



Trabajo de Fin de Máster

Vinil-alenos en la síntesis de indolizidinas

AUTOR:

Juan Francisco Rodríguez Caro

TUTORES:

María del Mar Afonso Rodríguez
José Antonio Palenzuela López



A Guillermo

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mis tutores, los Doctores María del Mar Afonso y José Antonio Palenzuela, por acogerme una vez más en su grupo de investigación, apoyar el trabajo desarrollado, tanto experimental como computacional, explicar y ayudar en todo lo que he necesitado.

A mi familia, en especial a mis padres y hermana, por ser la base y sustento de mis estudios, así como mi principal motivación para seguir hacia delante, buscando siempre un futuro mejor.

A Noelia, por ser mi pilar fundamental durante todo este proceso, apoyándome sobre todo en los malos momentos, y estando para disfrutar de los buenos momentos juntos.

A mis amigos de *Cafele*, en especial a Isaac, Yapci y Humberto que me han acompañado este año de Máster, y a los demás por apoyarme e interesarse por mi trabajo, aportando comentarios positivos sobre el mismo. También a amigas más recientes como Yara y Brenda, que me han apoyado en todo mi trabajo, a pesar de ser una amistad relativamente nueva.

A todos los compañeros del Máster en Química, que juntos hemos luchado este duro año como un equipo, apoyándonos y ayudándonos cuando lo necesitábamos, y consiguiendo sacarlo adelante.

A los compañeros y amigos del IUBO, en especial a Libera y Raúl, por hacer los días más llevaderos durante este año, despejándome la cabeza en muchas ocasiones con paseos, café, charlas y cerveza. También a Isabel y Antonio por las charlas de pasillo y por preocuparse siempre por mí.

A las alumnas que han pasado por el Laboratorio 15 para la realización de sus TFGs, por llenarme los días con risas y sonrisas, además de anécdotas que nunca olvidaré.

Gracias a todos, de corazón

Juan

Índice

RESUMEN	IV
ABSTRACT	IV
TABLA DE ABREVIACIONES	V
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 INDOLIZIDINAS	1
1.1.1 LAS INDOLIZIDINAS	1
1.1.2 ORGANISMOS EN LOS QUE SE ENCUENTRAN LAS INDOLIZIDINAS	2
1.1.3 BIOSÍNTESIS	4
1.1.4 ACTIVIDADES DE LAS INDOLIZIDINAS	6
1.2 REACCIÓN DE DIELS-ALDER	9
1.2.1 DIENO	14
1.2.2 DIENÓFILO	17
1.2.3 DIELS-ALDERASAS EN LA NATURALEZA	17
1.3 PROPUESTA RETROSINTÉTICA.	18
1.4 CÁLCULOS COMPUTACIONALES	19
1.4.1 PROGRAMAS DE CÁLCULO	21
1.4.2 LA FUNCIÓN DE FUKUI	22
2 OBJETIVOS	24
3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	25
3.1 PREPARACIÓN DEL VINIL ALENO (5)	26
3.2 PREPARACIÓN DEL HETERODIENÓFILO (7)	31
3.3 PREPARACIÓN DEL CICLOADUCTO DE LA REACCIÓN DE HETERO DIELS-ALDER (8A Y 8B)	33
3.3.1 ESTUDIO DE LOS ORBITALES FRONTERA Y FUNCIÓN DEL ÁCIDO DE LEWIS EN LA REACCIÓN	34
3.3.2 EQUILIBRIO ENTRE LOS CONFORMEROS S-CIS Y S-TRANS	37
3.3.3 ESTUDIO TERMOQUÍMICO TEÓRICO DE LOS DIFERENTES ISÓMEROS DE LA REACCIÓN	39
3.3.4 ESTUDIO CINÉTICO A TRAVÉS DEL CÁLCULO DE LOS ESTADOS DE TRANSICIÓN	40

3.3.5	ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS COMPUESTOS AISLADOS	44
3.4	PREPARACIÓN DE LAS INDOLIZIDINAS (10A Y 10B) E INDOLIZIDONA (10C)	48
3.4.1	PROBLEMAS CON LA REDUCCIÓN DEL CICLOADUCTO Y SOLUCIONES PLANTEADAS	48
3.4.2	PREPARACIÓN EXPERIMENTAL Y RESULTADOS OBTENIDOS DEL CICLOADUCTO 8A Y 8B	51
3.4.3	ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS	54
4	CONCLUSIONES	59
5	PARTE EXPERIMENTAL	60
5.1	TÉCNICAS EXPERIMENTALES	60
5.1.1	TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS	60
5.1.1.1	Resonancia Magnética Nuclear	60
5.1.1.2	Espectrometría de Masas de Alta Resolución	61
5.1.2	TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS	61
5.1.2.1	Cromatografía en capa fina	61
5.1.2.2	Cromatografía líquida de alta eficacia	61
5.1.2.3	Cromatografía en columna	62
5.1.3	DISOLVENTES Y REACTIVOS	62
5.1.4	PROGRAMAS DE CÁLCULO COMPUTACIONAL	63
5.1.4.1	ORCA 4.2.1 y 5.0	63
5.1.4.2	MultiWFN 3.7	63
5.1.4.3	MoCalc2012	63
5.1.4.4	CYLview 1.0	64
5.1.4.5	Gabedit 2.5.1	64
5.1.4.6	NBO 6.0	64
5.1.4.7	Avogadro 1.90.0	64
5.2	PARTE EXPERIMENTAL	65
5.2.1	SÍNTESIS DE (E)-UNDEC-4-EN-7-IN-6-OL (3)	65
5.2.2	SÍNTESIS DE (E)-TERT-BUTILDIMETIL(UNDEC-4-EN-7-IN-6-ILOXI)SILANO (4)	66
5.2.3	SÍNTESIS DE (E)-TERT-BUTILDIMETIL(UNDECA-4,5,7-TRIEN-6-ILOXI)SILANO (5)	66
5.2.4	SÍNTESIS DE 3,4-DIHIDRO-2H-PIRROL O Δ^1 -PIRROLINA (7)	67
5.2.5	SÍNTESIS DE (E)-7-((TERT-BUTILDIMETILSILIL)OXI)-8-BUTILIDEN-5-PROPIL-1,2,3,5,8,8A-HEXAHIDROINDOLIZINA (8A Y 8B)	68
5.2.6	SÍNTESIS DE (E)-8-BUTILIDEN-5-PROPILHEXAHIDROINDOLIZIN-7(1H)-ONA (9)	70
5.2.7	SÍNTESIS DE (5R,7S,8R,8AS)-8-BUTIL-7-((TERT-BUTILDIMETILSILIL)OXI)-5-PROPILOCTAHIDROINDOLIZINA (10A), (5R,7S,8R,8AS)-8-BUTIL-5-	

Índice

PROPILOCTAHIDROINDOLIZIN-7-OL (10B) Y (5R,8R,8AS)-8-BUTIL-5- PROPILHEXAHIDROINDOLIZIN-7(1H)-ONA (10C)	71
5.3 PARTE COMPUTACIONAL	72
6 APÉNDICE DE ESPECTROS	74
7 BIBLIOGRAFÍA	75

RESUMEN

Las indolizidinas son productos naturales que han ido cogiendo peso en la comunidad científica debido principalmente a sus propiedades farmacológicas, siendo las más importantes su actividad anticancerígena y antiviral.

Las síntesis totales de este tipo de compuestos se han realizado de diferentes formas, pero nunca empleando sililoxi-vinil-alenos como dienos para una reacción de hetero-Diels-Alder. En este trabajo se expone una metodología novedosa de preparación de sililoxi-vinil-alenos e indolizidinas.

Además, se han realizado cálculos utilizando técnicas computacionales que han ayudado a dar explicación a los resultados experimentales obtenidos, gracias a resultados cinéticos, termodinámicos y cuánticos obtenidos por estos métodos teóricos.

ABSTRACT

Indolizidines are natural products that have been gaining weight in the scientific community mainly due to their pharmacological properties, the most important being their anticancer and antiviral activity.

Total synthesis of this type of compound has been carried out in different ways, but never using silyloxy-vinyl-allenes as dienes for a hetero-Diels-Alder reaction. This paper presents a novel methodology for the preparation of silyloxy-vinyl-alenes and indolizidines.

In addition, calculations have been made using computational techniques that have helped to explain the experimental results obtained, thanks to kinetic, thermodynamic and quantum results obtained by these theoretical methods.

TABLA DE ABREVIACIONES

AcOEt	Acetato de etilo
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
DA	Diels-Alder
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Teoría de la Densidad del Funcional
EA	Electrón-atrayente
ED	Electrón-donante
EM	Espectrometría de Masas
EMAR	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
FP	<i>Final Product</i> (producto final)
G	Energía de Gibbs
GGA	Aproximaciones generalizadas de gradiente
H	Entalpía
Hex	Hexano
HF	Hartree-Fock
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (orbital molecular ocupado de mayor energía)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (cromatografía líquida de alta eficacia)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
INT	<i>Intermediate</i> (intermedio)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LA	<i>Lewis Acid</i> (ácido de Lewis)
LDA	Diisopropilamido de litio
LSDA	Factor de densidad de spin local
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> (orbital molecular desocupado de menor energía)
NBO	<i>Natural Bond Orbitals</i>
nBuLi	n-butil litio
PC	<i>Product Complex</i>
PN	Producto Natural
R	Constante de los gases ideales

RC	<i>Reactant Complex</i>
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROESY	<i>Rotating frame Overhause Effect Spectroscopy</i>
S	Entropía
SM	<i>Starting Material</i> (producto de partida)
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilano
TFAA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i> (cromatografía de capa fina)
TS	<i>Transition state</i> (estado de transición)
U	Energía interna
δ	Desplazamiento químico

1 Introducción

En esta introducción se van a tratar aspectos sobre las indolizidinas, como su estructura, biosíntesis y en qué organismos se encuentran, la reacción clave para conseguirlas, es decir, la reacción de Diels – Alder, así como el análisis retrosintético que se ha realizado para este trabajo y una introducción a la Química Computacional.

1.1 Indolizidinas

El actual trabajo se centra en la síntesis de indolizidinas, por lo que se realizará una breve introducción sobre su estructura, su biosíntesis y su biodisponibilidad en la naturaleza.

1.1.1 Las indolizidinas

Las indolizidinas son productos naturales (PNs) con una estructura bicíclica de 6 y 5 miembros fusionados, con un nitrógeno en una de las cabezas de puente, tal y como se muestra en la **Figura 1**.

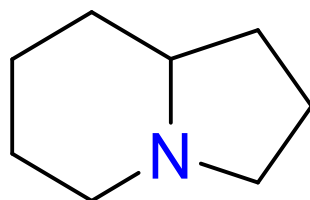


Figura 1: Estructura básica de una indolizidina

En general, se describen como indolizidinas, que es un término aceptado en la comunidad científica, pero hay dos formas más de nombrarlas, una de ellas por la IUPAC, la cual las define como octahidroindolizina, aunque muchos autores las llaman 1-azabicyclo[4.3.0]nonano.¹ Por otra parte, dependiendo de estas consideraciones, la numeración de los átomos de los anillos será diferente, como se puede ver en la siguiente figura.

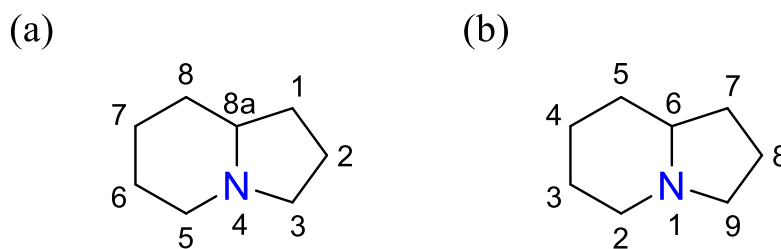


Figura 2: Numeración por la IUPAC (a) y por otros autores (b)

Hay que destacar, que la forma más común de numerarlo en la bibliografía utilizada en este trabajo es según las normas de la IUPAC, y según estas mismas normas se nombrarán los compuestos de este trabajo.

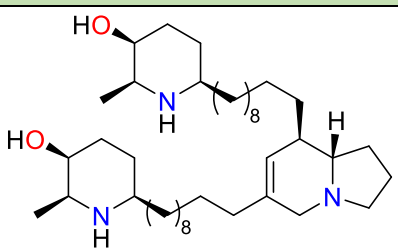
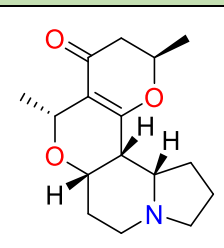
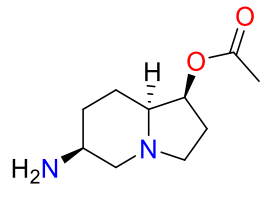
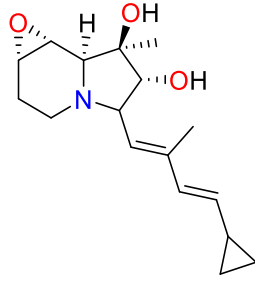
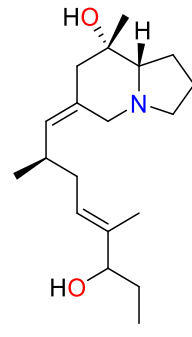
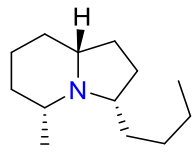
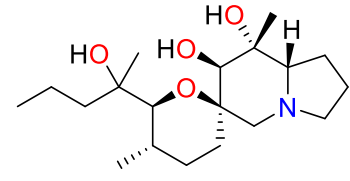
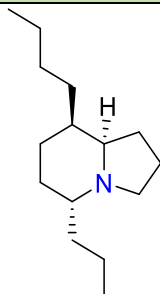
Al contener un nitrógeno en su estructura y provenir del metabolismo de los aminoácidos, es considerado dentro de los productos naturales como un alcaloide, teniendo diferentes propiedades o funciones biológicas dependiendo del organismo donde se encuentre, de lo cual se hablará más adelante.

1.1.2 Organismos en los que se encuentran las indolizidinas

Las indolizidinas son PNs, como ya se ha comentado con anterioridad, y se encuentran en diversos organismos, encontrándose diferentes derivados con distintos sustituyentes, insaturaciones o grado de oxidación. Los principales organismos donde se encuentran estos compuestos son los siguientes:

- Hongos.
- Microorganismos.
- Plantas.
- Artrópodos.
- Anfibios.
- Organismos marinos.

A continuación, se presentan diferentes estructuras de indolizidinas naturales, o compuestos que presentan un motivo de indolizidina en su estructura, así como su nombre común y el organismo en el que se encuentra. Como se puede observar, el esqueleto central es la estructura básica de indolizidina y difieren en los diferentes sustituyentes que poseen.

Indolizidinas aisladas en plantas	
 <p>Juliprosopina <i>Prosopis juliflora</i></p>	 <p>(+)-Grandisina A <i>Elaeocarpus grandis</i></p>
Indolizidinas aisladas en hongos	
 <p>(-)-Slaframina <i>Rhizoctonia leguminicola</i></p>	 <p>(-)-Ciclizidina <i>Saccharopolyspora sp.</i></p>
Indolizidinas aisladas en artrópodos	
 <p>Pumiliotoxina 307A Hormigas del género <i>Formicinae</i></p>	 <p>(-)-Monomorine I <i>Myrmecaria melanogaster</i></p>
Indolizidinas aisladas en anfibios	
 <p>Alopumiliotoxina 341A <i>Epipedobates tricolor</i></p>	 <p>Indolizidina 223V Ranas del género <i>Mantella</i></p>

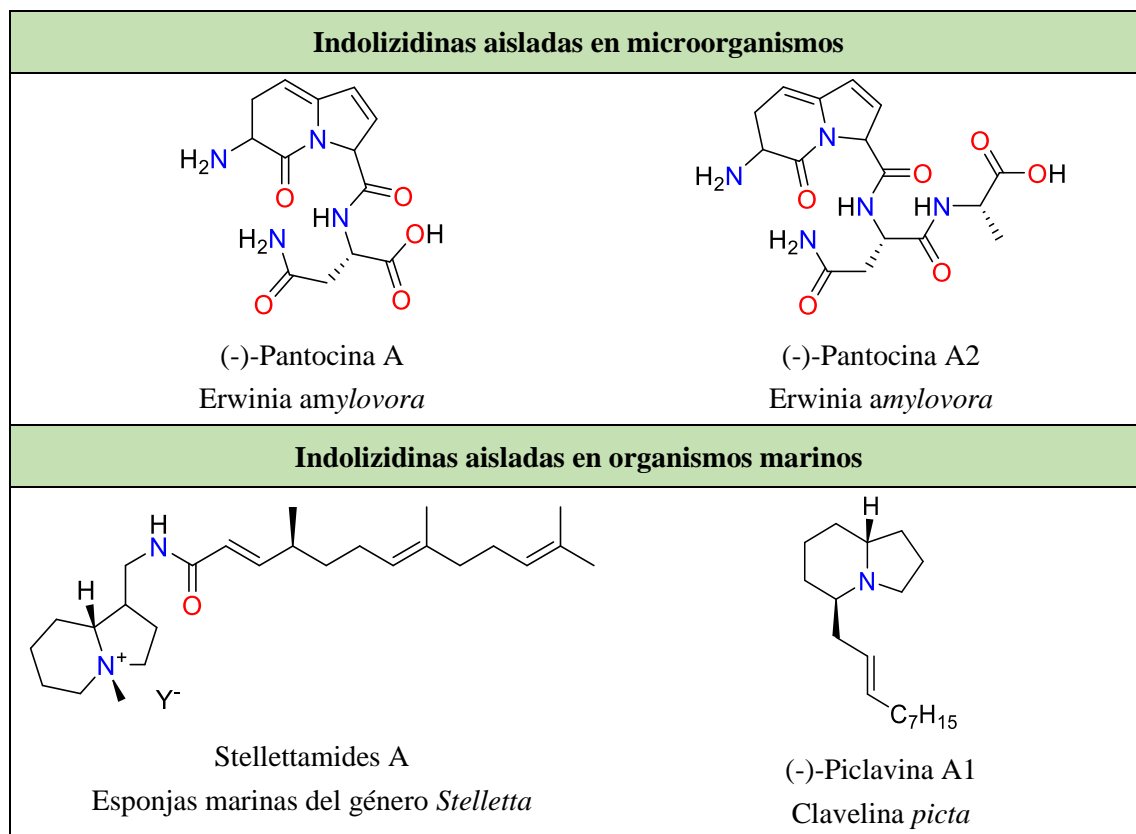


Figura 3: Ejemplos de PNs que contienen motivos de indolizidinas en su estructura¹

Como se puede observar, la complejidad de la indolizidina depende mucho del organismo donde se encuentre, pudiendo haber estructuras muy complejas, como las indolizidinas aisladas en plantas y microorganismos, o muy simples, como las aisladas en artrópodos y hongos.

1.1.3 Biosíntesis

Las indolizidinas se biosintetizan por medio de una ruta especial de los alcaloides derivados de L-lisina, denominada la ruta del ácido L-pipecólico.²⁻⁵ Esta ruta biosintetiza dicho ácido a partir de la L-lisina por la acción de diferentes enzimas, y luego se introducen unidades C₂ provenientes del acetyl-CoA o del malonil-CoA, para finalmente obtener la 1-indolizidona, una de las indolizidinas más simples que existen.⁵

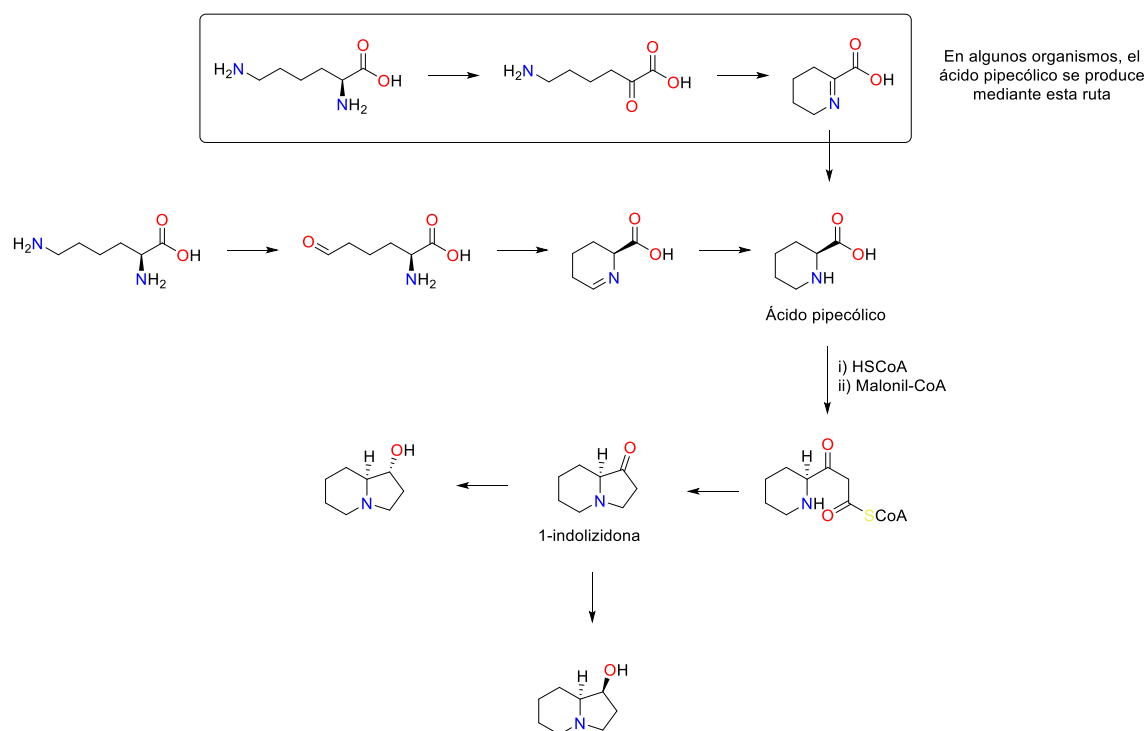


Figura 4: Ruta biosintética general de indolizidinas

Sin embargo, no todos los organismos que presentan indolizidinas como metabolitos secundarios los producen de manera endógena. Aquí es donde entra en juego la teoría o hipótesis de la dieta, según la cual ciertos organismos producen las indolizidinas y otros metabolitos secundarios, y por medio de la cadena trófica estos compuestos se introducen y están presentes en otros seres vivos que no presentan la maquinaria biosintética necesaria para producirlas.

Diferentes autores, entre los que cabe destacar Daly, observaron una relación entre los alcaloides de la piel de los anfibios y los que se observaban en los artrópodos y las plantas del mismo entorno. Una investigación de este autor consiguió demostrar que, al aislar a los individuos del entorno por 6 años, la concentración cutánea de indolizidinas y otros alcaloides disminuía hasta en cinco veces respecto a los individuos que se encontraban en libertad.⁶ Tras esto, se comenzó a alimentar anfibios en cautividad con alimentos dopados con indolizidinas y otros alcaloides artificiales, comprobando que estos estaban presentes en la piel de dichos anfibios tras un tiempo alimentándolos con ellos.⁷

La única explicación que se le puede dar a este hecho es que las indolizidinas (entre otros alcaloides) no son sintetizadas por el organismo, sino que son adquiridas y, en ciertas ocasiones, modificadas por el mismo.^{8,9} También hay hipótesis que remarcan

la posibilidad de que estos organismos obtengan los alcaloides y se produzca una biosíntesis *de novo*, produciendo modificaciones sutiles en los alcaloides adquiridos.¹⁰

Tras muchos años de investigación sobre este tema, se pudo afirmar que muchos de los alcaloides, y en concreto, muchas indolizidinas, provienen de la dieta que siguen estos organismos. Muchos de ellos se han aislado en insectos y en anfibios, aunque con pequeñas modificaciones en ambos seres vivos.¹¹

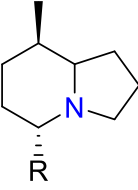
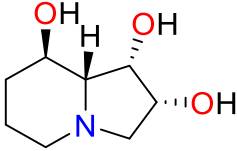
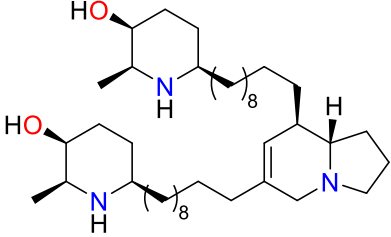
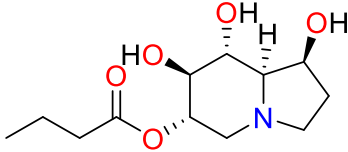
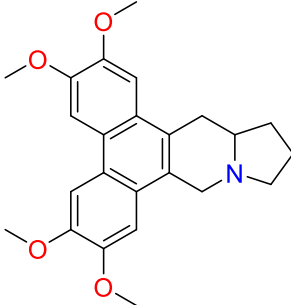
Tipo estructural	Presentes en		
	Artrópodos y ranas	Artrópodos solo	Ranas solo
Pirrolidina 2,5-disustituidas	5	~15	11
Piperidinas 2,6-disustituidas	3	~17	16
Pirrolizidinas 3,5-disustituidas	3	2	18
Indolizidinas 3,5-disustituidas	4	~6	16
Quinolizidinas 4,6-disustituidas	1	0	1
Decahidroquinolina 2,5 disustituidas	2	2	~40
Espiropirrolizidinas y espiropirrolidinas	2	0	4
Tipo coccinilina tricíclica	2	>10	15

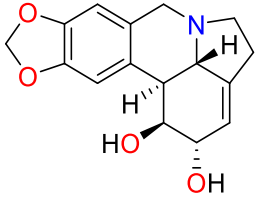
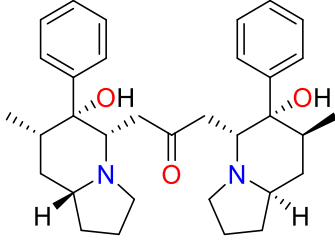
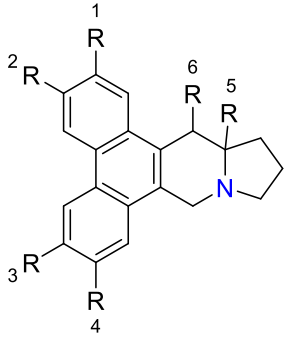
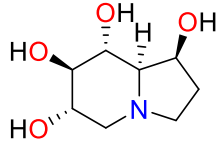
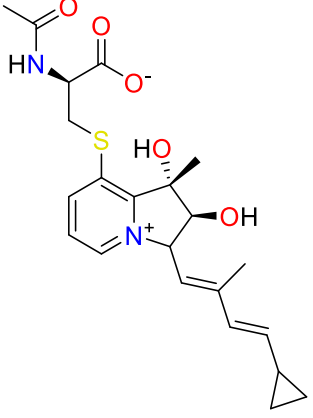
Tabla 1: Resumen de los alcaloides clasificados por tipos estructurales encontrados en artrópodos y ranas, realizada por Daly *et al.*¹¹

En la tabla anterior se puede ver que parte de los alcaloides son comunes en ambos organismos. En cuanto a las indolizidinas hay 4 compuestos que están compartidas entre ambas familias, lo que avala la hipótesis de la dieta.

1.1.4 Actividades de las indolizidinas

A pesar de que las indolizidinas fueron aisladas a partir de la década de los 70s con los trabajos de John W. Daly, las principales actividades de este tipo de compuestos fueron descubiertas mayoritariamente en el siglo XXI, siendo la mayoría de estas evaluadas para el tratamiento de enfermedades, gran parte de ellas graves o terminales como el cáncer o el VIH, entre otras. A continuación, se especifican algunos de actividades más actuales que se han encontrado para este tipo de compuestos.

Estructura	Actividad	Autores ^{Ref}
 <p>Indolizidinas 5,8-disustituidas</p>	<p>Bloqueadores no competitivos de los canales/receptores nicóticos</p>	<p>Daly <i>et al.</i>¹²</p>
 <p>Swainsonina</p>	<p>Inhibición de la enzima α-D-manosidasa lisosomal</p>	<p>Cencidibello <i>et al.</i>¹³</p>
 <p>Juliprosopina</p>	<p>Antiparasitario</p>	<p>Rahman <i>et al.</i>¹⁴</p>
 <p>Celgosivir®</p>	<p>Antiviral (Dengue virus)</p>	<p>Rathore <i>et al.</i>¹⁵ Watanabe <i>et al.</i>¹⁶</p>
 <p>Tiloforina</p>	<p>Actividad antiinflamatoria</p>	<p>Yang <i>et al.</i>¹⁷</p>

 <p>Lisorina</p>	<p>Actividad antifúngica</p>	<p>Zhao <i>et al.</i>¹⁸</p>
 <p>(±)-Homocrepidine A</p>	<p>Actividad antiinflamatoria</p>	<p>Hu <i>et al.</i>^{19,20}</p>
 <p>Derivados de deoxitiloforina</p>	<p>Actividad anticancerígena</p>	<p>Lv <i>et al.</i>²¹</p>
 <p>Castanospermina</p>	<p>Actividad anti-VIH</p>	<p>Gruters <i>et al.</i>²²</p>
 <p>Streptopertusacina A</p>	<p>Actividad antibacterial</p>	<p>Zhang <i>et al.</i>²³</p>

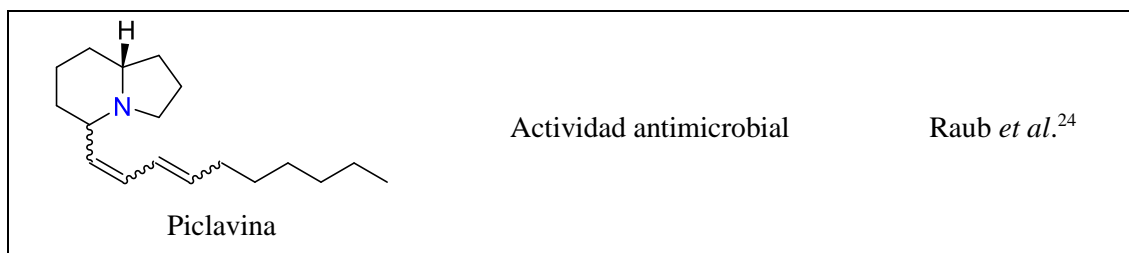


Figura 5: Actividades de compuestos indolizidínicos

1.2 Reacción de Diels-Alder

Esta reacción fue descubierta por dos científicos alemanes, Otto Paul Hermann Diels y Kurt Alder, en 1928,²⁵ por ello esta reacción lleva por nombre los apellidos de ambos químicos. Esta reacción se engloba dentro de las reacciones pericíclicas, y ha abierto un mundo de posibilidades para nuevas reacciones y productos que no se habían podido sintetizar o, al menos, no de manera sencilla, dado que pueden presentar una estereoquímica muy concreta. Debido a este gran descubrimiento se les otorgó el Premio Nobel en el año 1950²⁶ por dicha reacción y las síntesis que con ella consiguieron realizar.



Figura 6: Fotos de Otto Paul Hermann Diels (izquierda) y de Kurt Alder (derecha)

De manera general, esta reacción de Diels-Alder (DA) consiste en la cicloadición [4+2] entre un dieno (dos dobles enlaces conjugados) y un dienófilo (un único doble enlace) formando un ciclo con una insaturación, siendo el siguiente ejemplo el caso más simple, aunque el más difícil que se produzca debido a impedimentos energéticos.

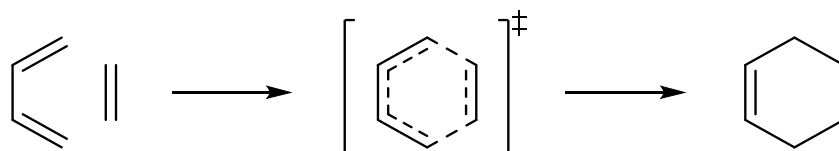


Figura 7: Esquema genérico de la reacción de Diels-Alder

En las reacciones clásicas de DA, el ciclo formado solo contiene átomos de carbono e hidrógeno, sin embargo, este tipo de reacción también se pueden producir con dienos o dienófilos que contengan un heteroátomo. Al producirse la reacción genera como producto un heterociclo, denominándose reacciones hetero Diels-Alder (hetero-DA), las cuales se pueden clasificar en tres tipos:²⁷

- Reacción aza Diels-Alder (aza-DA), la cual presenta un átomo de nitrógeno en el dieno o en el dienófilo, obteniendo heterociclos nitrogenados.
- Reacción oxo Diels-Alder (oxo-DA), la cual contiene un átomo de oxígeno en el dieno o en el dienófilo, obteniendo heterociclos con oxígeno.
- Reacción tio Diels-Alder (tio-DA), la cual contiene un átomo de azufre en el dieno o en el dienófilo, obteniendo heterociclos con azufre.

En las reacciones de DA intervienen los orbitales HOMO del dieno y LUMO del dienófilo, siendo reacciones estereoespecíficas y estereoselectivas, esto es debido a que la adición se produce de manera *syn*, por lo que la estereoquímica de los reactivos, tanto del dieno como del dienófilo, se mantiene en el producto final. En la **Figura 8** se pueden observar diferentes estereoquímicas del producto final tras una reacción de DA, y se puede ver que dependiendo del tipo de sustrato de partida, dará una estereoquímica u otra.

Introducción

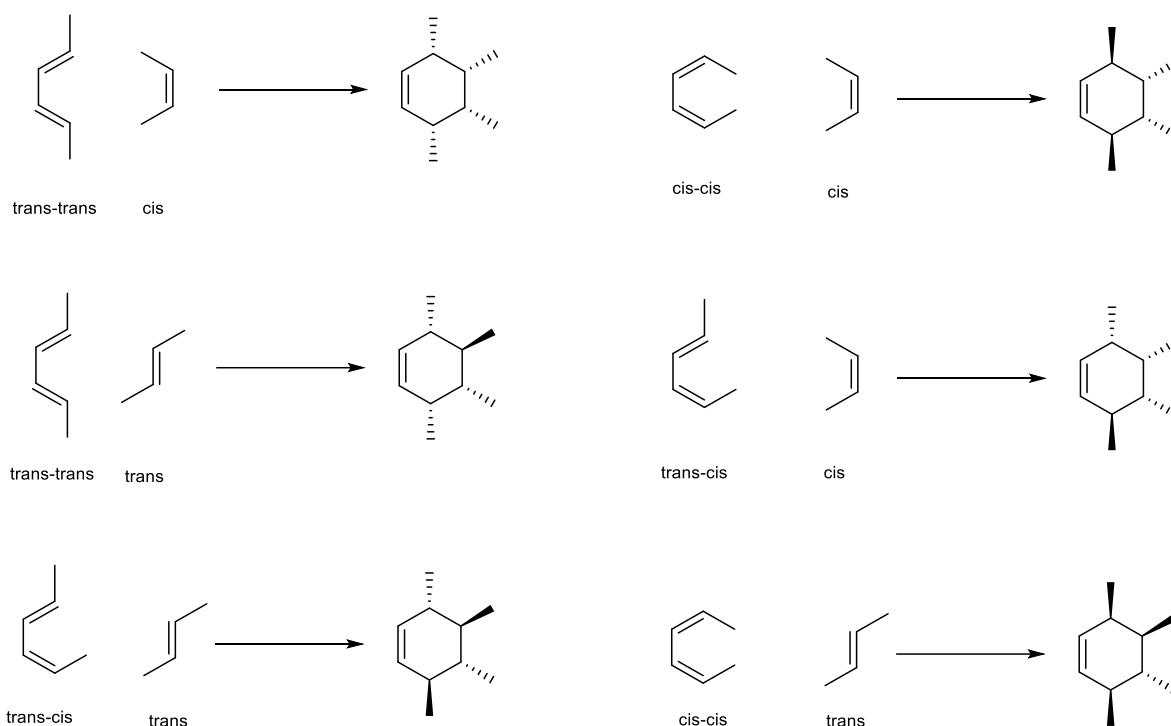


Figura 8: Estereoquímica de los productos de reacción de DA, en función de los reactivos de los que se parta

Como se puede observar, la estereoquímica de los reactivos se transfiere al producto final. Esto denota la gran versatilidad que tiene esta reacción, ya que se puede conseguir hasta cuatro centros estereogénicos con una determinada disposición relativa, dependiendo únicamente de la estereoquímica de los sustratos.

En el esquema de la **Figura 8** se han dibujado los productos con una estereoquímica definida, teniendo en cuenta solo un tipo de aproximación entre los dos sustratos, en concreto la *endo*, pero también hay otro tipo de aproximación, que es la *exo*. Durante la reacción, ambos sustratos se aproximan en dos planos paralelos, pudiéndose aproximar el dienófilo y el dieno de manera *endo* (los sustituyentes del dienófilo hacia “dentro” del dieno) o de manera *exo* (los sustituyentes del dienófilo hacia “fuera” dieno). De entre las dos aproximaciones, una se ve favorecida con respecto a la otra, siendo la forma favorecida de aproximación la *endo*. En la **Figura 9** se comparan la estereoquímica de los centros generados por la reacción de DA con una aproximación *endo* y otra *exo*.

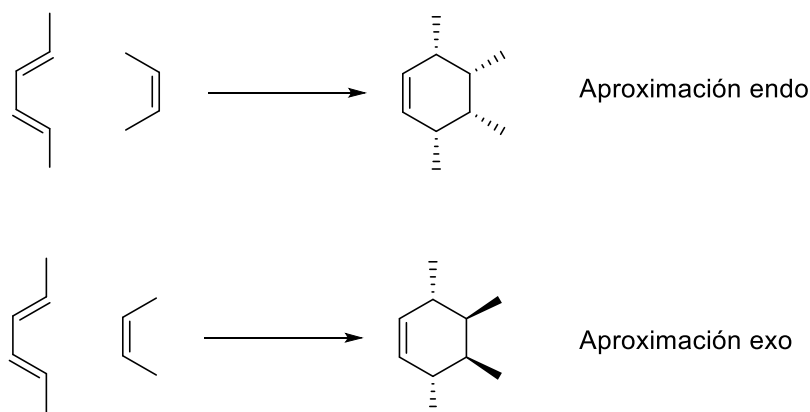


Figura 9: Aproximaciones *endo* y *exo* del dienófilo

Se ha visto experimentalmente que la aproximación *endo* está beneficiada sobre la *exo*. Esto es debido a las interacciones secundarias que hay entre los grupos electro-atrayente (EA) que presenta el dienófilo y los hidrógenos o grupos electro-donante (ED) que presenta el dieno.

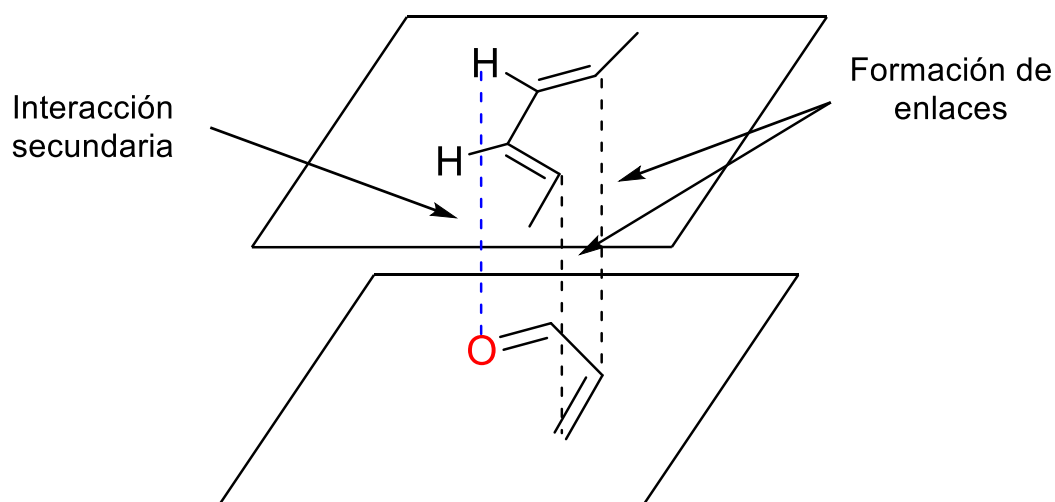


Figura 10: Interacción secundaria del grupo EA del dienófilo en la reacción de DA

Estas interacciones secundarias se dan únicamente en la aproximación *endo*, siendo en esta forma de aproximación unas interacciones con un carácter constructivo, beneficiando y estabilizando el TS de la reacción. En la aproximación *exo* estas interacciones secundarias no se dan como tal, debido a que los grupos EA del dienófilo no se encuentran en la posición idónea para producir dichas interacciones.

Dependiendo de las condiciones en las que se produzca la reacción, es posible obtener el producto derivado de la aproximación *exo*, debido a que a pesar de que presenta una mayor energía de activación durante la reacción, es el producto que, por lo general, es más estable termodinámicamente, por lo que debido a este “tirón”

termodinámico es posible obtener dicho producto en vez del correspondiente a la aproximación *endo*.

Los grupos EA y ED que están presentes en los sustratos de la reacción son importantes, no solo por estabilizar el estado de transición (TS), beneficiando la aproximación *endo* frente a la *exo*, sino para que se produzca la reacción, de lo que se hablará en breve. Como se puede apreciar en el esquema anterior, la interacción que presenta el oxígeno del aldehído (representado como grupo EA) con el hidrógeno del dieno, estabiliza más el TS que si no la tuviera. Por ello, la forma *endo* se ve claramente beneficiada con respecto a la forma *exo*, sin embargo, la *exo* también se da en las reacciones de DA. Lo normal es expresar el resultado de la reacción como un ratio *endo:exo*, especificando así que porcentaje se ha obtenido mediante una aproximación y la otra.

En esta reacción es muy importante la participación de los orbitales frontera HOMO y LUMO del dieno y dienófilo, ya que para que se produzca mediante demanda directa de electrones, el HOMO del dieno debe ser rico en electrones (teniendo grupos ED) y el LUMO del dienófilo debe ser pobre en electrones (teniendo grupos EA).

La influencia de estos grupos es fundamental para el transcurso de la reacción, como se comentaba anteriormente, debido a que, los grupos EA hacen que descienda la energía del LUMO del dienófilo, mientras que los grupos ED hacen que ascienda la energía del HOMO del dieno. Como resultado final, ambos orbitales frontera se acercan lo suficiente como para que se produzca el “vertido de electrones” necesario para realizar la cicloadición [4+2], haciendo que la reacción se produzca con mayor facilidad en comparación con sustratos que no contengan estos grupos.

También se puede realizar la reacción por medio de una demanda inversa de electrones, es decir, que el dieno sea pobre en electrones (teniendo grupos EA) y el dienófilo sea rico en electrones (teniendo grupos ED). La consecuencia de esto es que la reacción se produce entre el HOMO del dienófilo y el LUMO del dieno, acercándose lo suficiente debido a la influencia de estos grupos EA y ED como en el caso de la demanda directa de electrones, produciéndose también la reacción.

Cuando la implementación de grupos EA es imposible, o no se desean poner por alguna imposibilidad sintética, se recurren en ocasiones a la utilización de ácidos de Lewis* (LA) como moduladores o catalizadores de la reacción de DA. Esto es así ya que, en ocasiones se han conseguido que determinadas reacciones (imposibles de realizar por otros métodos) se produzcan, aumenten el rendimiento de reacciones que producen poca cantidad de producto, o se beneficie la estereoespecificidad, la estereoselectividad o la enantioselectividad. Por ello, el estudio y la investigación sobre este campo ha sido cada vez mayor.²⁸⁻³¹

Los ácidos de Lewis más utilizados en las reacciones de DA son los compuestos de boro^{32,33} y los de indio,³⁴⁻³⁶ y en ambos casos, su función es reducir la energía del orbital LUMO, haciendo posible la reacción.

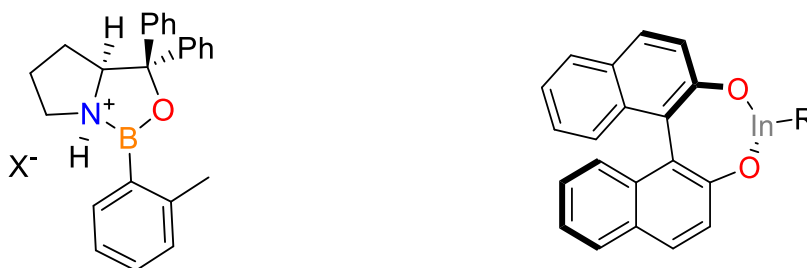


Figura 11: Ejemplos de catalizadores de boro e indio para reacciones de DA enantioselectivas

Generalmente se suelen utilizar para hetero-DA, ya que el modo de acción del LA es unirse mediante enlaces no covalentes a los heteroátomos con pares de electrones libres (nitrógeno, oxígeno, azufre...), llenando así sus orbitales vacíos, pero volviendo pobres los dobles enlaces que tenga cerca, ya sea del dienófilo (demanda directa) o del dieno (demanda inversa).

1.2.1 Dieno

Como dieno en este trabajo se ha utilizado un vinil-aleno, es decir, un aleno que está conjugado con un vinilo. La estructura de los alenos es única, ya que consta de tres carbonos unidos de manera lineal, dos de ellos con hibridación sp^2 , que son los dos carbonos de los extremos, mientras que el tercero (que está ubicado en el centro del

* Un ácido de Lewis es cualquier elemento o sustancia que sea deficiente de electrones y que, por tanto, sus orbitales requieren de electrones o que tiene orbitales vacíos.

aleno) tiene hibridación sp . Debido a esta distribución electrónica, los alenos son quirales.³⁷

La química de los alenos es conocida desde hace muchos años. Aunque no está especialmente extendido su uso, en los últimos años ha comenzado a utilizarse más debido a sus características, ya que pueden actuar como nucleófilos o electrófilos dependiendo de las condiciones de reacción. Hay muchas formas de obtener alenos, unas más simples y otras más complejas, reflejadas desde diferentes épocas en diversos documentos, como *reviews* y libros.³⁸⁻⁴⁰

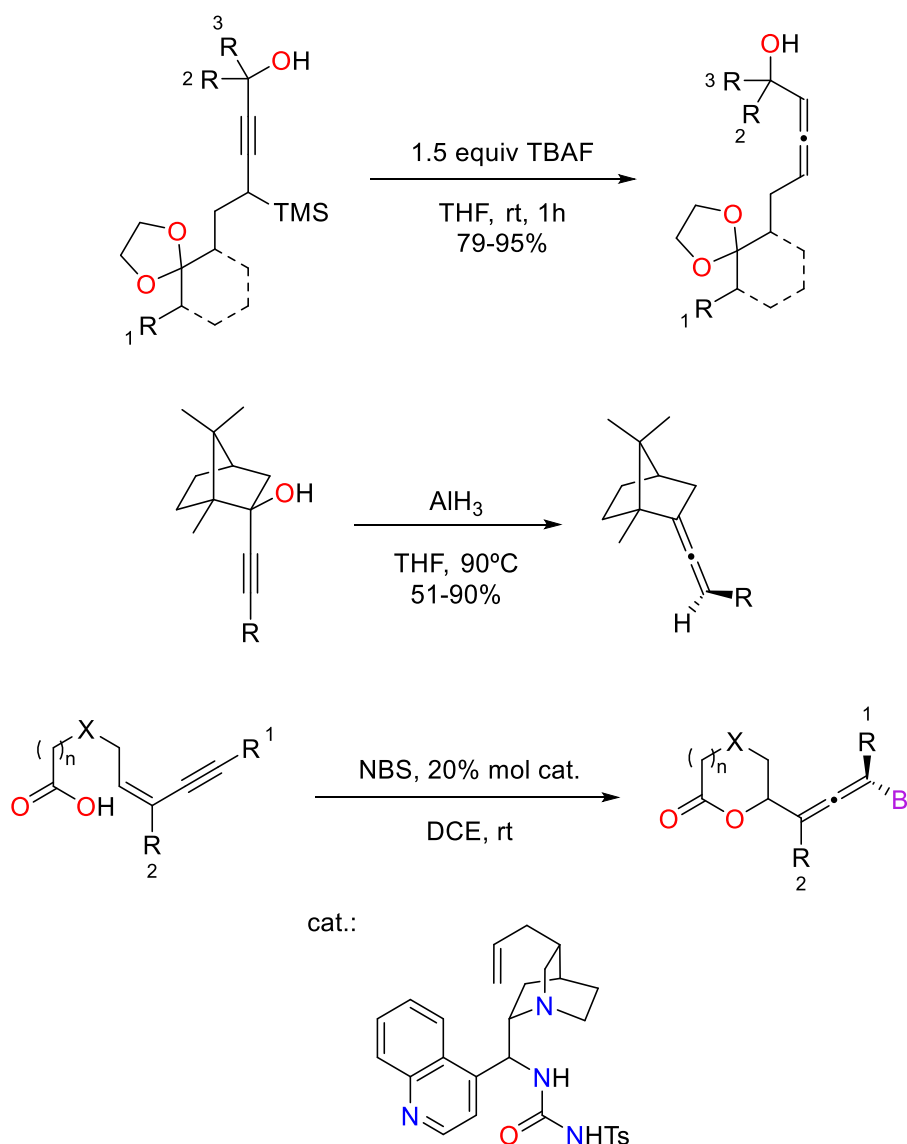


Figura 12: Ejemplos de formación de alenos^{39,40}

Los alenos son frecuentes en la naturaleza, mucho más de lo que cabría esperar de una estructura tan sumamente especial. A continuación, se ejemplariza algunos PNs que contienen alenos en su estructura.

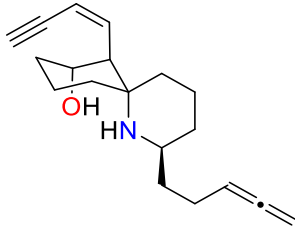
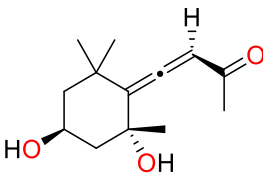
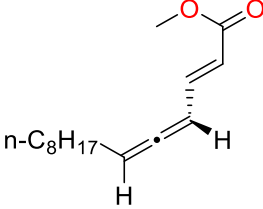
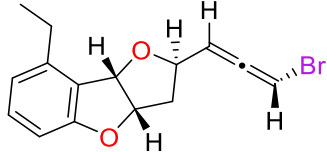
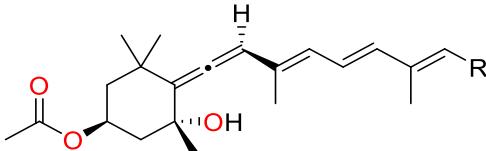
Estructura del compuesto	Organismo	Autores ^{Ref}
 <p data-bbox="343 701 638 734">Isohidrohistronicotoxina</p>	<p data-bbox="778 577 1098 611"><i>Dendrobates histrionicus</i></p>	<p data-bbox="1129 577 1364 611">Tokuyama <i>et al.</i>⁴¹</p>
 <p data-bbox="359 981 622 1014">Cetona "grasshopper"</p>	<p data-bbox="810 891 1098 925"><i>Romalea microptera</i></p>	<p data-bbox="1129 891 1364 925">Meinwald <i>et al.</i>⁴²</p>
 <p data-bbox="327 1305 654 1339">Feromona de un escarabajo</p>	<p data-bbox="778 1193 1098 1227"><i>Acanthoscelides obtectus</i></p>	<p data-bbox="1145 1193 1364 1227">Horler <i>et al.</i>⁴³</p>
 <p data-bbox="438 1579 542 1612">Panacen</p>	<p data-bbox="818 1496 1098 1529"><i>Aplysia brasiliana</i></p>	<p data-bbox="1145 1496 1364 1529">Kinnel <i>et al.</i>⁴⁴</p>
 <p data-bbox="414 1848 566 1881">Fucoxantina</p>	<p data-bbox="810 1765 1098 1798"><i>Dictyota dichotoma</i></p>	<p data-bbox="1129 1765 1364 1798">Willstatter <i>et al.</i>⁴⁵</p>

Figura 13: Algunos ejemplos de PNs que contienen alenos en su estructura

Como se puede ver, hay muchos tipos de PNs que contienen alenos en su estructura, y muchos de estos tienen propiedades interesantes que los hacen candidatos idóneos como fármacos.⁴⁶⁻⁵⁰

1.2.2 Dienófilo

Como dienófilo en esta Memoria se utiliza la Δ^1 -pirrolina, una base de Schiff cíclica que, al contener nitrógeno como parte del dienófilo, la reacción de DA que se producirá se denominará hetero-DA, más específicamente aza-DA, como se ha comentado en otra parte de esta introducción.

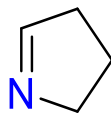


Figura 14: Estructura de la Δ^1 -pirrolina

Este compuesto está presente en la naturaleza, siendo principalmente una feromona de una variedad de moscas de la fruta,⁵¹ aunque también está presente en el aroma característico de determinadas especies vegetales,⁵²⁻⁵⁴ muy seguramente para beneficiar la polinización de las mismas.

Como reactivo no es ampliamente utilizado, pero se han utilizado para obtener derivados de flavonoides,⁵⁵ α -amino tetrazoles,⁵⁶ β -lactamas,⁵⁷ así como ser un buen dienófilo en reacciones de Diels-Alder.⁵⁸⁻⁶⁰

1.2.3 Diels-Alderasas en la naturaleza

Recientemente se ha descubierto que en la naturaleza también se produce la reacción de DA, y esta es llevada a cabo por medio de enzimas denominadas Diels-Alderasas o más ampliamente denominadas [4+2]-ciclasas.⁶¹ Estas enzimas son las responsables, por ejemplo de la biosíntesis de compuestos como las solanopironas A y D o el lovastatin.⁶²

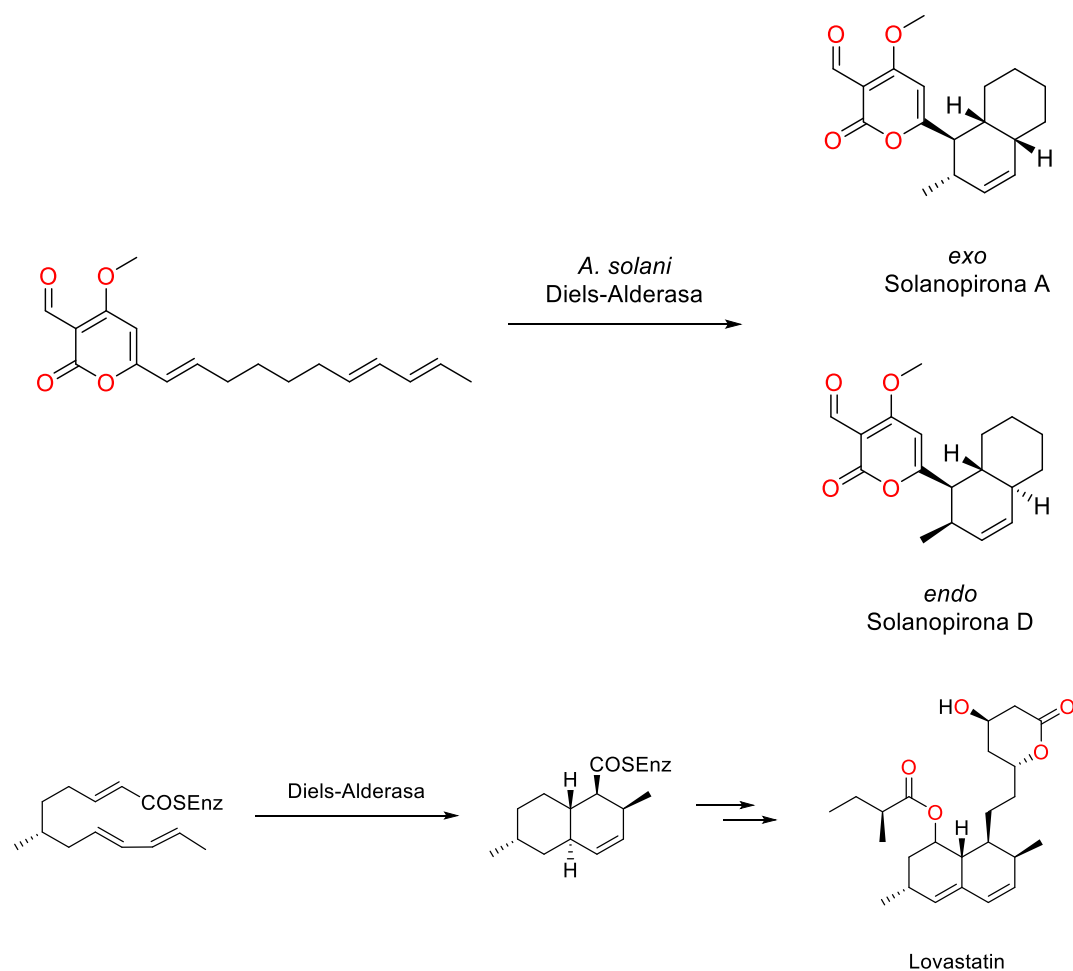


Figura 15: Rutas biosintéticas para la solanopirona A y D y del lovastatin propuesta por Pohnert *et al.*⁶²

Actualmente, la preparación de enzimas artificiales o compuestos miméticos activos es una línea muy potente de investigación, debido a la creciente y necesaria ola medioambiental que intenta implementar la Química Verde. Por ello hay muchos compuestos o estructuras naturales, como los anticuerpos,⁶³ entre otras macromoléculas naturales, que se utilizan para esta⁶⁴ y otras reacciones.⁶⁵⁻⁶⁷

1.3 Propuesta retrosintética.

Las indolizidinas ya han sido sintetizadas de manera total por diferentes métodos,⁶⁸⁻⁷¹ pero no existen referencias bibliográficas que impliquen vinil-alenos en su preparación. En este Trabajo se presenta una alternativa sintética viable hacia a síntesis de indolizidinas, tal como se muestra a continuación.

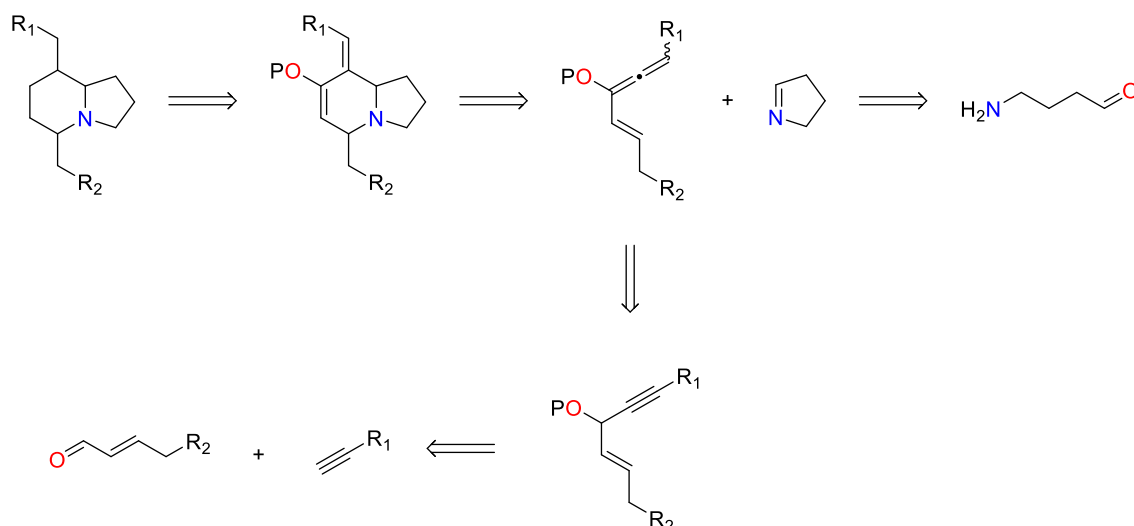


Figura 16: Plan retrosintético propuesto para la síntesis de indolizidinas con vinil-alenos como dieno en una reacción aza-DA

1.4 Cálculos computacionales

Desde que se empezaron con las primeras aproximaciones en el campo de la Química Cuántica y la Química Teórica a principios del siglo XX, se han ido ampliando esos conocimientos hasta llegar a día de hoy, con programas computacionales que intentan dar solución a través de diferentes ecuaciones y operaciones matemáticas complejas a la ecuación de Schrödinger (**Ecuación 1**), haciendo aproximaciones como determinantes, potencias y otras simplificaciones matemáticas para aproximar lo máximo posible la energía al valor real o teórico que debería tener dicha molécula o átomo.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Ecuación 1: Ecuación de Schrödinger

Se conoce perfectamente la energía del átomo de un solo electrón, como es el hidrógeno, pero con átomos de mayor tamaño resulta imposible saber con exactitud su energía. Es por ello por lo que diferentes autores han propuesto aproximaciones matemáticas, suponiendo determinadas condiciones, para poder dar solución y encontrar la energía teórica de ese átomo en estudio.

Si esto se aplica a una molécula, la cual es formalmente un conjunto de átomos, las operaciones se complican exponencialmente. Debido al avance de la tecnología,

estos cálculos se pueden realizar en un periodo relativamente corto de tiempo, comparado con los primeros cálculos que se realizaron en la historia.

Hay dos formas de abordar estos cálculos, una de ellas es la aproximación de Hartree-Fock (HF), que son cálculos más simples, y otra es utilizar la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), que son cálculos más complejos.

La DFT es un método variacional que intenta dar solución de la ecuación de Schrödinger, donde el funcional de la energía electrónica es minimizado con respecto a la densidad electrónica, la cual es un observable. Esta teoría cuenta con ecuaciones (funcionales y conjuntos de bases) que son mucho más simples de resolver que las ecuaciones de la mecánica cuántica u otras aproximaciones, permitiendo tratar sistemas más grandes y calcular más propiedades.

El funcional se define como una función de funciones, utilizándose genéricamente el modelo de funcional propuesto por Kohn y Sham,⁷² los cuales proponen el cálculo de dicho funcional de la siguiente forma:

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

Ecuación 2: Cálculo del funcional universal

Donde T_s es la energía cinética total, J es la interacción coulombica, E_{xc} es el funcional de intercambio y correlación y V_{ee} es la interacción electrón – electrón, todas ellas en función de la densidad electrónica ρ .

Por otro lado, los conjuntos de bases son un conjunto de funciones que se utiliza para representar la función de onda electrónica en la DFT con el fin de convertir las ecuaciones diferenciales parciales del modelo en ecuaciones algebraicas adecuadas para que un ordenador pueda calcular las soluciones y dar un valor numérico. Hay muchas clases de conjuntos de base, aunque en este proyecto todas las utilizadas han sido del conjunto de bases de Karlsruhe.⁷³

En este trabajo se han utilizado las aproximaciones propuestas por Becke y Perdew,⁷⁴⁻⁷⁷ las cuales consisten en aproximar la energía de intercambio mediante el uso de los funcionales de gradiente corregidos, expresados como aproximaciones generalizadas de gradiente (GGA). Esta aproximación se recoge en la **Ecuación 3**.

$$E_X^{GGA} = \sum_{\sigma} \int e_{X\sigma}^{LSDA}(\rho_{\sigma}) g_{X\sigma}(s_{\sigma}^2) d^3r$$

Ecuación 3: Aproximación matemática propuesta por Becke y Perdew para el cálculo de la energía de un sistema en estudio

Esta ecuación anterior hace uso del factor de densidad de spin local (LSDA), expresado como $e_{X\sigma}^{LSDA}$ y que se consigue por medio de la **Ecuación 4**.

$$e_{X\sigma}^{LSDA}(\rho_{\sigma}) = -\frac{3}{2} \left(\frac{3}{4\pi} \right)^{1/3} \rho_{\sigma}^{4/3}$$

Ecuación 4: Cálculo del factor de la densidad de spin local

El factor de gradiente "mejorado" ($g_{X\sigma}$) corrige el hecho de que el LSDA subestima las energías de intercambio de los sistemas no homogéneos, como puede ser una molécula.

Con estas y otras muchas aproximaciones, se han creado diferentes funcionales de cálculo, en concreto esta aproximación forma parte del funcional *BP86*, aunque existen otras muchas modificaciones y aproximaciones que conforman los funcionales, siendo el más famoso y utilizado el *B3LYP*.

1.4.1 Programas de cálculo

Para simplificar la puesta en marcha de los cálculos computacionales, diferentes empresas y programadores han diseñado *softwares* que permiten realizar dichos cálculos, utilizando para ello los procesadores del ordenador donde se realice.

Hay dos opciones muy utilizadas en estos momentos por la comunidad científica, uno de ellos es el *software Gaussian*,⁷⁸ el cual es un programa comercial y que necesita, por ende, una licencia para poder utilizarse. Por otro lado, existe el *software Orca*,⁷⁹ que aparece como una solución libre y gratuita para realizar los cálculos computacionales.

Ambos programas son de los más utilizados actualmente, y ambos dan resultados comparables, con la única salvedad de que el *Gaussian* con un único visualizador aparte (*GaussView*) permite hacer muchas más opciones que el *Orca*, que se tiene que basar en otros programas satélite para poder obtener las mismas opciones

que ofrece el *Gaussian* en apenas dos programas, pero se pueden conseguir los mismos cálculos en el mismo periodo de tiempo.

Las dos opciones son las mejores que se contemplan en el marco teórico de la Química Computacional, y el uso del *Gaussian* es a veces mejor, debido a que presentan un mayor número de opciones en el mismo paquete de *software*. Pero dado al elevado precio que supone tener una licencia de *Gaussian*, el *Orca* es la mejor alternativa que existe ahora mismo, pero necesita algunos complementos más específicos para poder alcanzar el potencial del paquete de *Gaussian*.

1.4.2 La función de Fukui

Las funciones de Fukui⁸⁰ son operaciones que dan como resultado unos índices que indican los sitios de reactividad química en la molécula de estudio, prediciendo de manera matemática la nucleofilia o electrofilia de los diferentes átomos que conforman la molécula de estudio.

Estas funciones se fundamentan en la Teoría del Funcional de la Densidad y en la Teoría de los Orbitales Frontera, pudiéndose determinar los índices de Fukui a través de las siguientes ecuaciones.^{81,82}

$$f(r) = \left(\frac{\delta\mu}{\delta v(r)} \right)_N = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}$$

Ecuación 5: Función de Fukui

$$f^- = \rho(N) - \rho(N - 1)$$

Ecuación 6: Función nucleofílica de Fukui

$$f^+ = \rho(N + 1) - \rho(N)$$

Ecuación 7: Función electrofílica de Fukui

Por necesidad, estas funciones deben dar valores positivos. Cuando no es así se recurre a los valores de nucleofilicidad y electrofilicidad, también denominados nucleofilia y electrofilia relativa, los cuales se calculan de la manera que aparece descrito en las **Ecuación 8** y **9**, respectivamente.

$$s^- = \frac{f^-}{f^+}$$

Ecuación 8: Nucleofilia relativa o nucleofilicidad

$$s^+ = \frac{f^+}{f^-}$$

Ecuación 9: Electrofilia relativa o electrofiliidad

Estos valores dan información sobre si el átomo en estudio es más nucleofílico o electrofílico, dependiendo única y exclusivamente de cuál de los dos valores es mayor.

2 **Objetivos**

Este trabajo ha perseguido diferentes objetivos, entre los que destacan como objetivos principales los siguientes:

- Desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de sililoxi-vinil-alenos.
- Síntesis de indolizidinas por medio de una reacción de hetero-Diels-Alder utilizando sililoxi-vinil-alenos como dienos de esta reacción.
- Realización de estudios teóricos mediante métodos computacionales de parte de las reacciones llevadas a cabo.

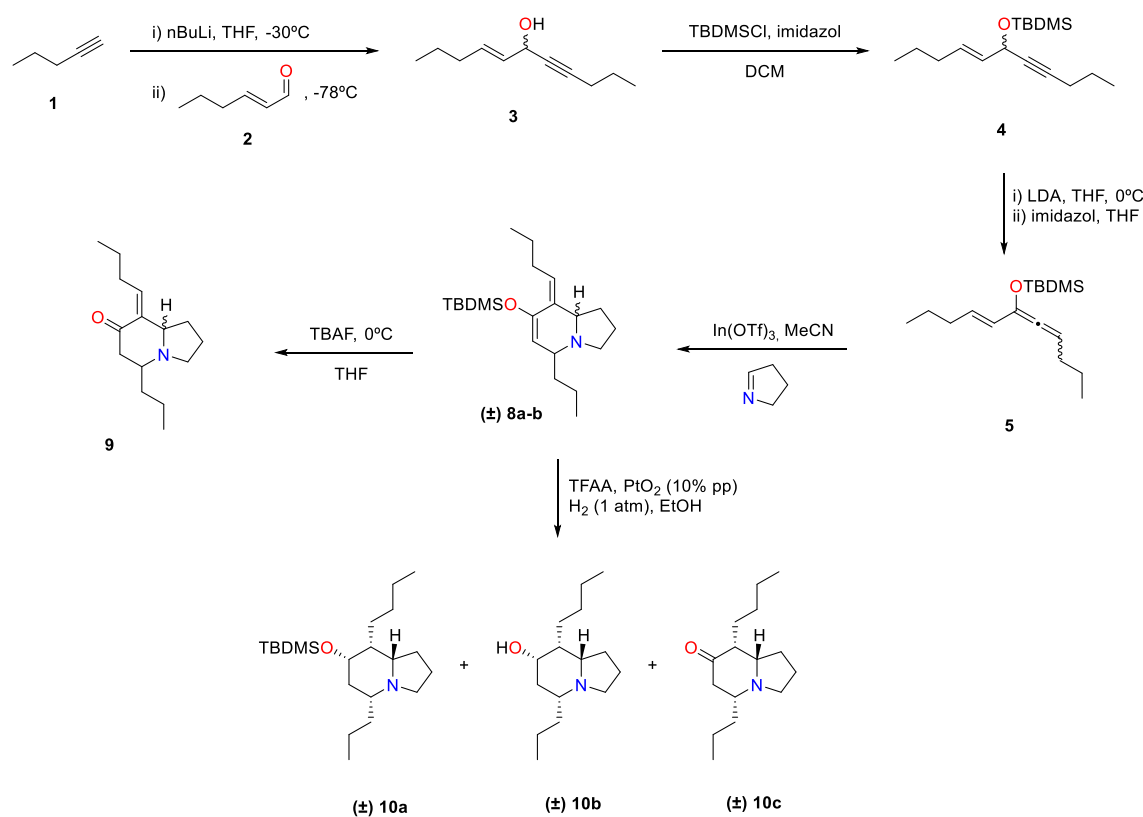
Además, durante el desarrollo del proyecto, se han perseguido también objetivos más secundarios como:

- Aplicación de los nuevos conocimientos adquiridos durante la realización del Máster Universitario en Química.
- Profundizar en la interpretación de espectros de las técnicas espectroscópicas, en especial la técnica de Resonancia Magnética Nuclear, utilizada ampliamente en este trabajo.
- Ahondar en la bibliografía científica para la búsqueda de información y procedimientos fiables.

3 Discusión de resultados

A continuación, se expondrán los resultados obtenidos durante la realización del trabajo, aportando resultados teóricos realizados por medio de cálculos computacionales y bibliografía en la que se ha fundamentado el trabajo experimental.

La idea central del trabajo ha sido la implementación de vinil-alenos como dienos en una reacción de hetero DA, obteniendo heterociclos con motivos de indolizidinas. Es por ello que es de suma importancia obtener dicho compuesto mediante una metodología fiable, reproducible y en altos rendimientos, encontrándose dichas condiciones reflejadas en este apartado de la Memoria. Un resumen del procedimiento experimental seguido es el siguiente.



Todas las estructuras de los cicloaductos y derivados obtenidos y presentados en esta Memoria corresponden a mezclas racémicas, si bien, con objeto de simplificar la discusión se presentan como un único enantiómero.

3.1 Preparación del vinil aleno (5)

Como se ha comentado en la introducción, hay muchas formas de obtener alenos, pero en este trabajo se ha elegido la formación del aleno por medio de un reordenamiento prototrópico,³⁸ un método sencillo que se ha elegido debido a que se puede conseguir un compuesto con un protón fácilmente abstraible.

Este método ha sido utilizado por diferentes autores^{83,84} para generar sililoxialenos a partir de alcoholes propargílicos. Otra de las formas de generar este tipo de compuestos es producirlos mediante un reagrupamiento de Brook,⁸⁵⁻⁸⁷ pero para generar el precursor necesario para este tipo de reagrupamiento se necesitarían muchas más etapas sintéticas, por lo que se ha preferido generar estos sililoxialenos por medio de un reordenamiento prototópico.

En realidad, lo que se necesita para seguir la metodología sintética de este trabajo es un vinil-aleno, ya que con este se puede realizar la reacción de hetero DA, clave para producir el esqueleto de la indolizidina 223V. Los vinil-alenos han sido ampliamente descritos en la bibliografía, en especial como dieno en reacciones de DA,⁸⁷⁻⁹¹ aunque también han sido reportados para otro tipo de reacciones y síntesis.⁹²⁻⁹⁶

El compuesto **5** es un sililoxi-vinilaleno, los cuales han sido poco descritos en la bibliografía por el método que se utiliza en este trabajo,^{87,97} aunque por otros métodos como el reagrupamiento de Brook si han sido descritos,^{98,99} siendo utilizados para realizar cicloadiciones. En este caso, la novedad planteada es el cambio de base de los métodos convencionales (nBuLi, t-BuOK, etc.) por LDA, viéndose que mejora la eficiencia de la reacción, pudiéndose hacer casi cuantitativamente.

La presencia del grupo sililoxi ayuda, por una parte, a estabilizar el carbanión formado durante la preparación del vinilaleno, y por otra parte es un grupo ED que hace que el HOMO del vinilaleno sea rico en electrones, produciéndose la reacción de hetero DA mediante demanda directa de electrones.

En esta Memoria se ha realizado un análisis de Fukui del compuesto silioxi-vinil-aleno **5**, con el objetivo de ver la reactividad teórica de este reactivo en la reacción de hetero DA. Para ello se realiza una optimización del compuesto con métodos computacionales, y luego cálculos puntuales de energía de la molécula cargada negativa y positivamente. Para evitar poner los datos obtenidos de todos los átomos, a

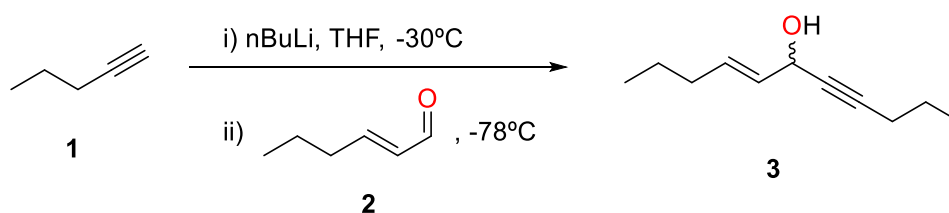
continuación se detallan brevemente los índices de Fukui, así como la nucleofilia y electrofilia relativa, de los cuatro átomos de carbono que van a intervenir en la reacción de hetero DA.

Dieno 5					
Átomo	f^-	f^+	Δf	s^+ / s^-	s^- / s^+
C10	0,0942	0,0947	0,0005	1,0053	0,9947
C12	0,0531	0,0673	0,0142	1,2677	0,7888
C13	0,0659	0,0476	-0,0183	0,7219	1,3852
C15	0,0989	0,0657	-0,0332	0,6643	1,5052

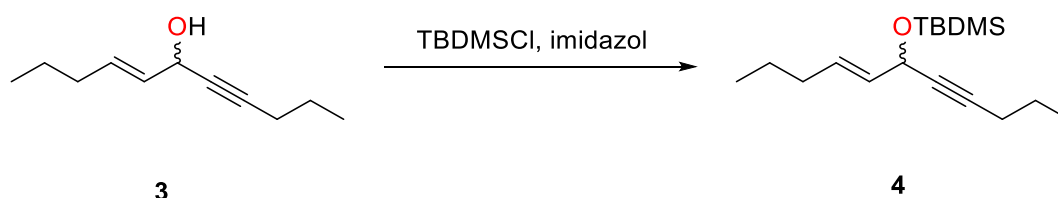
Tabla 2: Índices de Fukui, nucleofilia y electrofilia relativa de los átomos “importantes” del dieno **5**, junto con la molécula numerada

Los valores positivos de Δf indican la tendencia de estos átomos de ser centros electrofílicos, mientras que los valores negativos indican que tienden a actuar como nucleofílicos. Estos datos se corroboran con la nucleofilia o electrofilia relativa, la cual para el C13 y C15 es mayor su carácter nucleofílico debido a su alto valor de nucleofilia relativa, y el C10 y C12 es mayor su carácter electrofílico debido a su alto valor de electrofilia relativa.

Experimentalmente, para obtener el producto **5**, es necesario en primera instancia obtener un alcohol vinílico-propargílico, obtenido por el ataque nucleofílico de un alquino sobre un aldehído α,β -insaturado. En el caso de este trabajo se utilizó como alquino el generado a partir del 1-pentino (**1**) en medio básico (nBuLi, THF, -78°C) y como aldehído α,β -insaturado el 2-*trans*-hexenal (**2**), obteniendo el producto **3**.



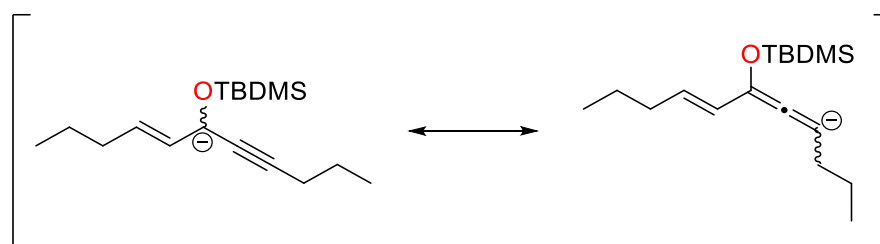
Tras esto, se aísla este producto y se hace reaccionar en medio básico (imidazol, DCM) con el grupo protector (TBDMSCl), obteniendo el producto **4**. En algunos experimentos se ha intentado hacer esta etapa de protección por medio de una metodología *one-pot* durante la formación del alcohol vinílico-propargílico, pero los rendimientos son mucho peores que los que se obtienen aislando el alcohol y luego realizando una reacción de protección.



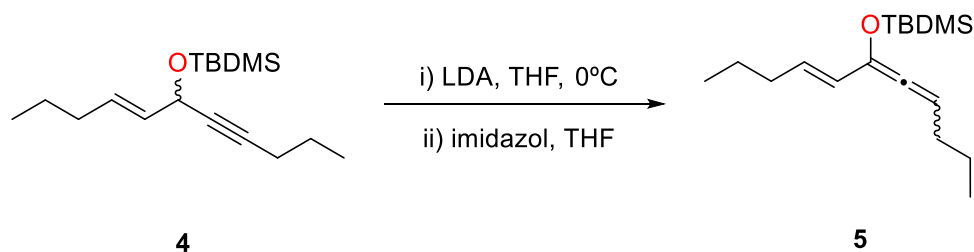
Durante el proceso de extracción, lavado y purificación es muy importante que la temperatura a la que se concentra el crudo y el producto no sea elevada, realizándose estas operaciones de concentración siempre en frío. Esto es debido a que experimentalmente se observa la descomposición del producto protegido como sililéter, disminuyendo el rendimiento y añadiendo impurezas que complican luego la formación del vinilaleno.

Una vez purificado **4**, se prepara LDA y se añade a dicho producto en THF a baja temperatura poco a poco, produciéndose dos cambios de colores muy característicos, el primero de ellos de a amarillo-anaranjado, y luego un segundo cambio a verde botella, dejándose reaccionar durante 5 minutos. Si solo se produce el primer cambio de color se debe seguir añadiendo LDA hasta que se produzca este segundo cambio.

Estos cambios de color son debidos a las diferentes formas resonantes del carbanión del compuesto **4**, produciéndose en esta etapa el reordenamiento prototópico para obtener el vinilaleno final **5** tras *quenchar* la reacción con una disolución imidazol/THF.



Transcurridos esos 5 minutos y al *quenchar* la reacción, se produce otro cambio de color, esta vez de verde a amarillo-anaranjado. Tras esto se disuelve la reacción con hexano, y se puede apreciar la precipitación de las sales de imidazolinio de litio, que son eliminadas por sucesivas filtraciones, hasta su completa eliminación.



Solamente cuando se han producido los dos cambios de color es cuando el vinilaleno se puede utilizar para la etapa siguiente, que consiste en la reacción de hetero DA, debido a que se ha comprobado experimentalmente que, si se produce un único cambio de color al principio, dándose un cambio de transparente a negro, el vinilaleno posee alguna impureza inorgánica (imperceptible por RMN) que *quenchea* parcialmente la reacción de cicloadición posterior.

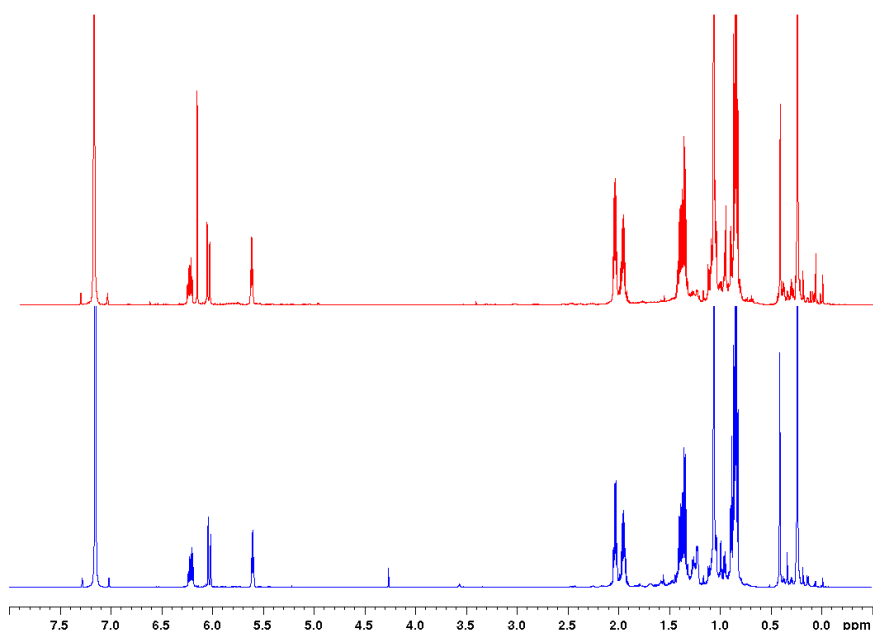


Figura 17: Espectros de diferentes experimentos para la síntesis del vinil-aleno, en rojo un experimento que no obtuvo los cambios de color y en azul un experimento que obtuvo los cambios de color pertinentes

Como se puede observar en la **Figura 17**, los espectros coinciden (salvo en los diferentes residuos de disolventes), por lo que se cree que el factor que *quenchea* la

reacción de aza-DA es un elemento inorgánico que es indetectable por resonancia magnética nuclear.

Esto complica en gran medida la reacción para obtener **8a** y **8b**, ya que **5** no ha sido posible purificarlo mediante cromatografía sobre sílice, ya que se desprotege y se transforma en la cetona vinílica-propargílica correspondiente, perdiéndose el vinil-aleno formado.

Los rendimientos en todas estas síntesis supera el 70% mayoritariamente en todos los casos, como se especifica en la “*Parte experimental*” de esta Memoria, por lo que el rendimiento global para obtener el compuesto **5** a partir de **1** es de un 40% aproximadamente.

Espectroscópicamente, el vinil-aleno es un compuesto muy interesante, no tanto en el espectro de ^1H -RMN, donde la única diferencia con el espectro del producto de partida es la desaparición de la señal de $\delta = 4.86$ ppm perteneciente al hidrógeno adyacente al grupo sililoxi, y la aparición de una nueva señal de hidrógenos vinílicos ubicada en $\delta = 5.60$ ppm, que corresponde al aleno, además de los cambios de multiplicidad asociados. Lo que parece más interesante es la señal del carbono central del aleno en ^{13}C -RMN, la cual se desplaza a campos más altos, llegando casi a compararse con una señal de un carbonilo, debido a que su desplazamiento químico es de $\delta = 200$ ppm.

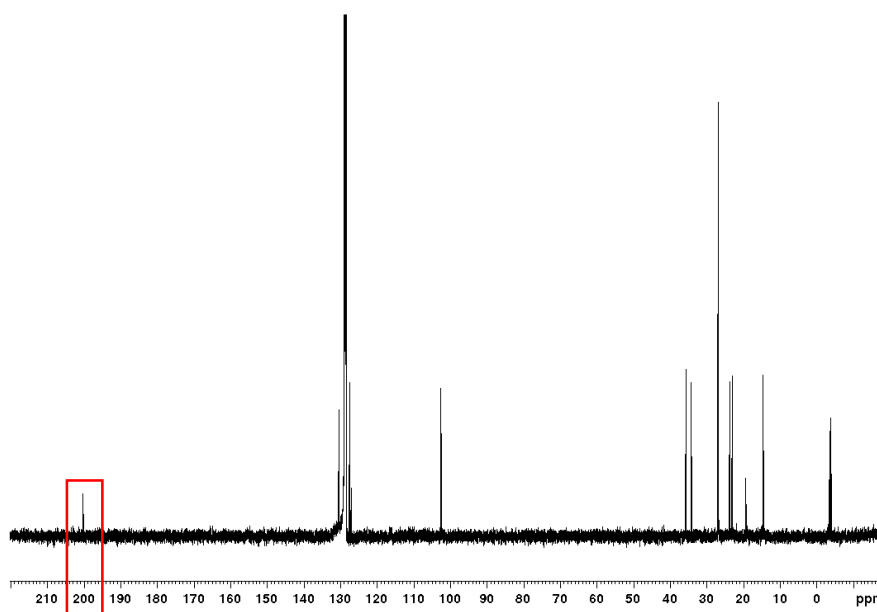
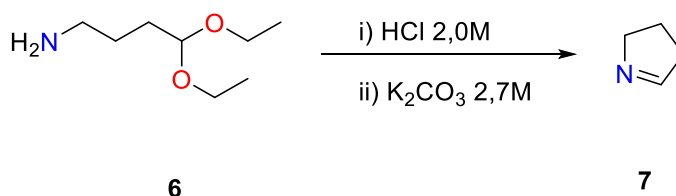


Figura 18: Espectro de ^{13}C -RMN del vinil-aleno en C_6D_6 con la señal del carbono sp del aleno remarcada en rojo

3.2 Preparación del heterodienófilo (7)

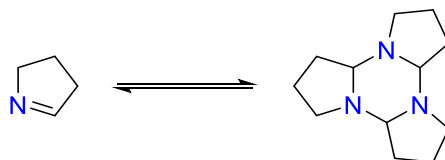
Para este trabajo se ha utilizado una imina cíclica obtenida de manera sencilla por medio de una condensación entre un aldehído y una amina terminal.¹⁰⁰ Hay otras formas de producir dicho heterodienófilo por medio de reacciones radicalarias, produciendo cloroaminas, y luego por medio de eliminaciones con base fuertes para producir la amina insaturada.¹⁰¹

Para realizar esta síntesis se parte de un compuesto comercial protegido como un dietilacetal (**6**), por lo que hay que desprotegerlo en un medio ácido y dejar que se produzca la condensación. Luego el exceso de ácido se elimina con una disolución de K_2CO_3 y se extrae con DCM. Las cantidades que se suelen utilizar para la extracción en este punto son muy elevadas, por lo que se tiene que destilar la mayoría del extractante mediante destilación simple para luego terminar de concentrarlo en frío.



La purificación final para la utilización de **7** en la reacción de DA se realiza en un horno horizontal de bolas para destilar puro este producto. Aunque la estabilidad de este producto es bastante amplia, con el tiempo suele trimerizar.

La trimerización es un equilibrio, pero el trímero no sirve para realizar la reacción de cicloadición, por lo que el proceso de purificación es clave para que la reacción de hetero DA se pueda producir de manera correcta.



Por medio de cálculos computacionales es posible obtener la constante de equilibrio de esta trimerización a través de la **Ecuación 10**, pudiendo evaluar así la estabilidad de este producto. El ΔG que aparece en dicha ecuación se calcula de acuerdo con la **Ecuación 11**.

$$K_{eq} = e^{-\frac{\Delta G}{RT}}$$

Ecuación 10: Cálculo de la constante de equilibrio

$$\Delta G = \Delta G_{producto} - \Delta G_{reactivo}$$

Ecuación 11: Cálculo de ΔG del sistema

Donde T es 298.15 K y R es $1.987 \cdot 10^{-3}$ kcal/mol. Con estas ecuaciones y con los datos obtenidos por un cálculo de frecuencias, con una optimización previa con BP86-D3BJ del monómero y del trímero, se obtiene la K_{eq} de trimerización de la Δ^1 -pirrolina. Todos estos datos se encuentran en la **Tabla 3**.

Estructura	Tipo de energía	Energía (Eh)	Energía (kcal/mol)	K_{eq}
<i>Monómero</i>	G	-211.387311	-132646,171	1,565
	H	-211.354308	-132625,462	
	T·S	0.033002	20,708854	
	U	-211.355252	-132626,054	
<i>Trímero</i>	G	-634.159572	-387837,033	
	H	-634.106947	-397904,011	
	T·S	0.052624	33,021718	
	U	-634.107892	-397904,604	

Tabla 3: Datos termoquímicos del monómero y el trímero de Δ^1 -pirrolina para el cálculo de la K_{eq} , realizado a temperatura de 298.15 K

A la vista de estos datos se puede comprobar que el equilibrio está un poco desplazado hacia la formación del trímero, debido a que $K_{eq} > 1$, pero no es un equilibrio muy desplazado. Es por ello que se necesita purificar la Δ^1 -pirrolina que lleve un cierto tiempo sintetizada mediante destilación en un horno de bolas horizontal.

Por $^1\text{H-RMN}$ ha sido posible determinar la cantidad de trímero que contiene la mezcla, permitiendo así evaluar la calidad del producto y si era necesario realizar la purificación previa a la ciclación, mediante destilación en un horno horizontal de bolas.

Respecto a su reactividad, al igual que en el caso del dieno, se ha realizado un análisis de Fukui para predecir su reactividad, obteniéndose los siguientes resultados.

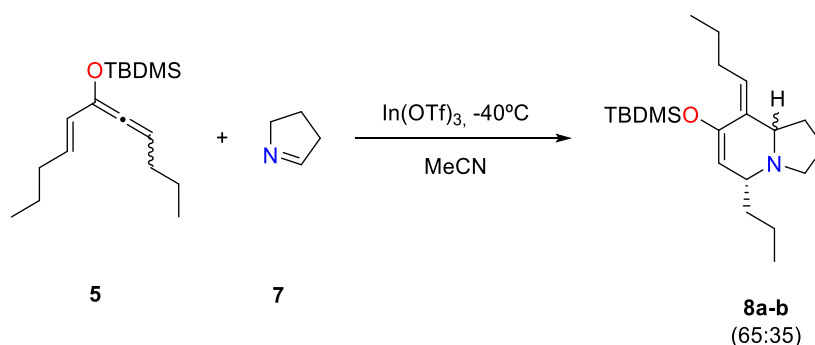
Dienófilo 7					
Átomo	f^-	f^+	Δf	s^+ / s^-	s^- / s^+
C9	0,1199	0,1651	0,0452	1,3767	0,7264
N1	0,2995	0,1472	-0,1523	0,4915	2,0346

Tabla 4: Índices de Fukui, nucleofilia y electrofilia relativa de los átomos “importantes” del dienófilo 7, junto con la molécula numerada

En este caso, al igual que en el análisis del dieno, el signo de Δf indica la tendencia electrofílica o nucleofílica del átomo en estudio, y queda corroborada esta tendencia con la nucleofilia y electrofilia relativa, siendo el átomo más nucleofílico el N1 y el más electrofílico el C9.

3.3 Preparación del cicloaducto de la reacción de hetero Diels-Alder (*8a* y *8b*)

Una vez obtenido el dieno **5** y el heterodienófilo **7** se procede a realizar la ciclación intermolecular por medio de una reacción de hetero DA. Esta se produce en su mayoría a temperaturas entre 0°C y -40°C, en completa atmósfera seca e inerte (en argón), trasvasándose los reactivos con ayuda de cánulas y vacío/presión. Se obtienen dos cicloaductos mayoritarios (65:35 *endo:exo*), los cuales ya presentan el esqueleto de la indolizidina 223V.




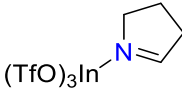
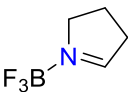
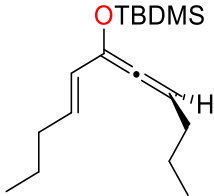
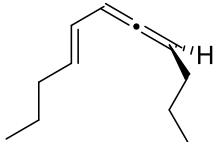
Este sumo cuidado de las condiciones experimentales se debe a que se utiliza un ácido de Lewis, en concreto el triflato de indio, y como tal reacciona con heteroátomos

con pares de electrones libres como el oxígeno o el nitrógeno. Por ello, las trazas de agua o etanol residual pueden inhibir la acción del LA durante la reacción.

3.3.1 Estudio de los orbitales frontera y función del ácido de Lewis en la reacción

El papel del LA en la reacción de hetero DA está descrito en la bibliografía,^{33,35} como se ha comentado en el apartado de **“Introducción”** de esta Memoria. Se ha utilizado el $\text{In}(\text{OTf})_3$ por dos razones, la primera de ellas es la pobre nucleoficidad que tiene el anión triflato, por tanto, se asegura de que no haya reacciones laterales debido a adiciones o sustituciones derivadas del ataque del ligando. La segunda razón es que, gracias a este ligando, el complejo consigue solubilizarse mejor en disolventes orgánicos, concretamente en el acetonitrilo que se utilizó para llevar a cabo la reacción.

La función principal de los LAs es disminuir la energía del orbital frontera LUMO del heterodienófilo para producir la hetero DA mediante demanda directa de electrones, dado que el dieno que se ha conseguido presenta una energía del orbital frontera HOMO mayor que un dieno simple.

Estructura	Orbital	Energía (eV) [orbital]
	HOMO	-5.7593 [18]
	LUMO	-1.3217 [19]
	HOMO	-7.6853 [138]
	LUMO	-3.5826 [139]
	HOMO	-7.8158 [34]
	LUMO	-2.9652 [35]
	HOMO	-4.2777 [77]
	LUMO	-1.8143 [78]
	HOMO	-5.2488 [41]
	LUMO	-1.6907 [42]

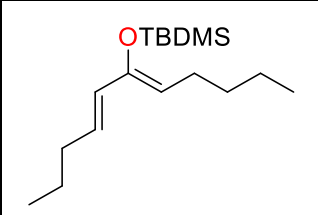
	HOMO	-5.0839 [78]
	LUMO	-1.4438 [79]

Tabla 5: Energías de los orbitales frontera

Tras realizar un cálculo de optimización molecular, uno de los datos que se obtiene es la energía de los orbitales del compuesto, siendo interesante para sacar conclusiones para este trabajo los orbitales frontera (HOMO y LUMO). Por ello se ha realizado optimizaciones de los dos SM y, además, se han optimizado estos con diferentes influencias de LA (en el caso de la Δ^1 -pirrolina) y de los grupos ED (en el caso del vinil-aleno).

Estos datos se ven reflejados en la **Tabla 5**, y de manera más gráfica en la **Figura 19**, donde se ve una clara influencia en el orbital LUMO del heterodienófilo cuando está unido al LA, incluso se ve la disminución más pronunciada cuando se utiliza $\text{In}(\text{OTf})_3$ en vez de BF_3 como LA. También se puede apreciar la influencia del grupo OTBDMS y del grupo aleno, haciendo que el orbital frontera HOMO suba en energía respecto a sus dos análogos sin dichos grupos. Es por ello que la utilización de vinil-alenos es una clara ventaja para la obtención de ciclos a partir de reacciones de DA.

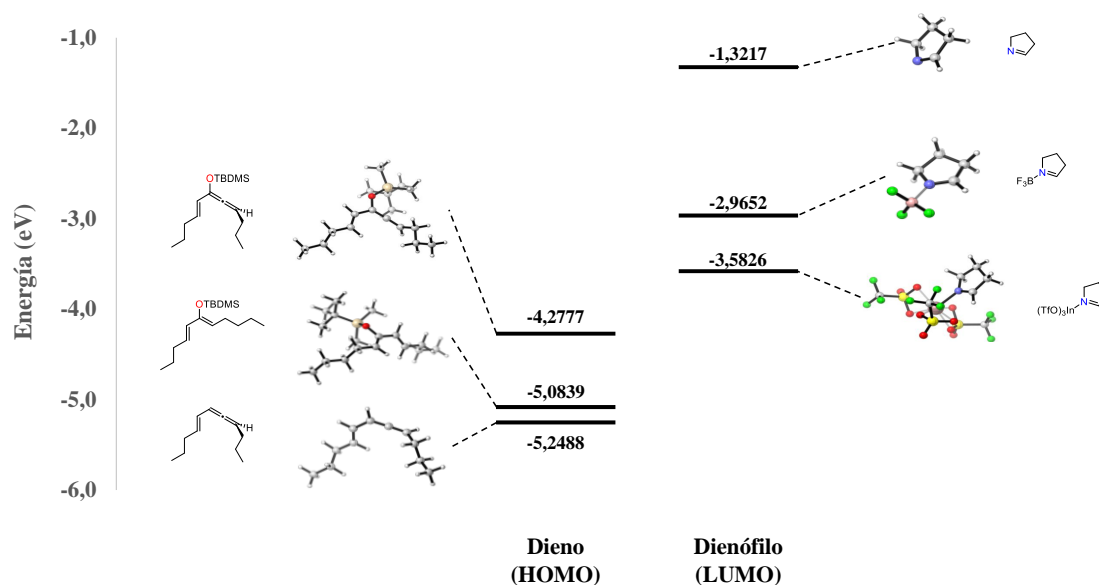


Figura 19: Energías de los orbitales HOMO del dieno y LUMO del dienófilo (eV), viéndose la influencia de los diferentes grupos ED del dieno y la participación de ácidos de Lewis en la energía de dichos orbitales frontera

Si se comparan las energías entre las dos especies con las que se ha realizado este trabajo, la diferencia de energía entre el HOMO_{vinil-aleno} y el LUMO _{Δ 1-pirrolina} es de -0.6951 eV, mientras que la diferencia de energía entre el HOMO _{Δ 1-pirrolina} y el LUMO_{vinil-aleno} es de -5.8710 eV, por lo que la reacción transcurre mediante una demanda directa de electrones, ya que la diferencia de energía es menor.

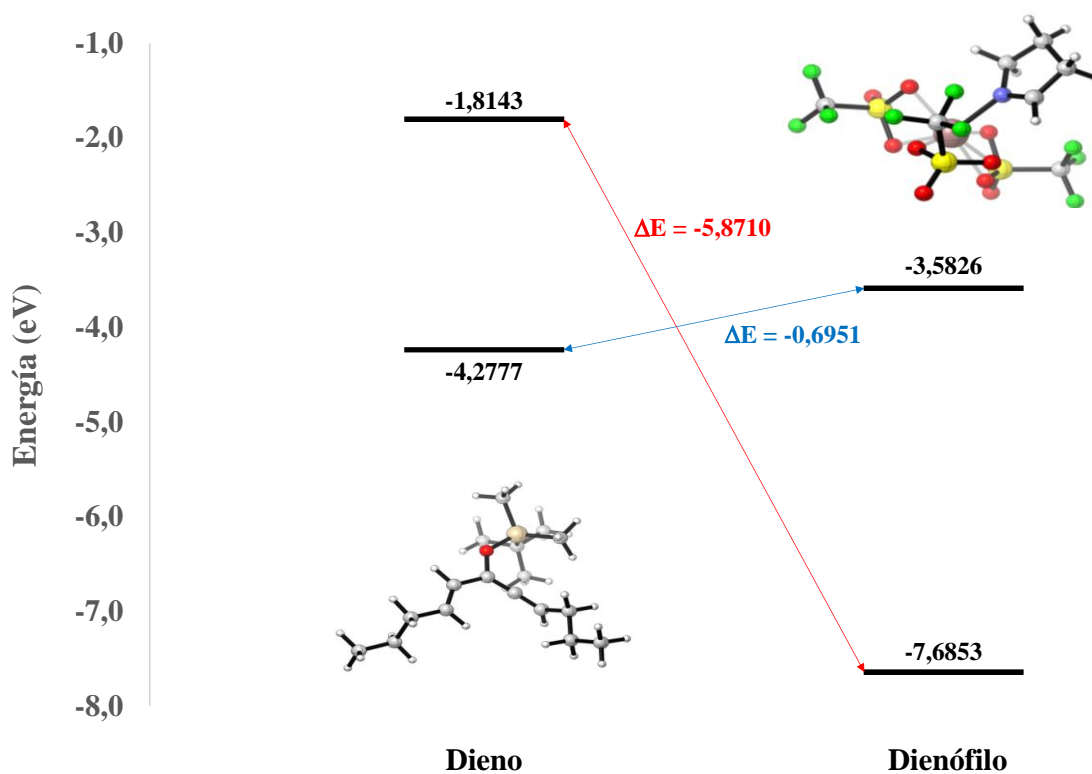


Figura 20: Comparación de la diferencia de energía (eV) entre los orbitales HOMO-LUMO en la reacción planteada si transcurre mediante demanda directa (flecha azul) o por demanda inversa de electrones (flecha roja)

Se puede ver perfectamente que el papel del ácido de Lewis es muy necesario para que se beneficie la reacción de DA, ya que, como se puede ver en la **Figura 21**, si la reacción se llevara en ausencia del $\text{In}(\text{OTf})_3$, la reacción se seguiría llevando a cabo mediante una demanda directa de electrones, pero con una diferencia de energía muy grande entre los orbitales HOMO y LUMO, lo que dificultaría en gran medida la reacción.

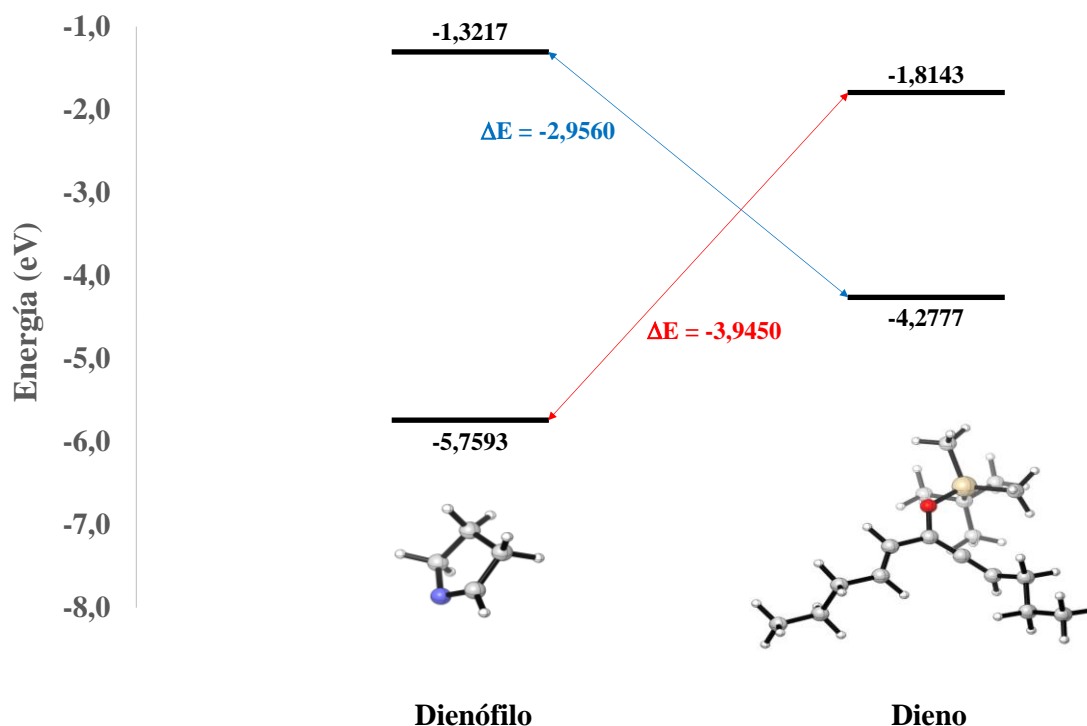


Figura 21: Comparación de la diferencia de energía entre los orbitales HOMO-LUMO en la reacción planteada si transcurre mediante demanda directa (flecha azul) o por demanda inversa de electrones (flecha roja) si se realizara la reacción en ausencia del LA

3.3.2 Equilibrio entre los conformeros *s-cis* y *s-trans*

Todas las reacciones de DA involucran un dieno y un dienófilo, como se ha comentado diferentes veces a lo largo de este documento, pero el dieno tiene que estar en una conformación preferente para que se pueda producir de manera correcta dicha reacción, concretamente todos los dienos deben estar en una conformación *s-cis*.

El problema general de esta conformación es que es muy inestable, debido a las diversas interacciones que tienen los sustituyentes, por ello la conformación *s-cis* y *s-trans* están en equilibrio, utilizándose la conformación *s-cis* para la reacción de DA, y por el Principio de Le Châtelier, al irse agotando el reactivo en la conformación idónea para producir la reacción, este equilibrio se va desplazando hacia la conformación *s-cis*.

Los vinyl-alenos disminuyen estas interacciones debido a que los sustituyentes se encuentran más alejados entre sí, beneficiándose el cambio conformacional hacia el *s-cis*. Nuevamente, se ha calculado los valores termoquímicos a partir de un cálculo de frecuencias posterior a la optimización de las dos conformaciones, y comparándolo con un dieno sustituido.

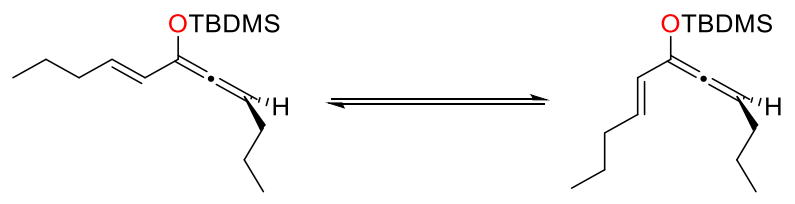
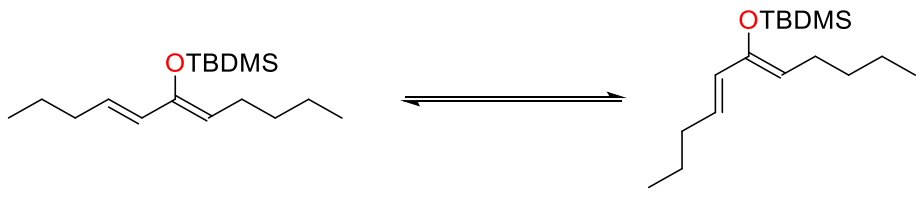
Conformación	Tipo de energía	Energía (Eh)	Energía (kcal/mol)	K_{eq}
<i>s-cis</i> (vinil-aleno)	G	-1031.800873	-647458.143	0.0435
	H	-1031.718971	-647406.749	
	T·S	0.081901	51.3931232	
	U	-1031.719916	-647407.342	
<i>s-trans</i> (vinil-aleno)	G	-1031.805049	-647460.763	
	H	-1031.723393	-647409.524	
	T·S	0.081655	51.2387574	
	U	-1031.724337	-647410.116	
				
<i>s-cis</i> (dieno)	G	-1033.028344	-648228,385	0.0682
	H	-1032.947439	-648177,617	
	T·S	0.080905	50,768130	
	U	-1032.948383	-648178,209	
<i>s-trans</i> (dieno)	G	-1033.030880	-648229,976	
	H	-1032.948703	-648178,410	
	T·S	0.082177	51,566314	
	U	-1032.949647	-648179,002	
				

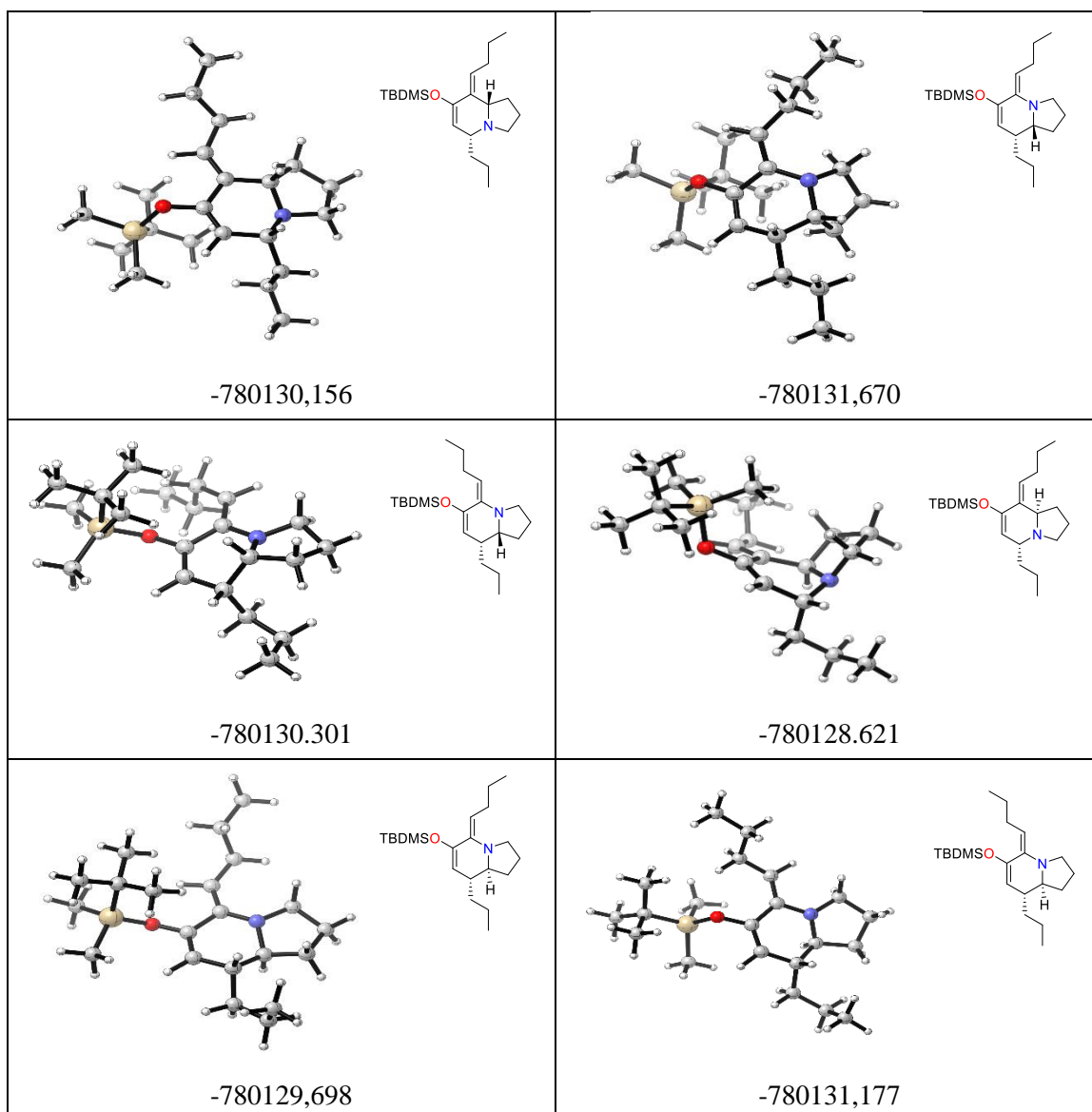
Tabla 6: Datos energéticos obtenidos tras cálculos de frecuencias con previa optimización de las moléculas (vinil-aleno y dieno), realizado a temperatura de 298.15 K

Haciendo uso de las **Ecuaciones 10** y **11**, se pueden hallar las constantes de equilibrio de ambas especies, viéndose que el vinil-aleno y el dieno están claramente desplazados hacia su forma *s-trans*. Sin embargo, debido a que el vinil-aleno no presenta impedimento estérico en su forma *s-cis*, la barrera energética es menor, y el equilibrio se da con mayor facilidad que un dieno.

3.3.3 Estudio termoquímico teórico de los diferentes isómeros de la reacción

Todos estos datos son relevantes sobre todo para comprender como se produce la reacción, y todos los aspectos energéticos previos a dicha reacción, pero no da información sobre los productos que se pueden obtener.

Para evaluar este aspecto se realizaron cálculos computacionales de optimización y frecuencias, hallándose las energías de cada uno de los posibles productos que puede dar una reacción de hetero DA, los cuales se han evaluado a partir de la ΔG de cada uno de los productos. Los cambios que se pueden observar entre los diferentes isómeros de la **Tabla 7** son la estereoquímica *E* y *Z* del doble enlace conjugado al enol-sililoxi, la posición del nitrógeno en el bicyclo y la estereoquímica relativa *cis* y *trans* en los dos centros estereogénicos que se generan en la reacción.



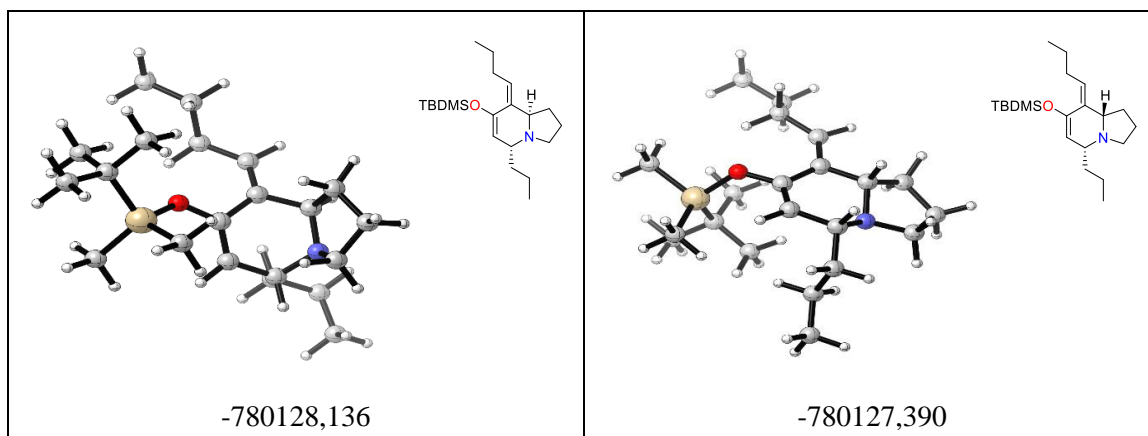


Tabla 7: Diferentes isómeros posibles tras una reacción de hetero DA junto con su energía de ΔG en kcal/mol, obtenidas tras una optimización de la estructura y un cálculo de frecuencias con nivel BP86-D3BJ. En la última fila se encuentran los productos obtenidos en la síntesis llevada a cabo de manera experimental, **8a** (derecha) y **8b** (izquierda)

Como se puede observar los compuestos más estables son aquellos que tienen el átomo de nitrógeno más cerca del grupo silioxi, mientras que la estereoquímica *E/Z* del doble enlace conjugado al enol-silioxi no tiene una tendencia clara, ya que a veces es más estable en su configuración *Z* y otra veces en la configuración *E*. Respecto a la estereoquímica relativa *cis/trans* de los dos nuevos centros estereogénicos, en general, la configuración *cis* es más estable que la *trans*, según este estudio computacional realizado.

Los dos isómeros aislados experimentalmente (**8a** y **8b**) fueron los correspondientes a las dos estructuras de la última fila de la **Tabla 7**, cuyas energías son -780127,390 y -780128,136 kcal/mol, es decir, la más estable termodinámicamente es el isómero correspondiente a la aproximación *exo* de la reacción de hetero DA. No obstante, los resultados experimentales aportan que el producto mayoritario es el termodinámicamente menos estable, proveniente de la aproximación *endo*, según el estudio computacional realizado. De este estudio se deduce que este isómero, a pesar de ser el menos favorecido termodinámicamente, sea el más favorecido por un camino cinético de menor energía que su isómero proveniente de la aproximación *exo*.

3.3.4 Estudio cinético a través del cálculo de los estados de transición

A la vista de los datos obtenidos en el estudio anterior se decide comparar ambas aproximaciones obteniendo los estados de transición de ambas aproximaciones. Para

ello se utilizó un modelo en el que se incluyen los dos reactivos, pero se cambia el LA de $\text{In}(\text{OTf})_3$ por BF_3 , principalmente por la complejidad que resultaba optimizar los estados de transición con un átomo con tantos orbitales como es el indio, además de todos los átomos que implica el $\text{In}(\text{OTf})_3$.

Con esto en cuenta se realizaron diferentes optimizaciones del TS durante la aproximación *endo* y durante la aproximación *exo*, dando como resultado que la aproximación *endo* tiene un TS de -982904,1946 kcal/mol y la aproximación *exo* tiene un TS de -982901,870 kcal/mol.

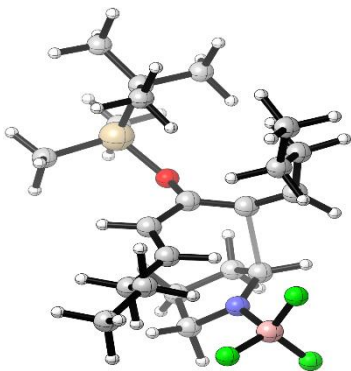
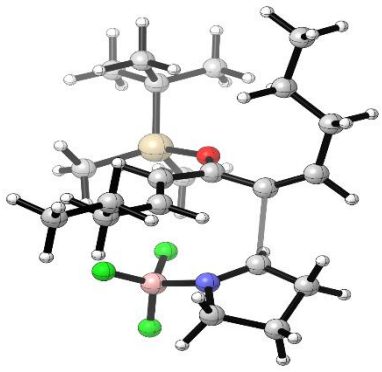
Estado de transición	Energía (kcal/mol)
 <p data-bbox="470 1131 710 1176">Aproximación <i>endo</i></p>	<p data-bbox="1077 929 1236 974">-982904,195</p>
 <p data-bbox="478 1590 702 1635">Aproximación <i>exo</i></p>	<p data-bbox="1077 1388 1236 1433">-982901,870</p>

Figura 22: Diferencias energéticas y estructurales de las aproximaciones *endo* y *exo* del estado de transición de la reacción de hetero Diels-Alder

En la **Figura 22** se ve que la aproximación *endo* presenta una menor energía en el TS, lo que supone una menor energía de activación de la reacción que la aproximación *exo*, que presenta mayor energía en el TS. Concretamente, la diferencia entre ambas aproximaciones es de -2.325 kcal/mol, una diferencia muy pequeña que

marca una diferencia en los resultados experimentales, ya que se obtiene en proporción 65:35 el producto *endo* respecto al *exo*.

Esto junto con las condiciones experimentales utilizadas (temperatura de -40°C) benefician el camino cinético frente al termodinámico. Por ello, el producto mayoritario es el *endo* (cicloadducto *cis*), ya que es el favorecido por este camino cinético, mientras que el producto minoritario es el *exo* (cicloadducto *trans*), que es el producto termodinámicamente favorecido de la reacción de hetero DA.

Los estados de transición hallados solo forman un enlace, habiendo luego un intermedio y un segundo TS en el que se cierra el ciclo que ha sido imposible de obtener, esto es debido a que el intermedio que se forma es demasiado plano para conseguir que el cálculo derive hacia el segundo TS y luego al producto final.

La presencia de estos dos estados de transición indica que la reacción no es concertada, pudiéndose tratar como si fuera una reacción polar. Esto es concordante con los resultados obtenidos en los análisis de Fukui de los reactivos de partida, donde se ve que en el dieno el C15 tiende a dar ataques nucleofílicos, mientras que el C10 de este mismo reactivo es un centro electrofílico. Por otro lado, el dienófilo presenta un cierto carácter electrofílico en el C9, y el nitrógeno tiende a realizar ataque nucleofílicos.

Estos datos se corroboran con los estados de transición, tanto por la aproximación *endo* como la *exo*, debido a que se puede apreciar el ataque nucleofílico del C15 del dieno al C9 del dienófilo en el TS1, y se puede suponer que en el TS2, que no se ha obtenido optimizar, el ataque se produce del N1 del dienófilo al C10 del dieno, consiguiendo así cerrar el ciclo.

Por lo que, a la vista de esto se propone que la reacción modelo que se ha estudiado va por pasos, proponiéndose dicho mecanismo en la **Figura 23**, aunque se comporta como una reacción pericíclica debido a que, el TS2 tiene una energía demasiado baja, por lo que no hay barrera energética y rápidamente caen a los productos finales.

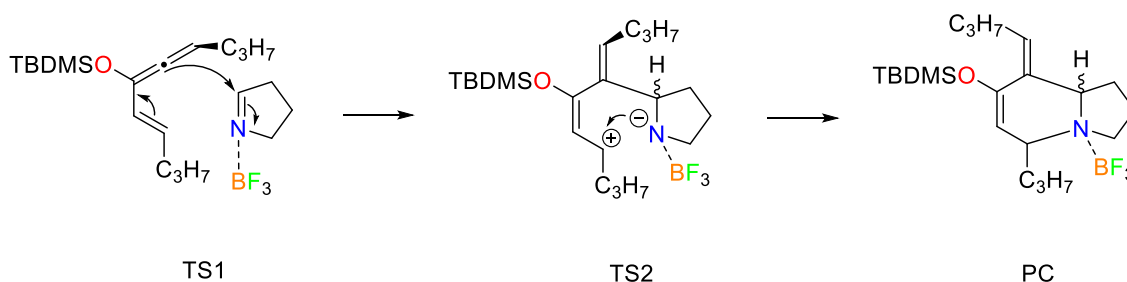


Figura 23: Mecanismo propuesto a la vista de los resultados computacionales obtenidos

Con estos datos, y en concordancia con los resultados experimentales obtenidos, se propuso realizar la coordenada de reacción de hetero DA, por lo que se procedió a obtener los valores energéticos de los diferentes intermedios de reacción, dando como resultado la coordenada de reacción que se aprecia en la **Figura 24**.

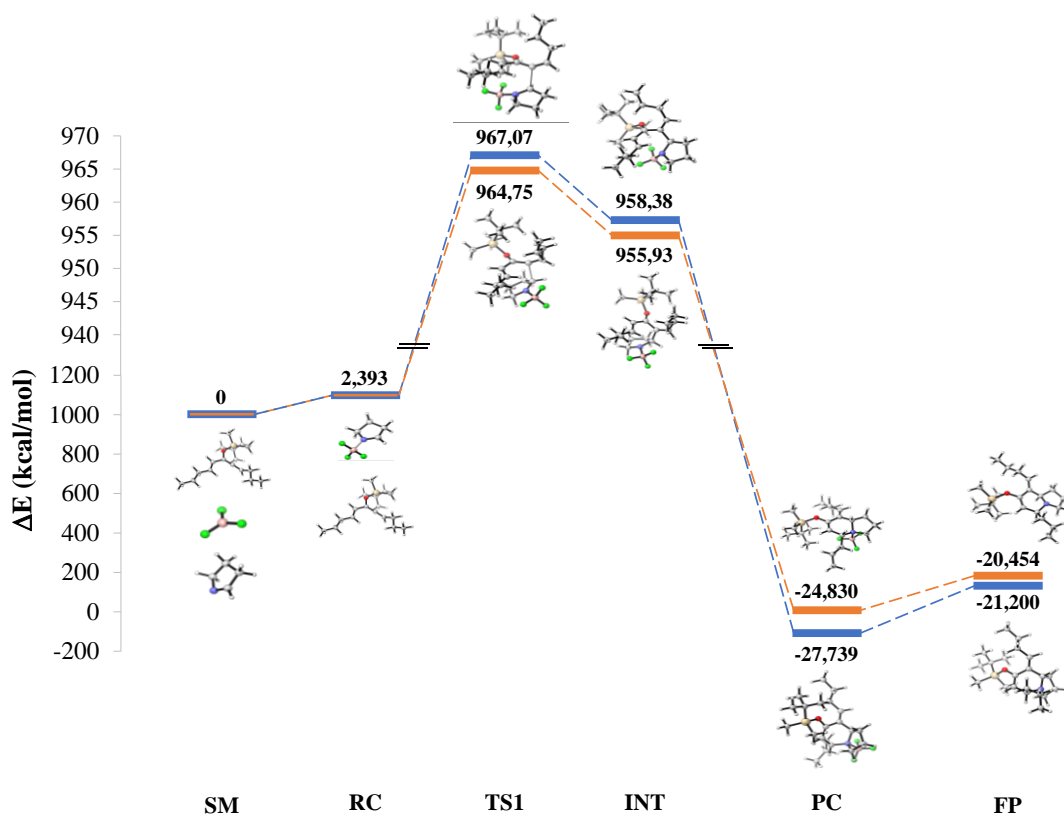


Figura 24: Coordenada de reacción de la reacción de hetero Diels-Alder, comparando los resultados mediante la aproximación endo (naranja) y exo (azul)

En la **Figura 24** es posible comprobar, de manera más gráfica como el camino de menor E_a es la aproximación *endo*, simbolizada como el camino naranja, aunque la que da unos resultados más estables en los productos finales es la aproximación *exo*, simbolizada como el camino azul.

3.3.5 Análisis espectroscópico de los compuestos aislados

Las estructuras de los compuestos obtenidos experimentalmente fueron elucidadas por medio de correlaciones espectroscópicas, tanto de ^1H como de ^{13}C -RMN, siendo posible determinar con exactitud la estereoquímica de los dos centros estereogénicos generados en la reacción de hetero DA.

Para ambos diastereómeros (**8a** y **8b**), los espectros coinciden en su gran mayoría, debido a que las estructuras son casi idénticas, a excepción de uno de los centros estereogénicos. Tras comprobar por medio de un amplio estudio espectroscópico la estereoquímica relativa de los centros estrogénicos generados, se ha podido simplificar la identificación de estos dos cicloaductos por medio de un espectro ^1H -RMN, debido a que la señal del hidrógeno en cabeza de puente aparece como un singlete o como una especie de doblete que no se termina de vislumbrar.

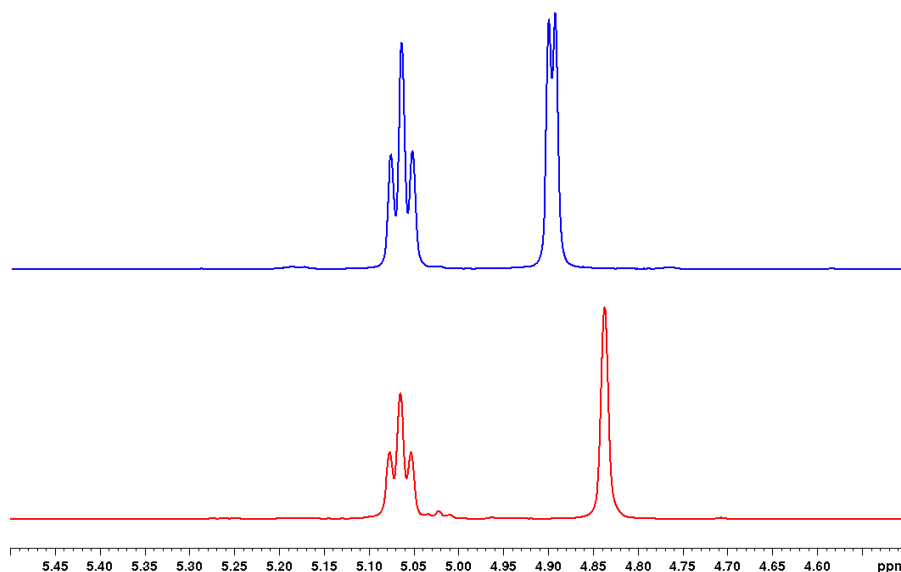


Figura 25: Comparación de las señales olefínicas del isómero *cis* (rojo) y *trans* (azul) del compuesto **8**

De la misma manera, en los experimentos espectroscópicos que conllevan la incorporación de correlaciones H-H como el COSY o el ROESY, estas señales serán diferentes. Esta diferencia se ve claramente en el ROESY, pudiéndose determinar así la estereoquímica relativa de los dos centros estereogénicos.

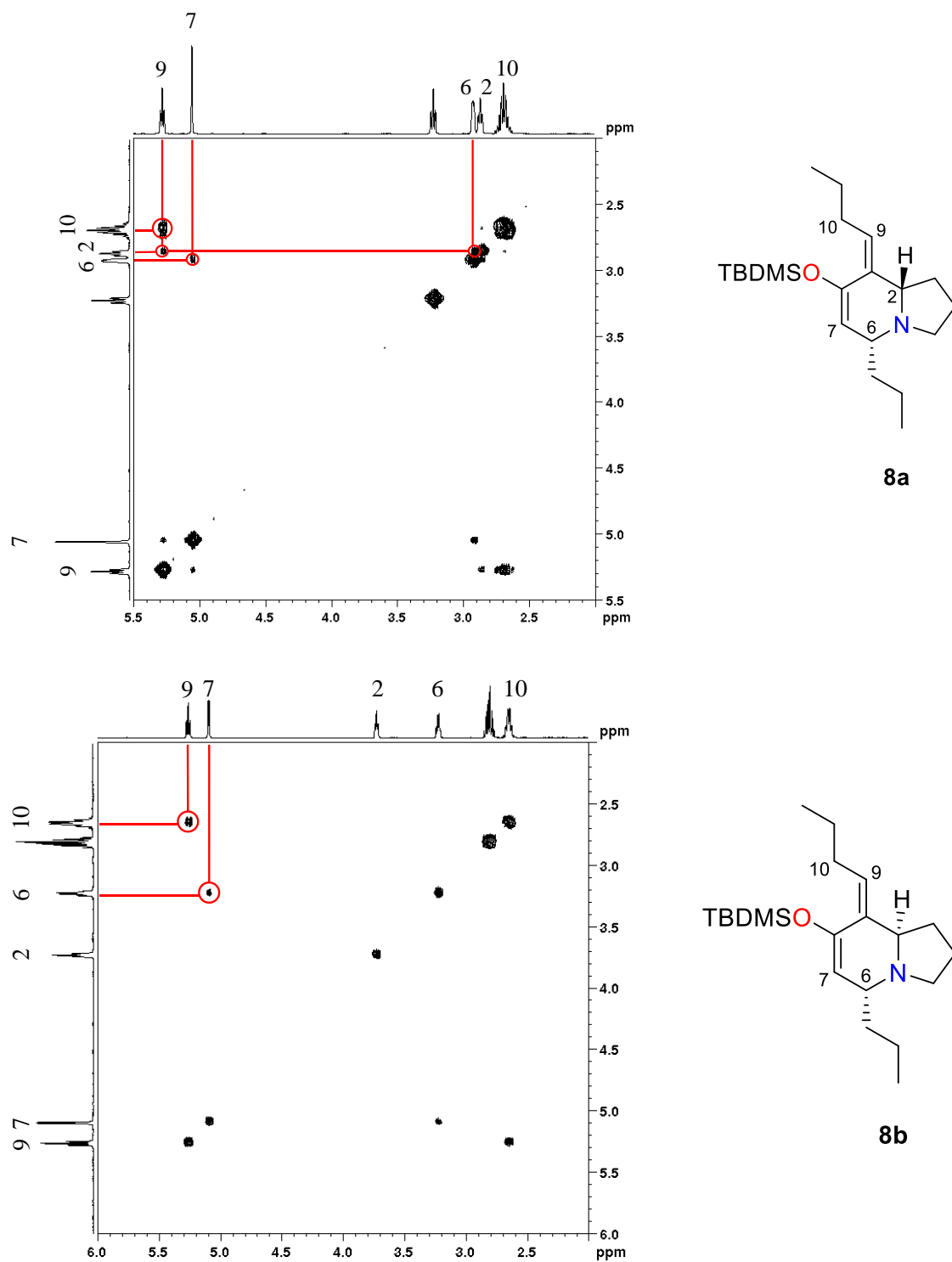


Figura 26: Comparación de los ^1H - ^1H COSY del cicloaducto **8a-b**

Se puede comprobar que el acoplamiento bidimensional entre los hidrógeno del H9 con el H2 es diferente en ambos compuestos, lo que indica que el producto **8a** tiene un acoplamiento entre el H9 y el H2, y que el producto **8b** no tiene.

Además, existe un pequeño acoplamiento entre H6 y H2 en el compuesto **8a** que no aparece en el cicloaducto **8b**. Todo esto podría ser indicativo de la estereoquímica *cis* o *trans* de los productos, que queda totalmente corroborada con el ROESY.

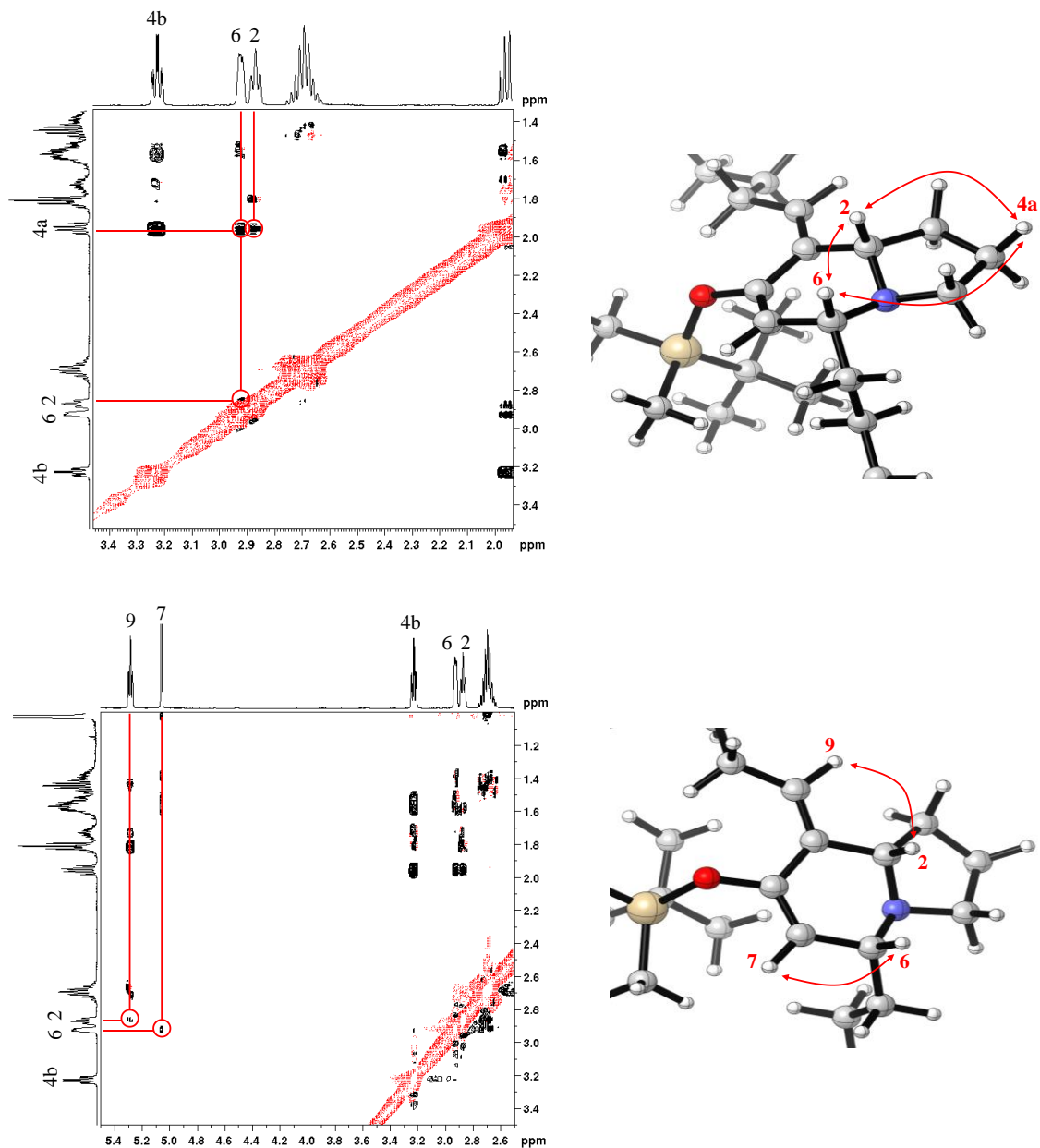


Figura 27: Correlación ROESY del producto **8a**

En la **Figura 27** se puede ver para el compuesto **8a** la correlación entre el H6 y H2 con uno de los protones diastereotópicos (H4a), habiendo una correlación entre estos tres centros estereogénicos. Además, se puede ver una pequeña correlación entre los hidrógenos H6 y H2, aunque al estar cerca de la diagonal es difícil de determinar.

También se ven las relaciones entre H9 – H2 y H7 – H6, lo cual da información sobre todo de la estereoquímica del doble enlace exocíclico, obteniendo que tiene estereoquímica *E* por la correlación H9 – H2.

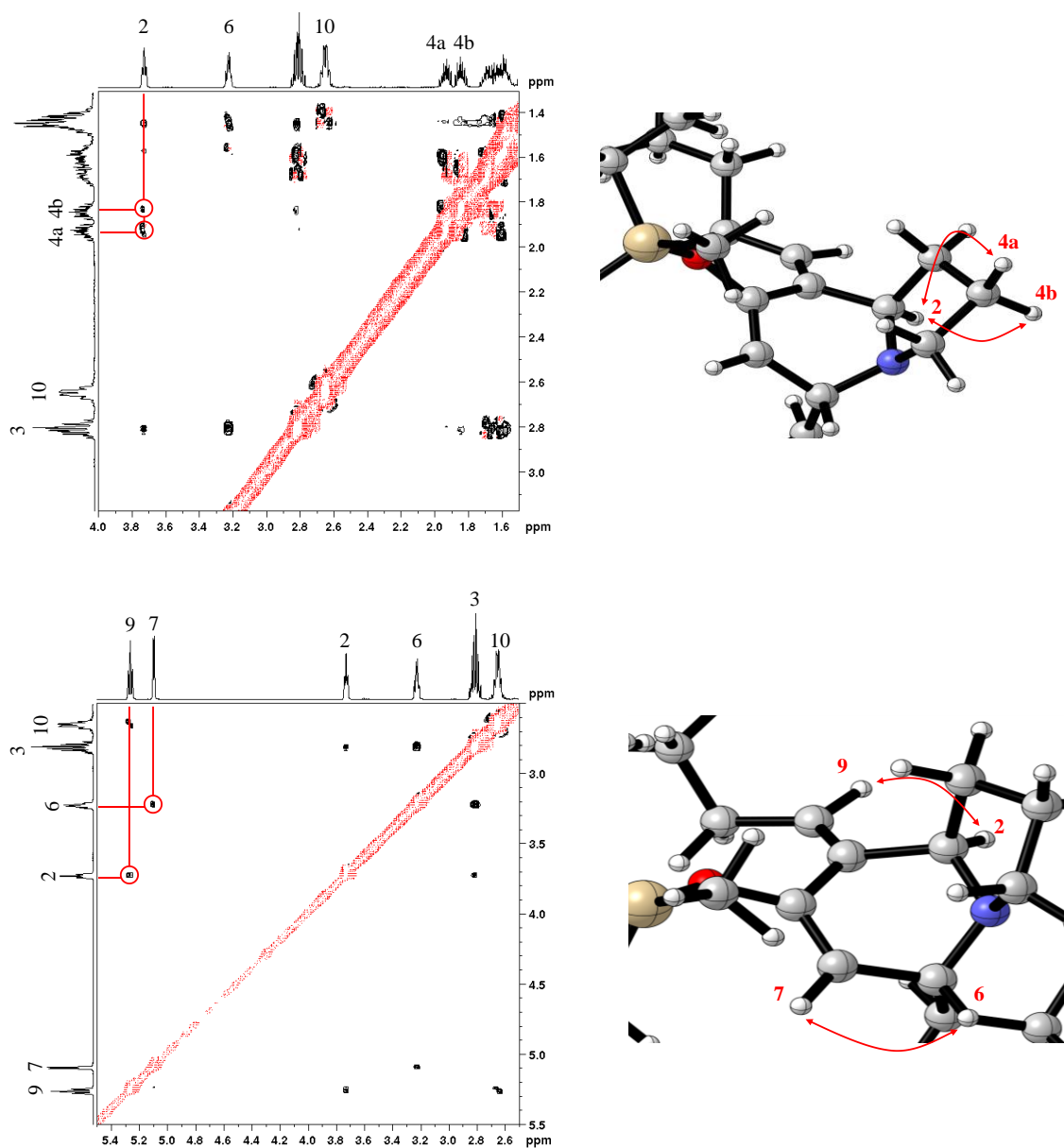


Figura 28: Correlación ROESY del producto **8b**

En la **Figura 28** se puede ver para el compuesto **8b** la correlación entre el H2 con los protones diastereotópicos (H4a-b), sin embargo, no se observa correlación alguna con el H6 y estos hidrógenos, lo cual indica que es *trans*. Además, no se observa la pequeña correlación que existía entre los hidrógenos H6 y H2 del espectro del compuesto **8a** (**Figura 27**), lo que confirma que la estereoquímica relativa de los dos centros es *trans*.

Por otra parte, igual que en el compuesto **8a**, se ven las relaciones entre H9 – H2 y H7 – H6, lo cual da información de la estereoquímica del doble enlace exocíclico, obteniendo que tiene nuevamente estereoquímica *E* por la correlación H9 – H2.

Mediante estas relaciones se ha podido determinar la disposición estereoquímica relativa de los compuestos obtenidos, **8a** y **8b**.

3.4 Preparación de las indolizidinas (10a y 10b) e indolizidona (10c)

Para la preparación de las indolizidinas y la indolizidona obtenidas en este trabajo se realizaron diferentes intentos para reducirlas a partir del cicloaducto de la reacción de hetero DA, probándose diferentes procesos de reducción llevados a cabo por el grupo de investigación *SINTESTER* y algunas condiciones probadas durante la realización de este trabajo.

3.4.1 Problemas con la reducción del cicloaducto y soluciones planteadas

Uno de los problemas que más ha costado resolver durante la realización de este trabajo ha sido eliminar por completo el carbonilo α,β -insaturado (formado tras la reacción de aza-DA) para obtener la estructura saturada de la indolizidina.

Una de las soluciones que se han probado ha sido una clásica hidrogenación sobre Pd/C al 5%, la cual reduciría el doble enlace exocíclico, pudiendo realizar otras reacciones para eliminar el carbonilo como la reacción de Wolff – Kishner^{102,103} o su modificación realizada por Huang Minlon.¹⁰⁴

Estas condiciones no han servido para el objetivo previsto, debido a que en todos los intentos que se han realizado, la hidrogenación sobre Pd/C ha producido diferentes isomerizaciones del doble enlace, en una de las ocasiones isomerizándolo endocíclicamente (*a*), y otro desconjugándolo del carbonilo (*b*), tal y como se muestra en la **Figura 29**.

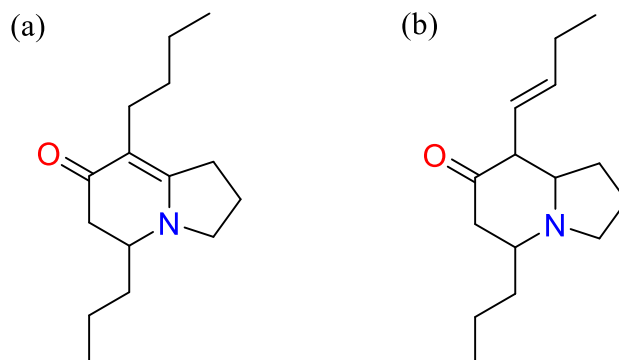


Figura 29: Isomerización endocíclica (a) y desconjugación (b) de la cetona α,β -insaturada

Viendo que esto no funcionaba para el objetivo final del trabajo, se consideraron otras opciones, como la reducción por adición de hidruros en diferentes condiciones, como:

- $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$.¹⁰⁵
- $\text{LiAlH}_4/\text{CuI}/\text{THF-HMPA}$.¹⁰⁶
- $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$.¹⁰⁷

Muchas de estas condiciones se utilizaron debido a que daban el alcohol saturado, el alcohol alílico o el carbonilo saturado, todas ellas opciones factibles para luego, por medio de transformaciones sencillas, poder obtener el producto *target* deseado. Desgraciadamente, ninguna de estas condiciones sirvió para su propósito, ya que la reacción no se produjo.

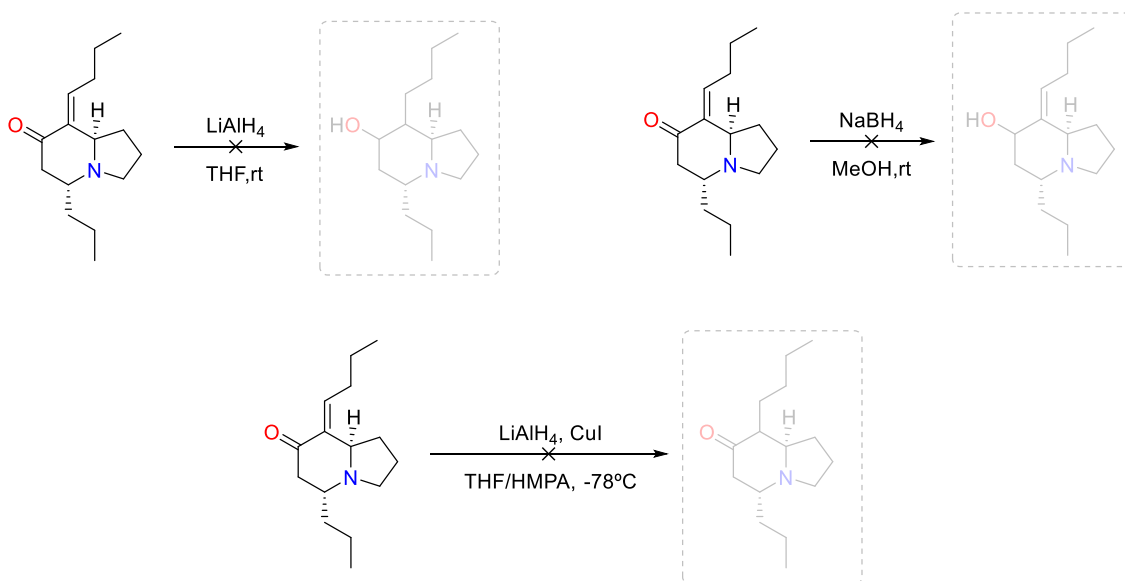


Figura 30: Condiciones infructuosas de reacción utilizando hidruros

Otra de las soluciones que se han considerado, a la vista que los hidruros no funcionaban, ha sido una reducción del carbonilo por medio de la formación de tiocetal y posterior hidrogenación con Ni-Raney,¹⁰⁸ probándose sobre un análogo del compuesto que se quería obtener. Este método no dio el resultado que se esperaba.

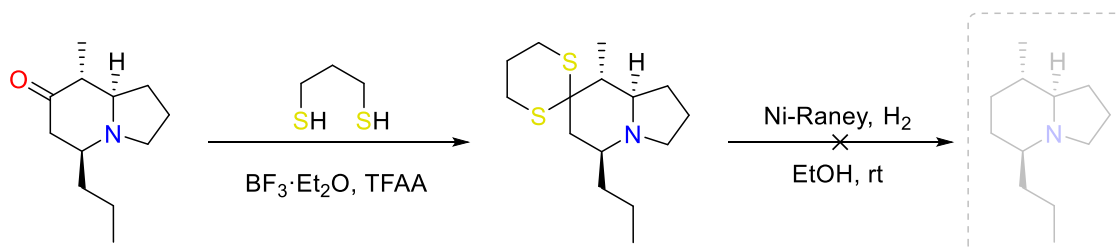


Figura 31: Condiciones de reacción para la reducción con Ni-Raney

También se ha probado con hidrogenaciones catalíticas simples sobre el catalizador de Adams (PtO_2)¹⁰⁹ pero nuevamente no funcionaron dichas condiciones, probándose en esta ocasión sobre el *target*.

Otras soluciones que han sido probadas utilizando el análogo reducido con el que se probaron las condiciones anteriores, ha sido la reducción con una mezcla de $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$, luego la formación de un tiocarbamato y por último una reducción con AIBN.¹¹⁰

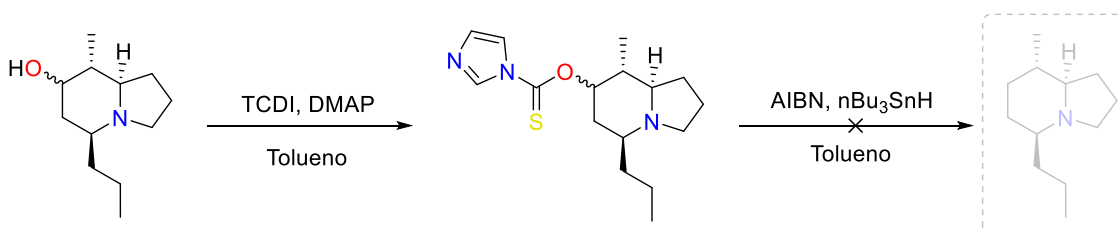


Figura 32: Condiciones de reacción para la reducción en condiciones radicalarias

En este caso, la formación del tiocarbamato no estaba clara que se hubiera formado completamente, pero al hacerlo reaccionar en condiciones radicalarias, no se obtuvo el producto esperado.

Una posible solución fue hallada probando condiciones con el análogo, y fue la formación de un enol-triflato, el cual cuando se reducía con hidrogenación catalítica sobre Pd/C, si se producía la tan esperada reducción del carbonilo,^{111,112} dejando el esqueleto del alcaloide completamente saturado. Sin embargo, al intentarlo con el *target* del trabajo, los resultados obtenidos no corresponden al sistema saturado.

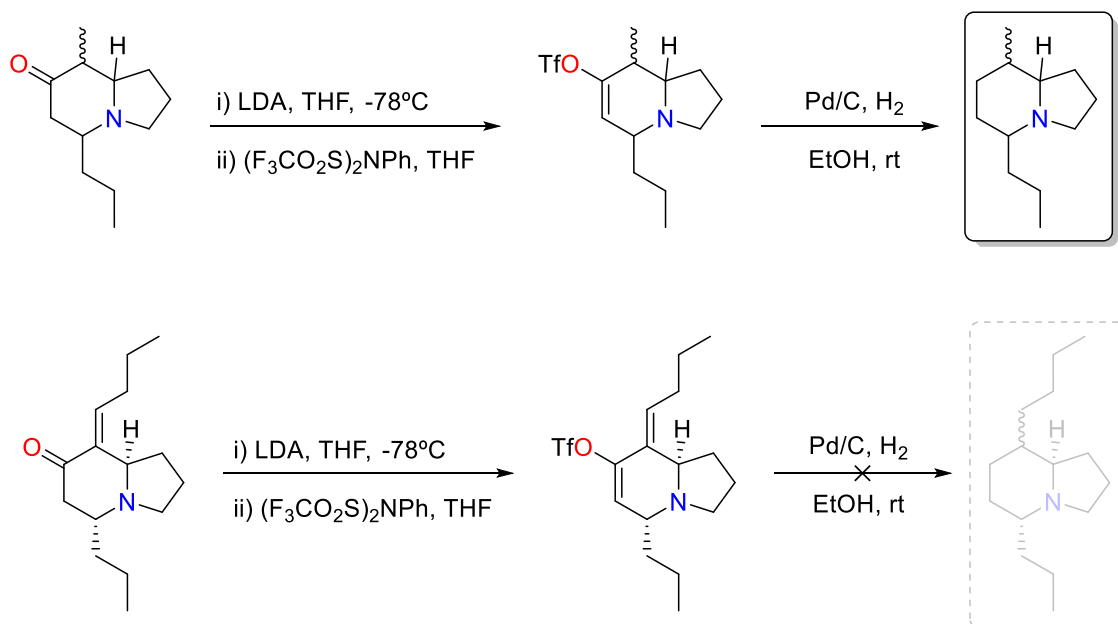
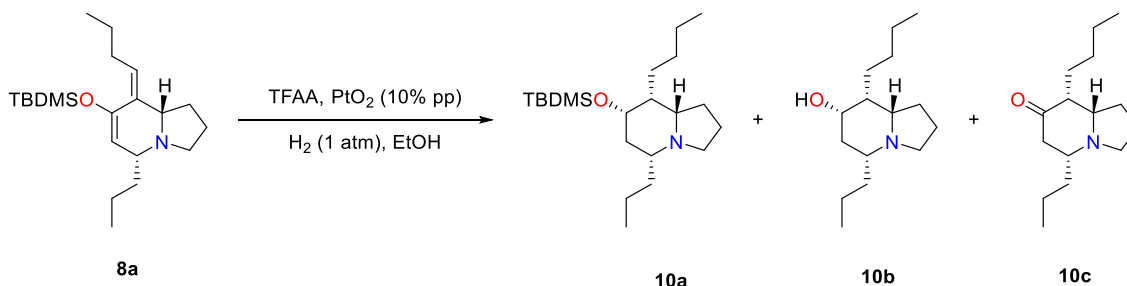


Figura 33: Condiciones de reacción para la reducción probadas en el target y en su análogo

Todas estas condiciones han dado resultados infructuosos, siendo la más prometedora las condiciones anteriormente explicadas, aunque los resultados obtenidos no son del todo claros en el compuesto al que se desea llegar en este trabajo.

3.4.2 *Preparación experimental y resultados obtenidos del cicloaducto 8a y 8b*

Se realiza una reducción catalítica en atmósfera de hidrógeno con PtO_2 , añadiendo unas gotas de ácido trifluoroacético (TFAA), dejándolo reacción durante 1 día. Tras el proceso de extracción (basificando el medio con NaHCO_3) y purificación, se aíslan tres productos, dos derivados de indolizidinas (**10a** y **10b**) y una indolizidona (**10c**), siendo el mayoritario el compuesto **10a**.



A la vista de los resultados experimentales obtenidos, se ha considerado una posible vía por la cual se genera los tres compuestos aislados. En primer lugar se

inmoviliza la amina en medio ácido, lo cual impide que el nitrógeno realice un movimiento de *flip-flop*, aportando rigidez al producto.

Este movimiento de *flip-flop*, unido al posible impedimento estérico que genera la cadena alifática del doble enlace conjugado, se cree que es el responsable de que todas las condiciones probadas en el grupo de investigación y durante la realización de este trabajo hayan sido infructuosas.

Tras esta inmovilización se produce la reducción del doble enlace α,β -insaturado del enol-sililoxi, produciéndose la adición de los hidrógenos de manera *syn* (algo normal en hidrogenaciones catalíticas heterogéneas) y en posición *cis* a los hidrógenos del cicloaducto. Esto último se produce debido a que la zona menos impedida del cicloaducto es precisamente entrando por la cara donde se encuentran los hidrógenos del cicloaducto, pudiéndose corroborar con un cálculo de optimización con nivel BP86-D3BJ, obteniéndose la estructura que se puede ver en la **Figura 34**.

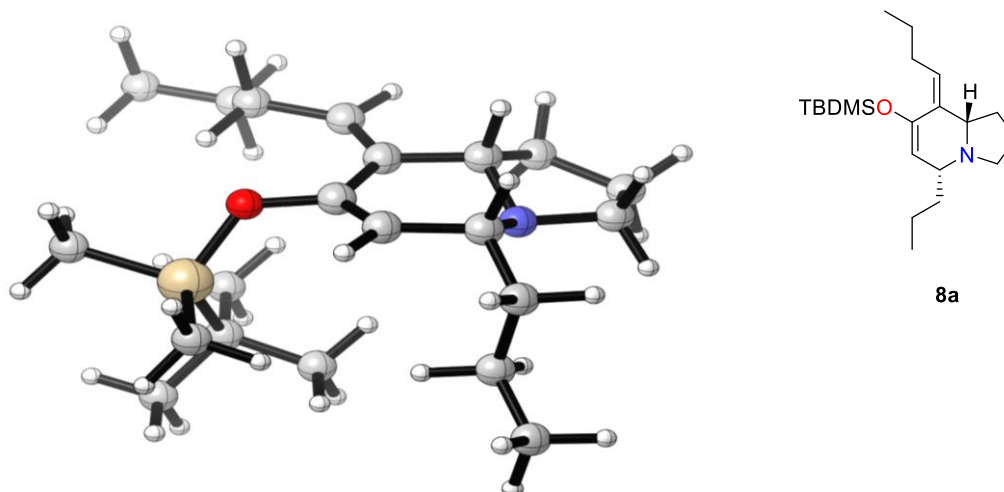


Figura 34: Visualización 3D tras la optimización de la estructura con nivel BP86-D3BJ, en la que se puede observar cierta planaridad en la estructura y el poco impedimento estérico que sigue teniendo una de las caras, siendo este un sitio predilecto para la adición *syn* de los hidrógenos durante la primera reducción

Como se puede observar, los sustituyentes alifáticos y grupo OTBDMS generan un impedimento estérico muy grande, impidiéndose la reducción por la cara de abajo, produciéndose la hidrogenación por la cara menos impedida con una estereoselectividad facial total.

Una vez llegado a este punto, la reacción puede tomar dos caminos diferentes. Uno de ellos puede ser la desprotección del enol debido al medio altamente ácido,

produciendo por tautomería la indolizidona **10c** (tras la basificación durante el lavado/extracción).

El otro camino que puede tomar la reacción es que se produzca nuevamente una reducción *syn* del doble enlace del enol protegido, obteniendo un compuesto completamente saturado. Nuevamente, la adición se produce por la cara menos impedida, realizándose nuevamente cálculos de optimización molecular, obteniendo la estructura que se muestra en la **Figura 35**.

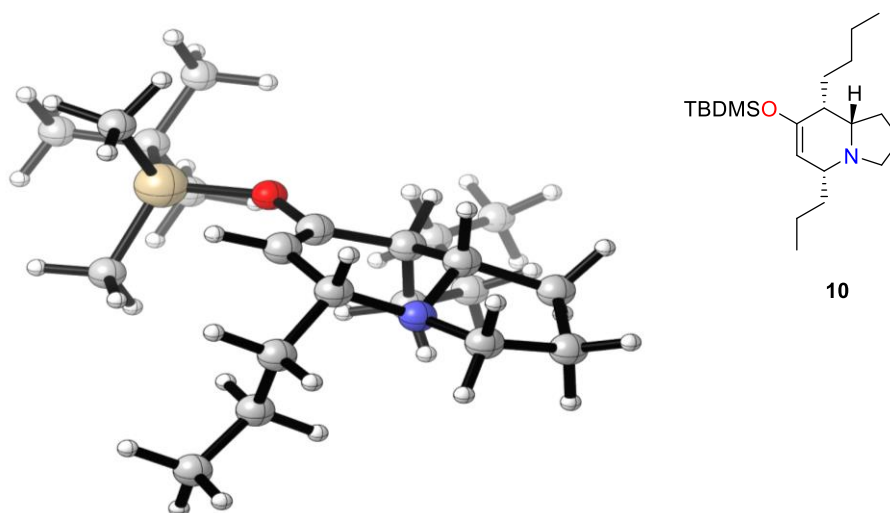


Figura 35: Visualización 3D tras la optimización de la estructura con nivel BP86-D3BJ, en la que se puede observar cierta planaridad en la estructura y el poco impedimento estérico que sigue teniendo una de las caras, siendo este un sitio predilecto para la adición *syn* de los hidrógenos durante la reducción del enol-sililoxi

Como se puede observar, de nuevo la cara menos impedida es la cara donde se produjo la adición de los hidrógenos en la reducción anterior. Con esta última se consigue otro de los productos de la síntesis, concretamente la indolizidina **10a** (tras la basificación durante el lavado/extracción), con cuatro centros estereogénicos completamente controlados. Este producto en el medio de reacción todavía puede evolucionar al desprotegerse con el medio altamente ácido, obteniendo la indolizidina **10b** (tras la basificación durante el lavado/extracción). Todo este proceso propuesto se resume en la **Figura 36**.

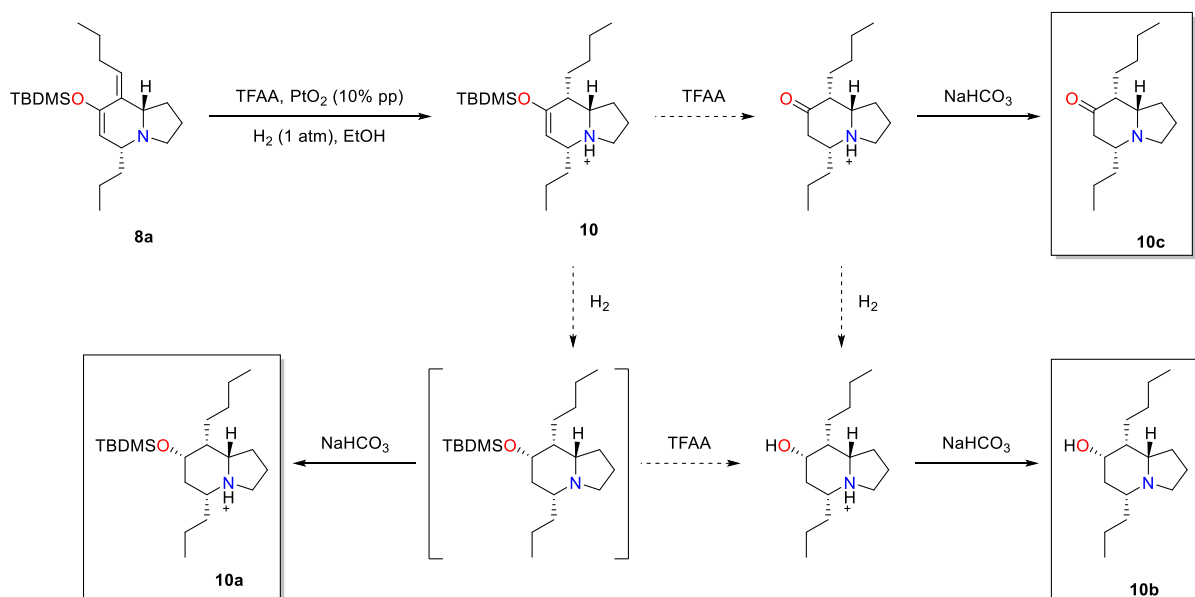


Figura 36: Proceso sintético propuesto para la formación de las indolizidinas **10a** y **10b**, y la indolizidona **10c**

3.4.3 Análisis espectroscópico de los compuestos obtenidos

Estos productos han sido dilucidados utilizando correlaciones bidimensionales de RMN, tanto de ¹H y ¹³C, siendo posible la asignación y la comprobación de los datos computacionales por medio de experimentos espectroscópicos.

Para la indolizidina **10b** se realizó un experimento HSQC para poder asignar los hidrógenos que hay en cada uno de los carbonos. De esta correlación ¹H-¹³C realmente interesa la asignación de los hidrógenos sobre CH, ya que son los cuatro centros estereogénicos, donde se ha supuesto que dos de ellos mantienen la quiralidad del cicloaducto **8a**, por lo que se centran los esfuerzos en identificar los otros dos centros estereogénicos.

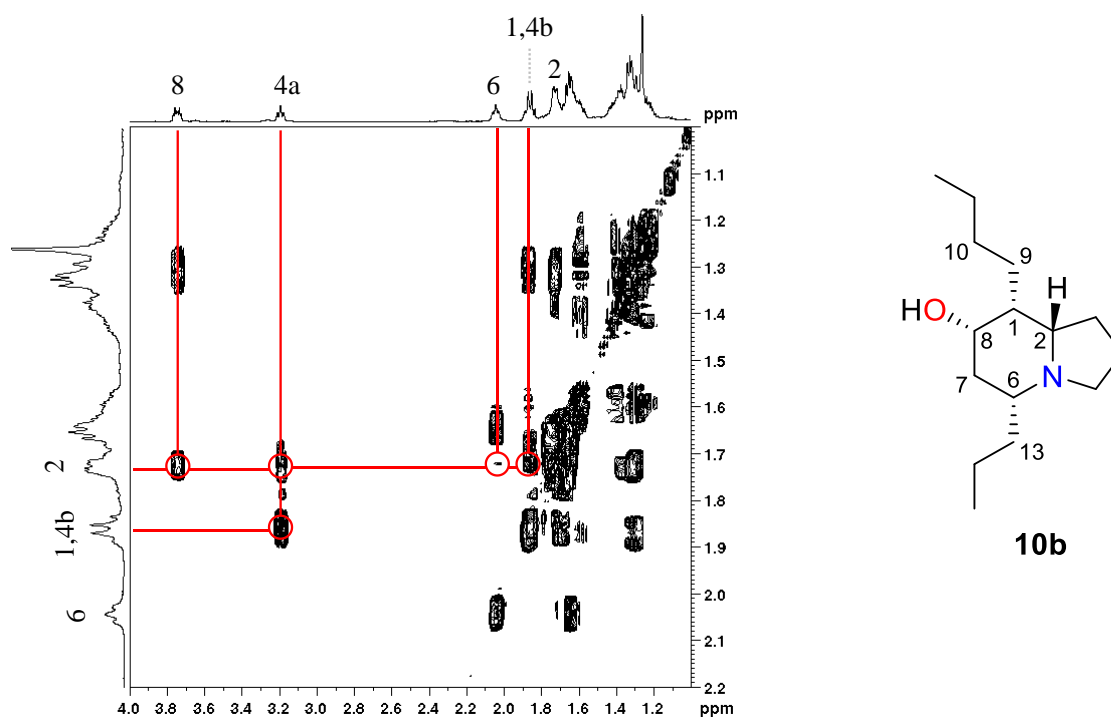


Figura 37: Correlación COSY del compuesto 10b

En la **Figura 37** se puede observar diferentes correlaciones entre los protones de los centros estereogénicos. En primer lugar, se ve una correlación entre H6 – H2, lo que indica que el producto, como cabe esperar, no ha sufrido modificaciones en los dos centros estereogénicos previos a la hidrogenación, por lo que siguen siendo *cis*. Además, el H8 se correlaciona con el H2, por lo que está en la misma cara. El H1 presenta una señal compartida con el H4b, y se ve una relación entre el H2 con la señal de H1+H4b, pero se descarta que el H2 esté acoplado con el H4b debido a que en los espectros de cicloaducto **8a**, estos dos hidrógenos no presentan correlación, por ende, el acoplamiento que se observa es del H2 – H1. Todo esto indica que los cuatro hidrógenos introducidos durante la hidrogenación han sido introducidos por la misma cara de la molécula.

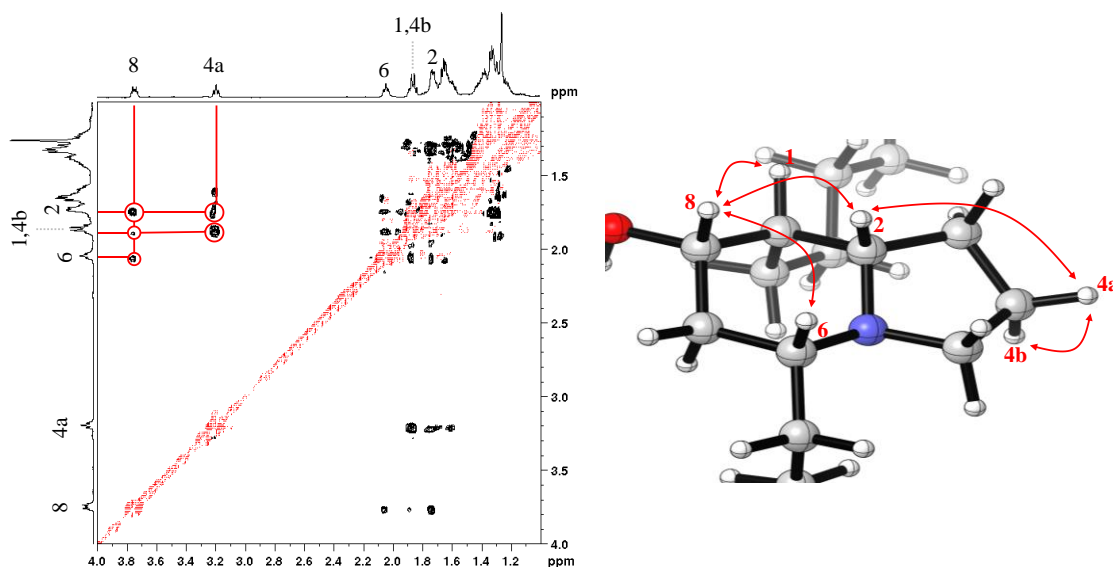


Figura 38: Correlación ROESY del compuesto **10b**

Los datos extraídos del espectro COSY se ven fuertemente corroborados por las correlaciones que se ven en el espectro ROESY, ya que se ven tres señales que relacionan H8 con H2, H1 y H6, lo que indica que está todo en la misma cara de la molécula. Además, se vuelve a ver correlación entre H2 y H4a, pero no hay una correlación entre estos hidrógenos y el H4b.

También se pueden apreciar correlaciones entre los diferentes hidrógenos de los cuatro centros estereogénicos en el rango de 2.2 a 1.8 ppm, que no han sido remarcados para evitar sobrecargar la **Figura 38**, pero que relacionan H6, H2 y H1 entre sí, quedando más contrastado el hecho de que están sobre la misma cara.

Se pudo comprobar que los cuatro hidrógenos estaban sobre la misma cara del compuesto, lo que está en acuerdo con la propuesta derivada de los cálculos computacionales.

Para la indolizidina **10a** no se realizaron tantos experimentos para su caracterización, ya que con el espectro de ^1H -RMN se veía que las señales salían en las mismas posiciones, salvo por la aparición de las señales de t-butilo y de los metilos del grupo sililoxi.

Sin embargo, para la indolizidona **10c** si se realizaron diferentes experimentos espectroscópicos para determinar la posición relativa del nuevo centro estereogénico (C1) formado por la primera hidrogenación.

Se comienza con el espectro COSY, realizando la misma suposición que en el caso del producto **10b**, y es que los dos centros estereogénicos previos a la hidrogenación, se mantienen en *cis* relativamente.

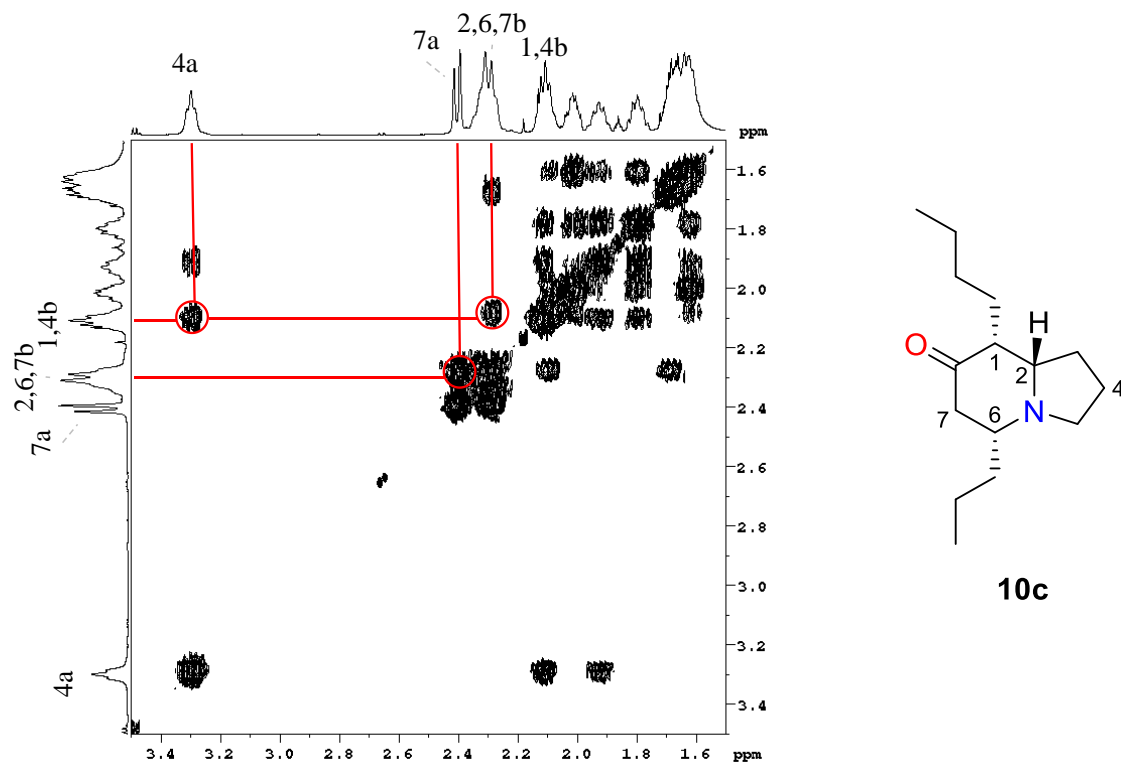


Figura 39: Correlación COSY del compuesto **10c**

En este caso, el espectro es complejo, ya que los tres centros estereogénicos se solapan con señales correspondientes a protones diasterotópicos. En primer lugar, se puede ver una relación entre H4a y H1+H4b, las cuales no se puede distinguir si proviene de la correlación H4a – H1 o H4a – H4b.

Sin embargo, en base a la estereoquímica *cis* de los centros C2 y C6, existe una relación entre H2+H6+H7b y H1+H4b, y dado que, como en casos anteriores el H2 no puede “ver” a H4b, la relación se puede suponer que es entre los tres centros estereogénicos.

Esta suposición se puede hacer debido a que la señal H7a tiene correlación con este conjunto de señales (H2+H6+H7b), y dado la multiplicidad de H7a (doblete), esto indica que solo “ve” a un hidrógeno, que es el H6, por lo que el H7b quedaría por debajo del plano y no tendría relación con H1.

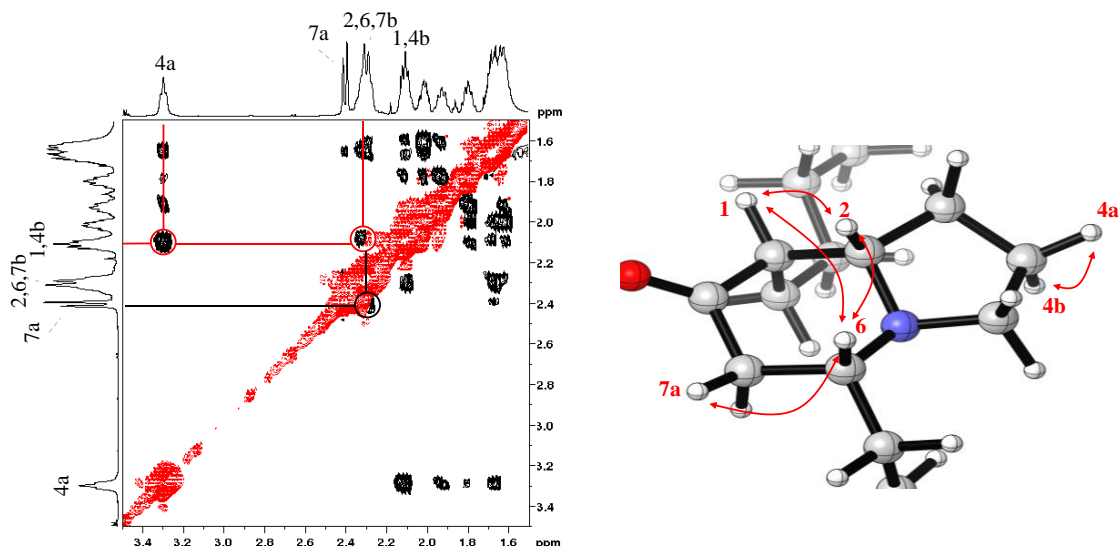


Figura 40: Correlación ROESY del compuesto **10c**

Las suposiciones realizadas en el COSY quedan contrastadas con el ROESY, ya que se observa la relación H4a – H1+H4b, que comparando con los espectros de otros compuestos, indica que se trate de la correlación H4a – H4b que se ha observado en otros compuestos, y curiosamente, la relación H2 – H4a típica de estos compuestos no se observa.

Otras relaciones que se observan son las de los tres centros estereogénicos, H1 – H2+H6, y la relación entre el H7a con el H6, que se ha supuesto debido a la multiplicidad del H7a.

Es por todo ello que se concluye que la primera hidrogenación solo ocurre por una cara de la molécula, dado que los centros C1 del compuesto **10c** y **10b** coinciden, y el compuesto **10a**, al tener el mismo espectro de ^1H -RMN que el **10b**, también debe presentar la misma estereoquímica.

4 **Conclusiones**

De la realización del trabajo, y a la vista de los resultados obtenidos, se destacan las siguientes conclusiones:

- Se ha implementado una nueva metodología para la síntesis de indolizidinas mediante la reacción de hetero Diels-Alder de sililoxi-vinil-alenos e iminas cíclicas.
- Se ha mejorado la preparación de sililoxi-vinil-alenos, siendo una síntesis más eficiente con la nueva metodología descrita.
- Se han realizado estudios computacionales, concordando estos resultados teóricos con el trabajo experimental realizado.
- Se han sintetizado dos indolizidinas y una indolizidona nunca antes descritas en la bibliografía.

5 Parte experimental

En este apartado se exponen las técnicas utilizadas durante la realización del trabajo, así como los disolventes y reactivos que se han empleado y su pretratamiento (si fuera necesario), para posteriormente pasar a la sección experimental y los productos obtenidos en cada una de las síntesis o preparaciones que se han realizado.

5.1 Técnicas experimentales

Abajo se especifican todas las técnicas experimentadas para llevar a cabo el actual trabajo, incluyendo las técnicas espectroscópicas, las técnicas cromatográficas y los programas de cálculos computacionales utilizados.

5.1.1 Técnicas espectroscópicas

A continuación, se detallan las técnicas espectroscópicas utilizadas para la realización de este trabajo, así como los equipos y disolventes utilizados.

5.1.1.1 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) consiste en una técnica en la que se aplica radiofrecuencias a los núcleos de una muestra que están alineados en un campo magnético, midiendo la resonancia de dichos núcleos con las diferentes frecuencias. Los desplazamientos químicos δ se expresan como partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento J se expresan en hertzios (Hz).

Se utilizó un espectrómetro de alta resolución **Bruker Avance 500** y el **Bruker Avance III 600** para los diferentes espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN presentados en este trabajo, utilizando como disolventes para las muestras cloroformo (CDCl_3) y benceno (C_6D_6) deuterado para estos espectros.

Se realizaron espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, junto con experimentos DEPT¹¹³, COSY¹¹⁴, HSQC ed¹¹⁵ y ROESY¹¹⁶ convencionales, determinándose las multiplicidades de los espectros de ^{13}C -RMN con los experimentos DEPT.

5.1.1.2 ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN

La espectrometría de masas es una técnica no espectroscópica que consiste en generar iones de las moléculas orgánicas introducidas en el instrumento en fase gas, para luego separar los fragmentos en función de la relación masa/carga (m/z). Los espectros de masas de alta resolución obtenidos se realizaron con un espectrómetro de masas *Micromass AutoSpec*.

5.1.2 Técnicas cromatográficas

A continuación, se detallan las técnicas cromatográficas que han sido utilizadas para la purificación de los productos de este trabajo, así como las especificaciones de los equipos, disolventes, revelantes y técnicas utilizadas.

5.1.2.1 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

La cromatografía en capa fina, conocida por su acrónimo en inglés TLC (thin layer chromatography), es una técnica que se ha utilizado de manera cualitativa, dando información sobre el número de productos que hay en la mezcla de reacción o la mejor opción de eluyente para las purificaciones de los compuestos.

Se utilizó gel de sílice sobre placas de aluminio de 20x20 cm de la marca Merck-Kieselgel, cortadas a medida adecuándose a las diferentes situaciones en la que se usaron. Todas ellas, una vez completada la cromatografía se revelaron utilizando una mezcla de ácido fosfomolibdico (7.0 g) en EtOH (100 mL), vainillina (0.5 g) en EtOH:H₂O:H₂SO₄ (100:50:5 mL), o exposición a una atmósfera de I₂, para luego someterlas a calentamiento para terminar de revelarlas.

5.1.2.2 CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA

La cromatografía líquida de alta eficacia, conocida también por sus siglas en inglés (HPLC) es una técnica que se ha utilizado para separar y purificar productos. Se empleó un sistema cromatográfico con una bomba de cromatografía *WATER 510*, un inyector *Rheodine 7010* y detector de índice de refracción *Knauer K-2301*. Se utilizó

una columna de fase normal semipreparativa *SUPERCOSIL*, 25 cm x 10 mm, 5 μm y el eluyente fue una mezcla de hexano y acetato de etilo con distintas proporciones. La velocidad de elución que se utilizó variaba con el compuesto que se procedía a purificar por esta técnica.

5.1.2.3 CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA

La cromatografía en columna consiste en una técnica de separación y purificación de compuestos que se ha utilizado para purificar prácticamente todos los productos del trabajo, utilizando para todas ellas una modalidad denominada cromatografía *flash*, la cual consiste en utilizar como fase estacionaria una suspensión hecha con gel de sílice 60 Å (220 – 440 mesh) y el eluyente que se vaya a utilizar y, mediante una bomba de presión, conseguir una velocidad de elución constante, siendo la utilizada en todas las síntesis de este trabajo de 2 pulgadas/minuto, ya que se ha visto que a esta velocidad aumenta la resolución de la cromatografía.¹¹⁷

5.1.3 Disolventes y reactivos

Los disolventes fueron secados y destilados previamente utilizando métodos estándar¹¹⁸, utilizándose agentes deshidratantes como Na/benzofenona (THF), KOH (Et₃N, iPr₂NH), BaO (2,6-lutidina) y tamices moleculares de 4 Å (iPrOH, EtOH, HMPA).

Los reactivos fueron utilizados en su mayoría en su forma comercial sin necesidad de purificarlos, a excepción del 2-*trans*-hexenal (destilación previa al uso). Los reactivos organometálicos fueron utilizados en disolución, siendo valorados previamente a su uso utilizando métodos estándar.¹¹⁹

El material de vidrio utilizado durante la parte experimental fue flameado con un soplete de butano para eliminar la humedad de su interior, dejándolo enfriar con una corriente de argón. Las agujas y cánulas utilizadas tuvieron otro tratamiento, secándose en una mufla a 100°C y sacándose cuando se iban a utilizar.

5.1.4 Programas de cálculo computacional

A continuación, se detallan los programas de cálculo computacional utilizados para la realización de este trabajo, así como los visualizadores y softwares para la visualización de las moléculas.

5.1.4.1 ORCA 4.2.1 y 5.0

ORCA es un programa de química cuántica que presenta prácticamente todos los métodos modernos de estructura electrónica (teoría funcional de la densidad, perturbación y teorías de cúmulo acoplado, y métodos multirreferenciales y semiempíricos).⁷⁹ Este programa ha sido utilizado para la realización de cálculos computacionales de optimización molecular, cálculo de frecuencias y de propiedades termoquímicas, y para la optimización de estados de transición.

5.1.4.2 MULTIWFN 3.7

Multiwfn es un programa multifuncional para el análisis de funciones de onda. Este programa es gratuito y de código abierto.¹²⁰ Se ha utilizado principalmente para realizar los índices de Fukui.

5.1.4.3 MOCALC2012

MoCalc es una interfaz gráfica de usuario en la que el usuario puede preparar los archivos de entrada (*input*), ejecutarlos y, una vez finalizados los cálculos, inspeccionar los archivos de salida (*output*), recopilar resultados específicos y calcular algunas propiedades a partir de estos resultados.¹²¹ Se ha utilizado la versión 2012 para lanzar muchos de los cálculos de optimización y generar/editar los *inputs* generados al comienzo para poder realizar los cálculos de manera más sencilla.

5.1.4.4 CYLVIEW 1.0

CYLview es un programa gráfico para facilitar y acelerar el análisis de estructuras, generando rápidamente representaciones de alta calidad para publicaciones y presentaciones,¹²² utilizándose precisamente para este fin en el trabajo realizado.

5.1.4.5 GABEDIT 2.5.1

Gabedit es una interfaz gráfica gratuita que ofrece preprocesamiento y postprocesamiento adaptados a los paquetes de software de química computacional utilizados en este trabajo. Incluye herramientas para editar, visualizar, analizar, convertir y animar sistemas moleculares.¹²³ Se ha utilizado para seguir la convergencia de los cálculos, así como para visualizar determinadas propiedades como la susceptibilidad nucleofílica y electrofílica.

5.1.4.6 NBO 6.0

El programa Natural Bond Orbital (NBO) es una herramienta de descubrimiento para obtener información química a partir de funciones de onda complejas. La versión NBO 6.0 es una versión que contiene un amplio conjunto de algoritmos "naturales" para expresar de manera óptima las soluciones numéricas a la ecuación de onda de Schrödinger en el lenguaje químicamente intuitivo de los patrones de unión similares a Lewis y las interacciones "donante-aceptor" de tipo resonancia asociadas.¹²⁴ En este trabajo se ha utilizado para obtener información de los orbitales naturales de enlace.

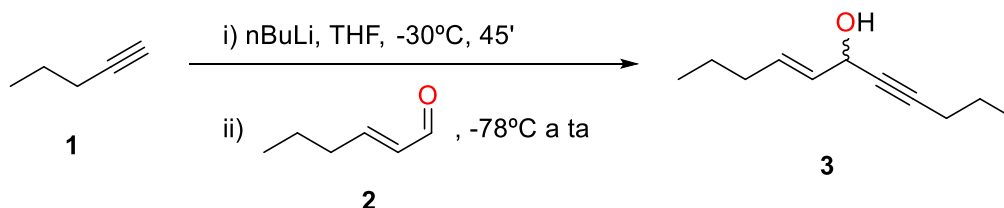
5.1.4.7 AVOGADRO 1.90.0

Avogadro es un editor y visualizador avanzado de moléculas diseñado para su uso multiplataforma en química computacional, modelado molecular, bioinformática, ciencia de materiales y áreas relacionadas, ofreciendo una representación flexible de alta calidad y una potente arquitectura de plugins.¹²⁵ En este trabajo se ha utilizado la versión disponible con ORCA para el modelado molecular de reactivos, productos y estados de transición para, posteriormente, realizar los cálculos pertinentes a cada una de las moléculas.

5.2 Parte experimental

A continuación, constan los procedimientos que se han seguido para la síntesis o preparación de los productos desarrollados en el actual trabajo, así como su caracterización por las técnicas arriba nombradas y los rendimientos obtenidos.

5.2.1 Síntesis de (E)-undec-4-en-7-in-6-ol (3)

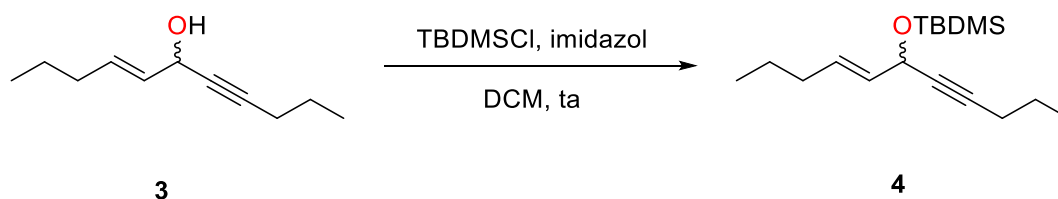


A una disolución de **1** (1.2 mL, 12.2 mmoles) en THF (60.0 mL) y a -30°C se le añade una disolución de nBuLi (13.2 mmoles) y se deja en agitación durante 45 minutos. Luego se enfría hasta -78°C y se añade **2** (1.8 mL, 15.5 mmoles), dejándolo en agitación unos 15 minutos a esta temperatura, y luego dejándolo que llegue a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción, de color naranja intenso, se *quenchea* con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , pasando a ser una disolución de color amarillo pálido. Luego se extrae con éter dietílico (x2), se lava con salmuera (x1), se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con rotavapor.

El crudo de la reacción se cromatografía por medio de una columna *flash* con eluyente 90:10 Hex:AcOEt y velocidad de elución de 2 pulgadas/min, obteniéndose 1.41 g de **3** (69.9% rend) como un aceite incoloro.

- ❖ **$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3)** δ 5.86 (dt, $J = 15.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 15.0, 6.3$ Hz, 1H), 4.82 (sa, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2.21 (td, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 2H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.54 (h, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.42 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
- ❖ **$^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl_3)** δ 133.73 (CH), 130.07 (CH), 87.00 (C), 80.20 (C), 63.61 (CH), 34.33 (CH₂), 22.43 (CH₂), 22.39 (CH₂), 21.10 (CH₂), 14.02 (CH₃), 13.82 (CH₃).
- ❖ **EMAR:** calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ (M^+): 166.1358, obsd.: 166.1357.

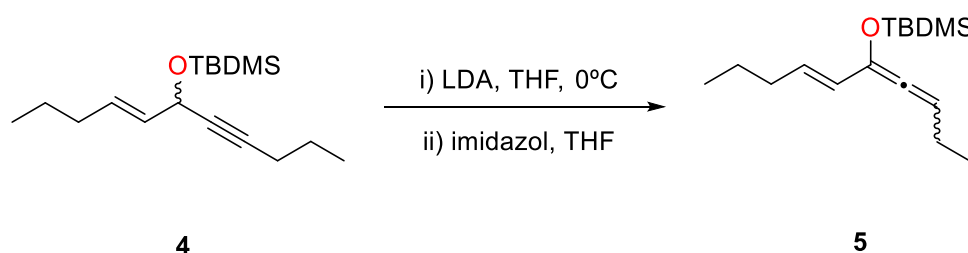
5.2.2 Síntesis de (E)-tert-butildimetil(undec-4-en-7-in-6-iloxi)silano (4)

A una disolución de **3** (406 mg, 2.4 mmoles) en DCM (10.0 mL) se le adiciona el imidazol (497 mg, 7.3 mmoles) y el TBDMSCl (396 mg, 2.6 mmoles), dejándolo en agitación durante 24h a temperatura ambiente.

Se extrae con éter dietílico (x1) y se lava con salmuera (x3), secándose con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en frío, obteniéndose el crudo de color amarillo.

El crudo de la reacción se cromatografía mediante una columna *flash*, con eluyente 100:0 Hex:AcOEt y velocidad de elución de 2 pulgadas/min, obteniéndose 540 mg de **4** (78.7% rend) como un aceite incoloro.

- ❖ **$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3)** δ 5.77 (dt, $J = 15.1, 6.8, 1.0$ Hz, 1H), 5.53 (ddt, $J = 15.2, 5.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.86 (sa, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.20 (td, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.04 – 2.00 (c, 2H), 1.54 (h, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.42 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.95 – 0.82 (m, 1H), 0.13 (sa, $J = 1.4$ Hz, 6H).
- ❖ **$^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl_3)** δ 131.49, 130.94, 85.82, 80.92, 64.12, 34.29, 26.19, 22.52, 22.40, 21.14, 18.70, 13.98, 13.80, -4.15, -4.37.
- ❖ **EM m/z (int. relativa):** 280 (M^+ , 15), 223 ($\text{M}^+ - \text{t-Bu}$, 75), 149 ($\text{M}^+ - \text{OTBDMS}$, 30), 95 (76), 75 (100).
- ❖ **EMAR:** calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{OSi}$ (M^+): 280.2222, obsd.: 280.2234.

5.2.3 Síntesis de (E)-tert-butildimetil(undeca-4,5,7-trien-6-iloxi)silano (5)

Parte experimental

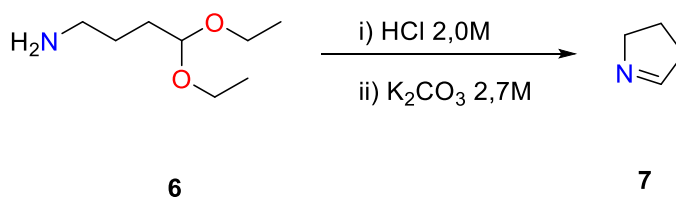
A una disolución de **4** (895 mg, 3.2 mmoles) en THF (9.0 mL) a 0°C se le añade una disolución de LDA 0,5M (7.0 mL, 3.5 mmoles) recién preparada, dejándose reaccionar por 5 minutos a esta temperatura. Al empezar a añadir la disolución de LDA, la mezcla de reacción se torna amarilla, luego pasa por naranja intenso y por último se vuelve verde botella.

Al pasar los 5 minutos, se *quenchea* con una disolución de imidazol (249 mg, 3.7 mmoles) en THF (3.0 mL), pasando de una disolución verde a una disolución de color naranja intenso. Tras esto, se trasvasa la mezcla de reacción a un erlenmeyer y se añade hexano para precipitar las sales de imidazolinio de litio, filtrándose y lavando el producto con más hexano. Se concentra y se filtra cuando aparecen más sales hasta dejar el producto totalmente seco y sin restos salinos de imidazolinio.

No se purifica el producto por ninguna técnica, obteniéndose 660 mg de **5** (73.8% rend) de un aceite anaranjado.

- ❖ **¹H-RMN (600 MHz, C₆D₆)** δ 6.25 – 6.17 (ddt, *J* = 15.6, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.60 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.03 (ct, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.45 – 1.29 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 0.91 – 0.79 (m, 6H), 0.25 (d, 6H).
- ❖ **¹³C-RMN (126 MHz, C₆D₆)** δ 200.23 (C), 130.36 (CH), 127.40 (CH), 126.81 (C), 102.40 (CH), 35.46 (CH₂), 34.03 (CH₂), 26.68 (CH₃), 23.58 (CH₂), 22.90 (CH₂), 19.14 (C), 14.47 (CH₃), 14.41 (CH₃), -3.76 (CH₃), -3.97 (CH₃).
- ❖ **EM m/z (int. relativa):** 280 (M⁺, 63), 237 (M⁺-Prop, 34), 209 (33), 163 (M+-TBDMS, 40), 121 (75), 68 (100).
- ❖ **EMAR:** calc. para C₁₇H₃₂OSi (M⁺): 280.2222, obsd.: 280.2229.

5.2.4 Síntesis de 3,4-dihidro-2H-pirrol o Δ¹-pirrolina (7)



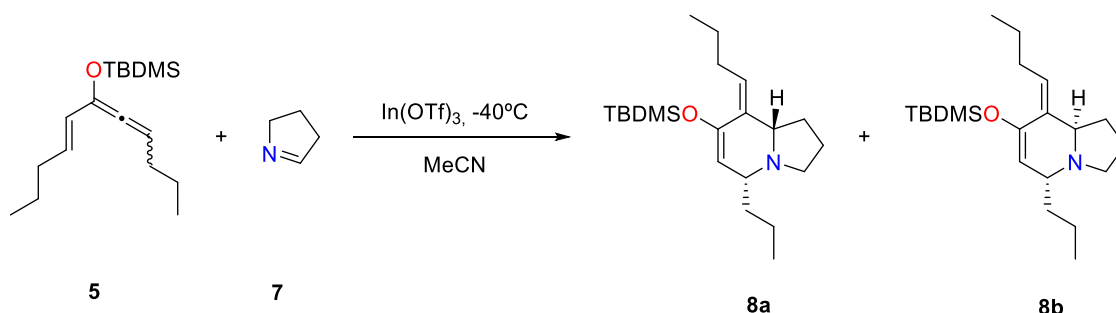
Se introduce **6** (8.5 mL, 49.2 mmoles) en un balón de 3 bocas, poniéndose a 0°C con una mezcla de agua/hielo y en agitación, añadiéndose gota a gota desde un embudo

de presión compensada una disolución acuosa de HCl 2.0 M (100 mL, 196.2 mmoles). Una vez terminada la adición, se deja en agitación y en frío durante 30 minutos, y luego desde otro embudo de presión compensada se añade gota a gota una disolución acuosa de K₂CO₃ 2.7 M (150 mL, 403.6 mmoles), y una vez terminada esta adición se deja que la mezcla de reacción llegue a temperatura ambiente por 1 hora.

Una vez completada la reacción, se extrae con 200 mL de DCM (x3), se seca con Na₂SO₄ anhidro, se destila el DCM y EtOH mediante destilación simple, y se purifica el producto mediante destilación en un horno horizontal de bolas, obteniéndose 2.0 g de **7** (60% rend.) como un aceite incoloro y de olor fuerte.

- ❖ ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 3.86 – 3.82 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 3H), 2.54 – 2.51 (tq, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.76 (q, 2H).

5.2.5 Síntesis de (E)-7-((tert-butildimetilsilil)oxi)-8-butiliden-5-propil-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizina (8a y 8b)



Se disuelve el In(OTf)₃ (1.4 g, 2.5 mmoles) en 5.0 mL de MeCN con unas cuentas de MS 4Å, poniéndose en agitación a 0°C con un baño de agua/hielo en atmosfera de argón. Una vez frío se añade una disolución de **7** (414 mg, 6 mmoles) en 10.0 mL de MeCN a la mezcla de reacción vía cánula, dejándose en agitación y a esta temperatura durante 30 minutos.

Una vez pasado este tiempo, se enfría la mezcla a -40°C y se añade una disolución de **5** (1.4 g, 5 mmoles) en 10.0 mL de MeCN vía cánula. Se deja reaccionar a esta temperatura y se va calentando poco a poco la reacción hasta temperatura ambiente.

Se *quenchea* la reacción con una disolución de NaHCO₃ diluida, apareciendo unas sales viscosas, extrayendo la reacción con AcOEt (x3), se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra con rotavapor.

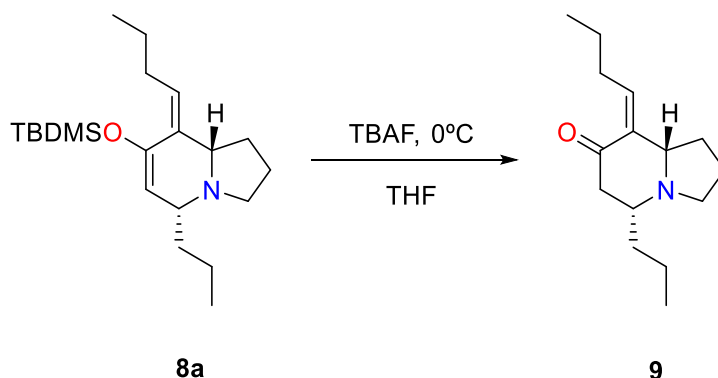
El crudo de la reacción se cromatografía mediante una columna *flash*, utilizando como eluyente 30:70 Hex:AcOEt y velocidad de elución de 2 pulgadas/min, obteniéndose 710 mg de **8a** (40.7% rend) y 380 mg de **8b** (21.8% rend.) como aceites incoloros, en proporción 65:35 *endo:exo*.

Caracterización del producto **8a**

- ❖ **¹H-RMN (500 MHz, C₆D₆)** δ 5.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.24 (td, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.95 (c, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.81 (tt, *J* = 8.7, 4.0 Hz, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 5H), 1.44 (m, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.97 (t, 3H), 0.90 (t, 3H), 0.24 (s, 6H).
- ❖ **¹³C-RMN (126 MHz, C₆D₆)** δ 150.77 (C), 135.03 (C), 126.84 (CH), 112.76 (CH), 66.84 (CH), 62.71 (CH), 53.24 (CH₂), 37.83 (CH₂), 32.30 (CH₂), 29.72 (CH₂), 27.00 (CH₃), 24.68 (CH₂), 22.59 (CH₂), 19.40 (CH₂), 18.82 (CH₂), 15.45 (CH₃), 14.76 (CH₃), -3.09 (CH₃), -3.19 (CH₃).
- ❖ **EM m/z (int. relativa):** 349 (M⁺, 36), 306 (M⁺-Prop, 100), 235 (M⁺-TBDMS, 6), 218 (33), 138 (21), 96 (36), 73 (69).
- ❖ **EMAR:** calc. para C₂₁H₃₉NOSi (M⁺): 349.2801, obsd.: 349.2794.

Caracterización del producto **8b**

- ❖ **¹H-RMN (500 MHz, C₆D₆)** δ 5.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (sa, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.23 (c, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 2.65 (c, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.54 (m, 5H), 1.50 – 1.37 (m, 6H), 1.01 (s, 9H), 0.95 (*J* = 7.5 Hz, 3H), 0.93 (*J* = 7.2 Hz, 3H), 0.20 (d, *J* = 2.7 Hz, 6H).
- ❖ **¹³C-RMN (126 MHz, C₆D₆)** δ 148.77 (C), 132.71 (C), 127.91 (CH), 112.05 (CH), 61.37 (CH), 56.44 (CH), 52.26 (CH₂), 37.81 (CH₂), 32.51 (CH₂), 31.88 (CH₂), 26.91 (CH₃), 24.61 (CH₂), 23.24 (CH₂), 20.81 (CH₂), 19.31 (CH₂), 15.17 (CH₃), 14.74 (CH₃), -3.26 (CH₃), -3.38 (CH₃).
- ❖ **EM m/z (int. relativa):** 349 (M⁺, 17), 306 (M⁺-Prop, 100), 292 (12), 276 (33), 235 (M⁺-TBDMS, 7), 192 (36), 96 (47), 73 (63).
- ❖ **EMAR:** calc. para C₂₁H₃₉NOSi (M⁺): 349.2801, obsd.: 349.2794.

5.2.6 Síntesis de (E)-8-butiliden-5-propilhexahidroindolizina-7(1H)-ona (9)

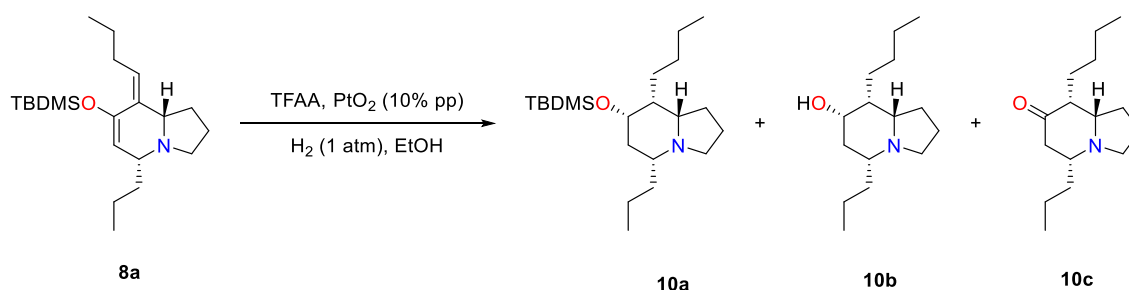
Una disolución de **8a** (151 mg, 0.43 mmoles) en THF (10 mL) en agitación se enfría a 0°C con un baño de agua/hielo, añadiéndole una disolución de THF (5 mL) con una punta de espátula de TBAF, dejándose en agitación hasta que llegue a temperatura ambiente durante toda la noche (aproximadamente 12h).

La mezcla de reacción se *quenchea* con agua destilada, observándose la aparición de un color amarillo pálido. Luego, se extra con AcOEt (x2) y se lava con salmuera (x1), se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra con rotavapor.

El crudo de la reacción se cromatografía mediante una columna *flash*, utilizando como eluyente 30:70 Hex:AcOEt y velocidad de elución de 2 pulgadas/min, obteniéndose 99 mg de **9** (97.1% rend).

- ❖ **¹H-RMN (500 MHz, C₆D₆)** δ 5.72 (td, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 3.28 (td, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 2.89 (dt, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 16.2, 3.8 Hz, 1H), 2.41 (c, 2H), 2.31 – 2.23 (dd, *J* = 16.4, 10.7 Hz, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.47 – 1.31 (m, 4H), 1.23 (m, 1H), 0.89 (c, *J* = 6.7 Hz, 6H).
- ❖ **¹³C-RMN (126 MHz, C₆D₆)** δ 201.24 (C), 139.72 (C), 137.63 (CH), 67.70 (CH), 60.37 (CH), 51.53 (CH₂), 46.88 (CH₂), 37.36 (CH₂), 31.48 (CH₂), 28.90 (CH₂), 23.02 (CH₂), 21.64 (CH₂), 18.50 (CH₂), 18.45 (CH₂), 14.56 (CH₂), 14.54 (CH₃), 14.15 (CH₃).
- ❖ **EM m/z (int. relativa):** 235 (M⁺, 69), 192 (M⁺-Prop, 100), 164 (M⁺-fragmento retroDA, 91), 96 (95), 67 (M⁺-fragmento retroDA, 44).
- ❖ **EMAR:** calc. para C₁₅H₂₅NO (M⁺): 235.1936, obsd.: 235.1947.

5.2.7 *Síntesis de (5R,7S,8R,8aS)-8-butil-7-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-propil-octahidroindolizina (10a), (5R,7S,8R,8aS)-8-butil-5-propil-octahidroindolizin-7-ol (10b) y (5R,8R,8aS)-8-butil-5-propilhexahidroindolizin-7(1H)-ona (10c)*



Se disuelve el aducto **8a** (129 mg, 0.4 mmoles) en EtOH (5 mL), agregándose unas gotas de TFAA y poniendo esta disolución en agitación a ta. Se agrega PtO₂ a la mezcla de reacción (9.8 mg) y se añadió una atmósfera de hidrógeno, retirando previamente a atmósfera del interior del balón con vacío.

Al cabo de unas 3h desaparece el color anaranjado de la mezcla de reacción, pasando a transparente, y se añade unas gotas más de TFAA y se vuelve a añadir una atmósfera de hidrógeno de la misma manera que la vez anterior. Se deja 24h en agitación.

Cuando se considera terminada la reacción se filtra para retirar el catalizador, lavándose el filtro con EtOH, concentrándose con rotavapor, lavándose con disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH de ligeramente básico, y extrayéndose con AcOEt.

Se cromatografía el crudo con mezclas de DCM:MeOH (10:0.25, 10:0.5 y 10:1), obteniéndose 3 productos, que son repurificados por HPLC con mezclas de Hex:AcOEt (60:40, 40:60 y 30:70). Se vio que el producto mayoritario era el producto **10b**, pero al aislarse en pequeñas cantidades no se pudo realizar el rendimiento debido a que este no sería representativo de la reacción.

Caracterización del producto **10a**

- ❖ **¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 3.67 (dt, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.55 (m, 10H), 1.45 – 1.18 (m, 7H), 0.90 (s, 9H), 0.93 – 0.85 (m, 6H), 0.05 (d, 6H).

Caracterización del producto **10b**

- ❖ **¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 3.75 (dt, $J = 11.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.19 (td, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 2.04 (td, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 1.86 (c, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 6H), 1.44 – 1.24 (m, 9H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- ❖ **¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃)** δ 73.70 (CH), 67.22 (CH), 61.91 (CH), 51.65 (CH₂), 43.47 (CH), 36.93 (CH₂), 35.57 (CH₂), 30.05 (CH₂), 26.79 (CH₂), 23.54 (CH₂), 22.57 (CH₂), 21.75 (CH₂), 19.02 (CH₂), 14.79 (CH₃), 14.50 (CH₃).

Caracterización del producto **10c**

- ❖ **¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)** δ 3.30 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.55 (m, 4H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 6H), 0.92 (t, 3H), 0.89 (t, 3H).
- ❖ **¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)** δ 210.99 (C), 69.56 (CH), 62.14 (CH), 56.06 (CH), 50.98 (CH₂), 46.60 (CH₂), 37.47 (CH₂), 30.41 (CH₂), 30.29 (CH₂), 25.83 (CH₂), 23.44 (CH₂), 21.78 (CH₂), 18.59 (CH₂), 14.65 (CH₃), 14.31 (CH₃).

5.3 Parte computacional

Para la realización de los cálculos computacionales se ha optado por la elección del funcional BP86 debido a que es un funcional intermedio de la “*Escalera de Jacob*” (una forma usual de clasificar cuan complejo es el funcional), pero no consume mucho tiempo de cálculo. Además, se utiliza como factor de corrección de la dispersión el D3BJ, que mejora la precisión de las energías de interacción intramolecular.

En general, los cálculos computacionales realizados durante este Trabajo han comenzado con una optimización geométrica de las moléculas con un nivel BP86/def2-TZVP, aunque en ocasiones se ha tenido que bajar el nivel a BP86/def2-SVP (sobre

todo en los cálculos de intermedios y TSs) debido al enorme gasto de memoria que costaba realizar los cálculos con la función de base def2-TZVP.

Tras esto se procede a realizar cálculos de frecuencias con dos objetivos principales, el primero es conseguir información termoquímica de las moléculas optimizadas, y el segundo comprobar en los TSs que contienen la frecuencia negativa necesaria para ser considerado como un TS.

Para hallar los TSs se han utilizado métodos NEB y luego comprobando estos estados de transición realizando un IRC, obteniendo así también el intermedio de la reacción estudiada.

6 Apéndice de espectros

Por falta de espacio en esta Memoria se ha decidido extraer el Apéndice de espectros de los compuestos obtenidos en el trabajo de la Memoria. Se pueden consultar accediendo en el siguiente enlace o escaneando el código QR que aparece a continuación.



<https://drive.google.com/file/d/1QhVua1WSP5xruQ-qoopE-IGco56ufiOI/view?usp=sharing>

7 **Bibliografia**

- (1) Michael, J. P. Simple Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids. In *Alkaloids: Chemistry and Biology*; Elsevier, 2016; Vol. 75, pp 1–498. <https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2014.12.001>.
- (2) Harris, C. M.; Schneider, M. J.; Ungemach, F. S.; Hill, J. E.; Harris, T. M. Biosynthesis of the Toxic Indolizidine Alkaloids Slaframine and Swainsonine in *Rhizoctonia Leguminicola*: Metabolism of 1-Hydroxyindolizidines. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (3), 940–949. <https://doi.org/10.1021/ja00211a039>.
- (3) Poupon, E.; Salame, R.; Yan, L. H. Biomimetic Synthesis of Ornithine/Arginine and Lysine-Derived Alkaloids: Selected Examples. In *Biomimetic Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2011; Vol. 1, pp 1–59. <https://doi.org/10.1002/9783527634606.ch1>.
- (4) Bunsupa, S.; Yamazaki, M.; Saito, K. Quinolizidine Alkaloid Biosynthesis: Recent Advances and Future Prospects. *Front. Plant Sci.* **2012**, *3* (OCT), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpls.2012.00239>.
- (5) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3rd ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2009. <https://doi.org/10.1002/9780470742761>.
- (6) Daly, J.; Myers, C.; Warnick, J.; Albuquerque, E. Levels of Batrachotoxin and Lack of Sensitivity to Its Action in Poison-Dart Frogs (*Phylllobates*). *Science* **1980**, *208* (4450), 1383–1385. <https://doi.org/10.1126/science.6246586>.
- (7) Daly, J. W.; Secunda, S. I.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Wisnieski, A.; Cover, J. F. An Uptake System for Dietary Alkaloids in Poison Frogs (*Dendrobatidae*). *Toxicon* **1994**, *32* (6), 657–663. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(94\)90335-2](https://doi.org/10.1016/0041-0101(94)90335-2).
- (8) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Clark, V. C.; Ma, J.; Ziffer, H.; Cover, J. F. Evidence for an Enantioselective Pumiliotoxin 7-Hydroxylase in Dendrobatid Poison Frogs of the Genus *Dendrobates*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100* (19), 11092–11097. <https://doi.org/10.1073/pnas.1834430100>.
- (9) Smith, B. P.; Tyler, M. J.; Kaneko, T.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. Evidence for Biosynthesis of Pseudophrynamine Alkaloids by an Australian

- Myobatrachid Frog (*Pseudophryne*) and for Sequestration of Dietary Pumiliotoxins. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65* (4), 439–447. <https://doi.org/10.1021/np010506a>.
- (10) Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.; Baldessari, A.; Gros, E. G. Alkaloids from Bufonid Toads (*Melanophryniscus*): Decahydroquinolines, Pumiliotoxins and Homopumiliotoxins, Indolizidines, Pyrrolizidines, and Quinolizidines. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56* (3), 357–373. <https://doi.org/10.1021/np50093a008>.
- (11) Daly, J. W.; Martin Garraffo, H.; Jain, P.; Spande, T. F.; Snelling, R. R.; Jaramillo, C.; Stanley Rand, A. Arthropod-Frog Connection: Decahydroquinoline and Pyrrolizidine Alkaloids Common to Microsympatric Myrmicine Ants and Dendrobatid Frogs. *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26* (1), 73–85. <https://doi.org/10.1023/A:1005437427326>.
- (12) Daly, J. W.; Nishizawa, Y.; Padgett, W. L.; Tokuyama, T.; Smith, A. L.; Holmes, A. B.; Kibayashi, C.; Aronstam, R. S. 5,8-Disubstituted Indolizidines: A New Class of Noncompetitive Blockers for Nicotinic Receptor-Channels. *Neurochem. Res.* **1991**, *16* (11), 1213–1218. <https://doi.org/10.1007/BF00966698>.
- (13) Cenci di Bello, I.; Dorling, P.; Winchester, B. The Storage Products in Genetic and Swainsonine-Induced Human Mannosidosis. *Biochem. J.* **1983**, *215* (3), 693–696. <https://doi.org/10.1042/bj2150693>.
- (14) Rahman, A.; Samoylenko, V.; Jacob, M.; Sahu, R.; Jain, S.; Khan, S.; Tekwani, B.; Muhammad, I. Antiparasitic and Antimicrobial Indolizidines from the Leaves of *Prosopis Glandulosa* Var. *Glandulosa*. *Planta Med.* **2011**, *77* (14), 1639–1643. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270906>.
- (15) Rathore, A. P. S.; Paradkar, P. N.; Watanabe, S.; Tan, K. H.; Sung, C.; Connolly, J. E.; Low, J.; Ooi, E. E.; Vasudevan, S. G. Celgosivir Treatment Misfolds Dengue Virus NS1 Protein, Induces Cellular pro-Survival Genes and Protects against Lethal Challenge Mouse Model. *Antiviral Res.* **2011**, *92* (3), 453–460. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.10.002>.
- (16) Watanabe, S.; Rathore, A. P. S.; Sung, C.; Lu, F.; Khoo, Y. M.; Connolly, J.; Low, J.; Ooi, E. E.; Lee, H. S.; Vasudevan, S. G. Dose- and Schedule-Dependent Protective Efficacy of Celgosivir in a Lethal Mouse Model for Dengue Virus

- Infection Informs Dosing Regimen for a Proof of Concept Clinical Trial. *Antiviral Res.* **2012**, *96* (1), 32–35. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.07.008>.
- (17) Yang, C.-W.; Chuang, T.-H.; Wu, P.-L.; Huang, W.-H.; Lee, S.-J. Anti-Inflammatory Effects of 7-Methoxycryptopleurine and Structure–Activity Relations of Phenanthroindolizidines and Phenanthroquinolizidines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, *354* (4), 942–948. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.01.065>.
- (18) Zhao, S.; Guo, Y.; Wang, Q.; An, B. Antifungal Effects of Lycorine on Botrytis Cinerea and Possible Mechanisms. *Biotechnol. Lett.* **2021**, *43* (7), 1503–1512. <https://doi.org/10.1007/s10529-021-03128-8>.
- (19) Hu, Y.; Yang, H.; Ding, X.; Liu, J.; Wang, X.; Hu, L.; Liu, M.; Zhang, C. Anti-Inflammatory Octahydroindolizine Alkaloid Enantiomers from *Dendrobium Crepidatum*. *Bioorg. Chem.* **2020**, *100* (February), 103809. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103809>.
- (20) Hu, Y.; Zhang, C.; Zhao, X.; Wang, Y.; Feng, D.; Zhang, M.; Xie, H. (±)-Homocrepidine A, a Pair of Anti-Inflammatory Enantiomeric Octahydroindolizine Alkaloid Dimers from *Dendrobium Crepidatum*. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79* (1), 252–256. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00801>.
- (21) Lv, H.; Ren, J.; Ma, S.; Xu, S.; Qu, J.; Liu, Z.; Zhou, Q.; Chen, X.; Yu, S. Synthesis, Biological Evaluation and Mechanism Studies of Deoxytylophorinine and Its Derivatives as Potential Anticancer Agents. *PLoS One* **2012**, *7* (1), e30342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030342>.
- (22) Gruters, R. A.; Neefjes, J. J.; Tersmette, M.; de Goede, R. E. Y.; Tulp, A.; Huisman, H. G.; Miedema, F.; Ploegh, H. L. Interference with HIV-Induced Syncytium Formation and Viral Infectivity by Inhibitors of Trimming Glucosidase. *Nature* **1987**, *330* (6143), 74–77. <https://doi.org/10.1038/330074a0>.
- (23) Zhang, X.; Chen, L.; Chai, W.; Lian, X.-Y.; Zhang, Z. A Unique Indolizinium Alkaloid Streptopertusacin A and Bioactive Bafilomycins from Marine-Derived *Streptomyces* Sp. HZP-2216E. *Phytochemistry* **2017**, *144*, 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.09.010>.

- (24) Raub, M. F.; Cardellina, J. H.; Spande, T. F. The Piclavines, Antimicrobial Indolizidines from the Tunicate *Clavelina Picta*. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (17), 2257–2260. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)74183-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)74183-9).
- (25) Diels, O.; Alder, K. Synthesen in Der Hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1928**, *460* (1), 98–122. <https://doi.org/10.1002/jlac.19284600106>.
- (26) Diels, O.; Alder, K. The Nobel Prize in Chemistry 1950 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/.
- (27) Waldmann, H. Asymmetric Hetero Diels-Alder Reactions. *Synthesis (Stuttg.)* **1994**, No. 6, 535–551. <https://doi.org/10.1055/s-1994-25519>.
- (28) Yao, S.; Johannsen, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. Catalytic Enantioselective Aza Diels-Alder Reactions of Imino Dienophiles. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1998**, *37* (22), 3121–3124. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19981204\)37:22<3121::AID-ANIE3121>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19981204)37:22<3121::AID-ANIE3121>3.0.CO;2-J).
- (29) Thorhauge, J.; Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. Highly Enantioselective Catalytic Hetero-Diels-Alder Reaction with Inverse Electron Demand. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1998**, *37* (17), 2404–2406. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980918\)37:17<2404::AID-ANIE2404>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980918)37:17<2404::AID-ANIE2404>3.0.CO;2-D).
- (30) Ogura, A.; Ito, T.; Moriya, K.; Horigome, H.; Takao, K. Asymmetric Diels–Alder Reaction between Furans and Propiolates. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *72*, 153075. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153075>.
- (31) Thadani, A. N.; Stankovic, A. R.; Rawal, V. H. Asymmetric Catalysis Special Feature Part II: Enantioselective Diels-Alder Reactions Catalyzed by Hydrogen Bonding. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101* (16), 5846–5850. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308545101>.
- (32) Kobayashi, S.; Murakami, M.; Harada, T.; Mukaiyama, T. The Asymmetric Diels–Alder Reaction of α,β -Unsaturated Aldehydes with Dienes Using a Chiral Boron Reagent as a Catalyst. *Chem. Lett.* **1991**, *20* (8), 1341–1344. <https://doi.org/10.1246/cl.1991.1341>.
- (33) Ryu, D. H.; Corey, E. J. Triflimide Activation of a Chiral Oxazaborolidine Leads

- to a More General Catalytic System for Enantioselective Diels–Alder Addition. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (21), 6388–6390. <https://doi.org/10.1021/ja035393r>.
- (34) Mythri, R. B.; Joshi, A. K.; Bharath, M. M. S. *Nutraceuticals and Other Natural Products in Parkinson's Disease Therapy: Focus on Clinical Applications*; Elsevier Inc., 2015. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411462-3.00044-8>.
- (35) Zhang, J.; Li, C. InCl₃-Catalyzed Domino Reaction of Aromatic Amines with Cyclic Enol Ethers in Water: A Highly Efficient Synthesis of New 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (11), 3969–3971. <https://doi.org/10.1021/jo020131d>.
- (36) Loh, T. P.; Pei, J.; Lin, M. Indium Trichloride (InCl₃) Catalysed Diels-Alder Reaction in Water. *Chem. Commun.* **1996**, *7* (20), 2315–2316. <https://doi.org/10.1039/CC9960002315>.
- (37) Maitland, P.; Mills, W. H. Experimental Demonstration of the Allene Asymmetry. *Nature*. June 1, 1935, p 994. <https://doi.org/10.1038/135994a0>.
- (38) Taylor, D. R. The Chemistry of Allenes. *Chem. Rev.* **1967**, *67* (3), 317–359. <https://doi.org/10.1021/cr60247a004>.
- (39) Yu, S.; Ma, S. How Easy Are the Syntheses of Allenes? *Chem. Commun.* **2011**, *47* (19), 5384–5418. <https://doi.org/10.1039/C0CC05640E>.
- (40) Brummond, K.; DeForrest, J. Synthesizing Allenes Today (1982-2006). *Synthesis (Stuttg.)* **2007**, *2007* (6), 795–818. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965963>.
- (41) Tokuyama, T.; Uenoyama, K.; Brown, G.; Daly, J. W.; Witkop, B. Allenic and Acetylenic Spiropiperidine Alkaloids from the Neotropical Frog, *Dendrobates histrionicus*. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57* (8), 2597–2604. <https://doi.org/10.1002/hlca.19740570835>.
- (42) Meinwald, J.; Erickson, K.; Hartshorn, M.; Meinwald, Y. C.; Eisner, T. Defensive Mechanisms of Arthropods. XXIII. An Allenic Sesquiterpenoid from the Grasshopper. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (25), 2959–2962. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)89622-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)89622-7).
- (43) Horler, D. F. (–) Methyl n-Tetradeca-Trans-2,4,5-Trienoate, an Allenic Ester Produced by the Male Dried Bean Beetle, *Acanthoscelides Obtectus*(Say). *J.*

- Chem. Soc. C* **1970**, *1* (6), 859–862. <https://doi.org/10.1039/J39700000859>.
- (44) Kinnel, R.; Duggan, A. J.; Eisner, T.; Meinwald, J.; Miura, I. Panacene: An Aromatic Bromoallene from a Sea Hare (*Aplysia Brasiliana*). *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18* (44), 3913–3916. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)83389-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)83389-X).
- (45) Willstätter, R.; Page, H. J. Untersuchungen Über Chlorophyll. XXIV. Über Die Pigmente Der Braunalgen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *404* (3), 237–271. <https://doi.org/10.1002/jlac.19144040302>.
- (46) Burger, A.; Roussel, J.-P.; Hetru, C.; Hoffmann, J. A.; Luu, B. Allenic Cholesteryl Derivatives as Inhibitors of Ecdysone Biosynthesis. *Tetrahedron* **1989**, *45* (1), 155–164. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(89\)80042-0](https://doi.org/10.1016/0040-4020(89)80042-0).
- (47) Roszkowski, A. P.; Garay, G. L.; Baker, S.; Schuler, M.; Carter, H. Gastric Antisecretory and Antiulcer Properties of Enprostil, (\pm)-11 α ,15 α -Dihydroxy-16-Phenoxy-17,18,19,20-Tetranor-9-Oxoprosta-4,5,13(t)-Trienoic Acid Methyl Ester. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1986**, *239* (2), 382–389.
- (48) Collins, P. W.; Djuric, S. W. Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin and Prostacyclin Analogs. *Chem. Rev.* **1993**, *93* (4), 1533–1564. <https://doi.org/10.1021/cr00020a007>.
- (49) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Basak, A.; Ting, H.-H. Penicillin Biosynthesis: Structure–Reactivity Profile of Allenic Substrates for Isopenicillin N Synthetase. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, No. 16, 1280–1281. <https://doi.org/10.1039/C39860001280>.
- (50) Buynak, J. D.; Rao, A. S.; Ford, G. P.; Carver, C.; Adam, G.; Geng, B.; Bachmann, B.; Shobassy, S.; Lackey, S. 7-Alkylidenecephalosporin Esters as Inhibitors of Human Leukocyte Elastase. *J. Med. Chem.* **1997**, *40* (21), 3423–3433. <https://doi.org/10.1021/jm970351x>.
- (51) Baker, R.; Herbert, R. H.; Grant, G. G. Isolation and Identification of the Sex Pheromone of the Mediterranean Fruit Fly, *Ceratitis Capitata* (Wied). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, No. 12, 824. <https://doi.org/10.1039/c39850000824>.
- (52) Schmidberger, P. C.; Schieberle, P. Characterization of the Key Aroma Compounds in White Alba Truffle (*Tuber Magnatum Pico*) and Burgundy

- Truffle (Tuber Uncinatum) by Means of the Sensomics Approach. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65* (42), 9287–9296. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04073>.
- (53) Chen, G.; Gong, W.-C.; Ge, J.; Schinnerl, J.; Wang, B.; Sun, W.-B. Variation in Floral Characters, Particularly Floral Scent, in Sapromyophilous *Stemona* Species. *J. Integr. Plant Biol.* **2017**, *59* (11), 825–839. <https://doi.org/10.1111/jipb.12580>.
- (54) Wong, K. C.; Chong, F. N.; Chee, S. G. Volatile Constituents of Taro (*Colocasia Esculenta* (L.) Schott). *J. Essent. Oil Res.* **1998**, *10* (1), 93–95. <https://doi.org/10.1080/10412905.1998.9700849>.
- (55) Nguyen, T. B.; Wang, Q.; Guéritte, F. An Efficient One-Step Synthesis of Piperidin-2-Yl and Pyrrolidin-2-Yl Flavonoid Alkaloids through Phenolic Mannich Reactions. *European J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (35), 7076–7079. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201101312>.
- (56) Zhao, T.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Thućik, J.; Herdtweck, E.; Dömling, A. α -Amino Acid-Isosteric α -Amino Tetrazoles. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (9), 3009–3018. <https://doi.org/10.1002/chem.201504520>.
- (57) Hegedus, L. S.; Imwinkelried, R.; Alarid-Sargent, M.; Dvorak, D.; Satoh, Y. Synthesis of Optically Active β -Lactams by the Photolytic Reaction of Imines with Optically Active Chromium Carbene Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (3), 1109–1117. <https://doi.org/10.1021/ja00159a034>.
- (58) Aoyagi, S.; Hakoishi, M.; Suzuki, M.; Nakanoya, Y.; Shimada, K.; Takikawa, Y. Synthesis of δ -Thiolactams by the Aza-Diels–Alder Reaction of in Situ Generated Allenyltrimethylsilylthioketenes with Imines. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (44), 7763–7766. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.08.104>.
- (59) Venkatram, A.; Colley, T.; DeRuiter, J.; Smith, F. Synthesis of 1,2,3,12a,12b-Hexahydrocyclopropa-[1,2-d]Benzo[f]Pyrrolo[1,2-b]Isoquinolin-5,7-Dione Related to Duocarmycins and Anthramycin. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42* (2), 297–301. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570420220>.
- (60) Heintzelman, G. R.; Meigh, I. R.; Mahajan, Y. R.; Weinreb, S. M. Diels–Alder Reactions of Imino Dienophiles. In *ChemInform*; 2006; Vol. 37, pp 141–614. <https://doi.org/10.1002/chin.200608263>.

- (61) Jeon, B.; Wang, S.-A.; Ruzsyczky, M. W.; Liu, H. Natural [4 + 2]-Cyclases. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (8), 5367–5388. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00578>.
- (62) Pohnert, G. Diels-Alderases. *ChemBioChem* **2001**, *2* (12), 873–875. [https://doi.org/10.1002/1439-7633\(20011203\)2:12<873::AID-CBIC873>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1439-7633(20011203)2:12<873::AID-CBIC873>3.0.CO;2-A).
- (63) Stevenson, J. D.; Thomas, N. R. Catalytic Antibodies and Other Biomimetic Catalysts. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17* (6), 535–577. <https://doi.org/10.1039/b006389o>.
- (64) Hilvert, D.; Hill, K. W.; Nared, K. D.; Auditor, M. T. M. Antibody Catalysis of the Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (26), 9261–9262. <https://doi.org/10.1021/ja00208a037>.
- (65) Nevinsky, G. A.; Buneva, V. N. Human Catalytic RNA- and DNA-Hydrolyzing Antibodies. *J. Immunol. Methods* **2002**, *269* (1–2), 235–249. [https://doi.org/10.1016/S0022-1759\(02\)00234-X](https://doi.org/10.1016/S0022-1759(02)00234-X).
- (66) Jacobsen, J. R.; Prudent, J. R.; Kochersperger, L.; Yonkovich, S.; Schultz, P. G. An Efficient Antibody-Catalyzed Aminoacylation Reaction. *Science* (80-.). **1992**, *256* (5055), 365–367. <https://doi.org/10.1126/science.256.5055.365>.
- (67) Tolmacheva, A. S.; Blinova, E. A.; Ermakov, E. A.; Buneva, V. N.; Vasilenko, N. L.; Nevinsky, G. A. IgG Abzymes with Peroxidase and Oxidoreductase Activities from the Sera of Healthy Humans. *J. Mol. Recognit.* **2015**, *28* (9), 565–580. <https://doi.org/10.1002/jmr.2474>.
- (68) Ayad, T.; Génisson, Y.; Baltas, M.; Gorrichon, L. Concise Asymmetric Syntheses of (–)-Lentiginosine and of Its Pyrrolizidinic Analogue. *Chem. Commun.* **2003**, *3* (5), 582–583. <https://doi.org/10.1039/b212217k>.
- (69) Murray, A. J.; Parsons, P. J.; Hitchcock, P. The Combined Use of Stereoelectronic Control and Ring Closing Metathesis for the Synthesis of (–)-8-Epi-Swainsonine. *Tetrahedron* **2007**, *63* (28), 6485–6492. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.03.103>.
- (70) Song, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. A Concise Asymmetric Synthesis of 5,8-

- Disubstituted Indolizidine Alkaloids. Total Synthesis of (–)-Indolizidine 209B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (48), 8635–8637. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02149-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02149-4).
- (71) Song, Q.; Liu, Y.; Cai, L.; Cao, X.; Qian, S.; Wang, Z. One-Pot Tandem Route to Fused Indolizidines and Quinolizidines: Application in the Synthesis of Alkaloids and Bioactive Compounds. *Chinese Chem. Lett.* **2021**, *32* (5), 1713–1716. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.01.018>.
- (72) Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140* (4A), A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- (73) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (18), 3297. <https://doi.org/10.1039/b508541a>.
- (74) Perdew, J. P.; Yue, W. Accurate and Simple Density Functional for the Electronic Exchange Energy: Generalized Gradient Approximation. *Phys. Rev. B* **1986**, *33* (12), 8800–8802. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8800>.
- (75) Perdew, J. P. Density-Functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev. B* **1986**, *33* (12), 8822–8824. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8822>.
- (76) Becke, A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Phys. Rev. A* **1988**, *38* (6), 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>.
- (77) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. V. Systematic Optimization of Exchange-Correlation Functionals. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107* (20), 8554–8560. <https://doi.org/10.1063/1.475007>.
- (78) Frisch, M. J. Gaussian09. <http://www.gaussian.com/> **2009**.
- (79) Neese, F. The ORCA Program System. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2* (1), 73–78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>.
- (80) Fukui, K. Chemical Reactivity Theory - Its Pragmatism and Beyond. *Pure Appl.*

- Chem.* **1982**, *54* (10), 1825–1836. <https://doi.org/10.1351/pac198254101825>.
- (81) Saha, S.; Bhattacharjee, R.; Roy, R. K. Hardness Potential Derivatives and Their Relation to Fukui Indices. *J. Comput. Chem.* **2013**, *34* (8), 662–672. <https://doi.org/10.1002/jcc.23177>.
- (82) Allison, T. C.; Tong, Y. J. Application of the Condensed Fukui Function to Predict Reactivity in Core–Shell Transition Metal Nanoparticles. *Electrochim. Acta* **2013**, *101*, 334–340. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.12.072>.
- (83) Yoshizawa, K.; Shioiri, T. Synthesis of β -Branched Morita–Baylis–Hillman-Type Adducts from 1,3-Diaryl-2-Propynyl Trimethylsilyl Ethers and Aldehydes Catalyzed by Potassium Tert-Butoxide. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (5), 757–761. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.11.118>.
- (84) Stergiades, I. A.; Tius, M. A. α,β -Unsaturated Acyl Silanes. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (20), 7547–7551. <https://doi.org/10.1021/jo990894+>.
- (85) Reynolds, T. E.; Stern, C. A.; Scheidt, K. A. N-Heterocyclic Carbene-Initiated α -Acylvinyl Anion Reactivity: Additions of α -Hydroxypropargylsilanes to Aldehydes. *Org. Lett.* **2007**, *9* (13), 2581–2584. <https://doi.org/10.1021/ol0710515>.
- (86) Kato, M.; Kuwajima, I. Specific Generation of Lithiated 3-Trimethylsiloxy-1,2-Propadiene Derivatives from 1-(Trimethylsilyl)Propargyl Alcohols. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57* (3), 827–830. <https://doi.org/10.1246/bcsj.57.827>.
- (87) Reich, H. J.; Eisenhart, E. K.; Olson, R. E.; Kelly, M. J. Silyl Ketone Chemistry. Preparation and Reactions of Silyl Allenol Ethers. Diels-Alder Reaction of Siloxy Vinylallenes Leading to Sesquiterpenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (24), 7791–7800. <https://doi.org/10.1021/ja00284a051>.
- (88) Deutsch, E. A.; Snider, B. B. Synthesis of the Hexahydronaphthalene Moiety of (+)-Mevinolin. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (35), 3701–3704. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)94513-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)94513-1).
- (89) Keck, G. E.; Kachensky, D. F. A Highly Convergent Total Synthesis of (+)-Compactin. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (13), 2487–2493. <https://doi.org/10.1021/jo00363a016>.

- (90) Lin, Y.-T.; Houk, K. N. Intramolecular Diels-Alder Reactions of 1,3,8-Nonatriene and 1,3,9-Decatriene. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (19), 2269–2272. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)95071-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)95071-8).
- (91) Curtin, M. L.; Okamura, W. H. Synthetic and Kinetic Studies of the Intramolecular Diels-Alder Reactions of Cycloalkenylallenylphosphine Oxides. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (18), 5278–5287. <https://doi.org/10.1021/jo00305a025>.
- (92) Okamura, W. H. Pericyclic Reactions of Vinylallenes: From Calciferols to Retinoids and Drimanes. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16* (3), 81–88. <https://doi.org/10.1021/ar00087a002>.
- (93) Malona, J. A.; Cariou, K.; Frontier, A. J. Nazarov Cyclization Initiated by Peracid Oxidation: The Total Synthesis of (\pm)-Rocaglamide. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (22), 7560–7561. <https://doi.org/10.1021/ja9029736>.
- (94) Chen, C. N.; Liu, R. S. Gold-Catalyzed [4+2] Annulations of Dienes with Nitrosoarenes as 4 π Donors: Nitroso-Povarov Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (29), 9831–9835. <https://doi.org/10.1002/anie.201903615>.
- (95) Zhou, H.; Xie, Y.; Ren, L.; Su, R. Sulfur-Assisted Five-Cascade Sequential Reactions for the Convenient and Efficient Synthesis of Allyl Thiophen-2-Yl Acetates, Propionates, and Ketones. *Org. Lett.* **2010**, *12* (2), 356–359. <https://doi.org/10.1021/ol902690h>.
- (96) Li, X.; Zhang, M.; Shu, D.; Robichaux, P. J.; Huang, S.; Tang, W. Rhodium-Catalyzed Ring Expansion of Cyclopropanes to Seven-Membered Rings by 1,5 C-C Bond Migration. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (44), 10421–10424. <https://doi.org/10.1002/anie.201104861>.
- (97) Reich, H. J.; Kelly, M. J. Silyl Ketone Chemistry. Synthesis and Reactions of Olefinic and Acetylenic Silyl Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (4), 1119–1120. <https://doi.org/10.1021/ja00368a046>.
- (98) Sasaki, M.; Kondo, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. Enantioselective Synthesis of Siloxyallenes from Alkynoylsilanes by Reduction and a Brook Rearrangement and Their Subsequent Trapping in a [4+2] Cycloaddition. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (28), 6375–6378. <https://doi.org/10.1002/anie.201102430>.

- (99) Sasaki, M.; Kondo, Y.; Moto-Ishi, T. I.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. Enantioselective Synthesis of Allenylenol Silyl Ethers via Chiral Lithium Amide Mediated Reduction of Ynenoyl Silanes and Their Diels-Alder Reactions. *Org. Lett.* **2015**, *17* (5), 1280–1283. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00261>.
- (100) Christophersen, C.; Struve, C. Structural Equilibrium and Ring-Chain Tautomerism of Aqueous Solutions of 4-Aminobutyraldehyde. *Heterocycles* **2003**, *60* (8), 1907–1914. <https://doi.org/10.3987/COM-03-9802>.
- (101) Guillemin, J.-C.; Denis, J.-M.; Lasne, M.-C.; Ripoll, J.-L. Synthèse d'imesines Cycliques Non-Stabilisées Par Reactions Gaz-Solide Sous Vide et Thermolyse-Eclair. *Tetrahedron* **1988**, *44* (14), 4447–4455. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)86146-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)86146-9).
- (102) Kizhner, N. M. Katalicheskoe Razlozhenie Alkilidengidrazinov, Kak Metod Polucheniya Uglevodorov (The Catalytic Decomposition of Alkylidenehydrazines as a Method for the Preparation of Hydrocarbons). *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va* **1911**, *43*, 582–595.
- (103) Wolff, L. Chemischen Institut Der Universität Jena: Methode Zum Ersatz Des Sauerstoffatoms Der Ketone Und Aldehyde Durch Wasserstoff. [Erste Abhandlung.]. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1912**, *394* (1), 86–108. <https://doi.org/10.1002/jlac.19123940107>.
- (104) Huang-Minlon. A Simple Modification of the Wolff-Kishner Reduction. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (12), 2487–2488. <https://doi.org/10.1021/ja01216a013>.
- (105) Yoon, N. M.; Brown, H. C. Selective Reductions. XII. Explorations in Some Representative Applications Of Aluminum Hydride for Selective Reductions. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (11), 2927–2938. <https://doi.org/10.1021/ja01013a033>.
- (106) Tsuda, T.; Fujii, T.; Kawasaki, K.; Saegusa, T. Copper(I)-Catalysed Conjugate Reduction of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds by Lithium Aluminium Hydride. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, No. 21, 1013–1014. <https://doi.org/10.1039/C39800001013>.
- (107) Luche, J.-L.; Rodriguez-Hahn, L.; Crabbé, P. Reduction of Natural Enones in the Presence of Cerium Trichloride. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, No. 14, 601–602. <https://doi.org/10.1039/C39780000601>.

- (108) Wolfrom, M. L.; Karabinos, J. V. Carbonyl Reduction by Thioacetal Hydrogenolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66* (6), 909–911. <https://doi.org/10.1021/ja01234a021>.
- (109) Voorhees, V.; Adams, R. The Use of the Oxides of Platinum for the Catalytic Reduction of Organic Compounds. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44* (6), 1397–1405. <https://doi.org/10.1021/ja01427a021>.
- (110) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. A New Method for the Deoxygenation of Secondary Alcohols. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, No. 16, 1574. <https://doi.org/10.1039/p19750001574>.
- (111) Barclay, G. L.; Quiclet-Sire, B.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. Model Studies toward the Synthesis of Kirkinine. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3* (5), 823. <https://doi.org/10.1039/b416763e>.
- (112) Subramanian, L. R.; Martinez, A. G.; Fernandez, A. H.; Alvarez, R. M. Hydrierende Spaltung Phenolischer Und Enolischer Perfluoroalkansulfonate. *Synthesis (Stuttg.)* **1984**, *1984* (06), 481–485. <https://doi.org/10.1055/s-1984-30873>.
- (113) Pegg, D. T.; Doddrell, D. M.; Bendall, M. R. Proton-Polarization Transfer Enhancement of a Heteronuclear Spin Multiplet with Preservation of Phase Coherency and Relative Component Intensities. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77* (6), 2745–2752. <https://doi.org/10.1063/1.444188>.
- (114) Van Vleck, J. H. *Magnetic Resonance*; Petrakis, L., Fraissard, J. P., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 1984; Vol. 3. <https://doi.org/10.1007/978-94-009-6378-8>.
- (115) Bax, A.; Subramanian, S. Sensitivity-Enhanced Two-Dimensional Heteronuclear Shift Correlation NMR Spectroscopy. *J. Magn. Reson.* **1986**, *67* (3), 565–569. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(86\)90395-1](https://doi.org/10.1016/0022-2364(86)90395-1).
- (116) Bax, A.; Davis, D. G. MLEV-17-Based Two-Dimensional Homonuclear Magnetization Transfer Spectroscopy. *J. Magn. Reson.* **1985**, *65* (2), 355–360. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(85\)90018-6](https://doi.org/10.1016/0022-2364(85)90018-6).
- (117) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. Rapid Chromatographic Technique for

- Preparative Separations with Moderate Resolution. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (14), 2923–2925. <https://doi.org/10.1021/jo00408a041>.
- (118) Perrin, D. Amarengo, W. L. F. *Purification of the Laboratory Chemicals*, 4th ed.; 1998.
- (119) Titration Solution for Quantitative Analysis of BuLi Product Aldrich # 689327. *Sigma Aldrich* **2008**, 755–756.
- (120) Lu, T.; Chen, F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33* (5), 580–592. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- (121) Depizzol, D. B.; Paiva, M. H. M.; Santos, T. O. Dos; Gaudio, A. C. MoCalc: A New Graphical User Interface for Molecular Calculations. *J. Comput. Chem.* **2005**, *26* (2), 142–144. <https://doi.org/10.1002/jcc.20151>.
- (122) Legault, C. Y. CYLview Visualization Software <https://www.cylview.org/>.
- (123) Allouche, A. Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares. *J. Comput. Chem.* **2012**, *32*, 174–182. <https://doi.org/10.1002/jcc>.
- (124) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F. NBO 6.0: Natural Bond Orbital Analysis Program. *J. Comput. Chem.* **2013**, *34* (16), 1429–1437. <https://doi.org/10.1002/jcc.23266>.
- (125) Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. Avogadro: An Advanced Semantic Chemical Editor, Visualization, and Analysis Platform. *J. Cheminform.* **2012**, *4* (8). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>.