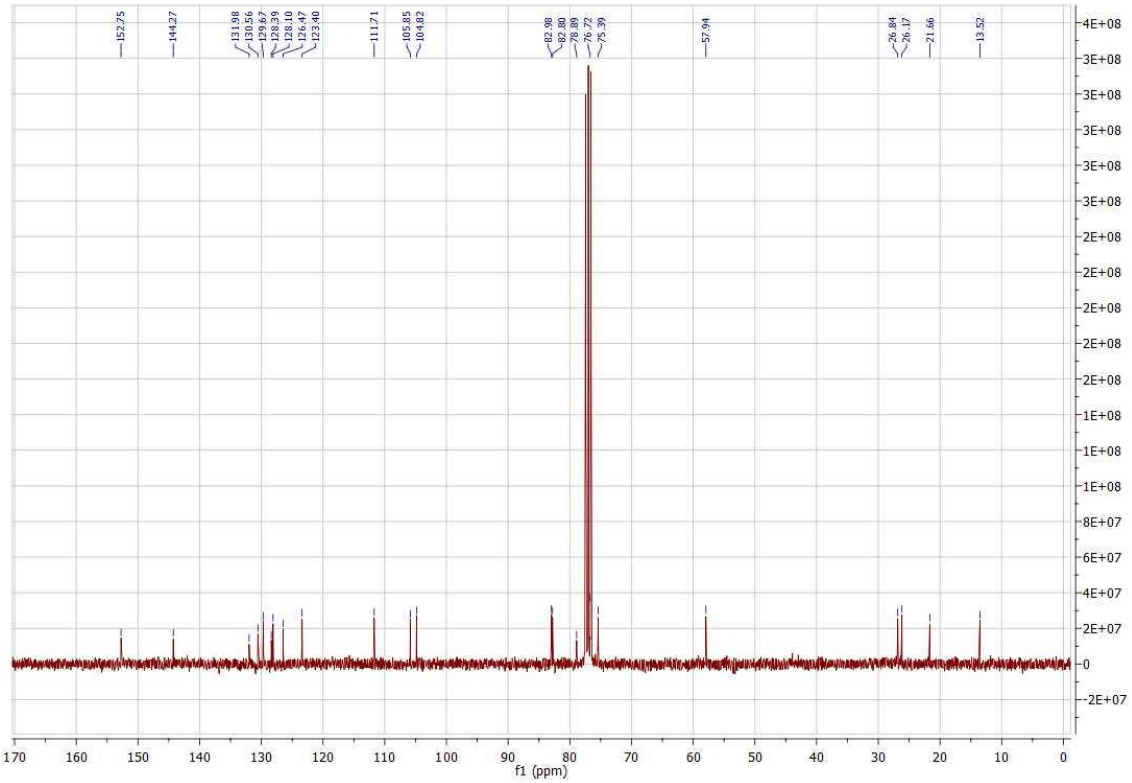

7.78
7.76
7.49
7.47
7.46
7.36
7.33
7.32
7.31
6.88
6.85
6.50
6.49
6.47
5.19
5.17
5.11
5.09
5.08
5.06
4.60
4.55
4.52
4.46
3.78
2.43
2.21
2.21
Ph
O
H
H
O
S
O
O
N
O
PMP
(–)-37e
1.00
8.32
1.06
1.97
1.88
0.95
0.97
2.03
3.06
3.06
2.79
f1 (ppm)

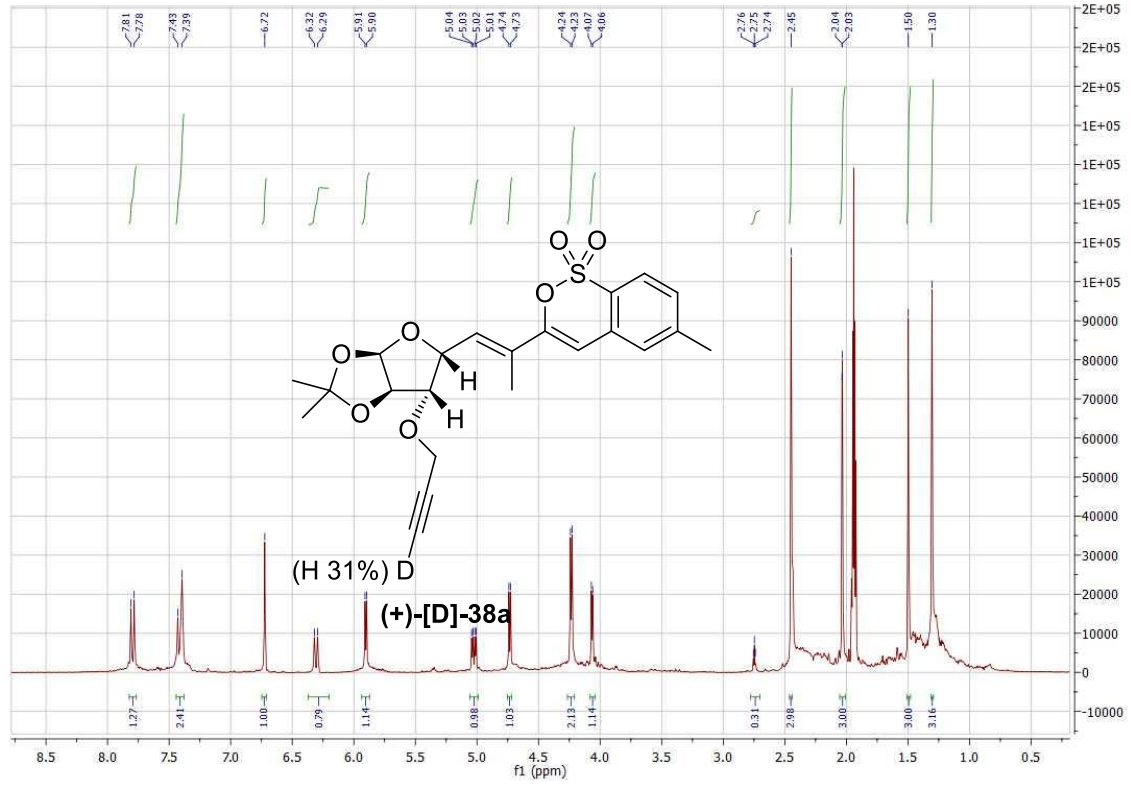

162.70
156.57
152.06
144.33
132.56
132.48
131.69
130.49
129.84
129.44
128.38
128.23
128.16
126.48
123.33
121.06
118.44
114.47
106.28
82.07
78.74
77.10
73.06
72.31
59.04
56.34
55.41
21.59
13.34
f1 (ppm)

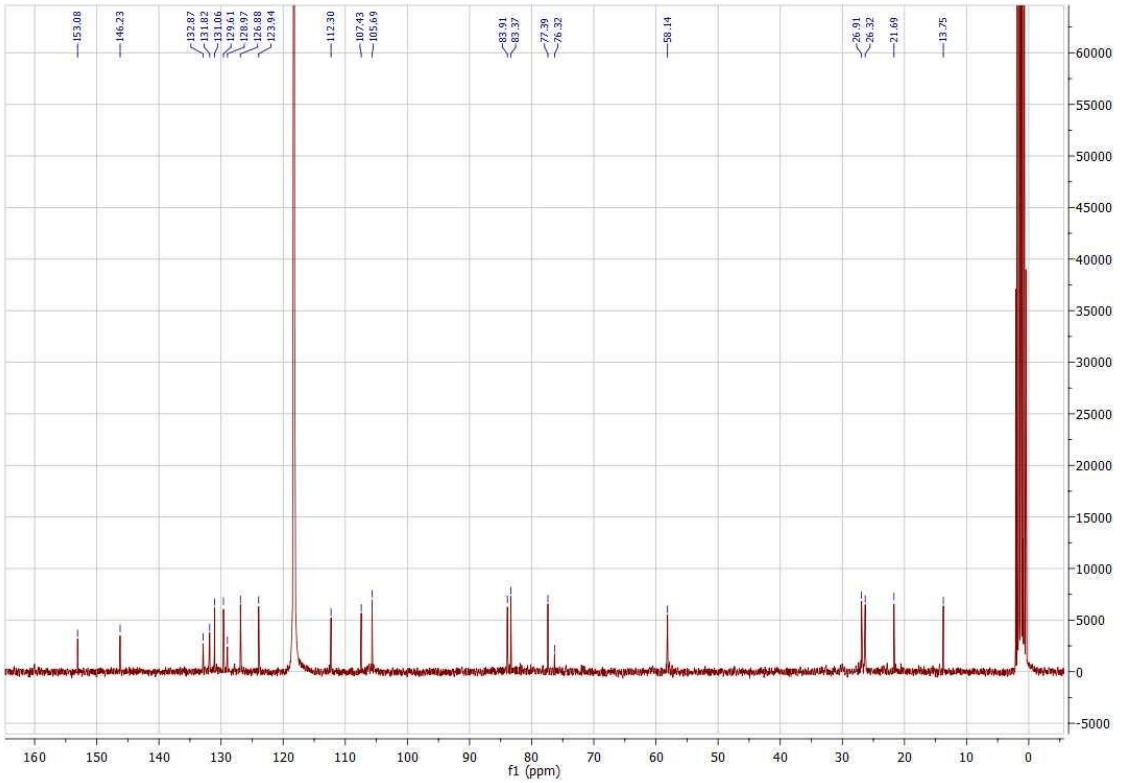

7.80
7.77
7.34
7.31
7.31
7.23
6.88
6.85
6.49
6.46
5.15
5.13
5.08
5.06
5.04
5.03
4.50
4.45
4.38
4.32
3.78
2.47
2.18
Br
O
H
H
O
S
O
O
N
O
PMP
(+)-37f
1.00
2.84
0.95
1.98
1.88
0.95
1.04
1.03
1.00
3.07
2.96
2.94
f1 (ppm)

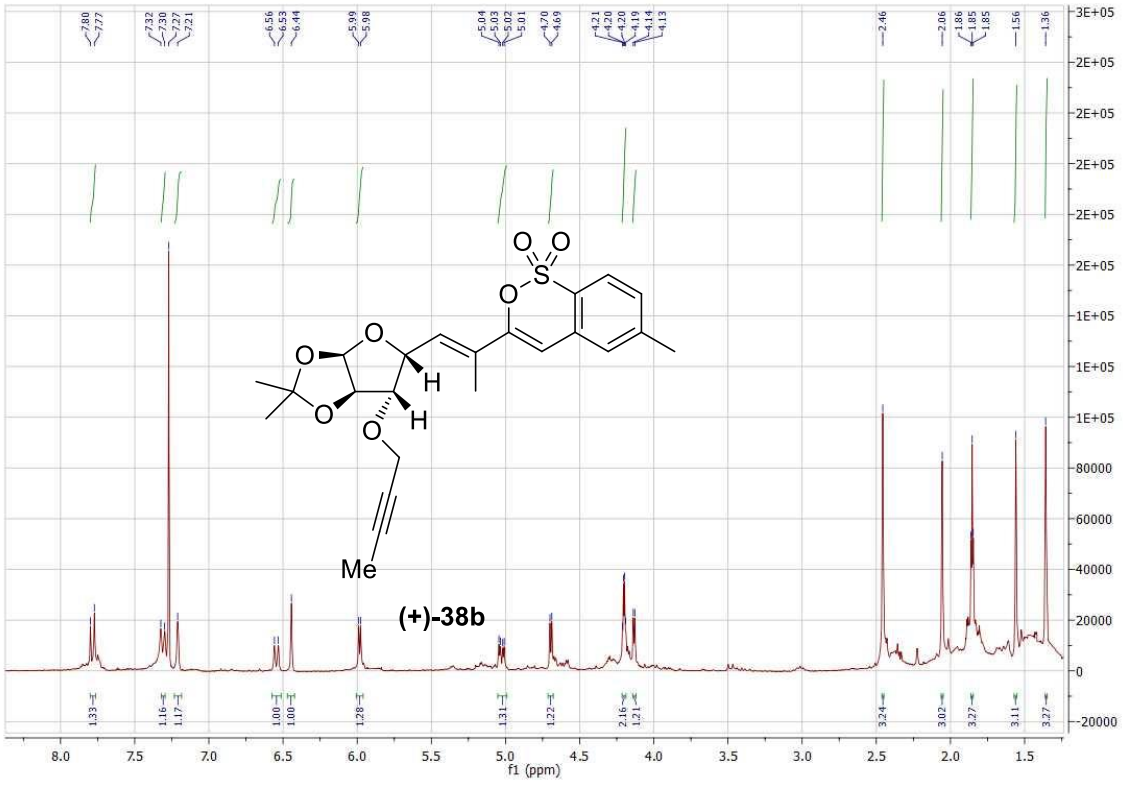

162.82
156.64
152.13
144.44
132.40
131.26
130.54
129.95
128.33
128.20
126.54
123.46
118.51
114.54
106.29
81.77
74.92
59.16
56.24
55.48
47.97
21.70
13.39
f1 (ppm)

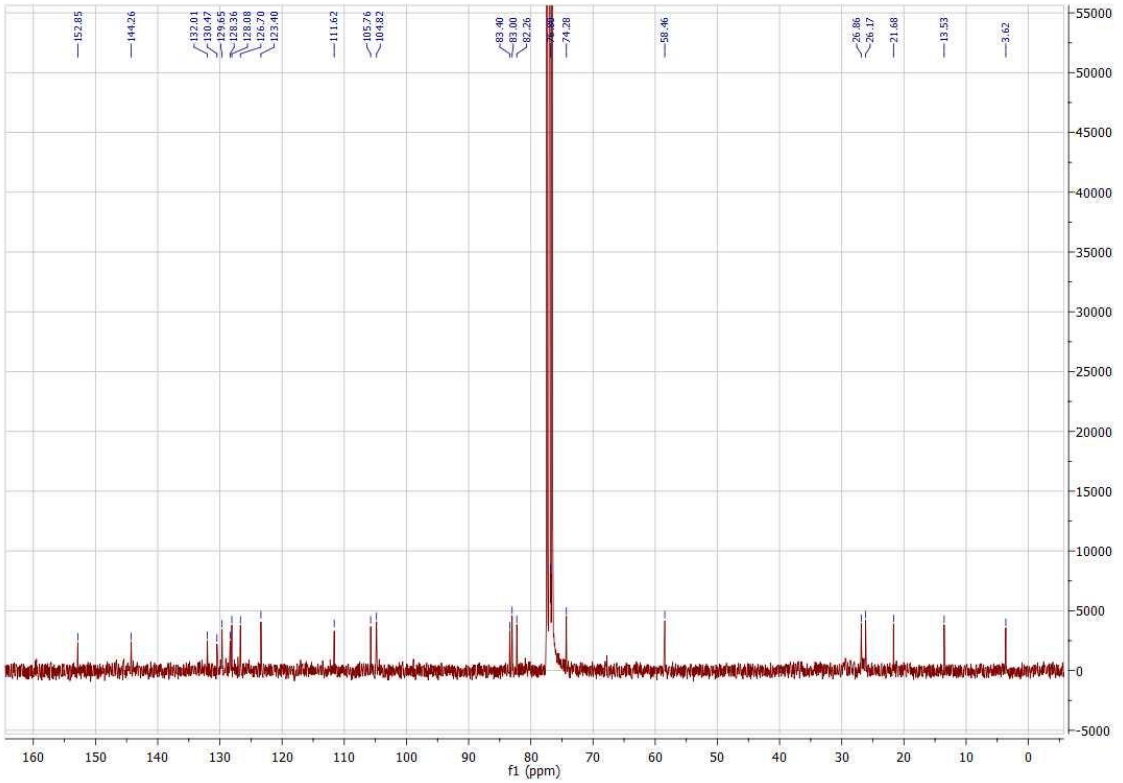

7.80
7.77
7.32
7.30
7.21
6.55
6.53
6.44
5.99
5.98
5.06
5.05
5.03
5.02
4.72
4.71
4.26
4.25
4.24
4.15
4.14
2.49
2.48
2.47
2.46
2.06
2.05
1.56
1.36
(+)-38a
f1 (ppm)

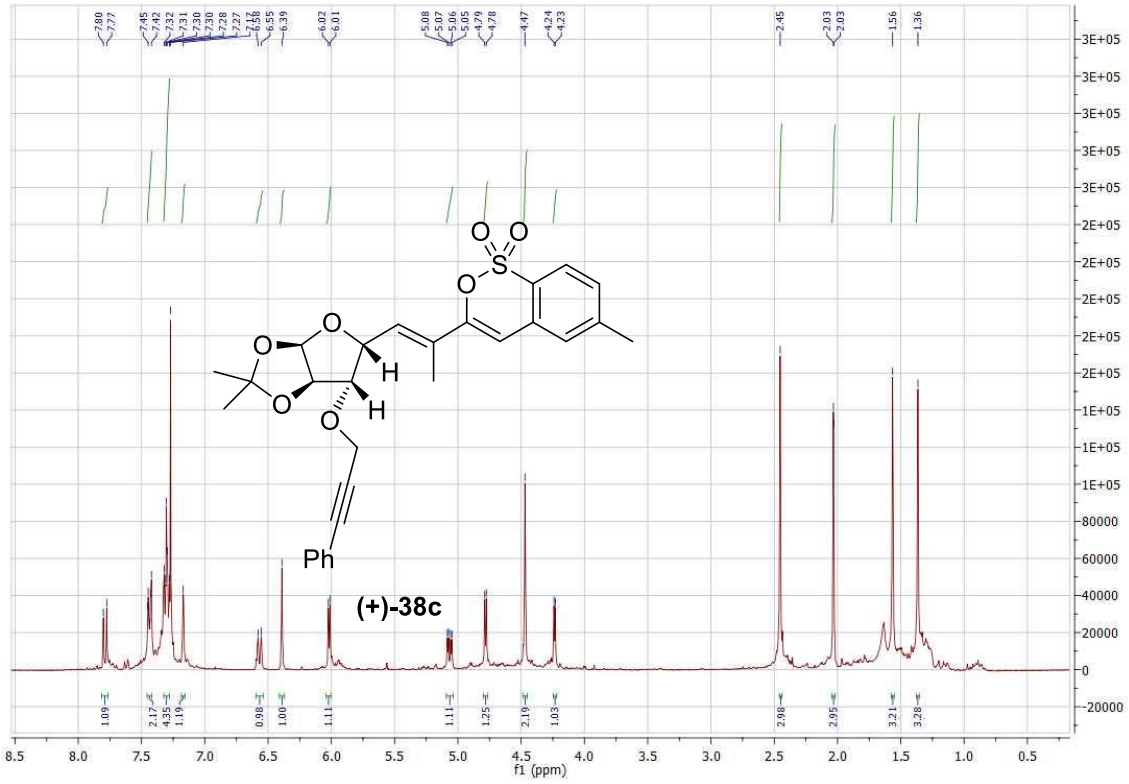

152.75
144.27
131.98
130.56
129.67
128.39
126.10
126.47
123.40
111.71
105.85
104.82
82.98
82.80
78.89
76.72
75.39
57.94
26.84
26.17
21.66
13.52
f1 (ppm)


7.81
7.78
7.43
7.39
6.72
6.32
6.29
5.91
5.90
5.04
5.03
5.02
5.01
4.74
4.73
4.24
4.23
4.07
4.06
2.76
2.75
2.74
2.45
2.04
2.03
1.50
1.30
(H 31%) D
(+)-[D]-38a
f1 (ppm)


153.08
146.23
132.87
131.82
131.06
129.61
128.97
126.88
123.94
112.30
107.43
105.69
83.91
83.37
77.39
76.32
58.14
26.91
26.32
21.69
13.75
f1 (ppm)

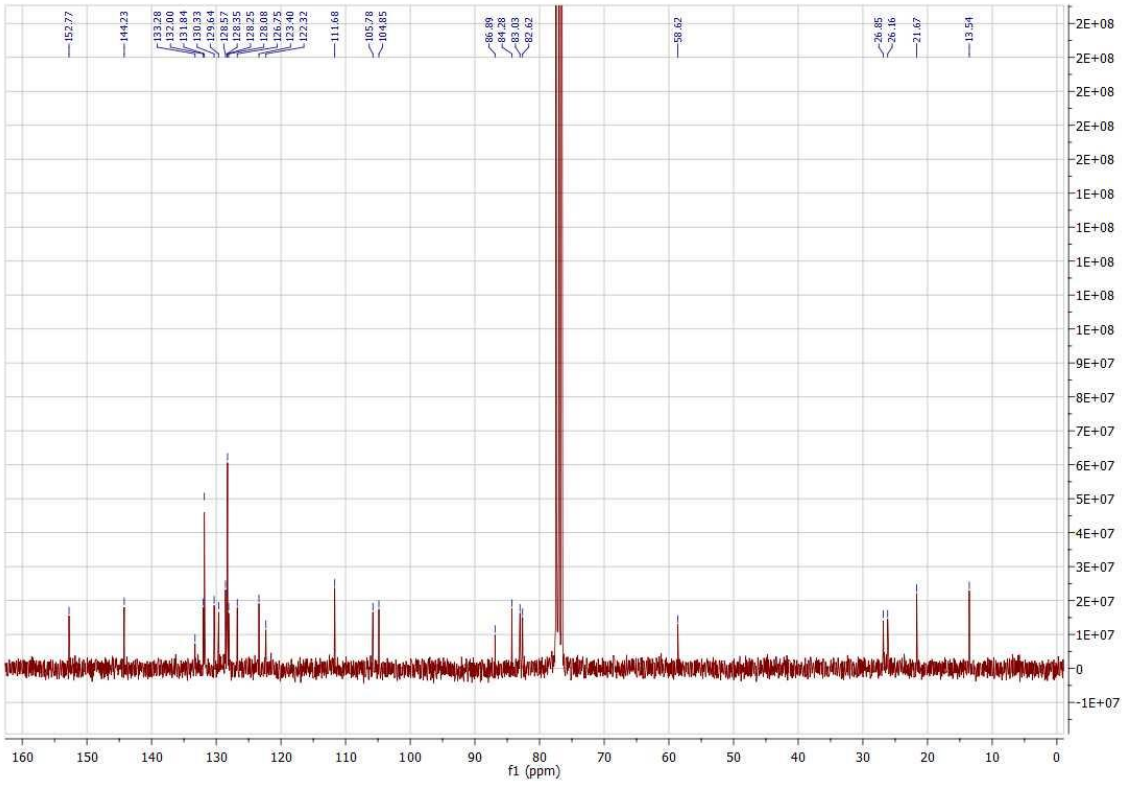

7.80
7.77
7.32
7.30
7.27
7.21
6.56
6.53
6.44
5.99
5.98
5.04
5.03
5.02
5.01
4.70
4.69
4.21
4.20
4.20
4.19
4.14
4.13
2.46
2.06
1.86
1.85
1.85
1.56
1.36
O
O
S
O
O
O
O
H
H
O
Me
(+)-38b
1.33
1.16
1.17
1.00
1.00
1.28
1.31
1.22
2.16
1.21
3.24
3.02
3.27
3.11
3.27
f1 (ppm)

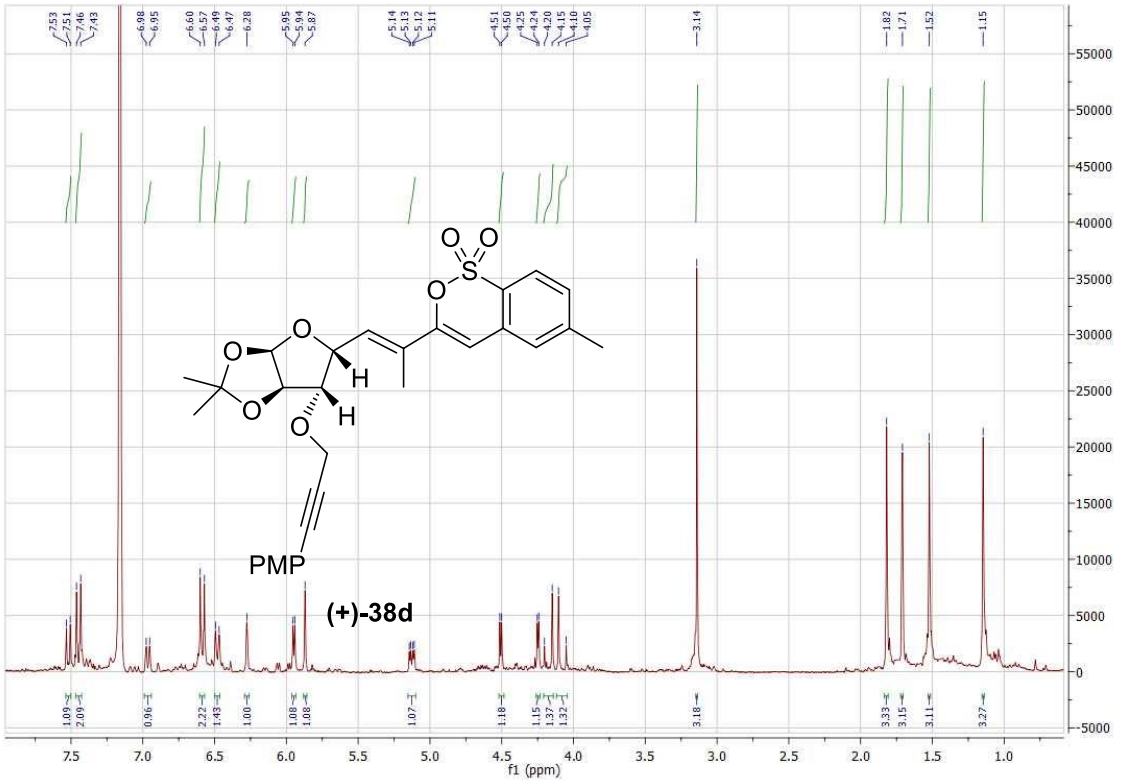

152.85
144.26
132.01
130.47
129.65
128.36
128.08
126.70
123.40
111.62
105.76
104.82
83.40
83.00
82.26
74.28
58.46
26.86
26.17
21.68
13.53
3.62
f1 (ppm)

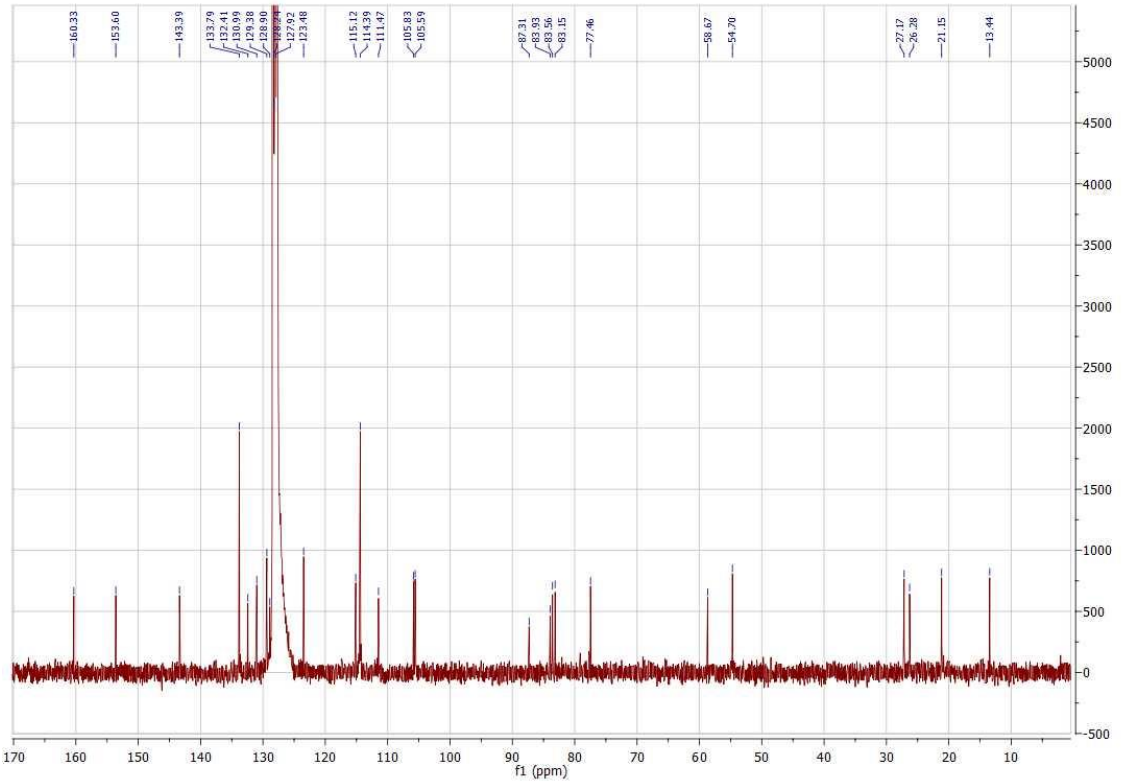

7.80
7.77
7.45
7.42
7.32
7.31
7.30
7.30
7.28
7.27
6.55
6.39
6.02
6.01
5.08
5.07
5.06
5.05
4.79
4.78
4.47
4.24
4.23
2.45
2.03
2.03
1.56
1.36
1.09
2.17
4.35
1.19
0.98
1.00
1.11
1.11
1.25
2.19
1.03
2.98
2.95
3.21
3.28
f1 (ppm)

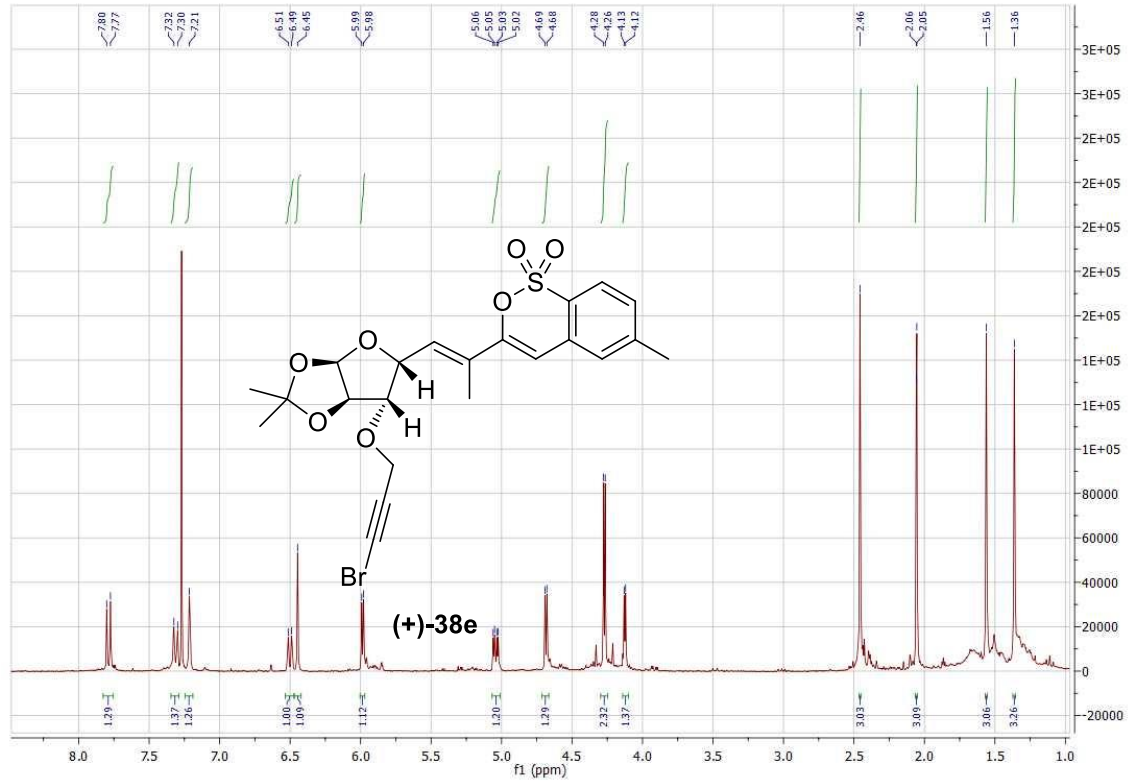
O
O
S
O
O
O
H
O
H
O
Ph

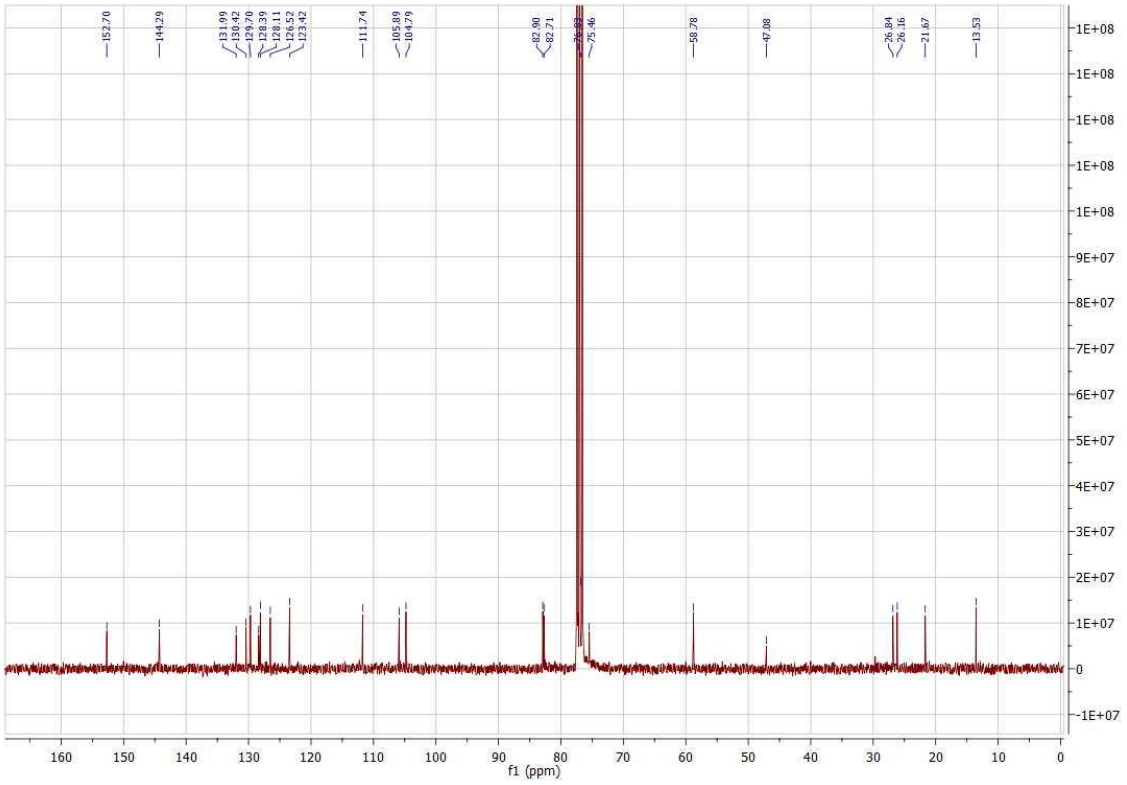
(+)-38c

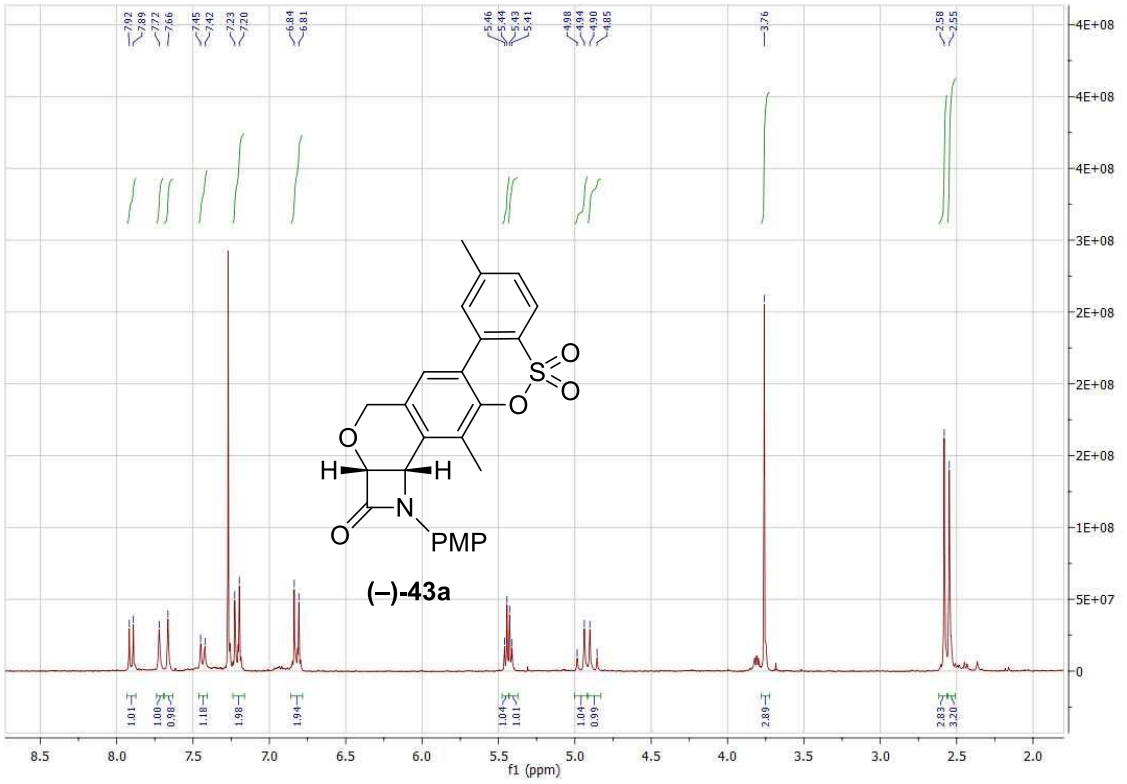

152.77
144.23
133.28
131.84
130.33
129.64
128.57
128.35
128.25
128.08
126.75
123.40
122.32
111.68
105.78
104.85
86.89
84.28
83.03
82.62
58.62
26.85
26.16
21.67
13.54
f1 (ppm)


7.53
7.51
7.46
7.43
6.98
6.95
6.60
6.57
6.49
6.47
6.28
5.95
5.94
5.87
5.14
5.13
5.12
5.11
4.51
4.50
4.25
4.24
4.20
4.15
4.10
4.05
3.14
1.82
1.71
1.52
1.15
PMP
(+)-38d
f1 (ppm)

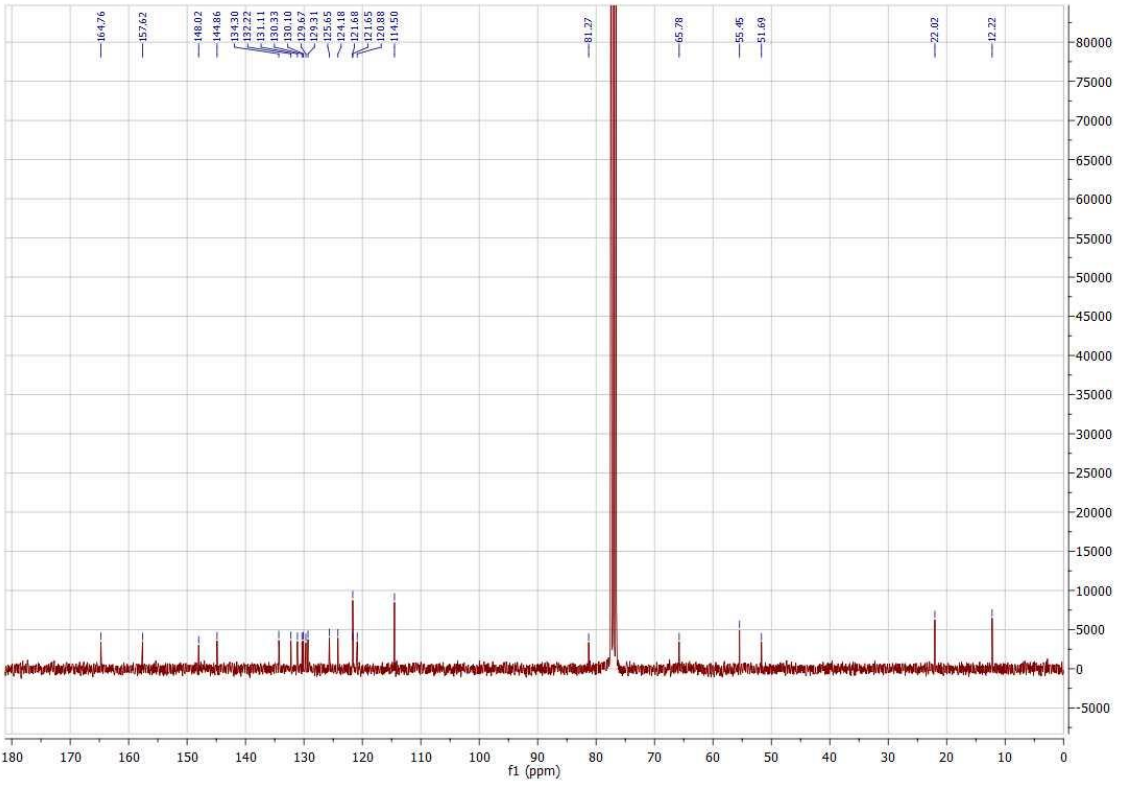

160.33
153.60
143.39
133.79
132.41
130.99
129.38
128.90
127.92
123.48
115.12
114.39
111.47
105.83
105.59
87.31
83.93
83.56
83.15
77.46
58.67
54.70
27.17
26.28
21.15
13.44
f1 (ppm)

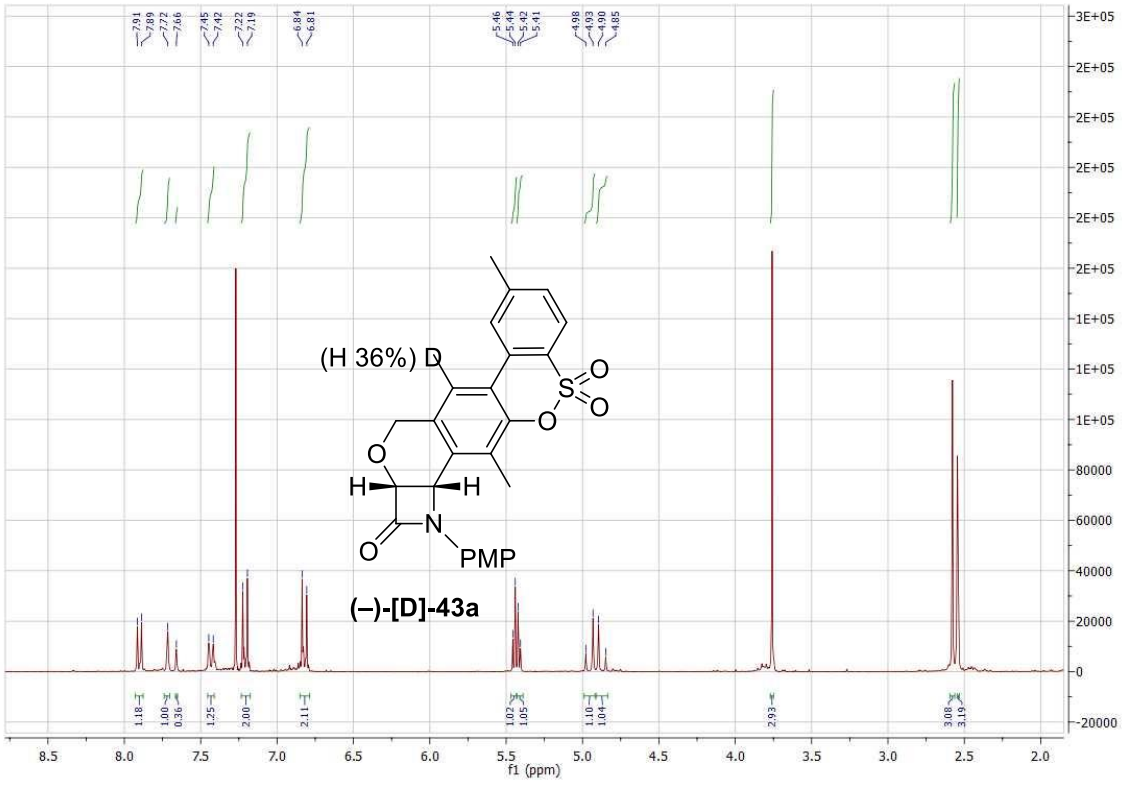

7.80
7.77
7.32
7.30
7.21
6.51
6.49
6.45
5.99
5.98
5.06
5.05
5.03
5.02
4.69
4.68
4.28
4.26
4.13
4.12
2.46
2.06
2.05
1.56
1.36
O
O
S
O
O
O
H
O
H
O
Br
(+)-38e
f1 (ppm)

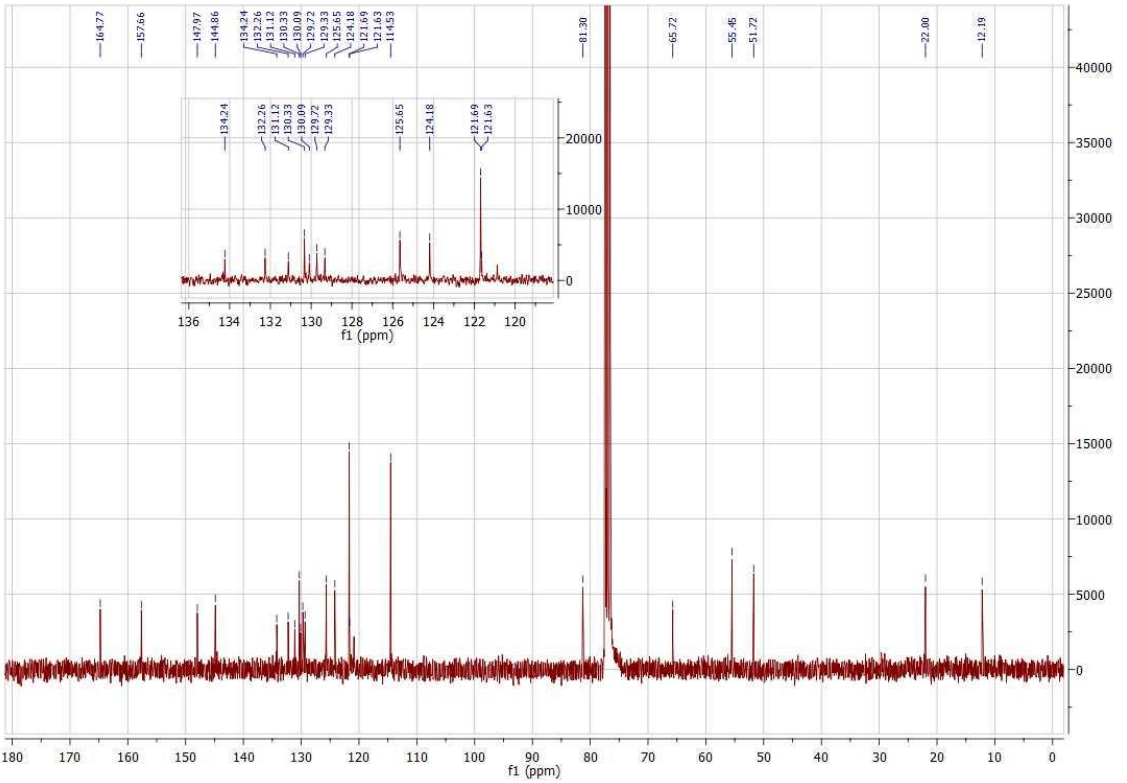

153.70
144.29
131.99
130.42
129.70
128.39
128.11
126.52
123.42
111.74
105.89
104.79
82.90
82.71
75.46
58.78
47.08
26.84
26.16
21.67
13.53
f1 (ppm)

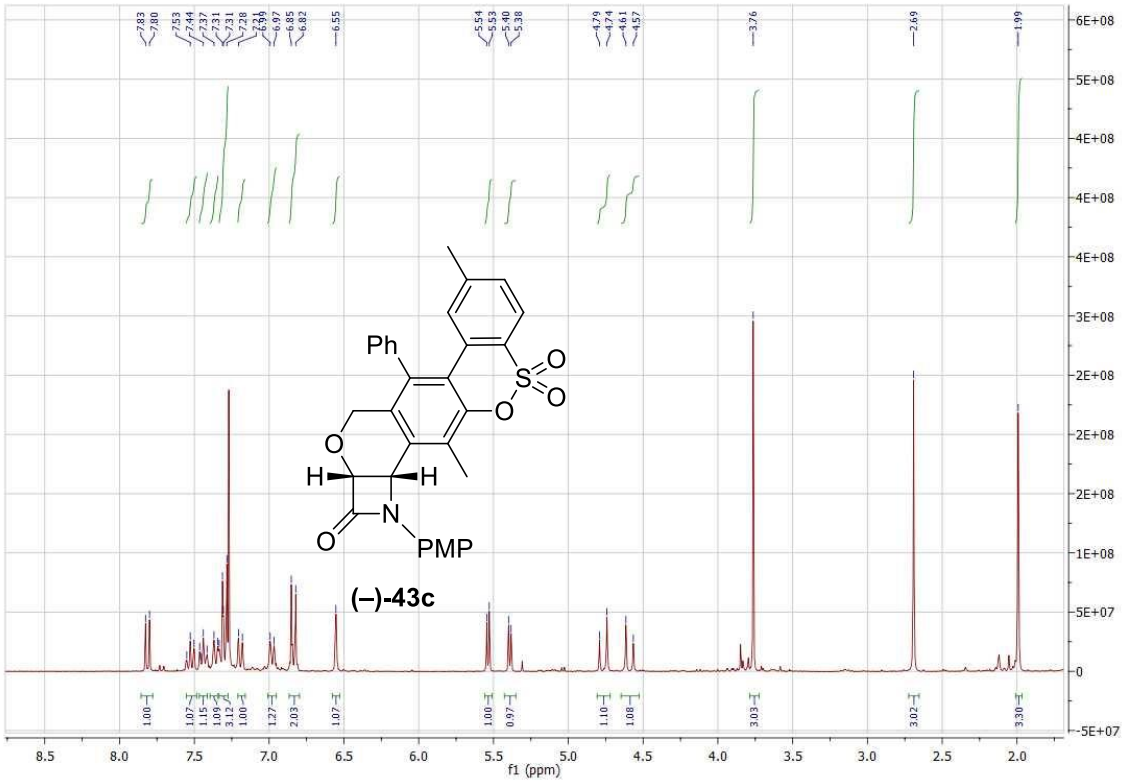

7.92
7.89
7.72
7.66
7.45
7.42
7.23
7.20
6.84
6.81
5.46
5.44
5.43
5.41
4.98
4.94
4.90
4.85
3.76
2.58
2.55
O
S
O
O
H
H
N
O
PMP
f1 (ppm)

(–)-43a

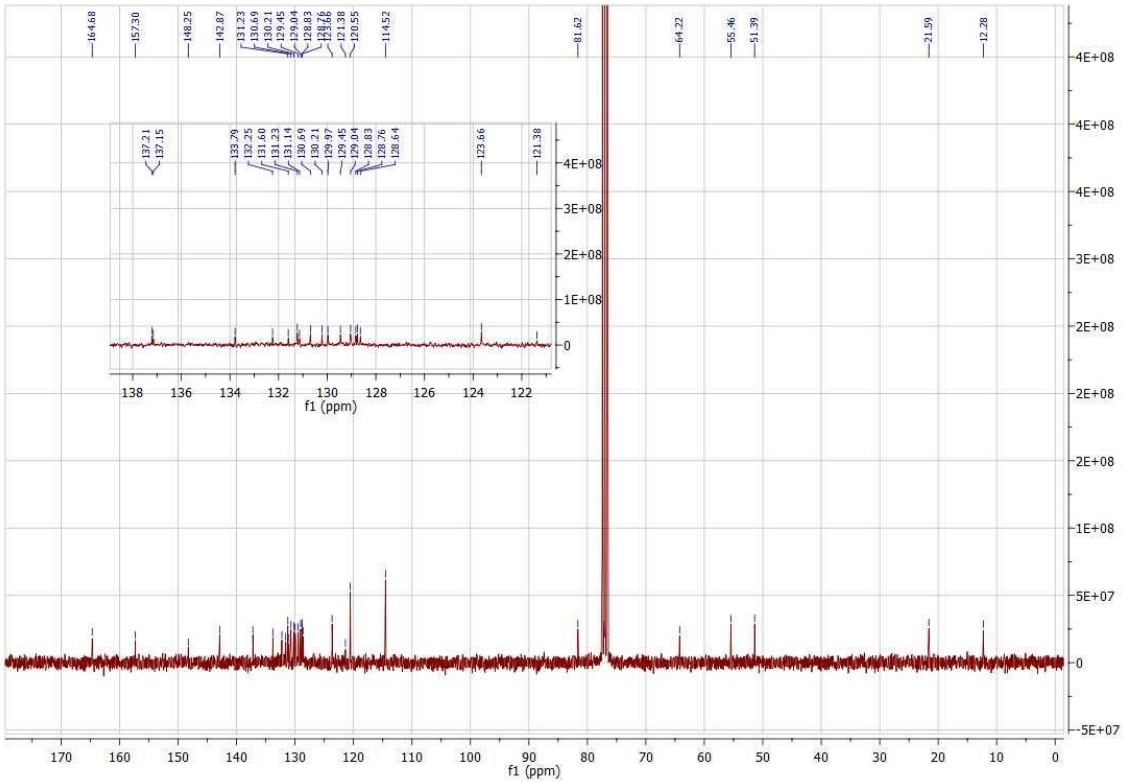

164.76
157.62
148.02
144.86
134.30
132.22
131.11
130.33
130.10
129.67
129.31
125.65
124.18
121.68
121.65
120.88
114.50
81.27
65.78
55.45
51.69
22.02
12.22
f1 (ppm)

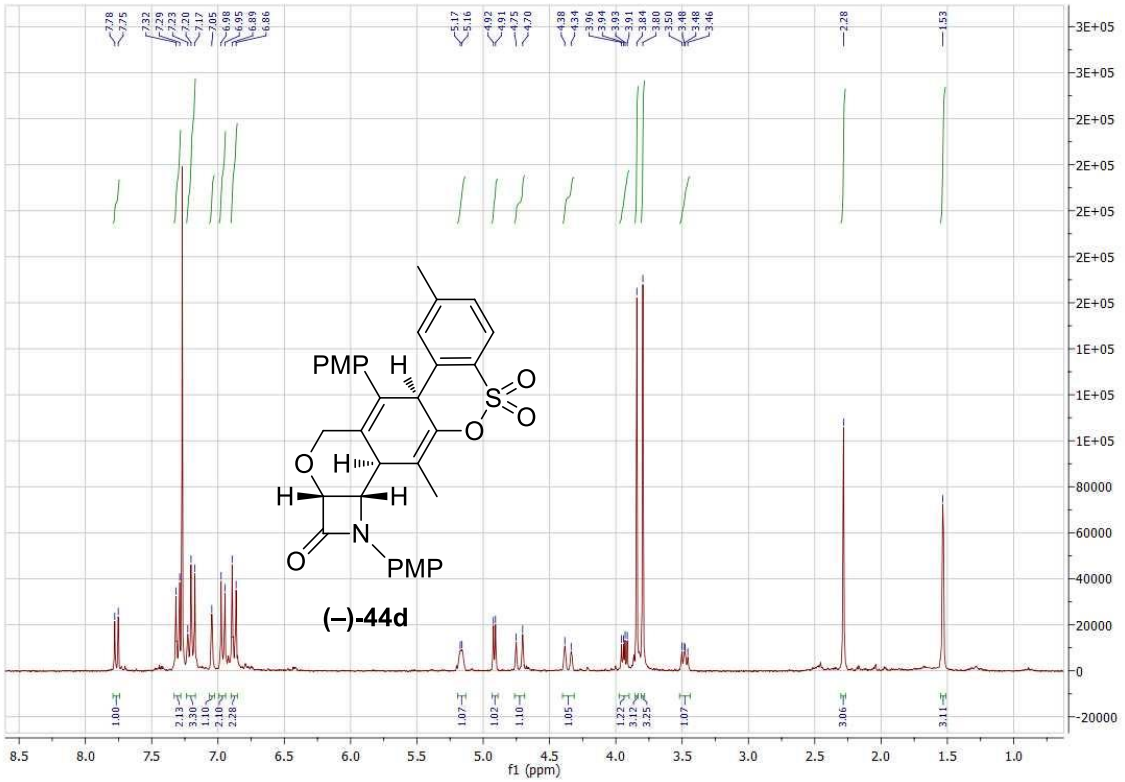

7.91
7.89
7.72
7.66
7.45
7.42
7.22
7.19
6.84
6.81
5.46
5.44
5.42
5.41
4.98
4.93
4.90
4.85
(H 36%) D
S
O
O
O
O
H
H
N
O
PMP
(–)-[D]-43a
1.18
1.00
0.36
1.25
2.00
2.11
1.02
1.05
1.10
1.04
2.93
3.08
3.19
f1 (ppm)

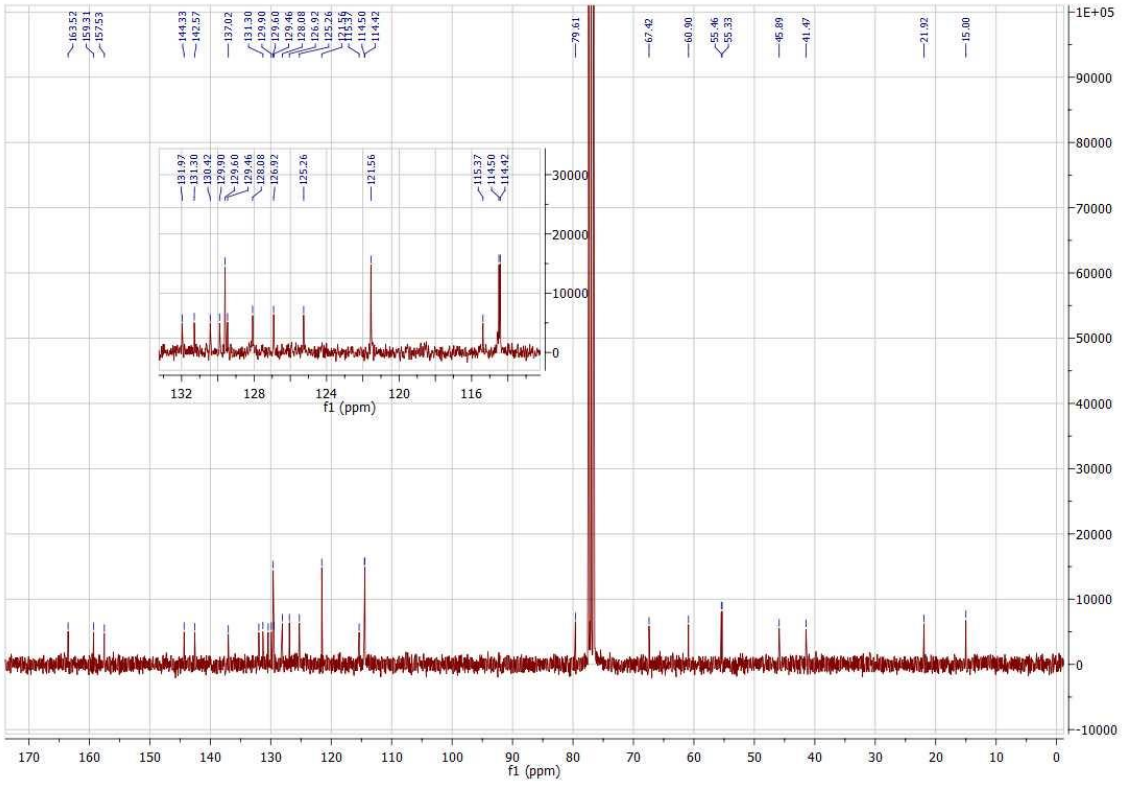

164.77
157.66
147.97
144.86
134.24
132.26
131.12
130.33
130.09
129.72
129.33
125.65
124.18
121.69
121.63
114.53
81.30
65.72
55.46
51.72
22.00
12.19
f1 (ppm)

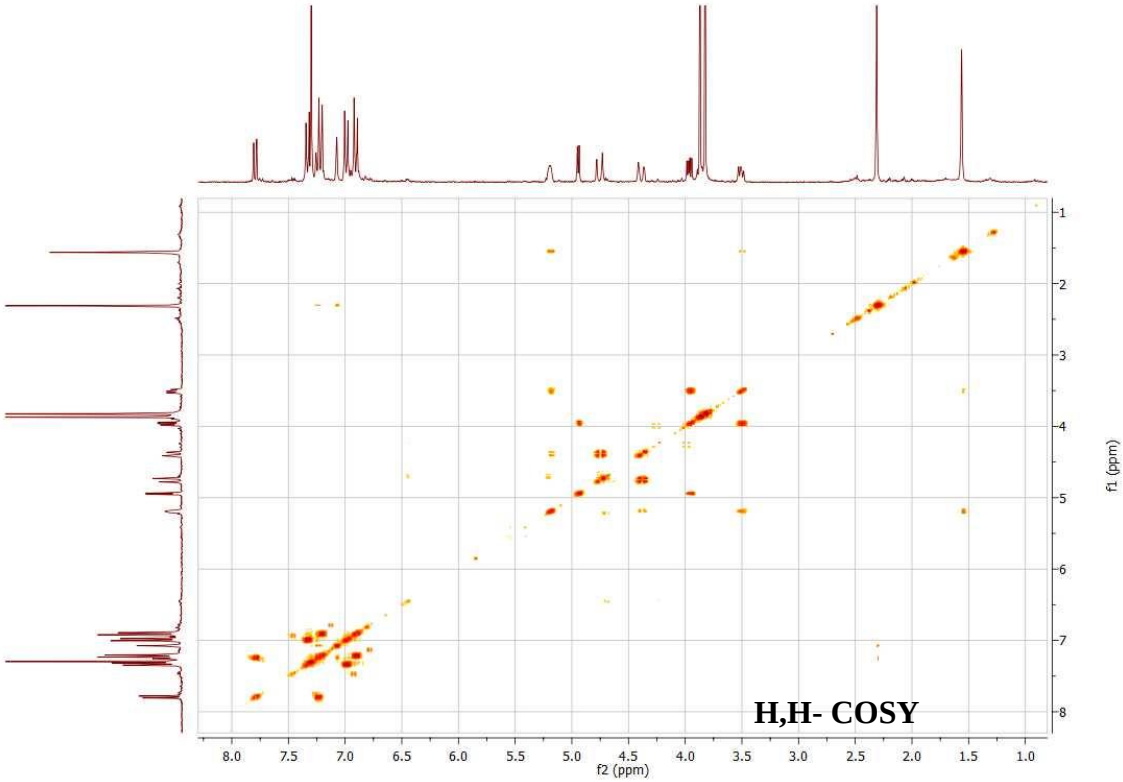

Ph
O
S
O
O
O
H
H
N
O
PMP
f1 (ppm)

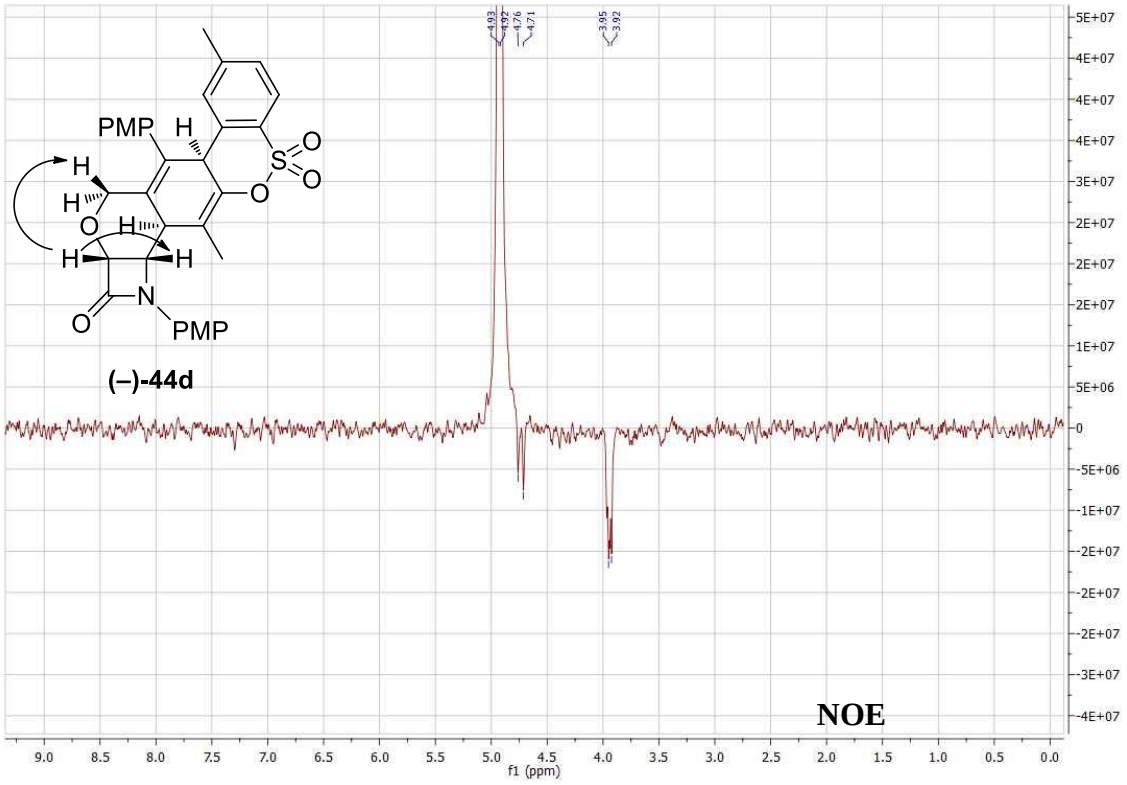
(–)-43c

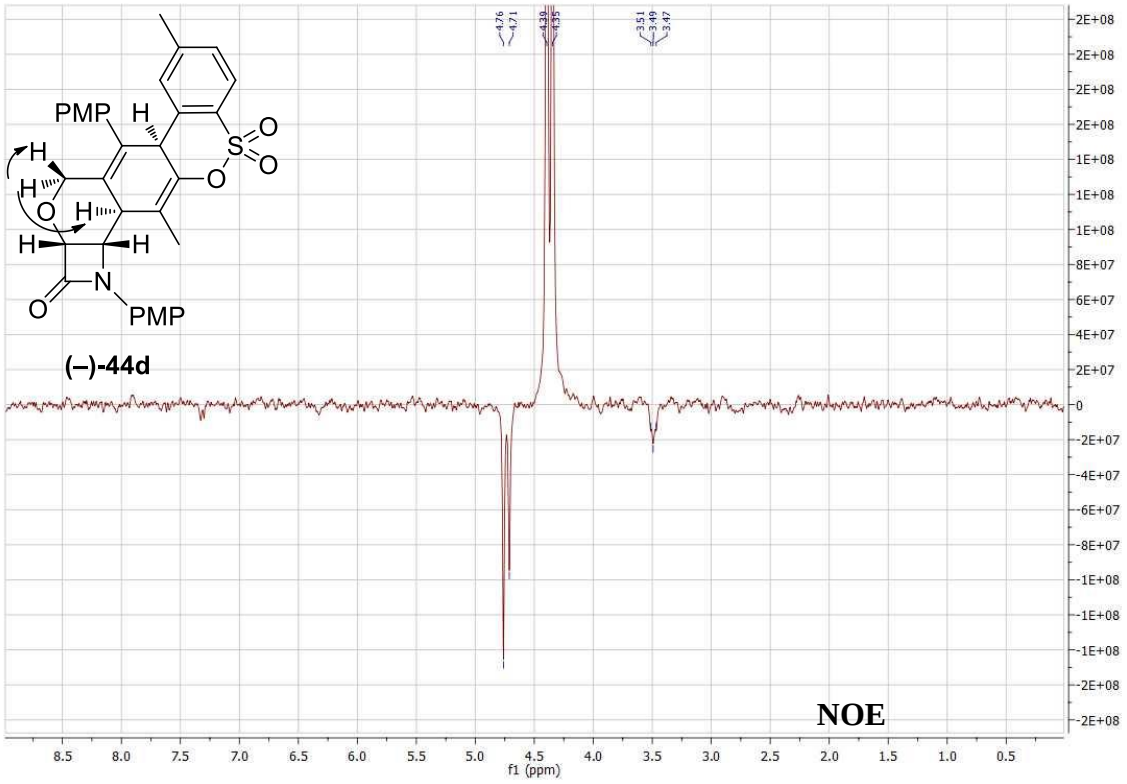

f1 (ppm)

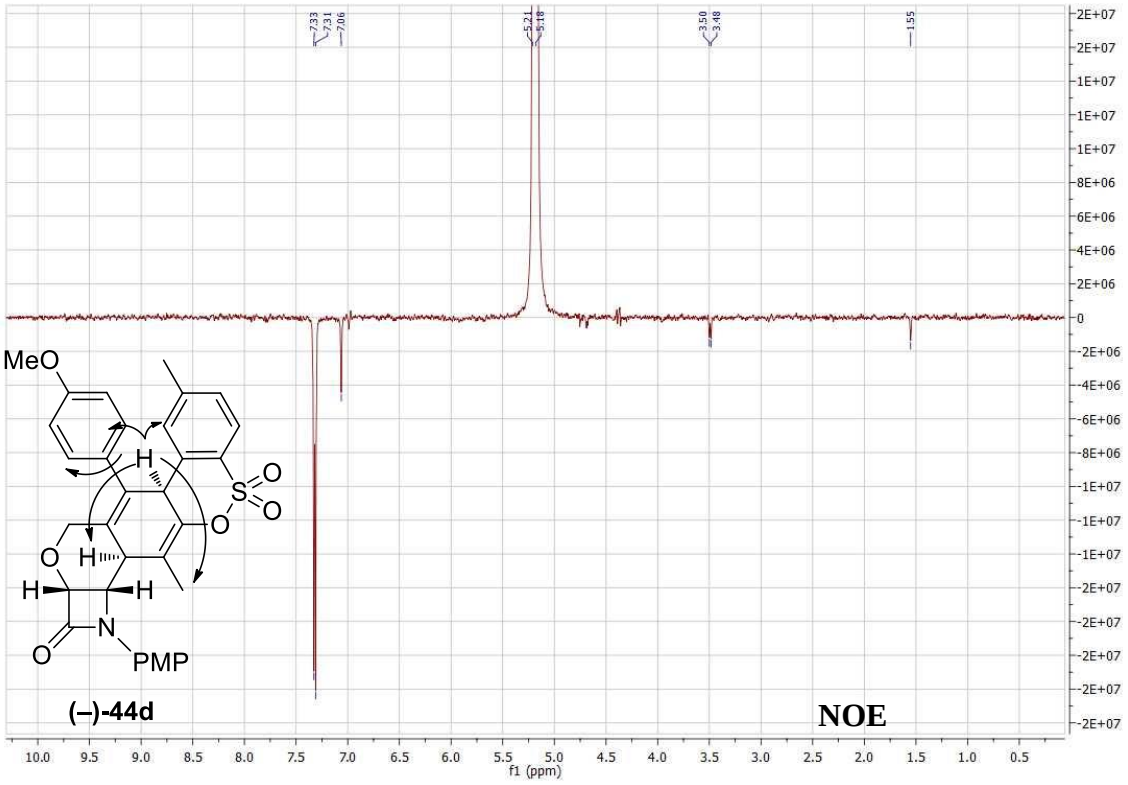

PMP
H
S
O
O
O
O
H
H
H
N
O
PMP
(–)-44d
f1 (ppm)

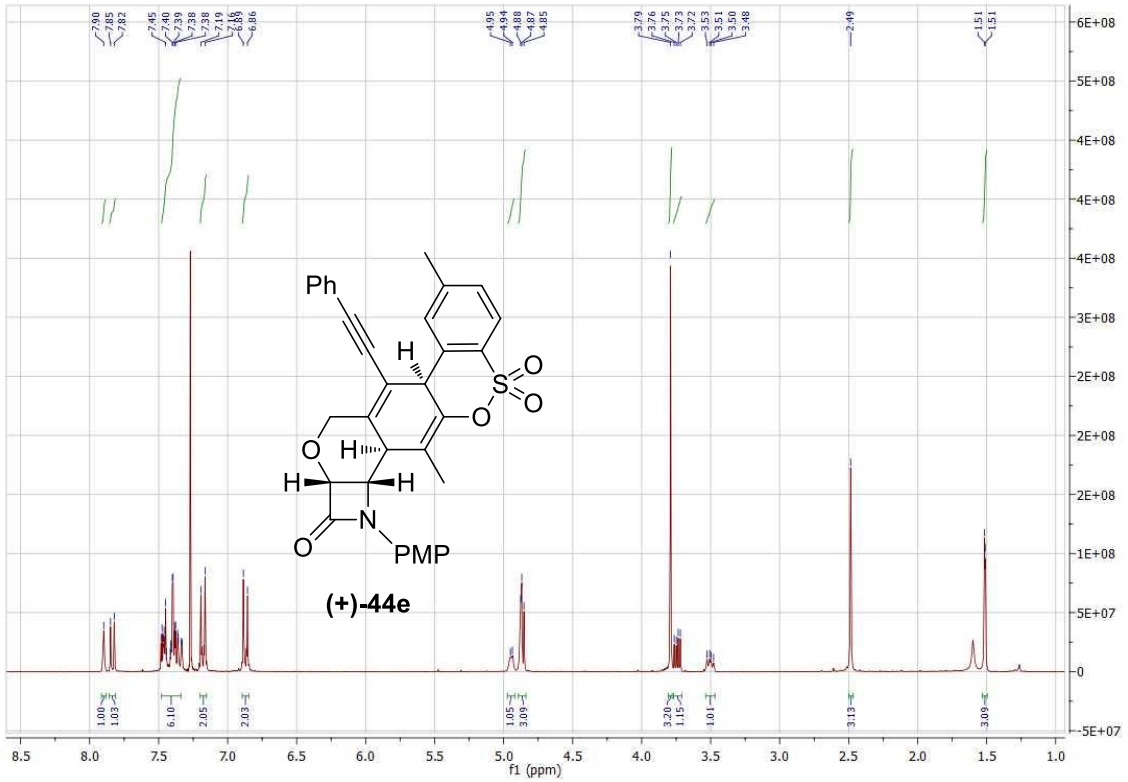

163.52
159.31
157.53
144.33
142.57
137.02
131.30
129.90
129.60
129.46
128.08
126.92
125.26
121.56
114.50
114.42
79.61
67.42
60.90
55.46
55.33
46.89
41.47
21.92
15.00
f1 (ppm)
f2 (ppm)

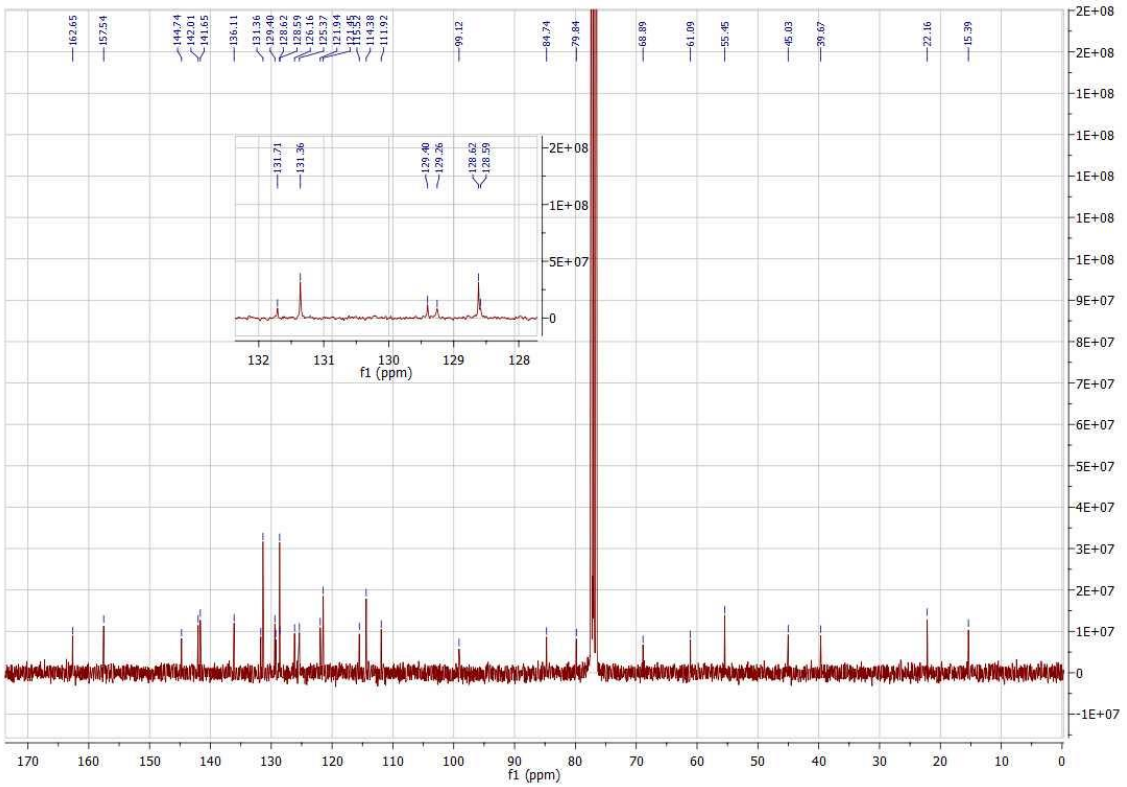

H,H- COSY
f1 (ppm)
f2 (ppm)

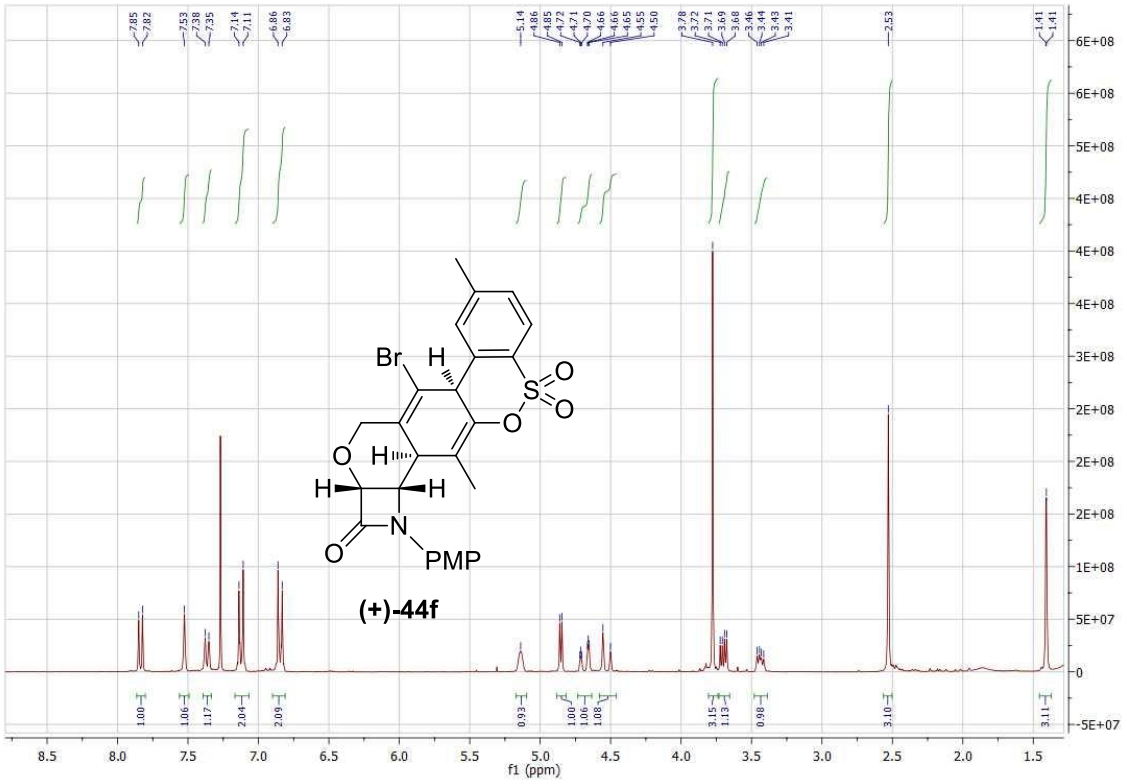

PMP
H
S
O
O
O
H
H
O
H
H
H
N
O
PMP
(–)-44d
NOE
f1 (ppm)

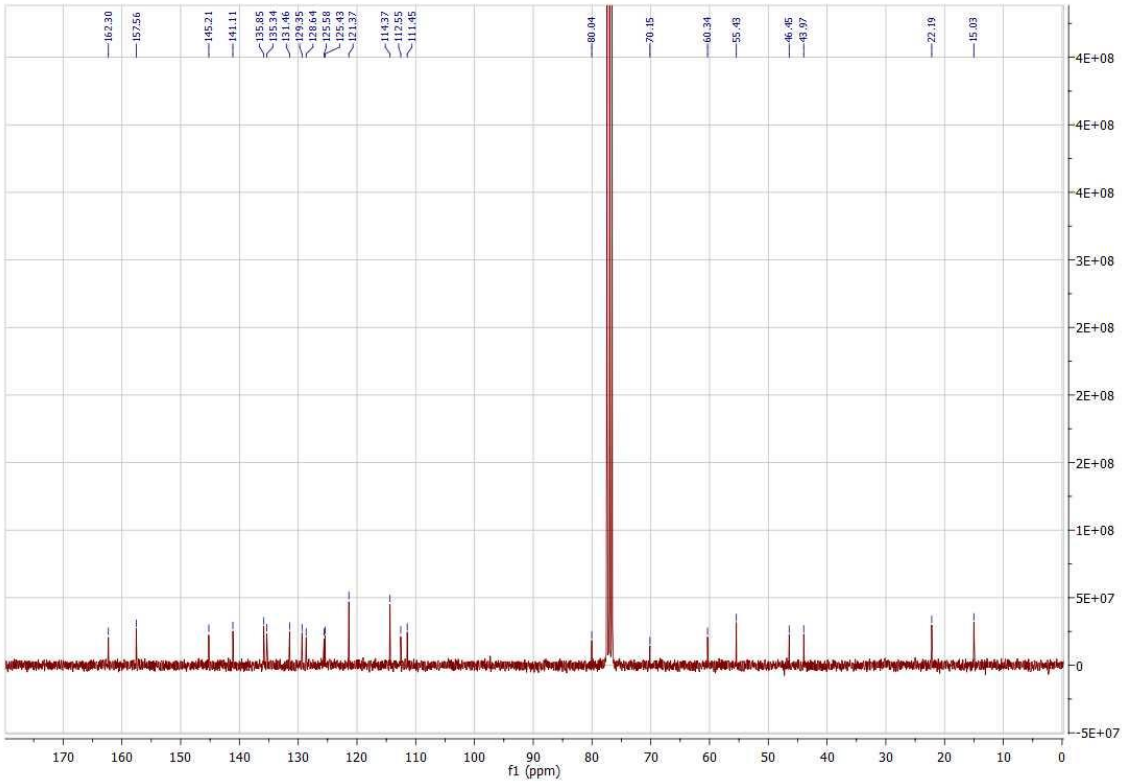

PMP
H
S
O
O
O
H
H
O
H
H
H
N
O
PMP
(–)-44d
NOE
f1 (ppm)

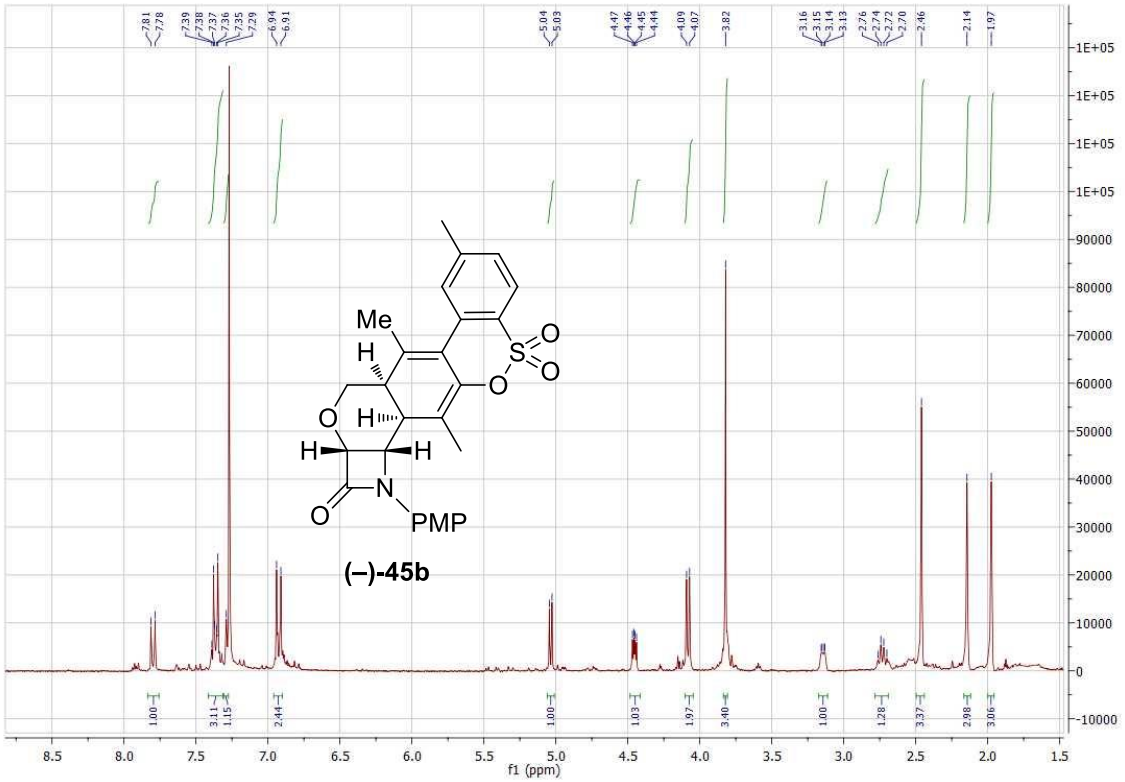

MeO
H
S
O
O
O
O
H
H
H
N
O
PMP
(–)-44d
NOE
f1 (ppm)

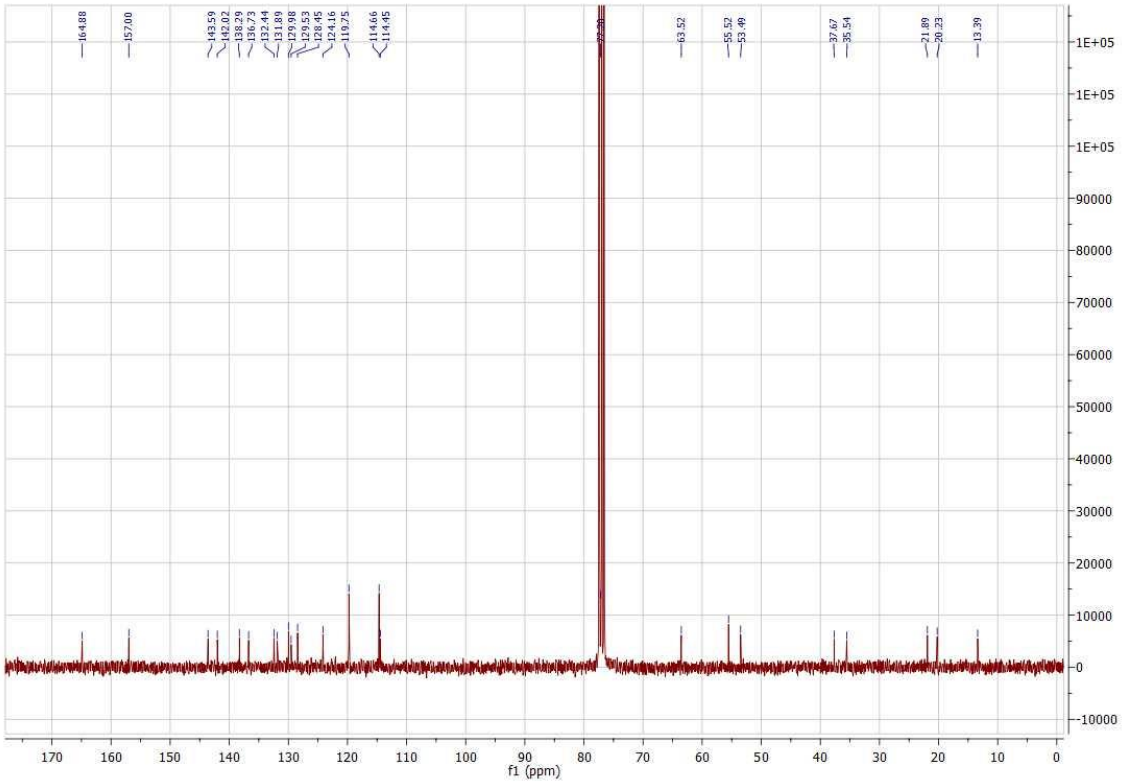

Ph
H
S
O
O
O
O
H
H
H
N
O
PMP
(+)-44e
f1 (ppm)

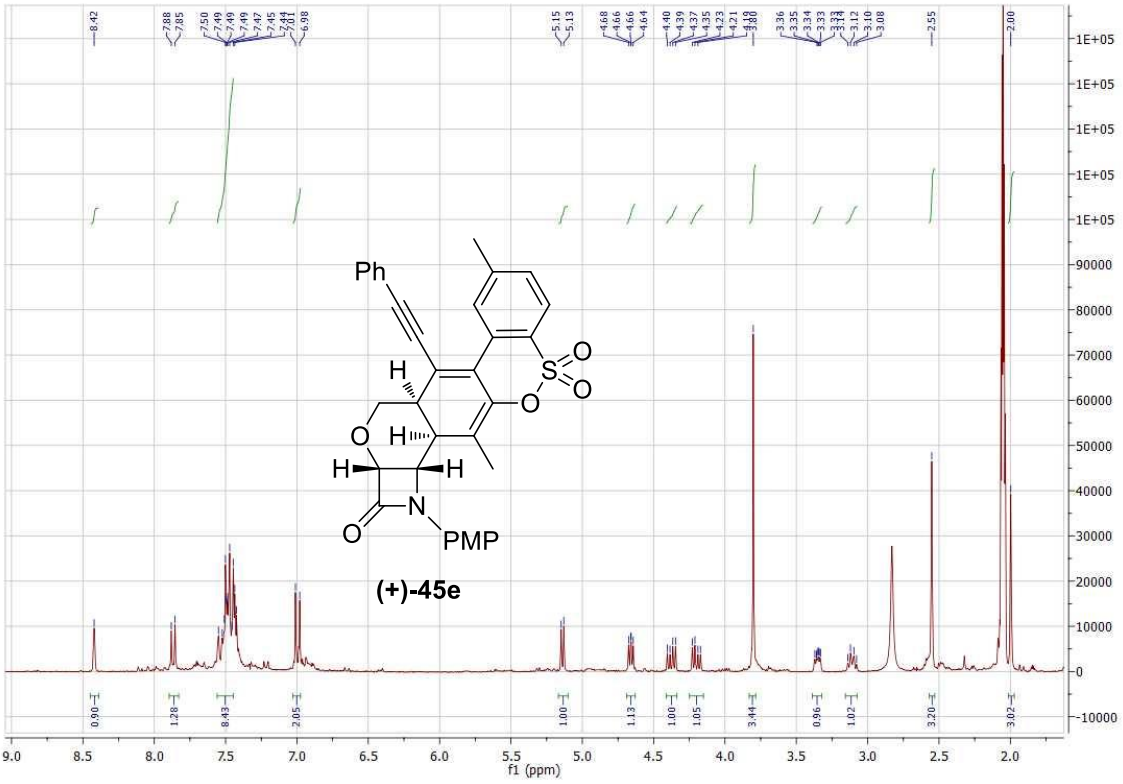

162.65
157.54
144.74
142.01
141.65
136.11
131.36
129.40
128.62
128.59
126.16
125.37
121.94
115.52
114.38
111.92
99.12
84.74
79.84
68.89
61.09
55.45
45.03
39.67
22.16
15.39
131.71
131.36
129.40
129.26
128.62
128.59
f1 (ppm)
f1 (ppm)

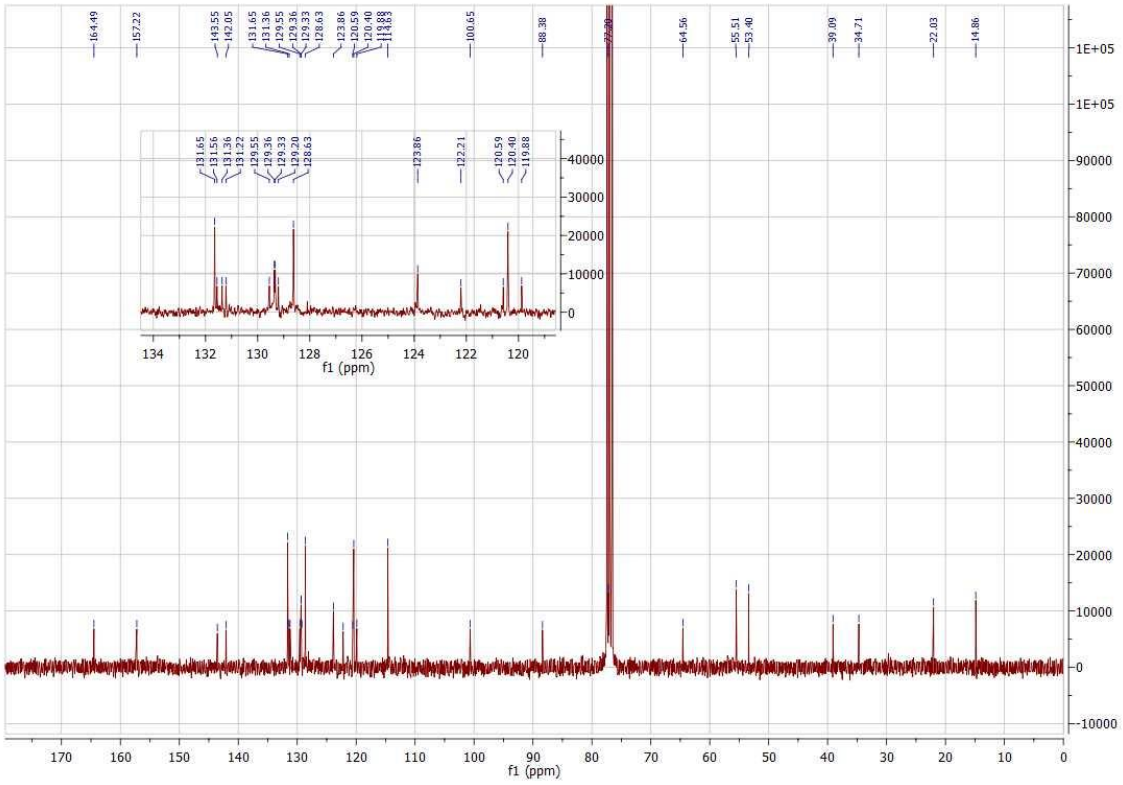

7.85
7.82
7.53
7.38
7.35
7.14
7.11
6.86
6.83
5.14
5.06
4.95
4.72
4.71
4.70
4.66
4.66
4.65
4.55
4.50
3.78
3.72
3.71
3.69
3.68
3.46
3.44
3.43
3.41
2.53
1.41
1.41
Br
H
S
O
O
O
O
H
H
H
N
O
PMP
(+)-44f
1.00
1.06
1.17
2.04
2.09
0.93
1.00
1.06
1.08
3.15
1.13
0.98
3.10
3.11
f1 (ppm)

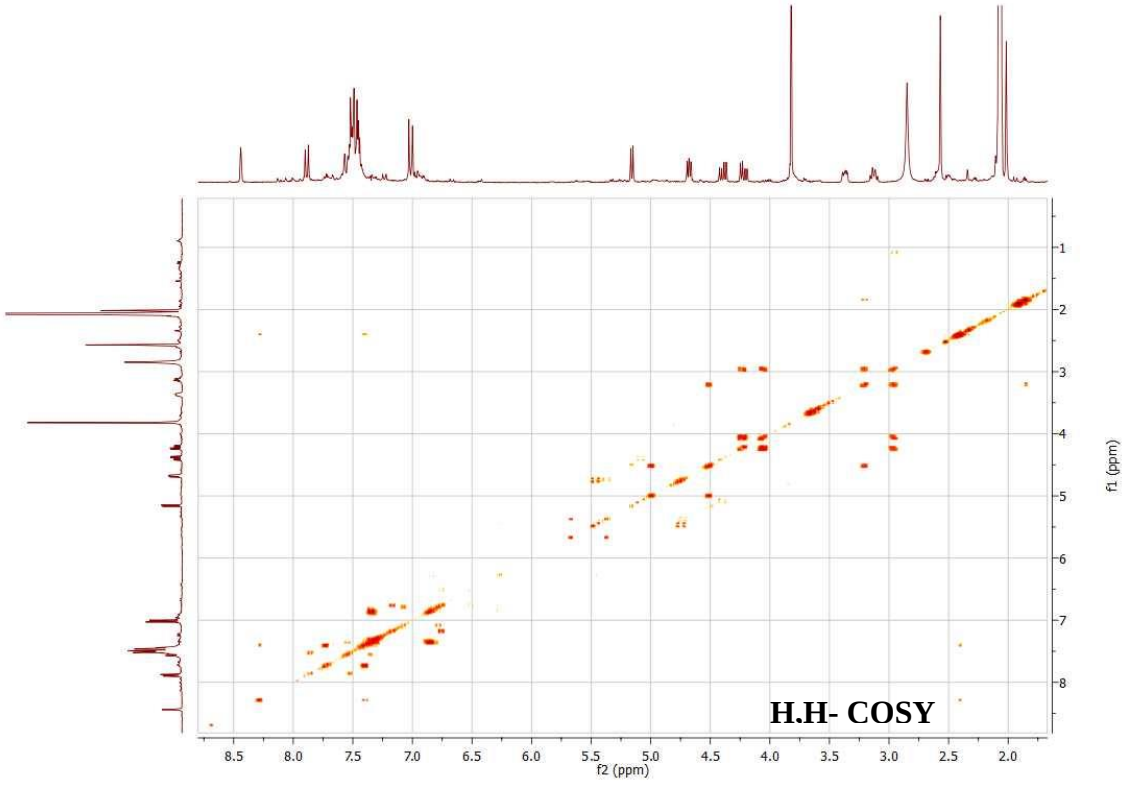

162.30
157.56
145.21
141.11
135.85
135.34
131.46
129.35
128.64
125.58
125.43
121.37
114.37
112.55
111.45
80.04
70.15
60.34
55.43
46.45
43.97
22.19
15.03
f1 (ppm)


7.81
7.78
7.39
7.38
7.37
7.36
7.35
7.29
6.94
6.91
5.04
5.03
4.47
4.46
4.45
4.44
4.09
4.07
3.82
3.16
3.15
3.14
3.13
2.76
2.74
2.72
2.70
2.46
2.14
1.97
Me
H
S
O
O
O
O
H
H
H
N
O
PMP
(–)-45b
f1 (ppm)

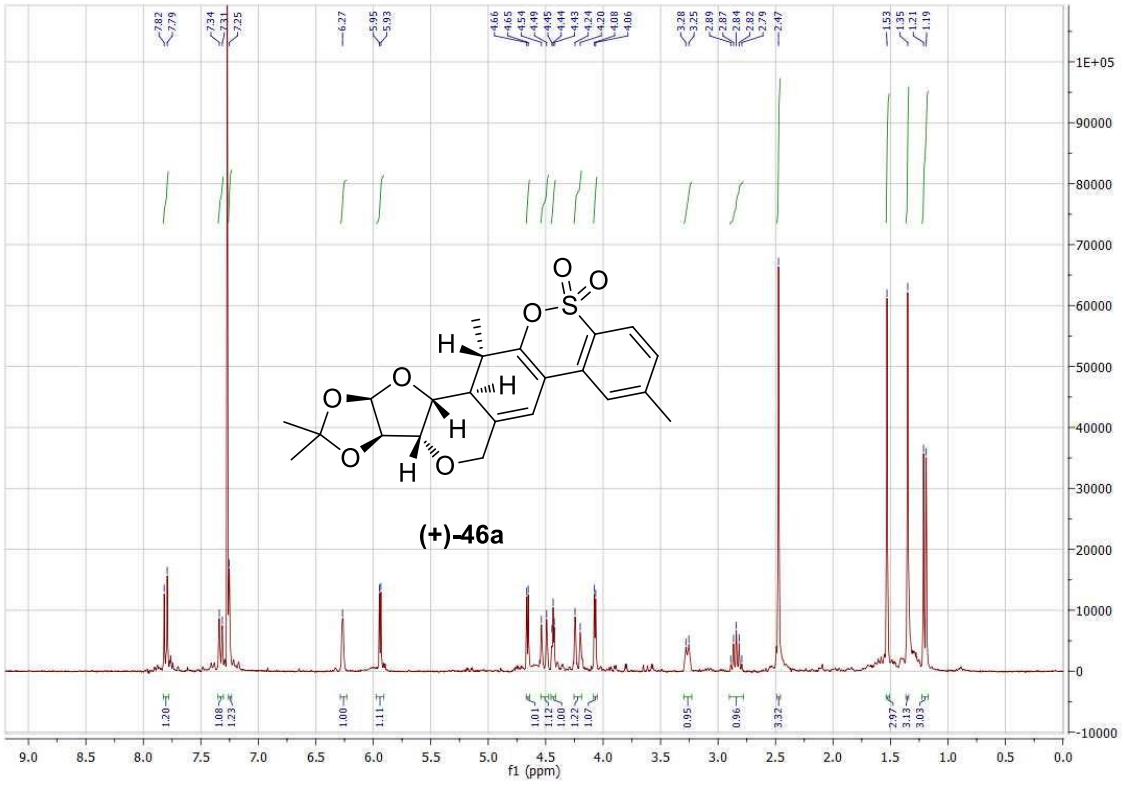

164.88
157.00
143.59
142.02
138.29
136.73
132.44
131.89
129.98
129.53
128.45
124.16
119.75
114.66
114.45
77.20
63.52
55.52
53.49
37.67
35.54
21.89
20.23
13.39
f1 (ppm)


8.42
7.88
7.85
7.50
7.49
7.49
7.49
7.47
7.45
7.01
7.01
6.98
5.15
5.13
4.68
4.66
4.66
4.66
4.64
4.40
4.39
4.37
4.35
4.23
4.21
3.36
3.35
3.34
3.33
3.12
3.10
3.08
2.55
2.00
Ph
H
S
O
O
O
O
H
H
H
N
O
PMP
(+)-45e
f1 (ppm)

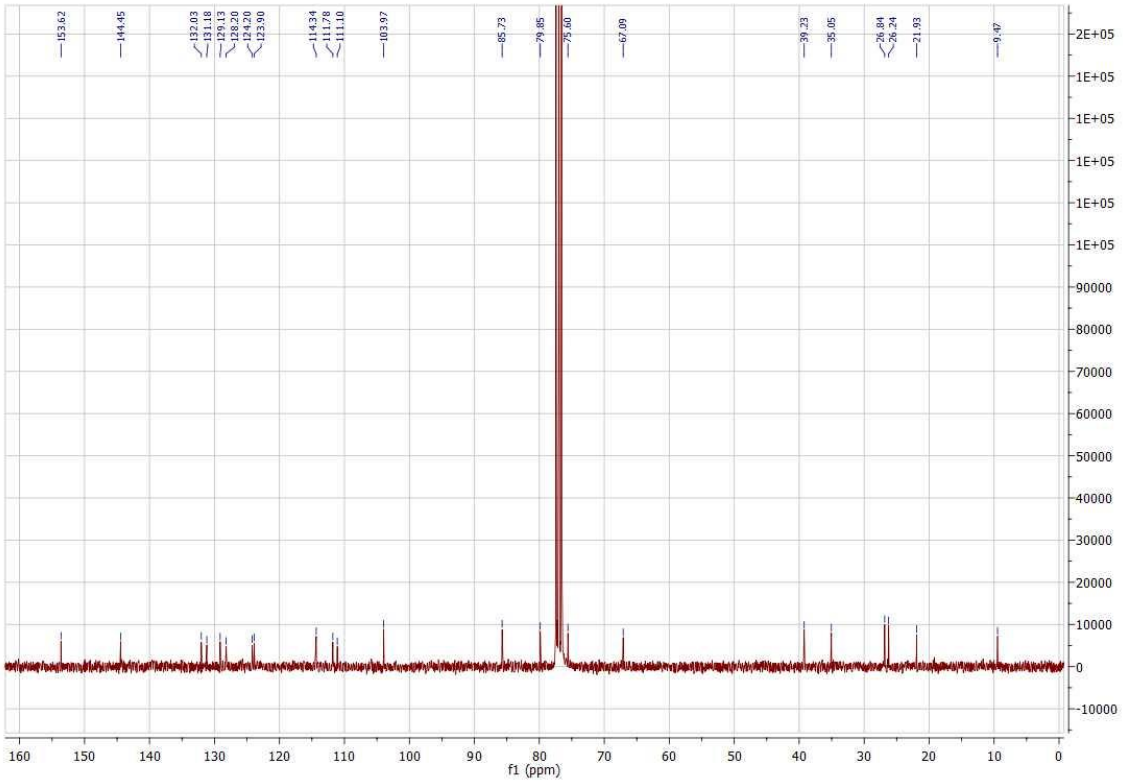

164.49
157.22
143.55
142.05
131.65
131.36
129.55
129.36
129.33
128.63
123.86
120.59
120.40
100.65
88.38
77.20
64.56
55.51
53.40
39.09
34.71
22.03
14.86
f1 (ppm)

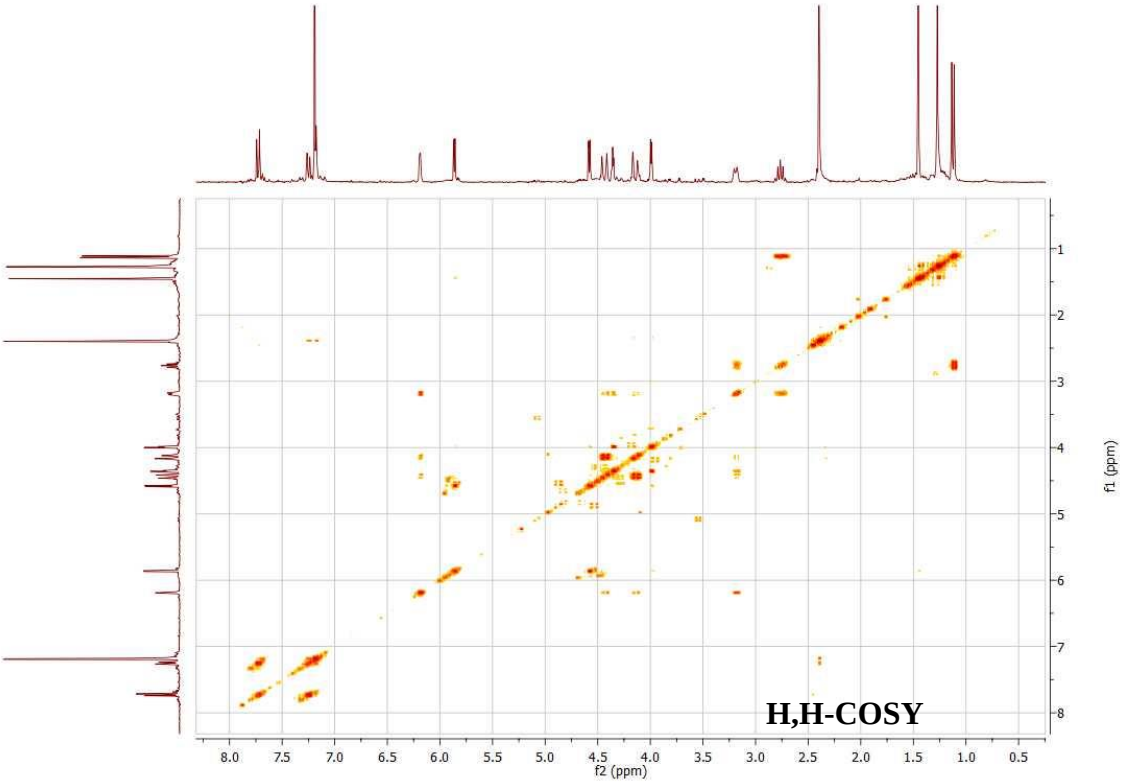

f1 (ppm)
f2 (ppm)

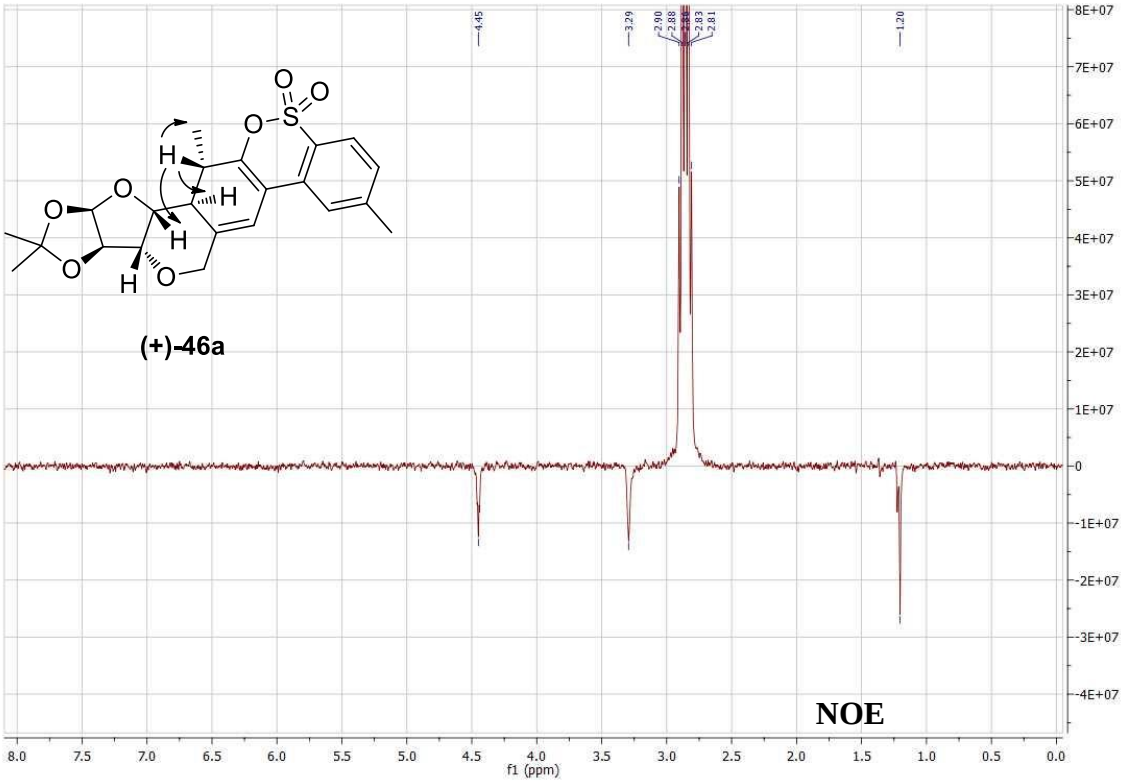
H.H- COSY

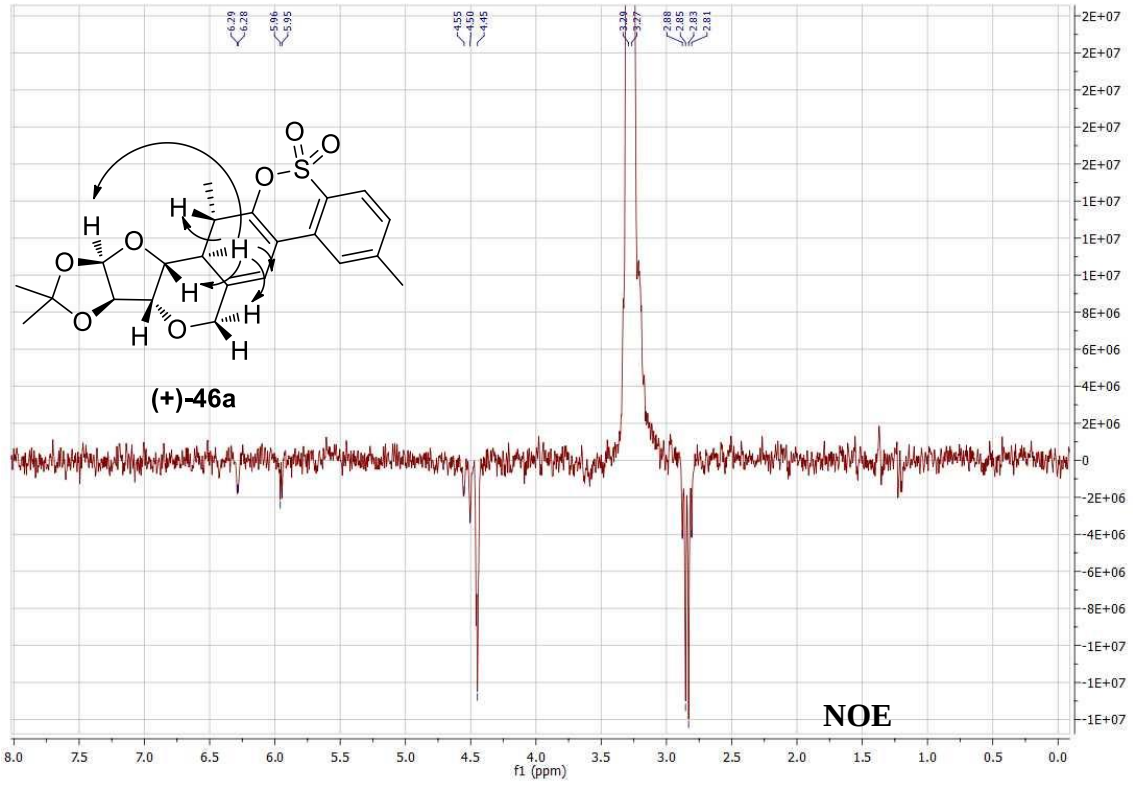

7.82
7.79
7.34
7.31
7.25
6.27
5.95
5.93
4.66
4.65
4.54
4.49
4.45
4.44
4.43
4.24
4.20
4.08
4.06
3.28
3.25
2.89
2.87
2.84
2.82
2.79
2.47
1.53
1.35
1.21
1.19
O
O
O
S
O
H
H
O
O
H
O
O
H
1.20
1.08
1.23
1.00
1.11
1.01
1.12
1.09
1.22
1.07
0.95
0.96
3.32
2.97
3.13
3.03
1E+05
90000
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
-10000
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)

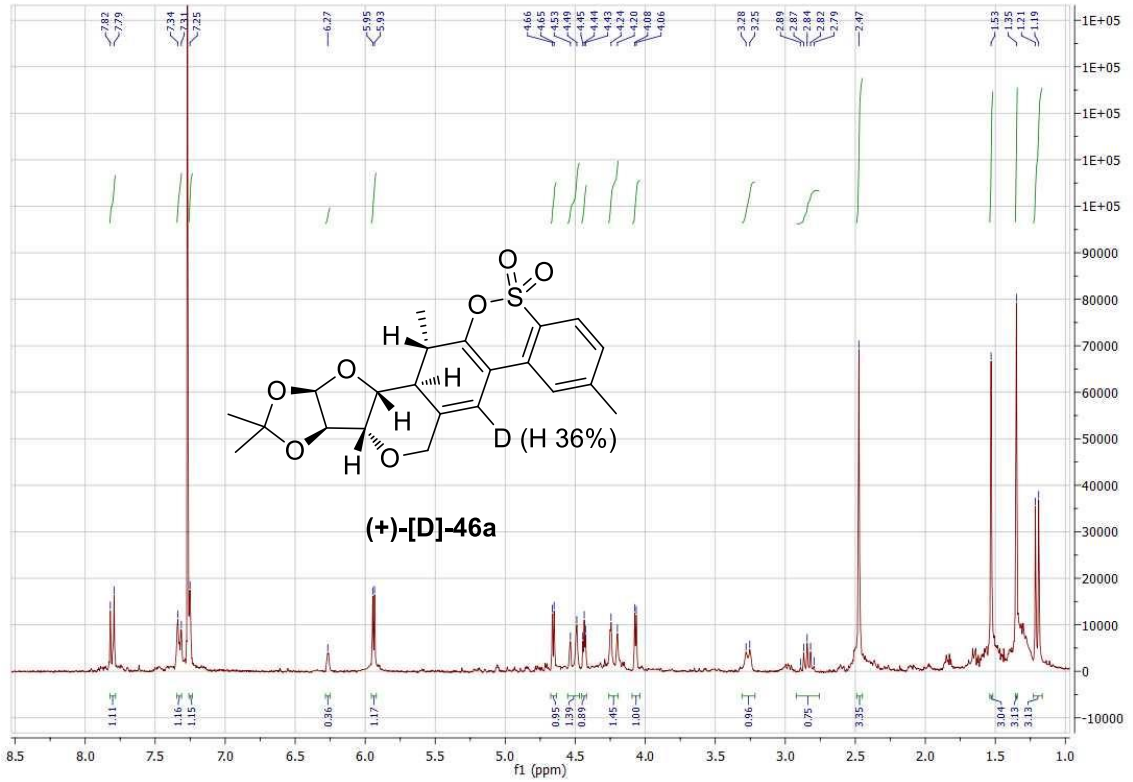
(+)-46a

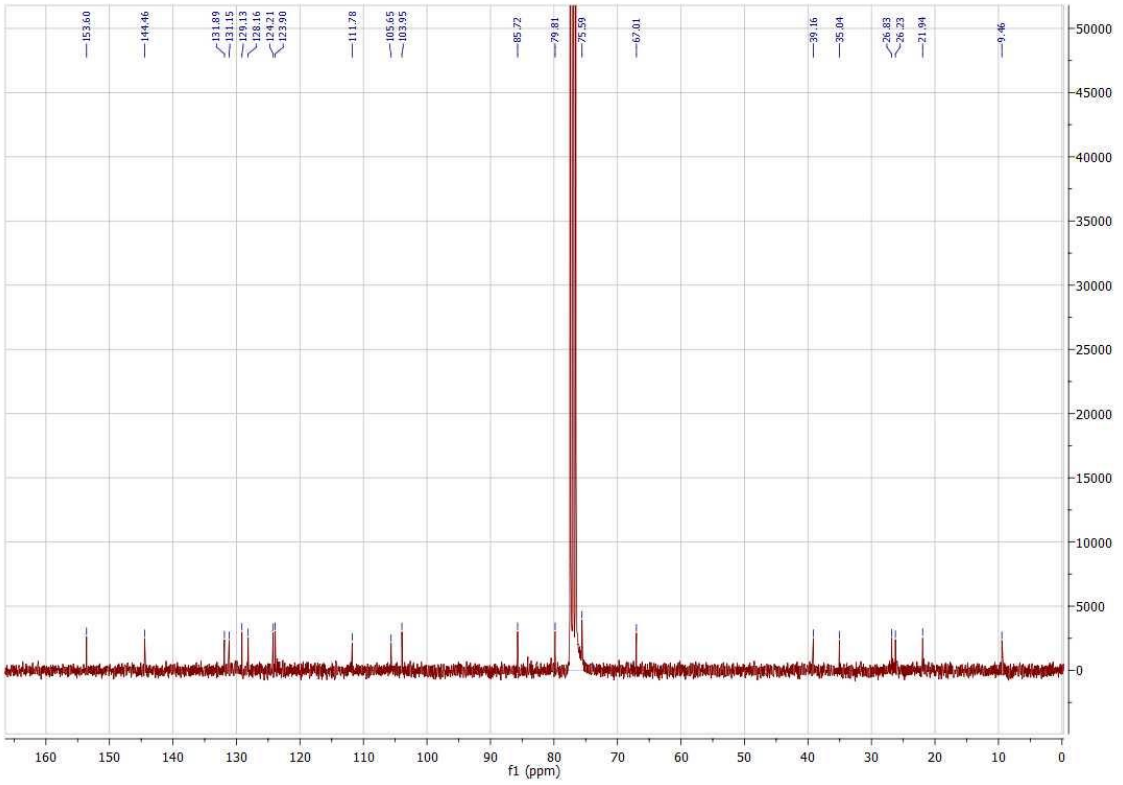

153.62
144.45
132.03
131.18
129.13
128.20
124.20
123.90
114.34
111.78
111.10
103.97
85.73
79.85
75.60
67.09
39.23
35.05
26.84
26.24
21.93
9.47
2E+05
1E+05
1E+05
1E+05
1E+05
1E+05
90000
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
-10000
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

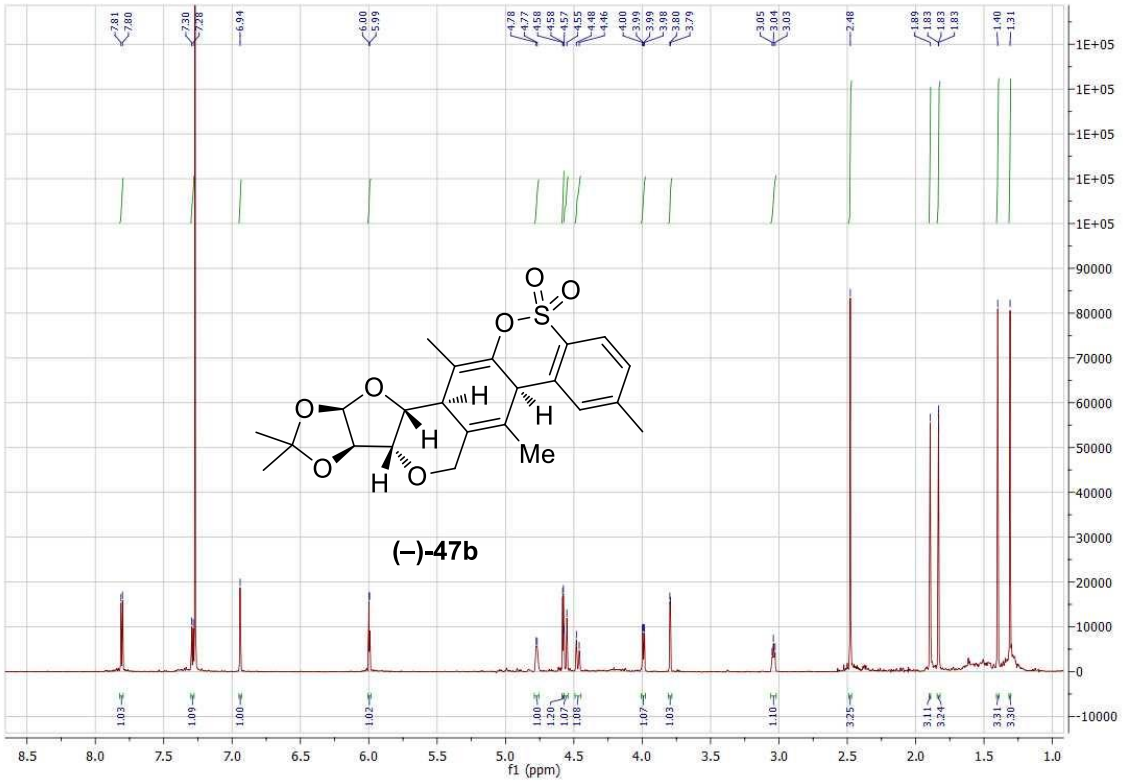

H,H-COSY
f2 (ppm)
f1 (ppm)


(+)-46a
NOE
f1 (ppm)

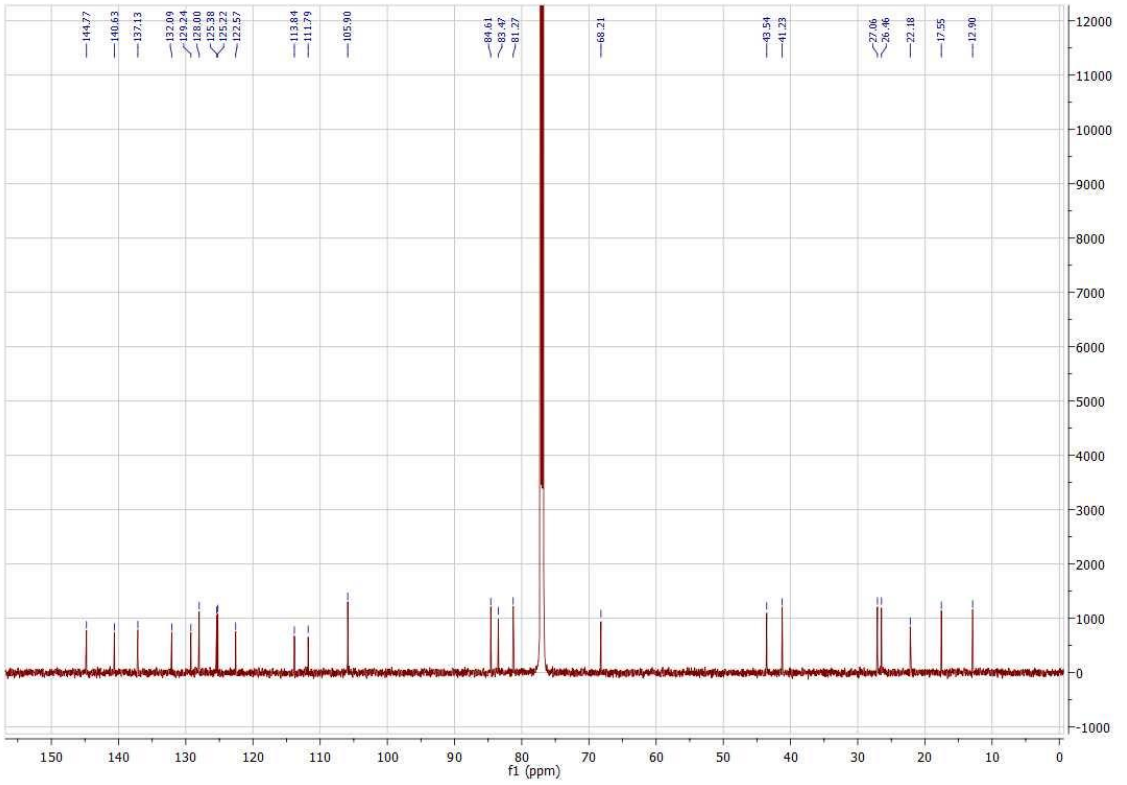

(+)-46a
NOE
f1 (ppm)

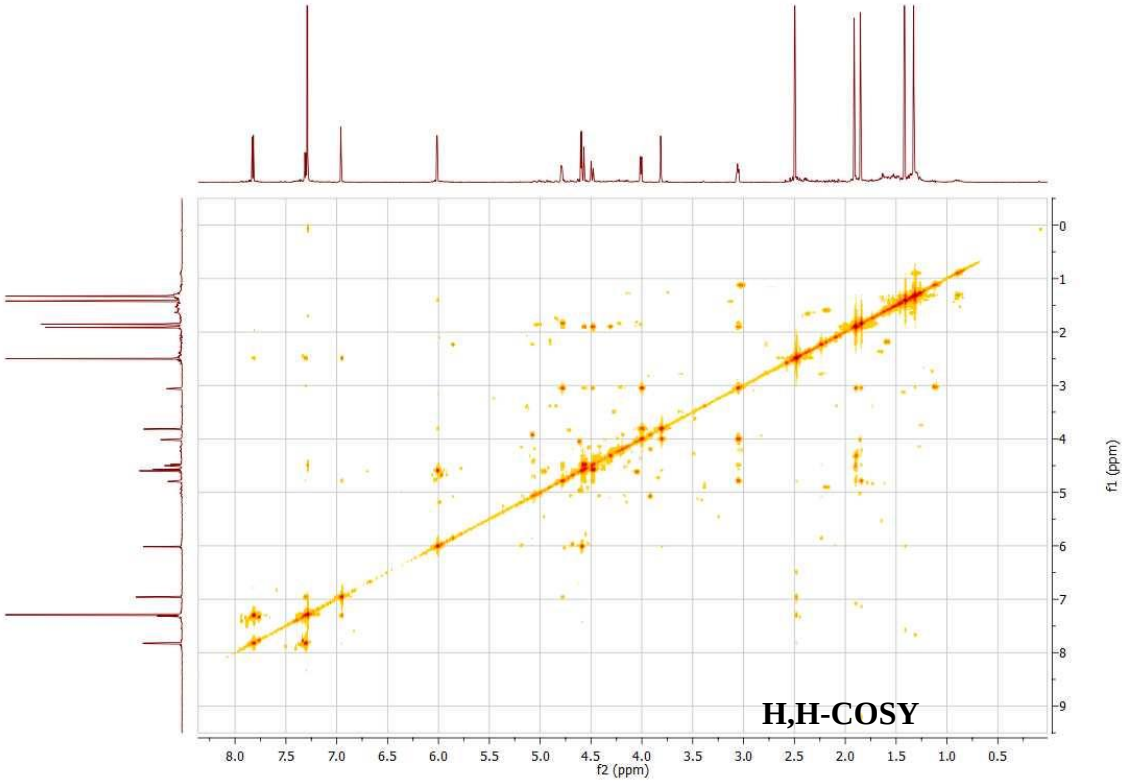

D (H 36%)
(+)-[D]-46a
f1 (ppm)

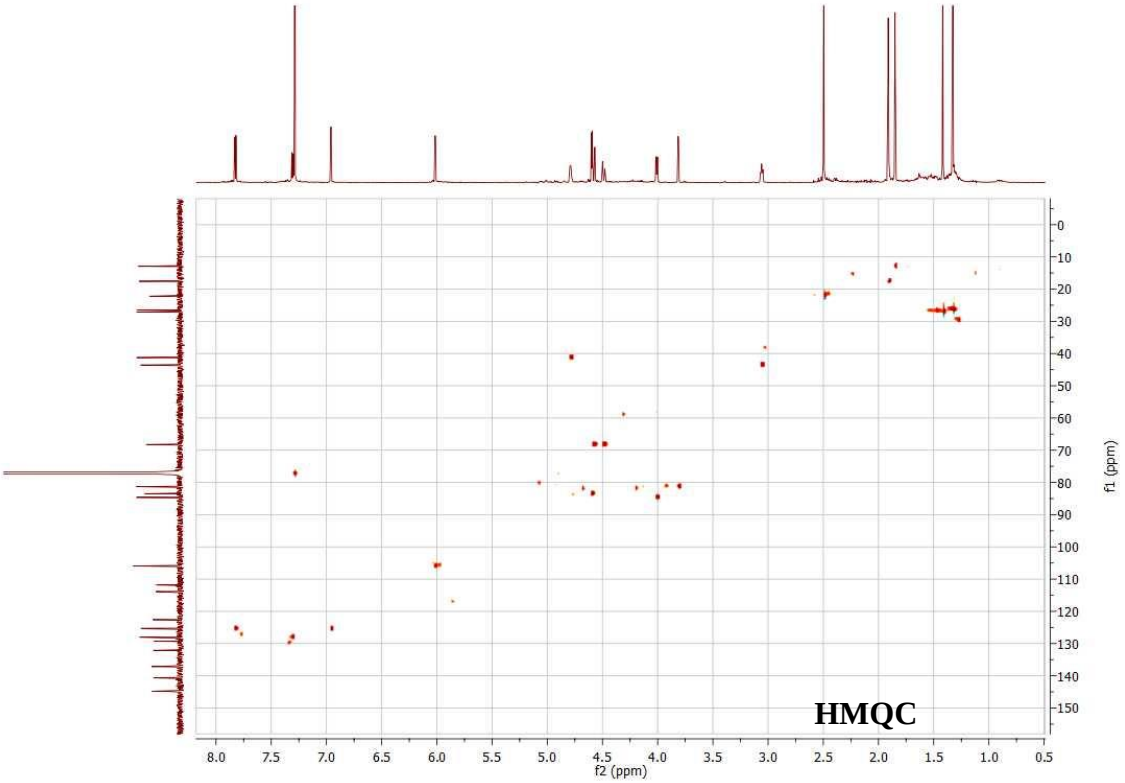

153.60
144.46
131.89
131.15
129.13
128.16
124.21
123.90
111.78
105.65
103.95
85.72
79.81
75.59
67.01
39.16
35.04
26.83
26.23
21.94
9.46
f1 (ppm)

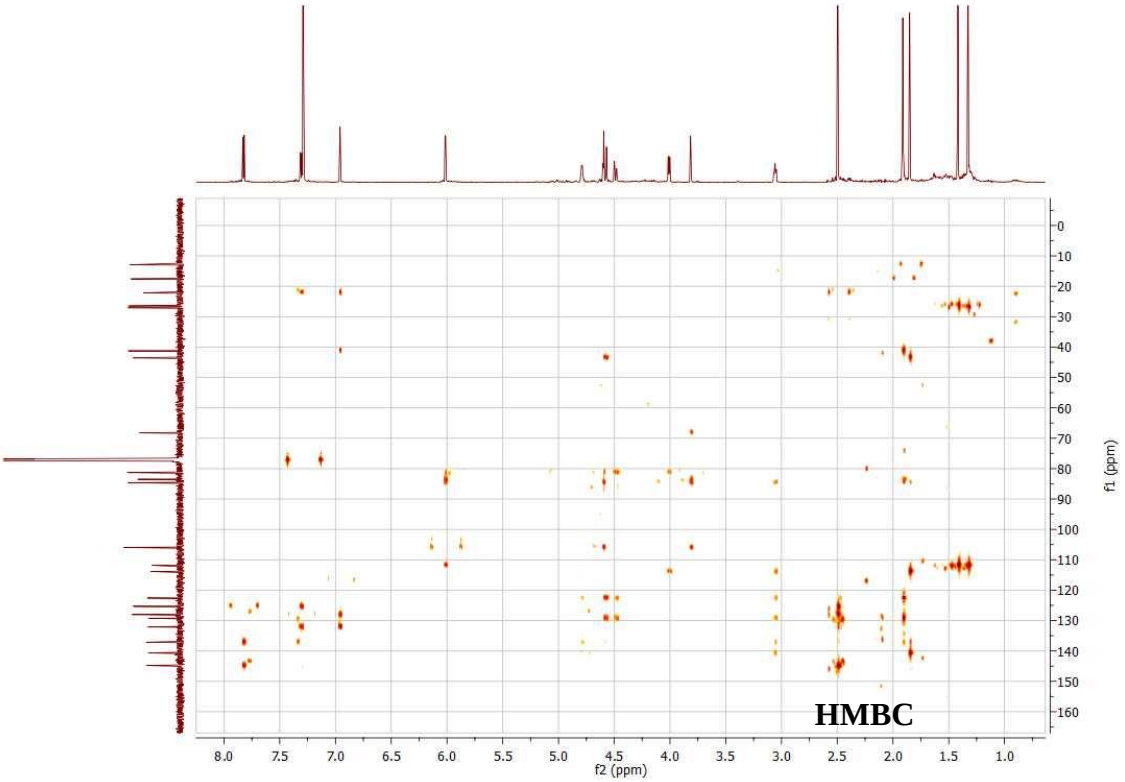

7.81
7.80
7.30
7.28
6.94
6.00
5.99
4.78
4.77
4.58
4.58
4.57
4.55
4.48
4.46
4.00
3.99
3.99
3.98
3.80
3.79
3.05
3.04
3.03
2.48
1.89
1.83
1.83
1.83
1.40
1.31
Me
f1 (ppm)

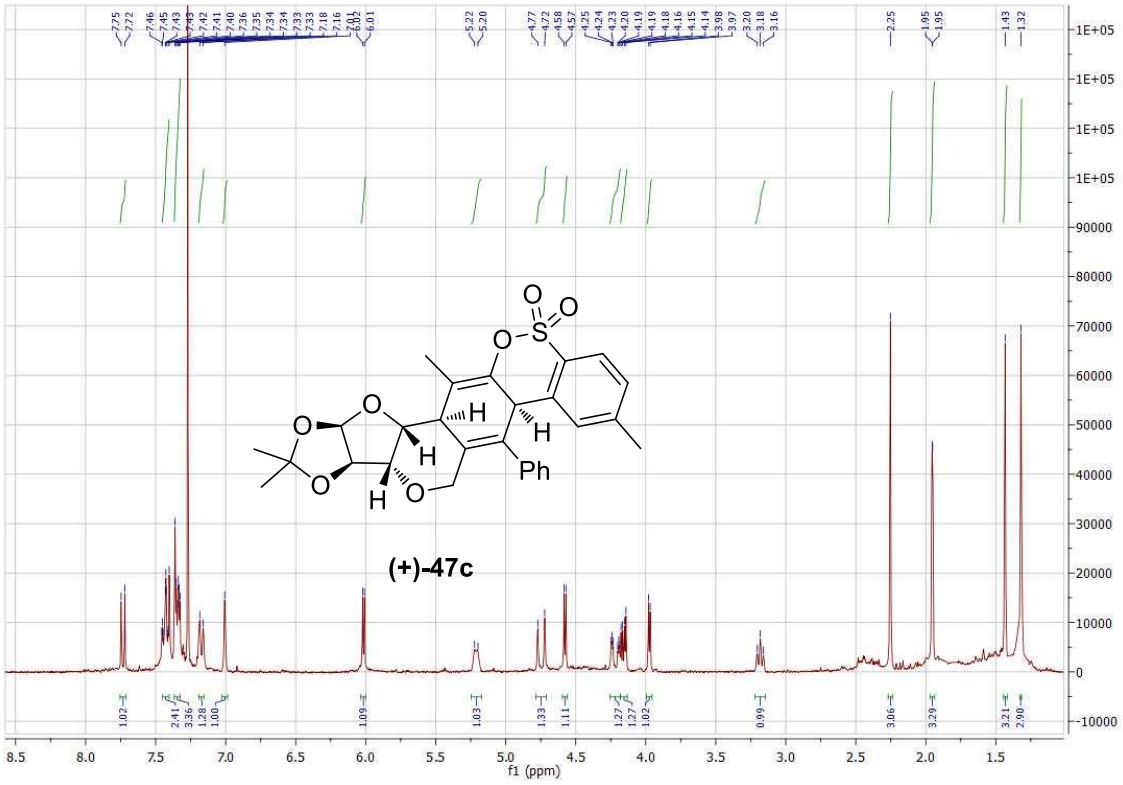
(–)-47b

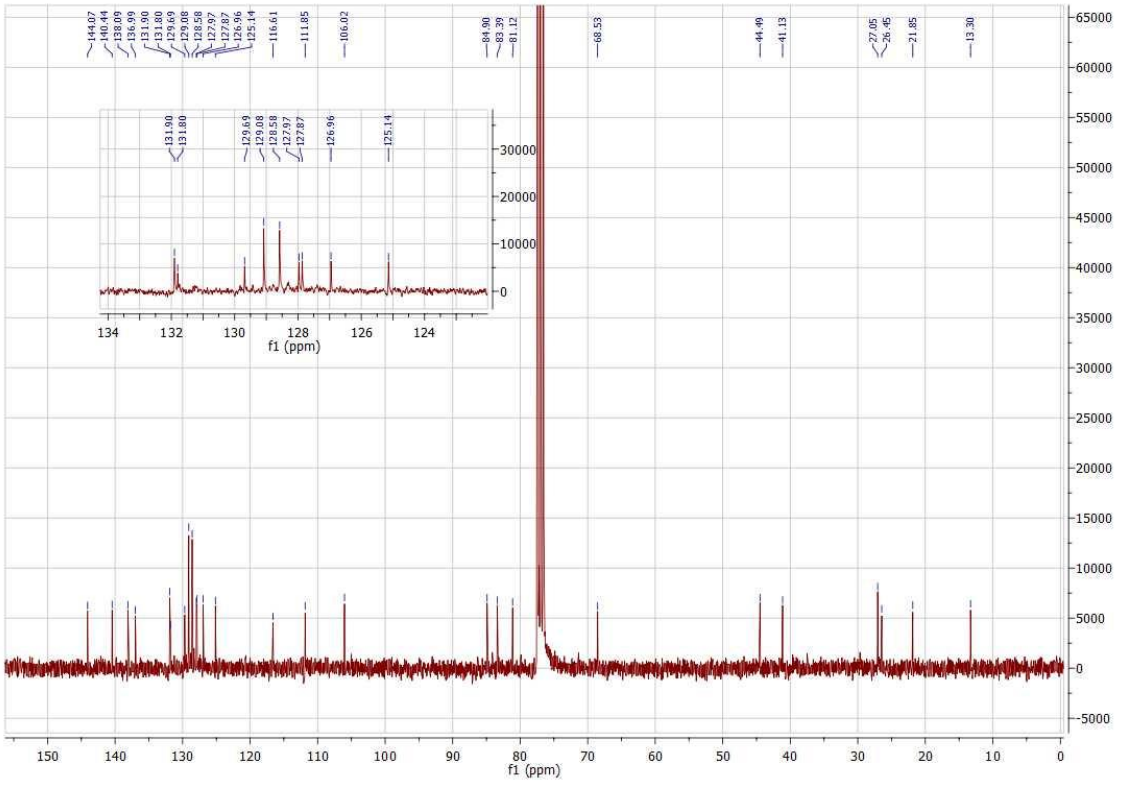

144.77
140.63
137.13
132.09
129.24
128.00
125.38
125.22
122.57
113.84
111.79
105.90
84.61
83.47
81.27
68.21
43.54
41.23
27.06
26.46
22.18
17.55
12.90
f1 (ppm)

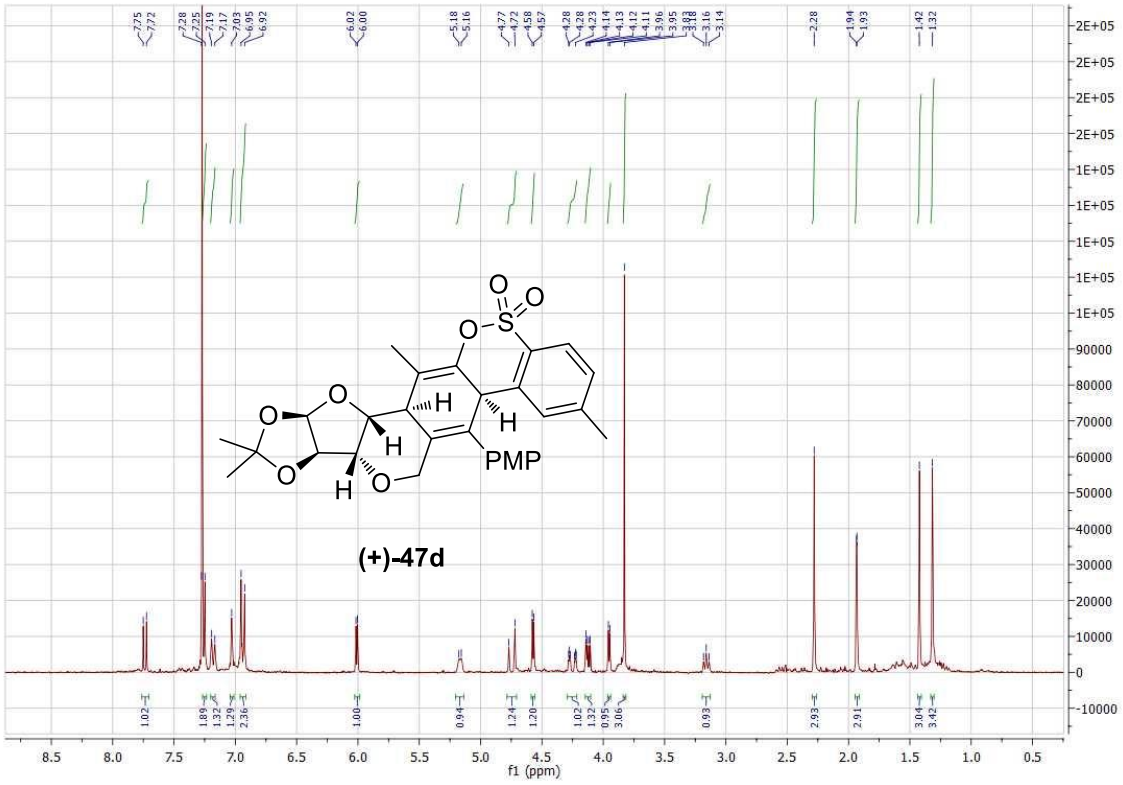

H,H-COSY
f2 (ppm)
f1 (ppm)


HMQC
f2 (ppm)
f1 (ppm)

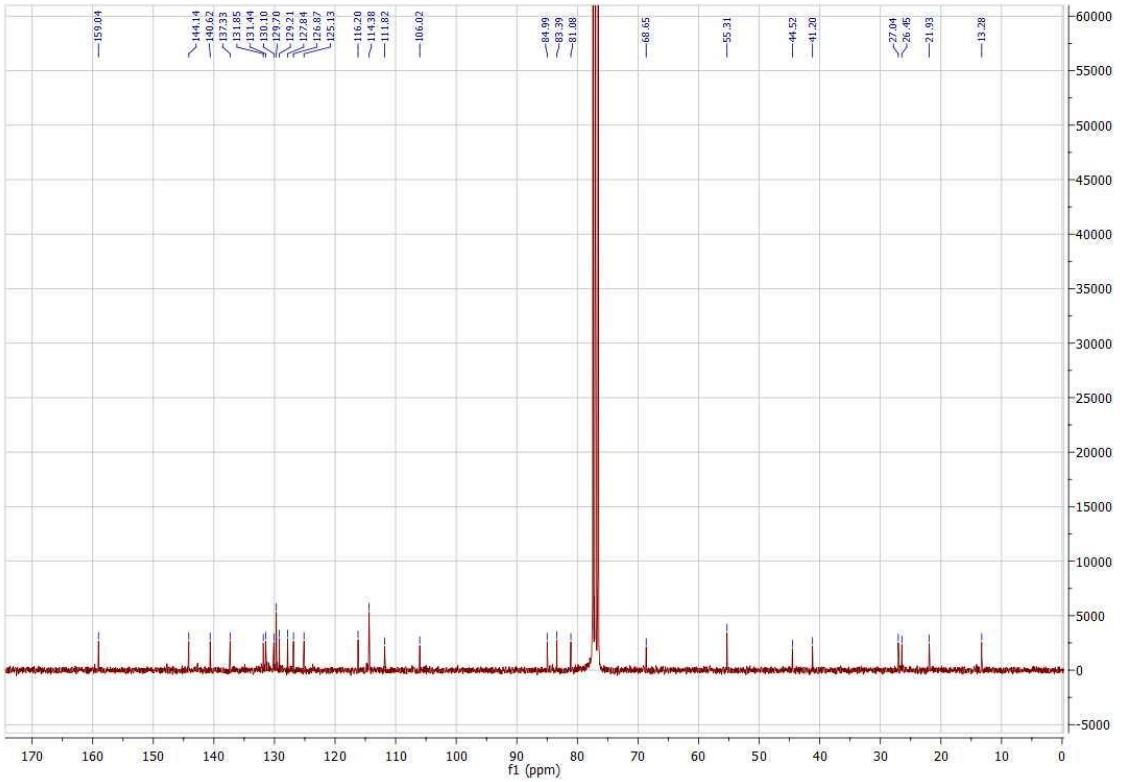

HMBC
f2 (ppm)
f1 (ppm)

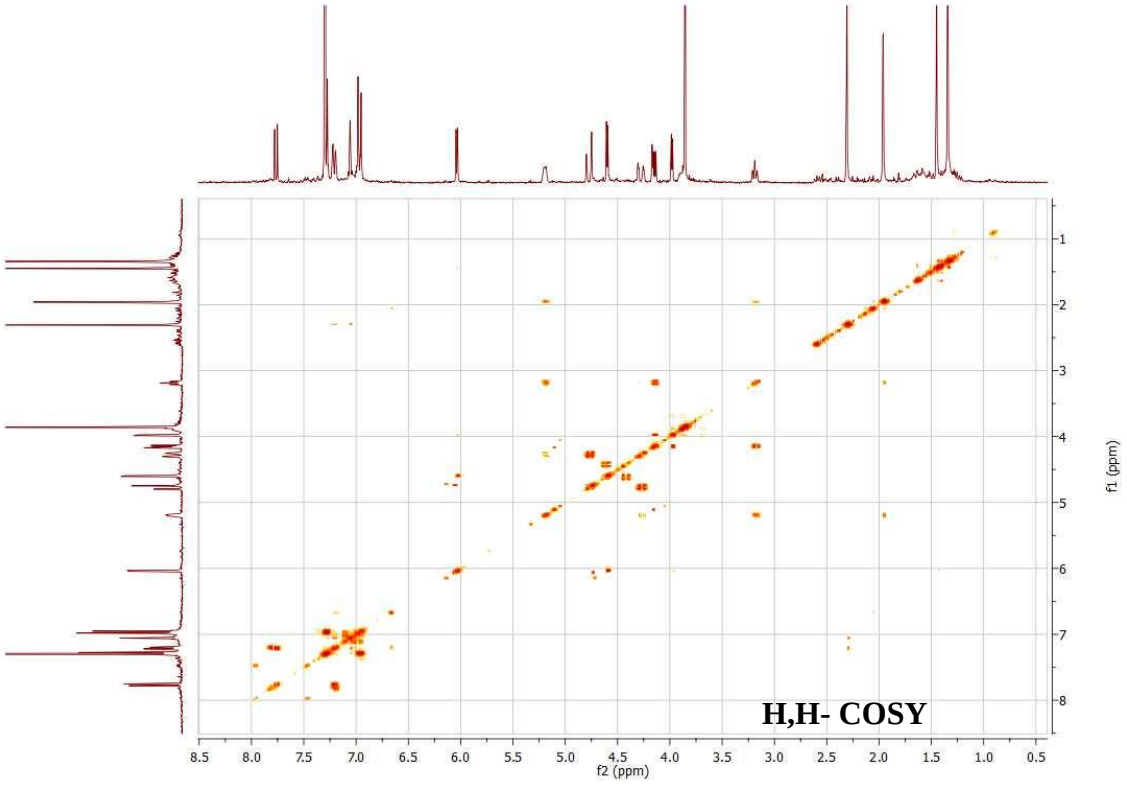

(+)-47c
f1 (ppm)

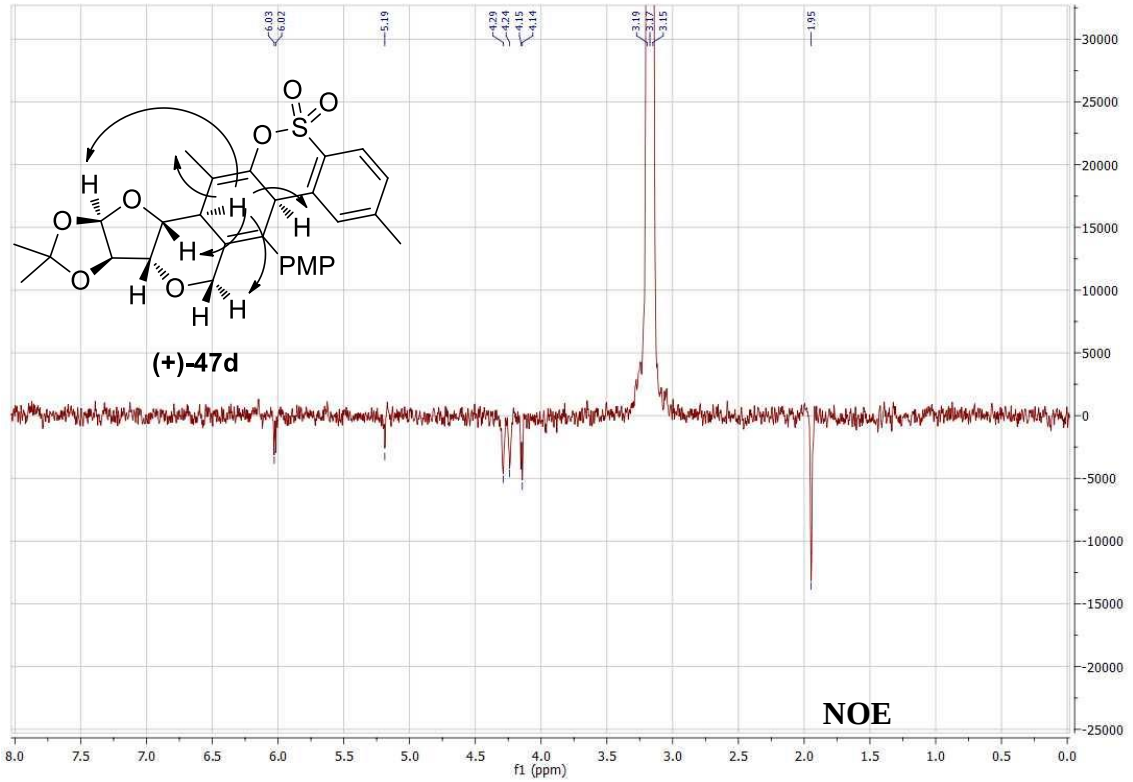

f1 (ppm)
f1 (ppm)

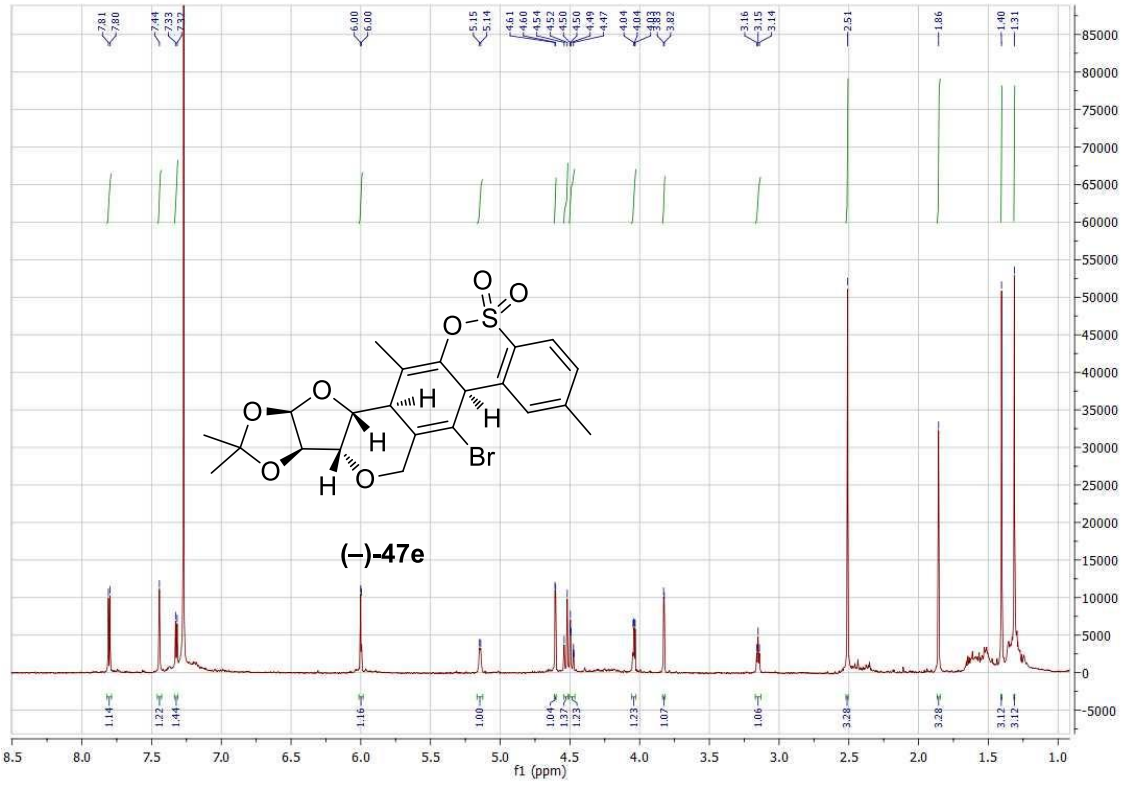


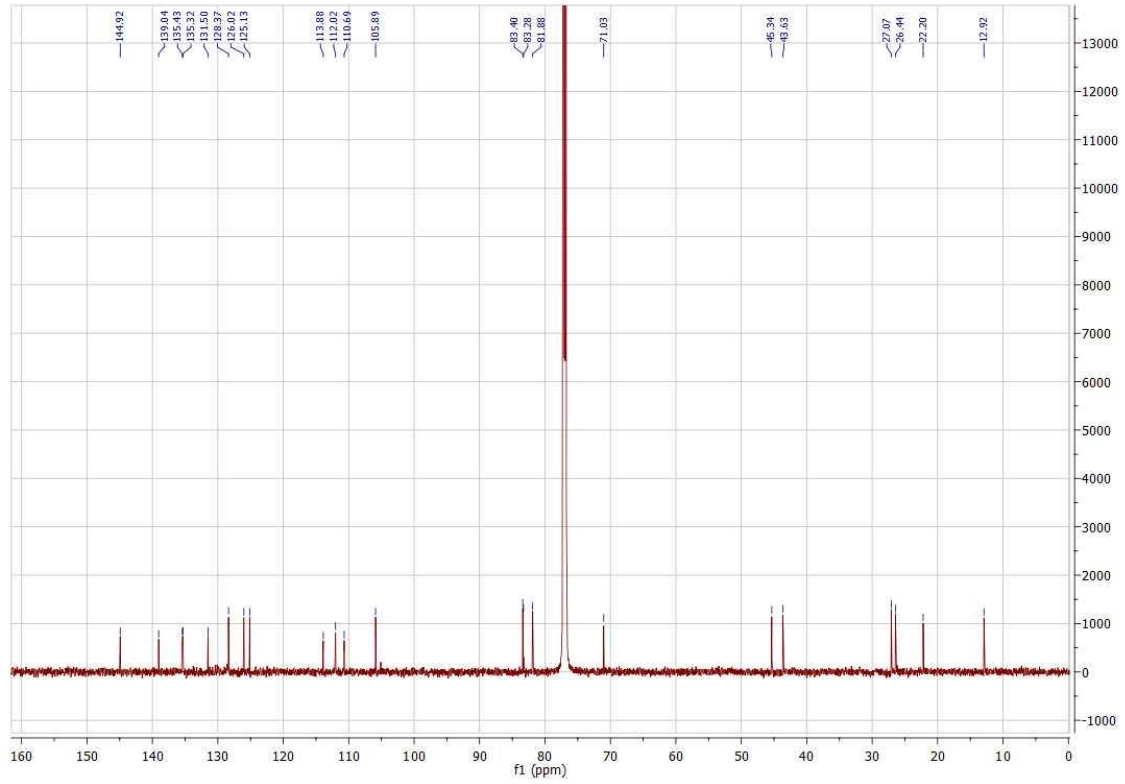
(+)-47d

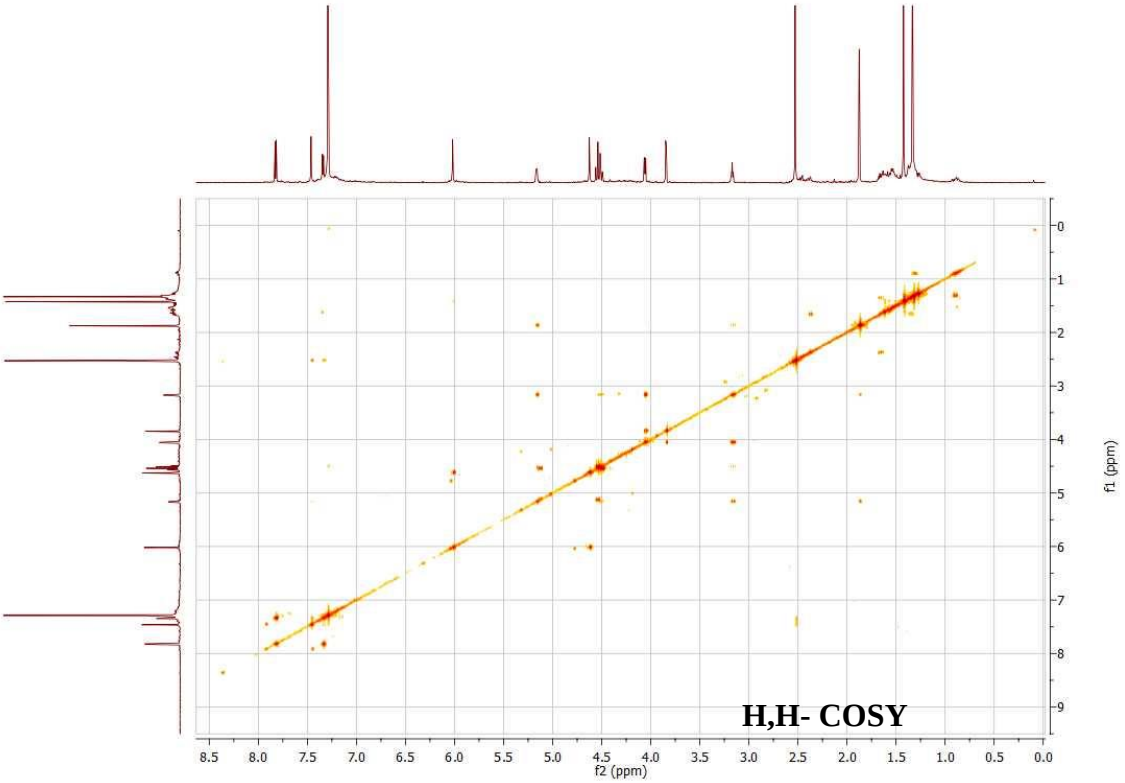


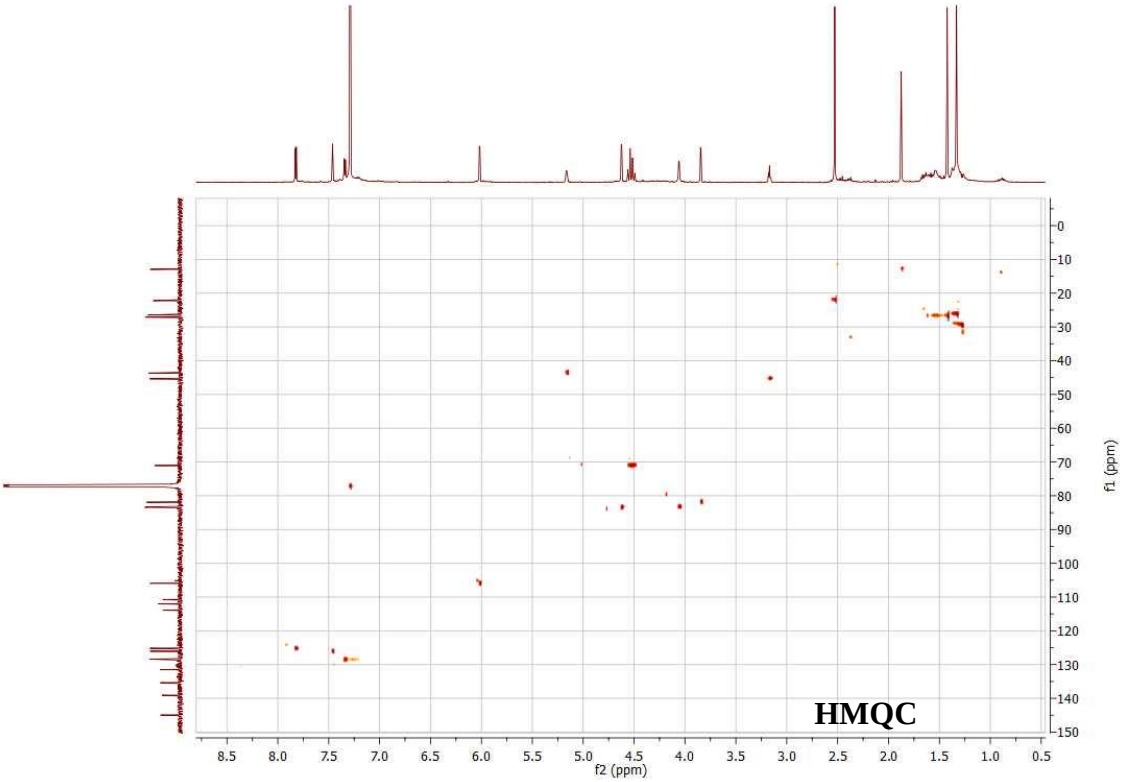

H,H- COSY
f2 (ppm)
f1 (ppm)

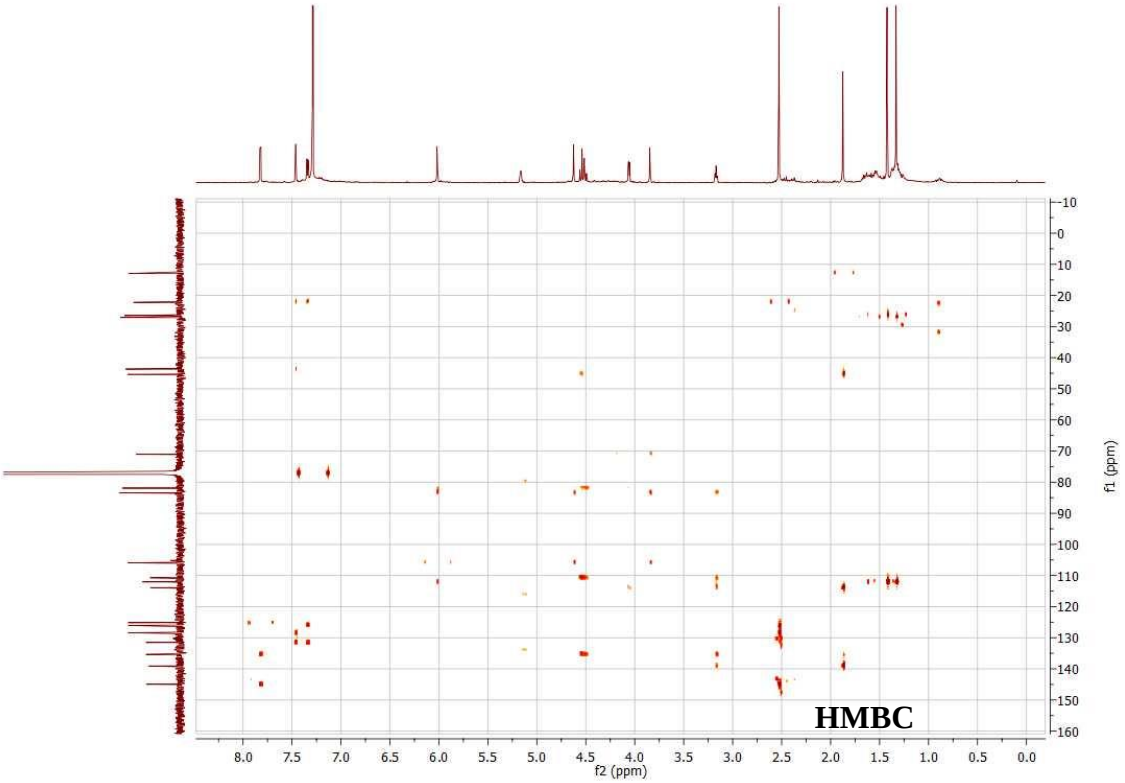

(+)-47d
PMP
NOE
f1 (ppm)

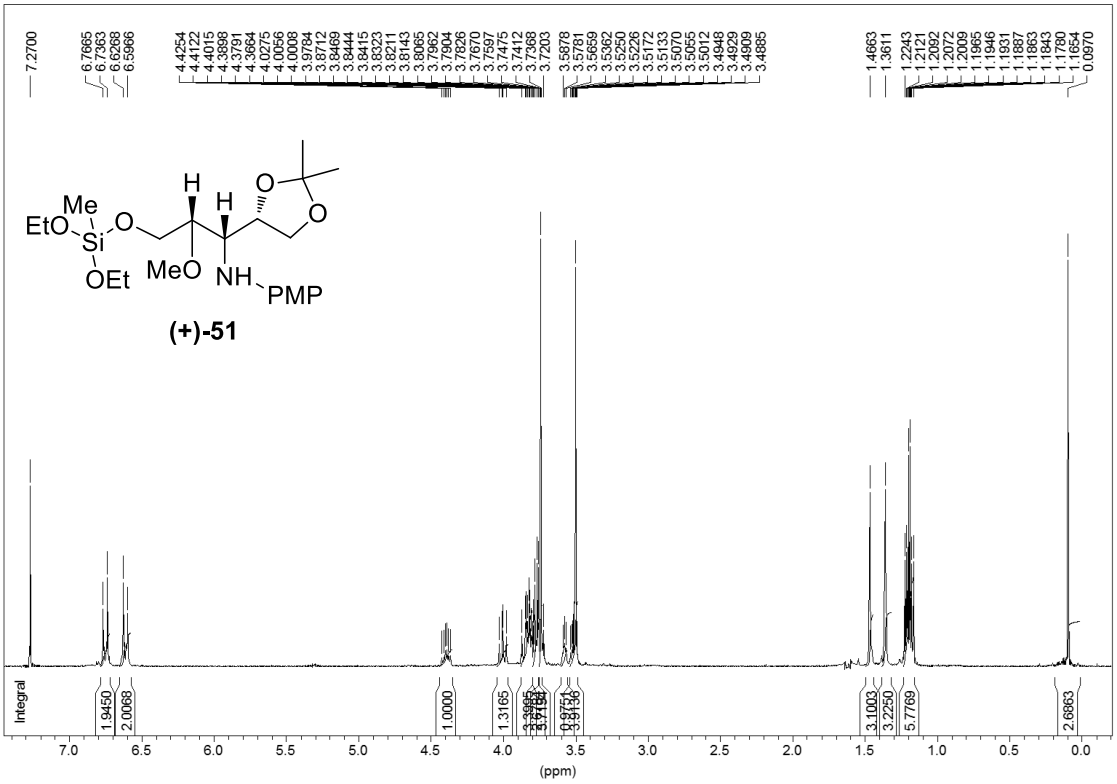

7.81
7.80
7.44
7.33
7.32
6.00
6.00
5.15
5.14
4.61
4.60
4.54
4.52
4.50
4.50
4.49
4.47
4.04
4.04
3.83
3.82
3.16
3.15
3.14
2.51
1.86
1.40
1.31
O
O
S
O
O
O
H
H
H
O
O
Br
H
O
(–)-47e
1.14
1.22
1.44
1.16
1.00
1.04
1.37
1.23
1.23
1.07
1.06
3.28
3.28
3.12
3.12
f1 (ppm)

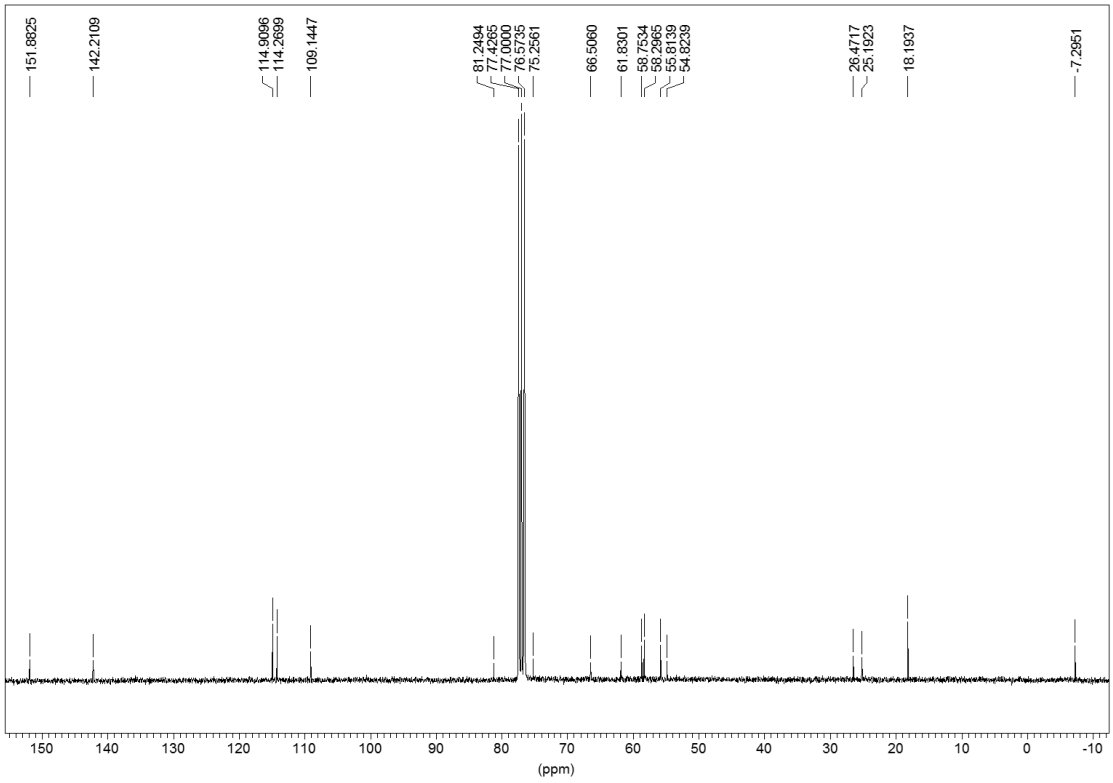

144.92
139.04
135.43
135.32
131.50
129.37
126.07
125.13
113.88
112.02
110.69
105.89
83.40
83.28
81.88
71.03
45.34
43.63
27.07
26.44
22.20
12.92
f1 (ppm)

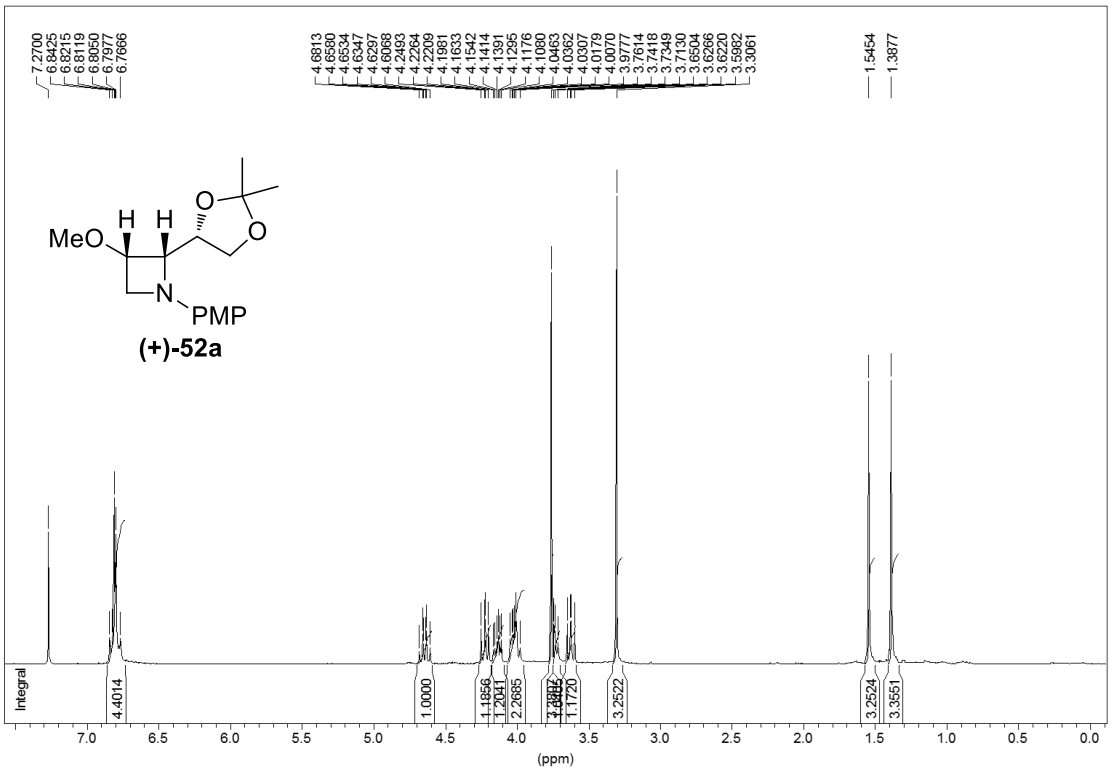

H,H- COSY
f2 (ppm)
f1 (ppm)

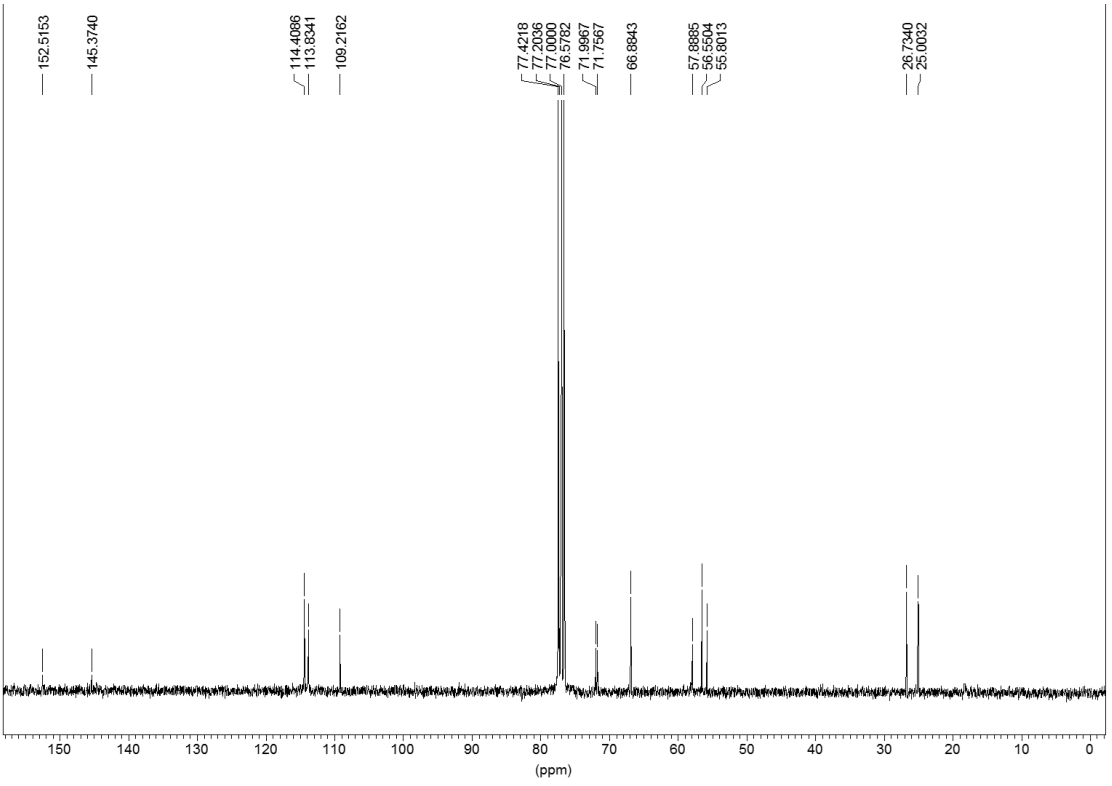

HMQC
f2 (ppm)
f1 (ppm)

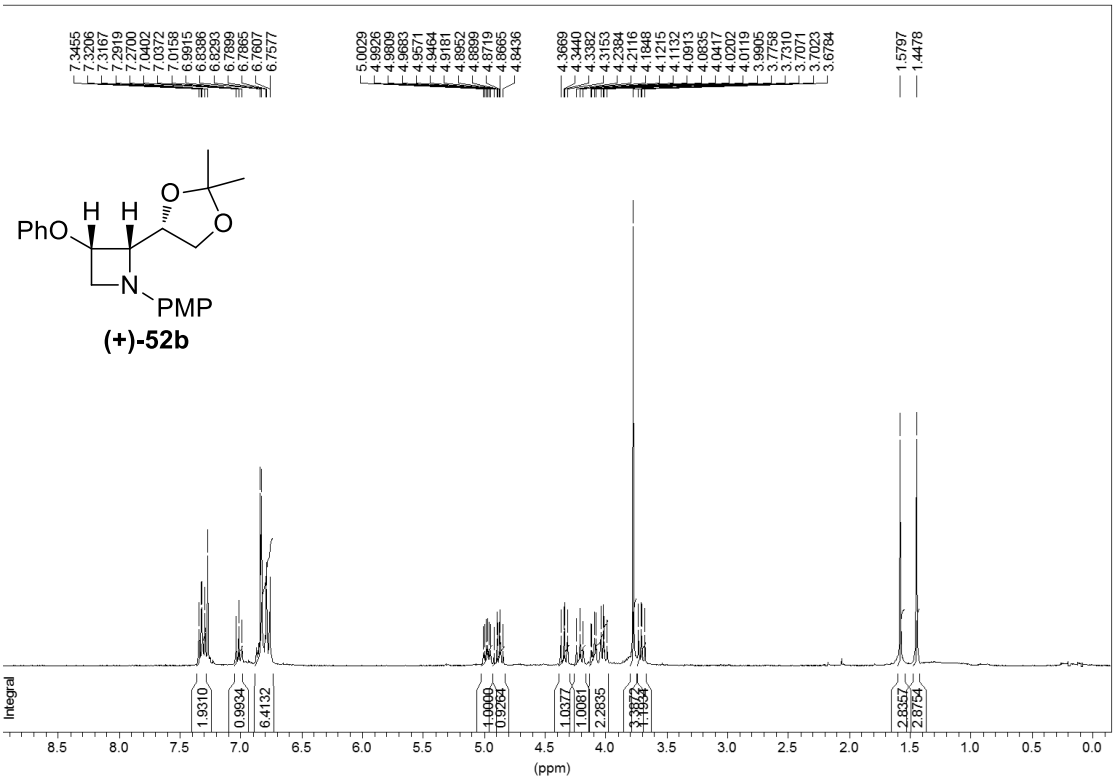

HMBC
f2 (ppm)
f1 (ppm)

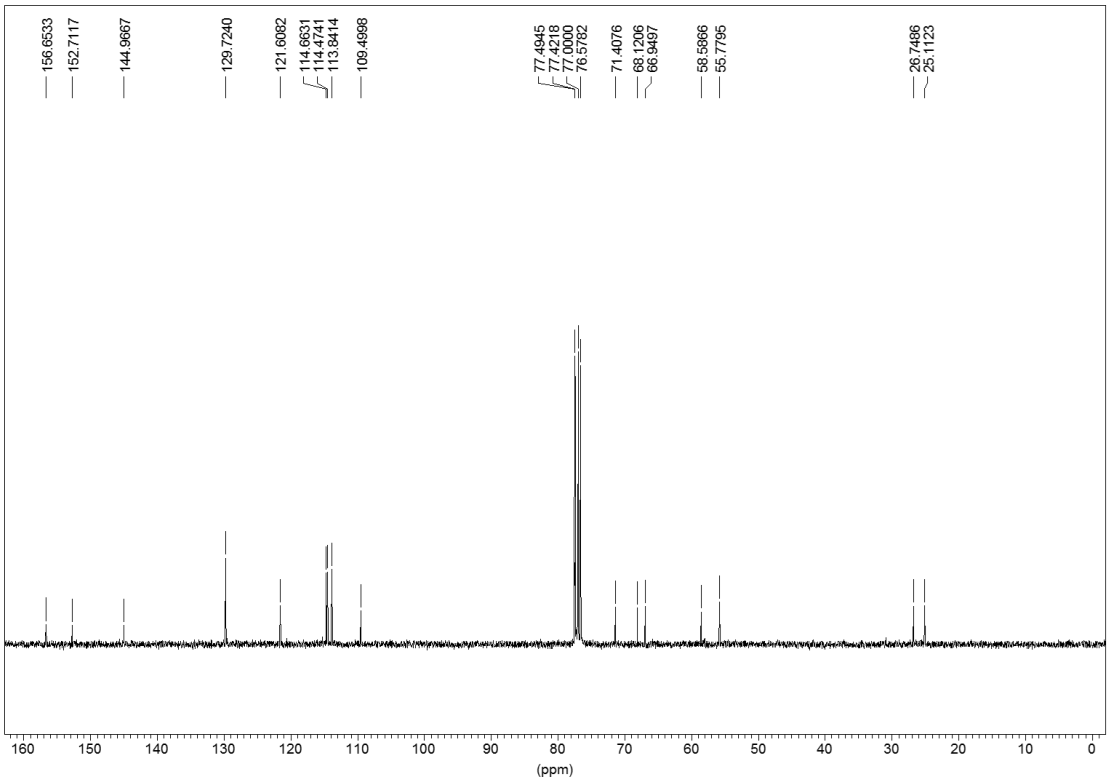

7.2700
6.7665
6.7363
6.6268
6.5966
4.4254
4.4122
4.4015
4.3898
4.3791
4.3664
4.0275
4.0056
4.0008
3.9784
3.8712
3.8469
3.8444
3.8415
3.8323
3.8211
3.8143
3.8065
3.7962
3.7904
3.7826
3.7670
3.7597
3.7475
3.7412
3.7368
3.7203
3.5878
3.5781
3.5659
3.5362
3.5250
3.5226
3.5172
3.5133
3.5070
3.5055
3.5012
3.4948
3.4929
3.4909
3.4885
1.4663
1.3611
1.2243
1.2121
1.2092
1.2072
1.2008
1.1965
1.1946
1.1931
1.1887
1.1863
1.1843
1.1780
1.1654
0.0970
Me
EtO
Si
O
OEt
MeO
H
H
O
O
NH
PMP
(+)-51
Integral
1.9450
2.0068
1.0000
1.3165
0.9751
3.1003
3.2250
5.7769
2.6663
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

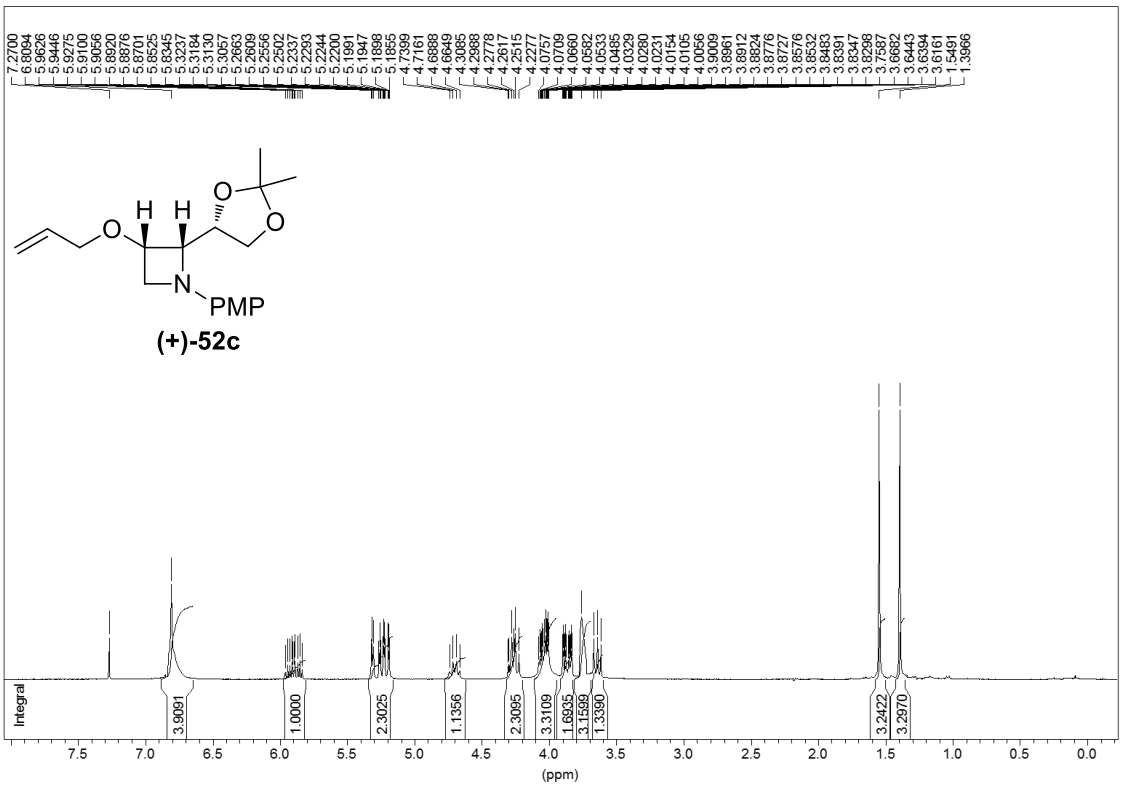

151.8825
142.2109
114.9096
114.2699
109.1447
81.2494
77.4265
77.0000
76.5735
75.2561
66.5060
61.8301
58.7534
58.2965
55.8139
54.8239
26.4717
25.1923
18.1937
-7.2951
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
(ppm)

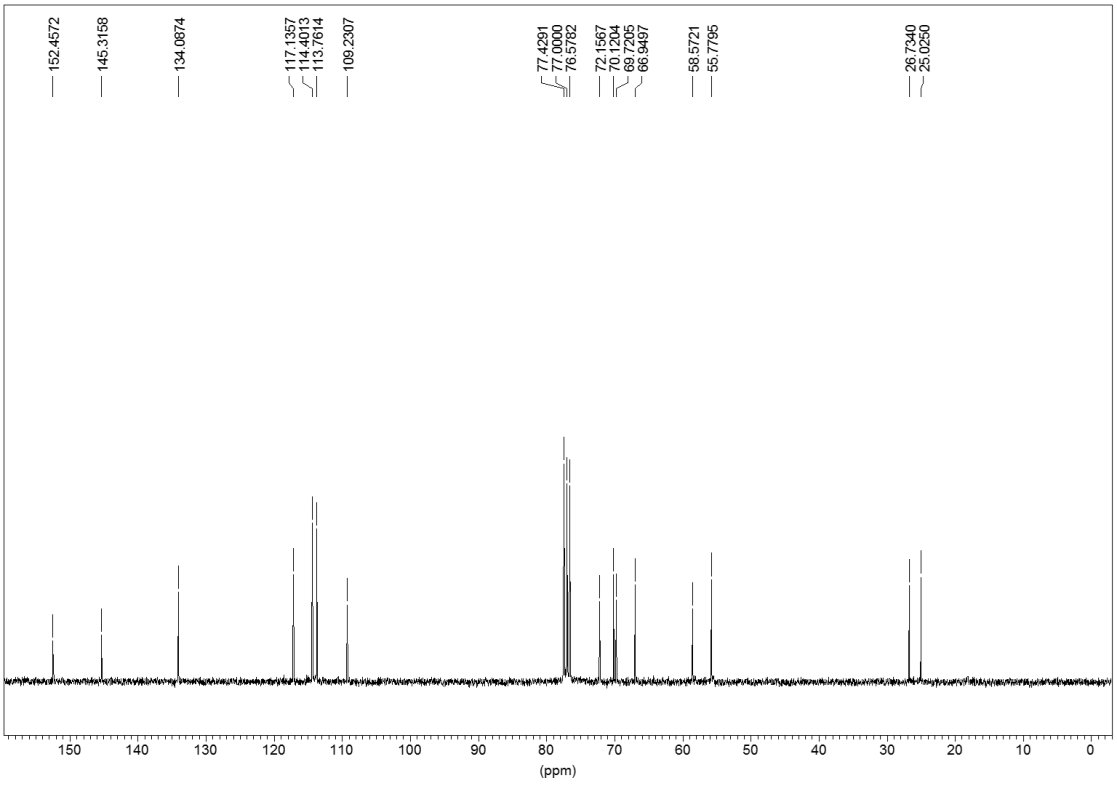

7.2700
6.8425
6.8215
6.8119
6.8050
6.7977
6.7666
4.6813
4.6580
4.6534
4.6347
4.6297
4.6068
4.2493
4.2264
4.2209
4.1961
4.1633
4.1542
4.1414
4.1391
4.1295
4.1176
4.1080
4.0463
4.0362
4.0307
4.0179
4.0070
3.9777
3.7614
3.7418
3.7349
3.7130
3.6504
3.6266
3.6220
3.5962
3.3061
1.5454
1.3877
MeO
H
H
O
O
N
PMP
(+)-52a
Integral
4.4014
1.0000
1.1856
1.2041
2.2685
1.1720
3.2522
3.2524
3.3551
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

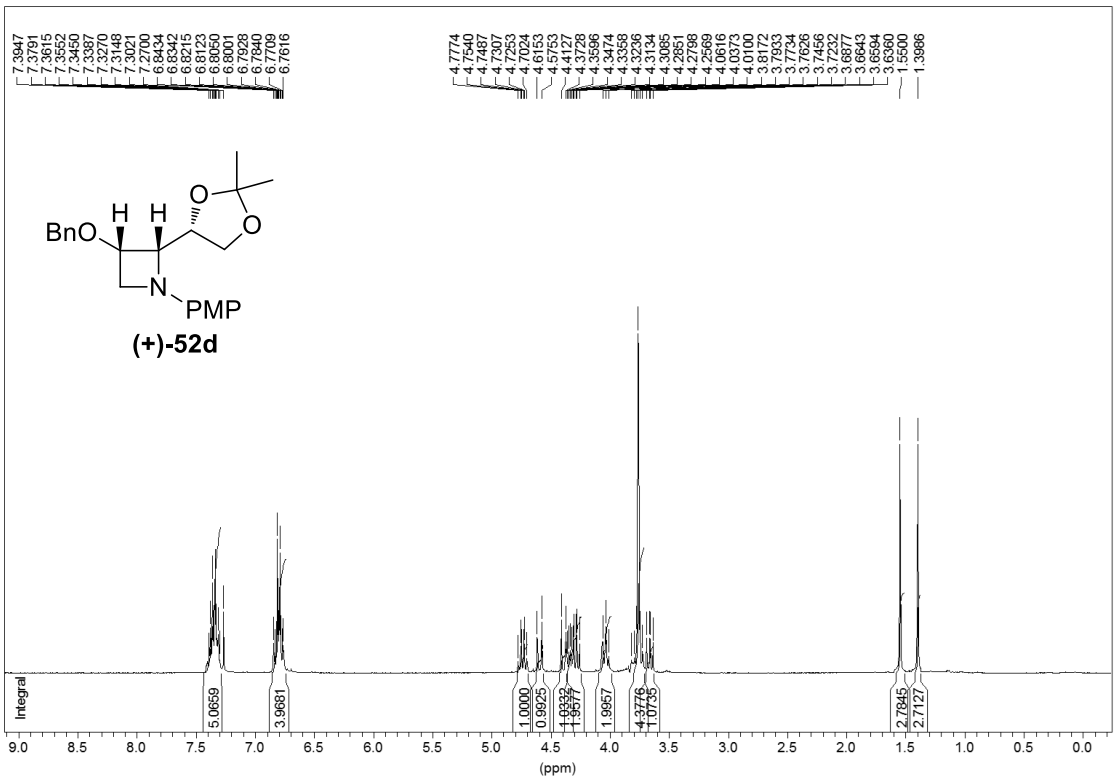

152.5153
145.3740
114.4086
113.8341
109.2162
77.4218
77.2036
77.0000
76.5782
71.9967
71.7567
66.8843
57.9885
56.5504
55.8013
26.7340
25.0032
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

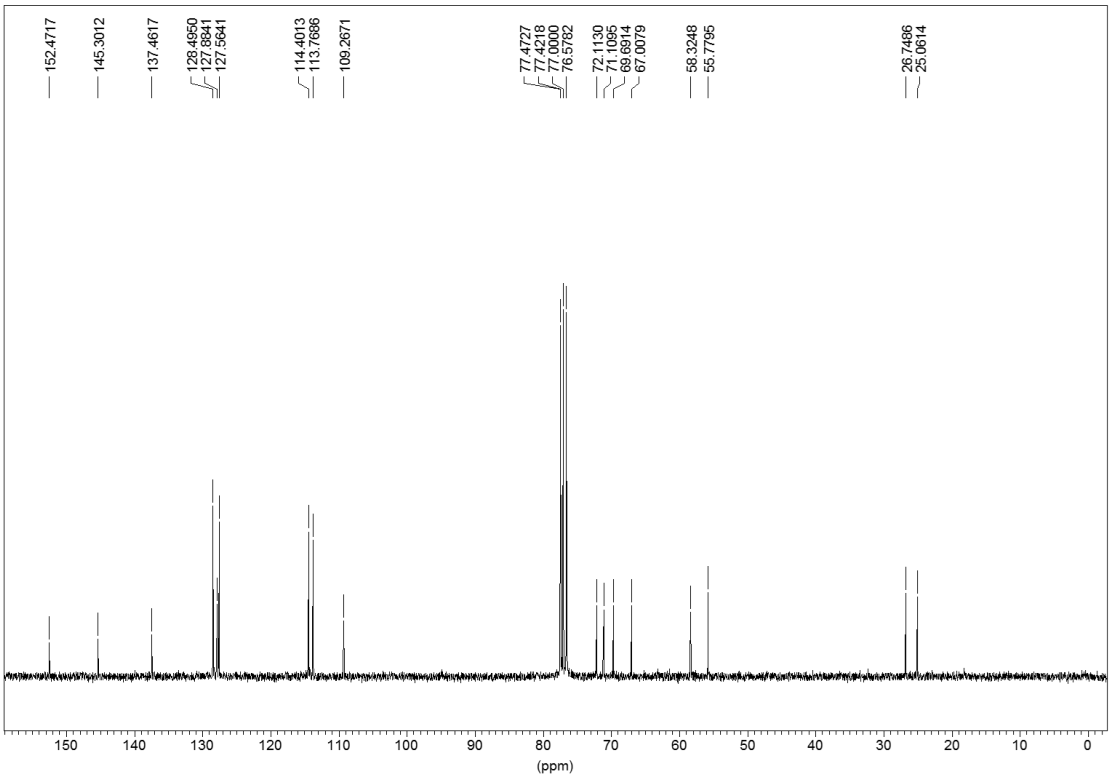

7.3455
7.3206
7.3167
7.2919
7.2700
7.0402
7.0372
7.0158
6.9915
6.8386
6.8293
6.7899
6.7865
6.7607
6.7577
5.0029
4.9926
4.9809
4.9683
4.9571
4.9464
4.9181
4.8952
4.8896
4.8719
4.8665
4.8436
4.3669
4.3440
4.3382
4.3153
4.2384
4.2116
4.1948
4.1215
4.1132
4.0913
4.0835
4.0417
4.0202
4.0119
3.9905
3.7758
3.7310
3.7071
3.7023
3.6784
1.5797
1.4478
PhO
H
H
O
O
N
PMP
(+)-52b
Integral
1.9310
0.9834
6.4132
1.0000
0.9264
1.0377
1.0061
2.2635
1.3874
1.1934
2.8357
2.8754
(ppm)

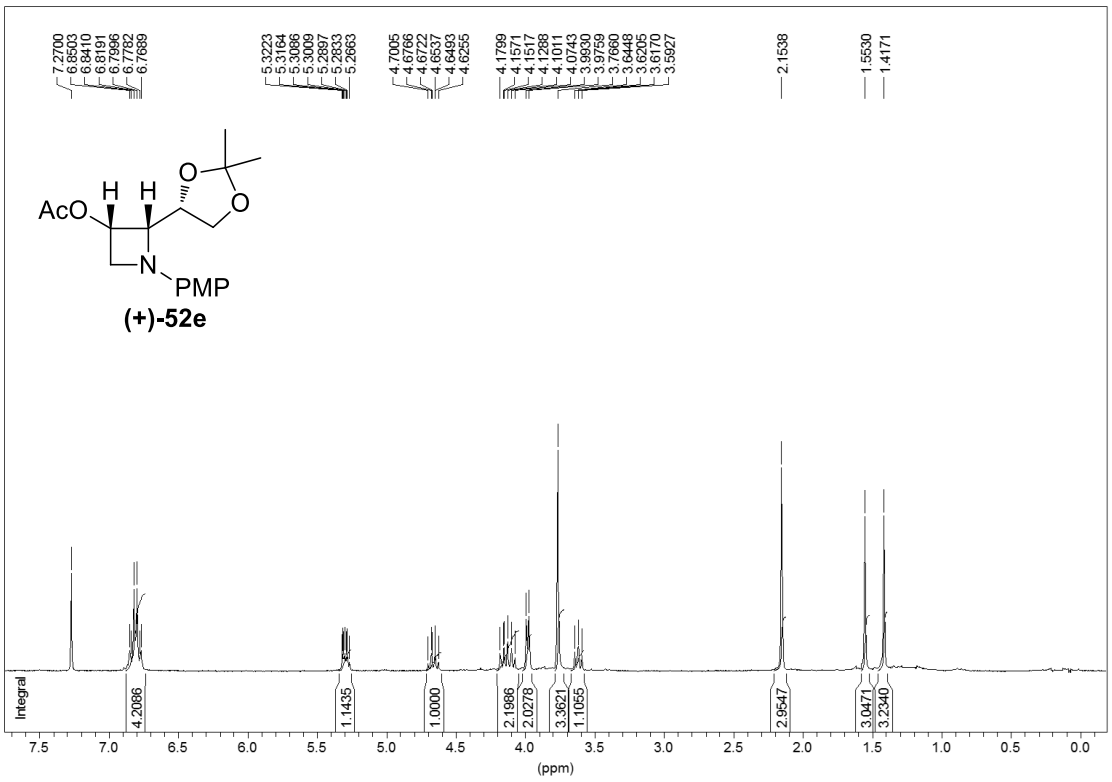

156.6533
152.7117
144.9667
129.7240
121.6082
114.6631
114.4741
113.8414
109.4998
77.4945
77.4218
77.0000
76.5782
71.4076
68.1206
66.9497
58.5866
55.7795
26.7486
25.1123
(ppm)

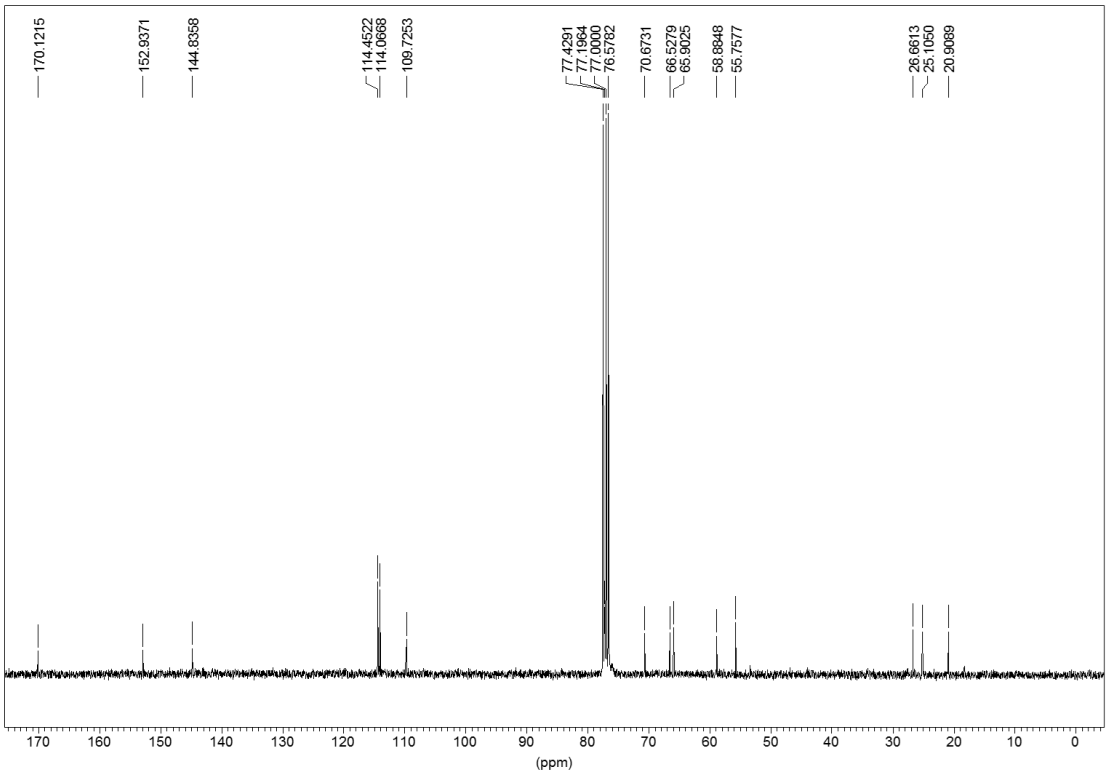

7.2700
6.8094
5.9626
5.9446
5.9275
5.9100
5.9056
5.8920
5.8876
5.8701
5.8525
5.8345
5.3237
5.3184
5.3130
5.3057
5.2663
5.2609
5.2556
5.2502
5.2337
5.2293
5.2244
5.2200
5.1991
5.1947
5.1898
5.1855
4.7399
4.7161
4.6888
4.6649
4.3085
4.2988
4.2778
4.2617
4.2515
4.2277
4.0757
4.0709
4.0660
4.0582
4.0533
4.0485
4.0329
4.0280
4.0231
4.0154
4.0105
4.0056
3.9009
3.8961
3.8912
3.8824
3.8774
3.8727
3.8576
3.8532
3.8483
3.8391
3.8347
3.8298
3.7587
3.6682
3.6443
3.6394
3.6161
1.5491
1.3966
O
H
H
O
O
N
PMP
(+)-52c
Integral
3.9091
1.0000
2.3025
1.1356
2.3095
3.3109
1.6935
3.1599
1.3390
3.2422
3.2970
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

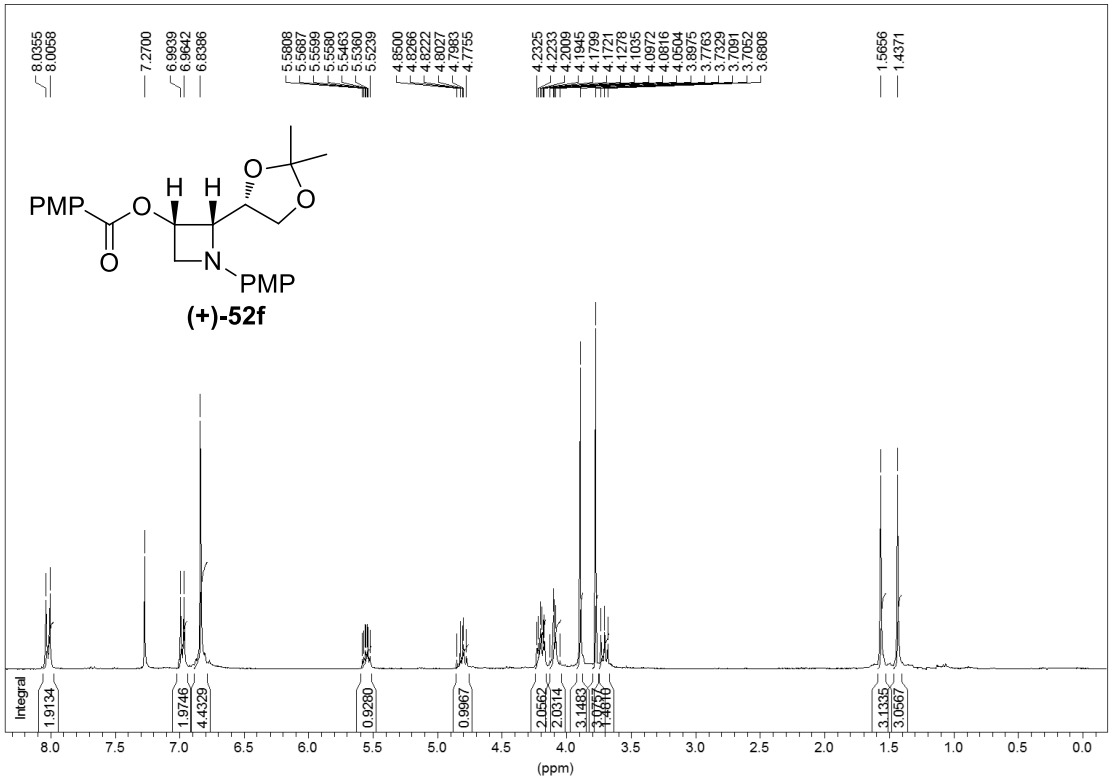

152.4572
145.3158
134.0874
117.1357
114.4013
113.7614
109.2307
77.4291
77.0000
76.5762
72.1567
70.1204
69.7205
66.9497
58.5721
55.7795
26.7340
25.0250
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

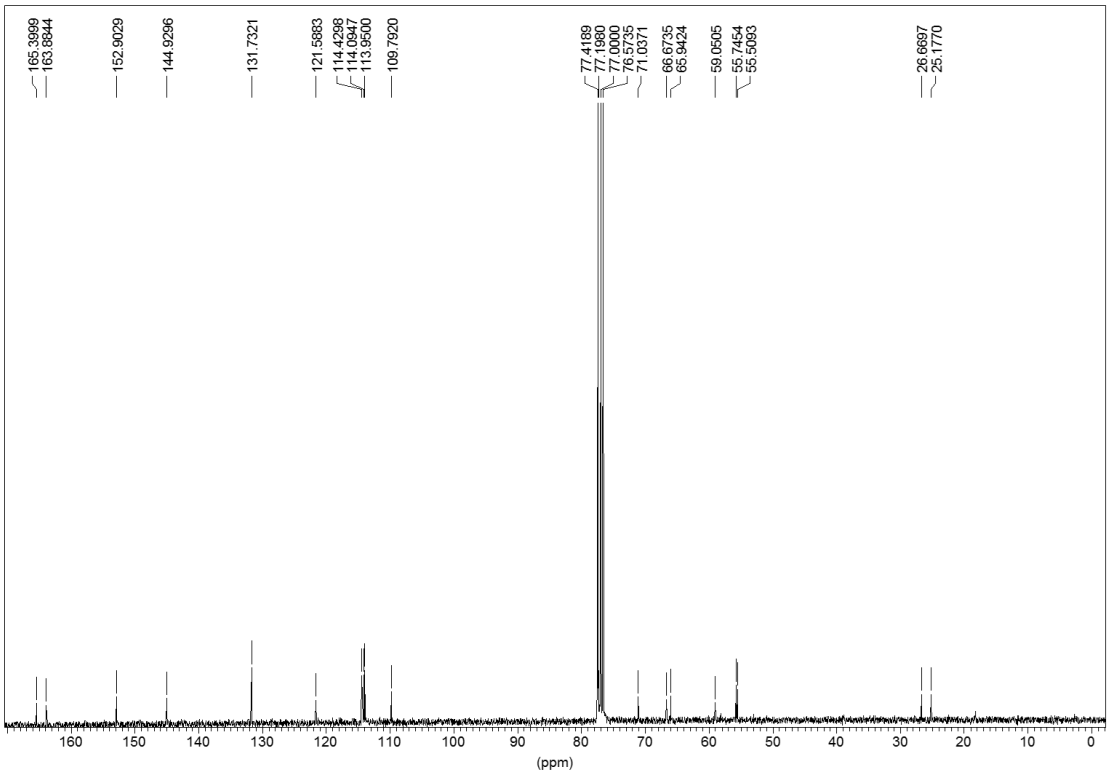

7.3947
7.3791
7.3615
7.3552
7.3450
7.3387
7.3270
7.3148
7.3021
7.2700
6.8434
6.8342
6.8215
6.8123
6.8050
6.8001
6.7928
6.7840
6.7709
6.7616
4.7774
4.7540
4.7487
4.7307
4.7253
4.7024
4.6153
4.5753
4.4127
4.3728
4.3596
4.3474
4.3358
4.3236
4.3134
4.3085
4.2851
4.2798
4.2569
4.0616
4.0373
4.0100
3.8172
3.7933
3.7734
3.7626
3.7456
3.7232
3.6877
3.6643
3.6594
3.6360
1.5500
1.3986
BnO
H
H
O
O
N
PMP
(+)-52d
Integral
5.0659
3.9681
1.0000
0.9925
1.0332
1.9577
1.9957
4.3776
1.0735
2.7845
2.7127
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

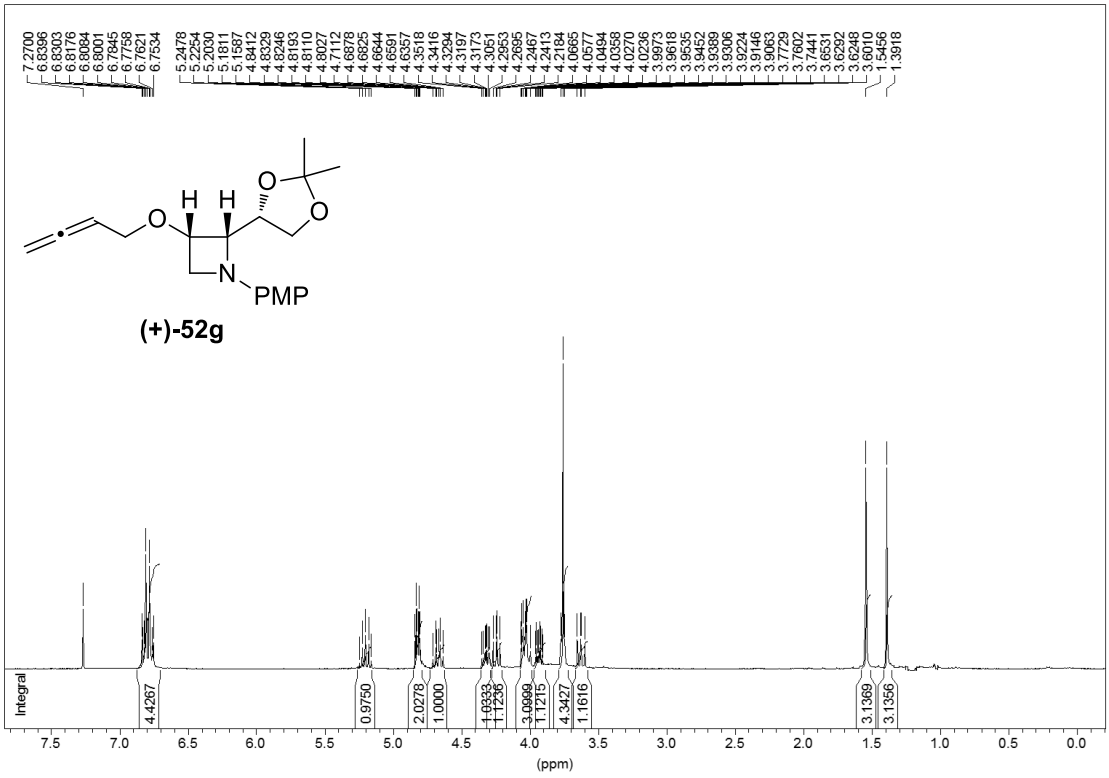

152.4717
145.3012
137.4617
128.4950
127.8841
127.5641
114.4013
113.7686
109.2671
77.4727
77.4218
77.0000
76.5762
72.1130
71.1095
69.6914
67.0079
58.3248
55.7795
26.7486
25.0614
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)


7.2700
6.8503
6.8410
6.8191
6.7996
6.7782
6.7689
5.3223
5.3164
5.3086
5.3009
5.2897
5.2833
5.2663
4.7005
4.6766
4.6722
4.6537
4.6493
4.6255
4.1799
4.1571
4.1517
4.1288
4.1011
4.0743
3.9930
3.9759
3.7660
3.6448
3.6205
3.6170
3.5927
2.1538
1.5530
1.4171
AcO
H
H
O
O
N
PMP
(+)-52e
Integral
4.2086
1.1435
1.0000
2.1986
2.0278
3.3621
1.1055
2.9547
3.0471
3.2340
(ppm)

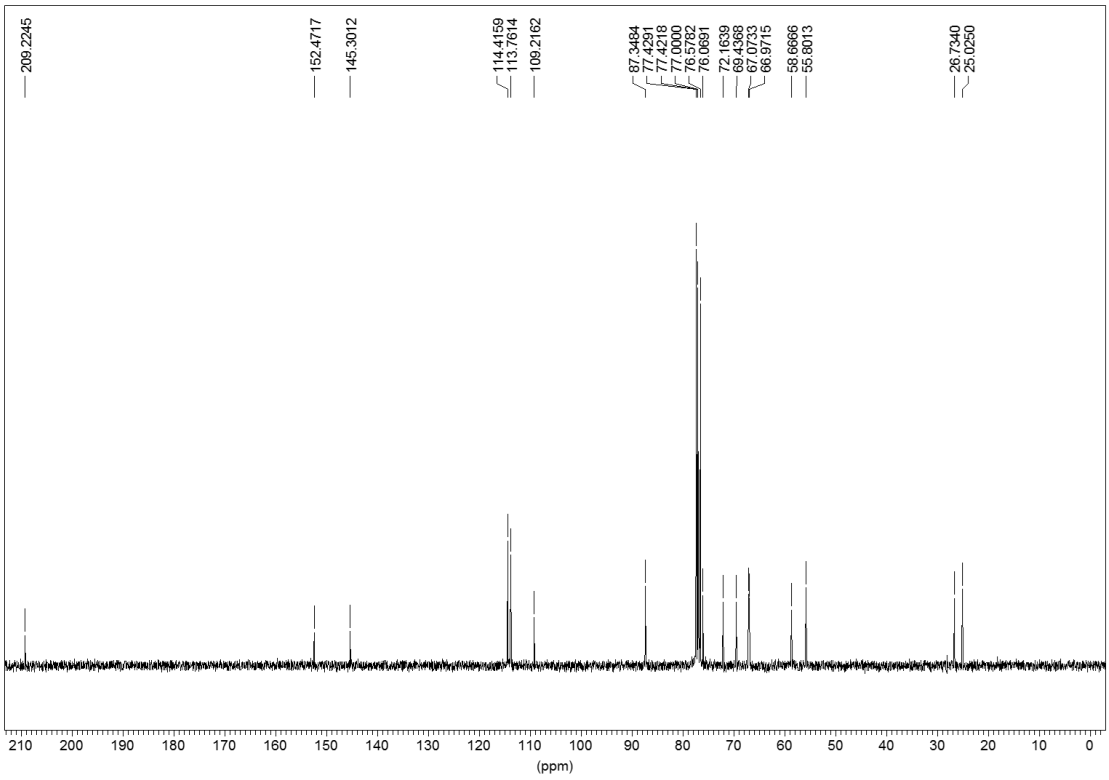

170.1215
152.9371
144.8358
114.4522
114.0668
109.7253
77.4291
77.1964
77.0000
76.5782
70.6731
66.5279
65.9025
58.8848
55.7577
26.6613
25.1050
20.9089
(ppm)

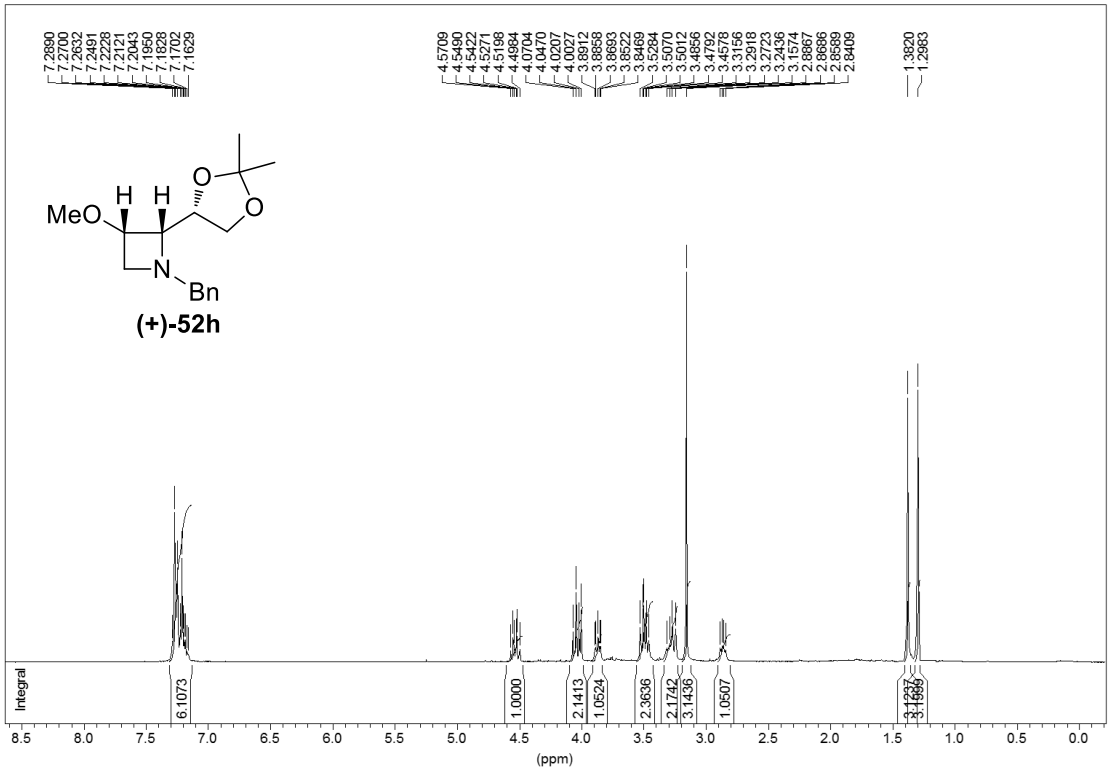

8.0355
8.0058
7.2700
6.9939
6.9642
6.8386
5.5808
5.5687
5.5599
5.5580
5.5463
5.5360
5.5239
4.8500
4.8266
4.8222
4.8027
4.7983
4.7755
4.2325
4.2233
4.2009
4.1945
4.1799
4.1721
4.1278
4.1035
4.0972
4.0816
4.0504
3.8975
3.7763
3.7329
3.7091
3.7052
3.6808
1.5656
1.4371
PMP
O
H
H
O
O
O
O
N
PMP
(+)-52f
Integral
1.9134
1.9746
4.4329
0.9280
0.9967
2.0562
2.0314
3.1483
3.0757
1.4616
3.1335
3.0567
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

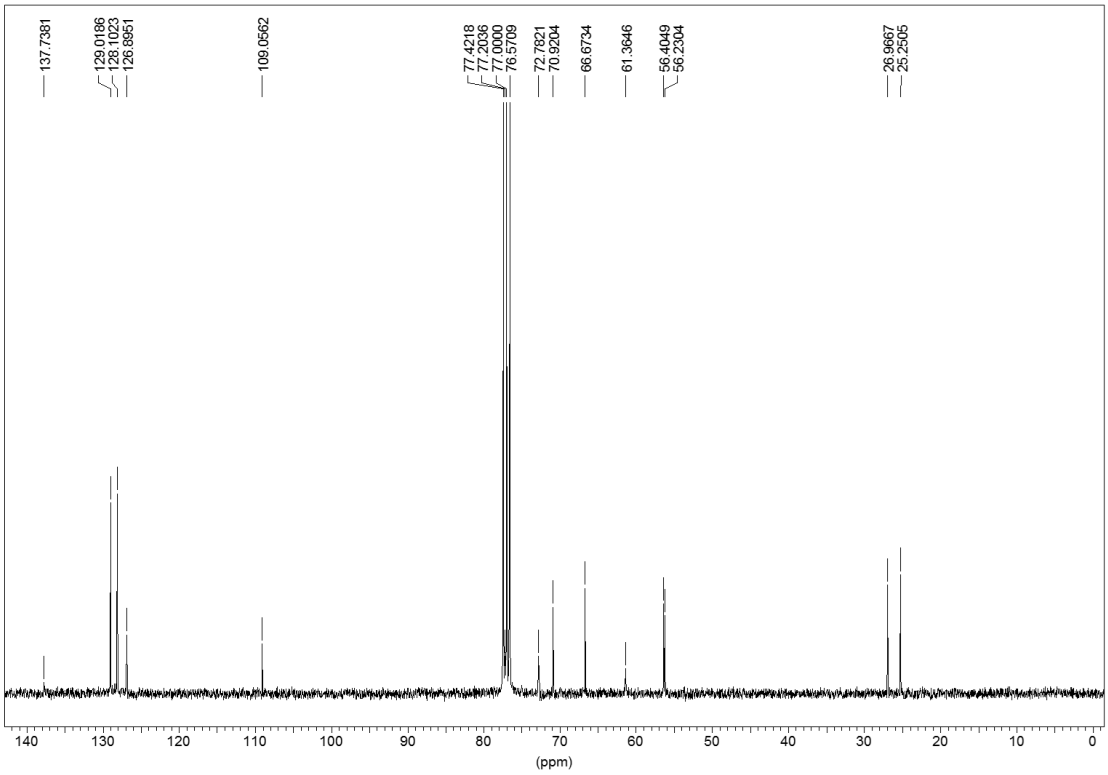

165.3999
163.8844
152.9029
144.9296
131.7321
121.5883
114.4298
114.0947
113.9500
109.7920
77.4189
77.1980
77.0000
76.5735
71.0371
66.6735
65.9424
59.0505
55.7454
55.5093
26.6697
25.1770
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

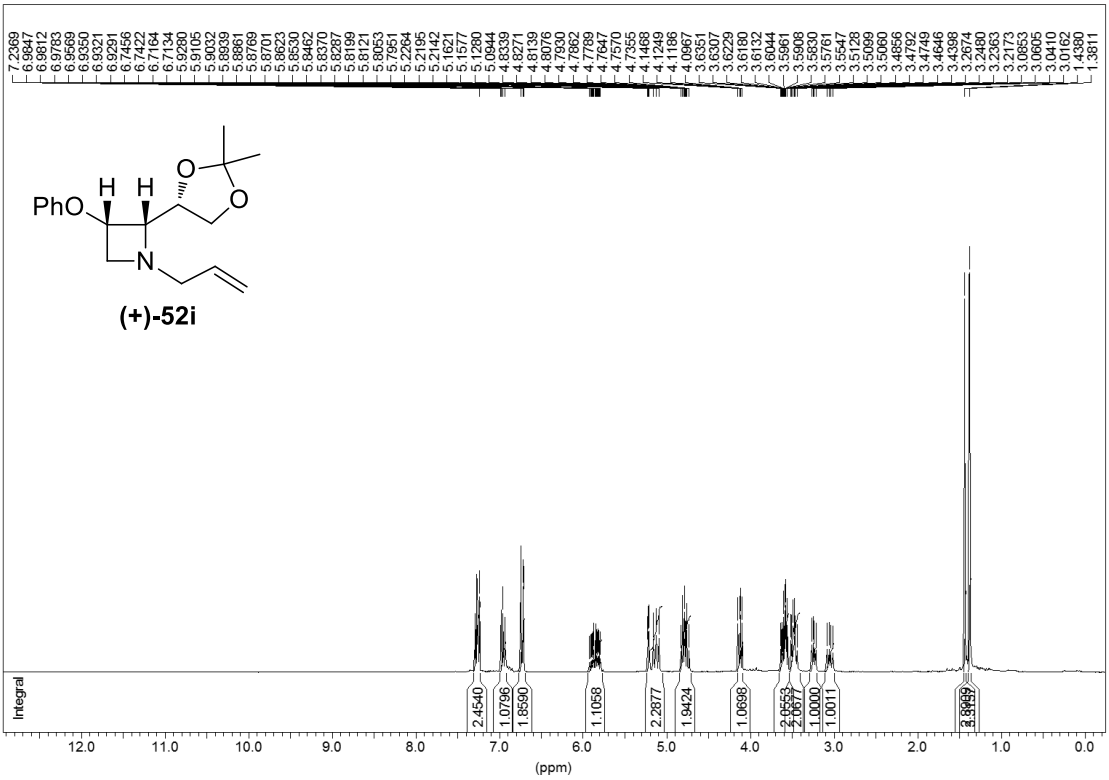

7.2700
6.8396
6.8303
6.8176
6.8084
6.8001
6.7845
6.7758
6.7621
6.7534
5.2478
5.2254
5.2030
5.1811
5.1587
4.8412
4.8329
4.8246
4.8193
4.8110
4.8027
4.7112
4.6878
4.6825
4.6644
4.6591
4.6357
4.3518
4.3416
4.3294
4.3197
4.3173
4.3051
4.2953
4.2695
4.2467
4.2413
4.2184
4.0665
4.0577
4.0494
4.0358
4.0270
4.0236
3.9973
3.9618
3.9535
3.9452
3.9389
3.9306
3.9224
3.9146
3.9063
3.7729
3.7602
3.7441
3.6531
3.6292
3.6248
3.6010
1.5456
1.3918
O
H
H
O
O
N
PMP
Integral
4.4267
0.9750
2.0278
1.0000
1.0333
1.1236
3.0999
1.1215
4.3427
1.1616
3.1369
3.1356
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

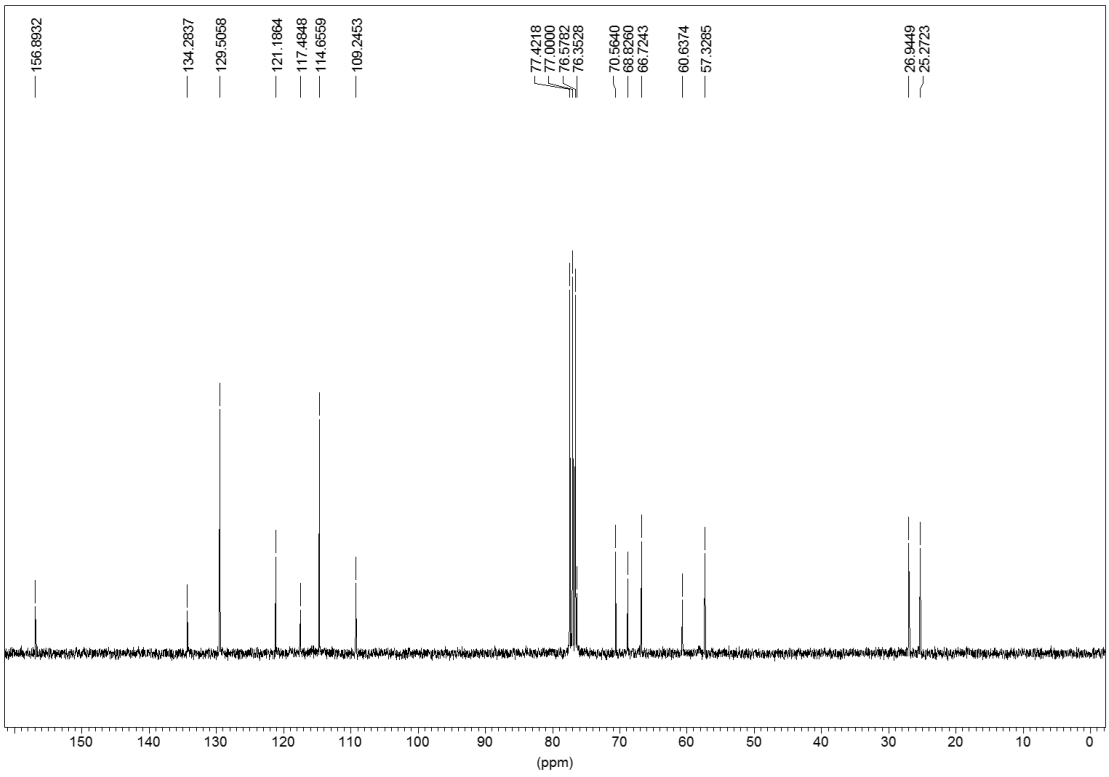
(+)-52g

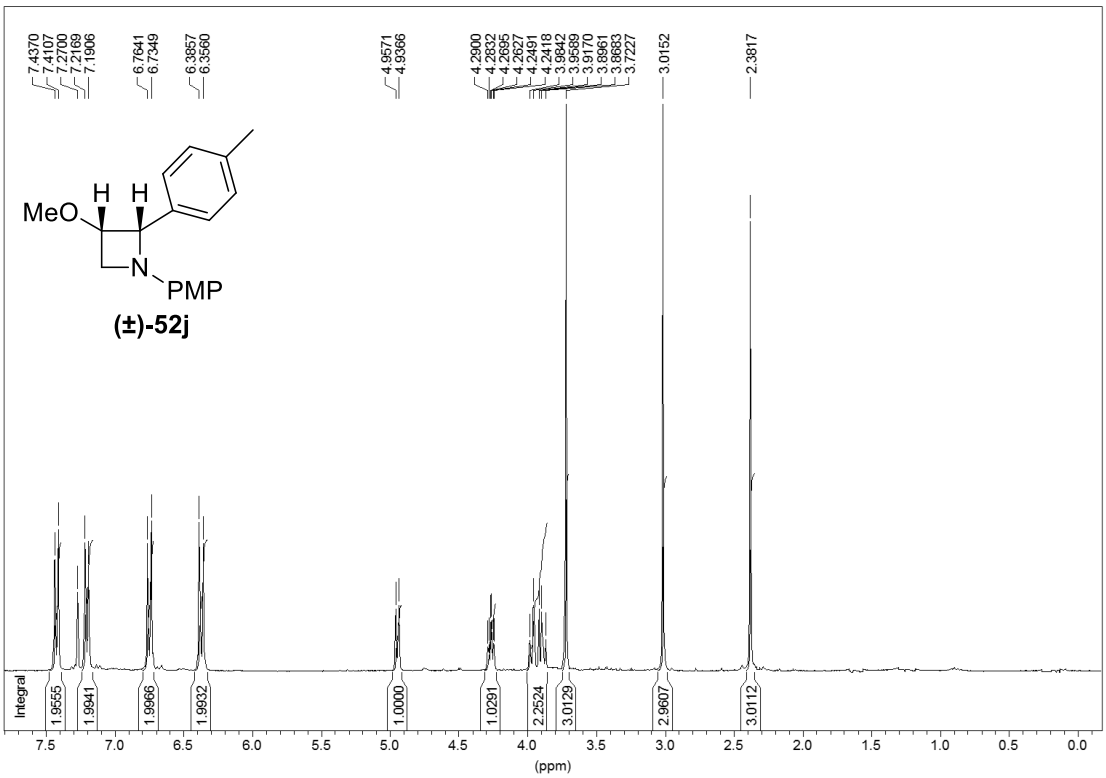

209.2245
152.4717
145.3012
114.4159
113.7614
109.2162
87.3484
77.4291
77.4218
77.0000
76.5782
76.0691
72.1639
69.4368
67.0733
66.9715
58.6666
55.8013
26.7340
25.0250
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

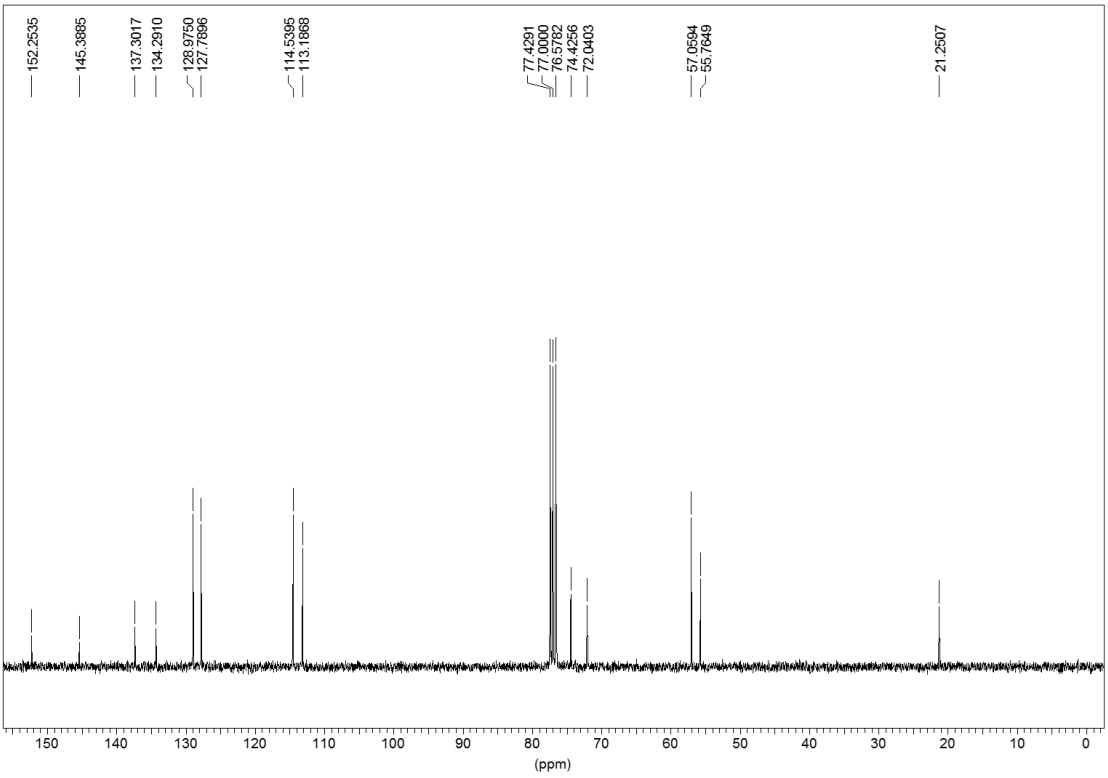

7.2890
7.2700
7.2632
7.2491
7.2228
7.2121
7.2043
7.1950
7.1828
7.1702
7.1629
4.5709
4.5490
4.5422
4.5271
4.5198
4.4984
4.4704
4.4470
4.0207
4.0027
3.8912
3.8858
3.8663
3.8522
3.8469
3.5284
3.5070
3.5012
3.4856
3.4752
3.4578
3.3156
3.2918
3.2773
3.2436
3.1574
2.8867
2.8686
2.8589
2.8409
1.3820
1.2983
H
H
MeO
O
O
N
Bn
(+)-52h
Integral
6.1073
1.0000
2.1413
1.0524
2.3636
2.1742
3.1436
1.0507
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

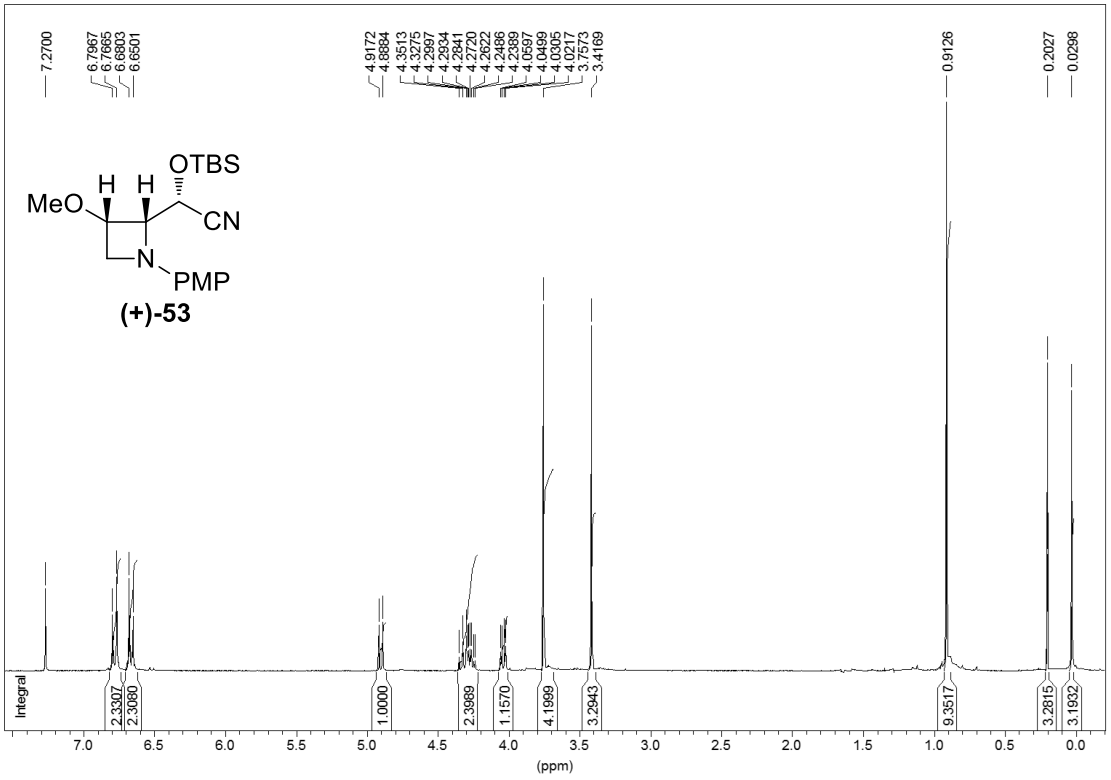

137.7381
129.0186
128.1023
126.8951
109.0562
77.4218
77.2036
77.0000
76.5709
72.7821
70.9204
66.6734
61.3646
56.4049
56.2304
26.9667
25.2505
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

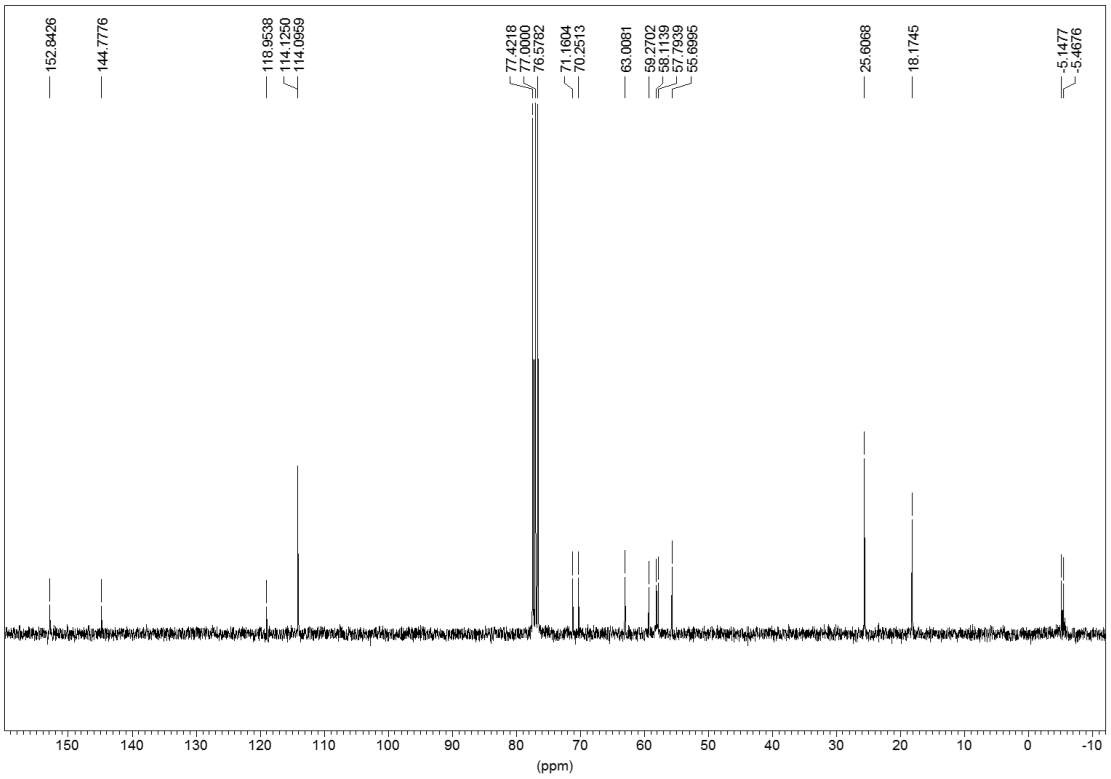

PhO
H
H
O
O
N
(+)-52i
Integral
(ppm)

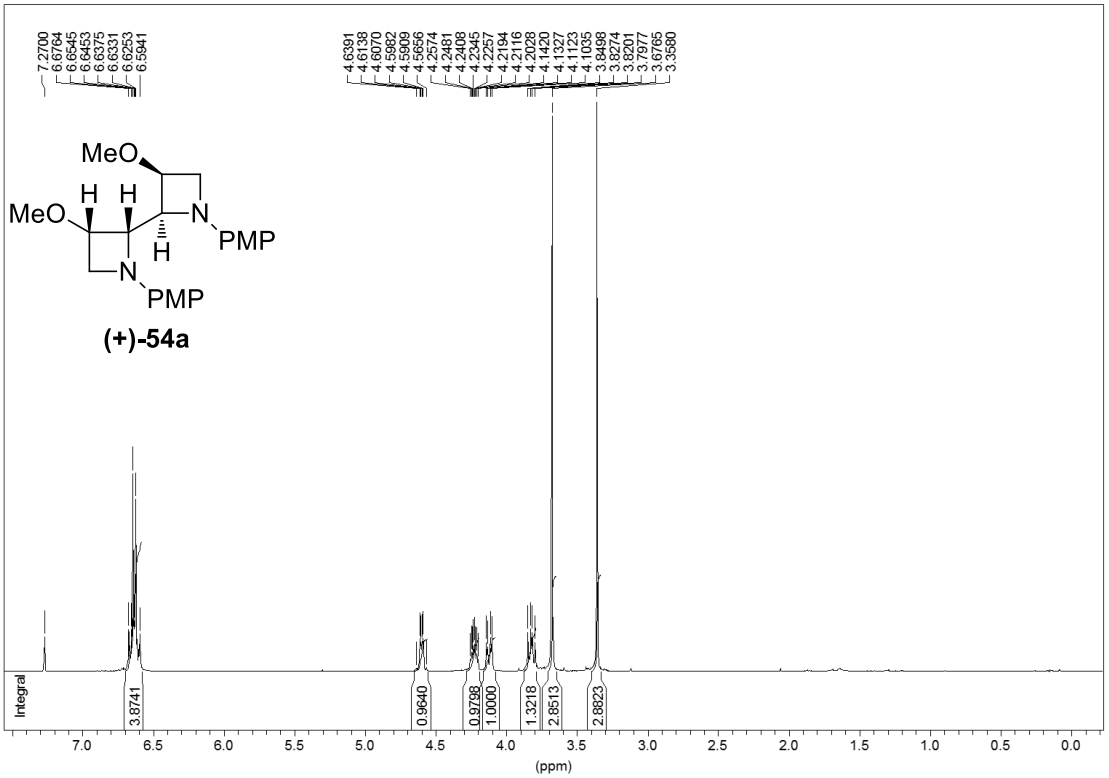

156.8932
134.2837
129.5058
121.1864
117.4848
114.6559
109.2453
77.4218
77.0000
76.5782
76.3528
70.5640
68.8260
66.7243
60.6374
57.3285
26.9449
25.2723
(ppm)

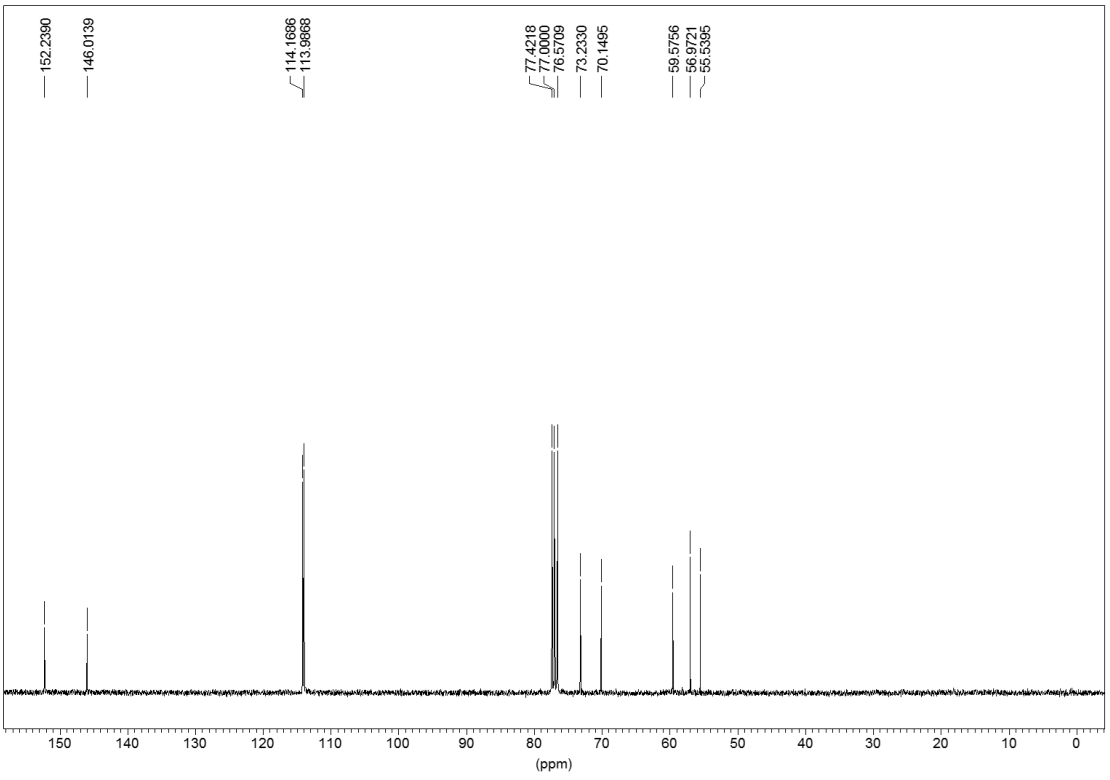

7.4370
7.4107
7.2700
7.2169
7.1906
6.7641
6.7349
6.3857
6.3560
4.9571
4.9366
4.2900
4.2832
4.2695
4.2627
4.2491
4.2418
3.9842
3.9589
3.9170
3.8961
3.8883
3.7227
3.0152
2.3817
MeO
H
H
N
PMP
(±)-52j
Integral
1.9555
1.9941
1.9966
1.9932
1.0000
1.0291
2.2524
3.0129
2.9607
3.0112
(ppm)

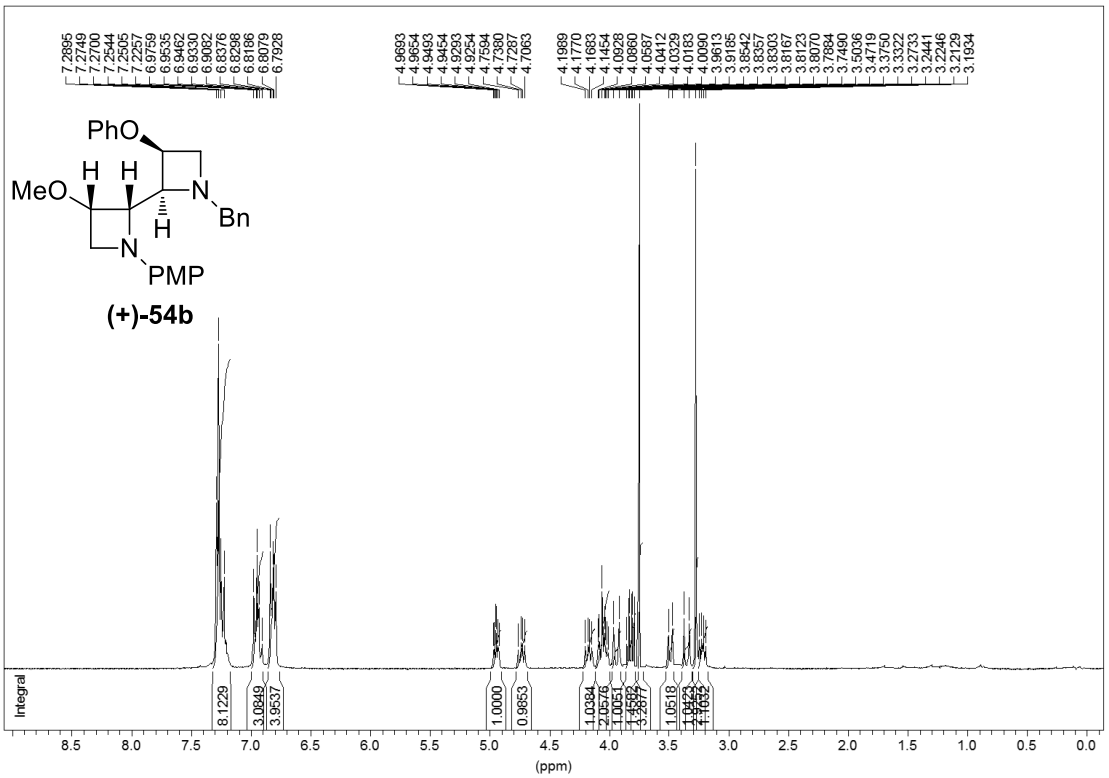

152.2535
145.3885
137.3017
134.2910
128.9750
127.7896
114.5395
113.1868
77.4291
77.0000
76.5782
74.4256
72.0403
57.0594
55.7649
21.2507
(ppm)

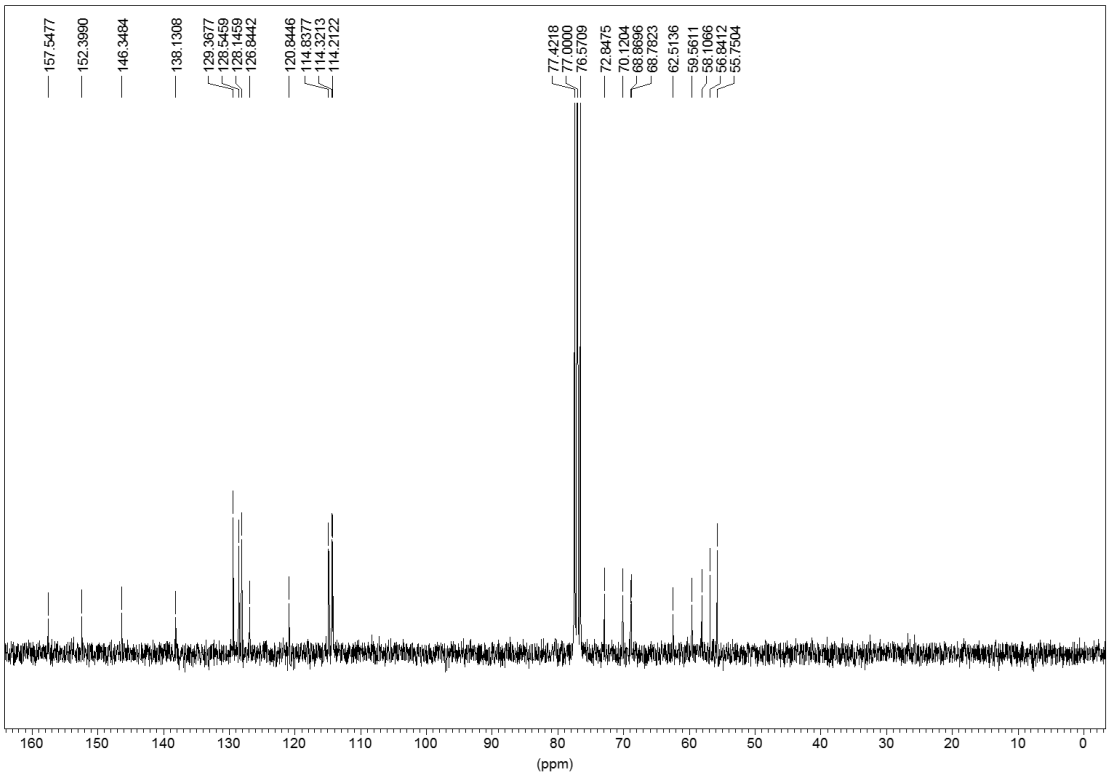

7.2700
6.7967
6.7865
6.6803
6.6501
4.9172
4.8884
4.3513
4.3275
4.2997
4.2934
4.2841
4.2720
4.2622
4.2486
4.2389
4.0597
4.0499
4.0305
4.0217
3.7573
3.4169
0.9126
0.2027
0.0298
OTBS
H
H
MeO
CN
N
PMP
(+)-53
Integral
2.3307
2.3080
1.0000
2.3989
1.1570
4.1999
3.2943
9.3517
3.2815
3.1932
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

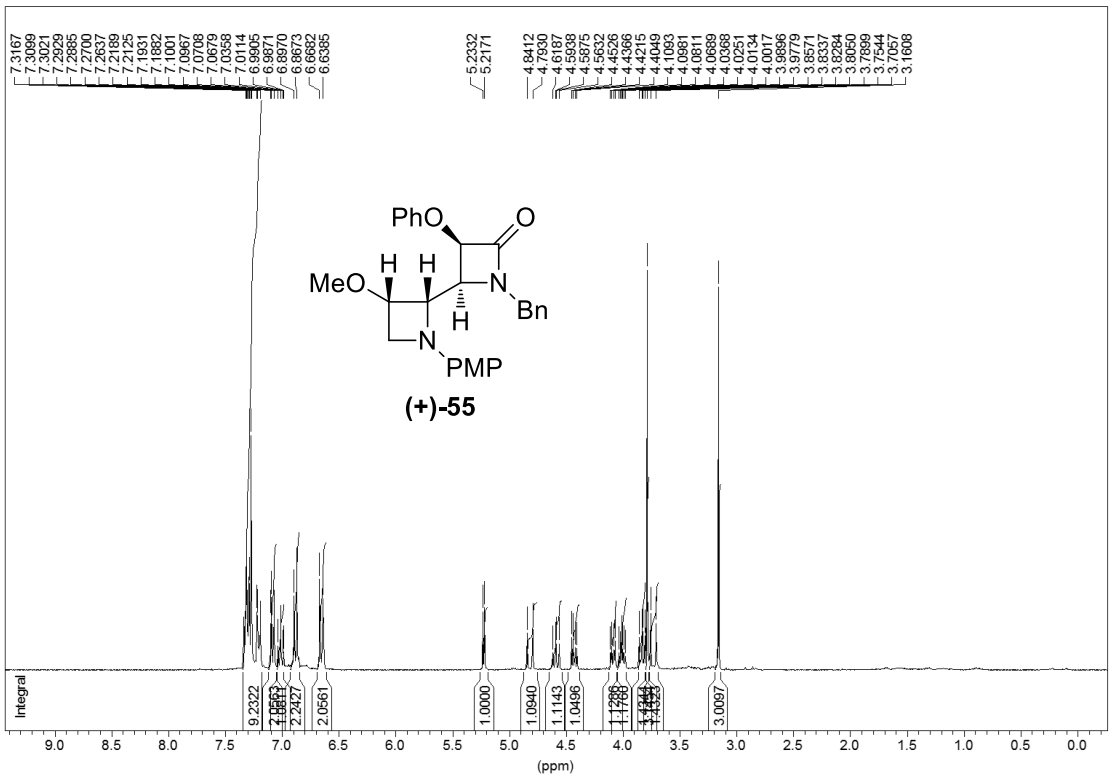

152.8426
144.7776
118.9538
114.1250
114.0959
77.4218
77.0000
76.5782
71.1604
70.2513
63.0081
59.2702
58.1139
57.7939
55.6995
25.6068
18.1745
-5.1477
-5.4676
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
(ppm)

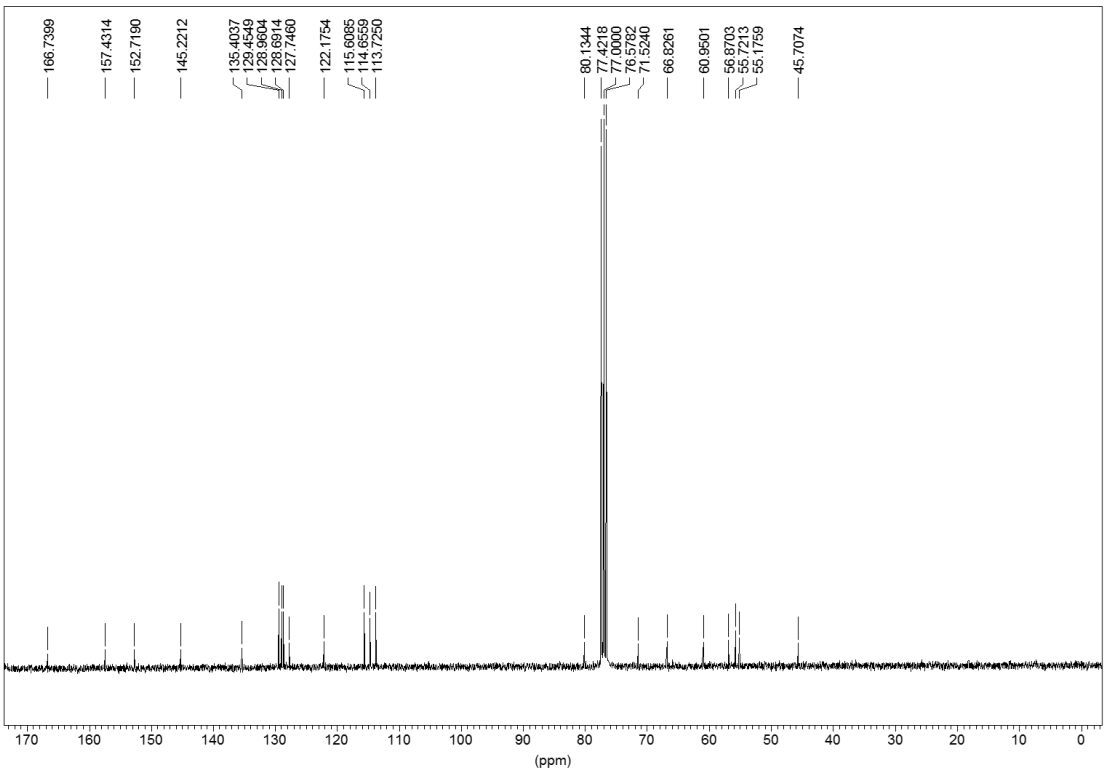

7.2700
6.6764
6.6545
6.6453
6.6375
6.6331
6.6253
6.5941
4.6391
4.6138
4.6070
4.5982
4.5909
4.5656
4.2574
4.2481
4.2408
4.2345
4.2257
4.2194
4.2116
4.2028
4.1420
4.1327
4.1123
4.1035
3.8498
3.8274
3.8201
3.7977
3.6765
3.3580
MeO
H
H
MeO
N
PMP
H
N
PMP
(+)-54a
Integral
3.8741
0.9640
0.9798
1.0000
1.3218
2.8513
2.8823
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

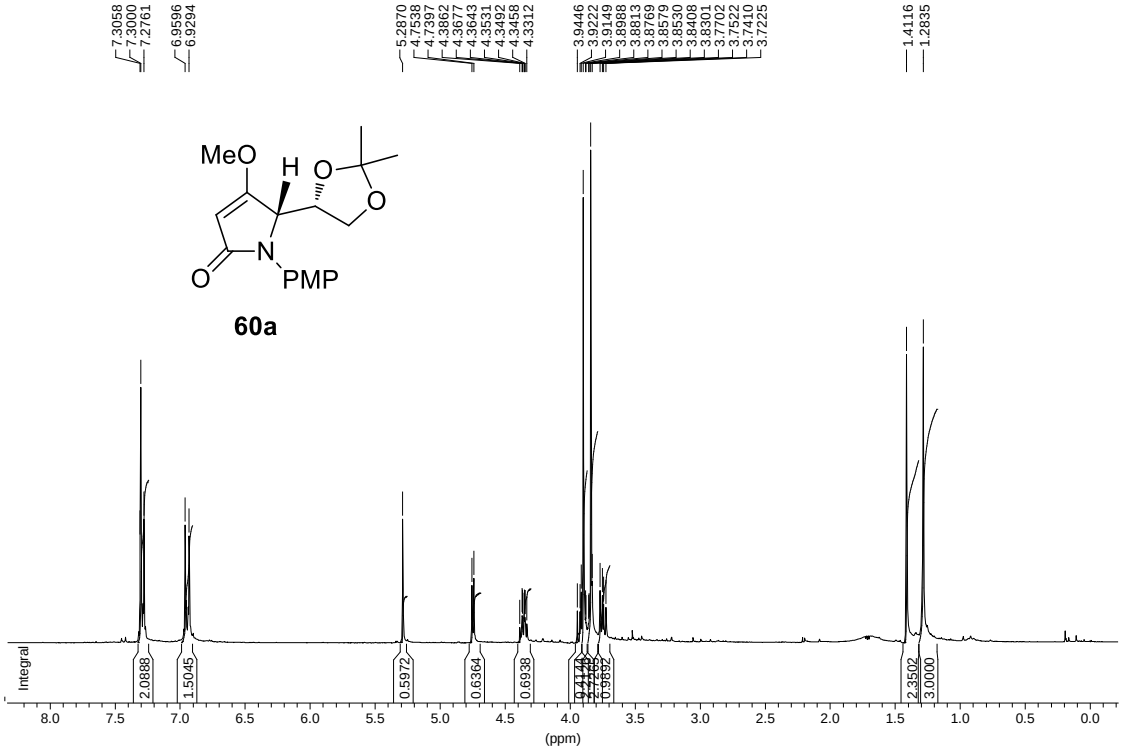

152.2390
146.0139
114.1686
113.9868
77.4218
77.0000
76.5709
73.2330
70.1495
59.5756
56.9721
55.5395
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

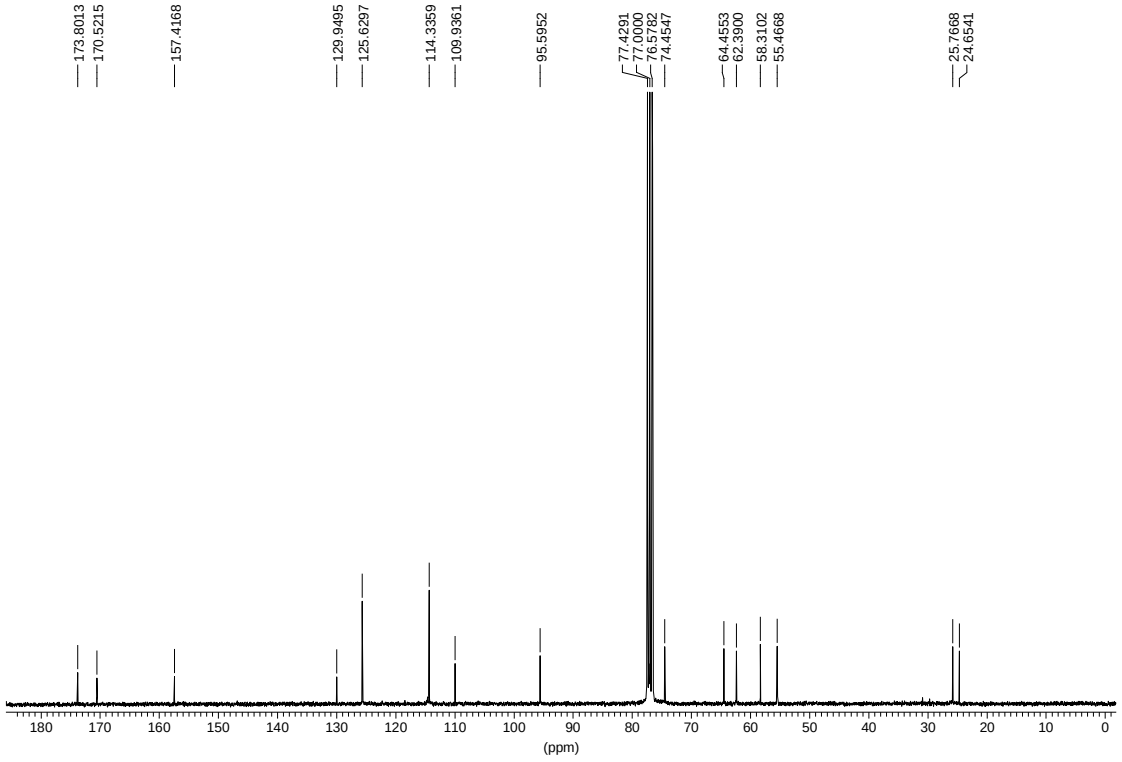

PhO
H
H
MeO
N
Bn
H
N
PMP
(+)-54b
Integral
(ppm)


(ppm)

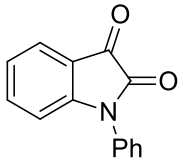

7.3167
7.3099
7.3021
7.2929
7.2885
7.2700
7.2637
7.2189
7.2125
7.1931
7.1882
7.1001
7.0967
7.0708
7.0679
7.0358
7.0114
6.9905
6.9871
6.8970
6.8673
6.6682
6.6385
5.2332
5.2171
4.8412
4.7930
4.6187
4.5938
4.5875
4.5632
4.4526
4.4366
4.4215
4.4049
4.1093
4.0981
4.0811
4.0689
4.0368
4.0251
4.0134
4.0017
3.9986
3.9779
3.8571
3.8337
3.8284
3.8050
3.7899
3.7544
3.7057
3.1608
PhO
O
H
H
MeO
N
Bn
H
N
PMP
(+)-55
Integral
9.2322
2.0553
1.0611
2.2427
2.0561
1.0000
1.0940
1.1143
1.0496
3.0097
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)


166.7399
157.4314
152.7190
145.2212
135.4037
129.4549
128.9604
128.6914
127.7460
122.1754
115.6085
114.6559
113.7250
80.1344
77.4218
77.0000
76.5782
71.5240
66.8261
60.9501
56.8703
55.7213
55.1759
45.7074
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

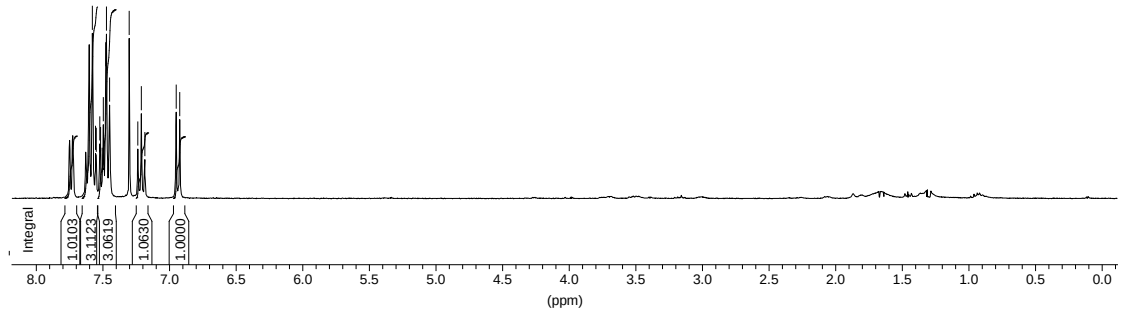

7.3058
7.3000
7.2761
6.9596
6.9294
5.2870
4.7538
4.7397
4.3862
4.3677
4.3643
4.3531
4.3492
4.3458
4.3312
3.9446
3.9222
3.9149
3.8988
3.8813
3.8769
3.8579
3.8530
3.8408
3.8301
3.7702
3.7522
3.7410
3.7225
1.4116
1.2835
MeO
H
O
O
N
PMP
O
60a
Integral
2.0888
1.5045
0.5972
0.6364
0.6938
0.9892
2.3502
3.0000
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

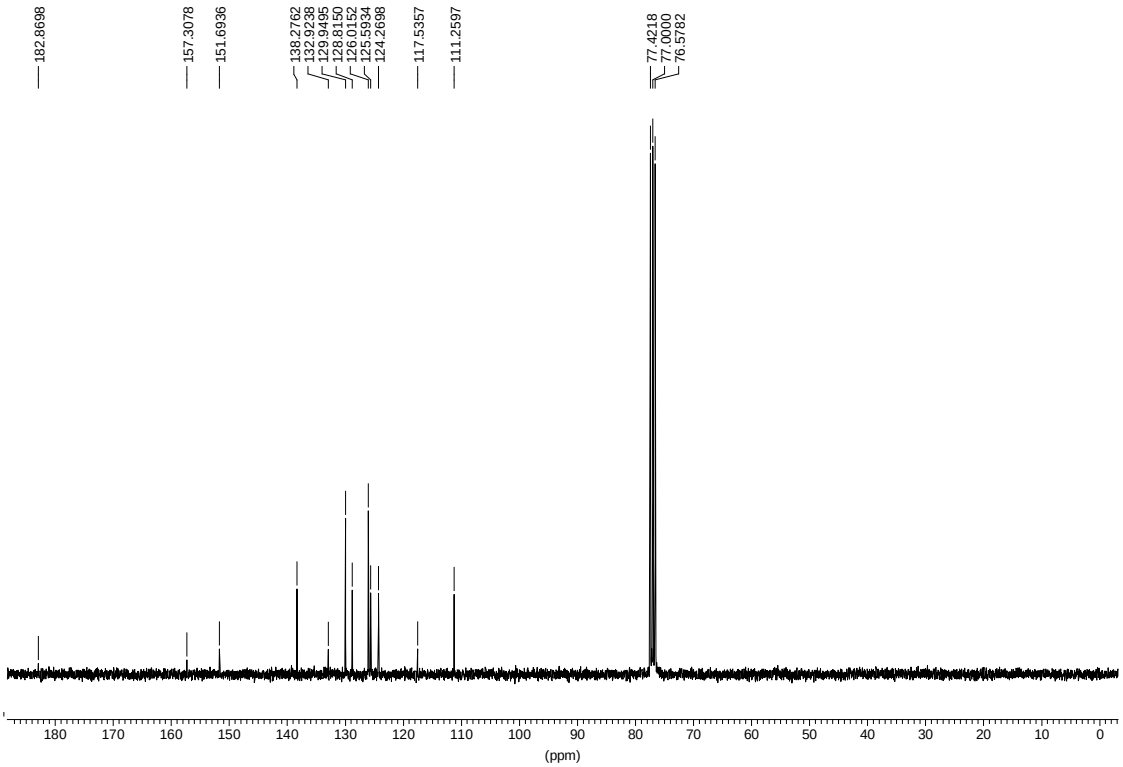

173.8013
170.5215
157.4168
129.9495
125.6297
114.3359
109.9361
95.5952
77.4291
77.0000
76.5782
74.4547
64.4553
62.3900
58.3102
55.4668
25.7668
24.6541
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

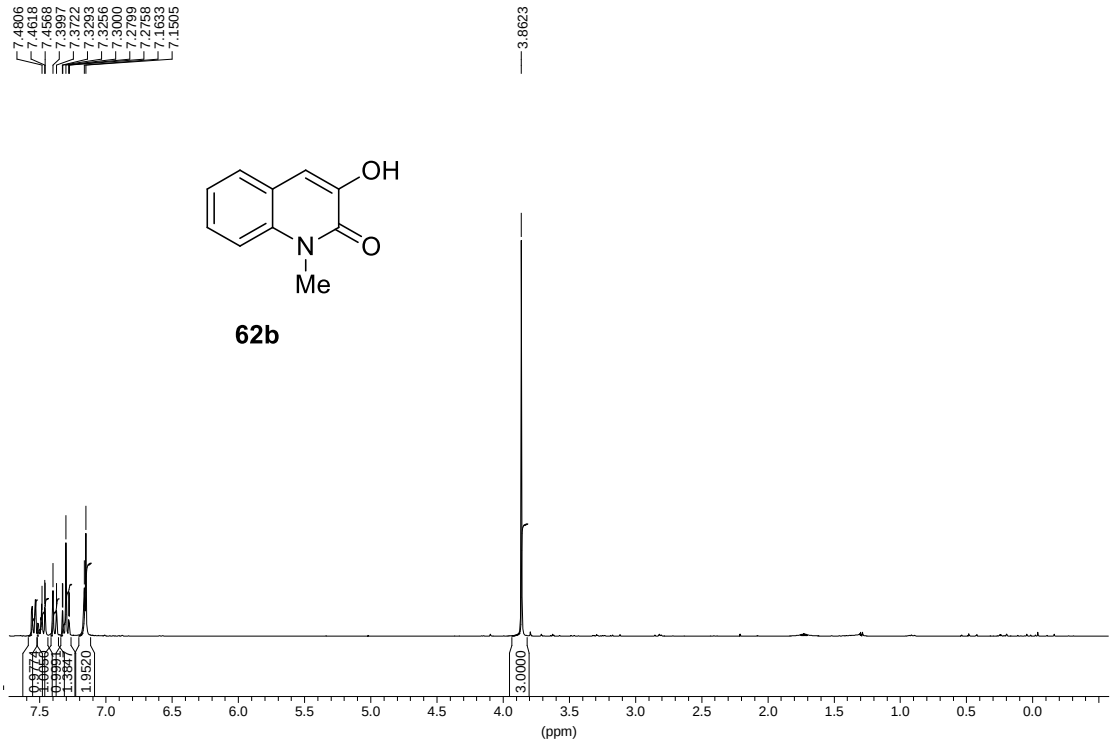
7.5766
7.5532
7.5488
7.5206
7.5167
7.5031
7.4962
7.4884
7.4763
7.4714
7.4480
7.3000
7.2348
7.2094
7.1846
6.9494
6.9226


O
O
N
Ph

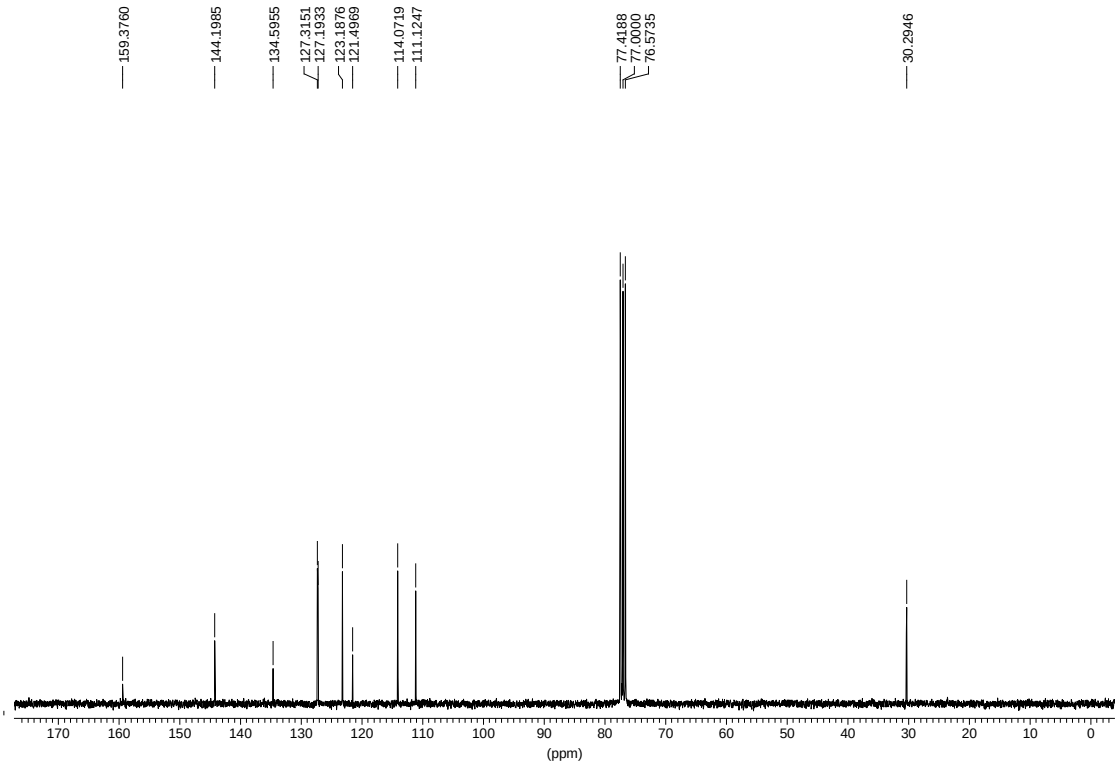
61c

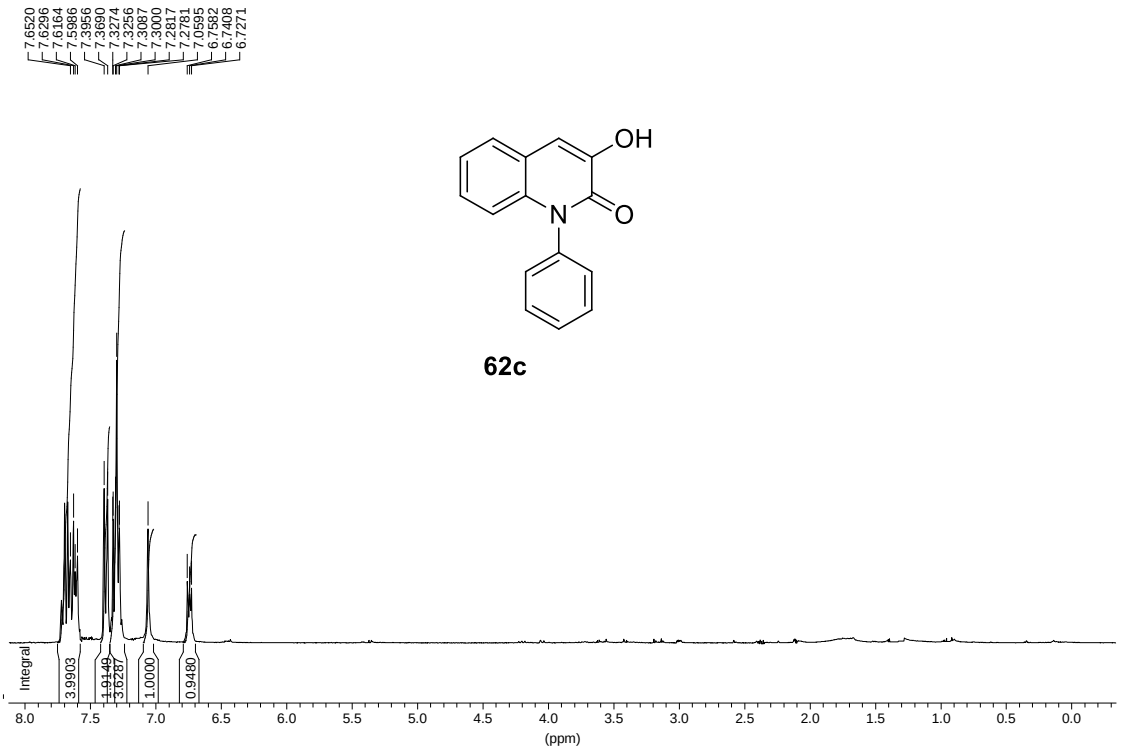

Integral
1.0103
3.1123
3.0619
1.0630
1.0000
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)


182.8698
157.3078
151.6936
138.2762
132.9238
129.9495
128.8150
126.0152
125.5934
124.2698
117.5357
111.2597
77.4218
77.0000
76.5782
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

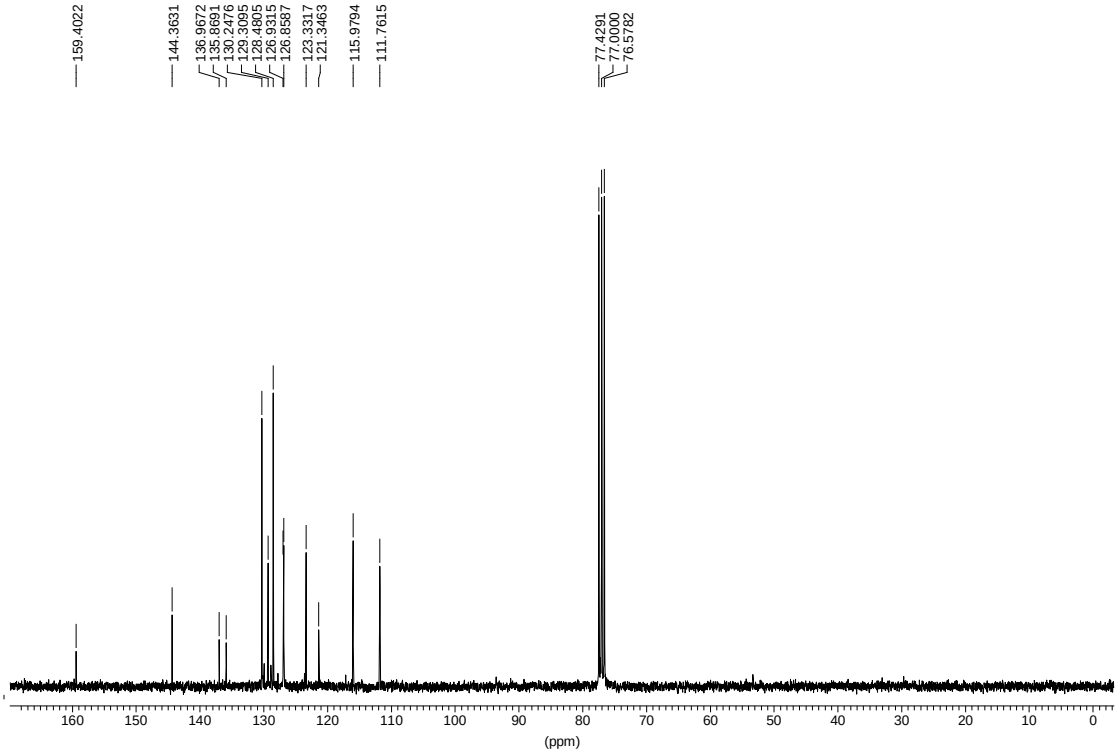

7.4806
7.4618
7.4568
7.3997
7.3722
7.3293
7.3256
7.3000
7.2799
7.2758
7.1633
7.1505
3.8623
OH
N
O
Me
0.9774
0.9664
0.9581
1.0000
1.3827
1.9520
3.0000
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

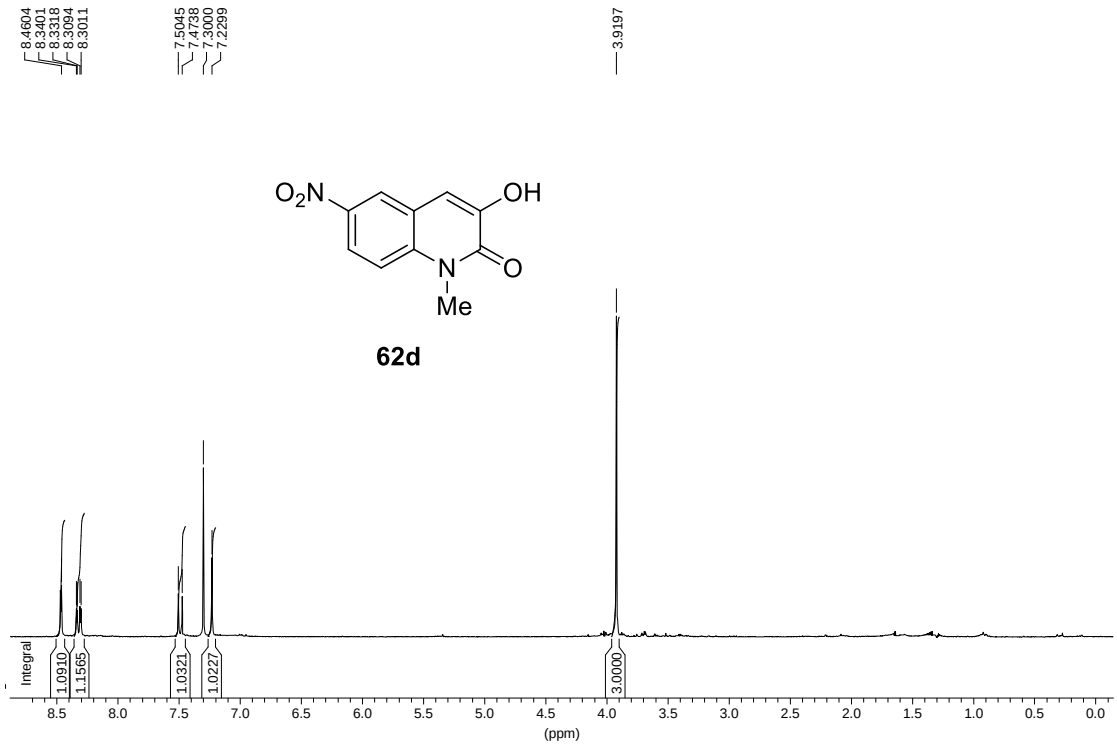
62b


159.3760
144.1985
134.5955
127.3151
127.1933
123.1876
121.4969
114.0719
111.1247
77.4188
77.0000
76.5735
30.2946
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

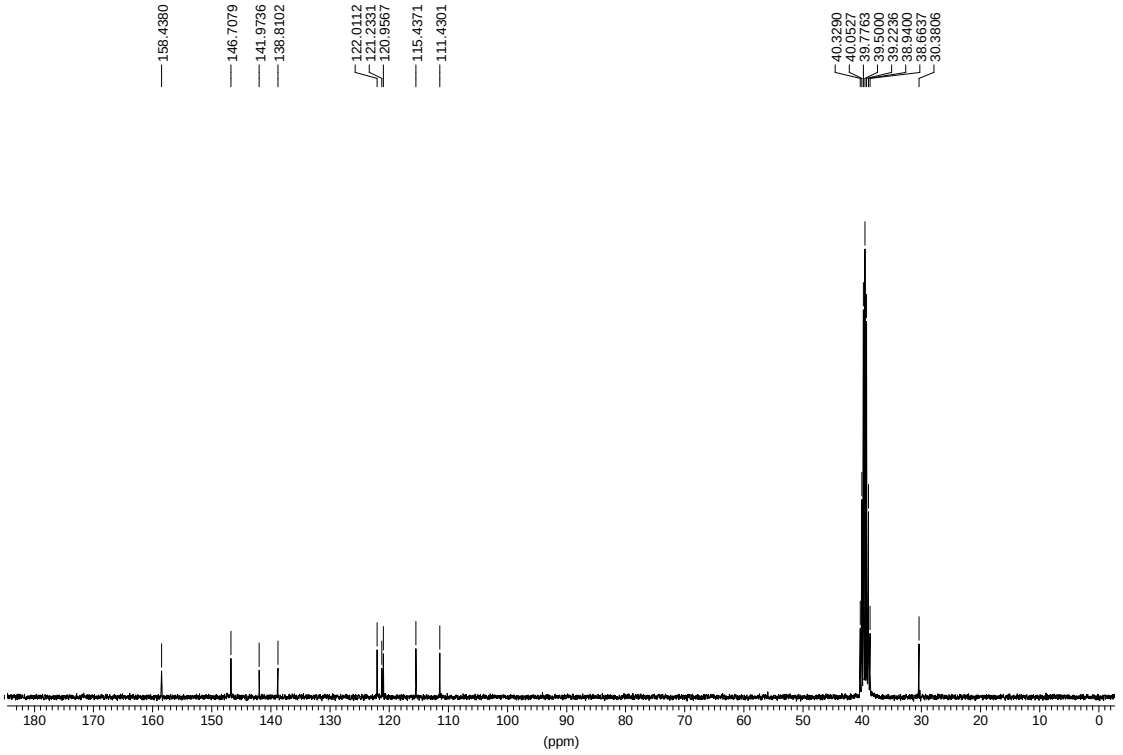

7.6520
7.6296
7.6164
7.5986
7.3956
7.3690
7.3274
7.3256
7.3087
7.3000
7.2817
7.2781
7.0595
6.7582
6.7408
6.7271
OH
N
O
Integral
3.9903
1.0149
3.6287
1.0000
0.9480
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

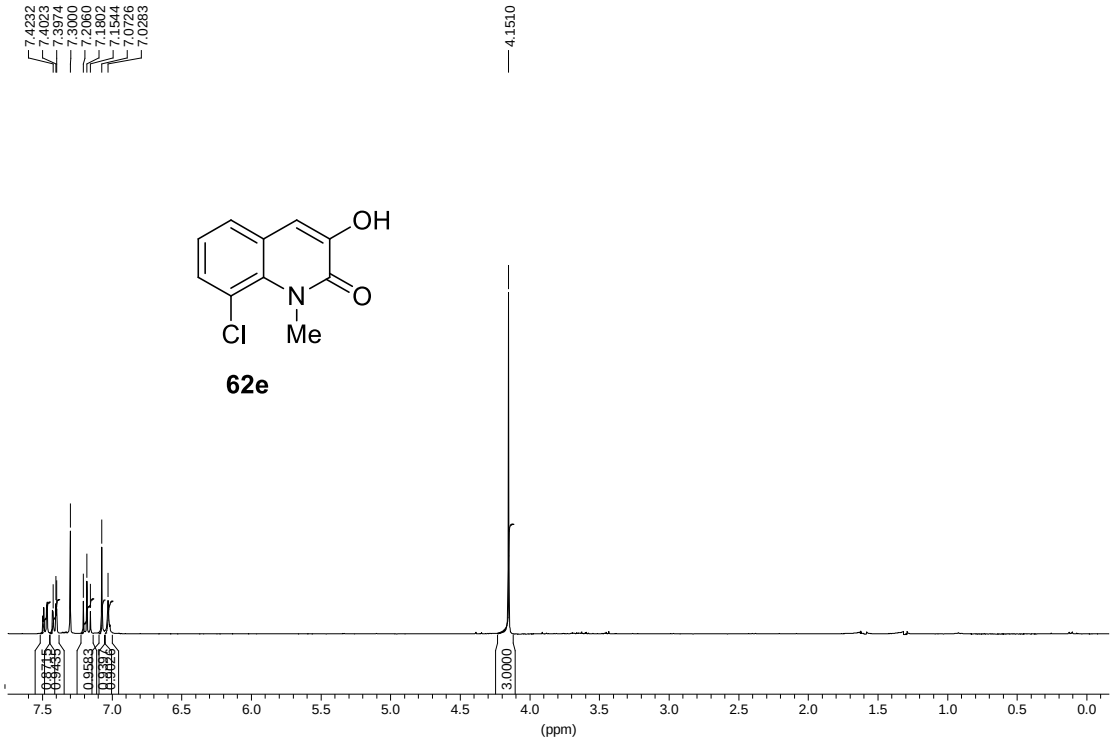
62c


159.4022
144.3631
136.9672
135.8691
130.2476
129.3095
128.4805
126.9315
126.8587
123.3317
121.3463
115.9794
111.7615
77.4291
77.0000
76.5782
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

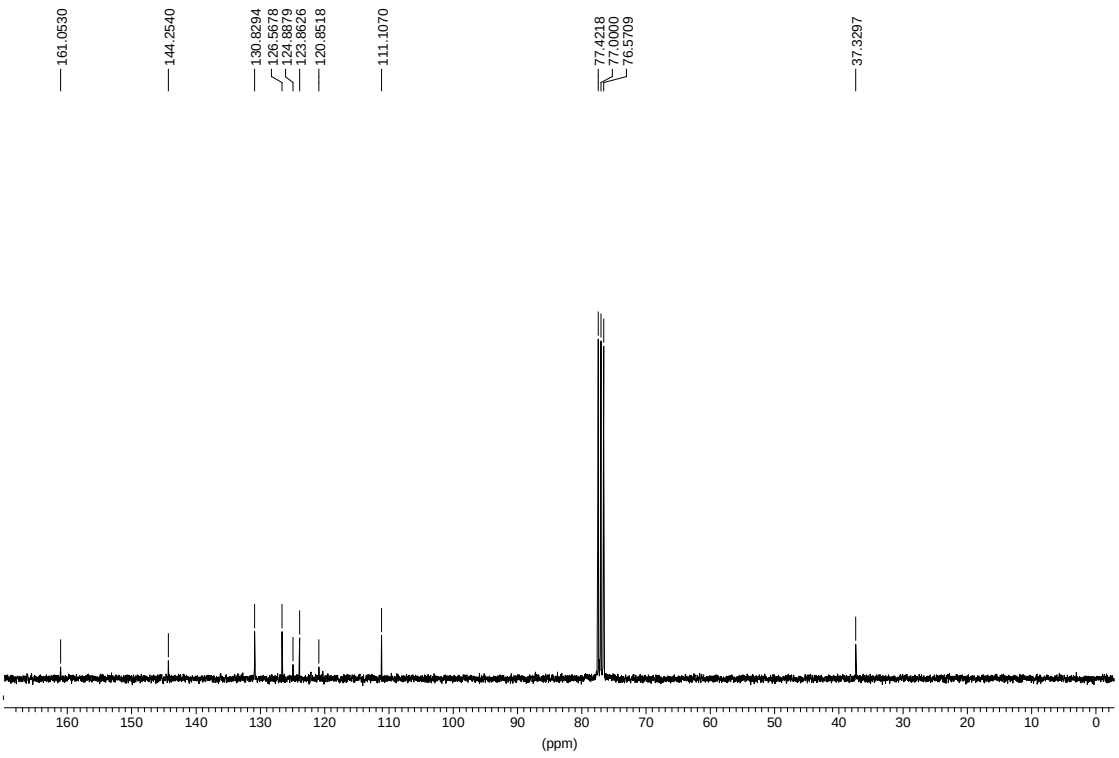

8.4604
8.3401
8.3318
8.3094
8.3011
7.5045
7.4738
7.3000
7.2299
3.9197
O_2N
OH
N
O
Me
Integral
1.0910
1.1565
1.0321
1.0227
3.0000
(ppm)

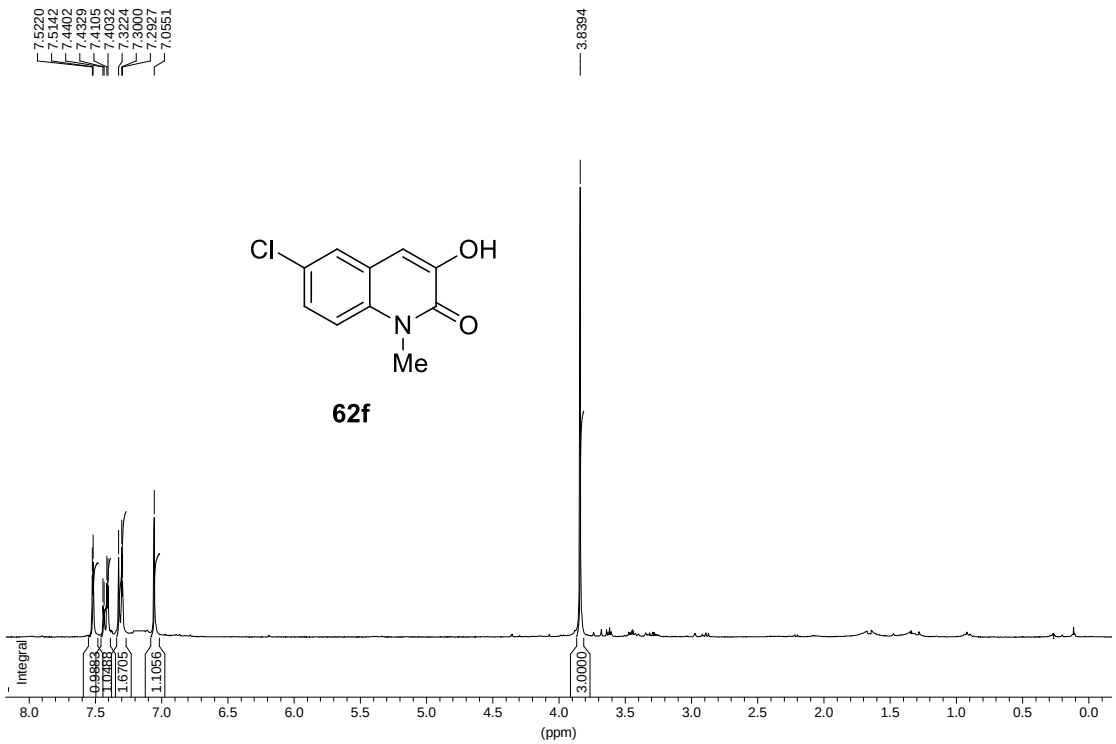
62d


158.4380
146.7079
141.9736
138.8102
122.0112
121.2331
120.9567
115.4371
111.4301
40.3290
40.0527
39.7763
39.5000
39.2236
38.9400
38.6637
30.3806
(ppm)

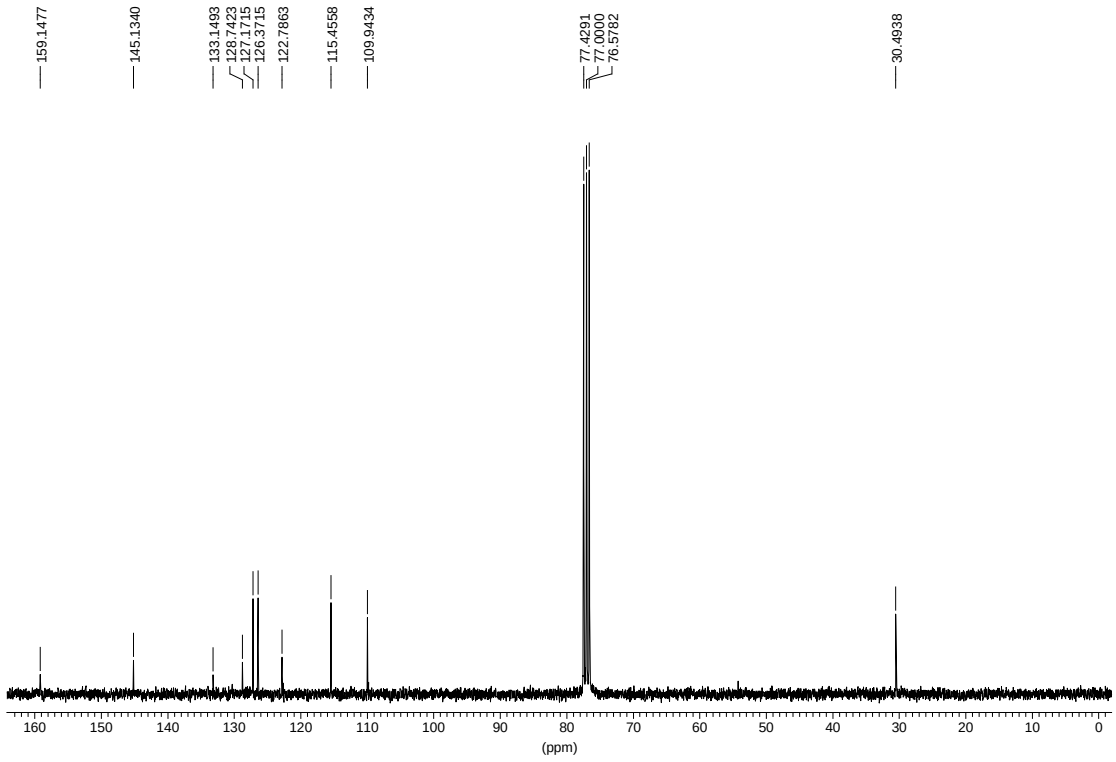

7.4232
7.4023
7.3974
7.3000
7.2060
7.1802
7.1544
7.0726
7.0283
4.1510
OH
N
O
Cl
Me
0.9715
0.9435
0.9583
0.9397
0.9382
3.0000
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

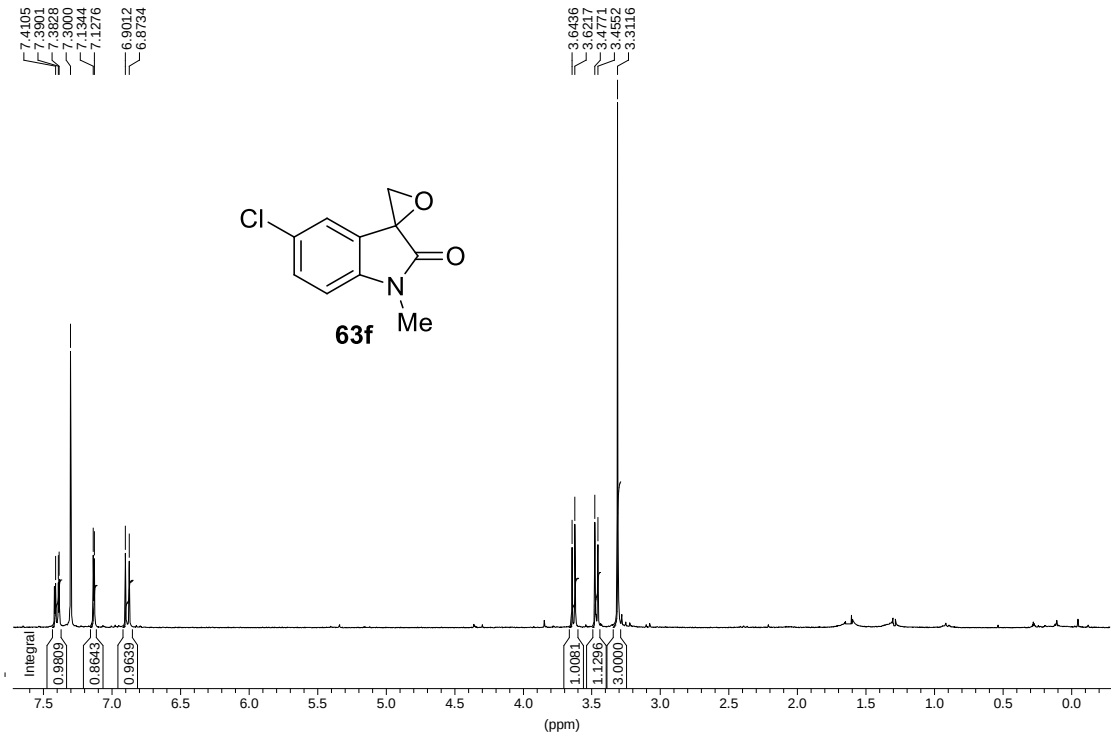
62e

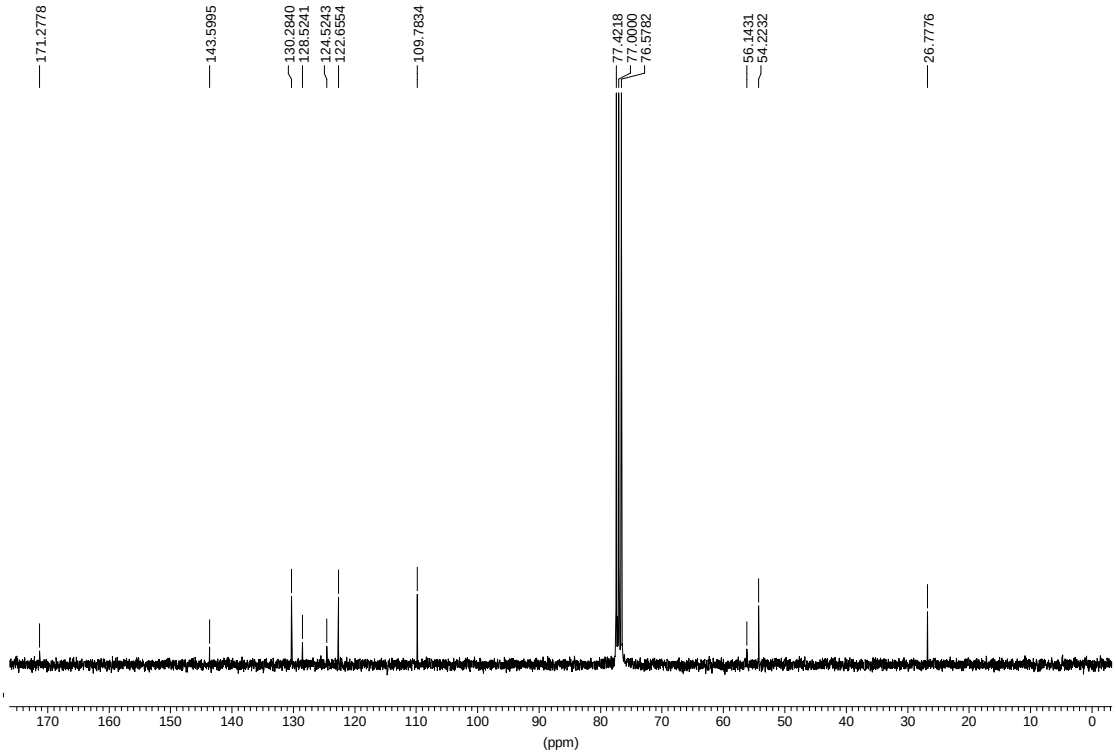

161.0530
144.2540
130.8294
126.5678
124.8879
123.8626
120.8518
111.1070
77.4218
77.0000
76.5709
37.3297
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

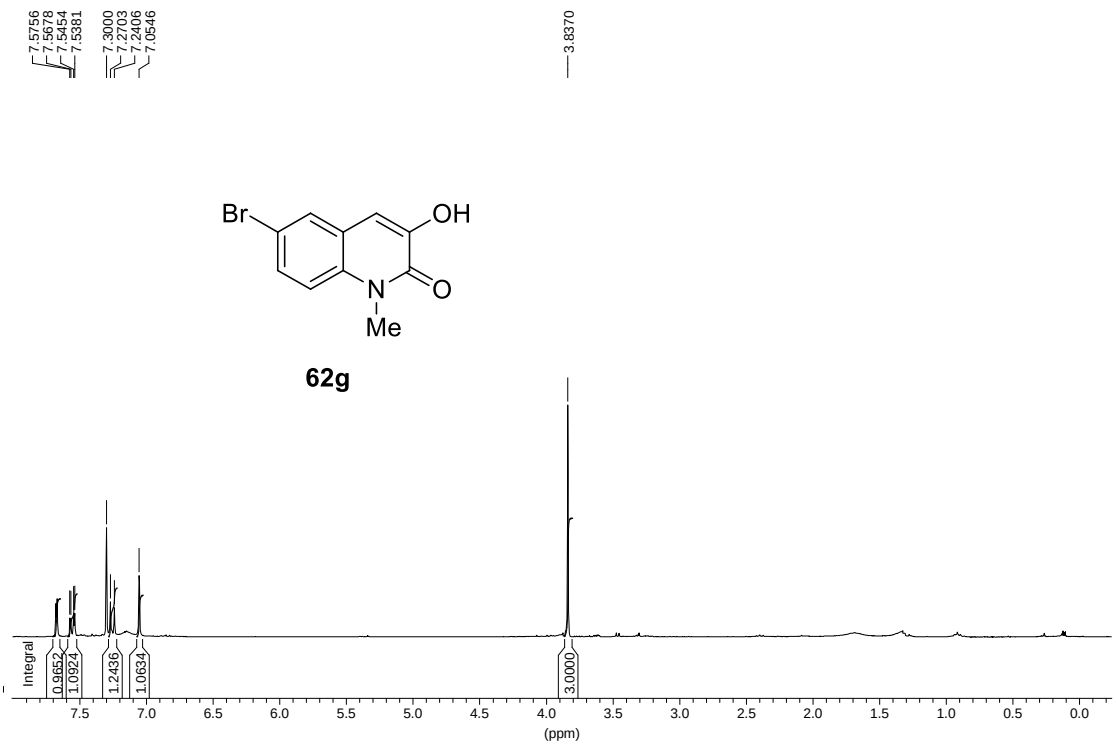

7.5220
7.5142
7.4402
7.4329
7.4105
7.4032
7.3224
7.3000
7.2927
7.0551
3.8394
Cl
OH
N
O
Me
Integral
1.1056
3.0000
(ppm)

62f

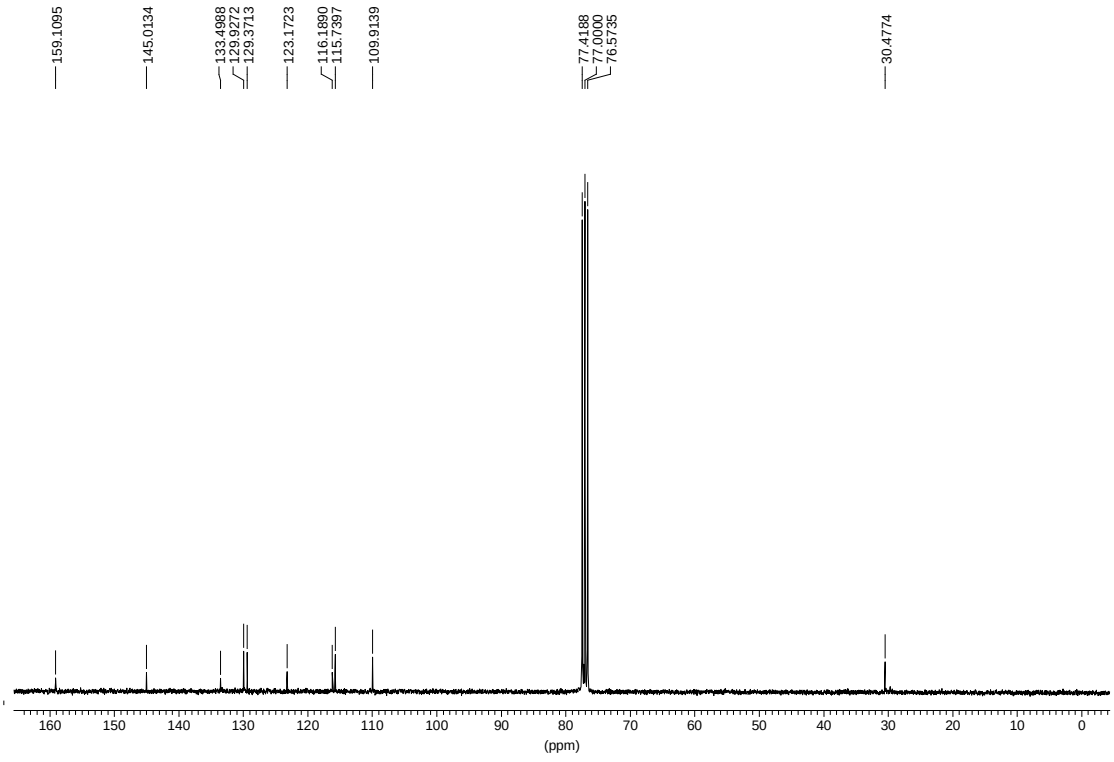

159.1477
145.1340
133.1493
128.7423
127.1715
126.3715
122.7863
115.4558
109.9434
77.4291
77.0000
76.5782
30.4938
(ppm)

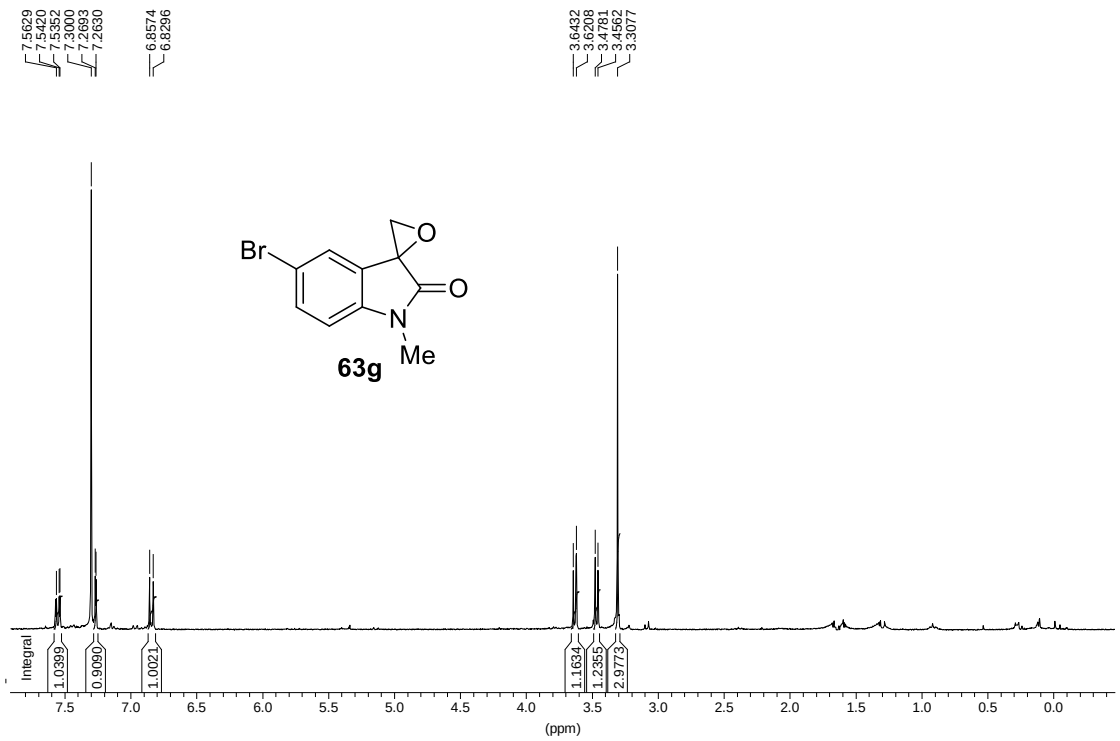

7.4105
7.3901
7.3828
7.3000
7.1344
7.1276
6.9012
6.8734
3.6436
3.6217
3.4771
3.4552
3.3116
Cl
O
O
N
Me
63f
Integral
0.9809
0.8643
0.9639
1.0081
1.1296
3.0000
(ppm)

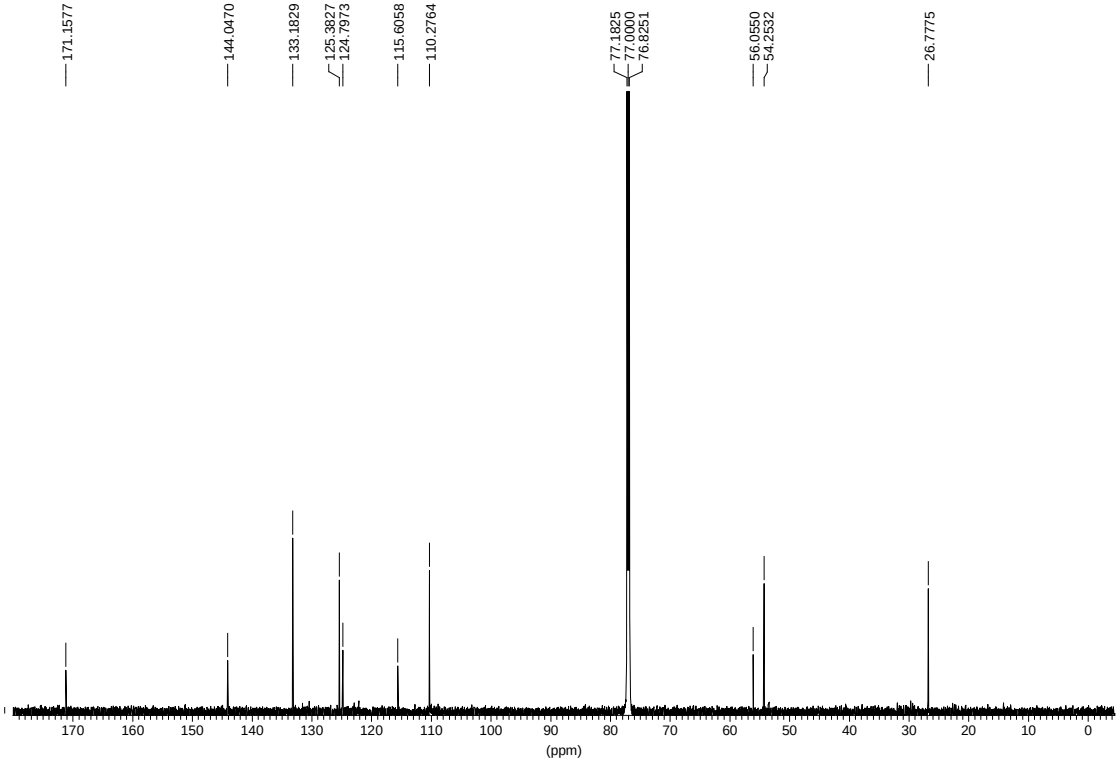

171.2778
143.5995
130.2840
128.5241
124.5243
122.6554
109.7834
77.4218
77.0000
76.5782
56.1431
54.2232
26.7776
(ppm)

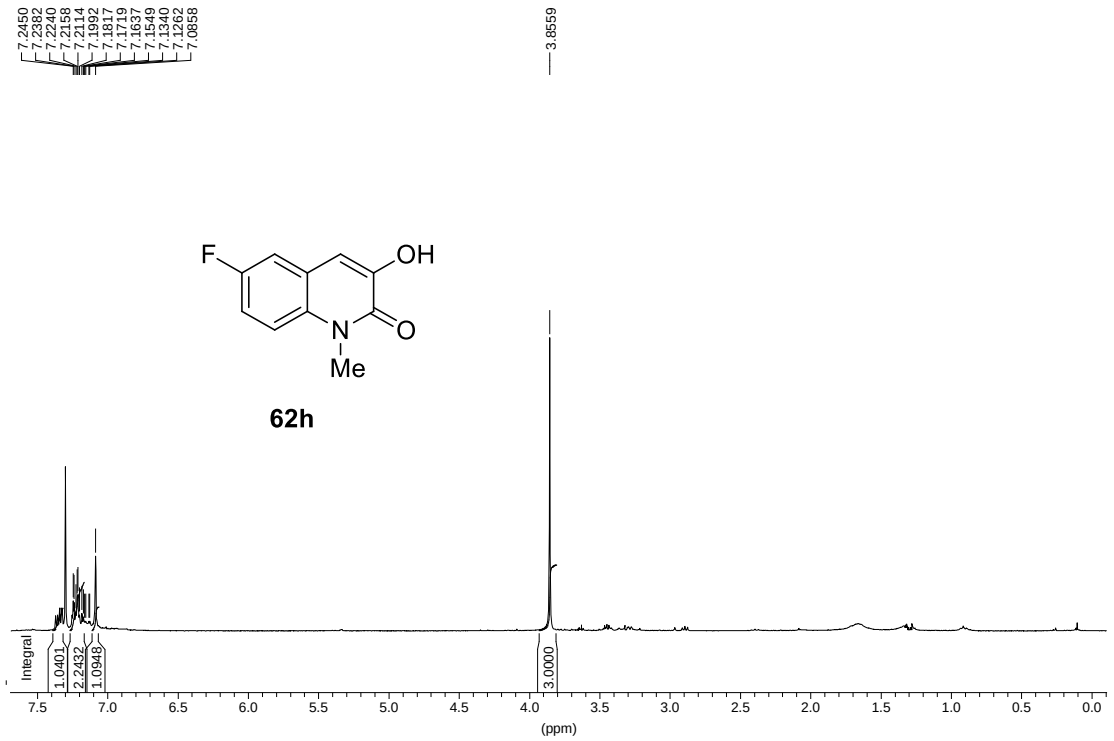

7.5756
7.5678
7.5454
7.5381
7.3000
7.2703
7.2406
7.0546
3.8370
Br
OH
N
O
Me
Integral
0.9652
1.0924
1.2436
1.0634
3.0000
(ppm)

62g

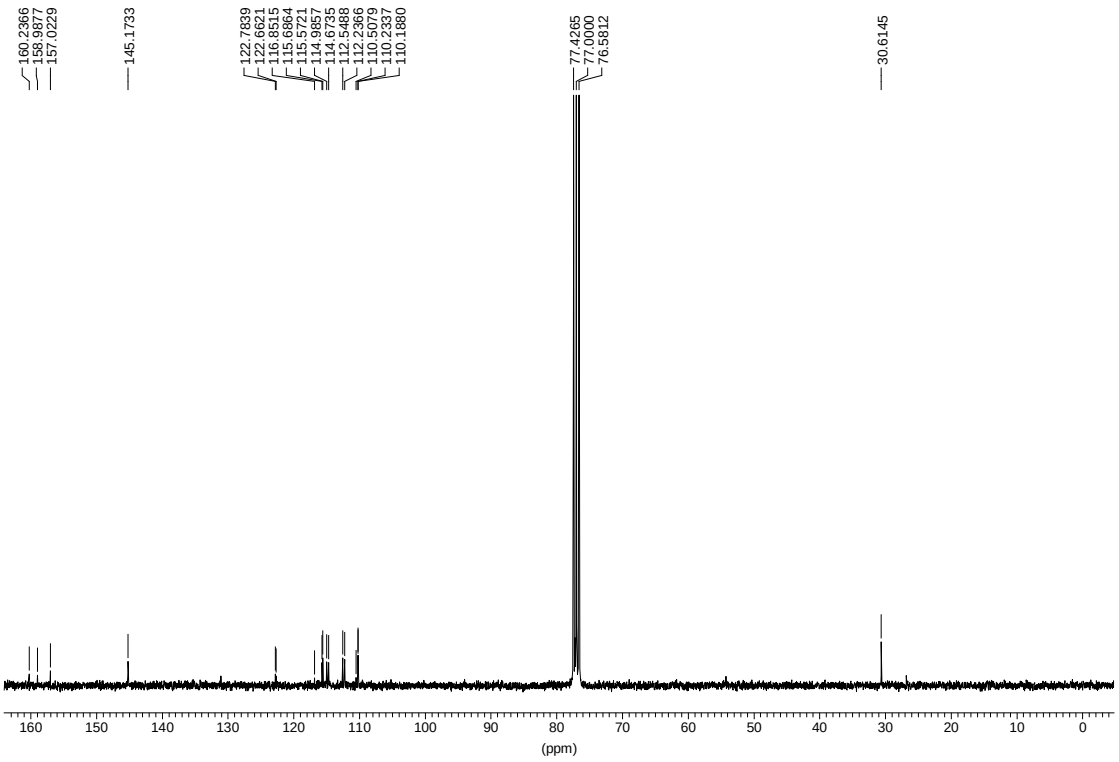

159.1095
145.0134
133.4988
129.9272
129.3713
123.1723
116.1890
115.7397
109.9139
77.4188
77.0000
76.5735
30.4774
(ppm)

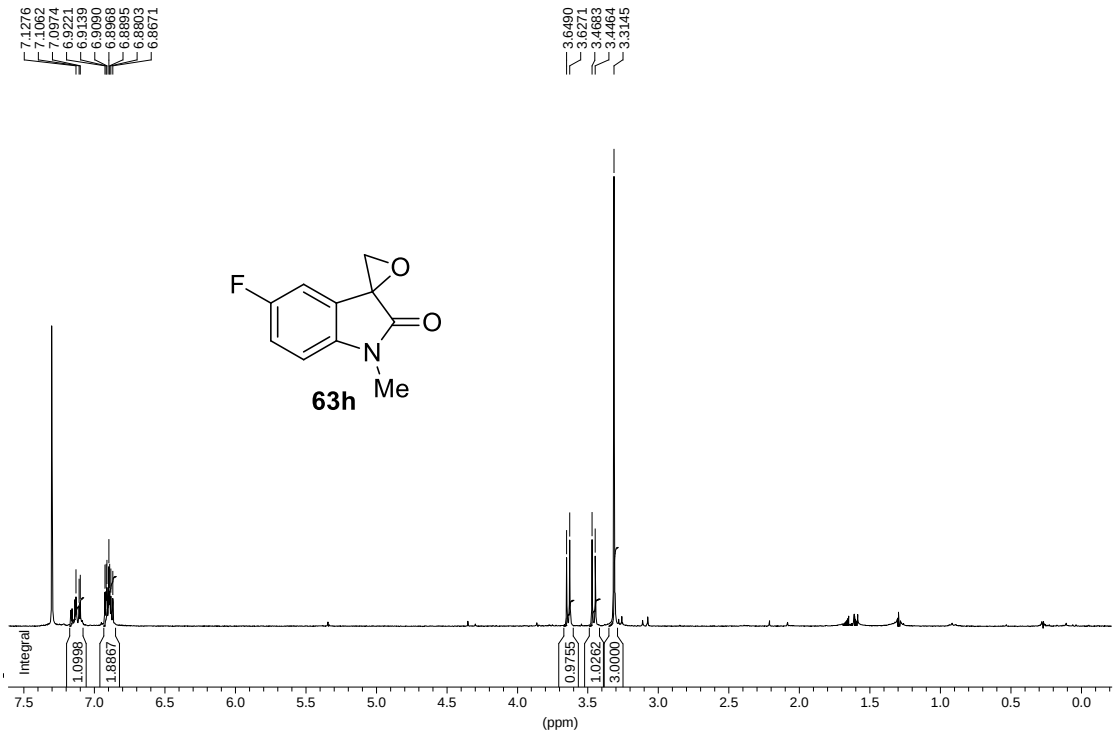

7.5629
7.5420
7.5352
7.3000
7.2693
7.2630
6.8574
6.8296
3.6432
3.6208
3.4781
3.4562
3.3077
Br
O
O
N
Me
63g
Integral
1.0399
0.9090
1.0021
1.1634
1.2355
2.9773
(ppm)

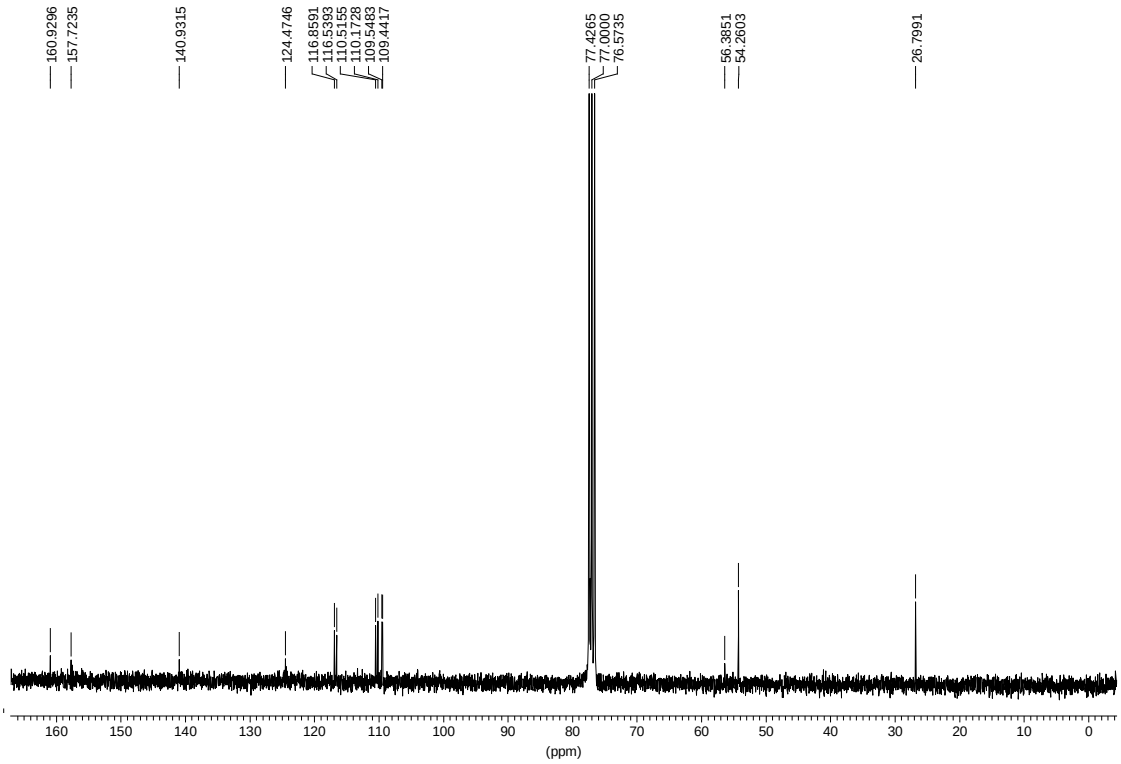

171.1577
144.0470
133.1829
125.3827
124.7973
115.6058
110.2764
77.1825
77.0000
76.8251
56.0550
54.2532
26.7775
(ppm)

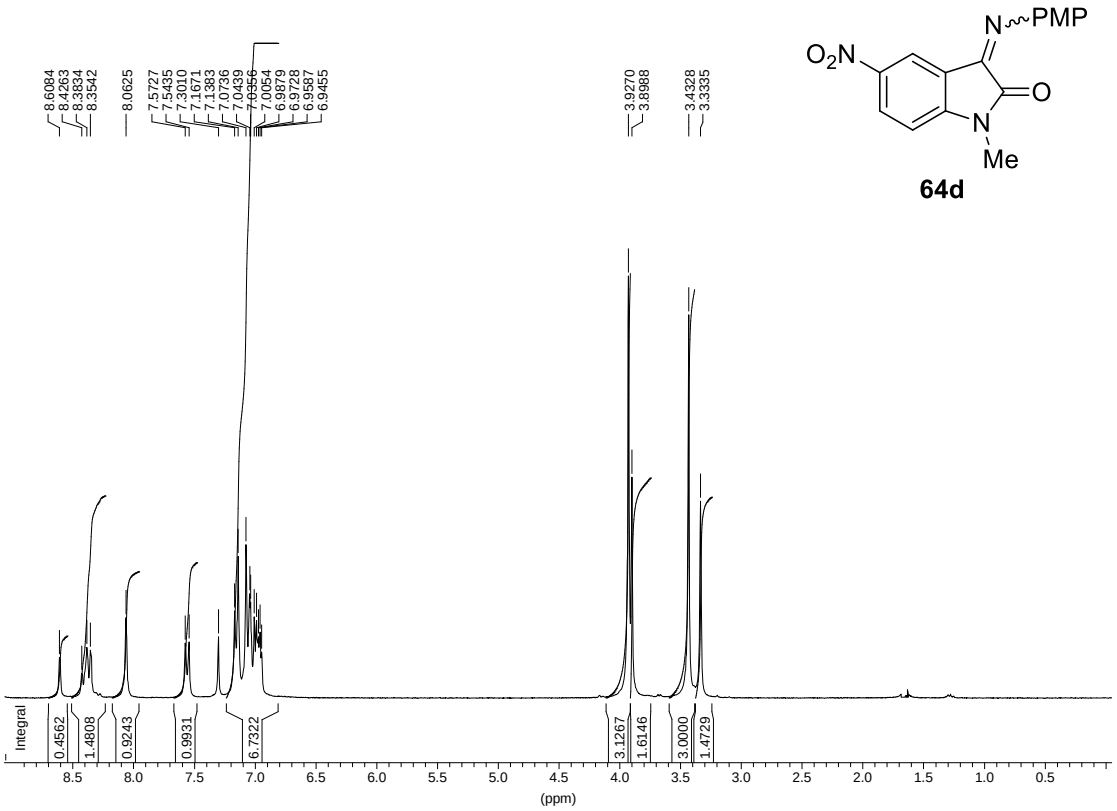

7.2450
7.2382
7.2240
7.2158
7.2114
7.1992
7.1817
7.1719
7.1637
7.1549
7.1340
7.1262
7.0858
3.8559
F
OH
N
O
Me
Integral
1.0401
2.2432
1.0948
3.0000
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

62h


160.2366
158.9877
157.0229
145.1733
122.7839
122.6621
116.8515
115.6864
115.5721
114.9857
114.6735
112.5488
112.2366
110.5079
110.2337
110.1880
77.4265
77.0000
76.5812
30.6145
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

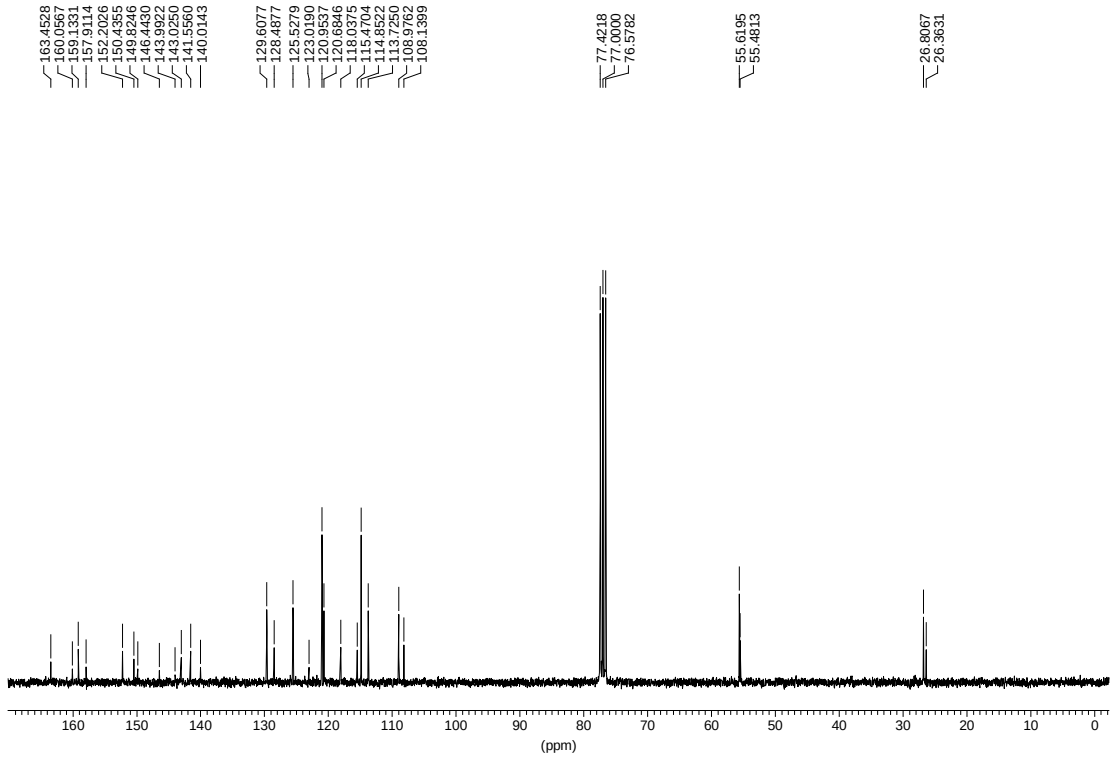

7.1276
7.1062
7.0974
6.9221
6.9139
6.9090
6.8968
6.8895
6.8803
6.8671
3.6490
3.6271
3.4683
3.4464
3.3145
F
O
O
N
Me
63h
Integral
1.0998
1.8867
0.9755
1.0262
3.0000
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

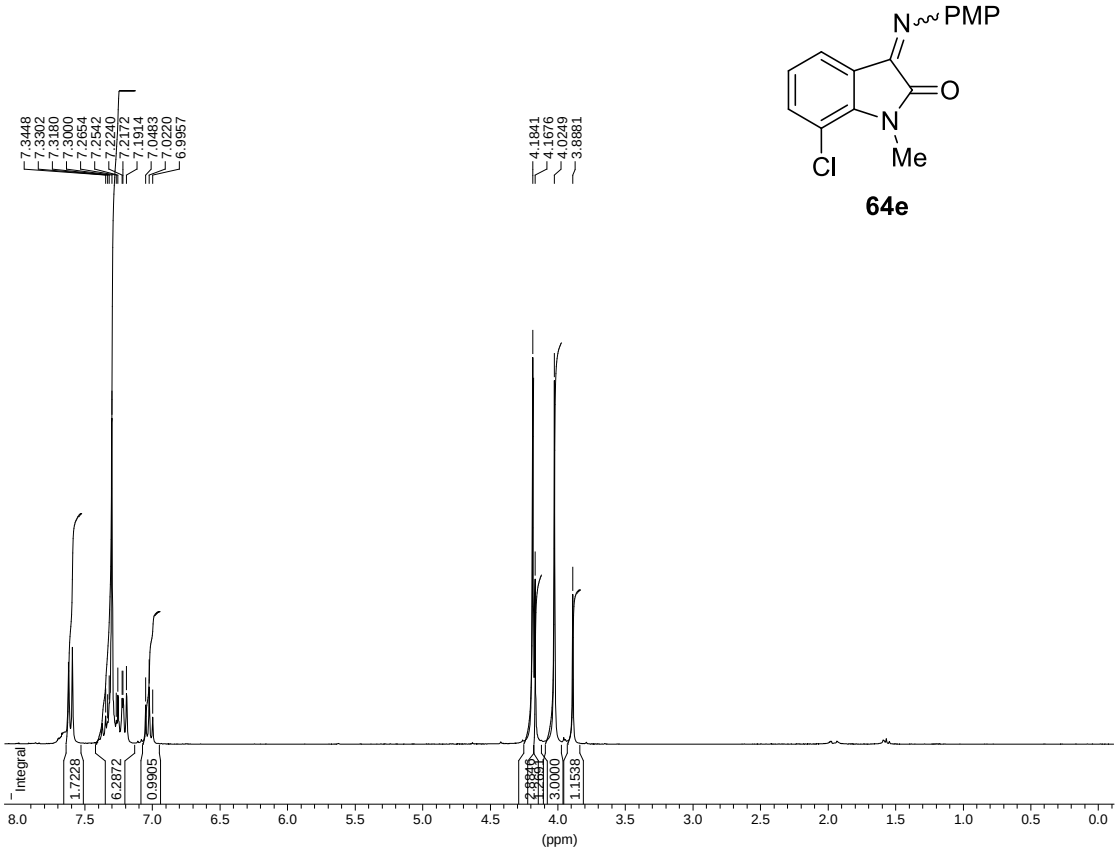

160.9296
157.7235
140.9315
124.4746
116.8591
116.5393
110.5155
110.1728
109.5483
109.4417
77.4265
77.0000
76.5735
56.3851
54.2603
26.7991
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)


8.6084
8.4263
8.3834
8.3542
8.0625
7.5727
7.5435
7.3010
7.1671
7.1383
7.0736
7.0439
7.0356
7.0054
6.9879
6.9728
6.9587
6.9455
3.9270
3.8988
3.4328
3.3335
Integral
0.4562
1.4808
0.9243
0.9931
6.7322
3.1267
1.6146
3.0000
1.4729
(ppm)

N~PMP
O2N
O
N
Me

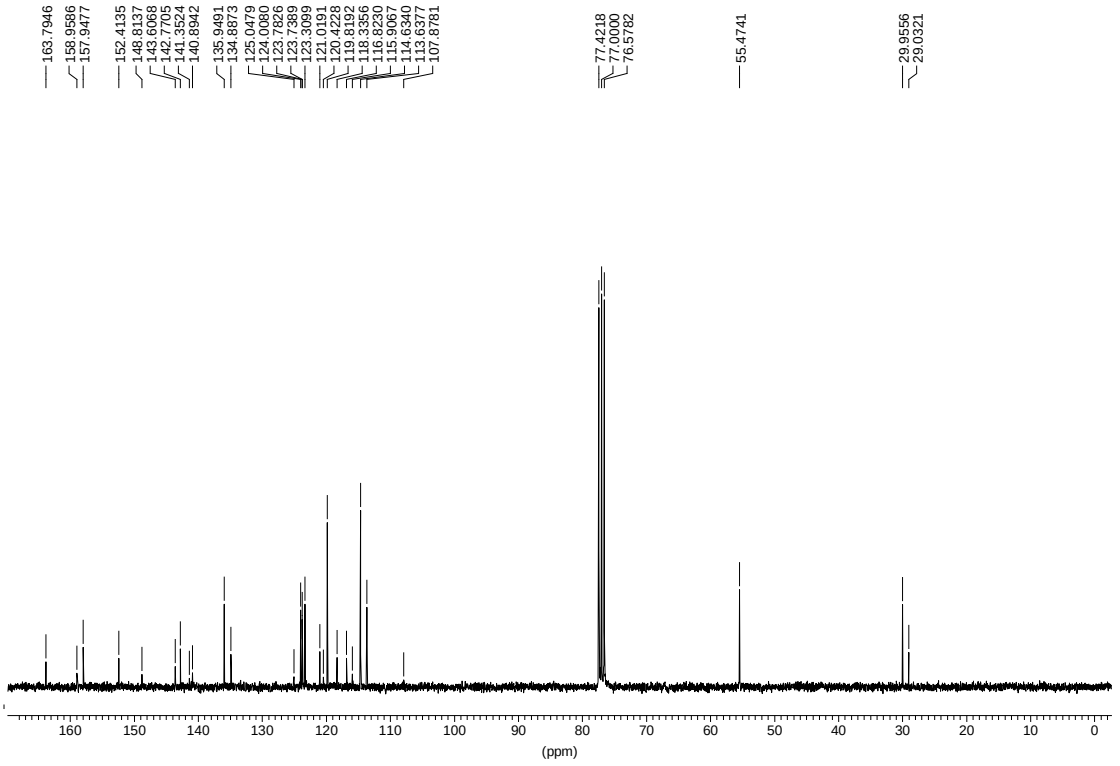
64d

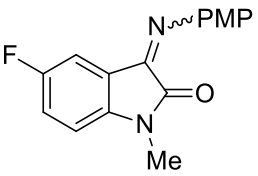

163.4528
160.0567
159.1331
157.9114
152.2026
150.4355
149.8246
146.4430
143.9922
143.0250
141.5560
140.0143
129.6077
128.4877
125.5279
123.0190
120.9537
120.6846
118.0375
115.4704
114.8522
113.7250
108.9762
108.1399
77.4218
77.0000
76.5782
55.6195
55.4813
26.8067
26.3631
(ppm)


7.3448
7.3302
7.3180
7.3000
7.2654
7.2542
7.2240
7.2172
7.1914
7.0483
7.0220
6.9957
4.1841
4.1676
4.0249
3.8881
Integral
1.7228
6.2872
0.9905
3.0000
1.1538
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

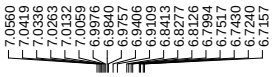
N
PMP
O
N
Me
Cl

64e


163.7946
158.9586
157.9477
152.4135
148.8137
143.6068
142.7705
141.3524
140.8942
135.9491
134.8873
125.0479
124.0080
123.7826
123.7389
123.3099
121.0191
120.4228
119.8192
118.3356
116.3250
115.9067
114.6340
113.6377
107.8781
77.4218
77.0000
76.5782
55.4741
29.9556
29.0321
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

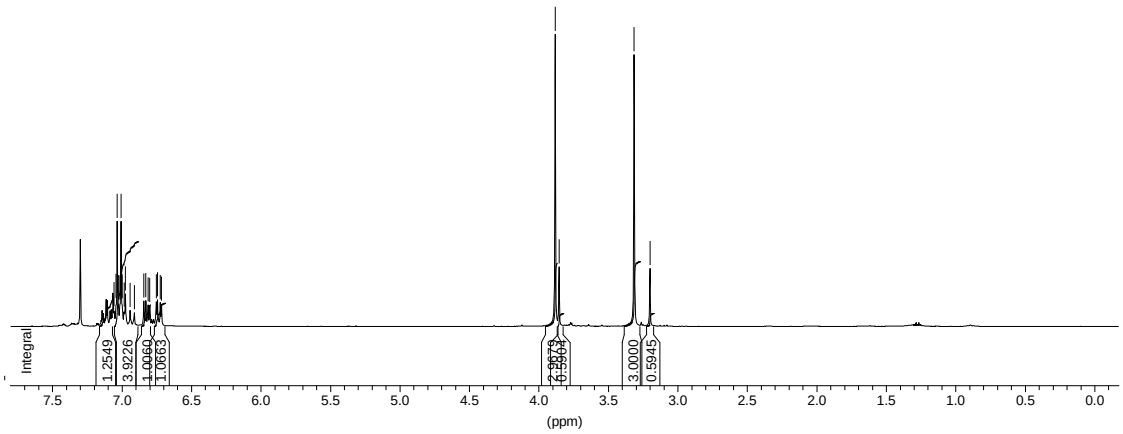

N
PMP
F
O
N
Me

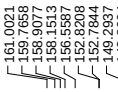
64h

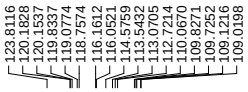

7.0560
7.0419
7.0336
7.0263
7.0132
7.0059
6.9976
6.9840
6.9757
6.9406
6.9109
6.8413
6.8277
6.8126
6.7994
6.7517
6.7430
6.7240
6.7157

3.8827
3.8540

3.3140
3.2000


Integral
1.2549
3.9226
1.0060
1.0663
2.0673
6.2904
3.0000
0.5945
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

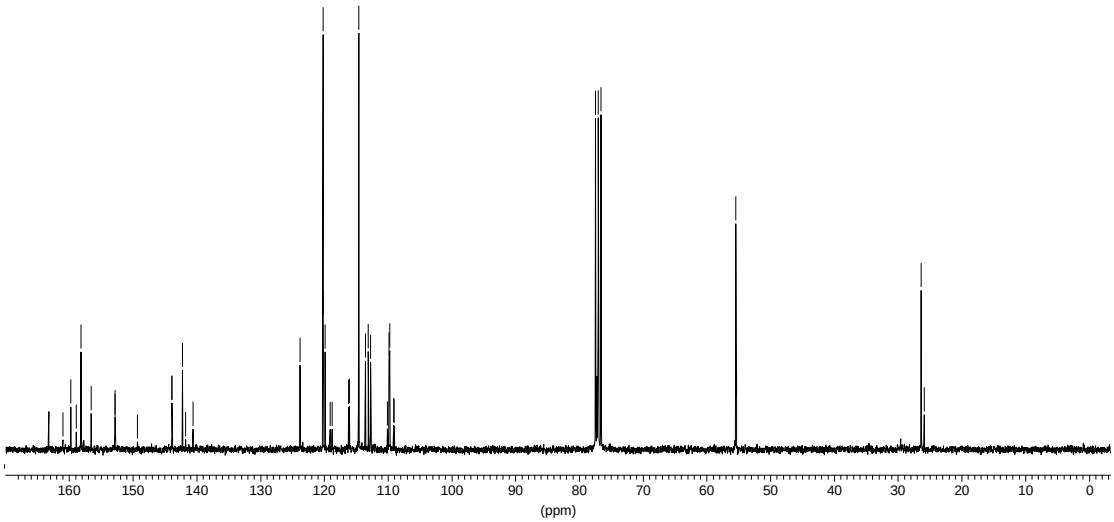

161.0021
159.7658
158.9077
158.1513
156.5587
152.8208
152.7844
149.2937
143.8904
143.8613
142.2614
141.7233
140.5815

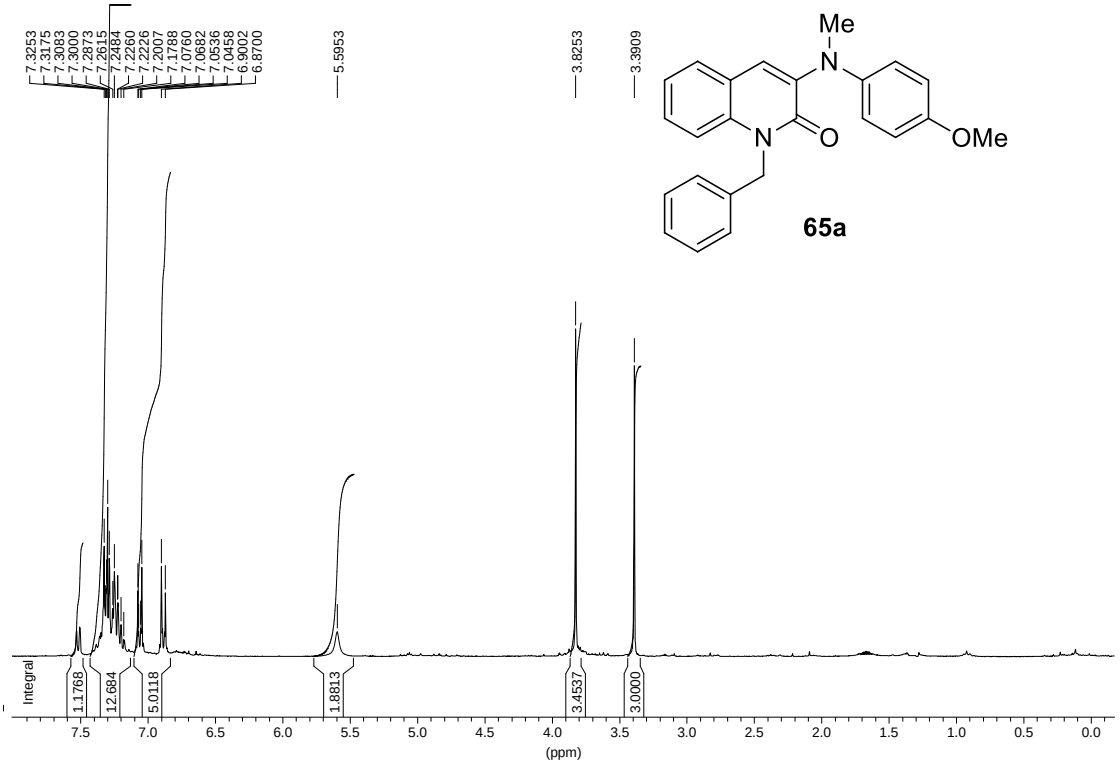

123.8116
120.1828
120.1537
119.8337
119.0774
118.7574
116.1612
116.0521
114.5759
113.5432
113.0705
112.7214
110.0670
109.8271
109.7252
109.1216
109.0198

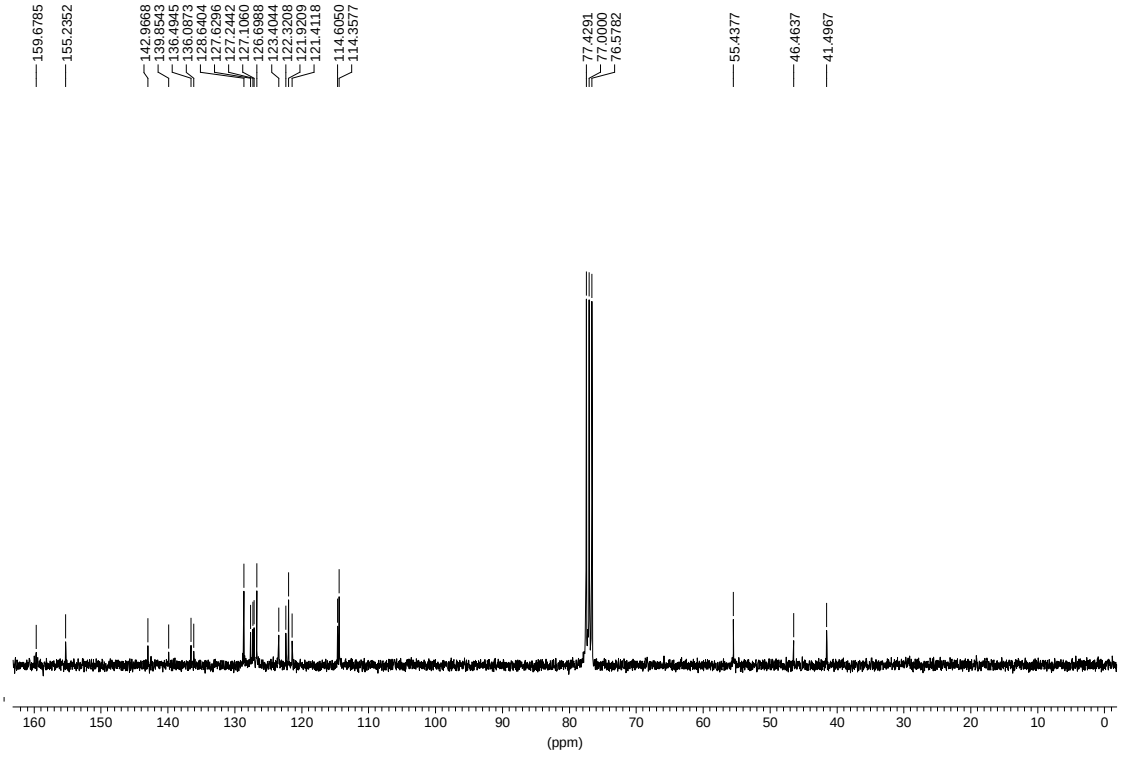
77.4291
77.0000
76.5782

55.4232
55.3504

26.3559
25.8759

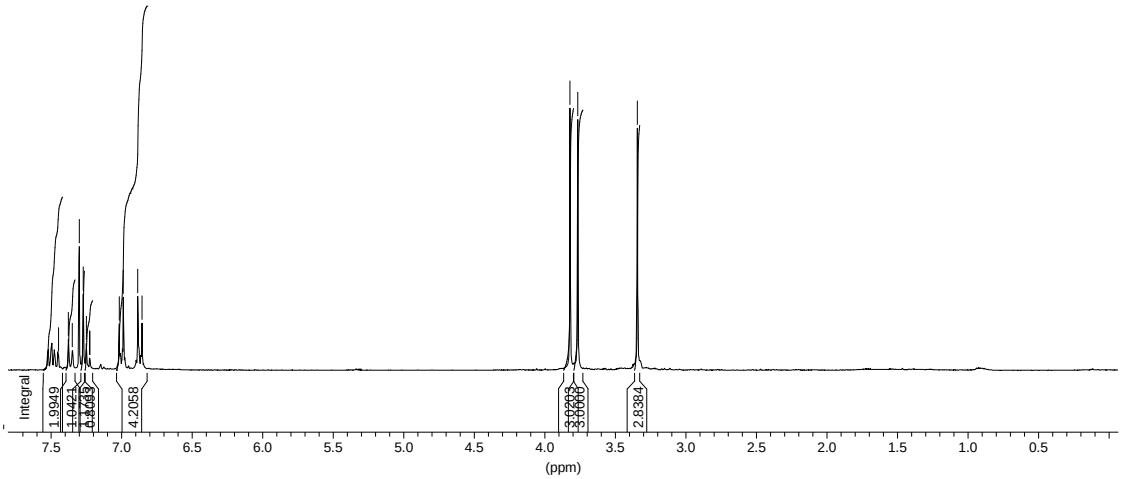

160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

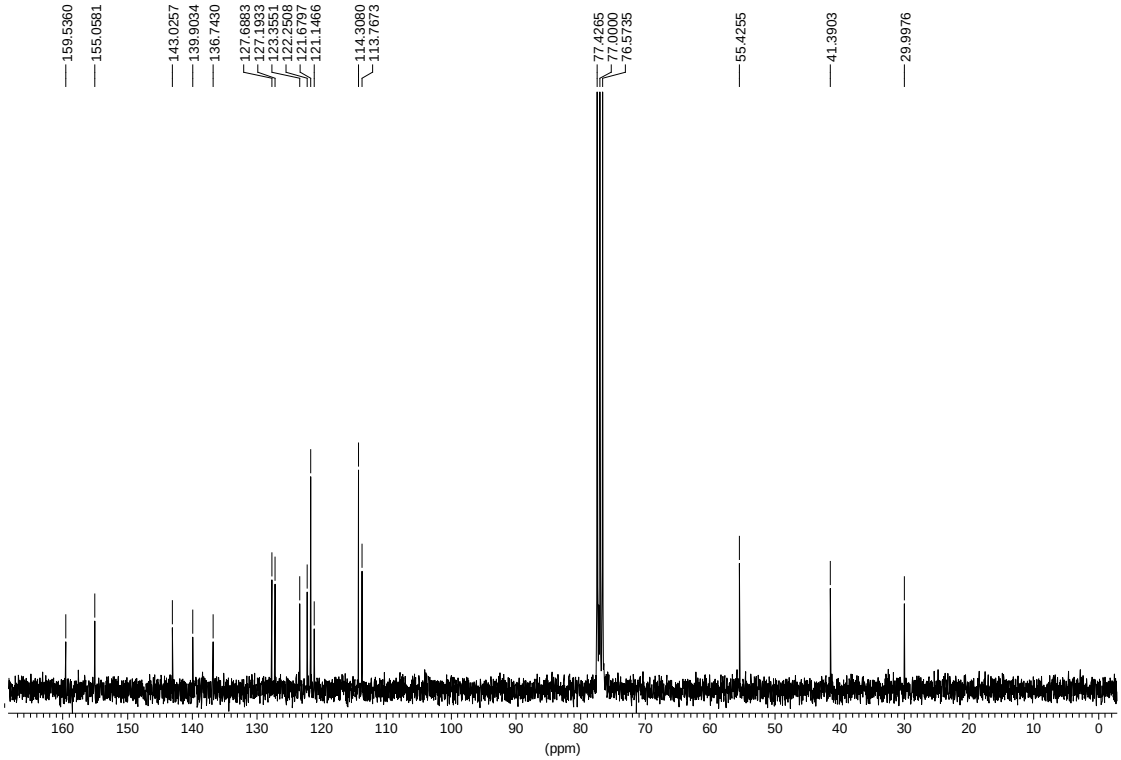

7.3253
7.3175
7.3083
7.3000
7.2873
7.2615
7.2484
7.2260
7.2226
7.2007
7.1788
7.0760
7.0682
7.0536
7.0458
6.9002
6.8700
5.5953
3.8253
3.3909
Me
N
N
O
OMe
65a
Integral
1.1768
12.684
5.0118
1.8813
3.4537
3.0000
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

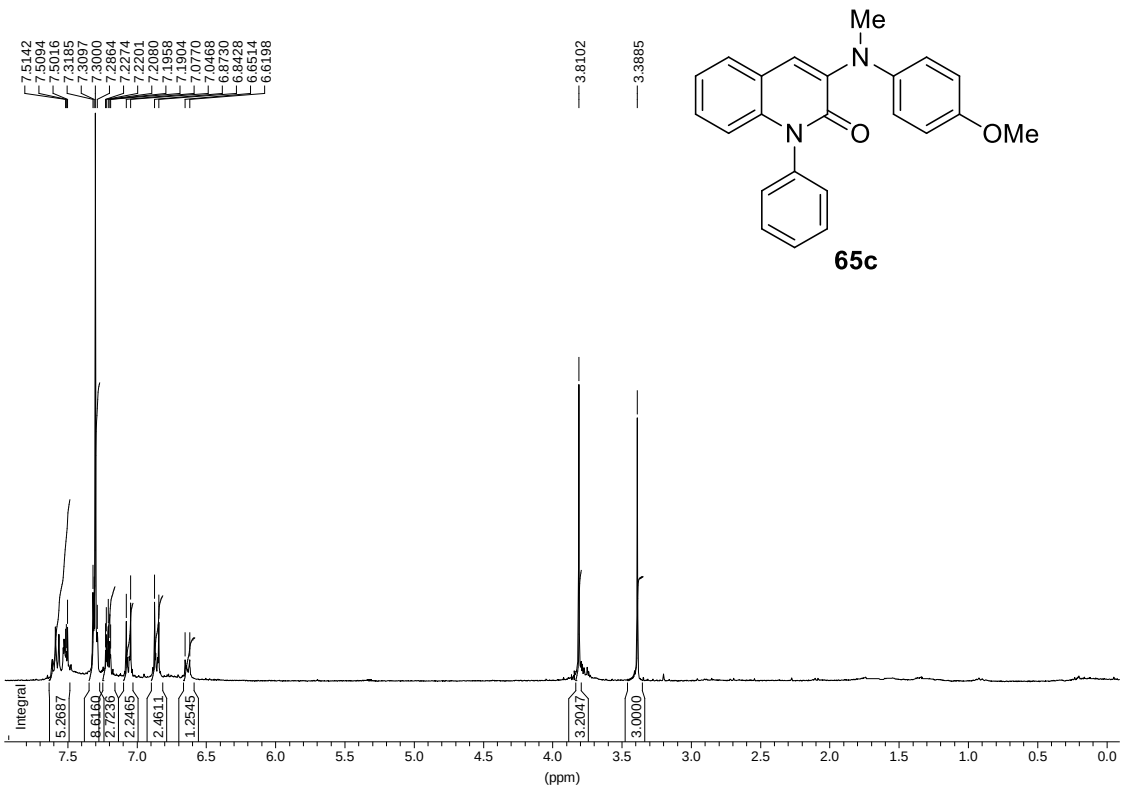

159.6785
155.2352
142.9668
139.8543
136.4945
136.0873
128.6404
127.6296
127.2442
127.1060
126.6988
123.4044
122.3208
121.9209
121.4118
114.6050
114.3577
77.4291
77.0000
76.5782
55.4377
46.4637
41.4967
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

7.4471
7.3755
7.3482
7.3000
7.2713
7.2498
7.2260
7.2226
7.0166
6.9869
6.8837
6.8540
3.8204
3.7659
3.3422
Me
N
N
O
OMe
Me

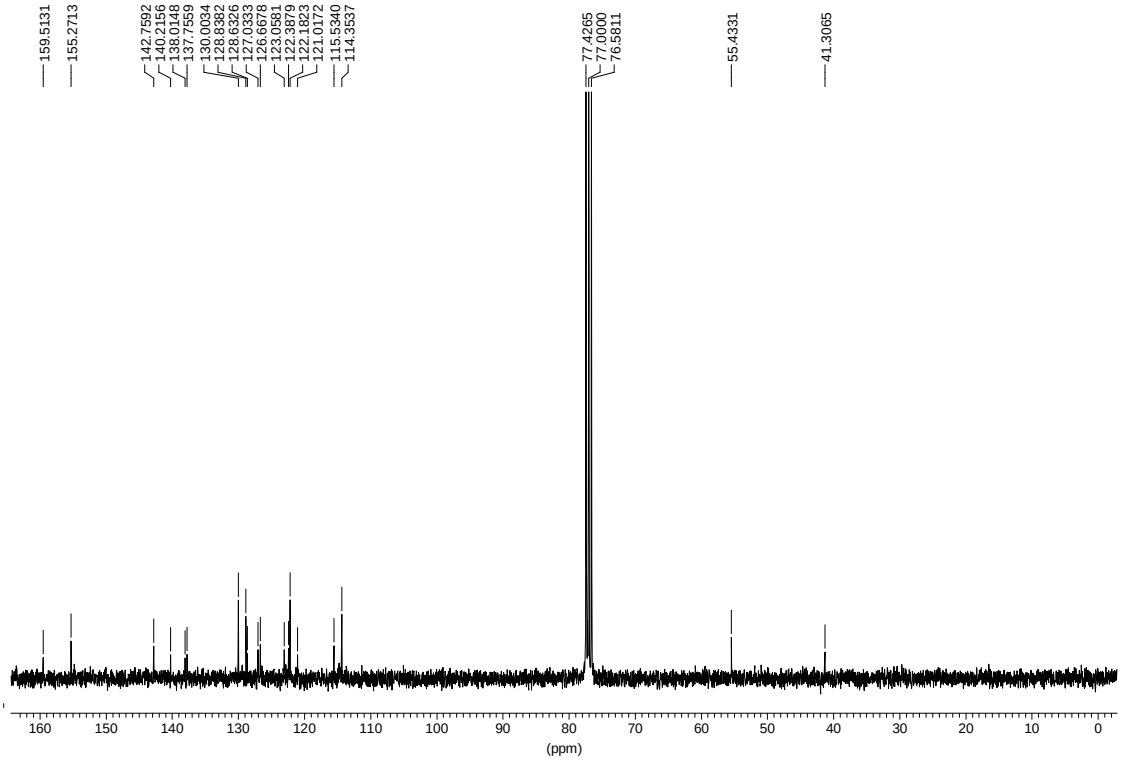
65b

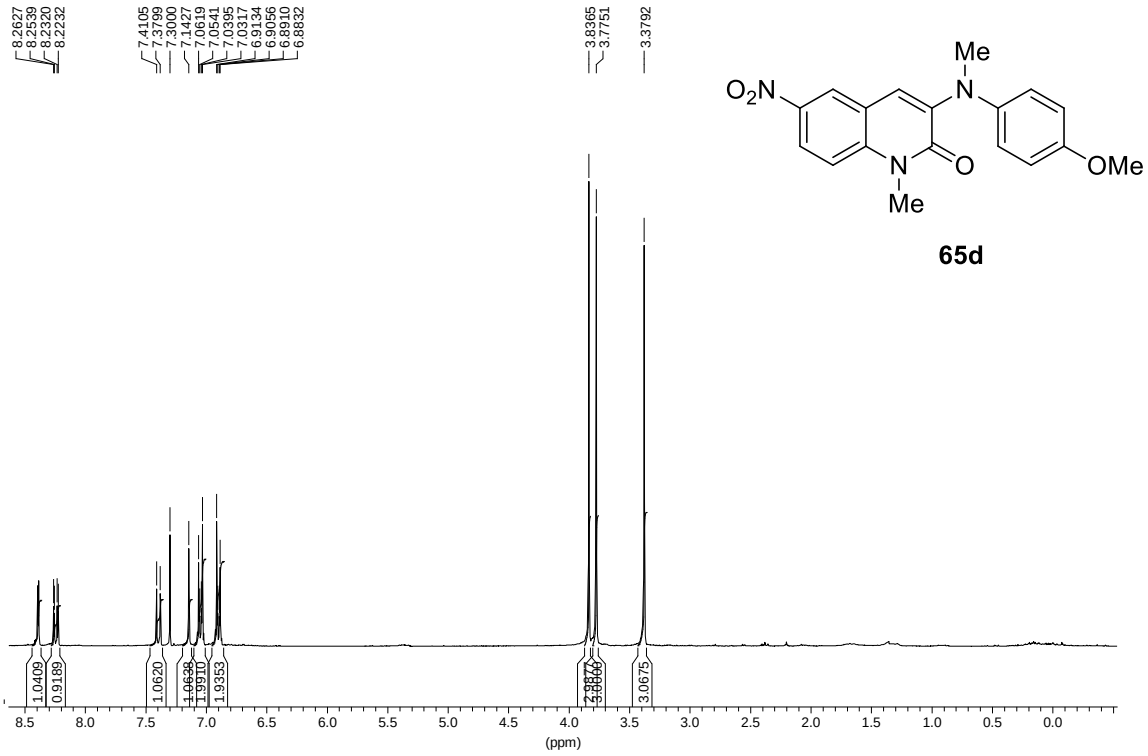

Integral
1.9949
1.0421
1.0000
0.8403
4.2058
3.0203
3.0000
2.8384
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
(ppm)


159.5360
155.0581
143.0257
139.9034
136.7430
127.6883
127.1933
123.3551
122.2508
121.6797
121.1466
114.3080
113.7673
77.4265
77.0000
76.5735
55.4255
41.3903
29.9976
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)


7.5142
7.5094
7.5016
7.3185
7.3097
7.3000
7.2864
7.2274
7.2201
7.2080
7.1958
7.1904
7.0770
7.0468
6.8730
6.8428
6.6514
6.6198
3.8102
3.3885
Me
N
N
O
OMe
Integral
5.2687
8.6160
2.7236
2.2465
2.4611
1.2545
3.2047
3.0000
(ppm)

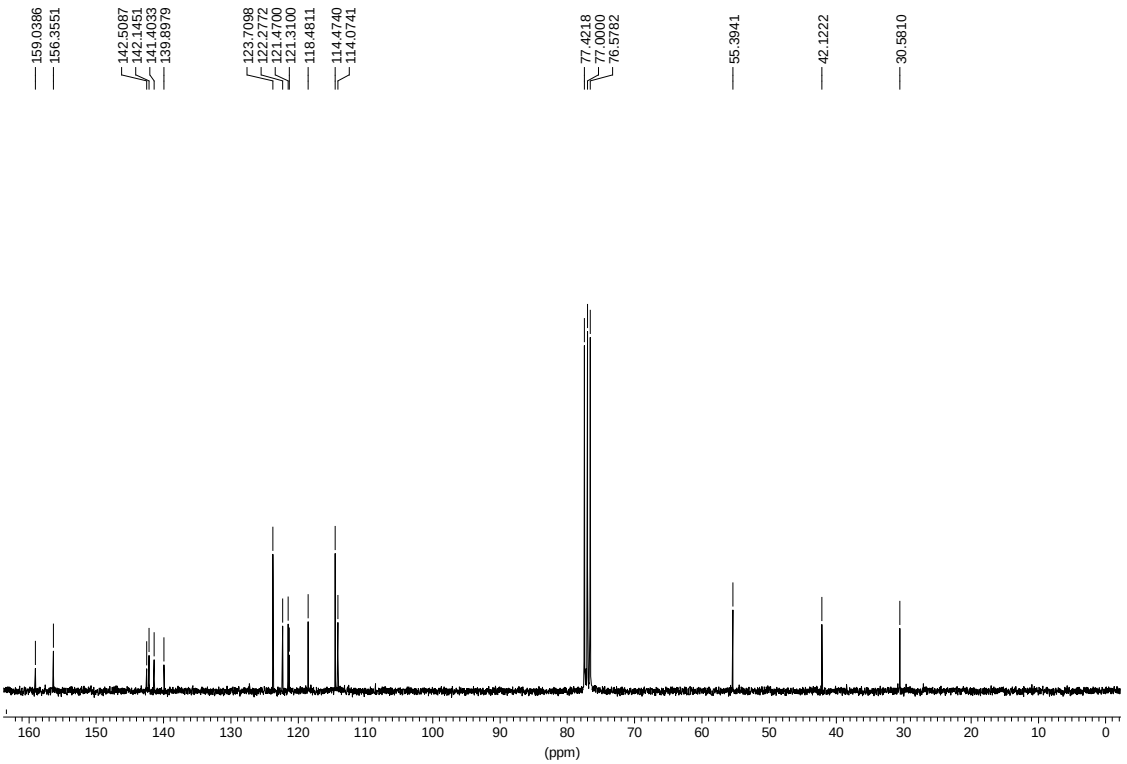
65c

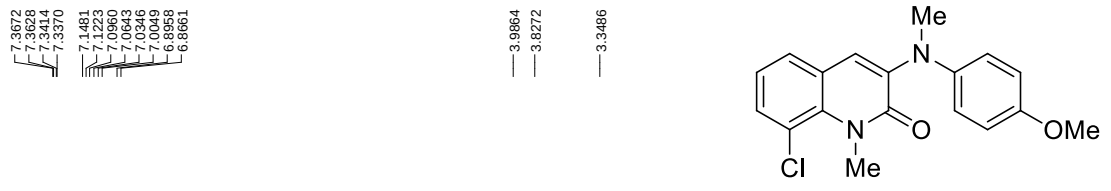

159.5131
155.2713
142.7592
140.2156
138.0148
137.7559
130.0034
128.8382
128.6326
127.0333
126.6678
123.0581
122.3879
122.1823
121.0172
115.5340
114.3537
77.4265
77.0000
76.5811
55.4331
41.3065
(ppm)


8.2627
8.2539
8.2320
8.2232
7.4105
7.3799
7.3000
7.1427
7.0619
7.0541
7.0395
7.0317
6.9134
6.9056
6.8910
6.8832
3.8365
3.7751
3.3792
1.0409
0.9189
1.0620
1.0638
1.9910
1.9353
3.0675
(ppm)

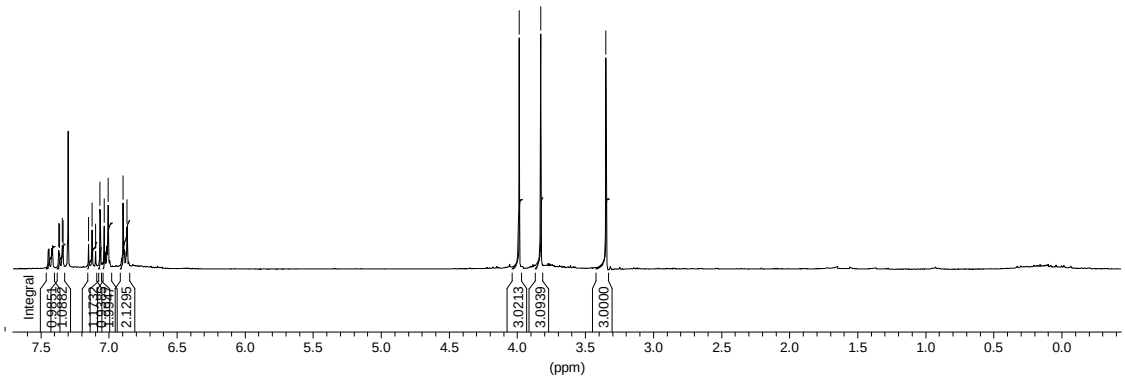
Me
N
O_2N
N
O
OMe
Me

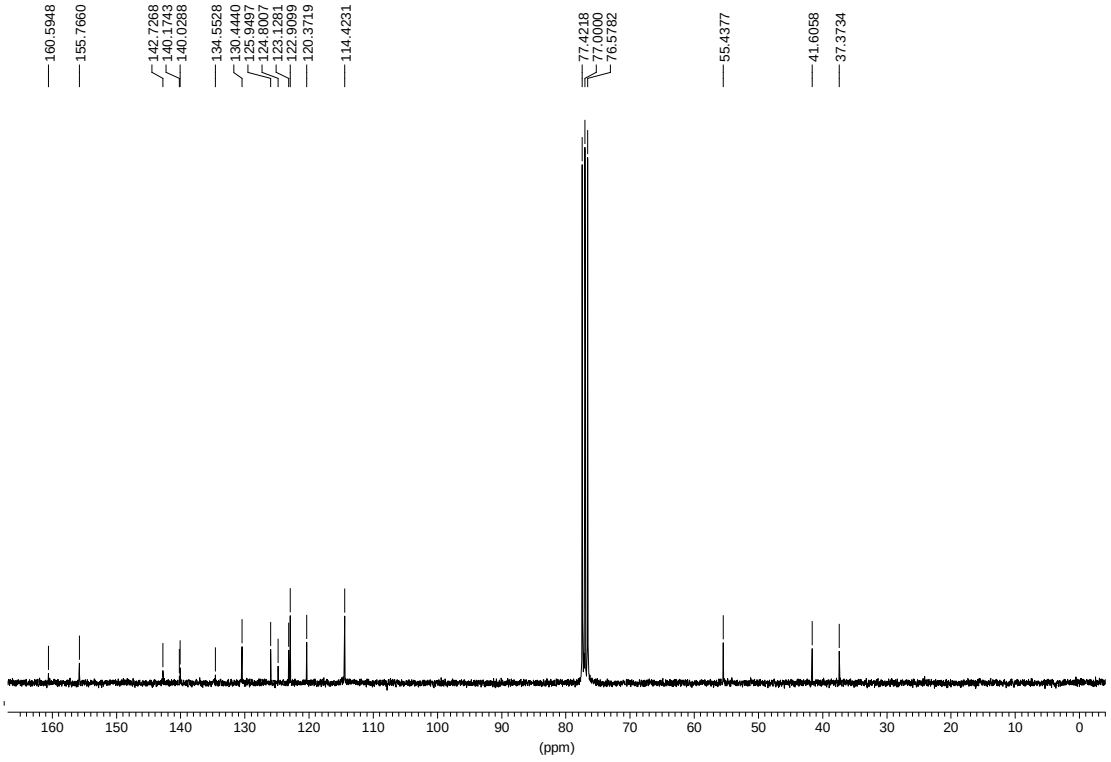
65d

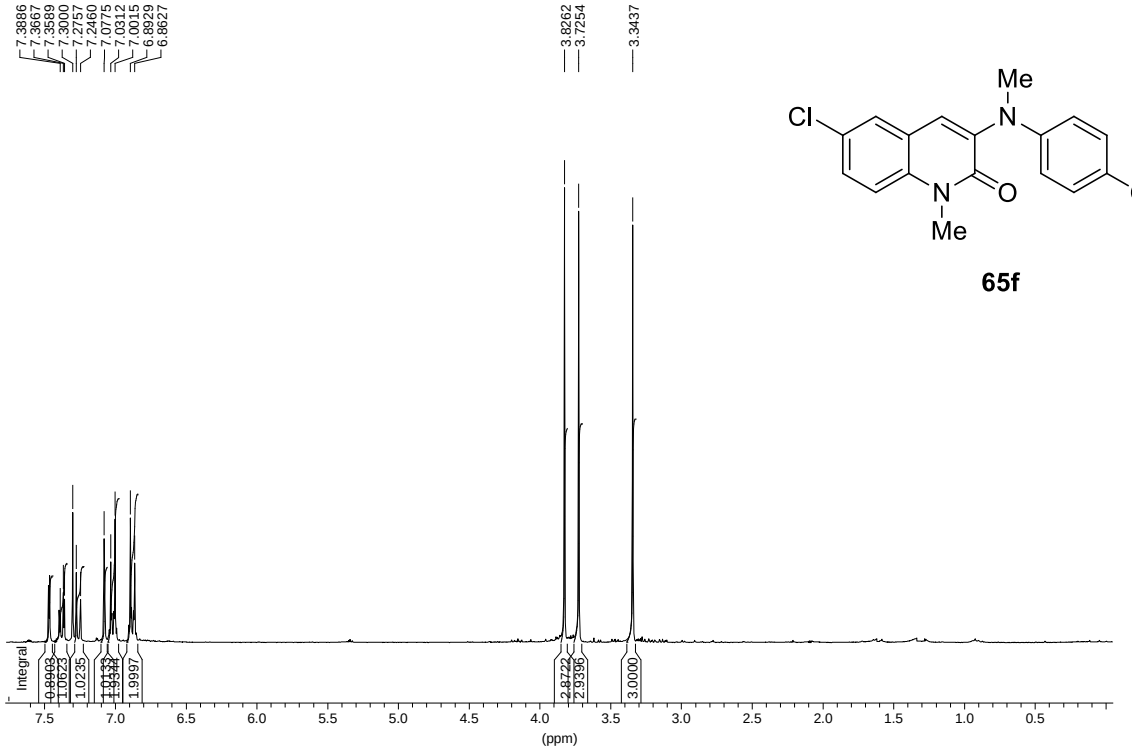

159.0386
156.3551
142.5087
142.1451
141.4033
139.8979
123.7098
122.2772
121.4700
121.3100
118.4811
114.4740
114.0741
77.4218
77.0000
76.5782
55.3941
42.1222
30.5810
(ppm)

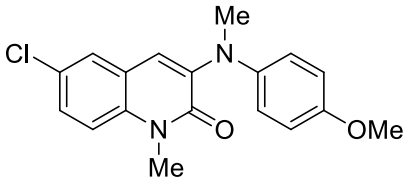

7.3672
7.3628
7.3414
7.3370
7.1481
7.1223
7.0960
7.0643
7.0346
7.0049
6.8958
6.8661
3.9864
3.8272
3.3486
Me
N
O
N
Me
Cl
OMe

65e

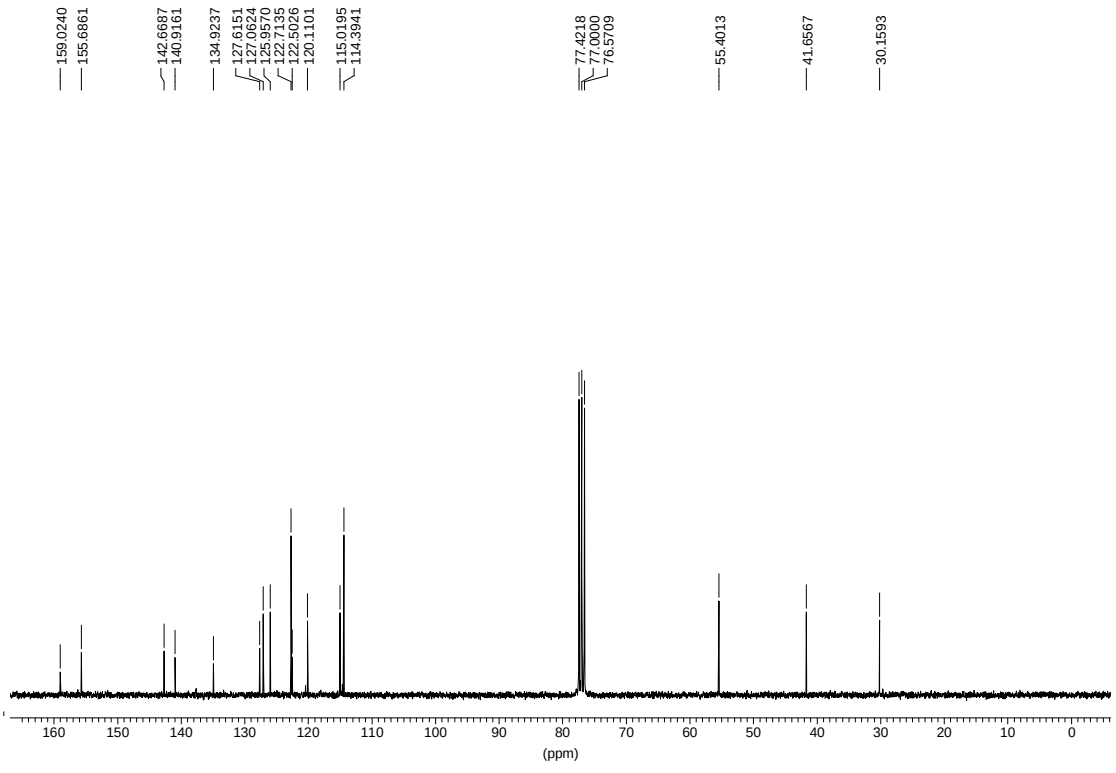

Integral
0.9854
1.0882
0.1736
0.9997
1.9997
2.1295
3.0213
3.0939
3.0000
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

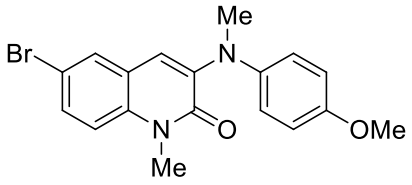

160.5948
155.7660
142.7268
140.1743
140.0288
134.5528
130.4440
125.9497
124.8007
123.1281
122.9099
120.3719
114.4231
77.4218
77.0000
76.5782
55.4377
41.6058
37.3734
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)


7.3886
7.3667
7.3589
7.3000
7.2757
7.2460
7.0775
7.0312
7.0015
6.8929
6.8627
3.8262
3.7254
3.3437
Integral
0.8903
1.0623
1.0235
1.0133
1.9344
1.9997
2.8722
2.9396
3.0000
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
(ppm)

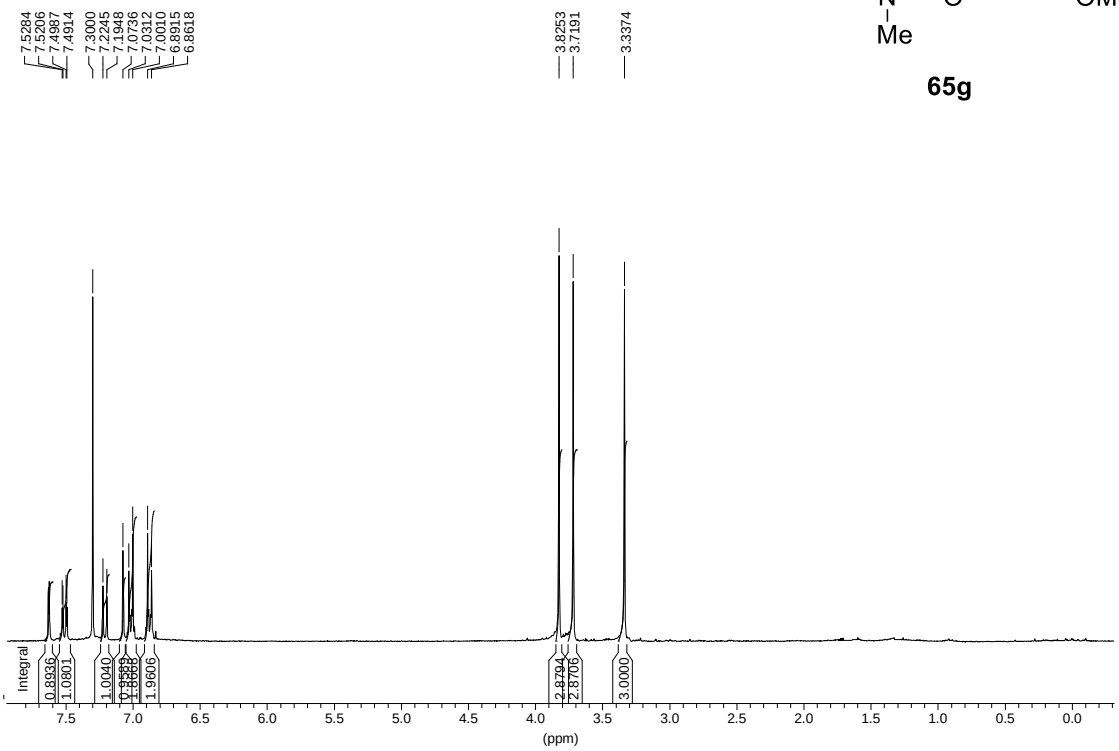

Me
N
Cl
N
O
OMe
Me

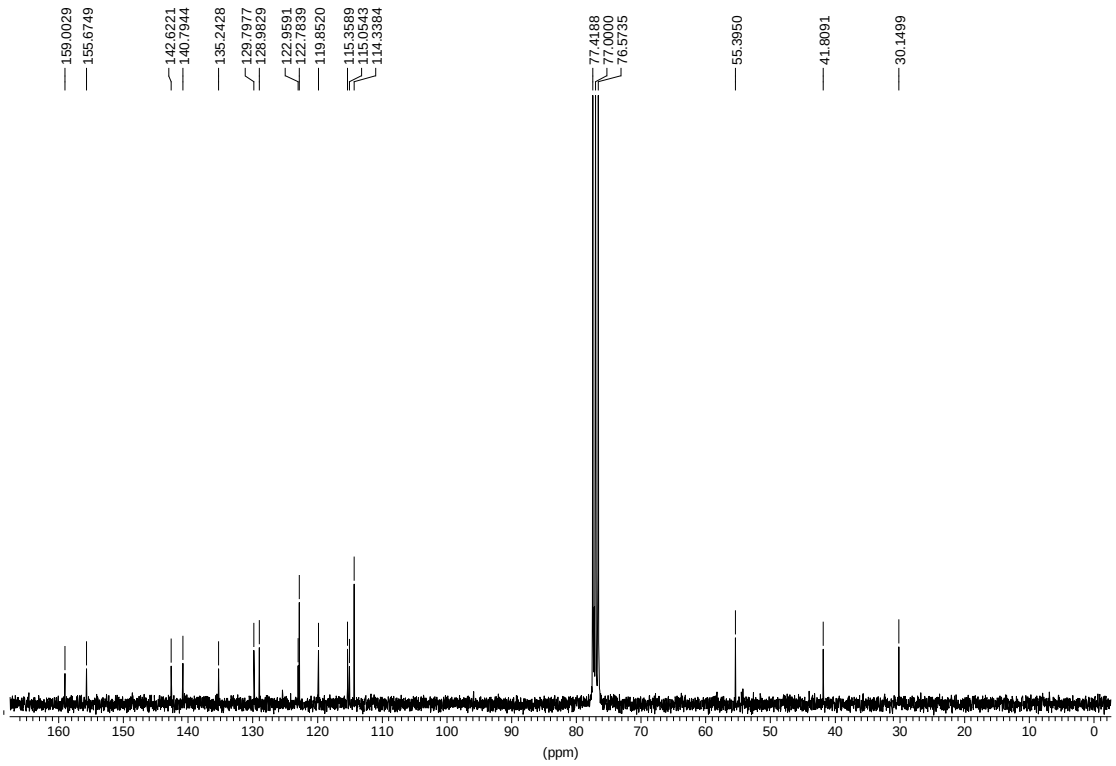
65f

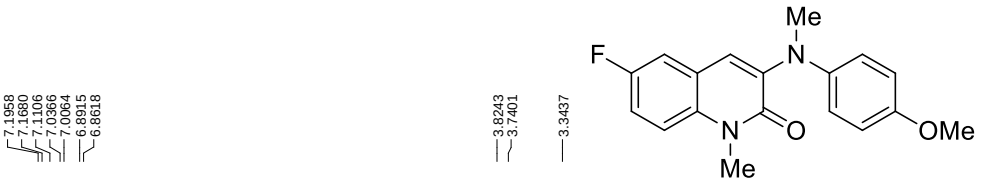

159.0240
155.6861
142.6687
140.9161
134.9237
127.6151
127.0624
125.9570
122.7135
122.5026
120.1101
115.0195
114.3941
77.4218
77.0000
76.5709
55.4013
41.6567
30.1593
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)


Me
Br
N
N
O
OMe
Me

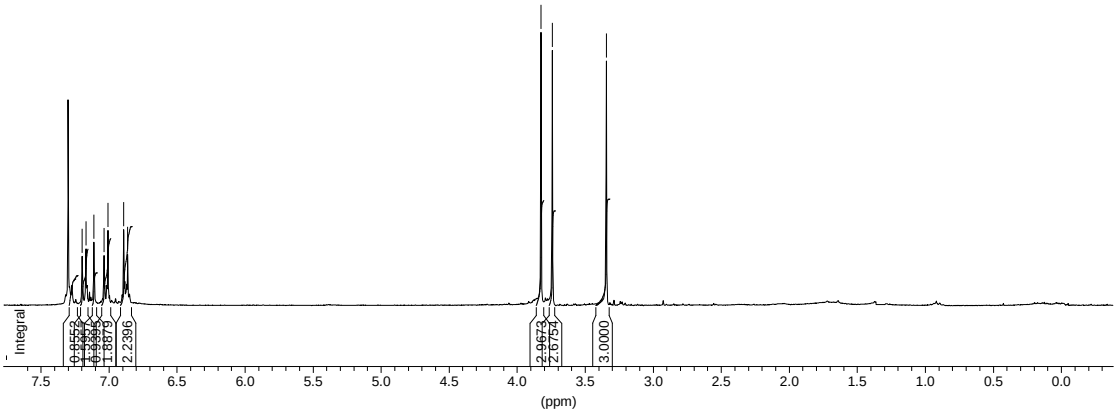
65g

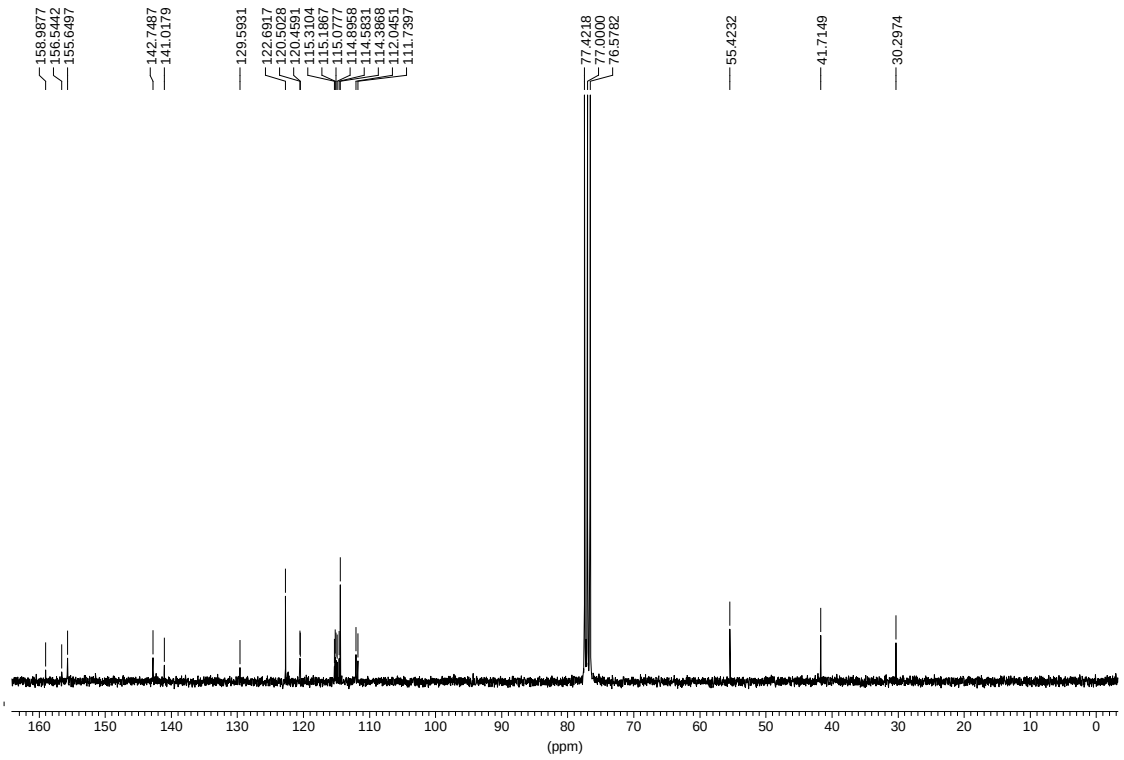

7.5284
7.5206
7.4987
7.4914
7.3000
7.2245
7.1948
7.0736
7.0312
7.0010
6.8915
6.8618
3.8253
3.7191
3.3374
Integral
0.8936
1.0801
1.0040
0.9558
1.8668
1.9606
2.8794
2.8706
3.0000
(ppm)


159.0029
155.6749
142.6221
140.7944
135.2428
129.7977
128.9829
122.9591
122.7839
119.8520
115.3589
115.0543
114.3384
77.4188
77.0000
76.5735
55.3950
41.8091
30.1499
(ppm)

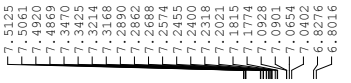

Me
F
N
N
O
OMe
Me

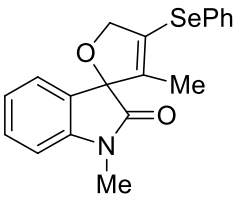
65h


Integral
0.9552
1.0000
1.0004
0.9895
1.8871
2.2396
2.9673
2.6754
3.0000
(ppm)

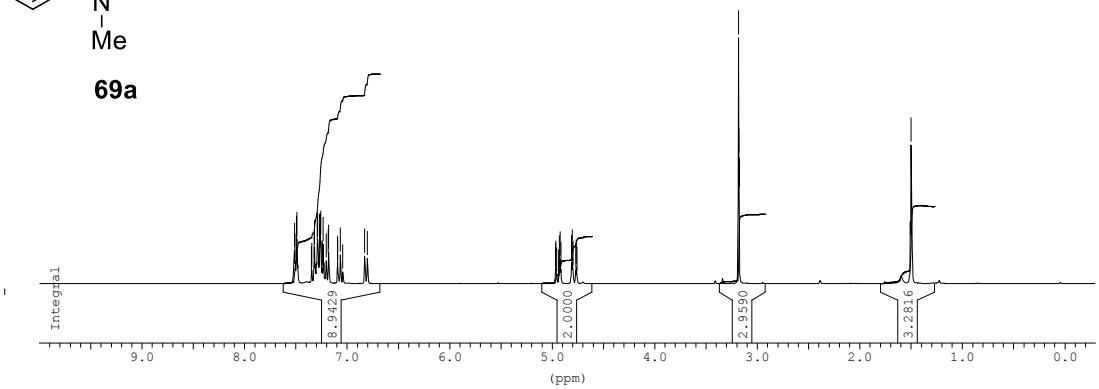

158.9877
156.5442
155.6497
142.7487
141.0179
129.5931
122.6917
120.5028
120.4591
115.3104
115.1867
115.0777
114.8958
114.5831
114.3868
112.0451
111.7397
77.4218
77.0000
76.5782
55.4232
41.7149
30.2974
(ppm)

a1-701

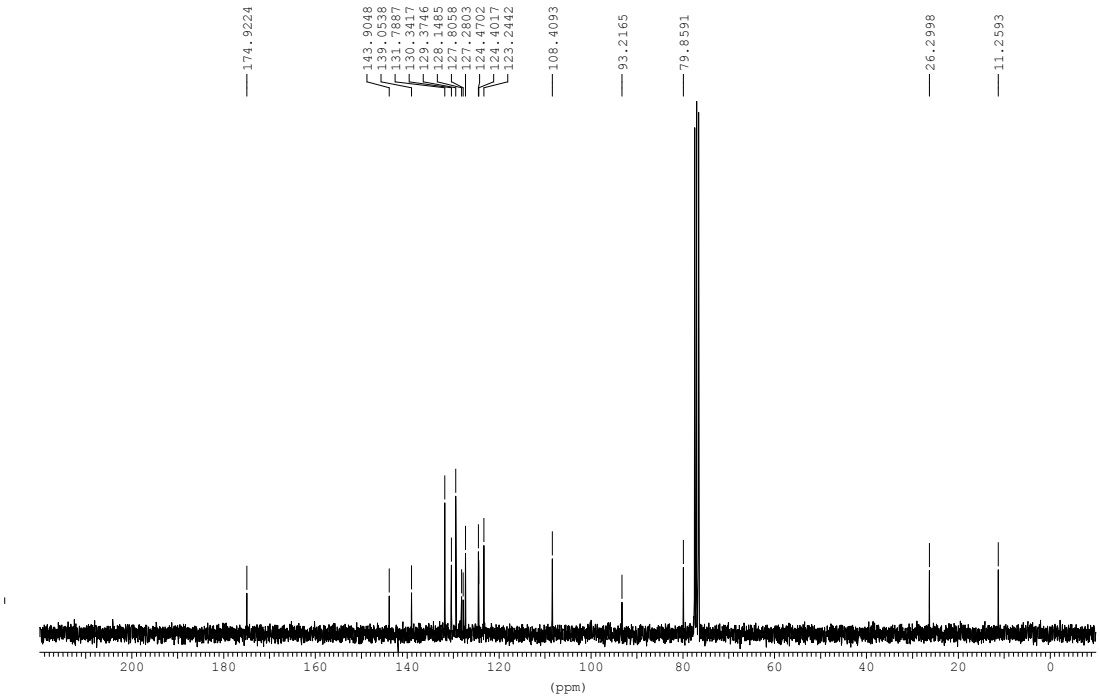




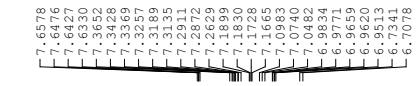
69a

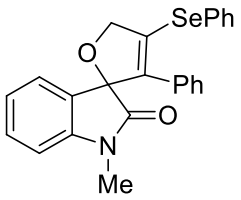


a1-701

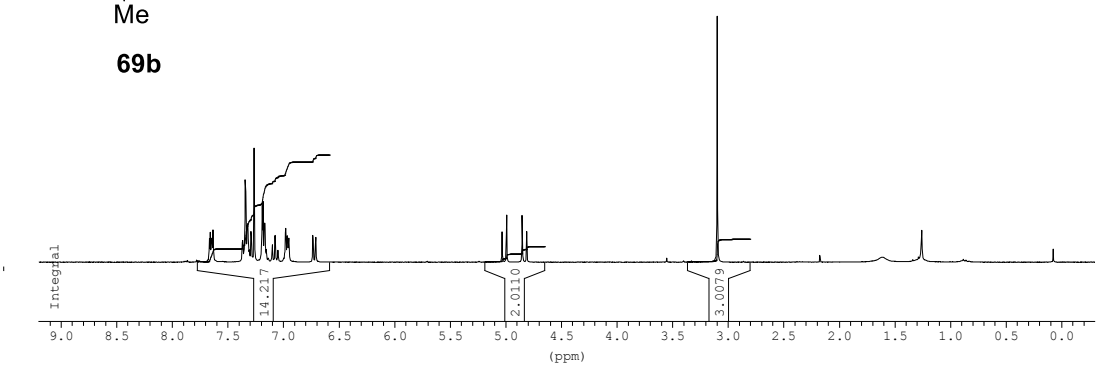


Q09LC914FB

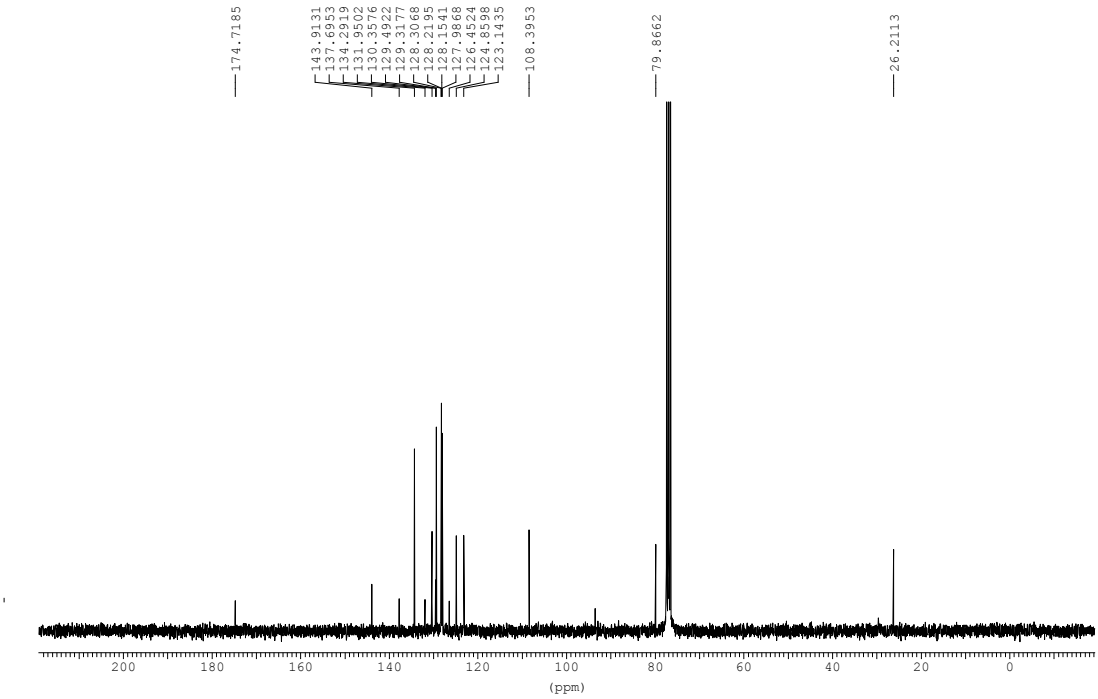




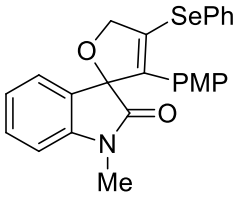
69b



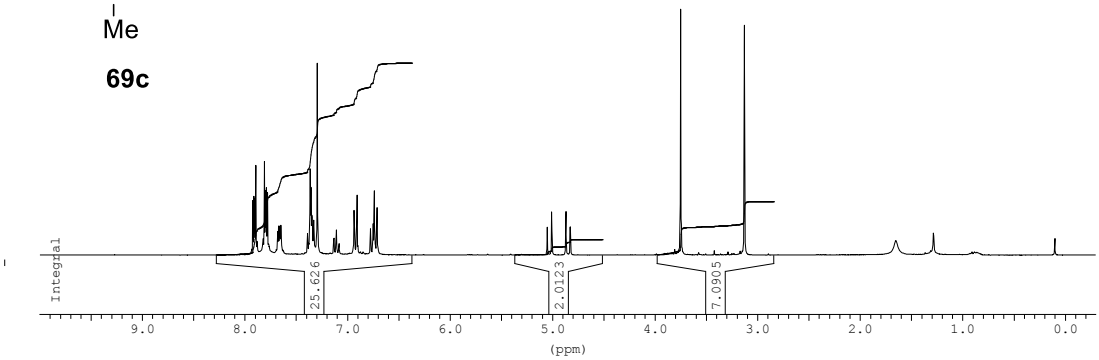
Q09LC914FB



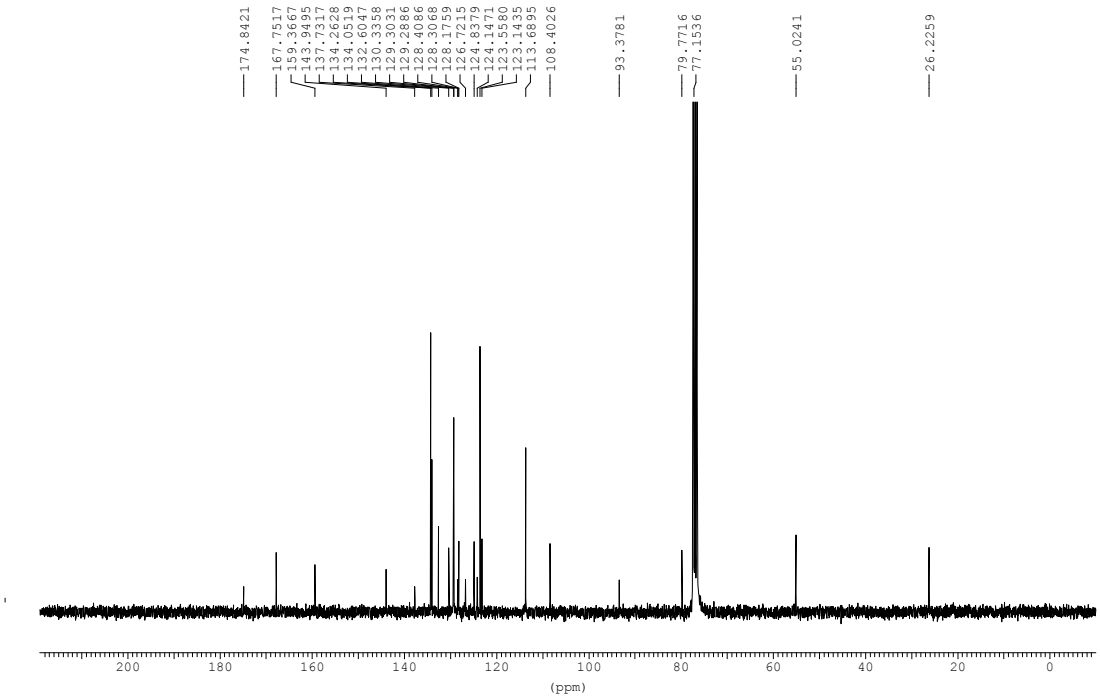
Q09LC901FD



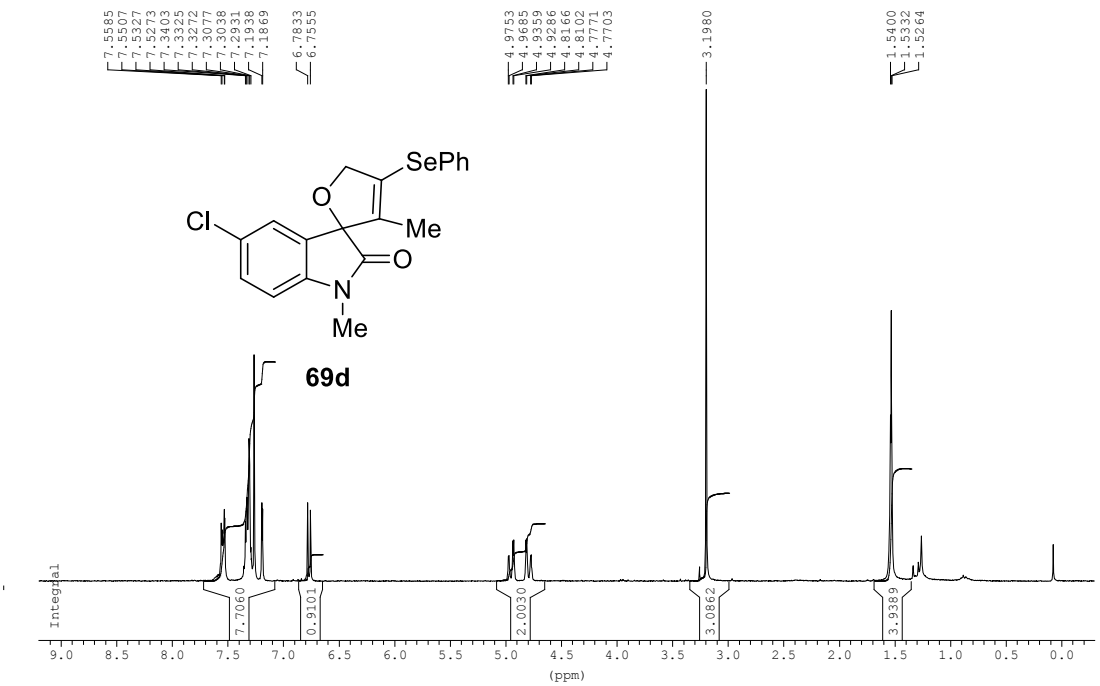
69c

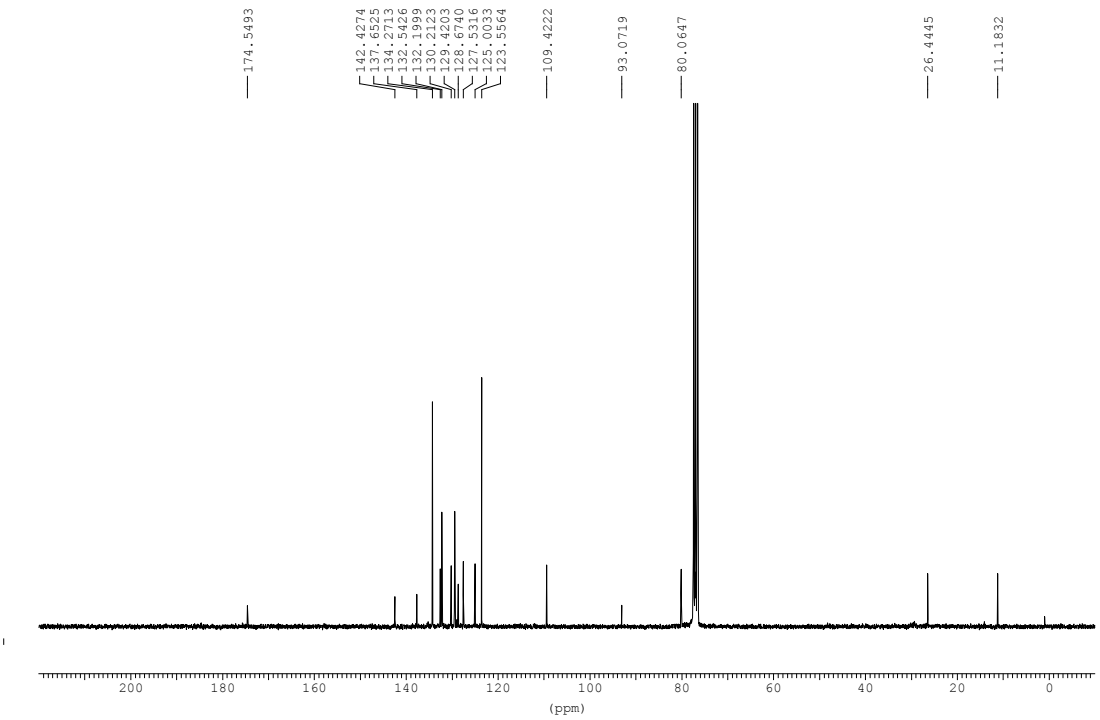


Q09LC901FD

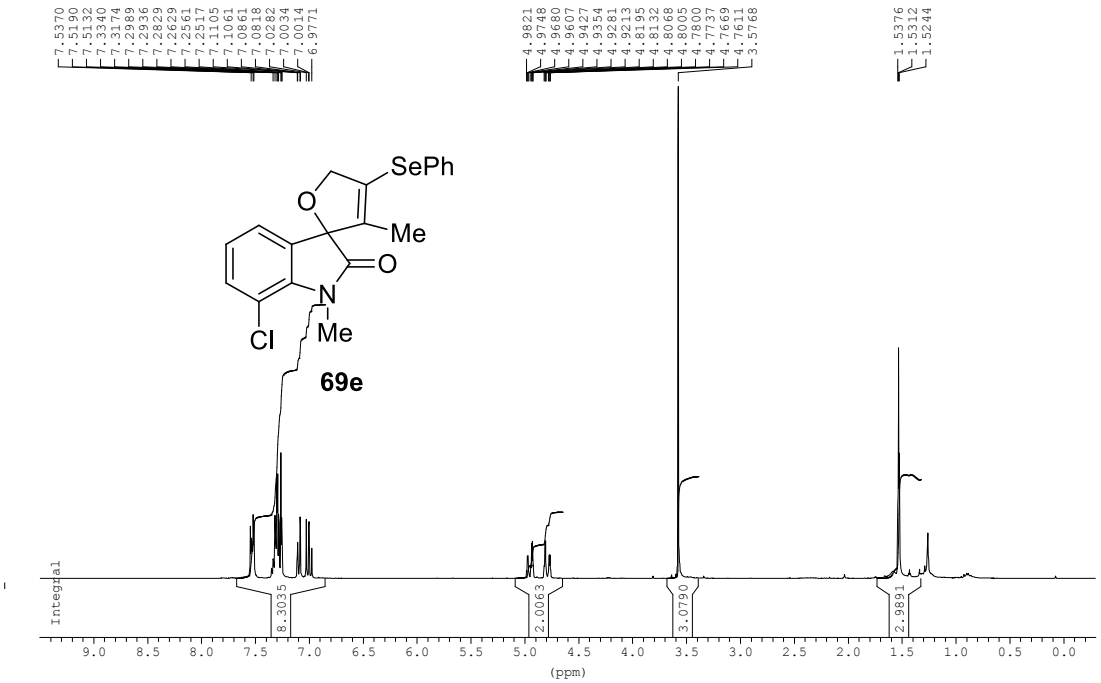


Q09LC895FA

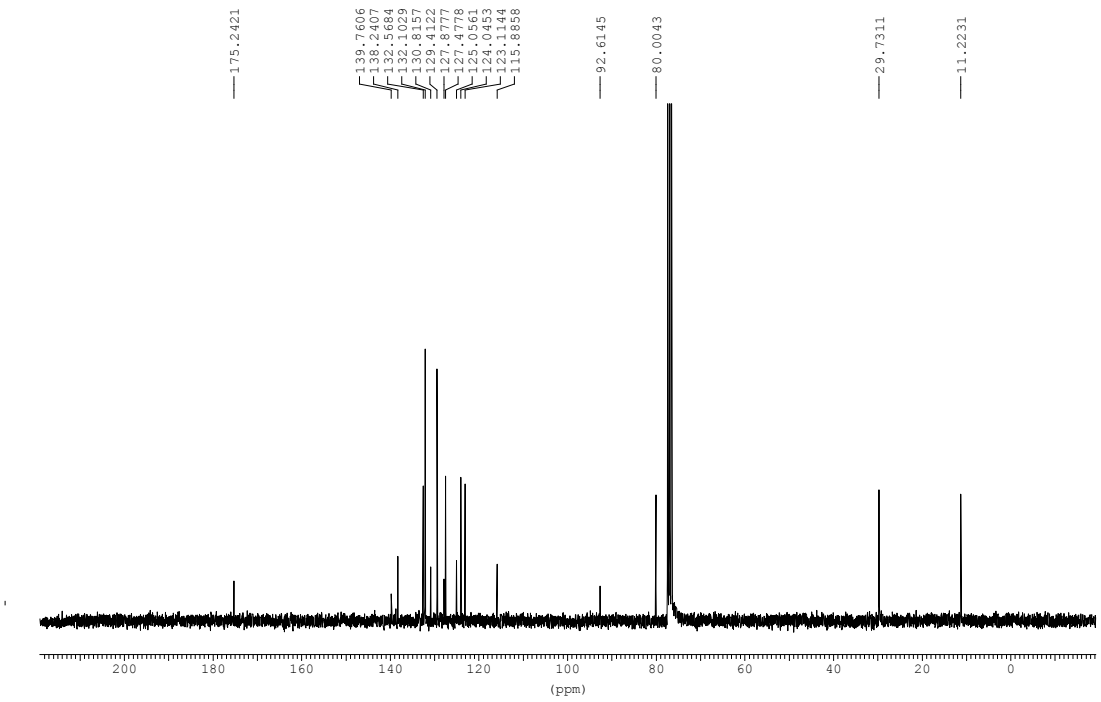

7.5585
7.5507
7.5327
7.5273
7.3403
7.3325
7.3272
7.3077
7.3038
7.2931
7.1938
7.1869
6.7833
6.7555
4.9753
4.9685
4.9359
4.9286
4.8166
4.8102
4.7771
4.7703
3.1980
1.5400
1.5332
1.5264
SePh
O
Cl
Me
O
N
Me
69d
Integral
7.7060
0.9101
2.0030
3.0862
3.9389
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
(ppm)


174.5493
142.4274
137.6525
134.2713
132.5426
132.1999
130.2123
129.4203
128.6740
127.5316
125.0033
123.5564
109.4222
93.0719
80.0647
26.4445
11.1832
200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0
(ppm)

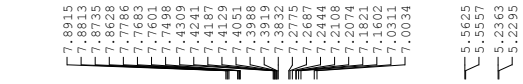
Q09LC834FA

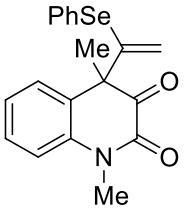


Q09LC834FA

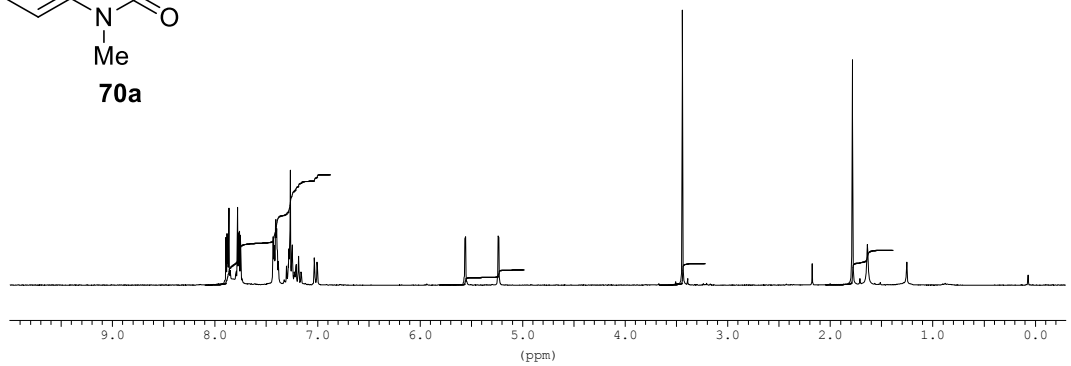


Q09ALGCFC

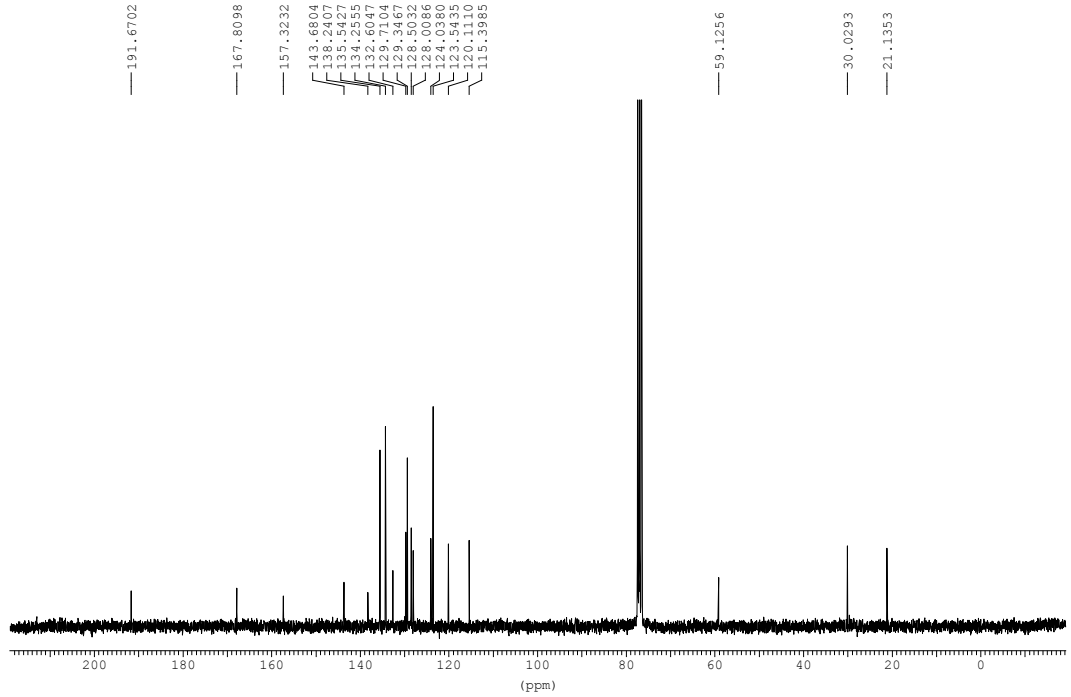




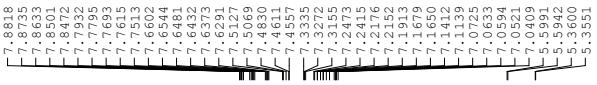
70a

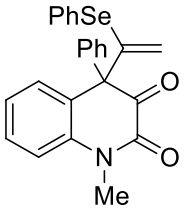


Q09LC6CFC

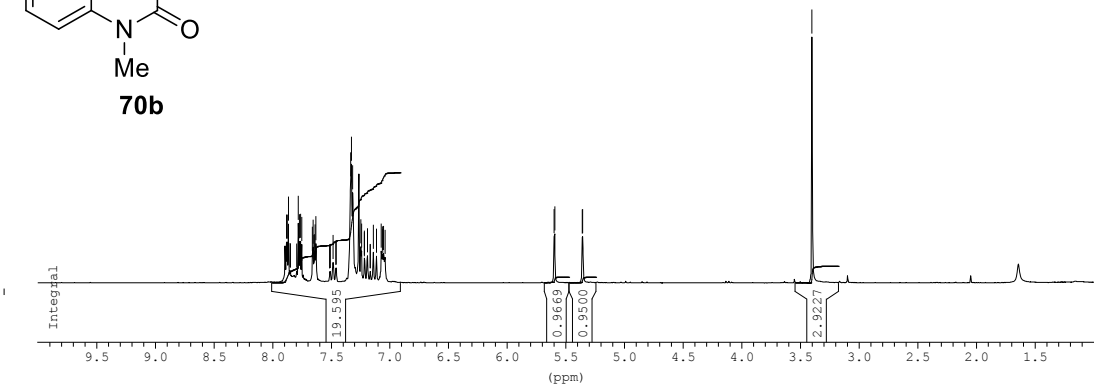


GC50B

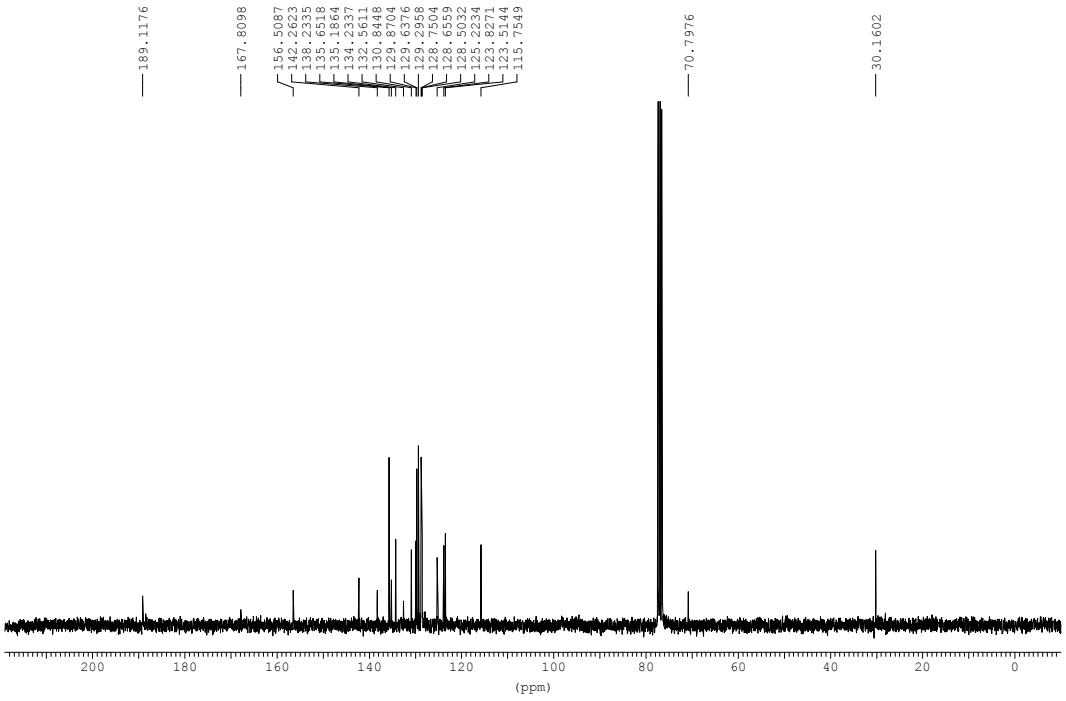




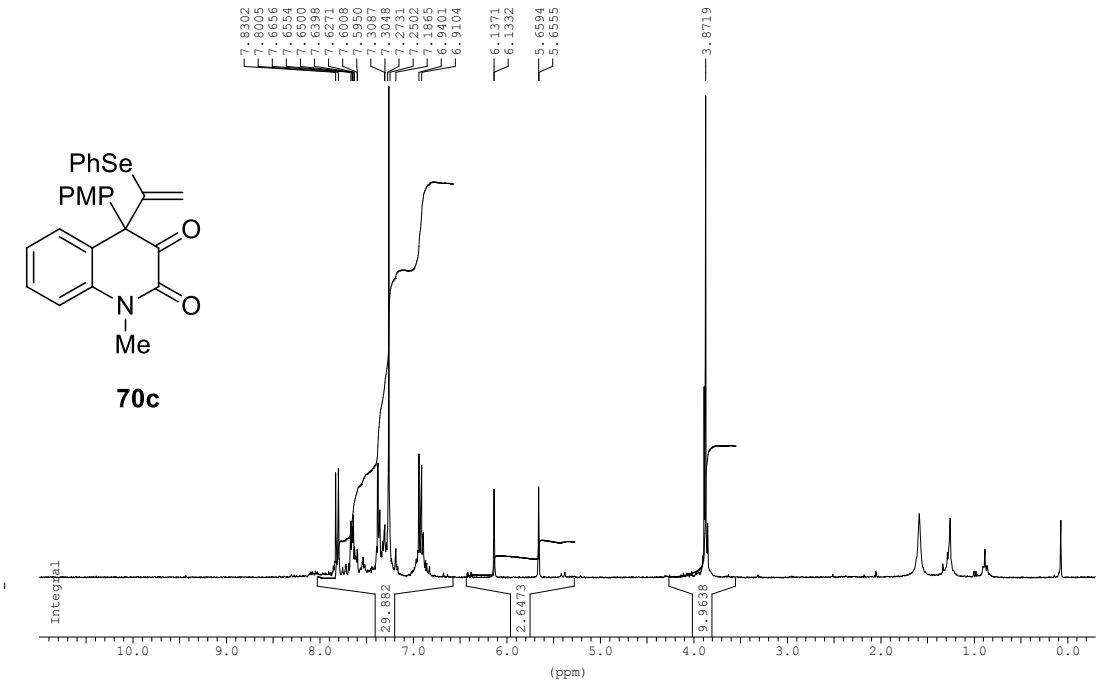
70b



Q09GC50B



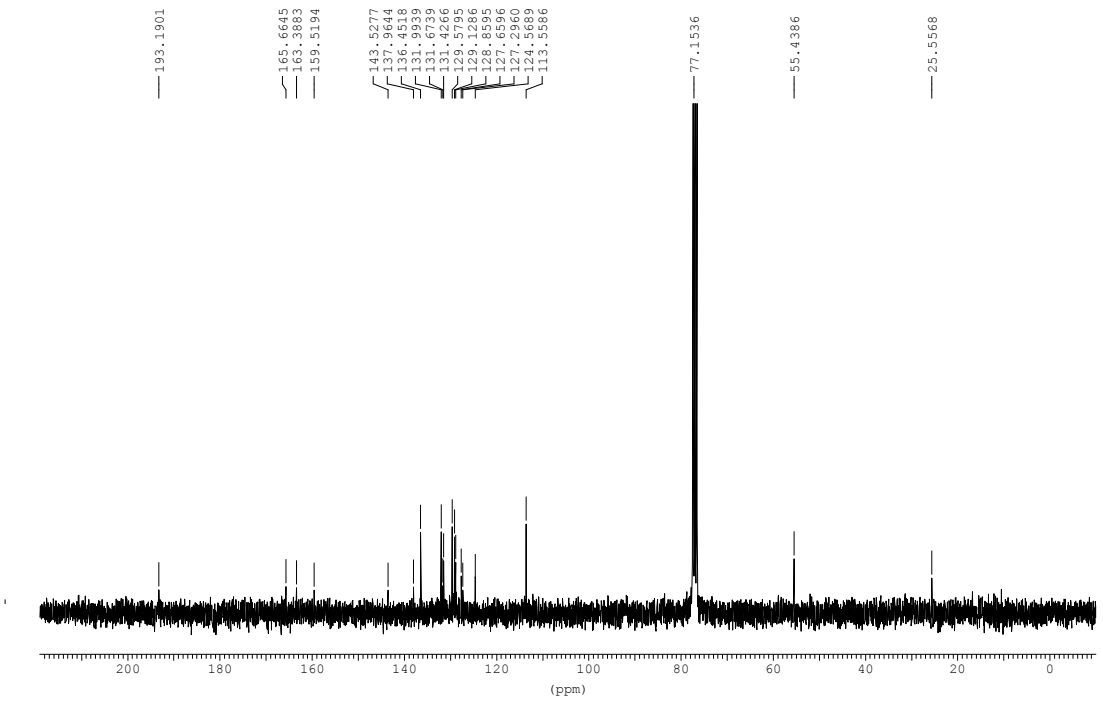
Q09LC877FA



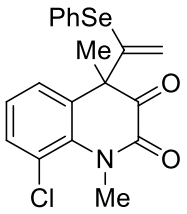
PhSe
PMP
O
O
N
Me

70c

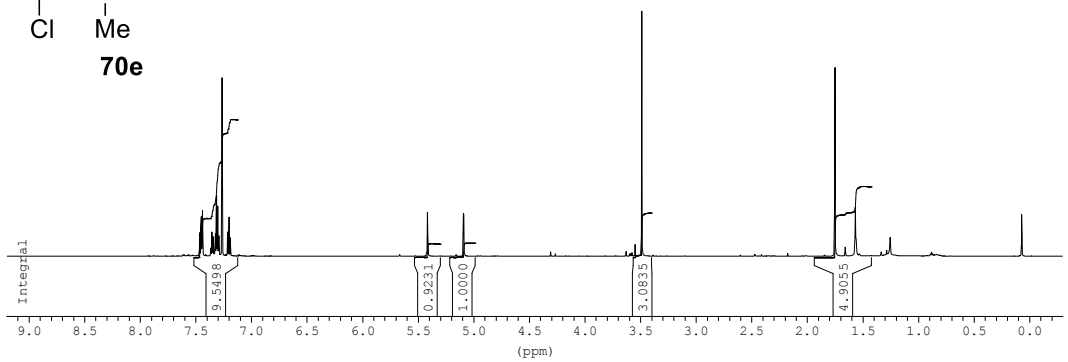
Q09LC772



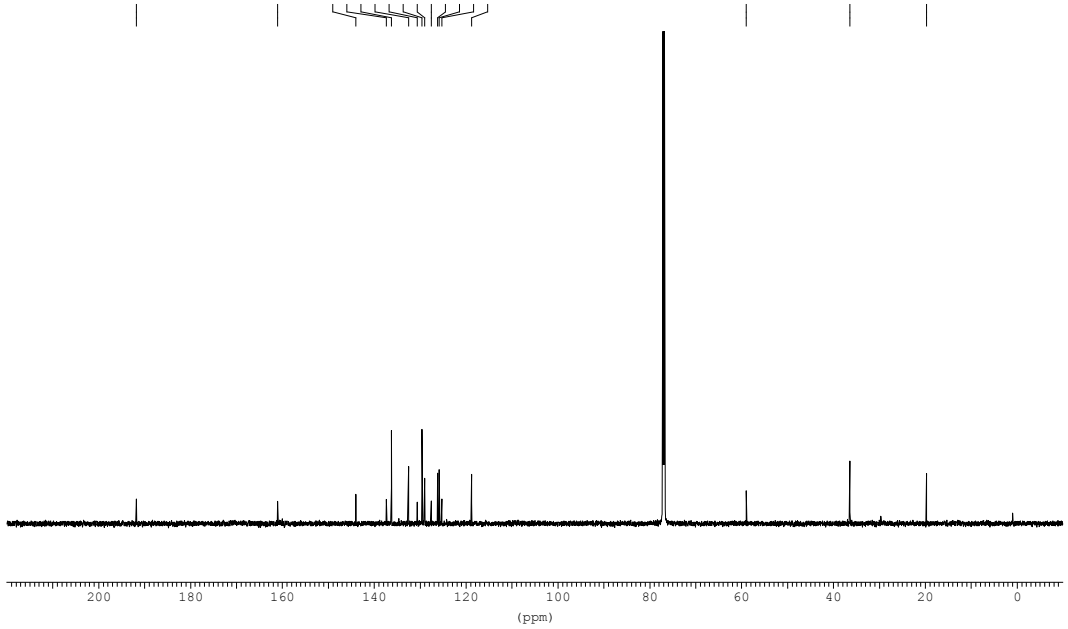
Q09LC900FE



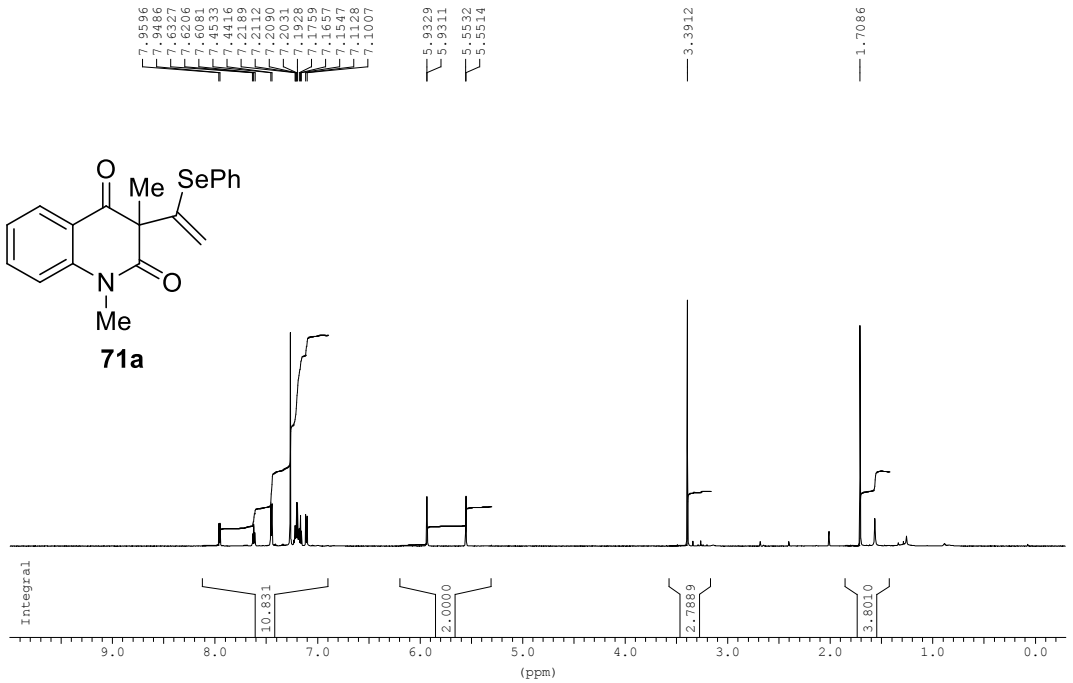
70e



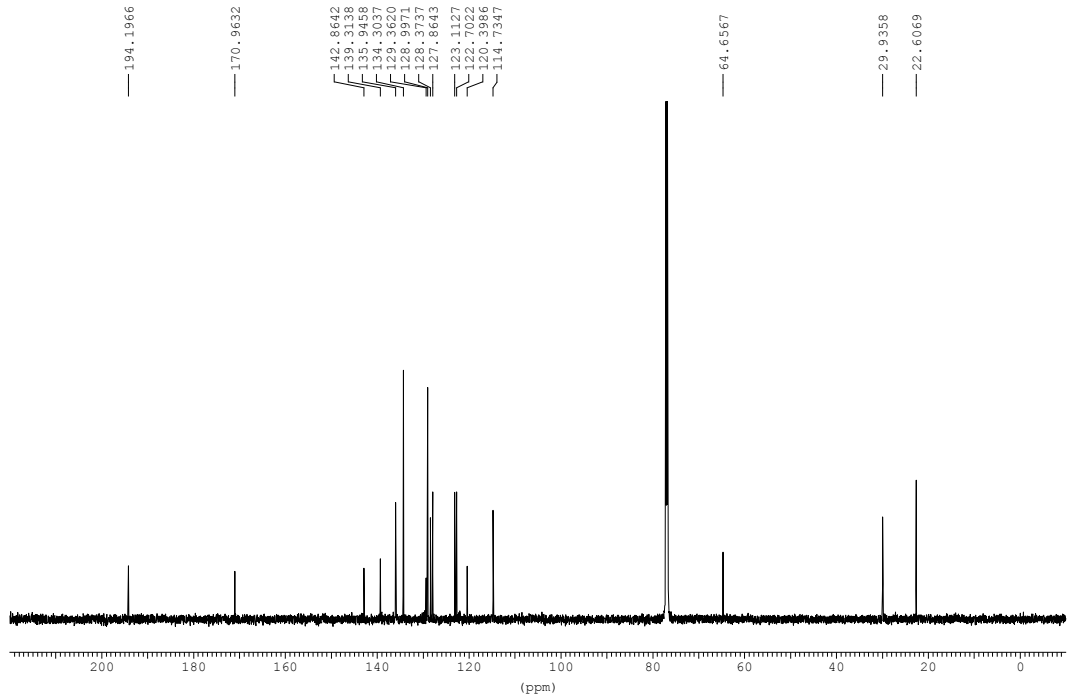
al-900feC



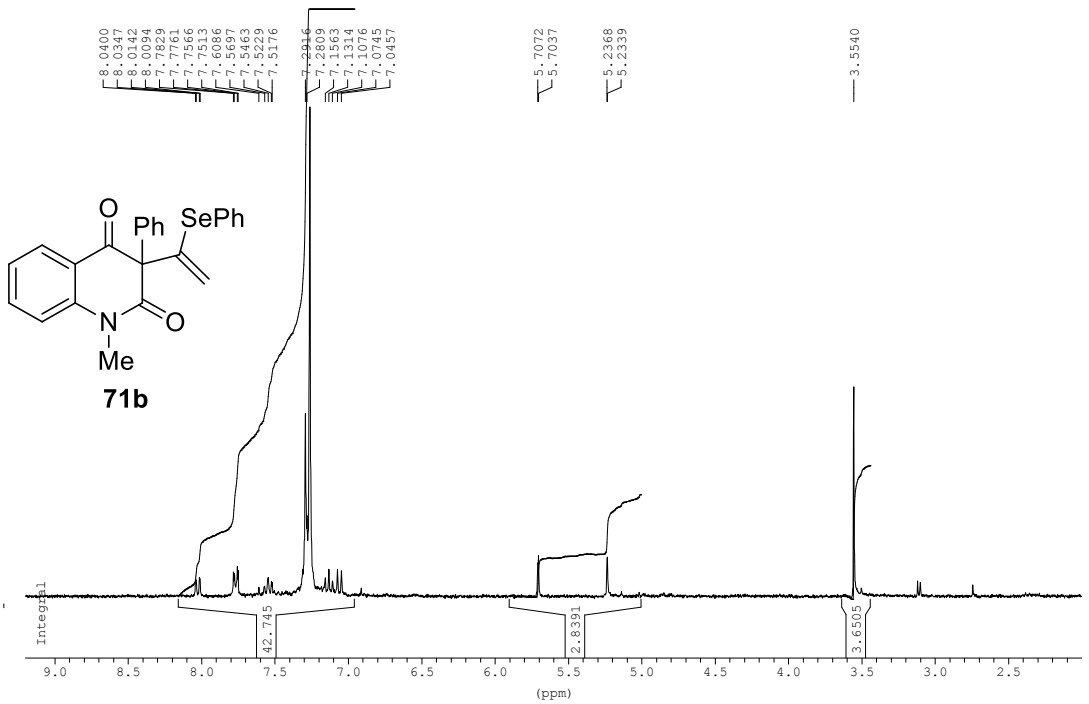
Q09LC769



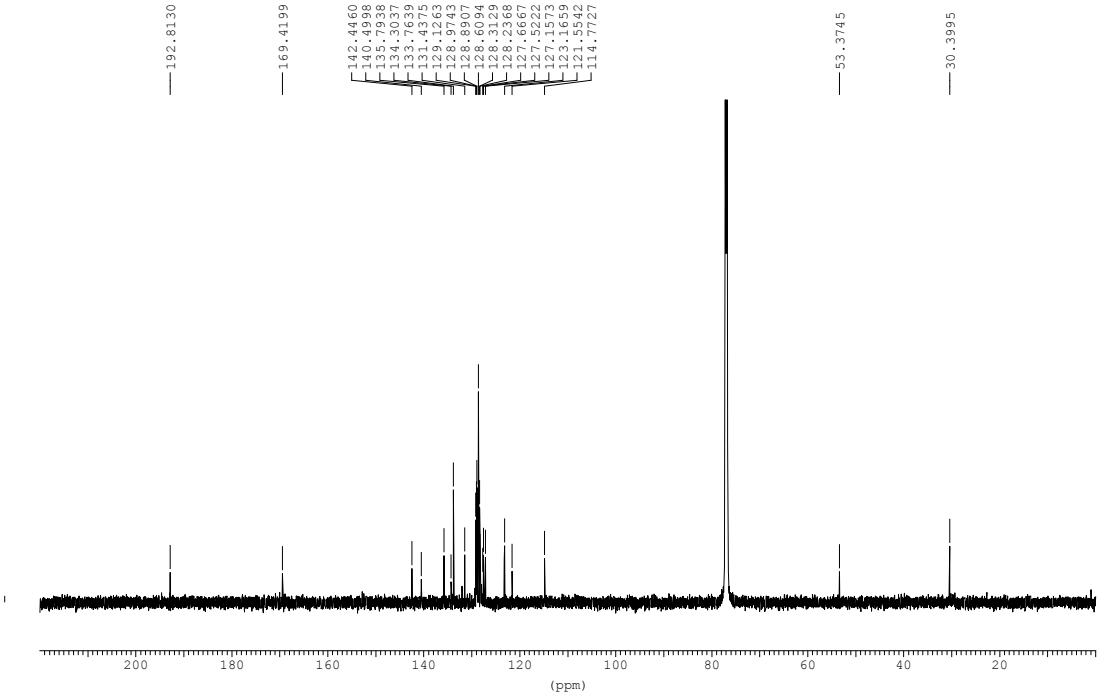
a1-769



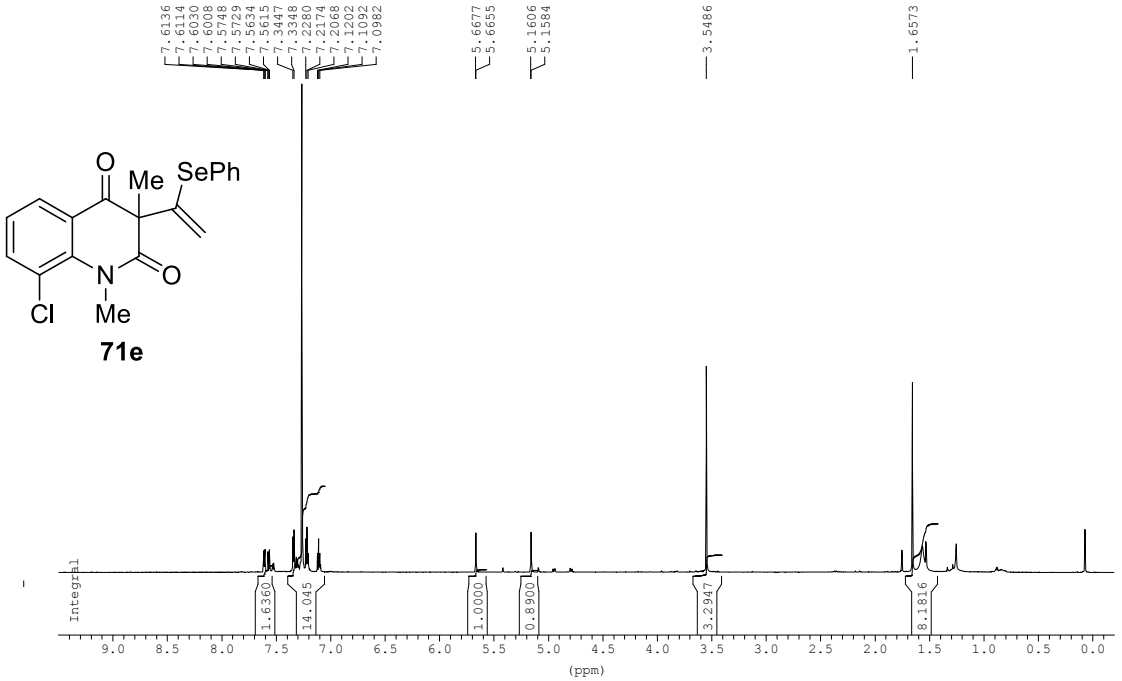
Q09LC914FA



968fa

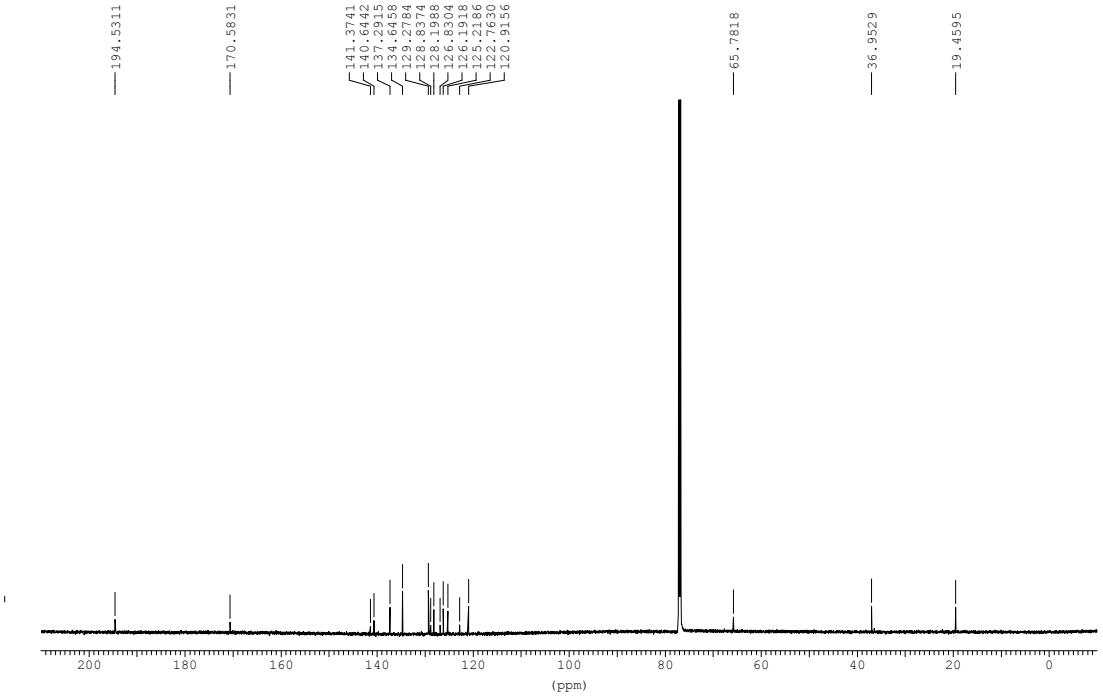


Q09LC900FD2

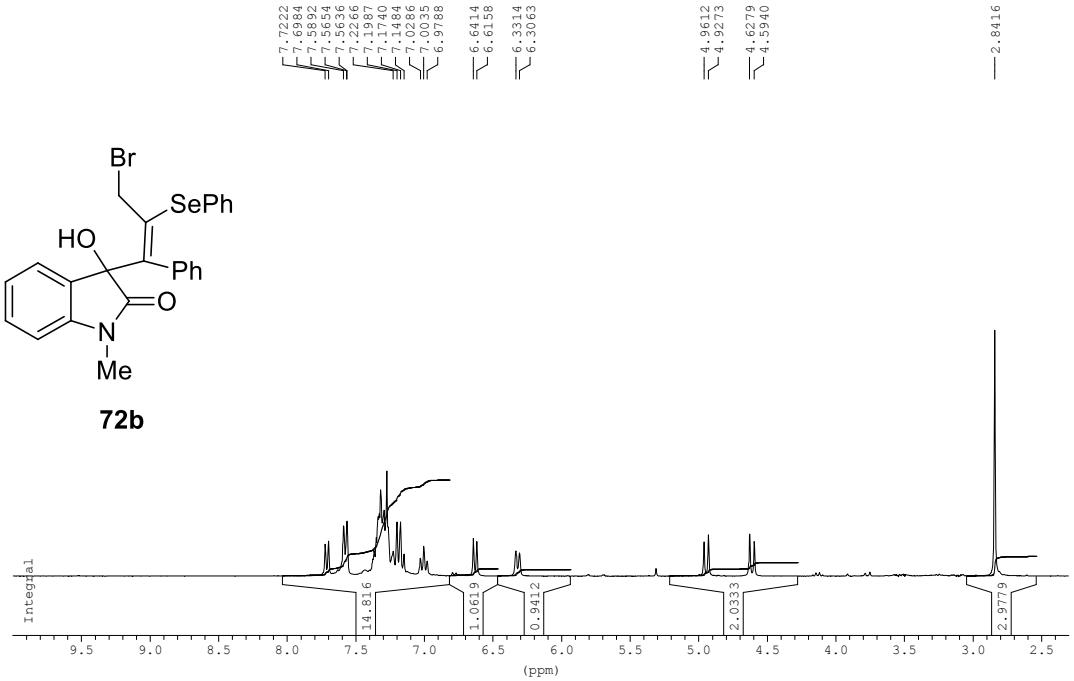


71e

AL-900fd

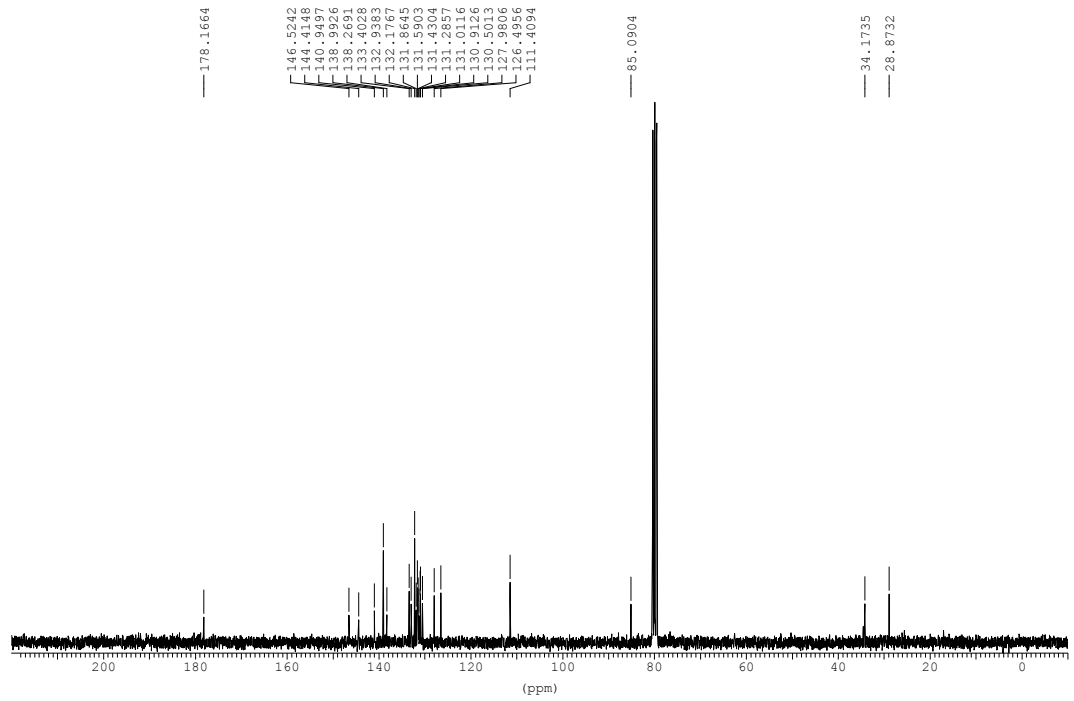


a1-799fb

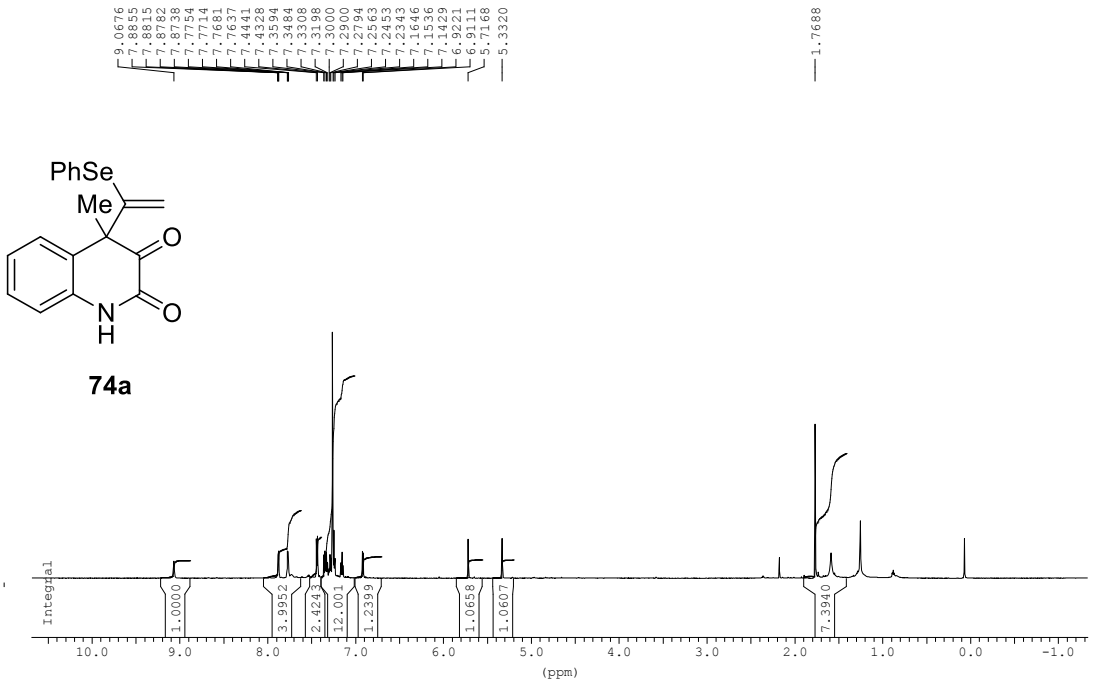


72b

a1-799

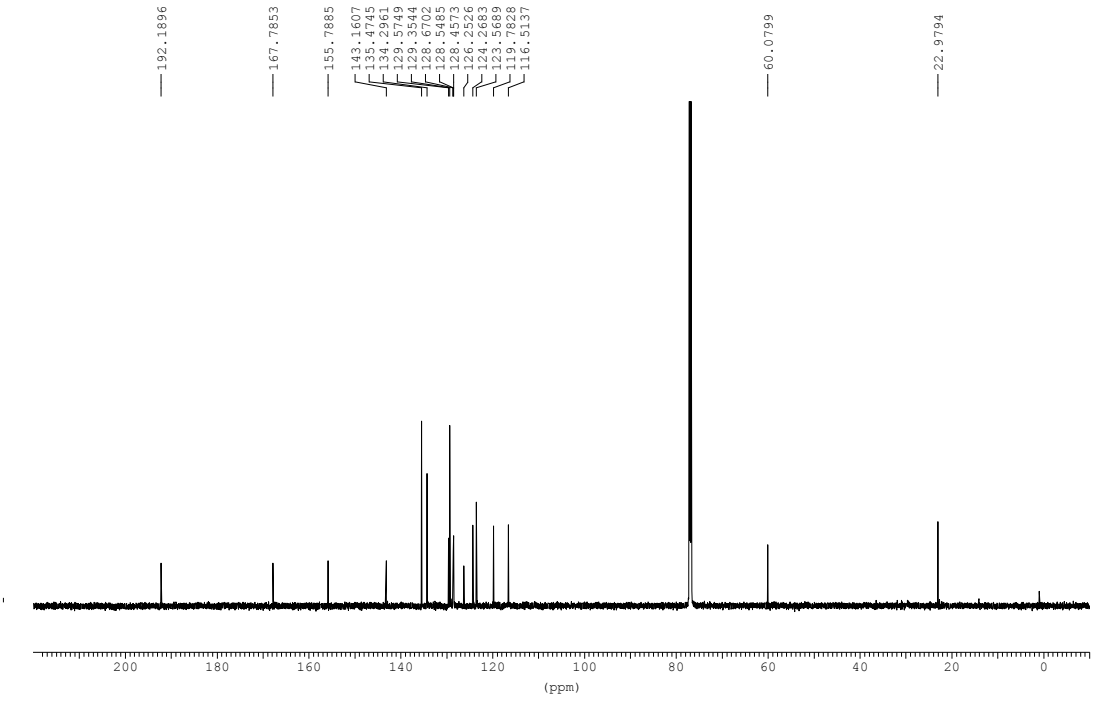


Q09LC903FD

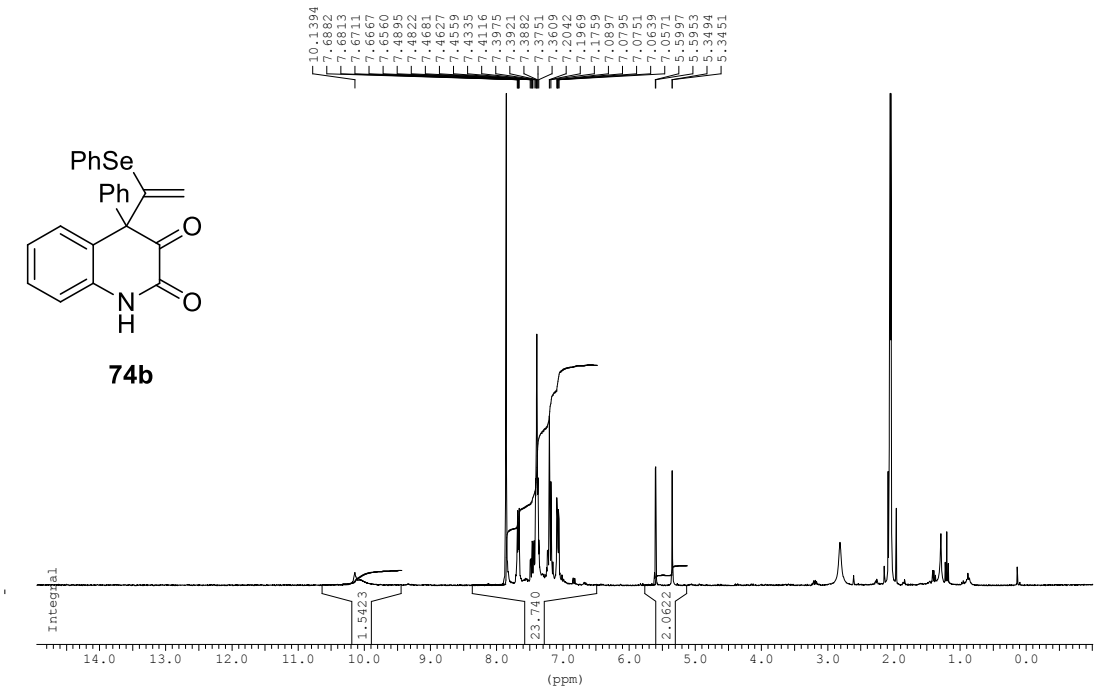


74a

a1-903fd

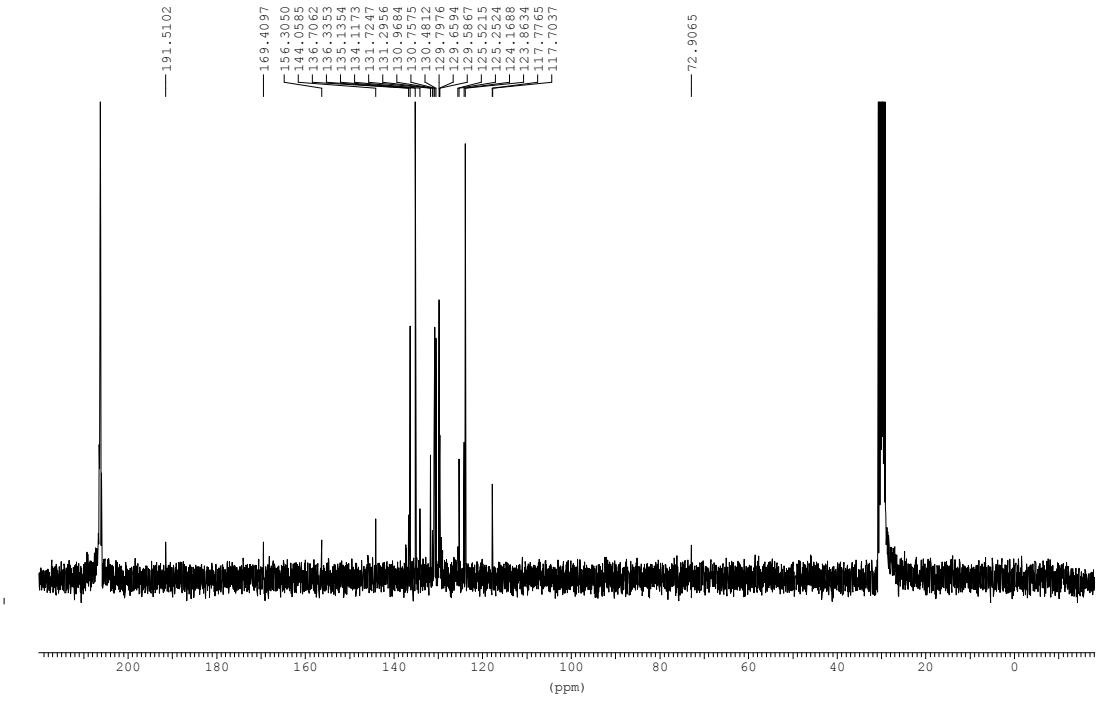


Q09LC791FB

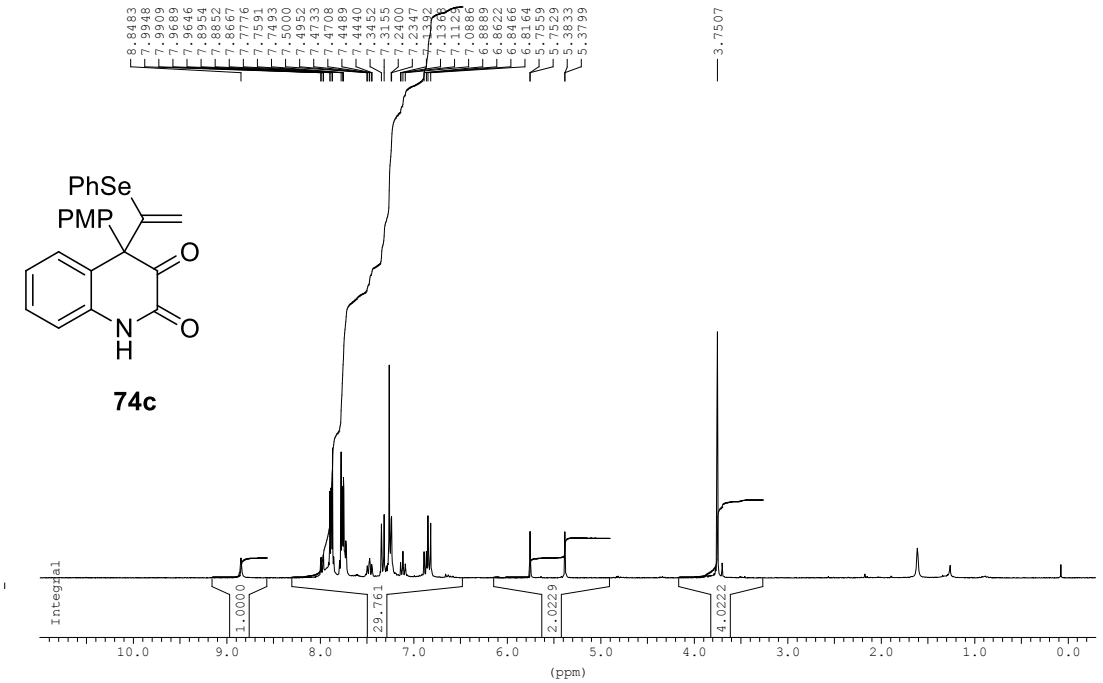


74b

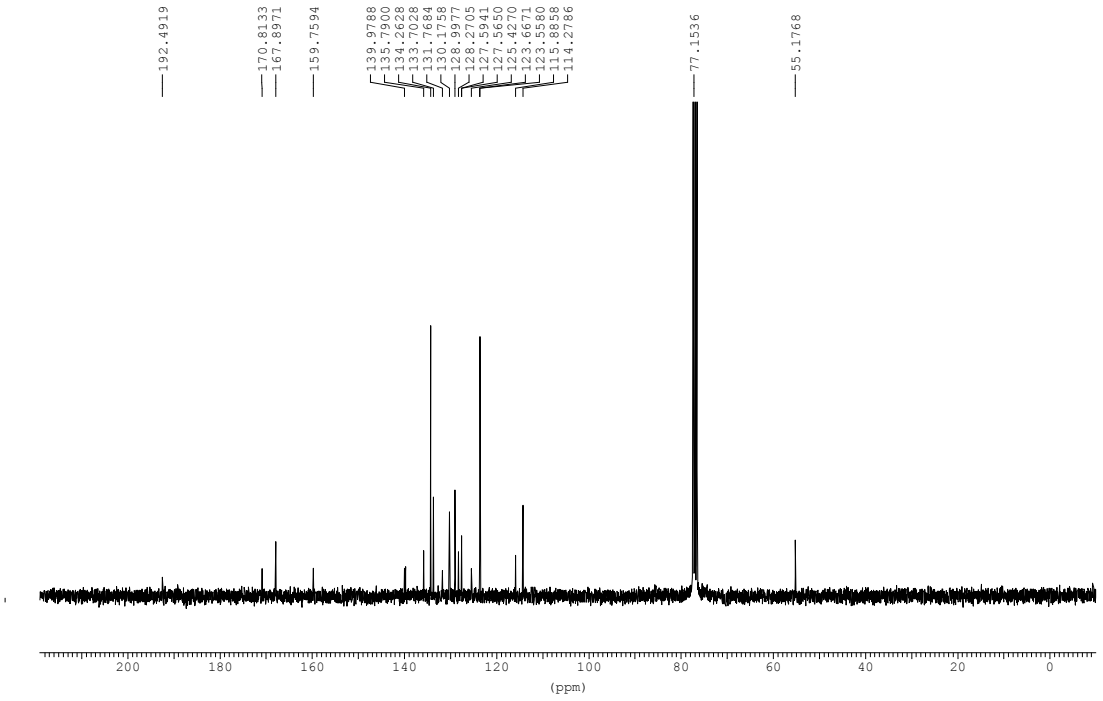
Q09LC791FB



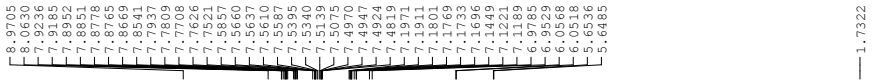
Q09LC773T9

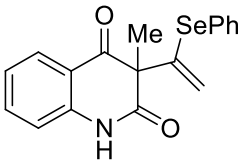


Q09LC773T9

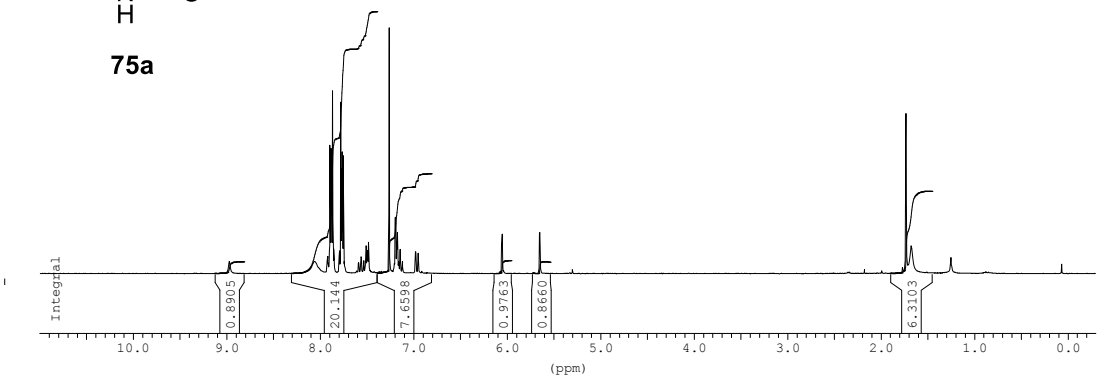


Q09LC864FA

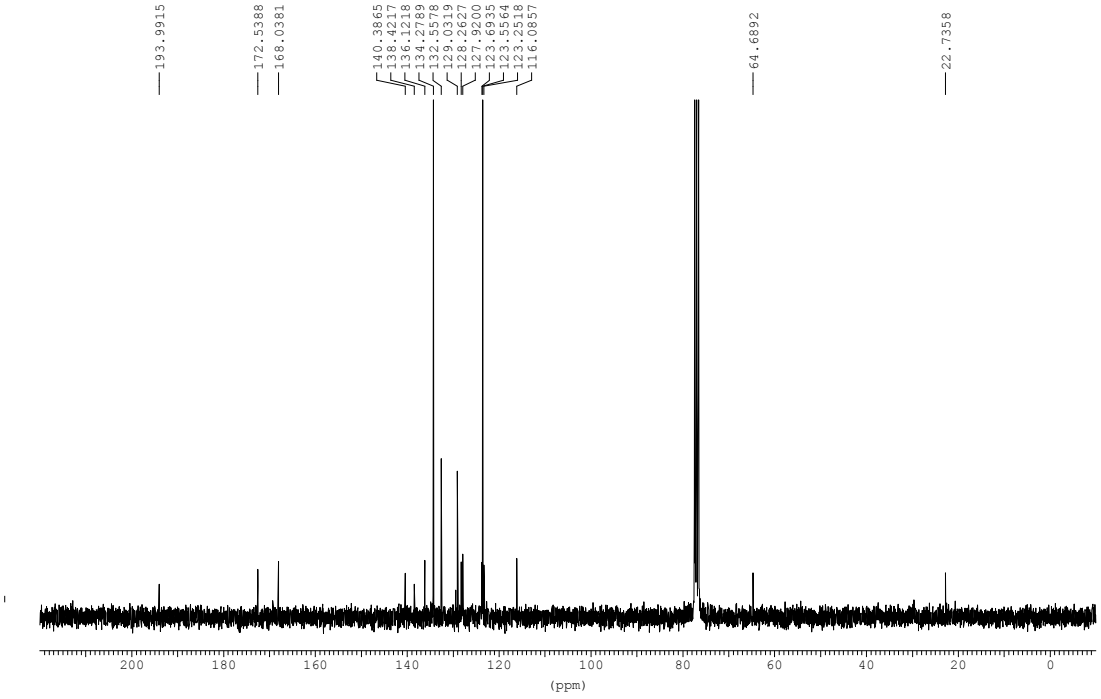




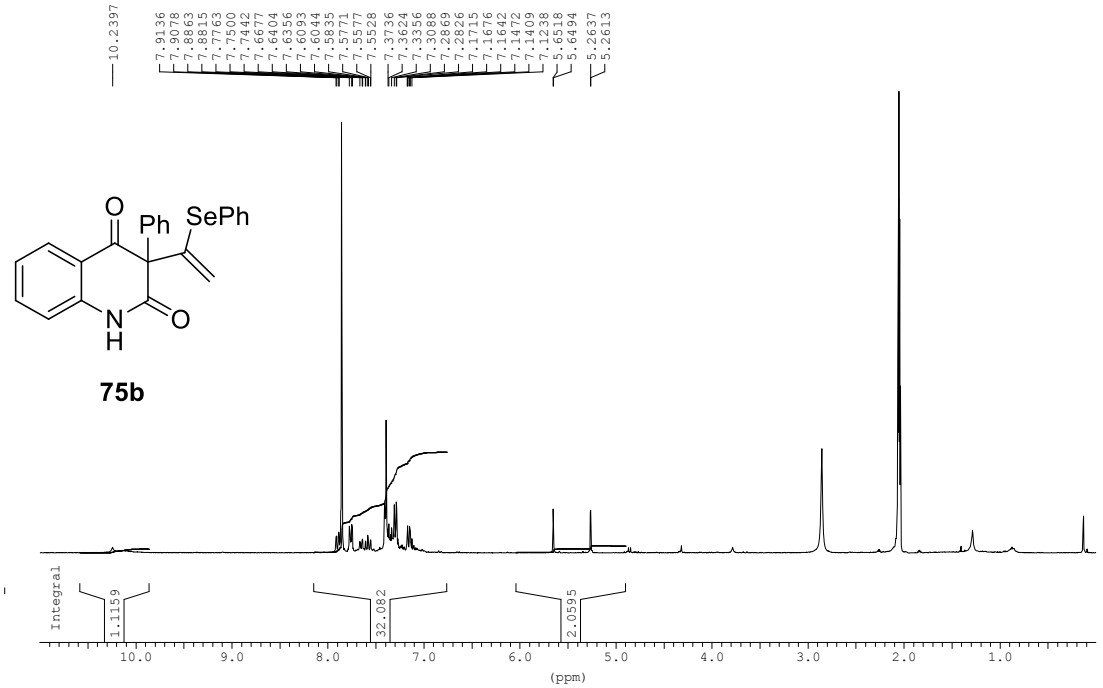
75a



Q09LC864FA

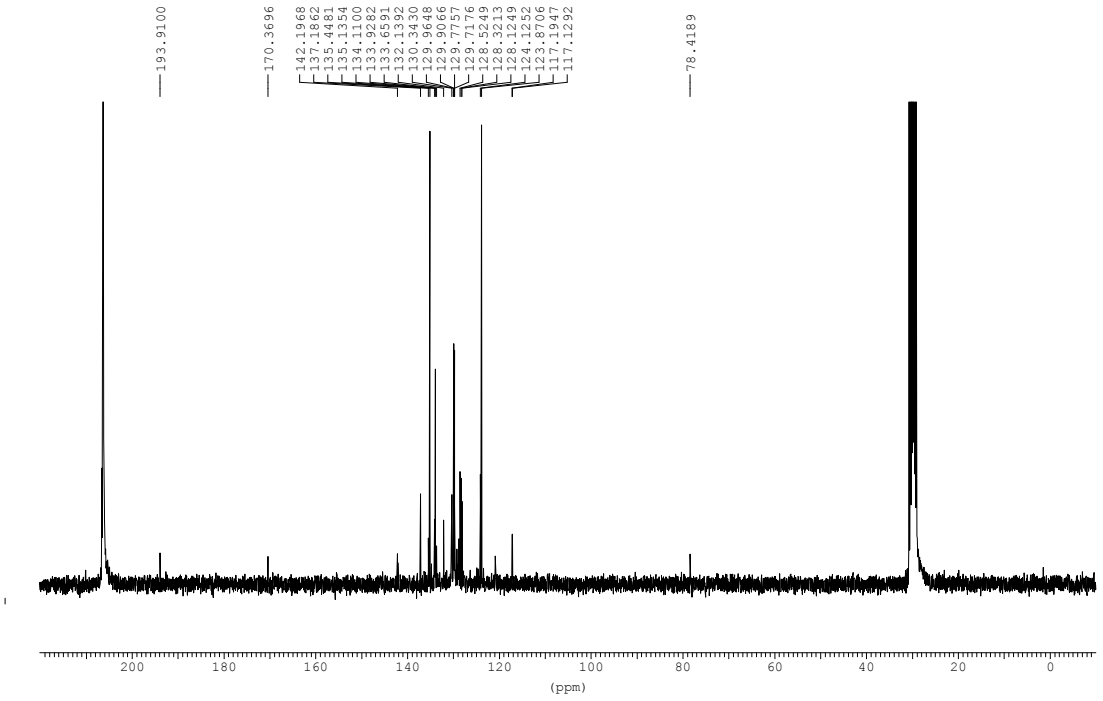


Q09LC907FA

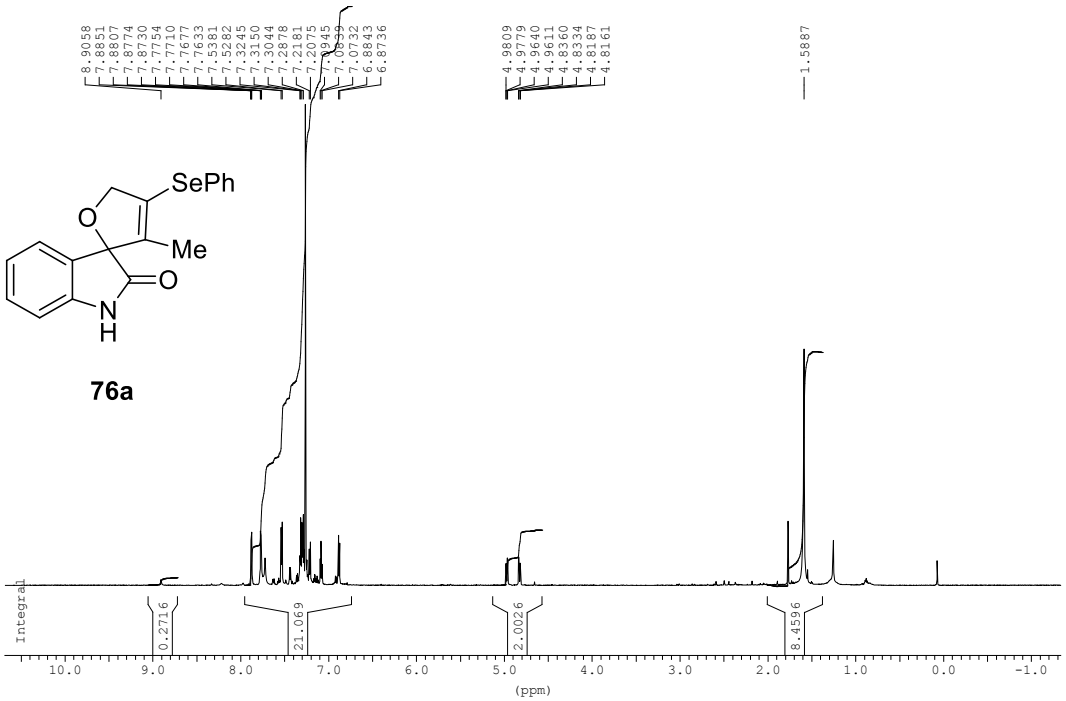


75b

Q09LC907FA

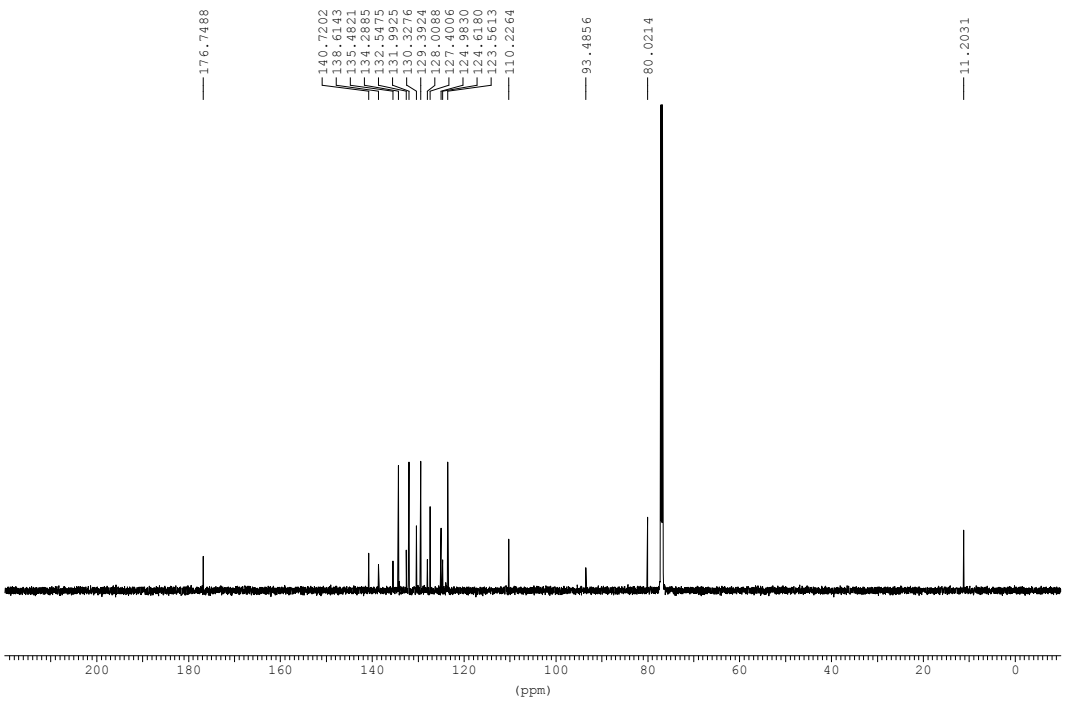


a1-864t32

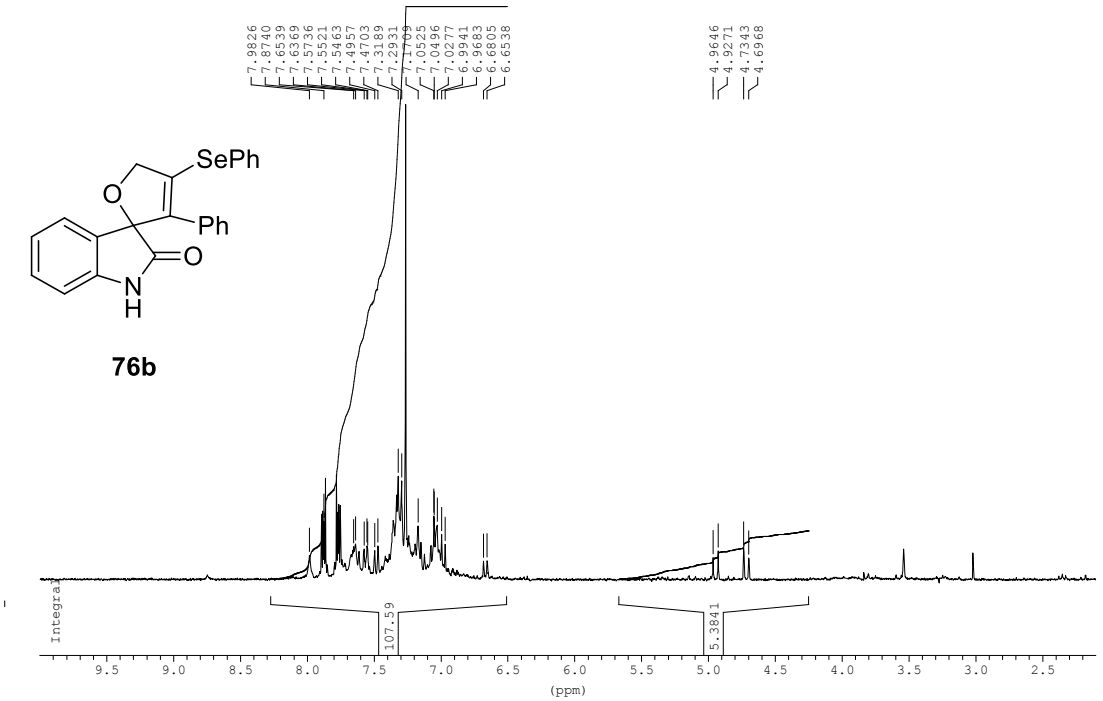


76a

a1-864t32

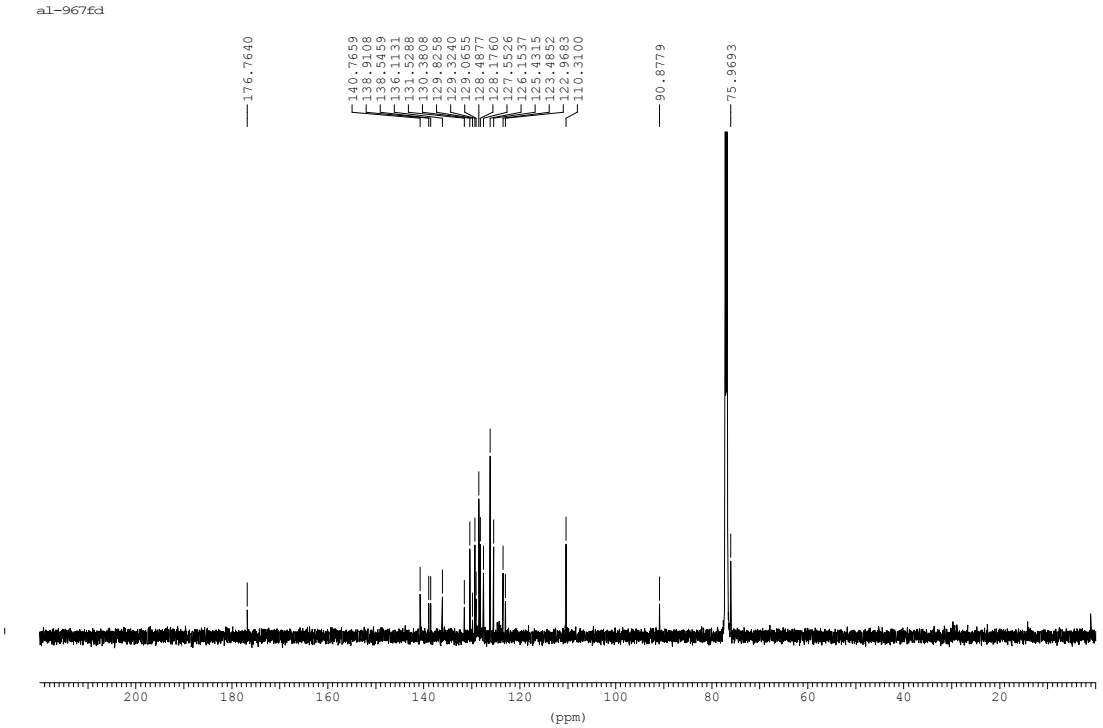


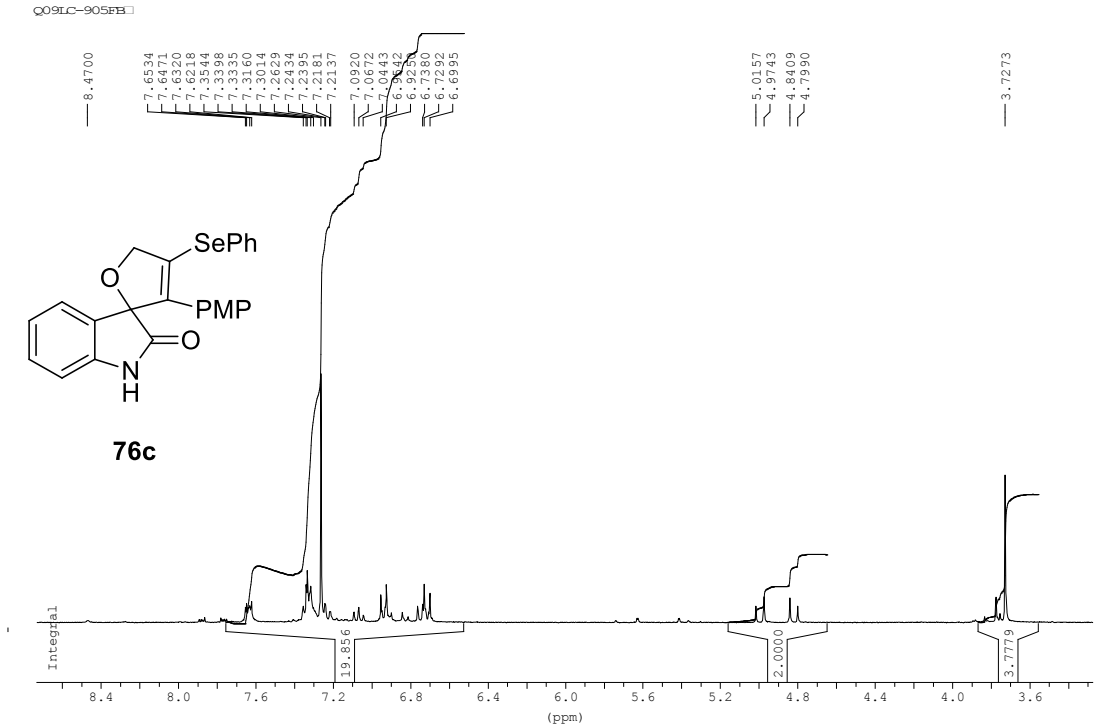
Q09LC907FD



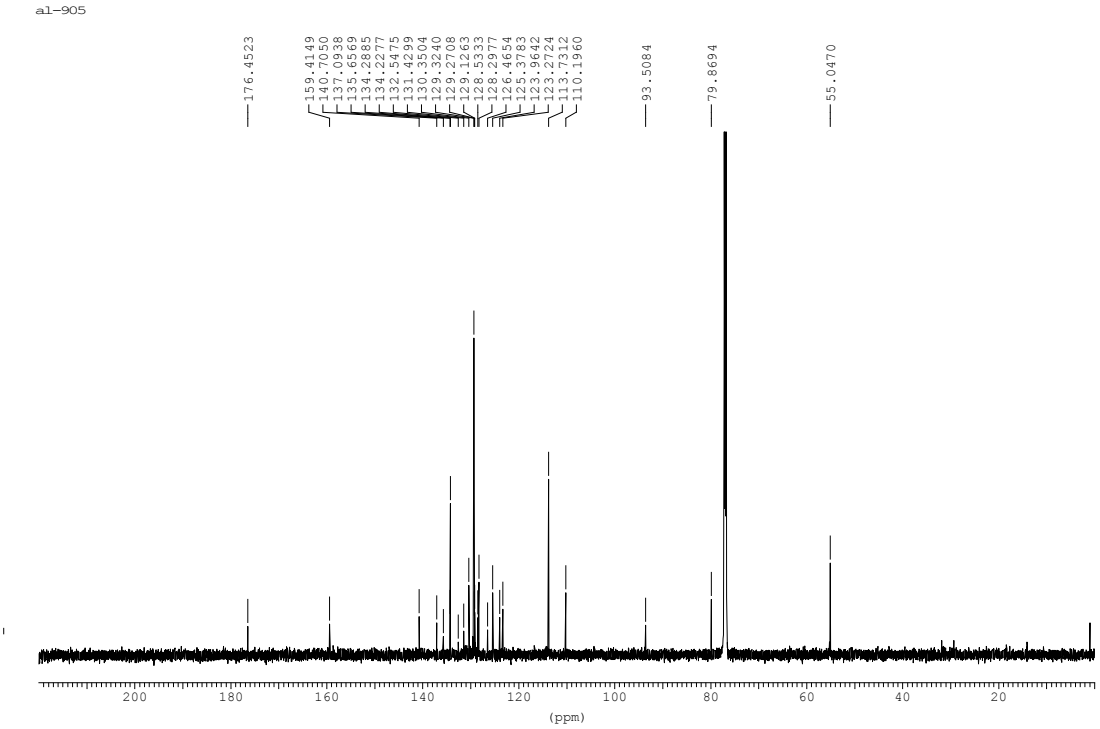
76b

a1-967fd

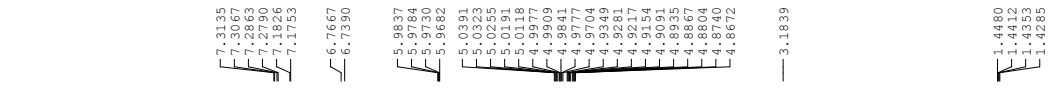


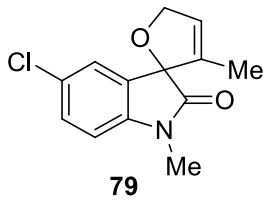

Q09LC-905PB
8.4700
7.6534
7.6471
7.6320
7.6218
7.3544
7.3398
7.3335
7.3160
7.3014
7.2629
7.2434
7.2395
7.2181
7.2137
7.0920
7.0672
7.0443
6.9250
6.7380
6.7292
6.6995
5.0157
4.9743
4.8409
4.7990
3.7273
SePh
O
PMP
O
N
H
Integral
19.856
2.0000
3.7779
8.4
8.0
7.6
7.2
6.8
6.4
6.0
5.6
5.2
4.8
4.4
4.0
3.6
(ppm)

76c

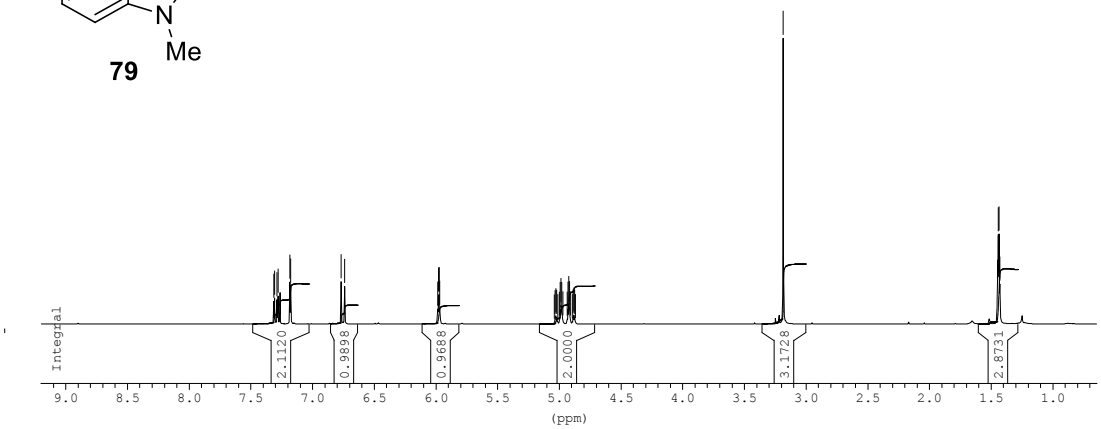

al-905
176.4523
159.4149
140.7050
137.0938
135.6569
134.2885
134.2277
132.5475
131.4299
130.3504
129.3240
129.2708
129.1263
128.5333
128.2977
126.4654
125.3783
123.9642
123.2724
113.7312
110.1960
93.5084
79.8694
55.0470
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
(ppm)

Q09LC992

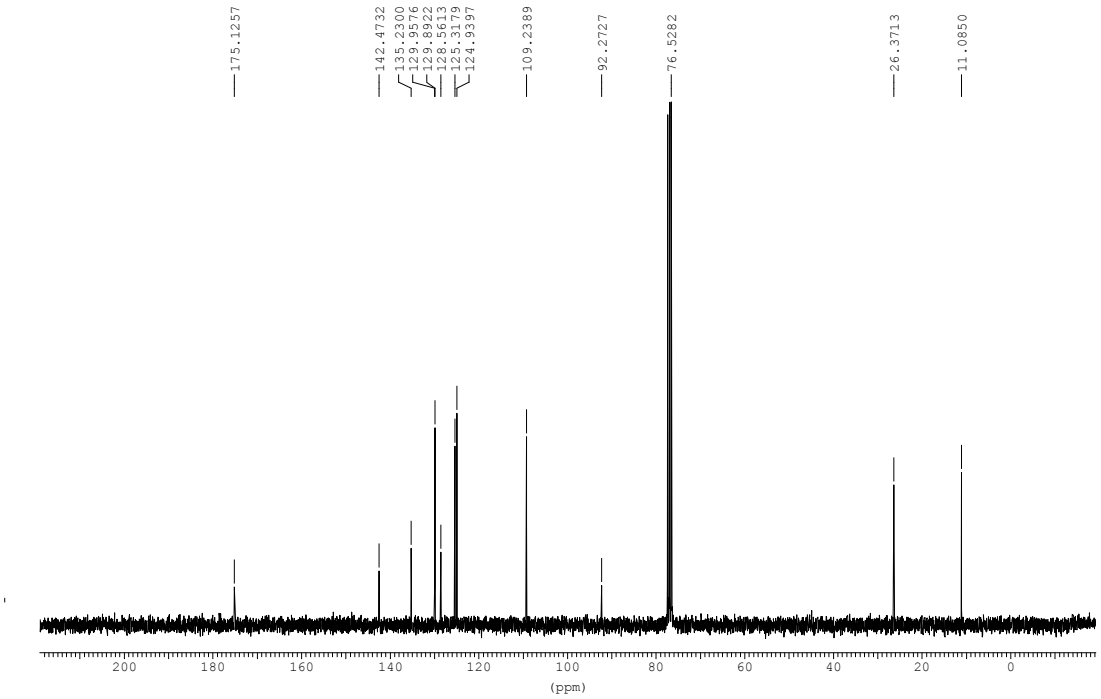




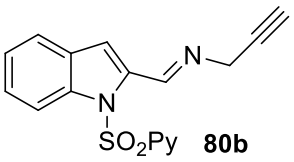
79



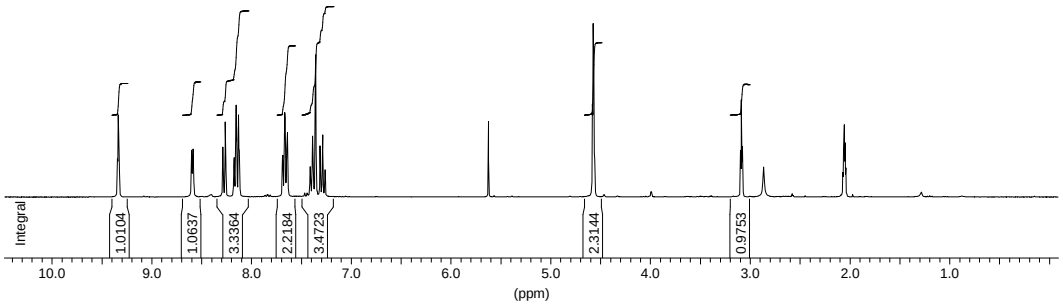
Q09LC992

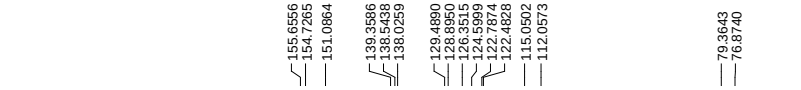


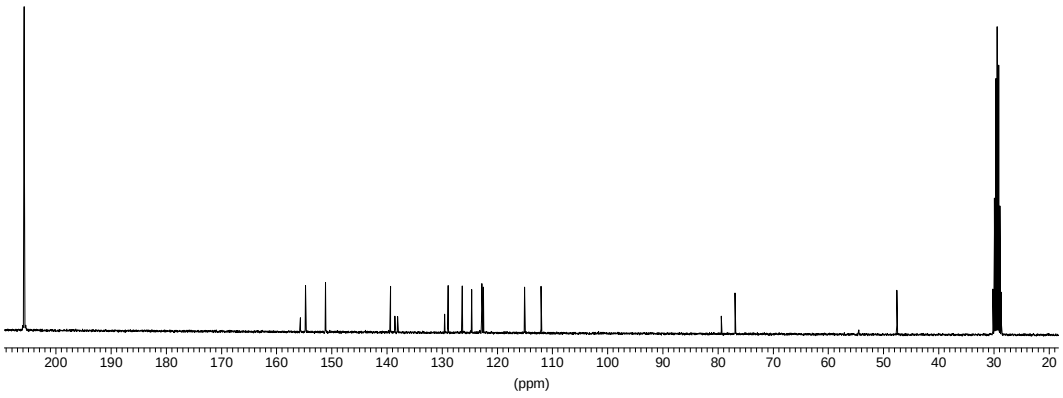
8.5990
8.5962
8.5889
8.5857
8.5834
8.5807
8.2881
8.2854
8.2648
8.2620
8.2588
8.1793
8.1733
8.1532
8.1477
8.1276
8.1221
7.6905
7.6869
7.6750
7.6649
7.6617
7.6494
7.6393
7.4098
7.3902
7.3860
7.3824
7.3563
7.3143
7.3111
7.2855
7.2608
4.5724
3.0952
3.0870
3.0788

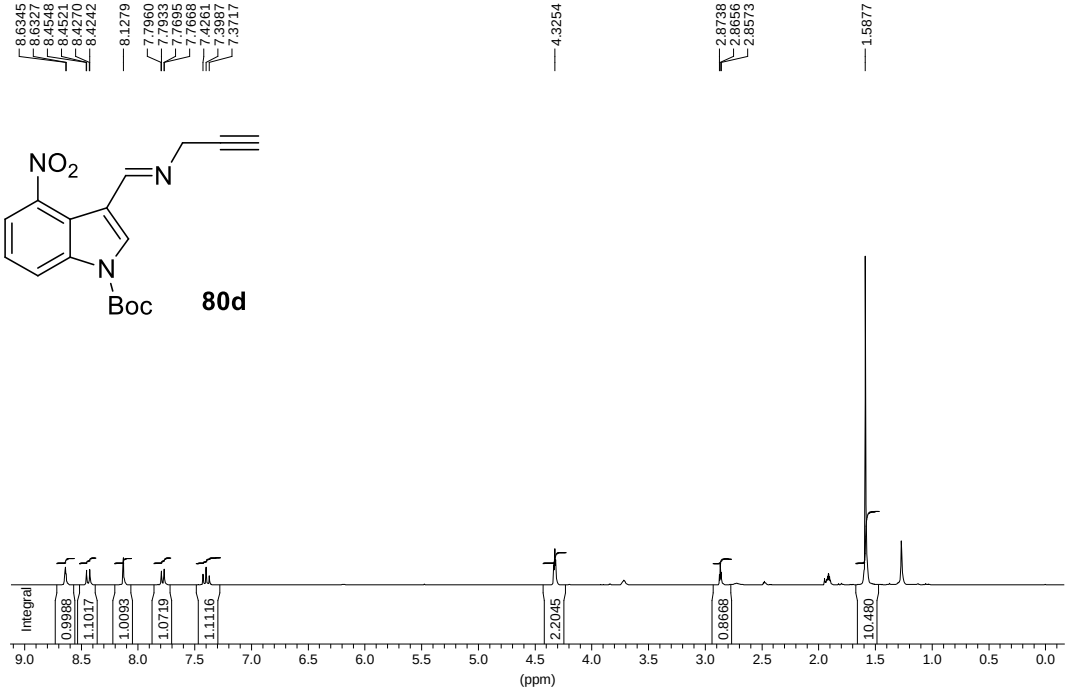

N
N
SO2Py

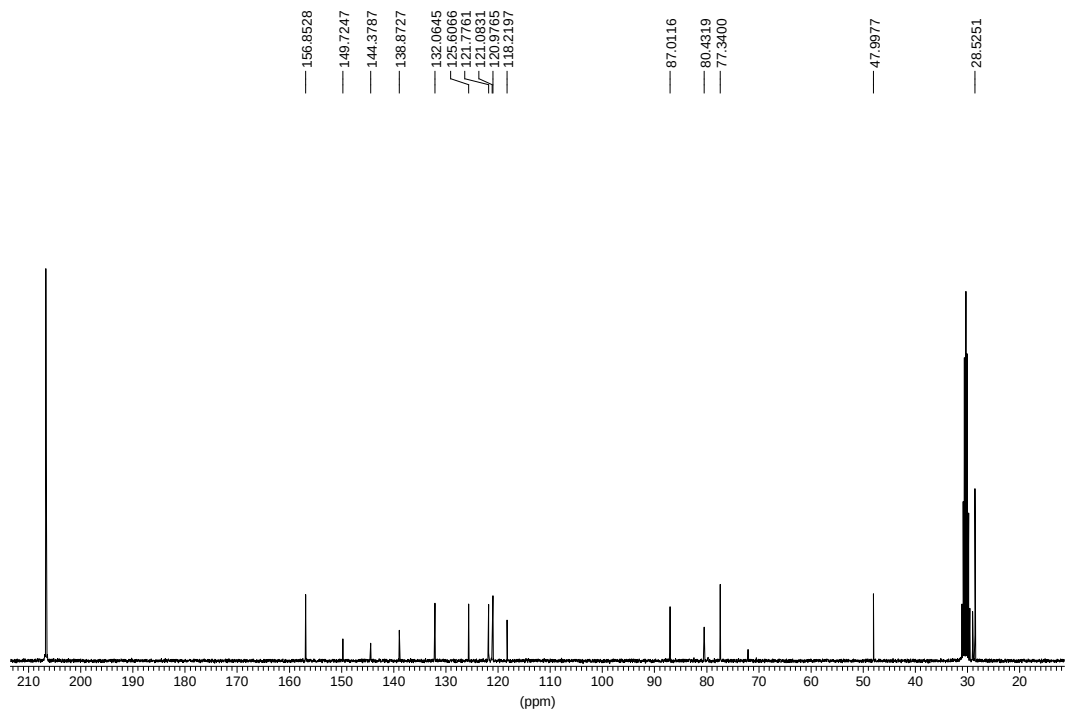
80b

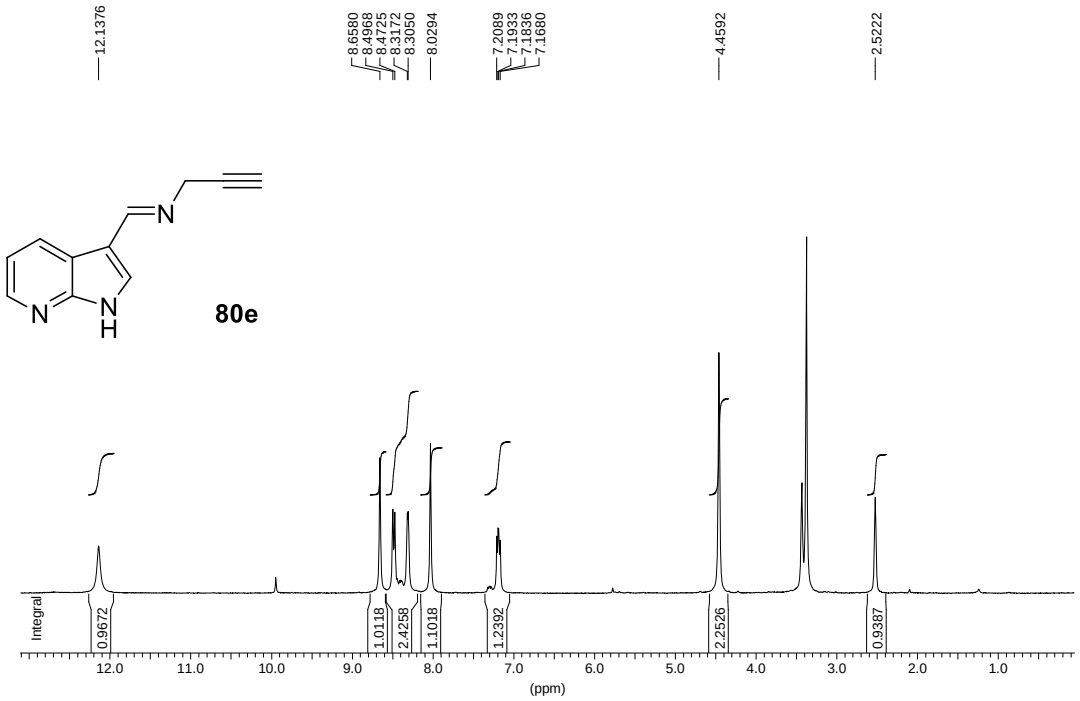

Integral
1.0104
1.0637
3.3364
2.2184
3.4723
2.3144
0.9753
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
(ppm)

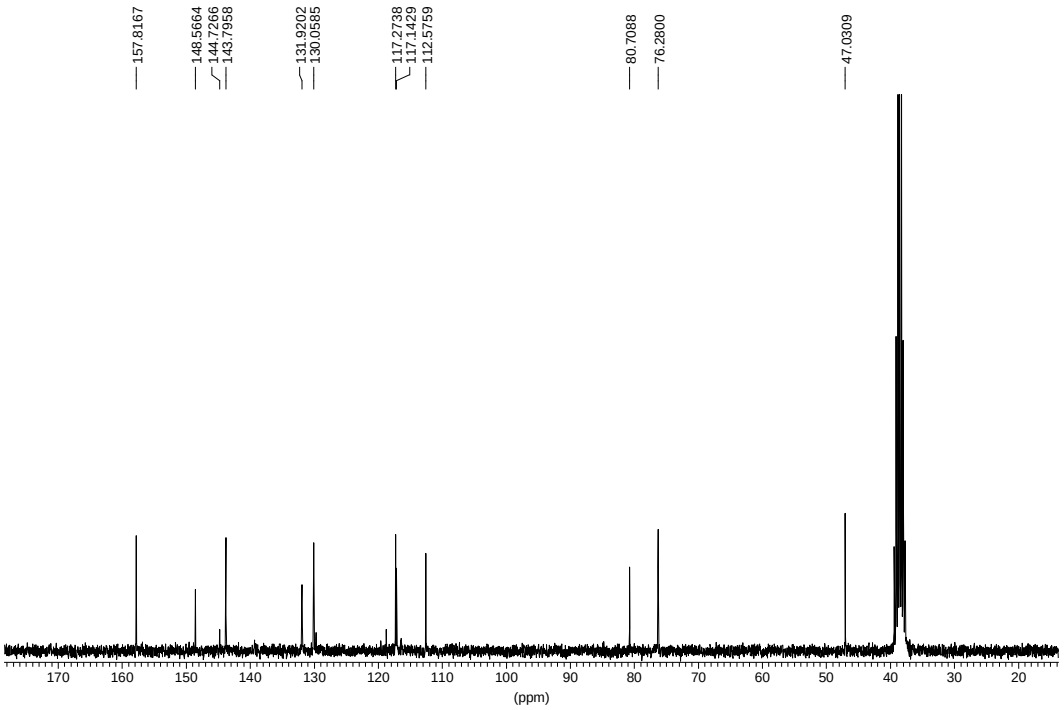

155.6556
154.7265
151.0864
139.3586
138.5438
138.0259
129.4890
128.8950
126.3515
124.5999
122.7874
122.4828
115.0502
112.0573
79.3643
76.8740
47.5394

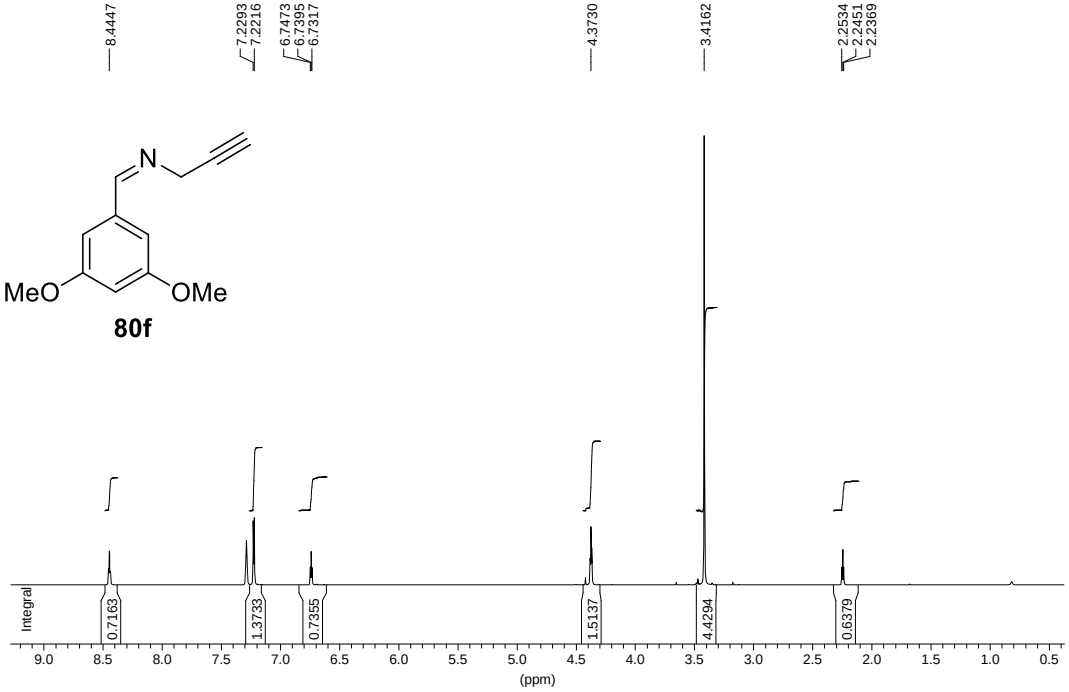

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
(ppm)

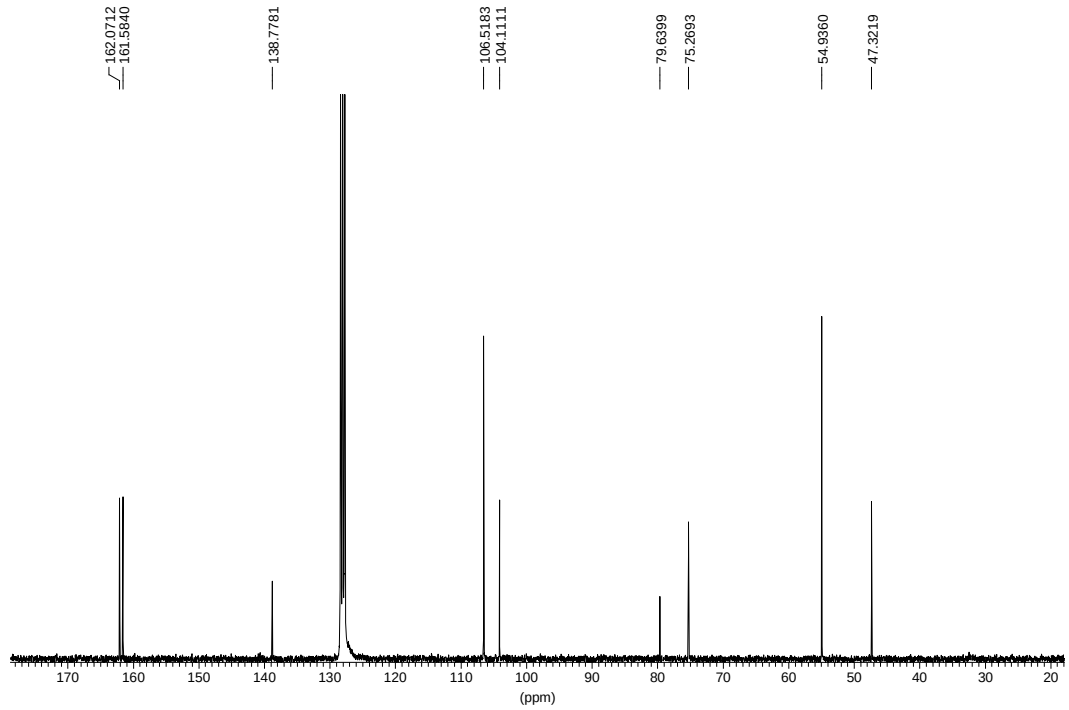

8.6345
8.6327
8.4548
8.4521
8.4270
8.4242
8.1279
7.7960
7.7933
7.7695
7.7668
7.4261
7.3987
7.3717
4.3254
2.8738
2.8656
2.8573
1.5877
NO2
N
N
Boc
80d
Integral
0.9988
1.1017
1.0093
1.0719
1.1116
2.2045
0.8668
10.480
(ppm)

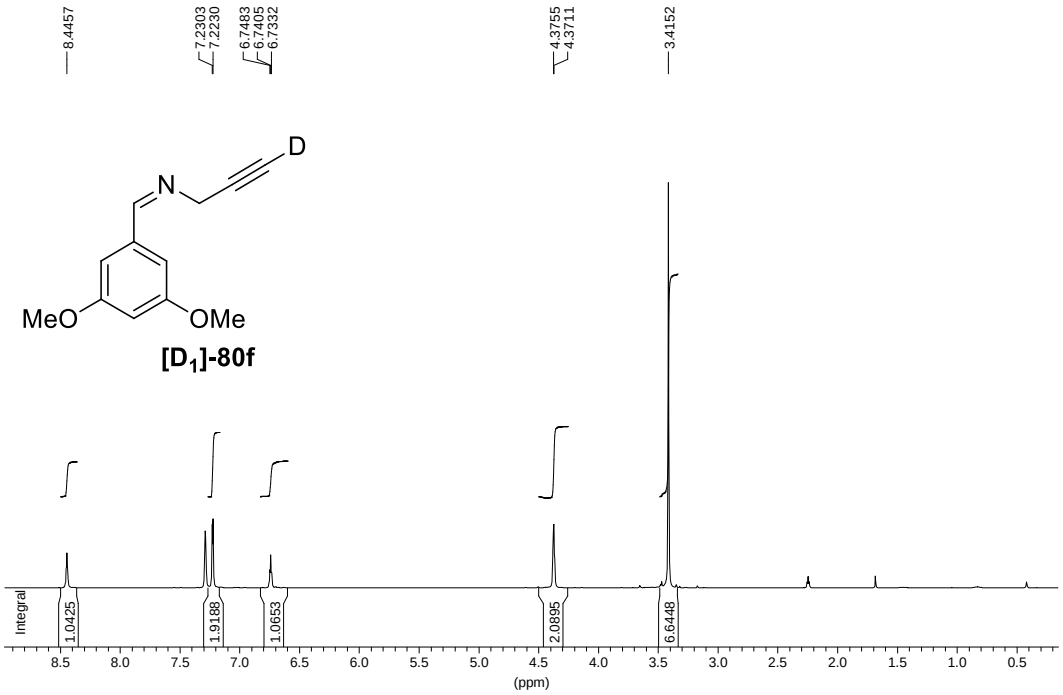

156.8528
149.7247
144.3787
138.8727
132.0645
125.6066
121.7761
121.0831
120.9765
118.2197
87.0116
80.4319
77.3400
47.9977
28.5251
(ppm)

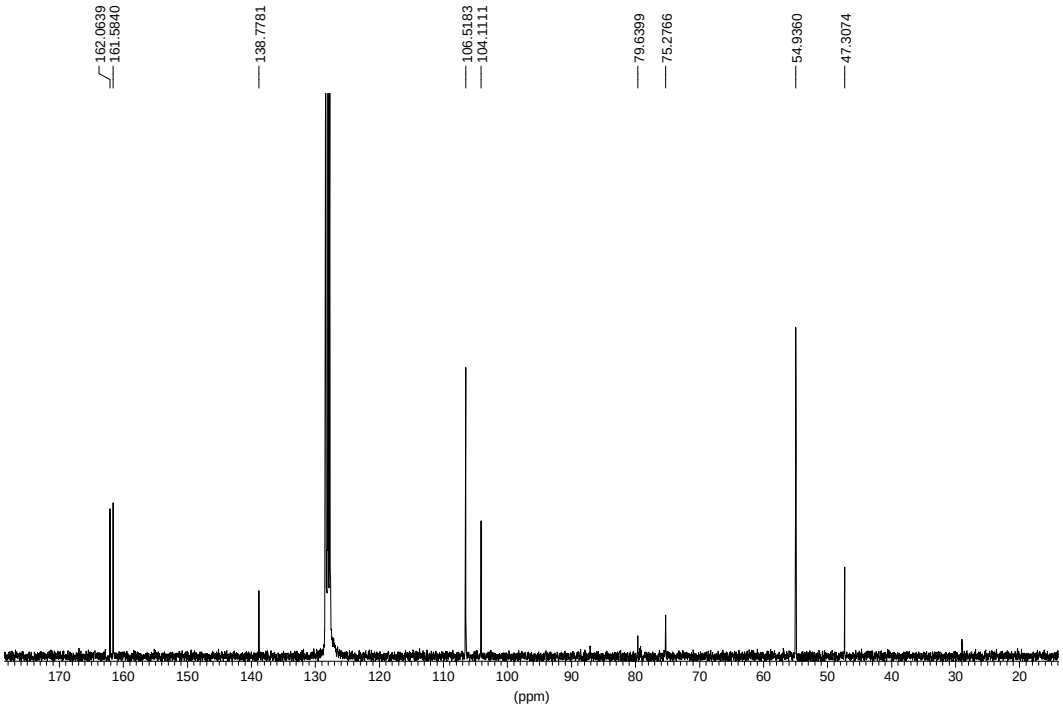

12.1376
8.6580
8.4968
8.4725
8.3172
8.3050
8.0294
7.2089
7.1933
7.1836
7.1680
4.4592
2.5222
N
N
H
80e
Integral
0.9672
1.0118
2.4258
1.1018
1.2392
2.2526
0.9387
12.0
11.0
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
(ppm)

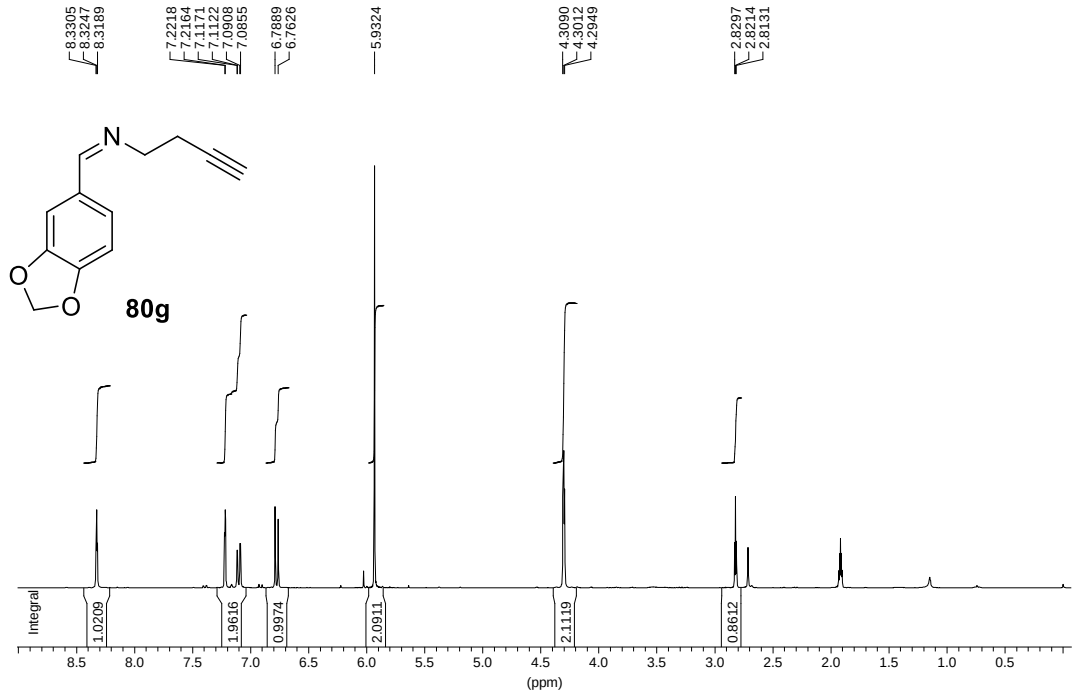

157.8167
148.5664
144.7266
143.7958
131.9202
130.0585
117.2738
117.1429
112.5759
80.7088
76.2800
47.0309
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
(ppm)

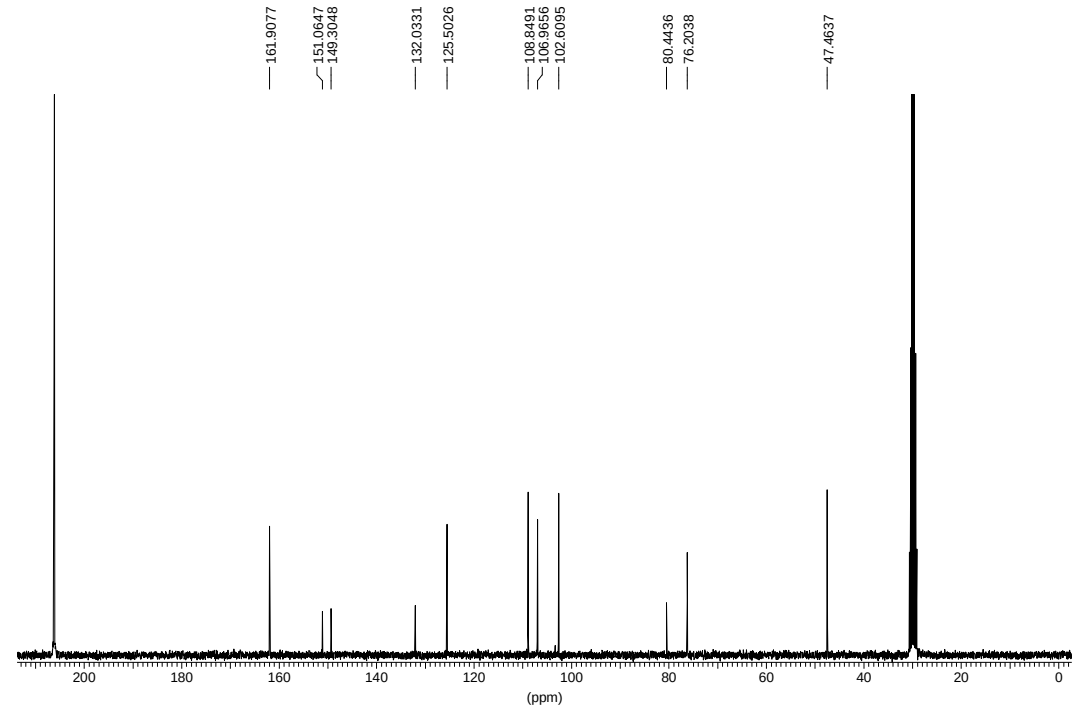

8.4447
7.2293
7.2216
6.7473
6.7395
6.7317
4.3730
3.4162
2.2534
2.2451
2.2369
N
MeO
OMe
80f
Integral
0.7163
1.3733
0.7355
1.5137
4.4294
0.6379
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
(ppm)

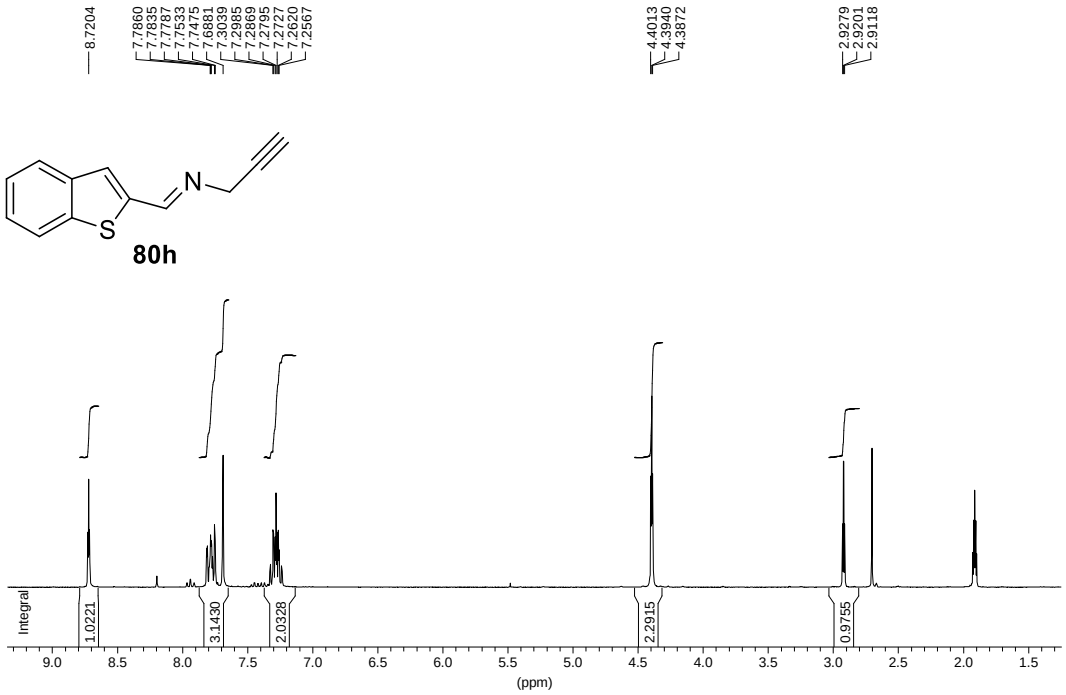

162.0712
161.5840
138.7781
106.5183
104.1111
79.6399
75.2693
54.9360
47.3219
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20
(ppm)

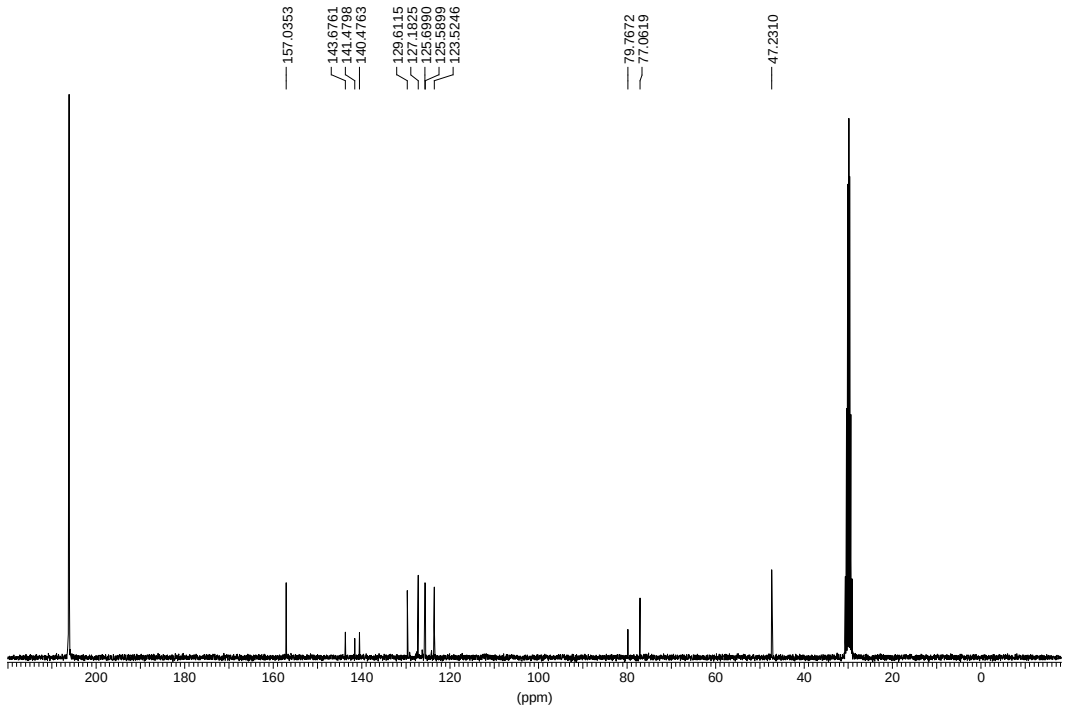

8.4457
7.2303
7.2230
6.7483
6.7405
6.7332
4.3755
4.3711
3.4152
D
N
MeO
OMe
[D1]-80f
Integral
1.0425
1.9188
1.0653
2.0895
6.6448
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
(ppm)

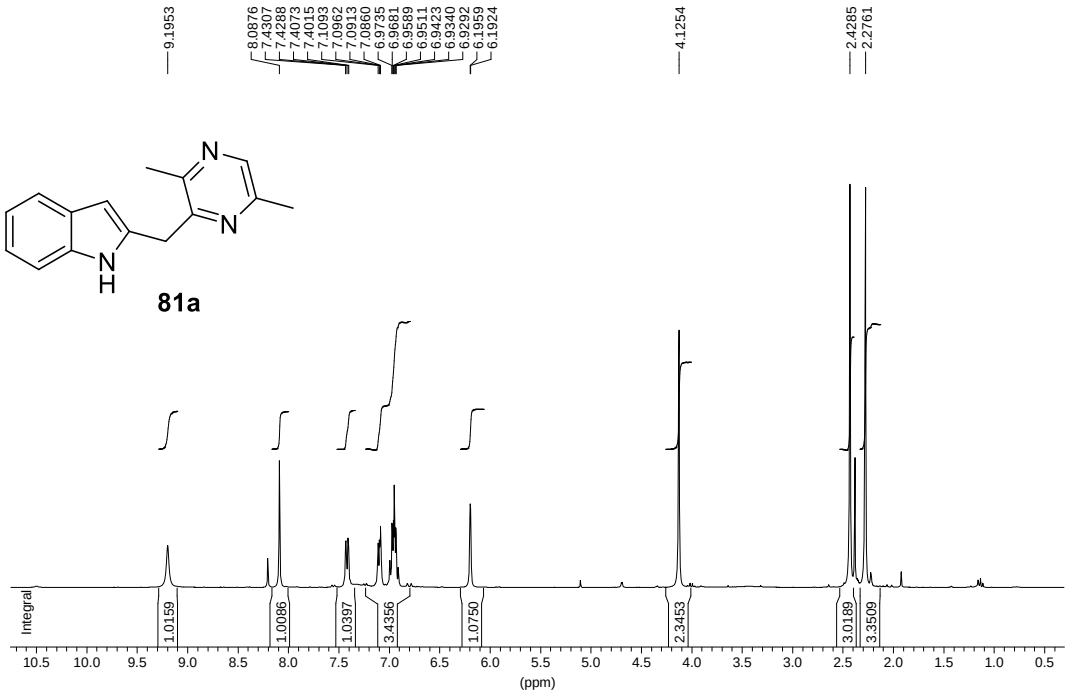

162.0639
161.5840
138.7781
106.5183
104.1111
79.6399
75.2766
54.9360
47.3074
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20
(ppm)

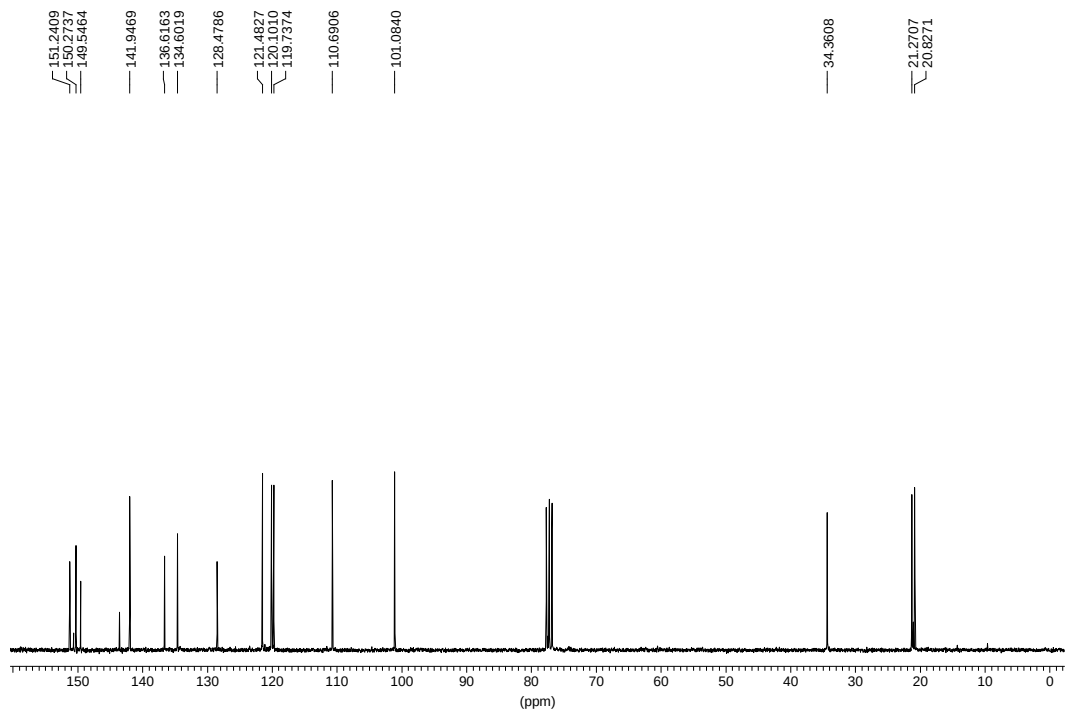

8.3305
8.3247
8.3189
7.2218
7.2164
7.1171
7.1122
7.0908
7.0855
6.7889
6.7626
5.9324
4.3090
4.3012
4.2949
2.8297
2.8214
2.8131
N
O
O
80g
Integral
1.0209
1.9616
0.9974
2.0911
2.1119
0.8612
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
(ppm)

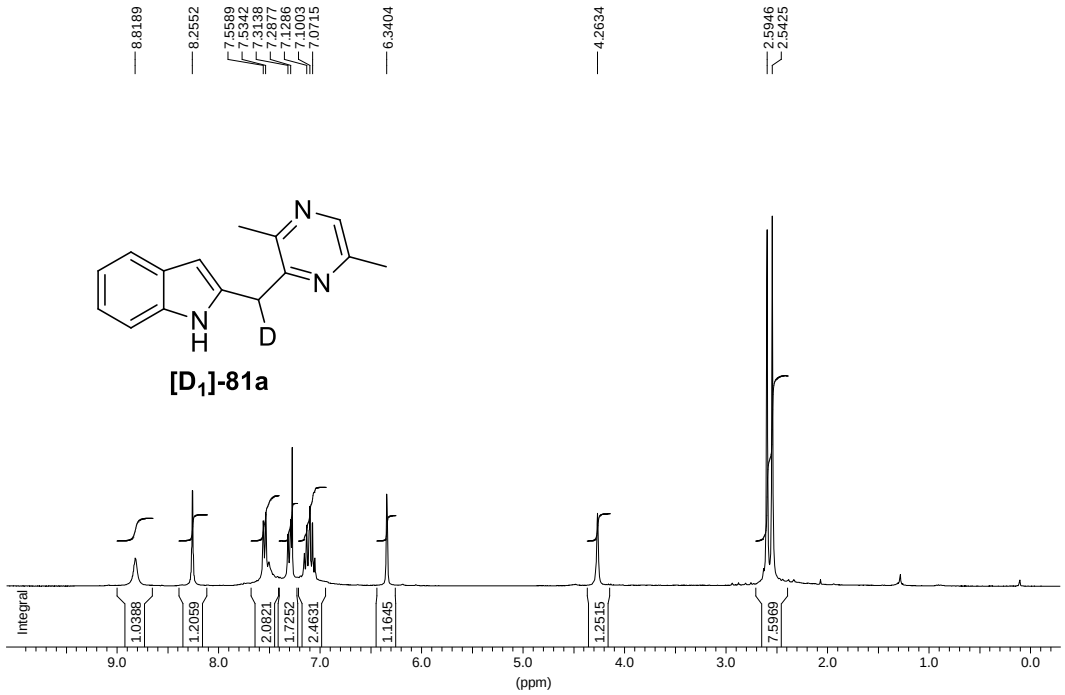

161.9077
151.0647
149.3048
132.0331
125.5026
108.8491
106.9656
102.6095
80.4436
76.2038
47.4637
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(ppm)

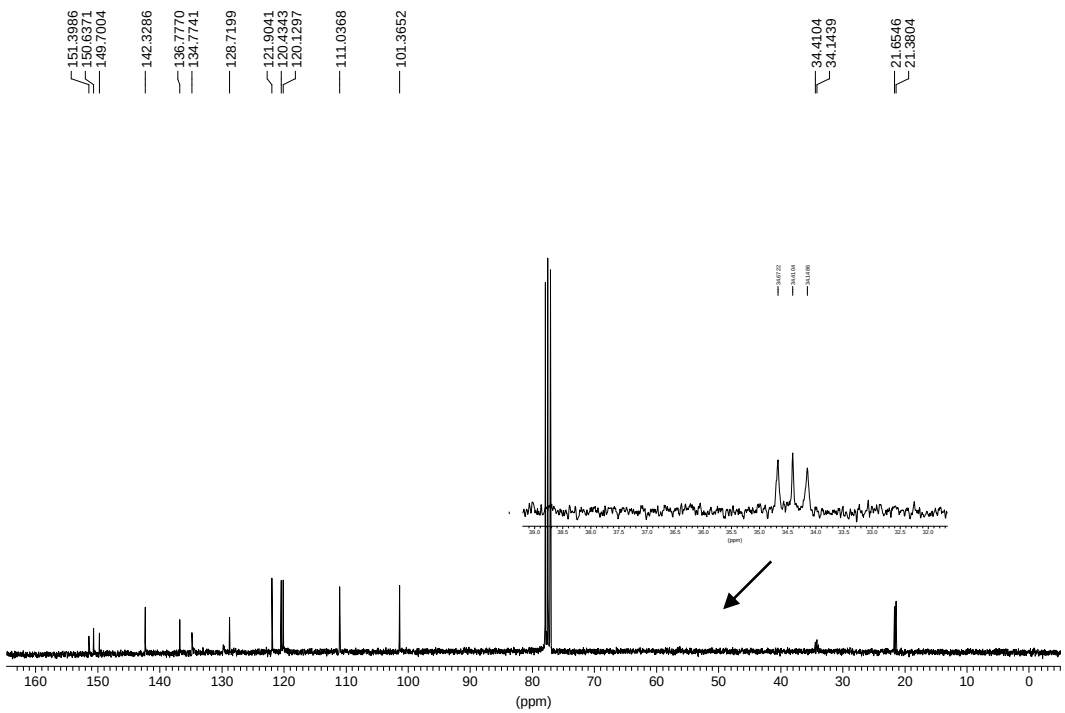

8.7204
7.7860
7.7835
7.7787
7.7533
7.7475
7.6881
7.3039
7.2985
7.2869
7.2795
7.2727
7.2620
7.2567
4.4013
4.3940
4.3872
2.9279
2.9201
2.9118
N
S
80h
Integral
1.0221
3.1430
2.0328
2.2915
0.9755
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
(ppm)

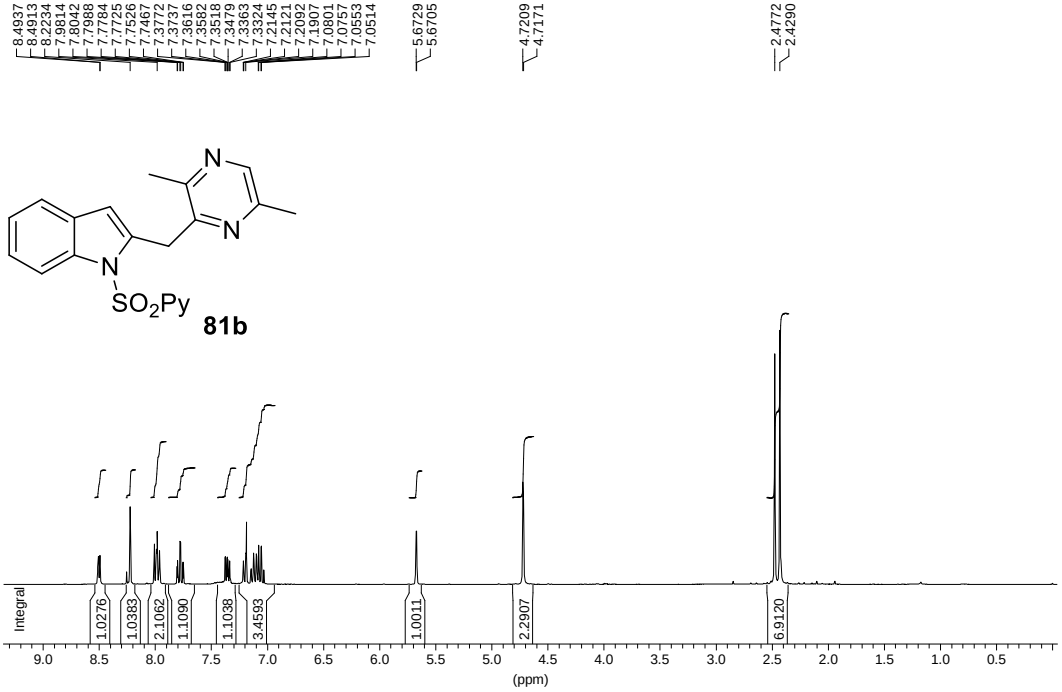

157.0353
143.6761
141.4798
140.4763
129.6115
127.1825
125.6990
125.5899
123.5246
79.7672
77.0619
47.2310
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(ppm)

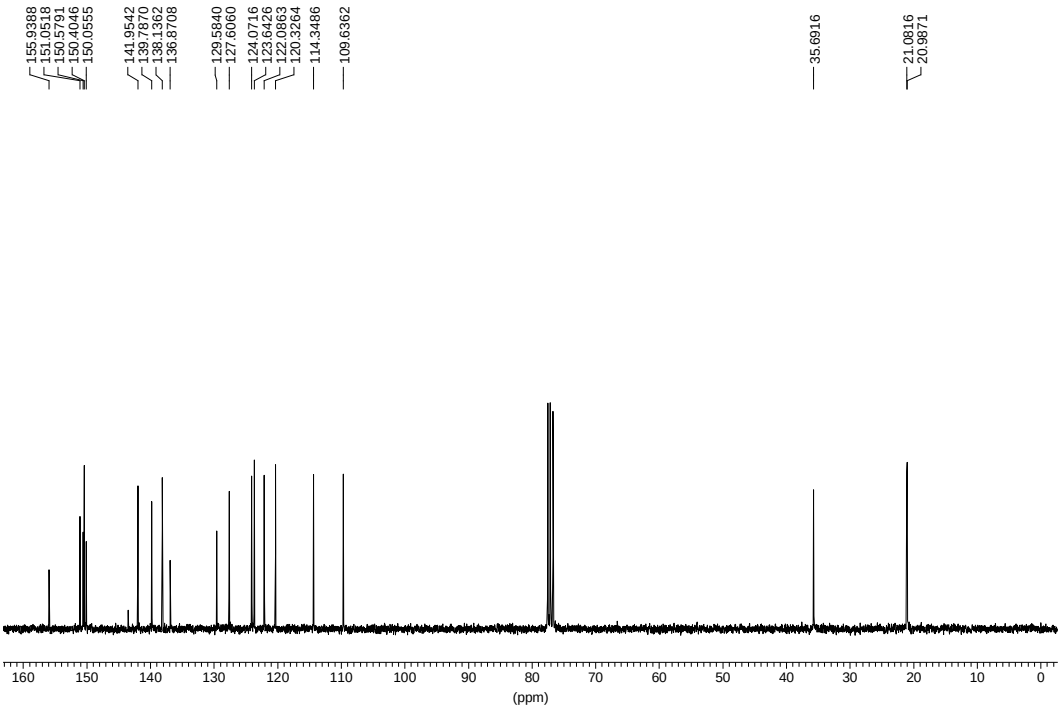

9.1953
8.0876
7.4307
7.4288
7.4073
7.4015
7.1093
7.0962
7.0913
7.0860
6.9735
6.9681
6.9589
6.9511
6.9423
6.9340
6.9292
6.1959
6.1924
4.1254
2.4285
2.2761
N
N
N
H
81a
Integral
1.0159
1.0086
1.0397
3.4356
1.0750
2.3453
3.0189
3.3509
10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
(ppm)

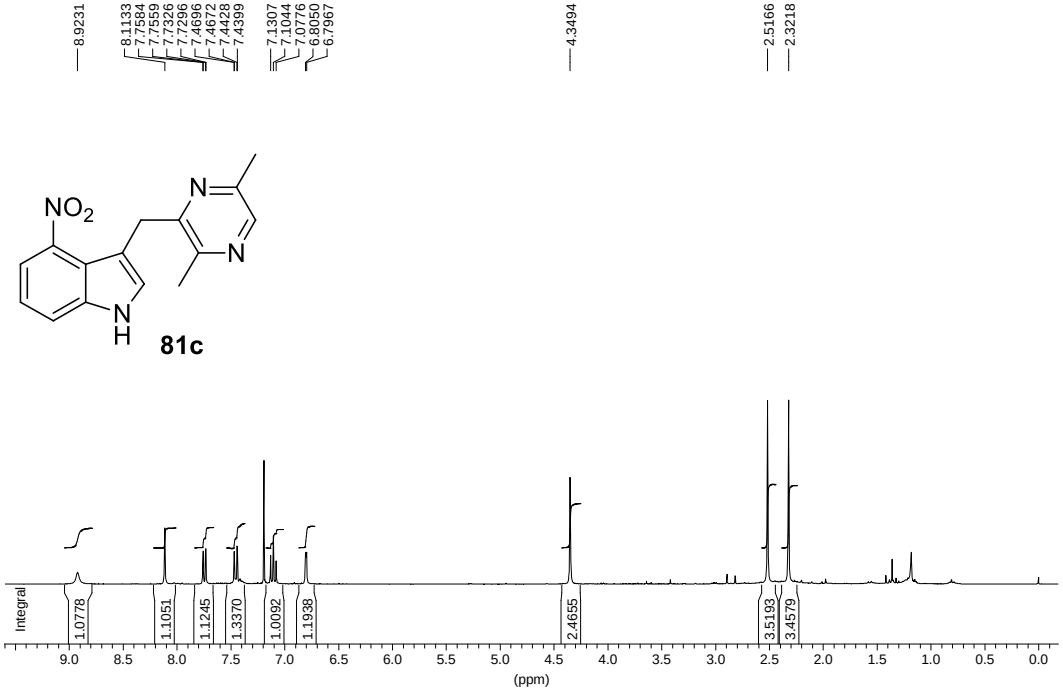

151.2409
150.2737
149.5464
141.9469
136.6163
134.6019
128.4786
121.4827
120.1010
119.7374
110.6906
101.0840
34.3608
21.2707
20.8271
150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
(ppm)

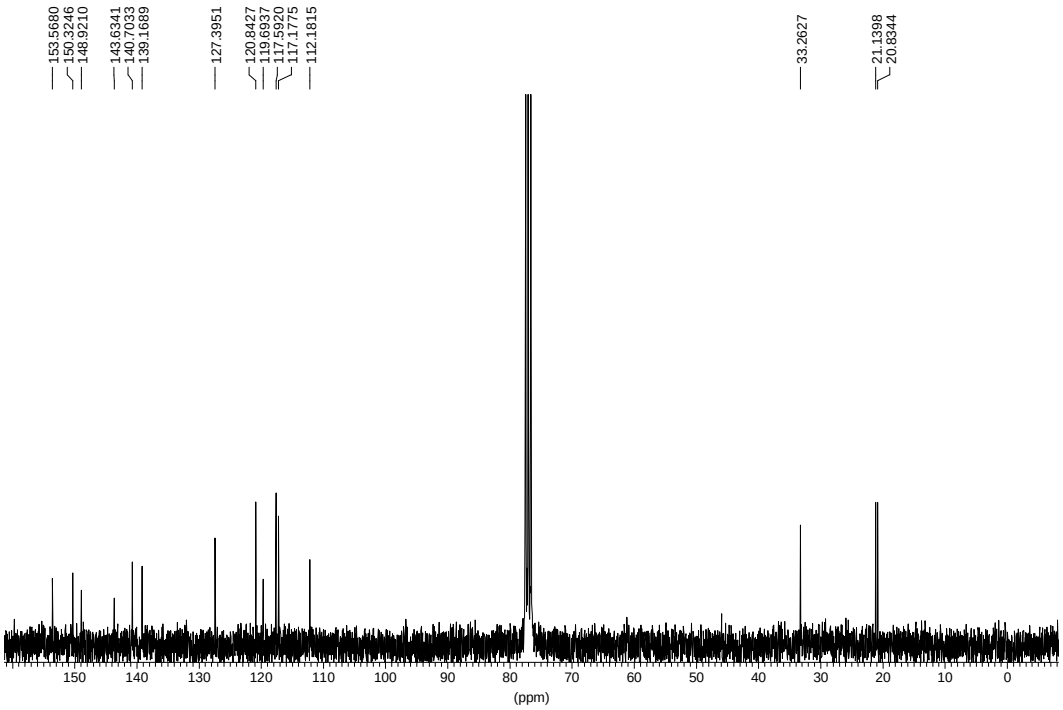

8.8189
8.2552
7.5589
7.5342
7.3138
7.2877
7.1286
7.1003
7.0715
6.3404
4.2634
2.5946
2.5425
N
N
N
H
D
[D1]-81a
Integral
1.0388
1.2059
2.0821
1.7252
2.4631
1.1645
1.2515
7.5969
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
(ppm)

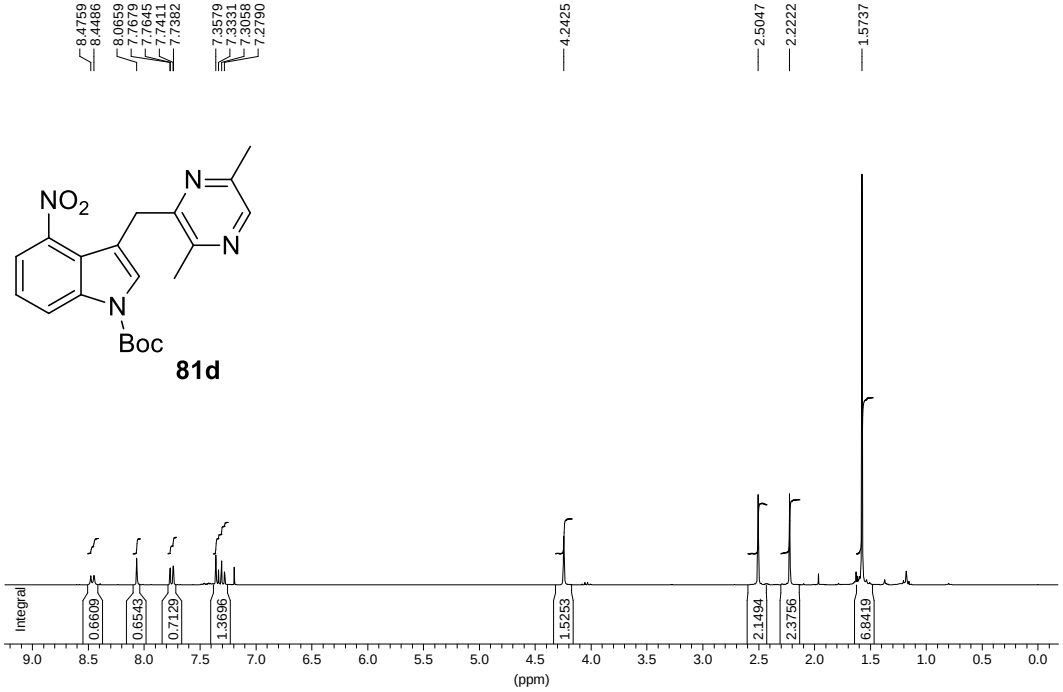

151.3986
150.6371
149.7004
142.3286
136.7770
134.7741
128.7199
121.9041
120.4343
120.1297
111.0368
101.3652
34.4104
34.1439
21.6546
21.3804
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

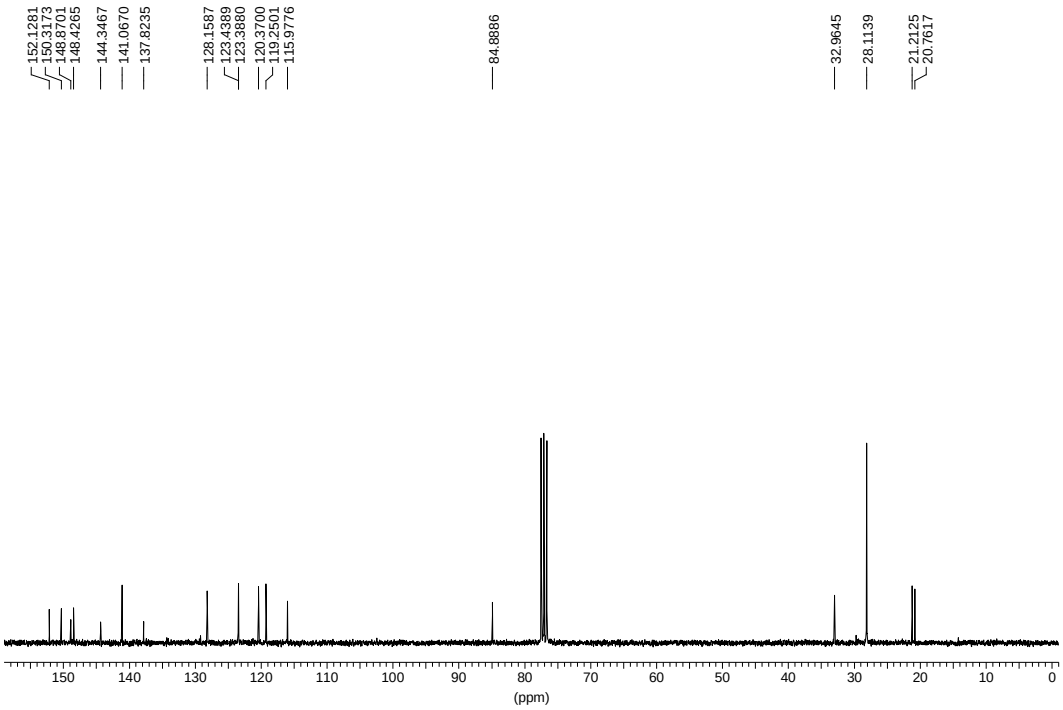

8.4937
8.4913
8.2234
7.9814
7.8042
7.7988
7.7784
7.7725
7.7526
7.7467
7.3772
7.3737
7.3616
7.3582
7.3518
7.3479
7.3363
7.3324
7.2145
7.2121
7.2092
7.1907
7.0801
7.0757
7.0553
7.0514
5.6729
5.6705
4.7209
4.7171
2.4772
2.4290
N
N
N
SO2Py
81b
Integral
1.0276
1.0383
2.1062
1.1090
1.1038
3.4593
1.0011
2.2907
6.9120
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
(ppm)

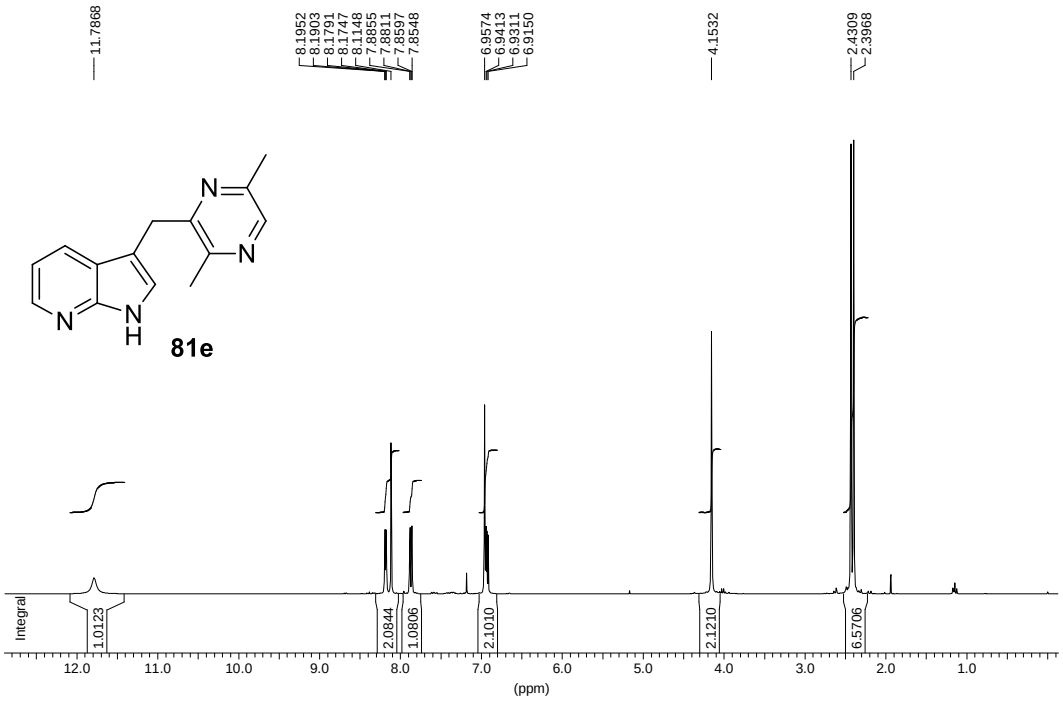

155.9388
151.0518
150.5791
150.4046
150.0555
141.9542
139.7870
138.1362
136.8708
129.5840
127.6060
124.0716
123.6426
122.0863
120.3264
114.3486
109.6362
35.6916
21.0816
20.9871
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

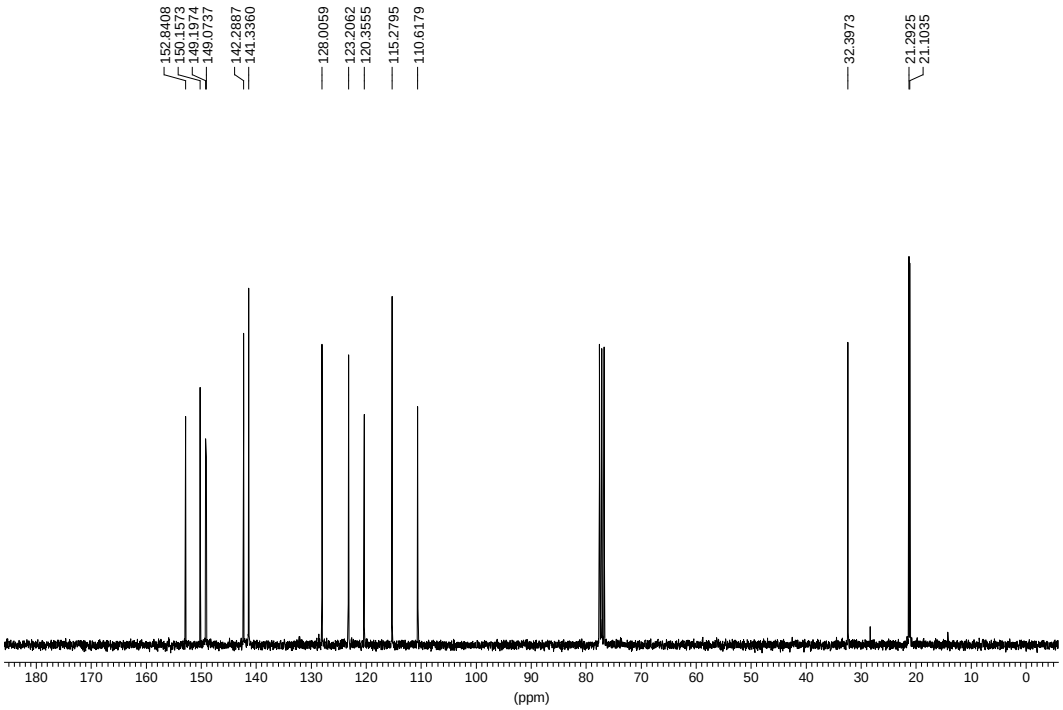

8.9231
8.1133
7.7584
7.7559
7.7326
7.7296
7.4696
7.4672
7.4428
7.4399
7.1307
7.1044
7.0776
6.8050
6.7967
4.3494
2.5166
2.3218
NO2
N
N
N
H
81c
Integral
1.0778
1.1051
1.1245
1.3370
1.0092
1.1938
2.4655
3.5193
3.4579
(ppm)

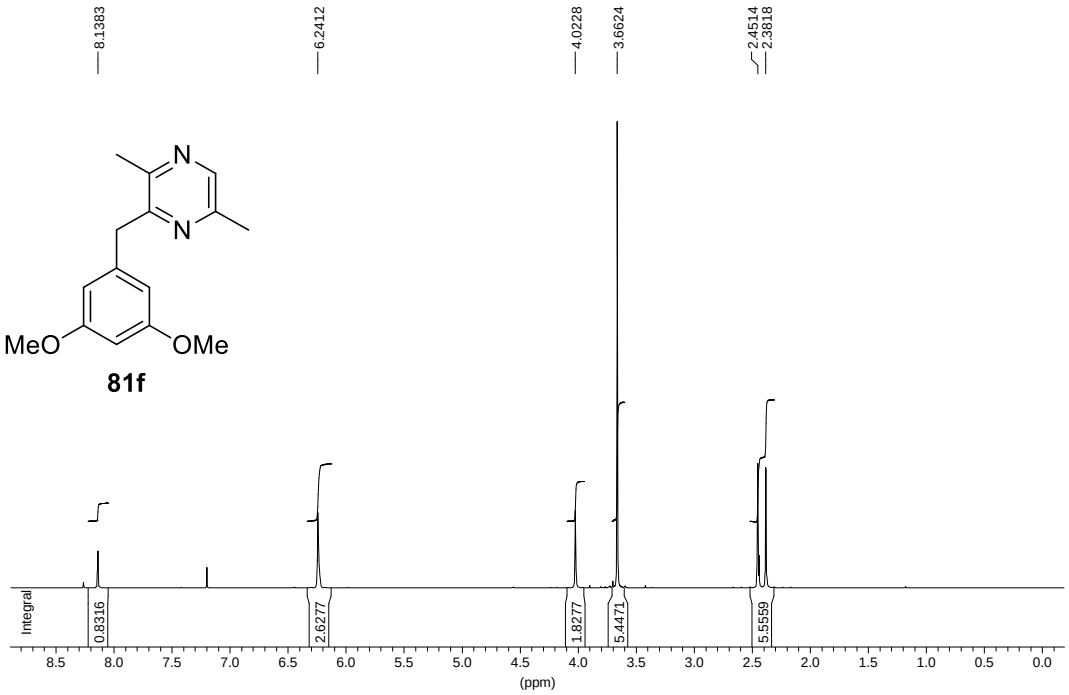

153.5680
150.3246
148.9210
143.6341
140.7033
139.1689
127.3951
120.8427
119.6937
117.5920
117.1775
112.1815
33.2627
21.1398
20.8344
(ppm)

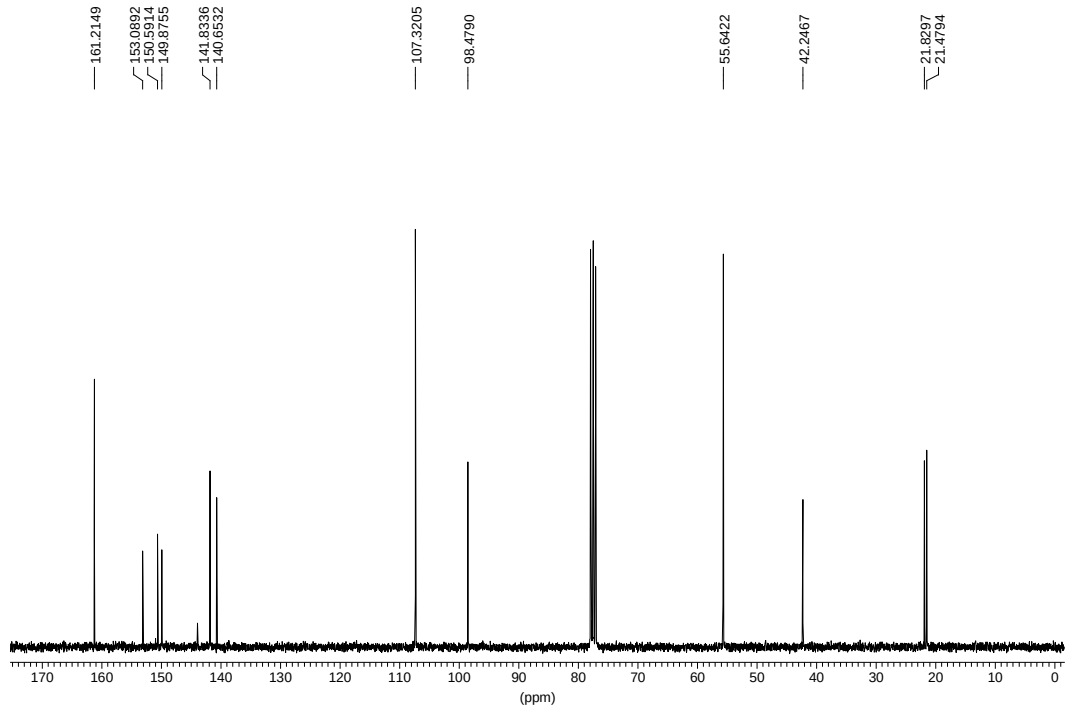

8.4759
8.4486
8.0659
7.7679
7.7645
7.7411
7.7382
7.3579
7.3331
7.3058
7.2790
4.2425
2.5047
2.2222
1.5737
NO2
N
N
N
Boc
81d
Integral
0.6609
0.6543
0.7129
1.3696
1.5253
2.1494
2.3756
6.8419
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
(ppm)

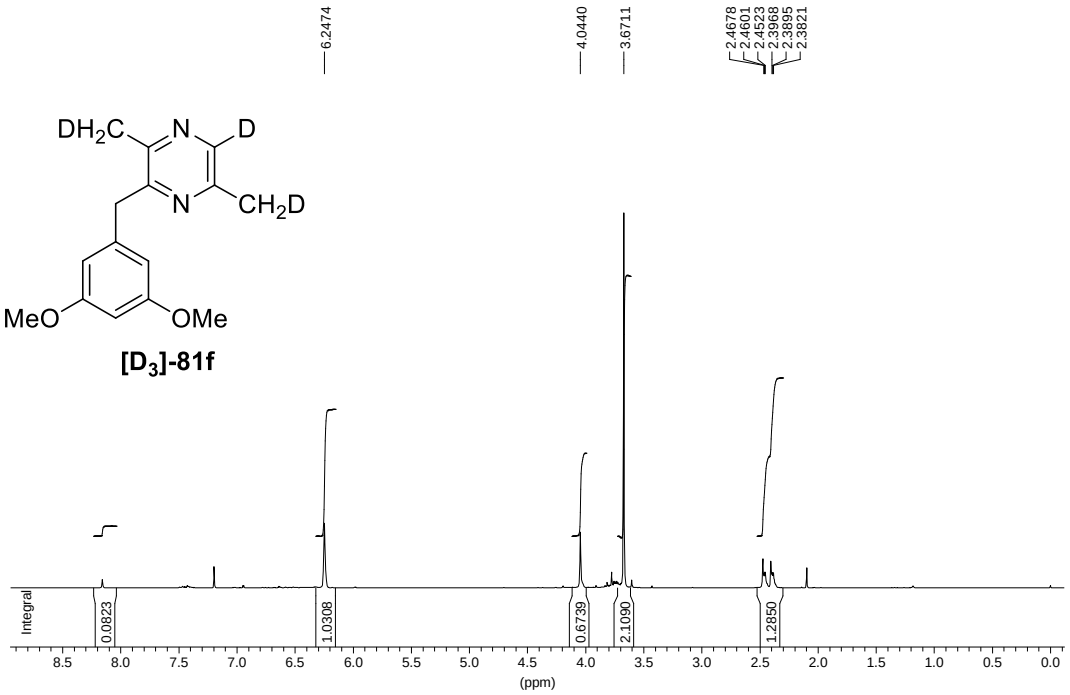

152.1281
150.3173
148.8701
148.4265
144.3467
141.0670
137.8235
128.1587
123.4389
123.3880
120.3700
119.2501
115.9776
84.8886
32.9645
28.1139
21.2125
20.7617
150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
(ppm)

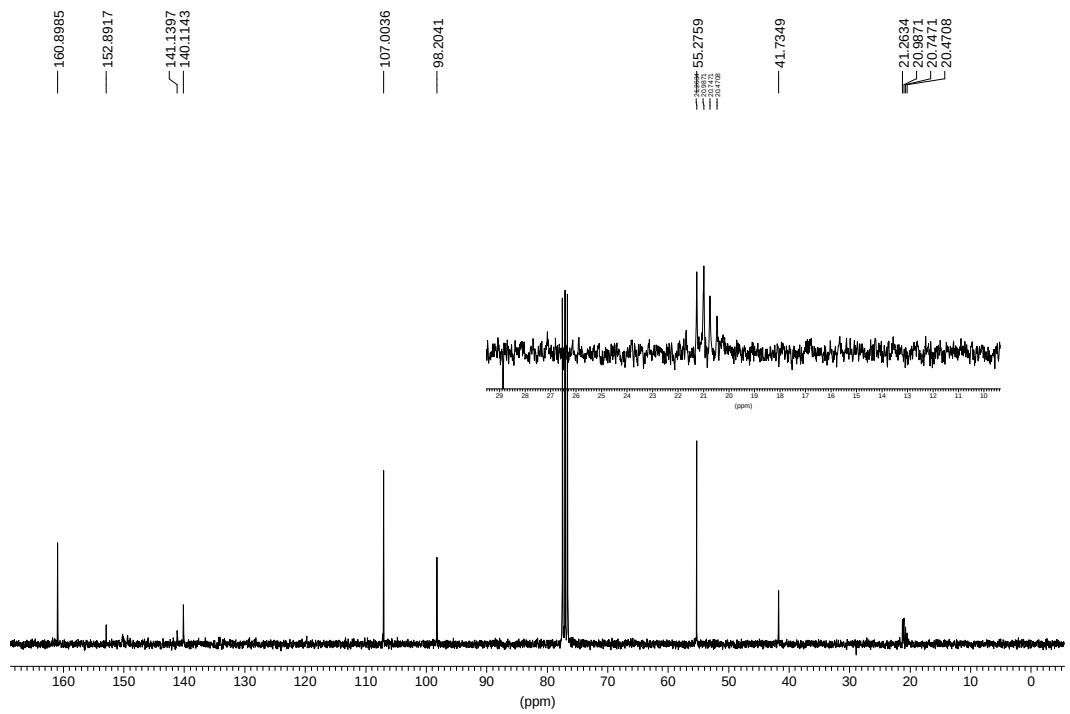

11.7868
8.1952
8.1903
8.1791
8.1747
8.1148
7.8855
7.8811
7.8597
7.8548
6.9574
6.9413
6.9311
6.9150
4.1532
2.4309
2.3968
N
N
N
H
81e
Integral
1.0123
2.0844
1.0806
2.1010
2.1210
6.5706
12.0
11.0
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
(ppm)

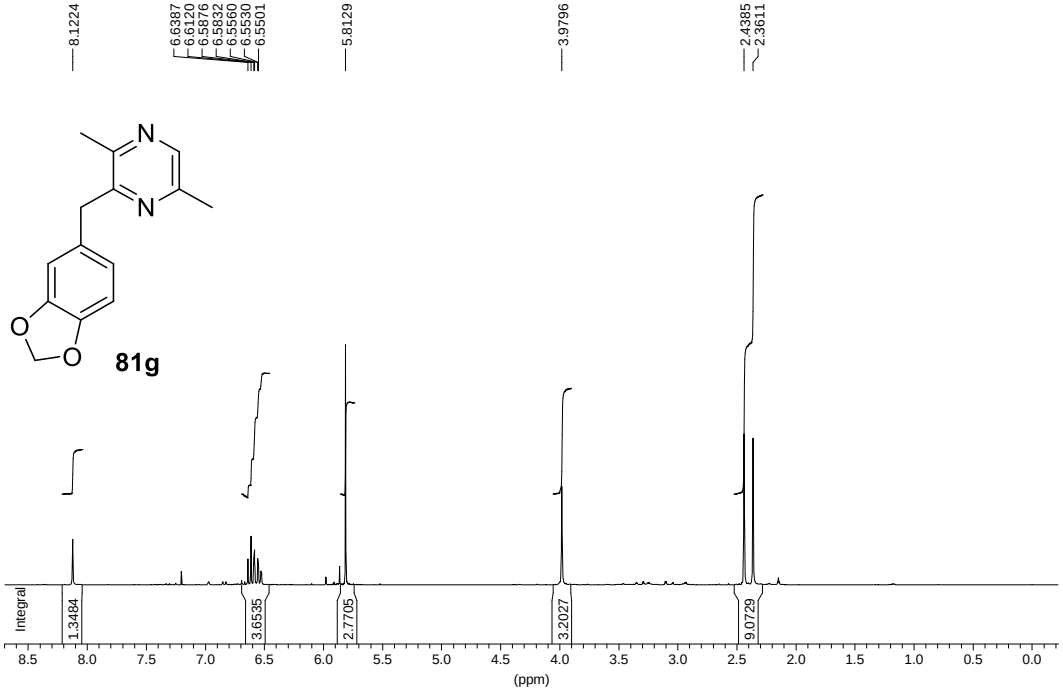

152.8408
150.1573
149.1974
149.0737
142.2887
141.3360
128.0059
123.2062
120.3555
115.2795
110.6179
32.3973
21.2925
21.1035
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

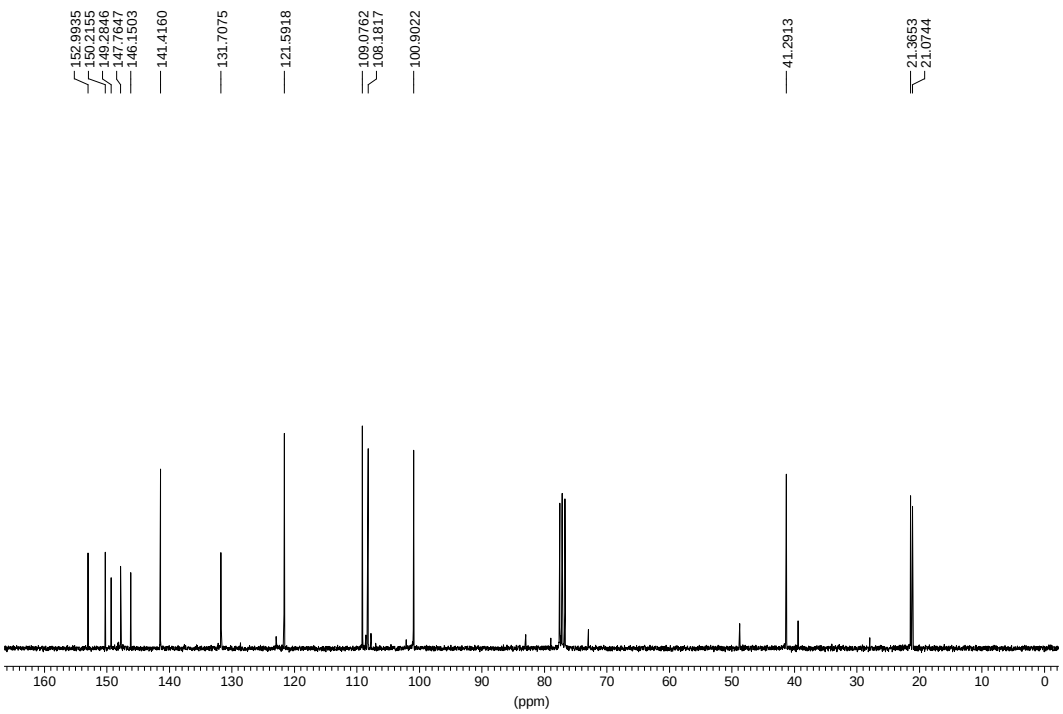

8.1383
6.2412
4.0228
3.6624
2.4514
2.3818
N
N
MeO
OMe
81f
Integral
0.8316
2.6277
1.8277
5.4471
5.5559
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
(ppm)

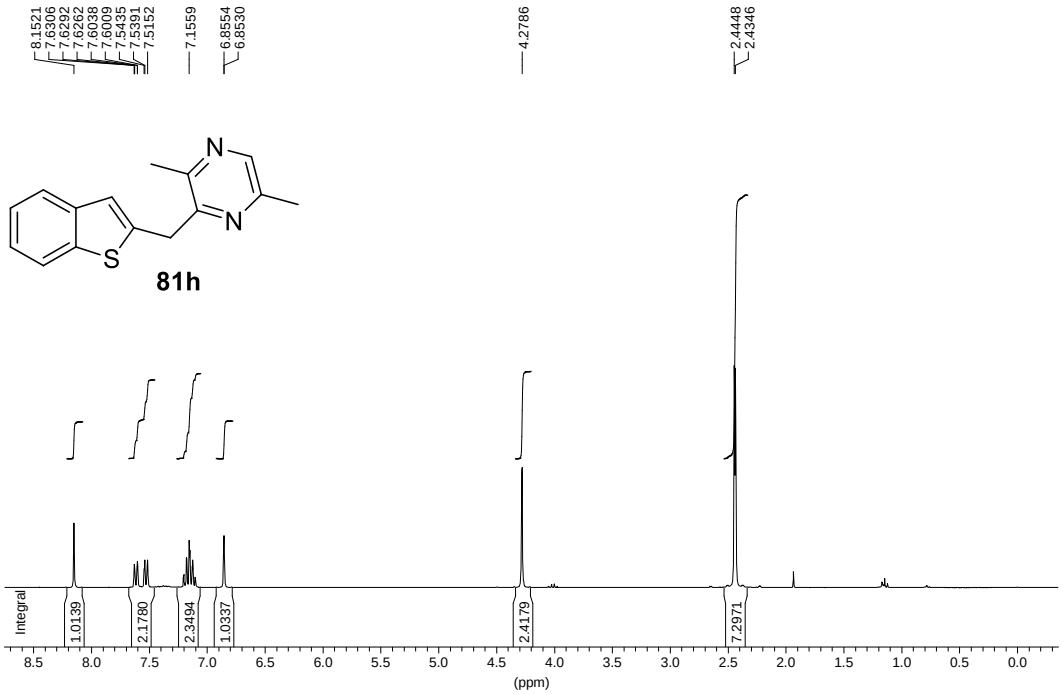

161.2149
153.0892
150.5914
149.8755
141.8336
140.6532
107.3205
98.4790
55.6422
42.2467
21.8297
21.4794
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
(ppm)

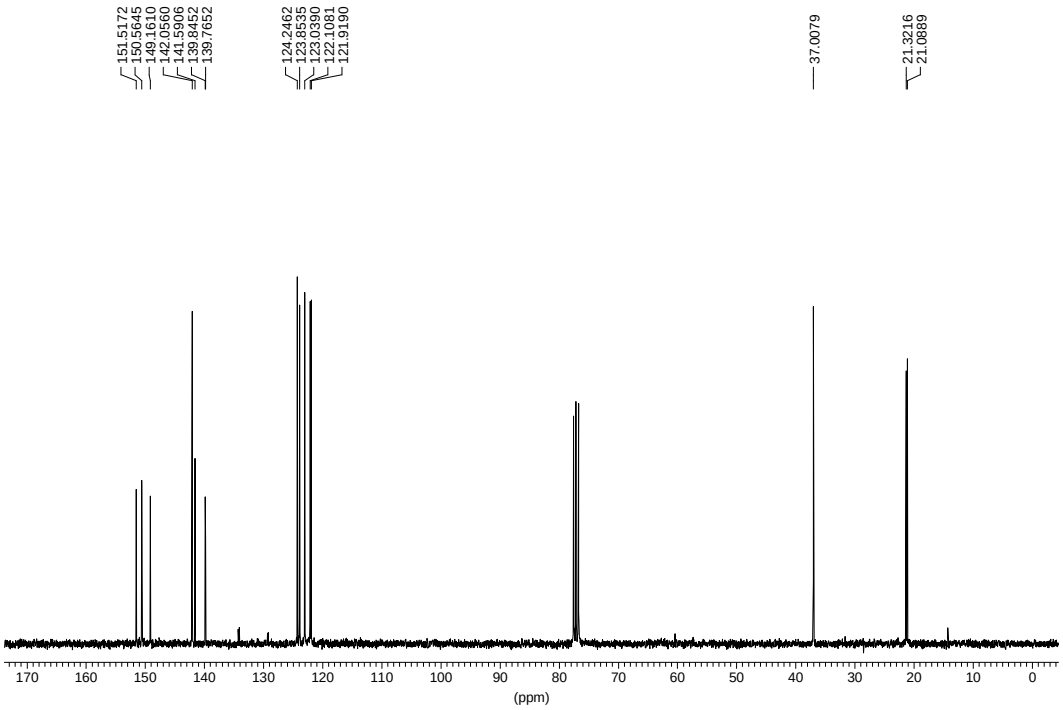

6.2474
4.0440
3.6711
2.4678
2.4601
2.4523
2.3968
2.3895
2.3821
DH2C
N
D
N
CH2D
MeO
OMe
[D3]-81f
Integral
0.0823
1.0308
0.6739
2.1090
1.2850
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

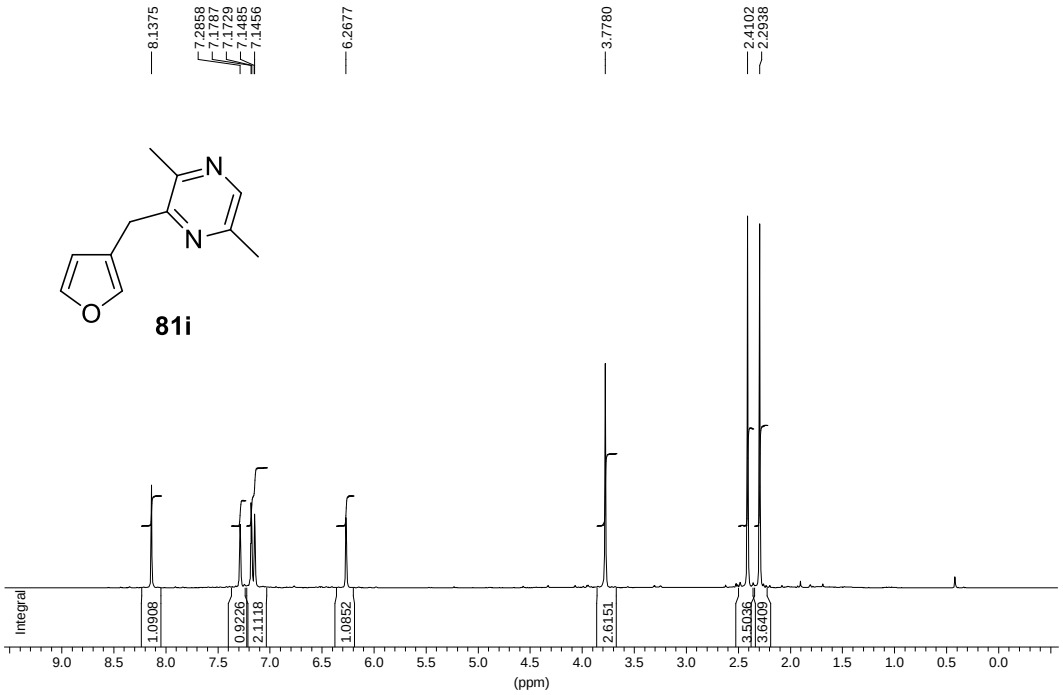

160.8985
152.8917
141.1397
140.1143
107.0036
98.2041
55.2759
41.7349
21.2634
20.9871
20.7471
20.4708
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

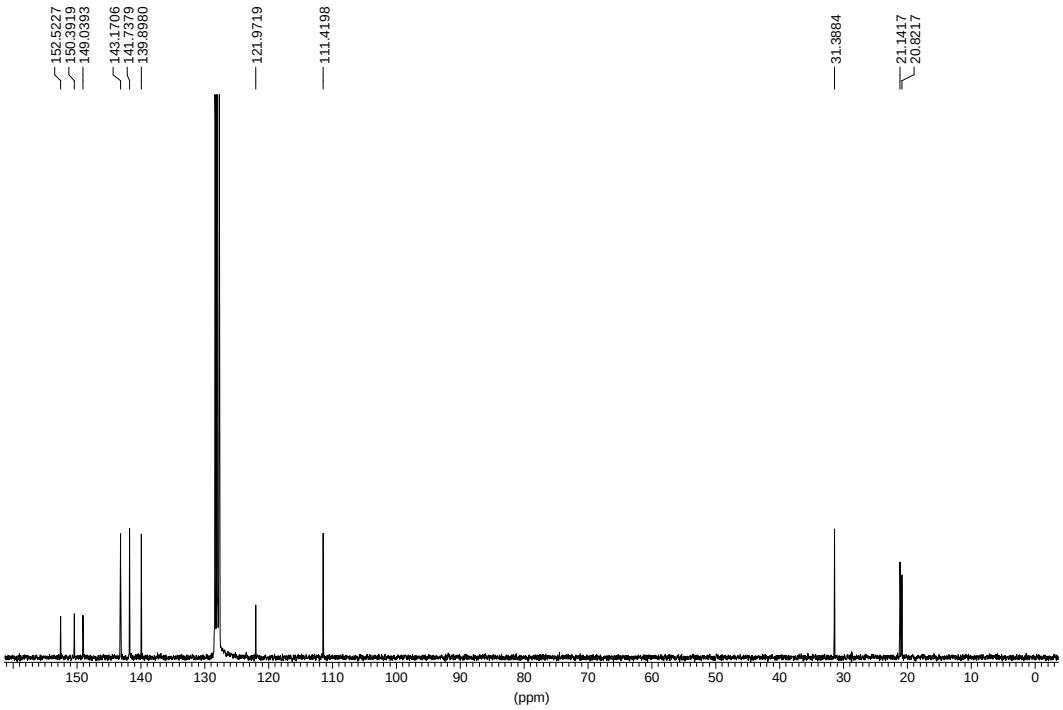

8.1224
6.6387
6.6120
6.5876
6.5832
6.5560
6.5530
6.5501
5.8129
3.9796
2.4385
2.3611
81g
Integral
1.3484
3.6535
2.7705
3.2027
9.0729
(ppm)

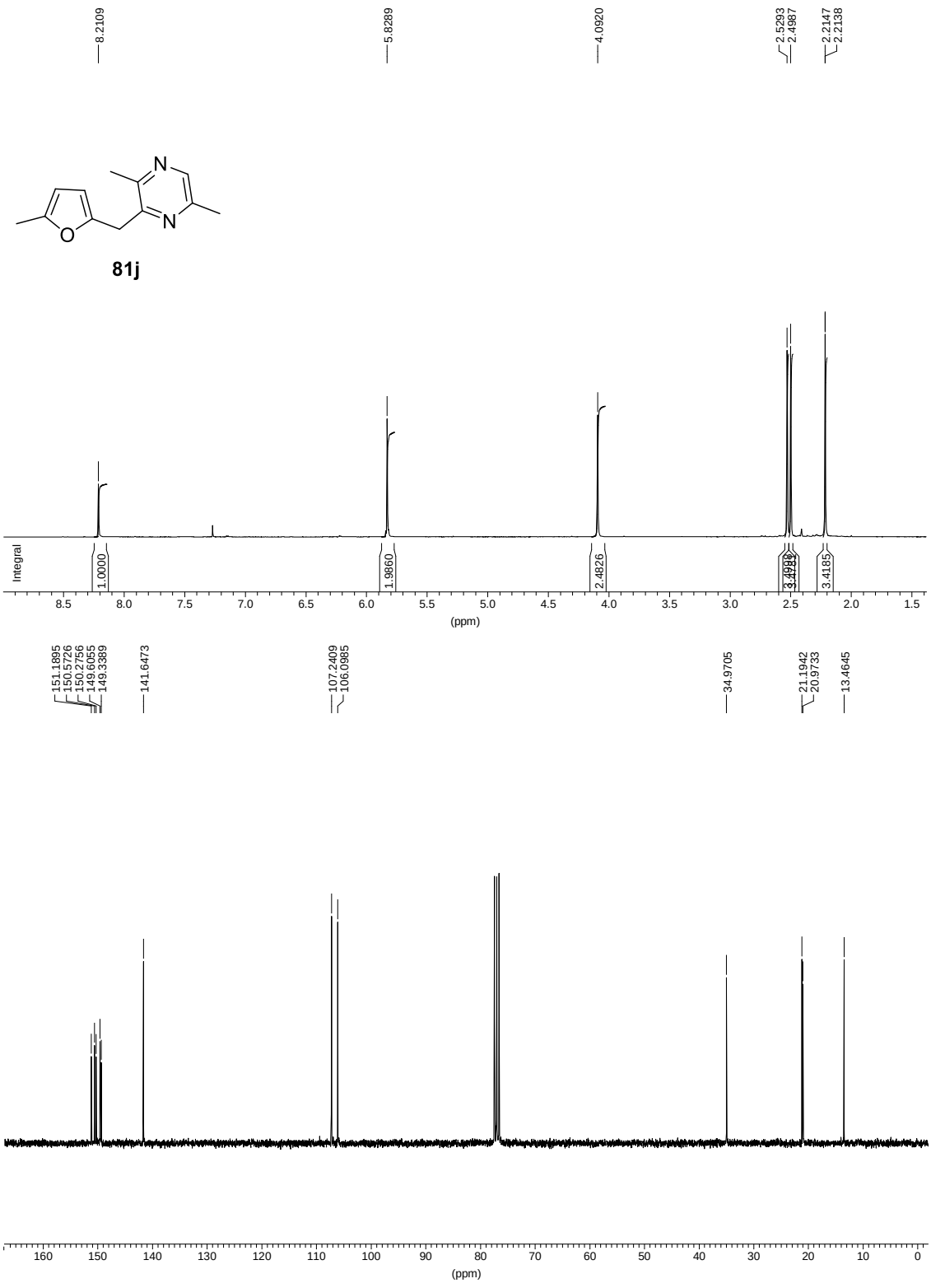

152.9935
150.2155
149.2846
147.7647
146.1503
141.4160
131.7075
121.5918
109.0762
108.1817
100.9022
41.2913
21.3653
21.0744
(ppm)

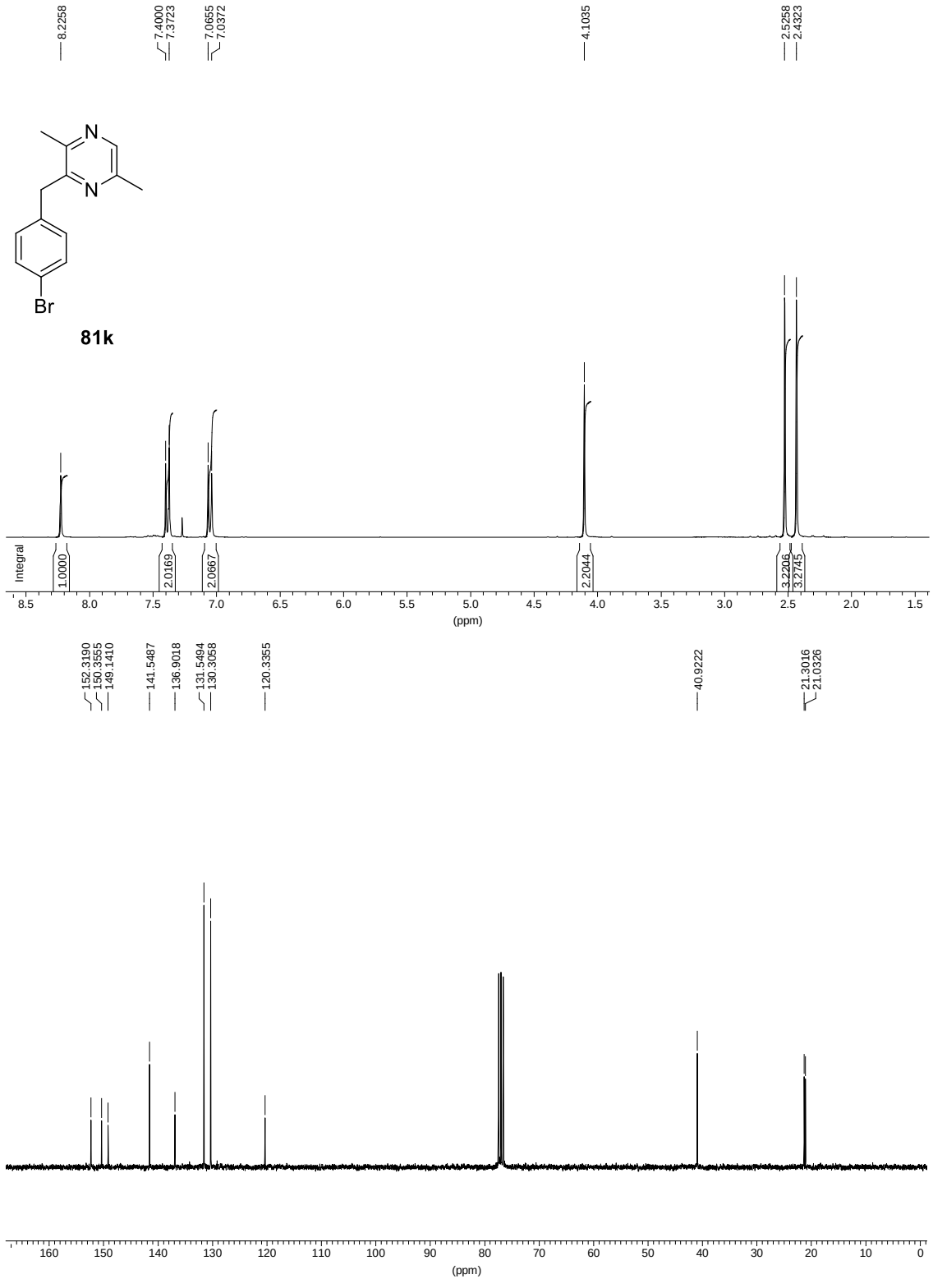

8.1521
7.6306
7.6292
7.6262
7.6038
7.6009
7.5435
7.5391
7.5152
7.1559
6.8554
6.8530
4.2786
2.4448
2.4346
N
N
S
81h
Integral
1.0139
2.1780
2.3494
1.0337
2.4179
7.2971
(ppm)


151.5172
150.5645
149.1610
142.0560
141.5906
139.8452
139.7652
124.2462
123.8535
123.0390
122.1081
121.9190
37.0079
21.3216
21.0869
(ppm)

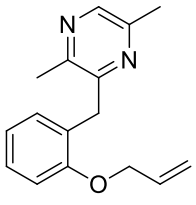

8.1375
7.2858
7.1787
7.1729
7.1485
7.1456
6.2677
3.7780
2.4102
2.2938
N
N
O
81i
Integral
1.0908
0.9226
2.1118
1.0852
2.6151
3.5036
3.6409
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
(ppm)


152.5227
150.3919
149.0393
143.1706
141.7379
139.8980
121.9719
111.4198
31.3884
21.1417
20.8217
150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
(ppm)

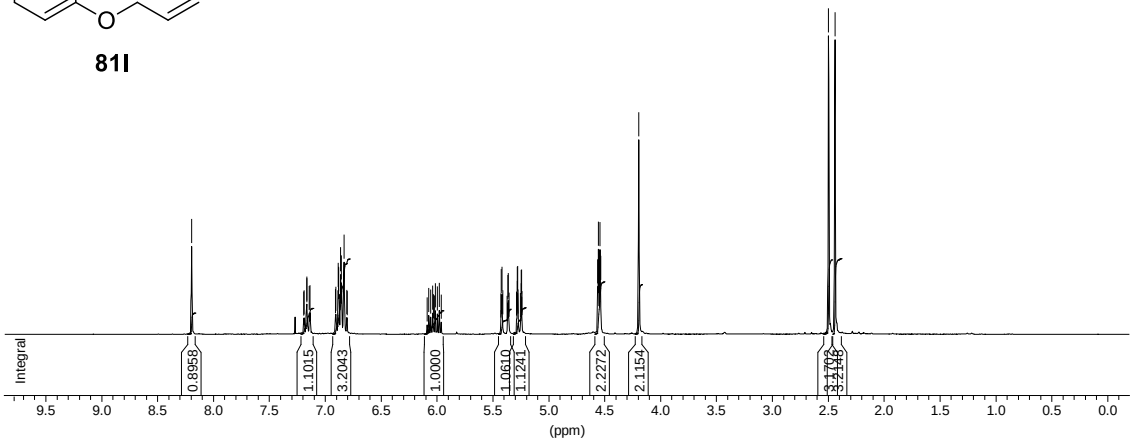

8.2109
5.8289
4.0920
2.5293
2.4987
2.2147
2.2138
N
N
O
81j
Integral
1.0000
1.9860
2.4826
3.4185
(ppm)
151.1895
150.5726
150.2756
149.6055
149.3389
141.6473
107.2409
106.0985
34.9705
21.1942
20.9733
13.4645
(ppm)


8.2258
7.4000
7.3723
7.0655
7.0372
4.1035
2.5258
2.4323
N
N
Br
81k
Integral
1.0000
2.0169
2.0667
2.2044
3.2206
3.2745
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
(ppm)
152.3190
150.3555
149.1410
141.5487
136.9018
131.5494
130.3058
120.3355
40.9222
21.3016
21.0326
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

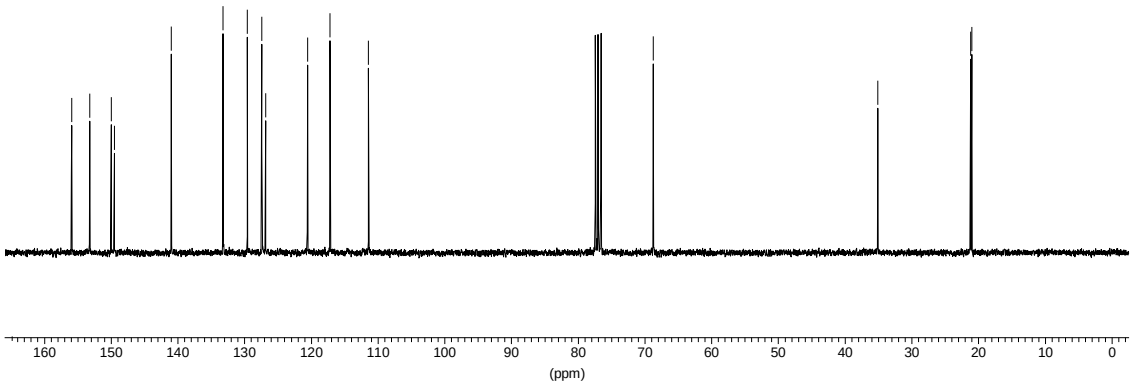
8.1957
7.1931
7.1862
7.1648
7.1629
7.1419
7.1351
7.1071
6.9072
6.9024
6.8829
6.8805
6.8780
6.8610
6.8542
6.8308
6.8055
6.8025
6.0887
6.0717
6.0541
6.0366
6.0312
6.0196
6.0142
5.9967
5.9791
5.9621
5.4284
5.4231
5.4172
5.4119
5.3710
5.3651
5.3598
5.3544
5.2872
5.2824
5.2799
5.2775
5.2726
5.2522
5.2473
5.2449
5.2424
5.2376
4.5622
4.5568
4.5520
4.5451
4.5398
4.5349
4.1931
2.4971
2.4387

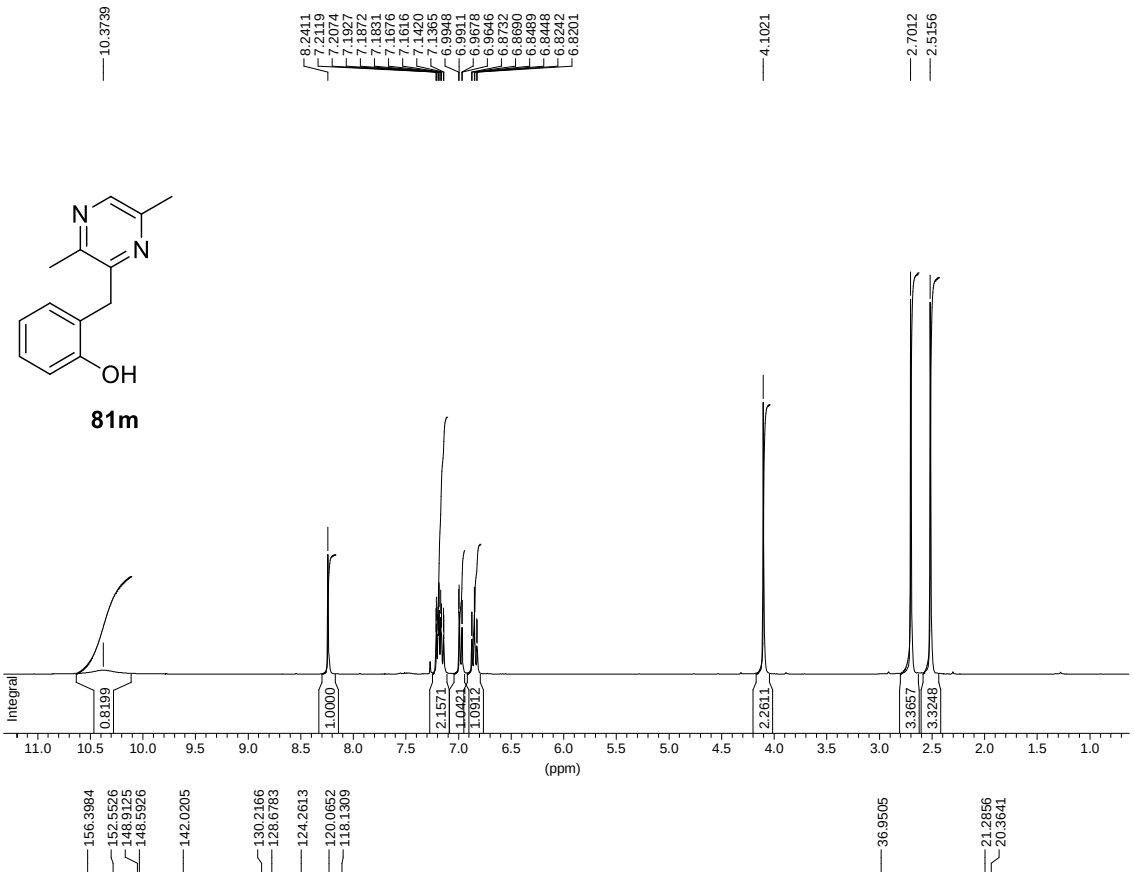


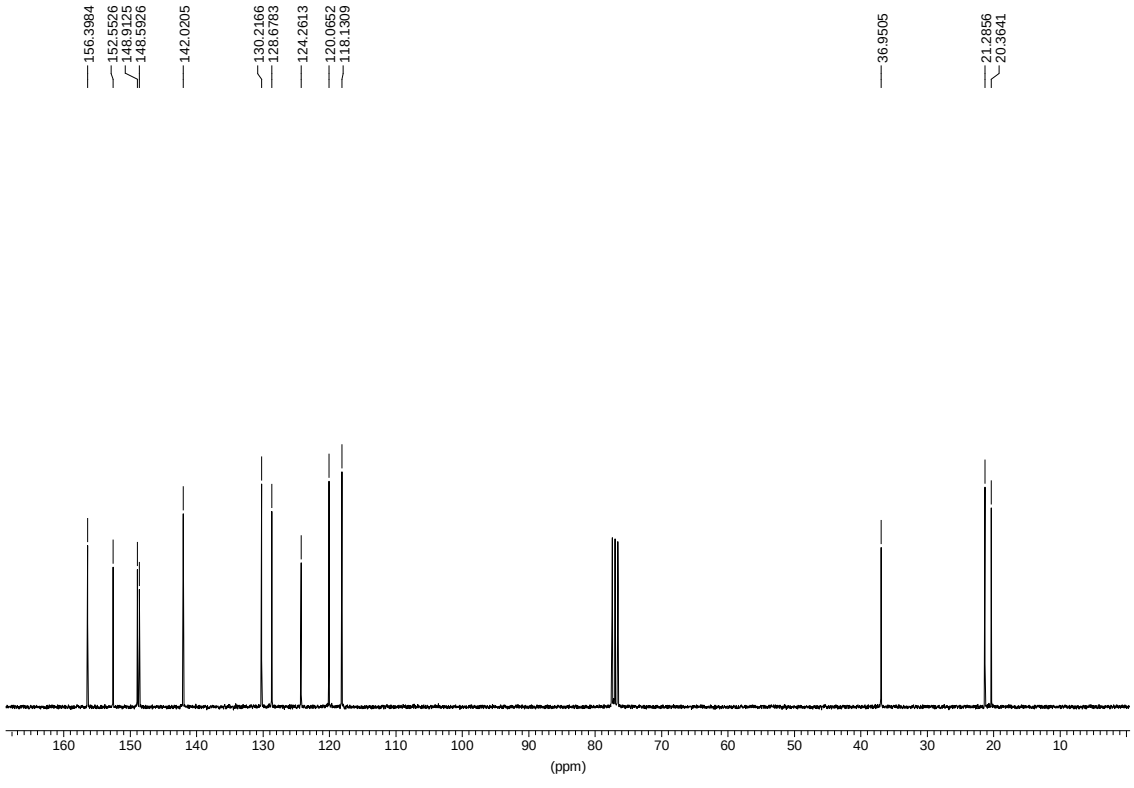
81l

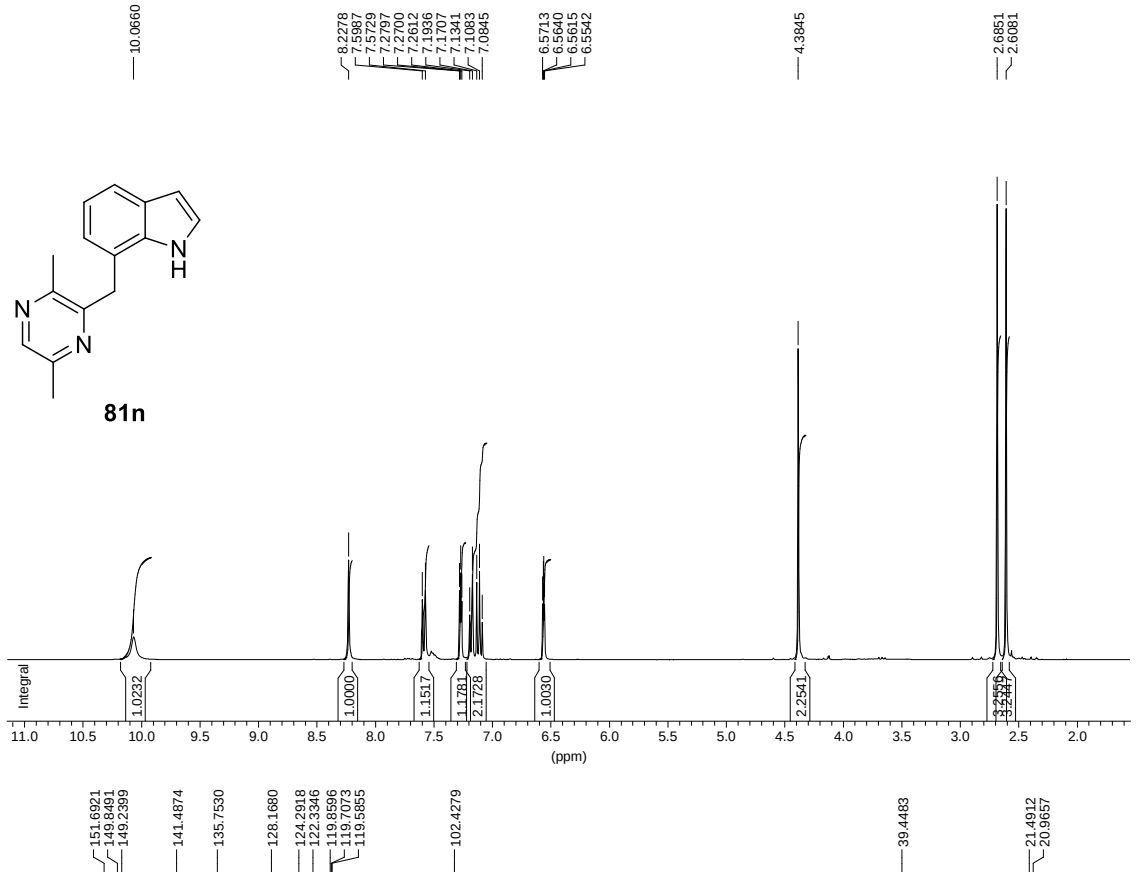

Integral
0.8958
1.1015
3.2043
1.0000
1.0610
1.1241
2.2272
2.1154
3.1702
3.2148
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)

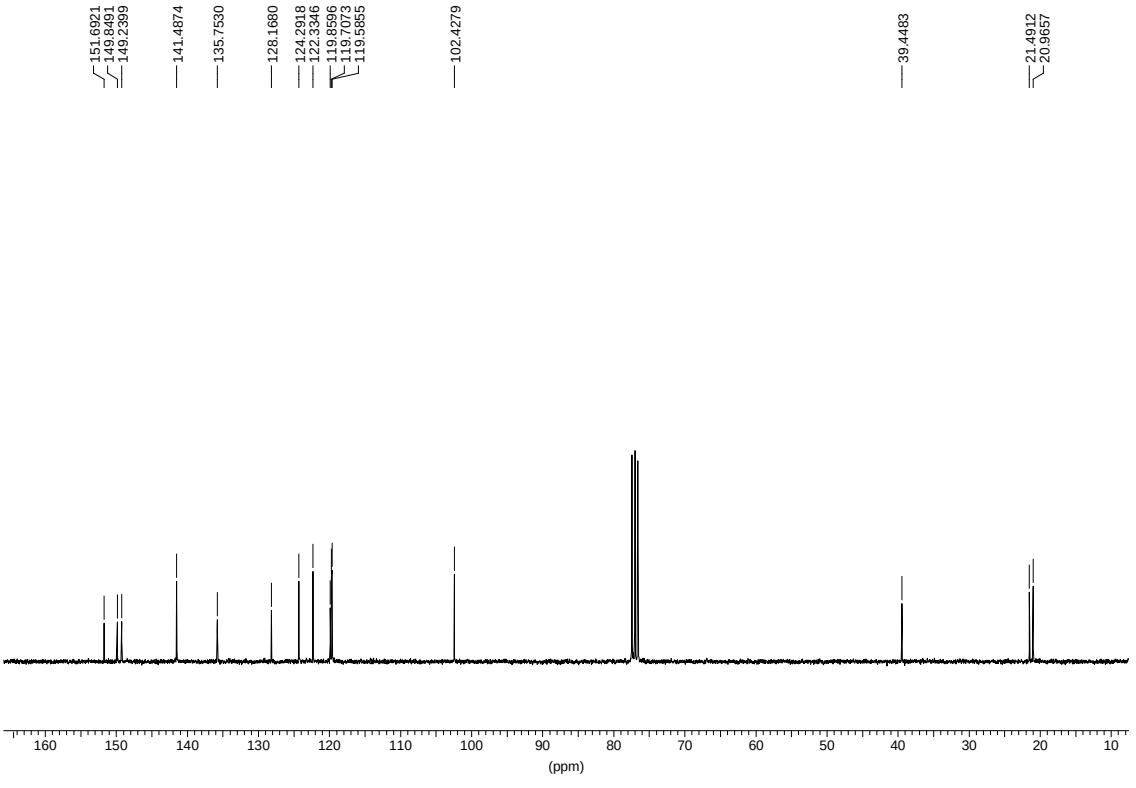
155.9110
153.2076
149.9862
149.5141
140.9924
133.2171
129.5693
127.4065
126.8430
120.5602
117.1637
111.4065
68.7449
35.0999
21.1789
21.0038

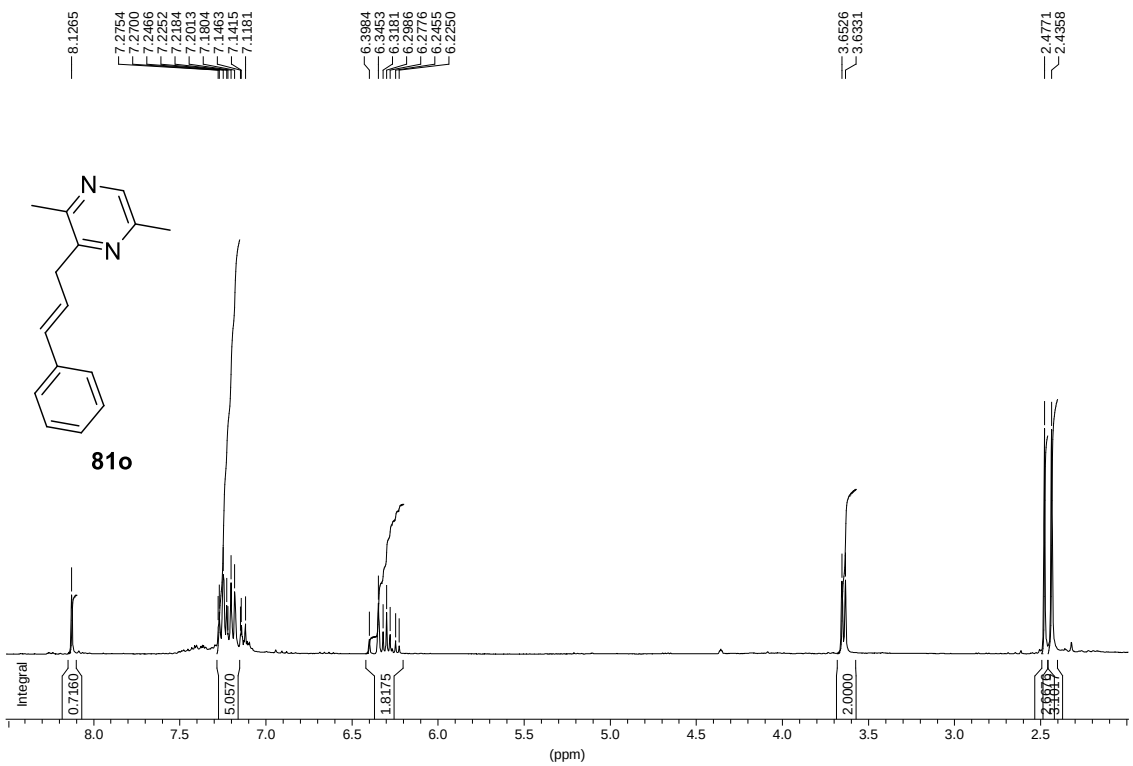

160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)

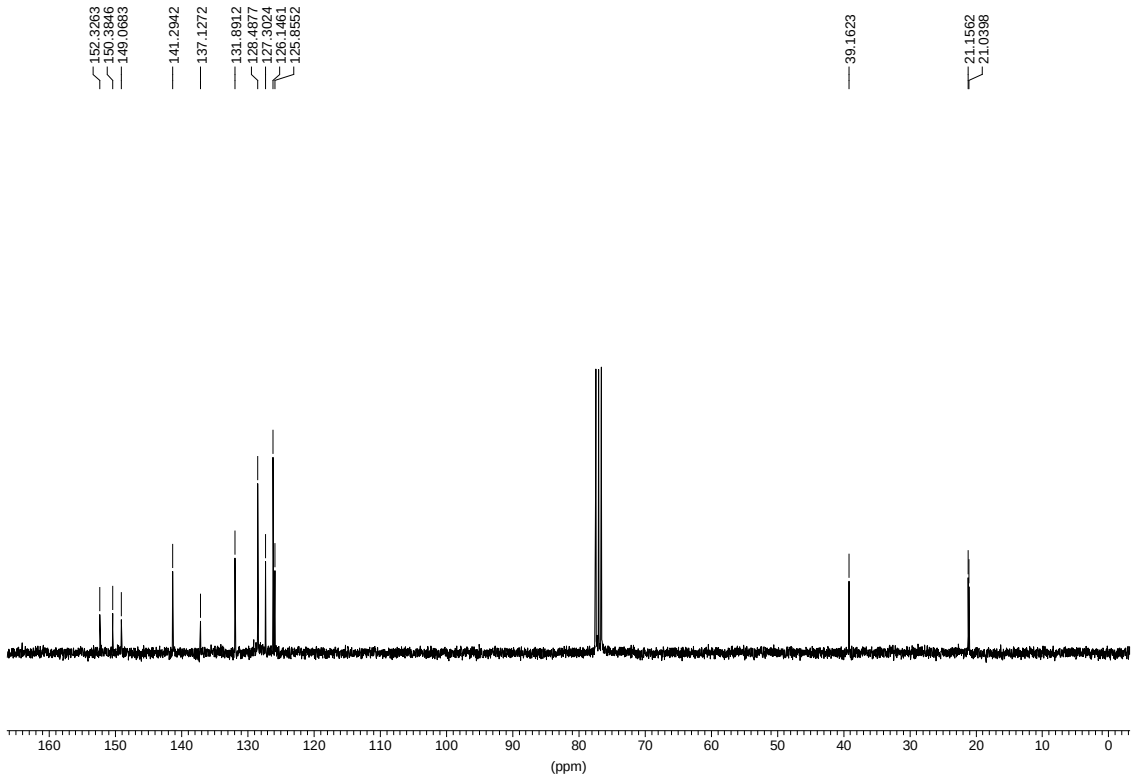

10.3739
8.2411
7.2119
7.2074
7.1927
7.1872
7.1831
7.1676
7.1616
7.1420
7.1365
6.9948
6.9911
6.9678
6.9646
6.8732
6.8690
6.8489
6.8448
6.8242
6.8201
4.1021
2.7012
2.5156
N
N
OH
81m
Integral
0.8199
1.0000
2.1571
1.0421
1.0912
2.2611
3.3657
3.3248
(ppm)

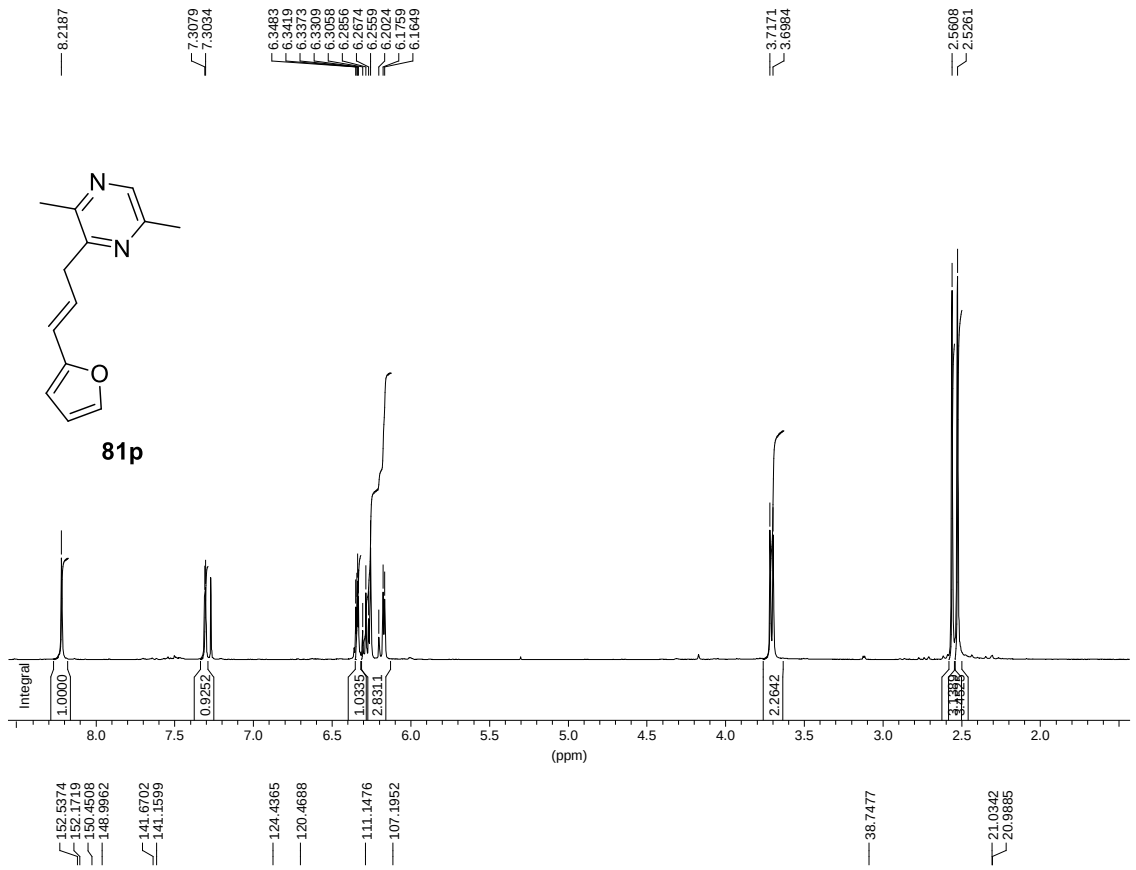

156.3984
152.5526
148.9125
148.5926
142.0205
130.2166
128.6783
124.2613
120.0652
118.1309
36.9505
21.2856
20.3641
(ppm)

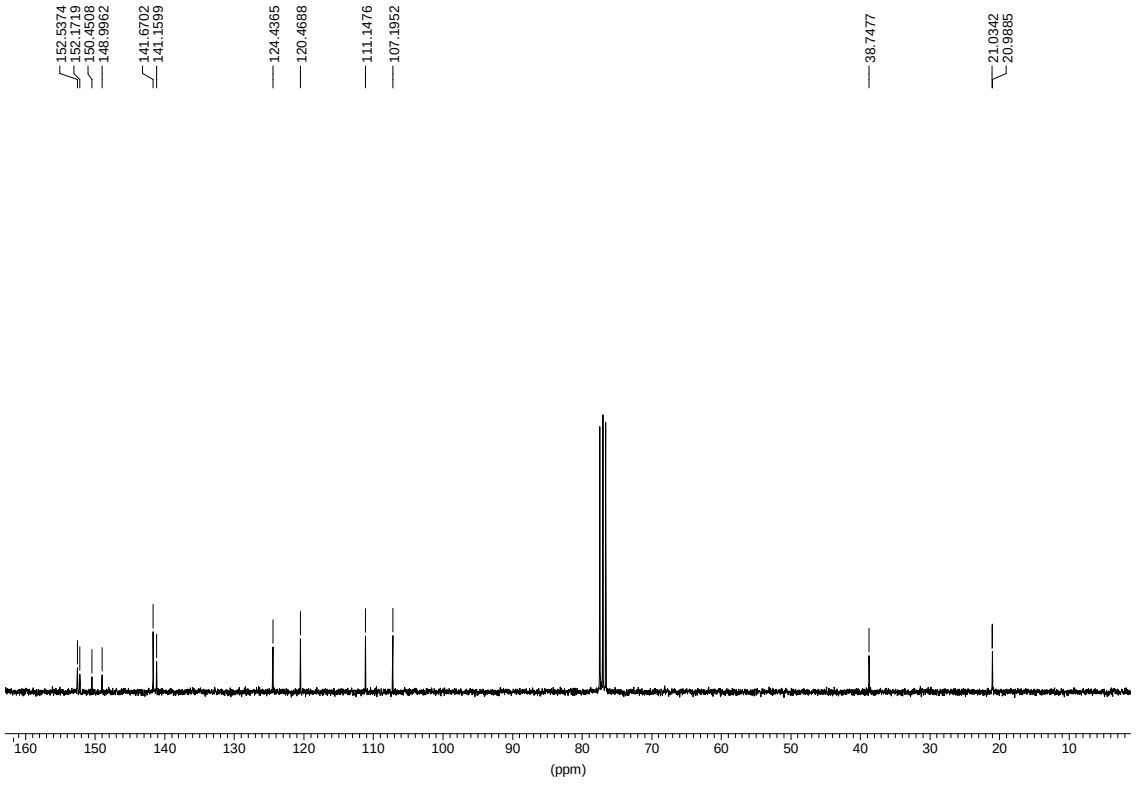

10.0660
8.2278
7.5987
7.5729
7.2797
7.2700
7.2612
7.1936
7.1707
7.1341
7.1083
7.0845
6.5713
6.5640
6.5615
6.5542
4.3845
2.6851
2.6081
N
H
N
N
81n
Integral
1.0232
1.0000
1.1517
1.1781
2.1728
1.0030
2.2541
3.2556
3.2447
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
(ppm)

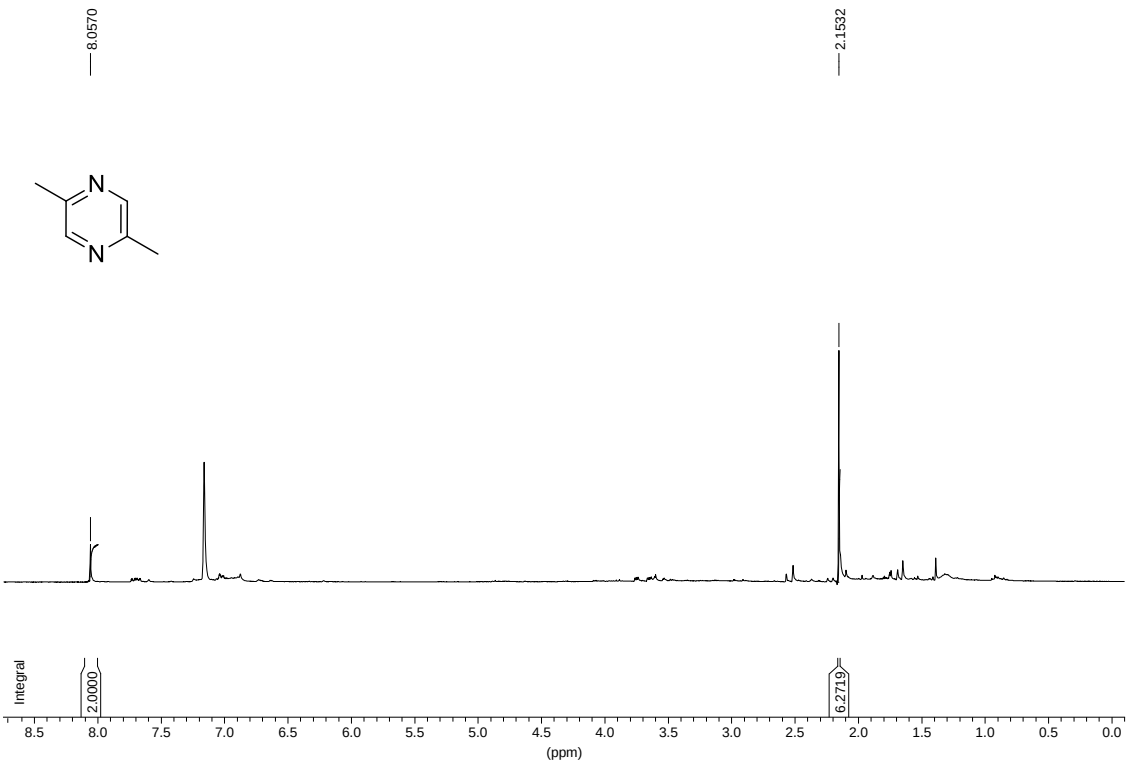

151.6921
149.8491
149.2399
141.4874
135.7530
128.1680
124.2918
122.3346
119.8596
119.7073
119.5855
102.4279
39.4483
21.4912
20.9657
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
(ppm)

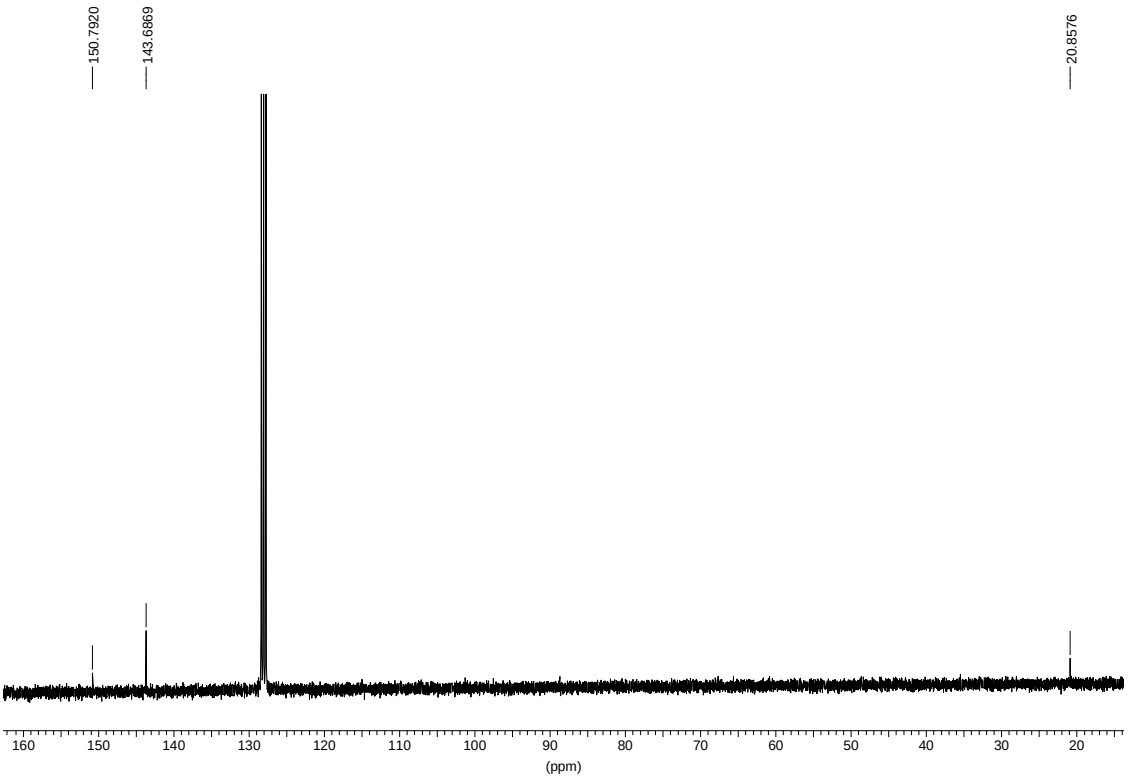

8.1265
7.2754
7.2700
7.2466
7.2252
7.2184
7.2013
7.1804
7.1463
7.1415
7.1181
6.3984
6.3453
6.3181
6.2986
6.2776
6.2455
6.2250
3.6526
3.6331
2.4771
2.4358
N
N
81o
Integral
0.7160
5.0570
1.8175
2.0000
2.0819
2.1811
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
(ppm)


152.3263
150.3846
149.0683
141.2942
137.1272
131.8912
128.4877
127.3024
126.1461
125.8552
39.1623
21.1562
21.0398
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ppm)


8.2187
7.3079
7.3034
6.3483
6.3419
6.3373
6.3309
6.3058
6.2656
6.2614
6.2559
6.2024
6.1759
6.1649
3.7171
3.6984
2.5608
2.5261
N
N
O
81p
Integral
1.0000
0.9252
1.0335
2.8311
2.2642
3.1892
3.1829
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
(ppm)


152.5374
152.1719
150.4508
148.9962
141.6702
141.1599
124.4365
120.4688
111.1476
107.1952
38.7477
21.0342
20.9885
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
(ppm)


8.0570
2.1532
N
N
Integral
2.0000
6.2719
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(ppm)


150.7920
143.6869
20.8576
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
(ppm)

ANEXO 5. PUBLICACIONES

DOI: 10.1002/ejoc.201001233

Expeditious Entry to Enantiopure Mono- and Bis(Tricyclic) β-Lactams by Single or Double [2+2] Cycloaddition of Allenynes

Benito Alcaide,*[a] Pedro Almendros,*[b] Cristina Aragoncillo,*[a] and Gonzalo Gómez-Campillos[a]

Keywords: Allenes / Alkynes / Cyclization / Lactams / Radicals / Small ring systems

A thermal methodology for the expeditious preparation of structurally novel strained tricyclic β-lactams containing a cyclobutene ring has been developed. Besides, the first examples accounting for the intramolecular double [2+2] cycloaddition of bis(allenyne)s have been achieved through thermolysis of C_2-symmetric or unsymmetric bis(β-lactam–allenyne)s, which have been prepared by copper-promoted alkyne homo- or cross-coupling reactions. The bis(tricyclic) ring structures bearing a central seven-membered ring arise from the regioselective cyclization of the alkyne with the distal bond of the allene, most likely via a radical intermediate.

Introduction

The importance of cyclobutane-containing compounds both as target molecules as well as useful building blocks for the construction of more complex structures has been widely demonstrated.[1] However, relatively few methods for the preparation of four-membered carbocycles are available in comparison with superior cyclohomologues. In particular, the [2+2] cycloaddition of allenes with alkynes represents an important strategy for the preparation of cyclobutene derivatives with high atom economy.[2] Unfortunately, this process has suffered from low stereo- and positional selectivity (considering the intramolecular [2+2] cycloaddition of allenynes, two regioisomers can be formed, the proximal cycloadduct by reaction of the alkyne with the internal 2π component, and the distal cycloadduct by reaction with the external 2π component of the allene moiety). On the other hand, the enormous interest in β-lactams in medicinal chemistry, as key structural features of many antibiotics and serine protease inhibitors, and as valuable synthetic intermediates in organic chemistry, has triggered considerable research efforts toward the enantioselective synthesis of these compounds.[3] The appealing properties of intramolecular cycloaddition reactions would seem to recommend their application to the preparation of functionalized tricyclic β-lactams.[4] Our combined interest in the area of β-lactams and the synthetic use of allenes[5] led us to explore single and double [2+2] allenyne cyclization strategies for developing a versatile entry to novel fused tricyclic and attached-ring bis(tricyclic) β-lactams containing cyclobutene rings.[6]

[a] Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos,
Departamento de Química Orgánica I,
Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química,
Universidad Complutense de Madrid,
28040 Madrid, Spain
Fax: +34-91-39444103
E-mail: alcaideb@quim.ucm.es
[b] Instituto de Química Orgánica General,
Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC,
Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain
Fax: +34-91-5644853
E-mail: Palmendrosb@iqog.csic.es
Supporting information for this article is available on the WWW under http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201001233.

Results and Discussion

Starting substrates, enantiopure acetonide-2-azetidinones **1a** and **1b**, were obtained as single *cis* enantiomers through ketene–imine cyclization following our previous procedure.[7] Terminal alkynes **1** were functionalized as their corresponding phenyl, 2-thiophenyl, 2-pyridyl, and propynylphenyl derivatives **2a**–**g** by treatment with the appropriate iodoarene or phenylacetylene under Sonogashira or Cadiot–Chodkiewicz conditions (Scheme 1). Standard acetonide hydrolysis of compounds **1** and **2** followed by oxidative cleavage of the resulting diols smoothly provided 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes **4a**–**i** (Scheme 1).[8] Cyclization precursors, allenynes **5a**–**k**, were readily obtained beginning from the appropriate 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes **4** through regio- and stereocontrolled indium-mediated Barbier-type carbonyl–allenylation reaction in aqueous media, adopting our methodology (Scheme 2).[9]

Although, in theory, an intramolecular cycloaddition of β-lactam–enynes could be used to prepare tricycles, there is no report in the literature involving [2+2] cycloaddition reaction of 2-azetidinone-tethered alkynes. Because of the inherent instability imparted by the cumulated double bond in allenes, cycloaddition reactions take place easily in comparison with an isolated double bond. Having obtained allenynols **5**, the next stage was set the key [2+2] process on

WILEY ONLINE LIBRARY © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

JOC The Journal of Organic Chemistry

Note

pubs.acs.org/joc

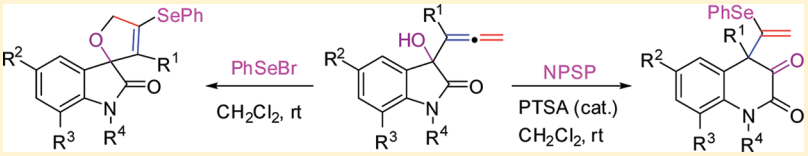
Ring Enlargement versus Selenoetherification on the Reaction of Allenyl Oxindoles with Selenenylating Reagents

Benito Alcaide,*[,†] Pedro Almendros,*[,‡] Amparo Luna,[†] Gonzalo Gómez-Campillos,[†] and M. Rosario Torres[§]

[†]Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica I, Unidad Asociada al CSIC and [§]CAI Difracción de Rayos X, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid, Spain

[‡]Instituto de Química Orgánica General, IQOG, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain

Supporting Information

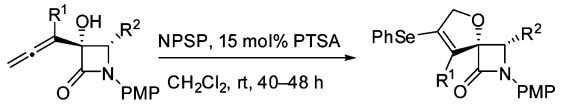


ABSTRACT: Lactam-tethered allenols, readily prepared from α-oxolactams, were used as starting materials for divergent reactivity with selenenylating reagents. Either oxycyclization (spirocyclic selenolactams) or ring expansion (selenoquinolones) can be achieved through the choice of both reagents and substrates. The biological activity of some of the synthesized heterocycles has additionally been evaluated in four human cancer cell lines.

The carbon−carbon double bond of allenes, a class of compounds with two π-orbitals perpendicular to each other, is around 10 kcal mol^{-1} less stable than that of simple alkenes,[1] rendering them significantly more reactive. Thus, allenes have metamorphosed from a laboratory curiosity to a versatile and uniquely reactive functional group, allowing chemists to prepare a variety of compounds of chemical and biological interest.[2] In addition, interest in the chemistry of organoselenium compounds has increased remarkably due to their biological activities and pharmaceutical potential.[3] Selenocyclizations are stereospecific *anti* addition reactions of selenium electrophiles to olefins bearing internal nucleophiles leading to cyclic products.[4,5] The reaction of selenium electrophiles with allenes has attracted much attention because it provides functionalized derivatives.[6] Following up on our combined interest in the area of lactams and allenes,[7] we have recently communicated the preparation of spirocyclic seleno β-lactams **2** from 2-azetidinone-tethered allenols **1** and *N*-phenylselenophthalimide (Scheme 1).[8] We wish to report here an unprecedented behavior of selenium electrophilic reagents, namely, the ring enlargement of 2-indolinone-tethered allenols in preference to selenoetherification on reacting with selenenylating reagents.

Starting allenols **3a−e** were achieved via indium-mediated Barbier-type allenylation reactions of isatins in aqueous media following our previously described methodology.[9] PhSeBr, NPSS (*N*-phenylselenosuccinimide), or diphenyl diselenide in the presence of (diacetoxyiodo)benzene were shown to serve as donors of PhSe$^+$ in reactions with 2-indolinone-tethered allenol **3a**, affording exclusively the expected spirocyclic seleno-oxindole **4a** (Table 1, entries 1−3).[10] To further test the reactivity of 2-indolinone-tethered allenols **3**, we examined the reaction of allenol **3a** with NPSP (*N*-phenylselenophthalimide), a well-known source of seleniranium ion.[11] Interestingly, it was found that the combined use of NPSP and catalytic amounts of PTSA in dichloromethane at room temperature gave rise to quinoline-2,3-dione **5a** as major product; quinoline-2,4-dione **6a** and spirocycle **4a** were also isolated as minor components (Table 1, entry 4). Worthy of note, the reaction of 2-indolinone-tethered allenols **3** with NPSP exhibited a chemoselectivity different from that previously observed for 2-azetidinone-tethered allenols **1**, namely, ring enlargement versus selenocycloetherification. The comparative studies of quinolone formation with addition of PTSA demonstrated that the presence of the Brønsted acid gives higher yields and that the acid additive acts as an activator but not as a catalyst.[12] A brief optimization of the reaction conditions revealed that

Scheme 1. NPSP-Mediated Preparation of Spirocyclic Seleno β-Lactams through Selenocyclization of Allenols[a]



1a R^1 = Ph, R^2 = Diox — **2a**
1b R^1 = Me, R^2 = Diox — **2b**
1b R^1 = Me, R^2 = Tol — **2c**
1c R^1 = Me, R^2 = Az — **2d**

[a]PMP = 4-MeOC$_6$H$_4$. Az = (*R*)-3-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-azetidinyl-2-one. Diox = (*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl. Tol = 4-MeC$_6$H$_4$. NPSP = *N*-phenylselenophthalimide.

Received: December 14, 2011
Published: March 15, 2012

 © 2012 American Chemical Society dx.doi.org/10.1021/jo202495z | J. Org. Chem. 2012, 77, 3549−3556

DOI: 10.1002/cplu.201200090

Scandium-Catalyzed Preparation of Cytotoxic 3-Functionalized Quinolin-2-ones: Regioselective Ring Enlargement of Isatins or Imino Isatins

Benito Alcaide,*[a] Pedro Almendros,*[b] Cristina Aragoncillo,[a] Gonzalo Gómez-Campillos,[a] Manuel Arnó,[c] and Luis R. Domingo[c]

Trimethylsilyldiazomethane in the presence of catalytic amounts of $Sc(OTf)_3$ smoothly promotes the ring expansion of isatins or imino isatins to efficiently afford 3-functionalized quinolin-2-ones through controlled ring enlargement. Whereas the ring-expansion reaction of azetidine-2,3-diones led to the adduct resulting from migration of the carbonyl group, the ring-expansion reaction of oxindole derivatives gave the adduct resulting from migration of the aryl group. To rationalize the experimental observations, theoretical studies have been performed. Moreover, the biological activity of some of the synthesized heterocycles has been evaluated in four cancer cell lines.

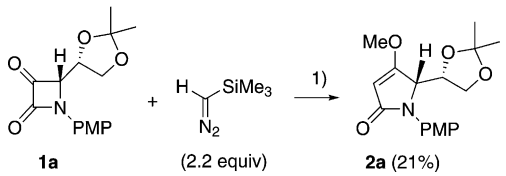
Introduction

The preparation of nitrogen-containing heterocycles is an important goal in organic synthesis because of their widespread occurrence in natural substances and synthetic products of pharmaceutical interest. In particular, quinolin-2-one derivatives represent a class of important compounds that display a broad spectrum of biological and chemical functions.[1] The usual strategies for the preparation of the majority of heterocyclic systems start from the appropriate alicyclic precursor, which after cyclization form the required azacycle. An alternative strategy involving the preparation of heterocyclic compounds from smaller-sized heterocycles is very appealing.[2] The ring expansion of cyclic ketones can be effected by reaction with diazoalkanes through methylene insertion.[3] However, regioselectivity problems are significant in unsymmetrical ketones. Following up on our combined interest in the area of lactams and metal catalysis,[4] herein we report the first scandium-catalyzed synthesis of the relevant quinolin-2-one nucleus from isatin derivatives, as a convenient alternative to the existing methods. Moreover, density functional theory (DFT) calculations were performed to gain insight into the mechanism of the ring-expansion reaction.

Results and Discussion

β-Lactams have been recognized as versatile building blocks in organic chemistry for the preparation of natural products and medicinal reagents.[5] With the requirement that metal salts be the catalytic activation source, we began to address the reactivity of the model system azetidine-2,3-dione **1a** with trimethylsilyldiazomethane under metal catalysis. Initially, the use of $InCl_3$ and $In(OTf)_3$ was tested. Next, both $Zn(OTf)_2$ and $Cu(OTf)_2$ were investigated, but all failed to catalyze this reaction. Interestingly, treatment of azetidine-2,3-dione **1a** with $Sc(OTf)_3$ in dichloromethane at 0 °C gave partial conversion (30%); pyrrolidine-2,4-dione **2a** was isolated in a poor yield of 21%. Fortunately, tetramic acid **2a** was formed in a totally selective fashion,[6] only the breakage of the C2–C3 bond of the four-membered ring was feasible (Scheme 1). Because variations in reagents and catalysts did not considerably altered results, and in most cases the reaction failed completely, we decided to move to isatin derivatives as starting substrates.

At first, we examined the screening of different metallic chlorides or triflates as catalysts for methylene insertion into the isatin nucleus. As for the azetidine-2,3-dione case, $Sc(OTf)_3$



Scheme 1. Synthesis of tetramic acid **2a**. Reagents and conditions: 1) $Sc(OTf)_3$ (11 mol%), CH_2Cl_2, 0 °C, 3 h. PMP = 4-$CH_3OC_6H_4$.

[a] *Prof. Dr. B. Alcaide, Dr. C. Aragoncillo, Dipl.-Chem. G. Gómez-Campillos*
Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química
Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid (Spain)
Fax: (+34) 1-3944103
E-mail: alcaideb@quim.ucm.es

[b] *Dr. P. Almendros*
Instituto de Química Orgánica General, IQOG
Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC
Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid (Spain)
Fax: (+34) 91-5644853
E-mail: Palmendros@iqog.csic.es

[c] *Prof. Dr. M. Arnó, Prof. Dr. L. R. Domingo*
Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia
C/Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, Valencia (Spain)
Fax: (+34)-96-3543880

Supporting information for this article is available on the WWW under http://dx.doi.org/10.1002/cplu.201200090.

 © 2012 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

DOI: 10.1002/adsc.201300320

Synthesis of Functionalized Azetidines through Chemoselective Zinc-Catalyzed Reduction of β-Lactams with Silanes

Benito Alcaide,[a,*] Pedro Almendros,[b,*] Cristina Aragoncillo,[a] and Gonzalo Gómez-Campillos[a]

[a] Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica I, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain
Fax: (+34)-91-394-4103; e-mail: alcaideb@quim.ucm.es

[b] Instituto de Química Orgánica General, IQOG, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain
Fax: (+34)-91-564-4853; e-mail: Palmendros@iqog.csic.es

Received: April 17, 2013; Published online: July 12, 2013

Supporting information for this article is available on the WWW under http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201300320.

Abstract: An efficient method for the one-step conversion of β-lactams to their corresponding functionalized azetidines has been developed. This approach takes advantage of the selective reduction of the 2-azetidinone nucleus with hydrosilanes in the presence of a zinc-based catalyst. The methodology is tolerant towards sensitive groups such as allene, ester, and cyanohydrin moieties. In addition, the process allows the preparation of enantiopure azetidines without erosion of the stereochemical integrity. A catalytic cycle involving an azetidinium salt intermediate has been proposed.

Keywords: amines; heterocycles; lactams; small ring systems; zinc

Introduction

Azetidines constitute an important class of azaheterocycles, exhibiting a wide range of biological properties such as antihypertensive, anti-inflammatory, antiarrhythmic, antidepressant, and monoamine oxidase inhibitory activities.[1] In particular, the 3-oxygenated motif has been shown to be a privileged core because it is present in several natural products and drugs (Figure 1).[2]

In addition to their biological importance, they are valuable synthetic intermediates.[1] Besides, these compounds have also been used in enantioselective tranformations both as organocatalysts and as chiral auxiliaries.[3] However, the azetidine skeleton has been one of the most difficult amines to synthesize because of the ring strain. Several methods based on the inter- or intramolecular substitution of acyclic amines are known for the synthesis of azetidines.[1] Unfortunately, these approaches often suffer from limitations in the scope of suitable precursors or in the conditions required for cyclization. A powerful method is the reduction of 2-azetidinones by nucleophilic hydrides to afford the corresponding azetidines. However, this transformation cannot be generalized because many reactions of β-lactams with reducing agents, e.g., diborane, do not lead to azetidines, but instead give rise to γ-amino alcohols.[4] Among them, reduction with chloroalanes has proven to be a reliable method. The reactivities of monochloroalane (AlH_2Cl) and dichloroalane ($AlHCl_2$) were examined toward β-lactams. It has been described that monochloroalane (AlH_2Cl) and dichloroalane ($AlHCl_2$) prepared *in situ* from $LiAlH_4$ and $AlCl_3$ converted 2-azetidinones into azetidines in reasonable yields without being accompanied by γ-amino alcohols.[5] Unfortunately, ester groups, Evans's chiral auxiliary, a ni-

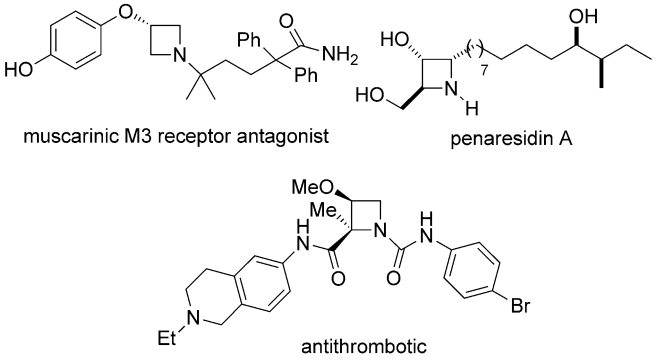


Figure 1. Representative examples of biologically relevant 3-oxygenated azetidines.

 © 2013 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

ChemComm

COMMUNICATION

View Article Online
View Journal

Published on 13 March 2014. Downloaded by National Chung Hsing University on 30/03/2014 15:50:57.

Cite this: DOI: 10.1039/c4cc01485e

Received 26th February 2014,
Accepted 12th March 2014

DOI: 10.1039/c4cc01485e

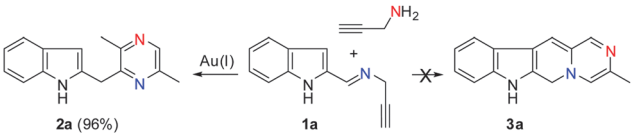
www.rsc.org/chemcomm

A gold-catalysed imine–propargylamine cascade sequence: synthesis of 3-substituted-2,5-dimethylpyrazines and the reaction mechanism†

Benito Alcaide,*[a] Pedro Almendros,*[b] José M. Alonso,[a] Israel Fernández,[c] Gonzalo Gómez-Campillos[a] and M. Rosario Torres[d]

The gold-catalysed coupling reaction between propargylamine-derived imines and propargylamine exclusively afforded pyrazines. Besides, in order to understand the mechanism of this sequence, deuterium labeling and computational studies have been performed.

Aromatic azaheterocycles are key components in a large number of bioactive molecules. In particular, the electron-deficient pyrazine nucleus is present in small molecule drugs, which exhibit antitumoral, antiviral, and enzyme inhibitory activities, among others.[1] Besides, the fragrance and agricultural industries take advantage of the pyrazine core.[2] On the other hand, gold complexes continue to attract considerable interest of the synthetic community due to their powerful soft Lewis acidic nature. We decided to analyse the possibility of synthesizing carbolines through metal-catalysed cyclization reactions of alkynes with imines derived from indole-2-carbaldehyde and propargylamine. Interestingly, it was found that the gold-catalysed reaction between imine **1a** and propargylamine exclusively afforded the indole-linked pyrazine **2a**,[3] instead of the expected fused carboline **3a** (Scheme 1).[4] Remarkably, the rearranged product **2a** bears the nitrogen atom in the β-position, while in the starting imine the nitrogen atom is in the α-position. Our catalyst screening employing indole-imine **1a** led to the identification of Gagosz' catalyst [$(Ph_3P)AuNTf_2$] as the most suitable promoter.[5] Change in the nature of the phosphine in the gold pre-catalyst has little effect on the reaction, because replacing [$(Ph_3P)AuNTf_2$] by [$P(tBu)_2$(*o*-biphenyl)$AuNTf_2$] did not show any appreciable difference. Consequently, the much cheaper Ph_3P complex was used in the following reactions. The gold-catalysed reaction was facile at room temperature in toluene or dimethyl sulfoxide (DMSO) and provided the pyrazine product in good yield. Among all the solvents examined, 1,2-dichloroethane (DCE) proved to be the best choice, affording product **2a** in an excellent yield of 96% (Scheme 1). The addition of 3 Å molecular sieves (MS) to the reaction mixture considerably decreased the yield, but did not affect regio- or chemoselectivity. The gold-catalysed reaction between imine **1a** and propargylamine in the presence of 3 Å MS did not go to completion, thus highlighting the importance of adventitious water for the success of pyrazine formation. The addition of 5 equiv. of H_2O to the gold-catalysed reaction under otherwise identical conditions accelerated the conversion and retained the excellent yield. This reaction could also be catalysed by $AuCl_3$, but with diminished effectiveness because pyrazine **2a** was isolated in just 12% yield after 4 days. Different Lewis acid catalysts such as $PtCl_2$, $InCl_3$, $Bi(OTf)_3$, $ZnCl_2$, and $AgNTf_2$ were found to be completely ineffective in carrying out any transformation of the imine.



Scheme 1 Cyclization reaction of [(indol-2-yl)methylene]prop-2-yn-1-amine **1a** and propargylamine *via* gold catalysis.

The scope of the optimized reaction was demonstrated by utilizing varied propargylamine-derived imines **1b–p**. By examining the influence of the substituent, we found that aromatic and α,β-unsaturated aldehydes were smoothly transformed into pyrazines **2b–p** in good yields (Scheme S1, see ESI†). The electronic nature of the aromatic rings did not have a strong influence on the above reaction. In fact, different heterocycles were well tolerated.

[a] *Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid, Spain. E-mail: alcaideb@quim.ucm.es; Fax: +34 91-3944103*

[b] *Instituto de Química Orgánica General, IQOG-CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain. E-mail: Palmendros@iqog.csic.es; Fax: +34 91-5644853*

[c] *Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid, Spain*

[d] *CAI Difracción de Rayos X, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid, Spain*

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures, characterization data of new compounds, computational details, and copies of NMR spectra. CCDC 953438. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c4cc01485e

JOC The Journal of Organic Chemistry

Article

pubs.acs.org/joc

Microwave-Promoted Synthesis of Bicyclic Azocine-β-Lactams from Bis(allenes)

Benito Alcaide,*[,†] Pedro Almendros,*[,‡] Cristina Aragoncillo,[†] Israel Fernández,[§] and Gonzalo Gómez-Campillos[†]

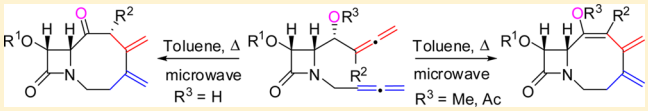
[†]Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica I, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

[‡]Instituto de Química Orgánica General, IQOG-CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain

[§]Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

Supporting Information

ABSTRACT: A metal-free preparation of structurally novel bicyclic azocine-β-lactams has been developed. The first examples accounting for the preparation of eight-membered rings from bis(allenes) in the absence of metals have been achieved by the thermolysis of nonconjugated 2-azetidinone-tethered bis(allenes) on application of microwave irradiation. This selective carbocyclization reaction has been studied experimentally, and additionally, its mechanism has been investigated by a DFT study.



INTRODUCTION

The β-lactam (2-azetidinone) motif has been identified as an attractive synthetic target because of its prevalence in many naturally occurring products and due to their medicinally interesting activities.[1] Apart from their biological interest, the use of β-lactams as intermediates in organic synthesis for the preparation of compounds of biological relevance, such as amino acids, alkaloids, heterocycles, and taxoids, is now well established.[2] In accordance, efforts devoted to the synthesis of this molecular framework remain highly desirable.

On the other hand, fused nitrogen-containing eight-membered-ring systems, azocines, are found in a range of bioactive natural products such as the alkaloids apparicine, nakadomarin A, manzamine A, and magallanesine.[3] Additionally, synthetic derivatives **I**–**IV** (Figure 1) exhibited central nervous system activities (**I** and **II**) and antihypertensive activities (**III** and **IV**).[4]

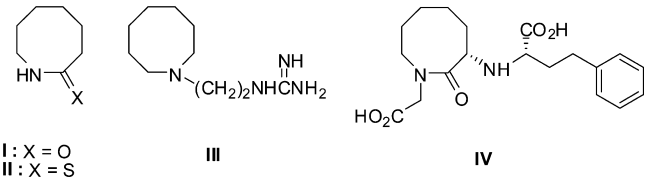


Figure 1. Representative examples of bioactive azocine derivatives.

In the last two decades the chemistry of allenes has been extensively studied and many reviews on their preparation and reactivities have appeared.[5] Allenes have shown an interesting reactivity and selectivity, affording complex structures in a limited number of steps. While the chemistry of allenes is still developing and many reports appear every year, the study of the reactivity of bis(allenes) is in its infancy.[6] Taking into account that there is only one report available on the thermal cyclization of nonconjugated bis(allenes),[7] we decided to study the reactivity of 2-azetidinone-tethered bis(allenes) under thermal conditions.

RESULTS AND DISCUSSION

The starting materials, new β-lactam bis(allenes) **4a**–**h** and **5a**–**k**, were obtained in optically pure form from 2-azetidinone-tethered alkynyl dioxolanes **1a**–**c**.[8] Terminal alkynes **1** were conveniently converted into allenes **2** by treatment with paraformaldehyde in the presence of diisopropylamine and copper(I) bromide (Crabbé reaction).[9] 2-Azetidinone-tethered allenals **3a**–**c** were prepared from allenyl dioxolanes **2a**–**c** through $BiCl_3$-catalyzed acetonide deprotection followed by oxidative diol cleavage (Scheme 1).[10] Allenic diol formation was not feasible using a Brønsted acid such as PTSA, because the allene moiety did not survive under these conditions. The indium-mediated Barbier-type carbonyl–allenylation reaction of allenic aldehydes **3a**–**c** in aqueous media yielded bis(allenes) **4a**–**h** with total allenic/propargylic regioselectivity and reasonable syn/anti diastereoselectivity (de 60–100%, by integration of well-resolved signals in the ^{1}H NMR spectra of the crude reaction mixtures before purification). Fortunately, in the cases of absence of total diasteroeselectivity (**4a,c,d**) the diastereomeric bis(allenes) *syn*-**4** and *anti*-**4** could be easily separated by flash chromatography (Scheme 1). The hydroxy functionality of allenols *syn*-**4a**–**h** was either acetylated or protected in the form of methyl ether under phase transfer conditions to afford β-lactam bis(allenes) **5a**–**k** (Scheme 1).

Received: June 2, 2014
Published: July 10, 2014

 © 2014 American Chemical Society dx.doi.org/10.1021/jo501231q | J. Org. Chem. 2014, 79, 7075–7083

(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 450 746**

(21) Número de solicitud: 201200269

(51) Int. Cl.:

C07D 215/38 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

14.03.2012

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

25.03.2014

(71) Solicitantes:

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (100.0%)
Avda. Séneca 2
28040 Madrid ES

(72) Inventor/es:

ALCAIDE ALAÑÓN, Benito;
ARAGONCILLO ABÁNADES, Cristina;
GÓMEZ CAMPILLOS, Gónzalo y
ALMENDROS REQUENA, Pedro

(74) Agente/Representante:

PLUMET ORTEGA, Joaquín

(54) Título: **Preparación y citotoxicidad de 2-quinolonas**

(57) Resumen:

Preparación y citotoxicidad de 2-quinolonas.

La invención se refiere a nuevos compuestos que contienen un anillo de 2-quinolona, su modo de obtención y su utilidad en la elaboración composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades asociadas con alteraciones en las células, más concretamente cáncer como agentes antitumorales de baja citotoxicidad. La estructura de estos compuestos consiste en la presencia de un anillo de 2-quinolona funcionalizada en la posición tres con un heteroátomo (grupo amino o amino sustituido).

ES 2 450 746 A1

DESCRIPCIÓN

Preparación y citotoxicidad de 2-quinolonas

Sector de la Técnica

Preparación y citotoxicidad de 2-quinolonas

La presente invención se refiere a los compuestos que contienen un anillo de 2-quinolona y a sus usos como composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un conjunto de enfermedades (cáncer) en las cuales el organismo produce un exceso de células malignas. Además, la invención se refiere al procedimiento de obtención de dichos compuestos. Por tanto, la invención se puede englobar en el campo químico y/o farmacéutico.

Estado de la Técnica

El cáncer es un crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos. El cáncer, que puede originarse a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal, no es una enfermedad única sino un conjunto de enfermedades que se clasifican en función del tejido y célula de origen. Existen varios cientos de formas distintas, siendo tres los principales subtipos: sarcomas, carcinomas, y linfomas. Entre las medidas terapéuticas tradicionales para el tratamiento del cáncer está incluida la quimioterapia, que consiste en la utilización de fármacos para el tratamiento del cáncer. Puesto que los fármacos se distribuyen en el organismo a través del sistema circulatorio, la quimioterapia es útil para aquellos tumores cuya diseminación los hace inaccesibles a la cirugía o a la radioterapia. Existen multitud de fármacos anticancerosos, la mayor parte de los cuales actúan interfiriendo la síntesis o función del ADN. Por tanto, las células en división son más

sensibles a la quimioterapia. Los dos principales problemas que limitan la utilización de la quimioterapia son la toxicidad y la resistencia.

El cisplatino es uno de los agentes más efectivos usado para tratar varios tipos de cánceres humanos (tumores de cabeza, vejiga, testículos y ovarios) (cfr. D. Wang, *et al.*, *Nat Rev Drug Discov* **2005**, *4*, 307), pero su eficacia clínica se ha visto mermada por efectos laterales no deseados como nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Además, el uso de cisplatino se ha visto limitado por el desarrollo de resistencia de ciertos tumores frente a esta droga (cfr. G. Giaccone, *Drugs* **2000**, *59*, 9).

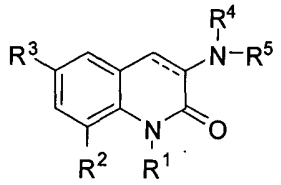
La primera generación de agentes antimitóticos, como taxanos y *vinca* alcaloides, han demostrado gran actividad y son la base de terapias contra el cáncer bien establecidas (cfr. E. K. Rowinski, *et al.*, *Semin Oncol* **1992**, *19*, 646). Agentes de este tipo exhiben un amplio rango de eficacia clínica, paralizando la mitosis y conduciendo a la apoptosis (cfr. M. V. Blagosklonny, *et al.*, *Int J Cancer* **1999**, *83*, 151). A pesar de ser efectivas, estas sustancias presentan también problemas de toxicidad (cfr. S. Y. Chan, *et al.*, *J Neurobiol* **1980**, *11*, 251; M. Sacille, *et al.*, *Lancet* **1995**, *346*, 26) y de resistencia (G. A. Orr, *et al.*, *Oncogene*, **2003**, *22*, 7280; M. M. Gottesman, *Annu Rev Med* **2002**, *53*, 615; M. A. Jordan, *et al.*, *Nat Rev Cancer* **2004**, *4*, 253).

Por tanto, existe una oportunidad clínica para el desarrollo de nuevas sustancias antitumorales que sean más específicas y menos tóxicas, y que puedan sobrepasar al mismo tiempo los mecanismos de resistencia de los tumores frente a las drogas tradicionalmente utilizadas.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona compuestos heterocíclicos con efectos inhibitorios frente a cuatro líneas celulares de cáncer humano. La estructura de estos compuestos consiste en la presencia de un anillo de 2-quinolona funcionalizada en la posición tres por un heteroátomo (normalmente un grupo amino, o amino sustituido).

Un primer aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) o sus isómeros, sus sales y/o solvatos de los mismos (a partir de ahora compuestos de la invención).



(I)

donde:

R^1, R^4 y R^5 son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de la lista que comprende hidrógeno (H), hidroxilo (OH), alcoxilo (OR_a), un grupo alquilo (C_1-C_8), un grupo arilo (C_6-C_{18}) o un heterociclo, sustituido o no sustituido.

R^2 y R^3 son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de la lista que comprende hidrógeno (H), grupo alquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{18}) o heterociclo, halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo (OH), alcoxilo (OR_a), nitro (NO_2), amino (NR_bR_c), sustituido o no sustituido.

--- representa la existencia o no de un doble enlace.

El término "alcoxilo" se refiere en la presente invención a un grupo de fórmula -OR_a en la que R_a es un alquilo (C_1-C_8) como por ejemplo, y no

limitativamente, metoxilo, etoxilo, propoxilo o benciloxilo. Preferiblemente el alcoxilo es un metoxilo.

El término "alquilo" se refiere en la presente invención en el caso de R^1, R^2, R^3, R^4 y/o R^5 a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 8 átomos de carbono; por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, ciclohexilo, aunque preferiblemente tienen de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como nitro, hidroxilo, azida, halógeno, ácido carboxílico o por un grupo, sustituido o no sustituido, seleccionado entre: arilo, hidroxilo, amido, amino, éster, ácido carboxílico, éter, tiol, acilamino, carboxamido o nitro. Cuando el grupo alquilo está sustituido por un arilo se describe como "arilalquilo" como, por ejemplo, pero no limitativamente, en el caso de un grupo bencilo.

El término "arilo" se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único o múltiple, en este último caso con anillos separados y/o condensados. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, alcoxilo, nitro, hidroxilo, azida, halógeno, o ácido carboxílico. Se pueden mencionar como ejemplos de grupo arilo, y no limitativamente, los grupos; fenilo, naftilo, indenilo o antranilo. Preferiblemente el grupo arilo es un fenilo.

El término "cicloalquilo" se refiere en la presente invención a una cadena alifática monocíclica o policíclica de 3 a 12 miembros, que está saturada o parcialmente saturada, y que sólo consiste en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclopropilo, ciclohexilo o norbornilo.

El término "heterociclo" se refiere en la presente invención a una cadena monocíclica o policíclica de 3 a 12 miembros, que está saturada, parcialmente saturada o insaturada, y que consiste en átomos de carbono y de al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre o selenio. Preferiblemente el heteroátomo es nitrógeno y el ciclo es un anillo de 5 o 6 eslabones. Se pueden mencionar como ejemplos de heterociclo, pero no limitativamente: pirrol, pirrolidina, piperidina e indol.

En una realización preferida de los compuestos de la invención, R^1 es un grupo alquilo (C_1-C_8).

En otra realización preferida de los compuestos de la invención, R^2 y R^3 son halógenos. Más preferiblemente R^2 es hidrógeno y/o R^3 es halógeno. Más preferiblemente R^3 es cloro.

En otra realización preferida de los compuestos de la invención, R^4 y R^5 son grupos alquilo o arilo. Más preferiblemente R^4 es alquilo y/o R^5 es arilo. Más preferiblemente R^4 es metilo y R^5 es un grupo fenilo sustituido.

En una realización más preferida, los compuestos de la invención se seleccionan de la lista que comprende:

1-bencil-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]quinolin-2(1H)-ona;

3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona;

3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-fenilquinolin-2(1H)-ona;

3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona;

8-cloro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona;

6-cloro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona;

6-bromo-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona;

6-fluoro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona; o cualquiera de sus sales, preferiblemente clorhidratos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) para su uso en la elaboración de un medicamento o composición farmacéutica, preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, y en general, de cualquier enfermedad cuyo tratamiento y/o prevención es susceptible de beneficiarse de las actividades biológicas mostradas por los compuestos descritos en la presente invención, o bien a una sal, derivado o solvato de los mismos, o bien a un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término "cáncer" tal y como se utiliza en la presente descripción, se refiere a una alteración de las células tumorales que tienen capacidad de invadir tejidos o de producir metástasis en lugares distantes del tumor primario. Son ejemplos representativos, aunque no limitativamente, de cáncer: cáncer de mama, cánceres ginecológicos, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer del tracto urinario, cáncer tiroideo, cáncer renal, melanoma, cáncer de cerebro, sarcoma, linfoma o leucemia.

Las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias se pueden seleccionar de la lista que comprende, no limitativamente, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus de tipo 1, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, o bien COPD en sus siglas en inglés), colitis crónica o diversas alergias.

Las enfermedades infecciosas causadas por microorganismos patógenos pueden ser infecciones víricas como por ejemplo gripe, SIDA o hepatitis; infecciones bacterianas como por ejemplo clamidiosis, tuberculosis, estreptococosis o pseudomoniasis; o infecciones parasitarias como por ejemplo leishmaniosis, malaria o tripanosomiasis.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereómeros individuales o las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

El término "derivado" tal como aquí se utiliza incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como derivados farmacéuticamente no aceptables ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del derivado farmacéuticamente aceptable no es crítica, siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). Tal como aquí se utiliza, el

término "profármaco" incluye a cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I) –por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácido carboxílico, ésteres de ácidos fosfóricos, ésteres de ácidos sulfónicos, etc.), amidas, uretanos, etc.– que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho compuesto de fórmula (I) en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. Tal como aquí se utiliza, el término "solvato", incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos de compuestos de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable, siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es eun hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

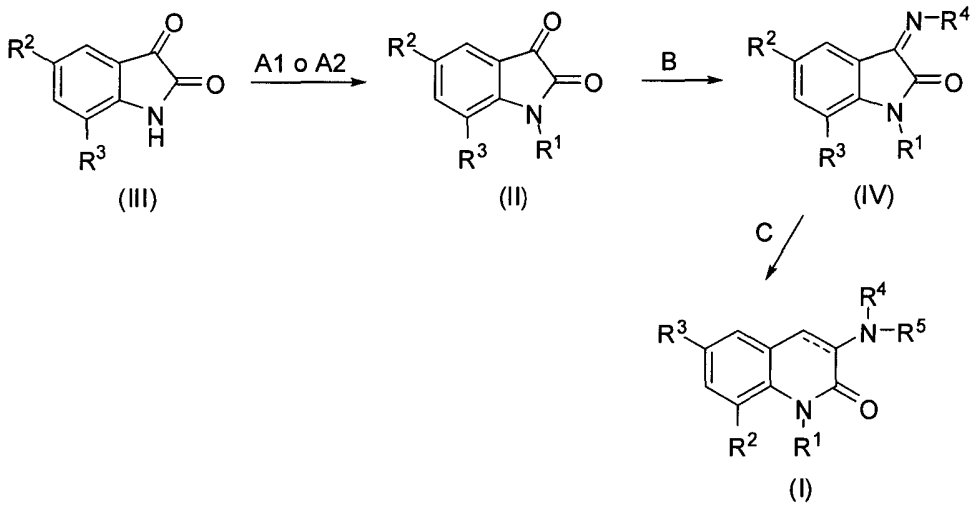
Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus isómeros, derivados, sales, profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales.

Los compuestos de la presente invención de fórmula (I) se pueden obtener o producir mediante una síntesis química o generarse a partir de una materia natural de distinto origen.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de los compuestos de la invención de fórmula (I) o un isómero, sus sales y/o solvato del mismo, que comprende los siguientes pasos que se resumen en el Esquema 1:

A) Preparación de *N*-alquil(o aril) isatinas de fórmula general (II), por:
   A1) alquilación del nitrógeno oxindólico de isatinas [fórmula general (III)] con un haluro de alquilo, preferiblemente haluros de metilo;
   A2) arilación del nitrógeno oxindólico de isatinas [fórmula general (III)] con un haluro de arilo, preferiblemente halobencenos;
B) Formación de iminoisatinas de fórmula general (IV) por reacción de *N*-alquil(o aril) isatinas de fórmula general (II) con arilaminas, preferiblemente anisidina; y
C) Expansión de anillo de las iminoisatinas de fórmula general (IV) por reacción catalizada por sales metálicas con alquildiazometanos, preferiblemente trimetilsilildiazometano.

Esquema 1



Donde:

R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 están descritos anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica útil para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cancerosas, en adelante composición farmacéutica de la invención, que comprende un compuesto o mezcla de compuestos de fórmula (I), en cantidad terapéuticamente efectiva, o una sal, profármaco, solvato, derivado o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas y conocidos por los técnicos en la materia.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades

farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

Los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente invención, sus derivados, sales, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen se pueden utilizar junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia combinada. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un profármaco, solvato, derivado o sus sales.

En otra realización particular, dicha composición terapéutica se prepara en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención se puede administrar por cualquier vía apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, recta o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.).

El uso de los compuestos de la invención es compatible con su uso en protocolos en que los compuestos de fórmula (I), o sus mezclas, se usan por

sí mismos o en combinaciones con otros tratamientos o cualquier procedimiento médico.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Descripción de la figuras

Fig. 1.- Muestra los ensayos de citotoxicidad (gráfica dosis-respuesta) frente a células tumorales de la línea celular HL-60 (leucemia promielocítica humana) incubadas con diferentes compuestos de fórmula (I) - 6-cloro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-4), 6-fluoro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-5), 6-bromo-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-6) y 3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona (GGC-7) - durante 3 días. Todas las determinaciones se llevaron a cabo por triplicado.

Fig. 2.- Muestra los ensayos de citotoxicidad (gráfica dosis-respuesta) frente a células tumorales de la línea celular HT-180 (fibrosarcoma humano) incubadas con diferentes compuestos de fórmula (I) - 6-cloro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-4), 6-fluoro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-5), 6-bromo-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-6) y 3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona (GGC-7) - durante 3 días. Todas las determinaciones se llevaron a cabo por triplicado.

Fig. 3.- Muestra los ensayos de citotoxicidad (gráfica dosis-respuesta) frente a células tumorales de la línea celular HT-29 (adenocarcinoma de colon humano) incubadas con diferentes compuestos de fórmula (I) - 6-cloro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-4), 6-fluoro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-5), 6-bromo-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-6) y 3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona (GGC-7) - durante 3 días. Todas las determinaciones se llevaron a cabo por triplicado.

Fig. 4.- Muestra los ensayos de citotoxicidad (gráfica dosis-respuesta) frente a células tumorales de la línea celular MDA-MB231 (carcinoma de pulmón humano) incubadas con diferentes compuestos de fórmula (I) - 6-cloro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-4), 6-fluoro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-5), 6-bromo-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona (GGC-6) y 3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona (GGC-7) - durante 3 días. Todas las determinaciones se llevaron a cabo por triplicado.

Modo de realización de la invención

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que no son, sin embargo, limitativos del alcance de la invención.

Ejemplo 1

Este ejemplo se refiere al método de preparación de N-aril isatinas

1-Fenilindolin-2,3-diona

Sobre una disolución de 221 mg (1,5 mmol) de isatina comercialmente disponible en acetonitrilo anhidro (5 mL) en atmósfera de argon, se añade yodobenceno (337 mg, 1,65 mmol), K_2CO_3 (415 mg, 3 mmol), CuI (191 mg, 0,15 mmoles) y *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (42,7 mg, 0,30 mmol). La reacción se calienta en tubo cerrado a 140°C hasta la desaparición del material de partida (c.c.f). Una vez finalizada la reacción, se deja enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se añade HCl (1M, 15 mL). El crudo de reacción se extrae con AcOEt (6 x 15 mL), la fase orgánica se seca con $MgSO_4$ y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano/acetato de etilo, 2:1) para dar 211 mg (63%) del producto como un sólido anaranjado.

P.f.: 137-139 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): □ = 7.70 (ddd, *J* = 0,.5, 1.5, 7.5 Hz, 1 H), 7.51 (m, 6 H), 7.18 (td, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): □ = 183.1, 157.5, 151.9, 138.5, 133.4, 130.2, 129.0, 126.2, 125.8, 124.5, 117.7, 111.5; IR (CH_2Cl_2): □ = 1750 cm^{-1}.

Ejemplo 2

Este ejemplo se refiere a la preparación de iminoisatinas

(Z)-3-(4-Metoxifenilimino)-1-metil-5-nitroindolin-2-ona

A una disolución de 0,75 g (3,63 mmol) de 1-metil-5-nitroindolin-2,3-diona (K. Zheng *et al. Angew Chem Int Ed* **2011**, *50*, 2573) y *p*-anisidina (0,45 g, 3,63 mmol) en benceno (7,5 mL) se calienta a reflujo toda la noche en un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfria a temperatura ambiente y el

disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 0,75 g (71%) de la imina en una relación de isómeros *E:Z* (70:30) como un sólido anaranjado que se usa directamente en la etapa siguiente sin necesidad de purificación.

P.f.: 154-156 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): □ = 8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *E*+*Z*), 8.06 (s, 1H, *E*+*Z*), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *E*+*Z*), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1.4H, *E*), 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.4H, *E*), 6.97 (m, 1.2H, *Z*), 3.93 (s, 2.1H, *E*), 3.90 (s, 0.9H, *Z*), 3.43 (s, 2.1H, *E*), 3.33 (s, 0.9H, *Z*); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): □ = 163.4 (*E*), 160.0(*Z*), 159.1 (*E*), 157.9 (*Z*), 152.2 (*E*), 150.4 (*E*), 149.8 (*Z*), 146.4 (*Z*), 143.0 (*E*), 141.6 (*E*), 140.0 (*Z*), 129.6 (*E*), 128.5 (*Z*), 125.5 (*E*), 123.0 (*Z*), 120.9 (*E*), 120.7 (*Z*), 118.0 (*Z*), 115.5 (*E*), 114.8 (*E*), 114.0 (*Z*)113.7 (*Z*), 109.0 (*E*), 108.1 (*Z*), 55.6 (*E*), 55.5 (*Z*), 26.8 (*E*), 26.4 (*Z*); IR (CH_2Cl_2): □ = 1738, 1610, 1336, 1293, 1251 cm^{-1}.

Ejemplo 3

Preparación de compuestos de fórmula general (I) por expansión de anillo de iminoisatinas de fórmula general (IV)

3-[(4-Metoxifenil)(metil)amino]-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

Sobre una disolución de 79 mg (0,25 mmol) de (*Z*)-3-(4-metoxifenilimino)-1-metil-5-nitroindolin-2-ona y $Sc(OTf)_3$ (541 mg, 11 mol%) en diclorometano anhidro (2 mL) enfriada a 0 °C, se añade trimetilsilildiazometano (63 mg, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agita a dicha temperatura hasta la completa desaparición del material de partida (c.c.f). Una vez finalizada la reacción, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente *n*-

hexano/acetato de etilo (1:1) para dar 51 mg (60%) del producto como un sólido anaranjado.

P.f.: 196198 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): □ = 8.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 y 6.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H cada uno), 3.81 y 3.74 (s, 3H cada uno), 3.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): □ = 159.0, 156.4, 142.5, 142.1, 141.4, 139.9, 123.7, 122.3, 121.5, 121.3, 118.5, 114.5, 114.1, 55.4, 42.1, 30.6; IR (CH_2Cl_2): □ = 1659, 1609, 1510, 1338, 1243; HRMS (ES): calculado (%) para $C_{18}H_{17}N_3O_4$ [*M* + H]$^+$: 340.1297; encontrado: 340.1296.

Ejemplo 4

Ensayos biológicos de los compuestos de fórmula (I)

Valoración del perfil de citotoxicidad

La citotoxicidad de los compuestos de fórmula (I) se examina en cuatro líneas celulares, a saber HL-60 (leucemia promielocítica humana), HT-180 (fibrosarcoma humano), HT-29 (adenocarcinoma de colon humano) y MDA-MB231 (carcinoma de pulmón humano) mediante experimentos de cultivo *in vitro*.

Para el caso de la familia de compuestos de fórmula (I), los mejores resultados se obtienen con un compuesto que fue el más activo en todos los tipos de células ensayadas, con valores de IC_{50} por debajo de un microgramo por mililitro. La sustitución del grupo nitro en este tipo de moléculas por halógenos, disminuye la toxicidad, exhibiendo el derivado clorado la actividad

más alta entre los diferentes sustituyentes halogenados. Los compuestos de fórmula (I) muestran unas curvas dosis-respuesta típicas para líneas celulares de leucemia o fibrosarcoma, con una pronunciada disminución de la supervivencia celular a concentraciones cercanas al valor de IC_{50}. A pesar de esto, las curvas dosis-respuesta muestran un efecto bifásico en el crecimiento de células humanas tumorales de colon y pulmón. En la primera fase de la curva (a las concentraciones más bajas de los compuestos), se observa una disminución aguda en la supervivencia celular, debida probablemente a un efecto de la droga en las células tumorales proliferantes. Un segundo cambio de dirección en la curva sugiere un efecto citotóxico ejercido por altas concentraciones de la droga en células tumorales no desarrolladas.

Hay que destacar que algunos de los compuestos de fórmula (I) ensayados exhiben efectos inhibitorios muy notables contra las cuatro líneas celulares tumorales humanas, mostrando valores de IC_{50} que son similares, e incluso inferiores, a los descritos previamente para compuestos de uso generalizado como el etoposido o el cisplatino.

Cultivos celulares

Todas las líneas celulares tumorales usadas en esta invención se obtienen de la "Type Culture Collection (ATCC)." Las células de fibrosarcoma humano HT-1080 se mantienen en un medio de Dulbecco/Eagle modificado (DMEM), que contiene glucosa (4,5 g/L), glutamina (2mM), penicilina (50 IU/mL), estreptomicina (50 µg/mL), y anfotericina (1.25 µg/mL) suplementada con 10% FBS. Las células de adenocarcinoma humano de colon HT-29 se mantienen en un medio McCoy's 5A que contiene glutamina (2mM), penicilina (50 IU/mL), estreptomicina (50 µg/mL), y anfotericina (1,25 µg/mL)

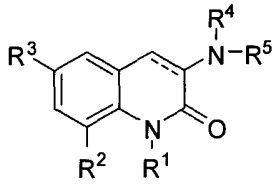
suplementada con 10% FBS. Las células de carcinoma humano de pulmón MDA-MB231 y leucemia promielocítica humana HL-60 se mantienen en un medio RPMI1640 que contiene glutamina (2mM), penicilina (50 IU/mL), estreptomicina (50 µg/mL), y anfotericina (1.25 µg/mL) suplementada con 10 y 20 % FBS, respectivamente.

Ensayos de citotoxicidad

El ensayo de reducción por tinción del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio se lleva a cabo en una microplaca de 96 pocillos utilizando el método de Mosmann (cfr. T. Mosmann, *J Immunol Methods* **1983**, *65*, 55). 2 x 10^3 células tumorales en un volumen total de 100 µL de sus respectivos caldos de cultivo se incuban con diluciones seriadas de los compuestos de fórmula (I). Después de 3 días de incubación (37°C, 5% CO_2 e una atmósfera húmeda) se adicionan 10 µl de MTT (5 mg/ml in PBS) a cada pocillo y la placa se incuba durante cuatro horas más a 37°C. El formazán resultante se disuelve en 150 µL de HCl 0,04 N en 2-propanol y su concentración se determinó por espectrofotometría a 550 nm. Todas las determinaciones se llevaron a cabo por triplicado. Los valores de IC_{50} se calculan en zonas semilogarítmicas dosis-respuesta en las que la concentración del compuesto produce un 50% de supervivencia celular.

REIVNDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



1. (I)

donde:

R^1, R^4 y R^5 son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de la lista que comprende hidrógeno (H), hidroxilo (OH), alcoxilo (OR_a), un grupo alquilo (C_1-C_8), un grupo arilo (C_6-C_{18}) o un heterociclo, sustituido o no sustituido.

R^2 y R^3 son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de la lista que comprende hidrógeno (H), grupo alquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{18}) o heterociclo, halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo (OH), alcoxilo (OR_a), nitro (NO_2), amino (NR_bR_c), sustituido o no sustituido.

--- representa la existencia o no de un doble enlace.

2. Compuesto según reivindicación 1 donde R^1 es un grupo alquilo (C_1-C_3).

3. Compuesto según reivindicación 1 donde R^2 es un halógeno.

4. Compuesto según reivindicación 1 donde R^3 es un halógeno.

5. Compuesto según la reivindicación 1 donde R^2 es un grupo nitro y R^3 es un halógeno.

6. Compuesto según reivindicación 1 donde R^2 es un halógeno y R^3 es un grupo nitro.

7. Compuesto según reivindicación 1 donde R^4 es un grupo alquilo (C_1-C_3).

8. Compuesto según reivindicación 1 donde R^1 y/o R^5 son un grupo arilo (C_6-C_{10}).

9. Compuesto según reivindicación 1 donde R^5 es un heterociclo.

10. Compuesto según reivindicaciones 1 y 8 donde R^4 es metilo y R^5 es 4-metoxifenilo.

11. Compuesto según reivindicaciones 1, 8 y 10 donde R^1 es bencilo o metilo.

12. Compuesto según reivindicaciones 1 y 8 donde R^1 es metilo.

13. Compuesto según reivindicaciones 1, 8 y 12 donde R^2 es un halógeno.

14. Compuesto según reivindicaciones 1, 8 y 12 donde R^3 es un halógeno.

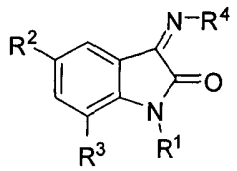
15. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula:
1-bencil-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]quinolin-2(1H)-ona;
3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona;
3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-fenilquinolin-2(1H)-ona;
3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona;
8-cloro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona;
6-cloro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona;
6-bromo-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona; ó

6-fluoro-3-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1-metilquinolin-2(1H)-ona.

16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde dicho compuesto es una sal de un clorhidrato sus isómeros, sus sales y/o solvatos de los mismos.

17. Compuesto según la reivindicación 16, donde dicho compuesto es una sal de un clorhidrato.

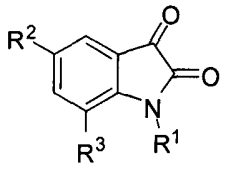
18. Procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (I) que comprende:
la reacción catalizada por sales metálicas de una iminoisatina de fórmula general (IV)



(IV)

con un alquildiazometano de fórmula general $RCHN_2$, donde R es un alquilo o hidrógeno, mediante ataque nucleófilo,

19. Procedimiento según la reivindicación 18, donde la iminoisatina de fórmula general (IV) se obtiene:
por reacción de *N*-alquil(o aril) isatinas de fórmula general (II)



(II)

con arilaminas, donde: R^1, R^2 y R^3 están descritos en la reivindicación 1.

20. Compuesto de fórmula general (I) para la elaboración de una composición farmacéutica

21. Compuesto de fórmula general (I), para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de cáncer, enfermedades autoinmunes, y enfermedades infecciosas.

22. Compuesto de fórmula general (I) según reivindicación 21 donde los tipos de cáncer se seleccionan de la lista que comprende cáncer de mama, cánceres ginecológicos, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer del tracto urinario, cáncer tiroideo, cáncer renal, melanoma, cáncer de cerebro, sarcoma, linfoma o leucemia.

23. Compuesto de fórmula general (I) según reivindicación 21, donde las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias se seleccionan de la lista que comprende lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus de tipo 1, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, o bien COPD en sus siglas en inglés), colitis crónica o diversas alergias.

24. Compuesto de fórmula general (I) según reivindicación 21, donde las enfermedades infecciosas causadas por microorganismos patógenos se seleccionan de la lista que comprende gripe, SIDA, hepatitis, clamidiosis, tuberculosis, estreptococosis, pseudomoniasis, leishmaniosis, malaria o tripanosomiasis.

25. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26. Composición farmacéutica según la reivindicación 25 que además comprende otro principio activo.

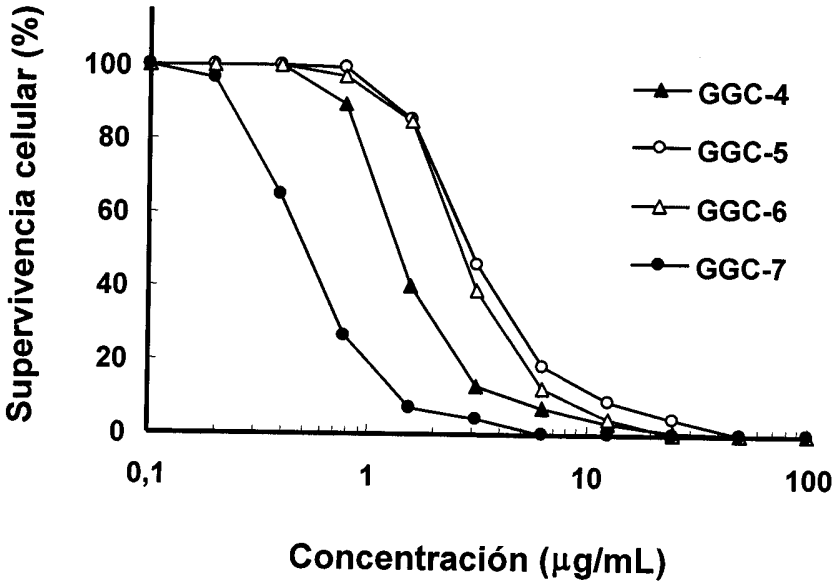

Supervivencia celular (%)
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
Concentración (µg/mL)
GGC-4
GGC-5
GGC-6
GGC-7

Figura 1

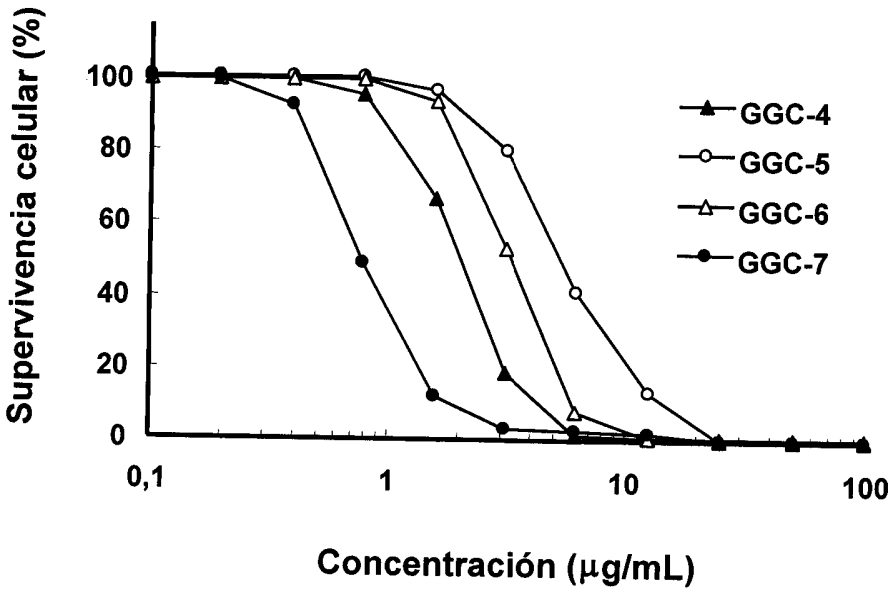

Supervivencia celular (%)
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
Concentración (µg/mL)
GGC-4
GGC-5
GGC-6
GGC-7

Figura 2

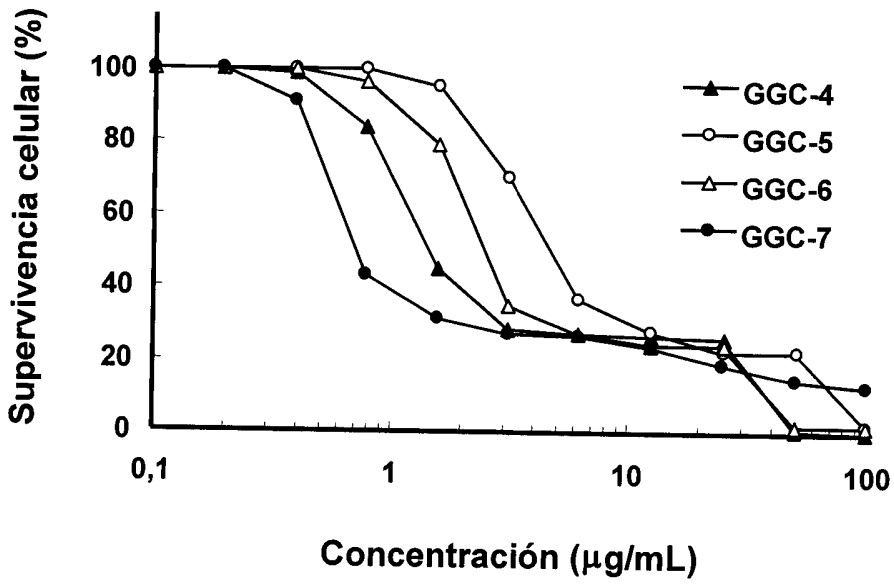

Supervivencia celular (%)
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
Concentración (µg/mL)
GGC-4
GGC-5
GGC-6
GGC-7

Figura 3

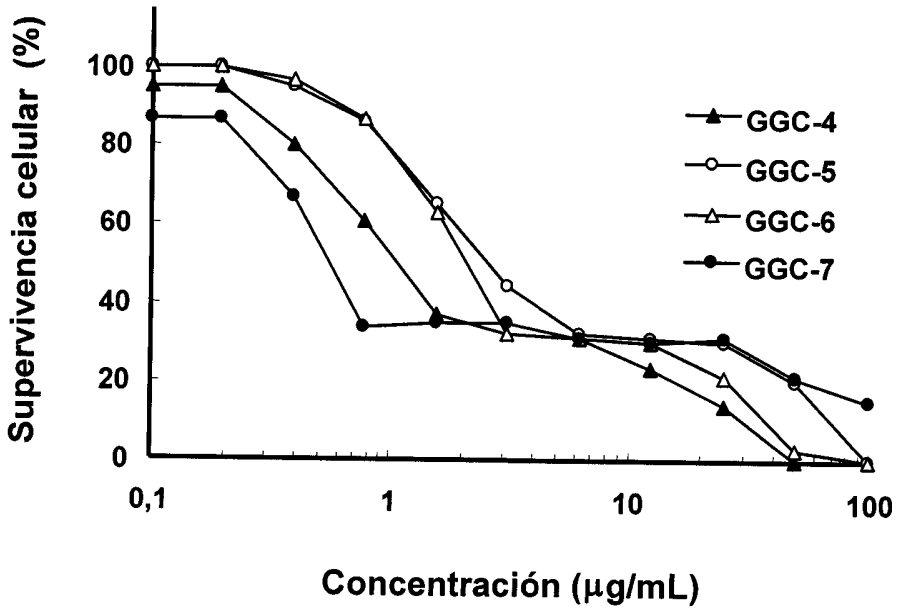

Supervivencia celular (%)
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
Concentración (µg/mL)
GGC-4
GGC-5
GGC-6
GGC-7

Figura 4

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201200269

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 14.03.2012

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl. : ***C07D215/38*** (2006.01)
A61K31/4704 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2005007111 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 27.01.2005, página 32, compuesto 3A; página 39, compuesto 6C; reivindicación 6.	1-17,20-26
X	S MESSAOUDI et al., Tetrahedron 2007, vol 63, págs 10202-10210. "Rapid acces to 3-(N-substituted)-aminoquinolin-2(1H)-ones using palladium catalyzed C-N bond coupling reaction", tablas 2 y 3.	1-17
A		18,19
X	Base de Datos Registry en CAS (STN), Chemical Abstracts Service. Entre otros, ver por ejemplo compuestos con RN 1199257-19-6, 954416-79-6, 954416-76-3, 805192-35-2, 804445-44-1, 804443-95-6, 802253-76-5, 888-41-5, 801972-63-4, 770675-36-0766474-39-9, 764613-99-2, 756438-42-3.	1-17
X	WO 2009147217 (CNRS) 10.12.2009, página 73, compuesto X-2; página 76, compuesto I-43; reivindicaciones 10,15.	1-17,20-26
X	R E BOWMAN et al. Journal Chemical Society 1964, págs 3350-3353. "The synthesis of some dialkylamino-2-quinolones", tabla 2.	1-17

Categoría de los documentos citados
X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
14.01.2013	M. P. Fernández Fernández	1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.01.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	18,19	**SI**
	Reivindicaciones	1-17,20-26	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	18,19	**SI**
	Reivindicaciones	1-17,20-26	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2005007111 A2 (BRISTOL_MYERS SQUIBB COMPANY)	27.01.2005
D02	S MESSAOUDI et al., Tetrahedron 2007, vol 63, págs. 10202-10210. "Rapid acces to 3-(N-substituted)-aminoquinolin-2(1H)-ones using palladium catalyzed C-N bond coupling reaction", tablas 2 y 3.	2007
D03	Base de Datos Registry en STN, Chemical Abstracts Service. Entre otros, ver por ejemplo compuestos con RN 1199257-19-6, 954416-79-6, 954416-76-3, 805192-35-2, 804445-44-1, 804443-95-6, 802253-76-5, 888-41-5, 801972-63-4, 770675-36-0766474-39-9, 764613-99-2, 756438-42-3.	varias fechas
D04	WO 2009147217 (CNRS)	10.12.2009
D05	R E BOWMAN et al. Journal Chemical Society 1964, págs 3350-3353. "The synthesis of some dialkylamino-2-quinolones", tabla 2.	1964

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a las 2-quinolonas 3-aminosustituídas de fórmula (I) de la reivindicación 1, más concretamente a las 3-amino-2-quinolonas (reivindicaciones 2-14) que se citan en las reivindicaciones 15-17, al procedimiento para su obtención a partir de una iminoisatina de fórmula (IV) (reivindicaciones 18 y 19) y a la composición farmacéutica (reivindicaciones 25 y 26) que comprende un compuesto de fórmula general (I) (reivindicaciones 20-24) para el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes/inflamatorias y enfermedades infecciosas.

El documento D1 divulga derivados 3-amino de 2-tetrahidroquinolonas, los compuestos 3A (página 32) y 6C (página 39) se incluyen en la fórmula general (I) de la reivindicación 1 de la solicitud, la actividad farmacéutica como agentes antitumorales y antiinflamatorios de este tipo de compuestos está también anticipada, ver reivindicación 6 de D1.

El documento D2 divulga la síntesis de 3-(N-sustituidas)-amino-2-quinolinonas, en la tabla 2 (página 1024) y la tabla 3 (página 1026) se describen compuestos con estructuras incluidas en la fórmula (I) de la reivindicación 1 de la solicitud.

El documento D3 divulga varias estructuras del estado de la técnica que, entre otras, han sido recogidas por Chemical Abstracts con anterioridad a la fecha de presentación de la solicitud. Todas están incluidas en el alcance de la fórmula (I) de la reivindicación 1 de la solicitud.

El documento D4 divulga compuestos con estructuras que se corresponden con la fórmula (I) de la reivindicación 1 de la solicitud, ver página 73 compuesto X-2 y página 76 compuesto I-43, además las reivindicaciones 10 y 15 de D4 divulgan la actividad farmacéutica de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, enfermedades inflamatorias, etc

El documento D5 divulga 3-dialquilamino-2-quinolonas, los compuestos de la tabla 2 (página 3352) anticipan varios de los incluidos en la fórmula (I) de la solicitud.

En consecuencia, los documentos D1 a D5 anulan la novedad de los compuestos a los que se refiere la solicitud, así como su actividad farmacéutica y su uso para el tratamiento de diversas enfermedades descritas en la solicitud y la composición farmacéutica que comprende estos compuestos. No se ha encontrado divulgado el procedimiento de síntesis de las reivindicaciones 18 y 19 para la obtención de estos compuestos, por lo que se considera nuevo e inventivo, puesto que es un procedimiento alternativo a los descritos en la técnica, no siendo evidente para un técnico en la materia ya que para obtener dichos productos pueden plantearse numerosas vías de síntesis y no es posible prever los resultados sin la correspondiente experimentación.

En conclusión, las reivindicaciones 1-17 y 20-26 de la solicitud carecen de novedad y actividad inventiva y se reconoce novedad y actividad inventiva a las reivindicaciones 18 y 19, tal como se establece en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.