



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
PROGRAMA DE MAestrÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS.

**ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE 6-ALQUENIL-5,6-DIHIDRO- α -PIRONAS DE ORIGEN
VEGETAL UTILIZANDO ACOPLAMIENTOS DIPOLARES RESIDUALES Y CONSTANTES DE
ACOPLAMIENTO VECINALES EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. FRANCISCO JAVIER JUÁREZ GONZÁLEZ

TUTOR: DR. ROGELIO PEREDA MIRANDA
FACULTAD DE QUÍMICA U.N.A.M.

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DR. GABRIEL EDUARDO CUEVAS GONZÁLEZ BRAVO. INSTITUTO DE QUÍMICA U.N.A.M.
DR. MARCO AUGUSTO BRITO ARIAS. UNIDAD PROFESIONAL INTERDISCIPLINARIA DE
BIOTECNOLOGÍA I.P.N.

CIUDAD UNIVERSITARIA FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

- **Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)** por la beca otorgada durante el periodo de febrero de 2009 a enero de 2013 con el número de becario 226766.
- **Al Departamento de Supercómputo de la Dirección General de Servicios de Cómputo Académico, UNAM** por la asignación de recursos computacionales para realizar los estudios de modelado molecular.
- **A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM (proyecto IN212813) y al CONACYT (proyecto CB220535)** por el financiamiento parcial de esta investigación.
- **Al Dr. Carlos Martin Cerda García-Rojas del Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional** por la asesoría prestada para el desarrollo de los cálculos de modelado molecular.
- **A los miembros del Jurado** por sus aportes para mejorar y enriquecer el contenido de este manuscrito.
- **A la Dra. Mabel Clara Frago Serrano** por la asistencia técnica.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Alfredo Ortega Hernández
Vocal	Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib
Vocal	Dr. Carlos Martín Cerda García Rojas
Vocal	Dr. José Federico del Río Portilla
Secretario	Dr. José Fausto Rivero Cruz

Sitio donde se desarrolló el tema:

Departamento de Farmacia, Laboratorio 123.

Facultad de Química.

Universidad Nacional Autónoma de México.

Asesor: Dr. Rogelio Gregorio Pereda Miranda.

Sustentante: Francisco Javier Juárez González.

Índice

Resumen	1
1. Introducción	3
2. Antecedentes	5
2.1. Los productos naturales	5
2.2. Importancia de la familia Lamiaceae	6
2.2.1. Género <i>Hyptis</i>	7
2.2.1.1. <i>Hyptis spicigera</i>	7
2.2.1.2. Metabolitos secundarios del género <i>Hyptis</i>	8
2.3. 5,6-dihidro-α-pironas, el grupo farmacofórico	9
2.3.1. 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas de las labiadas.....	10
2.4. Química computacional	12
2.4.1. Análisis conformacional en moléculas flexibles.....	13
2.5. La RMN como una herramienta para el establecimiento de la configuración	14
2.5.1. Aspectos generales de los acoplamientos dipolares residuales (RDCs)	16
2.6. Referencias	20
3. Justificación	27
4. Objetivos	27
5. Capítulo I	29
5.1. Información suplementaria	51
6. Capítulo II	117
6.1. Desarrollo experimental.....	119
6.2. Resultados y discusión	131
6.3. Referencias	148
6.4. Información suplementaria	150
7. Capítulo III	155
7.1. Desarrollo experimental.....	157
7.2. Resultados y discusión	166
7.3. Referencias	186
7.4. Información suplementaria	189
8. Conclusiones	195
9. Publicaciones, estancias y presentaciones en congresos	197

Lista de cuadros

ANTECEDENTES

Cuadro 1. Medios de alineamiento más utilizados para orientar moléculas orgánicas en distintos tipos de disolventes.	17
--	----

CAPÍTULO II

Cuadro 1. Fraccionamiento primario del extracto clorofórmico.	122
Cuadro 2. Fraccionamiento secundario de la subfracción 12-19.....	122
Cuadro 3. Desplazamientos químicos en la RMN 1H y 13C del compuesto 3. ^a	141
Cuadro 4. Desplazamientos químicos en la RMN 1H y 13C para el compuesto 4. ^a	145
Cuadro 5. Resumena de las constantes de acoplamiento 3JH,H teóricasb y experimentalesc de los compuestos 3 - 4a.	147

CAPÍTULO III

Cuadro 1. Comparación de las constantes acoplamiento C-H a un enlace extraídas de los experimentos BIRD-HSQC-Jescalado en medio isotrópico y anisotrópico para el compuesto 3.	171
Cuadro 2. Comparación de las constantes acoplamiento C-H a un enlace extraídas de los experimentos BIRD-HSQC-Jescalado en medio isotrópico y anisotrópico para el compuesto 4.	172
Cuadro 3. Distancias interprotónicas calculadas por NOE para el compuesto 3 cuando se irradia H6' selectivamente.....	178
Cuadro 4. Distancias interprotónicas calculadas por NOE para el compuesto 3 en CDCl ₃	179
Cuadro 5. Constantes experimentales obtenidas para el compuesto 3.	180

Cuadro 6. Distancias interprotónicas calculadas por NOE para el compuesto 4 en CDCl ₃	181
Cuadro 7. Constantes experimentales obtenidas para el compuesto 4	181
Cuadro 8. Correlación de los datos experimentales de RMN de mejor ajuste obtenidos a partir del cálculo con tres combinaciones de confórmeros para los cuatro diastereoisómeros posibles del compuesto 3	183
Cuadro 10. Correlación de datos experimentales de RMN de mejor ajuste obtenidos a partir del cálculo con tres combinaciones de confórmeros para el diastereoisómero 5'R, 6'S del compuesto 3	184
Cuadro 11. Correlación de datos experimentales de RMN de mejor ajuste obtenidos a partir del cálculo con 4 combinaciones de confórmeros para los 4 diastereoisómeros del compuesto 4	185
Cuadro 12. Correlación de datos experimentales de RMN de mejor ajuste obtenidos a partir del cálculo con 4 combinaciones de confórmeros para el diastereoisómero 5'R, 6'S del compuesto 4	186

Lista de figuras

ANTECEDENTES

Figura 1. Morfología de la especie <i>Hyptis spicigera</i>	8
Figura 2. Anillo de δ -lactona- α,β -insaturado.	9
Figura 3. Pironetina.	10
Figura 4. Ejemplos de 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas de origen vegetal.	11
Figura 5. Ejemplo de ordenamiento molecular que adoptan los cristales líquidos.....	18
Figura 6. Representación de gel polimérico como medio de alineamiento y cavidades dentro del polímero en tres diferentes situaciones: A) polímero seco, sin hinchar con disolvente y con pistón de ajuste de presión. B) Polímero hinchado con disolvente y comprimido por el pistón dándole al polímero carácter anisotrópico. C) Polímero libre de presión donde las cavidades adoptan un carácter isotrópico.	19

CAPÍTULO II

Figura 1. Diastereoisómeros seleccionados para el análisis conformacional.....	128
Figura 2. Cromatograma generado mediante HPLC de la fracción FX que ilustra la separación de la mezcla de los compuestos 1-3 (FX1: t_R 21.7 min) y 2-4 (FX2: t_R 24.8 min). Condiciones cromatográficas: columna de fase normal (21.2 x 250 mm, 10 mm), detector UV; fase móvil: hexano-acetato de etilo (1:1); velocidad de flujo = 8.5 mL/min.....	131
Figura 3. Cromatograma de la fracción FX1 generado mediante HPLC (modo de reciclaje) que ilustra la separación de la mezcla de los compuestos 1 (FX1-1: t_R 115.2 min) y 3 (FX1-2: t_R 126.2 min). Condiciones cromatográficas: columna de fase normal (10 x 250 mm, 10 mm), detector UV; fase móvil: hexano-acetato de etilo (7:3); velocidad de flujo = 2.7 mL/min.....	131
Figura 4. Cromatograma de la fracción FX1-2 generado mediante HPLC (modo de reciclaje) que ilustra la purificación del compuesto 3 (FX1-2-2: t_R 105.4 min). Condiciones	

cromatográficas: columna de fase normal (10 x 250 mm, 10 mm), detector UV; fase móvil: hexano-acetato de etilo (3:1); velocidad de flujo = 2.7 mL/min.....	132
Figura 5. Cromatograma de la fracción FX2 generado mediante HPLC (modo reciclaje) que ilustra la separación de la mezcla de los compuestos 4 (FX2-1: t_R 74.7 min) y 2 (FX2-2: t_R 82.8 min). Condiciones cromatográficas: columna de fase normal (10 x 250 mm, 10 mm), detector UV; fase móvil: hexano-acetato de etilo (3:1); velocidad de flujo = 2.7 mL/min.....	132
Figura 6. 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas aisladas de <i>Hyptis spicigera</i>	134
Figura 7. Espectro de RMN 1H del compuesto 3 (500 MHz, CDCl ₃).....	136
Figura 8. Espectros de RMN 13C del compuesto 3 (75 MHz, CDCl ₃).	137
Figura 9. Espectro HSQC del compuesto 3 en CDCl ₃	138
Figura 10. Resultados de la correlación HMBC para el compuesto 3	139
Figura 11. Espectro COSY del compuesto 3 en CDCl ₃	140
Figura 12. Simulación del espectro de RMN DE 1H a 500 MHz del compuesto 3 . En el trazo inferior aparece el espectro experimental (a) y en el trazo superior el espectro simulado (b).	141
Figura 13. Espectro de RMN 1H del compuesto 4 (500 MHz, CDCl ₃).....	143
Figura 14. Espectros de RMN 13C del compuesto 4 (75 MHz, CDCl ₃).	143
Figura 15. Espectro COSY del compuesto 4 en CDCl ₃	144
Figura 16. Espectro HSQC del compuesto 4 en CDCl ₃	144
Figura 17. Simulación del espectro de RMN 1H (500 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4 . En el trazo inferior aparece el espectro experimental (a) y en el trazo superior el espectro simulado (b).	145
Figura 18. Posibles diastereoisómeros de los compuestos 3 y 4 tomando en cuenta consideraciones biogénicas.....	146
Figura 19. Valores de RMSD para la correlación de los datos teóricos y experimentales de ³ J _{H,H} para los diastereoisómeros analizados (3 , 3a , 4 y 4a).	148

CAPÍTULO III

Figura 1. 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas utilizadas para el análisis conformacional y configuracional.	157
Figura 2. (A) Esquema del Shigemi y materiales utilizados en la experimentación [1] (B) dispositivo de compresión ideado por el Dr. Roberto Gil.	158
Figura 3. Distancia interprotónica promedio teórica H3-H4 para los compuestos 3 y 4.	163
Figura 4. Diastereoisómeros utilizados en el análisis conformacional de los compuestos 3 y 4.	164
Figura 5. Espectro 2H-RMN que muestra el desdoblamiento cuadrupolar de la señal de CDCl_3 del disolvente en el medio orientado.	167
Figura 6. (a) Espectro 1H-RMN del compuesto 3 en CDCl_3 . (b) Espectro 1H-RMN del compuesto 3 en PMMA/ CDCl_3 . (c) Espectro 1H-RMN del PMMA/ CDCl_3	168
Figura 7. Detalle de (a) Espectro 1H-RMN del compuesto 3 en CDCl_3 . (b) Espectro 1H-RMN del compuesto 3 en PMMA/ CDCl_3	168
Figura 8. Superposición de los experimentos BIRD-HSQC-Jescalado con acoplamiento C-H a un enlace en F1: soluto en medio isotrópico (azul) y anisotrópico (rojo) para el compuesto 3.	170
Figura 9. Ampliación de la región entre 70-84 ppm para la superposición en F1 de los experimentos BIRD-HSQC-F1-Jescalado en medio isotrópico (azul) y anisotrópico (rojo) para el compuesto 3.	170
Figura 10. (a) Espectro de 1H-RMN del compuesto 4 en CDCl_3 . (b) Espectro de 1H-RMN del compuesto 4 en PMMA/ CDCl_3	173
Figura 11. Superposición de los experimentos BIRD-HSQC-Jescalado con acoplamiento C-H a un enlace en F1: soluto en medio isotrópico (azul) y anisotrópico (rojo) para el compuesto 4.	174
Figura 12. Ampliación de la región entre 76-84 ppm para la superposición en F1 de los experimentos BIRD-HSQC-F1-Jescalado en medio isotrópico (azul) y anisotrópico (rojo) para el compuesto 4.	174

Figura 12. Espectros NOESY del compuesto 3 a 700 ms con irradiación selectiva de protón en: (a) H4 (δ 6.97); (b) H1' (δ 5.63); (c) H3' (δ 6.50); y (d) H6' (δ 5.07); (e) Espectro 1H-RMN del compuesto 3 en CDCl ₃	175
Figura 13. NOEs observados para el compuesto 3 cuando se irradia selectivamente H6' (5.07 ppm en CDCl ₃) a diferentes tiempos de mezcla: (a) 150 ms, (b) 250 ms, (C) 350 ms (d) 500 ms y (e) 700 ms del espectro 1D-NOESY en CDCl ₃ . (f) Espectro 1H-RMN del compuesto 3 en CDCl ₃	176
Figura 14. Cinética de NOE a diferentes tiempos de mezcla y construcción de la curva de velocidad de relajación cruzada de H ₅ ' cuando se excita H ₆ ' en el compuesto 3	177
Figura 15. Representación gráfica del experimento 1D-NOESY en CDCl ₃ a diferentes tiempos de mezclado cuando se irradia selectivamente H6' del compuesto 3. a Integral relativa de señal. lo corresponde al área bajo la curva de la señal irradiada selectivamente. li corresponde al área bajo la curva de la señal polarizada.	178
Figura 16. Comparación de las distancias interprotónicas experimentales y medidas en un modelo molecular teórico (DFT) para el compuesto 3	179
Figura 17. Alineamiento de los confórmeros de la parte rígida de la molécula para los compuestos 3 y 4	182
Figura 19. Valores de χ^2 para la correlación de los RDCS teóricos y experimentales para cada uno de los diastereoisómeros analizados del compuesto 3.	184
Figura 20. Valores de χ^2 para la correlación de los RDCS teóricos y experimentales para cada uno de los diastereoisómeros analizados del compuesto 4	185

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
D	Acoplamiento Dipolar
$D_{C,H}$	Acoplamiento dipolar carbono-hidrógeno
J	Acoplamiento escalar
$J_{C,H}$	Acoplamiento escalar carbono-hidrógeno
${}^3J_{H,H}$	Acoplamiento vecinal hidrógeno-hidrógeno
B_0	Campo magnético inducido
CE ₅₀	Concentración efectiva 50
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CLAE	Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
SVD	Descomposición de Valores Singulares
δ	Desplazamiento químico
DC	Dicroísmo circular
DOR	Dispersión óptica rotatoria
ddd	Doble de doble de doble.
dd	Doble de doble.
d	Doblete
ESI-MS	<i>Electrospray ionization- mass spectrometry</i>
FAB	<i>Fast Atom Bombardment.</i>
GIAO	<i>Gauge-including atomic orbital</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
COSY	<i>Homonuclear Correlation Spectroscopy</i>
KHz	Kilohertz
MMFF	<i>Merck Molecular Mechanics Force Field</i>
m	multiplete
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
ppm	Partes por millón
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
PMMA	Polimetilmetacrilato
m/z	Relación masa carga.
RDC	<i>Residual Dipolar Couplings</i>
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear Protónica
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
[α]	Rotación óptica
s	singulete
SSCCs	<i>spin-spin coupling constants</i>
TMS	Tetrametilsilano
t _R	Tiempo de retención

Resumen

La teoría de funcionales de la densidad (DFT) se utilizó para realizar un análisis conformacional que permitiera calcular las constantes de acoplamiento vecinales H,H ($^3J_{H,H}$) en la resonancia magnética nuclear (RMN), tomando en cuenta parámetros de solvatación con el modelo continuo polarizable, junto con los valores experimentales evidenciados mediante simulación espectral, para predecir la configuración de un conjunto de 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas con grupos hidroxilo en la cadena lateral. La representación teórica de estos compuestos flexibles con múltiples centros estereogénicos requirió de la inclusión de modelos de solvatación que dieron cuenta de la estabilización generada por las interacciones derivadas de los enlaces intramoleculares de hidrógeno. En contraste, el efecto de solvatación para el cálculo de las $^3J_{H,H}$ pudo omitirse en los análisis DFT conformacionales y configuracionales para los compuestos peracetilados analizados.

El uso de este enfoque integrado DFT-RMN, así como la simulación espectral, también permitió la reasignación configuracional de la sinargentólida A, que se llevó a cabo a través de cálculos en fase gaseosa entre los cuatro diastereoisómeros posibles estableciendo su configuración como 6*R*-[4'*S*,5'*S*,6'*S*-(triacetiloxi)-1*E*-heptenil]-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona. Esta misma metodología fue utilizada también para establecer la configuración de dos 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas novedosas aisladas de la especie *Hyptis spicigera* como 6*S*-[5*S*,5'*R*,6'*S*-(triacetiloxi)-1*Z*,3*E*-heptadienil]-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona y 6*R*-[5'*R*,6'*S*-(diacetiloxi)-1*Z*,3*E*-heptadienil]-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona, de las cuales se describe su aislamiento, purificación y elucidación estructural en el presente trabajo.

Se aplicó exitosamente una metodología en la cual fueron utilizados el dicroísmo circular, los acoplamientos dipolares residuales (RDCs) a un enlace C-H y el efecto nuclear de Overhauser (NOE), en conjunto con la comparación de los valores para las $^3J_{H,H}$ calculados mediante DFT y los registrados experimentalmente, para el análisis conformacional y configuracional de estas 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas. La correlación notable entre los

datos teóricos y experimentales demostró el valor predictivo de esta aproximación para la asignación estereoquímica. Esta metodología permitió confirmar la configuración absoluta para los dos compuestos novedosos aislados, mostrando por primera vez, la aplicación de esta metodología como otra alternativa de gran utilidad para la asignación de la configuración absoluta de moléculas orgánicas flexibles y mostrando la utilidad de los RDCs. De esta forma, el presente trabajo demostró las ventajas que ofrece el empleo del modelado molecular para la simulación de los datos experimentales obtenido en la RMN con el fin de profundizar en la elucidación de la estructura, la conformación y la configuración absoluta de moléculas altamente flexibles que poseen un gran número de conformeros. La aplicación de estas metodologías aumentan la probabilidad de éxito en proyectos encaminados a la síntesis total enantioespecífica de productos naturales flexibles con múltiples centros quirales.

Abstract

Density functional theory (DFT) was used to perform a conformational analysis in order to calculate vicinal coupling constants ($^3J_{H,H}$) in nuclear magnetic resonance (NMR), taking into account parameters of solvation with polarizable continuum model, along with experimental values measured by spectral simulation to predict the configuration of a set of 6-alkenyl-5,6-dihydro- α -pyrones with hydroxyl groups in the side chain. The theoretical representation of these flexible compounds with multiple stereogenic centers required the inclusion of solvation models to recognize the stabilization generated by interactions arising from intramolecular hydrogen bonds. In contrast, for peracetylated compounds, the effect of solvation could be omitted for conformational and configurational DFT analysis.

Using this DFT-NMR integrated approach, in conjunction with spectral simulation, the configurational reassignment of sinargentolide A was also accomplished. Gas phase calculations between the four possible diastereoisomers allowed to establish its configuration as 6*R*-[4'*S*,5'*S*,6'*S*-(triacetyloxy)-1*E*-heptenyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one. The same methodology was also used to establish the configuration of two new 6-alkenyl-5,6-dihydro- α -pyrones isolated from *Hyptis spicigera* as 6*S*-[5*S*,5'*R*,6'*S*-(triacetyloxy)-1*Z*,3*E*-heptadienyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one and 6*R*-[5'*R*,6'*S*-(diacetyloxy)-1*Z*,3*E*-heptadienyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one. The isolation, purification, and structural elucidation of these novel compounds are described in this work.

The complementarity of circular dichroism, one bond C-H residual dipolar couplings (RDCs) and nuclear Overhauser effect (NOE), along with DFT-NMR calculations was successfully applied in the conformational and configurational analysis of these new 6-alkenyl-5,6-dihydro- α -pyrones. The remarkable correlation between theoretical and experimental data showed the predictive value of this approach for the stereochemical assignment and demonstrated, for the first time, the application of RDCs as a useful alternative for the absolute configuration assignment of flexible organic molecules.

1. Introducción

Las 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas son una clase de policétidos con cadenas lineales polioxigenadas ampliamente distribuidas en la naturaleza, primordialmente en plantas, hongos y bacterias. En el reino vegetal se encuentran particularmente asociadas con las familias Annonaceae, Piperaceae, Lamiaceae y Lauraceae. Muchos de estos compuestos son biológicamente activos, exhibiendo citotoxicidad contra diferentes líneas de células tumorales o actividad antimicrobiana. Las propiedades de estos compuestos se encuentran asociadas al poder alquilante del núcleo de la δ -lactona- α,β -insaturada y que representa una unidad estructural análoga al grupo farmacofórico de la pironetina, una acetogenina anticancerígena de origen microbiano. Estos metabolitos bioactivos son particularmente abundantes en el género *Hyptis* de la familia Lamiaceae y representan compuestos polioxigenados que se caracterizan por ser altamente flexibles y poseer múltiples centros quirales por lo que se dificulta establecer sus características conformacionales y, por lo tanto, su configuración absoluta. Por estos motivos, resulta relevante el descubrimiento de 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas de origen vegetal inéditas en la literatura química, así como el estudio del comportamiento conformacional de estos compuestos flexibles con múltiples centros quirales y poder aplicar métodos computacionales -en conjunto con evidencias espectrales- orientados a la predicción de sus configuraciones absolutas con una alta confiabilidad.

Parte de este trabajo consistió en el uso del modelado molecular así como de datos experimentales obtenidos en la RMN con el fin de profundizar en la elucidación de la estructura, la conformación y la configuración absoluta de este tipo de moléculas altamente flexibles que presentan un gran número de conformeros. Se utilizó el protocolo basado en la comparación de las constantes de acoplamiento vecinales ($^3J_{H,H}$) calculadas con DFT y experimentales, mismo que se aplicó exitosamente para corregir y corroborar la configuración absoluta de 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas selectas.

En los últimos años, el uso de las constantes dipolares residuales (RDCs) ha despertado un gran interés para la determinación estructural de macromoléculas biológicas por espectroscopía de RMN. Los RCDs suponen un complemento adicional y en algunos casos pueden resultar cruciales para la elucidación estructural de biomoléculas y compuestos orgánicos. El estudio de los RDCs permite obtener información de la geometría molecular pudiendo conocer la orientación relativa entre diferentes pares de núcleos de una molécula. Cada vez más, se reconoce su utilidad para determinar la estructura de compuestos orgánicos de estructura rígida de pequeño y mediano tamaño. Sin embargo, el análisis configuracional de pequeñas moléculas orgánicas flexibles utilizando acoplamiento dipolares residuales a un enlace C-H (RDCs) en RMN no se ha explorado aún de manera suficiente. Esta situación permitió iniciar un estudio dirigido a obtener información acerca de la configuración y la conformación de dos 6-alquenal-5,6-dihidro- α -pironas aisladas de *Hyptis spicigera*.

2. Antecedentes

2.1. Los productos naturales

El uso de plantas para tratar enfermedades y dolencias ha sido una característica antropológica del ser humano que es tan antigua como la existencia del mismo. El estudio adecuado y conocimiento de las drogas vegetales es seguramente una de las las “ciencias” más antiguas.^[1] El conocimiento adecuado de las plantas fue uno de los primeros en que, por necesidad, el hombre desarrolló un interés organizado. Este interés práctico abarcó tanto a las plantas comestibles, como a las tóxicas y medicinales; así, es fácil pensar en las ventajas que podía tener para una sociedad primitiva el conocer convenientemente las propiedades de las plantas que crecían cerca de su lugar de vivienda. El estudio de las drogas vegetales por el hombre primitivo comienza con la búsqueda de paliativos y curas para protegerse de las enfermedades, lo cual constituye en la actualidad un enorme bagaje de información que, en parte, ha sido clasificada de forma oficial en las farmacopeas locales, pero que coexiste con la sabiduría popular que aún se transmite de forma oral.¹

Así, a través de los tiempos los productos naturales han tenido un gran éxito en nuestra sociedad pues han reducido el dolor y combatido un gran número de enfermedades, revolucionado así también a la medicina actual. Dentro de los productos naturales de mayor importancia encontramos a los agentes antibióticos y anticancerígenos.²

Muchos productos naturales han alcanzado su comercialización sin la necesidad de hacer modificaciones químicas en su estructura, tal es el caso de muchos antibióticos como la penicilina G, las tetraciclinas, y las eritromicinas A-C, etc., así como los esteroides diosgenina y digitoxina, entre otros. De hecho, el potencial para comercializar un compuesto sin modificaciones químicas distingue a las plantas superiores y los microorganismos como una fuente de productos naturales biodinámicos con una inmensa diversidad química, una alta actividad biológica, una especificidad en su mecanismo de acción y, por lo tanto, con una

menor toxicidad, muchos de éstos ya conocidos y otros aún por ser descubiertos. En otros casos, la molécula extraída de una fuente natural no llega a utilizarse como tal, pero sirve como prototipo para convertirse en un fármaco más efectivo y menos tóxico mediante su modificación a través de métodos químicos o biológicos. En estos casos, el producto natural presenta la estructura química base responsable de la actividad biológica o farmacóforo, que puede ser modificada vía “semisíntesis” para producir fármacos con propiedades mejoradas que no se obtienen fácilmente por otros medios, como los opioides: folicodina, dihidrocodeína, apomorfina, etc.³

2.2. Importancia de la familia Lamiaceae

La familia de las labiadas comprende aproximadamente 250 géneros y 6700 especies esparcidas por las regiones cálidas y templadas de todo el mundo. Son esencialmente hierbas y arbustos, muy aromáticos debido a su alto contenido de aceites esenciales, lo que las hace muy valoradas en la medicina tradicional. Los tallos son cuadrangulares y las hojas siempre opuestas; las inflorescencias son terminales o laterales, de aspecto racemoso (espigas o panículas). Desde el punto de vista botánico, la familia de las labiadas se conoce con los nombres latinos de Labiatae por la presencia de corolas gamopétalas, es decir con los pétalos soldados en forma de labios, o de Lamiaceae por el nombre del género tipo de esta familia, *Lamium*.⁴

A través del tiempo, las plantas de esta familia se han usado como recursos naturales importantes debido a su empleo en la medicina y la agricultura tradicional. Algunas especies se emplean como condimentos, e.g., el orégano (*Ocimum basilicum*), saborizantes como la menta (*Mentha piperita*) y como perfumes, e.g., la lavanda (*Lavandula angustifolia*).⁴ En la medicina tradicional, numerosas especies de labiadas se utilizan frecuentemente en remedios caseros para el tratamiento de malestares gastrointestinales, debido a la actividad antibacteriana, antiviral, carminativa y espasmolítica de sus aceites esenciales.⁴⁻⁵

2.2.1. Género *Hyptis*

En particular, el género *Hyptis* comprende varias especies de gran importancia en la medicina tradicional mexicana,⁵ conteniendo más de 250 especies con su centro de origen y diversificación en las tierras altas brasileñas, siendo el límite boreal en su distribución el sur de los Estados Unidos. El género se encuentra dividido en 27 secciones y en México se encuentran ocho secciones que agrupan 33 especies de las cuales sólo 22 especies son endémicas del país. En México, este género se distribuye principalmente en las partes tropicales del sur y a lo largo de ambas costas del territorio nacional.⁶

El género *Hyptis* se encuentra conformado por un gran número de especies de gran importancia económica y medicinal en la vida diaria de México y cuenta con numerosas especies utilizadas como remedios caseros para el tratamiento de malestares gastrointestinales e infecciones de la piel, así como para tratar dolores reumáticos, musculares y calambres. Sin embargo, todas las especies comparten su uso como agentes carminativos y antisépticos.^[4,5] También, estas especies poseen un número significativo de compuestos con actividad citotóxica de posible interés terapéutico, misma que ha sido demostrada mediante numerosas evaluaciones biológicas.^{5,7}

2.2.1.1. *Hyptis spicigera*

Hyptis spicigera Lam. conocida popularmente como hierba de burro, tiene forma de espigas densas, continuas, el cáliz imbricado, de tallos generalmente ramificados y hojas ovoides. Es una maleza anual, mide de 50 cm a 1 m de altura. Las flores son muy pequeñas y montadas en inflorescencias terminales densas en forma de espiga cilíndrica, a veces discontinua en la base y puede medir 2-10 cm de largo⁸ (Figura 1).



Figura 1. Morfología de la especie *Hyptis spicigera*.

Esta especie se utiliza ampliamente en la medicina tradicional mexicana, principalmente, por sus propiedades antisépticas y carminativas. Las infusiones de toda la planta se utilizan para el tratamiento de infecciones en la piel, como cicatrizante⁹ y como insecticida para controlar la infestación de las cosechas almacenadas o para repeler mosquitos, quemando la planta completa.¹⁰

2.2.1.2. Metabolitos secundarios del género *Hyptis*

Las plantas del género *Hyptis* poseen una gran variedad de constituyentes químicos y los usos populares de estas especies son un reflejo de la amplia diversidad en su metabolismo secundario. El uso más difundido de las especies pertenecientes al género *Hyptis* está relacionado con sus aceites esenciales. Estos aceites son utilizados en cosméticos, saborizantes, así como insecticidas y repelentes de insectos. Estas propiedades han promovido la investigación de los constituyentes químicos identificando así una amplia gama de terpenoides: monoterpenos y sesquiterpenos en los aceites esenciales, así como

diterpenos y triterpenos en los extractos lipofílicos.¹¹ Del estudio biodirigido del extracto de *Hyptis verticillata*, la hierba martina, ampliamente utilizada en la medicina tradicional del sureste de México, se aislaron diez lignanos del tipo podofilotoxina con actividades citotóxicas no específicas ($CE_{50} < 0.01 \mu\text{g/mL}$) y algunos de ellos fueron inhibidores de *Candida albicans* ($CE_{50} 0.2\text{-}1.0 \mu\text{g/mL}$).¹² Un programa destinado a establecer el potencial citotóxico de algunas de estas especies, útiles en la medicina tradicional mexicana, demostró la presencia de compuestos antineoplásicos potentes ($CE_{50} < 1 \mu\text{g/mL}$) caracterizados como 6-poliaciloxialquenil-5,6-dihidro- α -pironas. Estas investigaciones demostraron un efecto citotóxico específico de estos principios para los carcinomas de colon y ovario.^[4,5]

2.3. 5,6-Dihidro- α -pironas, el grupo farmacofórico

Las 5,6-dihidro- α -pironas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, particularmente en plantas, hongos y bacterias. Poseen un anillo de δ -lactona α,β -insaturado (Figura 2) con un grupo sustituyente alquilo, alquenilo o arilo en el C₆ y ocasionalmente sustituciones alrededor del anillo. Muchos de estos compuestos son biológicamente activos, exhibiendo fitotoxicidad, citotoxicidad contra diferentes líneas de células tumorales o actividad antimicrobiana.^{13,14} Las propiedades de estos compuestos se encuentran asociadas al poder alquilante del núcleo de la δ -lactona α,β -insaturada,^{5,20} que representa una unidad estructural análoga al grupo farmacofórico de la pironetina.

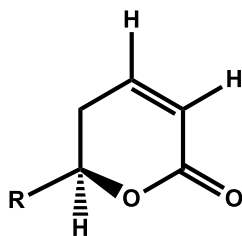


Figura 2. Anillo de δ -lactona α,β -insaturado.

La pironetina (Figura 3) es un compuesto con potente actividad antitumoral aislado del caldo de cultivo de *Streptomyces sp.* De este compuesto se ha llegado a establecer su biosíntesis¹⁵ al igual que el mecanismo de acción. Se ha determinado que procede a través de una adición tipo Michael en la subunidad α del dímero de tubulina. Esta adicción se da entre el nitrógeno terminal de la lisina-352 con el doble enlace del sistema α,β -insaturado, mientras que la cadena lateral establece interacciones con los grupos funcionales de los aminoácidos aledaños al sitio de acción.¹⁶

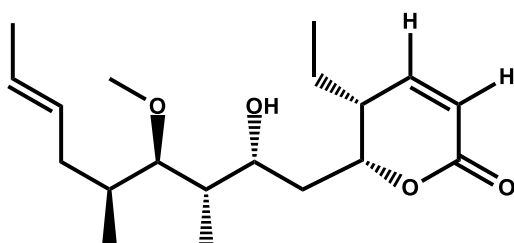
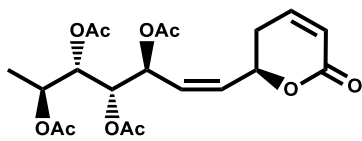


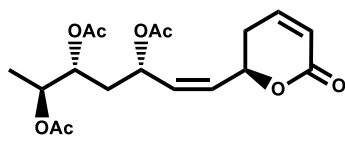
Figura 3. Pironetina.

2.3.1. 6-Alquenil-5,6-dihidro- α -pironas de las labiadas

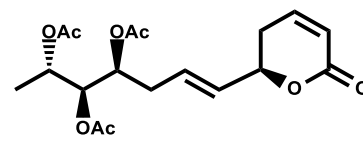
Las 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas de origen vegetal aisladas de especies pertenecientes a la familia *Lamiaceae* y en particular de varias plantas del género *Hyptis*, constituyen una opción importante de metabolitos bioactivos debido a su actividad citotóxica selectiva frente a líneas celulares derivadas de tumores humanos.²⁰⁻²³ Aun cuando varios de estos compuestos se aislaron desde hace varias décadas, no se conocía con certeza la estructura y configuración absoluta.¹⁷ Fue hasta el final de la década de los ochenta cuando se logró establecer la configuración de algunas de ellas. La anamarina y la olguina fueron las primeras 5,6-dihidro- α -pironas aisladas del género *Hyptis*, se registraron en 1979, y sus estructuras se determinaron mediante experimentos de RMN, cristalografía de rayos X y dicroísmo circular.¹⁸ Más tarde, para la hiptólida se emplearon estudios de espectroscopia de dicroísmo circular para determinar la configuración absoluta del centro estereogénico C₆¹⁹ (figura 4).



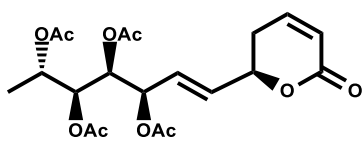
Espicigerólida
(*Hyptis spicigera*)



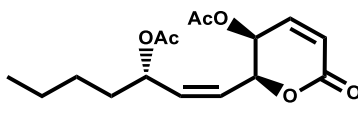
Hiptólida
(*Hyptis pectinata*)



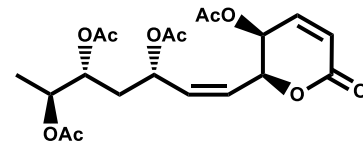
Sinargentólida A
(*Syncolostemon argenteus*)



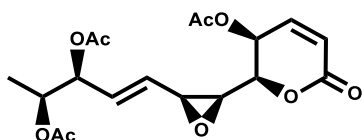
Anamarina
(*Hyptis species*)



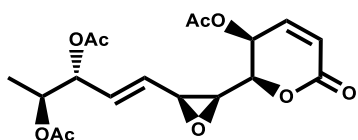
Pectinólida A
(*Hyptis pectinata*)



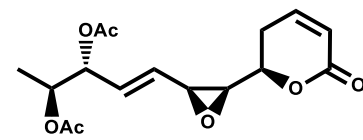
Hipurticina
(*Hyptis urticoides*)



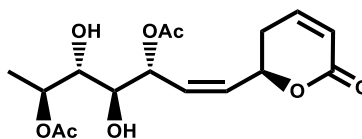
Olguina
(*Hyptis species*)



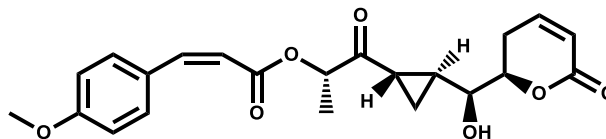
5'-epi-olguina
(*Hyptis oblongifolia*)



5-Desacetiloxi-5'-epi-olguina
(*Hyptis oblongifolia*)



Sinrotólida
(*Syncolostemon rotundifolius*)



Brevipólida
(*Hyptis brevipes*)

Figura 4. Ejemplos de 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas de origen vegetal.

Se ha observado que todas las 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas de origen vegetal poseen la misma estructura general con la misma estereoquímica para el centro estereogénico C_6 del núcleo de δ -lactona, pero con diferentes grados de sustitución y de oxidación de la cadena lateral. Se han observado variaciones en la estereoquímica de los centros quirales de la cadena lateral, con excepción de la configuración absoluta en C_6' que en todos los casos descritos siempre ha sido *S* (Figura 4), esta característica parece constituir un rasgo biogénético común a todas estas sustancias.^{20,21} Existen muy pocos ejemplos en donde se ha evaluado el papel modulador que desempeña la estereoquímica en la actividad citotóxica de esta familia de compuestos.²⁰⁻²³ Cabe hacer notar que cambios puntuales en la estereoquímica de estos compuestos producen efectos marcados en la actividad biológica. Sin embargo, un cambio simultáneo en la estereoquímica del centro quiral del anillo de piran-2-ona y en la estereoquímica del doble enlace de la cadena conlleva a la pérdida de la actividad.²³ Estos hallazgos parecen indicar que la estereoquímica y la conformación de las 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas son factores muy importantes para la actividad biológica de estos compuestos.²³ Por tal motivo, resulta de relevancia la realización de un análisis conformacional y configuracional detallado de estos compuestos con un potencial farmacológico de posible aplicación terapéutica.

2.4. Química computacional

La química computacional es la disciplina que se extiende más allá de los límites tradicionales que separan a las disciplinas de la química, la física, la biología y la ciencia de la computación, permitiendo la investigación de átomos, moléculas y macromoléculas mediante programas especializados de informática.²⁴ Desde luego no debe considerarse a la química computacional como un rival de las técnicas experimentales tradicionales, ya que ambas son complementarias: cada una permite obtener resultados que son imposibles de obtener por la otra y viceversa. La química computacional nos ofrece herramientas que nos ayudan a estudiar, caracterizar y predecir la estructura y estabilidad de los sistemas químicos.²⁵

2.4.1. Análisis conformacional en moléculas flexibles

El gran número de enlaces σ presentes en las moléculas orgánicas de cadena abierta tiene una relación directa sobre la forma de sus estructuras, pues en un enlace σ los grupos funcionales pueden girar 360° alrededor de él (lo que no sucede con los enlaces π). Así, las moléculas con varios enlaces σ son capaces de tener múltiples movimientos de rotación internos, adoptando arreglos espaciales diversos a los cuales se les denomina conformaciones, isómeros conformacionales o confórmeros; los cuales determinan la forma, el tamaño, y las características de superficie de una molécula. Un análisis conformacional es el estudio de dichos movimientos rotacionales en las moléculas y de cómo influyen estos a las características moleculares. Las moléculas están en constante movimiento, adquiriendo diferentes conformaciones en mayor número en relación a su libertad conformacional. Sin embargo, habrá algunas preferidas que corresponden a las de menor energía.²⁶

En la actualidad, las dos aproximaciones computacionales más usadas en el estudio de aspectos tridimensionales moleculares están basadas en la mecánica molecular y la mecánica cuántica.²⁶ De tal forma que con el empleo de herramientas de la química computacional pueden determinarse la conformación y configuración de una sustancia utilizando diferentes niveles de teoría y comparándolos con datos experimentales como las constantes de acoplamiento en la RMN.^{22,27-29} La inspección y la comparación de diversas conformaciones de una serie de compuestos activos resulta una cuestión relevante a explorar, pues nos permite entender la relación entre la estructura tridimensional, los requerimientos estructurales del grupo farmacofórico y su actividad biológica ya que representa un punto de partida esencial para la comprensión del mecanismo de acción así como también ofrecer una guía en la síntesis de nuevos compuestos que contengan una conformación definida y los requerimientos estructurales necesarios para el desarrollo de la actividad biológica.

2.5. La RMN como una herramienta para el establecimiento de la configuración

La resonancia magnética nuclear es una de las técnicas más poderosas y ampliamente usadas para establecer la estructura de los productos naturales,³⁰ sin embargo, no es raro que en algunos casos la asignación estructural esté incompleta o incorrecta.³¹ La determinación de la configuración absoluta de compuestos flexibles puede ser particularmente desafiante hasta el punto de requerirse la síntesis de todos los estereoisómeros posibles para establecer la configuración absoluta del producto natural. Los cálculos se han utilizado por más de una década para ayudar en la interpretación de los datos de RMN.³² A través de los años se ha incrementado el interés en el uso de los cálculos *ab initio* en la predicción de los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C en RMN para ayudar en la asignación de la estructura en los casos más difíciles. Los desplazamientos químicos de la molécula y todos los diastereoisómeros se calculan y comparan con los datos experimentales. Esta técnica fue desarrollada por Bifulco y colaboradores³³ y ha sido aplicada a un gran número de moléculas, incluyendo productos naturales, mediante el empleo de diferentes conjuntos de bases y niveles de teoría.^{34,35} La mayoría de estos estudios se han centrado en moléculas que son conformacionalmente rígidas, de modo que el conformero más importante es el mínimo global. Para los sistemas flexibles, se calcula el desplazamiento químico como un promedio, ponderado a partir de la distribución de Boltzmann de todos los conformeros de mínima energía.³⁶ Vale la pena mencionar que estos estudios se han realizado para determinar la configuración absoluta de moléculas basándose en el cálculo de los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C y el acoplamiento J_{C-H} . Sin embargo, existen muy pocos informes donde se determine la configuración de moléculas flexibles utilizando constantes de acoplamiento $J_{H,H}$ vecinales.^{22,27, 28,29}

Un ejemplo de la aplicación de esta metodología describió la determinación de la estereoquímica de la espigigerólida (Figura 15), en donde se utilizó el cálculo de las constantes de acoplamiento $J_{H,H}$ vecinales teóricas a partir de los ángulos diedros obtenidos en modelos de mecánica molecular (MMX, PCModel). Además, dicha determinación se validó

mediante modelos experimentales de configuración absoluta conocida, así como la síntesis total del propio compuesto.^{23,27} Un segundo ejemplo con un nivel de cálculo mayor es el estudio realizado también con la espicerólida y siete de sus estereoisómeros, el cual consiste en el desarrollo de un protocolo de modelado molecular para confirmar la configuración absoluta, este proceso se basa en la comparación sistemática de las constantes de acoplamiento vecinales teóricas y experimentales en la RMN ^1H . El método consiste en la realización de una búsqueda conformacional exhaustiva utilizando mecánica molecular (MMFF94). Los conformeros seleccionados se optimizan geoméricamente utilizando la teoría de funcionales de la densidad DFT/B3LYP y la base DGDZVP. También se calculan las frecuencias vibracionales y los parámetros termodinámicos a 298 K y 1 atm. Para determinar las constantes de acoplamiento vecinales se utilizó el mismo nivel de cálculo (B3LYP/DGDZVP) y el método GIAO con el comando *spin-spin*. Los resultados obtenidos en este estudio mostraron una excelente correlación de los datos experimentales con los calculados.²⁸ Finalmente, se verificó la correlación de los datos experimentales con los calculados con ayuda del criterio estadístico de la desviación cuadrática media (RMSD). De esta forma, el análisis de los acoplamientos vecinales ^1H - ^1H ($^3J_{\text{H,H}}$) han demostrado ser de gran utilidad como una herramienta predictiva en la asignación de la estereoquímica de compuestos biodinámicos con cadenas policétidas flexibles y con múltiples centros quirales.^{22,28,29}

Adicionalmente al uso de los desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C en la RMN y de las constantes de acoplamientos vecinales ^1H - ^1H , el efecto nuclear Overhauser también ha resultado ser otra herramienta útil de RMN y que se ha utilizado ampliamente en el análisis conformacional de moléculas orgánicas³⁷ a partir del trabajo pionero de Anet y Bourn del año de 1965.³⁸ El efecto nuclear Overhauser (NOE) se define como el cambio en la intensidad de una resonancia que ocurre cuando otra se satura y que resulta de la relajación dipolo-dipolo entre dos núcleos a través de la transferencia de polarización de un espín (S) al cual se le aplica selectivamente un campo de radiofrecuencia saturante. Su utilidad se presenta porque la fuerza de una exaltación de NOE está correlacionada directamente con la

separación internuclear (en realidad r^{-6} , donde r es la distancia internuclear). Sin embargo, esta relación es aproximada ya que el NOE también depende de otros factores, particularmente de movimientos intramoleculares. En pequeñas moléculas en solución, el NOE es positivo (es decir, provoca que las resonancias afectadas aumentan en intensidad). En moléculas más grandes, el NOE es negativo (las resonancias afectadas disminuyen de intensidad) y se mide, usualmente, mediante el experimento NOESY.³⁹ El empleo del NOE para derivar información estructural tridimensional generalmente se basa en la interpretación de exaltaciones superpuesta, en lugar de calibrar exactamente la dependencia de la distancia de cada una de las excitaciones individuales. En moléculas pequeñas, los NOEs son útiles para determinar relaciones estereoquímicas particulares tales como sustitución o patrones de fusión de anillos en sistemas rígidos.²⁹ Para los sistemas biomacromoleculares, tales como los oligosacáridos, el ARN o el ADN, las proteínas y sus complejos con otras proteínas, se pueden determinar estructuras tridimensionales en disolución mediante experimentos NOESY.⁴⁰

2.5.1. Aspectos generales de los acoplamientos dipolares residuales (RDCs)

Las cuatro interacciones espectroscópicas más importantes que tienen lugar en la RMN son el desplazamiento químico (δ), el acoplamiento escalar (J), el acoplamiento dipolar (D) y el acoplamiento cuadrupolar. Cuando se trabaja en un medio isotrópico (disolución), donde las moléculas presentan una elevada movilidad (rotacional y traslacional), sólo se observan directamente el desplazamiento químico y el acoplamiento escalar. Esto se debe a que los acoplamientos dipolares y cuadrupolares son dependientes de la orientación de la molécula con respecto al campo magnético aplicado (B_0) y se anulan al promediar los movimientos moleculares en el volumen de la muestra. En tanto que en un medio totalmente anisotrópico (sólidos) la movilidad molecular está restringida por lo que las moléculas presentan una orientación relativa fija respecto a B_0 y esto permite observar todas las interacciones espectroscópicas, obteniéndose una mayor información estructural. Así, en

un medio isotrópico los espectros generados presentan señales muy estrechas y bien resueltas, en cambio en un medio anisotrópico las señales son muy anchas (del orden de kHz) lo que suele impedir la obtención de información estructural útil.⁴¹

Los mayores avances en el estudio de los acoplamientos dipolares residuales (RDCs) tuvieron lugar a finales de los años 90 con la aparición de medios de alineamiento que son capaces de orientarse en presencia de un campo magnético e inducir una orientación en el soluto, a través de efectos estéricos y/o electrostáticos (Cuadro 1). Hasta el momento, la anisotropía se ha generado, ya sea por disolución de pequeñas moléculas en soluciones de cristal líquido liotrópico (por ejemplo, homopolipéptidos en CDCl_3) (Figura 5) o mediante la difusión de las moléculas en las cavidades de geles poliméricos comprimidos e hinchados en disolventes orgánicos (Figura 6). Estas son las dos formas principales de la alineación (orientación) de pequeñas moléculas utilizando disolventes orgánicos para medir los RDCs.⁴²

Cuadro 1. Medios de alineamiento más utilizados para orientar moléculas orgánicas en distintos tipos de disolventes.

Cristales líquidos	Disolventes compatibles
Bicelas	D_2O
Fases de Otting	D_2O
Poli- γ -benzil-L-glutamato (PBLG)	CDCl_3 , CD_2Cl_2 , DMF, THF, Dioxano
Poli- γ -etil-L-glutamato (PELG)	CDCl_3 , CD_2Cl_2
Geles comprimidos	
Gelatina	D_2O
Poliacrilamida	D_2O
Polimetilmetacrilato (PMMA)	Acetona-d6, CD_3CN , C_6D_6 , CDCl_3 , CD_2Cl_2 , EtOAc
Poliestireno	CDCl_3 , CD_2Cl_2 , C_6D_6 , THF-d8, Dioxano-d8

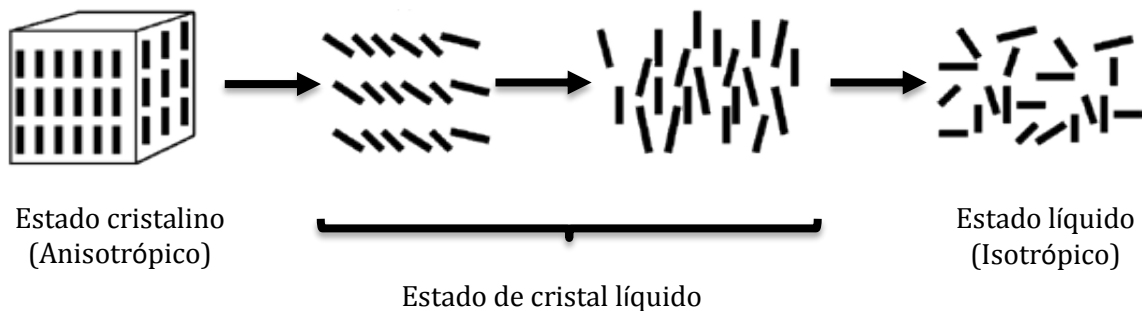


Figura 5. Ejemplo de ordenamiento molecular que adoptan los cristales líquidos.

Si el medio genera un elevado grado de orden en el soluto los valores de las constantes de acoplamiento dipolares son del orden de kHz, mucho mayores que las constantes de acoplamiento escalares. Pero si el grado de orden del soluto es pequeño, las constantes de acoplamiento dipolar presentan un valor menor que las constantes de acoplamiento escalar haciendo posible extraer del espectro la información estructural adicional contenida en los llamados acoplamientos dipolares residuales. La utilización de estos medios de alineamiento permite trabajar en una situación intermedia entre estado sólido y disolución, ideal para la medida de los RDCs.⁴³ Los RDCs se observan experimentalmente como una contribución adicional al desdoblamiento de las señales producido por el acoplamiento escalar. Por lo tanto, para poder realizar las medidas de RDCs es necesario llevar a cabo dos medidas: una en medio isotrópico (J) y otra en medio anisotrópico ($J+D$).

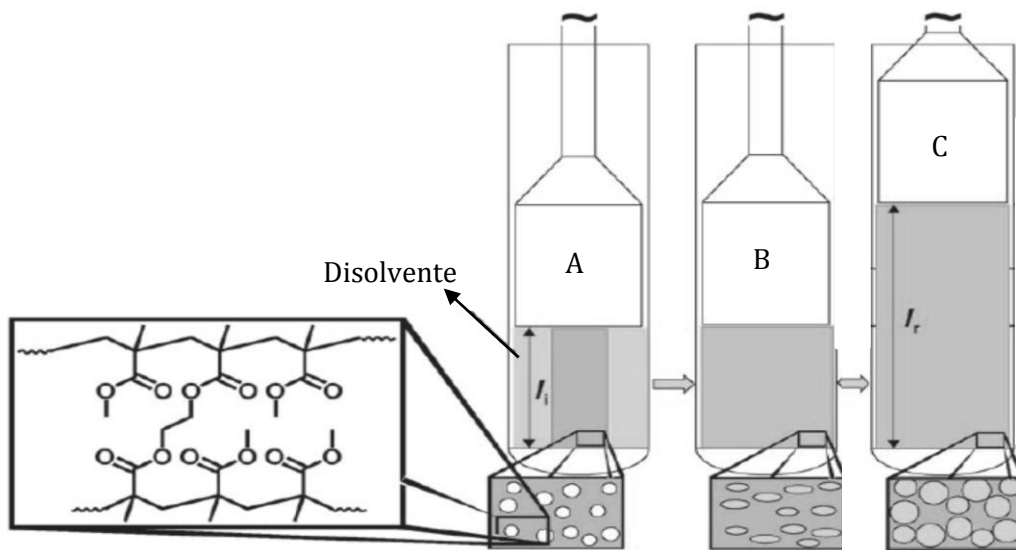


Figura 6. Representación de gel polimérico como medio de alineamiento y cavidades dentro del polímero en tres diferentes situaciones: A) polímero seco, sin hinchar con disolvente y con pistón de ajuste de presión. B) Polímero hinchado con disolvente y comprimido por el pistón dándole al polímero carácter anisotrópico. C) Polímero libre de presión donde las cavidades adoptan un carácter isotrópico.

En teoría, es posible observar los RDCs para cualquier par de núcleos magnéticamente activos, pero en la práctica, sólo unos pocos tipos de RDCs pueden ser medidos con precisión. Por razones técnicas, el más popular y más fácil de medir es el RDC a un enlace de distancia protón-carbono ($^1D_{CH}$) y se han utilizados en el análisis estructural de moléculas orgánicas pequeñas, aunque también es posible medir hoy en día con menos precisión los RDCs carbono-carbono ($^1D_{CC}$), así como protón-protón ($^2D_{HH}$ y $^3D_{HH}$) a dos y tres enlaces.

De esta forma sabemos que los parámetros de RMN que clásicamente proporcionan información sobre la estructura local son los desplazamientos químicos (δ), las constantes de acoplamiento (J) y los efectos nucleares de Overhauser. Así, los RCDs suponen un complemento adicional para la elucidación estructural de biomoléculas y compuestos orgánicos.^{41,42} El interés de los RDCs en este tipo de moléculas no sólo se basa en la capacidad para determinar con un mayor grado de precisión la conformación mayoritaria de

la molécula, sino que también en la determinación de la configuración absoluta de sus centros estereogénicos y en la distinción de enantiómeros, como se ha realizado de forma exitosa para compuestos orgánicos de estructura rígida o poco flexible,^{41,42} sin haberse planteado una metodología exitosa para aplicar esta técnica a compuestos orgánicos flexibles.

2.6. Referencias

1. Zhang L.; Arnol, D. L., Drug Discovery and therapeutic Medicine. Humana Press. 2005, 4-13,129-141.
2. Cragg, G.M.; Newman, D.J.; Sander, K.M., Natural products in drug discovery and development. Journal of Natural Products. 1997, 60, (1), 52-60.
3. Jantan, I.; Bukhari, S.N.A.; Mohamed, M.A.S.; Wal, L.K.; MESAIK, M.A., The Evolving Role of Natural Products From the Tropical Rainforests as a Replenishable Source of New Drug Leads. Drug Discovery and Development - From Molecules to Medicine. 2015, capítulo 1.
4. Wagner, H., Pharmaceutical and economic use of the Labiatae and Rutaceae families. Revista Latinoamericana de Química 1977, 8, 16-25. b) Lawrence, B.M. Chemical components of labiates oils and their exploitation. Advance in Labiate Science. Royal Botanical Gardens, Kew, Inglaterra. 1992, 399-436.
5. a) Pereda-Miranda, R.; Arnason, J. T.; Mata, R.; Romeo, J. T., Plenum In Phytochemistry of Medicinal Plants: New York, London. 1995, 83–112. b) Cantino, P.D.; Harley, R.M.; Wagstaff, S.J., Genera of lamiaceae: status and clasification. In R.M. Harley & Reynolds, eds. Advances in Labiate Science. 1992, 511-522. Royal Botanic Gardens Kew.
6. Ramamoothy, T.P.; Bye, R.; Lot, A.; Fa, J.; Lamiaceae de México: diversidad distribución, endemismo y evolución. En: Diversidad Biológica de México, Orígenes y distribución. Instituto de Biología UNAM, México. 1998, 501-526.

7. Falcão, D. Q. & Menezes, F. S., The Hyptis genus: An ethnopharmacological and chemical review. *Revista Brasileira de Farmácia*, 2003, 84, 69-74,.
8. Epling, C., Revision del genero Hyptis (Labiatae). *Revista del Museo de la Plata. Tomo VII, sec. Botanica, Argentina*, 1949, 143-497.
9. Martínez, M., *Las plantas medicinales de México*, 6a ed., Ed. Botas, México. 1993, pp 216, 412, 488,508.
10. Kini, F.J.P. Aycard, E.M. Gaydou, B.Kam, and I. Bombarda, J. *Essent. Oil Res.*, 1993, 5, 219.
11. a) Fragoso-Serrano, M.; González-Chimeo, E.; Pereda-Miranda, R., Novel Labdane Diterpenes from the Insecticidal Plant Hyptis spicigera. *Journal of Natural Products*. 1999, 62, (1), 45-50. b) Piozzi, F., Bruno, M., Rosselli, S., Maggio, A., The diterpenoids from the genus Hyptis (Lamiaceae). *Heterocycles*. 2009, 78, (6), 1413-1426.
12. Novelo, M.; Cruz, J. G.; Hernandez, L.; Pereda-Miranda, R.; Chai, H.; Mar,W.; Pezzuto, J.M. Chemical studies on Mexican Hyptis species. VI. Biologically active natural products from Mexican medicinal plants. II. Cytotoxic constituents from Hyptis verticillata. *Journal of Ethnopharmacology*. 1992, 35, (3), 275-283.
13. Collett, L. A.; Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A., Naturally occurring 6-substituted 5,6-dihydro- α -pyrones; Herz, W.; Falk, H.; Kirby, G. W.; Moore, R. E.; Tamm, C., Eds. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Springer Verlag: New York. 1998, 75, 181-209.
14. a) Rojas, A.; Hernandez, L.; Pereda-Miranda, R.; Mata, R., Screening for antimicrobial activity of crude drug extracts and pure natural products from Mexican medicinal plants. *Journal of ethnopharmacology*, 1992, 35, 275-283.
15. Shinichi K, Kouichi T, Mituyuki N, Takaaki N, Taizo N, Nobuyoshi S. (1995) Pironetin, a novel plant growth regulator produced by *Streptomyces* sp. NK10958. *The Journal of Antibiotics*.1995 48, (8), 893-895.
16. a) Usui T,Watanabe H, Nakayama H, Tada Y, Kanoh N, Kondoh M, Asao K, Takio K, Watanabe H. Nishikawa K, Kitahara T, Osada H. The Anticancer Natural Product Pironetin Selectively Targets Lys352 of α -Tubulin. *Chemistry & Biology*. 2004, 11, (6),

- 799–806; b) Usui T. Actin and Microtubule- Targeting Bioprobes: Their Binding Sites And Inhibitori Mechanisms. Award Review. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2007, 71 (2), 300-308; c) Bañuelos-Hernández, A. E., Mendoza-Espinoza, J. A., Pereda-Miranda, R., Cerda-García-Rojas, C. M., Journal of Organic Chemistry. 2014, 79, 3752–3764.
17. Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. In Naturally occurring 6-substituted 5,6-dihydro- α -pyrones; Herz, W.; Grisebach, H.; Kirby, G. W.; Tamm, C., Eds. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Springer Verlag: New York, 1989, 55, 1-35.
 18. Alemany, A.; Marquez, C.; Pascual, C.; Valverde, S.; Perales, A.; Fayos, J.; Martinez-Ripoll, M. New compounds from Hyptis. X-ray crystal and molecular structures of olguine. Tetrahedron Lett. 1979, 20, (37), 3579-3582. b) Alemany, A.; Marquez, C.; Pascual, C.; Valverde, S.; Martinez-Ripoll, M.; Fayos, J.; Perales, A. New compounds from Hyptis. X-ray crystal and molecular structures of anamarine. Tetrahedron Lett. 1979, 20, (37), 3583-3586. c) Pereda-Miranda, R. García, M. Delgado, G .Structure and stereochemistry of four α -pyrones from Hyptis oblongifolia. Phytochemistry. 1990, 29, (9), 2971-2974.
 19. Achmad, S.; Hoyer, T.; Kjaer, A.; Makmur, L.; Norrestam, R. Molecular and crystal structure of hyptolide, a naturally occurring α,β -unsaturated δ -lactone. Acta chemica Scandinavica. Series B: Organic chemistry and biochemistry. 1987, B41, (8), 599-609.
 20. Pereda-Miranda, R.; Hernández, L.; Villavicencio, M. J.; Novelo, M.; Ibarra, P.; Chai, H.; Pezzuto J. M., Structure and stereochemistry of pectinolides A-C, novel antimicrobial and cytotoxic 5,6-dihydro- α -pyrones from Hyptis pectinata Journal of Natural Products. 1993, 56, (4), 583–593
 21. Fragoso-Serrano, M.; Gibbons, S.; Pereda-Miranda, R. Anti-staphylococcal and cytotoxic compounds from Hyptis pectinata. Planta Medica. 2005, 71, (3), 278-280.
 22. Mendoza-Espinoza J, López-Vallejo F, Fragoso-Serrano M, Pereda-Miranda R, Cerda-Garcia-Rojas. Structural Reassignment, Absolute Configuration, and Conformation of Hypurticin, a HighlyFlexible Polyacyloxy-6-heptenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one. Journal of Natural Products, 2009, 72, (4), 700-708.

23. Falomir, E.; Murga, J; Ruiz, P.; Carda, M.; Marco, A. J.; Pereda-Miranda, R.; Fragoso-Serrano, M; Cerda-García-Rojas, C. M. Stereoselective Synthesis and Determination of the Cytotoxic Properties of Spicigerolide and Three of Its Stereoisomers. *Journal of Organic Chemistry*. 2003, 68, (14), 5672-5676.
24. Nicolás, V.; Marín, E.; Castro, F. y Miranda, R. (2007) *Algunos Aspectos Básicos de la química computacional*. Universidad Nacional Autónoma de México-Cuautitlan.
25. Cuevas G, Cortés F. (2003) *Intruducción a la Química Computacional*. Fondo de Cultura Economica.
26. a) Levine, I.N. *Química Cuántica*, 5ta ed; PEARSON EDUCATION, España, 2001. b) Goodman, J. M., *Chemical applications of molecular modeling*; The Royal Society of Chemistry 1998
27. Pereda-Miranda, R.; Fragoso-Serrano, M.; Cerda-García-Rojas, C. M., Application of molecular mechanics in the total stereochemical elucidation of spicigerolide, a cytotoxic 6-tetraacetyloxyheptenyl-5,6-dihydro- α -pyrone from *Hyptis spicigera*. *Tetrahedron* 2001, 57, (1), 47-53.
28. López-Vallejo, F.; Fragoso-Serrano, M.; Suárez-Ortiz, G. A.; Hernández-Rojas, A. C.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Pereda-Miranda, R., Vicinal 1H–1H NMR Coupling Constants from Density Functional Theory as Reliable Tools for Stereochemical Analysis of Highly Flexible Multichiral Center Molecules. *The Journal of Organic Chemistry* 2011, 76, (15), 6057-6066.
29. Suárez-Ortiz, G. A.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Hernández-Rojas, A.; Pereda-Miranda, R., Absolute Configuration and Conformational Analysis of Brevipolides, Bioactive 5,6-Dihydro- α -pyrones from *Hyptis brevipes*. *Journal of Natural Products*. 2013, 76, (1), 72-78.
30. *NMR Spectroscopy in Drug Discovery and Development*. College of Pharmacy, University of Arizona, Tucson, Arizona, USA. 2014.
31. Lodewyk, M.W.; Soldi, C.; Jones, P.B.; Olmstead, M.M.; Rita, J.; Shaw, J.T.; Tantillo, D.J., The Correct Structure of Aquatolide—Experimental Validation of a Theoretically-

- Predicted Structural Revision. *Journal of the American Chemical Society*. 2012, 134, (45), 18550-18553
32. a) Nevins, N.; Cicero, D.; Snyder, J. P., A Test of the Single-Conformation Hypothesis in the Analysis of NMR Data for Small Polar Molecules: A Force Field Comparison. *The Journal of Organic Chemistry* 1999, 64, (11), 3979-3986. b) Stahl, B. M.; Schopfer, U.; Hoffmann, G. F. R. W., Calculation of ^{13}C NMR chemical shifts and coupling constants for the analysis of conformer populations and relative configuration in flexible molecules. *Molecular Physics* 1997, 92, (3), 569-580.
33. Barone, G.; Gomez-Paloma, L.; Duca, D.; Silvestri, A.; Riccio, R.; Bifulco, G., Structure Validation of Natural Products by Quantum-Mechanical GIAO Calculations of ^{13}C NMR Chemical Shifts. *Chemistry – A European Journal* 2002, 8, (14), 3233-3239.
34. Smith, S. G.; Paton, R. S.; Burton, J. W.; Goodman, J. M., Stereostructure Assignment of Flexible Five-Membered Rings by GIAO ^{13}C NMR Calculations: Prediction of the Stereochemistry of Elatenyne. *The Journal of Organic Chemistry* 2008, 73, (11), 4053-4062.
35. Bifulco, G.; Dambruoso, P.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R., Determination of Relative Configuration in Organic Compounds by NMR Spectroscopy and Computational Methods. *Chemical Reviews* 2007, 107, (9), 3744-3779.
36. Lodewyk, M. W.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. J., Computational Prediction of ^1H and ^{13}C Chemical Shifts: A Useful Tool for Natural Product, Mechanistic, and Synthetic Organic Chemistry. *Chemical Reviews* 2011, 112, (3), 1839-1862.
37. Neuhaus, D.; Williamson, M. P., *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, 200, capitulo 11, 456-484.
38. Anet, F.; Bourn, A., Nuclear magnetic resonance spectral assignments from nuclear overhauser effects. *Journal of the American Chemical Society*. 1965, 87, (22), 5250-5251.
39. Neuhaus, D., *Nuclear Overhauser Effect*. eMagRes. 2011
40. Vögeli, B.; Ortsa, J.; Strotza, D.; Chia, D.; Mingesa, M.; Wältia, M.A.; Güntert, P.; Rieka, R., Towards a true protein movie: A perspective on the potential impact of the

ensemble-based structure determination using exact NOEs. *Journal of Magnetic Resonance*. 2014, 241, 53–59

41. a) Bax A.; Kontaxis G.; Tjandra N., Dipolar couplings in macromolecular structure determination. *Methods in Enzymology*. 2001, 339, 127-174; b) Prestegard J. H.; Bougault C. M.; Kishore A. I., Residual dipolar couplings in structure determination of biomolecules. *Chemical Reviews* 2004, 104, (8), 3519-3540; c) Kramer F.; Deshmukh M. V.; Kessler H.; Glaser S. J., Residual dipolar coupling constants: An elementary derivation of key equations. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*. 2004, 21A, (10), 10-21; d) Thiele C. M., Use of RDCs in rigid organic compounds and some practical considerations concerning alignment media. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*. 2007, 30A, (2), 65-80; e) Thiele C. M., Residual Dipolar Couplings (RDCs) in Organic Structure Determination. *European Journal of Organic Chemistry*. 2008, 34, 5673-5685; g) R. Gil., Constitutional, Configurational, and Conformational Analysis of Small Organic Molecules on the Basis of NMR Residual Dipolar Couplings. *Angewandte Chemie International Edition*. 2011, 50, (32), 7222–7224.
42. a) Tjandra N.; Bax A., Direct measurement of distances and angles in biomolecules by NMR in a dilute liquid crystalline medium. *Science*. 1997, (5340), 278, 1111–1114. b) Meddour A.; Canet I.; Loewenstein A.; Pechine J.M.; Courtieu, J., Observation of Enantiomers, Chiral by Virtue of Isotopic Substitution, through Deuterium NMR in a Polypeptide Liquid Crystal. *Journal of American Chemical Society*. 1994, 116, (21), 9652-9656. c) Thiele C.M., Simultaneous Assignment of All Diastereotopic Protons in Strychnine Using RDCs: PELG as Alignment Medium for Organic Molecules. *Journal of Organic Chemistry*. 2004, 69, (22), 7403-7413. d). Tycko R.; Blanco F.J.; Ishii Y., Alignment of Biopolymers in Strained Gels: A New Way To Create Detectable Dipole–Dipole Couplings in High-Resolution Biomolecular NMR. *Journal of American Chemical Society*. 2000, 122, (38), 9340-9341. e) Gil R.; Gayathri C.; Tsarevsky N.; Matyjaszewski K., Stretched Poly(methyl methacrylate) Gel Aligns Small Organic Molecules in Chloroform. *Stereochemical Analysis and Diastereotopic Proton NMR*

Assignment in Ludartin Using Residual Dipolar Couplings and 3J Coupling Constant Analysis. *Journal of Organic Chemistry*. 2008, 73, (3), 840-848.

43. Saupe A.; Englert G., High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Orientated molecules. *Physical Review Letters*. 1963, 11, 462-464.

3. Justificación

La actividad biológica de las 5,6-dihidro- α -pironas, de posible aplicación terapéutica como agentes antineoplásicos, constituye un punto de partida para el planteamiento de investigaciones encaminadas al aislamiento, caracterización y síntesis de estos compuestos biodinámicos. Uno de los objetivos principales de la presente disertación consistió en el uso del modelado molecular en combinación con constantes experimentales obtenidas mediante RMN con el fin de profundizar en la elucidación de la estructura, la conformación y la configuración absoluta de este tipo de moléculas altamente flexibles, polifuncionalizadas y con múltiples centros quirales que presentan una elevada dispersión conformacional, misma que dificulta el establecimiento de la configuración absoluta. Por esta razón, se ha considerado a las 5,6-dihidro- α -pironas como un modelo de estudio en el presente proyecto ya que representan excelentes ejemplos de moléculas flexibles con múltiples centros quirales para su análisis conformacional (teórico-experimental) y configuracional.

4. Objetivos

El objetivo general del presente proyecto de investigación doctoral consiste en el estudio conformacional y el establecimiento de la configuración absoluta de una serie de 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas a través de la aplicación de la química computacional mediante el modelado molecular y el cálculo teórico DFT de las constantes de acoplamiento ($^3J_{H,H}$) y su correlación con los valores obtenidos experimentalmente mediante resonancia magnética nuclear. Adicionalmente, se realizó el aislamiento, la purificación y la caracterización de la estructura molecular de dos 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas novedosas del extracto clorofórmico obtenido de las partes aéreas de *Hyptis spicigera* que utilizó el enfoque integrado DFT-RMN, así como la simulación espectral, en conjunto con el registros de espectros de DC, NOEs y RDCs para el establecimiento de su configuración absoluta.

Objetivos específicos

- Mediante un protocolo de modelado molecular (DFT) y resonancia magnética nuclear, se propone estudiar la conformación teórica y experimental en fase gaseosa y en disolución de las cadenas lineales polioxigenadas presentes en una serie de derivados semisintéticos de la sinrotólida una 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pirona de origen vegetal. De manera adicional, mediante la aplicación de este protocolo se realizará la revisión de la configuración absoluta de la sinargentólida A, una 5,6-dihidro- α -pirona citotóxica previamente aislada de *Syncolostemon argenteus*.
- Realizar el aislamiento y la purificación de 5,6-dihidro- α -pironas de estructura novedosa, utilizando diferentes técnicas cromatográficas (cromatografía en columna y HPLC).
- Caracterizar los compuestos obtenidos utilizando las técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas mediante ionización por electrospray (ESI-MS).
- Mediante el protocolo de modelado molecular (DFT-RMN) basado en la comparación de las constantes de acoplamiento vecinales ($^3J_{H,H}$) teóricas y experimentales, establecer la configuración absoluta de las pironas novedosas obtenidas de las especies en estudio (*H. spicigera*).
- Utilizando un protocolo reciente basado en la comparación de los acoplamientos residuales dipolares (RDCs), se pretende establecer la configuración absoluta de las 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas de estructura inédita en la literatura química.

5. Capítulo I

Constantes de acoplamiento vecinales calculadas por DFT en el análisis conformacional y diferenciación estereoisomérica de 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas: Reasignación configuracional de la sinargentólida A

Fe de erratas

Para la configuración absoluta de la sinargéntolida A dice:

6R-[4'*S*,5'*S*,6'*S*-(triacetyloxy)-2*E*-heptenyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (8)

Debe decir:

***6R*-[4'*S*,5'*S*,6'*S*-(triacetyloxy)-1*E*-heptenyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (8)**

DFT ^1H – ^1H coupling constants in the conformational analysis and stereoisomeric differentiation of 6-heptenyl-2*H*-pyran-2-ones: configurational reassignment of synargentolide A

Francisco Juárez-González,^a Gloria Alejandra Suárez-Ortiz,^a Mabel Fragoso-Serrano,^a Carlos M. Cerda-García-Rojas^b and Rogelio Pereda-Miranda^{a*}

Density functional theory (DFT) ^1H – ^1H NMR coupling constant calculations, including solvation parameters with the polarizable continuum model B3LYP/DGDZVP basis set together with the experimental values measured by spectral simulation, were used to predict the configuration of hydroxylated 6-heptenyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones 1, 2, 4, and 7, allowing epimer differentiation. Modeling of these flexible compounds requires the inclusion of solvation models that account for stabilizing interactions derived from intramolecular and intermolecular hydrogen bonds, in contrast with peracetylated derivatives (3, 5, and 6) in which the solvation consideration can be omitted. Using this DFT NMR integrated approach as well as spectral simulation, the configurational reassignment of synargentolide A (8) was accomplished by calculations in the gas phase among four possible diastereoisomers (8–11). Calculated $^3J_{\text{H,H}}$ values established its configuration as 6*R*–[4*S*,5*S*,6*S*–(triacetyloxy)–2*E*-heptenyl]–5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (8), in contrast with the incorrect 6*R*,4*R*,5*R*,6*R*-diastereoisomer previously proposed by synthesis (12). Application of this approach increases the probability for successful enantiospecific total syntheses of flexible compounds with multiple chiral centers. Copyright © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords: NMR spectroscopy; density functional calculations; ^1H – ^1H coupling constants; spectral simulation; configuration; conformational analysis; synargentolide A

Introduction

Calculated density functional theory (DFT) NMR parameters to study relevant aspects of the configurational and conformational analysis of highly flexible multichiral center compounds have been scarcely studied. For flexible systems, such as polysubstituted chains and macrocyclic natural products, the assignment of their relative (and ultimately their absolute) configuration represents a difficult task. Knowledge of the conformational properties for a molecule constitutes a requirement that facilitates the determination of its configurational arrangement. Application of experimental NMR parameters combined with quantum mechanical calculations, the so-called DFT NMR integrated approach, has appeared as an advantageous tool for the conformational analysis as well as for the determination of relative configuration of organic molecules.^[1] In particular, comparison of experimental $^3J_{\text{H,H}}$ NMR coupling constants with the calculated DFT values for all possible stereoisomers of a molecule with an unknown configuration has proven to be a reliable protocol for stereochemical determination.^[1,2] Other approaches for this purpose include the use of ^{13}C DP4 chemical shift prediction^[3] and NOE-derived distances for detailed structural studies.^[4] However, the application of $^3J_{\text{H,H}}$ analysis was selected for the present investigation because it provides a high degree of accuracy and also is independent of

the entire molecule orientation, which still represent an obstacle in the application of residual dipolar couplings for highly flexible molecules.^[5]

Most of the related literature describes the complete prediction of DFT NMR parameters of rigid substances that may exist in not a large number of conformations.^[1,2] A few previously published investigations describe the use of both theoretical and experimental NMR parameters to study relevant aspects of the configurational and conformational analysis of highly flexible natural products.^[6,7] As part of our work, we have been using molecular modeling and calculation of NMR parameters together with CD and NMR experimental data to gain insight into the role of the structure, the conformation, as well as the absolute configuration of flexible compounds having a large number of conformers.^[6] Early application

* Correspondence to: Rogelio Pereda-Miranda, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Mexico City, 04510 DF, Mexico. E-mail: pereda@unam.mx

^a Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Mexico City, 04510 DF, Mexico

^b Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, A. P. 14-470, Mexico City, 07000 DF, Mexico

of the root mean square deviation (RMSD) criterion to compare calculated and experimental ^1H - ^1H NMR coupling constants of peracetylated aldonitriles derived from threoses, pentoses, and hexoses resulted in a satisfactory correlation supporting this approach to obtain the complete stereochemical elucidation of flexible aldoses.^[8] In this context, 6-heptenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones represent a useful model because they comprise a diverse group of flexible and highly polyfunctionalized compounds. They are biologically active plant-derived metabolites,^[9] particularly abundant in the genus *Hyptis*^[6] of the mint family (Lamiaceae). Their cytotoxicity against various tumor cell lines^[10] is related to the α,β -unsaturated δ -lactone system, which is a well-known Michael acceptor. These compounds are structurally related to pironetin,^[11] an anticancer acetogenin of microbial origin that selectively targets Lys352 of α -tubulin. Determination of their stereochemical and conformational features has offered a substantial challenge as a result of their flexibility and the presence of multiple chiral centers. Thus, after comparing DFT NMR calculations with experimental ^1H - ^1H NMR coupling constants, the structural reassignment of hypurticin was accomplished.^[6b] Successful exploration of the full conformational space for eight diastereoisomers of spicigerolide, all containing acetoxy substituents in the side chain, resulted in improving our DFT NMR integrated protocol for the conformational analysis of flexible molecules in gas phase.^[6c] We were thus enabled to accurately explore the conformational space and confirm the absolute configuration of related compounds such as 5'-*epi*-olguine and its 5-deacetoxy derivative,^[6c] as well as the configuration for the brevipolide series.^[6d]

The present investigation describes the molecular conformation and stereoisomer discrimination of 6-heptenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones (**1**-**11**). DFT NMR $J_{\text{H,H}}$ values, including solvation

parameters with the polarizable continuum model (PCM) B3LYP/DGDZVP basis set, were used to predict the configuration of hydroxylated flexible compounds allowing epimer differentiation. The configurational reassignment of synargentolide A (**8**), a natural 6-heptenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one, was accomplished by DFT NMR calculations in gas phase among four possible diastereoisomers (**8**-**11**).

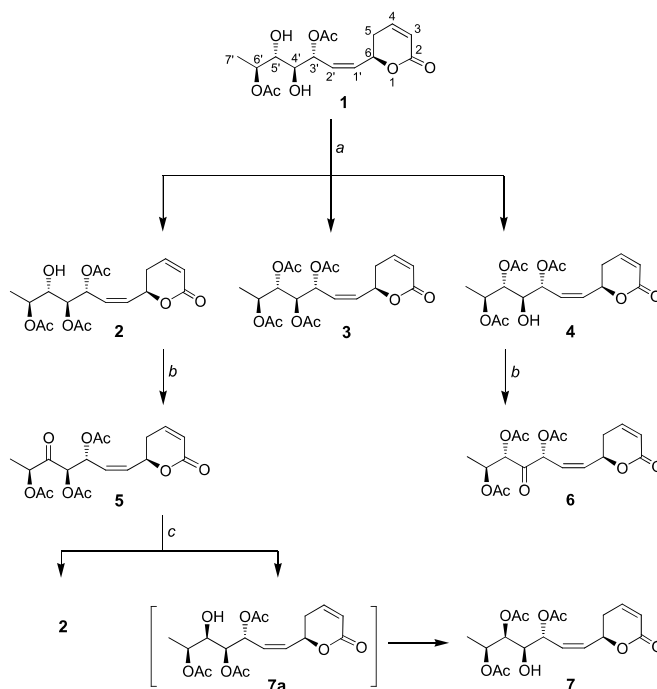
Results and discussion

Preparation of compounds

Synrotolide (**1**; 6*R*-[3*R*,6*S*-(diacetoxy)-4*R*,5*S*-(dihydroxy)-1-heptenyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one)^[12] was used as the starting material to produce functional group diversifications on its side chain by means of the epimerization induced through simple chemical reactions on the hydroxyl groups.^{6c} Scheme 1 shows the sequence for microscale preparation of compounds **1**-**7**. Acetylation of **1** afforded triacetylated compounds **2** and **4** in a 4:1 ratio, as well as the peracetylated derivative **3**. Jones' oxidation of alcohols **2** and **4** afforded ketones **5** and **6**, respectively. Hydride reduction of the major product **5** regenerated compound **2** and yielded hydroxylated diastereomer **7**, which arose from intermediate **7a** followed by a transesterification of the acetyl group from O4' to O5'.

Coupling constant analysis

The experimental ^1H NMR chemical shifts and ^1H - ^1H coupling constants ($J_{\text{H,H}}$) for compounds **1**-**7** were accurately obtained through spectral simulation by non-linear fit of the spectral parameters to the 500 MHz spectra (Tables S1-S15, Supporting Information).



Scheme 1. Reaction sequence for the preparation of compounds **1**-**7**. a Ac_2O /pyridine. b CrO_3 in $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$. c NaBH_4 in MeOH .

Because the $^3J_{\text{H,H}}$ values mainly depend on the H-C-C-H dihedral angles, they were used to validate the conformational analysis performed by molecular modeling calculations. Structure building and systematic conformational scanning were carried out with the Merck molecular mechanics force field (MMFF) followed by DFT B3LYP/DGDZVP geometry optimization (Figures S2–S15, Supporting Information) in accord with the criteria given in previously described protocols.^[6] Thermochemical parameters and

vibrational frequencies were calculated for the most stable conformers at the B3LYP/DGDZVP level of theory, considering $\Delta E = 0\text{--}5$ kcal/mol. Gauge-including atomic orbital (GIAO) calculations were used to obtain the magnetic shielding tensors and chemical shifts for those conformers within the Gibbs free energy range of $\Delta G = 0\text{--}3$ kcal/mol (Tables S1–S14, Supporting Information). Through the $\Delta G = -RT \ln K$ equation, the population for each selected conformer was obtained and used to calculate the Boltzmann-averaged DFT B3LYP/DGDZVP chemical shifts and spin–spin coupling constants (SSCCs) according to a previously validated process.^[6c] In the present study, two sets of calculations were achieved: One included the solvent parameters and the other without solvation to quantitatively estimate the differences and verify their contribution to $J_{\text{H,H}}$ values in flexible molecules containing polar functional groups. The polarizable continuum model using the integral equation formalism (IEF-PCM)^[13] was used to evaluate the solvent effects, DMSO for **1** and CHCl_3 for **2–7**. Collecting data in one solvent was not possible because of solubility issues. Synrotolide (**1**), the starting material, is not soluble in chloroform as it occurs with derivatives **2–7**.

Figure 1 summarizes the comparison between experimental and theoretical $^3J_{\text{H,H}}$ values in both gas phase and solution that was quantified by RMSD values. The substantially improved values for those compounds with a free hydroxyl group (**1**, **2**, **4**, and **7**) estimated the importance of including solvent effects in the molecular modeling of the analyzed compounds (Table 1). Compounds having acetyloxy and/or keto groups (**3**, **5**, and **6**) displayed a non-significant increase. These results indicate that modeling of

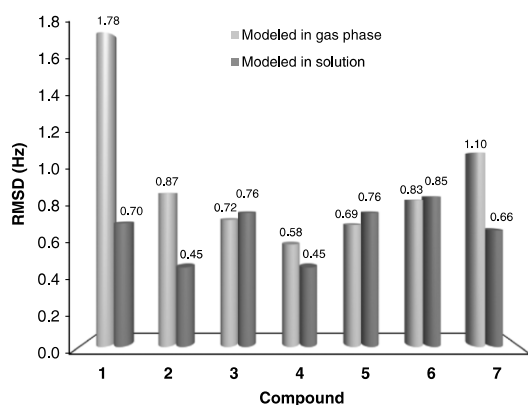


Figure 1. RMSD values between theoretical and experimental $^3J_{\text{H,H}}$ for compounds **1–7** in gas phase and in solution.

Table 1. Summary^a of theoretical^b and experimental^c $^3J_{\text{H,H}}$ coupling constants for compounds **1–7**

Compound	Data	$J_{6,1'}$	$J_{1,2'}$	$J_{2,3'}$	$J_{3,4'}$	$J_{4,5'}$	$J_{5,6'}$	RMSD
1 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	6.58	12.46	9.95	2.57	8.38	6.16	1.78
	Theor solvent	9.12	11.96	10.10	3.87	7.94	2.81	0.70
	Exp	9.00	11.50	10.24	2.53	8.90	2.70	
2 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	7.20	12.45	10.37	1.86	10.59	2.09	0.87
	Theor solvent	8.02	12.18	10.38	2.47	9.20	3.37	0.45
	Exp	8.20	11.70	10.00	2.70	9.20	2.50	
3 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	8.60	12.38	9.12	3.19	7.76	3.13	0.72
	Theor solvent	8.73	12.23	10.05	3.59	6.70	2.56	0.76
	Exp	9.00	11.30	9.00	3.90	6.80	3.70	
4 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	8.75	12.04	10.11	4.11	7.47	4.55	0.58
	Theor solvent	9.55	11.96	9.81	4.82	6.63	4.68	0.45
	Exp	9.40	11.30	9.40	4.50	7.00	4.10	
5 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	8.51	11.90	10.81	4.67	—	—	0.69
	Theor solvent	9.47	11.84	10.88	4.38	—	—	0.76
	Exp	8.60	11.20	10.00	3.80	—	—	
6 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	8.02	11.60	9.48	—	—	2.51	0.83
	Theor solvent	8.83	11.47	9.23	—	—	2.36	0.85
	Exp	8.40	11.10	8.80	—	—	3.90	
7 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	6.10	12.23	9.89	9.96	1.18	7.19	1.10
	Theor solvent	7.98	11.83	10.22	9.24	1.96	7.75	0.66
	Exp	7.50	11.50	9.50	8.30	2.50	7.00	

^aFor full details on theoretical ^1H – ^1H coupling constant calculations for each contributing conformer, refer to Supporting Information (Tables S1–S14).

^bObtained from the DFT-optimized structures using DFT B3LYP/DGDZVP in gas phase and DFT B3LYP/DGDZVP PCM in solution. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i J_i \times P_i$, where J_i is the spin–spin coupling constant (in Hz) for each conformer and P_i is the population for the i th conformer calculated from ΔG values at 298 K and 1 atm.

^c $^3J_{\text{H,H}}$ values and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ^1H NMR spectrum obtained at 500 MHz from DMSO- d_6 solutions for **6** and CDCl_3 solutions for **7–12** using TMS as the internal standard.

6-heptenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones containing hydroxyl groups requires the inclusion of solvation models that account for stabilizing interactions derived from intramolecular and intermolecular hydrogen bonds. The correlation between experimental and DFT calculated $^3J_{\text{H,H}}$ values for **1** is illustrated in Fig. 2. This was very satisfactory because all signals from each stereogenic center displayed their own distinctive multiplicities. The experimental ^1H NMR spectrum of **1** (Fig. 2d) was well-reproduced by using the DMSO-calculated $^3J_{\text{H,H}}$ (Fig. 2b) contrasting with the variation observed in the simulated spectrum using the gas phase-calculated $^3J_{\text{H,H}}$ (Fig. 2a).

Conformational analysis

Figure 3 illustrates the global minimum energy structures of compound **1** modeled in gas phase (**1-1**) or in DMSO (**1-4**) using the

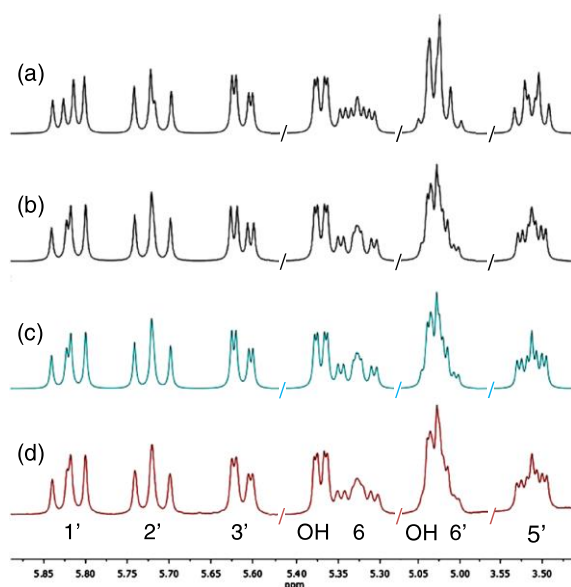


Figure 2. ^1H NMR spectral sections of synrotolide (**1**). (a) Simulated spectrum using DFT $^3J_{\text{H,H}}$ in gas phase and chemical shifts of the experimental spectrum, RMSD between experimental and calculated $J_{\text{H,H}} = 1.78$ Hz. (b) Simulated spectrum using DFT PCM $^3J_{\text{H,H}}$ in DMSO- d_6 and chemical shifts of the experimental spectrum, RMSD between experimental and calculated $J_{\text{H,H}} = 0.70$ Hz. (c) Fully simulated spectrum obtained by iteration of chemical shifts, $J_{\text{H,H}}$, and linewidths, RMSD = 0.37 Hz. (d) Experimental spectrum in DMSO- d_6 (500 MHz).

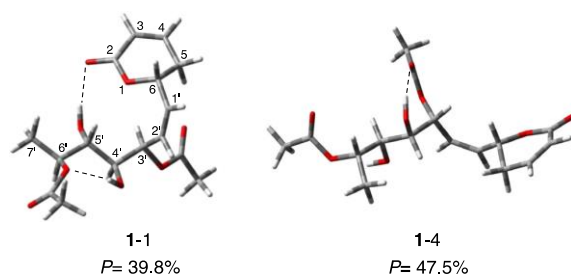


Figure 3. Global minimum-energy structures of synrotolide in gas phase (**1-1**) and in DMSO solution (**1-4**).

PCM approach. The influence of the solvent model in the averaged $^3J_{\text{H,H}}$ was significant because this compound has two hydroxyl groups. This result is illustrated in the changes of the RMSD value for compound **1** from 1.78 Hz in gas phase to 0.70 Hz in solution (Fig. 1). The solvent model was notable for a better quantification of energy values and conformer geometries as compared with those calculated in gas phase. Comparison of conformers modeled in gas phase, as depicted in Figure S1 (Supporting Information), with those modeled in solution (Figure S2, Supporting Information) shows that although the same geometry was preserved, a sorting change occurred according to their stability. The global minimum **1-1** in gas phase occupied the sixth position when modeled with DMSO (Tables S1 and S2, Supporting Information); conformers **1-2** and **1-3** changed to a higher energy level; conformer **1-4** in gas phase is the global minimum in DMSO, while conformer **1-5** in gas phase occupied the second position in DMSO. The third, fourth, and fifth conformers in DMSO were originated from conformers **1-7**, **1-8**, and **1-9** in gas phase, respectively. Changes were also observed, although to a lesser extent, in compounds with acetyloxy and/or keto substituents (**3**, **5**, and **6**). Our results show that in the lowest energy structures for the hydroxylated compounds **1**, **2**, **4**, and **7**, there were several relevant intramolecular hydrogen bonds that varied depending on the calculated phase (gas or solution). Conformer **1-1** of synrotolide (**1**), modeled in gas phase and representing 39.8% of the total population (Fig. 3), shows the presence of two hydrogen bonds, one between the hydroxyl hydrogen at C-5' and the carbonyl group of the lactone ring C-2 with a distance of 2.007 Å and the other between the hydroxyl hydrogen at C-4' and the ethereal oxygen atom of the acetyloxy group O-6' with a distance of 1.991 Å. The second minimum **1-2**, representing the 25.6% of the total population (Figure S1, Supporting Information), also shows two hydrogen bonds: one identical to that of conformer **1-1** between the hydroxyl hydrogen at C-5' and the carbonyl group of the lactone ring with a distance of 2.013 Å and the other with a value of 2.036 Å between the hydroxyl hydrogen at C-4' and the carbonyl group of the ester at C-6'. In contrast, compound **1** modeled in DMSO solution showed, in the global minimum labeled as **1-4**, representing 47.5% of the population (Fig. 3), only one hydrogen bond located between the hydroxyl hydrogen at C-4' and the carbonyl group of the ester at C-3' with a distance of 1.885 Å, and in the second minimum **1-5**, which represents the 28.0% of the population, one hydrogen bond between the hydrogen atom of the hydroxyl group at C-4' and the oxygen atom of the hydroxyl group at C-5' with a distance of 2.205 Å (Figure S2, Supporting Information). Contrary to the hypothesis that unprotected molecules should reduce their flexibility as a result of intramolecular hydrogen bonding, the molecules with free hydroxyl groups (e.g. **1**, **2**, **4**, and **7**) displayed a higher number of low-energy DFT PCM conformations than the totally protected acetylated diastereoisomers (e.g. **3**, **5**, and **6**). A rationale for this observation was provided by the most favorable anticlinal conformation for the acetyloxy moieties that privileged a limited conformational dispersion in these molecules with the planar zigzag arrangement adopted by the alkenyl side chain.^[6a,b,c]

Stereochemical analysis

DFT ^1H and ^{13}C chemical shift values (Tables S16 and S17, Supporting Information) were estimated in both gas phase and solution, and the differences were also quantified by RMSD (Tables S18–S43, Supporting Information). DFT PCM $^3J_{\text{H,H}}$ computations improved the accuracy for stereochemical predictions, and

their utility was assessed through the comparison of DFT calculated and experimental values for epimer differentiation of hydroxylated compounds. DFT $^3J_{H,H}$ modeled in gas phase or in solution for compounds **4** and **7** were compared against their corresponding experimental data. An excellent correlation (a low RMSD) was obtained when the correct combination of theoretical and experimental $^3J_{H,H}$ values were chosen (Fig. 4, **4-theor/4-exp** and **7-theor/7-exp**), while a major increase of RMSD was observed as a result of the discrepancy of values when the DFT $^3J_{H,H}$ of one compound were compared with the experimental values of its epimer (Fig. 4, **4-theor/7-exp** and **7-theor/4-exp**). Additionally, an interesting utility for DFT $^3J_{H,H}$ -based molecular models resides in their predictive capacity to explain reaction products in terms of both preferred conformations and energy values.^[14] This clarifies the presence of the most stable isomer found during the transesterification process observed for compound **7a** yielding **7**. Figure 5 shows the global minima of the three isomeric possibilities (**7**, **7a**, and **7b**) with their corresponding ΔG values and predicted populations, indicating the predominance of isomer **7** over **7a** and **7b**.

Structural misassignments of natural products have originated unsuccessful efforts to synthesize target compounds with the correct structure. Thus, extensive theoretical analyses, in combination with detailed experimental measurements, have been applied to secure the structural assignment of complex natural products, in most cases, molecules with rigid skeletons.^[11] Because of the NMR spectral close similarity among 6-heptenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one stereoisomers, imposed by their flexibility, configurational misassignments had been reported during the structural elucidation of this type of compounds.^{6b} Synargentolide A has received much attention from the synthetic organic community, in part mo-

tivated by the cytotoxicity against several cell lines of this type of α,β -unsaturated δ -lactones,^[10] and the total synthesis of a putative revised structure has been described several times in the literature. However, the lack of a molecular modeling NMR integrated protocol for the structural elucidation of synargentolide A has caused strong repercussions during the efforts to accomplish its enantiospecific synthesis in order to identify its correct stereostructure. The first attempt to synthesize^[15] this natural product recognized that the absolute configuration did not correspond to the 6*R*,4'*R*,5'*R*,6'*S*-stereoisomer (**11**), as originally reported.^[16] After this frustrating endeavor, all synthetic approaches^[17] have ignored the (*S*)-configuration for the stereogenic center at C-6' that is a unique biogenetic feature present in all natural 6-heptenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones from the mint family.^[6] Also, precise ^1H NMR chemical shifts and $J_{H,H}$ values had not been accurately inspected to the point that all the methine signals on the flexible side chain have been described as multiplets for both the natural product^[16] and its synthetic stereoisomer.^[17] The importance of describing exact ^1H NMR parameters has been recently emphasized.^[18] This is an essential requirement for structural discrimination among closely related structures. Circular dichroism determination confirmed the 6*R*-configuration^[16] for the lactone chiral center of synargentolide A. This situation allows the possibility of only four diastereoisomers (**8–11**) depicted in Scheme 2 with the adequate biogenetic (*S*)-configuration at C-6', all of which were submitted to the previously described protocol for their conformational analysis. This evaluation represents a case of study for DFT $^3J_{H,H}$ application to achieve the configurational reassignment of synargentoline A (Table 2) because a highly accurate analysis of the ^1H NMR parameters (chemical shifts and $J_{H,H}$) indicated that

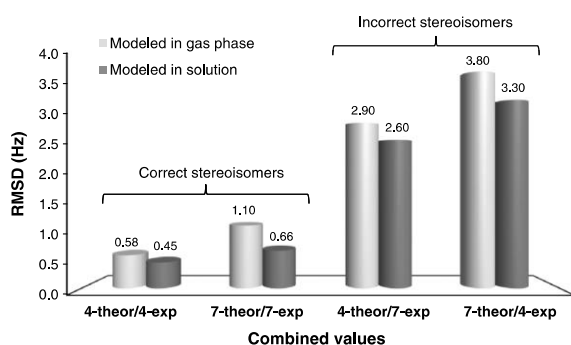
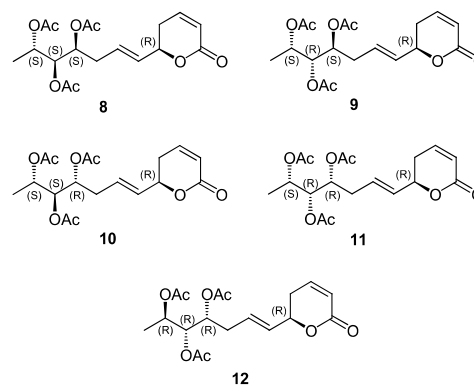


Figure 4. RMSD values between theoretical and experimental $^3J_{H,H}$ for epimers **4** and **7** in gas phase and in solution.



Scheme 2. Selected diastereoisomers for synargentolide A.

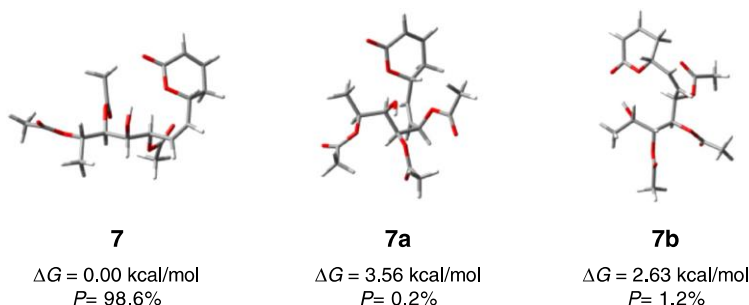


Figure 5. Global minima for the three possible isomeric mono-hydroxylated derivatives involved in the transesterification process of compound **7**.

Table 2. Summary^a of theoretical^b $^3J_{\text{H,H}}$ coupling constants for stereoisomers **8–11** and experimental^c values for natural synargentolide A

Compound	Data	$J_{6-1'}$	$J_{1-2'}$	$J_{2'-3'\text{proS}}$	$J_{2'-3'\text{proR}}$	$J_{3'-4'\text{proS}}$	$J_{3'-4'\text{proR}}$	$J_{4'-5'}$	$J_{5'-6'}$	RMSD
8 (6 <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor	6.52	15.53	7.68	8.03	9.35	4.13	3.21	8.82	0.66
9 (6 <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>S</i>)	Theor	7.22	15.58	8.62	7.20	3.83	6.66	8.82	3.54	3.14
10 (6 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor	8.26	15.73	6.08	9.42	8.07	5.78	5.96	6.65	1.60
11 (6 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>S</i>)	Theor	7.39	15.57	7.00	8.80	9.15	4.39	5.87	5.61	1.33
	Exp	6.30	15.00	7.00	7.40	8.50	3.90	3.40	7.60	

^aFor full details on theoretical $^1\text{H}-^1\text{H}$ coupling constant calculations for each contributing conformer, refer to Supporting Information (Tables S43–S46).

^bObtained from the DFT-optimized structures using DFT B3LYP/DGDZVP in gas phase. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i J_i \times P_i$, where J_i is the spin–spin coupling constant (in Hz) for each conformer and P_i is the population for the i th conformer calculated from ΔG values at 298 K and 1 atm.

^cObtained by non-linear fitting of the simulated ^1H NMR spectrum to the experimental trace. ^1H chemical shifts, $J_{\text{H,H}}$, and linewidths were generated by iteration of these spectral parameters. ^1H NMR spectrum obtained at 400 MHz from CDCl_3 solution.

the synthetically proposed 6*R*,4'*R*,5'*R*,6'*R*-stereoisomer (**12**) was an incorrect structure (Table 3). The problem of identifying the correct structure of synargentolide A thus arose. Our efforts consisted in the exploration of the full conformational space for these diastereoisomers in gas phase to assess the reliability of our approach as a result of the presence of acetyloxyl groups as the only substituents of the carbon framework. The conformational search, minimization procedures, and coupling constant calculations were obtained for the molecular models of isomers **8–11**. The calculated Boltzmann-averaged $^3J_{\text{H,H}}$ values for these isomers are summarized in Table 2 (Tables S44–47, Supporting Information) together with the

experimental values for the natural product. A detailed spectral analysis involved the simulation of the ^1H NMR parameters. The experimental chemical shifts and coupling constants were obtained through non-linear fit of the spectrum to spectral parameters by iterative processing based on the original ^1H NMR plots for the natural product and its synthetic isomer (Fig. 6). Comparison between experimental and theoretical coupling constant values, using RMSD statistics for diastereoisomer differentiation, is shown in Fig. 7. Among the four stereoisomeric instances **8–11**, the minimum value was found for structure **8** (6*R*,4'*S*,5'*S*,6'*S*-stereoisomer) because its theoretical values matched the experimental $^3J_{\text{H,H}}$ for the natural

Table 3. ^1H NMR data of compounds **8** and **12** obtained by non-linear fit of the spectra to spectral parameters^a

H	8	12
3	6.01 (1H, ddd, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{3,5\text{proR}} = -1.4$, $J_{3,5\text{proS}} = -2.0$)	6.01 (1H, ddd, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{3,5\text{proR}} = -1.9$, $J_{3,5\text{proS}} = -2.0$)
4	6.84 (1H, dddd, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5\text{proR}} = 5.5$, $J_{4,5\text{proS}} = 3.0$, $J_{4,6} = -0.4$)	6.83 (1H, dddd, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5\text{proR}} = 4.9$, $J_{4,5\text{proS}} = 3.7$, $J_{4,6} = -0.7$)
5pro-R	2.26 (1H, ddddd, $J_{3,5\text{proR}} = -1.4$, $J_{4,5\text{proR}} = 5.5$, $J_{5\text{proR},5\text{proS}} = -18.5$, $J_{5\text{proR},6} = 5.0$, $J_{5\text{proR},1'} = 0.6$)	2.39 (1H, ddddd, $J_{3,5\text{proR}} = -1.9$, $J_{4,5\text{proR}} = 4.9$, $J_{5\text{proR},5\text{proS}} = -18.0$, $J_{5\text{proR},6} = 9.7$, $J_{5\text{proR},1'} = -0.6$)
5pro-S	2.30 (1H, ddddd, $J_{3,5\text{proS}} = -2.0$, $J_{4,5\text{proS}} = 3.0$, $J_{5\text{proS},5\text{proR}} = -18.5$, $J_{5\text{proS},6} = 9.8$, $J_{5\text{proS},1'} = 0.8$, $J_{5\text{proS},2'} = -0.4$)	2.42 (1H, ddddd, $J_{3,5\text{proS}} = -2.0$, $J_{4,5\text{proS}} = 3.7$, $J_{5\text{proS},5\text{proR}} = -18.0$, $J_{5\text{proS},6} = 5.4$, $J_{5\text{proS},1'} = -0.8$)
6	4.86 (1H, dddd, $J_{4,6} = -0.4$, $J_{5\text{proR},6} = 5.0$, $J_{5\text{proS},6} = 9.8$, $J_{1',6} = 6.3$, $J_{6,2'} = -1.5$)	4.84 (1H, dddd, $J_{4,6} = -0.7$, $J_{5\text{proR},6} = 9.7$, $J_{5\text{proS},6} = 5.4$, $J_{1',6} = 6.4$, $J_{6,2'} = -0.9$)
1'	5.65 (1H, ddddd, $J_{5\text{proR},1'} = 0.6$, $J_{5\text{proS},1'} = 0.8$, $J_{6,1'} = 6.3$, $J_{1',2'} = 15.0$, $J_{1',3'\text{proR}} = -0.3$, $J_{1',3'\text{proS}} = -0.3$)	5.63 (1H, ddddd, $J_{5\text{proR},1'} = -0.6$, $J_{5\text{proS},1'} = -0.3$, $J_{6,1'} = 6.4$, $J_{1',2'} = 15.5$, $J_{1',3'\text{proR}} = -1.4$, $J_{1',3'\text{proS}} = -0.3$)
2'	5.72 (1H, ddddd, $J_{5\text{proS},2'} = -0.4$, $J_{6,2'} = -1.5$, $J_{1',2'} = 15.0$, $J_{2',3'\text{proR}} = 7.4$, $J_{2',3'\text{proS}} = 7.0$, $J_{2',4'} = -0.9$)	5.71 (1H, ddddd, $J_{6,2'} = -0.9$, $J_{1',2'} = 15.5$, $J_{2',3'\text{proR}} = 7.0$, $J_{2',3'\text{proS}} = 6.8$, $J_{2',4'} = -0.8$)
3'pro-R	2.37 (1H, ddddd, $J_{1',3'\text{proR}} = -0.3$, $J_{2',3'\text{proR}} = 7.4$, $J_{3'\text{proR},3'\text{proS}} = -18.0$, $J_{3'\text{proR},4'} = 3.9$, $J_{3'\text{proR},5'} = -0.3$, $J_{3'\text{proR},6'} = -0.3$)	2.26 (1H, ddddd, $J_{1',3'\text{proR}} = -1.4$, $J_{2',3'\text{proR}} = 7.0$, $J_{3'\text{proR},3'\text{proS}} = -17.4$, $J_{3'\text{proR},4'} = 6.9$, $J_{3'\text{proR},5'} = -0.5$, $J_{3'\text{proR},6'} = -0.3$)
3'pro-S	2.35 (1H, ddddd, $J_{1',3'\text{proS}} = -0.3$, $J_{2',3'\text{proS}} = 7.0$, $J_{3'\text{proR},3'\text{proS}} = -18.0$, $J_{3'\text{proS},4'} = 8.5$, $J_{3'\text{proS},5'} = -0.5$, $J_{3'\text{proS},6'} = -0.3$)	2.28 (1H, ddddd, $J_{2',3'\text{proS}} = 6.8$, $J_{3'\text{proR},3'\text{proS}} = -17.4$, $J_{3'\text{proS},4'} = 6.8$, $J_{3'\text{proS},5'} = -0.5$, $J_{3'\text{proS},6'} = -0.3$)
4'	5.15 (1H, ddddd, $J_{2',4'} = -0.9$, $J_{3'\text{proR},4'} = 3.9$, $J_{3'\text{proS},4'} = 8.5$, $J_{4',5'} = 3.4$, $J_{4',6'} = -0.5$)	5.15 (1H, ddddd, $J_{2',4'} = -0.8$, $J_{3'\text{proR},4'} = 6.9$, $J_{3'\text{proS},4'} = 6.8$, $J_{4',5'} = 2.9$, $J_{4',6'} = -0.6$)
5'	5.08 (1H, dddd, $J_{3'\text{proR},5'} = -0.3$, $J_{3'\text{proS},5'} = -0.5$, $J_{4',5'} = 3.4$, $J_{5',6'} = 7.6$)	5.04 (1H, dddd, $J_{3'\text{proR},5'} = -0.5$, $J_{3'\text{proS},5'} = -0.5$, $J_{4',5'} = 2.9$, $J_{5',6'} = 7.9$)
6'	4.98 (1H, ddddq, $J_{3'\text{proR},6'} = -0.3$, $J_{3'\text{proS},6'} = -0.3$, $J_{4',6'} = -0.5$, $J_{5',6'} = 7.6$, $J_{6',7'} = 6.3$)	4.94 (1H, ddddq, $J_{3'\text{proR},6'} = -0.3$, $J_{3'\text{proS},6'} = -0.3$, $J_{4',6'} = -0.6$, $J_{5',6'} = 7.9$, $J_{6',7'} = 6.3$)
7'	1.17 (3H, d, $J_{6',7'} = 6.3$)	1.17 (3H, d, $J_{6',7'} = 6.3$)

^aCoupling constants in Hz.

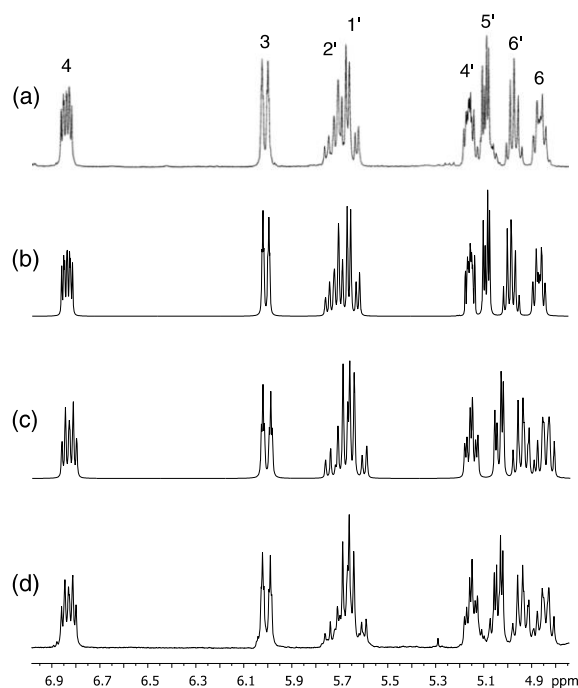


Figure 6. ^1H NMR spectral sections of synargentolide A (**8**) and its synthetic isomer (**12**). (a) Experimental spectrum in CDCl_3 (400 MHz) for natural product **8**. (b) Simulated spectrum obtained by iteration of chemical shifts, $J_{\text{H,H}}$, and linewidths (RMSD 0.30 Hz) for natural product **8**. (c) Simulated spectrum obtained by iteration of chemical shifts, $J_{\text{H,H}}$, and linewidths (RMSD 0.32 Hz) for the synthetic isomer **12**. (d) Experimental spectrum in CDCl_3 (400 MHz) for the synthetic isomer **12**.

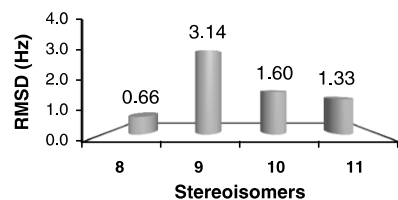


Figure 7. RMSD values between theoretical and experimental $^3J_{\text{H,H}}$ for all analyzed stereoisomers of synargentolide A (**8–11**) in gas phase.

product with a RMSD value of 0.66 Hz, thus designating this isomer as the one with the correct configuration. As expected, the RMSD value increased considerably (1.33 Hz) when the first synthetic stereoisomer **11** ($6R,4'R,5'R,6'S$ -stereoisomer) was considered. Also, structures **9** ($6R,4'S,5'R,6'S$ -stereoisomer) and **10** ($6R,4'R,5'S,6'S$ -stereoisomer), not yet synthesized, afforded high RMSD values (3.14 and 1.60 Hz, respectively) that indicated that such configurations did not correspond to that of natural synargentolide A.

These results are in total agreement with the observed differences in the multiplicities of the ^1H NMR spectra (Table 3) between the signals obtained for the correct theoretical isomer **8** and the ones for the synthetic isomer **12** with the unnatural $6'R$ -configuration (Fig. 6). The experimental ^1H NMR spectrum for the natural product (Fig. 6a) was well-reproduced by spectral simulation (Fig. 6b). The same situation was accomplished for the simulated (Fig. 6c) and experimental (Fig. 6d) spectra for the synthetic isomer **12**. Detailed values for ^1H

chemical shifts and coupling constants are given in Table 3 that revealed the noticeable spectral differences (Fig. 6) not previously estimated by any of the groups that claimed the correct synargentolide A configuration.^[17] The ^{13}C NMR data for the synthetic isomer^[17] **12** are close enough to those reported for the natural product,^[16] showing small but significant differences (up to 0.3 ppm deviation in the chemical shift values) that constituted the argument used by the synthetic groups to support the proposed $6R,4'R,5'R,6'R$ -stereoisomer for natural synargentolide A. However, the inability of ^{13}C NMR spectroscopy under conventional measurements to distinguish between a pair of stereoisomers^[19] has been demonstrated when two chiral moieties are separated by a flexible connective chain, thus producing essentially identical ^{13}C NMR spectra but distinguishable ^1H NMR spectra, as observed for natural synargentolide A (**8**) and its synthetic isomer (**12**) (Fig. 6 and Table 3). A pertinent example of this ^{13}C NMR spectral resemblance with compounds having the 6-heptenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one framework was previously reported during the total synthesis of spicigerolide and some of its stereoisomers,^[10] in which the ^{13}C NMR chemical shifts of the $6R$ and $6S$ stereoisomers of 6-[(1*E*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-(3,4,5,6-tetraacetoxyhept-1-enyl)]-5,6-dihydropyran-2-one were identical, except for two signals that deviated by only 0.4 ppm. For synargentolide A, ^1H chemical shifts and coupling constants are sufficiently different (Fig. 6 and Table 3) between the natural product (**8**) and its synthetic counterpart (**12**) to permit the correct spectral interpretation of each stereoisomer after comparison with the predicted DFT $^3J_{\text{H,H}}$ values (Table 2). Alternatively, the ^{13}C NMR spectra of a mixture of these stereoisomers would register the most reliable chemical shift differences in which the temperature and solvent environment were identical, as done for 24,25-epoxysterols,^[20] but this situation for synargentolide A was unachievable because of the scarcity of an authentic sample. The DFT NMR integrated approach solved this difficulty and demonstrated, after spectral simulation, noticeable differences in the whole ^1H NMR parameters of **8** and **12** but in particular for the signals corresponding to the C(4)-C(5)-C(6) fragment. Figure 6 shows the disparities found in the chemical shifts for both H-5' and H-6' that are upfield shifted ($\Delta\delta$ 0.04 ppm) for **12** in relation with **8**. Major changes in the $^3J_{\text{H,H}}$ values were also recorded for proton H-6 and H-4'. There was also an inversion in the value between $J_{5\text{pro},6} = 5.0$ and $J_{5\text{pro},6} = 9.8$ Hz in **8** in relation with the values found in **12** ($J_{5\text{pro},6} = 9.7$ and $J_{5\text{pro},6} = 5.4$ Hz) affecting the shape of these signals in both compounds as expected from the configurational inversion of all chiral centers in the side chain. Also, the chiral influence of the lactone C-6 *R*-configuration accounts for the main observed differences in the shape of H-4'. The DFT NMR approach provided a specific solution for each set of $^3J_{\text{H,H}}$ values for diastereoisomers **8–11**, resulting in the stereochemical assignment for the chiral centers present in the side chain moiety of each analyzed isomeric structure. The accuracy of the theoretically reproduced $^3J_{\text{H,H}}$ values was sufficiently high to permit the reassignment of synargentolide A as the absolute configuration depicted for the $6R$ -[4'*S*,5'*S*,6'*S*-(triacyloxy)-2*E*-heptenyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one isomer (**8**).

Our DFT results also provided information about the conformational behavior of compound **8** (Figure S15, Supporting Information). The two most relevant minimum energy conformers, accounting for 54.8% of the conformational population, are shown in Fig. 8. Conformer **8–1** displays a fully extended *zigzag* arrangement of the alkenyl chain, while the second minimum (**8–2**) exhibits a bent conformation stabilized by a weak hydrogen bond interaction between H-5_{pro} and the acetyl carbonyl oxygen atom at C-5', as observed in related 6-heptenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones.^{6c}

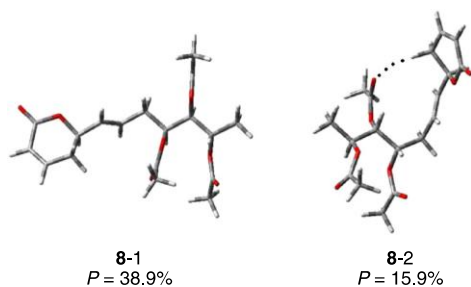


Figure 8. The global minimum (8-1) and the second minimum (8-2) structures for synargentolide A (**8**) modeled in gas phase.

Conclusions

To predict the stereostructure of hydroxylated 6-heptenyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones, DFT $^3J_{\text{H,H}}$ calculations with polarization functions and solvation parameters are recommended to accurately model the influence of the solvent and the implication of hydrogen bonds on the conformational behavior of the entire molecules. An example was provided for epimer differentiation of **4** and **7**. Therefore, DFT PCM-calculated $^3J_{\text{H,H}}$ provide a methodological approach particularly useful for modeling polyols containing multiple chiral centers as those found in microbial and plant-derived polyketides. Alternatively, peracetylation would be an approach for obtaining equivalent results when calculations are carried out in gas phase, as exemplified by the configurational reassignment of synargentolide A (**8**) supported by DFT $^3J_{\text{H,H}}$ values. By applying this approach, in conjunction with spectral simulation, the possibility of predicting the correct diastereoisomer of a target bioactive natural product would substantially increase the probability for a successful enantiospecific total synthesis.

Experimental section

General experimental procedures

HPLC separations were performed on a Waters chromatograph (Millipore Corporation, Waters Chromatography) using a silica gel column (particle size, 10 μm ; column size, 21 \times 250 mm) on a 600E multisolvent delivery system equipped with Waters 996 diode array detector connected to a computer. Control of the equipment, data acquisition, processing, and management of the chromatographic information were performed with the Millennium 2000 software program (Waters). Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter. EIMS was registered at 20 eV in a Hewlett-Packard (model 5989A) spectrometer. Positive-ion HRFABMS was recorded using a matrix of glycerol on a JEOL SX 102-A spectrometer.

NMR measurements

The ^1H (500.1 MHz), ^{13}C (125.8 MHz), COSY, HMQC, and HMBC experiments were conducted on a Bruker AMX-500 spectrometer. Measurements were carried out using 5 mm probes at 295 K from DMSO- d_6 solutions for **1** and CDCl_3 solutions for **2–7** using TMS as the internal standard. The ^1H NMR spectra were measured using an acquisition time of 5 s, relaxation delay of 1 s, pulse width 45°, and a spectral width of 6009 Hz. For an accurate measurement

of the coupling constants in the ^1H NMR spectra, the number of data points in processed data was 65 536 to obtain a digital resolution of 0.09 Hz and the magnetic field homogeneity was adjusted to obtain a linewidth for TMS smaller than 0.2 Hz. HMQC spectrum was acquired with 1024 data points and spectral widths of 3472 Hz for ^1H and 23 250 Hz for ^{13}C , using 128 time increments and 90° pulse widths of 7.1 and 16.5 μs for ^1H and ^{13}C , respectively, and an average $^1J_{\text{C,H}}$ was set to 140 Hz. The HMBC spectrum was acquired with 1024 data points and spectral widths of 3472 Hz for ^1H and 23 250 Hz for ^{13}C , using 128 time increments and 90° pulse widths of 6.6 and 18.0 μs for ^1H and ^{13}C , respectively, and an average $^2,3J_{\text{C,H}}$ was set to 8 Hz. The COSY spectrum was acquired with 1024 data points and spectral width of 3472 Hz, using 256 time increments and pulse widths of 7 μs .

Preparation of synrotolide derivatives 2–7

Synrotolide (**1**) was used as the starting material for the preparation of compounds **2–6** as previously described.^{6c} Compound **7** was prepared as follows: A solution of 4'-acetyl-5'-oxosynrotolide (**5**, 6 mg) in MeOH (500 μl) was treated with a solution of NaBH_4 (500 μg) in MeOH (500 μl) for 1 h at room temperature. The reaction mixture was dissolved in water and extracted with EtOAc. The organic phase was washed with H_2O , dried with anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under a N_2 flow. The residue was subjected to HPLC (hexane/EtOAc 1 : 4; flow rate = 5 ml/min) as described in the preceding texts to afford 0.6 mg (10%) of 4'-acetylsynrotolide (**2**, t_{R} = 26.8 min) and 0.9 mg (15%) of 4'-hydroxy-5'-epi-acetylsynrotolide (**7**, t_{R} = 29.6 min).

4'-Hydroxy-5'-epi-acetylsynrotolide (7)

Oil; ORD $[\alpha]_{589} + 10$, $[\alpha]_{578} + 11$, $[\alpha]_{546} + 25$, $[\alpha]_{436} + 50$, $[\alpha]_{365} + 62$ (c 0.09, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS: Figure S16, Supporting Information): δ 6.90 (ddd, $J = 10.0$, 6.0, 2.5 Hz, H-4), 6.05 (ddd, $J = 10.0$, 2.5, 1.0 Hz, H-3), 5.89 (ddd, $J = 11.5$, 7.5, 0.7 Hz, H-1'), 5.58 (ddd, $J = 11.5$, 9.5, 1.0 Hz, H-2'), 5.43 (ddd, $J = 9.5$, 8.3, 0.7 Hz, H-3'), 5.30 (dddd, $J = 11.5$, 7.5, 4.0, 1.0 Hz, H-6), 5.25 (dq, $J = 7.0$, 6.5 Hz, H-6'), 5.11 (dd, $J = 7.0$, 2.5 Hz, H-5'), 3.86 (ddd, $J = 8.3$, 8.3, 2.5 Hz, H-4'), 2.58 (dddd, $J = 18.5$, 11.5, 2.5, 2.5 Hz, H-5ax), 2.44 (dddd, $J = 18.5$, 6.0, 4.0, 1.0 Hz, H-5eq), 2.08 (s, 3H, OCOCH_3), 2.05 (s, 3H, OCOCH_3), 2.03 (s, 3H, OCOCH_3), 1.29 ppm (d, $J = 6.5$ Hz, 3H; CH_3 -7'); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , TMS: Figure S17, Supporting Information): δ 170.0 (OCOCH_3), 170.0 (OCOCH_3), 169.8 (OCOCH_3), 163.6 (C-2), 144.8 (C-4), 132.9 (C-1'), 128.3 (C-2'), 121.4 (C-3), 73.7 (C-6), 72.8 (C-5'), 71.3 (C-4'), 69.9 (C-6'), 68.4 (C-3'), 29.7 (C-5), 21.1 (OCOCH_3), 20.9 (OCOCH_3), 20.6 (OCOCH_3), 16.6 ppm (C-7'); EIMS (20 eV) m/z (%): 366 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (9), 231 (29), 179 (18), 178 (59), 165 (27), 159 (21), 154 (19), 153 (52), 149 (21), 137 (26), 136 (98), 135 (76), 130 (23), 129 (62), 118 (19), 108 (31), 107 (53), 97 (32), 81 (33), 71 (42), 70 (15), 69 (25), 68 (61), 57 (44), 43 (100). HRFABMS m/z 407.1321 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_9 + \text{Na}^+$, 407.1313).

Computational methods

Molecular building and the initial conformational search were carried out in the Spartan '04 program using the MMFF94 force-field calculation. The conformational search was performed through a systematic search protocol in which the torsion angles $\text{C}(2')\text{-C}(3')\text{-C}(4')\text{-C}(5')$, $\text{C}(3')\text{-C}(4')\text{-C}(5')\text{-C}(6')$, and $\text{C}(4')\text{-C}(5')\text{-C}(6')\text{-C}(7')$ in the heptenyl moiety were rotated in steps of 120°, starting at

60° for each central bond, and the torsion angles of the C(1)–C(2)–C(3)–C(4) and C(5)–C(6)–C(1)–C(2) dihedral angles were rotated in steps of 180°, generating a total of 108 initial conformers for each compound (**1–11**) with an overall total number of conformers of 756. The acetyloxy moieties began at H–C_{sp3}–O–C_{sp} and C_{sp3}–O–C=O dihedral angles were initially set to 0°, and conformational explorations for the acetyl groups were achieved within dihedral angle ranges of +60° to –60°. Molecular potential energy of all structures was minimized to an RMSD gradient of 1×10^{-6} kcal/mol on the potential energy surface. Some out of the 108 conformers achieved for each stereoisomer were ruled out because of severe intramolecular hindering steric interactions. The remaining conformers of **1–7** (85, 99, 47, 96, 68, 78, and 92, respectively) were geometrically optimized without restrictions using the hybrid density functional theory (B3LYP) in conjunction with the DGDZVP basis set^[21] because it is known that inclusion of polarization functions has been effective for calculating ¹³C chemical shifts for those carbons that are under the influence of oxygen atoms with free unpaired electrons. For synargentolide A, only 92, 86, 57, and 53 conformers for stereoisomers **8–11** were further optimized. The minimum energy structures were used to calculate the thermochemical parameters, and the vibrational frequencies were calculated at 298 K and 1 atm. Magnetic shielding tensors were calculated with the GIAO method, and total NMR SSCC *J* (Hz) were calculated as the summation of the Fermi contact, diamagnetic spin-orbit, spin-dipolar, and paramagnetic spin-orbit. All terms were calculated from the B3LYP/DGDZVP optimized structures by using the spin–spin option during the NMR jobs. All DFT calculations, including NMR, were carried out with the Gaussian 09 program^[22] on a Linux operating system in the KanBalam cluster, which includes 1368 AMD Opteron processors at 2.6 GHz and a RAM memory of 3 terabytes. The Gibbs free energy equation ($\Delta G = -RT \ln K$) was used to obtain the conformational population, taking into account a cyclic equilibrium at 298 K between the selected conformers within a 0.0–3.0 kcal/mol range with respect to each global minimum. The Gibbs free energy values ΔG were obtained from the vibrational frequency calculations as the sum of electronic and thermal free energies. Calculations taking into account the solvent (DMSO for **1** and CHCl₃ for **2–7**) were carried out starting from the previously mentioned DFT-optimized structures. An energy cutoff of 3.0 kcal/mol was also considered in order to ensure a wide window of conformational distribution in the Boltzmann population. Geometry optimization at the DFT B3LYP/DGDZVP level, calculation of the vibrational frequencies, thermochemical parameters, magnetic shielding tensors, and the total NMR spin–spin coupling constants were calculated using the PCM solvation algorithm included in the Gaussian 09 program.^[22]

Spectral simulation

The ¹H NMR parameters were obtained by an iterative procedure until obtaining RMSD values below 0.34 Hz. All experimental ³J_{H,H} were obtained by non-linear fit of the ¹H NMR spectrum to the spectral parameters using the MestRe-C program (Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spain).

Acknowledgements

This research was supported by Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM (IN212813) and Consejo

Nacional de Ciencia y Tecnología (104887 and 220535). Computational resources were provided by Departamento de Supercómputo, Dirección General de Servicios de Cómputo Académico, UNAM. F. J.-G. received a graduate scholarship from CONACyT (211337). Authors are deeply indebted to Professor Michael T. Davies Coleman, Rhodes University, Grahamstown, South Africa for his generous donation of synrotolide and the ¹H NMR spectrum of synargentolide A. FID files of NMR spectra for the synthetic synargentolide A isomer were provided by Prof. G. Sabitha, CSIR-Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad, India.

References

- (a) G. Bifulco, P. Dambruoso, L. Gomez-Paloma, R. Riccio. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3744–3779; (b) G. Saielli, K. C. Nicolao, A. Ortiz, H. Zhang, A. Bagno. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6072–6077; (c) M. W. Lodewyk, M. R. Siebert, D. J. Tantillo. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1839–1862; (d) M. W. Lodewyk, C. Soldi, P. B. Jones, M. M. Olmstead, J. Rita, J. T. Shaw, D. J. Tantillo. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18550–18553.
- (a) M. G. Chini, R. Riccio, G. Bifulco. *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 962–968; (b) S. Di Micco, M. G. Chini, R. Riccio, G. Bifulco. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *8*, 1411–1434; (c) A. G. Kutateladze, O. A. Mukhina. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8397–8406.
- S. G. Smith, J. M. Goodman. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946–12959.
- (a) H. Hu, K. Krishnamurthy. *J. Magn. Reson.* **2006**, *182*, 173–177; (b) M. G. Chini, C. R. Jones, A. Zampella, M. V. D'Auria, B. Renga, S. Fiorucci, C. P. Butts, G. Bifulco. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1489–1496; (c) C. P. Butts, C. R. Jones, Z. Song, T. J. Simpson. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 9023–9025; (d) S. Di Micco, A. Zampella, M. V. D'Auria, C. Festa, S. De Marino, R. Riccio, C. P. Butts, G. Bifulco. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2940–2949.
- (a) P. Trigo-Mouriño, A. Navarro-Vázquez, J. Ying, R. R. Gil, A. Bax. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7576–7580; (b) R. Berger, J. Courtieu, R. R. Gil, C. Griesinger, M. Köck, P. Lesot, B. Luy, D. Merlet, A. Navarro-Vázquez, M. Reggelin, U. M. Reinscheid, C. M. Thiele, M. Zweckstetter. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8388–8391.
- (a) R. Pereda-Miranda, M. Frago-Serrano, C. M. Cerda-García-Rojas. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 47–53; (b) J. A. Mendoza-Espinoza, F. López-Vallejo, M. Frago-Serrano, R. Pereda-Miranda, C. M. Cerda-García-Rojas. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 700–708; (c) F. López-Vallejo, M. Frago-Serrano, G. A. Suárez-Ortiz, A. C. Hernández-Rojas, C. M. Cerda-García-Rojas, R. Pereda-Miranda. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6057–6066; (d) G. A. Suárez-Ortiz, C. M. Cerda-García-Rojas, A. Hernández-Rojas, R. Pereda-Miranda. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 72–78.
- (a) A. Plaza, S. Piacente, A. Perrone, A. Hamed, C. Pizza, G. Bifulco. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12201–12209; (b) A. Bagno, F. Rastrelli, G. Saielli. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5514–5525; (c) E. Manzo, M. Gavagnin, G. Bifulco, P. Cimino, S. Di Micco, M. L. Ciavatta, Y. W. Guo, G. Cimino. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9970–9978.
- (a) D. Velasco, J. Castells, F. López-Calahorra, C. Jaime. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3526–3530; (b) F. López-Calahorra, D. Velasco, J. Castells, C. Jaime. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3530–3536; (c) E. Osawa, K. Imai, T. Fujiyoshi-Yoneda, C. Jaime, P. Ma, S. Masamune. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4579–4590.
- (a) M. T. Davies-Coleman, D. E. A. Rivett, in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol. 55 (Eds: W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, Ch. Tamm), Springer, New York, **1989**, pp. 1–35; (b) L. A. Collet, M. T. Davies-Coleman, D. E. A. Rivett, in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol. 75 (Eds: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore, Ch. Tamm), Springer, New York, **1998**, pp. 182–209.
- E. Falomir, J. Murga, P. Ruiz, M. Carda, J. A. Marco, R. Pereda-Miranda, M. Frago-Serrano, C. M. Cerda-García-Rojas. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5672–5676.
- (a) T. Usui, H. Watanabe, H. Nakayama, Y. Tada, N. Kanoh, M. Kondoh, T. Asao, K. Takio, H. Watanabe, K. Nishikawa, T. Kitahara, H. Osada. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 799–806; (b) A. E. Bañuelos-Hernández, J. A. Mendoza-Espinoza, R. Pereda-Miranda, C. M. Cerda-García-Rojas. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3752–3764.

- [12] M. T. Davies-Coleman, R. B. English, D. E. A. Rivett. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1497–1499.
- [13] (a) J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1999**, *464*, 211–226; (b) J. Tomasi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Cappelli, S. Corni. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 5697–5712; (c) J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.
- [14] M. Fragoso-Serrano, R. Pereda-Miranda, C. M. Cerda-García-Rojas. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11916–11924.
- [15] J. García-Fortanet, J. Murga, M. Carda, J. A. Marco. *ARKIVOC* **2005**, *ix*, 175–188.
- [16] L. A. Collett, M. T. Davies-Coleman, D. E. A. Rivett. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 651–654.
- [17] (a) G. Sabitha, P. Gopal, C. N. Reddy, J. S. Yadav. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6298–6302; (b) A. Kamal, M. Balakrishna, P. V. Reddy, S. Faazil. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2517–2523; (c) K. R. Prasad, K. Penchalaiah. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2853–2858; (d) G. Sabitha, S. S. S. Reddy, A. Raju, J. S. Yadav. *Synthesis* **2011**, 1279–1282; (e) B. Das, P. Balasubramanyam, B. Veeranjanyulu, G. C. Reddy. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 881–883; (f) J. S. Yadav, B. Thirupathaiyah, V. K. Singh, V. Ravishashidhar. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 931–937; (g) D. Enders, L. F. Reichenbach. *Synthesis* **2013**, 959–965.
- [18] G. F. Pauli, S.-N. Chen, D. C. Lankin, J. Bisson, R. J. Case, L. R. Chadwick, T. Gödecke, T. Inui, A. Kronic, B. U. Jaki, J. B. McAlpine, S. Mo, J. G. Napolitano, J. Orjala, J. Lehtivarjo, S.-P. Korhonen, M. Niemitz. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1473–1487.
- [19] E. García-Sánchez, C. B. Ramírez-López, A. Talavera-Alemán, A. León-Hernández, R. E. Martínez-Muñoz, M. M. Martínez-Pacheco, M. A. Gómez-Hurtado, C. M. Cerda-García-Rojas, P. Joseph-Nathan, R. E. del Río. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1005–1012.
- [20] G. T. Emmons, W. K. Wilson, G. J. Schroepfer Jr.. *J. Lipid Res.* **1989**, *30*, 133–138.
- [21] (a) N. Godbout, D. R. Salahub, J. Andzelm, E. Wimmer. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 560–571; (b) J. Andzelm, E. Wimmer. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 1280–1303.
- [22] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.1*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

Supporting information

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web site.

5.1. Información suplementaria

Supplementary material for DFT ^1H - ^1H coupling constants in the conformational analysis and stereoisomeric differentiation of 6-heptenyl-2*H*-pyran-2-ones: configurational reassignment of synargentolide A

Francisco Juárez-González,^a Gloria Alejandra Suárez-Ortiz,^a Mabel Fragoso-Serrano,^a
Carlos M. Cerda-García-Rojas^b and Rogelio Pereda-Miranda^{a*}

^a *Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Mexico City, 04510 DF, Mexico*

^b *Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, A. P. 14-470, Mexico City, 07000 DF, Mexico*

Correspondence to: Rogelio Pereda-Miranda, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Mexico City, 04510 DF, Mexico. E-mail: pereda@unam.mx

Table of contents	Page
Table S1. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 1 .	45
Table S2. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 1 considering PCM solvation in DMSO.	46
Table S3. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 2 .	47
Table S4. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 2 considering PCM solvation in CHCl_3 .	48
Table S5. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 3 .	49
Table S6. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 3 considering PCM solvation in CHCl_3 .	50

Table S7. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 4 .	51
Table S8. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 4 considering PCM solvation in CHCl_3 .	52
Table S9. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 5 .	53
Table S10. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 5 considering PCM solvation in CHCl_3 .	54
Table S11. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 6 .	55
Table S12. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 6 considering PCM solvation in CHCl_3 .	56
Table S13. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 7 .	57
Table S14. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 7 considering PCM solvation in CHCl_3 .	58
Table S15. Summary of theoretical and experimental $^3J_{\text{H,H}}$ coupling constants for compounds 1-7 .	59
Table S16. Summary of theoretical and experimental ^1H NMR chemical shifts for compounds 1-7 .	60
Table S17. Summary of theoretical and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for compounds 1-5 , and 7 .	61
Table S18. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 1 .	62
Table S19. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 1 considering PCM solvation in DMSO.	63
Table S20. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 2 .	64
Table S21. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 2 considering PCM solvation in CHCl_3 .	65
Table S22. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 3 .	66
Table S23. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 3 considering PCM solvation in CHCl_3 .	67
Table S24. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 4 .	68
Table S25. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 4 considering PCM solvation in CHCl_3 .	69
Table S26. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 5 .	70

Table S27. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 5 considering PCM solvation in CHCl_3 .	71
Table S28. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 6 .	72
Table S29. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 6 considering PCM solvation in CHCl_3 .	73
Table S30. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 7 .	74
Table S31. Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 7 considering PCM solvation in CHCl_3 .	75
Table S32. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 1 .	76
Table S33. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 1 considering PCM solvation in DMSO.	77
Table S34. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 2 .	78
Table S35. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 2 considering PCM solvation in CDCl_3 .	79
Table S36. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 3 .	80
Table S37. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 3 considering PCM solvation in CDCl_3 .	81
Table S38. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 4 .	82
Table S39. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 4 considering PCM solvation in CDCl_3 .	83
Table S40. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 5 .	84
Table S41. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 5 considering PCM solvation in CDCl_3 .	85
Table S42. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 7 .	86
Table S43. Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 7 considering PCM solvation in CDCl_3 .	87
Table S44. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 8 .	88
Table S45. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ^1H - ^1H couplings for the most relevant conformers of 9 .	89

Table S46. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ¹ H- ¹ H couplings for the most relevant conformers of 10 .	90
Table S47. DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies, population, and comparison between DFT and experimental ¹ H- ¹ H couplings for the most relevant conformers of 11 .	91
Table 48. ¹ H NMR Data of compounds 8 and 12 obtained by non-linear fit of the spectra to spectral parameters.	93
Figure S1. The four most relevant conformers of 1 modeled in gas phase.	94
Figure S2. The four most relevant conformers of 1 modeled in DMSO solution.	95
Figure S3. The four most relevant conformers of 2 modeled in gas phase.	96
Figure S4. The four most relevant conformers of 2 modeled in CHCl ₃ solution.	97
Figure S5. The four most relevant conformers of 3 modeled in gas phase.	98
Figure S6. The four most relevant conformers of 3 modeled in CHCl ₃ solution.	99
Figure S7. The four most relevant conformers of 4 modeled in gas phase.	100
Figure S8. The four most relevant conformers of 4 modeled in CHCl ₃ solution.	101
Figure S9. The four most relevant conformers of 5 modeled in gas phase.	102
Figure S10. The four most relevant conformers of 5 modeled in CHCl ₃ solution.	103
Figure S11. The four most relevant conformers of 6 modeled in gas phase.	104
Figure S12. The four most relevant conformers of 6 modeled in CHCl ₃ solution.	105
Figure S13. The four most relevant conformers of 7 modeled in gas phase.	106
Figure S14. The four most relevant conformers of 7 modeled in CHCl ₃ solution.	107
Figure S15. The six most relevant conformers of synargentolide A (8) modeled in gas phase.	108
Figure S16. ¹ H NMR spectrum of 4'-hydroxy-5'- <i>epi</i> -acetylsynrotolide (7) in CDCl ₃ (500 MHz).	109
Figure S17. ¹³ C NMR spectrum of 4'-hydroxy-5'- <i>epi</i> -acetylsynrotolide (7) in CDCl ₃ (125 MHz).	110
Figure S18. COSY spectrum of 4'-hydroxy-5'- <i>epi</i> -acetylsynrotolide (7) in CDCl ₃ .	111
Figure S19. gHMQC spectrum of 4'-hydroxy-5'- <i>epi</i> -acetylsynrotolide (7) in CDCl ₃ .	112
Figure S20. gHMBC spectrum of 4'-hydroxy-5'- <i>epi</i> -acetylsynrotolide (7) in CDCl ₃ .	113

Table S1

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **1**.

Conformers	ΔG^a	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1',2'}$	$PJ_{2',3'}$	$PJ_{3',4'}$	$PJ_{4',5'}$	$PJ_{5',6'}$
1-1	0.000	6.05	12.71	9.78	0.75	9.76	9.53	0.3976	2.4038	5.0532	3.8874	0.2973	3.8811	3.7906
1-2	0.262	6.07	12.72	9.84	0.64	10.97	0.44	0.2556	1.5526	3.2511	2.5155	0.1639	2.8034	0.1131
1-3	0.538	6.38	11.95	9.93	8.84	1.16	10.79	0.1604	1.0225	1.9169	1.5934	1.4185	0.1862	1.7308
1-4	0.794	9.25	12.11	11.01	0.43	9.61	3.03	0.1040	0.9623	1.2595	1.1449	0.0449	0.9994	0.3156
1-5	1.246	7.59	11.69	9.70	10.28	4.21	2.14	0.0486	0.3686	0.5675	0.4712	0.4990	0.2047	0.1040
1-6	2.322	9.91	12.30	7.71	4.57	9.84	0.40	0.0079	0.0783	0.0971	0.0609	0.0360	0.0777	0.0032
1-7	2.496	6.30	12.39	10.10	3.33	9.82	3.20	0.0059	0.0371	0.0730	0.0595	0.0196	0.0578	0.0189
1-8	2.635	6.95	11.93	11.88	4.17	4.06	2.07	0.0047	0.0323	0.0555	0.0553	0.0194	0.0189	0.0096
1-9	2.649	8.45	11.78	9.52	8.60	9.07	0.63	0.0045	0.0384	0.0535	0.0432	0.0391	0.0412	0.0029
1-10	2.665	8.58	11.95	10.90	1.61	11.19	7.41	0.0044	0.0380	0.0529	0.0482	0.0071	0.0495	0.0328
1-11	2.821	8.64	11.84	10.67	0.41	8.65	9.33	0.0034	0.0294	0.0402	0.0362	0.0014	0.0294	0.0317
1-12	2.883	6.59	12.02	9.84	8.05	8.78	2.99	0.0031	0.0202	0.0368	0.0301	0.0247	0.0269	0.0091
Weighted values ^[c]									6.58	12.46	9.95	2.57	8.38	6.16
Experimental values ^[d]									9.19	12.00	9.83	2.71	8.92	2.69
RMSD														1.80

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from [6D]-DMSO solutions using TMS as the internal standard.

Table S2

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **1** considering PCM solvation in DMSO.

Conformers ^d	ΔG^a	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1',2'}$	$PJ_{2',3'}$	$PJ_{3',4'}$	$PJ_{4',5'}$	$PJ_{5',6'}$
1-4	0.000	9.78	12.01	10.50	0.48	10.03	2.65	0.4747	4.6407	5.6993	4.9836	0.2264	4.7601	1.2589
1-5	0.283	9.21	11.61	9.43	10.34	4.17	2.06	0.2801	2.5790	3.2520	2.6403	2.8968	1.1695	0.5762
1-7	1.091	6.12	12.53	9.91	3.12	9.73	2.82	0.0711	0.4351	0.8903	0.7042	0.2221	0.6917	0.2005
1-8	1.190	9.81	11.79	10.50	4.29	3.75	2.23	0.0640	0.6272	0.7542	0.6713	0.2742	0.2402	0.1425
1-10	1.423	9.83	11.84	10.75	2.25	11.09	5.03	0.0419	0.4125	0.4967	0.4507	0.0943	0.4652	0.2108
1-1	1.560	5.51	12.88	9.84	1.20	9.48	9.05	0.0340	0.1871	0.4373	0.3343	0.0408	0.3221	0.3072
1-2	1.989	5.73	12.91	9.73	0.85	10.82	0.58	0.0162	0.0930	0.2095	0.1579	0.0138	0.1756	0.0094
1-13	2.579	5.61	12.51	9.10	8.95	0.94	10.66	0.0057	0.0317	0.0707	0.0514	0.0506	0.0053	0.0602
1-6	2.617	10.09	12.43	7.55	4.13	10.29	0.21	0.0057	0.0570	0.0702	0.0427	0.0233	0.0581	0.0012
1-11	2.927	10.12	11.69	10.24	0.52	8.92	9.12	0.0033	0.0337	0.0390	0.0341	0.0017	0.0297	0.0304
1-12	2.932	6.59	12.31	9.62	8.65	8.10	3.12	0.0033	0.0220	0.0410	0.0321	0.0289	0.0270	0.0104
								Weighted values ^[c]	9.12	11.96	10.10	3.87	7.94	2.81
								Experimental values ^[d]	9.19	12.00	9.83	2.71	8.92	2.69
								RMSD						0.63

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J^i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from [6D]-DMSO solutions using TMS as the internal standard.

Table S3

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **2**.

Conformers	ΔG^a	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1',2'}$	$PJ_{2',3'}$	$PJ_{3',4'}$	$PJ_{4',5'}$	$PJ_{5',6'}$
2-1	0.000	6.27	12.73	10.06	1.43	10.72	1.98	62.7106	3.9322	7.9816	6.3069	0.8942	6.7201	1.2393
2-2	0.560	9.20	11.94	11.00	2.60	10.75	1.73	24.2652	2.2317	2.8982	2.6698	0.6310	2.6089	0.4203
2-3	1.200	7.67	12.03	11.01	1.67	10.23	2.88	8.4491	0.6483	1.0165	0.9299	0.1414	0.8642	0.2430
2-4	2.093	9.10	11.95	11.10	2.78	10.94	2.12	1.7360	0.1580	0.2074	0.1928	0.0482	0.1899	0.0368
2-5	2.492	6.10	12.12	9.98	8.90	0.99	10.50	0.9218	0.0562	0.1117	0.0920	0.0821	0.0091	0.0968
2-6	2.548	8.00	11.89	10.76	3.04	11.09	2.06	0.8295	0.0664	0.0986	0.0893	0.0253	0.0920	0.0171
2-7	2.793	9.50	12.00	10.84	2.67	9.71	3.28	0.5439	0.0517	0.0653	0.0590	0.0145	0.0528	0.0178
2-8	2.829	9.90	12.71	6.47	3.45	10.48	2.62	0.5439	0.0539	0.0692	0.0352	0.0188	0.0570	0.0142
								Weighted values ^[c]	7.20	12.45	10.37	1.86	10.59	2.09
								Experimental values ^[d]	8.10	12.00	10.00	2.80	9.30	2.60
								RMSD						0.82

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J^i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S4

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **2** considering PCM solvation in CHCl₃.

Conformers ^d	ΔG^a	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1',2'}$	$PJ_{2',3'}$	$PJ_{3',4'}$	$PJ_{4',5'}$	$PJ_{5',6'}$
2-1	0.000	5.93	12.81	9.92	1.39	10.57	2.11	0.2508	1.4875	3.2135	2.4891	0.3492	2.6507	0.5298
2-3	0.068	7.75	11.95	11.03	1.52	10.36	2.68	0.2257	1.7494	2.6980	2.4903	0.3421	2.3388	0.6060
2-6	0.257	8.62	11.82	10.89	3.19	11.04	2.28	0.1645	1.4179	1.9432	1.7903	0.5247	1.8162	0.3746
2-12	0.579	9.36	11.94	10.83	4.14	0.32	10.45	0.0970	0.9081	1.1588	1.0511	0.4013	0.0314	1.0146
2-2	0.601	9.57	11.88	11.07	2.97	10.91	2.01	0.0873	0.8353	1.0371	0.9664	0.2593	0.9526	0.1753
2-7	0.902	9.86	11.91	10.77	2.87	9.75	3.18	0.0573	0.5645	0.6821	0.6166	0.1643	0.5585	0.1823
2-8	1.083	9.36	12.95	6.17	3.72	10.66	2.42	0.0417	0.3907	0.5405	0.2576	0.1553	0.4450	0.1010
2-16	1.529	9.79	11.63	10.15	3.08	4.29	10.24	0.0199	0.1952	0.2319	0.2024	0.0614	0.0856	0.2042
2-10	1.815	8.11	11.87	11.41	0.95	7.73	2.17	0.0118	0.0954	0.1397	0.1342	0.0112	0.0910	0.0256
2-9	1.850	7.37	11.83	10.89	3.26	3.32	2.71	0.0106	0.0780	0.1253	0.1153	0.0345	0.0351	0.0287
2-14	1.855	9.51	11.89	10.14	4.59	3.83	2.01	0.0106	0.1007	0.1259	0.1074	0.0486	0.0405	0.0213
2-18	1.935	8.80	12.82	5.43	2.12	9.95	2.42	0.0095	0.0838	0.1221	0.0517	0.0202	0.0948	0.0230
2-11	2.383	8.08	12.91	5.02	2.03	10.39	2.12	0.0046	0.0368	0.0588	0.0229	0.0092	0.0473	0.0097
2-15	2.408	9.69	11.64	10.62	10.17	0.99	11.28	0.0041	0.0397	0.0477	0.0435	0.0417	0.0041	0.0462
2-5	2.747	5.76	12.31	9.71	9.00	0.90	10.49	0.0024	0.0139	0.0298	0.0235	0.0218	0.0022	0.0254
2-17	2.789	8.64	11.66	10.28	10.93	4.45	2.03	0.0022	0.0188	0.0254	0.0224	0.0238	0.0097	0.0044
								Weighted values ^[c]	8.02	12.18	10.38	2.47	9.20	3.37
								Experimental values ^[d]	8.10	12.00	10.00	2.80	9.30	2.60
								RMSD						0.39

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S5

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **3**.

Conformers	ΔG^a	$J_{6,1'}$	$J_{1,2'}$	$J_{2,3'}$	$J_{3,4'}$	$J_{4,5'}$	$J_{5,6'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1,2'}$	$PJ_{2,3'}$	$PJ_{3,4'}$	$PJ_{4,5'}$	$PJ_{5,6'}$
3-1	0.000	8.46	12.06	11.41	0.78	10.77	2.43	0.2250	1.9034	2.7143	2.5668	0.1753	2.4232	0.5480
3-2	0.247	10.11	11.95	7.39	5.14	3.19	1.58	0.1483	1.4991	1.7725	1.0962	0.7629	0.4734	0.2336
3-3	0.285	9.80	13.27	4.90	2.55	11.38	2.85	0.1391	1.3627	1.8466	0.6822	0.3546	1.5832	0.3964
3-4	0.323	10.03	11.97	8.14	5.39	3.78	1.88	0.1305	1.3079	1.5620	1.0624	0.7031	0.4933	0.2449
3-5	0.457	8.40	12.09	11.20	0.95	9.23	2.11	0.1041	0.8736	1.2582	1.1651	0.0994	0.9606	0.2200
3-6	0.714	8.28	12.63	10.98	1.10	9.33	2.53	0.0674	0.5586	0.8517	0.7406	0.0743	0.6294	0.1704
3-7	0.761	5.36	12.77	10.21	10.38	2.15	11.11	0.0623	0.3339	0.7954	0.6361	0.6462	0.1341	0.6918
3-8	1.168	9.17	11.68	9.97	3.31	5.33	11.01	0.0313	0.2874	0.3661	0.3124	0.1037	0.1669	0.3451
3-9	1.257	2.14	13.51	11.21	2.56	11.21	2.81	0.0270	0.0576	0.3642	0.3023	0.0691	0.3023	0.0757
3-10	1.451	2.37	13.60	11.30	2.73	11.01	2.82	0.0194	0.0461	0.2644	0.2196	0.0531	0.2139	0.0548
3-11	1.571	9.12	13.28	4.83	1.76	11.06	3.18	0.0159	0.1447	0.2108	0.0767	0.0279	0.1755	0.0505
3-12	1.941	5.64	12.46	10.87	0.52	10.82	2.16	0.0085	0.0479	0.1059	0.0924	0.0044	0.0919	0.0184
3-13	2.255	10.80	12.06	7.04	10.47	0.54	10.52	0.0050	0.0540	0.0603	0.0352	0.0524	0.0027	0.0526
3-14	2.283	5.64	12.46	10.87	0.52	10.82	2.16	0.0048	0.0269	0.0595	0.0519	0.0025	0.0516	0.0103
3-15	2.525	10.43	13.22	3.67	3.62	1.12	0.61	0.0032	0.0331	0.0419	0.0116	0.0115	0.0036	0.0019
3-16	2.619	9.52	12.39	6.91	11.64	4.27	2.32	0.0027	0.0258	0.0335	0.0187	0.0315	0.0116	0.0063
3-17	2.743	3.87	13.49	11.47	2.89	10.54	0.48	0.0022	0.0085	0.0296	0.0252	0.0064	0.0231	0.0011
3-18	2.884	9.62	13.35	3.66	1.60	10.64	0.61	0.0017	0.0166	0.0231	0.0063	0.0028	0.0184	0.0011
3-19	2.928	7.13	12.37	8.98	6.12	3.21	1.82	0.0016	0.0114	0.0199	0.0144	0.0098	0.0052	0.0029
								Weighted values ^[c]	8.60	12.38	9.12	3.19	7.76	3.13
								Experimental values ^[d]	8.50	12.00	9.50	4.00	7.00	4.00
								RMSD						0.62

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S6

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **3** considering PCM solvation in CHCl₃.

Conformers ^d	ΔG^a	$J_{6,1}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	P^b	$PJ_{6,1}$	$PJ_{1,2}$	$PJ_{2,3}$	$PJ_{3,4}$	$PJ_{4,5}$	$PJ_{5,6}$
3-4	0.000	9.79	11.98	10.02	5.06	3.97	1.91	0.5072	4.9671	6.0761	5.0815	2.5669	2,0120	0,9708
3-6	0.552	8.19	12.03	11.26	0.98	9.78	2.02	0.1998	1.6353	2.4029	2.2498	0.1961	1,9538	0,4044
3-3	1.072	9.26	13.28	5.73	3.03	11.45	2.69	0.0833	0.7715	1.1063	0.4775	0.2524	0,9538	0,2238
3-1	1.267	8.19	12.01	11.32	0.96	10.91	2.48	0.0597	0.4892	0.7174	0.6765	0.0576	0,6519	0,1481
3-9	1.404	2.37	13.49	11.33	2.69	11.24	2.80	0.0474	0.1125	0.6395	0.5372	0.1275	0,5328	0,1325
3-8	1.449	10.11	11.75	10.43	2.85	4.50	10.95	0.0439	0.4443	0.5163	0.4584	0.1254	0,1976	0,4813
3-20	1.743	5.38	12.85	10.27	4.74	4.08	2.14	0.0268	0.1438	0.3439	0.2747	0.1268	0,1092	0,0572
3-10	2.059	2.82	13.49	11.41	2.87	11.12	2.65	0.0157	0.0443	0.2118	0.1790	0.0450	0,1745	0,0416
3-7	2.593	5.22	12.83	10.27	10.42	1.90	10.95	0.0064	0.0333	0.0818	0.0654	0.0664	0,0121	0,0698
3-11	2.659	8.61	13.48	4.02	2.18	10.96	2.94	0.0057	0.0491	0.0768	0.0229	0.0124	0,0624	0,0167
3-23	2.845	9.14	13.24	5.49	3.26	9.99	2.24	0.0042	0.0381	0.0551	0.0229	0.0136	0,0416	0,0093
								Weighted values ^[c]	8.73	12.23	10.05	3.59	6.70	2.56
								Experimental values ^[d]	8.50	12.00	9.50	4.00	7.00	4.00
								RMSD						0.68

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S7

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **4**.

Conformers	ΔG°	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1',2'}$	$PJ_{2',3'}$	$PJ_{3',4'}$	$PJ_{4',5'}$	$PJ_{5',6'}$
4-1	0.000	9.87	11.97	10.73	2.20	9.65	2.95	0.3189	3.1471	3.8165	3.4204	0.7001	3.0762	0.9401
4-2	0.409	9.38	11.72	8.58	10.08	0.23	11.02	0.1693	1.5889	1.9839	1.4525	1.7074	0.0384	1.8663
4-3	0.480	7.92	12.40	11.21	0.35	10.81	2.95	0.1524	1.2065	1.8894	1.7084	0.0539	1.6475	0.4497
4-4	1.089	6.24	12.09	9.90	3.97	9.48	2.70	0.0531	0.3311	0.6413	0.5253	0.2104	0.5027	0.1432
4-5	1.170	9.74	11.62	10.66	2.37	10.44	1.77	0.0477	0.4651	0.5547	0.5091	0.1133	0.4983	0.0846
4-6	1.197	7.34	12.08	9.91	10.16	4.06	2.32	0.0430	0.3152	0.5191	0.4258	0.4363	0.1743	0.0998
4-7	1.328	10.31	11.88	7.90	2.78	10.37	2.75	0.0348	0.3585	0.4133	0.2749	0.0965	0.3609	0.0958
4-8	1.515	4.77	12.02	10.58	3.10	10.16	2.92	0.0253	0.1209	0.3046	0.2681	0.0787	0.2575	0.0739
4-9	1.554	10.28	12.51	9.40	0.21	10.24	2.79	0.0228	0.2345	0.2853	0.2145	0.0048	0.2336	0.0637
4-10	1.566	4.77	11.67	10.58	3.10	10.16	2.92	0.0228	0.1088	0.2663	0.2413	0.0708	0.2317	0.0665
4-11	1.609	6.32	12.46	9.88	10.05	2.27	11.35	0.0205	0.1297	0.2557	0.2029	0.2064	0.0466	0.2330
4-12	1.693	7.90	13.19	10.68	0.34	10.12	2.53	0.0185	0.1460	0.2436	0.1973	0.0064	0.1869	0.0468
4-13	1.719	6.32	11.96	9.88	10.05	2.27	11.35	0.0185	0.1168	0.2209	0.1826	0.1857	0.0419	0.2097
4-14	1.758	9.87	11.90	10.27	2.07	2.52	2.05	0.0166	0.1640	0.1978	0.1707	0.0344	0.0419	0.0341
4-15	2.044	6.43	13.19	10.06	4.82	3.46	1.91	0.0109	0.0701	0.1437	0.1096	0.0525	0.0378	0.0209
4-16	2.251	10.24	11.95	7.64	6.34	2.68	1.44	0.0071	0.0732	0.0854	0.0546	0.0453	0.0192	0.0103
4-17	2.419	10.01	12.08	10.52	0.99	9.77	9.01	0.0058	0.0579	0.0699	0.0609	0.0057	0.0565	0.0522
4-18	2.547	9.18	12.02	9.06	10.44	0.36	4.06	0.0042	0.0387	0.0507	0.0382	0.0440	0.0015	0.0171
4-19	2.790	10.04	11.91	6.27	10.28	0.27	11.17	0.0031	0.0309	0.0366	0.0193	0.0316	0.0008	0.0343
4-20	2.908	10.27	12.51	7.25	6.33	2.50	1.25	0.0025	0.0256	0.0311	0.0180	0.0158	0.0062	0.0031
4-21	2.963	9.88	11.67	6.93	5.70	3.37	2.29	0.0022	0.0221	0.0261	0.0155	0.0128	0.0075	0.0051
								Weighted values ^[c]	8.75	12.04	10.11	4.11	7.47	4.55
								Experimental values ^[d]	9.40	12.00	9.40	4.50	7.00	4.10
								RMSD						0.50

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S8

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **4** considering PCM solvation in CHCl₃.

Conformers ^d	ΔG^a	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1',2'}$	$PJ_{2',3'}$	$PJ_{3',4'}$	$PJ_{4',5'}$	$PJ_{5',6'}$
4-1	0.000	9.89	11.97	10.75	2.14	9.97	2.87	0.2732	2.7009	3.2695	2.9363	0.5833	2.7234	0.7849
4-2	0.072	9.53	11.72	8.77	10.12	0.22	10.94	0.2458	2.3427	2.8803	2.1565	2.4872	0.0533	2.6880
4-7	0.553	10.51	12.40	7.68	2.62	10.88	2.73	0.1057	1.1109	1.3107	0.8112	0.2774	1.1498	0.2891
4-12	0.743	9.28	12.09	10.91	0.34	10.11	2.00	0.0770	0.7149	0.9311	0.8404	0.0261	0.7789	0.1537
4-6	0.875	8.47	11.62	9.87	10.23	3.99	2.32	0.0624	0.5284	0.7247	0.6156	0.6381	0.2491	0.1445
4-3	1.007	9.26	12.08	11.05	0.35	10.79	2.62	0.0505	0.4677	0.6103	0.5580	0.0177	0.5448	0.1324
4-21	1.123	9.54	11.88	10.38	4.50	3.52	2.52	0.0409	0.3901	0.4859	0.4244	0.1839	0.1439	0.1032
4-9	1.188	10.36	12.02	11.09	1.33	10.56	2.49	0.0368	0.3812	0.4422	0.4082	0.0490	0.3887	0.0916
4-5	1.396	10.03	11.91	10.70	2.43	10.53	1.56	0.0268	0.2690	0.3194	0.2868	0.0653	0.2823	0.0418
4-15	1.498	6.28	12.51	10.02	4.53	3.50	2.03	0.0217	0.1364	0.2716	0.2175	0.0983	0.0760	0.0442
4-18	1.566	8.64	11.67	10.12	10.46	0.40	3.58	0.0195	0.1688	0.2281	0.1978	0.2044	0.0079	0.0699
4-20	2.132	10.34	11.96	7.61	6.12	2.45	1.38	0.0076	0.0782	0.0904	0.0575	0.0463	0.0186	0.0105
4-16	2.322	10.24	11.80	8.00	6.01	2.86	1.67	0.0055	0.0564	0.0650	0.0441	0.0331	0.0158	0.0092
4-14	2.333	10.04	11.90	10.45	2.09	2.61	2.26	0.0055	0.0553	0.0656	0.0576	0.0115	0.0144	0.0124
4-4	2.345	6.16	12.66	9.84	3.61	9.70	2.74	0.0055	0.0339	0.0698	0.0542	0.0199	0.0535	0.0151
4-22	2.412	10.25	12.40	7.75	3.82	10.18	2.05	0.0050	0.0508	0.0615	0.0384	0.0189	0.0505	0.0101
4-10	2.437	4.69	13.20	10.68	3.11	10.35	2.87	0.0045	0.0209	0.0589	0.0476	0.0139	0.0462	0.0128
4-13	2.504	6.25	12.44	9.77	10.15	2.09	11.20	0.0040	0.0251	0.0500	0.0392	0.0408	0.0084	0.0450
4-17	2.875	10.02	11.95	10.66	1.68	10.17	8.48	0.0021	0.0214	0.0255	0.0227	0.0036	0.0217	0.0181
								Weighted values ^[c]	9.55	11.96	9.81	4.82	6.63	4.68
								Experimental values ^[d]	9.40	12.00	9.40	4.50	7.00	4.10
								RMSD						0.36

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S9

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **5**.

Conformers	ΔG°	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1',2'}$	$PJ_{2',3'}$	$PJ_{3',4'}$
5-1	0.000	9.66	11.89	11.09	3.30	0.2873	2.7746	3.4176	3.1858	0.9478
5-2	0.603	9.84	11.88	10.75	2.81	0.1112	1.0939	1.3212	1.1958	0.3122
5-3	0.644	7.79	11.90	10.89	3.50	0.1001	0.7795	1.1905	1.0893	0.3500
5-4	0.692	9.83	11.89	10.76	2.81	0.0900	0.8852	1.0701	0.9685	0.2529
5-5	0.710	6.78	11.79	11.08	10.57	0.0900	0.6105	1.0612	0.9979	0.9517
5-6	0.720	7.92	12.09	10.65	1.83	0.0900	0.7132	1.0883	0.9588	0.1647
5-7	0.925	7.02	11.83	10.52	10.32	0.0656	0.4604	0.7760	0.6903	0.6770
5-8	0.939	6.60	11.84	11.28	10.41	0.0590	0.3897	0.6992	0.6657	0.6144
5-9	1.239	9.66	11.87	10.91	3.07	0.0387	0.3739	0.4596	0.4222	0.1190
5-10	1.303	6.93	11.21	9.65	3.42	0.0348	0.2413	0.3904	0.3363	0.1193
5-11	1.798	2.52	13.40	11.41	3.39	0.0150	0.0378	0.2007	0.1709	0.0507
5-12	2.359	9.48	13.07	4.31	3.29	0.0058	0.0549	0.0758	0.0250	0.0191
5-13	2.489	10.27	13.05	5.75	2.21	0.0047	0.0482	0.0613	0.0270	0.0104
5-14	2.526	6.48	12.41	10.54	9.66	0.0042	0.0274	0.0524	0.0445	0.0408
5-15	2.666	6.83	11.82	10.75	10.38	0.0034	0.0234	0.0404	0.0368	0.0355
						Weighted values ^[c]	8.51	11.90	10.81	4.67
						Experimental values ^[d]	8.50	12.00	11.00	3.50
						RMSD				0.59

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J^i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S10

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **5** considering PCM solvation in CHCl₃.

Conformers ^d	ΔG^a	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1',2'}$	$PJ_{2',3'}$	$PJ_{3',4'}$
5-1	0.000	9.85	11.83	11.09	3.31	0.5163	5.0876	6.1065	5.7253	1.7077
5-4	0.952	10.10	11.84	10.85	2.83	0.0955	0.9645	1.1307	1.0363	0.2706
5-6	1.035	8.75	11.97	10.79	1.68	0.0859	0.7517	1.0281	0.9273	0.1443
5-5	1.094	8.02	11.67	10.97	10.47	0.0773	0.6203	0.9025	0.8480	0.8093
5-10	1.200	10.30	11.86	11.13	2.71	0.0696	0.7168	0.8248	0.7743	0.1887
5-7	1.202	8.18	11.71	10.48	10.19	0.0626	0.5123	0.7330	0.6561	0.6379
5-15	1.824	8.26	11.68	10.61	10.22	0.0242	0.2002	0.2828	0.2571	0.2476
5-8	1.878	8.19	11.68	11.19	10.31	0.0218	0.1786	0.2547	0.2439	0.2247
5-9	1.891	9.95	11.79	10.90	3.01	0.0196	0.1952	0.2313	0.2137	0.0591
5-12	2.078	9.61	13.41	4.00	3.03	0.0143	0.1373	0.1917	0.0572	0.0433
5-3	2.149	8.50	11.81	11.06	3.68	0.0129	0.1094	0.1519	0.1423	0.0474
						Weighted values ^[c]	9.47	11.84	10.88	4.38
						Experimental values ^[d]	8.50	12.00	11.00	3.50
						RMSD				0.66

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J^i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S11

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **6**.

Conformers	ΔG^a	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{5',6'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1',2'}$	$PJ_{2',3'}$	$PJ_{5',6'}$
6-1	0.000	7.79	11.47	9.54	1.96	0.6238	4.8582	7.1543	5.9516	1.2225
6-2	0.706	8.96	11.61	8.90	2.15	0.1895	1.6971	2.2000	1.6860	0.4072
6-3	1.755	9.24	11.52	10.98	10.51	0.0322	0.2979	0.3716	0.3540	0.3390
6-4	1.792	5.51	12.27	9.20	2.76	0.0303	0.1669	0.3720	0.2790	0.0836
6-5	1.946	10.42	11.49	9.87	1.85	0.0234	0.2436	0.2685	0.2307	0.0432
6-6	2.002	8.15	12.47	10.29	1.28	0.0213	0.1732	0.2651	0.2188	0.0272
6-7	2.073	9.17	11.75	8.32	9.60	0.0188	0.1728	0.2214	0.1568	0.1808
6-8	2.422	1.87	13.02	10.84	2.52	0.0105	0.0196	0.1363	0.1135	0.0263
6-9	2.491	6.00	12.41	10.08	1.62	0.0093	0.0559	0.1156	0.0939	0.0151
6-10	2.514	10.15	11.72	9.19	1.85	0.0090	0.0910	0.1050	0.0823	0.0165
6-11	2.583	1.89	13.04	11.01	2.79	0.0080	0.0150	0.1040	0.0878	0.0222
6-12	2.740	9.68	11.66	9.15	10.55	0.0061	0.0592	0.0713	0.0560	0.0646
6-13	2.777	9.78	11.59	10.98	1.86	0.0057	0.0562	0.0665	0.0630	0.0107
6-14	2.984	9.45	11.99	8.63	1.58	0.0041	0.0383	0.0486	0.0350	0.0064
6-15	2.986	8.64	11.71	8.52	10.35	0.0040	0.0349	0.0473	0.0344	0.0418
6-16	2.993	9.46	12.53	8.64	1.57	0.0040	0.0378	0.0500	0.0345	0.0063
						Weighted values ^[c]	8.02	11.60	9.48	2.51
						Experimental values ^[d]	8.40	12.00	8.80	3.90
						RMSD				0.82

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J^i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S12

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **6** considering PCM solvation in CHCl₃.

Conformers ^d	ΔG^a	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{5',6'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1',2'}$	$PJ_{2',3'}$	$PJ_{5',6'}$
6-1	0.000	8.78	11.45	9.13	1.94	0.9123	8.0103	10.4419	8.3287	1.7697
6-3	1.734	9.87	11.76	11.00	10.44	0.0488	0.4822	0.5743	0.5370	0.5096
6-2	2.278	9.37	11.43	8.59	2.22	0.0195	0.1826	0.2227	0.1675	0.0432
6-5	2.605	10.16	11.50	10.79	1.59	0.0112	0.1141	0.1291	0.1212	0.0179
6-4	2.796	5.32	12.43	9.02	2.72	0.0081	0.0434	0.1012	0.0734	0.0221
						Weighted values ^[c]	8.83	11.47	9.23	2.36
						Experimental values ^[d]	8.40	12.00	8.80	3.90
						RMSD				0.87

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S13

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **7**.

Conformers	ΔG^a	$J_{6,1}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	P^b	$PJ_{6,1}$	$PJ_{1,2}$	$PJ_{2,3}$	$PJ_{3,4}$	$PJ_{4,5}$	$PJ_{5,6}$
7-1	0.000	5.88	12.24	9.80	10.20	1.34	9.12	0.5017	2.9498	6.1416	4.9171	5.1172	0.6737	4.5738
7-2	0.296	5.88	12.34	9.86	10.50	0.66	5.46	0.3046	1.7918	3.7597	3.0043	3.1984	0.2017	1.6635
7-3	1.036	5.77	12.39	9.87	10.49	0.63	2.32	0.0873	0.5033	1.0815	0.8617	0.9159	0.0546	0.2028
7-4	1.457	6.67	11.68	10.72	9.49	2.97	9.33	0.0429	0.2862	0.5010	0.4598	0.4068	0.1273	0.4001
7-5	1.933	10.10	11.78	10.71	2.53	0.81	5.51	0.0192	0.1939	0.2262	0.2056	0.0486	0.0155	0.1059
7-6	1.952	6.88	11.64	10.47	9.81	1.70	1.86	0.0186	0.1281	0.2166	0.1949	0.1827	0.0317	0.0346
7-7	2.257	10.37	12.28	8.36	2.78	0.66	9.37	0.0111	0.1153	0.1365	0.0929	0.0309	0.0073	0.1041
7-8	2.899	6.73	11.66	10.70	9.71	2.40	6.36	0.0038	0.0253	0.0438	0.0402	0.0365	0.0090	0.0239
7-9	2.900	9.88	11.85	9.97	2.43	2.08	9.05	0.0038	0.0371	0.0445	0.0374	0.0091	0.0078	0.0340
7-10	2.913	9.30	11.65	10.01	3.06	8.84	3.23	0.0037	0.0341	0.0428	0.0368	0.0112	0.0325	0.0119
7-11	2.962	9.80	11.88	10.66	1.97	5.72	10.55	0.0034	0.0331	0.0401	0.0360	0.0066	0.0193	0.0356
								Weighted values ^[c]	6.10	12.23	9.89	9.96	1.18	7.19
								Experimental values ^[d]	7.50	12.00	9.50	8.30	2.50	7.00
								RMSD						1.06

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S14

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **7** considering PCM solvation in CHCl₃.

Conformers ^d	ΔG^a	$J_{6,1'}$	$J_{1,2'}$	$J_{2,3'}$	$J_{3,4'}$	$J_{4,5'}$	$J_{5,6'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1,2'}$	$PJ_{2,3'}$	$PJ_{3,4'}$	$PJ_{4,5'}$	$PJ_{5,6'}$
7-4	0.000	8.23	11.72	10.34	9.49	2.61	9.32	0.4531	3.7294	5.3080	4.6857	4.2979	1.1818	4.2236
7-8	0.355	8.11	11.71	10.54	9.68	1.54	6.00	0.2674	2.1687	3.1303	2.8172	2.5894	0.4121	1.6039
7-1	0.826	6.01	12.33	9.60	10.17	1.29	9.29	0.1150	0.6914	1.4173	1.1038	1.1697	0.1478	1.0684
7-6	1.276	8.01	11.70	10.37	9.74	1.35	1.63	0.0549	0.4399	0.6428	0.5699	0.5348	0.0742	0.0894
7-9	1.475	9.85	11.83	10.38	2.54	1.73	9.10	0.0400	0.3943	0.4735	0.4156	0.1018	0.0691	0.3644
7-2	1.791	6.21	12.41	9.71	10.29	0.54	5.14	0.0236	0.1466	0.2932	0.2293	0.2430	0.0126	0.1214
7-3	2.243	5.88	12.45	9.56	10.45	0.72	1.81	0.0102	0.0597	0.1265	0.0971	0.1062	0.0073	0.0184
7-15	2.255	10.48	12.02	7.15	10.33	1.44	5.74	0.0102	0.1065	0.1221	0.0727	0.1050	0.0146	0.0583
7-7	2.351	9.54	12.50	7.55	1.86	0.89	9.29	0.0091	0.0872	0.1142	0.0690	0.0170	0.0082	0.0849
7-12	2.646	10.44	12.20	8.04	3.12	0.40	4.77	0.0054	0.0563	0.0658	0.0434	0.0168	0.0022	0.0257
7-5	2.796	10.13	11.79	10.94	2.77	0.70	5.42	0.0044	0.0443	0.0515	0.0478	0.0121	0.0030	0.0237
7-20	2.824	7.98	11.67	10.51	9.58	3.16	10.75	0.0039	0.0314	0.0459	0.0413	0.0376	0.0124	0.0423
7-11	2.989	9.93	11.91	10.74	1.90	5.60	10.39	0.0029	0.0284	0.0341	0.0308	0.0054	0.0160	0.0298
								Weighted values ^[c]	7.98	11.83	10.22	9.24	1.96	7.75
								Experimental values ^[d]	7.50	12.00	9.50	8.30	2.50	7.00
								RMSD						0.65

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

$\sum^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{H,H}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal stand

Table S15Summary^[a] of theoretical^[b] and experimental^[c] $^3J_{\text{H,H}}$ coupling constants for compounds 1-7.

Compound	data	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6'}$	RMSD
1 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	6.58	12.46	9.95	2.57	8.38	6.16	1.78
	Theor solvent	9.12	11.96	10.10	3.87	7.94	2.81	0.70
	Exp	9.00	11.50	10.24	2.53	8.90	2.70	
2 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	7.20	12.45	10.37	1.86	10.59	2.09	0.87
	Theor solvent	8.02	12.18	10.38	2.47	9.20	3.37	0.45
	Exp	8.20	11.70	10.00	2.70	9.20	2.50	
3 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	8.60	12.38	9.12	3.19	7.76	3.13	0.72
	Theor solvent	8.73	12.23	10.05	3.59	6.70	2.56	0.76
	Exp	9.00	11.30	9.00	3.90	6.80	3.70	
4 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	8.75	12.04	10.11	4.11	7.47	4.55	0.58
	Theor solvent	9.55	11.96	9.81	4.82	6.63	4.68	0.45
	Exp	9.40	11.30	9.40	4.50	7.00	4.10	
5 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	8.51	11.90	10.81	4.67	-	-	0.69
	Theor solvent	9.47	11.84	10.88	4.38	-	-	0.76
	Exp	8.60	11.20	10.00	3.80	-	-	
6 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	8.02	11.60	9.48	-	-	2.51	0.83
	Theor solvent	8.83	11.47	9.23	-	-	2.36	0.85
	Exp	8.40	11.10	8.80	-	-	3.90	
7 (6 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>S</i>)	Theor gas phase	6.10	12.23	9.89	9.96	1.18	7.19	1.10
	Theor solvent	7.98	11.83	10.22	9.24	1.96	7.75	0.66
	Exp	7.50	11.50	9.50	8.30	2.50	7.00	

[a] For full details on theoretical ^1H - ^1H coupling constants calculations for each contributing conformer, see Supporting Information (Tables S1-S14).

[b] Obtained from the DFT optimized structures using DFT B3LYP/DGDZVP in gas phase and DFT B3LYP/DGDZVP PCM in solution. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i J_i \times P_i$, where J_i is the spin-spin coupling constant (in Hz) for each conformer and P_i is the population for the i th conformer calculated from ΔG values at 298 K and 1 atm.

[c] $J_{\text{H,H}}$ values and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ^1H NMR spectrum obtained at 500 MHz from DMSO- d_6 solutions for **6** and CDCl_3 solutions for **7-12** using TMS as the internal standard.

Table S16Summary^[a] of theoretical^[b] and experimental^[c] ¹H NMR chemical shifts for compounds **1-7**.

Compound	Data	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'	RMSD
1	Theor gas phase	6.03	6.97	4.82	5.73	6.13	5.75	3.71	3.78	5.00	1.50	0.29
	Theor solvent	5.93	7.14	5.15	5.91	6.04	5.34	3.64	3.81	5.07	1.49	0.24
	Exp	5.98	7.06	5.33	5.82	5.72	5.61	3.31	3.51	5.02	1.09	
2	Theor gas phase	6.02	6.95	4.85	5.86	5.91	5.94	5.04	3.97	4.78	1.55	0.21
	Theor solvent	6.15	7.28	5.36	6.15	6.14	5.83	5.01	4.10	4.98	1.36	0.22
	Exp	6.06	6.90	5.38	5.90	5.74	5.90	5.09	3.80	4.91	1.24	
3	Theor gas phase	5.98	6.82	5.08	5.91	5.91	5.77	4.92	5.18	5.17	1.24	0.16
	Theor solvent	5.91	6.98	5.12	5.97	6.09	5.62	4.90	5.16	5.26	1.44	0.22
	Exp	6.06	6.90	5.31	5.87	5.64	5.69	5.25	5.17	5.10	1.22	
4	Theor gas phase	5.97	6.77	5.07	5.98	5.88	5.38	3.72	4.99	5.25	1.25	0.13
	Theor solvent	5.91	6.96	5.12	5.96	5.82	5.25	3.82	4.83	5.16	1.37	0.15
	Exp	6.04	6.89	5.27	5.88	5.72	5.53	3.92	5.06	5.23	1.28	
5	Theor gas phase	5.99	6.78	5.22	6.03	5.82	5.66	5.56	-	5.19	1.36	0.14
	Theor solvent	5.92	6.99	5.15	5.98	5.86	5.68	5.58	-	5.22	1.38	0.14
	Exp	6.05	6.90	5.35	5.87	5.70	5.90	5.73	-	5.30	1.39	
6	Theor gas phase	6.00	6.80	5.12	6.08	5.86	5.72	-	5.44	5.17	1.42	0.15
	Theor solvent	5.94	7.00	5.15	6.07	5.70	5.64	-	5.31	5.40	1.51	0.19
	Exp	6.07	6.92	5.32	5.96	5.67	5.91	-	5.61	5.26	1.25	
7	Theor gas phase	6.34	6.95	4.85	5.74	5.68	5.42	3.66	5.13	5.14	1.36	0.33
	Theor solvent	5.94	6.99	5.30	6.09	5.53	5.11	3.82	5.05	5.13	1.37	0.31
	Exp	6.05	6.09	5.30	5.89	5.58	5.43	3.86	5.11	5.25	1.29	

[a] For full details on theoretical ¹H NMR chemical shifts calculations for each contributing conformer, see Supporting Information (Tables S15-S28).

[b] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP for gas-phase and GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM for solution. The correction factors were as follows; in gas phase ($\delta_{\text{cal}} = 0.982 \delta_{\text{exp}} + 0.347$); in solution ($\delta_{\text{cal}} = 0.946 \delta_{\text{exp}} + 0.447$). Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ¹H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer calculated from ΔG values at 298 K and 1 atm.

[c] Measured at 500 MHz from [6D]-DMSO solutions for **1** and CDCl₃ solutions for **2-7** using TMS as the internal standard.

Table S17Summary^[a] of theoretical^[b] and experimental^[c] ¹³C NMR chemical shifts for compounds **1-5**, and **7**.

Molecule	Data	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	COCH ₃				COC ₂ H ₅				RMSD
1	Theor gas phase	161.5	118.9	147.6	29.4	76.7	128.1	132.9	75.4	77.9	71.4	76.7	14.8	20.6	20.5	-	-	171.3	169.5	-	-	3.38
	Theor solvent	162.9	116.9	149.3	29.9	75.1	129.7	129.2	76.6	75.0	71.9	73.6	12.1	20.6	20.8	-	-	173.2	171.2	-	-	2.49
	Exp	163.2	120.1	147.0	29.3	74.1	132.9	126.7	69.9	71.7	71.6	71.0	12.9	21.2	20.9	-	-	171.9	171.6	-	-	
2	Theor gas phase	161.2	119.6	146.6	29.3	75.9	131.9	128.1	72.4	75.5	69.7	72.1	10.9	20.4	20.2	20.5	-	170.4	169.2	169.5	-	1.88
	Theor solvent	161.8	117.5	147.7	29.8	75.6	133.2	125.0	71.2	74.4	71.2	72.3	11.6	20.7	20.5	20.8	-	169.9	170.2	170.1	-	1.63
	Exp	163.6	121.3	144.9	29.5	74.2	132.8	125.8	68.5	72.3	71.2	72.0	14.2	20.9	20.9	21.2	-	169.7	170.9	169.7	-	
3	Theor gas phase	159.4	120.8	143.7	30.1	73.9	134.2	126.4	70.0	73.9	72.2	70.1	13.3	20.3	20.4	20.4	20.4	169.4	171.3	169.8	169.5	1.52
	Theor solvent	161.2	117.9	146.7	30.3	74.7	133.1	124.7	69.4	73.2	71.8	70.7	14.3	20.7	20.5	20.5	20.7	169.6	170.6	170.0	170.8	1.61
	Exp	163.1	121.5	144.3	29.7	73.7	133.0	126.3	67.7	71.6	71.1	66.6	15.0	20.9	21.1	21.0	20.9	169.5	170.0	169.5	169.5	
4	Theor gas phase	159.4	121.3	143.4	29.8	74.1	135.4	126.1	72.7	74.2	74.7	70.5	13.1	20.3	20.5	20.4	-	169.9	171.5	169.7	-	1.63
	Theor solvent	161.3	118.1	146.7	29.8	74.7	133.4	126.2	71.4	73.2	75.4	70.8	13.8	20.7	20.6	20.8	-	169.9	171.4	170.1	-	1.44
	Exp	163.6	121.5	144.6	29.5	74.1	132.9	126.9	70.2	72.0	72.9	69.0	14.6	21.0	20.9	21.1	-	169.9	170.2	170.2	-	
5	Theor gas phase	159.1	119.9	143.1	29.7	74.0	137.5	123.4	68.6	76.8	207.1	75.2	15.9	20.1	19.9	20.3	-	169.6	170.1	171.0	-	1.81
	Theor solvent	161.3	117.9	146.7	29.6	74.5	134.2	123.6	68.7	76.3	207.0	75.6	15.7	20.5	20.2	20.4	-	169.8	170.3	170.5	-	1.49
	Exp	163.6	121.5	144.6	29.2	73.7	133.4	125.0	67.3	75.0	205.3	73.0	16.1	20.7	20.5	20.8	-	169.8	170.0	170.5	-	
7	Theor gas phase	160.1	119.5	146.5	29.5	76.9	131.0	131.8	70.9	71.8	72.3	72.3	14.6	20.5	20.0	20.5	-	170.8	170.8	168.9	-	1.81
	Theor solvent	161.1	118.2	146.5	30.6	75.1	137.0	126.0	69.3	71.2	72.0	71.5	15.1	20.6	20.4	20.8	-	169.7	170.4	169.9	-	1.66
	Exp	163.6	121.4	144.8	29.7	74.6	132.9	128.3	68.4	71.3	72.8	69.9	16.6	21.1	20.6	20.9	-	170.0	170.0	169.8	-	

[a] For full details on theoretical ¹³C NMR chemical shifts calculations for each contributing conformer, see Supporting Information (Tables S29-S40).[b] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP for gas-phase and GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM for solution. The correction factors were as follows; in gas phase ($\delta_{\text{cal}} = 0.967 \delta_{\text{exp}} - 2.944$); in solution ($\delta_{\text{cal}} = 0.954 \delta_{\text{exp}} - 2.312$). Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ¹³C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer calculated from ΔG values at 298 K and 1 atm.[c] Measured at 125 MHz from [6D]-DMSO solutions for **1** and CDCl₃ solutions for **2-5**, and **7** using TMS as the internal standard.

Table S18Comparison between DFT and experimental ¹H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **1**.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
1-1	0.000	0.3976	5.80	6.83	4.51	5.42	5.99	5.57	3.61	3.35	4.71	1.47
1-2	0.262	0.2556	5.77	6.80	4.45	5.44	5.95	5.55	3.24	3.61	4.96	0.81
1-3	0.538	0.1604	5.81	6.81	4.50	5.49	5.56	5.84	3.46	3.67	4.32	1.36
1-4	0.794	0.1040	5.77	6.53	4.72	5.60	6.22	4.99	2.93	3.51	5.05	0.82
1-5	1.246	0.0486	5.74	6.50	5.14	5.87	5.23	4.87	3.72	3.68	4.63	1.03
1-6	2.322	0.0079	5.78	6.55	5.36	5.58	6.14	5.40	3.94	2.84	4.62	0.66
1-7	2.496	0.0059	5.77	6.65	4.48	5.36	5.83	5.81	3.74	3.67	4.98	1.10
1-8	2.635	0.0047	5.78	6.47	5.51	5.93	5.72	5.21	3.53	3.71	5.16	1.44
1-9	2.649	0.0045	5.73	1.81	4.92	5.83	5.18	4.81	2.88	3.31	4.84	0.82
1-10	2.665	0.0044	5.71	6.49	4.71	5.91	5.83	5.11	3.23	3.00	4.62	0.34
1-11	2.821	0.0034	5.74	6.53	4.79	5.85	5.94	5.36	3.43	2.64	4.24	1.45
1-12	2.883	0.0031	5.77	6.77	4.49	5.57	5.61	5.54	3.50	3.11	4.80	0.77
Weighted values ^[c]			5.79	6.74	4.56	5.49	5.89	5.50	3.42	3.49	4.74	1.18
Corrected weighted values ^[d]			6.03	6.97	4.82	5.73	6.13	5.75	3.71	3.78	5.00	1.50
Experimental values ^[e]			5.98	7.06	5.33	5.82	5.72	5.61	3.31	3.51	5.02	1.09
RMSD											0.29	

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ¹H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{cal} = 0.982 \delta_{exp} + 0.347$).

[e] In ppm, Measured at 500 MHz from [6D]-DMSO solutions using TMS as the internal standard.

Table S19

Comparison between DFT and experimental ¹H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **1** considering PCM solvation in DMSO.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
1-1	0.000	0.4747	5.79	7.07	4.94	5.71	6.22	5.15	3.07	3.45	5.05	1.11
1-2	0.283	0.2801	5.80	7.06	5.11	5.88	5.51	4.87	3.80	3.72	4.63	1.16
1-3	1.091	0.0711	5.83	7.13	4.74	5.62	5.80	5.68	3.55	3.92	4.86	1.08
1-4	1.190	0.0640	5.81	7.05	5.04	5.83	5.75	5.49	3.69	3.65	5.17	1.16
1-5	1.423	0.0419	5.77	7.04	4.91	5.94	5.92	5.43	3.32	3.06	4.54	0.99
1-6	1.560	0.0340	5.89	7.24	4.82	5.80	5.58	5.67	3.34	3.49	4.78	0.63
1-7	1.989	0.0162	5.87	7.23	4.73	5.75	5.72	5.59	3.24	3.64	4.93	1.23
1-8	2.579	0.0057	5.91	7.24	4.81	5.73	5.52	5.90	3.53	3.76	4.34	0.55
1-9	2.617	0.0057	5.83	7.09	5.44	5.92	6.01	5.58	3.52	2.97	4.58	1.57
1-10	2.927	0.0033	5.80	7.08	4.93	5.88	5.98	5.53	3.59	2.83	4.25	0.61
1-11	2.932	0.0033	5.84	7.18	4.75	5.89	5.66	5.64	3.58	3.10	4.77	1.05
Weighted values ^[c]			5.80	7.08	4.97	5.78	5.91	5.18	3.38	3.56	4.88	1.11
Corrected weighted values ^[d]			5.93	7.14	5.15	5.91	6.04	5.34	3.64	3.81	5.07	1.49
Experimental values ^[e]			5.98	7.06	5.33	5.82	5.72	5.61	3.31	3.51	5.02	1.09
RMSD											0.24	

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ¹H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{cal} = 0.946 \delta_{exp} + 0.447$).

[e] In ppm, Measured at 500 MHz from [6D]-DMSO solutions using TMS as the internal standard.

Table S20Comparison between DFT and experimental ¹H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **2**.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
2-1	0.000	0.6270	5.81	6.83	4.48	5.47	5.59	5.80	4.86	3.89	4.57	1.54
2-2	0.560	0.2430	5.72	6.53	4.75	5.89	5.72	5.49	4.77	3.15	4.31	0.60
2-3	1.200	0.0840	5.72	6.61	4.77	5.79	6.08	5.49	4.14	3.93	4.64	0.98
2-4	2.093	0.0170	5.71	6.52	4.74	5.90	5.63	5.47	4.83	3.33	4.46	0.60
2-5	2.492	0.0090	5.83	6.74	4.43	5.34	5.45	6.03	4.88	3.52	4.42	0.43
2-6	2.548	0.0080	5.72	6.49	5.38	5.98	5.60	5.47	4.48	3.32	4.44	0.45
2-7	2.793	0.0050	5.71	6.51	4.77	5.81	5.60	5.60	5.38	2.95	4.59	0.24
2-8	2.829	0.0050	5.75	6.51	5.28	5.73	5.69	5.71	4.92	3.51	4.56	1.01
Weighted values ^[c]			5.78	6.72	4.59	5.61	5.66	5.69	4.78	3.69	4.51	1.22
Corrected weighted values ^[d]			6.02	6.95	4.85	5.86	5.91	5.94	5.04	3.97	4.78	1.55
Experimental values ^[e]			6.06	6.90	5.38	5.90	5.74	5.90	5.09	3.80	4.91	1.24
RMSD											0.21	

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ¹H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{cal} = 0.982 \delta_{exp} + 0.347$).[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S21

Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **2** considering PCM solvation in CHCl_3 .

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
2-1	0.000	0.2508	5.87	7.10	4.67	5.69	5.56	5.79	4.84	3.91	4.64	1.42
2-2	0.068	0.2257	5.79	6.94	5.19	5.82	6.06	5.06	4.20	4.20	4.69	1.03
2-3	0.257	0.1645	5.79	6.88	5.31	5.97	5.68	5.43	4.67	3.34	4.52	0.66
2-4	0.579	0.0970	5.78	6.88	4.90	5.90	6.02	5.63	4.38	3.60	4.49	0.54
2-5	0.601	0.0873	5.78	6.90	4.88	5.97	5.78	5.54	4.81	3.28	4.52	0.70
2-6	0.902	0.0573	5.77	6.88	4.90	5.90	5.78	5.63	5.35	3.05	4.65	0.25
2-7	1.083	0.0417	5.78	6.87	5.31	5.31	5.84	5.73	4.89	3.61	4.54	1.03
2-8	1.529	0.0199	5.75	6.96	4.71	5.82	6.00	5.04	5.15	3.52	4.37	0.58
2-9	1.815	0.0118	5.78	6.95	5.25	5.90	5.89	5.16	4.74	3.71	4.96	0.38
2-10	1.850	0.0106	5.79	6.95	5.14	5.93	5.29	5.04	4.59	3.80	5.30	1.18
2-11	1.855	0.0106	5.80	6.93	4.90	5.84	5.93	5.64	4.66	3.79	5.25	1.27
2-12	1.935	0.0095	5.83	6.93	5.38	5.45	5.95	5.71	4.48	4.25	4.75	1.34
2-13	2.383	0.0046	5.83	6.94	5.23	5.45	5.98	5.74	4.47	4.10	4.72	1.15
2-14	2.408	0.0041	5.80	6.89	4.85	5.81	5.60	5.23	4.99	3.21	4.05	0.52
2-15	2.747	0.0024	5.87	7.05	4.65	5.54	5.33	6.07	4.96	3.61	4.42	0.53
2-16	2.789	0.0022	5.82	6.86	5.40	5.84	5.40	4.82	5.24	3.87	4.62	1.36
	Weighted values ^[c]		5.80	6.96	5.00	5.81	5.80	5.48	4.65	3.72	4.62	0.93
	Corrected weighted values ^[d]		6.15	7.28	5.36	6.15	6.14	5.83	5.01	4.10	4.98	1.36
	Experimental values ^[e]		6.06	6.90	5.38	5.90	5.74	5.90	5.09	3.80	4.91	1.24
	RMSD											0.22

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ^1H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.946 \delta_{\text{exp}} + 0.447$).

[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S22Comparison between DFT and experimental ¹H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **3**.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
3-1	0.000	0.2250	5.72	2.37	4.71	5.77	5.59	5.37	4.13	5.17	4.74	0.97
3-2	0.247	0.1483	5.76	2.05	4.76	5.74	5.33	5.66	4.68	4.62	5.30	1.00
3-3	0.285	0.1391	5.76	1.57	5.34	5.57	5.96	5.13	4.81	5.09	4.88	1.11
3-4	0.323	0.1305	5.70	1.89	4.71	5.78	6.14	5.66	4.71	4.73	5.20	1.26
3-5	0.457	0.1041	5.73	2.44	4.75	5.80	5.72	5.43	4.81	4.82	4.73	0.45
3-6	0.714	0.0674	5.72	2.44	4.75	5.78	5.70	5.46	4.65	4.77	5.05	0.57
3-7	0.761	0.0623	5.78	1.47	4.52	5.21	5.09	6.19	4.96	4.94	4.66	0.44
3-8	1.168	0.0313	5.70	2.24	4.59	5.80	5.77	4.95	5.24	4.85	4.39	0.55
3-9	1.257	0.0270	5.76	1.56	4.93	5.23	5.61	6.36	5.24	4.86	4.80	1.00
3-10	1.451	0.0194	5.76	1.58	4.79	5.20	5.65	6.36	5.27	5.01	4.74	1.15
3-11	1.571	0.0159	5.77	1.37	5.28	5.44	5.37	5.59	4.53	5.34	4.93	0.95
3-12	1.941	0.0085	5.78	1.52	4.48	5.26	5.51	5.76	4.76	5.29	4.60	0.91
3-13	2.255	0.0050	5.39	1.43	5.51	5.53	5.72	5.04	4.61	4.69	5.35	0.63
3-14	2.283	0.0048	5.78	1.51	4.48	5.26	5.51	5.77	4.76	5.29	4.59	0.91
3-15	2.525	0.0032	5.78	1.33	5.48	5.60	5.66	5.62	4.81	4.80	4.42	1.10
3-16	2.619	0.0027	5.75	1.41	5.04	5.59	5.54	4.90	5.05	5.24	4.56	1.20
3-17	2.743	0.0022	5.78	1.60	4.56	5.25	5.72	6.38	5.32	4.36	5.01	1.09
3-18	2.884	0.0017	5.74	1.39	5.27	5.37	5.48	5.71	5.04	4.66	4.67	0.84
3-19	2.928	0.0016	5.76	1.54	4.39	5.74	6.28	5.96	5.03	5.17	5.20	1.17
	Weighted values ^[c]		5.73	2.02	4.82	5.67	5.67	5.52	4.65	4.92	4.91	0.91
	Corrected weighted values ^[d]		5.98	6.82	5.08	5.91	5.91	5.77	4.92	5.18	5.17	1.24
	Experimental values ^[e]		6.06	6.90	5.31	5.87	5.64	5.69	5.25	5.17	5.10	1.22
	RMSD											0.16

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ¹H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{cal} = 0.982 \delta_{exp} + 0.347$).[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S23

Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **3** considering PCM solvation in CHCl_3 .

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
3-1	0.000	0.5072	5.78	1.71	4.82	5.90	6.26	5.61	4.52	4.93	5.27	1.24
3-2	0.552	0.1998	5.78	2.39	5.15	5.85	5.72	5.07	4.85	4.93	5.10	0.65
3-3	1.072	0.0833	5.78	1.70	5.34	5.84	5.46	5.21	4.93	5.05	4.78	1.08
3-4	1.267	0.0597	5.78	2.34	5.10	5.84	5.52	5.01	4.34	5.44	4.77	1.02
3-5	1.404	0.0474	5.80	1.85	4.82	5.49	5.67	6.32	5.19	4.90	4.78	1.00
3-6	1.449	0.0439	5.78	1.83	4.77	5.84	6.00	5.12	5.38	4.85	4.36	0.68
3-7	1.743	0.0268	5.77	1.83	4.66	5.65	5.94	5.79	5.15	5.30	5.27	1.15
3-8	2.059	0.0157	5.79	1.85	4.72	5.49	5.72	6.36	5.20	4.98	4.74	1.13
3-9	2.593	0.0064	5.83	1.79	4.68	5.46	5.17	6.20	4.70	4.95	4.66	0.50
3-10	2.659	0.0057	5.77	1.54	5.34	5.53	5.43	5.64	4.60	5.36	4.84	0.93
3-11	2.845	0.0042	5.78	1.72	5.37	5.80	5.20	5.42	5.45	4.51	5.11	0.52
Weighted values ^[c]			5.78	1.90	4.94	5.84	5.97	5.47	4.71	4.98	5.09	1.05
Corrected weighted values ^[d]			5.91	6.98	5.12	5.97	6.09	5.62	4.90	5.16	5.26	1.44
Experimental values ^[e]			6.06	6.90	5.31	5.87	5.64	5.69	5.25	5.17	5.10	1.22
RMSD												0.22

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ^1H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.946 \delta_{\text{exp}} + 0.447$).

[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S24Comparison between DFT and experimental ¹H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **4**.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
4-1	0.000	0.3189	5.69	6.49	4.94	5.87	5.84	5.07	3.49	4.86	5.09	1.00
4-2	0.409	0.1693	5.72	6.52	4.57	5.73	5.27	4.99	3.26	4.12	4.79	0.31
4-3	0.480	0.1524	5.77	6.55	4.73	5.71	5.62	4.81	3.02	4.71	5.10	0.90
4-4	1.089	0.0531	5.77	6.65	4.43	5.33	5.12	5.60	3.86	5.30	5.04	1.04
4-5	1.170	0.0477	5.72	6.44	5.12	5.79	5.86	5.19	3.88	4.30	5.05	1.76
4-6	1.197	0.0430	5.76	6.50	5.29	5.88	5.16	4.82	3.47	5.20	4.62	0.98
4-7	1.328	0.0348	5.79	6.51	5.31	5.76	6.13	4.94	3.38	4.70	5.02	1.14
4-8	1.515	0.0253	5.83	6.77	4.78	5.60	5.98	6.31	3.89	5.34	5.32	1.21
4-9	1.554	0.0228	5.68	6.56	4.68	5.85	5.48	4.92	3.15	4.64	4.67	1.08
4-10	1.566	0.0228	5.75	6.63	4.58	5.44	5.78	5.94	3.69	5.44	5.78	1.09
4-11	1.609	0.0205	5.77	6.77	4.47	5.42	5.38	5.68	3.52	5.20	4.54	0.69
4-12	1.693	0.0185	5.78	6.57	4.73	5.72	5.69	4.80	3.54	4.31	4.96	1.64
4-13	1.719	0.0185	5.77	6.78	4.46	5.42	5.38	5.67	3.52	5.21	4.54	0.69
4-14	1.758	0.0166	5.72	6.61	5.38	5.83	5.82	5.38	3.69	4.70	4.71	1.34
4-15	2.044	0.0109	5.72	6.67	4.43	5.57	6.19	5.76	4.04	5.08	5.24	1.04
4-16	2.251	0.0071	5.70	6.59	4.42	5.70	6.37	5.46	3.73	4.45	5.02	1.30
4-17	2.419	0.0058	5.68	6.59	4.49	5.76	6.09	4.97	3.32	4.21	4.82	0.74
4-18	2.547	0.0042	5.74	6.52	4.70	5.80	5.37	5.36	3.33	4.60	5.05	1.20
4-19	2.790	0.0031	5.79	6.49	5.27	5.45	6.06	4.91	3.97	4.16	4.62	0.34
4-20	2.908	0.0025	5.72	6.61	4.42	5.68	5.45	5.48	3.78	4.40	5.17	1.06
4-21	2.963	0.0022	5.74	6.52	4.56	5.70	5.36	5.98	3.43	4.58	5.32	0.92
	Weighted values ^[c]		5.73	6.54	4.81	5.74	5.63	5.12	3.43	4.73	4.99	0.92
	Corrected weighted values ^[d]		5.97	6.77	5.07	5.98	5.88	5.38	3.72	4.99	5.25	1.25
	Experimental values ^[e]		6.04	6.89	5.27	5.88	5.72	5.53	3.92	5.06	5.23	1.28
	RMSD											0.13

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ¹H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{cal} = 0.982 \delta_{exp} + 0.347$).[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S25

Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **4** considering PCM solvation in CHCl_3 .

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
4-1	0.000	0.2732	5.74	6.84	5.06	5.90	5.96	4.97	3.64	4.80	5.04	0.92
4-2	0.072	0.2458	5.77	6.88	4.71	5.78	5.43	4.94	3.36	4.22	4.87	0.98
4-3	0.553	0.1057	5.82	6.89	5.37	5.91	5.83	5.06	3.45	4.70	5.07	0.91
4-4	0.743	0.0770	5.80	6.92	4.88	5.76	5.89	4.97	3.71	4.26	4.99	0.71
4-5	0.875	0.0624	5.80	6.89	5.22	5.88	5.38	4.88	3.58	5.17	4.65	1.17
4-6	1.007	0.0505	5.81	6.98	4.63	5.54	5.08	5.60	3.83	5.31	5.06	1.09
4-7	1.123	0.0409	5.80	6.84	4.97	5.85	5.47	5.62	3.37	4.87	5.37	1.35
4-8	1.188	0.0368	5.71	6.88	4.42	5.92	5.68	5.18	3.37	4.53	4.83	0.88
4-9	1.396	0.0268	5.77	6.82	5.14	5.84	6.02	5.19	4.01	4.28	5.07	0.81
4-10	1.498	0.0217	5.78	6.98	4.60	5.72	5.97	5.75	3.98	5.09	5.27	1.48
4-11	1.566	0.0195	5.80	6.88	5.26	5.86	5.37	4.87	3.68	4.66	5.15	0.82
4-12	2.132	0.0076	5.78	6.93	4.62	5.79	5.61	5.56	3.73	4.49	5.15	1.40
4-13	2.322	0.0055	5.77	6.91	4.64	5.80	6.31	5.52	3.73	4.48	5.09	1.44
4-14	2.333	0.0055	5.79	6.96	5.40	5.88	6.00	5.32	3.74	4.72	4.69	1.43
4-15	2.345	0.0055	5.82	6.98	4.63	5.55	5.08	5.60	3.83	5.31	5.07	1.09
4-16	2.412	0.0050	5.83	6.92	5.38	5.84	5.57	5.35	4.18	4.09	5.13	0.82
4-17	2.437	0.0045	5.81	6.94	4.68	5.59	5.77	5.87	3.78	5.01	5.11	0.92
4-18	2.504	0.0040	5.84	7.06	4.63	5.68	5.46	5.67	3.62	5.18	4.60	0.59
4-19	2.875	0.0021	5.75	6.88	4.97	5.80	6.01	5.00	3.59	4.32	4.84	0.76
Weighted values ^[c]			5.77	6.88	4.94	5.83	5.68	5.08	3.57	4.63	4.99	0.97
Corrected weighted values ^[d]			5.91	6.96	5.12	5.96	5.82	5.25	3.82	4.83	5.16	1.37
Experimental values ^[e]			6.04	6.89	5.27	5.88	5.72	5.53	3.92	5.06	5.23	1.28
RMSD											0.15	

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ^1H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.946 \delta_{\text{exp}} + 0.447$).

[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S26Comparison between DFT and experimental ¹H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **5**.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
5-1	0.000	0.2873	5.74	6.57	4.77	5.78	5.54	5.78	5.64		4.99	0.68
5-2	0.603	0.1112	5.68	6.56	4.57	5.74	5.83	5.02	5.21		4.57	1.66
5-3	0.644	0.1001	5.77	6.59	5.45	5.82	5.44	5.56	5.42		5.20	1.11
5-4	0.692	0.0900	5.67	6.56	4.56	5.73	5.82	5.02	5.21		4.57	1.66
5-5	0.710	0.0900	5.79	6.50	5.56	5.92	5.05	5.31	5.00		4.84	0.66
5-6	0.720	0.0900	5.72	6.59	4.69	5.81	6.14	5.34	4.61		5.25	0.66
5-7	0.925	0.0656	5.81	6.52	5.44	5.88	5.06	4.78	5.05		5.18	1.25
5-8	0.939	0.0590	5.81	6.49	5.59	5.93	5.18	5.25	5.27		5.06	1.43
5-9	1.239	0.0387	5.75	6.63	4.89	5.74	5.52	5.69	5.43		4.46	1.04
5-10	1.303	0.0348	5.77	6.51	4.79	5.57	6.14	5.28	5.53		5.04	0.86
5-11	1.798	0.0150	5.78	6.52	4.58	5.04	5.94	6.56	5.88		4.78	1.04
5-12	2.359	0.0058	5.77	6.56	5.32	5.54	5.96	5.86	5.55		5.13	0.70
5-13	2.489	0.0047	5.79	6.55	5.43	5.55	5.92	5.52	5.74		5.13	0.89
5-14	2.526	0.0042	5.74	6.70	4.38	5.50	5.29	5.82	5.00		4.65	1.23
5-15	2.666	0.0034	5.77	6.54	5.53	5.98	5.05	5.09	4.50		5.71	0.48
	Weighted values ^[c]		5.75	6.56	4.96	5.78	5.57	5.41	5.31		4.93	1.03
	Corrected weighted values ^[d]		5.99	6.78	5.22	6.03	5.82	5.66	5.56		5.19	1.36
	Experimental values ^[e]		6.05	6.90	5.35	5.87	5.70	5.90	5.73		5.30	1.39
	RMSD											0.14

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ¹H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.982 \delta_{\text{exp}} + 0.347$).[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S27

Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **5** considering PCM solvation in CHCl_3 .

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
5-1	0.000	0.5160	5.79	6.93	4.90	5.84	5.74	5.76	5.66		5.09	1.00
5-2	0.952	0.0950	5.75	6.90	4.67	5.83	5.93	5.03	5.27		4.70	0.93
5-3	1.035	0.0860	5.78	6.93	4.86	5.85	6.22	5.42	4.76		5.29	1.07
5-4	1.094	0.0770	5.82	6.89	5.42	5.94	5.28	5.40	5.10		4.85	1.15
5-5	1.200	0.0700	5.76	6.86	4.63	5.76	5.92	5.59	5.48		4.80	0.87
5-6	1.202	0.0630	5.81	6.90	5.39	5.91	5.32	4.83	5.17		5.14	0.87
5-7	1.824	0.0240	5.83	6.90	5.37	5.92	5.31	5.16	4.63		5.80	1.26
5-8	1.878	0.0220	5.83	6.87	5.43	5.90	5.36	5.36	5.35		5.09	0.60
5-9	1.891	0.0200	5.81	6.99	5.01	5.83	5.72	5.72	5.44		4.46	1.02
5-10	2.078	0.0140	5.78	6.86	5.56	5.76	5.65	5.78	5.49		5.15	1.11
5-11	2.149	0.0130	5.81	6.94	5.36	5.84	5.61	5.49	5.53		5.22	0.64
Weighted values ^[c]			5.79	6.92	4.97	5.85	5.73	5.54	5.42		5.04	0.99
Corrected weighted values ^[d]			5.92	6.99	5.15	5.98	5.86	5.68	5.58		5.22	1.38
Experimental values ^[e]			6.05	6.90	5.35	5.87	5.70	5.90	5.73		5.30	1.39
RMSD												0.14

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ^1H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.946 \delta_{\text{exp}} + 0.447$).

[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S28Comparison between DFT and experimental ¹H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **6**.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
6-1	0.000	0.6238	5.76	6.56	4.95	5.89	5.59	5.49		5.13	5.04	1.27
6-2	0.706	0.1895	5.75	6.57	4.64	5.76	5.86	5.22		5.22	4.53	0.64
6-3	1.755	0.0322	5.78	6.62	4.88	6.03	5.17	5.25		4.68	5.02	0.74
6-4	1.792	0.0303	5.74	6.66	4.52	5.42	5.34	6.30		5.68	4.79	1.27
6-5	1.946	0.0234	5.71	6.55	5.14	5.89	5.27	5.32		5.67	4.38	1.16
6-6	2.002	0.0213	5.84	6.60	4.43	5.92	5.52	5.85		5.83	5.02	1.41
6-7	2.073	0.0188	5.76	6.63	4.74	5.79	5.36	5.23		5.07	4.80	0.47
6-8	2.422	0.0105	5.77	6.51	4.97	5.23	5.33	6.35		5.60	5.06	1.09
6-9	2.491	0.0093	5.74	6.71	4.48	5.47	5.72	6.23		5.46	5.24	0.49
6-10	2.514	0.0090	5.74	6.49	4.82	5.90	6.31	5.81		5.01	4.72	0.87
6-11	2.583	0.0080	5.80	6.53	4.99	5.26	5.30	6.30		5.27	5.37	0.98
6-12	2.740	0.0061	5.78	6.54	5.10	5.94	5.69	5.35		4.86	5.08	0.75
6-13	2.777	0.0057	5.74	6.66	4.78	5.97	5.30	5.00		5.81	4.36	0.48
6-14	2.984	0.0041	5.76	6.53	4.96	5.90	6.26	5.21		5.67	4.63	1.01
6-15	2.986	0.0040	5.69	6.52	4.52	5.87	5.44	5.61		4.03	5.15	0.69
6-16	2.993	0.0040	5.76	6.53	4.96	5.89	6.26	5.20		5.66	4.64	0.90
	Weighted values ^[c]		5.76	6.57	4.86	5.84	5.61	5.47		5.18	4.91	1.09
	Corrected weighted values ^[d]		6.00	6.80	5.12	6.08	5.86	5.72		5.44	5.17	1.42
	Experimental values ^[e]		6.07	6.92	5.32	5.96	5.67	5.91		5.61	5.26	1.25
	RMSD											0.15

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ¹H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.982 \delta_{\text{exp}} + 0.347$).[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S29

Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **6** considering PCM solvation in CHCl_3 .

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
6-1	0.000	0.9123	5.81	6.93	4.97	5.94	5.56	5.49		5.16	5.25	1.15
6-2	1.734	0.0488	5.82	6.96	5.06	6.13	5.31	5.35		4.77	5.58	0.83
6-3	2.278	0.0195	5.78	6.95	4.79	5.86	5.80	5.57		5.25	4.52	0.49
6-4	2.605	0.0112	5.78	6.95	4.89	6.10	5.35	5.17		5.24	4.63	1.14
6-5	2.796	0.0081	5.80	6.97	4.69	5.67	5.29	6.34		5.64	4.85	1.26
	Weighted values ^[c]		5.81	6.93	4.97	5.94	5.55	5.49		5.14	5.24	1.12
	Corrected weighted values ^[d]		5.94	7.00	5.15	6.07	5.70	5.64		5.31	5.40	1.51
	Experimental values ^[e]		6.07	6.92	5.32	5.96	5.67	5.91		5.61	5.26	1.25
	RMSD											0.19

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ^1H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.946 \delta_{\text{exp}} + 0.447$).

[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S30Comparison between DFT and experimental ¹H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of 7.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
7-1	0.000	0.5020	5.74	6.74	4.52	5.45	5.43	5.24	3.18	4.87	5.02	1.13
7-2	0.296	0.3050	5.75	6.75	4.53	5.44	5.46	5.16	3.58	4.89	4.59	1.02
7-3	1.036	0.0870	5.75	6.74	4.51	5.40	5.38	5.12	3.55	4.80	5.04	0.70
7-4	1.457	0.0430	5.79	6.53	5.29	6.06	5.07	4.83	3.32	4.95	5.03	1.13
7-5	1.933	0.0190	5.67	6.56	4.57	5.64	5.91	5.15	3.88	4.66	4.61	0.61
7-6	1.952	0.0190	5.78	6.53	5.26	6.00	5.14	4.71	3.55	4.80	4.92	0.70
7-7	2.257	0.0110	5.79	6.51	5.42	5.58	5.59	4.90	3.64	4.69	4.87	1.06
7-8	2.899	0.0040	5.78	6.52	5.22	6.07	5.16	4.94	3.71	4.85	4.67	1.03
7-9	2.900	0.0040	5.70	6.54	5.09	5.64	5.95	5.32	3.56	4.69	5.04	1.11
7-10	2.913	0.0040	5.69	6.63	4.54	5.91	6.06	4.68	3.90	4.51	4.37	0.73
7-11	2.962	0.0030	5.72	6.67	5.19	5.83	5.85	5.48	3.73	4.74	4.98	0.60
Weighted values ^[c]			5.75	6.72	4.59	5.49	5.43	5.17	3.38	4.87	4.88	1.03
Corrected weighted values ^[d]			6.34	6.95	4.85	5.74	5.68	5.42	3.66	5.13	5.14	1.36
Experimental values ^[e]			6.05	6.09	5.30	5.89	5.58	5.43	3.86	5.11	5.25	1.29
RMSD											0.33	

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ¹H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{cal} = 0.982 \delta_{exp} + 0.347$).[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S31

Comparison between DFT and experimental ^1H NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **7** considering PCM solvation in CHCl_3 .

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	H3	H4	H6	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'
7-1	0.000	0.4531	5.81	6.89	5.17	6.03	5.30	4.86	3.44	5.01	5.02	1.01
7-2	0.355	0.2674	5.82	6.91	5.25	6.04	5.31	4.86	3.82	4.70	4.82	0.94
7-3	0.826	0.1150	5.82	7.02	4.68	5.71	5.50	5.29	3.32	4.89	5.02	1.03
7-4	1.276	0.0549	5.81	6.89	5.22	5.98	5.25	4.58	3.60	4.85	5.04	0.78
7-5	1.475	0.0400	5.75	6.88	5.22	5.70	6.05	5.20	3.72	4.76	5.01	0.98
7-6	1.791	0.0236	5.82	7.03	4.67	5.73	5.55	5.28	3.68	4.61	4.70	0.95
7-7	2.243	0.0102	5.82	7.01	4.66	5.63	5.44	5.16	3.48	4.77	5.08	0.77
7-8	2.255	0.0102	5.80	6.88	5.10	5.78	6.03	4.81	4.11	4.73	4.72	0.97
7-9	2.351	0.0091	5.81	6.88	5.46	5.85	5.28	4.96	3.06	4.83	4.83	0.95
7-10	2.646	0.0054	5.81	6.90	5.47	5.79	5.57	4.97	4.00	4.55	4.51	0.96
7-11	2.796	0.0044	5.74	6.90	4.72	5.73	6.05	5.15	3.93	4.59	4.61	0.68
7-12	2.824	0.0039	5.79	6.87	5.35	5.86	5.29	5.06	3.25	4.30	4.87	0.82
7-13	2.989	0.0029	5.80	7.00	5.36	5.86	6.01	5.33	3.77	4.81	4.93	0.67
	Weighted values ^[c]		5.81	6.92	5.13	5.96	5.37	4.93	3.57	4.87	4.95	0.97
	Corrected weighted values ^[d]		5.94	6.99	5.30	6.09	5.53	5.11	3.82	5.05	5.13	1.37
	Experimental values ^[e]		6.05	6.09	5.30	5.89	5.58	5.43	3.86	5.11	5.25	1.29
	RMSD											0.31

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ^1H NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.946 \delta_{\text{exp}} + 0.447$).

[e] In ppm, Measured at 500 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S32Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **1**.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---		
1-1	0.000	0.3976	171.0	125.4	157.0	33.1	82.9	134.4	140.5	81.6	87.2	72.4	84.4	19.3	24.4	24.1	179.7	176.2
1-2	0.262	0.2556	170.9	125.1	156.9	33.1	82.9	134.8	140.1	81.6	84.1	77.7	83.2	17.2	24.4	24.6	179.8	182.3
1-3	0.538	0.1604	168.5	124.5	155.9	32.9	82.9	133.9	144.6	75.6	75.8	84.8	77.7	20.5	24.2	24.6	180.5	177.8
1-4	0.794	0.1040	167.3	128.9	149.9	34.5	78.5	136.7	138.0	87.4	82.9	76.6	79.9	14.0	24.7	23.9	182.8	176.7
1-5	1.246	0.0486	167.6	129.0	150.3	35.0	80.1	144.4	134.2	73.7	78.8	77.9	78.3	17.3	24.1	23.9	178.0	178.0
1-6	2.322	0.0079	167.1	128.3	151.0	34.4	79.7	140.0	141.9	81.9	76.0	83.5	87.3	22.1	24.3	23.9	177.3	183.5
1-7	2.496	0.0059	167.8	127.3	152.8	33.2	82.1	134.8	139.0	84.9	78.3	78.8	80.9	13.5	23.9	24.1	178.7	176.0
1-8	2.635	0.0047	167.2	129.6	149.1	35.5	79.5	147.3	129.9	75.3	79.9	77.9	80.5	17.0	23.9	24.0	177.1	178.9
1-9	2.649	0.0045	167.7	128.7	151.0	34.7	80.0	143.9	133.7	82.3	80.5	83.6	82.0	16.5	23.8	24.5	174.6	183.7
1-10	2.665	0.0044	167.4	128.5	150.6	33.7	79.8	144.1	131.2	77.8	80.0	81.6	80.7	14.6	24.2	24.2	180.1	182.6
1-11	2.821	0.0034	167.3	128.5	150.3	34.9	79.4	142.0	132.5	78.6	85.8	81.3	85.3	20.0	24.3	23.7	183.0	175.5
1-12	2.883	0.0031	167.5	125.6	154.9	33.0	82.6	134.8	143.6	82.7	74.8	83.9	85.6	18.5	24.1	24.1	178.6	177.2
Weighted values ^[c]			169.9	125.8	155.5	33.3	82.2	135.4	140.3	80.8	83.5	76.7	82.2	18.3	24.4	24.3	180.1	178.3
Corrected weighted values ^[d]			161.5	118.9	147.6	29.4	76.7	128.1	132.9	75.4	77.9	71.4	76.7	14.83	20.6	20.5	171.3	169.5
Experimental values ^[e]			163.2	120.1	147	29.3	74.1	132.9	126.7	69.9	71.7	71.6	71	12.9	21.2	20.9	171.9	171.6
RMSD																		3.38

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$,where δ^i is the ^{13}C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.967 \delta_{\text{exp}} - 2.944$).

[e] In ppm, measured at 125 MHz from [6D]-DMSO solutions using TMS as the internal standard.

Table S33

Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **1** considering PCM solvation in DMSO.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---	---
1-1	0.000	0.4747	172.9	124.9	158.5	33.6	80.3	136.2	138.9	88.0	82.4	77.4	79.5	13.4	23.8	24.2	186.3	181.4
1-2	0.283	0.2801	173.2	125.1	158.8	33.9	81.2	141.2	137.4	76.0	78.1	77.6	77.8	16.7	24.3	24.1	181.6	181.8
1-3	1.091	0.0711	173.3	124.6	159.7	33.2	83.7	135.3	138.2	84.0	79.6	78.1	80.8	13.2	23.9	24.3	182.8	181.3
1-4	1.190	0.0640	172.8	125.1	158.4	33.9	80.2	140.8	134.9	76.0	80.5	77.5	80.0	16.9	24.2	24.2	181.7	182.3
1-5	1.423	0.0419	173.2	125.0	158.7	33.4	81.1	141.5	134.0	78.3	80.2	81.8	81.3	14.1	24.3	24.3	181.8	186.3
1-6	1.560	0.0340	174.2	123.3	161.9	33.4	84.1	140.3	133.2	80.6	87.8	73.6	81.8	19.2	24.3	24.4	182.4	181.8
1-7	1.989	0.0162	174.5	123.2	162.1	33.5	83.9	139.0	135.0	81.3	84.6	77.8	82.7	16.9	24.4	24.4	182.3	186.0
1-8	2.579	0.0057	172.5	123.4	161.4	33.5	84.8	137.0	139.5	76.1	76.0	85.6	78.0	20.1	24.4	24.5	182.5	181.4
1-9	2.617	0.0057	172.5	124.8	159.3	33.8	81.3	142.2	139.6	80.5	78.0	81.7	89.0	22.5	24.2	24.0	180.9	186.6
1-10	2.927	0.0033	172.9	125.1	158.6	34.1	80.6	139.2	136.3	79.6	85.6	81.1	85.2	19.9	24.3	24.0	185.3	180.1
1-11	2.932	0.0033	172.2	123.7	160.9	33.3	83.9	138.1	140.6	80.9	74.3	84.6	82.8	18.4	24.3	24.2	182.2	182.4
Weighted values ^[c]			173.1	124.9	158.9	33.7	81.1	138.3	137.7	82.6	80.9	77.7	79.4	15.0	24.04	24.18	184.02	181.87
Corrected weighted values ^[d]			162.9	116.9	149.3	29.9	75.1	129.7	129.2	76.6	75.0	71.9	73.6	12.06	20.6	20.8	173.2	171.2
Experimental values ^[e]			163.2	120.1	147	29.3	74.1	132.9	126.7	69.9	71.7	71.6	71	12.90	21.2	20.9	171.9	171.6
RMSD																		2.49

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$,

where δ^i is the ^{13}C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.954 \delta_{\text{exp}} - 2.312$).

[e] In ppm, measured at 125 MHz from [6D]-DMSO solutions using TMS as the internal standard.

Table S34Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **2**.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---				
2-1	0.000	0.6270	170.8	125.6	156.5	33.1	82.6	136.6	137.8	79.5	82.3	73.2	78.3	14.8	24.1	23.8	24.3	179.4	177.1	178.3
2-2	0.560	0.2430	167.6	128.3	151.0	33.3	79.4	144.4	130.7	74.9	77.6	78.3	75.0	13.2	23.8	23.6	23.9	178.9	178.9	178.2
2-3	1.200	0.0840	167.4	127.8	151.4	34.2	79.8	142.6	132.7	74.3	82.5	76.5	78.8	12.9	24.0	24.0	23.8	178.0	180.4	176.7
2-4	2.093	0.0170	167.3	128.5	150.8	33.1	79.4	144.5	130.4	74.9	77.0	77.1	75.0	12.6	23.8	23.6	23.9	179.1	178.6	178.1
2-5	2.492	0.0090	169.4	126.1	154.6	32.8	82.0	136.3	140.7	75.1	78.4	82.7	77.2	20.4	24.2	24.5	24.4	180.5	178.1	178
2-6	2.548	0.0080	167.5	129.0	150.4	33.6	80.1	148.2	129.1	74.2	80.1	77.1	74.8	12.7	23.7	23.7	24.0	177.3	178.8	178.2
2-7	2.793	0.0050	167.4	128.6	150.8	32.8	79.3	143.5	131.4	75.8	76.5	77.3	80.9	17.8	24.0	24.2	23.6	179.0	178.3	178.1
2-8	2.829	0.0050	168.4	128.2	151.0	34.4	80.5	141.8	133.2	78.3	76.6	79.0	78.7	13.2	24.1	23.7	23.6	177.3	180.0	176.6
Weighted values ^[c]			169.6	126.6	126.6	154.5	33.2	81.4	139.3	135.4	77.8	81.0	75.0	77.5	14.2	24.0	23.8	24.2	177.9	177.9
Corrected weighted values ^[d]			161.2	119.6	119.6	146.6	29.3	75.9	131.9	128.1	72.4	75.5	69.7	72.1	10.9	20.4	20.2	20.5	169.2	169.5
Experimental values ^[e]			163.6	121.3	121.3	144.9	29.5	74.2	132.8	125.8	68.5	72.3	71.2	72.0	14.2	20.9	20.9	21.2	170.9	169.7
RMSD																			1.88	

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum \delta^i \times P^i$,where δ^i is the ^{13}C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.967 \delta_{\text{exp}} - 2.944$).[e] In ppm, measured at 125 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S35

Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **2** considering PCM solvation in CDCl_3 .

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---
2-1	0.000	0.2508	173.2	123.8	160.3	33.3	83.3	138.7	135.1	79.4	82.5	72.9	78.5	14.6	24.1	23.9	24.3	181.2	180.0	181.0
2-2	0.068	0.2257	171.6	126.1	156.3	34.0	81.1	142.6	133.6	77.6	81.6	76.8	79.0	13.1	23.8	23.8	24.2	180.3	181.5	180.0
2-3	0.257	0.1645	171.5	126.3	156.0	33.3	81.4	145.6	130.8	74.9	79.4	77.0	75.8	12.6	23.8	23.7	24.1	179.9	180.8	180.8
2-4	0.579	0.0970	171.1	126.1	155.6	34.2	79.9	142.8	132.4	75.1	80.6	84.6	78.6	18.7	24.0	23.7	24.0	179.2	180.9	180.5
2-5	0.601	0.0873	171.5	126.0	156.2	33.2	80.6	143.2	132.1	75.5	77.1	78.0	75.8	12.4	24.0	23.7	24.1	181.0	180.8	180.8
2-6	0.902	0.0573	171.5	126.0	156.4	32.8	80.6	142.2	133.2	76.5	76.4	77.2	81.2	17.7	24.1	24.2	23.8	180.9	180.9	181.0
2-7	1.083	0.0417	171.8	126.2	156.1	34.1	82.7	141.2	132.2	78.7	76.6	79.0	78.7	13.2	24.2	23.8	24.0	179.9	181.2	179.9
2-8	1.529	0.0199	171.5	125.5	156.6	33.5	80.7	142.1	134.1	71.7	78.2	80.8	76.1	20.6	24.0	23.7	24.4	181.3	179.6	181.6
2-9	1.815	0.0118	171.5	126.0	156.4	33.7	81.1	143.8	132.5	80.2	80.8	79.8	79.5	18.6	23.7	24.1	24.1	179.6	182.4	180.6
2-10	1.850	0.0106	171.3	126.2	156.1	34.3	81.0	145.6	130.3	75.8	83.0	77.2	80.4	16.7	23.9	23.8	24.1	180.4	182.0	179.8
2-11	1.855	0.0106	171.5	126.2	155.8	34.2	79.8	141.1	134.0	72.8	81.3	76.5	80.3	16.4	24.1	23.8	24.1	179.6	181.0	181.6
2-12	1.935	0.0095	170.7	125.9	157.5	34.5	80.5	132.8	143.7	78.7	81.4	72.7	77.5	13.4	24.1	24.0	24.5	179.8	181.1	181.4
2-13	2.383	0.0046	170.7	125.6	157.6	34.7	80.2	132.1	143.8	78.9	80.7	75.5	77.3	12.9	24.0	23.9	24.4	179.9	181.1	181.2
2-14	2.408	0.0041	171.1	126.2	155.7	34.1	80.0	142.1	135.4	73.3	75.6	84.5	75.8	20.5	24.6	24.3	24.1	186.1	179.2	180.5
2-15	2.747	0.0024	172.4	124.9	158.4	33.1	82.9	138.6	137.7	75.3	78.0	83.0	77.4	19.9	24.3	24.5	24.4	181.9	180.3	180.3
2-16	2.789	0.0022	171.3	126.7	154.4	34.6	80.8	145.1	134.7	72.6	77.4	76.6	78.4	16.6	24.1	24.0	24.0	180.4	179.3	180.9
Weighted values ^[c]			171.9	125.5	157.2	33.6	81.5	142.0	133.3	77.0	80.4	77.0	78.1	14.5	24.0	23.8	24.1	180.4	180.8	180.7
Corrected weighted values ^[d]			161.8	117.5	147.7	29.8	75.6	133.2	125.0	71.2	74.4	71.2	72.3	11.6	20.7	20.5	20.8	169.9	170.2	170.1
Experimental values ^[e]			163.6	121.3	144.9	29.5	74.2	132.8	125.8	68.5	72.3	71.2	72.0	14.2	20.9	20.9	21.2	169.7	170.9	169.7
RMSD																				1.63

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$,

where δ^i is the ^{13}C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.954 \delta_{\text{exp}} - 2.312$).

[e] In ppm, measured at 125 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S36Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **3**.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃				
3-1	0.000	0.2250	167.2	127.9	151.5	33.6	79.4	143.6	132.3	74.1	82.1	75.4	74.0	14.6	23.6	24.0	24.2	24.0	178.0	181.5	177.1	178.4
3-2	0.247	0.1483	167.1	127.8	151.1	34.2	78.5	142.2	132.8	74.0	79.6	81.2	76.9	17.0	24.0	23.8	23.8	24.1	177.5	179.2	179.8	177.6
3-3	0.285	0.1391	169.2	128.3	151.5	35.0	78.1	138.5	137.5	79.7	75.8	75.6	74.3	14.4	24.4	24.5	23.7	23.8	177.9	181.1	179.1	177.6
3-4	0.323	0.1305	167.4	127.8	151.1	34.5	78.6	141.2	133.1	74.3	78.7	79.6	76.6	17.5	24.0	23.6	23.7	24.0	177.5	179.0	179.7	179.4
3-5	0.457	0.1041	167.4	127.5	151.4	33.5	79.3	143.7	132.3	75.1	81.6	77.8	78.0	19.4	23.6	24.5	23.9	23.6	178.3	181.0	176.6	177.2
3-6	0.714	0.0674	167.3	127.8	151.7	33.6	79.4	143.4	132.6	75.1	81.4	78.2	74.1	19.7	23.6	24.4	24.1	24.0	178.4	181.0	177.1	177.7
3-7	0.761	0.0623	168.9	127.0	154.1	33.9	82.9	138.9	136.4	75.1	76.8	78.3	75.7	19.5	24.2	24.0	24.3	24.6	179.6	177.9	180.1	178.4
3-8	1.168	0.0313	167.5	127.5	151.7	33.3	79.4	144.8	131.9	71.2	74.8	78.2	72.8	19.8	23.9	23.5	23.8	24.4	180.1	177.5	177.5	180.8
3-9	1.257	0.0270	168.4	127.9	151.2	34.9	81.4	139.4	132.3	75.0	76.1	74.1	75.4	14.8	24.1	23.9	24.8	24.0	177.0	177.6	180.5	177.4
3-10	1.451	0.0194	168.2	127.8	151.2	34.8	81.9	138.9	131.7	75.1	76.6	74.9	74.9	14.5	23.9	23.9	24.8	24.2	176.8	177.6	181.3	178.5
3-11	1.571	0.0159	167.6	129.3	149.8	34.5	80.0	136.2	133.9	78.0	78.3	73.4	74.5	14.6	24.0	23.6	25.3	23.8	177.5	178.8	179.7	177.3
3-12	1.941	0.0085	167.8	126.9	153.1	33.3	82.9	136.1	138.9	83.0	79.4	77.3	75.5	15.1	23.8	24.4	24.5	24.2	179.7	180.1	177.0	178.6
3-13	2.255	0.0050	169.2	130.4	147.6	34.3	78.2	143.2	139.4	73.9	82.8	81.1	72.0	19.6	23.9	24.0	23.4	23.3	175.9	177.6	177.6	182.0
3-14	2.283	0.0048	167.8	126.9	153.2	33.3	82.9	136.1	138.8	83.0	79.4	77.3	75.5	15.2	23.9	24.4	24.5	24.2	179.7	180.1	177.0	178.6
3-15	2.525	0.0032	169.1	128.8	150.8	34.8	78.3	137.5	135.5	78.6	81.2	82.9	74.6	18.8	23.7	23.6	23.9	24.1	178.0	178.8	179.1	180.3
3-16	2.619	0.0027	166.9	129.2	148.8	33.7	80.5	143.7	136.4	73.7	79.6	76.1	75.0	17.5	24.2	23.8	23.6	24.0	177.7	176.4	178.5	179.5
3-17	2.743	0.0022	167.5	128.1	150.8	35.0	82.9	138.3	133.1	74.4	76.9	79.1	76.1	21.0	24.1	24.4	24.4	23.7	176.7	177.1	181.3	177.2
3-18	2.884	0.0017	167.4	128.4	150.4	34.5	78.7	132.8	136.4	78.9	80.1	77.6	80.4	20.3	23.9	24.2	24.1	23.9	177.5	178.1	179.2	177.4
3-19	2.928	0.0016	167.4	127.6	151.9	32.6	80.0	139.9	140.0	76.7	83.7	76.8	77.0	17.7	24.1	23.9	23.9	24.5	178.5	177.2	177.9	180.7
Weighted values ^[c]			167.7	127.8	151.5	34.1	79.4	141.6	133.6	75.3	79.4	77.6	75.4	16.7	23.9	24.0	24.0	24.0	178.0	180.0	178.5	178.2
Corrected weighted values ^[d]			159.4	120.8	143.7	30.1	73.9	134.2	126.4	70.0	73.9	72.2	70.1	13.3	20.3	20.4	20.4	20.4	169.4	171.3	169.8	169.5
Experimental values ^[e]			163.1	121.5	144.3	29.7	73.7	133.0	126.3	67.7	71.6	71.1	66.6	15.0	20.9	21.1	21.0	20.9	169.5	170.0	169.5	169.5
RMSD																						1.52

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum \delta^i \times P^i$, where δ^i is the ^{13}C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.967 \delta_{\text{exp}} - 2.944$).

[e] In ppm, measured at 125 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S37

Comparison between DFT and experimental ¹³C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **3** considering PCM solvation in CDCl₃.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	CO <u>C</u> H ₃	CO <u>C</u> H ₃	<u>C</u> OCH ₃	<u>C</u> OCH ₃				
3-1	0.000	0.5072	171.2	125.9	156.0	34.3	79.7	141.2	134.1	73.0	79.8	77.7	77.3	17.2	24.2	23.7	23.6	24.1	179.8	181.0	181.0	182.1
3-2	0.552	0.1998	171.5	126.0	156.3	33.5	80.8	143.8	132.7	78.2	80.0	79.2	75.5	20.0	23.7	24.2	23.9	24.0	180.5	182.0	179.3	179.9
3-3	1.072	0.0833	171.5	126.2	155.7	34.0	82.1	141.5	130.4	78.7	75.7	75.5	75.0	14.5	24.1	23.8	23.8	24.0	180.1	181.3	180.8	180.4
3-4	1.267	0.0597	171.4	126.1	156.1	33.5	80.7	143.4	132.5	77.2	80.9	75.2	75.6	14.3	23.7	23.8	24.1	24.2	180.4	182.1	179.6	181.1
3-5	1.404	0.0474	171.0	125.8	156.4	34.2	83.2	141.8	129.1	75.6	75.7	76.9	76.5	14.4	24.1	23.8	24.6	24.1	179.9	180.1	181.5	180.3
3-6	1.449	0.0439	171.3	126.0	155.8	34.0	80.2	141.5	135.0	71.4	75.6	79.0	74.3	19.2	23.9	23.6	23.8	24.4	181.1	179.8	180.1	181.5
3-7	1.743	0.0268	170.9	125.7	156.9	33.9	83.5	140.4	132.6	79.6	78.1	76.1	77.8	17.2	24.2	23.9	23.8	24.2	180.9	178.9	180.1	182.4
3-8	2.059	0.0157	171.0	125.6	156.6	34.4	83.7	141.5	129.0	75.4	76.2	75.3	75.9	14.5	24.1	23.8	24.4	24.2	179.7	180.3	182.0	181.1
3-9	2.593	0.0064	171.9	125.4	157.9	34.0	83.9	140.5	134.4	74.8	77.6	79.4	76.1	19.2	24.3	24.1	24.3	24.3	181.0	180.2	181.7	180.4
3-10	2.659	0.0057	171.4	126.6	155.4	34.2	81.4	135.6	133.5	77.4	78.3	74.4	75.9	14.0	24.1	23.8	25.1	24.0	180.0	180.7	180.7	180.4
3-11	2.845	0.0042	171.8	126.4	155.9	34.1	82.2	141.4	130.3	79.5	74.5	80.1	73.7	19.0	24.2	24.3	23.9	24.0	180.3	181.5	180.3	180.7
Weighted values ^[c]			171.3	126.0	156.1	34.1	80.6	141.8	133.1	75.1	79.0	77.6	76.4	17.3	24.0	23.8	23.8	24.1	180.1	181.1	180.5	181.3
Corrected weighted values ^[d]			161.2	117.9	146.7	30.3	74.7	133.1	124.7	69.4	73.2	71.8	70.7	14.3	20.7	20.5	20.5	20.7	169.6	170.6	170.0	170.8
Experimental values ^[e]			163.1	121.5	144.3	29.7	73.7	133.0	126.3	67.7	71.6	71.1	66.6	15.0	20.9	21.1	21.0	20.9	169.5	170.0	169.5	169.5
RMSD																					1.61	

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum \delta^i \times P^i$, where

δ^i is the ¹³C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.954 \delta_{\text{exp}} - 2.312$).

[e] In ppm, measured at 125 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S38Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **4**.

Conformer	$\Delta G^{\text{[a]}}$	$P^{\text{[b]}}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	---COCH ₃ ---	---C ₂ OCH ₃ ---	---	---	---	---
4-1	0.000	0.3189	167.5	128.6	150.9	32.9	79.5	146.7	129.3	74.6	80.3	76.8	74.9	15.1	23.8	24.1	23.9	176.3	179.3	177.8
4-2	0.409	0.1693	167.5	128.4	151.0	34.0	76.6	141.4	135.5	74.4	76.5	92.2	76.0	19.5	24.4	23.8	24.0	177.2	184.7	177.5
4-3	0.480	0.1524	167.1	128.8	149.9	34.7	78.9	139.2	135.9	86.2	82.1	76.8	75.3	14.5	23.5	24.3	23.9	183.5	178.2	178.0
4-4	1.089	0.0531	167.7	127.2	152.8	32.8	81.5	136.4	137.6	86.9	77.1	76.2	77.1	14.7	23.8	24.5	24.2	179.5	178.9	179.0
4-5	1.170	0.0477	167.4	129.0	149.7	34.2	79.2	146.1	130.1	75.3	78.6	80.0	75.4	19.9	23.8	24.2	24.1	176.4	178.8	178.4
4-6	1.197	0.0430	167.6	129.2	149.9	35.2	80.0	145.7	133.6	73.5	80.6	78.8	74.7	17.9	24.1	23.6	24.2	178.3	176.9	179.5
4-7	1.328	0.0348	166.7	128.8	150.1	34.2	79.6	143.1	137.7	78.5	78.8	78.5	76.5	14.5	24.1	23.8	23.9	177.5	179.9	177.9
4-8	1.515	0.0253	177.2	128.3	157.3	34.5	89.8	145.4	132.9	87.9	82.2	80.0	81.6	15.6	24.7	25.2	24.9	186.9	189.6	188.4
4-9	1.554	0.0228	167.3	127.2	151.6	34.1	78.1	146.1	129.1	76.9	83.7	75.1	77.5	14.4	24.1	24.0	24.1	177.9	181.4	180.4
4-10	1.566	0.0228	168.6	127.2	153.1	33.5	83.3	142.0	130.1	80.8	79.5	74.9	75.3	14.9	24.2	24.6	24.3	177.5	180.2	178.4
4-11	1.609	0.0205	169.0	126.0	155.6	33.6	83.1	135.7	141.3	76.7	74.9	82.7	77.0	20.0	24.0	23.9	24.5	180.1	178.9	178.0
4-12	1.693	0.0185	167.0	128.8	149.8	34.6	78.9	138.9	136.2	88.5	80.7	79.1	75.9	19.9	23.5	24.3	24.1	184.1	178.3	177.6
4-13	1.719	0.0185	169.0	125.9	155.6	33.5	83.1	135.7	141.4	76.7	74.9	82.7	77.0	19.9	24.0	23.9	24.5	180.1	178.9	178.0
4-14	1.758	0.0166	167.7	128.3	151.4	33.2	80.0	147.0	129.8	75.1	82.8	79.4	77.5	17.9	23.9	23.8	24.2	175.9	178.6	180.0
4-15	2.044	0.0109	167.9	127.0	153.4	33.1	81.6	137.9	138.9	80.3	79.5	79.4	77.5	17.6	24.2	23.8	24.4	179.0	177.3	180.6
4-16	2.251	0.0071	167.4	128.0	151.8	34.0	78.9	139.2	134.6	79.7	81.0	83.2	77.3	18.1	24.1	24.0	24.2	182.8	180.6	179.4
4-17	2.419	0.0058	167.6	127.7	152.0	33.1	79.3	143.6	131.5	72.2	83.7	77.9	75.7	20.4	24.3	24.2	24.5	178.8	180.6	182.0
4-18	2.547	0.0042	167.5	128.8	150.8	34.0	79.7	141.7	135.0	74.7	84.3	76.4	77.4	18.3	24.0	23.6	23.9	179.1	177.5	176.6
4-19	2.790	0.0031	168.8	128.9	150.4	34.9	78.5	136.6	145.4	77.2	79.5	93.5	74.4	20.1	24.3	23.8	23.7	176.4	183.5	179.5
4-20	2.908	0.0025	167.1	128.2	151.6	33.5	78.9	140.3	133.6	78.8	81.4	84.1	76.8	17.8	24.0	24.9	24.1	182.6	180.5	177.4
4-21	2.963	0.0022	167.1	128.7	150.5	34.3	78.8	140.6	135.4	72.7	80.0	84.0	76.5	17.5	23.8	23.7	24.0	175.7	179.5	177.2
Weighted values ^[c]			167.7	128.4	151.2	33.7	79.5	142.9	133.3	78.1	79.6	80.1	75.8	16.5	23.9	24.1	24.0	178.6	180.2	178.4
Corrected weighted values ^[d]			159.4	121.3	143.4	29.8	74.1	135.4	126.1	72.7	74.2	74.7	70.5	13.1	20.3	20.5	20.4	169.9	171.5	169.74
Experimental values ^[e]			163.6	121.5	144.6	29.5	74.1	132.9	126.9	70.2	72.0	72.9	69.0	14.6	21.0	20.9	21.1	169.9	170.2	170.20
RMSD																				1.63

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$,where δ^i is the ^{13}C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.967 \delta_{\text{exp}} - 2.944$).

[e] In ppm, measured at 125 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S39

Comparison between DFT and experimental ¹³C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **4** considering PCM solvation in CDCl₃.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---				
4-1	0.000	0.2732	171.5	126.2	156.2	32.8	80.8	144.9	131.1	75.4	80.0	76.4	76.3	14.5	23.9	24.1	24.1	179.3	181.2	180.7
4-2	0.072	0.2458	171.7	126.0	156.4	33.8	80.6	140.3	137.1	74.8	76.4	92.1	76.6	19.4	24.3	23.6	24.1	179.3	185.8	180.1
4-3	0.553	0.1057	170.9	126.2	155.8	33.6	81.0	144.0	135.7	78.2	78.2	77.8	76.5	14.1	24.1	23.8	24.0	180.2	181.4	180.7
4-4	0.743	0.0770	171.1	126.3	155.6	34.0	79.7	137.8	137.2	88.6	80.0	79.9	76.8	20.1	23.7	24.1	24.1	185.4	179.9	180.1
4-5	0.875	0.0624	171.5	126.5	155.6	34.3	81.1	143.3	135.7	74.4	79.6	78.1	75.5	17.6	24.3	23.7	24.1	180.5	179.6	181.2
4-6	1.007	0.0505	171.1	126.2	155.6	33.8	79.5	138.0	136.9	86.4	81.5	76.9	76.7	14.1	23.7	24.2	24.2	185.3	180.1	180.8
4-7	1.123	0.0409	171.0	126.5	155.1	34.2	79.5	141.7	133.6	74.6	80.7	81.1	77.1	17.7	24.1	23.7	24.1	179.9	180.3	180.2
4-8	1.188	0.0368	171.2	125.6	156.9	32.8	79.4	144.6	130.4	73.8	81.5	76.6	77.2	14.2	24.2	24.0	24.1	179.8	182.0	181.6
4-9	1.396	0.0268	171.3	126.6	155.3	33.9	80.5	144.2	132.5	75.3	78.2	80.6	75.8	20.1	23.9	24.2	24.1	179.3	180.6	180.6
4-10	1.498	0.0217	171.6	125.3	157.7	33.4	82.8	139.2	136.7	80.1	80.0	78.9	78.1	17.4	24.2	23.8	24.3	181.4	179.9	182.3
4-11	1.566	0.0195	171.5	126.6	155.4	34.5	81.0	143.3	135.6	76.0	84.1	79.0	76.9	18.4	23.8	23.8	24.0	180.2	180.0	179.4
4-12	2.132	0.0076	171.2	125.9	156.8	33.8	79.7	139.4	135.0	78.5	82.0	83.3	77.5	17.7	24.0	24.0	24.2	184.4	182.3	180.4
4-13	2.322	0.0055	171.3	126.1	156.4	34.2	79.7	138.7	135.7	79.1	81.3	82.4	77.3	17.8	24.1	23.9	24.2	184.5	182.4	181.7
4-14	2.333	0.0055	171.7	126.1	156.7	32.9	81.2	144.7	132.2	75.3	82.7	79.4	77.3	18.0	24.0	23.8	24.1	178.8	181.2	181.9
4-15	2.345	0.0055	171.5	125.4	157.3	33.0	82.7	137.3	136.5	83.0	77.9	76.0	77.9	14.3	23.8	24.3	24.3	181.9	181.2	181.3
4-16	2.412	0.0050	170.7	126.0	156.2	33.8	80.8	143.6	137.3	79.0	75.1	83.1	75.0	19.6	24.2	24.1	24.2	180.2	180.6	180.7
4-17	2.437	0.0045	171.5	125.5	157.3	33.8	84.2	142.8	129.0	79.8	79.2	75.7	76.6	14.5	24.1	24.6	24.4	180.0	181.8	180.9
4-18	2.504	0.0040	171.3	124.7	159.2	33.7	83.9	137.9	139.3	76.5	75.0	83.6	76.9	19.5	24.1	24.1	24.4	181.5	181.2	180.4
4-19	2.875	0.0021	171.5	126.2	156.3	32.6	80.3	143.3	132.4	73.4	81.8	77.8	77.3	19.5	24.2	24.0	24.5	180.3	181.2	184.1
Weighted values ^[c]			171.4	126.2	156.1	33.5	80.6	142.2	134.6	77.2	79.1	81.4	76.5	16.8	24.0	23.9	24.1	180.4	182.0	180.6
Corrected weighted values ^[d]			161.3	118.1	146.7	29.8	74.7	133.4	126.2	71.4	73.2	75.4	70.8	13.8	20.7	20.6	20.8	169.9	171.4	170.1
Experimental values ^[e]			163.6	121.5	144.6	29.5	74.1	132.9	126.9	70.2	72.0	72.9	69.0	14.6	21.0	20.9	21.1	169.9	170.2	170.2
RMSD																			1.44	

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$,

where δ^i is the ¹³C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.954 \delta_{\text{exp}} - 2.312$).

[e] In ppm, measured at 125 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard

Table S40

Comparison between DFT and experimental ¹³C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **5**.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	
5-1	0.000	0.2873	167.4	123.5	151.3	32.6	79.3	143.6	129.8	74.5	82.9	216.9	79.9	17.9	23.7	23.6	23.6	178.2	178.2	177.8	
5-2	0.603	0.1112	167.5	127.3	151.9	33.5	79.3	144.4	129.5	72.7	82.9	218.1	84.2	22.9	24.0	23.2	24.7	179.7	179.5	184.4	
5-3	0.644	0.1001	167.2	128.9	150.3	33.8	79.7	147.3	128.5	74.6	85.9	217.2	72.9	17.1	23.6	23.1	23.7	177.0	178.7	178.2	
5-4	0.692	0.0900	167.5	127.2	152.0	33.5	79.3	144.2	129.4	72.7	82.9	217.9	84.2	22.9	24.0	23.2	24.7	179.7	179.5	184.4	
5-5	0.710	0.0900	167.1	129.0	149.7	35.2	79.7	149.8	129.8	72.1	75.1	212.8	83.1	17.6	23.4	23.9	23.5	176.1	179.0	179.9	
5-6	0.720	0.0900	167.3	127.9	151.0	33.9	79.7	142.0	132.4	74.7	88.9	216.8	79.7	18.8	23.9	24.2	23.7	180.0	180.7	178.6	
5-7	0.925	0.0656	167.1	128.9	149.5	34.7	79.6	149.0	130.9	76.6	79.6	220.9	81.4	21.9	22.9	23.0	24.3	177.2	178.7	177.6	
5-8	0.939	0.0590	167.0	129.5	149.3	35.5	79.6	150.3	129.8	72.9	74.4	215.5	81.3	17.9	23.3	23.9	23.1	176.4	177.0	178.1	
5-9	1.239	0.0387	167.1	128.5	150.9	32.4	79.3	143.2	130.7	73.2	81.7	219.3	84.0	20.4	23.8	23.9	23.4	177.4	178.6	180.0	
5-10	1.303	0.0348	168.4	128.2	150.6	33.8	76.5	144.3	140.5	70.0	84.8	215.1	78.5	19.3	24.2	23.4	24.8	180.7	178.0	181.8	
5-11	1.798	0.0150	167.3	127.9	151.0	34.9	82.6	136.7	133.4	73.4	84.5	217.6	81.9	21.8	24.1	23.4	24.5	177.1	178.4	179.8	
5-12	2.359	0.0058	169.7	127.6	151.9	35.1	78.3	136.9	139.4	83.0	82.8	216.0	80.4	18.3	24.3	24.7	23.6	177.5	180.6	179.0	
5-13	2.489	0.0047	169.0	128.1	151.4	34.5	79.2	128.6	136.1	80.1	79.9	219.9	81.2	22.6	24.3	24.3	23.6	178.2	180.9	176.9	
5-14	2.526	0.0042	168.3	126.6	153.5	33.2	81.7	139.7	137.7	75.5	76.5	216.6	83.8	22.0	24.1	24.2	23.8	178.8	179.0	180.2	
5-15	2.666	0.0034	167.0	129.4	149.5	35.0	79.7	149.8	130.3	75.6	79.0	214.4	83.4	18.9	23.7	23.0	23.8	176.0	178.1	177.4	
Weighted values ^[c]			167.4	126.9	150.9	33.7	79.4	145.1	130.5	73.9	82.3	217.0	80.7	19.4	23.7	23.5	23.9	178.2	178.8	179.7	
Corrected weighted values ^[d]			159.1	119.9	143.1	29.7	74.0	137.5	123.4	68.6	76.8	207.1	75.2	15.9	20.1	19.9	20.3	169.6	170.1	171.0	
Experimental values ^[e]			163.6	121.5	144.6	29.2	73.7	133.4	125.0	67.3	75.0	205.3	73.0	16.1	20.7	20.5	20.8	169.8	170.0	170.5	
RMSD																					1.81

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum \delta^i \times P^i$,

where δ^i is the ¹³C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the *i*th conformer structures.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.967 \delta_{\text{exp}} - 2.944$).

[e] In ppm, measured at 125 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S41

Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **5** considering PCM solvation in CDCl_3 .

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---
5-1	0.000	0.5160	171.5	125.8	156.4	32.8	80.4	142.4	131.6	74.9	82.4	219.4	80.8	18.0	23.9	23.6	23.5	180.6	180.5	180.4
5-2	0.952	0.0950	171.2	125.3	156.7	33.3	80.2	143.4	131.1	72.3	83.2	221.2	84.2	23.0	23.9	23.1	24.8	181.3	181.8	185.1
5-3	1.035	0.0860	171.4	125.9	156.0	33.7	80.6	140.5	133.9	75.5	88.1	219.8	80.9	18.6	23.9	23.9	23.6	180.7	181.5	180.7
5-4	1.094	0.0770	171.4	126.5	155.4	34.4	80.8	146.8	131.5	71.8	74.8	215.4	83.6	17.3	23.5	23.8	23.3	179.1	180.5	181.9
5-5	1.200	0.0700	170.8	126.0	155.4	34.2	79.0	142.1	132.8	69.2	86.8	217.3	81.5	19.2	23.9	23.3	24.1	180.0	181.0	181.4
5-6	1.202	0.0630	171.1	126.5	155.3	34.1	80.9	146.3	132.6	76.9	79.7	223.7	82.0	21.3	23.3	23.0	24.3	179.4	181.5	180.0
5-7	1.824	0.0240	171.1	126.4	155.1	34.3	80.7	146.4	132.2	75.4	79.2	218.3	83.5	18.8	23.8	23.0	23.8	178.8	180.9	179.9
5-8	1.878	0.0220	171.3	126.5	154.9	34.7	80.5	146.6	131.6	72.7	74.5	217.8	82.2	17.9	23.5	23.9	23.3	179.3	179.3	180.5
5-9	1.891	0.0200	171.3	126.0	156.5	32.5	80.5	141.1	132.6	74.1	81.5	221.1	85.2	19.9	23.8	23.7	23.5	180.2	180.6	182.9
5-10	2.078	0.0140	171.8	126.3	156.0	34.0	81.2	138.6	132.3	83.5	83.3	218.6	81.1	18.1	24.2	23.8	23.5	180.1	180.8	181.3
5-11	2.149	0.0130	171.4	126.2	155.7	33.4	80.9	144.8	130.3	75.4	85.8	219.1	74.0	16.4	23.6	23.3	23.8	179.7	180.7	180.4
Weighted values ^[c]			171.4	125.9	156.1	33.3	80.4	143.0	131.9	74.3	82.3	219.4	81.6	18.8	23.8	23.5	23.7	180.4	180.8	181.1
Corrected weighted values ^[d]			161.3	117.9	146.7	29.6	74.5	134.2	123.6	68.7	76.3	207.0	75.6	15.7	20.5	20.2	20.4	169.8	170.3	170.5
Experimental values ^[e]			163.6	121.5	144.6	29.2	73.7	133.4	125.0	67.3	75.0	205.3	73.0	16.1	20.7	20.5	20.8	169.8	170.0	170.5
RMSD																				1.49

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum \delta^i \times P^i$,

where δ^i is the ^{13}C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.954 \delta_{\text{exp}} - 2.312$).

[e] In ppm, measured at 125 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S42Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **7**.

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---
7-1	0.000	0.5020	168.2	126.2	154.8	33.2	82.5	137.3	140.0	76.1	77.4	80.0	78.7	18.4	24.3	23.8	24.1	179.8	179.6	177.7
7-2	0.296	0.3050	168.9	126.1	154.9	33.3	82.9	137.0	140.1	76.6	76.1	74.3	77.1	17.0	24.1	23.6	24.1	179.4	179.3	176.7
7-3	1.036	0.0870	169.2	126.2	154.7	33.4	83.1	137.1	139.6	77.2	78.9	76.5	75.3	19.6	24.1	23.2	24.7	179.2	180.4	179.2
7-4	1.457	0.0430	166.8	129.0	149.7	35.4	79.5	151.8	131.3	72.9	78.1	78.0	77.3	18.5	24.0	23.6	24.1	178.6	178.5	177.7
7-5	1.933	0.0190	167.5	127.9	151.8	33.9	79.2	142.7	132.0	77.1	76.5	74.3	74.9	17.5	23.9	24.4	23.8	177.2	178.3	177.0
7-6	1.952	0.0190	167.4	129.1	149.6	34.9	79.6	149.0	133.1	73.2	80.8	75.7	75.7	20.4	23.9	23.4	24.8	178.0	179.3	179.7
7-7	2.257	0.0110	167.2	128.9	150.0	34.1	80.7	143.3	135.8	82.1	76.4	80.8	77.7	18.6	24.1	24.1	24.2	178.3	178.6	177.4
7-8	2.899	0.0040	167.1	128.9	149.5	35.5	79.5	150.8	132.1	72.9	77.7	74.4	76.1	16.9	23.8	23.4	23.8	178.1	178.6	176.5
7-9	2.900	0.0040	167.6	128.5	150.6	33.7	79.7	143.7	132.0	75.8	79.4	80.2	77.5	18.6	23.9	24.8	24.1	176.5	179.2	177.6
7-10	2.913	0.0040	167.4	127.5	151.5	33.3	79.3	146.7	130.7	72.9	76.1	84.3	73.8	18.9	24.1	23.3	24.3	179.9	177.9	181.1
7-11	2.962	0.0030	167.6	128.1	151.5	33.6	79.8	146.1	130.6	73.2	79.8	81.3	73.1	20.0	23.9	23.6	24.3	176.2	177.6	178.2
Weighted values ^[c]			168.4	126.5	154.4	33.4	82.4	138.3	139.2	76.2	77.2	77.7	77.7	18.1	24.2	23.7	24.1	179.5	179.5	177.6
Corrected weighted values ^[d]			160.1	119.5	146.5	29.5	76.9	131.0	131.8	70.9	71.8	72.3	72.3	14.6	20.5	20.0	20.5	170.8	170.8	168.9
Experimental values ^[e]			163.6	121.4	144.8	29.7	74.6	132.9	128.3	68.4	71.3	72.8	69.9	16.6	21.1	20.6	20.9	170.0	170.0	169.8
RMSD																				1.81

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$,where δ^i is the ^{13}C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.967 \delta_{\text{exp}} - 2.944$).[e] In ppm, measured at 125 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S43

Comparison between DFT and experimental ^{13}C NMR chemical shifts for the most relevant conformers of **7** considering PCM solvation in CDCl_3 .

Conformer	$\Delta G^{[a]}$	$P^{[b]}$	C2	C3	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---	---COCH ₃ ---
7-1	0.000	0.4531	171.1	126.5	155.4	34.6	80.4	147.4	133.6	74.4	77.0	78.5	78.3	18.5	24.0	23.8	24.2	180.1	180.6	180.7
7-2	0.355	0.2674	171.3	126.4	155.4	34.5	80.6	147.8	133.4	74.3	76.1	75.9	75.3	16.8	23.8	23.5	24.0	179.9	181.1	179.7
7-3	0.826	0.1150	171.4	124.7	158.4	33.6	83.7	139.1	138.2	76.3	76.6	79.7	79.1	18.5	24.1	23.8	24.3	181.2	181.2	180.7
7-4	1.276	0.0549	171.3	126.7	155.4	34.5	80.8	147.4	133.6	74.7	80.1	76.1	76.4	20.2	23.9	23.4	24.7	179.9	181.2	181.4
7-5	1.475	0.0400	171.7	126.1	156.0	34.2	81.1	141.6	133.6	76.6	78.8	79.9	78.2	18.5	24.0	24.7	24.1	179.1	181.2	180.6
7-6	1.791	0.0236	171.5	124.8	158.7	33.6	83.5	139.1	139.1	77.1	75.4	75.9	76.0	17.1	23.9	23.5	24.1	181.2	181.7	179.8
7-7	2.243	0.0102	171.7	124.8	158.5	33.6	83.7	138.6	138.0	77.1	79.4	76.9	76.4	19.8	24.0	23.4	24.8	180.9	182.1	181.3
7-8	2.255	0.0102	171.4	126.2	155.9	33.4	81.1	142.7	140.8	75.7	79.1	75.8	75.7	16.9	23.6	23.6	24.0	179.8	181.3	179.8
7-9	2.351	0.0091	171.4	126.3	155.7	33.8	83.2	144.7	131.7	83.0	78.4	81.4	78.2	18.7	24.1	24.0	24.2	180.8	180.6	180.5
7-10	2.646	0.0054	171.3	126.2	156.0	33.7	82.2	143.6	135.6	81.6	75.2	76.7	76.0	16.1	24.2	23.7	24.0	180.6	180.3	180.0
7-11	2.796	0.0044	171.5	125.9	156.7	34.1	80.3	141.2	133.7	77.1	76.1	74.2	75.3	17.4	24.0	24.2	23.9	179.7	180.5	180.2
7-12	2.824	0.0039	171.7	126.4	155.9	34.5	81.4	144.6	134.7	78.1	76.0	81.7	74.1	19.5	24.0	23.3	24.1	179.5	181.3	180.1
7-13	2.989	0.0029	171.8	126.2	156.7	33.5	81.0	143.9	143.9	74.4	80.3	81.0	73.8	19.9	23.9	23.7	24.3	179.1	180.1	180.7
Weighted values ^[c]			171.2	126.2	155.9	34.4	81.0	145.9	134.4	74.9	77.0	77.8	77.3	18.1	23.9	23.7	24.2	180.2	180.9	180.4
Corrected weighted values ^[d]			161.1	118.2	146.5	30.6	75.1	137.0	126.0	69.3	71.2	72.0	71.5	15.1	20.6	20.4	20.8	169.7	170.4	169.9
Experimental values ^[e]			163.6	121.4	144.8	29.7	74.6	132.9	128.3	68.4	71.3	72.8	69.9	16.6	21.1	20.6	20.9	170.0	170.0	169.8
RMSD																				1.66

[a] Relative energies (ΔG) in kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] Shielding constants were obtained from the DFT optimized structures using GIAO-DFT B3LYP/DGDZVP PCM. Values were Boltzmann averaged with equation $\sum_i \delta^i \times P^i$,

where δ^i is the ^{13}C NMR chemical shift value (in ppm) for each conformer and P^i is the population for the i th conformer.

[d] The correction factors were as follows; ($\delta_{\text{cal}} = 0.954 \delta_{\text{exp}} - 2.312$).

[e] In ppm, measured at 125 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S44

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **8**.

Conformers	$\Delta G^{[a]}$	$J_{6-1'}$	$J_{1'-2'}$	$J_{2'-3'_{\text{ProS}}}$	$J_{2'-3'_{\text{ProR}}}$	$J_{3'-4'_{\text{ProS}}}$	$J_{3'-4'_{\text{ProR}}}$	$J_{4'-5'}$	$J_{5'-6'}$	$P^{[b]}$	$P_{J6-1'}$	$P_{J1'-2'}$	$P_{J2'-3'_{\text{ProS}}}$	$P_{J2'-3'_{\text{ProR}}}$	$P_{J3'-4'_{\text{ProS}}}$	$P_{J3'-4'_{\text{ProR}}}$	$P_{J4'-5'}$	$P_{J5'-6'}$
8-1	0.000	9.03	15.57	4.23	11.46	11.24	1.55	2.69	10.29	0.3958	3.5739	6.1623	1.6741	4.5356	4.4486	0.6135	1.0646	4.0726
8-2	0.529	2.58	15.42	11.85	4.14	4.25	11.69	2.30	10.16	0.1621	0.4181	2.4988	1.9203	0.6709	0.6887	1.8944	0.3727	1.6464
8-3	0.701	3.06	15.42	11.73	4.39	11.85	1.95	2.54	10.38	0.1212	0.3709	1.8692	1.4219	0.5321	1.4364	0.2364	0.3079	1.2582
8-4	1.353	8.97	15.63	11.61	3.28	11.13	1.01	2.47	10.35	0.0403	0.3617	0.6303	0.4682	0.1323	0.4488	0.0407	0.0996	0.4174
8-5	1.392	8.86	15.66	4.39	11.51	11.02	1.43	2.77	0.74	0.0378	0.3345	0.5913	0.1658	0.4346	0.4161	0.0540	0.1046	0.0279
8-6	1.552	8.94	15.57	12.26	3.88	2.77	4.41	10.23	1.98	0.0288	0.2577	0.4487	0.3533	0.1118	0.0798	0.1271	0.2948	0.0571
8-7	1.570	2.61	15.22	4.28	11.76	11.26	1.60	2.51	10.37	0.0280	0.0730	0.4255	0.1197	0.3288	0.3148	0.0447	0.0702	0.2899
8-8	1.593	9.08	15.61	4.17	11.52	12.16	2.32	9.59	2.50	0.0269	0.2442	0.4198	0.1121	0.3098	0.3270	0.0624	0.2579	0.0672
8-9	1.912	3.26	15.37	4.63	11.83	3.85	11.78	1.94	10.01	0.0157	0.0512	0.2413	0.0727	0.1857	0.0604	0.1849	0.0305	0.1571
8-10	1.912	2.91	15.51	12.26	3.08	0.90	8.30	2.90	10.14	0.0157	0.0457	0.2435	0.1924	0.0483	0.0141	0.1303	0.0455	0.1592
8-11	1.919	2.82	15.48	11.49	4.46	11.97	2.27	2.03	0.94	0.0155	0.0437	0.2401	0.1782	0.0692	0.1857	0.0352	0.0315	0.0146
8-12	2.061	2.86	15.51	11.00	4.29	12.28	3.00	9.85	2.78	0.0122	0.0349	0.1893	0.1343	0.0524	0.1499	0.0366	0.1202	0.0339
8-13	2.126	3.81	15.77	2.76	10.97	2.27	6.31	1.98	10.14	0.0109	0.0417	0.1725	0.0302	0.1200	0.0248	0.0690	0.0217	0.1109
8-14	2.128	8.91	15.86	10.83	3.39	12.39	2.25	9.79	2.44	0.0109	0.0971	0.1729	0.1181	0.0370	0.1351	0.0245	0.1067	0.0266
8-15	2.194	8.39	16.03	11.22	2.79	5.82	11.32	3.47	10.04	0.0098	0.0818	0.1563	0.1094	0.0272	0.0568	0.1104	0.0338	0.0979
8-16	2.226	9.45	15.58	11.61	4.20	4.55	11.87	2.39	10.48	0.0092	0.0873	0.1439	0.1073	0.0388	0.0420	0.1097	0.0221	0.0968
8-17	2.233	2.92	15.49	11.76	4.42	12.42	1.69	5.73	5.35	0.0091	0.0267	0.1414	0.1074	0.0404	0.1134	0.0154	0.0523	0.0488
8-18	2.393	9.03	15.53	1.96	11.48	11.05	1.43	1.66	3.65	0.0070	0.0629	0.1082	0.0137	0.0800	0.0770	0.0100	0.0116	0.0254
8-19	2.421	9.02	15.78	11.78	3.64	12.48	1.56	4.39	3.21	0.0066	0.0600	0.1049	0.0783	0.0242	0.0830	0.0104	0.0292	0.0213
8-20	2.429	8.96	15.61	4.08	11.08	11.59	11.91	5.69	6.28	0.0066	0.0588	0.1024	0.0268	0.0727	0.0760	0.0781	0.0373	0.0412
8-21	2.483	9.43	15.30	12.25	4.45	2.81	9.79	2.83	10.29	0.0060	0.0565	0.0916	0.0733	0.0266	0.0168	0.0586	0.0169	0.0616
8-22	2.502	2.82	15.48	11.36	5.18	2.69	11.34	0.78	2.33	0.0058	0.0164	0.0898	0.0659	0.0300	0.0156	0.0658	0.0045	0.0135
8-23	2.669	9.60	15.71	10.42	6.26	2.22	11.73	0.37	2.52	0.0044	0.0420	0.0687	0.0456	0.0274	0.0097	0.0513	0.0016	0.0110
8-24	2.684	8.93	16.84	7.19	2.59	4.29	12.13	2.58	10.18	0.0043	0.0381	0.0718	0.0307	0.0110	0.0183	0.0517	0.0110	0.0434
8-25	2.761	2.53	15.26	4.51	11.51	11.92	2.43	9.17	3.28	0.0037	0.0095	0.0571	0.0169	0.0431	0.0446	0.0091	0.0343	0.0123
8-26	2.866	2.88	15.22	4.07	11.66	11.97	1.59	4.58	3.15	0.0031	0.0090	0.0477	0.0128	0.0366	0.0375	0.0050	0.0144	0.0099
8-27	2.967	8.78	15.73	11.59	2.85	11.02	0.47	5.91	0.87	0.0026	0.0232	0.0416	0.0307	0.0075	0.0291	0.0012	0.0156	0.0023
										Weighted values ^[c]	6.52	15.53	7.68	8.03	9.35	4.13	3.21	8.82
										Experimental values ^[d]	6.30	15.00	7.00	7.40	8.50	3.90	3.40	7.60
										RMSD								0.66

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

 $\sum^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{\text{H,H}}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S45DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **9**.

Conformers	$\Delta G^{[a]}$	$J_{6-1'}$	$J_{1'-2'}$	$J_{2'-3'_{\text{ProS}}}$	$J_{2'-3'_{\text{ProR}}}$	$J_{3'-4'_{\text{ProS}}}$	$J_{3'-4'_{\text{ProR}}}$	$J_{4'-5'}$	$J_{5'-6'}$	$P^{[b]}$	$PJ_{6-1'}$	$PJ_{1'-2'}$	$PJ_{2'-3'_{\text{ProS}}}$	$PJ_{2'-3'_{\text{ProR}}}$	$PJ_{3'-4'_{\text{ProS}}}$	$PJ_{3'-4'_{\text{ProR}}}$	$PJ_{4'-5'}$	$PJ_{5'-6'}$
9-1	0.000	9.06	15.62	11.70	4.28	5.06	2.46	10.79	2.64	0.4106	3.7202	6.4138	4.8042	1.7574	2.0777	1.0101	4.4305	1.0840
9-2	0.625	9.04	15.61	4.26	11.41	1.64	11.19	10.25	2.64	0.1430	1.2925	2.2318	0.6091	1.6313	0.2345	1.5999	1.4655	0.3775
9-3	0.914	2.86	15.66	4.48	11.77	5.61	1.19	10.39	2.49	0.0878	0.2511	1.3746	0.3933	1.0332	0.4924	0.1045	0.9120	0.2186
9-4	1.204	3.15	15.45	11.35	4.84	2.69	11.71	10.14	2.25	0.0538	0.1695	0.8313	0.6107	0.2604	0.1447	0.6300	0.5456	0.1211
9-5	1.387	2.50	15.23	4.47	11.69	1.90	11.32	10.15	2.54	0.0395	0.0988	0.6017	0.1766	0.4618	0.0751	0.4472	0.4010	0.1003
9-6	1.392	2.79	15.58	11.33	4.01	2.46	12.48	2.41	2.44	0.0392	0.1093	0.6103	0.4438	0.1571	0.0964	0.4889	0.0944	0.0956
9-7	1.450	9.04	15.85	11.05	3.52	2.11	12.39	2.31	9.67	0.0355	0.3211	0.5630	0.3925	0.1250	0.0749	0.4401	0.0821	0.3435
9-8	1.490	9.05	15.47	4.37	11.43	1.75	11.98	2.44	9.60	0.0332	0.3005	0.5136	0.1451	0.3795	0.0581	0.3977	0.0810	0.3187
9-9	1.530	8.87	15.70	11.44	3.03	1.08	11.15	10.10	9.49	0.0310	0.2753	0.4872	0.3550	0.0940	0.0335	0.3460	0.3134	0.2945
9-10	1.536	9.31	15.49	3.89	11.18	1.49	11.75	3.64	2.40	0.0307	0.2860	0.4759	0.1195	0.3435	0.0458	0.3610	0.1118	0.0737
9-11	1.551	2.80	15.13	4.18	11.85	2.05	12.03	2.46	1.68	0.0300	0.0839	0.4532	0.1252	0.3549	0.0614	0.3603	0.0737	0.0503
9-12	1.982	2.70	15.19	4.37	11.81	1.48	11.11	7.92	2.51	0.0145	0.0391	0.2198	0.0632	0.1709	0.0214	0.1608	0.1146	0.0363
9-13	2.235	3.16	14.92	11.45	4.43	5.06	2.84	10.93	10.46	0.0094	0.0298	0.1409	0.1081	0.0418	0.0478	0.0268	0.1032	0.0987
9-14	2.332	8.92	15.69	4.43	10.95	1.74	12.33	0.64	2.77	0.0080	0.0715	0.1258	0.0355	0.0878	0.0139	0.0988	0.0051	0.0222
9-15	2.390	2.54	15.43	12.06	4.10	12.03	3.27	1.66	9.19	0.0073	0.0185	0.1121	0.0876	0.0298	0.0874	0.0238	0.0121	0.0668
9-16	2.498	8.85	16.01	3.04	11.26	12.28	6.38	0.60	10.21	0.0061	0.0536	0.0970	0.0184	0.0682	0.0744	0.0386	0.0036	0.0618
9-17	2.595	8.90	15.57	5.61	11.07	12.18	5.58	0.55	9.16	0.0051	0.0458	0.0801	0.0288	0.0569	0.0626	0.0287	0.0028	0.0471
9-18	2.697	0.89	15.99	6.13	10.99	11.08	6.43	0.75	9.51	0.0043	0.0039	0.0692	0.0265	0.0476	0.0480	0.0278	0.0032	0.0412
9-19	2.711	3.32	16.65	3.80	11.12	12.63	5.07	5.18	9.20	0.0042	0.0140	0.0704	0.0161	0.0470	0.0534	0.0214	0.0219	0.0389
9-20	2.825	2.74	15.18	4.53	11.83	1.29	11.13	1.01	9.21	0.0035	0.0096	0.0529	0.0158	0.0413	0.0045	0.0388	0.0035	0.0321
9-21	2.859	9.24	15.44	12.24	3.66	6.01	1.49	10.42	6.19	0.0033	0.0304	0.0508	0.0403	0.0121	0.0198	0.0049	0.0343	0.0204
										Weighted values ^[c]	7.22	15.58	8.62	7.20	3.83	6.66	8.82	3.54
										Experimental values ^[d]	6.30	15.00	7.00	7.40	8.50	3.90	3.40	7.60
										RMSD								3.14

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

 $\sum_i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{\text{H,H}}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table S46

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **10**.

Conformers	$\Delta G^{[a]}$	$J_{6-1'}$	$J_{1'-2'}$	$J_{2'-3'_{\text{ProS}}}$	$J_{2'-3'_{\text{ProR}}}$	$J_{3'-4'_{\text{ProS}}}$	$J_{3'-4'_{\text{ProR}}}$	$J_{4'-5'}$	$J_{5'-6'}$	$P^{[b]}$	$PJ_{6-1'}$	$PJ_{1'-2'}$	$PJ_{2'-3'_{\text{ProS}}}$	$PJ_{2'-3'_{\text{ProR}}}$	$PJ_{3'-4'_{\text{ProS}}}$	$PJ_{3'-4'_{\text{ProR}}}$	$PJ_{4'-5'}$	$PJ_{5'-6'}$
10-1	0.000	8.96	15.71	4.26	11.23	11.54	2.26	10.90	2.64	0.1861	1.6672	2.9232	0.7927	2.0896	2.1473	0.4205	2.0282	0.4912
10-2	0.077	8.65	15.83	4.85	11.32	3.20	12.77	4.05	10.38	0.1634	1.4134	2.5865	0.7925	1.8496	0.5229	2.0865	0.6617	1.6960
10-3	0.276	9.18	15.70	3.74	11.50	2.57	12.07	2.09	10.93	0.1168	1.0720	1.8334	0.4367	1.3429	0.3001	1.4095	0.2441	1.2764
10-4	0.321	9.32	15.60	3.89	11.07	12.19	2.10	2.05	10.45	0.1082	1.0087	1.6885	0.4210	1.1982	1.3194	0.2273	0.2219	1.1311
10-5	0.591	9.24	15.41	11.09	4.18	12.25	2.11	3.80	1.68	0.0686	0.6340	1.0574	0.7610	0.2868	0.8406	0.1448	0.2607	0.1153
10-6	0.650	9.29	15.39	11.35	4.44	11.17	2.64	10.67	2.76	0.0621	0.5770	0.9559	0.7050	0.2758	0.6938	0.1640	0.6627	0.1714
10-7	0.807	3.29	16.46	11.22	4.16	11.14	2.03	10.93	2.68	0.0477	0.1568	0.7844	0.5347	0.1982	0.5309	0.0967	0.5208	0.1277
10-8	0.913	9.11	15.67	3.89	11.52	12.08	1.32	1.96	10.20	0.0398	0.3630	0.6244	0.1550	0.4590	0.4813	0.0526	0.0781	0.4064
10-9	1.100	3.13	16.48	11.36	4.24	11.75	1.99	2.59	11.00	0.0291	0.0910	0.4789	0.3301	0.1232	0.3415	0.0578	0.0753	0.3197
10-10	1.100	7.75	14.34	5.23	9.16	3.75	10.87	3.51	2.64	0.0291	0.2252	0.4167	0.1520	0.2662	0.1090	0.3159	0.1020	0.0767
10-11	1.248	8.97	15.54	4.59	11.87	3.27	3.92	11.51	2.69	0.0226	0.2030	0.3518	0.1039	0.2687	0.0740	0.0887	0.2605	0.0609
10-12	1.371	9.27	15.67	3.77	11.45	2.14	11.87	2.16	10.92	0.0184	0.1705	0.2882	0.0693	0.2106	0.0394	0.2183	0.0397	0.2008
10-13	1.428	9.05	15.44	4.46	12.00	3.31	3.99	11.02	0.86	0.0167	0.1512	0.2579	0.0745	0.2005	0.0553	0.0667	0.1841	0.0144
10-14	1.527	3.09	16.47	11.05	4.47	11.73	1.55	9.25	10.43	0.0141	0.0437	0.2328	0.1562	0.0632	0.1658	0.0219	0.1307	0.1474
10-15	1.596	9.14	15.67	3.84	11.20	12.06	1.34	3.58	1.88	0.0126	0.1150	0.1971	0.0483	0.1409	0.1517	0.0169	0.0450	0.0237
10-16	1.756	3.07	16.68	11.38	3.94	2.75	4.45	10.87	0.78	0.0096	0.0295	0.1602	0.1093	0.0378	0.0264	0.0427	0.1044	0.0075
10-17	1.794	3.38	16.71	11.35	3.58	4.25	2.79	11.23	9.51	0.009	0.0304	0.1505	0.1022	0.0322	0.0383	0.0251	0.1011	0.0856
10-18	1.883	9.29	15.73	11.56	3.91	1.83	6.90	2.46	10.64	0.0077	0.0720	0.1219	0.0896	0.0303	0.0142	0.0535	0.0191	0.0825
10-19	1.905	2.95	16.50	4.35	11.70	2.11	5.06	11.33	2.90	0.0075	0.0220	0.1232	0.0325	0.0874	0.0158	0.0378	0.0846	0.0217
10-20	2.064	9.19	15.55	4.06	12.20	1.86	6.31	3.63	11.00	0.0057	0.0525	0.0888	0.0232	0.0697	0.0106	0.0360	0.0207	0.0628
10-21	2.219	9.00	15.75	11.34	5.22	6.15	11.21	3.65	1.63	0.0044	0.0396	0.0692	0.0498	0.0229	0.0270	0.0493	0.0160	0.0072
10-22	2.265	2.70	16.75	3.59	11.29	5.02	12.71	4.11	10.29	0.0041	0.0110	0.0681	0.0146	0.0459	0.0204	0.0517	0.0167	0.0418
10-23	2.373	2.98	16.48	10.58	4.69	11.20	1.08	3.77	1.85	0.0034	0.0101	0.0559	0.0359	0.0159	0.0380	0.0037	0.0128	0.0063
10-24	2.717	3.51	16.58	4.17	11.50	3.63	11.90	1.03	10.10	0.0019	0.0067	0.0314	0.0079	0.0218	0.0069	0.0226	0.0020	0.0192
10-25	2.740	3.26	16.47	11.47	4.04	11.55	2.31	1.83	3.73	0.0018	0.0059	0.0300	0.0209	0.0074	0.0211	0.0042	0.0033	0.0068
10-26	2.751	8.90	15.72	4.53	11.13	12.26	2.83	7.01	10.54	0.0018	0.0159	0.0281	0.0081	0.0199	0.0220	0.0051	0.0126	0.0189
10-27	2.753	8.95	15.61	3.97	11.58	11.02	1.47	10.03	0.24	0.0018	0.0160	0.0279	0.0071	0.0207	0.0197	0.0026	0.0179	0.0004
10-28	2.755	8.86	15.79	11.64	4.13	6.01	12.07	2.26	10.25	0.0018	0.0158	0.0281	0.0207	0.0073	0.0107	0.0215	0.0040	0.0182
10-29	2.783	9.14	16.34	4.27	4.94	8.72	10.22	11.05	2.49	0.0017	0.0155	0.0277	0.0072	0.0084	0.0148	0.0173	0.0187	0.0042
10-30	2.941	9.55	15.81	11.27	4.60	8.53	9.44	3.66	1.30	0.0013	0.0124	0.0205	0.0146	0.0060	0.0111	0.0123	0.0048	0.0017
10-31	2.955	9.04	15.61	5.21	11.83	3.17	5.49	0.97	0.99	0.0013	0.0115	0.0198	0.0066	0.0150	0.0040	0.0070	0.0012	0.0013
										Weighted values ^[c]	8.26	15.73	6.08	9.42	8.07	5.78	5.96	6.65
										Experimental values ^[d]	6.30	15.00	7.00	7.40	8.50	3.90	3.40	7.60
										RMSD								1.60

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

 $\sum^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.

[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ^1H NMR spectrum to the experimental trace. ^1H chemical shifts, $J_{\text{H,H}}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ^1H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl_3 solutions using TMS as the internal standard.

Table S47

DFT B3LYP/DGDZVP relative free energies,^[a] population,^[b] and comparison between DFT^[c] and experimental ¹H-¹H couplings for the most relevant conformers of **11**.

Conformers	$\Delta G^{[a]}$	$J_{6-1'}$	$J_{1'-2'}$	$J_{2'-3'_{\text{ProS}}}$	$J_{2'-3'_{\text{ProR}}}$	$J_{3'-4'_{\text{ProS}}}$	$J_{3'-4'_{\text{ProR}}}$	$J_{4'-5'}$	$J_{5'-6'}$	$P^{[b]}$	$P_{J6-1'}$	$P_{J1'-2'}$	$P_{J2'-3'_{\text{ProS}}}$	$P_{J2'-3'_{\text{ProR}}}$	$P_{J3'-4'_{\text{ProS}}}$	$P_{J3'-4'_{\text{ProR}}}$	$P_{J4'-5'}$	$P_{J5'-6'}$	
11-1	0.000	9.25	15.41	11.48	4.16	11.46	2.32	2.29	9.51	0.0964	0.8913	1.4848	1.1061	0.4008	1.1042	0.2235	0.2207	0.9163	
11-2	0.022	9.24	15.70	4.54	11.32	3.57	11.33	2.05	9.38	0.0928	0.8579	1.4576	0.4215	1.0510	0.3314	1.0519	0.1903	0.8709	
11-3	0.068	3.30	15.29	11.57	4.80	11.50	1.65	9.40	2.73	0.0859	0.2835	1.3135	0.9939	0.4123	0.9879	0.1417	0.8075	0.2345	
11-4	0.110	9.10	15.59	3.98	11.58	11.46	1.69	2.06	9.74	0.0800	0.7282	1.2476	0.3185	0.9267	0.9171	0.1352	0.1649	0.7795	
11-5	0.143	9.06	15.65	3.83	11.01	12.16	2.20	9.31	2.42	0.0757	0.6858	1.1846	0.2899	0.8334	0.9204	0.1665	0.7047	0.1832	
11-6	0.319	9.24	15.73	10.94	5.43	4.80	10.77	1.79	9.13	0.0562	0.5196	0.8846	0.6152	0.3054	0.2699	0.6057	0.1007	0.5134	
11-7	0.375	9.26	15.49	4.50	11.32	11.99	2.89	9.33	2.43	0.0512	0.4738	0.7925	0.2302	0.5792	0.6135	0.1479	0.4774	0.1243	
11-8	0.380	9.26	15.49	11.32	4.50	11.99	2.89	9.33	2.43	0.0507	0.4698	0.7859	0.5743	0.2283	0.6083	0.1466	0.4734	0.1233	
11-9	0.389	9.20	15.62	3.91	11.00	12.07	2.05	9.91	1.85	0.0500	0.4597	0.7805	0.1954	0.5497	0.6031	0.1024	0.4952	0.0924	
11-10	0.392	2.69	15.42	4.53	11.69	11.80	2.30	1.69	9.91	0.0497	0.1337	0.7666	0.2252	0.5812	0.5867	0.1143	0.0840	0.4927	
11-11	0.461	8.84	15.64	4.25	12.05	11.59	1.08	5.87	1.42	0.0443	0.3912	0.6921	0.1881	0.5332	0.5129	0.0478	0.2598	0.0628	
11-12	0.553	2.72	15.44	4.41	11.22	12.18	2.64	9.79	1.91	0.0379	0.1030	0.5850	0.1671	0.4251	0.4615	0.1000	0.3709	0.0724	
11-13	0.600	3.10	15.50	5.37	11.33	2.49	11.11	1.41	9.39	0.0350	0.1085	0.5424	0.1879	0.3965	0.0871	0.3888	0.0493	0.3286	
11-14	0.802	9.31	15.86	11.59	3.46	2.97	4.35	9.92	2.09	0.0249	0.2317	0.3947	0.2884	0.0861	0.0739	0.1083	0.2469	0.0520	
11-15	0.838	8.96	15.37	4.87	12.13	2.99	4.47	10.15	2.30	0.0234	0.2098	0.3599	0.1140	0.2841	0.0700	0.1047	0.2377	0.0539	
11-16	0.877	3.27	15.48	5.02	11.42	2.82	11.70	4.65	5.19	0.0219	0.0717	0.3394	0.1101	0.2504	0.0618	0.2565	0.1020	0.1138	
11-17	1.078	3.39	16.84	11.17	3.34	2.67	4.61	10.86	2.50	0.0156	0.0529	0.2630	0.1744	0.0522	0.0417	0.0720	0.1696	0.0390	
11-18	1.136	3.26	15.22	11.74	4.70	10.75	1.37	2.18	9.68	0.0142	0.0462	0.2155	0.1662	0.0666	0.1522	0.0194	0.0309	0.1371	
11-19	1.321	2.74	15.01	4.44	12.76	2.70	4.83	9.83	2.24	0.0104	0.0284	0.1555	0.0460	0.1322	0.0280	0.0501	0.1019	0.0232	
11-20	1.443	8.98	15.73	3.99	11.28	12.07	2.13	10.13	3.44	0.0084	0.0757	0.1327	0.0337	0.0951	0.1018	0.0180	0.0854	0.0290	
11-21	1.514	9.11	15.63	4.21	11.78	2.44	5.20	10.90	3.75	0.0075	0.0682	0.1169	0.0315	0.0881	0.0183	0.0389	0.0815	0.0281	
11-22	1.520	8.98	15.73	3.99	11.28	12.07	2.13	10.13	3.44	0.0074	0.0665	0.1165	0.0296	0.0835	0.0894	0.0158	0.0750	0.0255	
11-23	1.612	9.19	15.49	11.15	4.08	12.40	2.64	3.99	10.13	0.0063	0.0583	0.0982	0.0707	0.0259	0.0786	0.0167	0.0253	0.0642	
11-24	1.639	9.20	15.43	11.42	4.07	12.08	2.20	5.99	1.16	0.0061	0.0557	0.0935	0.0692	0.0247	0.0732	0.0133	0.0363	0.0070	
11-25	1.659	3.50	16.55	4.12	11.60	3.87	11.02	10.36	1.50	0.0059	0.0205	0.0969	0.0241	0.0679	0.0227	0.0645	0.0607	0.0088	
11-26	1.660	2.98	16.75	11.10	3.65	2.77	5.14	0.44	4.66	0.0058	0.0174	0.0979	0.0649	0.0213	0.0162	0.0301	0.0026	0.0272	
11-27	1.677	9.26	15.46	11.58	4.27	11.85	2.64	10.17	3.51	0.0057	0.0526	0.0878	0.0658	0.0243	0.0673	0.0150	0.0578	0.0199	
11-28	1.822	9.44	15.66	4.84	11.07	3.00	11.89	5.41	5.68	0.0044	0.0420	0.0697	0.0215	0.0492	0.0133	0.0529	0.0241	0.0253	
11-29	1.882	8.95	15.59	4.06	11.74	12.14	1.57	3.77	10.42	0.0040	0.0360	0.0627	0.0163	0.0472	0.0488	0.0063	0.0152	0.0419	
11-30	2.041	9.30	15.78	3.71	11.30	2.29	11.12	10.14	1.82	0.0031	0.0286	0.0485	0.0114	0.0347	0.0070	0.0342	0.0312	0.0056	
11-31	2.041	9.27	15.41	11.61	4.12	12.53	3.02	0.52	4.70	0.0031	0.0285	0.0474	0.0357	0.0127	0.0385	0.0093	0.0016	0.0144	
11-32	2.075	9.34	15.68	3.08	11.61	3.95	9.24	3.32	9.33	0.0029	0.0271	0.0455	0.0089	0.0337	0.0115	0.0268	0.0096	0.0271	
11-33	2.140	3.41	16.45	11.21	3.82	11.78	1.52	6.06	1.39	0.0026	0.0089	0.0428	0.0292	0.0099	0.0306	0.0040	0.0158	0.0036	
11-34	2.144	2.78	15.48	4.27	11.82	12.75	2.24	3.74	10.23	0.0026	0.0072	0.0400	0.0110	0.0305	0.0329	0.0058	0.0097	0.0264	
11-35	2.429	9.38	16.08	9.35	6.70	5.48	11.47	3.76	4.86	0.0016	0.0150	0.0257	0.0149	0.0107	0.0087	0.0183	0.0060	0.0078	
11-36	2.482	9.54	15.55	9.95	6.88	1.88	10.51	9.68	1.96	0.0015	0.0139	0.0227	0.0145	0.0100	0.0027	0.0153	0.0141	0.0029	
11-37	2.706	2.72	15.52	4.22	11.54	12.18	2.72	10.12	3.37	0.0010	0.0027	0.0155	0.0042	0.0115	0.0122	0.0027	0.0101	0.0034	
11-38	2.721	3.24	16.49	10.94	4.06	12.20	1.98	3.86	10.13	0.0010	0.0032	0.0161	0.0107	0.0040	0.0119	0.0019	0.0038	0.0099	
11-39	2.799	9.29	15.38	11.37	4.36	12.43	2.74	3.74	3.61	0.0009	0.0079	0.0132	0.0097	0.0037	0.0106	0.0023	0.0032	0.0031	
11-40	2.868	3.57	16.54	4.18	11.58	10.99	3.71	10.42	1.43	0.0008	0.0027	0.0126	0.0032	0.0088	0.0084	0.0028	0.0079	0.0011	
11-41	2.892	3.16	16.46	11.31	4.17	11.84	2.12	2.28	5.29	0.0007	0.0023	0.0120	0.0083	0.0030	0.0087	0.0015	0.0017	0.0039	
11-42	2.945	3.22	16.64	3.08	6.74	3.90	11.33	2.98	9.38	0.0007	0.0022	0.0111	0.0021	0.0045	0.0026	0.0076	0.0020	0.0063	
										Weighted values ^[c]	7.39	15.57	7.00	8.80	9.15	4.39	5.87	5.61	
										Experimental values ^[d]	6.30	15.00	7.00	7.40	8.50	3.90	3.40	7.60	
										RMSD									1.33

[a] In kcal/mol.

[b] In molar fraction from ΔG° values at 298 K and 1 atm.

[c] In Hz, calculated from the B3LYP/DGDZVP structures.

 $\Sigma^i J^i \times P^i$, where J_i is the SSCC value for each conformer and P^i is the population for the i th conformation.[d] Obtained by nonlinear fitting of the simulated ¹H NMR spectrum to the experimental trace. ¹H chemical shifts, $J_{\text{H,H}}$, and line widths were generated by iteration of these spectral parameters. ¹H NMR spectrum obtained at 500 MHz from CDCl₃ solutions using TMS as the internal standard.

Table 48¹H NMR Data^[a] of Compounds **8** and **12** Obtained by Non-linear Fit of the Spectra to Spectral Parameters.

H	8	12
3	6.01 (1H, ddd, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{3,5\text{pro}R} = -1.4$, $J_{3,5\text{pro}S} = -2.0$)	6.01 (1H, ddd, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{3,5\text{pro}R} = -1.9$, $J_{3,5\text{pro}S} = -2.0$)
4	6.84 (1H, dddd, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5\text{pro}R} = 5.5$, $J_{4,5\text{pro}S} = 3.0$, $J_{4,6} = -0.4$)	6.83 (1H, dddd, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5\text{pro}R} = 4.9$, $J_{4,5\text{pro}S} = 3.7$, $J_{4,6} = -0.7$)
5pro-R	2.26 (1H, ddddd, $J_{3,5\text{pro}R} = -1.4$, $J_{4,5\text{pro}R} = 5.5$, $J_{5\text{pro}R,5\text{pro}S} = -18.5$, $J_{5\text{pro}R,6} = 5.0$, $J_{5\text{pro}R,1'} = 0.6$)	2.39 (1H, ddddd, $J_{3,5\text{pro}R} = -1.9$, $J_{4,5\text{pro}R} = 4.9$, $J_{5\text{pro}R,5\text{pro}S} = -18.0$, $J_{5\text{pro}R,6} = 9.7$, $J_{5\text{pro}R,1'} = -0.6$)
5pro-S	2.30 (1H, ddddd, $J_{3,5\text{pro}S} = -2.0$, $J_{4,5\text{pro}S} = 3.0$, $J_{5\text{pro}R,5\text{pro}S} = -18.5$, $J_{5\text{pro}S,6} = 9.8$, $J_{5\text{pro}S,1'} = 0.8$, $J_{5\text{pro}S,2'} = -0.4$)	2.42 (1H, ddddd, $J_{3,5\text{pro}S} = -2.0$, $J_{4,5\text{pro}S} = 3.7$, $J_{5\text{pro}R,5\text{pro}S} = -18.0$, $J_{5\text{pro}S,6} = 5.4$, $J_{5\text{pro}S,1'} = -0.8$)
6	4.86 (1H, ddddd, $J_{4,6} = -0.4$, $J_{5\text{pro}R,6} = 5.0$, $J_{5\text{pro}S,6} = 9.8$, $J_{1',6} = 6.3$, $J_{6,2'} = -1.5$)	4.84 (1H, ddddd, $J_{4,6} = -0.7$, $J_{5\text{pro}R,6} = 9.7$, $J_{5\text{pro}S,6} = 5.4$, $J_{1',6} = 6.4$, $J_{6,2'} = -0.9$)
1'	5.65 (1H, ddddd, $J_{5\text{pro}R,1'} = 0.6$, $J_{5\text{pro}S,1'} = 0.8$, $J_{6,1'} = 6.3$, $J_{1',2'} = 15.0$, $J_{1',3'\text{pro}R} = -0.3$, $J_{1',3'\text{pro}S} = -0.3$)	5.63 (1H, ddddd, $J_{5\text{pro}R,1'} = -0.6$, $J_{5\text{pro}S,1'} = -0.3$, $J_{6,1'} = 6.4$, $J_{1',2'} = 15.5$, $J_{1',3'\text{pro}R} = -1.4$, $J_{1',3'\text{pro}S} = -0.3$)
2'	5.72 (1H, ddddd, $J_{5\text{pro}S,2'} = -0.4$, $J_{6,2'} = -1.5$, $J_{1',2'} = 15.0$, $J_{2',3'\text{pro}R} = 7.4$, $J_{2',3'\text{pro}S} = 7.0$, $J_{2',4'} = -0.9$)	5.71 (1H, ddddd, $J_{6,2'} = -0.9$, $J_{1',2'} = 15.5$, $J_{2',3'\text{pro}R} = 7.0$, $J_{2',3'\text{pro}S} = 6.8$, $J_{2',4'} = -0.8$)
3'pro-R	2.37 (1H, ddddd, $J_{1',3'\text{pro}R} = -0.3$, $J_{2',3'\text{pro}R} = 7.4$, $J_{3'\text{pro}R,3'\text{pro}S} = -18.0$, $J_{3'\text{pro}R,4'} = 3.9$, $J_{3'\text{pro}R,5'} = -0.3$, $J_{3'\text{pro}R,6'} = -0.3$)	2.26 (1H, ddddd, $J_{1',3'\text{pro}R} = -1.4$, $J_{2',3'\text{pro}R} = 7.0$, $J_{3'\text{pro}R,3'\text{pro}S} = -17.4$, $J_{3'\text{pro}R,4'} = 6.9$, $J_{3'\text{pro}R,5'} = -0.5$, $J_{3'\text{pro}R,6'} = -0.3$)
3'pro-S	2.35 (1H, ddddd, $J_{1',3'\text{pro}S} = -0.3$, $J_{2',3'\text{pro}S} = 7.0$, $J_{3'\text{pro}R,3'\text{pro}S} = -18.0$, $J_{3'\text{pro}S,4'} = 8.5$, $J_{3'\text{pro}S,5'} = -0.5$, $J_{3'\text{pro}S,6'} = -0.3$)	2.28 (1H, ddddd, $J_{2',3'\text{pro}S} = 6.8$, $J_{3'\text{pro}R,3'\text{pro}S} = -17.4$, $J_{3'\text{pro}S,4'} = 6.8$, $J_{3'\text{pro}S,5'} = -0.5$, $J_{3'\text{pro}S,6'} = -0.3$)
4'	5.15 (1H, ddddd, $J_{2',4'} = -0.9$, $J_{3'\text{pro}R,4'} = 3.9$, $J_{3'\text{pro}S,4'} = 8.5$, $J_{4',5'} = 3.4$, $J_{4',6'} = -0.5$)	5.15 (1H, ddddd, $J_{2',4'} = -0.8$, $J_{3'\text{pro}R,4'} = 6.9$, $J_{3'\text{pro}S,4'} = 6.8$, $J_{4',5'} = 2.9$, $J_{4',6'} = -0.6$)
5'	5.08 (1H, dddd, $J_{3'\text{pro}R,5'} = -0.3$, $J_{3'\text{pro}S,5'} = -0.5$, $J_{4',5'} = 3.4$, $J_{5',6'} = 7.6$)	5.04 (1H, dddd, $J_{3'\text{pro}R,5'} = -0.5$, $J_{3'\text{pro}S,5'} = -0.5$, $J_{4',5'} = 2.9$, $J_{5',6'} = 7.9$)
6'	4.98 (1H, ddddq, $J_{3'\text{pro}R,6'} = -0.3$, $J_{3'\text{pro}S,6'} = -0.3$, $J_{4',6'} = -0.5$, $J_{5',6'} = 7.6$, $J_{6',7'} = 6.3$)	4.94 (1H, ddddq, $J_{3'\text{pro}R,6'} = -0.3$, $J_{3'\text{pro}S,6'} = -0.3$, $J_{4',6'} = -0.6$, $J_{5',6'} = 7.9$, $J_{6',7'} = 6.3$)
7'	1.17 (3H, d, $J_{6',7'} = 6.3$)	1.17 (3H, d, $J_{6',7'} = 6.3$)

^aCoupling constants in Hz.

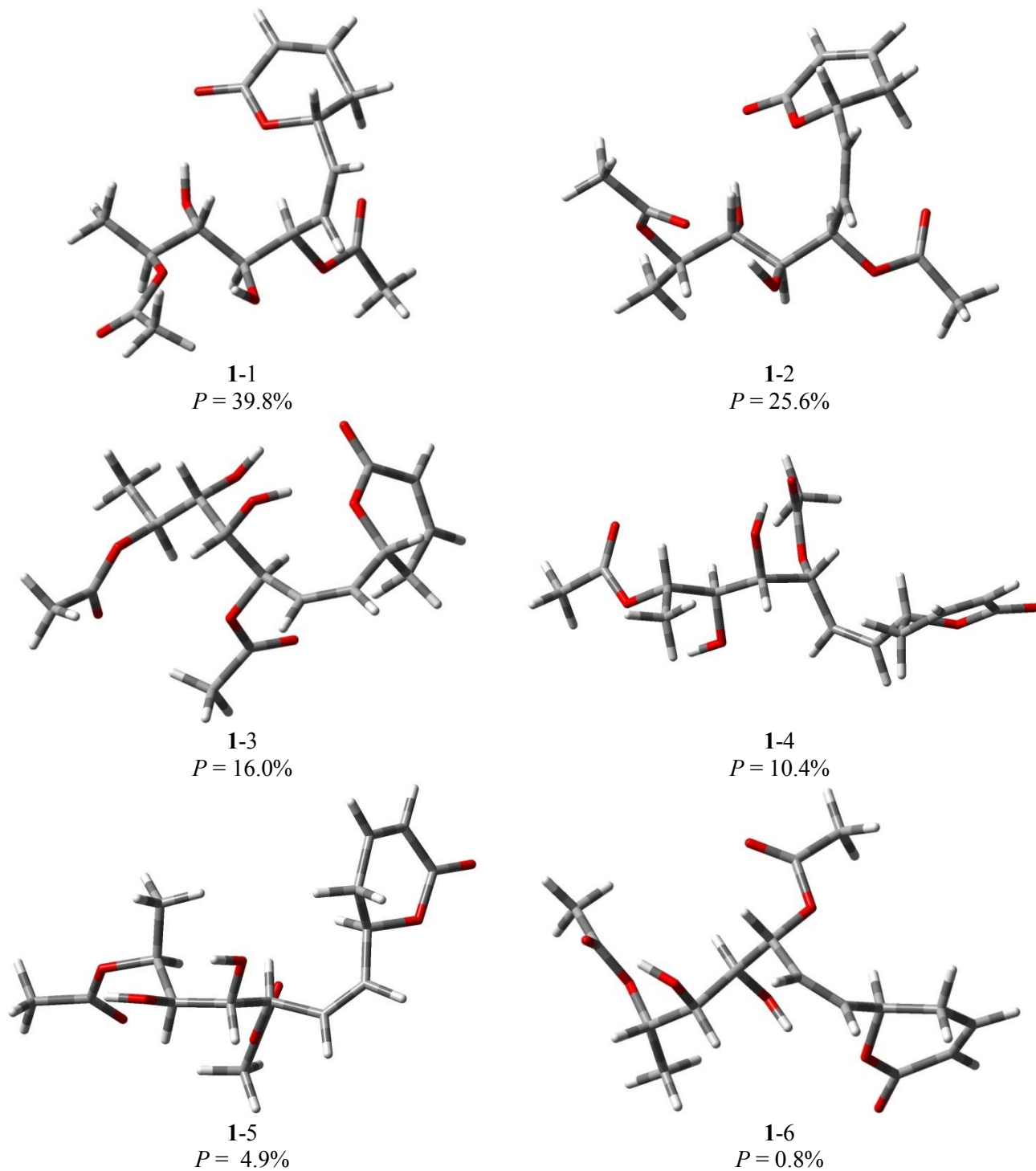


Figure S1. The six most relevant conformers of **1** modeled in gas phase.

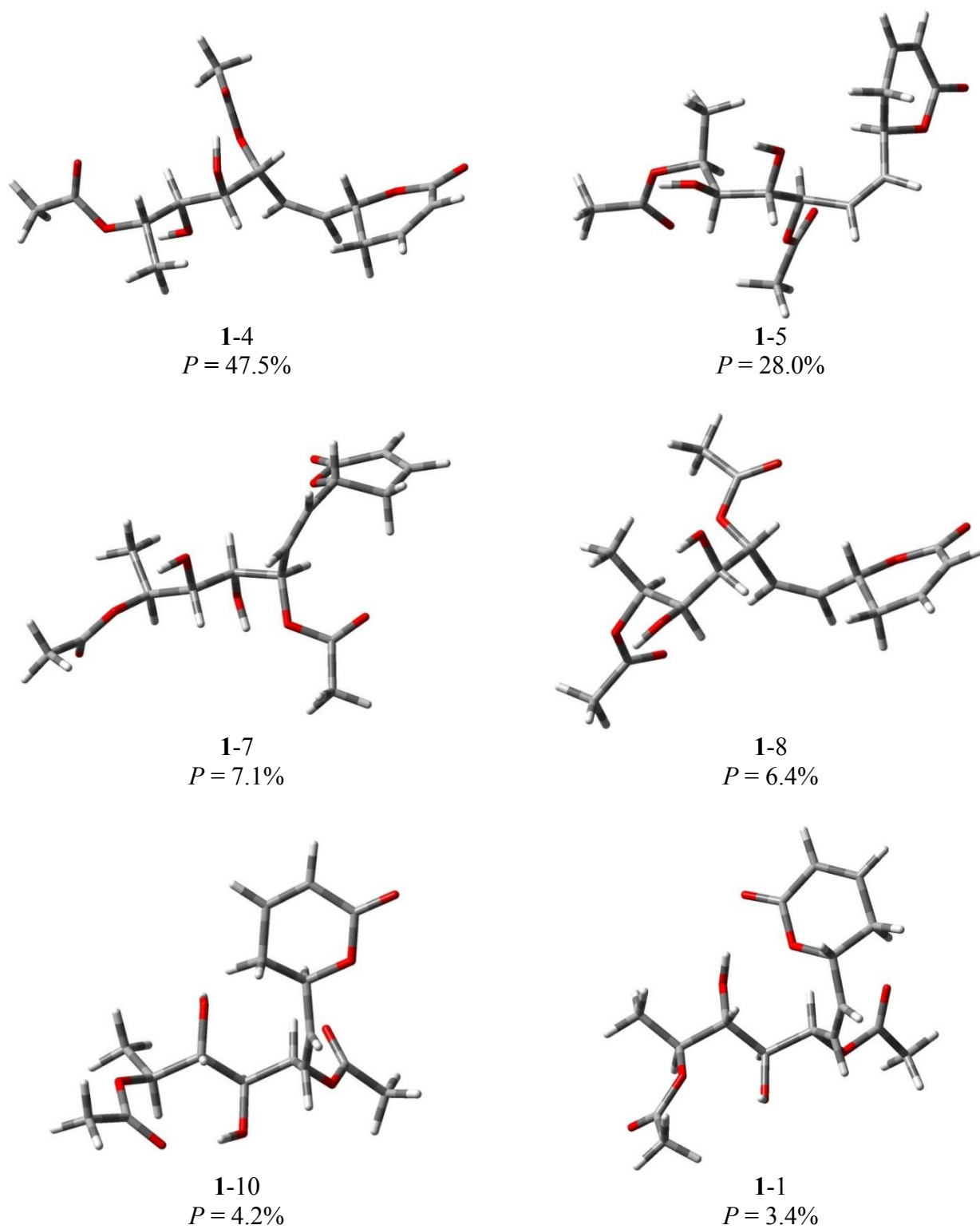


Figure S2. The six most relevant conformers of **1** modeled in DMSO solution. Structures are labeled as in Figure S1.

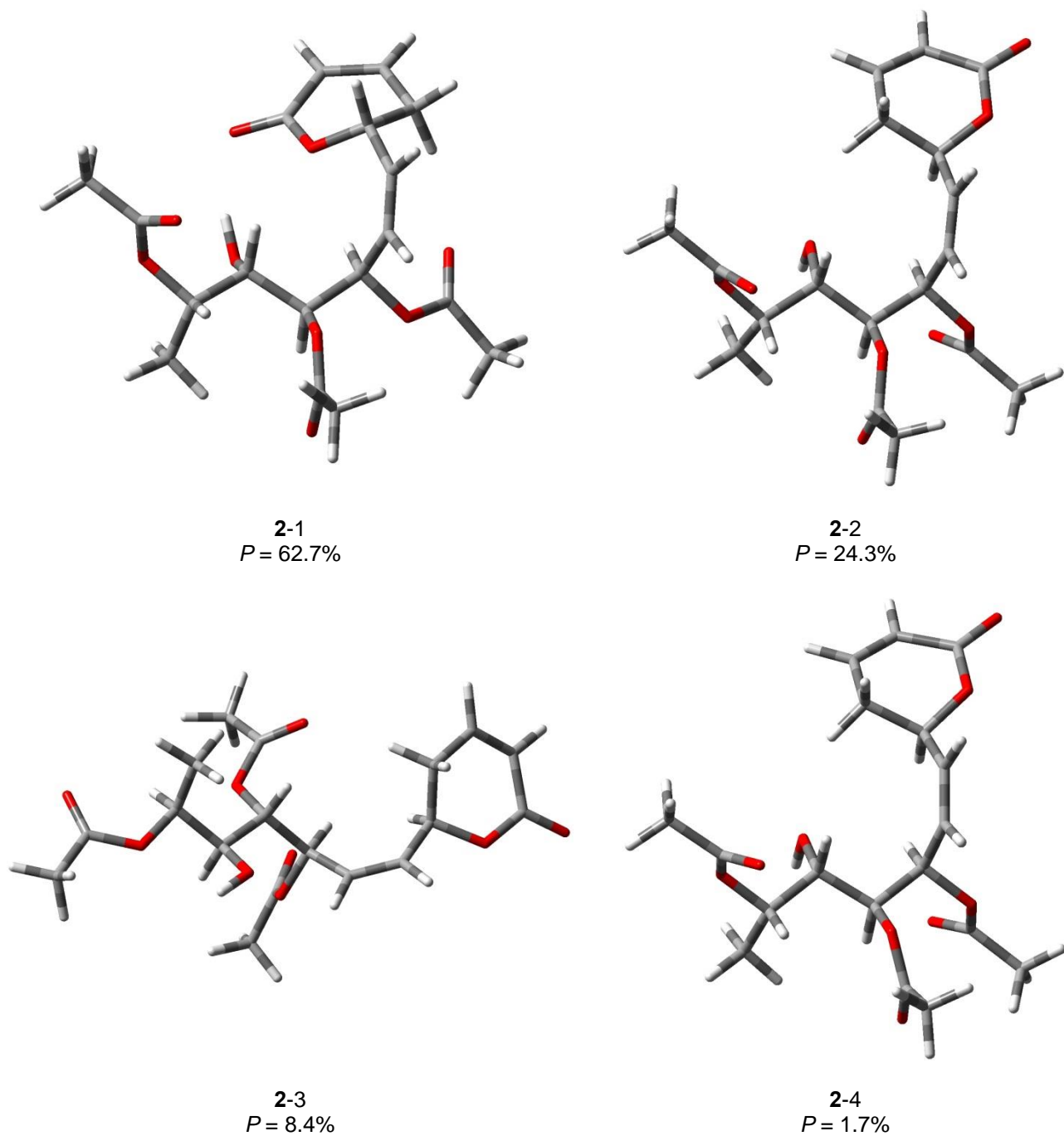


Figure S3. The four most relevant conformers of **2** modeled in gas phase.

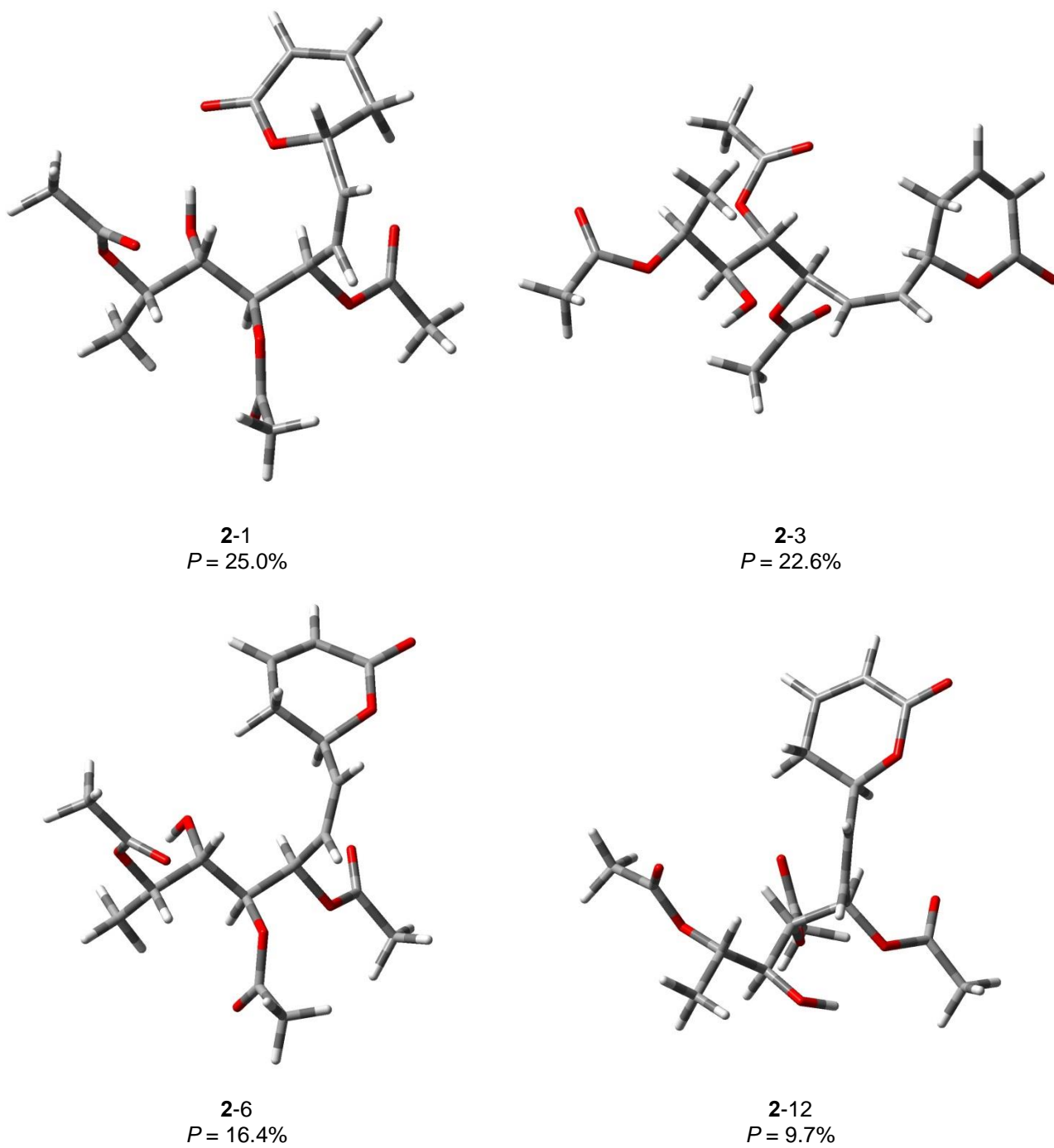
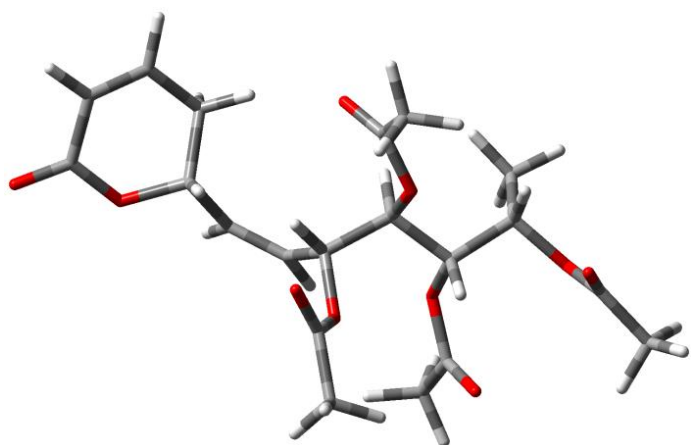
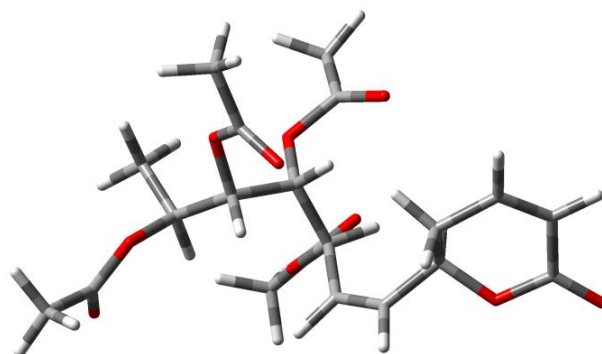


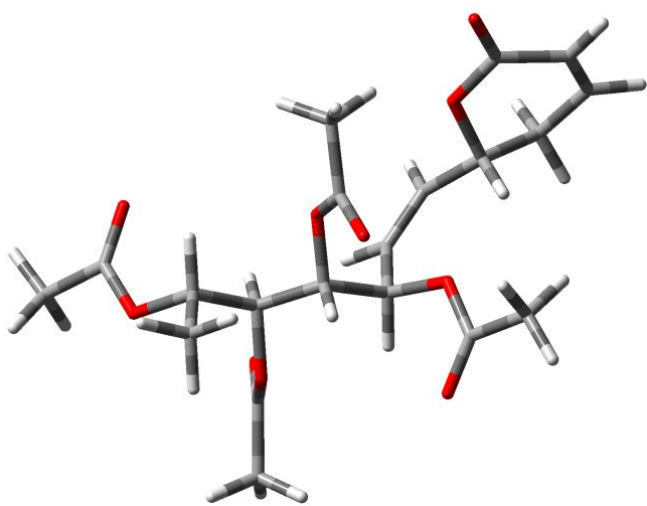
Figure S4. The four most relevant conformers of **2** modeled in CHCl_3 solution.



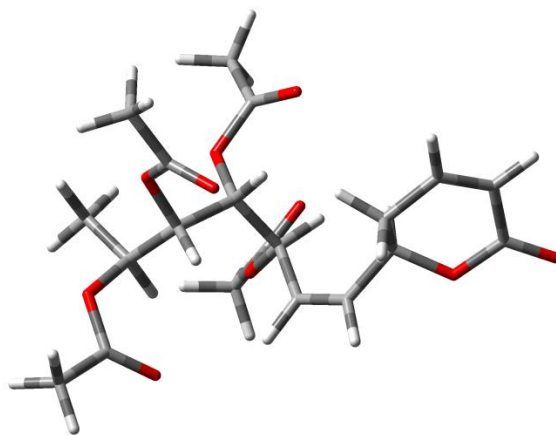
3-1
 $P = 22.5\%$



3-2
 $P = 14.8\%$

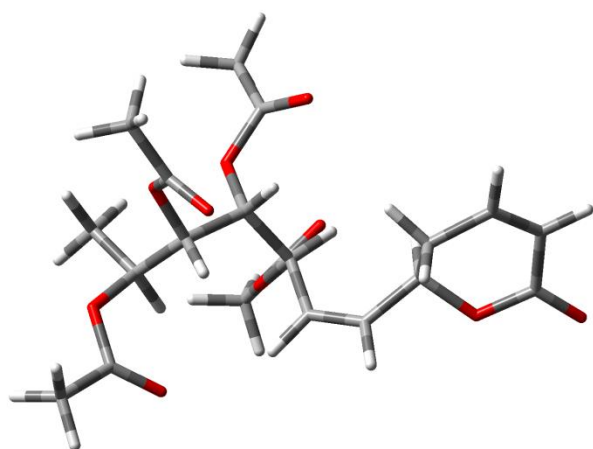


3-3
 $P = 13.9\%$

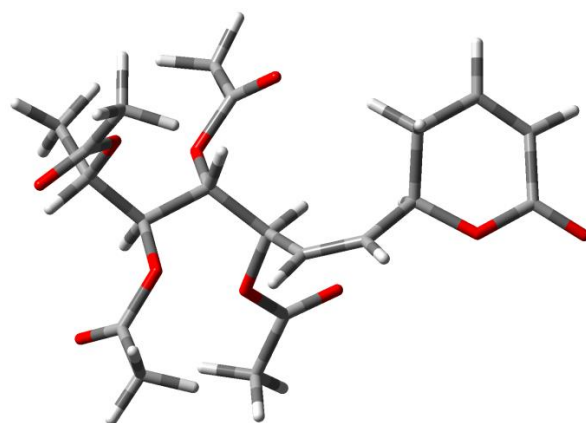


3-4
 $P = 13.0\%$

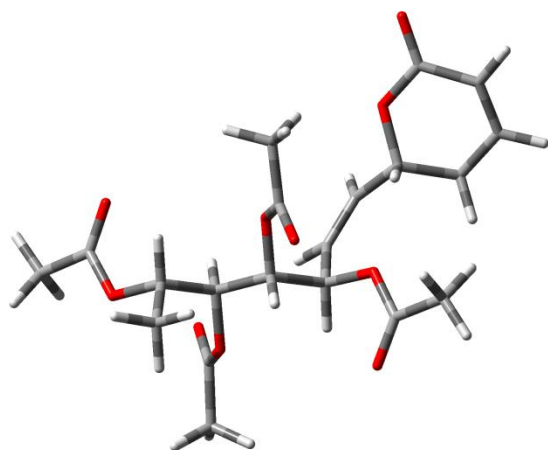
Figure S5. The four most relevant conformers of **3** modeled in gas phase.



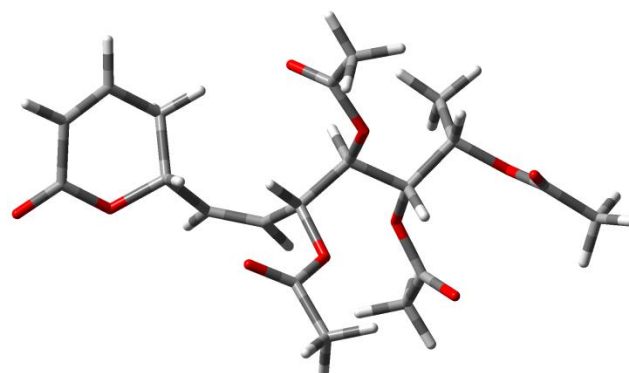
3-4
 $P = 50.7\%$



3-6
 $P = 19.9\%$

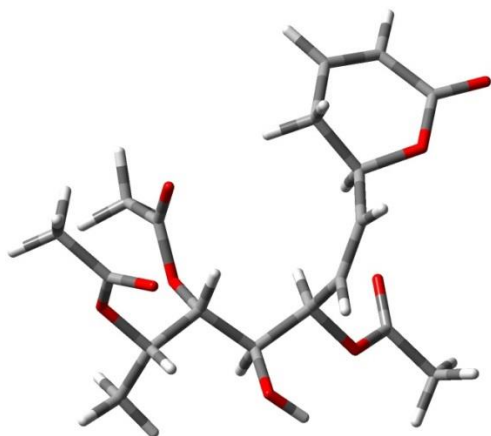


3-3
 $P = 8.3\%$

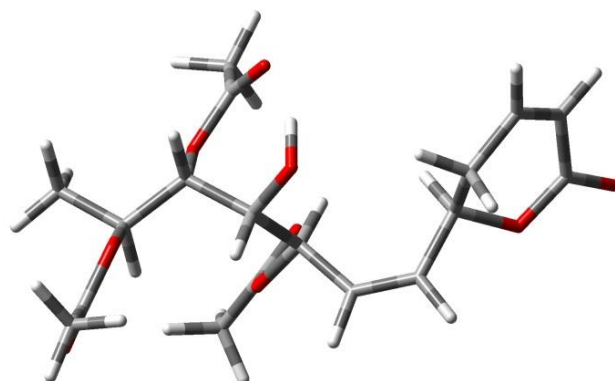


3-1
 $P = 5.9\%$

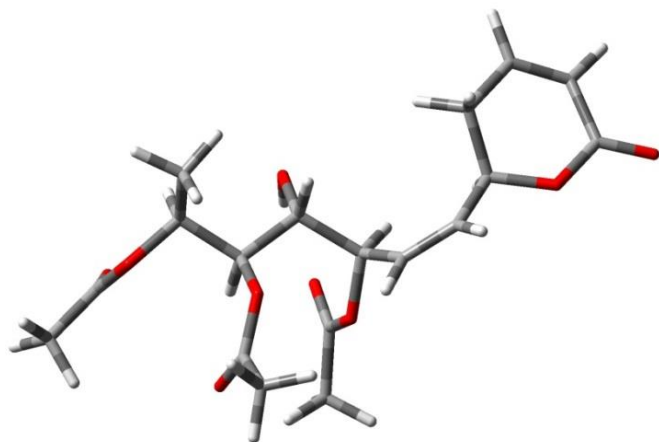
Figure S6. The four most relevant conformers of **3** modeled in CHCl_3 solution.



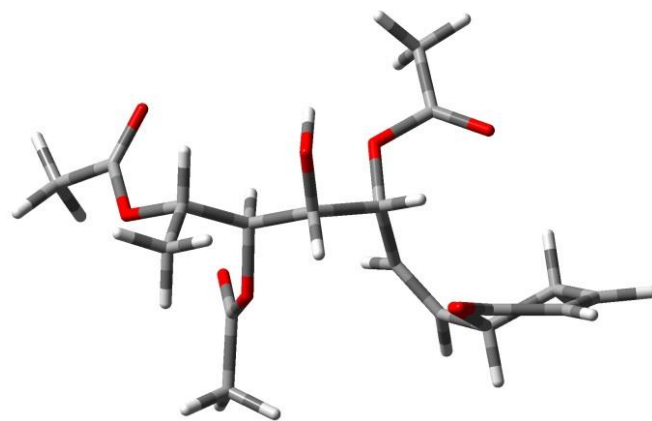
4-1
 $P = 31.9\%$



4-2
 $P = 16.9\%$

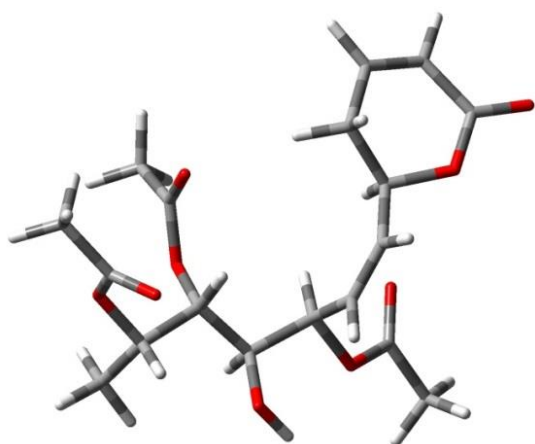


4-3
 $P = 15.3\%$

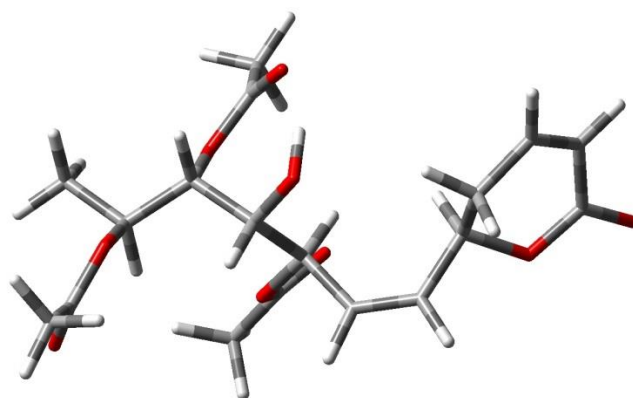


4-4
 $P = 5.3\%$

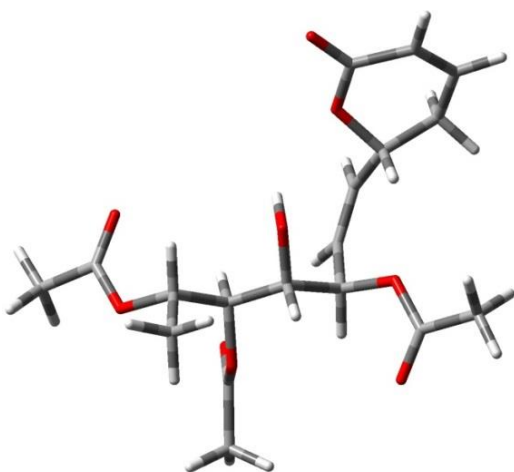
Figure S7. The four most relevant conformers of **4** modeled in gas phase.



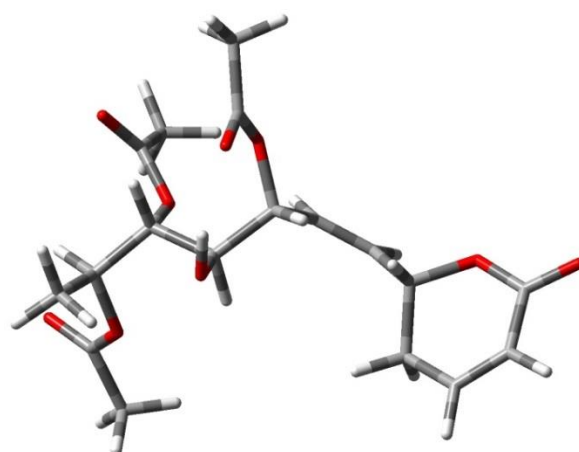
4-1
 $P = 27.3\%$



4-2
 $P = 24.6\%$

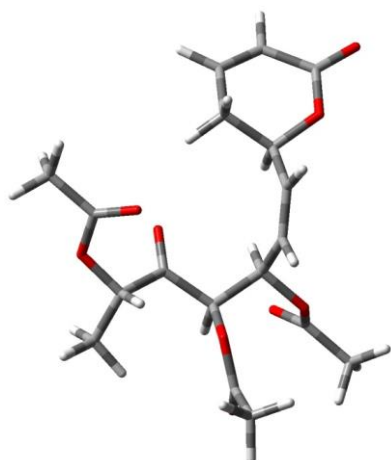


4-7
 $P = 10.6\%$

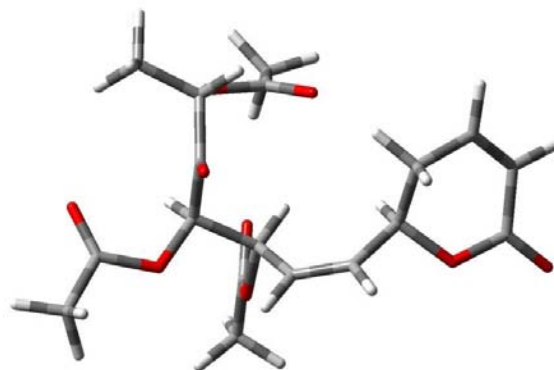


4-12
 $P = 7.7\%$

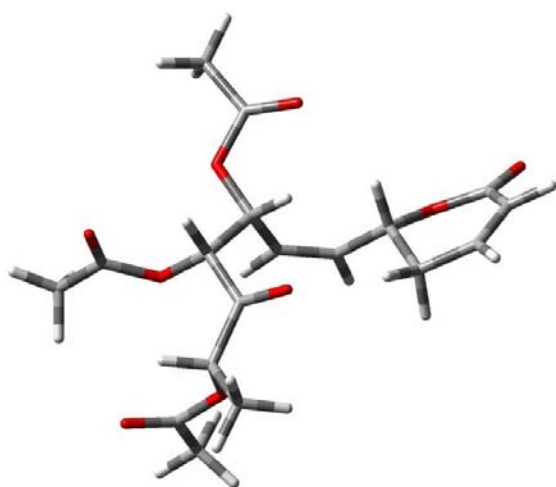
Figure S8. The four most relevant conformers of **4** modeled in CHCl_3 solution.



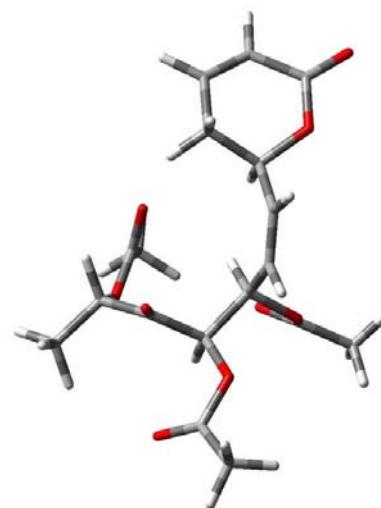
5-1
P = 28.7%



5-2
P = 11.1%



5-3
P = 10.1%



5-4
P = 9%

Figure S9. The four most relevant conformers of **5** modeled in gas phase.

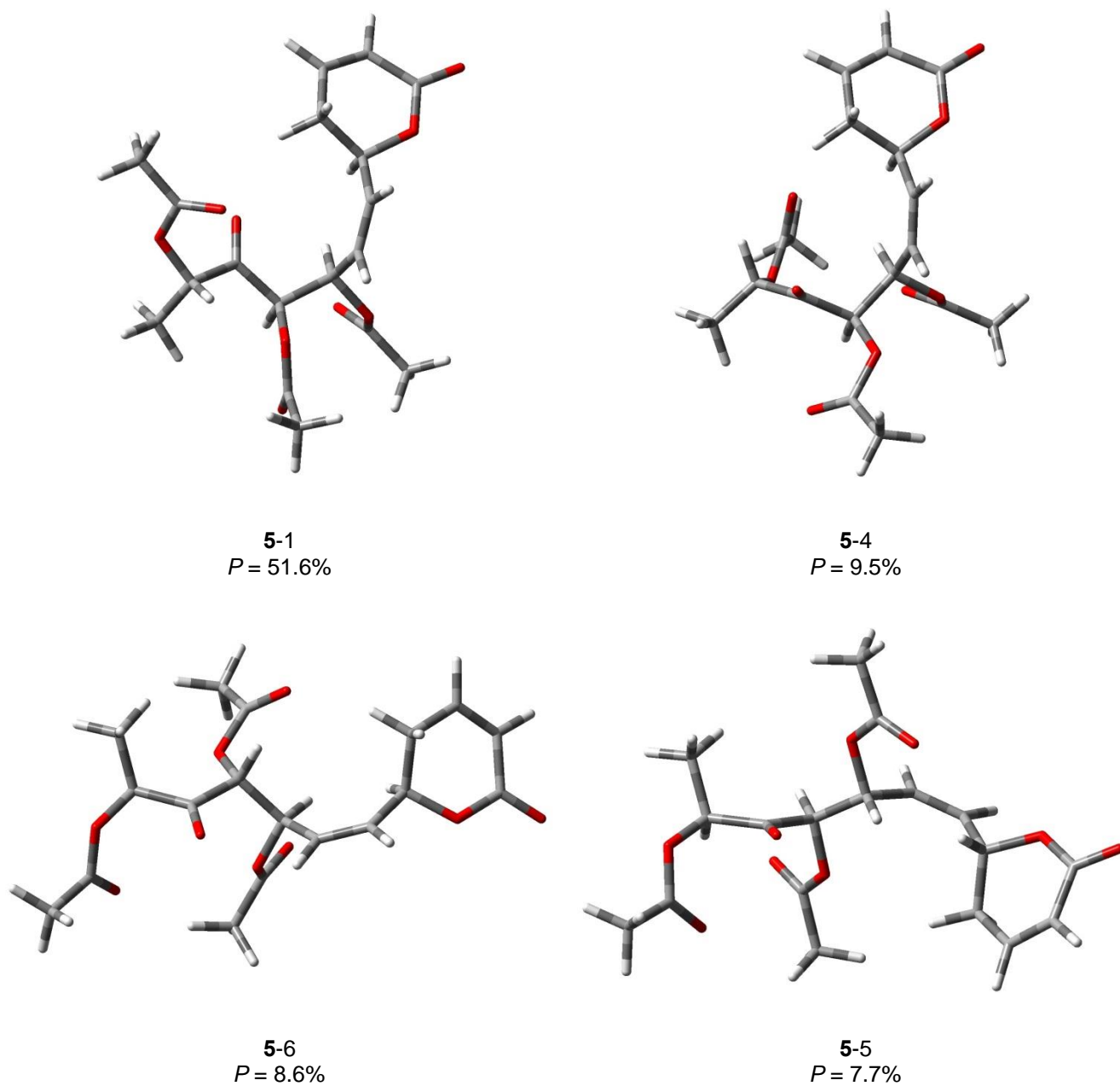
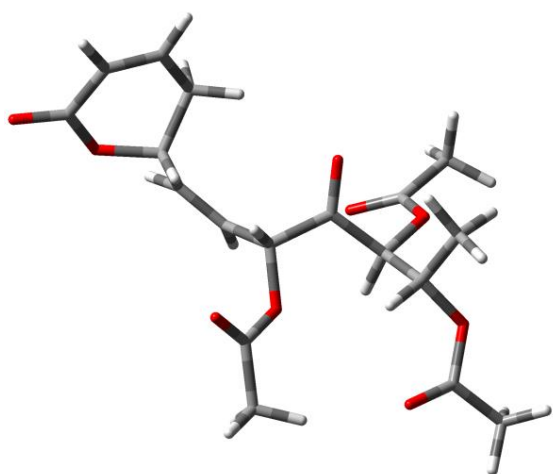
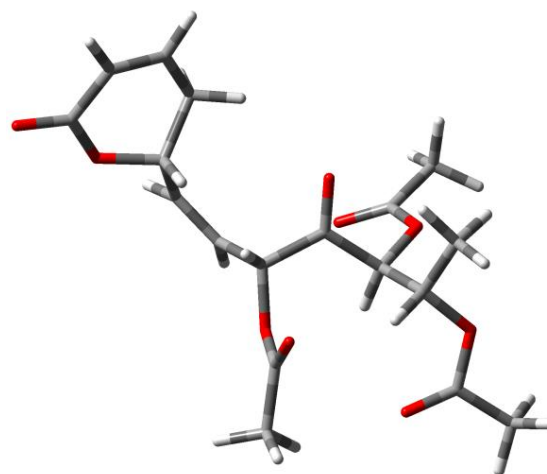


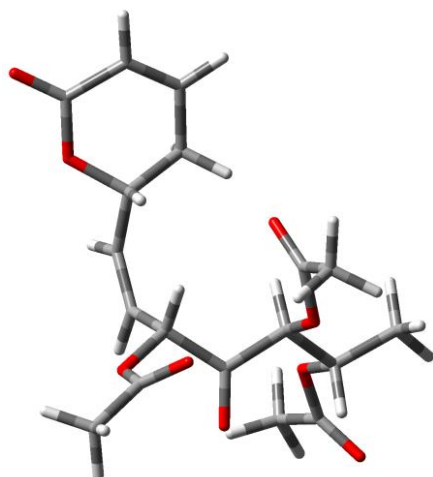
Figure S10. The four most relevant conformers of **5** modeled in CHCl_3 solution.



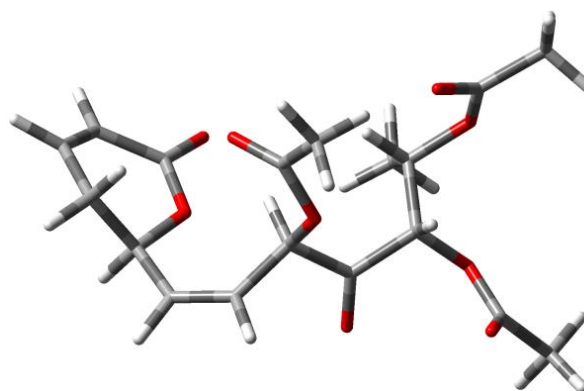
6-1
 $P = 60.1\%$



6-2
 $P = 18.8\%$

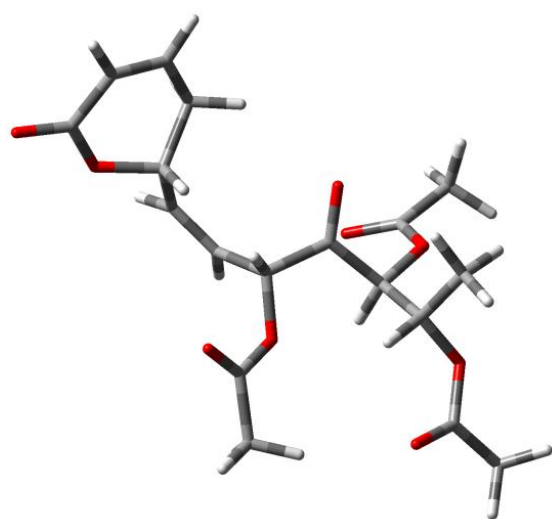


6-3
 $P = 3.1\%$

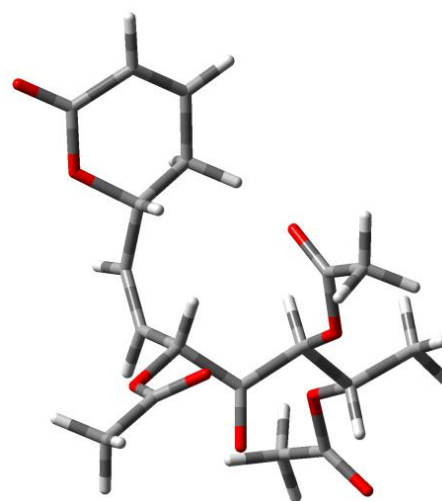


6-4
 $P = 2.8\%$

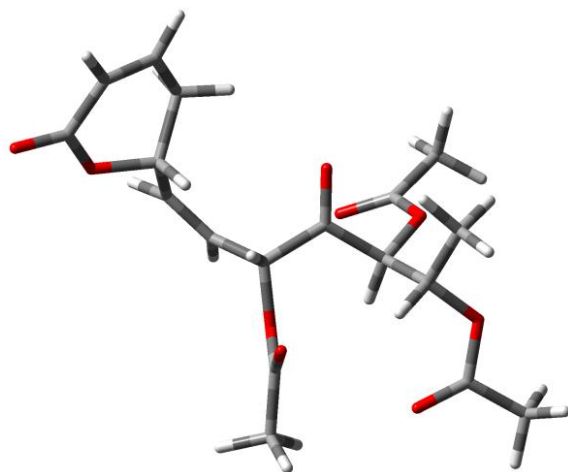
Figure S11. The four most relevant conformers of **6** modeled in gas phase.



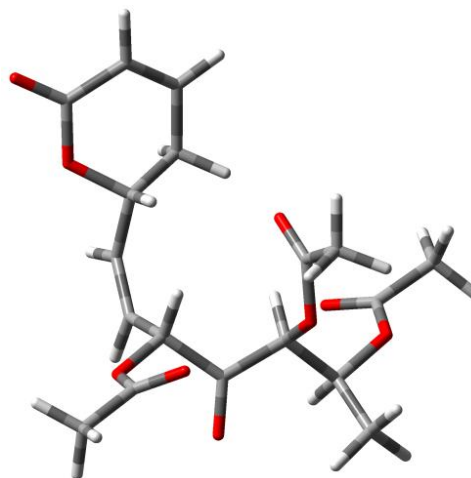
6-1
 $P = 91.2\%$



6-3
 $P = 4.9\%$



6-2
 $P = 1.9\%$



6-5
 $P = 1.1\%$

Figure S12. The four most relevant conformers of **6** modeled in CHCl_3 solution.

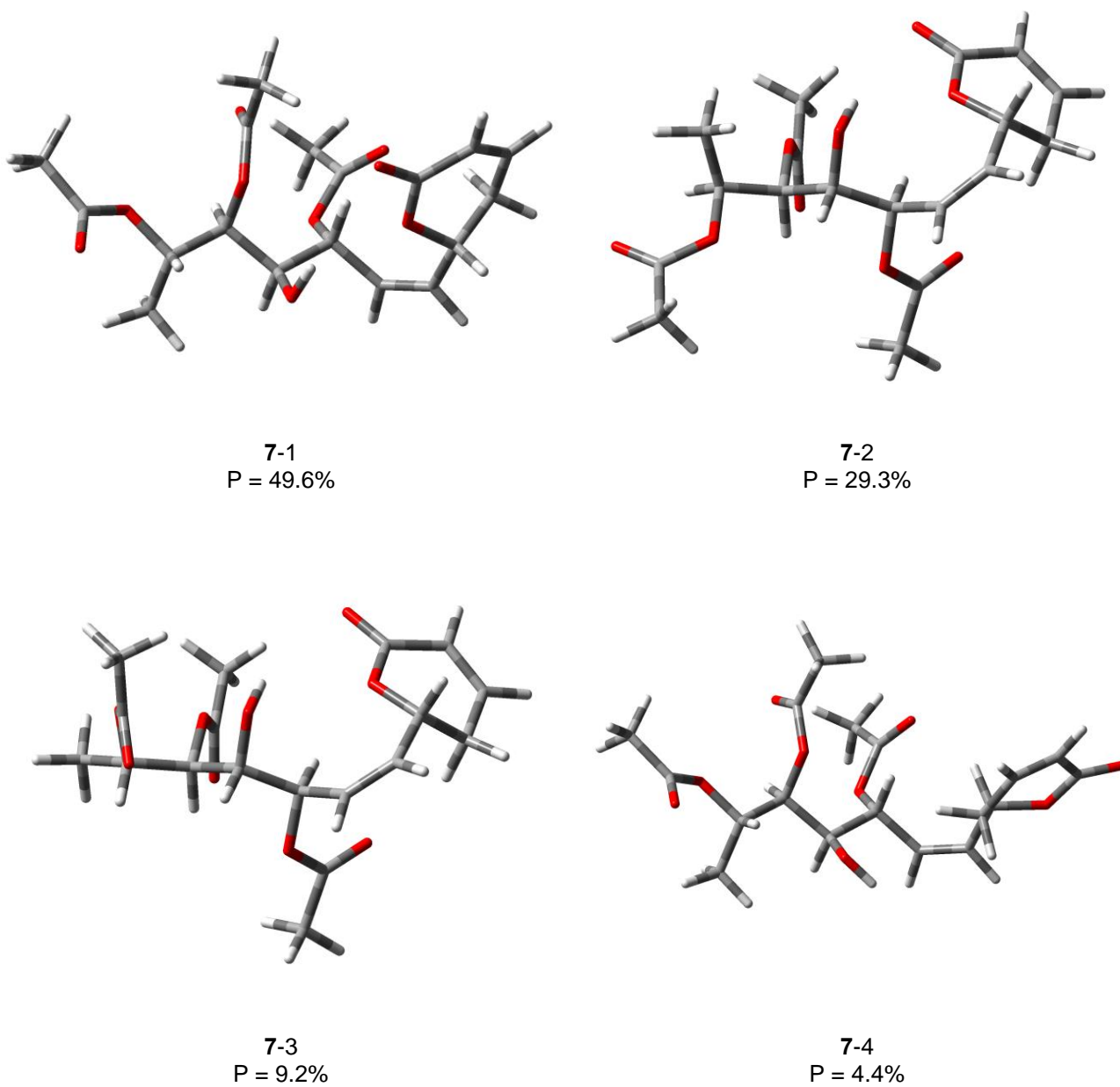


Figure S13. The four most relevant conformers of **7** modeled in gas phase.

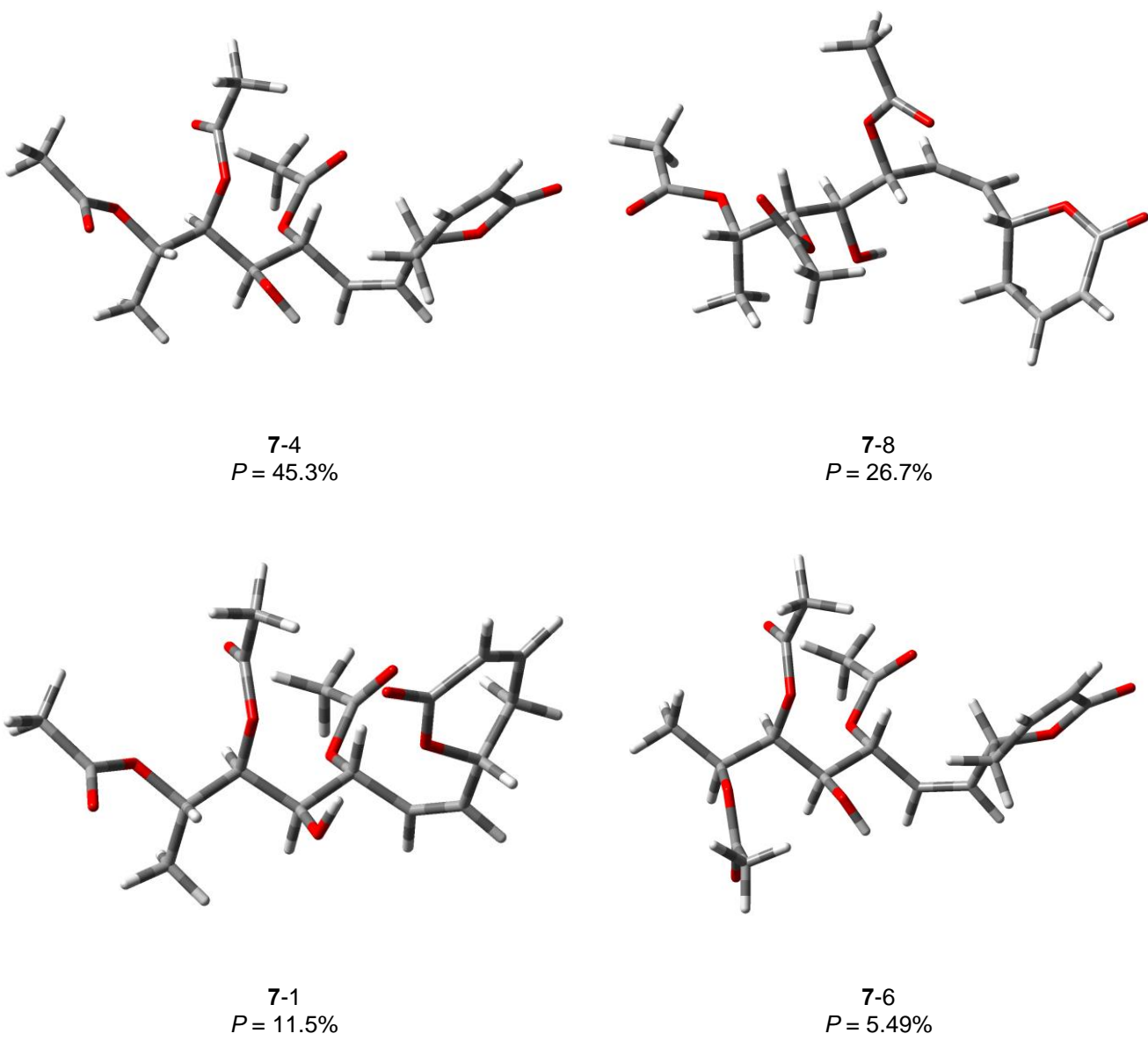


Figure S14. The four most relevant conformers of **7** modeled in CHCl_3 solution.

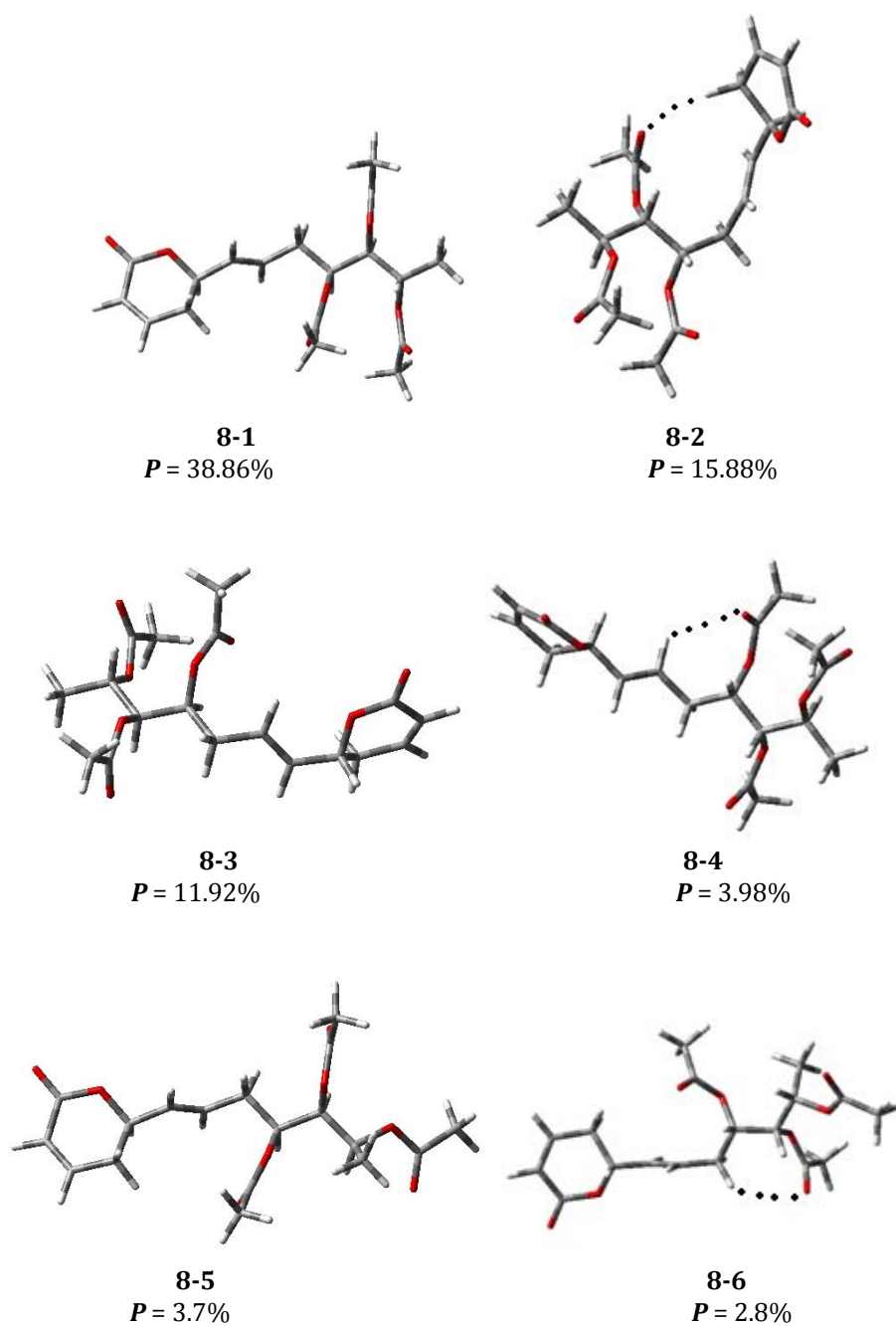
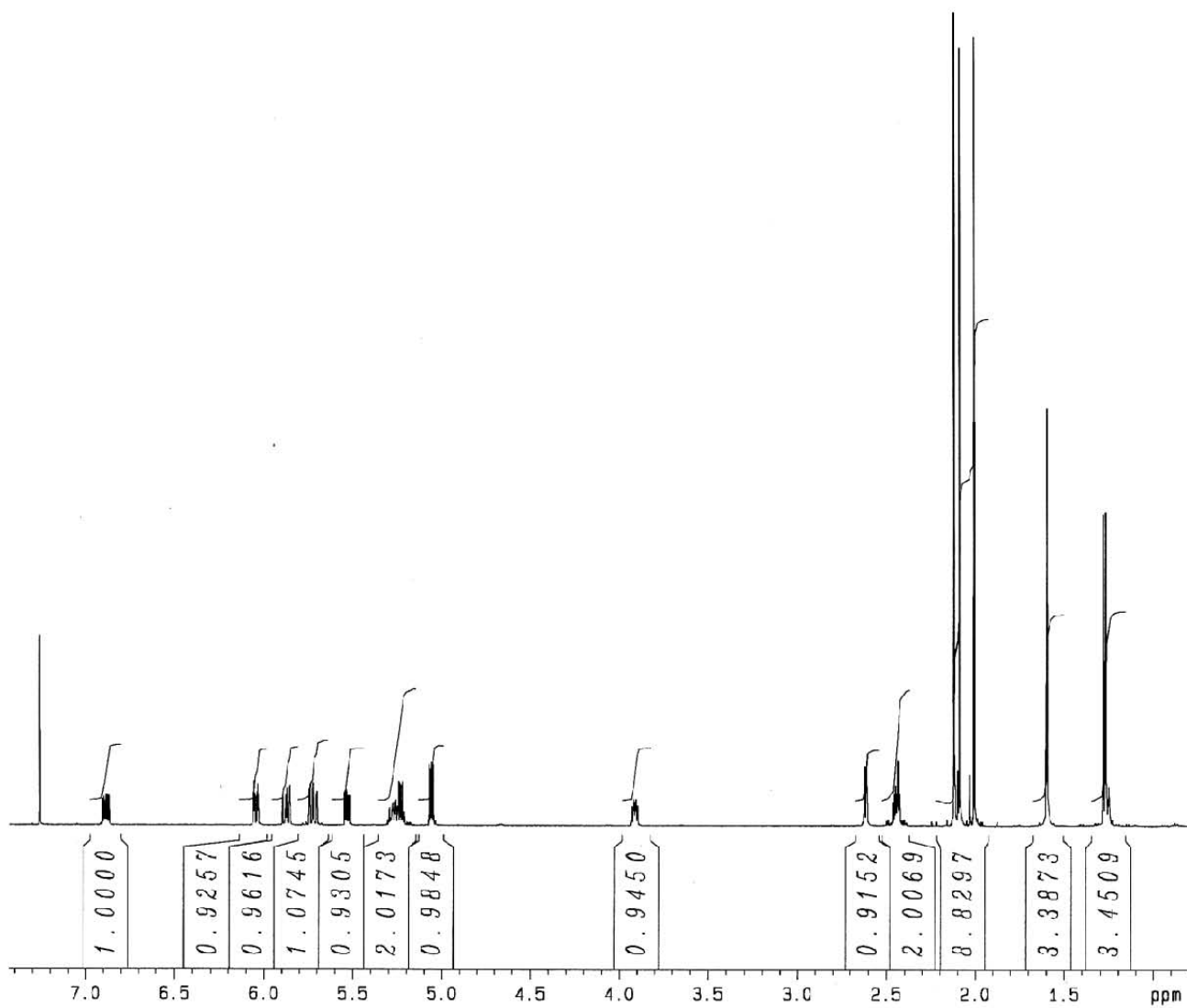


Figure S15. The six most relevant conformers of synargentolide A (**8**) modeled in gas phase.

Figure S16. ^1H NMR spectrum of 4'-hydroxy-5'-*epi*-acetylsynrotolide (**7**) in CDCl_3 (500 MHz).



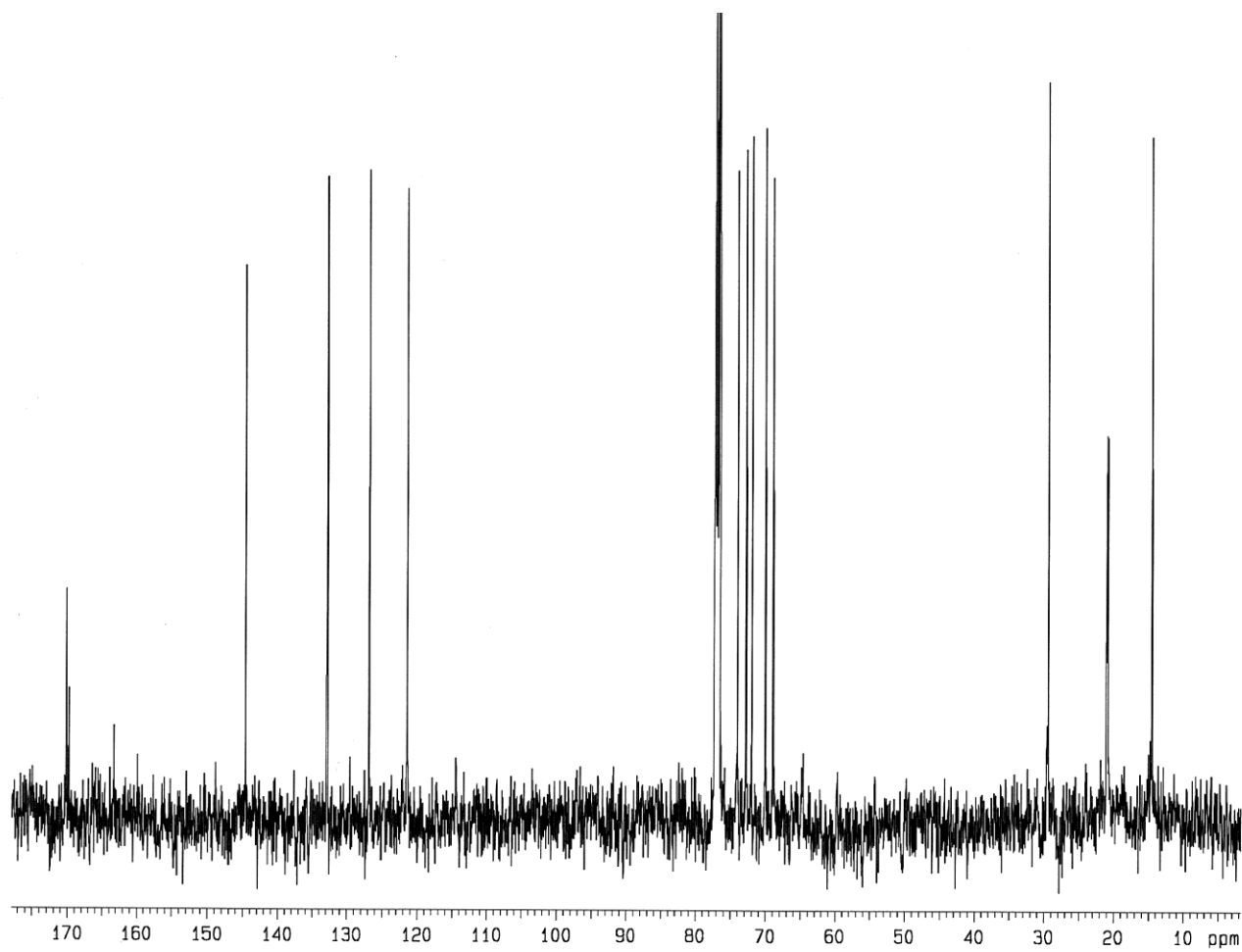


Figure S17. ¹³C NMR spectrum of 4'-hydroxy-5'-*epi*-acetylsynrotolide (**7**) in CDCl₃ (125 MHz).

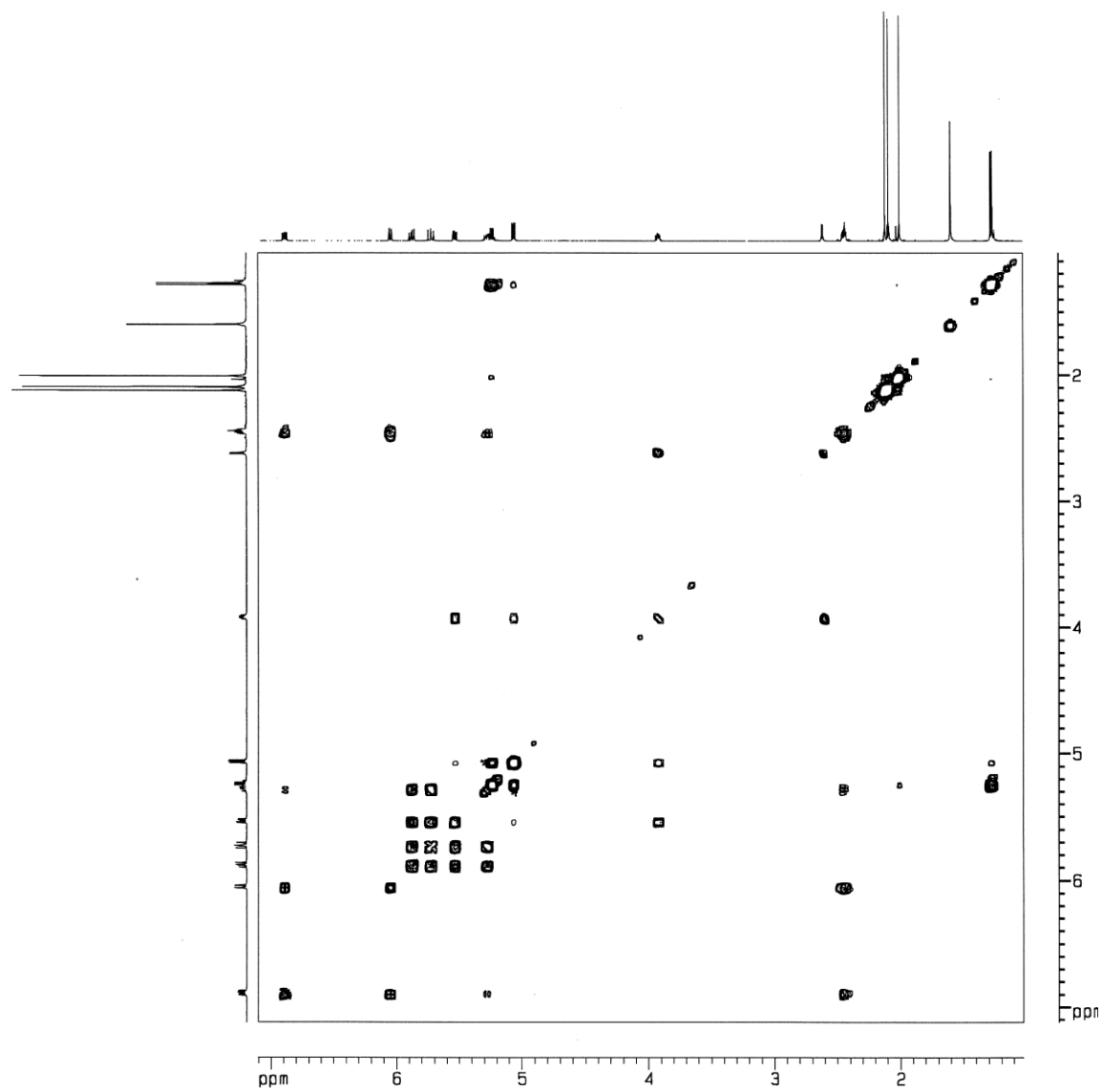


Figure S18. COSY spectrum of 4'-hydroxy-5'-*epi*-acetylsynrotolide (**7**) in CDCl₃.

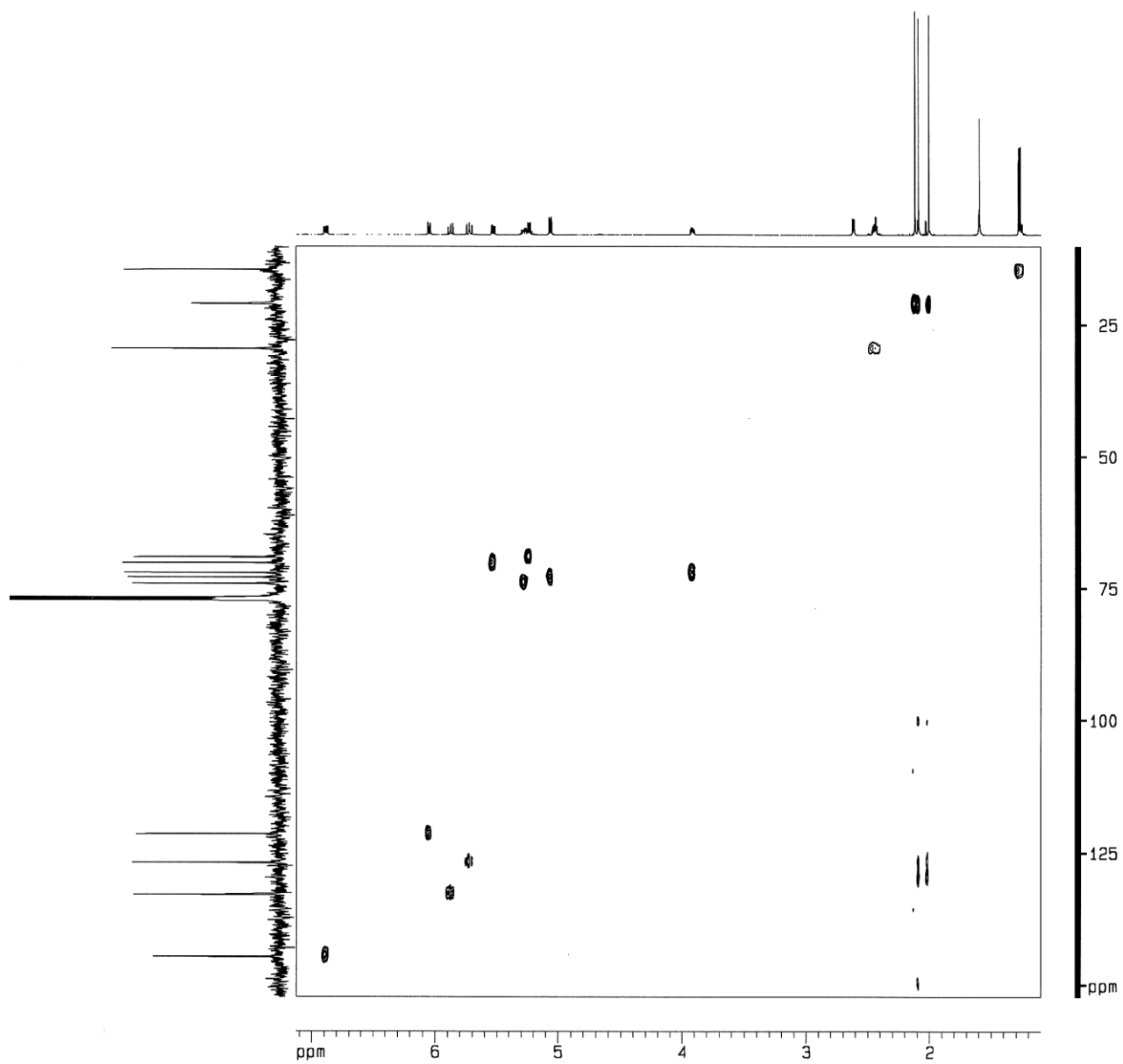


Figure S19. gHMOC spectrum of 4'-hydroxy-5'-*epi*-acetylsynrotolide (**7**) in CDCl₃.

6. Capítulo II

Aislamiento, purificación, caracterización estructural y análisis conformacional de 6-alquenil-5,6-dihidro- α pironas de *Hyptis spicigera*.

6.1. Desarrollo experimental

6.1.1 Procedimientos generales

6.1.1.1. Instrumental analítico.

Los espectros de masas fueron registrados mediante ionización por electrospray (ESI-MS por sus siglas en inglés) en una solución metanólica con un espectrómetro de masas BRUKER ESQUIRE 6000 (ESI-trampa iónica). Los valores de dispersión óptica rotatoria (DOR) y las rotaciones ópticas ($[\alpha]_D$) se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 241. El dicroísmo circular (DC) se registró en un espectropolarímetro Jasco-600 CD a 25 °C en metanol. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) protónica (^1H ; 500 MHz) y de carbono 13 (^{13}C ; 125.7 MHz), así como los experimentos COSY y HSQC se registraron en un aparato Varian Unity Plus 500 o en un Bruker AMX-500.

6.1.2. Material vegetal y extracción.

Se utilizaron las partes aéreas de una población de *Hyptis spicigera* Lam. (Lamiaceae) colectada en la región de Dos Ríos, municipio de Emiliano Zapata, estado de Veracruz, México, el 6 de diciembre del año 2010. La identificación y la recolección del material vegetal se realizó por la bióloga Adriana Hernández Rojas y un ejemplar fue depositado en el herbario del Instituto de Ecología, Xalapa, Veracruz-México (Hernández-Rojas 119; XAL0000247).

El material vegetal se dejó secar mediante exposición al aire libre a temperatura ambiente, se pulverizó y se obtuvieron 5126.2 g de material vegetal seco y molido. Se preparó el extracto clorofórmico por maceración a temperatura ambiente en tres ocasiones, se filtró el disolvente y se concentró a presión reducida. Finalmente, se obtuvieron 196. g del extracto.

6.1.3. Técnicas cromatográficas

a) Cromatografía en columna abierta

Esta técnica se utilizó para realizar el fraccionamiento primario del extracto clorofórmico, empleando una columna empacada con gel de sílice 60 (0.063 -0.200 mm. Merck) como fase estacionaria. La fase móvil constó de una serie de mezclas de disolventes con el fin de modificar la polaridad de la fase móvil que inició con hexano y se aumentó gradualmente la polaridad hasta finalizar con metanol. El análisis de la homogeneidad de cada una de las fracciones obtenidas se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasmas de gel de sílice 60 F254 sobre aluminio, las cuales se revelaron con una mezcla de H₂SO₄–sulfato sérico y se desarrolló el color por calentamiento sobre una parrilla.

b) Cromatografía de líquidos de alta eficiencia

La cromatografía líquida de alta eficiencia o HPLC por sus siglas en inglés (High Performance Liquid Chromatography) se utilizó para separar los componentes de la mezcla en las fracciones enriquecidas con las 6-alquenal-5,6-dihidro- α -pironas. Para realizar la separación y la purificación de los compuestos, se buscaron las condiciones analíticas óptimas para obtener una buena resolución, empleando cromatografía en fase normal con una columna de sílica y como fase móvil hexano-acetato de etilo en diferentes proporciones. El perfil cromatográfico se generó de manera isocrática. Posteriormente, se realizó el escalamiento de las condiciones analíticas a nivel preparativo con la finalidad de obtener rendimientos en cantidades suficientes durante la purificación de los compuestos de interés para su posterior caracterización espectroscópica y espectrométrica.

6.1.4. Instrumentación

Se utilizó un cromatógrafo marca Waters (Millipore Corporation, Waters Chromatography Division Milford, MA, EE.UU.) equipado con una bomba (modelo 600E) y

detector de arreglo de diodos (modelo 996), adaptado a una computadora (Optiflex 466/LE, DELL). El control del equipo, la adquisición de datos, así como, el procesamiento y el manejo de la información cromatográfica se realizó con el programa Empower 2 (Waters). La resolución de las subfracciones concentradas, así como la purificación de los compuestos, se efectuaron empleando una columna de gel de sílice (ISCO 125 Å tamaño de partícula 10 µm) en las escalas: analítica (µporasil Waters de 3.9 mm x 300 mm), semipreparativa (ISCO, 10 mm x 250 mm) y preparativa (ISCO, 21.2 mm x 250 mm).

6.1.5. Fraccionamiento del extracto clorofórmico

La totalidad del extracto clorofórmico se adsorbió en 70.32 g de gel de sílice y se colocó en una columna empacada con 2 kg de la misma fase estacionaria. La elución se inició con hexano y se realizaron gradientes de hexano-diclorometano, diclorometano-acetona, acetona-metanol hasta finalizar con metanol. Se obtuvieron un total de 36 fracciones de 1 L cada una, las cuales se analizaron mediante cromatografía en capa fina (CCF) para reunir los eluatos de acuerdo a la homogeneidad cromatográfica (R_f) de sus constituyentes.

De esta forma, se reunieron siete eluatos (CH_2Cl_2 -Acetona, 7:3) en los que se identificó la presencia de 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas, que se combinaron conformando la fracción **VI**. En el cuadro 1 se resume el fraccionamiento primario del extracto clorofórmico, así como los sistemas de elución utilizados para la obtención de las subfracciones. La fracción combinada **VI** (92.23 g) se sometió a un segundo fraccionamiento en columna abierta de gel de sílice (1.180 kg) para lo cual se utilizó el mismo sistema de disolventes empleados durante el fraccionamiento primario. Este procedimiento permitió coleccionar un total de 45 eluatos de 500 mL (7 fracciones). Mediante el análisis con CCF fue posible identificar 4 subfracciones que contenían una mezcla de 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas, por lo que se combinaron las subfracciones 14-17 (20.40 g), conformando la subfracción **VI-IV**. En el cuadro 2 se resume el fraccionamiento secundario.

Cuadro 1. Fraccionamiento primario del extracto clorofórmico.

Eluyente	Proporción %	Número de fracción	Fracciones combinadas	Cantidad	Clave
Hexano	100	1-3			I
Hexano-CH ₂ Cl ₂	70:30	4			II
Hexano-CH ₂ Cl ₂	50:50	5 y 6			III
Hexano-CH ₂ Cl ₂	30:70	7			IV
CH ₂ Cl ₂	100	8-11			V
CH ₂ Cl ₂ -Acetona	70:30	12-19	12-19	92.23 g	VI
CH ₂ Cl ₂ -Acetona	50:50	20 y 21			VII
CH ₂ Cl ₂ -Acetona	30:50	22-28			VIII
Acetona	100	29 y 30			IX
MeOH	100	31-36			X

Cuadro 2. Fraccionamiento secundario de la subfracción 12-19.

Eluyente	Proporción %	Número de fracción	Fracciones combinadas	Cantidad	Clave
Hexano-CH ₂ Cl ₂	50:50	1-7			VI-I
Hexano-CH ₂ Cl ₂	30:70	8-10			VI-II
CH ₂ Cl ₂	100	11-12			VI-III
CH ₂ Cl ₂ -Acetona	90:10	13-29	14-17	20.40 g	VI-IV
CH ₂ Cl ₂ -Acetona	85:15	30-38			VI-V
Acetona	100	39 y 42			VI-VI
MeOH	100	43-45			VI-VII

Los 20.40 g de la fracción VI-IV (10 % del extracto clorofórmico) correspondientes a la subfracción VI-IV en 700 ml de CH₂Cl₂ se sometieron a un proceso de decoloración con carbón activado Darco KB-B. La mezcla se dejó en agitación continua a temperatura ambiente durante una hora. Al finalizar, se filtró y el carbón activado se lavó con CH₂Cl₂. Finalmente, se reunió el volumen total del filtrado y los lavados para concentrarlo, obteniendo como resultado la fracción combinada y decolorada denominada FX (5.72g) (2.92 % del extracto clorofórmico), de la cual se obtuvo una mezcla de menor complejidad de

acuerdo a lo observado en el análisis en CCF. Por último, esta mezcla se resolvió mediante HPLC.

6.1.6. Aislamiento y purificación de las 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas

Una vez obtenida la fracción **FX**, se establecieron las condiciones analíticas instrumentales óptimas que permitieron la máxima resolución de los compuestos de interés para proceder a su purificación mediante HPLC. El primer paso consistió en la determinación de un perfil cromatográfico adecuado a nivel analítico y su subsecuente escalamiento a nivel semipreparativo y preparativo de acuerdo con la cantidad de analito a purificar a través de las técnicas de corte de núcleo y reciclaje de muestra.¹ La identificación de los compuestos purificados se realizó mediante diferentes técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

Una vez que se identificó el mejor perfil cromatográfico para la resolución de las subfracciones ricas en 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas se procedió a resolver la mezcla a nivel preparativo por CLAE bajo las siguientes condiciones cromatográficas:

Fase estacionaria: Columna μ Porasil (21.2 \times 250 mm, 10 μ m , ISCO)

Fase móvil: Hexano–acetato de etilo (1:1)

Flujo: 8.5 mL/min

Detector: arreglo de diodos, λ : 254 nm

Concentración de la muestra: 50 mg/500 μ L

Bajo estas condiciones cromatográficas se colectaron dos picos del cromatograma de la fracción **FX** (767.5 mg) con los siguientes tiempos de retención: **FX1** t_R : 21.7 min (196.8mg) y **FX2** t_R : 24.8 min (43.3 mg). Cada mezcla se colectó por la técnica de corte de núcleo con un rendimiento de 29.0 % para **FX1** y 6.4 % para **FX2** respecto a la fracción **FX**. Posteriormente,

se buscaron las condiciones cromatográficas para la resolución y purificación de los componentes individuales de estos picos.

6.1.6.1. Purificación de FX1

Para lograr la resolución de la mezcla de pironas, se realizó una búsqueda exhaustiva de condiciones cromatográficas a nivel analítico y se realizó la purificación de los compuestos a nivel semipreparativo utilizando la técnica de corte de núcleo y reciclaje de muestra a través de la columna para obtener la máxima resolución que garantizara la homogeneidad cromatográfica de cada muestra bajo las siguientes condiciones:

Fase estacionaria: Columna μ Porasil (10.0 \times 250 mm, 10 μ m , ISCO)

Fase móvil: Hexano – acetato de etilo (7 : 3)

Flujo: 2.7 mL/min

Detector: arreglo de diodos, λ : 254nm

Concentración de la muestra: 18 mg/200 μ L

Utilizando estas condiciones cromatográficas se resolvieron dos picos a partir de 130.4 mg de **FX1** con los siguientes tiempos de retención: **FX1-1** t_R : 115.2 min (53.2 mg) y **FX1-2** t_R : 126.2 min (17.5 mg). Cada pico se colectó por la técnica de corte de núcleo con un rendimiento de 40.79 % para **FX1-1** y 13.4 % para **FX1-2**. La fracción **FX1-1** se encontró pura y correspondió a la **5'-epiolguina (1)**, compuesto previamente aislado de *Rabdosia ternifolia*:²

5'-epi-olguina (1): sólido blanco; p.f 145-147 °C; DOR $[\alpha]_{589} +127$, $[\alpha]_{578} +133$, $[\alpha]_{546} +153$, $[\alpha]_{436} +286$, $[\alpha]_{365} +521$ (c 0.29, CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.08 (dd, $J = 9.7$, 5.7 Hz, H-4), 5.22 (d, $J = 9.7$ Hz, H-3), 5.85 (dd, $J = 15.8$, 5.9 Hz, H-4'), 5.77 (dd, $J = 15.8$, 4.8 Hz, H-3'), 5.32 (dd, $J = 6.1$, 4.1 Hz, H-5'), 5.27 (dd, $J = 5.7$, 2.9 Hz, H-5), 5.06 (qd, $J = 6.6$, 4.2 H-6'), 4.18 (dd, $J = 8.3$, 2.9 Hz, H-6), 3.68 (dd, $J = 4.3$, 4.3 Hz, H-2'), 3.47 (dd, $J = 9.5$, 5.5 Hz, H-1'),

.1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, H-7'), 2.02, 2.07, 2.13(s, COOCH₃).; RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170.4, 170.0, 169.8, (COOCH₃), 161.3 (C-2), 140.5 (C-4), 130.7 (C-4'), 126.9 (C-3'), 125.0 (C-3), 74.8 (C-6), 74.3 (C-5'), 70.3 (C-6'), 62.7 (C-5), 55.6 (C-2'), 54.5 (C-1'), 21.2, 21.1, 20.6 (Me-OAc), 15.4 (C-7'); FAB⁺MS m/z 383 [M + H]⁺.

La fracción **FX-1-2** (17.5mg) se reinyectó y purificó mediante la técnica de "rasurado de pico",¹ seguido del reciclaje del mismo a través de la columna hasta por 3 ciclos utilizando las siguientes condiciones cromatográficas:

Fase estacionaria: Columna μ Porasil (10.0 \times 250 mm, 10 μ m , ISCO)

Fase móvil: Hexano–acetato de etilo (3:1)

Flujo: 2.7 mL/min

Detector: arreglo de diodos, λ : 254 nm

Concentración de la muestra: 4.6 mg/100 μ L

Con estas condiciones, se obtuvo una máxima resolución y la purificación del compuesto **3** (t_R : 105.4 min: 9 mg) que corresponde a un compuesto novedoso, la espicigerólida B (**3**):

Espicigerólida B (3): aceite translúcido e incoloro; DOR [α]₅₈₉ +78.4, [α]₅₇₈ +81.9, [α]₅₄₆ +94.3, [α]₄₃₆ +173.2 (c 0.29, CHCl₃); CD (c , MeOH) -3.6 (240) + 1.0 (271); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.97 (dd, $J = 9.8, 5.6$ Hz, H-4), 6.5 (dd, $J = 11.3, 15.2$ Hz, H-3'), 6.26 (dd, $J = 10.9, 11.3$ Hz, H-2'), 6.24 (d, $J = 9.8$ Hz, H-3), 5.79 (dd, $J = 15.2, 7.2$ Hz, H-4'), 5.63 (dd, $J = 8.5, 10.9$ Hz, H-1'), 5.43 (dd, $J = 3.2, 8.5$ Hz, H-6), 5.42 (dd, $J = 7.2, 3.9$ Hz, H-5'), 5.25 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, H-5), 5.07 (dd, $J = 3.9, 6.6$ H-6'), 2.08 (s, C5-COOCH₃), 2.10 (s C5'-COOCH₃), 2.05 (S, C6'-COOCH₃), 1.2 (d, $J = 6.6$ Hz, H-7').; RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170.4 (C6'-COOCH₃), 170.0 (C5'-COOCH₃), 169.9, (C5-COOCH₃), 162.2 (C-2), 140.7 (C-4), 132.9 (C-2'), 131.3 (C-4'), 128.0 (C-3'), 124.7 (C-3), 123.6 (C-1'), 74.5 (C-6), 74.6 (C-5'), 70.4 (C-6'), 63.8 (C-5), 21.1 (C6'-COOCH₃), 21.0 (C5'-COOCH₃), 20.5 (C5-COOCH₃), 15.1 (C-7'); ESI-MS m/z 388.8 [M + Na]⁺.

6.1.6.2. Purificación de FX2

Utilizando las mismas condiciones cromatográficas utilizadas para la fracción **FX1-2**, se resolvió la mezcla de la fracción **FX2** utilizando la técnica de “rasurado de pico” y reciclaje de muestra durante dos ciclos. Se inyectaron 43.3 mg de **FX2** de los cuales se obtuvieron dos subfracciones **FX2-1** (t_R : 74.2 min; 8.4 mg) y **FX2-2** (t_R : 82.8 min; 8.3 mg). Cada pico se colectó por la técnica de corte de núcleo con un rendimiento de 19.4 % para **FX2-1** y 19.2 % para **FX2-2**. La fracción **FX2-1** correspondió a un compuesto novedoso (**4**), la espicigerólida C:

Espicigerólida C (4): aceite translúcido e incoloro; DOR $[\alpha]_{589} -10.7$, $[\alpha]_{578} -11.4$, $[\alpha]_{546} -12.1$, $[\alpha]_{436} -12.8$, $[\alpha]_{365} +2.8$ (c 0.29, CHCl₃); CD (c, MeOH) -2.6 (233) + 2.1 (259); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.90 (ddd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, H-4), 6.51 (dd, $J = 11.3, 15.1$ Hz, H-3'), 6.17 (dd, $J = 10.8, 11.3$ Hz, H-2'), 6.08 (dq, $J = 9.9$ Hz, H-3), 5.76 (dd, $J = 15.1, 7.2$ Hz, H-4'), 5.64 (dd, $J = 8.7, 10.8$ Hz, H-1'), 5.44 (dd, $J = 7.2, 3.4$ Hz, H-5'), 5.35 (ddd, $J = 4.2, 8.7$ Hz, H-6), 5.07 (dd, $J = 3.4, 6.6$ Hz, H-6'), 2.40 (m, H-5), 1.2 (d, $J = 6.6$ Hz, H-7'), 2.10 (s C5'-COOCH₃), 2.05 (s, C6'-COOCH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (C6'-COOCH₃), 170.3 (C5'-COOCH₃), 164.0 (C-2), 144.8 (C-4), 131.4 (C-2'), 130.6 (C-4'), 128.8 (C-1'), 128.4 (C-3'), 121.9 (C-3), 74.8 (C-5'), 74.0 (C-6), 70.7 (C-6'), 29.9 (C-5), 21.4 (C6'-COOCH₃), 21.3 (C5'-COOCH₃), 15.2 (C-7'); ESI-MS m/z 309.9 [M+H]⁺. HR-ESI-MS m/z : 331.1167 [M+Na]⁺; C₁₆H₂₀NaO₆; calc. 311.1152.

La fracción **FX2-2** correspondió al compuesto **5-desacetoxi-5'-epi-olguina (2)**. Compuesto previamente aislado y caracterizado de *Hyptis oblongifolia*:²

5-desacetoxi-5'-epi-olguina (2): sólido blanco; p.f 75-76 °C; DOR $[\alpha]_{589} -64$, $[\alpha]_{578} -67$, $[\alpha]_{546} -76$, $[\alpha]_{436} -122$, (c 0.1, CHCl₃). ; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6.94 (ddd, $J = 10, 5.5, 3.5$ Hz, H-4), 6.07 (dd, $J = 9.7, 1.4$ Hz, H-3), 5.85 (dd, $J = 15.8, 5.2$ Hz, H-4'), 5.78 (dd, $J = 15.8, 6.3$ Hz, H-3'), 5.37 (dd, $J = 6.3, 4.1$ Hz, H-5'), 5.07 (qd, $J = 6.6, 4.1$ Hz, H-6'), 4.18 (dd, $J = 8.3, 2.9$ Hz, H-6), 3.63 (dd, $J = 4.5, 4.5$ Hz, H-2'), 3.33 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, H-1'), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, H-7'), 2.60 (m, H-5), 2.04, 2.08 (s, COOCH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170.3, 169.9, (COOCH₃), 162.5

(C-2), 144.3 (C-4), 130.4 (C-4'), 127.3 (C-3'), 121.6 (C-3), 74.1 (C-5'), 73.7(C-6), 70.2 (C-6'), 57.9(C-1'), 56.0 (C-2'), 27.2 (C-5), 21.1, 20.9, (Me-OAc), 15.2 (C-7'); FAB⁺-MS *m/z* 325 [M + H]⁺.

6.1.7. Análisis conformacional de los compuestos novedosos **3** y **4**.

Las estructuras iniciales utilizadas para realizar la búsqueda conformacional para poder establecer la configuración absoluta del centro estereogénico C_{5'} se generaron tomando en cuenta las siguientes consideraciones:

- a) Se sabe que la configuración absoluta *S* en C_{6'} ha sido la misma en todos los casos descritos en la literatura. Esta característica parece constituir un rasgo biogénico común a todas estas sustancias.²⁻⁷
- b) El núcleo de 5,6-dihidro- α -pirona se considera como una unidad fija en la conformación de pseudo-silla de mayor estabilidad inferida a partir de los estudios de difracción de rayos X y de DC utilizando compuestos relacionados,²⁻⁷ de esta forma se consideró al centro estereogénico C₆ del compuesto **3** como *R* y el C₆ del compuesto **4** como *S*.
- c) También, se tomaron en cuenta las constantes de acoplamiento del dieno conjugado de la cadena unida al anillo de pirona para establecer la configuración *Z* entre los carbonos C_{1'} y C_{2'} (11.2 Hz) y *E* entre C_{3'} y C_{4'} (15.16 Hz).

Bajo estas consideraciones, se realizó un análisis conformacional para los dos posibles diastereoisómeros de cada uno de estos compuestos novedosos que resultaría de la inversión de la configuración en el centro estereogénico C_{5'}, es decir C_{5'}-(*R*) o C_{5'}-(*S*) (**Figura 1**). El estudio de la conformación y la configuración mediante modelado molecular y cálculo de las constantes de acoplamiento para los compuestos **3** y **4**, se realizó de acuerdo con los

procedimientos previamente descritos en el Capítulo 1 y que se describen brevemente a continuación.

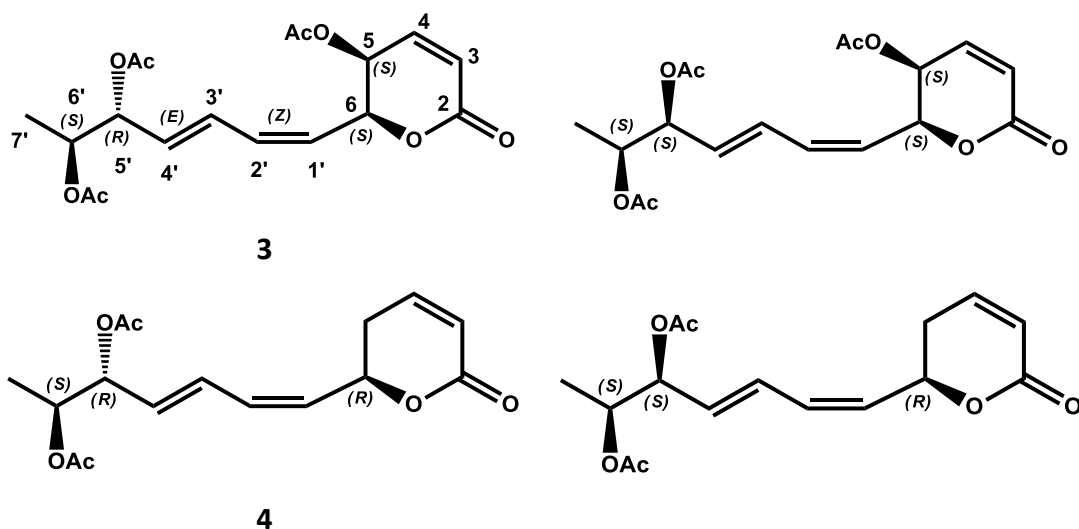
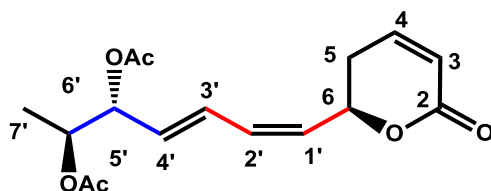


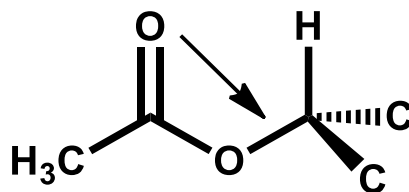
Figura 1. Diastereoisómeros seleccionados para el análisis conformacional.

En el análisis conformacional se utilizó el método de búsqueda sistemática para lo que se empleó el programa Spartan'04 (Wavefunction, Inc.) con el campo de fuerza de mecánica molecular MMFF94 (Molecular Mechanics Force Field) considerando los siguientes criterios:

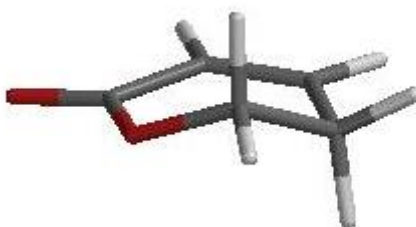
- Se realizó el análisis conformacional de una selección de diastereoisómeros posibles de los compuestos **3** y **4** a los cuales se asignó la configuración 1' Z, 3' E de los dobles enlaces del dieno conjugado en la cadena.
- Se establecieron rotaciones de 120° los enlaces C_{4'}-C_{5'} y C_{5'}-C_{6'} (—) y 180° para C_{6'}-C_{1'} y C_{2'}-C_{3'} (—) en la cadena de los compuestos **3** y **4**.



c) Todos los grupos acetato se orientaron en la conformación de mayor estabilidad, es decir con los sustituyentes del enlace acetoxi-alquilo en posición *anti-clinal* ⁸



d) El núcleo de 5,6-dihidro- α -pirona se considera como una unidad fija en la conformación de *pseudo*-silla de mayor estabilidad inferida a partir de los estudios de difracción de rayos X utilizando compuestos relacionados.³



De los confórmeros generados para cada compuesto se eliminaron los que presentaron conformaciones con interacciones estéricas desfavorables. Las estructuras seleccionadas se optimizaron geoméricamente empleando el programa Gaussian 09 (Gaussian, Inc.) utilizando el funcional de la teoría DFT, el método híbrido B3LYP y el conjunto de funciones de base DGDZVP (B3LYP /DGDZVP).

Para las estructuras optimizadas geoméricamente, se calcularon sus frecuencias vibracionales y sus parámetros termodinámicos a 278 K y 1 atm. En este punto, se realizó una selección de confórmeros, con base en la energía relativa respecto al ΔE , considerando un intervalo de energía de 0 a 3 kcal mol⁻¹. Los valores para la energía libre de Gibbs (ΔG) se obtuvieron a partir de los cálculos de la frecuencia vibracional como la suma de las energías electrónica y térmica. Las constantes de acoplamiento ³J_{H,H}, los desplazamientos químicos en

la RMN de ^1H y ^{13}C para las estructuras optimizadas con DFT se calcularon empleando el programa Gaussian 09 a nivel B3LYP/DGDZVP usando la opción *SpinSpin* durante los cálculos de RMN por el método GIAO (gauge-including atomic orbital). Luego, se procedió al cálculo de la población conformacional expresada en fracción molar de acuerdo a la distribución de Boltzmann para los conformeros seleccionados. Esta última obtenida mediante el programa FracMol (Cerde-García-Rojas, 1999). Las constantes de acoplamiento teóricas se calcularon efectuando la sumatoria del producto de la fracción molar de cada conformero por su constante de acoplamiento individual según la siguiente ecuación:

$$J_{\text{cal}} = \sum_{i=1}^M n_i J_i$$

Donde:

M = Número total de conformeros a ser considerados.

n_i = Fracción molar del i -ésimo conformero.

J_i = Constante de acoplamiento vecinal del i -ésimo conformero.

J_{cal} = Constante de acoplamiento vecinal calculada.

La comparación entre las constantes de acoplamiento teóricas contra las experimentales se llevó a cabo empleando el estadístico de la desviación cuadrática media (RMSD) que se expresa con la siguiente ecuación:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^M (J_k^{\text{exp}} - J_k^{\text{calc}})^2}{M}}$$

Donde:

M = Número total de constantes de acoplamiento consideradas en la molécula.

J_{exp} , J_{cal} = Constantes de acoplamiento experimentales y calculadas, respectivamente.

Los valores obtenidos para las constantes de acoplamiento de los compuestos **3** y **4** se corrigieron utilizando los factores de escalamiento (información suplementaria figuras S2-1, S2-2): $J_{\text{corregida}} = 1.047 * J_{\text{calculada}} - 1.244$

6.1.8. Simulación espectral

Los desplazamientos químicos experimentales de ^1H y las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H,H}}$ para los compuestos **3** y **4** se obtuvieron por medio de simulación espectral mediante iteración (ajuste no lineal) de los parámetros espectrales con los registrados para los espectros de RMN ^1H a 500 MHz utilizando el programa Mestrelab Nova desarrollado en la Universidad de Santiago de Compostela por Mestrelab Research.

6.2. Resultados y discusión

6.2.1. Purificación de los compuestos 1-4

En esta sección se discutirá el aislamiento, la elucidación estructural y el análisis conformacional de las 6-alquenal-5,6-dihidro- α -pironas novedosas minoritarias presentes en el extracto clorofórmico de las partes aéreas de *Hyptis spicigera*. En primer lugar, el extracto orgánico total de las partes aéreas de *Hyptis spicigera* (196.08 g) se sometió a un fraccionamiento primario mediante cromatografía en columna abierta utilizando gel de sílice para generar un total de 10 fracciones primarias. La fracción combinada **VI** (92.23 g) resultó estar constituida por una mezcla 5,6-dihidro- α -pironas (a través de las señales espectrales características en la RMN ^1H para el núcleo de δ -lactona α,β -insaturada) y fue sometida a un segundo fraccionamiento en columna abierta. Este procedimiento permitió coleccionar 4 subfracciones que contenían una mezcla de los compuestos de interés, las cuales se combinaron para generar la subfracción **VI-IV** (20.40 g). Esta última se sometió a un proceso de decoloración con carbón activado obteniendo como resultado la fracción denominada **FX** (5.72 g), resultado en una mezcla de menor complejidad para su resolución mediante HPLC. Una vez que se identificaron las condiciones cromatográficas óptimas para la resolución de la fracción rica en 5,6-dihidro- α -pironas se procedió a resolverla (Figuras 2-5).

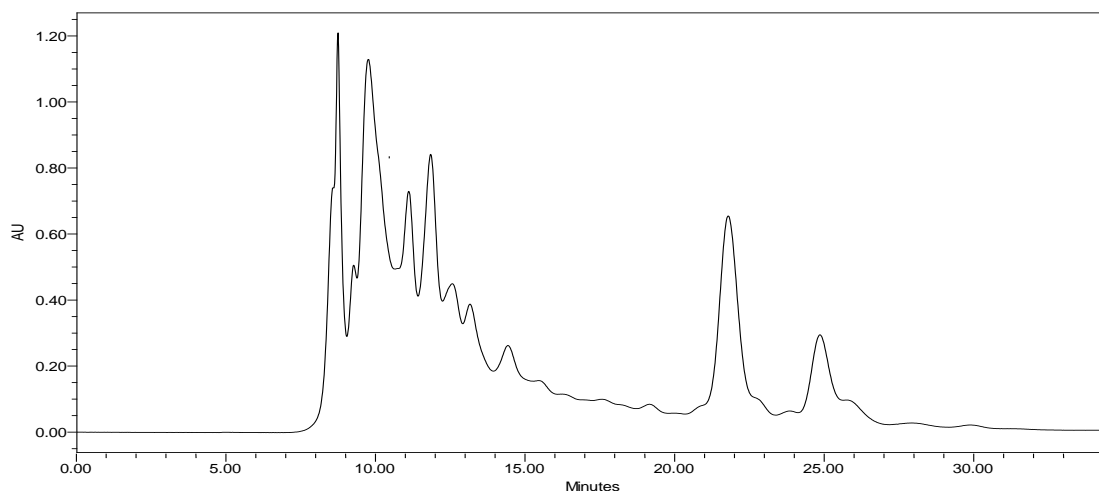


Figura 2. Cromatograma generado mediante HPLC de la fracción FX que ilustra la separación de la mezcla de los compuestos **1-3** (FX1: t_R 21.7 min) y **2-4** (FX2: t_R 24.8 min). Condiciones cromatográficas: columna de fase normal (21.2 x 250 mm, 10 mm), detector UV; fase móvil: hexano-acetato de etilo (1:1); velocidad de flujo = 8.5 mL/min.

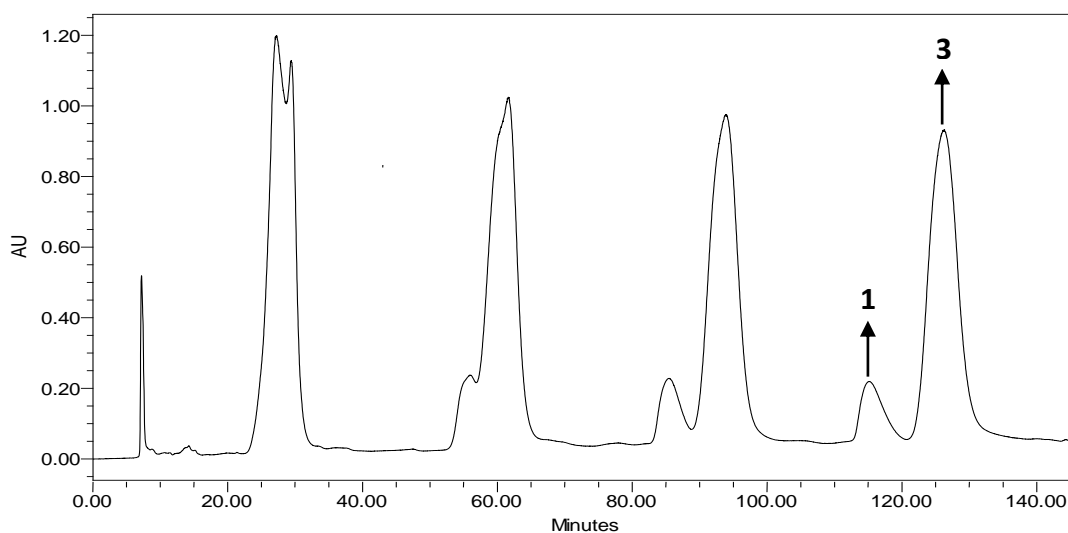


Figura 3. Cromatograma de la fracción FX1 generado mediante HPLC (modo de reciclaje) que ilustra la separación de la mezcla de los compuestos **1** (FX1-1: t_R 115.2 min) y **3** (FX1-2: t_R 126.2 min). Condiciones cromatográficas: columna de fase normal (10 x 250 mm, 10 mm), detector UV; fase móvil: hexano-acetato de etilo (7:3); velocidad de flujo = 2.7 mL/min.

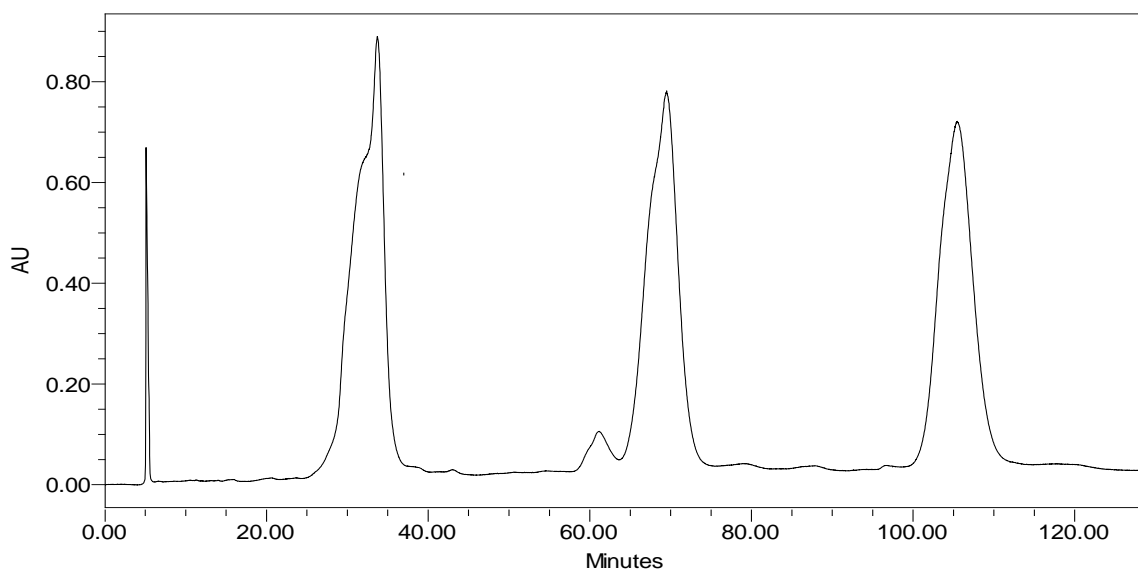


Figura 4. Cromatograma de la fracción FX1-2 generado mediante HPLC (modo de reciclaje) que ilustra la purificación del compuesto **3** (FX1-2-2: t_R 105.4 min). Condiciones cromatográficas: columna de fase normal (10 x 250 mm, 10 mm), detector UV; fase móvil: hexano-acetato de etilo (3:1); velocidad de flujo = 2.7 mL/min.

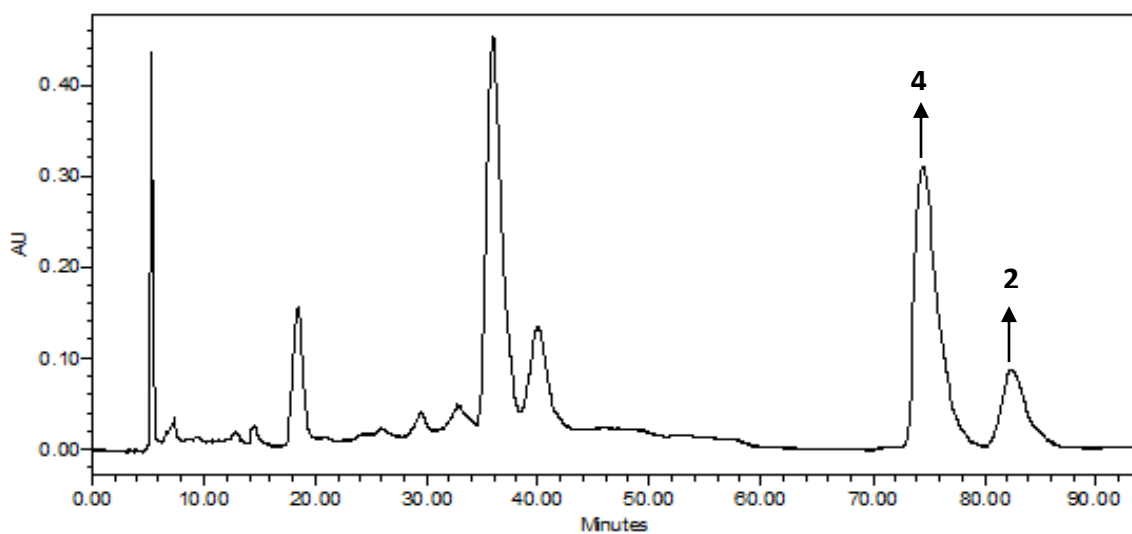


Figura 5. Cromatograma de la fracción FX2 generado mediante HPLC (modo reciclaje) que ilustra la separación de la mezcla de los compuestos **4** (FX2-1: t_R 74.7 min) y **2** (FX2-2: t_R 82.8 min). Condiciones cromatográficas: columna de fase normal (10 x 250 mm, 10 mm), detector UV; fase móvil: hexano-acetato de etilo (3:1); velocidad de flujo = 2.7 mL/min.

A partir de las técnicas de corte de núcleo y reciclaje de la muestra^{1a} en la cromatografía de líquidos (HPLC) se obtuvieron cuatro compuestos de los cuales dos correspondieron a compuestos previamente descritos en la literatura: la 5'-epi-olguina (**1**) (rendimiento de 0.0117 % con respecto al peso seco) y la 5-desacetoxi-5'-epi-olguina (**2**) (0.0022 % peso seco); y dos compuestos novedosos: las espicigerólidas B (**3**; 0.0019 % peso seco del material vegetal) y C (**4**; 0.0013 % peso seco del material vegetal), los cuales representan metabolitos secundarios inéditos en la literatura (Figura 6) .

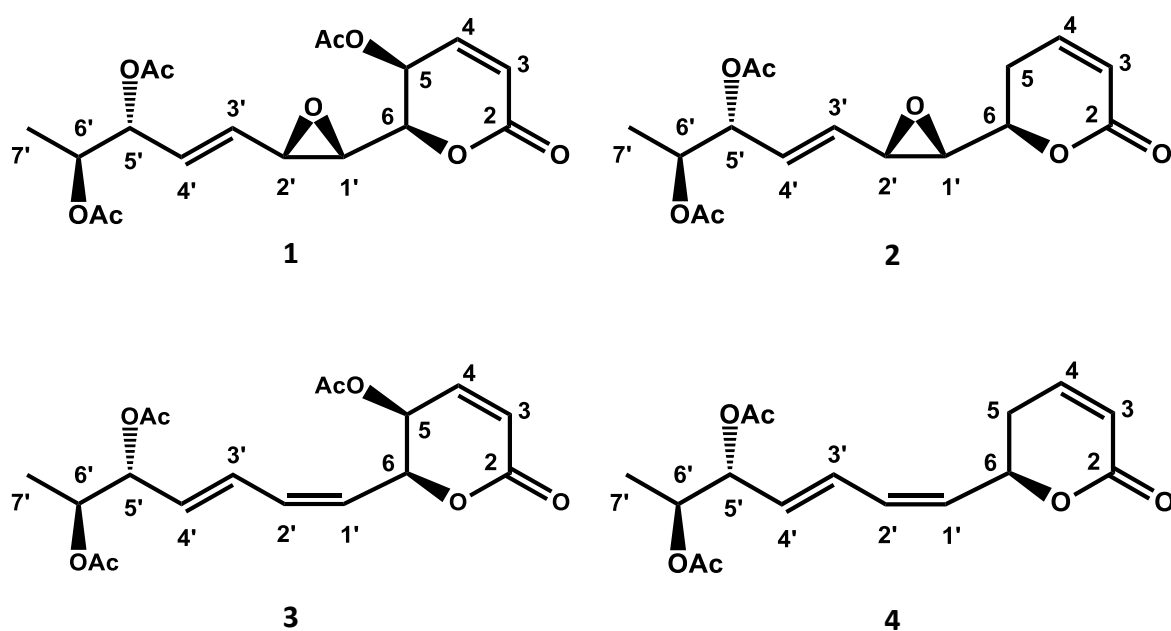


Figura 6. 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas aisladas de *Hyptis spicigera*.

El bajo rendimiento obtenido de los compuestos novedosos (**3** y **4**) supuso un reto en la purificación de estos compuestos. La elucidación estructural de los compuestos purificados se realizó a través de estudios espectroscópicos en la resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C). El establecimiento de la configuración absoluta incluyó el empleo de dos metodologías:

- a) La primera consistió en el análisis conformacional basado en la comparación de las constantes espectroscópicas de RMN de los productos naturales (**3** y **4**) con las calculadas de forma teórica mediante el método de búsqueda conformacional con mecánica molecular, seguido por una optimización geométrica con el funcional DFT de todos los conformeros obtenidos para los diastereoisómeros analizados. Se calculó la población conformacional, expresada en fracción molar para cada uno de los conformeros. Las constantes de acoplamiento teóricas se calcularon efectuando la sumatoria del producto de la fracción molar de cada conformero por su constante de acoplamiento individual. La comparación entre las constantes de acoplamiento teóricas y las experimentales se llevó a cabo empleando la desviación cuadrática media (RMSD) de acuerdo con los procedimientos experimentales descritos en la parte experimental (sección 6.1.7)
- b) La segunda metodología aplicada al análisis conformacional y configuracional es una técnica moderna e innovadora para establecer la configuración absoluta de moléculas flexibles en la que se utilizan los acoplamientos dipolares residuales (RDC por sus siglas en inglés “Residual Dipolar Coupling”) que se detalla en el capítulo 3 sección 7.1 desarrollada por el Dr. Roberto R. Gil en la Universidad Carnegie Mellon, Pittsburgh, Pensilvania.

6.2.2. Caracterización estructural de la espicigerólida B (**3**)

El constituyente minoritario presentó la fórmula molecular $C_{18}H_{22}O_8$, a través del ion pseudomolecular de m/z 388.8 $[M + Na]^+$, determinado mediante espectrometría de masas utilizando la técnica de ionización suave por electrospray en modo positivo como se detalla en la sección 6.1. En el espectro de RMN 1H (Figura 7) se observaron señales que permitieron la caracterización de una 5,6-dihidro- α -pirona a través de un sistema de multiplicidades de tipo ABX para los núcleos H_3 , H_4 , H_5 :

1. Se detectaron un par de resonancias para protones olefínicos centrados en δ 6.23 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H₃) y δ 6.97 (1H, dd, $J = 9.7$ y 5.6 Hz, H₄).
2. Un protón alílico base de un grupo acetoxilo (H₅) centrado en δ 5.25 (1H, dd, $J = 5.5$ y 3.2 Hz) acorde con lo reportado en la literatura para las 5,6-dihidropirona α,β -insaturadas sustituidas en C₅.³

Se observaron tres singuletes centrados en δ 2.10, 2.08 y 2.05 que indicaron tres grupos metilo de funciones acetoxilo. El resto de las señales corresponde a la cadena lateral y por su desplazamiento químico se asignaron a: (1) un grupo metilo secundario centrado en δ 1.20 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H₇); (2) dos protones base de grupos acetoxilo entre δ 5.42 y δ 5.07; (3) cuatro protones vinílicos centrados en δ 6.50, δ 6.26, δ 5.78 y δ 5.63.

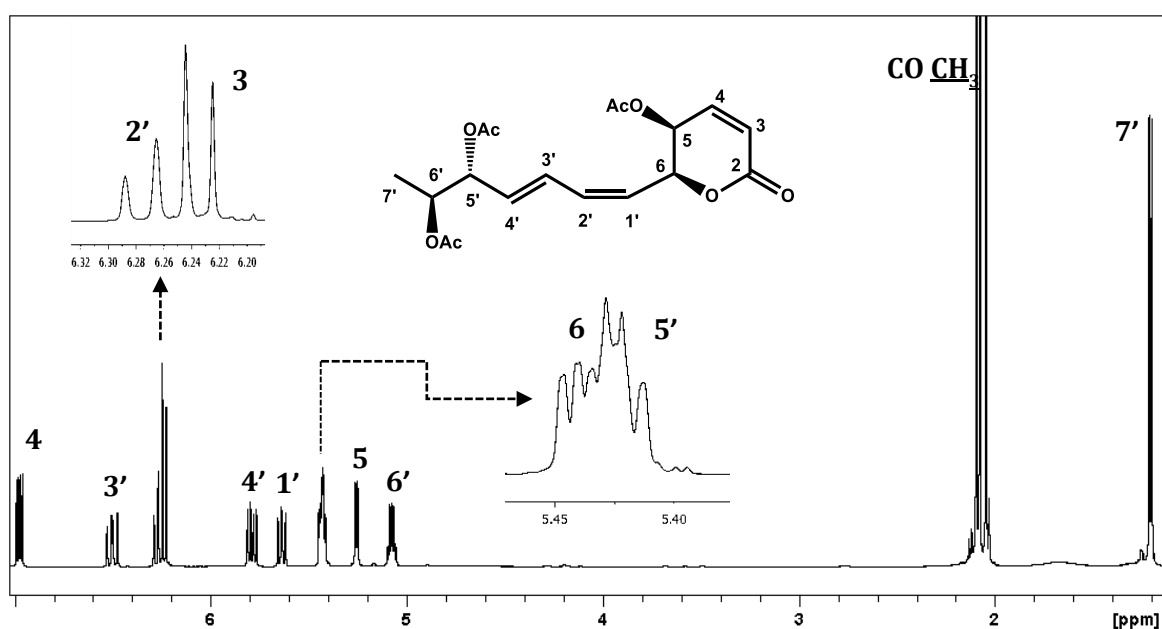


Figura 7. Espectro de RMN ¹H del compuesto **3** (500 MHz, CDCl₃).

El espectros de RMN ¹³C (figura 8) confirmó la presencia del núcleo de 5,6-dihidro- α -pirona sustituida, a través de las siguientes resonancias: el desplazamiento químico del

carbonilo C₂ se observó centrado en δ 162.2; las señales para los carbonos olefínicos (C₃ y C₄) se observaron en δ 124.7 y 140.7; el metino alílico (C₅) se asignó a la señal centrada en δ 63.8 y, por último, las señales de los metinos centrados en δ 74.59 (C₆) y 74.62 (C_{5'}).

Se corroboró la presencia de una cadena olefínica compuesta de siete átomos de carbono al identificar las siguientes señales: (1) las cuatro señales centradas en δ 132.9, 131.3, 128.0 y 123.6, adicionales a las señales de C₃ y C₄ del núcleo de la 5,6-dihidro- α -pirona, indicaron la presencia de dos insaturaciones en la cadena; (2) dos carbonos geminales a las funciones acetoxilo en forma de metinos centradas en δ 74.62 y 70.4; y (3) la señal a campo más alto del espectro se asignó a un grupo metilo terminal (δ 15.1). Cada asignación se verificó finalmente con el espectro bidimensional heteronuclear (¹³C-¹H) HSQC, esta técnica permitió la asignación de los protones y sus respectivos carbonos (Figura 9).

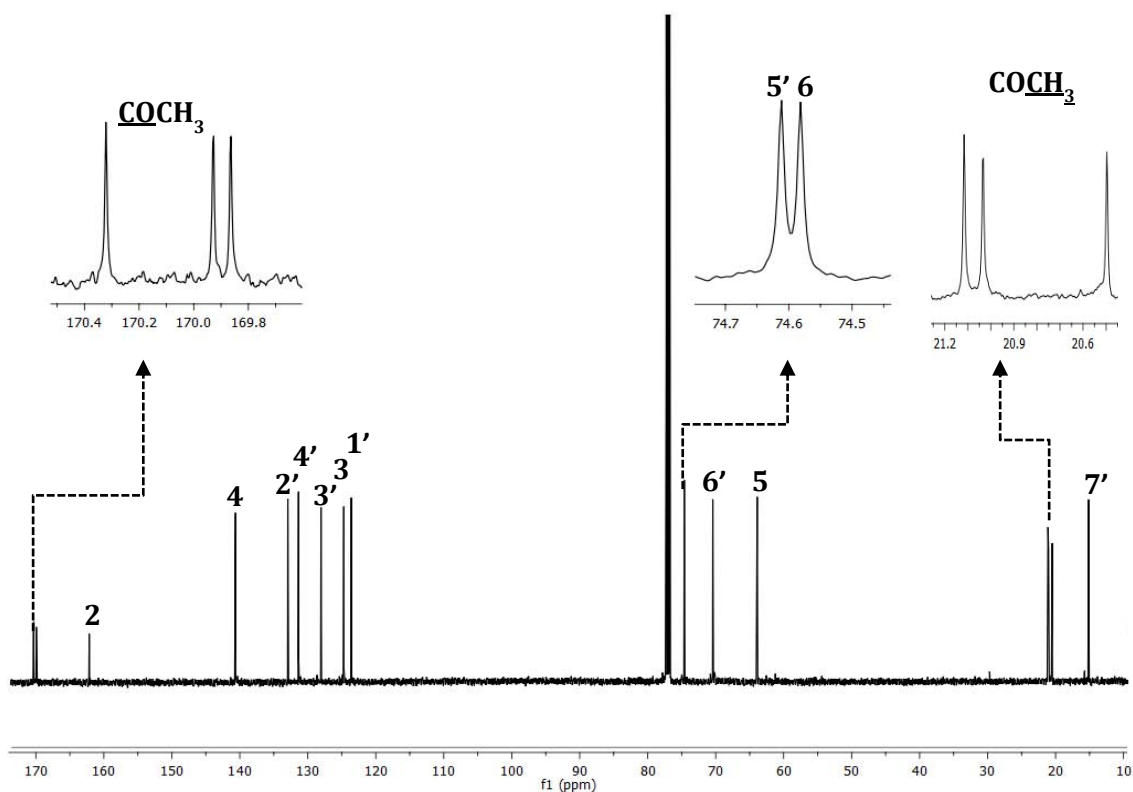


Figura 8. Espectros de RMN ¹³C del compuesto **3** (125 MHz, CDCl₃).

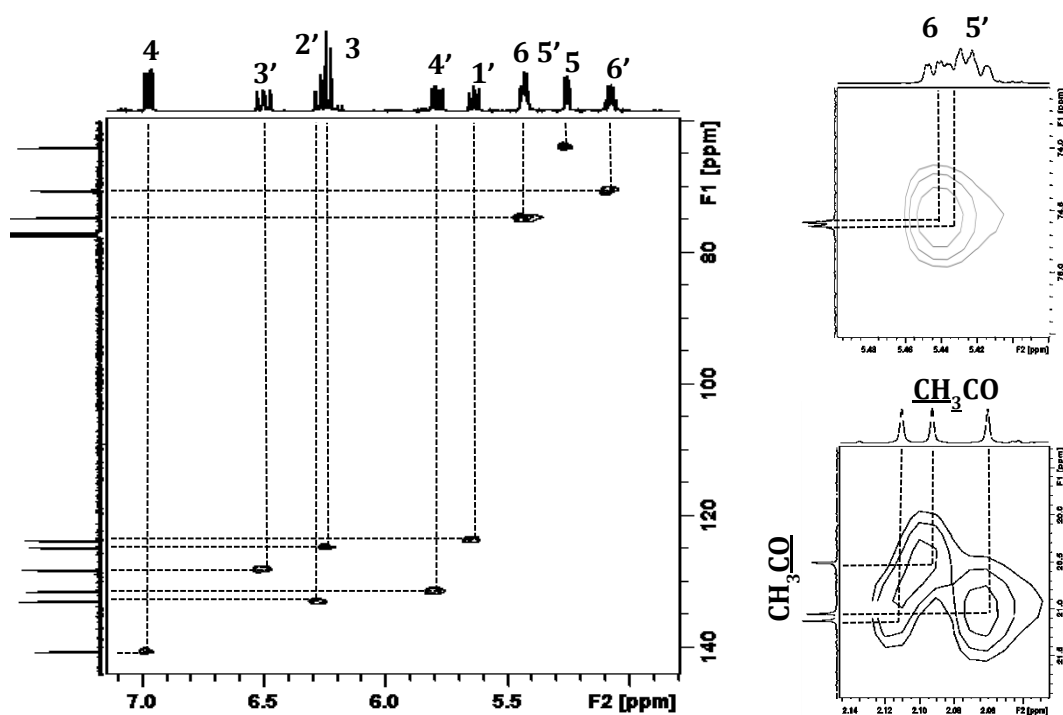


Figura 9. Espectro HSQC del compuesto **3** en CDCl_3 .

La asignación de los grupos metilo de funciones acetoxilo se determinaron mediante el análisis del espectro bidimensional heteronuclear ^{13}C - ^1H HMBC, δ 2.10 ($\text{CH}_3\text{COO-C}_6'$), 2.08 ($\text{CH}_3\text{COO-C}_5$) y 2.05 ($\text{CH}_3\text{COO-C}_5'$) (Figura 10). Con el análisis del espectro bidimensional homonuclear (^1H - ^1H COSY), se corroboró la asignación de las resonancias para la 5,6-dihidro- α -pirona y se logró establecer la conectividad de los fragmentos estructurales identificados para la cadena lateral a través de las siguientes observaciones:

- (1) Se presentó un cuadro de correlación entre la señal centrada en δ 6.97 (H_4) con el protón centrado en δ 6.23 (H_3) y con el protón del metino H_5 centrados en δ 5.25;
- (2) La señal olefínica centrada en δ 5.63 (dd) se asignó al núcleo $\text{H}_{1'}$ mediante la interacción con H_6 y el segundo cuadro de conectividad de esta señal con el protón olefínico centrado en δ 6.26 permitió la asignación del protón $\text{H}_{2'}$. De esta manera, se logró establecer la primera instauración disustituida de la cadena entre las posiciones $\text{C}_{1'}$ y $\text{C}_{2'}$, dada la constante de acoplamiento entre ambas ($J = 11.28$ Hz) se propuso la configuración Z.^{3,4}

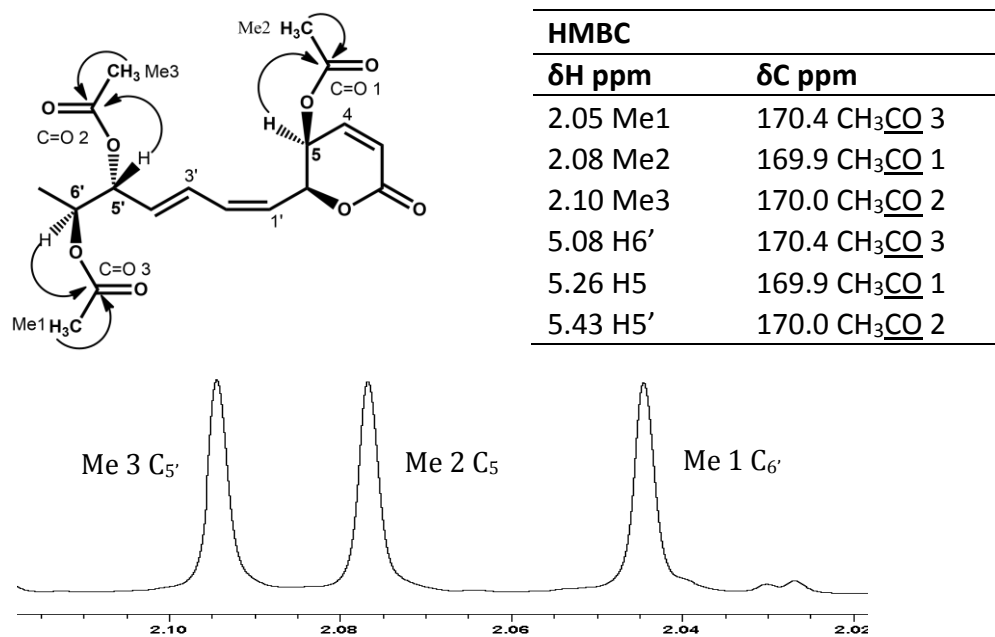


Figura 10. Resultados de la correlación HMBC para el compuesto **3**.

(3) La señal olefínica centrada en δ 6.50 (dd) se asignó al núcleo H_{3'} mediante la interacción con H_{2'} y el segundo cuadro de conectividad de esta señal con el protón olefínico centrado en δ 5.79 permitió la asignación del protón H_{4'}. Así, se estableció la segunda instauración disustituida de la cadena lateral entre las posiciones C_{3'} y C_{4'} y debido a la constante de acoplamiento ($J = 15.19$ Hz) se propuso la configuración *E* para esta instauración.^{3,4} Así fue posible determinar que la cadena contenía un sistema diénico conjugado *Z, E* en las posiciones C_{1'}- C_{4'};

(4) La señal base del grupo acetoxilo centrada en δ 5.42 (dd) se asignó por el cuadro de conectividad con H_{4'} y el segundo cuadro de conectividad con el metino H_{6'};

(5) Por último, la señal base de acetoxilo centrada en δ 5.07 con una multiplicidad de doblete de cuartetos (dc) se asignó al protón H_{6'} y se corroboró por el cuadro de conectividad en el espectro COSY entre H_{6'} y H_{7'} (Figura 11). La asignación de las resonancias para los protones H₆ y H_{5'} no resultó, a primera vista, tan evidente en el espectro COSY debido a la proximidad

de las señales, pero se logró confirmar cada una de las asignaciones a través de la simulación espectral de los valores para las constantes de acoplamiento de estos protones como se ilustra en la Figura 12.

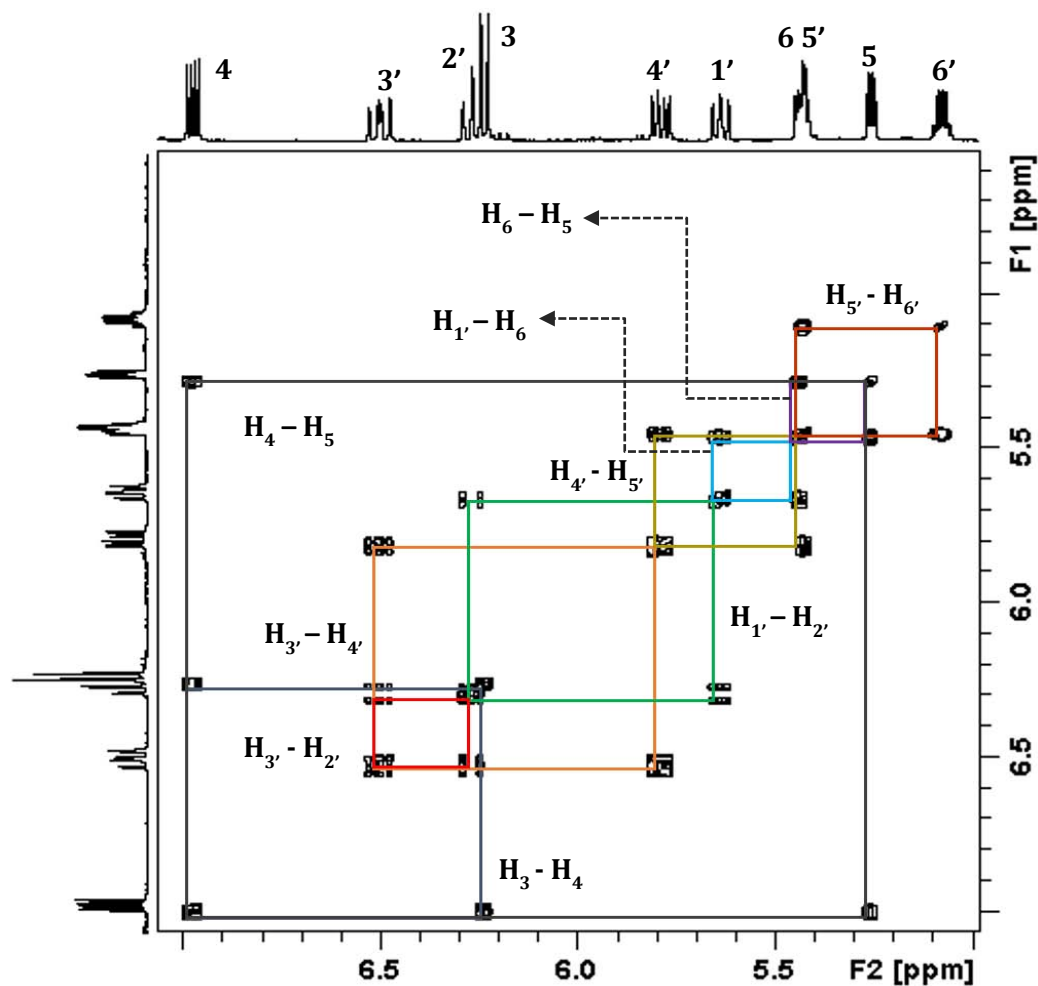


Figura 11. Espectro COSY del compuesto **3** en CDCl_3 .

El conjunto de evidencias espectroscópicas descritas en los párrafos anteriores permitió establecer la estructura del compuesto **3**. El cuadro 3 presenta los valores de los desplazamientos químicos para los núcleos de ^1H y ^{13}C además de las constantes de acoplamiento vecinales $^3J_{\text{H,H}}$ corroboradas mediante simulación espectral (Figura 12).

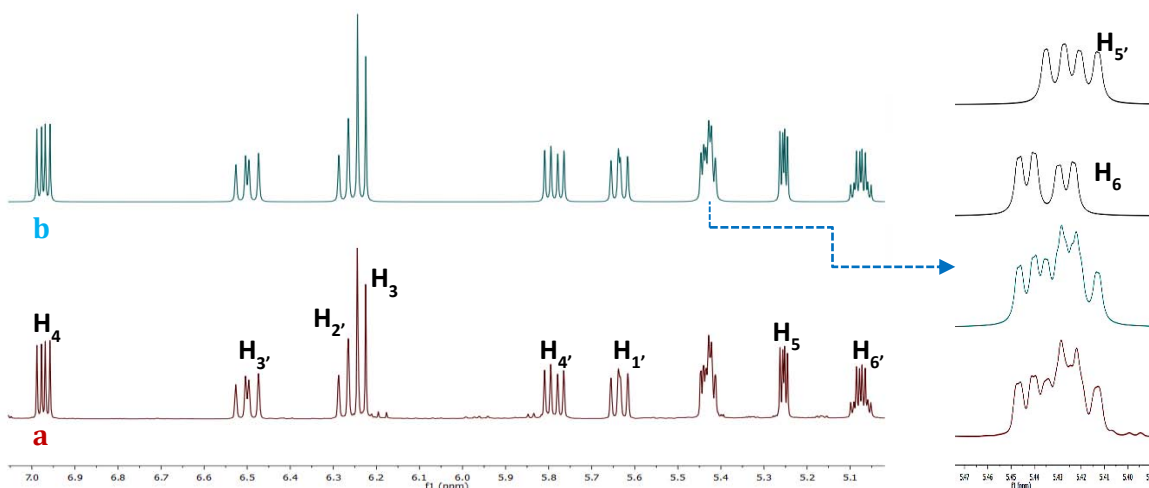


Figura 12. Simulación del espectro de RMN DE ^1H a 500 MHz del compuesto **3**. En el trazo inferior aparece el espectro experimental (a) y en el trazo superior el espectro simulado (b).

Cuadro 3. Desplazamientos químicos en la RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **3**.^a

Posición	^1H δ^b ($J_{H,H}$) ^c	^{13}C δ^b
2	-	162.2
3	6.23 d (9.79)	124.7
4	6.97 dd (9.79, 5.60)	140.7
5	5.25 dd (5.60, 3.22, 0.5)	63.8
6	5.43 dd (3.22, 8.48, 0.9)	74.59
1'	5.63 dd (8.48, 10.90, 0.9)	123.6
2'	6.26 dd (10.90, 11.28, 0.6)	132.9
3'	6.50 dd (11.28, 15.19, 0.9)	128.0
4'	5.79 dd (15.19, 7.20)	131.3
5'	5.42 dd (7.20, 3.90)	74.62
6'	5.07 dc (3.90, 6.60)	70.4
7'	1.20 d (6.60)	15.1
$\text{CH}_3\text{COO-C}_5$	2.08 s ^d	20.5
$\text{CH}_3\text{COO-C}_{5'}$	2.10 s ^d	21.0
$\text{CH}_3\text{COO-C}_{6'}$	2.05 s ^d	21.1
$\text{CH}_3\text{COO-C}_5$	-	169.9 ^d
$\text{CH}_3\text{COO-C}_{5'}$	-	170.0 ^d
$\text{CH}_3\text{COO-C}_{6'}$	-	170.4 ^d

^a CDCl_3 , ^1H (500 MHz). Las asignaciones se realizaron mediante ^1H - ^1H COSY, ^{13}C (125.7 MHz),

^b δ en ppm. ^c Constantes de acoplamiento en Hz. ^d Asignados mediante ^{13}C - ^1H HMBC.

6.2.3. Caracterización estructural de la espicigerólida C (4)

En el espectro de RMN ^1H (Figura 13), de forma análoga al compuesto **3**, se observaron señales que permitieron la caracterización de una 5,6-dihidropirona α,β -insaturada a través de un sistema de multiplicidades de tipo ABXY para los núcleos H_3 , H_4 , $\text{H}_{5\text{ax}}$ y $\text{H}_{5\text{ec}}$:

1. Se detectaron un par de resonancias para protones olefínicos centrados en δ 6.08 (1H, ddd, $J = 9.9, 1.1$ y 0.7 Hz, H_3) y δ 6.90 (1H, ddd, $J = 9.9, 5.8$ y 0.7 Hz, H_4);
2. Dos protones alílicos no equivalentes (H_5) centrados en δ 2.40 (1H, dddd, $J = 18.5, 4.2, 1.1$ y 0.7 Hz) y δ 2.45 (1H, dddd, $J = 18.5, 11.2, 2.9$ y 2.7 Hz), el valor de la constante de 18.5 Hz indicó un acoplamiento geminal ($J_{5\text{proR}, 5\text{proS}}$);
3. Un protón geminal a la función etérea de una lactona centrado en δ 5.35 (1H, dddd, $J = 11.2, 8.7, 4.2$ y 0.4 Hz, H_6).^{3,4}

Se observaron dos singuletes centrados en δ 2.10 (6H) y 2.05 (3H) que indicaron dos grupos metilo de funciones acetoxilo. El resto de las señales corresponden a la cadena lateral y por su desplazamiento químico se asignaron a: (1) un grupo metilo secundario centrado en δ 1.20 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H_7); (2) dos protones base de grupos acetoxilo en δ 5.44 y δ 5.07; y (3) se observaron cuatro protones vinílicos centrados en δ 6.51, δ 6.17, δ 5.76 y δ 5.63. Las figuras 13-16 muestran los espectros de RMN que fueron utilizados para elucidar la estructura del compuesto **4**. El cuadro 4 presenta los valores de los desplazamientos químicos para los núcleos de ^1H y ^{13}C , además de las constantes de acoplamiento vecinales estimadas por simulación espectral (Figura 17).

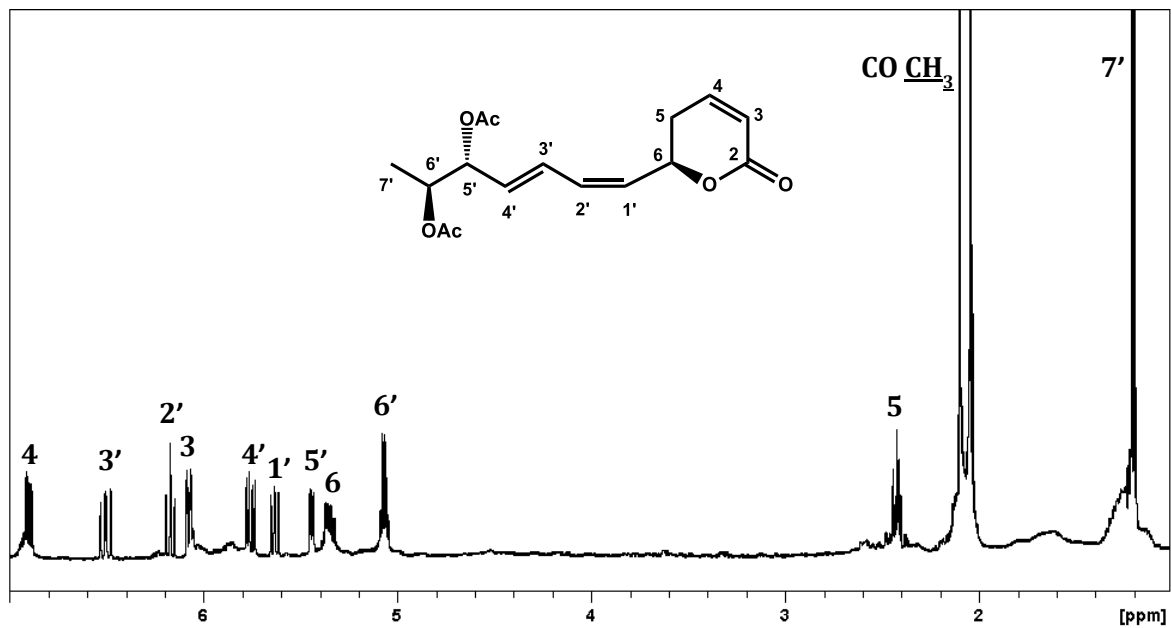


Figura 13. Espectro de RMN ^1H del compuesto 4 (500 MHz, CDCl_3)

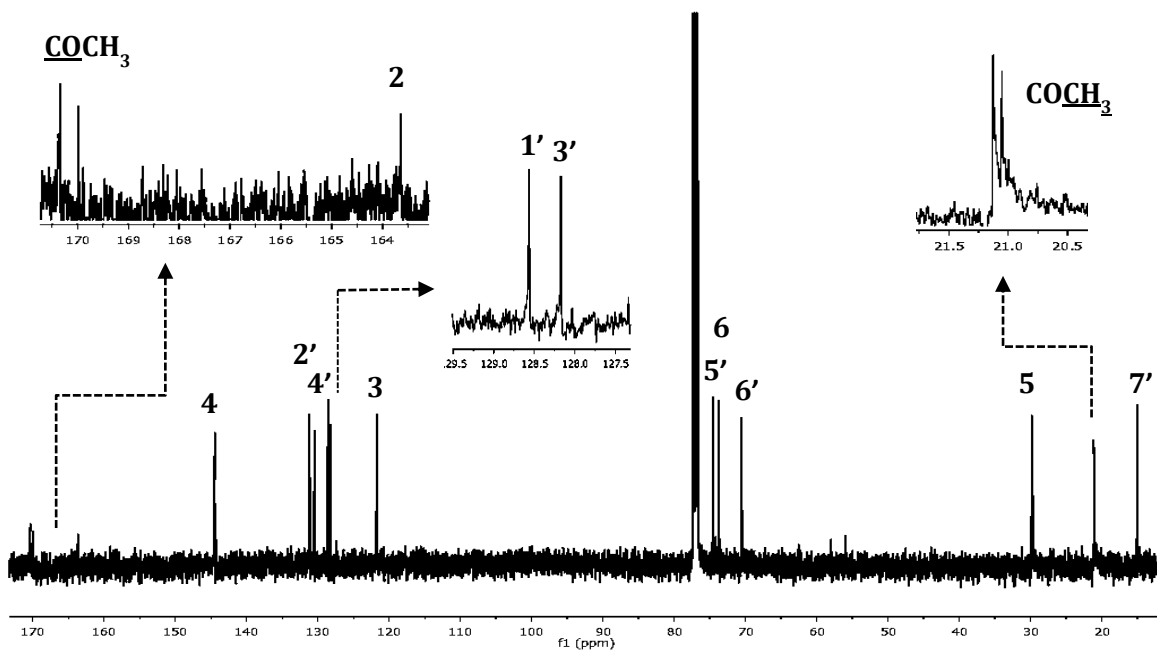


Figura 14. Espectros de RMN ^{13}C del compuesto 4 (125 MHz, CDCl_3).

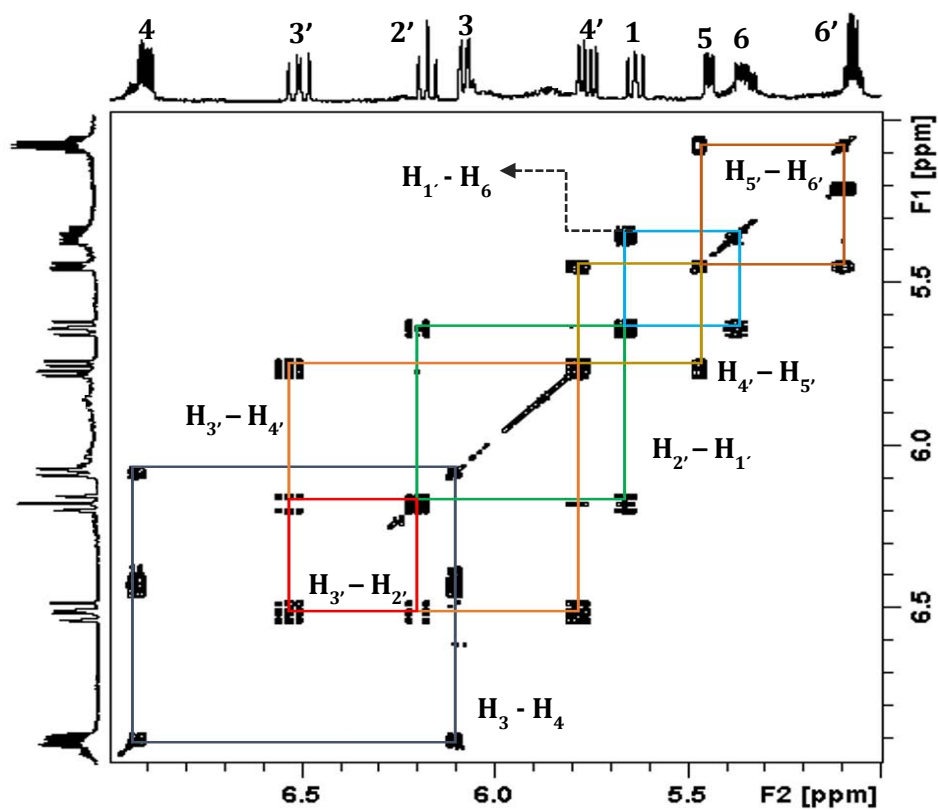


Figura 15. Espectro COSY del compuesto 4 en CDCl_3 .

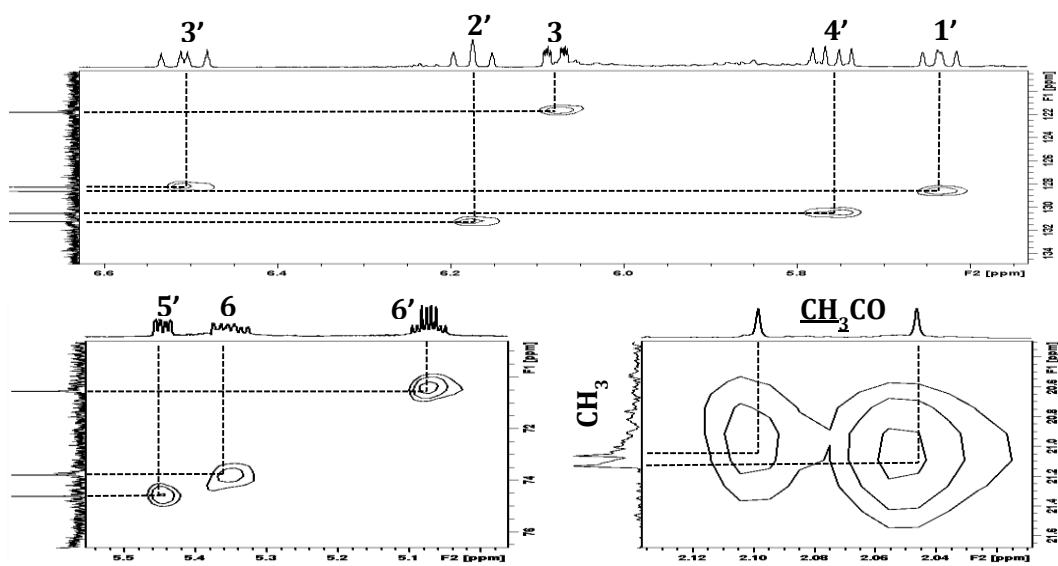


Figura 16. Espectro HSQC del compuesto 4 en CDCl_3 .

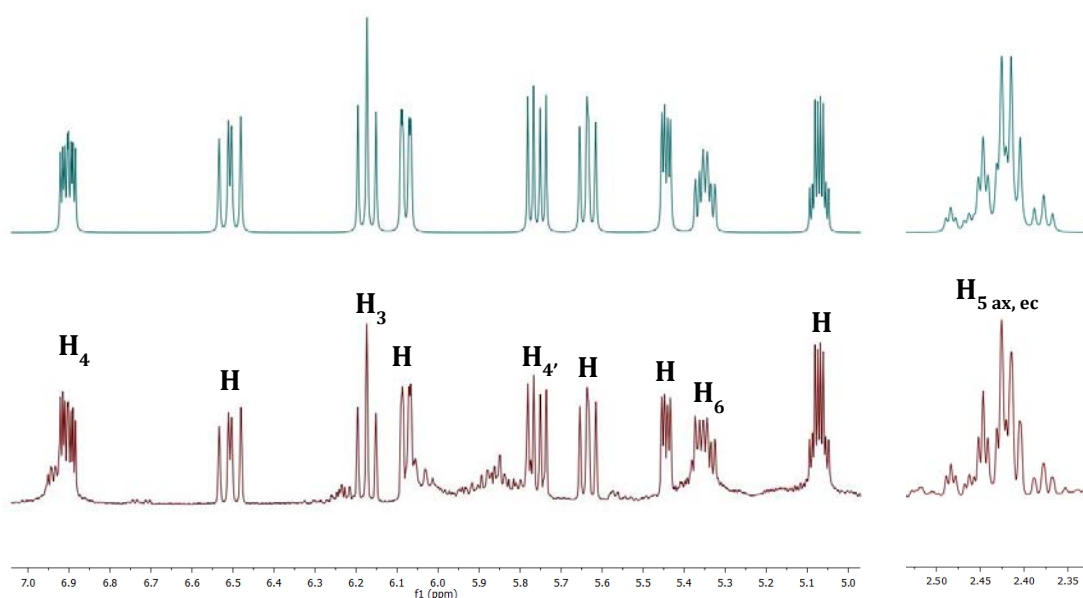


Figura 17. Simulación del espectro de RMN

^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **4**. En el trazo inferior aparece el espectro experimental (a) y en el trazo superior el espectro simulado (b).

Cuadro 4. Desplazamientos químicos en la RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto **4**.^a

Posición	^1H δ^b ($J_{\text{H,H}}$) ^c	^{13}C δ^b
2	-	164.0
3	6.08 dq (9.89, 2.9, -0.7, -1.1)	121.9
4	6.90 ddd (9.89, 5.81, 2.7, -0.7)	144.8
5ec	2.40 m (18.5, 5.81, 4.2, -0.6)	29.9
5ax	2.44 m (18.5, 11.2, 2.7, 2.9, -0.7)	
6	5.35 ddd (11.2, 8.7, 4.2, -0.4)	74.0
1'	5.64 dd (10.84, 8.7, 0.8, -0.7, -0.6)	128.8
2'	6.17 dd (10.84, 11.28, 0.5)	131.4
3'	6.51 dd (11.28, 15.13, 0.8)	128.4
4'	5.76 dd (15.13, 7.18)	130.6
5'	5.44 ddd (7.18, 3.37,)	74.8
6'	5.07 dc (3.37, 6.59)	70.7
7'	1.21 d (6.59)	15.2
$\text{CH}_3\text{COO-C}_{5'}$	2.10 s ^d	21.3
$\text{CH}_3\text{COO-C}_{6'}$	2.05 s ^d	21.4
$\text{CH}_3\text{COO-C}_{5'}$	-	170.6 ^d
$\text{CH}_3\text{COO-C}_{6'}$	-	170.3 ^d

^a CDCl_3 , ^1H (500 MHz). Las asignaciones se realizaron mediante ^1H - ^1H COSY, ^{13}C (125.7 MHz),

^b δ en ppm. ^c Constantes de acoplamiento en Hz. ^d Asignados mediante ^{13}C - ^1H HMBC.

6.2.4. Análisis conformacional y configuracional de los compuestos **3** y **4**.

Se realizó un análisis conformacional para poder predecir la configuración absoluta de los centros estereogénicos C_5' y C_6' para los compuestos **3** y **4** mediante la comparación DFT-RMN de las constantes de acoplamiento vecinales y experimentales, de acuerdo a los procedimientos previamente descritos en el la sección 6.1.7 Se sabe que la configuración absoluta *S* en C_6' ha sido la misma en todos los casos descritos en la literatura.⁵⁻⁸ De igual forma, el núcleo de 5,6-dihidro- α -pirona se considera con la misma configuración absoluta para el centro C-6 mediante el efecto Cotton positivo observado en el dicroísmo circular para la transición $n \rightarrow \pi^*$ (λ_{max} 256-260 nm)⁵⁻⁸ y se asignaron como C_6 (*R*) para **3** y C_6 (*S*) para **4** de acuerdo las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. También, este núcleo se considera como una unidad fija en la conformación de pseudo-silla de mayor estabilidad inferida a partir de los estudios de difracción de rayos X.³ Estas características configuracionales parecen constituir un rasgo biogenético común a esta familia de compuestos aislados a partir de especies de labiadas^[2-7].

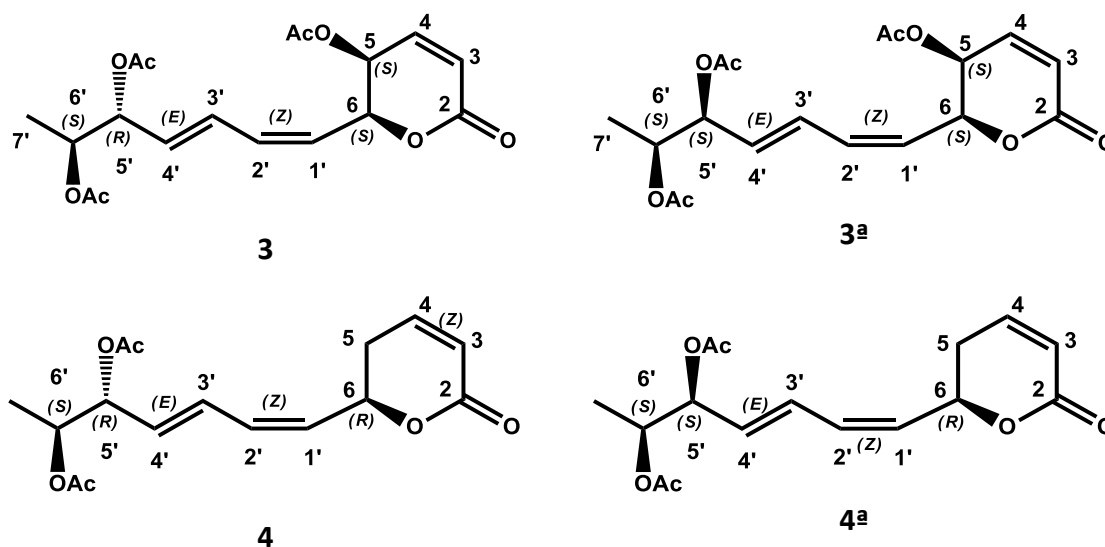


Figura 18. Posibles diastereoisómeros de los compuestos **3** y **4** tomando en cuenta consideraciones biogenéticas

También, se tomaron en cuenta las constantes de acoplamiento del sistema conjugado de la cadena unido al anillo de pirona para establecer la configuración *Z* (11.28 Hz) y *E* (15.13 Hz). Bajo estas consideraciones, se realizó un análisis conformacional de dos posibles diastereoisómeros para cada uno de estos compuestos novedosos de configuración (5*S*, 6*S*, 5'*R*, 6'*S*) (**3**) y (6*R*, 5'*R*, 6'*S*) (**4**), así como los isómeros que resultan de la inversión de la configuración alrededor de centro estereogénico C_{5'} (5*S*, 6*S*, 5'*S*, 6'*S*) (**3a**) y (6*R*, 5'*S*, 6'*S*) (**4a**) (Figura 18). Los resultados mostrados en el Cuadro 5 (Figura 19) indican que hay una mejor correlación de los datos teóricos con los experimentales, es decir, un valor menor a 1 en su desviación cuadrática media (RMSD), para las estructuras con la configuración absoluta *R*, *S* en los carbonos 5' y 6', los diastereoisómeros **3** y **4**. Adicionalmente, se pudo corroborar que la conformación *s*-trans del dieno conjugado es la que predomina en el equilibrio conformacional, esta estabilidad se explica por el efecto de compresión estérica que presenta la forma *s*-cis.

Cuadro 5. Resumen de las constantes de acoplamiento ³J_{H,H} teóricas^b y experimentales^c de los compuestos **3** - **4a**.

Compuesto	Datos	J _{6,1'}	J _{1',2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'}	J _{4',5'}	J _{5',6'}	RMSD
3 (5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 5' <i>R</i> , 6' <i>S</i>)	Teórico	8.63	11.09	11.22	15.08	7.96	2.83	0.55
	Experimental	8.48	10.90	11.28	15.19	7.20	3.90	
3a (5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 5' <i>S</i> , 6' <i>S</i>)	Teórico	9.79	11.05	11.38	14.73	8.77	6.95	1.96
	Experimental	8.48	10.90	11.28	15.19	7.20	3.90	
4 (6 <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 6' <i>S</i>)	Teórico	7.87	11.12	11.19	14.98	6.84	4.65	0.65
	Experimental	8.70	10.84	11.28	15.13	7.18	3.37	
4a (6 <i>R</i> , 5' <i>S</i> , 6' <i>S</i>)	Teórico	7.67	10.94	11.36	14.81	8.46	5.80	1.2
	Experimental	8.70	10.84	11.28	15.13	7.18	3.37	

^a Para detalles sobre los cálculos de las constantes de acoplamiento teóricos ¹H-¹H para cada conformero, ver material suplementario (Cuadros S2-1 a S2-4).

^b Obtenidas de las estructuras optimizadas utilizando DFT B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. Los valores se promediaron con la ecuación $\sum_i J_i \times P_i$, donde J_i es la constante de acoplamiento spin-spin (en Hz) para cada conformero y P_i es la población para la *i*ésima conformación calculada a partir de valores de ΔG a 298 K y 1 atm.

^c Obtenidas por ajuste no lineal de la simulación espectral de RMN ¹H a partir del trazo experimental. Los desplazamientos químicos ¹H, ³J_{H,H}, y anchos de línea se generaron por iteración de estos parámetros espectrales. Espectros de RMN ¹H a 500 MHz obtenidos a partir de solución CDCl₃.

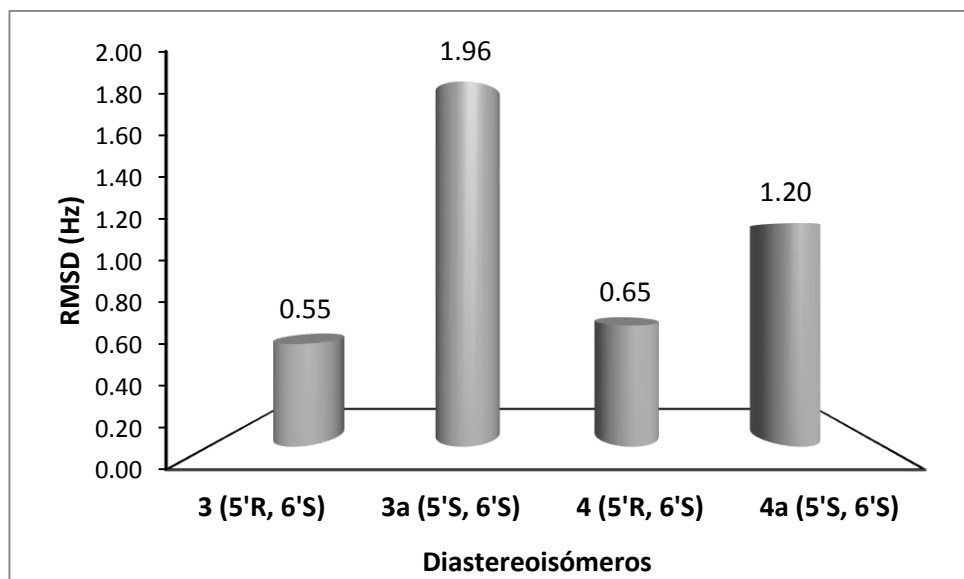


Figura 19. Valores de RMSD para la correlación de los datos teóricos y experimentales de $^3J_{H,H}$ para los diastereoisómeros analizados (**3**, **3a**, **4** y **4a**).

La convergencia de las $^3J_{H,H}$ calculadas con los parámetros experimentales para la cadena lateral, se utilizó para predecir la estereoquímica de estas dos 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas aisladas que para ambos compuestos resultó ser 5'R, 6'S. Estos resultados ponen de manifiesto, una vez más, la utilidad y funcionalidad de esta metodología que apoya la posibilidad de una asignación estereoquímica completa de moléculas flexibles polifuncionalizadas y con múltiples centros quirales.⁵⁻⁹

6.3. Referencias

1. a) Pereda-Miranda, R.; Hernández-Carlos, B., HPLC Isolation and structural elucidation of diastereomeric niloyl ester tetrasaccharides from Mexican scammony root. *Tetrahedron* 2002, 58, (16), 3145-3154; b) Sidana, J.; Joshi, L. K. Recycle HPLC: A Powerful Tool for the Purification of Natural Products. *Chromatography Research International*. Article ID 509812, 7 pages.

2. a) Guang-Hua, L.; Feng-Peng W., 10-epi-Olguine from *Rabdosia ternifolia*. *Journal of Natural Products*. 1997, 60, 425-427; b) Pereda-Miranda, R. García, M. Delgado, G. Structure and stereochemistry of four α -pyrones from *Hyptis oblongifolia*. *Phytochemistry* 1990, 29, 2971-2974.
3. a) Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. In *Naturally occurring 6-substituted 5,6-dihydro- δ -pyrones*; Herz, W.; Grisebach, H.; Kirby, G. W.; Tamm, C., Eds. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Springer Verlag: New York, 1989, 55, 1-35. b) Collett, L. A.; Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. In *Naturally occurring 6-substituted 5,6-dihydro- α -pyrones*; Herz, W.; Falk, H.; Kirby, G. W.; Moore, R. E.; Tamm, C., Eds. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Springer Verlag: New York, 1998, 75, 182-209.
4. a) Pereda-Miranda, R. *Phytochemistry of Medicinal Plants* (Eds: J. T. Arnason, R. Mata, J. T. Romeo), PLENUM, New York, 1995, 83–112. b) Falomir, E.; Murga, J; Ruiz, P.; Carda, M.; Marco, A. J.; Pereda-Miranda, R.; Fragoso-Serrano, M; Cerda-García-Rojas, C. M. Stereoselective Synthesis and Determination of the Cytotoxic Properties of Spicigerolide and Three of Its Stereoisomers. *Journal of Organic Chemistry* 2003, 68, 5672-5676.
5. Mendoza-Espinoza J, López-Vallejo F, Fragoso-Serrano M, Pereda-Miranda R, Cerda-García-Rojas. Structural Reassignment, Absolute Configuration, and Conformation of Hypurticin, a HighlyFlexible Polyacyloxy-6-heptenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one. *Journal of Natural Products*. 2009, 72, 700-708.
6. López-Vallejo, F.; Fragoso-Serrano, M.; Suárez-Ortiz, G. A.; Hernández-Rojas, A. C.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Pereda-Miranda, R., Vicinal $1H-1H$ NMR Coupling Constants from Density Functional Theory as Reliable Tools for Stereochemical Analysis of Highly Flexible Multichiral Center Molecules. *Journal of Organic Chemistry* 2011, 76, (15), 6057-6066.
7. Suárez-Ortiz, G. A.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Hernández-Rojas, A.; Pereda-Miranda, R., Absolute Configuration and Conformational Analysis of Brevipolides, Bioactive 5,6-

Dihydro- α -pyrones from *Hyptis brevipes*. *Journal of Natural Products*, 2013, 76, (1), 72-78.

8. Lopez-Calahorra, F.; Velasco, D.; Castells, J.; Jaime, C., Conformational study of peracetylated aldononitriles. *The Journal of Organic Chemistry* 1990, 55, (11), 3530.
9. Juárez-González F.; Suárez-Ortiz G. A.; Fragoso-Serrano, M.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Pereda-Miranda, R., DFT 1H-1H coupling constants in the conformational analysis and stereoisomeric differentiation of 6-heptenil-2-Pyran-2-ones: configurational ressignmet of synargentolide A. *Mag. Reson. Chem.* 2014, 53, 203-212.

6.4. Información suplementaria

Cuadro S2-1. DFT B3LYP/DGDZVP energía libre,^a población^b y comparación entre las constantes de acoplamiento ³J_{H,H}^c calculadas por DFT y las experimentales de **3** en CDCl₃.

Conformeros ^d	ΔG^a	$J_{6,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6'}$	P^b	$PJ_{6,1'}$	$PJ_{1',2'}$	$PJ_{2',3'}$	$PJ_{3',4'}$	$PJ_{4',5'}$	$PJ_{5',6'}$
1	0.000	9.54	11.77	11.88	15.65	9.32	2.59	0.6866	6.5538	8.0788	8.1602	10.7457	6.4012	1.7779
2	1.259	9.11	11.76	12.15	15.24	9.49	10.45	0.0820	0.7469	0.9646	0.9964	1.2498	0.7784	0.8572
3	1.306	9.69	11.76	11.90	15.55	3.86	10.31	0.0757	0.7339	0.8907	0.9014	1.1779	0.2924	0.7810
4	1.384	9.53	11.77	11.89	15.65	9.31	2.59	0.0664	0.6330	0.7813	0.7892	1.0394	0.6180	0.1720
5	1.883	9.57	11.84	11.82	15.51	10.31	2.44	0.0286	0.2736	0.3386	0.3380	0.4435	0.2949	0.0697
6	2.071	9.57	11.72	12.04	15.39	4.29	2.20	0.0208	0.1993	0.2440	0.2507	0.3204	0.0893	0.0458
7	2.242	5.08	12.80	11.72	16.09	9.89	2.13	0.0156	0.0792	0.1997	0.1829	0.2510	0.1543	0.0333
8	2.391	9.96	11.69	12.05	15.21	3.92	2.34	0.0121	0.1209	0.1418	0.1462	0.1845	0.0476	0.0284
9	2.393	7.26	11.82	12.12	15.35	9.78	10.07	0.0121	0.0878	0.1429	0.1466	0.1856	0.1183	0.1218
								Valor teórico ^d	9.43	11.78	11.91	15.60	8.79	3.89
								Valor corregido ^e	8.63	11.09	11.22	15.08	7.96	2.83
								Valor experimental ^f	8.48	10.90	11.28	15.19	7.20	3.90
								RMSD						0.55

^a En kcal/mol. ^b En porcentaje de valores de ΔG° a 298 K y 1 atm. ^c En Hz calculadas a partir de las estructuras optimizadas a nivel B3LYP/DGDZVP. ^d $\sum J_i \times P_i$, donde J_i es el valor de la constante de acoplamiento para cada conformero y P_i es la población para la i -ésima conformación. ^e Factores de corrección utilizados: ($J_{\text{corregida}} = 1.047 * J_{\text{calculada}} - 1.244$). ^f Constante de acoplamiento obtenida por simulación espectral.

Cuadro S2-2. DFT B3LYP/DGDZVP energía libre, ^a población ^b y comparación entre las constantes de acoplamiento ³J_{H,H}^c calculadas por DFT y las experimentales de **3a** en CDCl₃.

Conformeros ^d	ΔG ^a	J _{6,1'}	J _{1',2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'}	J _{4',5'}	J _{5',6'}	P ^b	PJ _{6,1'}	PJ _{1',2'}	PJ _{2',3'}	PJ _{3',4'}	PJ _{4',5'}	PJ _{5',6'}
1	0.000	9.51	11.73	12.08	15.20	10.04	9.89	0.6591	6.2666	7.7316	7.9628	10.0177	6.6205	6.5173
2	0.699	9.19	11.75	12.04	15.41	9.67	2.18	0.2026	1.8622	2.3805	2.4394	3.1219	1.9594	0.4409
3	1.526	9.62	11.73	12.07	15.13	10.35	4.82	0.0502	0.4823	0.5881	0.6054	0.7586	0.5189	0.2419
4	1.709	9.93	11.72	11.99	15.34	4.96	8.91	0.0368	0.3657	0.4317	0.4414	0.5650	0.1825	0.3282
5	1.858	9.27	11.78	11.90	15.48	3.91	4.97	0.0286	0.2656	0.3374	0.3406	0.4434	0.1120	0.1423
6	2.270	2.83	12.83	12.00	15.75	9.89	9.84	0.0143	0.0404	0.1832	0.1714	0.2250	0.1413	0.1406
7	2.583	7.50	11.79	12.07	15.38	4.11	2.13	0.0084	0.0632	0.0993	0.1016	0.1295	0.0346	0.0179
								Valor teórico ^d	9.35	11.75	12.06	15.26	9.57	7.83
								Valor corregido ^e	9.79	11.05	11.38	14.73	8.77	6.95
								Valor experimental ^f	8.48	10.90	11.28	15.19	7.20	3.90
								RMSD						1.96

^{a,b,c,d,e} Ver descripciones correspondientes en el Cuadro S2-1.

Cuadro S2-3. DFT B3LYP/DGDZVP energía libre, ^a población ^b y comparación entre las constantes de acoplamiento ³J_{H,H}^c calculadas por DFT y las experimentales de **4** en CDCl₃.

Conformeros ^d	ΔG ^a	J _{6,1'}	J _{1',2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'}	J _{4',5'}	J _{5',6'}	P ^b	PJ _{6,1'}	PJ _{1',2'}	PJ _{2',3'}	PJ _{3',4'}	PJ _{4',5'}	PJ _{5',6'}
1	0.000	8.57	11.70	12.11	15.39	9.73	10.15	0.3211	2.7531	3.7559	3.8889	4.9430	3.1230	3.2599
2	0.260	9.74	11.96	11.54	15.43	4.16	2.27	0.2106	2.0508	2.5183	2.4298	3.2486	0.8756	0.4781
3	0.398	8.82	11.70	11.89	15.57	9.72	2.50	0.1705	1.5034	1.9952	2.0267	2.6546	1.6566	0.4255
4	0.617	9.23	11.72	11.78	15.55	10.23	2.34	0.1118	1.0324	1.3106	1.3176	1.7389	1.1443	0.2618
5	1.076	9.35	11.64	11.82	15.62	3.79	10.38	0.0534	0.4993	0.6221	0.6317	0.8347	0.2024	0.5543
6	1.322	3.99	12.56	12.11	15.76	3.73	2.28	0.0350	0.1397	0.4399	0.4243	0.5521	0.1308	0.0799
7	1.601	7.02	11.95	11.96	15.82	8.88	9.97	0.0230	0.1613	0.2746	0.2747	0.3634	0.2041	0.2289
8	1.612	9.45	11.57	11.99	15.27	3.81	2.47	0.0207	0.1954	0.2393	0.2478	0.3156	0.0788	0.0510
9	1.746	9.65	11.56	12.01	15.24	4.18	2.65	0.0167	0.1615	0.1935	0.2010	0.2552	0.0700	0.0443
10	2.002	9.10	11.50	11.59	16.69	5.98	10.70	0.0110	0.0999	0.1263	0.1272	0.1832	0.0656	0.1175
11	2.040	4.60	12.77	11.67	15.93	10.13	2.31	0.0110	0.0505	0.1402	0.1281	0.1749	0.1112	0.0254
12	2.193	4.20	12.60	11.96	15.96	3.67	10.40	0.0080	0.0336	0.1008	0.0956	0.1277	0.0294	0.0832
13	2.243	3.64	12.60	12.14	15.60	3.47	2.70	0.0072	0.0262	0.0907	0.0874	0.1123	0.0250	0.0195
								Valor teórico ^d	8.71	11.81	11.88	15.50	7.72	5.63
								Valor corregido ^e	7.87	11.12	11.19	14.98	6.84	4.65
								Valor experimental ^f	8.70	10.84	11.28	15.13	7.18	3.37
								RMSD						0.65

^{a,b,c,d,e} Ver descripciones correspondientes en el Cuadro S2-1.

Cuadro S2-4. DFT B3LYP/DGDZVP energía libre,^a población^b y comparación entre las constantes de acoplamiento ³J_{H,H}^c calculadas por DFT y las experimentales de **4a** en CDCl₃.

Conformero s ^d	ΔG ^a	J _{6,1'}	J _{1',2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'}	J _{4',5'}	J _{5',6'}	P ^b	PJ _{6,1'}	PJ _{1',2'}	PJ _{2',3'}	PJ _{3',4'}	PJ _{4',5'}	PJ _{5',6'}
1	0.00	8.4	11.6	12.0	15.2	10.0	9.8	0.479	4.025	5.577	5.796	7.299	4.813	4.696
	0	0	4	9	3	4	0	2	4	9	4	7	4	8
2	0.43	8.4	11.6	12.0	15.4	9.70	2.2	0.231	1.951	2.698	2.775	3.573	2.241	0.518
	2	4	7	1	6	5	1	3	4	1	8	1	9	
3	0.96	8.7	11.6	12.0	15.2	9.92	4.4	0.094	0.829	1.100	1.136	1.438	0.937	0.417
	2	8	5	3	3	2	5	7	7	7	8	5	4	7
4	1.13	9.0	11.6	12.0	15.1	10.3	4.9	0.071	0.642	0.825	0.857	1.079	0.734	0.348
	0	3	1	6	8	2	0	2	3	8	8	9	3	4
5	1.33	9.2	11.6	11.9	15.3	5.02	9.0	0.050	0.469	0.586	0.605	0.777	0.253	0.455
	3	9	1	8	9	1	5	1	6	0	1	8	2	
6	1.51	9.5	11.5	11.9	15.6	3.73	4.8	0.037	0.359	0.433	0.447	0.585	0.139	0.181
	0	9	7	5	3	5	5	2	4	4	6	4	6	8
7	2.14	9.7	11.4	11.4	16.6	3.54	1.5	0.012	0.125	0.147	0.147	0.214	0.045	0.019
	3	1	2	9	9	4	9	0	0	0	9	7	5	9
8	2.54	2.8	12.6	11.9	15.8	3.38	2.3	0.006	0.018	0.082	0.078	0.103	0.022	0.015
	6	9	1	7	8	2	5	8	2	2	0	5	0	1
9	2.66	9.6	11.4	11.4	16.6	3.55	1.4	0.005	0.051	0.061	0.061	0.089	0.019	0.007
	0	3	6	6	4	5	4	8	6	6	6	5	1	8
10	2.77	5.7	10.8	11.9	15.8	8.86	4.9	0.004	0.025	0.048	0.053	0.070	0.039	0.022
	2	9	8	5	9	4	5	8	4	4	2	7	4	0
11	2.90	3.8	11.2	12.1	15.8	4.99	9.1	0.003	0.013	0.040	0.043	0.056	0.017	0.032
	1	2	6	3	1	0	6	7	3	3	4	6	9	6
12	2.96	3.0	12.5	11.9	16.0	3.43	5.0	0.003	0.009	0.040	0.038	0.051	0.011	0.016
	3	3	9	5	4	9	2	8	6	6	5	7	1	4
							Valor teórico ^d		8.52	11.64	12.04	15.34	9.27	6.73
							Valor corregido ^e		7.67	10.94	11.36	14.81	8.46	5.80
							Valor experimental ^f		8.70	10.84	11.28	15.13	7.18	3.37
							RMSD							1.20

^{a,b,c,d,e} Ver descripciones correspondientes en el Cuadro S2-1.

Factor de Corrección:

El factor de corrección utilizado $J_{\text{corregida}} = 1.047 * J_{\text{calculada}} - 1.244$ fue un promedio de la pendiente y la ordenada al origen a partir de las gráficas mostradas en las figuras S-1 y S-2.

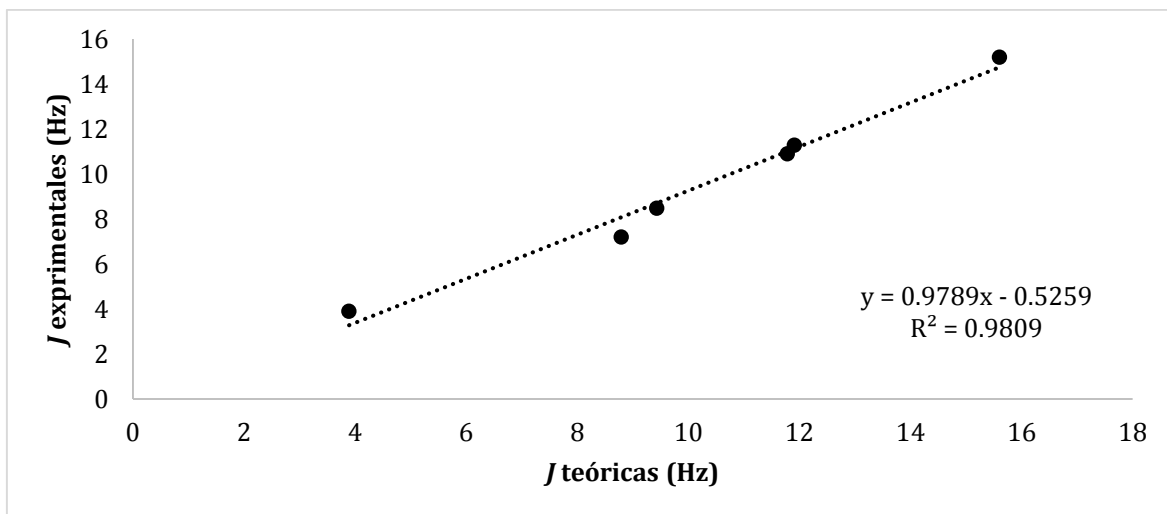


Figura S2-1. Correlación lineal entre las constantes de acoplamiento $^3J_{H,H}$ calculadas por DFT y las experimentales para el compuesto **3**.

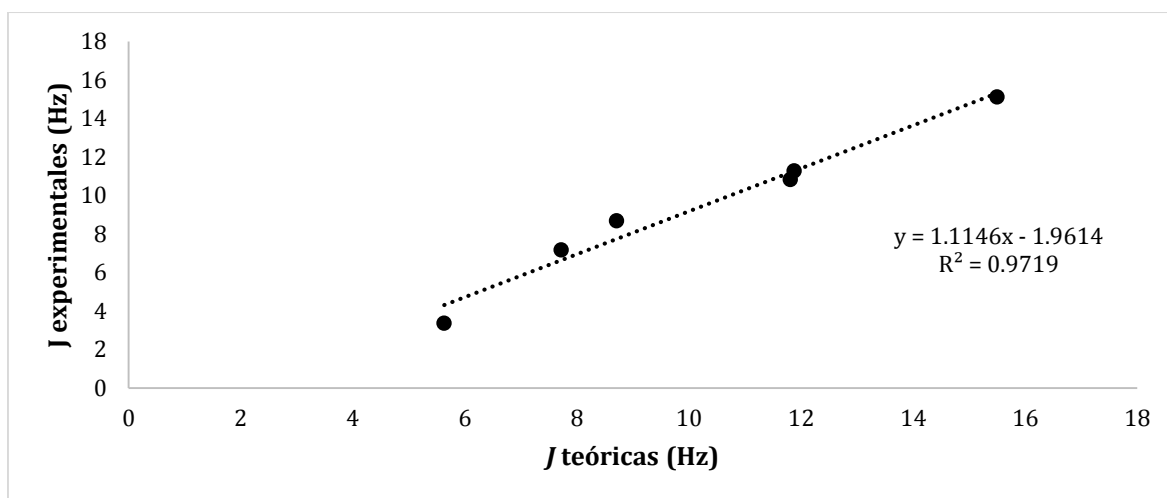


Figura S2-2. Correlación lineal entre las constantes de acoplamiento $^3J_{H,H}$ calculadas por DFT y las experimentales para el compuesto **4**.

7. Capítulo III

Obtención de los RDCs y las distancias interprotónicas (NOESY) como parámetros adicionales para poder predecir la configuración absoluta de compuestos orgánicos flexibles.

7.1. Desarrollo experimental

7.1.1. Preparación de las muestras en medio isotrópico

Las muestras de estudio fueron los compuestos **3** y **4** que en capítulo 2 se describió su aislamiento, purificación y elucidación estructural. Para llevar a cabo los experimentos de RMN en medio isotrópico, se prepararon las muestras independientes de 8.4 mg del compuesto **3** y 2 mg del compuesto **4** en 1 mL de CDCl_3 (Figura 1).

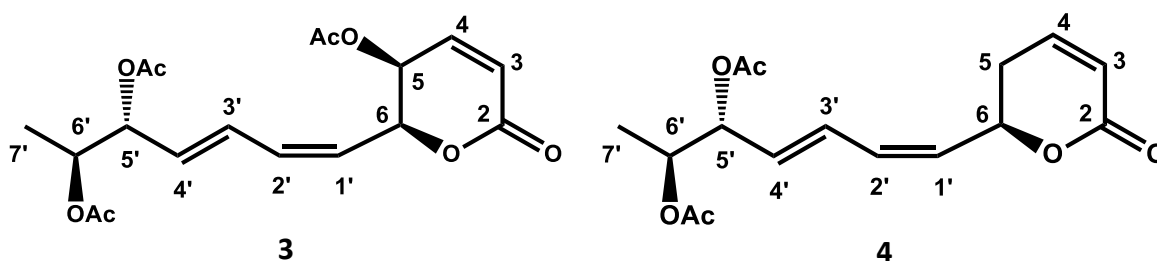


Figura 1. 6-alkenil-5,6-dihidro- α -pironas utilizadas para el análisis conformacional y configuracional.

7.1.2. Gel de polimetilmetacrilato (PMMA)

El gel de polimetilmetacrilato (PMMA) se utilizó como el medio orientador para llevar al cabo el registro de los RDCs. La utilización de este gel es idónea para moléculas orgánicas pequeñas ya que es posible trabajar en disolventes orgánicos, sus propiedades de alineamiento son buenas y presenta poca señal de fondo en los experimentos HSQC y derivados. La síntesis del PMMA se realizó por el grupo de investigación del Dr. Roberto Gil.¹

7.1.2.1. Descripción del material utilizado

El hinchado y el lavado del gel de PMMA, así como la posterior introducción de la muestra de interés, se realizó directamente dentro de un tubo convencional para RMN al que posteriormente se le introdujo un pistón que se utilizó para hacer los experimentos de RMN. Se trata de un pistón especial Shigemi (Figura 2A), cuya susceptibilidad magnética está adaptada a un disolvente concreto. El set completo de Shigemi consta de dos piezas independientes: un tubo exterior de 5 mm de diámetro y un embolo interior de 4.17 mm de diámetro. En la figura 2 se muestran los materiales necesarios para llevar a cabo los experimentos de medida de los RDCs: el cilindro seco de PMMA, el set del émbolo con el tubo Shigemi y un tubo de RMN de 5 mm. También, se ilustra el montaje completo con el gel ya hinchado en el interior del tubo donde el émbolo se sujeta con cinta aislante. También, se probó un dispositivo ideado y desarrollado por el doctor Roberto Gil para poder controlar la compresión del gel (Fig. 2B).

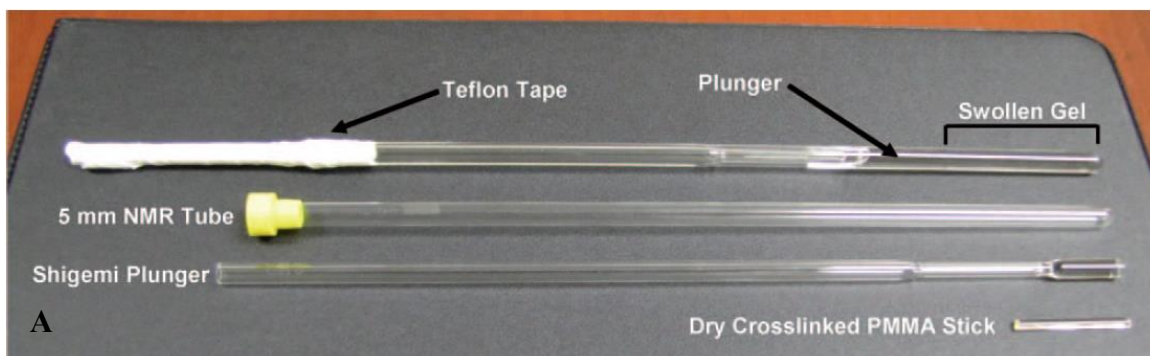


Figura 2. (A) Esquema del Shigemi y materiales utilizados en la experimentación (B) dispositivo de compresión ideado por el Dr. Roberto Gil.

7.1.2.2. Preparación del medio anisotrópico

En primer lugar, se introdujo el cilindro de polímero de PMMA en el fondo del tubo de RMN y se adicionó el disolvente (CDCl_3) hasta sobrepasar el cilindro unos 2mm. Seguidamente, se insertó el émbolo del Shigemi y se colocó al ras del cilindro evitando así que el gel se hincharse verticalmente y sólo lo hiciese de forma radial hasta cubrir todo el volumen del tubo. Es importante que un pequeño volumen de disolvente quede por encima del cuello del émbolo para evitar que el gel pueda llegar a secarse y dañarse. Cuando el gel se hincha ejerce una presión sobre el émbolo, por tal razón, se fijó su posición con ayuda de teflón y cinta aislante, como se ilustra en la figura 2.

El proceso de hinchamiento del PMMA duró unas 48h. Transcurrido este tiempo, el gel se hinchó completamente de forma radial generándose de este modo el medio anisotrópico necesario para llevar a cabo la medida de los acoplamientos dipolares residuales.¹ Para eliminar los restos de MMA (metilmetacrilato) del gel de PMMA/ CDCl_3 , se llevó a cabo un proceso de lavado. Fue necesario realizar cuatro lavados para eliminar por completo los restos de MMA. Tras cada lavado, se registró un espectro de ^1H -RMN para verificar la desaparición del monómero.

7.1.2.3. Comprobación experimental del alineamiento y calidad del gel.

Una vez que el soluto se encuentra disuelto en el medio de alineamiento es conveniente comprobar directamente en el espectrómetro la generación de un medio anisotrópico. Como se trabajó con un disolvente deuterado, la forma más rápida de comprobar si hay orden en el medio es a través del registro de un experimento 1D de RMN de deuterio (^2H -RMN). El acoplamiento cuadrupolar es una de las interacciones espectroscópicas que sólo es posible observar en un medio anisotrópico. La separación en Hz que se mide para el acoplamiento cuadrupolar de la señal de deuterio es proporcional al grado de alineamiento conseguido en el medio orientador.^{2,3}

Una vez corroborado el ordenamiento del medio se realizó un experimento 1D de RMN de protón (^1H -RMN) para conocer el estado de pureza del gel de PMMA y descartar la presencia de impurezas o monómeros de polimerización que pudieran interferir en la obtención y la interpretación espectroscópica subsecuente.

7.1.2.4. Preparación de las muestra de prueba en el medio anisotrópico

Se disolvieron en 200 μL de CDCl_3 8.4 mg del compuesto **3** y 2 mg del compuesto **4**. La disolución resultante, en forma independiente, se añadió a un tubo de RMN que contenía al gel previamente hinchado, se insertó el émbolo y se comprimió y descomprimió el polímero con suavidad, facilitando la difusión de las moléculas del soluto por las cavidades del gel donde serán parcialmente orientadas por la matriz del mismo.

7.1.3. Experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los RDCs se calcularon mediante la diferencia de los resultados registrados para cada compuesto en el gel comprimido (anisotrópicas) y en condiciones isotrópicas.³ Los RDCs se observan experimentalmente como una contribución adicional al desdoblamiento de las señales producido por el acoplamiento escalar. Por lo tanto, para poder realizar las medidas de RDCs es necesario llevar a cabo dos medidas: una en medio isotrópico ($^1J_{\text{C,H}}$) y otra en medio anisotrópico ($^1J_{\text{C,H}}+^1D_{\text{C,H}}$) y, así, por diferencia extraer la constante de acoplamiento dipolar residual (Ecuación **1**).

$$T = J + D \quad (1)$$

Donde:

(*J*) acoplamiento escalar

(*D*) acoplamiento dipolar residual, por ello se suele denominar constante de

(*T*) acoplamiento total

Todos los experimentos de RMN se registraron en el espectrómetro Bruker Avance 500 MHz del Departamento de Química de la Universidad Carnegie Mellon en Pittsburgh, Pensilvania, EE.UU. Los datos experimentales se procesaron con el paquete de software TOPSPIN v3.1.

7.1.4. Medidas de $^1J_{C,H}/^1T_{C,H}$ en medio isotrópico/anisotrópico

7.1.4.1. Experimentos 2D HSQC acoplado en la dimensión indirecta

Los datos experimentales para los RDCs ($^1D_{C,H}$) se registraron realizando experimentos 2D BIRD-HSQC- $J_{escalado}$ con acoplamiento C-H a un enlace en F1 bajo condiciones isotrópicas y anisotrópicas. Como medio de alineamiento (anisotrópico) se utilizó el gel entrecruzado de PMMA y como medio isotrópico el $CDCl_3$.

En el experimento bidimensional HSQC acoplado en la dimensión indirecta (HSQC-F1), las señales aparecen desdobladas por $^1J_{C,H}/^1T_{C,H}$ en la dimensión del ^{13}C .⁴ De este modo, se consigue eliminar el problema del acoplamiento 1H - 1H y, por lo tanto, no interfiere en la medida de $^1J_{C,H}/^1T_{C,H}$ en la dimensión indirecta. Sin embargo, se presenta un problema ya que durante el t_1 no sólo evoluciona la constante de acoplamiento $^1J_{C,H}$, también lo hacen los acoplamientos 1H - ^{13}C a larga distancia. Esto conlleva al ensanchamiento adicional o incluso a un desdoblamiento de las señales en F1 debido a $^nD_{C,H}$ lo que puede suponer una fuente potencial de error en la extracción de los RDCs. Estos acoplamientos no deseados pueden ser eliminados eficientemente con la incorporación del componente BIRD⁵ en la secuencia HSQC-F1.

El máximo inconveniente de este tipo de experimentos es la necesidad de adquirir un número de puntos más elevado de lo habitual en la dimensión indirecta para alcanzar suficiente resolución digital para realizar la medida de las constantes $^1J_{C,H}/^1T_{C,H}$ lo que implica un aumento muy importante en el tiempo necesario para realizar el experimento. Para

ahorrar tiempo, se realizó el experimento BIRD-HSQC- J_{escalado} utilizando un escalamiento de la constante de acoplamiento $^1J_{\text{C,H}}/^1T_{\text{C,H}}$ mediante el uso de una constante escalamiento (K) que permite reducir significativamente el número de puntos necesarios en la dimensión indirecta.⁶

7.1.5. Cálculo de las distancias interprotónicas

Se realizaron experimentos NOESY 1D para el análisis de los NOEs con irradiación selectiva de protón para poder identificar y medir las distancias interatómicas de protones cercanos entre sí. Este experimento se basa en la transferencia de polarización de un espín (S) al cual se le aplica selectivamente un campo de radiofrecuencia saturante y este efecto de transferencia de polarización se manifiesta por el crecimiento relativo de las señales de los protones cercanos (I).⁷ El campo de radiofrecuencia selectivo se aplica en la región donde se encuentra la señal del espín que se quiere saturar. El NOE se expresa cuantitativamente en términos de crecimiento relativo de la intensidad de la señal (η) y el tamaño de los picos se calcula mediante integración.^{8,9} Para los compuestos **3** y **4**, se irradiaron selectivamente los protones H₄ (**3**: 6.90 ppm; **4**: 6.97 ppm), H_{1'} (**3**: 5.63 ppm; **4**: 5.64 ppm), H_{3'} (6.50 ppm) y H_{6'} (5.07 ppm).

Se utilizaron cinco tiempos de mezclado (150, 250, 350, 500 y 700 ms) para cada protón irradiado selectivamente y, de esta forma, integrar un estudio de cinética de NOE⁷ y poder obtener la constante de velocidad de relajación cruzada. De esta forma, se obtuvo una gráfica donde se puede observar la variación de la intensidad que experimentan las señales de los núcleos cercanos, que se encuentran en acoplamiento dipolar, al irradiar un núcleo determinado. Como resultado se obtuvo un diagrama de dispersión con tendencia lineal en la cual se realizó un análisis de regresión lineal.

Dado un NOE entre una pareja de núcleos seleccionados (por ejemplo, C y D), que están separados por una distancia conocida, es posible determinar la distancia entre otros

dos núcleos (A y B), aproximación de dos espines aislados,¹⁰ usando la relación mostrada en la siguiente ecuación:

$$\frac{\eta_{AB}}{\eta_{CD}} = \frac{r_{AB}^{-6}}{r_{CD}^{-6}} \quad (2)$$

Donde:

η_{AB} = Intensidad de NOE entre I y S experimental

η_{CD} = Intensidad de NOE entre I y S experimental del estándar

r_{AB}^{-6} = Distancia interprotónica desconocida

r_{CD}^{-6} = Distancia interprotónica estándar

Tomando como referencia una distancia que es constante en la molécula se seleccionó la distancia entre los protones H₃ y H₄ que forman parte del sistema α,β insaturado del anillo de pirona. Estos valores se generaron a partir de los modelos optimizados por DFT haciendo un promedio de las distancias entre todos los diferentes conformeros seleccionados. Se contemplaron dos casos: el primero, al considerar que el anillo tuviera un grupo acetiloxi en la posición C₅ (**3**) y el segundo, sin esta sustitución (**4**) (Figura 3).

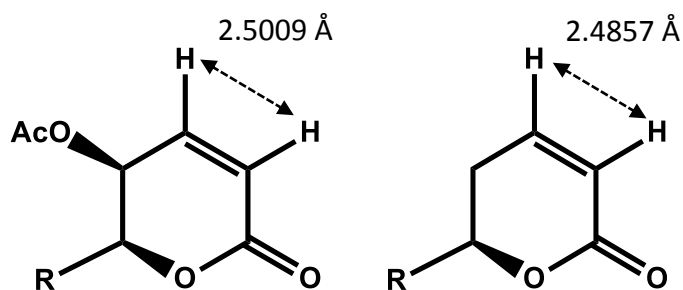


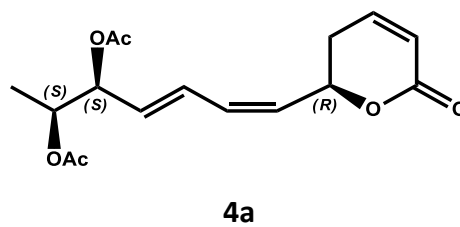
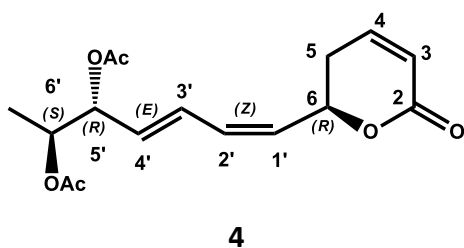
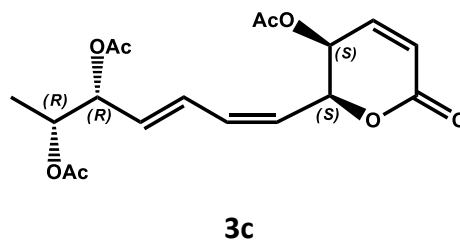
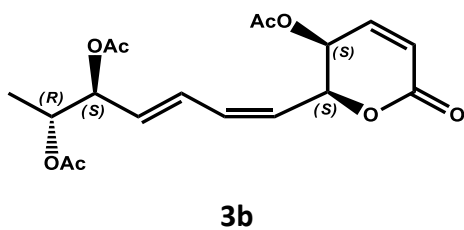
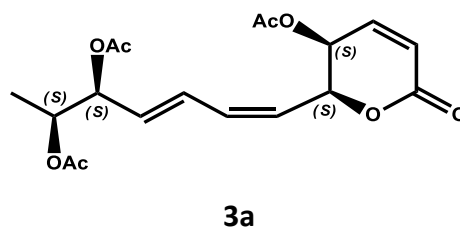
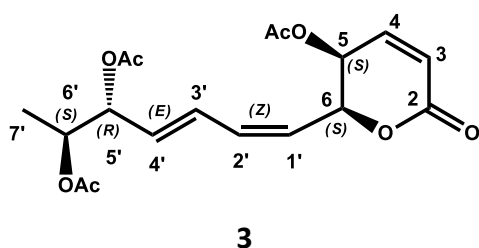
Figura 3. Distancia interprotónica promedio teórica H3-H4 para los compuestos **3** y **4**.

Una vez obtenidas la distancia de referencia y los datos experimentales, contenidos en las gráficas resultantes de las cinéticas con las variaciones de la intensidad que

experimentan las señales de los núcleos cercanos espacialmente al núcleo irradiado, se calcularon las distancias entre protones con la ecuación descrita anteriormente.

7.1.6 Análisis conformacional

La configuración para la lactona en el centro C₆ se confirmó que era la misma para ambos compuestos **3** y **4** mediante dicroísmo circular que mostró un efecto Cotton para la banda $n \rightarrow \pi^*$ (λ_{\max} 256-260 nm)¹¹ (Capítulo 2 sección 6.1) y que se asignaron como C₆ (*R*) para **3** y C₆ (*S*) para **4**. Tomando en cuenta este resultado experimental, se realizó un análisis conformacional con el fin de comparar por primera vez y de forma simultánea los datos teóricos con los experimentales de RDCs, ³J_{H,H} y distancias interprotónicas de dos diastereoisómeros con una alta flexibilidad molecular.



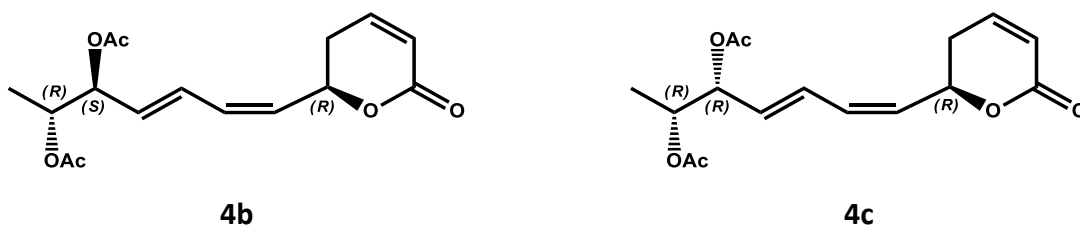


Figura 4. Diastereoisómeros utilizados en el análisis conformacional de los compuestos **3** y **4**.

El método incluyó una búsqueda conformacional para los cuatro posibles diastereoisómeros resultantes de las dos posibilidades enantioméricas en los centros estereogénicos C₅ y C₆ de los compuestos **3** y **4** (Figura 4), seguido por el refinamiento de la geometría a nivel DFT con la misma metodología utilizada para los derivados sintéticos de la sinrotólida (Capítulo 1 y capítulo 2 sección 6.1.7)

7.1.7. Interpretación estructural de RDCs en moléculas flexibles/fragmento semirígido

Cuando en un fragmento molecular rígido se miden cinco o más RDCs con direcciones no paralelas es posible interpretar la dirección de estos vectores en términos de una sola orientación del fragmento.¹² Mediante la construcción y posterior diagonalización del tensor de alineamiento **A**, se establecen los cinco parámetros que determinan el único tensor de alineamiento posible que son: A_a, A_r y los tres ejes principales del alineamiento (X, Y y Z). Esta operación se realiza para un conjunto de confórmeros. La diagonalización de la matriz se realiza frecuentemente mediante el algoritmo de Descomposición de Valores Singulares (SVD).¹²

Se utilizó un nuevo software no comercial basado en Mspin (Mestre lab) desarrollado por el Dr. Armando Navarro Vázquez (Universidad de Santiago de Compostela) para el cálculo del tensor de alineamiento de mejor ajuste con los datos experimentales a la estructura propuesta para un conjunto de confórmeros.^{12,13} Se seleccionaron los 10 confórmeros de

mínima energía de cada diastereoisómero posible de los compuestos **3** y **4** para promediarlos utilizando la aproximación de un sólo tensor. Una vez que el programa ajusta el tensor de alineamiento para los confórmeros, también, se obtienen los RDCs, las distancias interprotónicas y los valores para las $^3J_{H,H}$ calculadas. La configuración de los compuestos **3** y **4** se analizó mediante la aplicación de la correlación entre los datos teóricos y experimentales de RMN evaluados por factores cualitativos de tipo estadístico en términos del factor de Cornilescu (**Q**) y chi cuadrada (χ^2) para los RDCs de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$Q = \sqrt{\frac{\sum_{ij}(D_{ij}^{exp} - D_{ij}^{calc})^2}{\sum_{ij}(D_{ij}^{exp})^2}} \quad (3)$$

$$\chi^2 = \sum^n \left(\frac{x_{exp} - x_{calc}}{\Delta x_{exp}} \right)^2 \quad (4)$$

7.2. Resultados y discusión

7.2.1. Obtención de los acoplamiento dipolares

7.2.1.1. Comprobación experimental del alineamiento

Una vez hinchado el polímero de PMMA se realizó un experimento 2H -RMN, estando el gel en el máximo estado de compresión, para verificar que se había generado un medio anisotrópico. Se observó un doblete (δ 7.45) correspondiente al acoplamiento cuadrupolar del 2H del $CDCl_3$ presente en el gel ($\Delta\nu_Q=35.12$ Hz) y un singulete menos intenso (δ 7.35) corresponde al 2H del $CDCl_3$ no ordenado (figura 5). Esto indica que la mayor parte del disolvente está ordenado debido a la existencia de un medio anisotrópico. Este paso se repitió para cada una de las muestras analizadas.

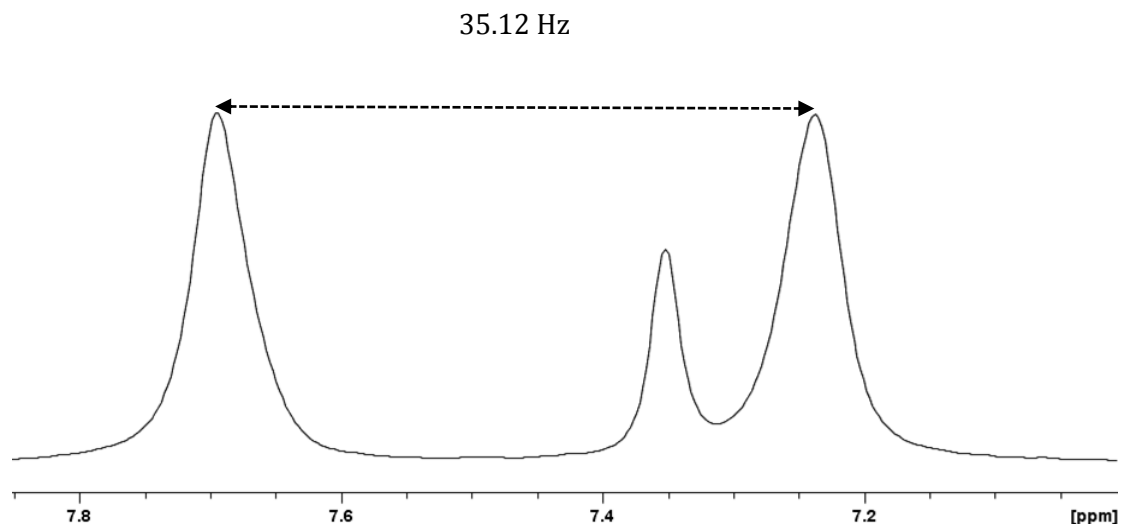


Figura 5. Espectro ^2H -RMN que muestra el desdoblamiento cuadrupolar de la señal de CDCl_3 del disolvente en el medio orientado.

7.2.1.1. Verificación de los compuestos a analizar en el medio anisotrópico

Para comprobar que los compuestos **3** y **4** se encontraban embebidos en el gel se registró un espectro ^1H -RMN. La figura 6b muestra al compuesto **3** que se introdujo en el gel y cuyas señales aparecen sobrepuestas a las del PMMA (Figura 6c). Las señales del compuesto **3** en medio anisotrópico presentan un mayor ensanchamiento que en medio isotrópico (Figura 7); debido a que en el medio anisotrópico las interacciones espectroscópicas dependientes de la orientación, como los acoplamiento dipolares, no se anulan. La existencia de estos acoplamiento dipolares, tanto homonucleares como heteronucleares, aparecen como una contribución adicional en el desdoblamiento de las señales. Esto hace que la multiplicidad de las mismas sea más compleja y difícil de resolver. Este aumento en la anchura de las líneas espectrales es un resultado de la disminución del tiempo de relajación transversal (T_2) de la molécula en el gel. También, se observa una ligera variación en el desplazamiento químico de las señales registradas en el medio anisotrópico.

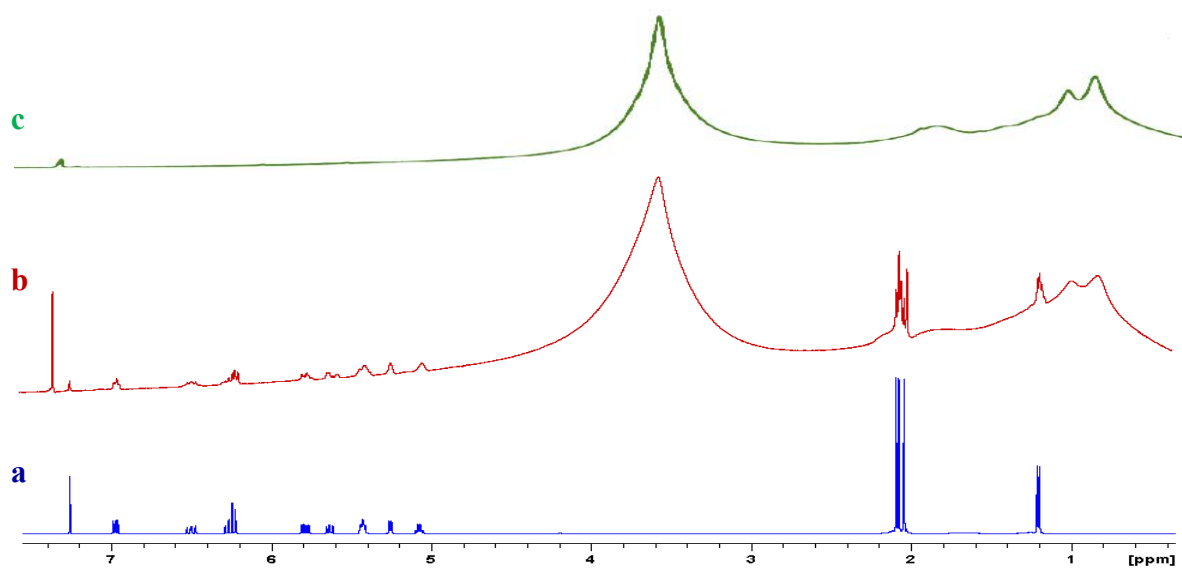


Figura 6. (a) Espectro ^1H -RMN del compuesto **3** en CDCl_3 . (b) Espectro ^1H -RMN del compuesto **3** en $\text{PMMA}/\text{CDCl}_3$. (c) Espectro ^1H -RMN del $\text{PMMA}/\text{CDCl}_3$.

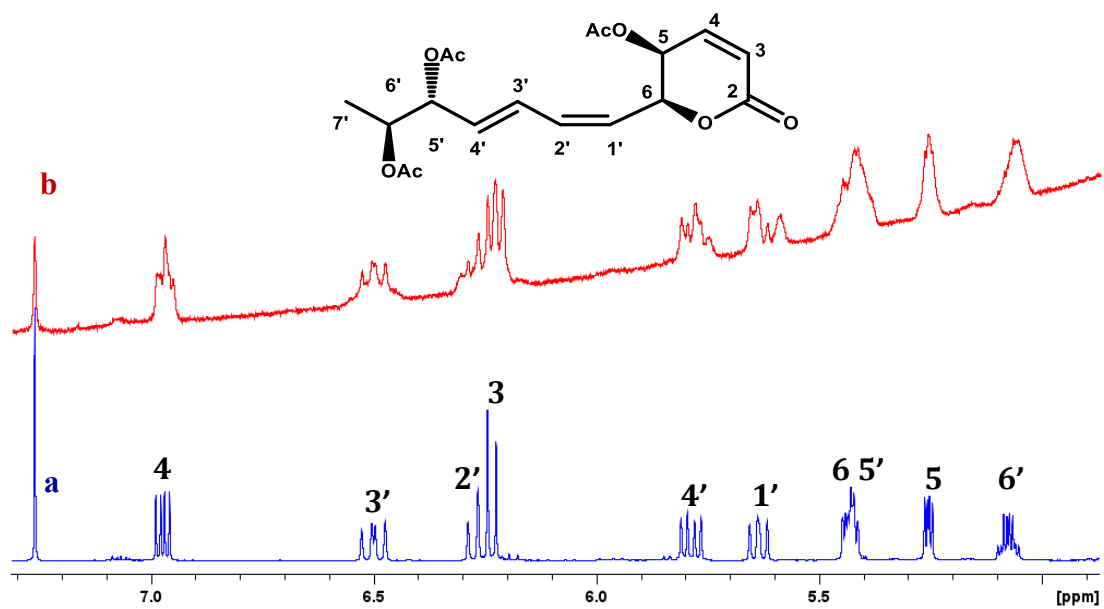


Figura 7. Detalle de (a) Espectro ^1H -RMN del compuesto **3** en CDCl_3 . (b) Espectro ^1H -RMN del compuesto **3** en $\text{PMMA}/\text{CDCl}_3$.

7.2.2. Experimentos 2D ^1H - ^{13}C -HSQC acoplados en la dimensión indirecta

También, al utilizar un medio anisotrópico los espectros HSQC-F2 presentan problemas de ensanchamiento de las señales debido a la existencia de acoplamientos dipolares homonucleares y heteronucleares a larga distancia que dificulta la extracción precisa de los RDCs. Para minimizar este problema se han realizado los experimentos bidimensionales acoplados en la dimensión indirecta BIRD-HSQC-F1,² el cual elimina los acoplamientos $^nJ_{\text{C,H}}$. En estos experimentos, las señales aparecen desdobladas por un valor igual a $^1J_{\text{X,H}}$ ($+^1D_{\text{X,H}}$) en la dimensión del núcleo de ^{13}C .

Se compararon los espectros obtenidos en medio isotrópico y anisotrópico. Las señales observadas en los experimentos BIRD-HSQC-F1 son dobletes bien definidos, no presentan multiplicidad adicional como en los experimentos HSQC-F2, debido a que en este tipo de experimentos los acoplamientos homonucleares (escalares y dipolares) no evolucionan. El principal inconveniente de los dos experimentos anteriores radica en la necesidad de adquirir un elevado número de puntos en la dimensión indirecta (F1) para alcanzar suficiente resolución digital en la medida de las constantes $^1J_{\text{X,H}}/^1T_{\text{X,H}}$ lo que implica un aumento muy importante en el tiempo necesario para realizar el experimento. El experimento BIRD-HSQC-F1- J_{escalado} permite reducir el tiempo experimental al introducir una constante de escalamiento (K) que aumenta la magnitud del desdoblamiento ($K \cdot ^1J_{\text{X,H}}$; $K \cdot ^1T_{\text{X,H}}$). Así, esto hace que el número de puntos necesario para adquirir en la dimensión indirecta disminuya en forma significativa.¹⁴ Los RDCs se calcularon mediante la diferencia de los resultados registrados para cada compuesto en el gel comprimido y en condiciones isotrópicas. Los RDCs se observan experimentalmente como una contribución adicional al desdoblamiento de las señales producido por el acoplamiento escalar. Por lo tanto, para poder realizar las medidas de RDCs es necesario llevar a cabo dos medidas: una en medio isotrópico ($^1J_{\text{C,H}}$) y otra en medio anisotrópico ($^1J_{\text{C,H}} + ^1D_{\text{C,H}}$) (Figuras 8 y 9).

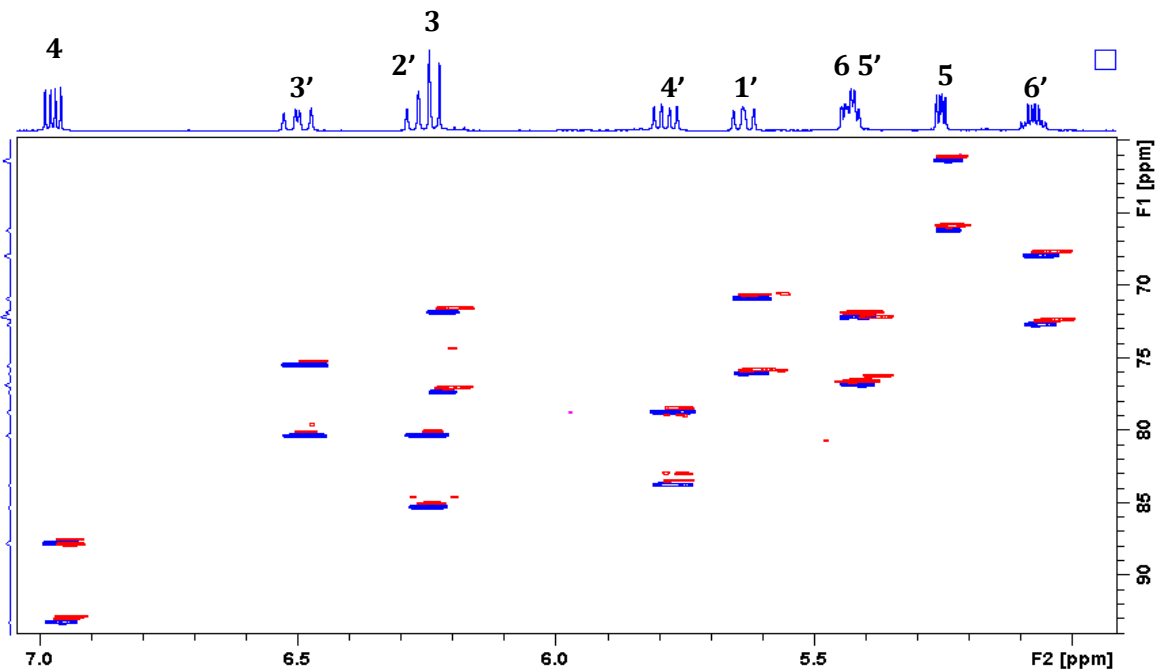


Figura 8. Superposición de los experimentos BIRD-HSQC-Jescalado con acoplamiento C-H a un enlace en F1: soluto en medio isotrópico (azul) y anisotrópico (rojo) para el compuesto **3**.

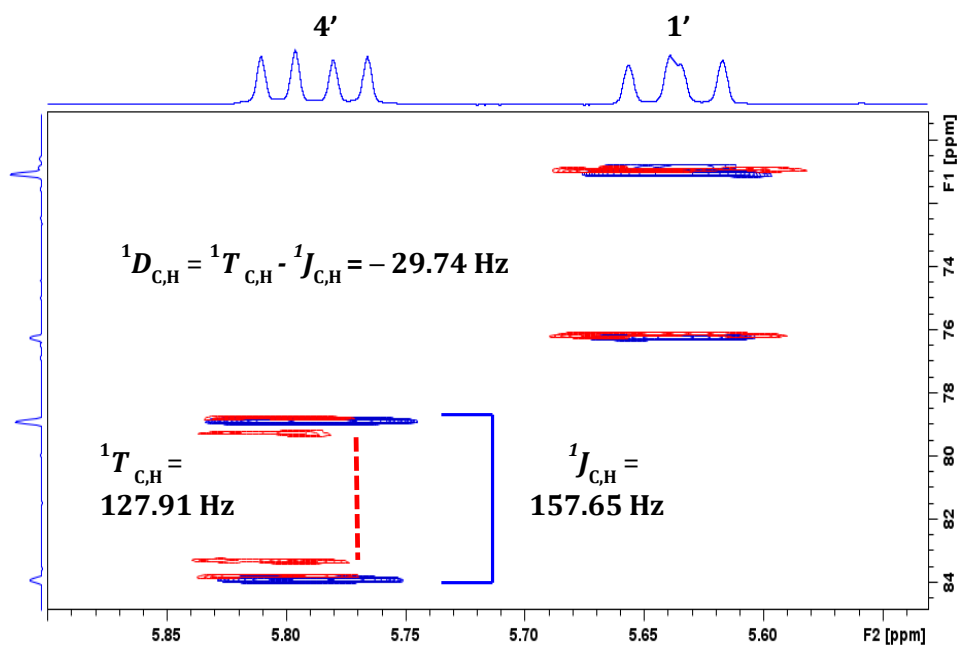


Figura 9. Ampliación de la región entre 70-84 ppm para la superposición en F1 de los experimentos BIRD-HSQC-F1-Jescalado en medio isotrópico (azul) y anisotrópico (rojo) para el compuesto **3**.

En la el cuadro 1, se enumeran los valores de las integrales extraídas de los experimentos BIRD-HSQC- J_{escalado} isotrópico y anisotrópico para el compuesto **3**. No se pudo integrar la señal del H₆ ya que se encontró traslapada con la señal de H_{5'} y su integración podía conducir a errores en la determinación del RDC. Se realizó el mismo procedimiento para obtener los acoplamientos dipolares del compuesto **4** (Cuadro 2). De la misma forma, se realizó este procedimiento experimental para obtener los acoplamientos dipolares de los compuestos 5'-epi-olguina (**1**) y 5-desacetoxi-5'-epi-olguina (**2**). Los valores para los acoplamientos dipolares se incluyen en la información suplementaria (cuadros S3-1 y S3-2).

Cuadro 1. Comparación de las constantes acoplamiento C-H a un enlace extraídas de los experimentos BIRD-HSQC-Jescalado en medio isotrópico y anisotrópico para el compuesto **3**.

H	δ Iso (ppm)	$^1J_{\text{CH}}$ (Hz)	δ Aniso (ppm)	$^1T_{\text{CH}}$ (Hz)	$^1D_{\text{CH}}$ (Hz)
H ₃	6.235	173.1999	6.115	172.0681	-1.1318
H ₄	6.973	171.4613	6.859	157.2570	-14.2044
H ₅	5.256	151.8054	5.147	150.9314	-0.8740
H _{1'}	5.636	162.9349	5.534	162.7495	-0.1855
H _{2'}	6.266	155.8894	6.156	127.9523	-27.9370
H _{3'}	6.501	152.9812	6.394	122.2146	-30.7666
H _{4'}	5.787	157.6515	5.671	127.9146	-29.7370
H _{5'}	5.429	147.6774	5.296	127.3958	-20.2816
H _{6'}	5.075	149.6518	4.948	147.4416	-2.2102
H _{7'}	1.207	127.9114	1.079	131.4672	3.5558
Me	2.078	130.1687	1.955	130.6257	0.4569
Me	2.096	129.6856	1.968	130.8531	1.1675
Me	2.045	129.5379	1.918	129.9361	0.3982

Cuadro 2. Comparación de las constantes acoplamiento C-H a un enlace extraídas de los experimentos BIRD-HSQC-Jescalado en medio isotrópico y anisotrópico para el compuesto **4**.

H	δ Iso (ppm)	$^1J_{C,H}$ (Hz)	δ Aniso (ppm)	$^1T_{CH}$ (Hz)	$^1D_{CH}$ (Hz)
H ₃	6.078	172.2221	5.947	186.3668	14.1446
H ₄	6.901	164.9314	6.807	154.4400	-10.4914
H ₅	2.421	130.8085	2.318	126.7419	-4.0667
H ₆	5.350	147.8660	5.234	142.0827	-5.7833
H _{1'}	5.638	160.7342	5.516	157.3875	-3.3467
H _{2'}	6.174	155.9680	6.060	144.8494	-11.1186
H _{3'}	6.495	153.2076	6.398	138.4656	-14.7420
H _{4'}	5.760	157.4739	5.642	142.9206	-14.5533
H _{5'}	5.445	148.6300	5.313	136.8654	-11.7646
H _{6'}	5.074	149.6046	4.944	146.2972	-3.3074
H _{7'}	1.208	127.9145	1.084	131.4682	3.5537
Me1	2.099	129.6856	1.970	131.2010	1.5154
Me2	2.047	129.5326	1.921	129.9309	0.3982

Una vez comprobado el desplazamiento cuadrupolar del 2H del $CDCl_3$ embebido en el gel que se utilizaría para el registro del espectro del compuesto **4**, se realizó la comprobación de que éste se encontraba también embebido y para ello se registró un espectro de 1H -RMN (Figura 10), de forma análoga a lo descrito anteriormente para el compuesto **3**.

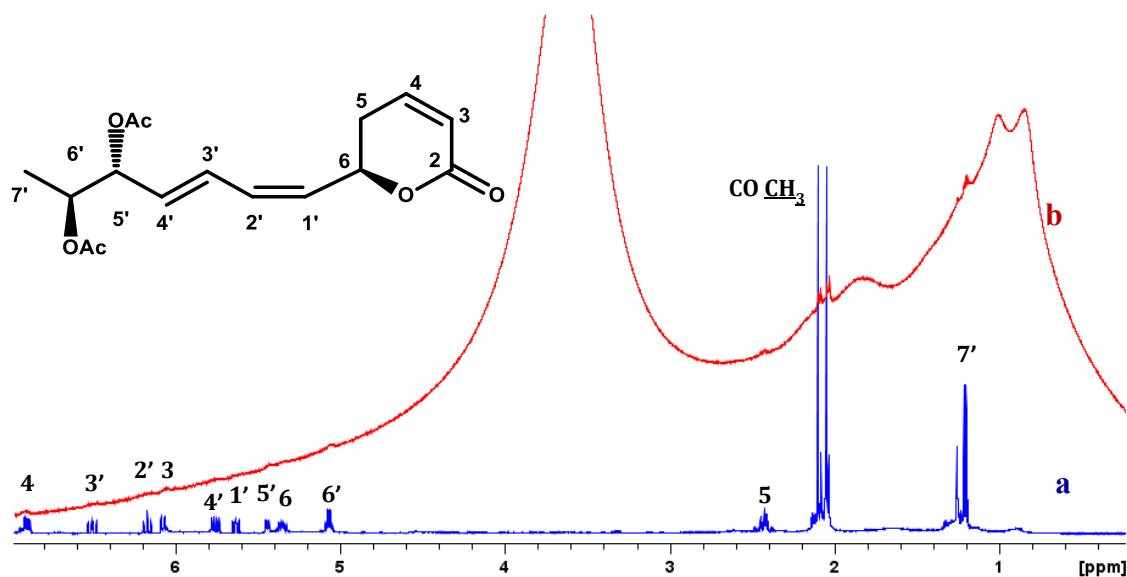


Figura 10. (a) Espectro de ^1H -RMN del compuesto **4** en CDCl_3 . (b) Espectro de ^1H -RMN del compuesto **4** en $\text{PMMA}/\text{CDCl}_3$.

La figura 10 ilustra que las señales del compuesto **4** en el gel son apenas perceptibles debido a la pequeña cantidad que se empleó de muestra (2 mg). Sin embargo, los resultados de los experimentos BIRD-HSQC- J_{escalado} isotrópico y anisotrópico proporcionaron excelentes resultados (Figuras 11 y 12) pues se pudieron obtener buenas señales para poder extraer los acoplamientos dipolares residuales de igual forma se aprecia que una mayor cantidad del compuesto se encontraba embebido en medio anisotrópico (rojo) y, por lo tanto, muy poco del compuesto permanecería disuelto en el estado isotrópico (azul) (Figura 11). En el cuadro 2 se resumen los acoplamientos dipolares residuales obtenidos para el compuesto **4**.

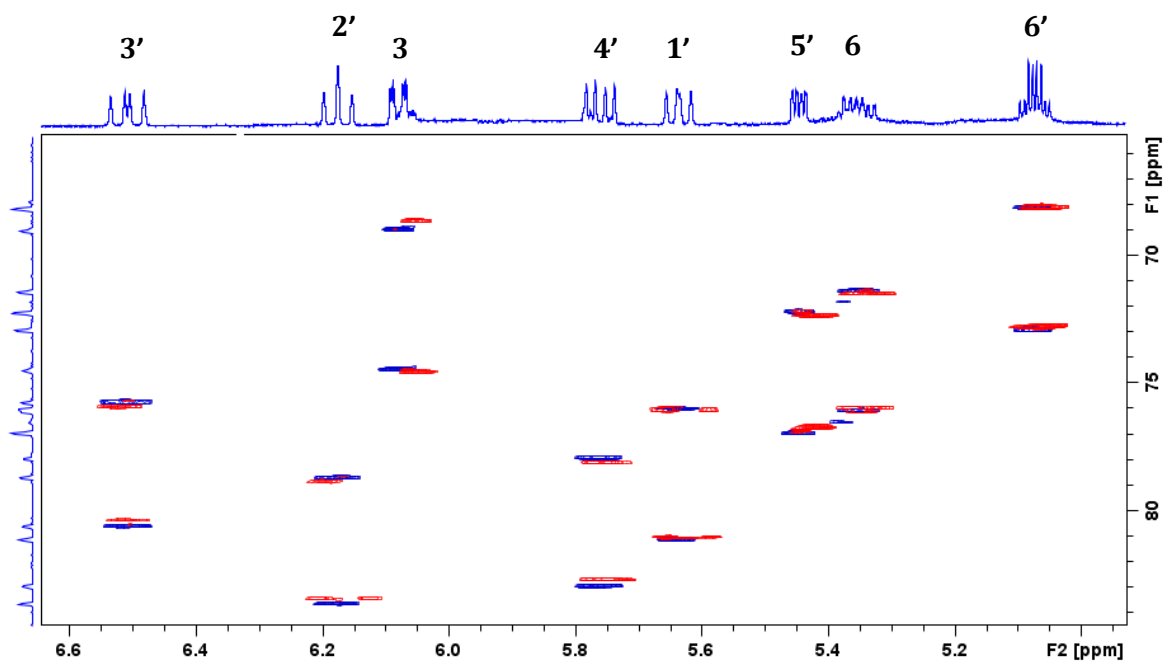


Figura 11. Superposición de los experimentos BIRD-HSQC- J_{escalado} con acoplamiento C-H a un enlace en F1: soluto en medio isotrópico (azul) y anisotrópico (rojo) para el compuesto **4**.

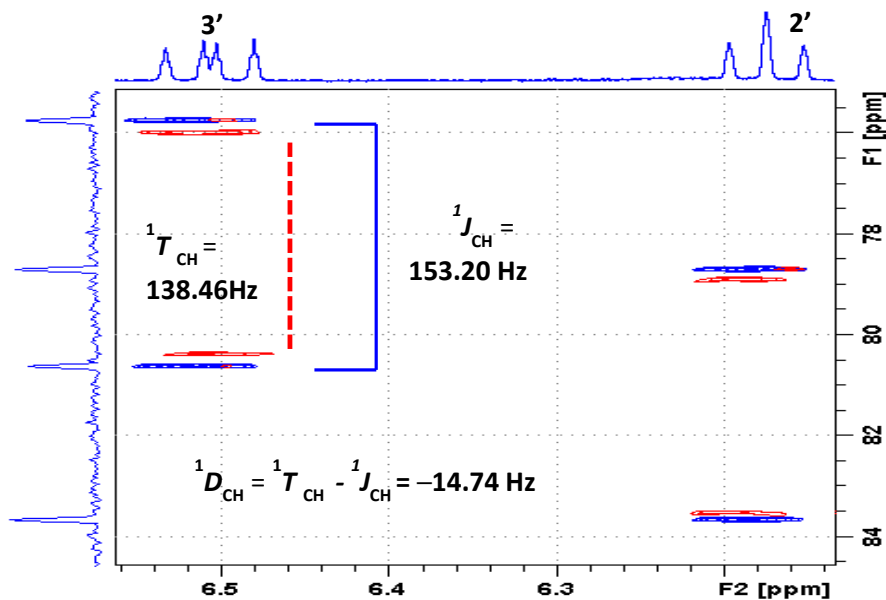


Figura 12. Ampliación de la región entre 76-84 ppm para la superposición en F1 de los experimentos BIRD-HSQC-F1- J_{escalado} en medio isotrópico (azul) y anisotrópico (rojo) para el compuesto **4**.

7.2.3. Cálculo de las distancias interprotónicas por NOE con irradiación selectiva

El estudio de efecto Nuclear Overhauser (NOE) se utilizó como herramienta complementaria de este protocolo para obtener una evidencia experimental adicional de ayuda para el establecimiento de la configuración absoluta de los compuestos **3** y **4**. El primer paso fue realizar los experimentos NOESY 1D para el análisis de los NOEs con irradiación selectiva de protón y determinar experimentalmente la distancia de protones intermoleculares próximos entre si y obtener una mayor información referente al arreglo espacial de las moléculas en estudio. La figura 12 ilustra los protones irradiados selectivamente para el compuesto **3**: H₄ (6.97 ppm), H_{1'} (5.63 ppm), H_{3'} (6.50 ppm) y H_{6'} (5.07 ppm), éstos se observan como una señal negativa en el espectro, también se aprecia la aparición de las señales correspondientes a los protones que sufrieron una transferencia de polarización debido a su proximidad con el protón con irradiación saturante selectiva.

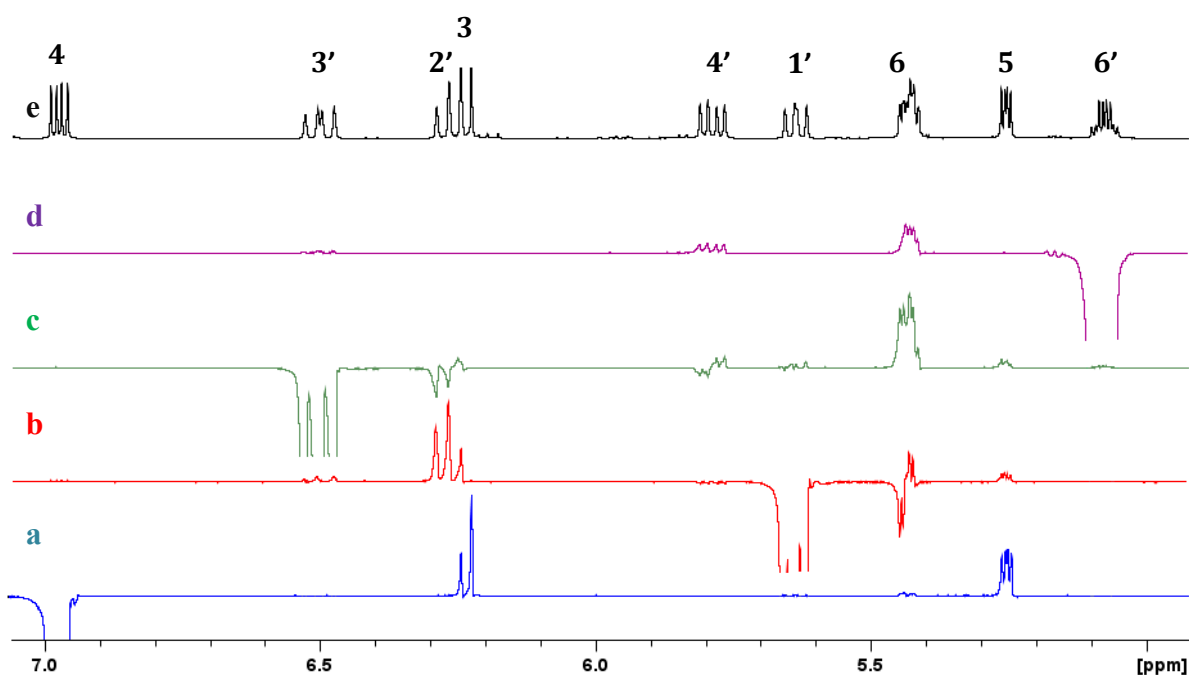


Figura 12. Espectros NOESY del compuesto **3** a 700 ms con irradiación selectiva de protón en: (a) H₄ (δ 6.97); (b) H_{1'} (δ 5.63); (c) H_{3'} (δ 6.50); y (d) H_{6'} (δ 5.07); (e) Espectro ¹H-RMN del compuesto **3** en CDCl₃.

Para poder establecer con mayor precisión la distancia interprotónica se realizó un estudio de cinética de NOE a diferentes tiempos de mezcla. La interpretación de los NOEs en términos de distancias está agravado por la presencia de movimientos internos, y muy especialmente en moléculas flexibles.^{7,10} En cualquier caso, la mejor aproximación para el tratamiento cuantitativo de los datos consiste en obtener la constante de velocidad de relajación cruzada a partir de la construcción de la curva de crecimiento de los NOEs a distintos tiempos de mezcla (Figura 13). La pendiente de la curva es directamente proporcional a esta velocidad de relajación cruzada y que a su vez es proporcional a la distancia internuclear (Figura 14).

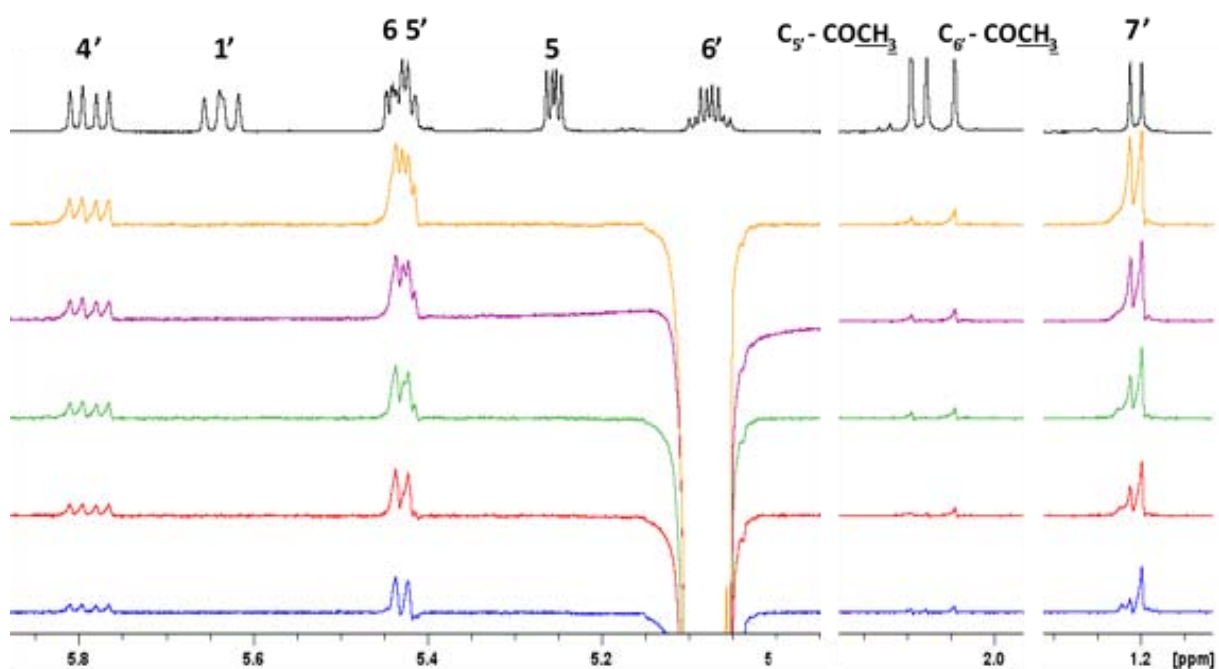


Figura 13. NOEs observados para el compuesto **3** cuando se irradia selectivamente H6' (5.07 ppm en CDCl₃) a diferentes tiempos de mezcla: (a) 150 ms, (b) 250 ms, (c) 350 ms (d) 500 ms y (e) 700 ms del espectro 1D-NOESY en CDCl₃. (f) Espectro ¹H-RMN del compuesto **3** en CDCl₃.

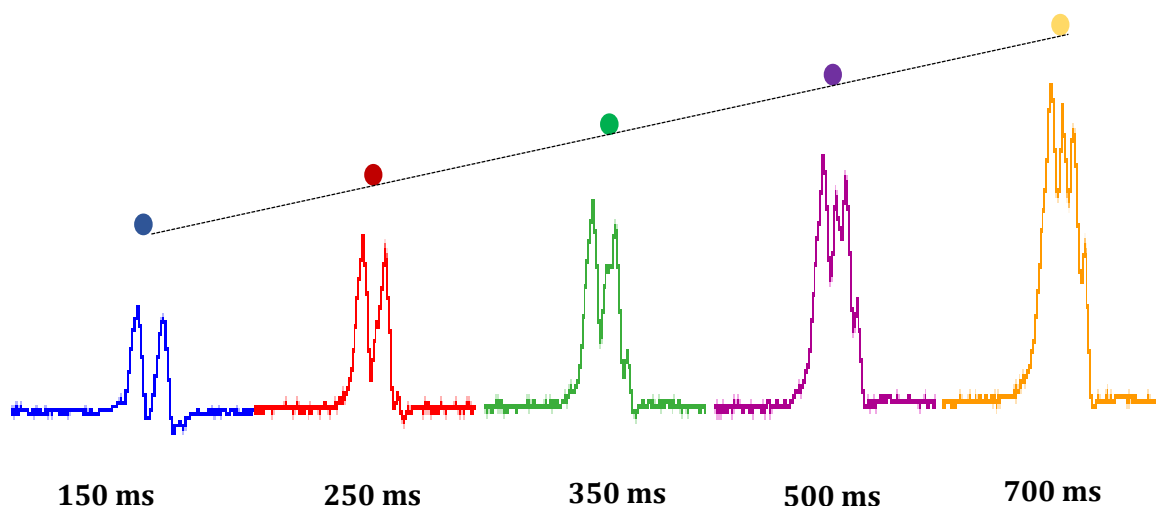


Figura 14. Cinética de NOE a diferentes tiempos de mezcla y construcción de la curva de velocidad de relajación cruzada de H_{5'} cuando se excita H_{6'} en el compuesto **3**.

En la figura 14 se ilustra como ejemplo la elaboración la curva de velocidad de relajación cruzada para H_{5'} (5.428 ppm) cuando se excitó H_{6'} (δ 5.07) en forma selectiva. En primer lugar, fue necesario obtener la integral relativa (I_o/I_i) de cada una de las señales observadas a cada tiempo de mezcla en el espectro que fueron: 0.0039 (150 ms), 0.0082 (250 ms), 0.0116 (350 ms), 0.0197 (500 ms) y 0.243 (700 ms). Se graficaron los datos para obtener la curva de tendencia lineal, de ahí se determinó la ecuación de regresión lineal. Así, se determinó la ecuación de regresión lineal de donde se obtienen la pendiente y la ordenada al origen, al igual que el valor para el coeficiente de correlación lineal (Figura 15). Por último, se calcularon las distancias interprotónicas utilizando la ecuación 2 tomando como referencia la distancia interprotónica teórica (DFT) de los protones H₃-H₄ y la pendiente obtenida de la cinética de NOE para H₃ cuando se excita selectivamente el protón H_{6'} (Cuadro 3). Los valores para las distancias interprotónicas calculadas mediante NOE para el compuesto **3** se incluyen en el cuadro 4. La figura 16 muestra un modelo molecular en cual se destacan las distancias interprotónicas promedio teóricas y que al compararlas con los datos experimentales muestran concordancia entre ellas.

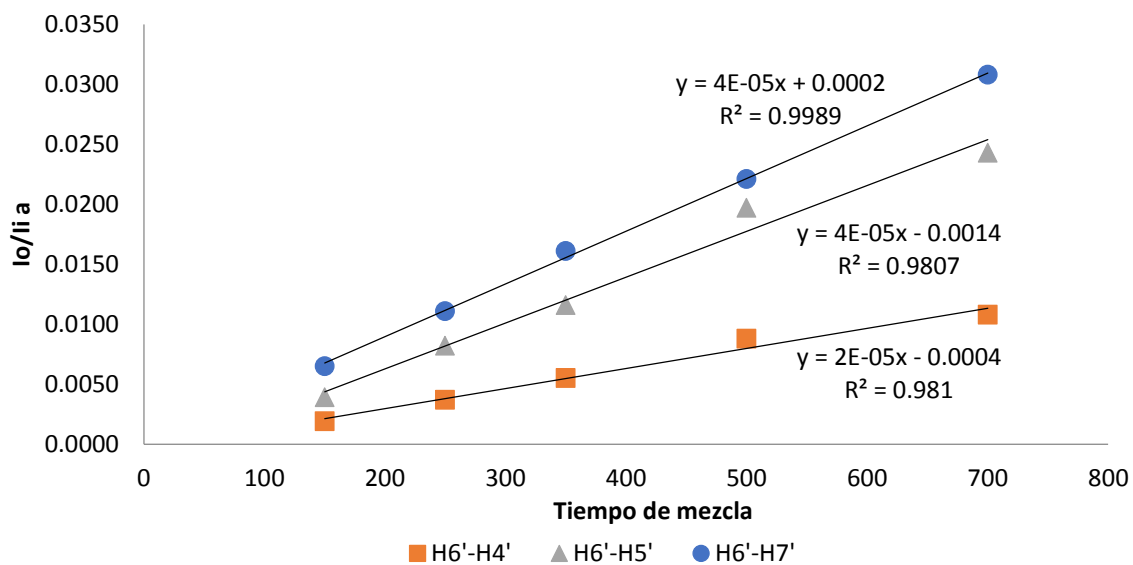


Figura 15. Representación gráfica del experimento 1D-NOESY en $CDCl_3$ a diferentes tiempos de mezclado cuando se irradia selectivamente $H_{6'}$ del compuesto **3**. I_0 corresponde al área bajo la curva de la señal irradiada selectivamente. I_i corresponde al área bajo la curva de la señal polarizada.

Cuadro 3. Distancias interprotónicas calculadas por NOE para el compuesto **3** cuando se irradia $H_{6'}$ selectivamente.

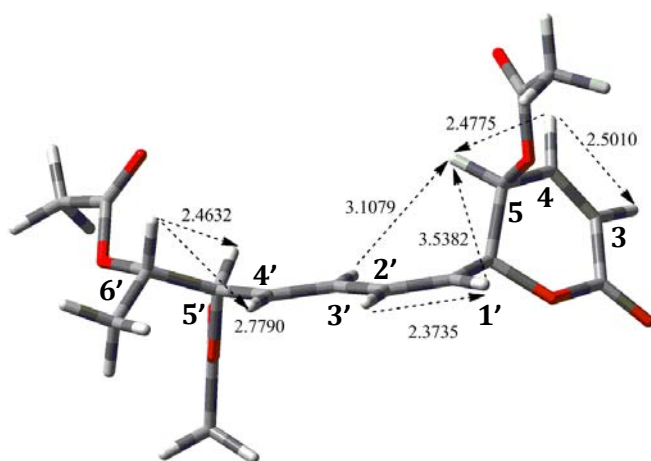
Protones	pendiente	distancia (Å)
H_3-H_4	4.00E-05 estándar	2.5009 estándar
$H_{6'}-H_{7'}$	4.00E-05	2.5009
$H_{6'}-H_{5'}$	4.00E-05	2.5009
$H_{6'}-H_{4'}$	2.00E-05	2.8072

Cuadro 4. Distancias interprotónicas calculadas por NOE para el compuesto **3** en CDCl₃.

Protones relacionados	Integral relativa NOE a diferente tiempo de mezcla ^a					Pendiente	Distancia calculada (Å)
	150 ms	250 ms	350 ms	500 ms	700 ms		
H ₄ -H ₃	0.0032	0.0067	0.0110	0.0169	0.0249	4.0E-05 ^b	2.5009 ^b
H ₄ -H ₅	0.0062	0.0105	0.0146	0.0210	0.0291	4.0E-05	2.5009
H ₃ '-H ₅	0.0011	0.0028	0.0040	0.0058	0.0082	1.0E-05	3.1509
H ₁ '-H ₂ '	0.0065	0.0129	0.0228	0.0335	0.0488	8.0E-05	2.2280
H ₁ '-H ₅	0.0009	0.0019	0.0027	0.0035	0.0051	7.0E-06	3.3439
H ₆ '-H ₄ '	0.0019	0.0037	0.0055	0.0088	0.0108	2.0E-05	2.8072
H ₆ '-H ₅ '	0.0039	0.0082	0.0116	0.0197	0.0243	4.0E-05	2.5009

^a En unidades arbitrarias, establecidas en base a la integral de la señal irradiada (fija en -1.0).

^b Datos utilizados como referencia .



Distancias calculadas (Å)	
H ₄ -H ₃	2.5009
H ₄ -H ₅	2.5009
H ₃ '-H ₅	3.1509
H ₁ '-H ₂ '	2.2280
H ₁ '-H ₅	3.3439
H ₆ '-H ₅ '	2.5009
H ₆ '-H ₄ '	2.8072

Figura 16. Comparación de las distancias interprotónicas calculadas y medidas en un modelo molecular teórico (DFT) para el compuesto **3**.

De esta forma, se obtienen todos los datos experimentales de RMN necesarios para correlacionar con los datos teóricos por este protocolo conjunto que incluye RDCs, distancias interprotónicas y constantes de acoplamiento vecinales (Cuadro 5).

Cuadro 5. Constantes experimentales obtenidas para el compuesto **3**.

RDCs (Hz) ^a		Distancias (Å) ^b		³ J _{H,H} (Hz) ^c	
C-H	RDC				
C-H ₃	-1.1318	H ₄ -H ₃	2.5009	H ₃ -H ₄	9.81
C-H ₄	-14.2044	H ₄ -H ₅	2.5009	H ₄ -H ₅	5.42
C-H ₅	-0.8740	H ₃ '-H ₅	3.1509	H ₅ -H ₆	3.23
C-H ₁ '	-0.1855	H ₁ '-H ₂ '	2.2280	H ₆ -H ₁ '	8.79
C-H ₂ '	-27.9370	H ₁ '-H ₅	3.3439	H ₁ '-H ₂ '	10.84
C-H ₃ '	-30.7666	H ₆ '-H ₅ '	2.5009	H ₂ '-H ₃ '	11.28
C-H ₄ '	-29.7370	H ₆ '-H ₄ '	2.8072	H ₃ '-H ₄ '	15.09
C-H ₅ '	-20.2816			H ₄ '-H ₅ '	7.18
C-H ₆ '	-2.2102			H ₅ '-H ₆ '	3.81
C-H ₇ '	3.5558			H ₆ '-H ₇ '	6.60
C ₅ -COOCH ₃	0.4569				
C ₅ '-COOCH ₃	1.1675				
C ₆ '-COOCH ₃	0.3982				

^a Obtenidos a partir del acoplamiento C-H a un enlace de los experimentos BIRD-HSQC-*J*_{escalado} en medio isotrópico y anisotrópico. ^b Distancias interprotónicas calculadas por NOE con irradiación selectiva de protón. ^c Obtenidas por ajuste no lineal de la simulación espectral de RMN ¹H a partir del trazo experimental

Para el compuesto **4**, se aplicó la misma metodología descrita anteriormente para la generación de los resultados experimentales de la cinética de NOE. En el cuadro 6 se muestra las distancias interprotónicas calculadas utilizando la ecuación 2 tomando como referencia la distancia interprotónica teórica de los protones H₃-H₄ y la pendiente obtenida de la cinética de NOE para H₃ cuando se excita selectivamente el protón H₄. Finalmente, se obtuvieron también los datos experimentales de RMN para el compuesto **4** necesarios para correlacionar los datos teóricos de este protocolo (Cuadro 7). De la misma forma descrita en esta sección se calcularon las distancias interprotónicas para los compuestos 5'-epi-olguina (**1**) y 5-desacetoxi-5'-epi-olguina (**2**) (Capítulo 2, sección 6.2). Los valores para los acoplamientos dipolares así como de las distancias interprotónicas y ³J_{H,H} para estos dos compuestos se incluyen en la información suplementaria (Cuadros S3-3 y S3-4).

Cuadro 6. Distancias interprotónicas calculadas por NOE para el compuesto **4** en CDCl₃.

Protones relacionados	Integral relativa NOE a diferentes tiempo de mezcla ^a						Distancia calculada (Å)
	150 ms	250 ms	350 ms	500 ms	700 ms	Pendiente	
H ₄ -H ₃	0.0060	0.0080	0.0120	0.0157	0.0197	0.00002 ^b	2.4857 ^b
H _{1'} -H _{2'}	0.0054	0.0109	0.0169	0.0250	0.0364	0.00006	2.0698
H ₃ -H ₆	0.0130	0.0236	0.0318	0.0476	0.0674	0.00010	1.9009
H _{3'} -H _{5'}	0.0070	0.0109	0.0148	0.0215	0.0322	0.00004	2.2145
H _{6'} -H _{5'}	0.0029	0.0044	0.0068	0.0104	0.0140	0.00002	2.4857

^a En unidades arbitrarias, establecidas en base a la integral de la señal irradiada (fija en -1.0).

^b Datos utilizados como referencia .

Cuadro 7. Constantes experimentales obtenidas para el compuesto **4**.

RDCs (Hz) ^a		Distancias Å ^b	³ J _{H,H} (Hz) ^c		
C-H	RDCs				
C-H ₃	14.1446	H ₄ -H ₃	2.8470	H ₃ -H ₄	9.82
C-H ₄	-10.4914	H _{1'} -H _{2'}	2.0698	H ₆ -H _{1'}	8.64
C-H ₅	-4.0667	H _{3'} -H ₆	1.9009	H _{1'} -H _{2'}	10.98
C-H ₆	-5.7833	H _{3'} -H _{5'}	2.2145	H _{2'} -H _{3'}	11.43
C-H _{1'}	-3.3467	H _{6'} -H _{5'}	2.4857	H _{3'} -H _{4'}	15.23
C-H _{2'}	-11.1186			H _{4'} -H _{5'}	7.18
C-H _{3'}	-14.7420			H _{5'} -H _{6'}	3.37
C-H _{4'}	-14.5533			H _{6'} -H _{7'}	6.59
C-H _{5'}	-11.7646				
C-H _{6'}	-3.3074				
C-H _{7'}	3.5537				
C _{5'} -COOCH ₃	1.5154				
C _{6'} -COOCH ₃	0.3982				

^a Obtenidos a partir del acoplamiento C-H a un enlace de los experimentos BIRD-HSQC-*J*_{escalado} en medio isotrópico y anisotrópico. ^b Distancias interprotónicas calculadas por NOE con irradiación selectiva de protón. ^c Obtenidas por ajuste no lineal de la simulación espectral de RMN ¹H a partir del trazo experimental

7.2.4. Correlación de datos teóricos y experimentales

Para realizar el análisis conformacional de los compuestos **3** y **4** para establecer su configuración absoluta, se planteó la búsqueda conformacional de las cuatro posibilidades diastereoisoméricas (Figura 4). El primer paso consistió en la selección de los diez conformeros de menor energía para cada diasteroisómero. Utilizando el programa creado por Armando Navarro de Universidad de Santiago de Compostela España, posible alinear los conformeros seleccionados tomando en cuenta la región rígida de la molécula que en ambas moléculas corresponde al fragmento C_{1'}- C_{4'} donde se localiza el dieno conjugado s-trans (Figura 17). Este alineamiento es necesario para que exista un marco de referencia y se calcule el tensor de alineamiento para todos los conformeros considerados.

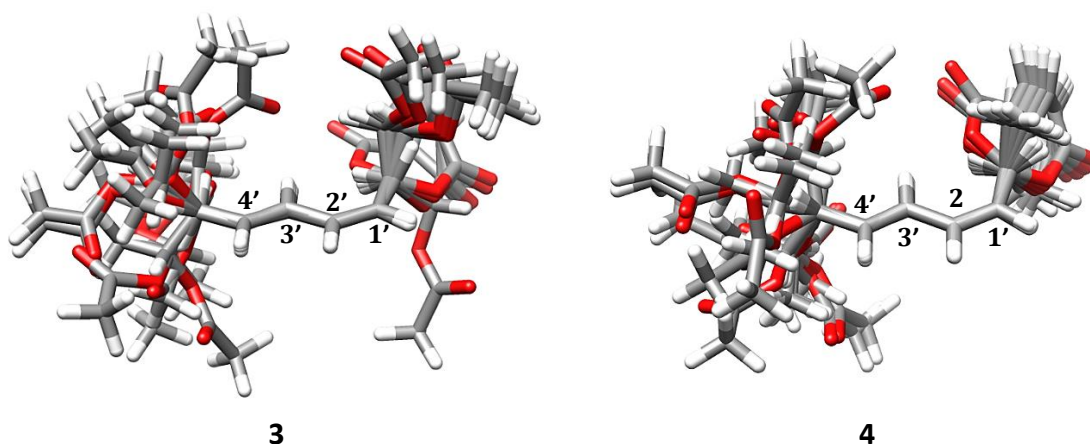


Figura 17. Alineamiento de los conformeros de la parte rígida de la molécula para los compuestos **3** y **4**

Como segundo paso, se alimentó al programa con los datos experimentales que se desean correlacionar, i.e., RDCs, distancias interprotónicas y constantes de acoplamiento vecinales. El programa calculó los RDCs teóricos para cada conformero mostrando la correlación que cada uno tiene con los datos experimentales mediante el factor estadístico de Cornilescu Q (cuadros S3-5 y S3-6, Información Suplementaria). El programa ejecutó todas las combinaciones posibles de cada uno de los conformeros de dos en dos y calcula el tensor

de alineamiento para cada combinación y los parámetros teóricos de RMN. Si en este nivel no se encuentra una correlación satisfactoria con los datos experimentales, se realizaron combinaciones de tres en tres o de cuatro en cuatro confórmeros y, así, sucesivamente hasta encontrar la mejor correlación con los datos experimentales según el valor obtenido para la χ^2 .

Los resultados mostraron que para el compuesto **3** se encontró una buena correlación de los datos teóricos con los experimentales al realizar 3 combinaciones de confórmeros (cuadro S3-7, Información Suplementaria). El cuadro 8 resume el resultado para el cálculo de cada diastereoisómero y el grado de correlación con los datos experimentales expresado en χ^2 . En el cuadro 10, se incluyen los valores calculados y los experimentales para el diastereoisómero de mejor ajuste. La figura 19 muestra gráficamente que la mejor correlación de los datos teóricos y experimentales para el compuesto **3** correspondió al diastereoisómero con la configuración absoluta 5'R, 6'S.

Cuadro 8. Correlación de los datos experimentales de RMN de mejor ajuste obtenidos a partir del cálculo con tres combinaciones de confórmeros para los cuatro diastereoisómeros posibles del compuesto **3**.

Diastereoisómero	χ^2	Confórmeros fracción molar		
5'R, 6'R	16.100	(3)= 0.334	(8)= 0.106	(9)= 0.560
5'R, 6'S	11.394	(2)= 0.232	(4)= 0.451	(6)= 0.317
5'S, 6'R	18.105	(2)= 0.408	(4)= 0.361	(6)= 0.231
5'S, 6'S	18.556	(3)= 0.109	(6)= 0.802	(8)= 0.089

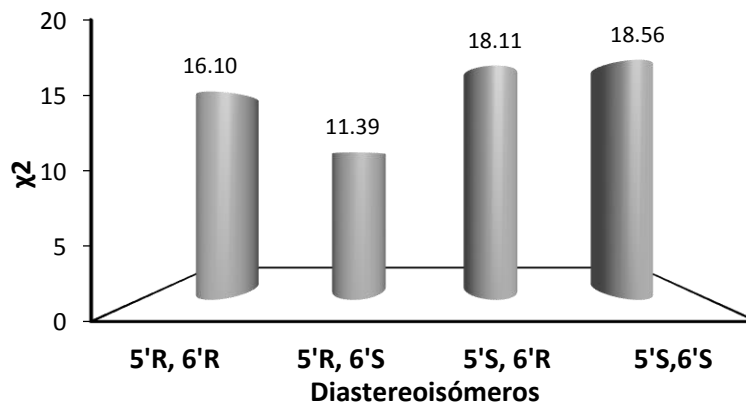


Figura 19. Valores de χ^2 para la correlación de los RDCS teóricos y experimentales para cada uno de los diastereoisómeros analizados del compuesto **3**.

Los resultados de los cálculos para el compuesto **4** mostraron que sucedió una mejor correlación de los datos teóricos con los experimentales al realizar un cálculo con cuatro combinaciones de conformeros (Cuadro S3-8, Información Suplementaria). Al igual que lo encontrado para el compuesto **3**, se observó que la mejor correlación de datos se encontró en el diastereoisómero 5'R, 6'S (Figura 20; Cuadro 11). En el cuadro 12 se incluyen los valores calculado y experimentales para el diastereoisómero con el mejor ajuste.

Cuadro 10. Correlación de datos experimentales de RMN de mejor ajuste obtenidos a partir del cálculo con tres combinaciones de conformeros para el diastereoisómero 5'R, 6'S del compuesto **3**.

	RDC (Hz)		Distancias (Å)		$^3J_{H,H}$ (Hz)			
	exp	calc	exp	calc	exp	calc		
C-H₃	-1.13	-1.31	H₄-H₃	2.50	2.50	H₅-H₆	3.23	3.62
C-H₄	-14.20	-14.28	H₄-H₅	2.50	2.48	H_{5'}-H_{6'}	3.81	3.24
C-H₅	-0.87	-0.91	H_{1'}-H_{2'}	2.23	2.37			
C-H_{1'}	-0.18	-0.22	H_{1'}-H₅	3.34	3.41			
C-H_{2'}	-27.94	-26.61	H_{3'}-H₅	3.15	3.49			
C-H_{3'}	-30.77	-31.46	H_{6'}-H_{5'}	2.50	2.47			
C-H_{4'}	-29.74	-30.14	H_{6'}-H_{4'}	2.81	3.20			
C-H_{5'}	-20.28	-20.21						
C-H_{6'}	-2.21	-2.20						
C-H_{7'}	3.55	3.96						

Es importante mencionar que para el cálculo de las constantes de acoplamiento teóricas el software utiliza la ecuación de Karplus y sólo determina al momento las constantes de acoplamiento de los carbonos sp^3-sp^3 razón por la cual únicamente fue posible integrar al cálculo las constantes de acoplamiento de los protones H_5-H_6 y $H_5'-H_6'$ para el compuesto **3** y la constante de acoplamiento de los protones $H_5'-H_6'$ para el compuesto **4**.

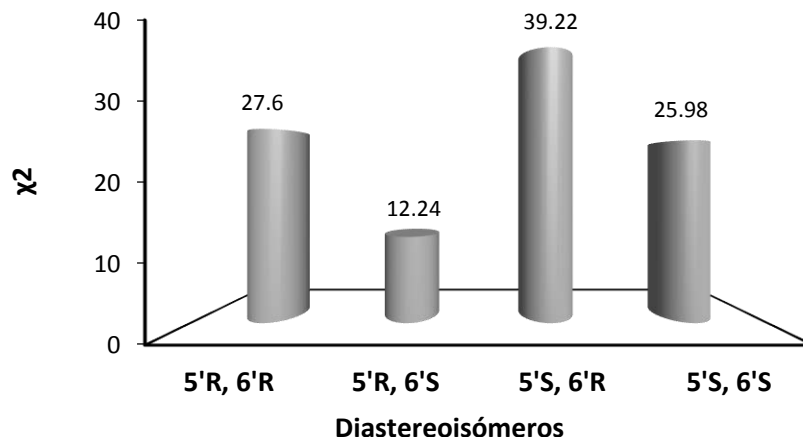


Figura 20. Valores de χ^2 para la correlación de los RDCS teóricos y experimentales para cada uno de los diastereoisómeros analizados del compuesto **4**.

Cuadro 11. Correlación de datos experimentales de RMN de mejor ajuste obtenidos a partir del cálculo con 4 combinaciones de confórmeros para los 4 diastereoisómeros del compuesto **4**.

Diastereoisómero	χ^2	Confórmeros fracción molar			
5'R, 6'R	27.604	(4)= 0.318	(5)= 0.265	(6)= 0.387	(7)= 0.030
5'R, 6'S	12.240	(1)= 0.460	(2)= 0.161	(4)= 0.232	(6)= 0.147
5'S, 6'R	39.223	(1)= 0.443	(4)= 0.284	(6)= 0.129	(7)= 0.143
5'S, 6'S	25.978	(1)= 0.368	(2)= 0.130	(5)= 0.088	(10)= 0.414

Cuadro 12. Correlación de datos experimentales de RMN de mejor ajuste obtenidos a partir del cálculo con 4 combinaciones de confórmeros para el diastereoisómero 5'R, 6'S del compuesto 4.

	RDC (Hz)		Distancias (Å)		$^3J_{H,H}$ (Hz)			
	exp	calc	exp	calc	exp	calc		
C-H₃	14.14	14.13	H_{6'}-H_{5'}	2.48	2.49	H_{5'}-H_{6'}	3.37	3.51
C-H₄	-10.49	-10.50	H_{1'}-H_{2'}	2.07	2.37			
C-H₅	-4.07	-4.28	H_{3'}-H₆	1.90	2.16			
C-H₆	-5.78	-5.57	H₄-H₃	2.84	2.79			
C-H_{1'}	-3.35	-3.38						
C-H_{2'}	-11.12	-10.89						
C-H_{3'}	-14.74	-15.63						
C-H_{4'}	-14.55	-13.99						
C-H_{5'}	-11.76	-11.50						
C-H_{6'}	-3.31	-3.18						
C-H_{7'}	3.55	-3.76						

Esta metodología experimental implementada para la determinación de la configuración absoluta de estos compuestos flexibles tomando en cuenta los RDCs resultó exitosa y complementa los resultados obtenidos con el protocolo DFT-RMN ($^3J_{H,H}$) descrito en el capítulo 2 sección 6.2.4. En la cual se determina la configuración absoluta 5*S*,5'*R*,6'*S* para el compuesto **3** y 5*R*,5'*R*,6'*S* para el compuesto **4**. Es importante notar que estos resultados muestran el primer acercamiento de este protocolo establecido para la determinación de la configuración absoluta de pequeñas moléculas orgánicas flexibles contemplando tres parámetros experimentales a través de la RMN, i.e., las constantes de acoplamiento vecinales $^3J_{H,H}$, las distancias interprotónicas y los acoplamientos residuales dipolares RDCs.

7.3. Referencias

1. Gayathri, C.; Tsarevsky, N. V.; Gil, R., Residual Dipolar Couplings (RDCs) Analysis of Small Molecules Made Easy: Fast and Tuneable Alignment by Reversible Compression/Relaxation of Reusable PMMA Gels. *European Journal of Chemistry*. 2010, 16, 3622–3626.

2. Luy, B.; Kobzar, K.; Knör, S.; Furrer, J.; Heckmann, D.; Kessler, H., Orientational properties of stretched poly(styrene) gels in various organic solvents and the suppression of its residual ^1H -NMR signals. *Journal of the American Chemical Society*. 2005, 127, 6459-6465.
3. Gil, R.; Gayathri, C.; Tsarevsky, N.; Matyjaszewski, K., Stretched Poly(methylmethacrylate) Gel Aligns Small Organic Molecules in Chloroform. Stereochemical Analysis and Diastereotopic Proton NMR Assignment in Ludartin Using Residual Dipolar Couplings and $3J$ Coupling Constant Analysis. *Journal of Organic Chemistry*. 2008, 73, 840-848.
4. Tjandra, N.; Grzesiek, S.; Bax, A., Magnetic field dependence of nitrogen-proton J splittings in N-15-enriched human ubiquitin resulting from relaxation interference and residual dipolar coupling. *Journal of American Chemical Society*. 1996, 118, (26), 6264–6272.
5. Feher, K.; Berger, S.; Kover, K. E., Accurate determination of small one-bond heteronuclear residual dipolar couplings by F1 coupled HSQC modified with a G-BIRD(r) module. *Journal of Magnetic Resonance*. 2003, 163, 340–346.
6. Tolman, J. R.; Prestegard J. H., A Quantitative J-Correlation Experiment for the Accurate. Measurement of amide ^{15}N – ^1H one-bond couplings in proteins using accordion heteronuclear-shift-correlation experiments. *Journal of Magnetic Resonance*. 1996, B112, 269–274
7. a) Neuhaus, D.; Williamson, M. P., *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, 2000, capitulo 2, 23-61. b) capitulo 4, 58-128.
8. Hu, H.; Krishnamurthy K., Revisiting the initial rate approximation in kinetic NOE measurements. *Journal of Magnetic Resonance*. 2006, 182, 173-177.
9. Butts. C. P.; Catharine R.; Jones, E. C.; Towers, J. L.; Flynn, L. A.; Barron, N. J., Inter proton distance determination by NOE- surprising accuracy and precision in a rigid organic molecule. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2011, 9, 177-184.

10. a) T. Weimar, B. Meyer, T. Peters, J., Conformational Analysis of α -D-Fuc(1,4)- β -D-GlcNAc-OMe. One Dimensional Transient NOE Experiments and Metropolis Monte Carlo Simulations. *Journal of Biomolecular NMR*. 1993, 3, 399-414. b) Jiménez-Barbero J., El efecto overhauser nuclear. Centro de Investigaciones Biológicas, C.S.I.C. Madrid
11. a) Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. In Naturally occurring 6-substituted 5,6-dihydro- α -pyrones; Herz, W.; Grisebach, H.; Kirby, G. W.; Tamm, C., Eds. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Springer Verlag: New York, 1989, 55, 1-35. b) Collett, L. A.; Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. In Naturally occurring 6-substituted 5,6-dihydro- α -pyrones; Herz, W.; Falk, H.; Kirby, G. W.; Moore, R. E.; Tamm, C., Eds. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Springer Verlag: New York, 1998, 75, 182-209.
12. Navarro-Vázquez, A., Mag. MSpin-RDC. A program for the use of residual dipolar couplings for structure elucidation of small molecules. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 2012, 50 573-579.
13. Se utilizaron los scripts de Python creados por Armando Navarro Vázquez de la universidad de Santiago de Compostela España, para la correlación de los datos teóricos con experimentales 2013.

7.4. Información suplementaria

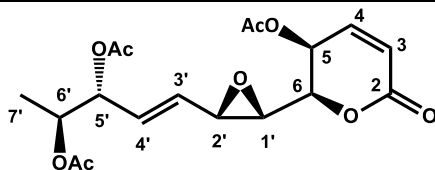
Cuadro S3-1. Comparación de las constantes acoplamiento C-H a un enlace extraídas de los experimentos BIRD-HSQC- J_{escalado} en medio isotrópico y anisotrópico para el compuesto **1**.

H	δ Iso (ppm)	$^1J_{\text{C,H}}$ (Hz)	δ Aniso (ppm)	$^1T_{\text{CH}}$ (Hz)	$^1D_{\text{CH}}$ (Hz)
H ₃	6.24	173.3823	6.34	163.3028	-10.08
H ₄	7.10	172.2850	7.21	161.7968	-10.49
H ₅	5.29	153.2453	5.40	141.4995	-11.75
H ₆	4.20	149.8341	4.31	160.5235	10.69
H _{1'}	3.51	181.4182	3.59	177.9095	-3.51
H _{2'}	3.70	176.7620	3.81	148.9460	-27.82
H _{3'}	5.80	160.1761	5.92	141.8045	-18.37
H _{4'}	5.88	160.3333	5.97	141.1128	-19.22
H _{5'}	5.35	148.9475	5.44	128.9583	-19.99
H _{6'}	5.08	149.6612	5.19	149.0073	-0.65
H _{7'}	1.21	127.9607	1.31	130.5701	2.61
Me	2.15	130.2327	2.25	128.2593	-1.97
Me	2.09	129.7841	2.19	132.4691	2.68
Me	2.05	129.5819	2.15	129.7139	0.13

Cuadro S3-2. Comparación de las constantes acoplamiento C-H a un enlace extraídas de los experimentos BIRD-HSQC- J_{escalado} en medio isotrópico y anisotrópico para el compuesto **2**.

H	δ Iso (ppm)	$^1J_{\text{C,H}}$ (Hz)	δ Aniso (ppm)	$^1T_{\text{CH}}$ (Hz)	$^1D_{\text{CH}}$ (Hz)
H ₃	6.0652	172.5554	5.9355	181.5125	8.9571
H ₄	6.9323	165.5224	6.8338	162.0829	-3.4395
H ₅	2.5987	130.8761	2.4945	124.3980	-6.4781
H ₆	4.1744	151.1294	4.0560	154.9556	3.8262
H _{1'}	3.3153	177.2556	3.2068	179.3212	2.0656
H _{2'}	3.6308	176.6080	3.5236	164.6515	-11.9564
H _{3'}	5.7638	160.8851	5.6624	143.7192	-17.1659
H _{4'}	5.8721	160.8992	5.7351	143.6751	-17.2241
H _{5'}	5.3712	148.7652	5.2432	136.7082	-12.0570
H _{6'}	5.0710	149.6172	4.9427	144.0681	-5.5491
H _{7'}	1.1977	127.9344	1.0721	130.3689	2.4345
Me	2.0825	129.7464	1.9548	132.1704	2.4240
Me	2.0358	129.5431	1.9110	129.9686	0.4255

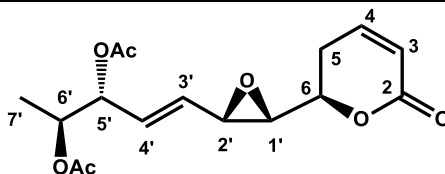
Cuadro S3-3. Constantes experimentales obtenidas para el compuesto **1**.



RDCs (Hz) ^a		Distancias Å ^b		³ J _{H,H} (Hz) ^c	
C-H	RDCs				
C-H ₃	-10.0795	H ₄ -H ₃	2.5031	H ₃ -H ₄	9.60
C-H ₄	-10.4882	H ₄ -H ₅	2.5031	H ₄ -H ₅	5.70
C-H ₅	-11.7458	H ₂ '-H ₁ '	2.3396	H ₅ -H ₆	3.00
C-H ₆	10.6894	H ₂ '-H ₃ '	2.6261	H ₆ -H ₁ '	8.40
C-H ₁ '	-3.5086	H ₆ '-H ₅ '	2.5031	H ₁ '-H ₂ '	4.20
C-H ₂ '	-27.8160	H ₆ '-H ₄ '	3.1537	H ₂ '-H ₃ '	4.50
C-H ₃ '	-18.3716	H ₆ '-H ₃ '	3.2096	H ₃ '-H ₄ '	15.60
C-H ₄ '	-19.2205	H ₁ '-H ₂ '	2.3396	H ₄ '-H ₅ '	5.70
C-H ₅ '	-19.9892	H ₁ '-H ₅	3.3469	H ₅ '-H ₆ '	4.00
C-H ₆ '	-0.6540			H ₆ '-H ₇ '	6.60
C-H ₇ '	2.6095				
C ₅ '-COOCH ₃	-1.9733				
C ₆ '-COOCH ₃	2.6849				
C ₅ -COOCH ₃	0.1320				

^a Obtenidos a partir del acoplamiento C-H a un enlace de los experimentos BIRD-HSQC-*J*_{escalado} en medio isotrópico y anisotrópico. ^b Distancias interprotónicas calculadas por NOE con irradiación selectiva de protón. ^c Obtenidas por ajuste no lineal de la simulación espectral de RMN ¹H a partir del trazo experimental

Cuadro S3-4. Constantes experimentales obtenidas para el compuesto **2**.



RDCs (Hz) ^a		Distancias Å ^b		³ J _{H,H} (Hz) ^c	
C-H	RDCs				
C-H ₃	8.9571	H ₄ -H ₃	2.4832	H ₃ -H ₄	9.60
C-H ₄	-3.4395	H ₅ '-H ₆ '	2.4832	H ₆ '-H ₁ '	8.20
C-H ₅	-6,4781	H ₅ '-H ₃ '	2.4832	H ₁ '-H ₂ '	4.10
C-H ₆	3.8262	H ₂ '-H ₄ '	2.4832	H ₂ '-H ₃ '	5.20
C-H ₁ '	2.0656	H ₂ '-H ₆	3.8996	H ₃ '-H ₄ '	15.80
C-H ₂ '	-11.9564	H ₁ '-H ₆	2.9821	H ₄ '-H ₅ '	6.30
C-H ₃ '	-17.1659	H ₁ '-H ₃ '	3.8996	H ₅ '-H ₆ '	4.10
C-H ₄ '	-17.2241			H ₆ '-H ₇ '	6.40
C-H ₅ '	-12.0570				
C-H ₆ '	-5.5491				
C-H ₇ '	2.4345				
C ₅ '-COOCH ₃	2.4240				
C ₆ '-COOCH ₃	0.4255				

^a Obtenidos a partir del acoplamiento C-H a un enlace de los experimentos BIRD-HSQC-*J*_{escalado} en medio isotrópico y anisotrópico. ^b Distancias interprotónicas calculadas por NOE con irradiación selectiva de protón. ^c Obtenidas por ajuste no lineal de la simulación espectral de RMN ¹H a partir del trazo experimental

Cuadro S3-5. DFT B3LYP/DGDZVP energía libre, ^a y factor de Curnilescu ^b de los diez conformeros de menor energía para los cuatro posibles diastereoisómeros analizados del compuesto **3**.

5'R, 6'R				5'R, 6'S			
Confórmero	E (Kcal/mol)	ΔG^a	Q^b	Confórmero	E (Kcal/mol)	ΔG^a	Q^b
1	-816069.136	0.0000	0.5619	1	-816069.808	0.0000	0.4315
2	-816068.991	0.1456	0.5329	2	-816069.282	0.5258	0.3597
3	-816068.781	0.3554	0.4394	3	-816069.136	0.6717	0.3061
4	-816068.715	0.4212	0.1588	4	-816069.046	0.7619	0.1251
5	-816068.664	0.4724	0.3821	5	-816069.005	0.8029	0.5329
6	-816068.661	0.4753	0.5471	6	-816068.801	1.0072	0.3830
7	-816068.183	0.9533	0.5969	7	-816068.623	1.1853	0.6009
8	-816068.183	0.9533	0.3166	8	-816068.239	1.5687	0.2935
9	-816068.146	0.9896	0.1864	9	-816068.159	1.6487	0.5344
10	-816067.854	1.2823	0.7009	10	-816068.019	1.7885	0.3859

5'S, 6'R				5'S, 6'S			
Confórmero	E (Kcal/mol)	ΔG^a	Q^b	Confórmero	E(Kcal/mol)	ΔG^a	Q^b
1	-816069.710	0.0000	0.5651	1	-816069.045	0.0000	0.2677
2	-816069.338	0.3715	0.1558	2	-816068.914	0.1307	0.5696
3	-816069.275	0.4344	0.4812	3	-816068.852	0.1931	0.2422
4	-816069.265	0.4446	0.1782	4	-816068.339	0.7060	0.4805
5	-816068.849	0.8604	0.2730	5	-816068.203	0.8423	0.4975
6	-816068.767	0.9427	0.3453	6	-816068.075	0.9700	0.1191
7	-816068.350	1.3600	0.7285	7	-816067.655	1.3900	0.5038
8	-816067.818	1.8918	0.4821	8	-816067.643	1.4019	0.5334
9	-816067.641	2.0689	0.4654	9	-816067.246	1.7995	0.5771
10				10	-816066.856	2.1887	0.6196

^a ΔG° a 298 K y 1 atm en kcal/mol. ^b Factor estadístico resultante de la comparación de los RDCs calculados por el software y los valores experimentales.

Cuadro S3-6. DFT B3LYP/DGDZVP energía libre, ^a y factor de Curnilescu ^b de los diez conformeros de menor energía para los cuatro posibles diastereoisómeros analizados del compuesto **4**.

5'R, 6'R				5'R, 6'S			
Confórmero	DG (Kcal/mol)	ΔG^a	Q^b	Confórmero	E(Kcal/mol)	ΔG^a	Q^b
1	-673122.317	0.0000	0.3351	1	-673123.170	0.0000	0.3016
2	-673122.228	0.0893	0.3228	2	-673122.730	0.4397	0.3575
3	-673122.035	0.2816	0.3524	3	-673122.678	0.4914	0.4416
4	-673121.655	0.6624	0.3136	4	-673122.612	0.5574	0.2163
5	-673121.577	0.7400	0.2400	5	-673121.854	1.3162	0.8064
6	-673121.404	0.9127	0.8139	6	-673121.763	1.4064	0.3420
7	-673121.325	0.9925	0.5239	7	-673121.662	1.5079	0.9124
8	-673121.107	1.2102	0.8497	8	-673121.476	1.6941	0.6650
9	-673121.076	1.2413	0.7804	9	-673121.467	1.7031	0.3340
10	-673120.887	1.4302	0.3688	10	-673121.213	1.9568	0.5024

5'S, 6'R				5'S, 6'S			
Confórmero	DG (Kcal/mol)	ΔG^a	Q^b	Confórmer	DG (Kcal/mol)	ΔG^a	Q^b
1	-673123.057	0.0000	0.3377	o			
2	-673122.867	0.1901	0.2856	1	-673122.612	0.000	0.229
3	-673122.691	0.3661	0.3966			0	4
4	-673122.389	0.6687	0.3026	2	-673122.400	0.212	0.355
5	-673122.329	0.7281	0.2739			2	4
6	-673121.816	1.2415	0.6963	3	-673121.727	0.884	0.248
7	-673121.378	1.6791	0.8024			5	0
8	-673121.376	1.6809	0.7290	4	-673121.647	0.965	0.481
9	-673121.214	1.8437	0.4740			0	9
10	-673120.884	2.1737	0.5425	5	-673121.642	0.969	0.570
						8	4
				6	-673121.524	1.088	0.757
						2	3
				7	-673121.520	1.091	0.278
						6	6
				8	-673121.392	1.220	0.795
						0	3
				9	-673121.384	1.227	0.569
						3	5
				10	-673121.369	1.242	0.269
						3	6

^a ΔG° a 298 K y 1 atm en kcal/mol. ^b Factor estadístico resultante de la comparación de los RDCs calculados por el software y los valores experimentales.

Cuadro S3-7. Combinaciones de confórmeros para el cálculo del vector de alineamiento de mejor ajuste para cada uno de los diastereoisómeros analizados para el compuesto **3**.

Combinación	5'R, 6'R	5'R, 6'S	5'S, 6'R	5'S, 6'S
2	Combinación 23 : F= 22.6879039507	Combinación 17 : F= 20.2465954825	Combinación 17 : F= 82.2465954825	Combinación 11 : F= 21.0915189294
	Confórmeros	Confórmeros	Confórmeros	Confórmeros
	Población(3)= 0.403	Población(4)= 0.611	Población(4)= 0.611	Población(2)= 0.081
	Población(9)= 0.597	Población(6)= 0.389	Población(6)= 0.389	Población(6)= 0.919
3	Combinación 83 : F= 16.0998118568	Combinación 29 : F= 11.3936217079	Combinación 21 : F= 18.1046717439	Combinación 45 : F= 18.5562971623
	Confórmeros	Confórmeros	Confórmeros	Confórmeros
	Población(3)= 0.334	Población(2)= 0.232	Población(2)= 0.408	Población(3)= 0.109
	Población(8)= 0.106	Población(4)= 0.451	Población(4)= 0.361	Población(6)= 0.802
	Población(9)= 0.560	Población(6)= 0.317	Población(6)= 0.231	Población(8)= 0.089

Cuadro S3-8. Combinaciones de confórmeros para el cálculo del vector de alineamiento de mejor ajuste para cada uno de los diastereoisómeros analizados para el compuesto **4**.

Combinación	5'R, 6'R	5'R, 6'S	5'S, 6'R	5'S, 6'S
2	Combinación 4 : F= 76.7422591125	Combinación 1 : F= 31.9346578525	Combinación 6 : F= 53.3963331484	Combinación 9 : F= 60.5524313588
	Confórmeros	Confórmeros	Confórmeros	Confórmeros
	Población(1)= 0.547	Población(1)= 0.572	Población(1)= 0.742	Población(1)= 0.427
	Población(6)= 0.453	Población(2)= 0.428	Población(7)= 0.258	Población(10)= 0.573
3	Combinación 65 : F= 29.2519037777	Combinación 4 : F= 18.7118380924	Combinación 12 : F= 47.8679875689	Combinación 10 : F= 38.5290430632
	Confórmeros	Confórmeros	Confórmeros	Confórmeros
	Población(4)= 0.313	Población(1)= 0.519	Población(1)= 0.677	Población(1)= 0.419
	Población(5)= 0.295	Población(2)= 0.297	Población(4)= 0.085	Población(3)= 0.529
	Población(6)= 0.392	Población(6)= 0.184	Población(7)= 0.237	Población(5)= 0.052
4	Combinación 141 : F= 27.6040210601	Combinación 6 : F= 12.2399662146	Combinación 19 : F= 39.2229814167	Combinación 18 : F= 25.9780852925
	Confórmeros	Confórmeros	Confórmeros	Confórmeros
	Población(4)= 0.318	Población(1)= 0.460	Población(1)= 0.443	Población(1)= 0.368
	Población(5)= 0.265	Población(2)= 0.161	Población(4)= 0.284	Población(2)= 0.130
	Población(6)= 0.387	Población(4)= 0.232	Población(6)= 0.129	Población(5)= 0.088
	Población(7)= 0.030	Población(6)= 0.147	Población(7)= 0.143	Población(10)= 0.414

8. Conclusiones

1. La convergencia de las $^3J_{H,H}$ calculadas con los parámetros experimentales se utilizó para corroborar la asignación estereoquímica de las 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas estudiadas. Se recomienda el protocolo de DFT PCM para predecir la estereoquímica de los compuestos hidroxilados, ya que el efecto del disolvente demostró su impacto favorable en la predicción de los valores para las constantes de acoplamiento vecinales ($^3J_{H,H}$). Las $^3J_{H,H}$ calculadas mediante DFT fueron cuantitativamente consistentes con los parámetros experimentales de RMN, permitiendo la distinción entre epímeros. Estos resultados apoyan la posibilidad de una asignación estereoquímica completa de moléculas flexibles polifuncionalizadas y con múltiples centros quirales, una situación que no se logra con la misma exactitud mediante el cálculo de los desplazamientos químicos de 1H y ^{13}C .
2. Utilizando el protocolo de modelado molecular DFT-RMN para el cálculo de las $^3J_{H,H}$, se propuso la configuración absoluta correcta para la sinargentólida A como la 6*R*-[4'*S*,5'*S*,6'*S*-(triacetiloxi)-1*E*-heptenil]-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona debido a la excelente correlación entre los valores DFT calculados en fase gaseosa y los datos experimentales que permitieron la simulación de su espectro de RMN 1H .
3. El estudio químico del extracto clorofórmico de las partes aéreas de la especie *Hyptis spicigera* permitió la separación, la identificación y la elucidación estructural de la 5-epiolguina (**1**), la 5-desacetoxi-5'-epiolguina (**2**) y dos 6-alkuil-5,6-dihidro- α -pironas novedosas (**3** y **4**). Al utilizar el protocolo DFT-RMN, en conjunto con el uso de los RDCs experimentales, se logró establecer la configuración absoluta para las especigerólidas B (**3**) y C (**4**) como la 6*S*-[5*S*,5'*R*,6'*S*-(triacetiloxi)-1*Z*,3*E*-heptadienil]-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona para **3** y la 6*R*-[5'*R*,6'*S*-(diacetiloxi)-1*Z*,3*E*-heptadienil]-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona para **4**, a través de la correlación entre los datos teóricos y experimentales, demostrando el valor predictivo de esta aproximación para la asignación de la configuración absoluta de pequeñas moléculas orgánicas flexibles con múltiples centros quirales.

9. Publicaciones, estancias y presentaciones en congresos

Publicaciones:

1) DFT ^1H - ^1H coupling constants in the conformational analysis and stereoisomeric differentiation of 6-heptenyl-2*H*-pyran-2-ones: configurational reassignment of synargentolide A.

Magnetic Resonance in Chemistry (2015) 53, 203-212.

DOI 10.1002/mrc.4178

Autores: Francisco Juárez-González, Gloria Alejandra Suárez-Ortiz, Mabel Fragoso-Serrano, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Rogelio Pereda-Miranda

2) Configurational analysis of spicigerolides B and C, 6-heptenyl-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ones from *Hyptis spicigera*: complementarity of CD, NMR, and DFT calculations.

Journal of Natural Products, en preparación.

Autores: Francisco Juárez-González, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Roberto Gil, Rogelio Pereda-Miranda

Estancias de investigación:

Mellon Institute, Universidad Carnegie Mellon Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.

Periodo: Enero-marzo de 2013; mayo y agosto 2013. Registro de acoplamientos dipolares residuales para establecer configuraciones relativas de pequeñas moléculas orgánicas no polares. Asesor: Dr. Roberto R. Gil, Profesor e investigación, Director del área de resonancia magnética nuclear. Departamento de Química, Universidad Carnegie Mellon Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.

Participación en congresos internacionales:

SMASH. Small Molecule Nuclear Magnetic Resonance Conference. Santiago de Compostela, España, 2013. “Configurational and Conformational Analysis of Flexible Natural Compounds Using Residual Dipolar Couplings and Nuclear Overhauser Enhancements”

School of Advanced Science on Bioorganic Chemistry. São Paulo, Brasil 2013. Universidad Estatal de São Paulo. “Structural Characterization and Conformational Analysis of 6-alkenyl-5, 6-dihydro- α -pyrones from *Hyptis spicigera*”

American Society of Pharmacognosy. International Congress of Natural Products. Nueva York, EE.UU., 2012. “NMR vicinal $J_{H,H}$ from DFT as reliable tools for stereochemical analysis of 6-heptenyl-5, 6-dihydro-2H-pyran-2-ones”