



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO  
DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

---

---

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**“SÍNTESIS FORMAL DE LA FLUSTRAMINA A  
Y ASIGNACIÓN DE SU CONFIGURACIÓN  
ABSOLUTA MEDIANTE RMN DE PROTÓN Y  
DICROÍSMO CIRCULAR VIBRACIONAL”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN QUÍMICA

P R E S E N T A

M. en Q. ALBERTO ARISTEO DOMÍNGUEZ

ASESOR:

DR. OSCAR R. SUÁREZ CASTILLO

Mineral de la Reforma, Hidalgo

abril de 2018



Mineral de la Reforma, Hidalgo, a 5 de abril de 2018

Número de control: ICBI-D/291/2018  
 Asunto: Autorización de impresión.

**M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO**  
**DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR**

Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado al alumno **Alberto Aristeo Domínguez** del Doctorado en Química con número de cuenta 111795, que presenta el manuscrito de tesis titulado "**Síntesis formal de la flustramina A y asignación de su configuración absoluta mediante RMN de protón y dicroísmo circular vibracional**", después de revisar el trabajo antes referido, ha decidido autorizar la impresión del mismo hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se registran las firmas de conformidad de los integrantes del Comité Revisor:

PRESIDENTE: Dra. Susana Rojas Lima  
 SECRETARIO: Dr. Alejandro Álvarez Hernández  
 VOCAL: Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo  
 SUPLENTE: Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente  
 "Amor, Orden y Progreso"

Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo  
 Director del ICBI



Ciudad del Conocimiento  
 Carretera Pachuca - Tulancingo km. 4.5  
 Colonia Carboneras  
 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, C.P. 42184  
 Tel. +52 771 7172000 exts 2231, Fax 2109  
 direccion\_icbi@uaeh.edu.mx

[www.uaeh.edu.mx](http://www.uaeh.edu.mx)

Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), a través del proyecto No. 132048.

Esta tesis se desarrolló en el Laboratorio 6 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por EL Doctor Oscar R. Suárez Castillo y desarrollada con una beca (No. de registro 256340) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

**Esta Tesis dio lugar a la siguiente participación en congreso**

*“Síntesis formal de la flustramina A y asignación de su configuración absoluta mediante RMN de protón”*, Alberto Aristeo-Domínguez, Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez-Rodríguez, presentado en el 50° Congreso Mexicano de Química y 34° Congreso Nacional de Educación Química Sociedad Química de México, A.C.; Querétaro, México: 2015.

## LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

Å	Ångström
$A_L$	absorbancia a la izquierda
$A_R$	absorbancia a la derecha
a	señal ancha
Ac	acetilo
ac	acuoso
AOV	actividad vibracional óptica
B3LYP	Beeck, Three Parameter, Lee-Yang-Parr
B3PW91	Beeck, Three Parameter, Perdew-Wang, 1991
Bn	Bencilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
c	concentración
c	cuádruple
cc	cromatografía en columna
°C	grados Celsius
ccf	cromatografía en capa fina
cm	centímetro
$\delta$	desplazamiento químico
$\delta^R$	desplazamiento químico del diastereoisómero <i>R</i>
$\delta^S$	desplazamiento químico del diastereoisómero <i>S</i>
$\Delta\delta$	diferencia de desplazamiento químico

$\Delta\delta^{RS}$	diferencia de desplazamiento químico entre los estereoisómeros [( <i>R</i> ) - ( <i>S</i> )]
$\Delta\epsilon$	diferencia de absortividad molar
$\Delta A$	diferencia de absorbancia
$\Delta E$	diferencia de energía
$\Delta G$	energía libre de Gibbs
$\Delta H$	entalpía
$\Delta S$	entropía
d	doble
da	doble ancha
dda	doble de doble ancha
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	doble de doble
ddd	doble de doble de doble
dc	doble de cuarteto
dm	doble de múltiple
dt	doble de triple
DFT	density functional theory
DGDZVP	degauss doble z valencia polarizada
DCV	dicroísmo circular vibracional
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC·HCl	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida

ee	exceso enantiomérico
EMAR	espectrometría de masa de alta resolución
EMIE	espectrometría de masa de impacto electrónico
eq	equivalentes
$E_{rel}$	energía relativa
Et	etilo
eV	electrón volts
g	gramo
h	hora
gHMBC	heteronuclear multiple bond correlation
gHMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
gHMBCAD	gradient heteronuclear multiple-bond correlation adiabatic
gHSQCAD	gradient heteronuclear single quantum coherence adiabatic
Hz	Hertz
$h\nu$	radiación
IR	Infrarrojo
$J$	constante de acoplamiento
kcal	Kilocalorías
$K$	constante de equilibrio
$\lambda$	longitud de onda
m	multiple
m	metro
M	molar

[M] <sup>+</sup>	ion molecular
μ	coeficiente de absorción
μL	microlitro
Me	metilo
mg	miligramo
MHz	megahertz
min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
MMFF94	mecánica molecular con campo de fuerza 94
MTPA	ácido metoxitri fluorofenilacético
mmol	milimol
m/z	relación masa/carga
M.O.	microondas
MS	Malla molecular
nm	Nanómetro
ORD	dispersión rotatoria óptica
ρ	densidad
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	partes por millón
n-Pr	n-propil
RDQ	reactivo de derivación quiral
RMN	resonancia magnética nuclear

RMN de $^1\text{H}$	resonancia magnética nuclear de protón
RMN de $^{13}\text{C}$	resonancia magnética nuclear de carbono trece
( <i>R</i> )	centro estereogénico de configuración <i>r</i>
( <i>S</i> )	centro estereogénico de configuración <i>s</i>
S	simple
Sa	simple ancha
Sep	séptuple
Sepd	séptuple de doble
Sept	séptuple de triple
tsep	triple de séptuple
td	triple de doble
tt	triple de triple
t	triple
ta	triple ancha
t.a.	temperatura ambiente
TBAB	bromuro de tetrabutil amonio
T	temperatura
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TZVP	triple Z valencia polarizada
UV	ultravioleta
$\nu$	frecuencia
$\tilde{\nu}$	Número de onda
$\nu_{\text{max}}$	frecuencia máxima
V	volumen

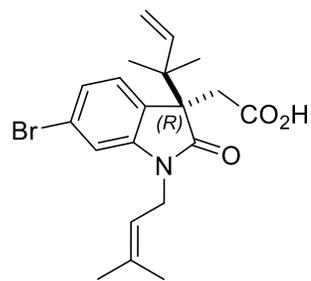
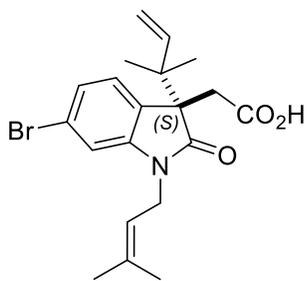
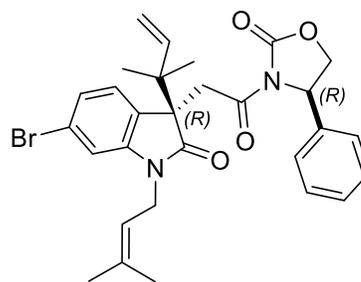
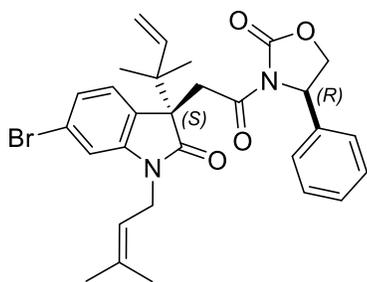
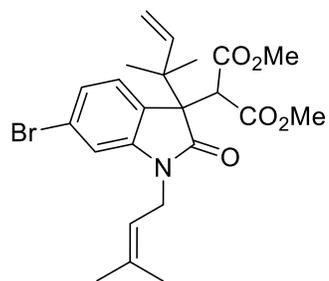
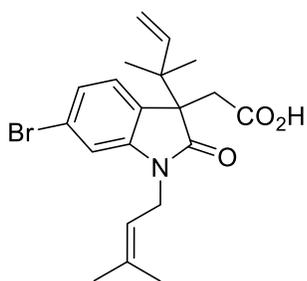
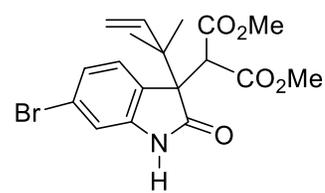
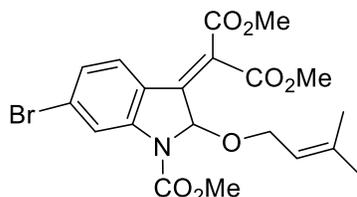
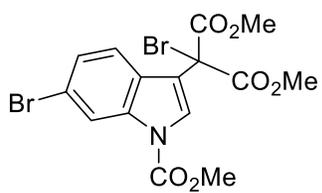
$\delta$

desplazamiento químico

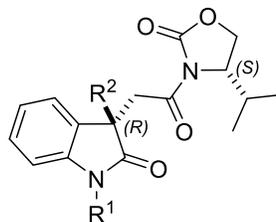
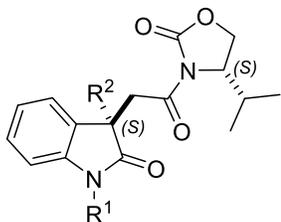
$\theta$

ángulo *theta*

## Compuestos sintetizados



## Compuestos sintetizados



(3*R*,14*S*)-**53a** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me

(3*R*,14*S*)-**53b** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et

(3*R*,14*S*)-**53c** R<sup>1</sup> = Me R<sup>2</sup> =

(3*R*,14*S*)-**53d** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Bn

(3*R*,14*S*)-**53e** R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me

(3*R*,14*S*)-**53f** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me

(3*R*,14*S*)-**53g** R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Me

(3*R*,14*S*)-**53h** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> =

(3*S*,14*S*)-**53a** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me

(3*S*,14*S*)-**53b** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et

(3*S*,14*S*)-**53c** R<sup>1</sup> = Me R<sup>2</sup> =

(3*S*,14*S*)-**53d** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Bn

(3*S*,14*S*)-**53e** R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me

(3*S*,14*S*)-**53f** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me

(3*S*,14*S*)-**53g** R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Me

(3*S*,14*S*)-**53h** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> =

# ÍNDICE

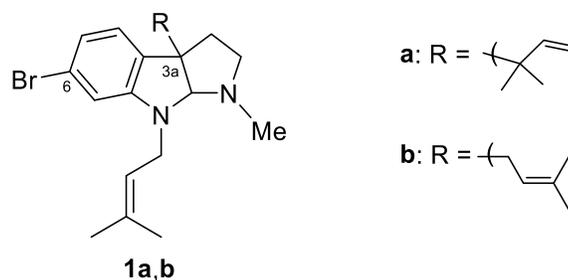
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. ANTECEDENTES .....	12
3. JUSTIFICACIÓN .....	29
4. OBJETIVOS .....	30
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	31
5.1 SÍNTESIS FORMAL Y ASIGNACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE LA (-)- FLUSTRAMINA A (1a).....	31
5.2 USO DE LA (S)-ISOPROPILOXAZOLIDINONA (54) COMO RDQ EN LA ASIGNACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE ÁCIDOS OXINDOLILACÉTICOS 1,3-DISUSTITUIDOS.....	67
6. CONCLUSIONES.....	97
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	100
8. BIBLIOGRAFÍA .....	123
9. APÉNDICE .....	126

# 1. INTRODUCCIÓN

Los productos naturales son compuestos orgánicos producidos por organismos vivos mediante procesos metabólicos primarios o secundarios, los cuales son aislados para su estudio tanto de fuentes terrestres como marinas.<sup>1</sup> Los productos naturales de origen marino,<sup>2</sup> presentan una amplia variedad de estructuras químicas, la mayoría de ellas novedosas, con actividades biológicas importantes y con gran potencial de aplicación en la medicina y la industria.

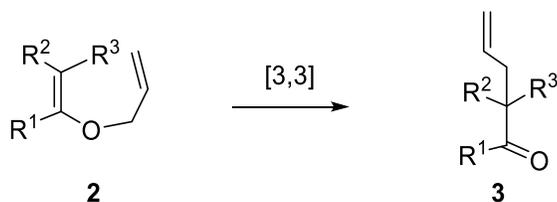
La complejidad estructural de los productos naturales ha sido la fuerza motriz para el desarrollo de metodologías espectroscópicas y espectrométricas de elucidación de estructuras.<sup>1</sup>

Así también, los productos naturales han jugado un papel clave en el desarrollo de la química medicinal. Los alcaloides son productos naturales importantes en el campo de la medicina ya que representan, aproximadamente, del 25 al 50% de los medicamentos comerciales.<sup>1</sup> Un grupo de alcaloides heterocíclicos ampliamente distribuidos en la naturaleza comprende a los derivados indólicos, muchos de los cuales presentan actividad biológica relevante.<sup>3</sup> Este tipo de compuestos se caracterizan por tener sustituyentes en el anillo bencénico del núcleo del indol. En particular, son abundantes aquellas estructuras que contienen un átomo de bromo en la posición seis de este esqueleto, como los alcaloides bromados flustraminas A (**1a**) y B (**1b**) (Figura 1), compuestos que presentan en su estructura el esqueleto pirrolo[2,3-*b*]-indol conteniendo un grupo prenilo o 1,1-dimetilalilo en la posición C3a. Las flustraminas A (**1a**) y B (**1b**) fueron aisladas del invertebrado marino *Flustra foliacea*<sup>2a</sup> y muestran actividad relajante afectando tanto al músculo liso como al músculo esquelético. El que estos alcaloides marinos presenten actividad biológica los convierte en excelentes candidatos para ser sintetizados en el laboratorio.



**Figura 1.** Flustraminas A (**1a**) y B (**1b**) aisladas de *Flustra foliacea*.

Al llevar a cabo una síntesis química se busca que ésta sea eficiente y en el menor número de pasos posibles. Así, los reordenamientos moleculares son una herramienta muy útil para los químicos dedicados a la síntesis ya que a partir de un sustrato determinado se puede obtener, en un sólo paso de reacción, un producto muy diferente al inicial, cuya síntesis mediante otros métodos implicaría varios pasos. En términos generales, un reordenamiento o transposición molecular como también se le conoce, se define como aquella reacción en la que un átomo o grupo se “mueve” de un átomo a otro en la misma molécula. A dicho movimiento se le conoce como migración. En muchas ocasiones las migraciones ocurren entre átomos adyacentes, aunque en algunas otras implican distancias mayores. Dentro de los reordenamientos moleculares, los éteres alilvinílicos **2** experimentan la reacción sigmatrópica [3,3] conocida como reordenamiento de Claisen, dando como resultado las cetonas  $\gamma,\delta$ -insaturadas **3**<sup>4</sup> (Esquema 1). Esta reacción ha sido aplicada con éxito en la síntesis total de algunos productos naturales.<sup>5</sup>



**Esquema 1.** Reordenamiento de Claisen.

En el presente trabajo se hará uso de esta metodología, partiendo de derivados indólicos estratégicamente sustituidos, para llevar a cabo la síntesis total del producto natural (-)-flustramina A.

La síntesis orgánica también se ha apoyado y favorecido de los adelantos logrados en las nuevas tecnologías como lo es el uso de la irradiación con microondas (M.O.) para llevar a cabo de manera más rápida las transformaciones químicas.<sup>6</sup> La síntesis química asistida por microondas es una poderosa herramienta que, aplicada a un amplio rango de reacciones químicas, ha permitido llevar a cabo importantes contribuciones tales como: disminuir tiempos de reacción, obtener altos rendimientos, evitar la obtención de productos secundarios y reducir procesos de purificación.<sup>7</sup>

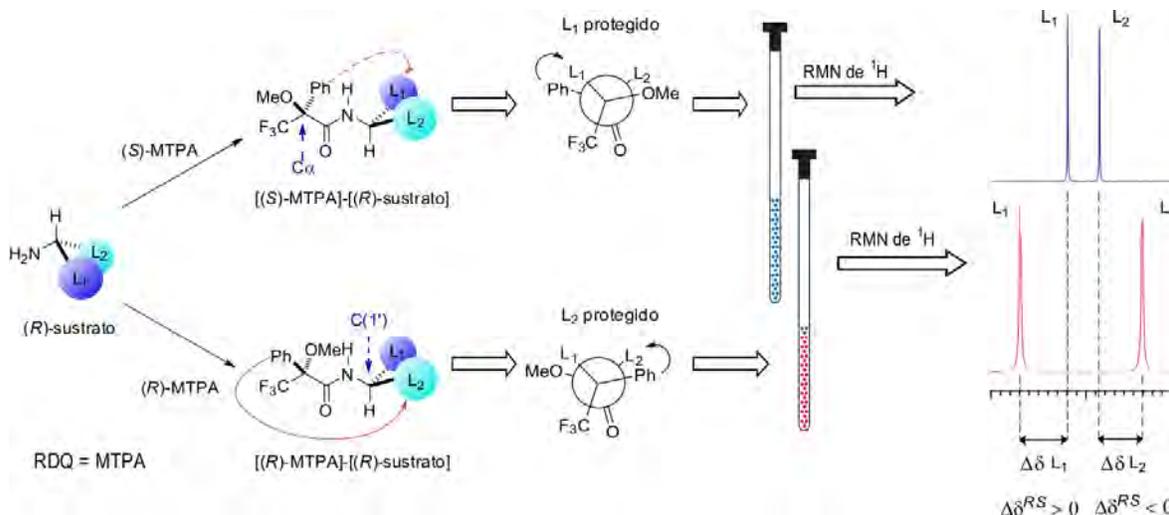
Por otro lado, la estereoquímica de un compuesto orgánico quiral determina importantes propiedades químicas, físicas y biológicas, por este motivo ha ido en aumento la demanda de métodos sencillos y fiables para la determinación de la configuración absoluta de moléculas orgánicas quirales.

En este sentido, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es un método muy utilizado para este proceso debido a:<sup>8</sup>

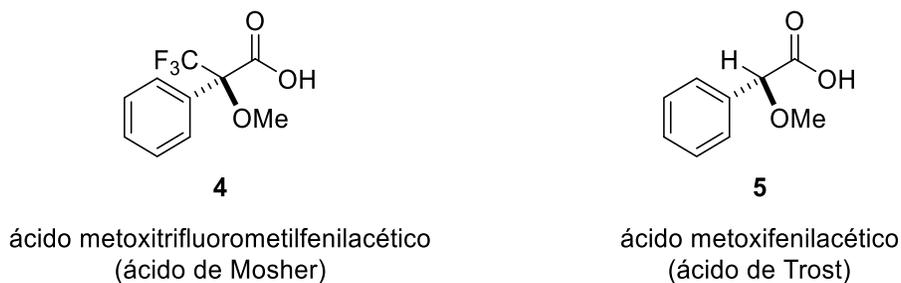
- El equipo está disponible en la mayoría de los laboratorios.
- Para aplicar esta metodología no es necesario un conocimiento profundo de los fundamentos de la RMN.
- Se necesita una pequeña cantidad de muestra, la cual puede ser recuperada.
- El análisis se lleva a cabo en solución.

El método mediante la RMN se fundamenta en la interacción covalente del sustrato de configuración absoluta desconocida con un compuesto enantioméricamente puro de configuración conocida llamado reactivo de derivación quiral (RDQ), y así se podrá distinguir una pareja de enantiómeros a través de la formación de sistemas diastereoméricos no equivalentes, los cuales tendrán espectros de RMN distintos (Figura 2). Esta metodología permite observar valores de diferencias de

desplazamientos químicos ( $\Delta\delta$ ) significativos cuando se comparan los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos diastereoisómeros. La estructura del RDQ contiene sustituyentes que afectan de manera selectiva el desplazamiento químico de algunos núcleos en el sustrato, mientras que el desplazamiento químico de otros núcleos permanece inalterado (Figura 2). La interpretación de los signos (+ o -) del parámetro  $\Delta\delta$  es la que proporciona información acerca de la configuración absoluta de los centros estereogénicos analizados. En la figura 2 se observa que cuando la amina de configuración (*R*) se deriva con las antípodas (*R*) y (*S*) del RDQ ácido metoxitri fluorometilfenilacético (MTPA) en sus correspondientes amidas diastereoisoméricas [(*R*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] y [(*S*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] y se comparan los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ambas amidas se observa que la señal generada por el grupo  $L_1$  en el diastereoisómero [(*S*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] experimenta un efecto de protección anisotrópica por parte del grupo fenilo, su desplazamiento químico será menor en comparación con aquel del grupo  $L_1$  en el diastereoisómero [(*R*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] y por lo tanto dicho grupo tendrá un valor  $\Delta\delta^{RS} > 0$  (valor +), esto al considerar que el  $\Delta\delta^{RS}$  se define como la diferencia de los desplazamientos químicos de las señales de este grupo en el diastereoisómero [(*R*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] menos los desplazamientos químicos de dichas señales en el diastereoisómero [(*S*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato]. Por el contrario, el sustituyente  $L_2$ , presenta el efecto de protección anisotrópica en el diastereoisómero [(*R*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato], pero no en el diastereoisómero [(*S*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] y por lo tanto presenta un valor  $\Delta\delta^{RS} < 0$  (valor -). Cabe hacer mención que los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  en los diastereoisómeros [(*R*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] y [(*S*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] son el resultado de las conformaciones más representativas en dichos compuestos (Figura 2). En la figura 3 se muestra la estructura de los RDQ más utilizados, el ácido de Mosher (**4**) y el ácido de Trost (**5**).<sup>8</sup>



**Figura 2.** Valores de  $\Delta\delta^{RS}$  generados mediante el uso de un RDQ en RMN de  $^1\text{H}$ .

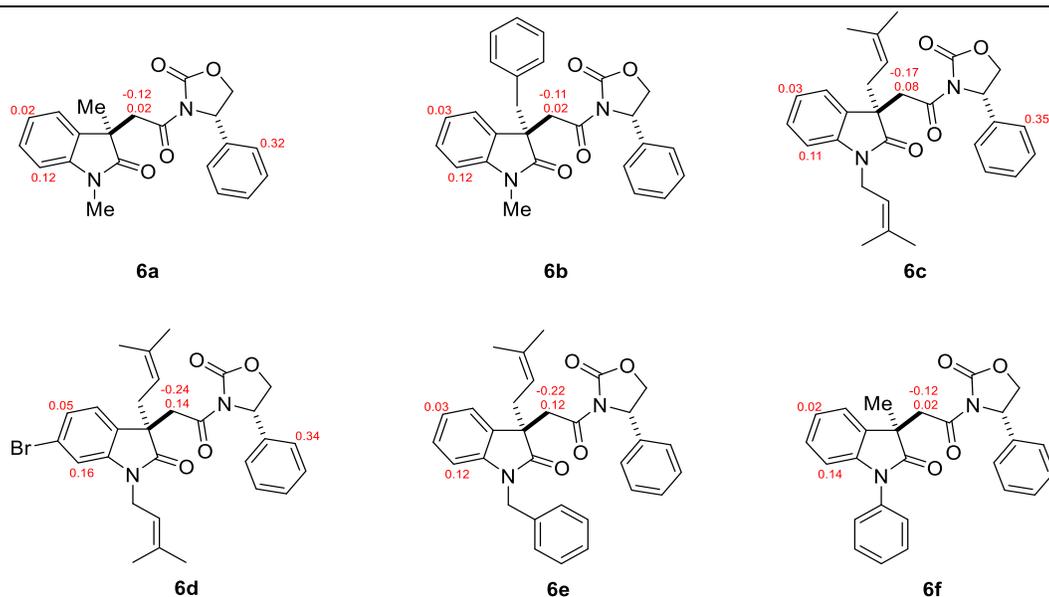


Un RDQ debe contener:

- Un grupo polar o voluminoso para favorecer una conformación determinada en el diastereoisómero.
- Un grupo funcional que permita la unión covalente con el sustrato.
- Un grupo que genere un efecto anisotrópico importante de protección o desprotección, generalmente un anillo aromático.

**Figura 3.** RDQ más utilizados, el ácido de Mosher (**4**) y el ácido de Trost (**5**).

Si el reactivo de derivación quiral (RDQ) cumple con las características mencionadas (Figura 3) y permite hallar sistematicidad en el signo en los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  para una familia de moléculas con la misma configuración en el sustrato, se puede establecer un modelo conformacional empírico que permite correlacionar la estereoquímica absoluta del RDQ con la configuración absoluta del sustrato. En nuestro grupo de investigación se ha utilizado a la (*S*)-4-feniloxazolidin-2-ona como RDQ para la asignación de la configuración absoluta de derivados oxindolilacetil-4-feniloxazolidinona **6**, hallándose valores  $\Delta\delta^{RS}$  significativos y sistematicidad en el signo encontrado (Figura 4).<sup>9,10</sup>

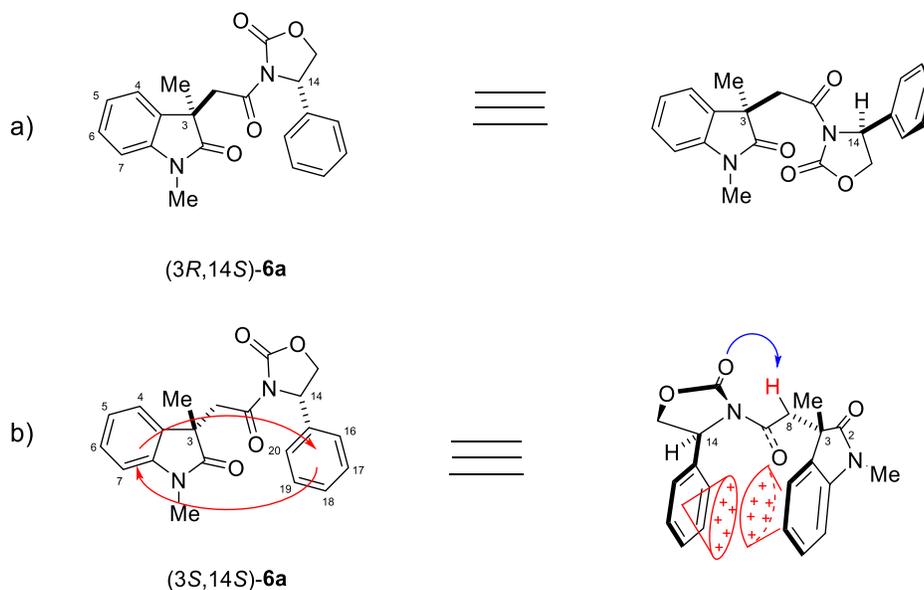


$$\Delta\delta^{RS} = \delta(3R,14S)\text{-6a-f} - \delta(3S,14S)\text{-6a-f}$$

**Figura 4.** Valores de  $\Delta\delta^{RS}$  en derivados 3-oxindolilacetil-4-feniloxazolidinonas **6a-f**.

Los valores positivos de  $\Delta\delta^{RS}$  mostrados en la figura 4 para los protones aromáticos del indol sugieren que en las imidas diastereoisoméricas (*3S*,*14S*)-**6a-f** [más polar en cromatografía en capa fina (ccf)] el anillo aromático del fragmento oxazolidinona se encuentra orientado frente al anillo aromático del fragmento oxindol ocasionando un efecto de protección diamagnética recíproco en ambos anillos (Figura 5b). Por otro

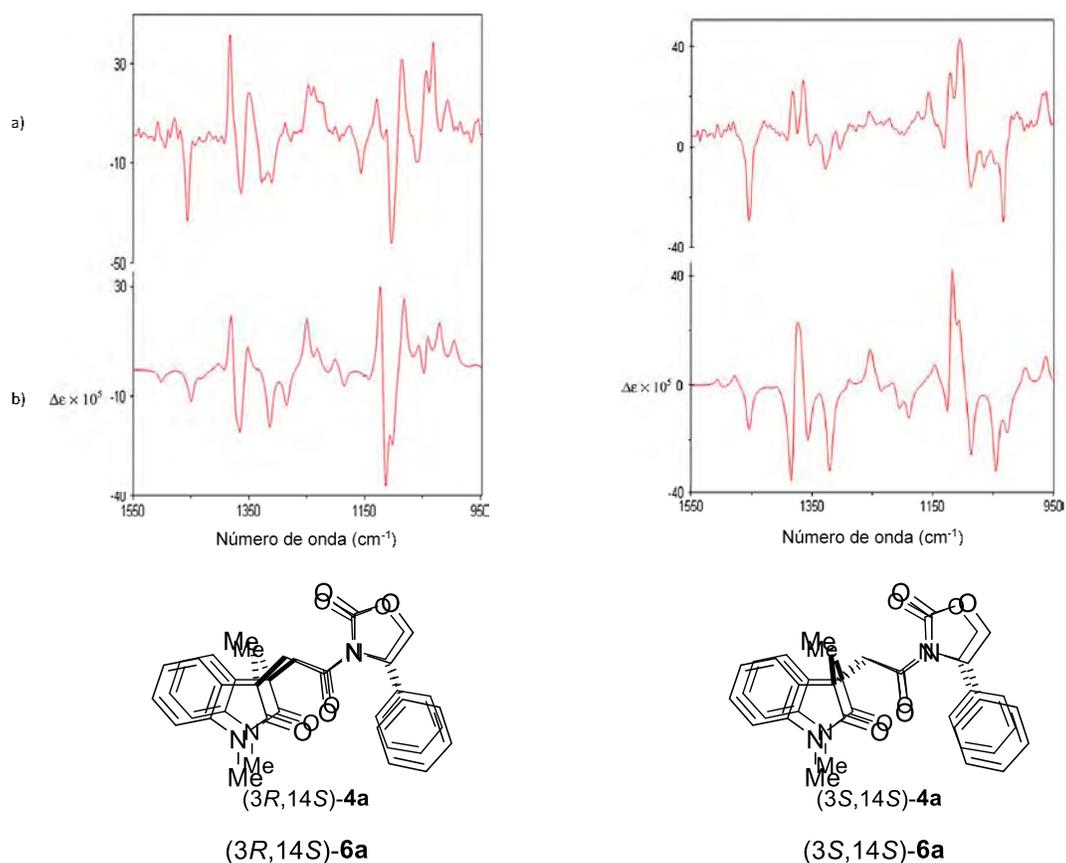
lado, en las imidas (3*R*,14*S*)-**6a-f** (menos polar en ccf) dicha protección no se observa (Figura 5a).<sup>9</sup>



**Figura 5.** Modelo conformacional empírico propuesto para las imidas (3*R*,14*S*)-**6a** sin efecto de protección diamagnética (a) y (3*S*,14*S*)-**6a** mostrando el efecto de protección diamagnética entre el grupo fenilo de la (*S*)-feniloxazolidinona y el anillo de oxindol (b).

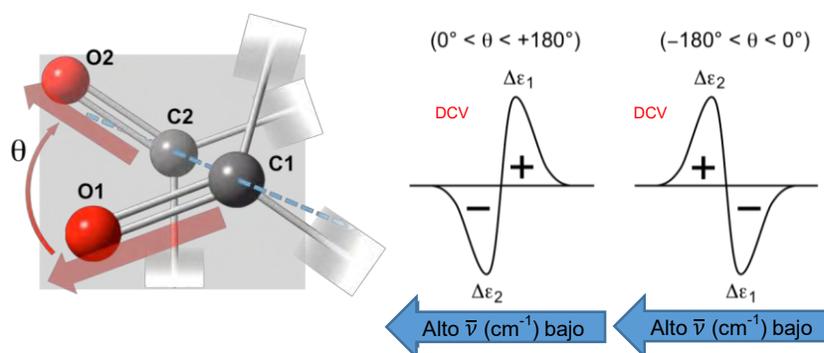
El dicroísmo circular vibracional (DCV) es otro método para determinar la configuración absoluta de compuestos orgánicos quirales, cuyo uso ha ido en aumento en los últimos años, se estima que se han determinado más de 3000 configuraciones absolutas con esta técnica.<sup>11</sup> Esto se debe a que presenta varias ventajas sobre otros métodos ampliamente utilizados debido a que no se requiere de un monocristal, cromóforos, o derivaciones de la molécula de configuración desconocida. La utilización del DCV para la asignación de la configuración absoluta implica la comparación de los espectros experimentales de DCV e IR de uno de los enantiómeros con sus correspondientes espectros calculados, obtenidos mediante cálculos *ab initio* para una de las configuraciones absolutas.<sup>11</sup>

En nuestro grupo de investigación la configuración absoluta de las imidas diastereoisoméricas **6a** se determinó mediante DCV.<sup>9</sup> Para esto, inicialmente se obtuvieron los espectros experimentales de DCV de los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)-**6a** y (3*S*,14*S*)-**6a** (Figura 6 trazo superior a) y posteriormente se calcularon sus espectros de DCV usando cálculos de TFD a nivel de teoría B3PW91/DGDZVP2 (Figura 6 trazo inferior b). Los espectros experimentales se compararon con los calculados encontrándose que, en el trazo izquierdo, el espectro experimental (inciso a) correlaciona con el espectro teórico de la imida de configuración (3*R*,14*S*) (inciso b), mientras que, en el trazo de la derecha, el espectro experimental (inciso a) correlaciona con el espectro teórico de la imida de configuración (3*S*,14*S*) (inciso b).<sup>9</sup>



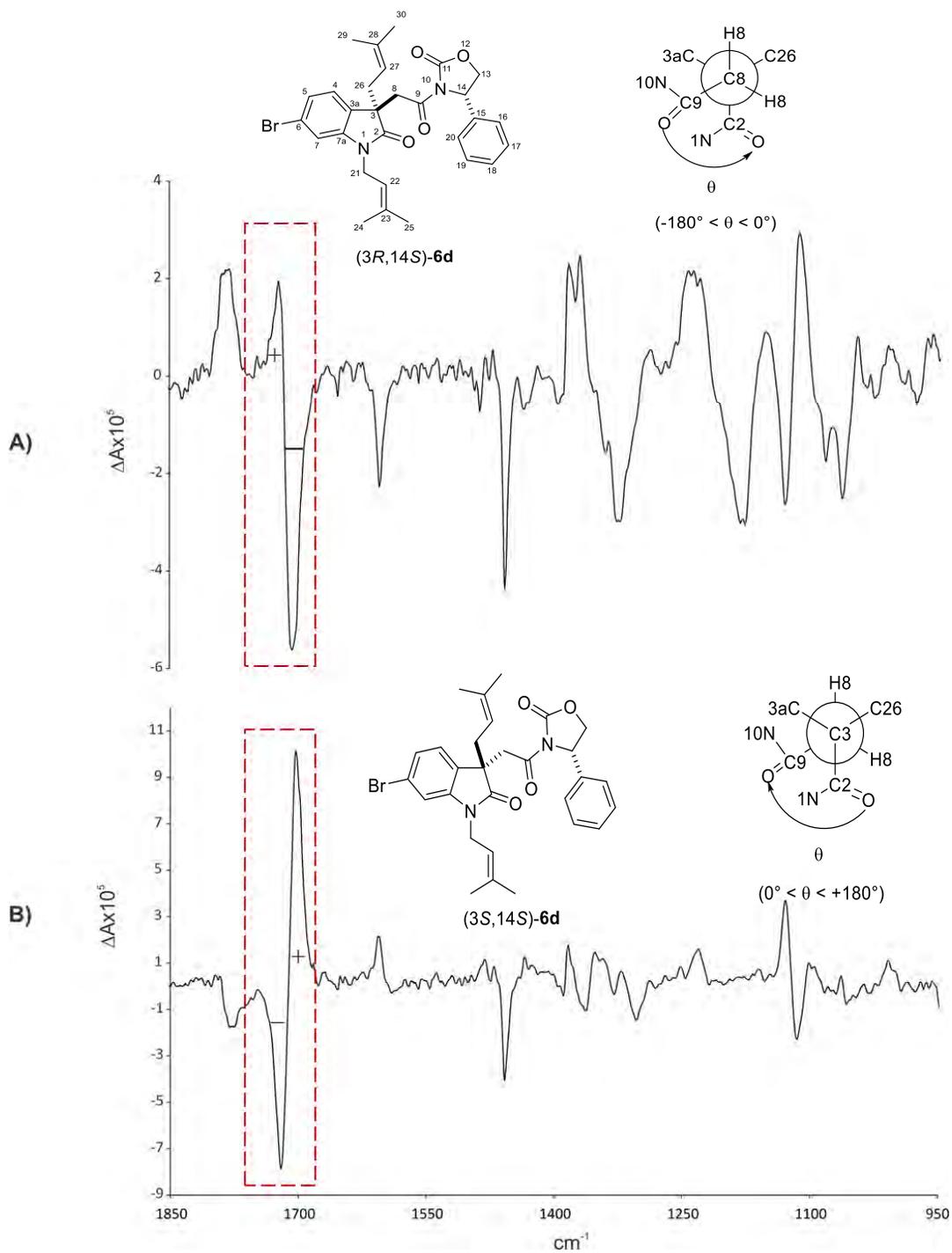
**Figura 6.** Espectros de DCV experimentales (a) y teóricos (b) usando cálculos de TFD a nivel B3PW91/DGDZVP2 para las imidas (3*R*,14*S*)-**6a** y (3*S*,14*S*)-**6a**.

Por otro lado, Taniguchi<sup>12</sup> y colaboradores encontraron que el acoplamiento entre grupos carbonilo (Figura 7) puede ser aplicado al DCV con la finalidad de determinar la configuración absoluta de compuestos orgánicos sin la necesidad de invertir tiempo en cálculos computacionales. Se consideró a los grupos funcionales carbonilo debido a que éstos se pueden incorporar fácilmente a una molécula y son cromóforos que muestran bandas de absorción intensas y bien definidas alrededor de  $1650\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ , aunado también a su característico modo de vibración de estiramiento a lo largo del enlace, lo que da lugar a una transición de momentos electrónicos cuya dirección es virtualmente paralela al enlace  $\text{C}=\text{O}$ . Al analizar la interacción a través del espacio de la transición de dichos momentos electrónicos debido al estiramiento del enlace  $\text{C}=\text{O}$  en una serie de compuestos carbonílicos, se encontró que esta interacción da lugar a una curva con componentes positivo y negativo conocida como dupla de doble signo, la cual refleja el sentido y signo de dicha interacción en términos del ángulo  $\theta$  formado por los grupos carbonilo. Además, en todos los compuestos analizados se encontró la generalidad de que aquellos con un arreglo entre carbonilos en el sentido de las manecillas de reloj ( $0^\circ < \theta < +180^\circ$ ) mostrarían un acoplamiento positivo-negativo, en términos del signo de la fase mostrada por el efecto Cotton ( $\Delta\varepsilon_1$  y  $\Delta\varepsilon_2$ ), mientras que aquellos con una disposición inversa al sentido de las manecillas del reloj ( $-180^\circ < \theta < 0^\circ$ ) mostrarían un acoplamiento negativo-positivo (Figura 7), probando de esta manera la confiabilidad del método para asignar la configuración absoluta.



**Figura 7.** Acoplamiento entre grupos carbonilo.

En nuestro grupo de investigación, la asignación de la configuración absoluta de las imidas **6d** se corroboró mediante el análisis del patrón de acoplamiento entre los carbonilos de las posiciones C2 y C9<sup>10</sup> presente en los espectros de DCV experimentales de las imidas diastereoméricas **6d** (Figura 8). En el espectro de la imida (3*R*,14*S*)-**6d** (Figura 8A) la relación entre las fases de las bandas de absorción de carbonilos es negativo-positivo (de menor a mayor  $\bar{\nu}$ ), debido al acoplamiento entre los carbonilos C2 y C9 en sentido opuesto a las manecillas del reloj, mientras que en el espectro de la imida (3*S*,14*S*)-**6d** (Figura 8B) se observa una relación positivo-negativo (de menor a mayor  $\bar{\nu}$ ), es decir, un acoplamiento entre carbonilos en el sentido de las manecillas del reloj.<sup>10</sup>



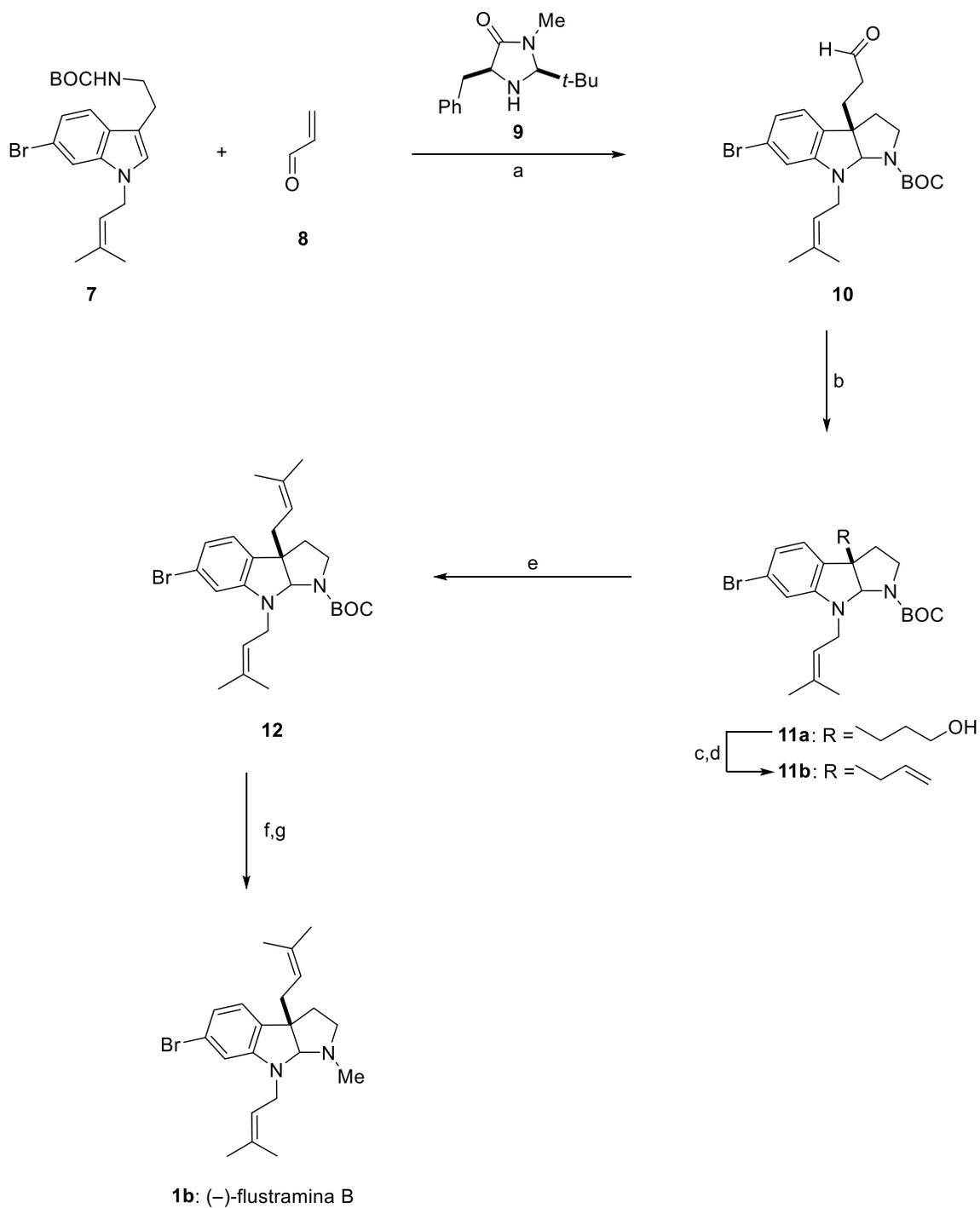
**Figura 8.** Espectros de DCV para las imidas **6d**.

## 2. ANTECEDENTES

Los alcaloides derivados del indol que se encuentran frecuentemente como metabolitos en algas marinas son de suma importancia para la química medicinal lo que ha propiciado un impulso muy importante en su aislamiento, identificación estructural y síntesis para tener a disposición cantidades suficientes de estos compuestos en forma pura para pruebas biológicas.<sup>3,13</sup>

Debido a que las flustraminas A (**1a**) y B (**1b**) tiene propiedades biológicas interesantes y poseen una matriz estructural con el núcleo pirroloindólico, esto los convierte en objetivos sintéticos atractivos. En la literatura se describen diferentes síntesis para la obtención de estos productos naturales, ya sea que se obtengan en forma racémica o enantioselectiva.<sup>14</sup>

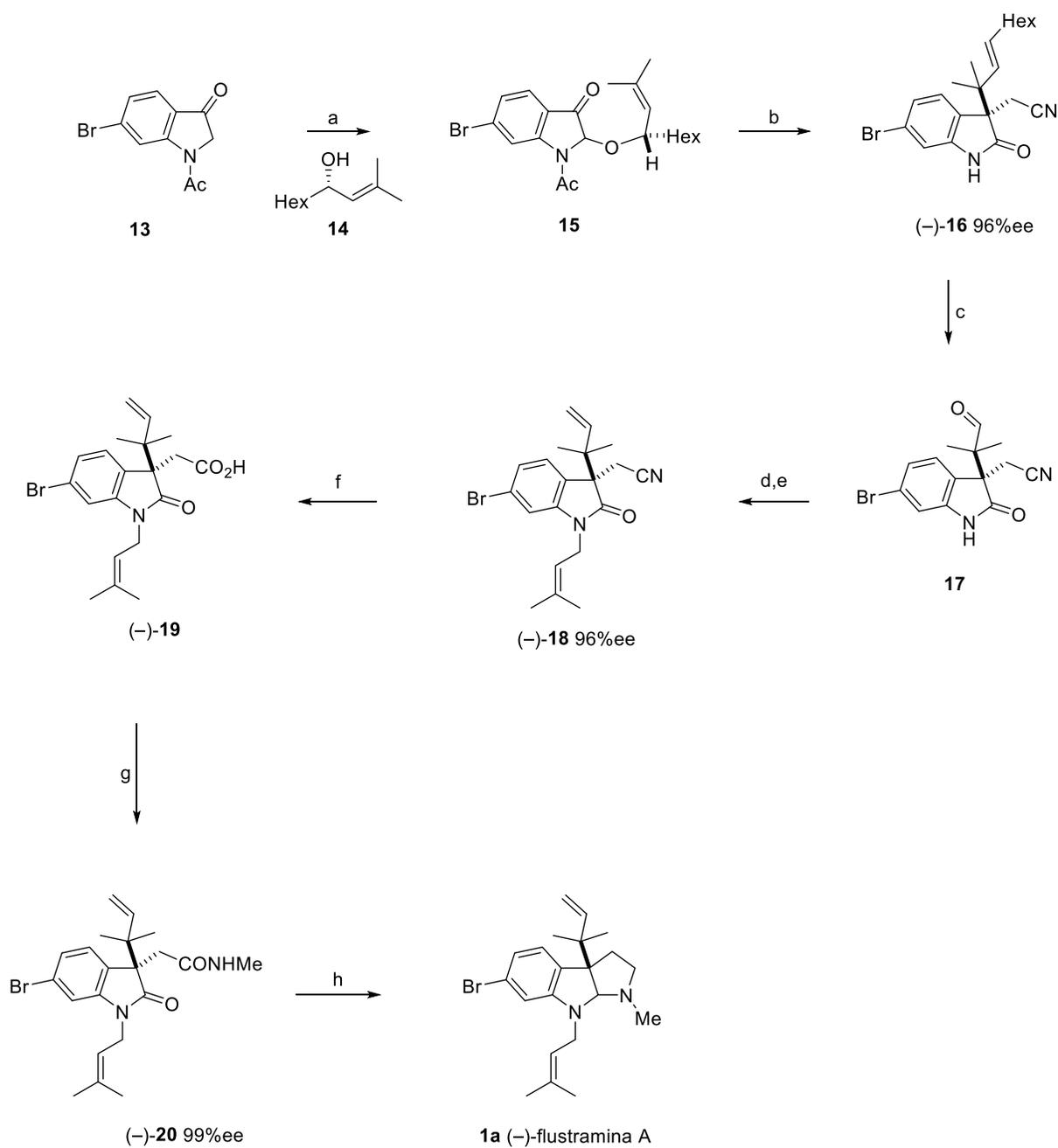
MacMillan y colaboradores llevaron a cabo la síntesis enantioselectiva de la (-)-flustramina B (**1b**) en donde la reacción clave es una ciclación mediante la adición de Michael que fue empleada para construir el núcleo de pirroloindolina (Esquema 2).<sup>14a</sup> La síntesis comenzó haciendo reaccionar al derivado 6-bromotriptamina **7** con acroleína (**8**) en presencia del inductor quiral imidazolidinona **9** obteniendo al producto pirroloindólico **10**. Posteriormente se llevó a cabo la reducción del grupo formilo para obtener al alcohol **11a**, su derivación al grupo mesilo, desplazamiento de éste con NO<sub>2</sub>PhSeCN y posterior oxidación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en el átomo de selenio favoreció la reacción de eliminación con la simultánea formación de la olefina terminal en **11b**. La metátesis de dicha olefina, mediante el catalizador de Grubbs de segunda generación, condujo a la formación del grupo prenilo en **12**. Finalmente, la desprotección del fragmento pirrolo, seguido de la *N*-metilación, permitió obtener la (-)-flustramina B (**1b**).



a) 20 mol% catalizador de imidazolidinona, *p*-TSA; b) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; c) MsCl; d) NO<sub>2</sub>PhSeCN, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; e) 2-metil-2-butano, catalizador de Grubbs; f) TMSI; g) CH<sub>2</sub>O, NaBH<sub>4</sub>.

**Esquema 2.** Síntesis enantioselectiva de la (-)-flustramina B (**1b**).

Por otro lado, Kawasaki y colaboradores<sup>15</sup> describieron la primera síntesis total enantioselectiva de la (-)-flustramina A (**1a**) (Esquema 3), la cual se inició con la bromación en C2 del 6-bromoindoxilo **13** y posterior sustitución del bromo con el alcohol **14** en presencia de malla molecular (MS 4Å) para obtener el 2-(2-metil-2-decen-4-iloxi)indoxilo **15**. La olefinación de **15** con cianometilfosfonato en presencia de *t*-BuOK a -78 °C y la consecutiva isomerización mediante el reordenamiento de Claisen y *N*-deacilación genera el derivado indólico reordenado **16** (70%, 96% ee). La ozonólisis de **16** produce el aldehído **17**, en el cual se lleva a cabo la *N*-prenilación y posterior olefinación con metilidenfosforano obteniendo como producto el oxindol **18**. Después se llevó a cabo la hidrólisis de **18** con NaOH en MeOH obteniendo al ácido **19**, el cual se trató primero con EDC, pentafluorofenol y después con metilamina para obtener la *N*-metilamida **20** (67%, 99% ee). Finalmente, la reducción de **20** con alano-*N,N*-dimetiletilamina a temperatura ambiente y ciclación sucesiva produce la (-)-flustramina A (**1a**).

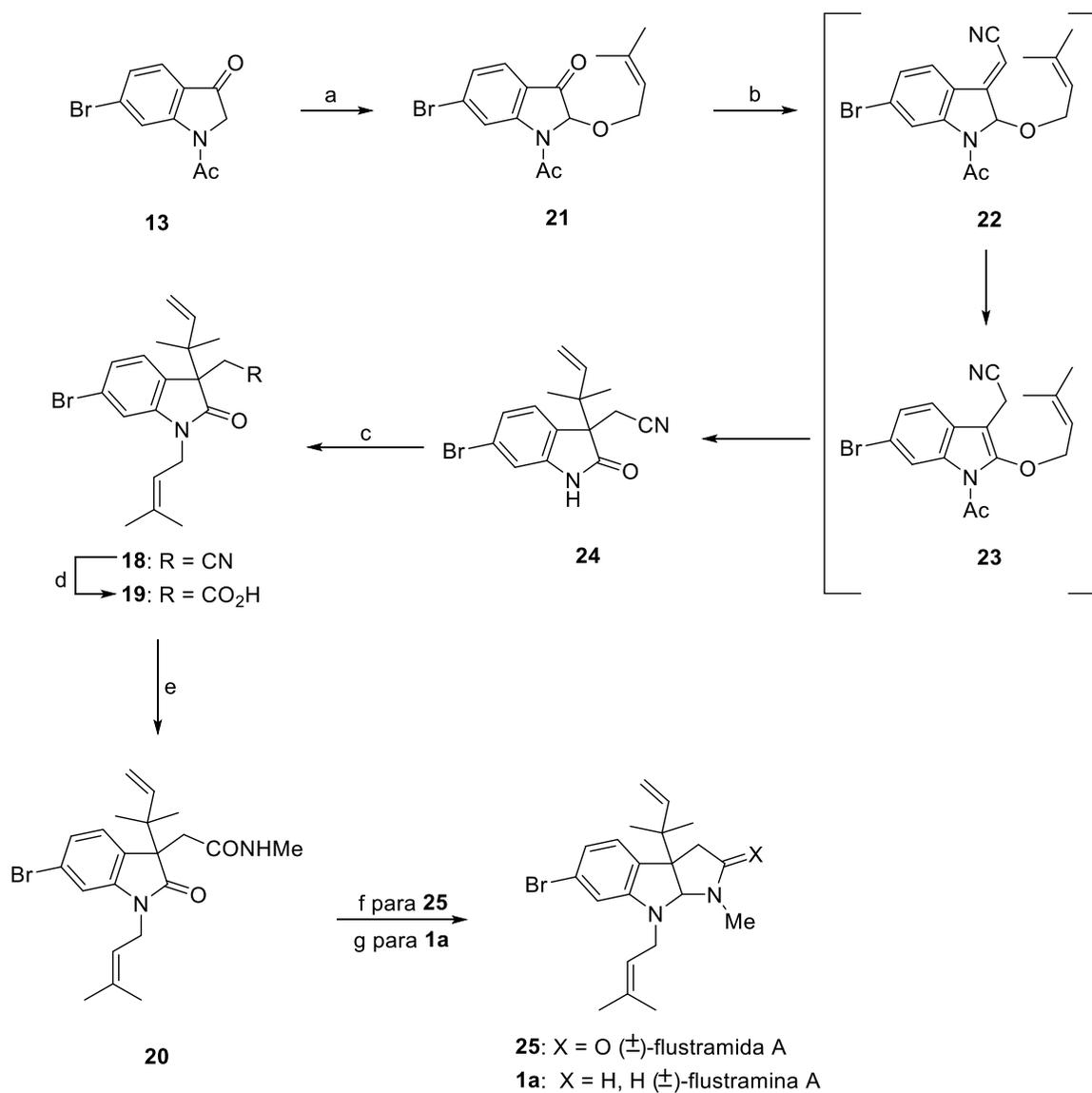


a) Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después **14**, MS 4Å, MeCN/DMF; b) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CN, *t*-BuOK, DMF, -78 °C; c) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, Ph<sub>3</sub>P; d) NaH, bromuro de prenilo, DMF; e) Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>, THF; f) 35% NaOH<sub>(ac)</sub>, MeOH; g) EDC·HCl, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>OH, Et<sub>3</sub>N, THF, después MeNH<sub>2</sub> gas; h) AlH<sub>3</sub>·EtN(Me)<sub>2</sub>, THF.

**Esquema 3.** Síntesis enantioselectiva de la (-)-flustramina A (**1a**).

De forma análoga a la síntesis anterior, el grupo de Kawasaki<sup>16</sup> llevó a cabo la síntesis total de la (±)-flustramina A (**1a**), en donde dos de los pasos importantes de la síntesis total son el reordenamiento de Claisen en **23** (Esquema 4), y la ciclación reductiva en **20** para formar el núcleo pirroloindólico.

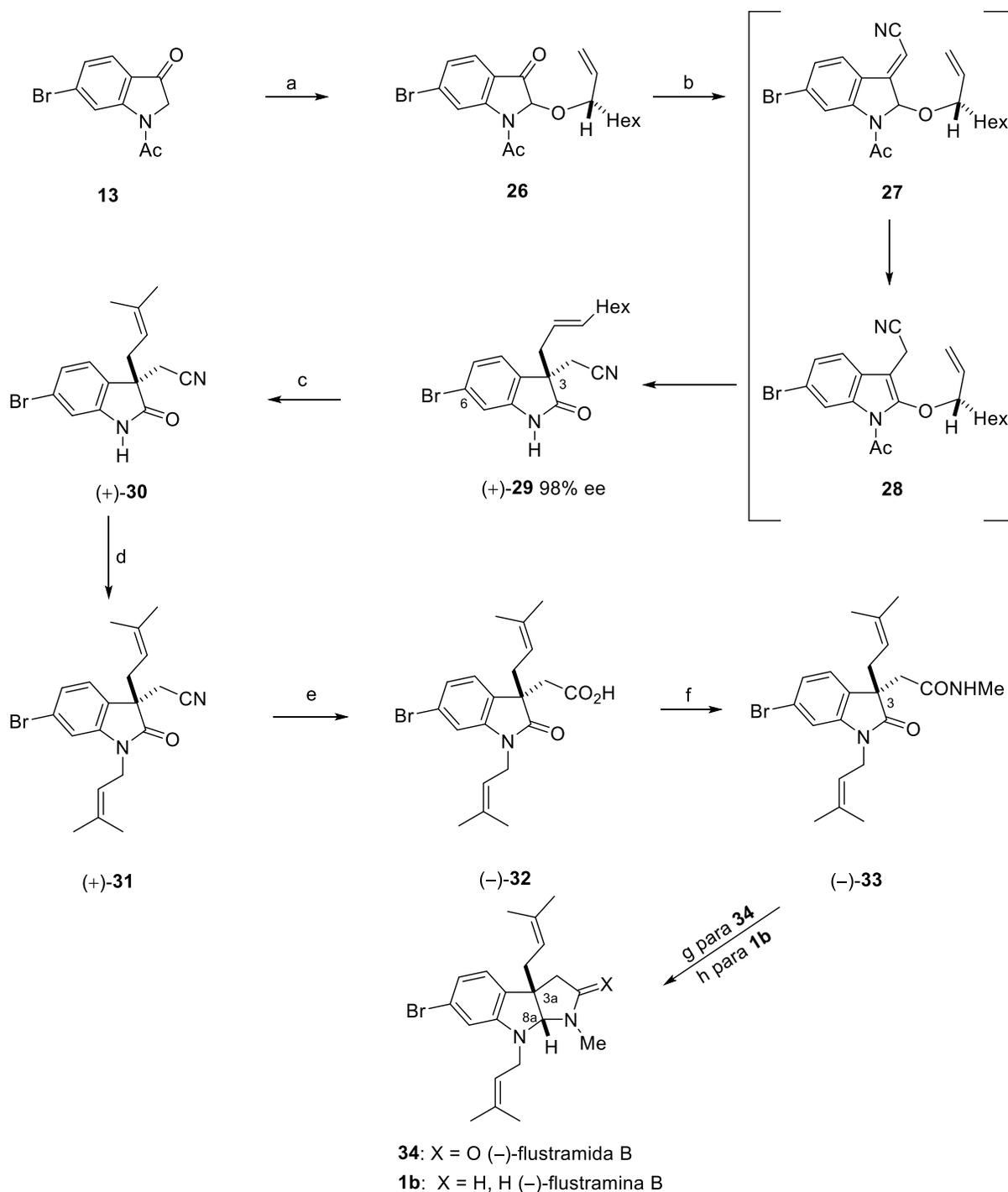
Así, la síntesis de la flustramina A (**1a**) se inició con la bromación en C2 del 6-bromoindoxilo **13** y posterior sustitución del bromo con alcohol prenilico en presencia de malla molecular (MS 4Å) para obtener el 2-preniloxindoxilo **21**. Posteriormente el indoxilo **21** se hizo reaccionar con cianometilfosfonato en presencia de *t*-BuOK a -78 °C, para generar la cianoindolenina **22** que *in situ* se isomeriza al indol **23**, el cual mediante un reordenamiento de Claisen dio lugar al oxindol **24**. La *N*-prenilación de **24** con bromuro de prenilo en presencia de NaH, y la posterior hidrólisis del derivado *N*-prenilado **18** con NaOH en metanol, dio lugar al correspondiente ácido carboxílico **19**. El tratamiento sucesivo de **19** con EDC y pentafluorofenol generó *in situ* el anhídrido mixto que se trató con metilamina para obtener la *N*-metilamida **20**. Finalmente el tratamiento de **20** con alano-*N,N*-dimetiletetilamina dio lugar a la reducción quimioselectiva del grupo carbonilo en C2 y a la ciclación sucesiva para obtener la (±)-flustramida A (**25**) o (±)-flustramina A (**1a**) dependiendo de la temperatura de reacción.



a) Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después 3-metil-2-buten-1-ol, MS 4Å, MeCN/DMF; b) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CN, *t*-BuOK, DMF, -78 °C; c) NaH, bromuro de prenilo, DMF; d) 35% NaOH<sub>(ac)</sub>, MeOH; e) EDC·HCl, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>OH, Et<sub>3</sub>N, THF, MeNH<sub>2</sub> gas; f) AlH<sub>3</sub>·EtN(Me)<sub>2</sub>, THF, -15 °C; g) AlH<sub>3</sub>·EtN(Me)<sub>2</sub>, THF, t.a.

**Esquema 4.** Síntesis total de la ( $\pm$ )-flustramina A (**1a**).

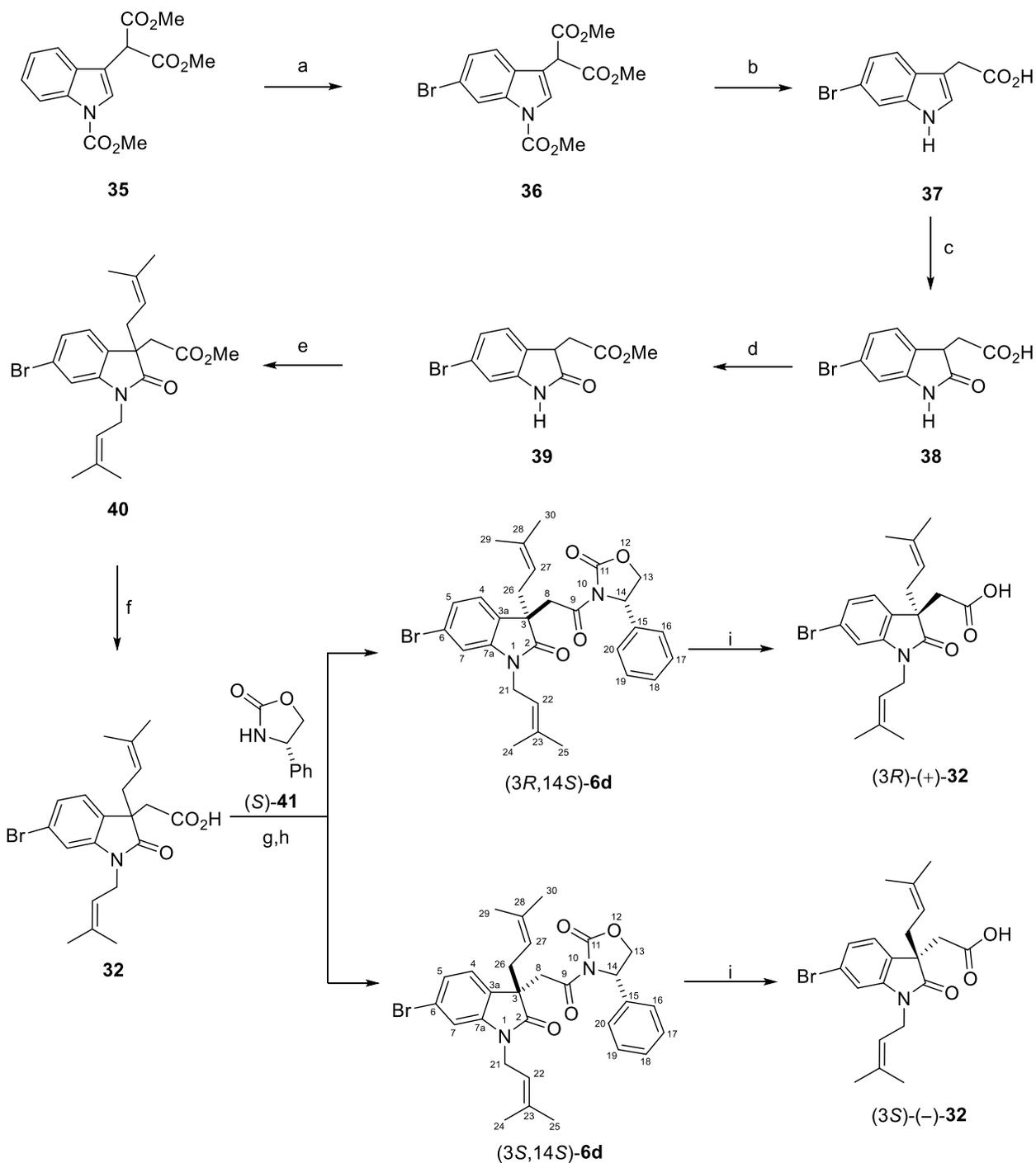
Kawasaki y colaboradores<sup>15</sup> también llevaron a cabo la síntesis enantioselectiva de la (-)-flustramina B (**1b**) en donde llevan a cabo un reordenamiento tipo Claisen y una ciclación reductiva para formar el esqueleto pirroloindólico (Esquema 5). La síntesis se inició con la bromación del 6-bromoindoxilo **13** y posterior sustitución del átomo de bromo con (S)-1-nonen-3-ol en presencia de malla molecular (MS 4 Å) dando lugar a la mezcla distereoisomérica del indoxilo **26**. La reacción de **26** con cianometilfosfonato en presencia de *t*-BuOK favoreció el reordenamiento de Claisen de **28**, generado *in situ* a partir de la isomerización de **27**, dando de manera enantioselectiva (98% ee) al (S),(E)-3-cianometil-3-(2-nonenil)oxindol **29**. La conversión en **29** del grupo nonenilo en prenilo se logró mediante ozonólisis del enlace doble en **29** y posterior reacción de Wittig con 2-propilideno fosforano dando lugar al 3-preniloxindol **30**. La posterior *N*-prenilación de **30** e hidrólisis del grupo ciano en **31** dio lugar al ácido carboxílico **32**, cuyo tratamiento con EDC y pentafluorofenol generó *in situ* el anhídrido mixto correspondiente que se trató con metilamina para obtener la *N*-metilamida **33**. Finalmente, el tratamiento de **33** con alano-*N,N*-dimetiletilamina dio lugar a la reducción quimioselectiva del grupo carbonilo en C2 para obtener la (-)-flustramida B (**34**) o la (-)-flustramina B (**1b**) dependiendo de la temperatura de reacción.



a) Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después (S)-1-nonen-3-ol, MS 4Å, MeCN/DMF; b) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CN, *t*-BuOK, DMF, -78 °C; c) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, después Ph<sub>3</sub>P, Ph<sub>3</sub>P=CMe<sub>2</sub>; d) NaH, bromuro de prenilo, DMF; e) 35% NaOH<sub>(ac)</sub>, MeOH; f) EDC·HCl, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>OH, Et<sub>3</sub>N, THF, después MeNH<sub>2</sub> gas; g) AlH<sub>3</sub>·EtN(Me)<sub>2</sub>, THF, -15 °C; h) AlH<sub>3</sub>·EtN(Me)<sub>2</sub>, THF, t.a.

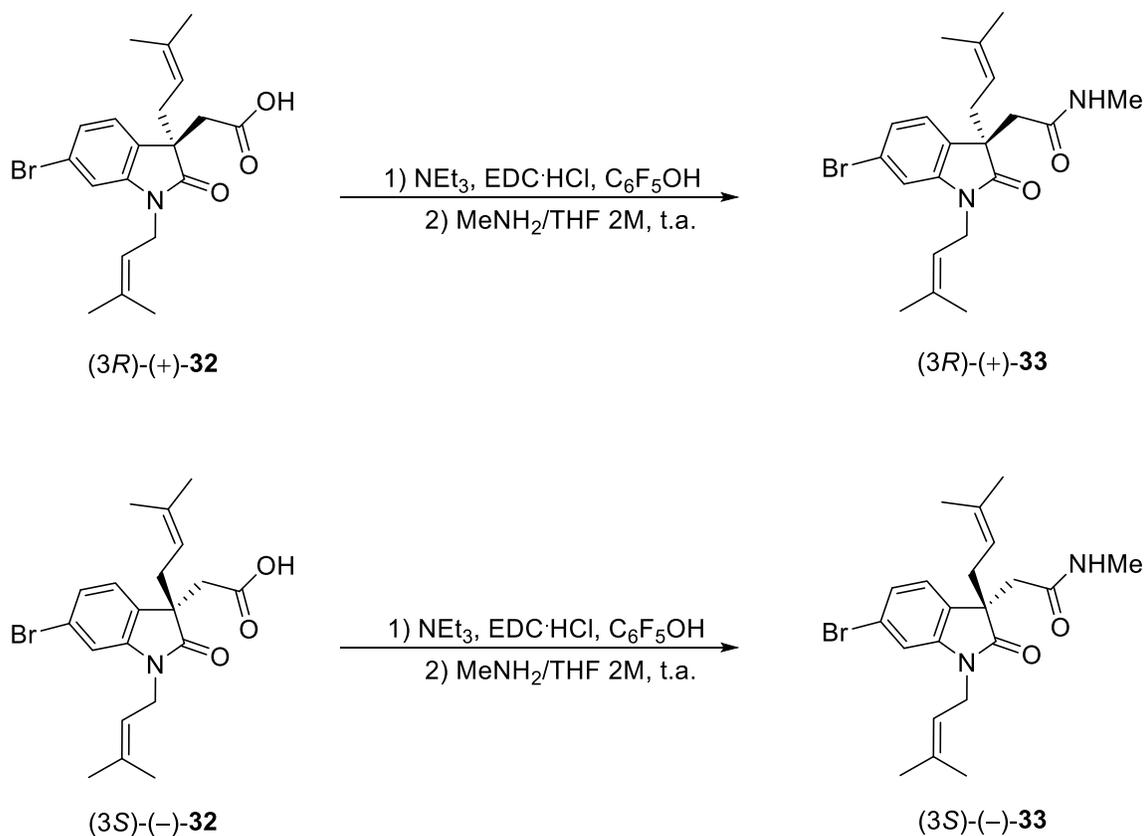
**Esquema 5.** Síntesis enantioselectiva de la (-)-flustramina B (**1b**).

En nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la síntesis formal de la (-)-flustramina B (**1b**) al sintetizar ambas antípodas (*R*) y (*S*) de los intermediarios de síntesis el ácido **32** y la amida **33** (Esquema 5).<sup>10</sup> Inicialmente, el 1-carbometoxi-3-indolilmalonato (**35**) se trató con Br<sub>2</sub> en CCl<sub>4</sub> obteniéndose el derivado indólico C6 bromado **36** (86%) (Esquema 6).<sup>17</sup> La desprotección, monodescarbometoxilación e hidrólisis de **36** se llevó a cabo con *t*-BuNH<sub>2</sub>/LiBr/MeOH/H<sub>2</sub>O<sup>18</sup> obteniendo al ácido carboxílico **37** (96%). La oxidación de **37** con DMSO y HCl<sup>19</sup> dio lugar a la formación del oxindol **38**. Posteriormente **38** se esterificó con MeOH y ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH), como catalizador, para dar el éster oxindólico **39** (64%).<sup>20</sup> El compuesto *N*1,C3-diprenilado **40** (92%) se obtuvo al tratar a **39** con bromuro de prenilo y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bajo reflujo de acetona.<sup>21</sup> La hidrólisis del éster oxindólico **40** con NaOH/MeOH<sup>21</sup> y posterior acidificación generó el ácido **32** de forma racémica en 97% de rendimiento. La resolución del ácido (±)-**32** se llevó a cabo con (*S*)-4-feniloxazolidin-2-ona (**41**) vía la formación de las imidas diastereoméricas **6d**. Así, el ácido (±)-**32** se trató primero con 4-DMAP y DCC para formar un anhídrido mixto<sup>9</sup> y después con **41** dando lugar a las correspondientes imidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)-**6d** y (3*S*,14*S*)-**6d**<sup>10</sup> que se separaron mediante cromatografía en columna (cc). Las imidas **6d** se hidrolizaron por separado<sup>16</sup> con peróxido de litio, generado *in situ* a partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso al 30% y LiOH en THF/H<sub>2</sub>O, a temperatura ambiente durante 24 h, obteniéndose los correspondientes ácidos (*R*)- y (*S*)-**32** (Esquema 6). Finalmente, las antípodas (*R*) y (*S*) del ácido **32** se trataron por separado, primero con NEt<sub>3</sub> a 0 °C, después con EDC·HCl a temperatura ambiente y finalmente con C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>OH para formar el anhídrido mixto. En una segunda etapa se añadió MeNH<sub>2</sub> en solución 2M de THF, dando lugar a las antípodas (*R*) y (*S*) de la amida **33** (Esquema 7).<sup>15</sup>



a) Br en  $\text{CCl}_4$ , 24 h, t.a.; después 30 mL  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{ac})$  20 h, t.a.; b)  $t\text{-BuNH}_2$ , LiBr, MeOH:H $_2\text{O}$  (1:2), 3.5 h, reflujo; c) DMSO:HCl (1:1), 12 h, t.a.; d) MeOH,  $p\text{-TsOH}$ , 2.5 h, trampa Dean Stark bajo reflujo; e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , bromuro de prenilo, acetona, 2.5 h, reflujo; f) 15%  $\text{NaOH}(\text{ac})$ , MeOH, 40 min, 50-60 °C, después HCl; g) 4-DMAP, DCC, (S)-41; h) separación en cc; i) LiOH, 30%  $\text{H}_2\text{O}_2(\text{ac})$ , THF/H $_2\text{O}$  (2:1), 24 h, t.a.

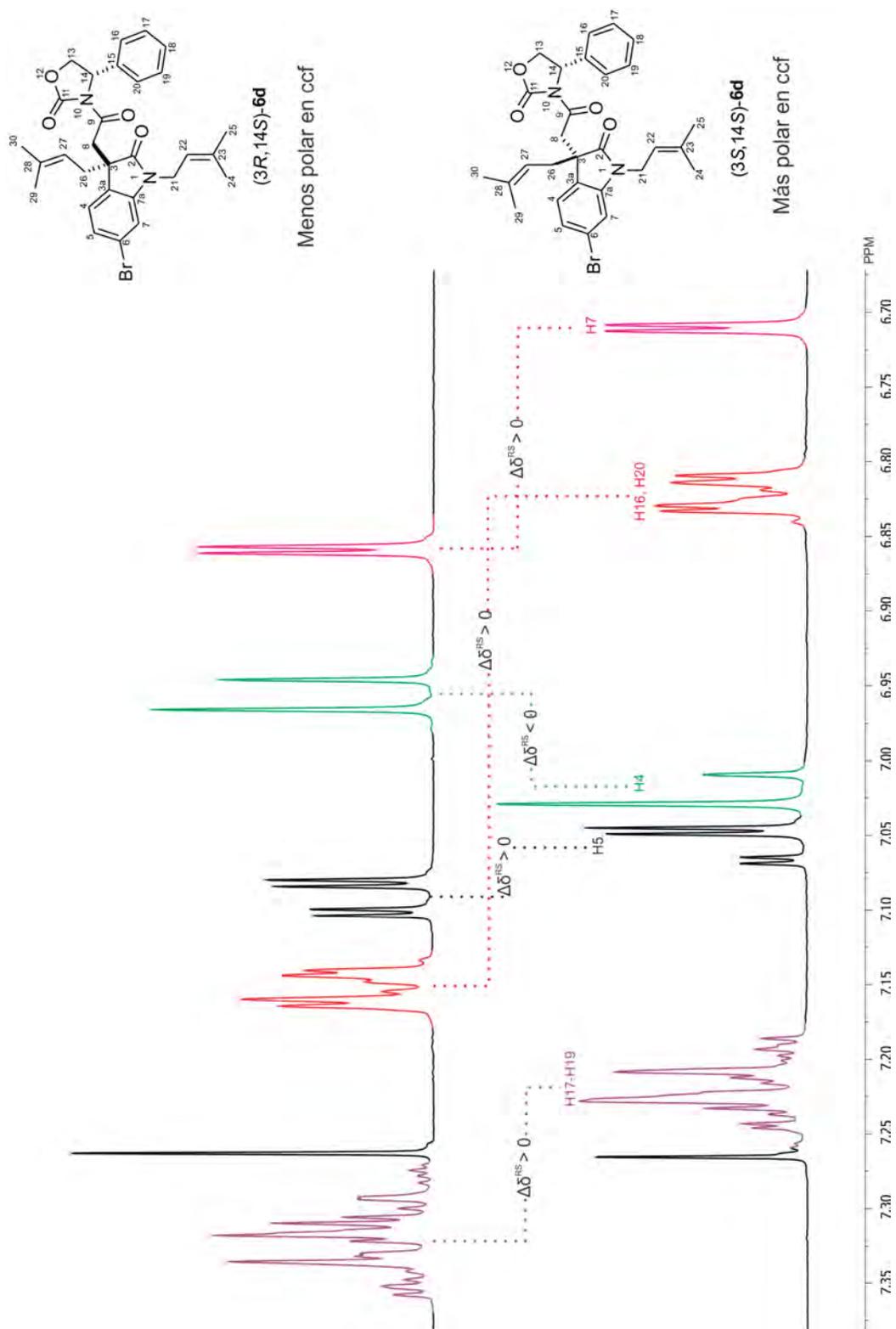
**Esquema 6.** Síntesis y resolución del ácido 2-(6-bromo-1,3-dipreniloxindolil)acético (**32**).



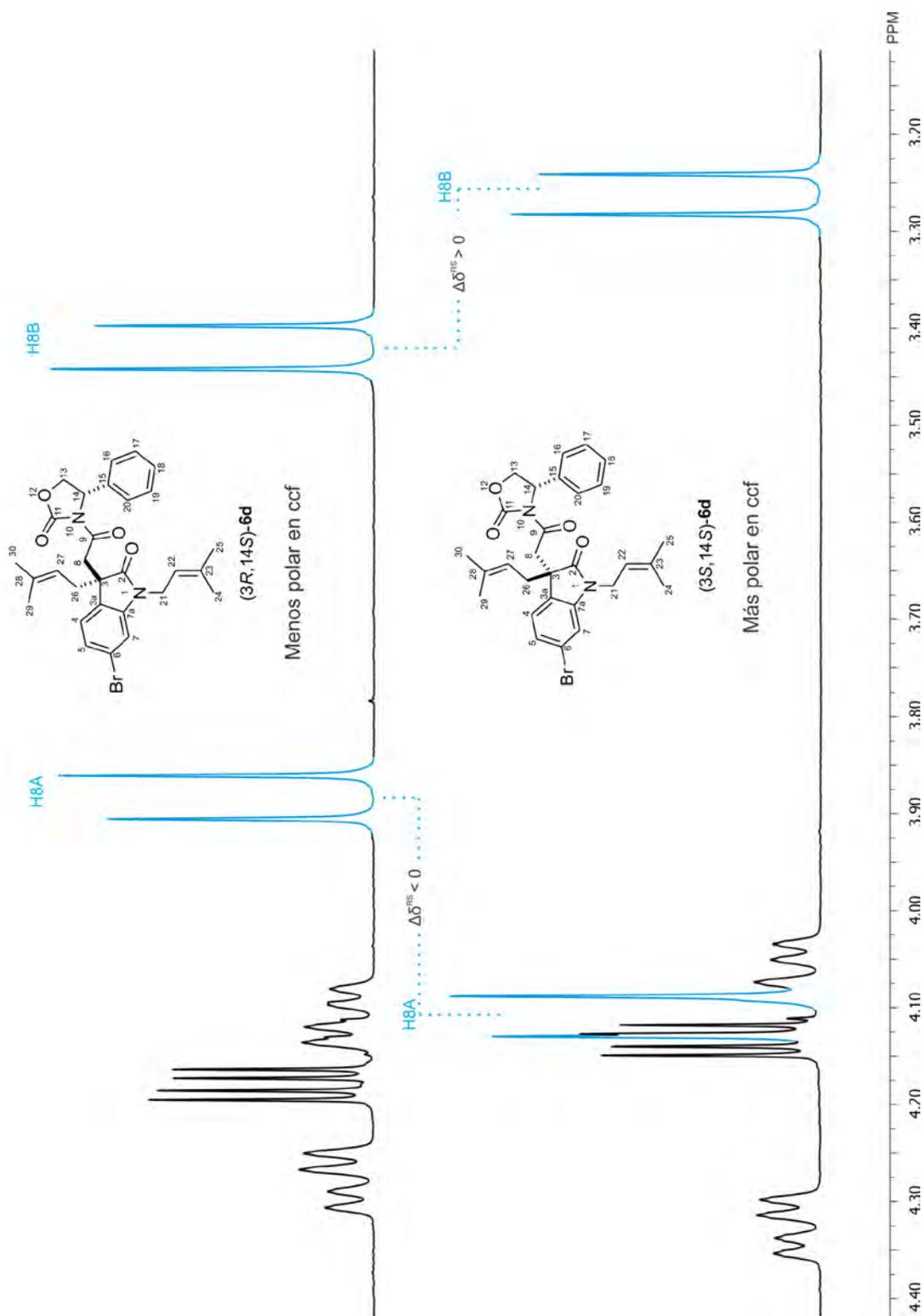
**Esquema 7.** Obtención de las amidas enantioméricamente puras (*R*) y (*S*)-**33**.

La configuración absoluta de las imidas diastereoméricas **6d** se determinó a través de RMN de  $^1\text{H}$  y DCV, de tal forma que la imida menos polar en ccf presenta una configuración (3*R*,14*S*), mientras que la más polar en ccf tiene una configuración (3*S*,14*S*). Lo anterior se estableció mediante RMN con base en la sistematicidad encontrada en nuestro grupo de trabajo para una serie de imidas análogas, en la imida (3*S*,14*S*)-**6d** los anillos aromáticos de los fragmentos oxazolidinona e indol se encuentran orientados uno frente al otro ocasionando un efecto de protección diamagnética recíproco, mientras que en la imida (3*R*,14*S*)-**6d** no se observa dicho efecto ya que los anillos aromáticos están alejados uno del otro, como se muestra en el modelo conformacional empírico propuesto para este tipo de imidas (Figura 5, pag. 7). En las figuras 9 y 10 los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  muestran que en el

diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**6d** las señales para los protones aromáticos aparecen desplazadas a menor frecuencia en comparación con aquellas del diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**6d** (Figura 9). Otro factor importante que se consideró para este análisis es la apertura del sistema AB conformado por los protones diastereotópicos de la posición C8 (Figura 10), ya que para la imida más polar (3*S*,14*S*)-**6d** la apertura es mayor en comparación con la imida menos polar (3*R*,14*S*)-**6d**.<sup>9</sup>



**Figura 9.** Fragmento de la región aromática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> de las imidas diastereoméricas **6d**.

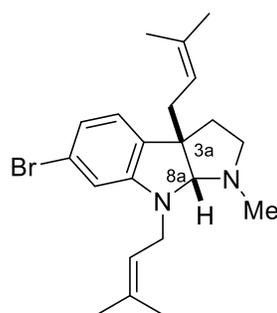


**Figura 10.** Fragmento de la región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de las imidas diastereoméricas **6d**.

La configuración absoluta de las imidas diastereoméricas **6d** también se determinó utilizando el DCV, encontrándose que para ambas imidas el espectro calculado con el nivel de teoría B3PW91/TZVP fue el que mejor correlación presentó con el correspondiente espectro experimental (Figuras 11 y 12), confirmando la configuración absoluta ya establecida mediante RMN. Finalmente, la asignación de la configuración absoluta para las imidas diastereoméricas **6d** también se corroboró, como se describió en las páginas 10 y 11, mediante el análisis, en los correspondientes espectros de DCV experimentales, del patrón de acoplamiento entre los carbonilos de las posiciones C2 y C9 con base en la metodología establecida por Taniguchi.<sup>12</sup>

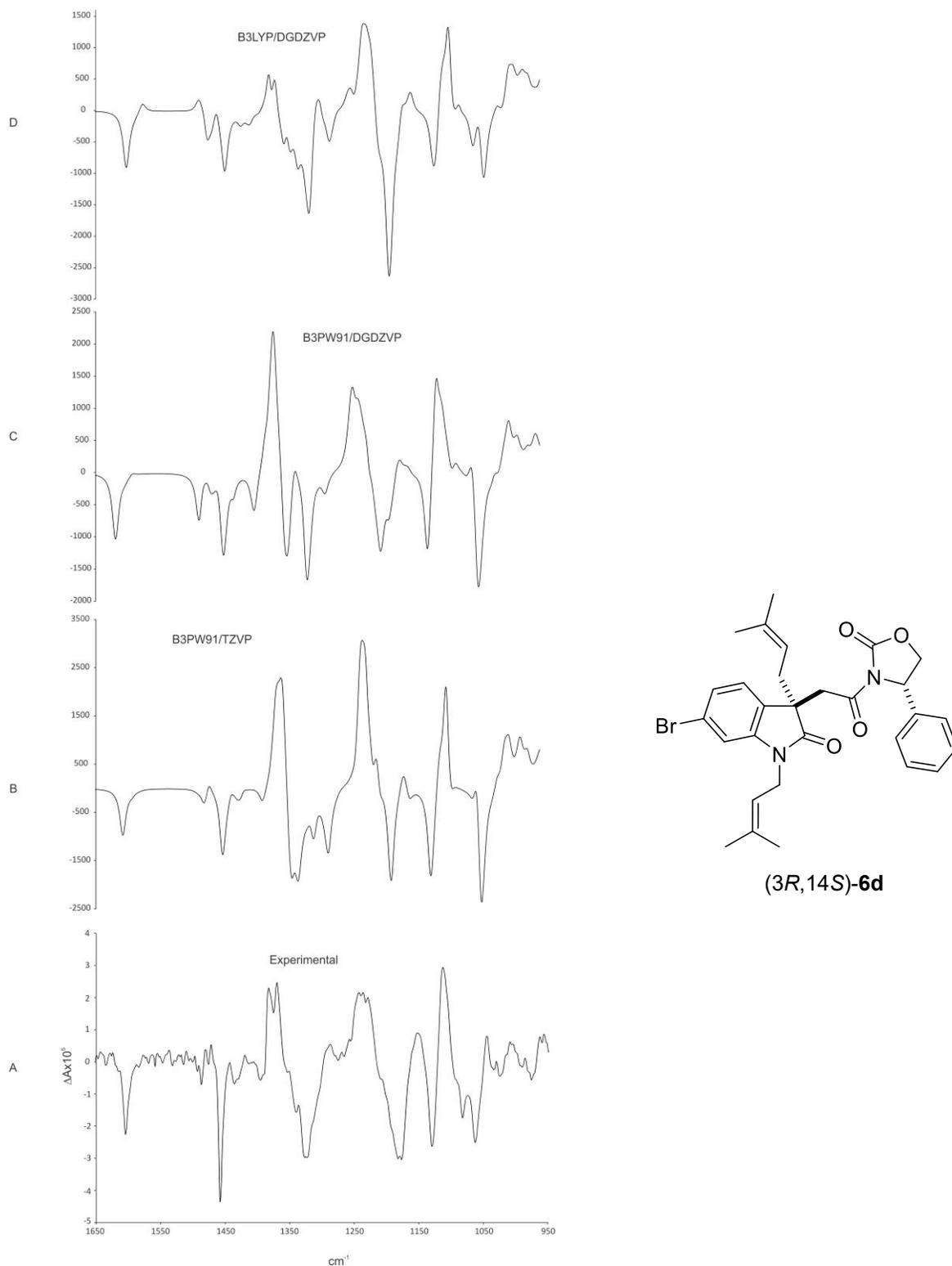
De esta manera, al asignar la configuración absoluta del centro estereogénico C3S en el esqueleto oxindólico de las imidas diastereoméricas **6d** (Esquema 6), se define la configuración absoluta en C3 de los intermediarios de síntesis el ácido (S)-(-)-**32** y la amida (S)-(-)-**33** (Esquema 5). Considerando que a partir de la amida (-)-**33** se obtiene la (-)-flustramina B (**1b**) (Esquema 5), se define la configuración absoluta de C3a en el esqueleto pirroloindólico de **1b** con la concomitante determinación de la configuración absoluta de la posición C8a, debido a que la fusión de los anillos de indolina y pirrolidina es cis,<sup>13</sup> estableciéndose que la configuración absoluta de la (-)-flustramina B (**1b**) es (3aS,8aR) (Figura 10a).<sup>10</sup>

Debido a la actividad biológica de la flustramina A (**1a**) y considerando su analogía estructural con la flustramina B (**1b**), en este trabajo se llevó a cabo la síntesis formal del alcaloide natural **1a** y se determinó su configuración absoluta mediante RMN de protón y dicroísmo circular vibracional.

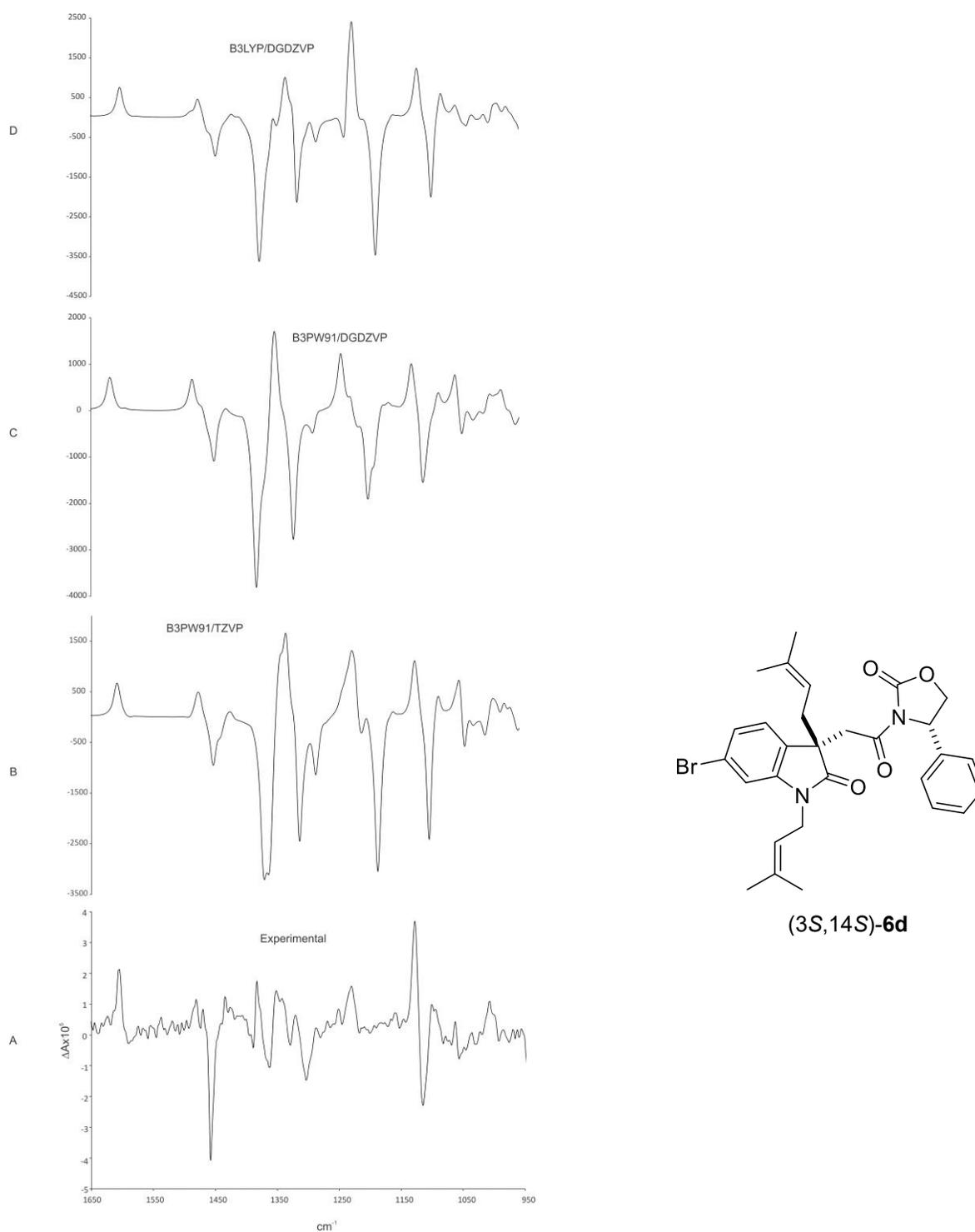


(-)-(3aS,8aR)-Flustramina B (**1b**)

**Figura 10a.** Configuración absoluta del producto natural (-)-**1b**.



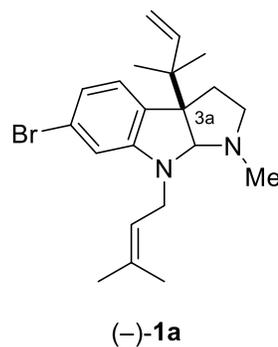
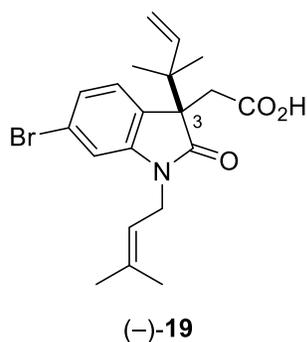
**Figura 11.** Espectros de DCV calculados (Trazos B-D) para la imida  $(3R,14S)\text{-6d}$  mediante cálculos de TFD comparados con el espectro experimental (Trazo A).



**Figura 12.** Espectros de DCV calculados (Trazos B-D) para la imida (3S,14S)-6d mediante cálculos de TFD comparados con el espectro experimental (Trazo A).

### 3. JUSTIFICACIÓN

Se conocen varias metodologías de síntesis racémicas<sup>13,14b,16</sup> y enantioselectivas<sup>15</sup> para la obtención de la (-)-flustramina A (**1a**), las cuales normalmente implican secuencias de varios pasos para la construcción del sistema pirrolo[2,3-*b*]-indol. Sin embargo, no se ha logrado determinar con certeza la configuración absoluta del centro estereogénico C3a. En este trabajo se llevó a cabo la síntesis, resolución y asignación de la configuración absoluta del ácido (-)-2-(6-bromo-3-isoprenil-1-preniloxindolil)acético (**19**), lo cual representa la síntesis formal del producto natural (-)-flustramina A (**1a**) lográndose establecer la configuración absoluta en C3a y C8a de este producto natural.



## 4. OBJETIVOS

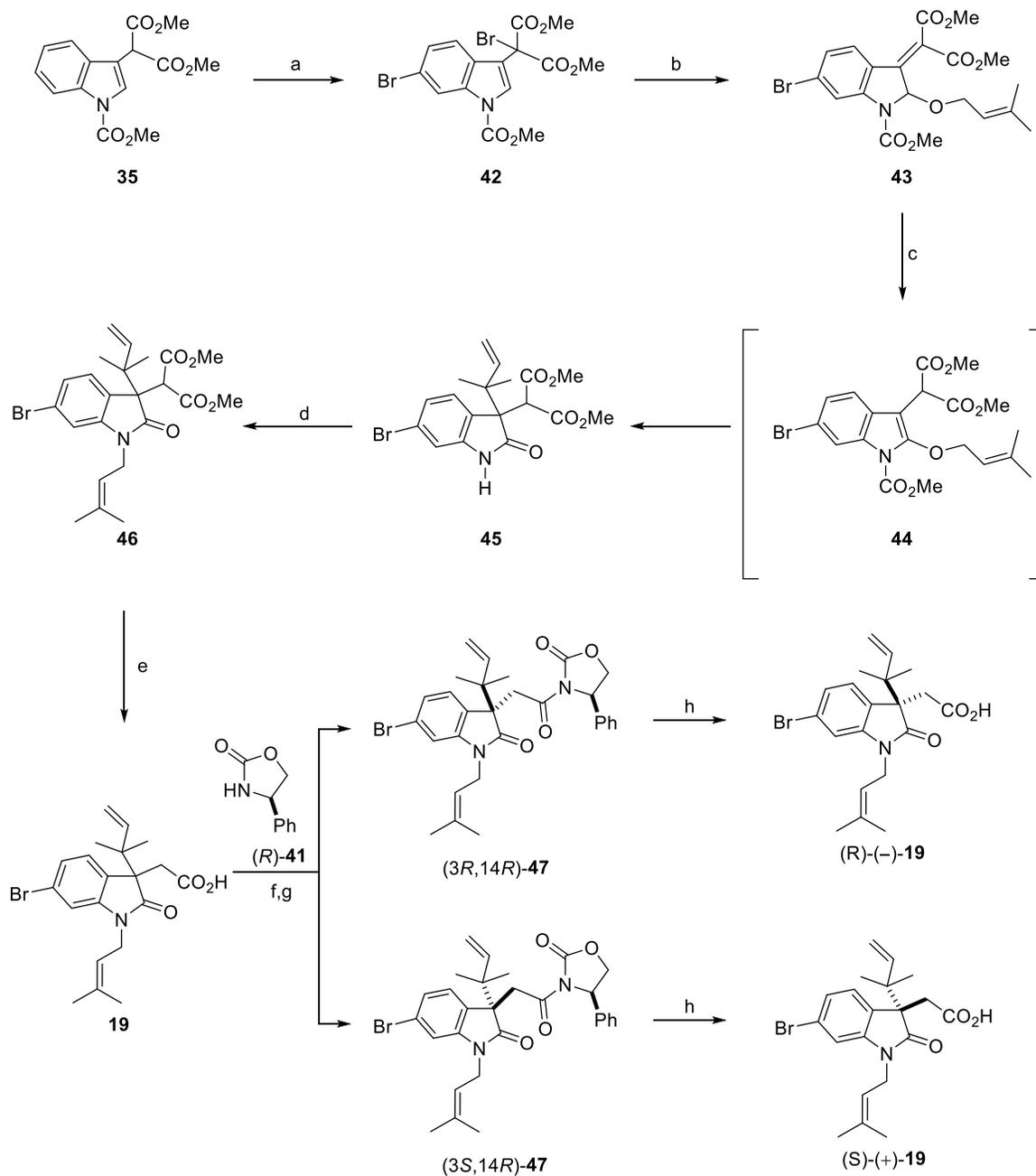
1. Llevar a cabo la síntesis y resolución del ácido oxindólico **19** a través de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,14*R*)- y (3*S*,14*R*)-**47** (Esquema 8) para obtener las antípodas (*R*)- y (*S*)-**19**, y establecer así la síntesis formal de la (-)-flustramina A (**1a**).
2. Obtener y analizar los espectros de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,14*R*)- y (3*S*,14*R*)-**47** para determinar su configuración absoluta mediante RMN de <sup>1</sup>H y dicroísmo circular vibracional.
3. Determinar la rotación óptica de los enantiómeros del ácido (*R*)- y (*S*)-**19** para establecer, por correlación química del signo, la configuración absoluta del intermediario de síntesis (-)-**19** y en consecuencia del producto natural (-)-flustramina A (**1a**).

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 Síntesis formal y asignación de la configuración absoluta de la (-)-flustramina A (**1a**).

En este trabajo se llevó a cabo la obtención de ambos enantiómeros (*R*) y (*S*) del ácido **19** de acuerdo al esquema 8, lo cual constituye la síntesis formal de la (-)-flustramina A (**1a**) (Esquema 3). La síntesis se inició con la bromación del 1-carbometoxi-3-indolilmalonato<sup>22</sup> (**35**) en presencia de Br<sub>2</sub> en CCl<sub>4</sub> a temperatura ambiente durante 24 h (Esquema 8) dando lugar al compuesto dibromado en C6 y C8 **42** en 86% de rendimiento.<sup>17</sup> Posteriormente el diéster carbamato dibromado **42** se trató con el alcohol prenílico (3-metil-2-buten-1-ol) bajo irradiación de microondas (M.O.) durante 5 minutos generando la alcoxiindolenina **43** en 70% de rendimiento (Esquema 8). El tratamiento de **43** con DBU en tolueno y M.O. durante 15 minutos favorece la isomerización al indol **44**, así como el reordenamiento de Claisen en este último para obtener al compuesto reordenado **45** (70%). Posteriormente, el diéster oxindólico **45** se trató con bromuro de prenilo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en acetona bajo irradiación de M.O. durante 1.5 h para dar el oxindol *N*-prenilado **46** en rendimiento cuantitativo. Finalmente, la monodescarbometoxilación e hidrólisis de **46** se llevó a cabo con *t*-BuNH<sub>2</sub> y NaCl en MeOH:H<sub>2</sub>O (1:2) bajo radiación de M.O. durante 3.5 h generando el ácido oxindólico **19** en rendimiento cuantitativo.

Una vez sintetizado el ácido ( $\pm$ )-**19** se hizo reaccionar primero con 4-DMAP, EDC·HCl y después con el auxiliar quiral de resolución y reactivo de derivación quiral (RDQ) (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona (**41**) bajo irradiación de M.O. durante 2 h con la finalidad de resolver el racemato mediante la formación de las imidas diastereoméricas **47**, las cuales se separaron mediante cc, debido a su diferente polaridad, eluyendo con hexano/AcOEt (5:2) obteniéndose (*3R,14R*)-**47** en 19% y (*3S,14R*)-**47** en 25% de rendimiento (Esquema 8). Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de las imidas (*3R,14R*)-**47** y (*3S,14R*)-**47** se muestran en la figura 13.



a) Br<sub>2</sub> en CCl<sub>4</sub>, 24 h, t.a.; después 30 mL NaHSO<sub>3(ac)</sub> 20 min, t.a. (86%); b) 3-metil-2-buten-1-ol, M.O., 5 min (70%); c) DBU, tolueno, M.O., 15 min (70%); d) bromuro de prenilo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, M.O., 1.5 h (cuant.); e) *t*-BuNH<sub>2</sub>, NaCl, MeOH:H<sub>2</sub>O (1:2), M.O., 3.5 h (cuant.); f) 4-DMAP, EDC·HCl, después (R)-41, M.O., 2 h; g) separación en cc, (3R,14R)-47 (19%) y (3S,14R)-47 (25%); h) LiOH, 30% H<sub>2</sub>O<sub>2(ac)</sub>, THF/H<sub>2</sub>O (2:1), 24 h, t.a.

**Esquema 8.** Síntesis y resolución del ácido 2-(6-bromo-3-isoprenil-1-prenil-oxindolil)acético (19).

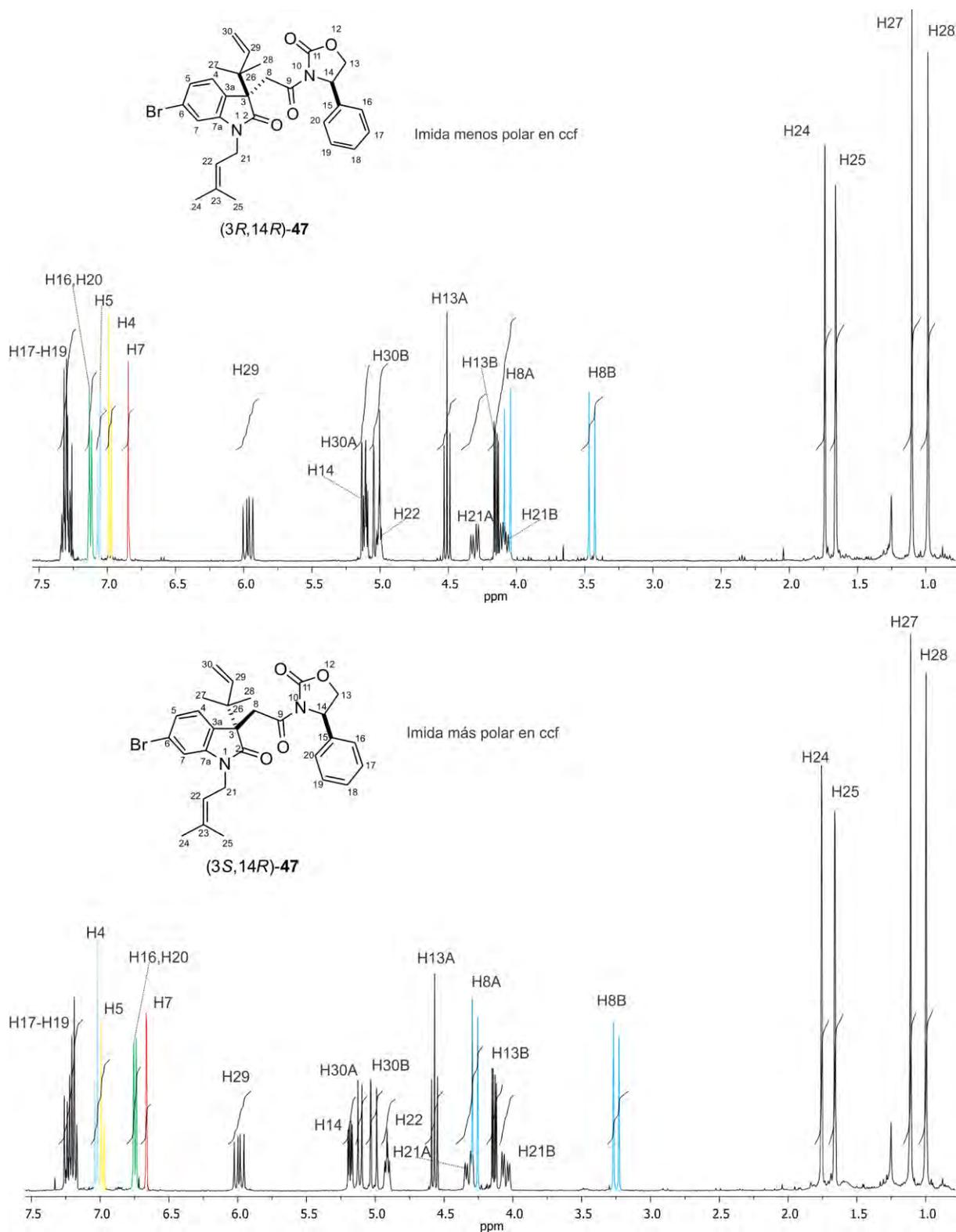
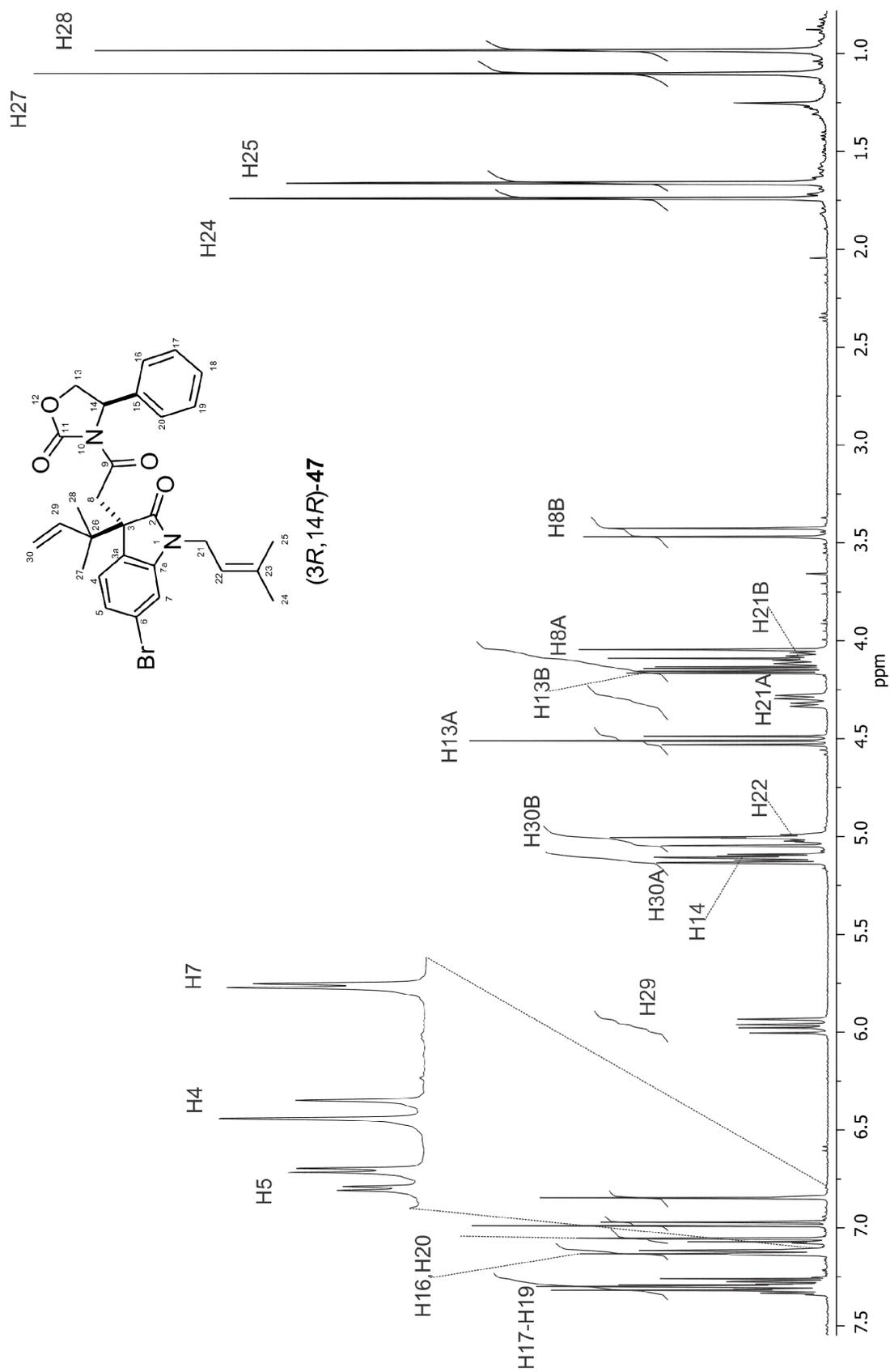


Figura 13. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de las imidas 47.

La elucidación estructural de las imidas diastereoméricas **47** se llevó a cabo mediante espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  a 400 y 100 MHz, respectivamente, y con diagramas de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un enlace (gHSQCAD) y a dos y tres enlaces (gHMBCAD) en solución de  $\text{CDCl}_3$ . A manera de ejemplo en las figuras 14-20 se muestran los diferentes espectros del diastereoisómero (3*R*,14*R*)-**47**. Así, los protones aromáticos H4, H5 y H7 se asignaron con base en su multiplicidad y constantes de acoplamiento (Figura 14) y con esto fue posible la asignación de los carbonos C7, C7a, C3a, C4, C5 y C6 (Figura 15) con base en los diagramas de correlación heteronuclear gHSQCAD y gHMBCAD, a partir de las correspondientes correlaciones a uno, dos y tres enlaces que mostraron con dichos protones (Figuras 16 y 18). Los protones de la posición 8 se lograron asignar fácilmente debido al sistema AB observado en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 14) y con esto fue posible determinar el desplazamiento de C8, C3, C26 y C3a por su correlación a uno (Figura 17) y dos y/o tres enlaces (Figura 20). Los cuatro grupos metilo se lograron diferenciar por las correlaciones C24-Me25, C25-Me24, C27-Me28, C28-Me27, C22-H21A,B, C2-H21A,B, C22-Me24,Me25, C3-Me27,Me28, C26-Me27,Me28 y C26-H8A,B (Figuras 19 y 20). Por otro lado, las señales de los carbonos C23 y C29 se lograron asignar por su correspondiente correlación con los cuatro grupos metilos, ya que C23 correlaciona con Me24 y Me25, mientras que C29 muestra correlaciones con Me27 y Me28 (Figura 19).



**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **(3R,14R)-47** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

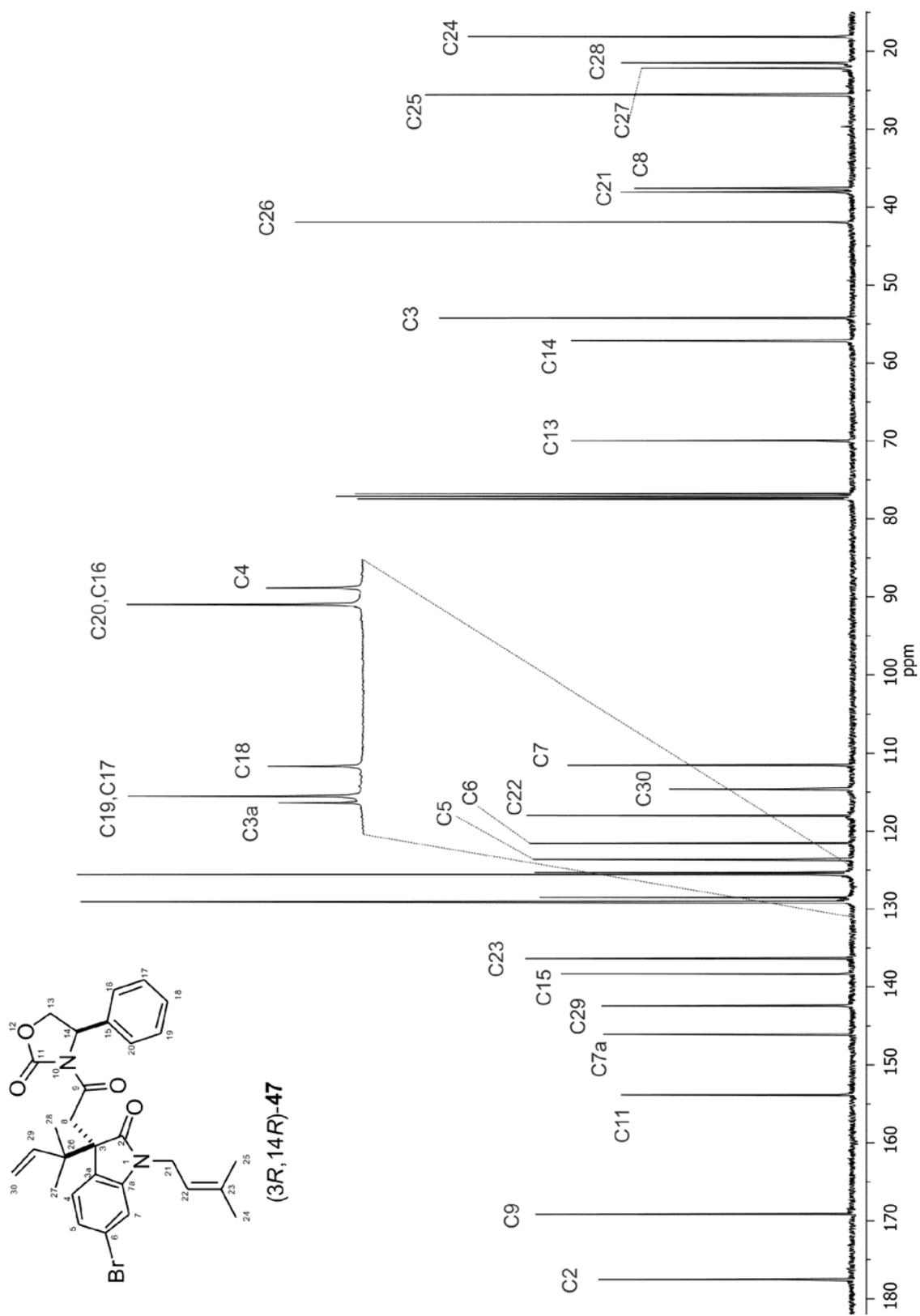
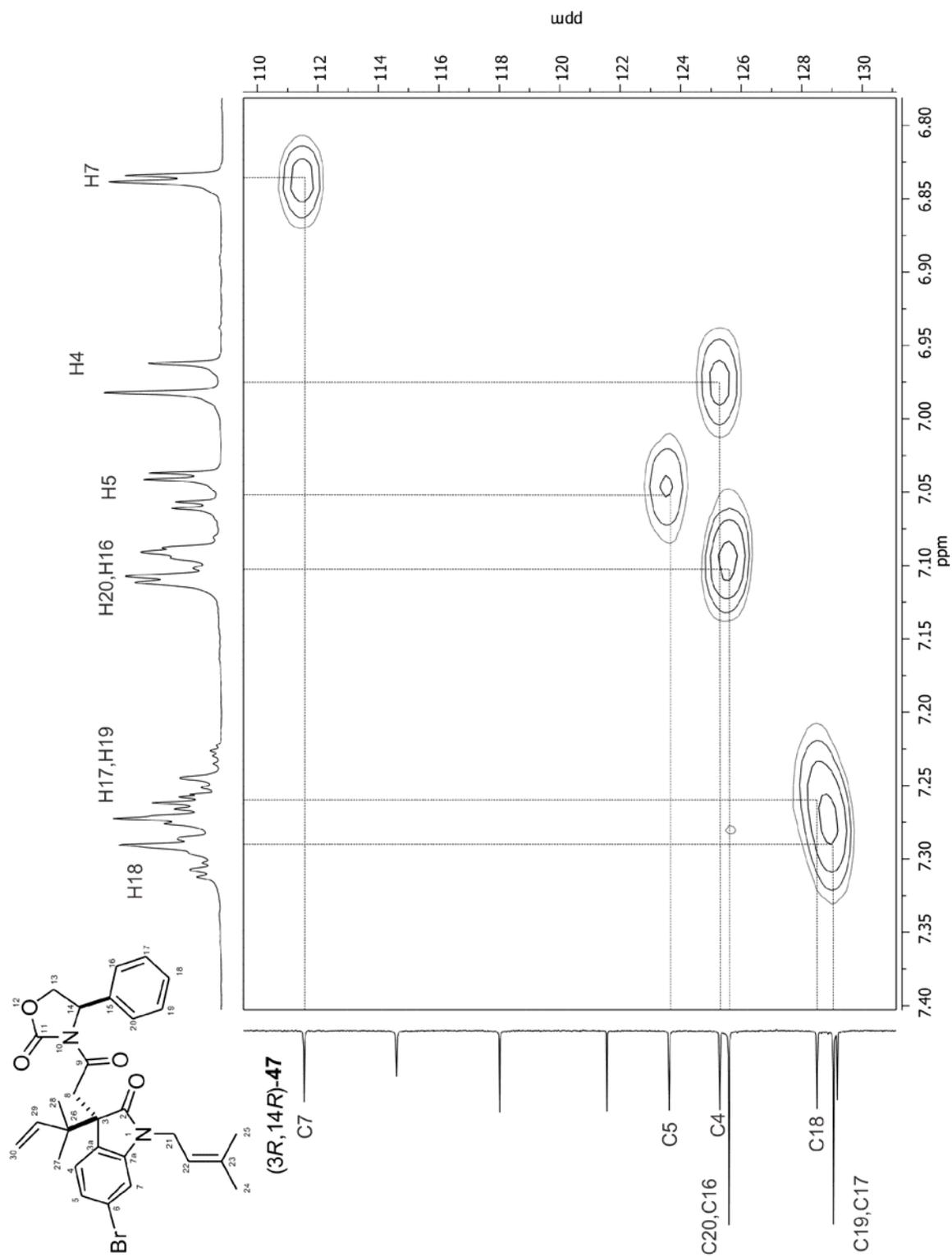


Figura 15. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3R, 14R)-47 en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 16.** Fragmento del diagrama de correlación gHSQCAD  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de (3R,14R)-47 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

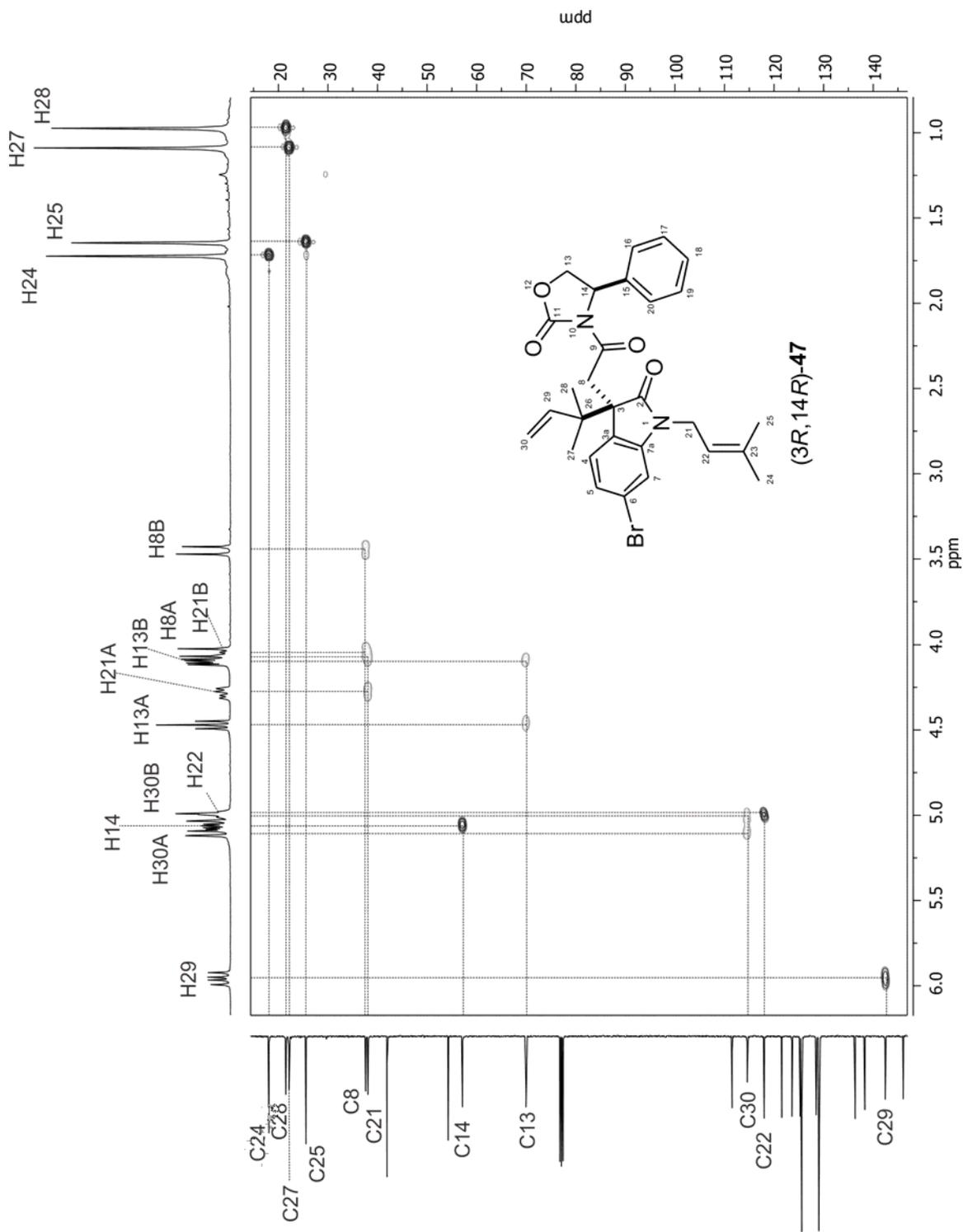


Figura 17. Fragmento del diagrama de correlación gHSQCAD  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de (3R,14R)-47 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

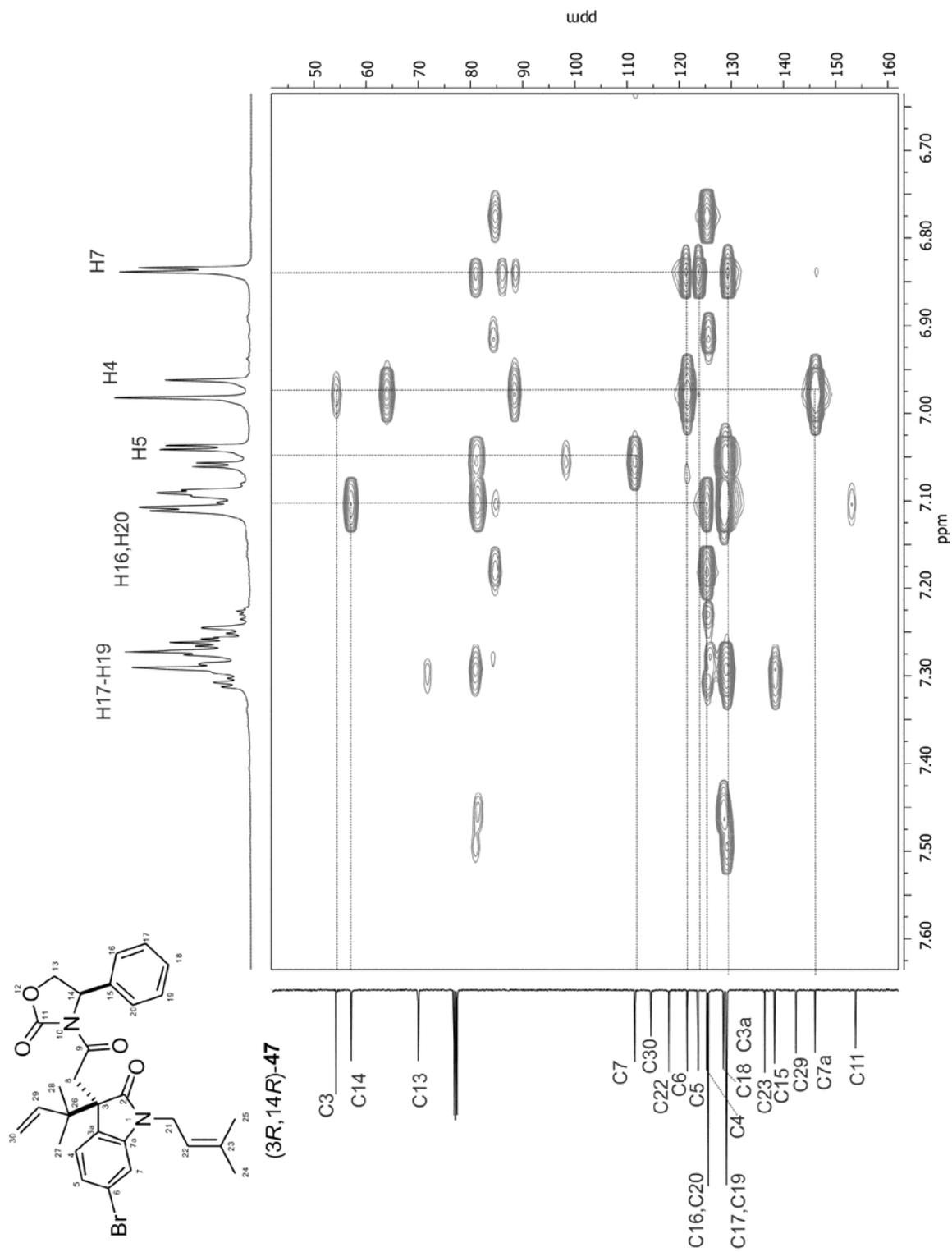
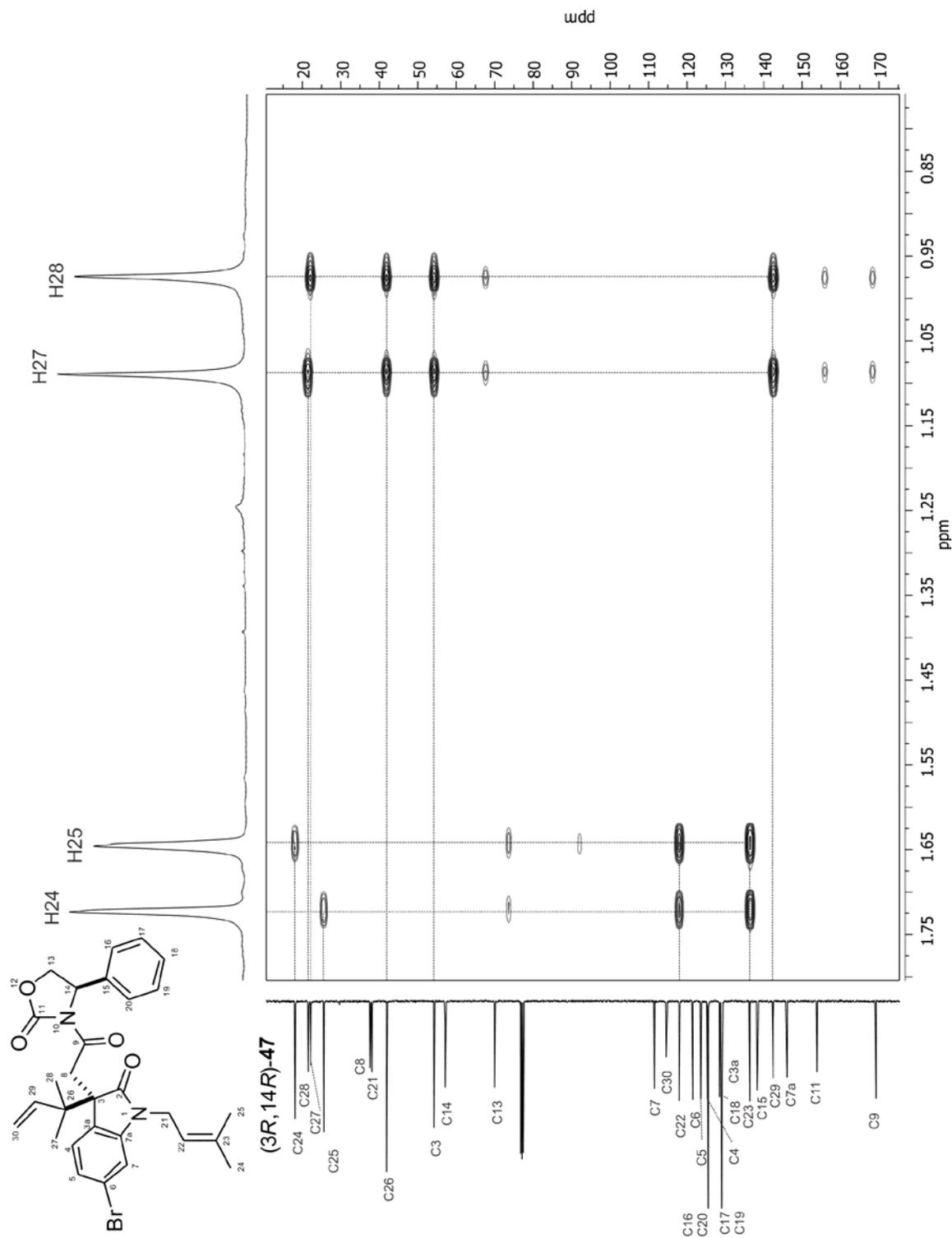
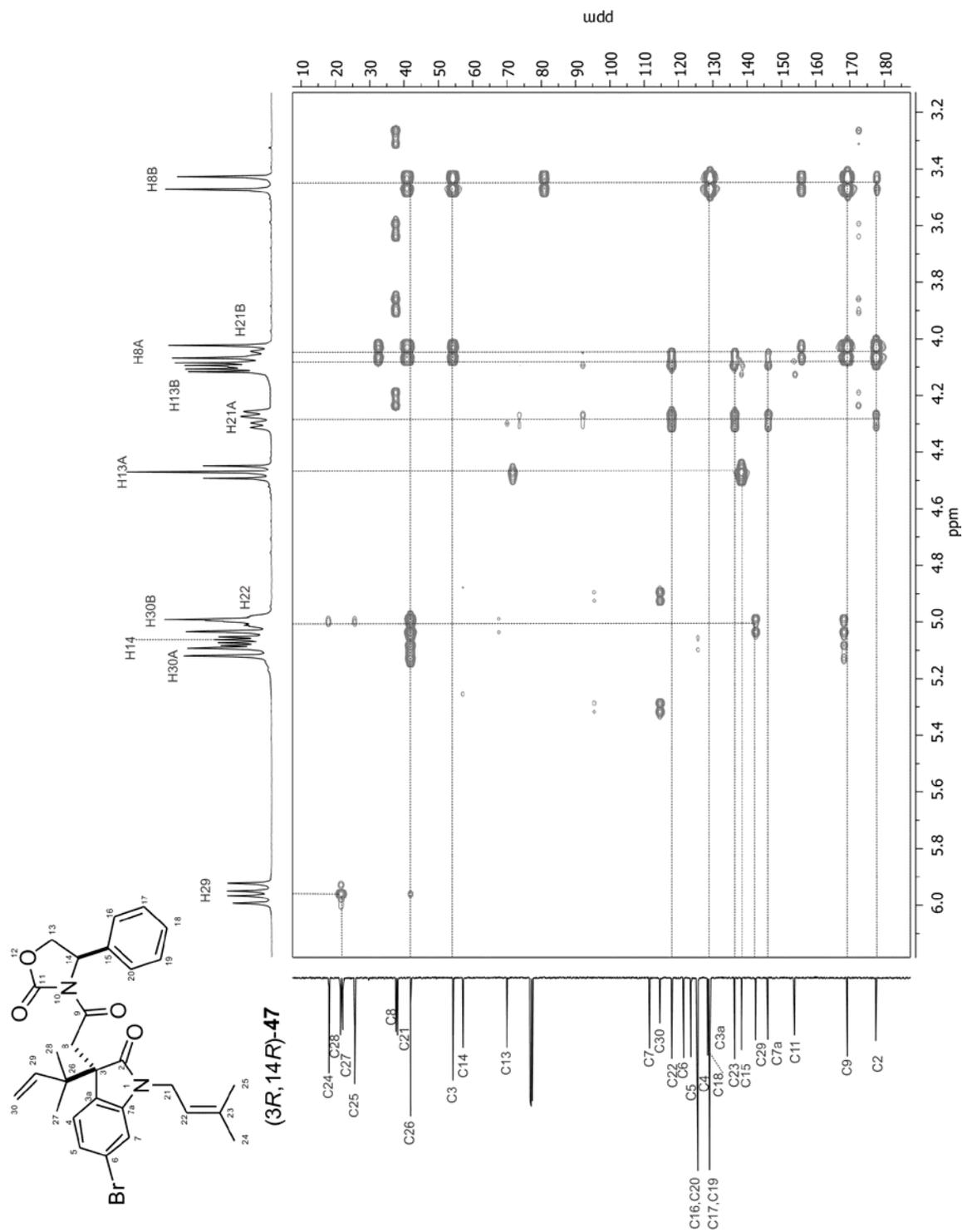


Figura 18. Fragmento del diagrama de correlación gHMBCAD  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de (3R,14R)-47 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



46 **Figura 19.** Fragmento del diagrama de correlación gHMBCAD  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de (3R,14R)-47 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

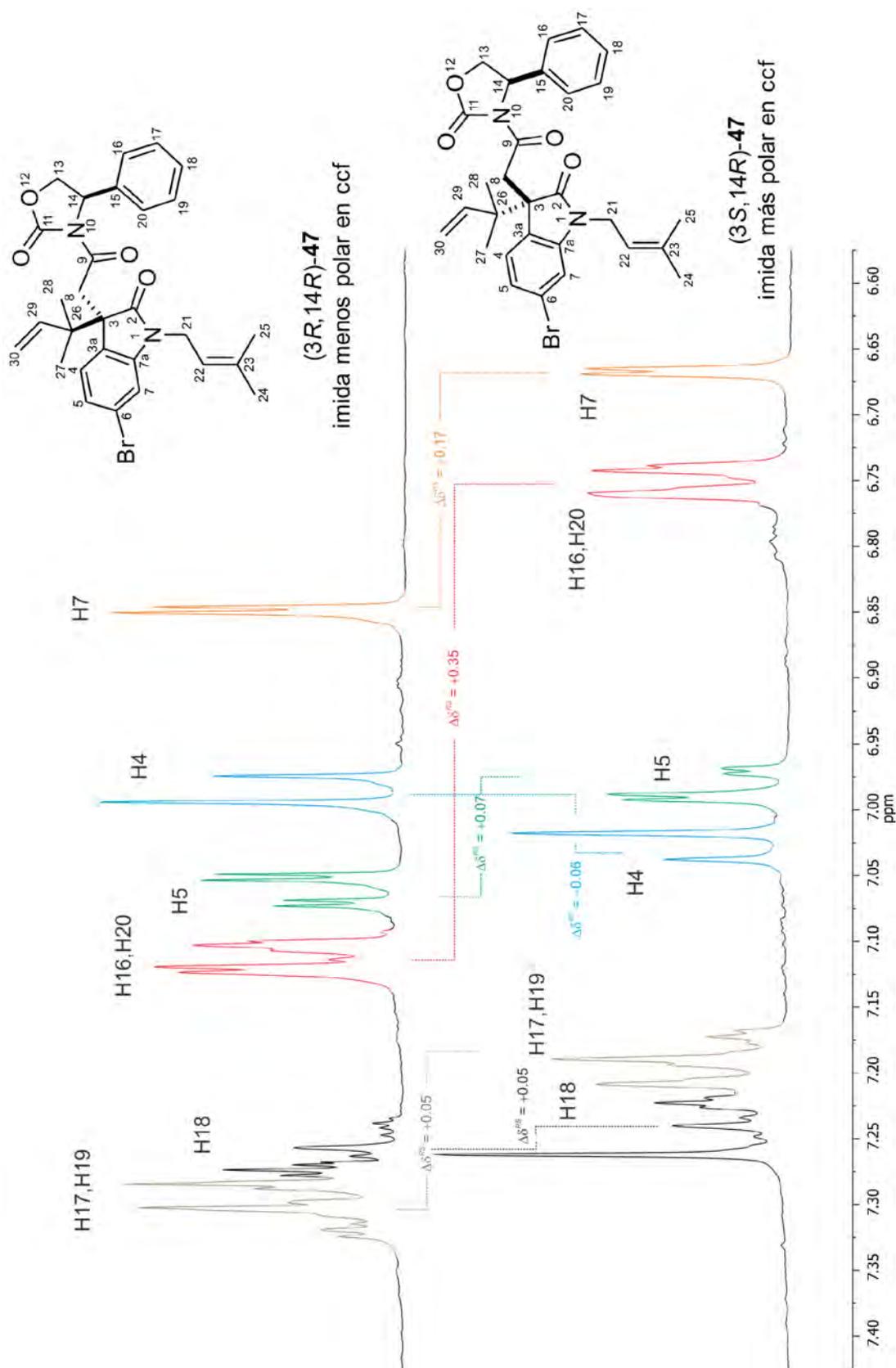


41 **Figura 20.** Fragmento del diagrama de correlación gHMBCAD  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de (3R,14R)-47 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Con base en la metodología previamente establecida en nuestro grupo de trabajo,<sup>9</sup> la asignación de la configuración absoluta de las imidas diastereoméricas **47** se llevó a cabo al comparar sus espectros de RMN de <sup>1</sup>H y obtener los valores de diferencia de desplazamiento químico  $\Delta\delta^{RS}$  ( $\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$ , donde *R* y *S* son los descriptores que aluden a la configuración del centro estereogénico en C3) (Figuras 21 y 22). En la figura 21 se observa que en el caso de la imida más polar en ccf las señales de H5, H7, H16,20 y H17,19 se encuentran desplazadas a menor frecuencia en comparación con las señales correspondientes en la imida menos polar, lo que sugiere que en la imida más polar el anillo aromático del fragmento oxazolidinona se encuentra orientado frente al anillo aromático del fragmento oxindol, ocasionando un efecto de protección diamagnética recíproco entre ambos anillos (Figura 23b) y en la imida menos polar dichos anillos están alejados y no se afectan (Figura 23a), dando lugar a valores  $\Delta\delta^{RS}$  positivos para los protones aromáticos H17,19 ( $\Delta\delta^{RS} = +0.05$ ), H18 ( $\Delta\delta^{RS} = +0.05$ ), H16,20 ( $\Delta\delta^{RS} = +0.35$ ), H5 ( $\Delta\delta^{RS} = +0.07$ ) y H7 ( $\Delta\delta^{RS} = +0.17$ ) (Figura 21).

Por otro lado, en la figura 22 se observa que para la imida más polar (3*S*,14*R*)-**47** el sistema AB H8 muestra mayor separación entre sus señales ( $\Delta\delta_{H8A-H8B} = 1.02$ ) en comparación con el de la imida menos polar (3*R*,14*R*)-**47** ( $\Delta\delta_{H8A-H8B} = 0.6$ ), lo que sugiere que el protón H8A en la imida más polar (3*S*,14*R*)-**47** se encuentra orientado hacia el grupo carbonilo del fragmento oxazolidinona, en la zona de desprotección diamagnética (Figura 23b).

La influencia diamagnética de los grupos fenilo del oxindol y de la (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona en el diastereoisómero (3*S*,14*R*)-**47** se representa en la figura 23b, en donde la zona con signo (+) representa el efecto anisotrópico de protección, mientras que la zona con signo (-) representa el efecto anisotrópico de desprotección. Con estos resultados y considerando los modelos conformacionales empíricos propuestos para las imidas **47** (Figura 23) se puede determinar que la imida más polar en ccf tiene la configuración (3*S*,14*R*) y que la configuración de la imida menos polar es (3*R*,14*R*).



**Figura 21.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de las imidas diastereoméricas **47**.

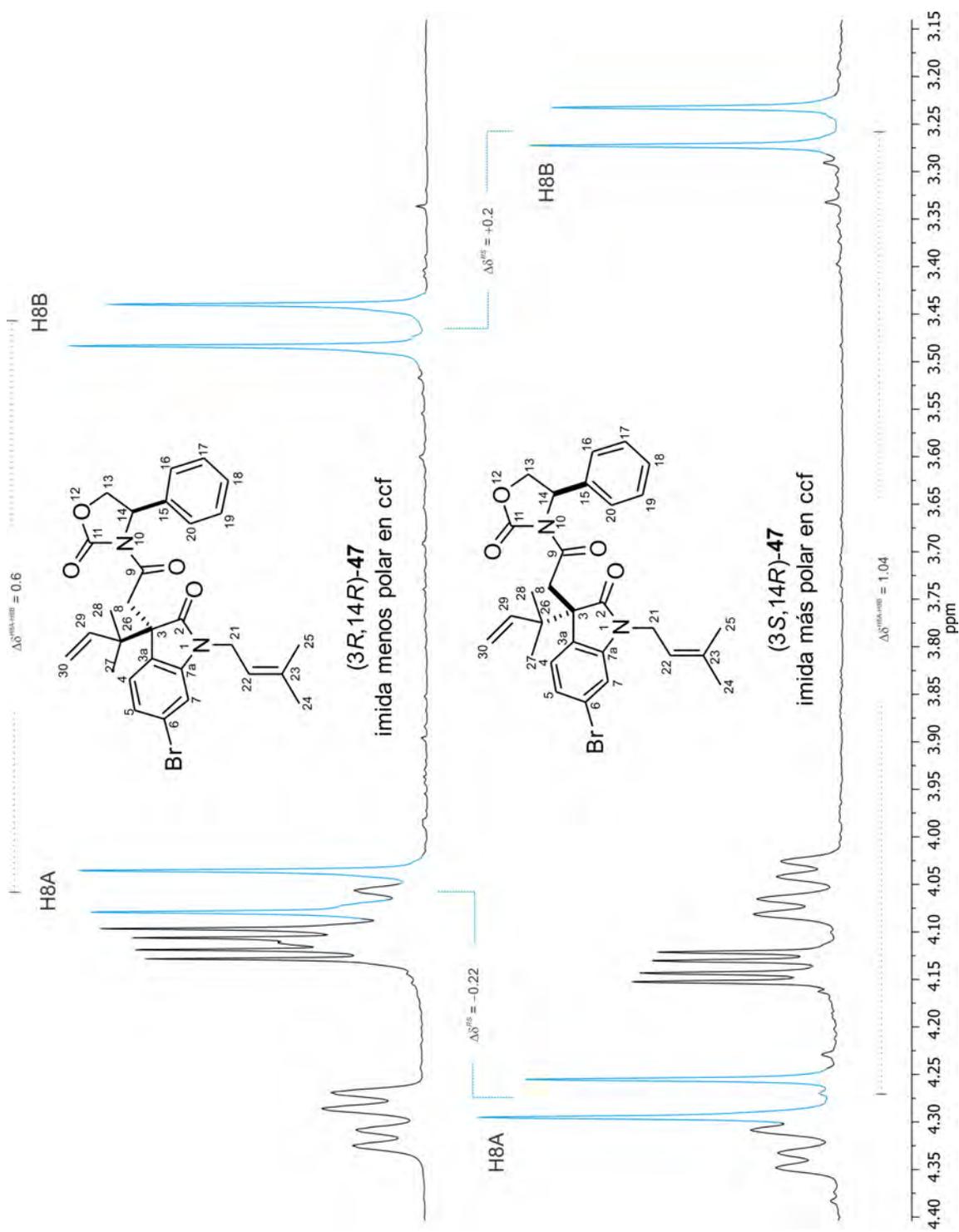
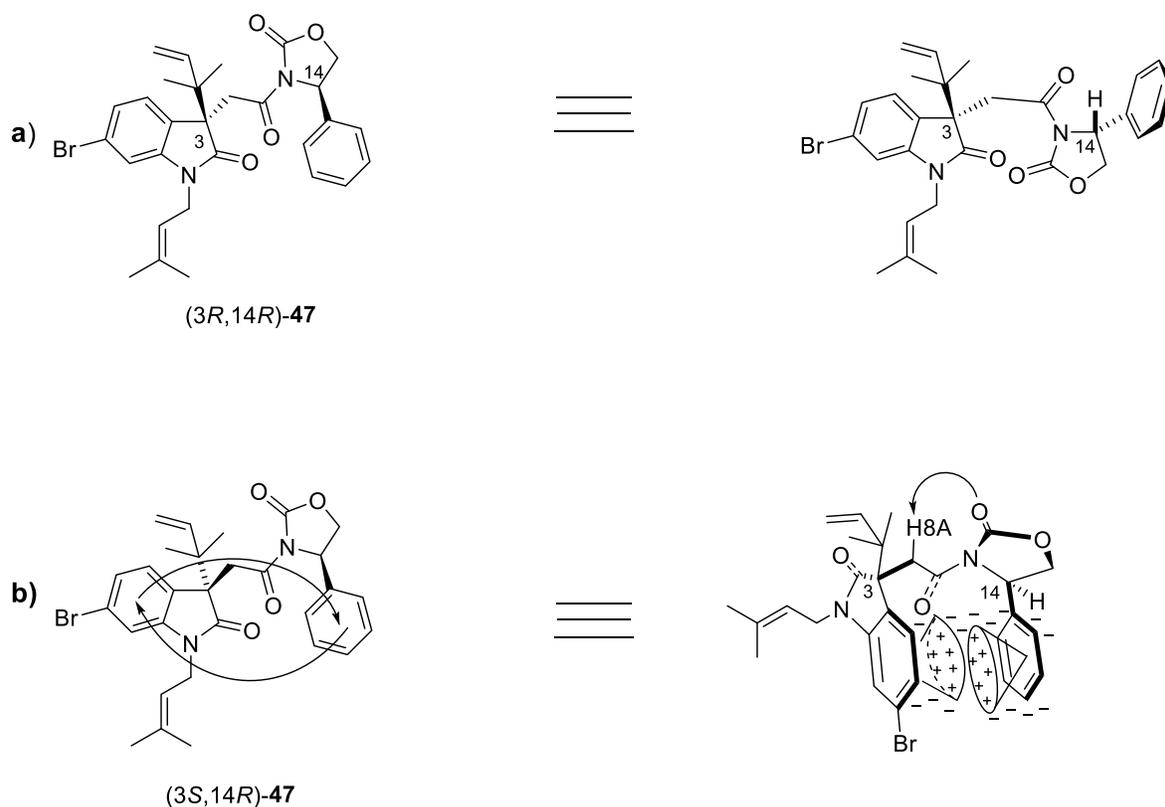


Figura 22. Región alifática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> de las imidas diastereoméricas 47.



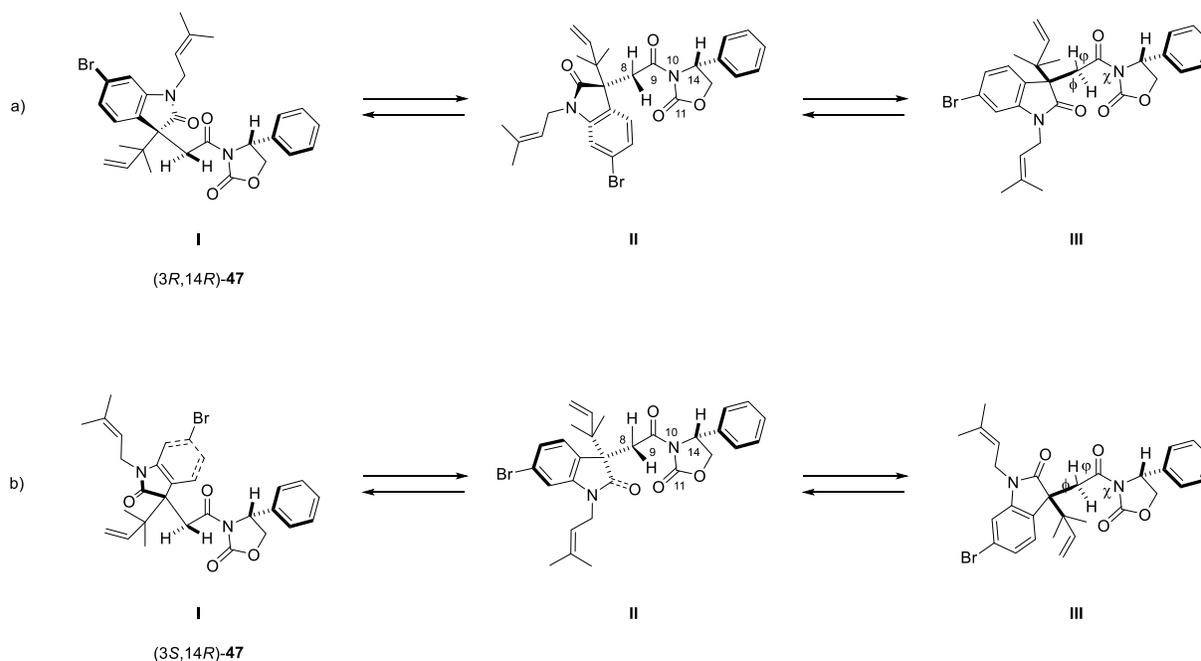
**Figura 23.** Modelos conformacionales empíricos para las imidas  $(3R,14R)$ -**47** (inciso a) y  $(3S,14R)$ -**47** (inciso b) mostrando el efecto anisotrópico entre los grupos fenilo del oxindol y de la  $(R)$ -4-feniloxazolidin-2-ona en la imida  $(3S,14R)$ -**47**.

Para apoyar el modelo conformacional empírico propuesto (Figura 23) se llevó a cabo el análisis conformacional de las imidas **47** mediante el uso de modelos tipo André Dreiding considerando el análisis conformacional llevado a cabo en nuestro grupo de trabajo para imidas análogas.<sup>9,10</sup>

Así, se propone que para ambos diastereoisómeros los confórmers más abundantes son aquellos donde los átomos C8-C9(=O)-N10-C14 se encuentran en un mismo plano y los grupos C9=O y C11=O tienen una disposición *anti*,<sup>23</sup> de tal forma que los sustituyentes en C14 y C8 se proyectan hacia el frente o hacia atrás de dicho plano (Figura 24). Es conocido que la barrera rotacional alrededor del enlace sencillo CH<sub>3</sub>-C=O es menor que el giro del enlace sencillo N-C=O<sup>24</sup>, por lo tanto, como se muestra en la figura 24, la libre rotación alrededor del enlace C8-C9 ( $\varphi$ )

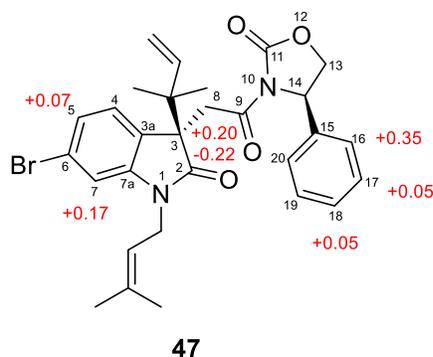
genera los tres conformeros principales I-III. Para ambos diastereoisómeros el conformero I debe ser el más abundante debido a la menor repulsión estérica entre el esqueleto del oxindol y el anillo de feniloxazolidinona.

En el conformero I del diastereoisómero (3*S*,14*R*)-**47** (Figura 24, inciso b) la orientación de ambos anillos aromáticos favorece la interacción anisotrópica mutua, mientras que en el conformero I del diastereoisómero (3*R*,14*R*)-**47** (Figura 24, inciso a) dicha interacción no se aprecia, lo cual coincide con lo observado en RMN.<sup>9</sup>



**Figura 24.** Análisis conformacional de las imidas diastereoméricas (3*R*,14*R*)-**47** (a) y (3*S*,14*R*)-**47** (b).

Los signos de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  de los sustituyentes del fragmento imida en **47** (Figura 25), coinciden con los obtenidos para la serie de imidas análogas **6a-f** (Figura 4, página 6), en donde el espectro del correspondiente diastereoisómero más polar (3*S*,14*S*)-**6a-f** y (3*S*,14*R*)-**47** muestran las señales de los protones aromáticos H5, H7 y H16-20 a menores frecuencias (protegidas) con respecto a la correspondiente imida menos polar (3*R*,14*S*)-**6a-f** y (3*R*,14*R*)-**47**, en donde dicha protección no se presenta.



**Figura 25.** Diferencias de desplazamientos químicos en ppm  $\Delta\delta^{RS}$  para las imidas diastereoméricas (3*R*,14*R*)-**47** y (3*S*,14*R*)-**47**.

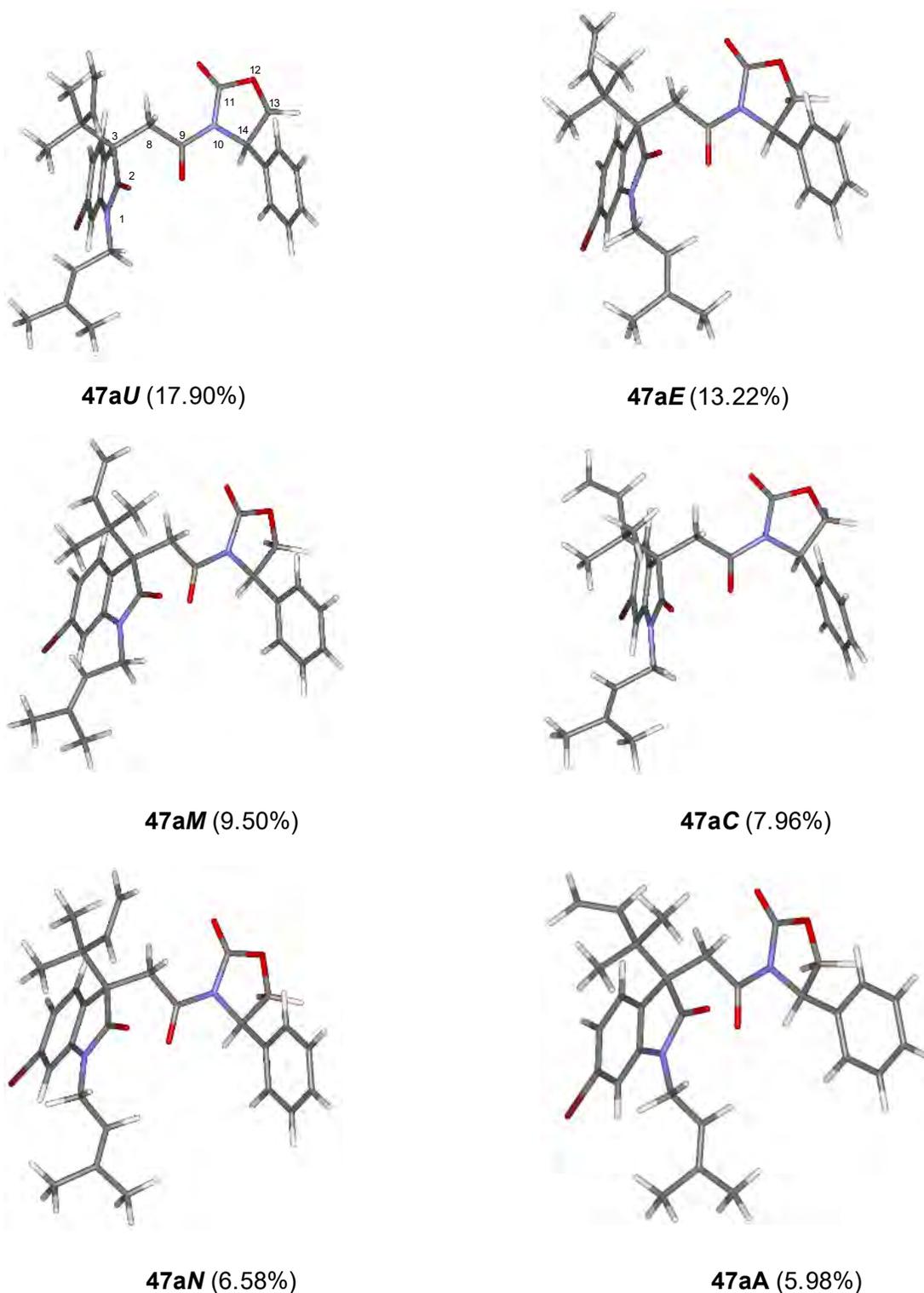
Posteriormente se llevó a cabo el estudio conformacional teórico de las imidas **47** usando inicialmente el método de Monte Carlo<sup>25</sup> a nivel de mecánica molecular con el campo de fuerza MMFF94<sup>26</sup> implementado en el programa SPARTAN08. Mediante este método se obtuvieron 100 conformeros para cada imida (3*R*,14*R*)-**47** y (3*S*,14*R*)-**47**. El gran número de conformeros en cada diastereoisómero se debe a la libertad conformacional presente en los grupos prenilo e isoprenilo, generando conformeros que muestran diferencias de energía en el rango de 9.81 kcal/mol para (3*R*,14*R*)-**47** y 9.97 kcal/mol para (3*S*,14*R*)-**47**, con respecto a su mínimo global. Cada conformero fue optimizado en su geometría usando cálculos de teoría de funcionales de la densidad (TFD) a nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)<sup>27</sup>, lo cual resultó en 60 conformeros para la imida (3*R*,14*R*)-**47** en un rango de 4.92 kcal/mol que representaron el 99.89% de la población, y en 90 conformeros para la imida (3*S*,14*R*)-**47** en un rango de 4.97 kcal/mol representando el 99.70% de la población. Los conformeros obtenidos con el nivel de teoría anterior fueron reoptimizados en su geometría utilizando cálculos TFD a nivel B3LYP/DGDZVP,<sup>28</sup> implementado en el programa Gaussian 09<sup>29</sup>, obteniéndose 26 conformeros para la imida (3*R*,14*R*)-**47** y 32 conformeros para la imida (3*S*,14*R*)-**47**, representando el 99.73 y 99.52% de sus poblaciones, con diferencias de energía de 2.73 y 2.86 kcal/mol, respectivamente. Adicionalmente, el número de conformeros se redujo mediante la eliminación de aquellos que contribuyen con menos del 1% en la distribución conformacional, resultando 16 conformeros para la imida (3*R*,14*R*)-**47** y 15 conformeros para la imida

(3*S*,14*R*)-**47** con poblaciones del 95.91 y 91.33%, respectivamente, en rangos de energía de 1.32 y 1.50 kcal/mol.

Los correspondientes conformeros representativos para (3*R*,14*R*)-**47** y (3*S*,14*R*)-**47** se muestran en las figuras 26 y 27, mientras que sus energías relativas se muestran en las tablas 1 y 2. Las poblaciones relativas fueron calculadas de acuerdo a las ecuaciones  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$  y  $\Delta G = -RT \ln K$ . Para los equilibrios conformacionales de la imida (3*R*,14*R*)-**47**, se usaron las ecuaciones  $K_{1,2} = n_2/n_1$ ,  $K_{2,3} = n_3/n_2$ ,  $K_{3,4} = n_4/n_3$ ,  $K_{4,5} = n_5/n_4$ ,  $K_{5,6} = n_6/n_5$ ,  $K_{6,7} = n_7/n_6$ ,  $K_{7,8} = n_8/n_7$ ,  $K_{8,9} = n_9/n_8$ ,  $K_{9,10} = n_{10}/n_9$ ,  $K_{10,11} = n_{11}/n_{10}$ ,  $K_{11,12} = n_{12}/n_{11}$ ,  $K_{12,13} = n_{13}/n_{12}$ ,  $K_{13,14} = n_{14}/n_{13}$ ,  $K_{14,15} = n_{15}/n_{14}$ ,  $K_{15,16} = n_{16}/n_{15}$ ,  $K_{16,17} = n_{17}/n_{16}$  y  $n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5 + n_6 + n_7 + n_8 + n_9 + n_{10} + n_{11} + n_{12} + n_{13} + n_{14} + n_{15} + n_{16} + n_{17} = 1$ , mientras que para la imida (3*S*,14*R*)-**47** se usaron las ecuaciones  $K_{1,2} = n_2/n_1$ ,  $K_{2,3} = n_3/n_2$ ,  $K_{3,4} = n_4/n_3$ ,  $K_{4,5} = n_5/n_4$ ,  $K_{5,6} = n_6/n_5$ ,  $K_{6,7} = n_7/n_6$ ,  $K_{7,8} = n_8/n_7$ ,  $K_{8,9} = n_9/n_8$ ,  $K_{9,10} = n_{10}/n_9$ ,  $K_{10,11} = n_{11}/n_{10}$ ,  $K_{11,12} = n_{12}/n_{11}$ ,  $K_{12,13} = n_{13}/n_{12}$ ,  $K_{13,14} = n_{14}/n_{13}$ ,  $K_{14,15} = n_{15}/n_{14}$  y  $n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5 + n_6 + n_7 + n_8 + n_9 + n_{10} + n_{11} + n_{12} + n_{13} + n_{14} + n_{15} = 1$  donde  $K_{i,j}$  representa las constantes de equilibrio y  $n_i$  representa la fracción molar. En las figuras 26 y 27 es importante resaltar que la rotación libre alrededor de los enlaces sencillos C8-C3, C8-C9=O, N1-C21 y C3-C26 son los procesos dominantes en ambos diastereoisómeros **47**, observándose además en todos los conformeros la disposición *anti* entre los carbonilos C9=O y C11=O como la conformación más estable en el fragmento oxazolidinona, tal como se consideró en la figura 24. Para la imida (3*R*,14*R*)-**47** (Figura 26) todos los conformeros representativos muestran que los anillos aromáticos se encuentran alejados uno del otro sin la posibilidad de afectarse mutuamente anisotrópicamente, tal como se había predicho mediante lo observado en RMN. Además, todos los conformeros coinciden con el conformero **I**, propuesto como el mayoritario en la figura 24a, debido a la menor repulsión estérica entre el oxindol y el anillo de la oxazolidinona. Por otro lado, para el diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**47** (Figura 27) todos los conformeros muestran el efecto de protección diamagnética recíproco en ambos anillos aromáticos lo cual coincide con el conformero **I**, propuesto como el mayoritario en la figura 24b, lo que corresponde muy bien con lo observado en RMN de <sup>1</sup>H. De esta manera, los resultados de los cálculos teóricos refuerzan la asignación de la

configuración absoluta en los diastereoisómeros (3*R*,14*R*)-**47** y (3*S*,14*R*)-**47** realizada mediante RMN de <sup>1</sup>H.

De estos resultados es importante hacer notar que los derivados oxindólicos diastereoisoméricos **47** sustituidos en N1 y C3 con grupo prenilo y 1,1-dimetilalilo, respectivamente, presentan preferencias conformacionales similares a las mostradas para los diastereoisómeros análogos N1,C3-dimetilados **6a** menos impedidos estéricamente (Figura 5, pag. 7), indicando que el importante impedimento estérico de los grupos 1,1-dimetilalilo y prenilo no afectan la preferencia conformacional ni la disposición de los grupos C2=O y C9=O, permitiendo determinar la configuración absoluta de este tipo de derivados oxindólicos mediante RMN de <sup>1</sup>H y DCV.



**Figura 26.** Los dieciséis conformeros de menor energía para el diastereoisómero (3*R*,14*R*)-**47** obtenidos mediante cálculos TFD a nivel B3LYP/DGDZVP, que corresponden al 95.3% de la población.

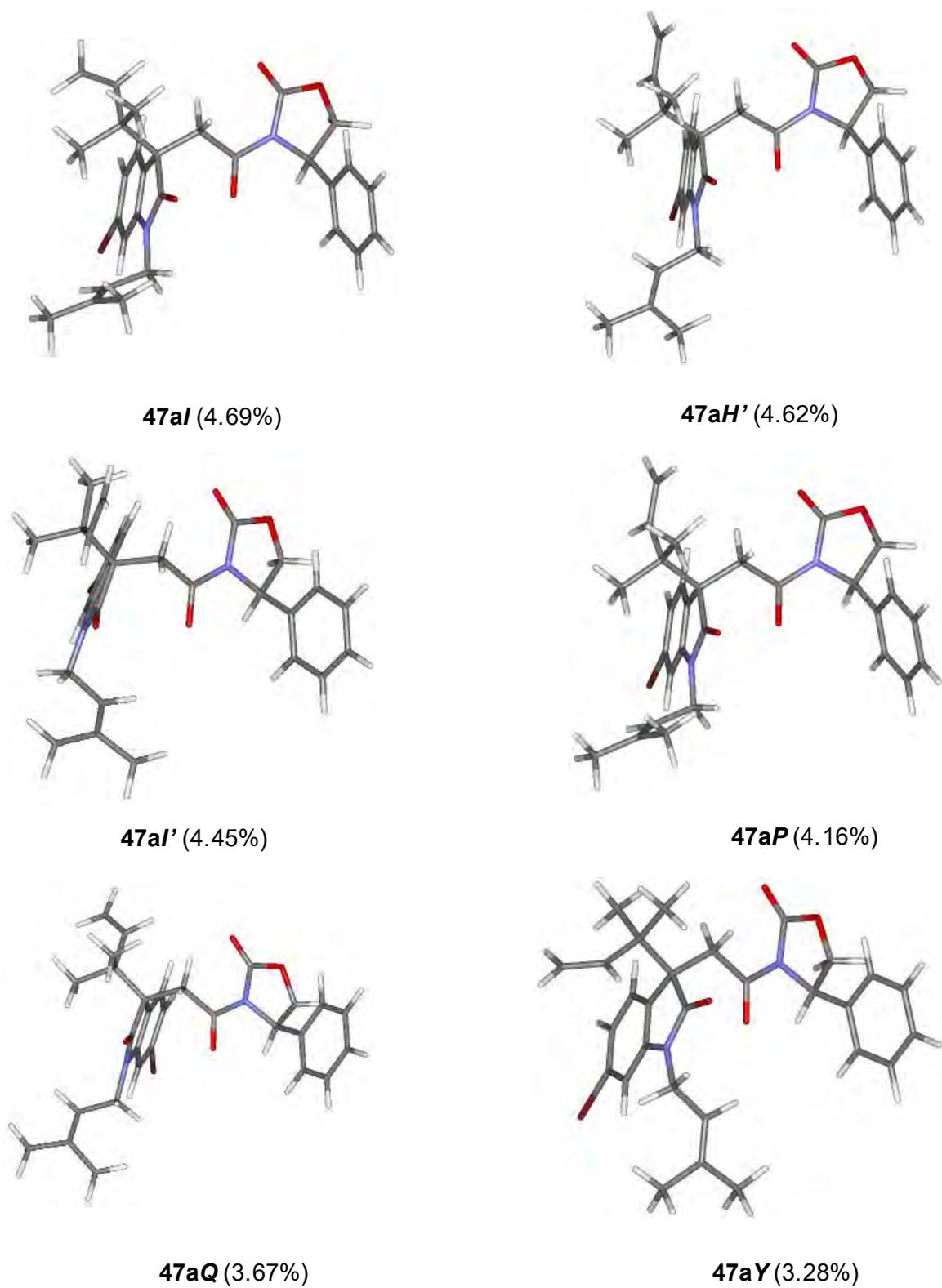
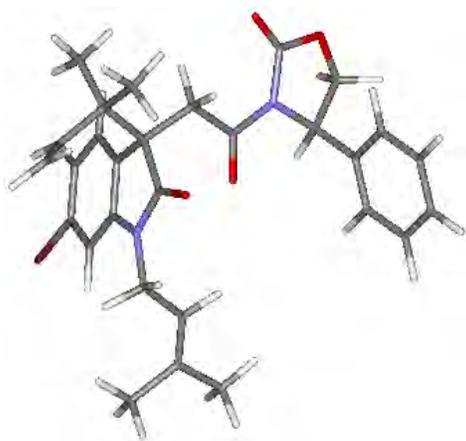
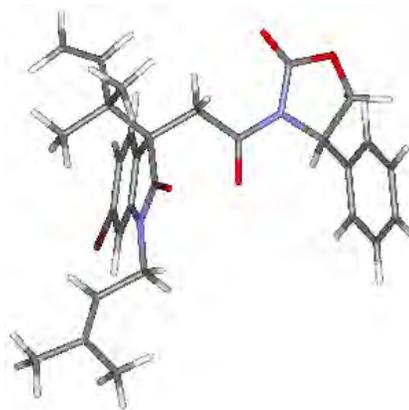


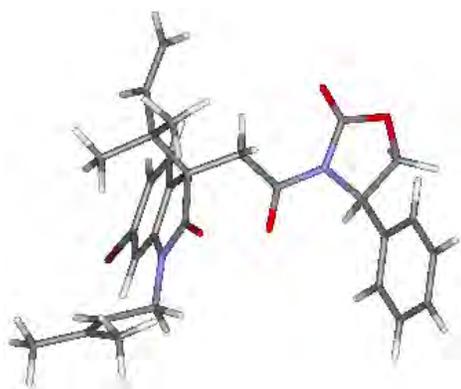
Figura 26. (Continuación)



**47aD'** (2.96%)



**47aD** (2.55%)

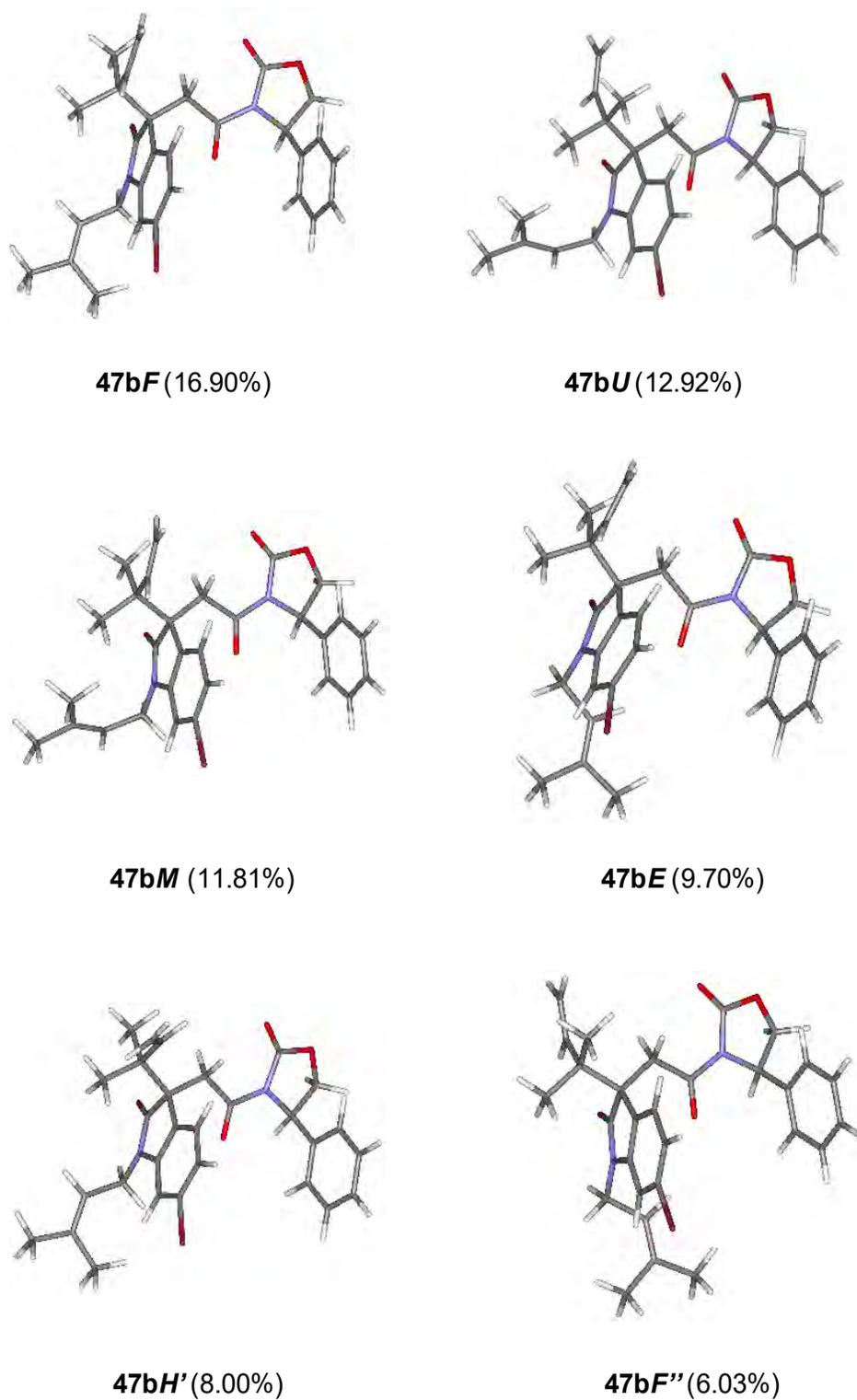


**47aO** (2.49%)

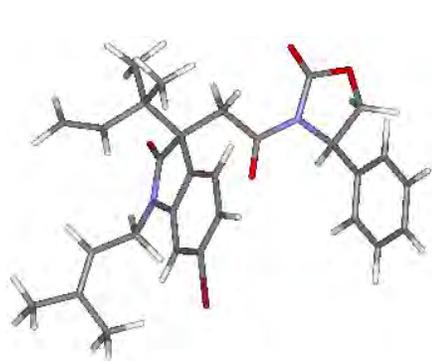


**47aW** (1.92%)

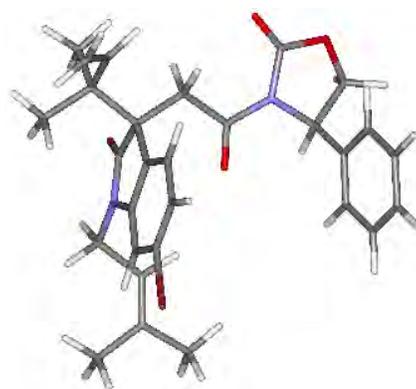
**Figura 26. (Continuación)**



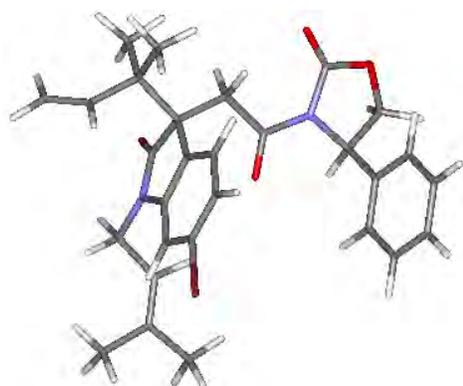
**Figura 27.** Los quince conformeros de menor energía para el diastereoisómero (3*S*,14*R*)-**47** obtenidos mediante cálculos TFD a nivel B3LYP/DGDZVP que corresponden al 91.33% de la población.



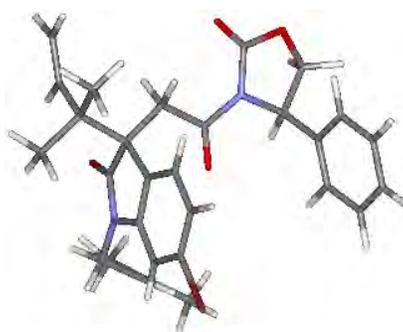
**47bK''** (4.83%)



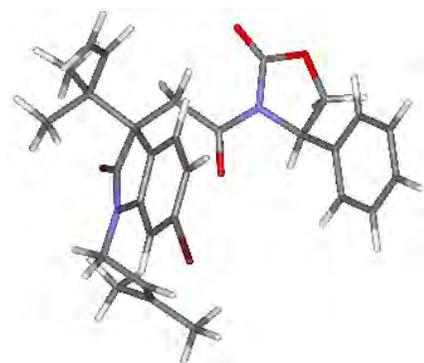
**47bA** (4.38%)



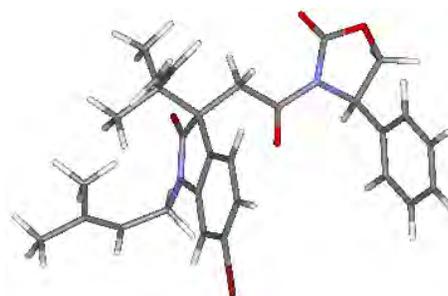
**47bV** (3.24%)



**47bR'** (3.21%)

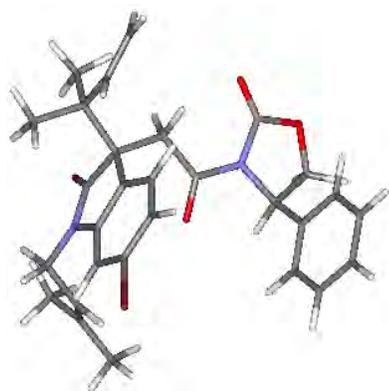


**47bK** (2.59%)

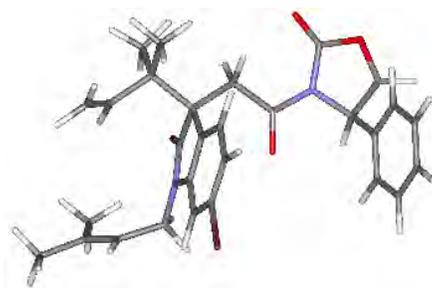


**47bN'** (2.41%)

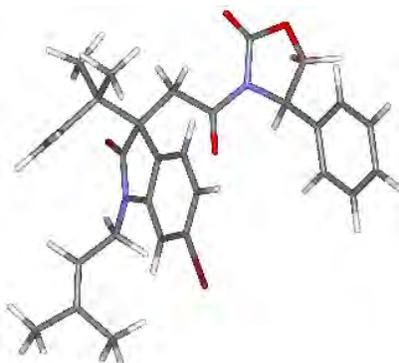
**Figura 27. (Continuación)**



**47bR** (2.26%)



**47bK'** (1.69%)



**47bE'** (1.34%)

**Figura 27. (Continuación)**

**Tabla 1.** Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzmann (%) de los conformeros de menor energía de la imida (3*R*,14*R*)-**47** obtenidos con los diferentes niveles de cálculo.

Conformero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta E_{\text{DFT(B3LYP/6-31G(d))}^{\text{c}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^{\text{d}}$	(%) <sup>e</sup>
47aA	0	19.67	3.13	0.10	0.65	5.98
47aB	0.22	13.59	0.57	6.40	-----	-----
47aC	0.45	9.21	4.92	0.00	0.48	7.96
47aD	0.53	8.08	0.81	4.30	1.16	2.55
47aE	0.55	7.73	3.28	0.10	0.18	13.22
47aF	0.76	5.47	5.25	0.00	-----	-----
47aG	0.77	5.35	0.89	3.70	-----	-----
47aH	0.93	4.09	3.79	0.00	-----	-----
47aI	0.95	3.94	1.39	1.60	0.79	4.69
47aJ	1.02	3.50	5.4	0.00	-----	-----
47aK	1.12	2.95	1.09	2.60	-----	-----
47aL	1.34	2.05	5.49	0.00	-----	-----
47aM	1.35	2.02	3.77	0.00	0.38	9.50
47aN	1.43	1.77	2.8	0.10	0.59	6.58
47aO	1.54	1.46	1.49	1.30	1.17	2.49
47aP	1.75	1.02	4.3	0.00	0.86	4.16
47aQ	1.77	0.98	0	16.59	0.94	3.67
47aR	1.84	0.88	1.89	0.70	-----	-----
47aS	1.96	0.72	0.76	4.60	-----	-----
47aT	2.04	0.63	2.02	0.60	-----	-----

<sup>a</sup> Relativo a (3*R*,14*R*)-**47aA** con  $E = 11.18$  kcal/mol. <sup>b</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta E \approx -RT \ln K$ . <sup>c</sup> Relativo a (3*R*,14*R*)-**47aQ** con  $E = -2577838.22$  kcal/mol. <sup>d</sup> Relativo a (3*R*,14*R*)-**47aU** con  $G = -2577521.64$  kcal/mol. <sup>e</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta G = -RT \ln K$ .

Tabla 1. (Continuación)

Confórmero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta E_{\text{DFT(B3LYP/6-31G(d))}}^{\text{c}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^{\text{d}}$	(%) <sup>e</sup>
47aU	2.28	0.42	0.82	4.10	0.00	17.90
47aV	2.28	0.42	2.46	0.30	-----	-----
47aW	2.42	0.33	0.05	15.20	1.32	1.92
47aX	2.48	0.30	3.88	0.00	-----	-----
47aY	2.50	0.29	4.61	0.00	1.00	3.28
47aZ	2.59	0.25	2.7	0.20	-----	-----
47aA'	2.60	0.24	5.15	0.00	-----	-----
47aB'	2.68	0.21	1.98	0.60	-----	-----
47aC'	2.69	0.21	2.4	0.30	-----	-----
47aD'	2.79	0.18	1.52	1.30	1.07	2.96
47aE'	2.82	0.17	6	0.00	-----	-----
47aF'	2.86	0.16	2.32	0.30	-----	-----
47aG'	2.89	0.15	2.01	0.60	-----	-----
47aH'	2.96	0.13	0.28	10.40	0.80	4.62
47aI'	2.98	0.13	0.85	3.90	0.83	4.45
47aJ'	3.00	0.13	3.2	0.10	-----	-----
47aK'	3.06	0.11	6.48	0.00	-----	-----
47aL'	3.07	0.11	7.33	0.00	-----	-----
47aM'	3.09	0.11	1.4	1.60	1.90	0.73
47aN'	3.17	0.09	6.81	0.00	-----	-----

<sup>a</sup> Relativo a (3R,14R)-**47aA** con  $E = 11.18$  kcal/mol. <sup>b</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta E \approx -RT \ln K$ . <sup>c</sup> Relativo a (3R,14R)-**47aQ** con  $E = -2577838.22$  kcal/mol. <sup>d</sup> Relativo a (3R,14R)-**47aU** con  $G = -2577521.64$  kcal/mol. <sup>e</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta G = -RT \ln K$ .

**Tabla 1. (Continuación)**

Confórmero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta E_{\text{DFT(B3LYP/6-31G(d))}^{\text{c}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^{\text{d}}$	(%) <sup>e</sup>
47aO'	3.23	0.08	2.68	0.20	1.81	0.84
47aP'	3.31	0.07	6.76	0.00	-----	-----
47aQ'	3.36	0.07	7.56	0.00	-----	-----
47aR'	3.43	0.06	3.09	0.10	2.37	0.33
47aS'	3.59	0.05	6.26	0.00	-----	-----
47aT'	3.71	0.04	4.16	0.00	-----	-----
47aU'	3.75	0.04	5.84	0.00	-----	-----
47aV'	3.76	0.03	3.29	0.10	-----	-----
47aW'	3.87	0.03	3.57	0.00	2.59	0.23
47aX'	3.9	0.03	2.8	0.10	-----	-----
47aY'	3.96	0.02	3.29	0.10	-----	-----
47aZ'	4.05	0.02	4.31	0.00	-----	-----
47aA''	4.06	0.02	4.75	0.00	-----	-----
47aB''	4.10	0.02	4.58	0.00	-----	-----
47aC''	4.11	0.02	2.64	0.20	2.73	0.18
47aD''	4.12	0.02	6.57	0.00	-----	-----
47aE''	4.16	0.02	3.52	0.00	2.65	0.21
47aF''	4.23	0.02	0.31	9.90	2.03	0.58
47aG''	4.37	0.01	4.27	0.00	-----	-----
47aH''	4.39	0.01	2.55	0.20	-----	-----
47aI''	4.42	0.01	9.49	0.00	-----	-----

<sup>a</sup> Relativo a (3R,14R)-**47aA** con  $E = 11.18$  kcal/mol. <sup>b</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta E \approx -RT \ln K$ . <sup>c</sup> Relativo a (3R,14R)-**47aQ** con  $E = -2577838.22$  kcal/mol. <sup>d</sup> Relativo a (3R,14R)-**47aU** con  $G = -2577521.64$  kcal/mol. <sup>e</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta G = -RT \ln K$ .

Tabla 1. (Continuación)

Confórmero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta E_{\text{DFT(B3LYP/6-31G(d))}^{\text{c}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^{\text{d}}$	(%) <sup>e</sup>
47aJ''	4.48	0.01	5.21	0.00	-----	-----
47aK''	4.67	0.01	2.66	0.20	-----	-----
47aL''	4.76	0.01	2.21	0.40	2.44	0.29
47aM''	4.87	0.01	1.05	2.80	2.60	0.22
47aN''	5.02	0.00	0.96	3.30	2.62	0.21
47aO''	5.03	0.00	4.54	0.00	-----	-----
47aP''	5.10	0.00	2.16	0.40	-----	-----
47aQ''	5.15	0.00	6.24	0.00	-----	-----
47aR''	5.18	0.00	5.95	0.00	-----	-----
47aS''	5.24	0.00	5.24	0.00	-----	-----
47aT''	5.52	0.00	4.81	0.00	-----	-----
47aU''	5.60	0.00	6.26	0.00	-----	-----
47aV''	5.62	0.00	2.31	0.30	-----	-----
47aW''	5.67	0.00	6.55	0.00	-----	-----
47aX''	6.13	0.00	5.86	0.00	-----	-----
47aY''	6.28	0.00	15.11	0.00	-----	-----
47aZ''	6.35	0.00	7.14	0.00	-----	-----
47aA'''	6.88	0.00	7.85	0.00	-----	-----
47aB'''	7.01	0.00	6.4	0.00	-----	-----
47aC'''	7.07	0.00	7.02	0.00	-----	-----
47aD'''	7.61	0.00	5.52	0.00	-----	-----

<sup>a</sup> Relativo a (3R,14R)-**47aA** con  $E = 11.18$  kcal/mol. <sup>b</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta E \approx -RT \ln K$ . <sup>c</sup> Relativo a (3R,14R)-**47aQ** con  $E = -2577838.22$  kcal/mol. <sup>d</sup> Relativo a (3R,14R)-**47aU** con  $G = -2577521.64$  kcal/mol. <sup>e</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta G = -RT \ln K$ .

**Tabla 2.** Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzmann (%) de los conformeros de menor energía de la imida (3*S*,14*R*)-**47** obtenidos con los diferentes niveles de cálculo.

Conformero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta E_{\text{DFT(B3LYP/6-31G(d))}}^{\text{c}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^{\text{d}}$	(%) <sup>e</sup>
47bA	0.00	21.80	0.62	3.60	0.80	4.38
47bB	0.16	16.80	1.60	0.70	1.99	0.58
47bC	0.23	14.90	0.46	4.80	-----	-----
47bD	0.45	10.30	0.43	5.10	-----	-----
47bE	0.75	6.10	0.20	7.40	0.33	9.70
47bF	0.91	4.70	0.23	7.10	0.00	16.90
47bG	0.91	4.70	1.70	0.60	2.43	0.28
47bH	0.93	4.50	1.02	1.90	-----	-----
47bI	1.05	3.70	2.21	0.30	2.44	0.28
47bJ	1.38	2.10	0.57	4.00	-----	-----
47bK	1.43	2.00	1.26	1.20	1.11	2.59
47bL	1.58	1.50	0.00	10.50	1.72	0.93
47bM	1.79	1.10	2.36	0.20	0.21	11.81
47bN	1.84	1.00	1.07	1.70	1.72	0.92
47bO	1.95	0.80	0.05	9.60	-----	-----
47bP	2.29	0.50	1.31	1.10	2.66	0.19
47bQ	2.33	0.40	0.53	4.30	-----	-----
47bR	2.41	0.40	1.68	0.60	1.19	2.26
47bS	2.54	0.30	1.92	0.40	1.71	0.94
47bT	2.60	0.30	1.32	1.10	1.78	0.84
47bU	2.68	0.20	0.54	4.20	0.16	12.92

<sup>a</sup> Relativo a (3*S*,14*R*)-**47bA** con  $E = 9.83$  kcal/mol. <sup>b</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta E \approx -RT \ln K$ . <sup>c</sup> Relativo a (3*S*,14*R*)-**47bL** con  $E = -2577837.20$  kcal/mol. <sup>d</sup> Relativo a (3*S*,14*R*)-**47bF** con  $G = -2577521.161$  kcal/mol. <sup>e</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta G = -RT \ln K$ .

Tabla 2. (Continuación)

Confórmero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta E_{\text{DFT(B3LYP/6-31G(d))}^{\text{c}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^{\text{d}}$	(%) <sup>e</sup>
47bV	2.72	0.20	0.70	3.20	0.98	3.24
47bW	2.77	0.20	0.49	4.60	-----	-----
47bX	2.82	0.20	0.60	3.80	-----	-----
47bY	2.85	0.20	1.69	0.60	-----	-----
47bZ	3.02	0.10	1.81	0.50	-----	-----
47bA'	3.05	0.10	3.18	0.00	-----	-----
47bB'	3.07	0.10	0.85	2.50	2.71	0.18
47bC'	3.23	0.10	2.16	0.30	-----	-----
47bD'	3.24	0.10	3.72	0.00	-----	-----
47bE'	3.38	0.10	1.65	0.60	1.50	1.34
47bF'	3.43	0.10	2.68	0.10	-----	-----
47bG'	3.48	0.10	1.56	0.80	-----	-----
47bH'	3.50	0.10	1.63	0.70	0.44	8.00
47bI'	3.59	0.10	3.92	0.00	2.86	0.14
47bJ'	3.64	0.00	2.53	0.10	-----	-----
47bK'	3.68	0.00	2.03	0.30	1.36	1.69
47bL'	3.75	0.00	1.72	0.60	-----	-----
47bM'	3.77	0.00	1.92	0.40	-----	-----
47bN'	3.82	0.00	2.04	0.30	1.15	2.41
47bO'	3.98	0.00	3.97	0.00	-----	-----

<sup>a</sup> Relativo a (3S,14R)-**47bA** con  $E = 9.83$  kcal/mol. <sup>b</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta E \approx -RT \ln K$ . <sup>c</sup> Relativo a (3S,14R)-**47bL** con  $E = -2577837.20$  kcal/mol. <sup>d</sup> Relativo a (3S,14R)-**47bF** con  $G = -2577521.161$  kcal/mol. <sup>e</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta G = -RT \ln K$ .

Tabla 2. (Continuación)

Confórmero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta E_{\text{DFT(B3LYP/6-31G(d))}^{\text{c}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^{\text{d}}$	(%) <sup>e</sup>
47bP'	3.99	0.00	1.31	1.10	-----	-----
47bQ'	4.05	0.00	3.19	0.00	-----	-----
47bR'	4.08	0.00	0.65	3.50	0.98	3.21
47bS'	4.28	0.00	2.42	0.20	-----	-----
47bT'	4.30	0.00	1.81	0.50	-----	-----
47bU'	4.49	0.00	3.43	0.00	-----	-----
47bV'	4.73	0.00	3.81	0.00	-----	-----
47bW'	4.78	0.00	1.35	1.10	2.42	0.29
47bX'	4.87	0.00	3.10	0.10	-----	-----
47bY'	4.94	0.00	4.87	0.00	-----	-----
47bZ'	4.94	0.00	3.11	0.10	1.95	0.63
47bA''	4.95	0.00	2.45	0.20	-----	-----
47bB''	5.09	0.00	4.32	0.00	-----	-----
47bC''	5.14	0.00	3.11	0.10	-----	-----
47bD''	5.20	0.00	1.68	0.60	-----	-----
47bE''	5.43	0.00	3.64	0.00	2.33	0.33
47bF''	5.47	0.00	2.38	0.20	0.61	6.03
47bG''	5.52	0.00	4.42	0.00	-----	-----
47bH''	5.55	0.00	3.57	0.00	-----	-----
47bI''	5.61	0.00	2.66	0.10	-----	-----

<sup>a</sup> Relativo a (3S,14R)-**47bA** con  $E = 9.83$  kcal/mol. <sup>b</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta E \approx -RT \ln K$ . <sup>c</sup> Relativo a (3S,14R)-**47bL** con  $E = -2577837.20$  kcal/mol. <sup>d</sup> Relativo a (3S,14R)-**47bF** con  $G = -2577521.161$  kcal/mol. <sup>e</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta G = -RT \ln K$ .

**Tabla 2. (Continuación)**

Confórmero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta E_{\text{DFT(B3LYP/6-31G(d))}^{\text{c}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^{\text{d}}$	(%) <sup>e</sup>
47bJ''	5.66	0.00	3.76	0.00	2.46	0.27
47bK''	5.68	0.00	2.51	0.20	0.74	4.83
47bL''	5.94	0.00	4.10	0.00	2.37	0.31
47bM''	5.99	0.00	2.90	0.10	-----	-----
47bN''	6.08	0.00	3.13	0.10	2.53	0.24
47bO''	6.08	0.00	4.91	0.00	-----	-----
47bP''	6.12	0.00	4.48	0.00	-----	-----
47bQ''	6.15	0.00	3.28	0.00	1.76	0.86
47bR''	6.17	0.00	3.97	0.00	-----	-----
47bS''	6.40	0.00	5.36	0.00	-----	-----
47bT''	6.52	0.00	4.23	0.00	-----	-----
47bU''	6.52	0.00	6.42	0.00	-----	-----
47bV''	6.64	0.00	4.28	0.00	-----	-----
47bW''	6.70	0.00	4.76	0.00	-----	-----
47bX''	6.91	0.00	3.25	0.00	-----	-----
47bY''	7.09	0.00	3.08	0.10	-----	-----
47bZ''	7.17	0.00	3.78	0.00	-----	-----
47bA'''	7.30	0.00	4.63	0.00	-----	-----
47bB'''	7.48	0.00	3.27	0.00	-----	-----
47bC'''	7.49	0.00	5.35	0.00	-----	-----
47bD'''	7.56	0.00	15.74	0.00	-----	-----
47bE'''	7.56	0.00	1.20	1.40	-----	-----

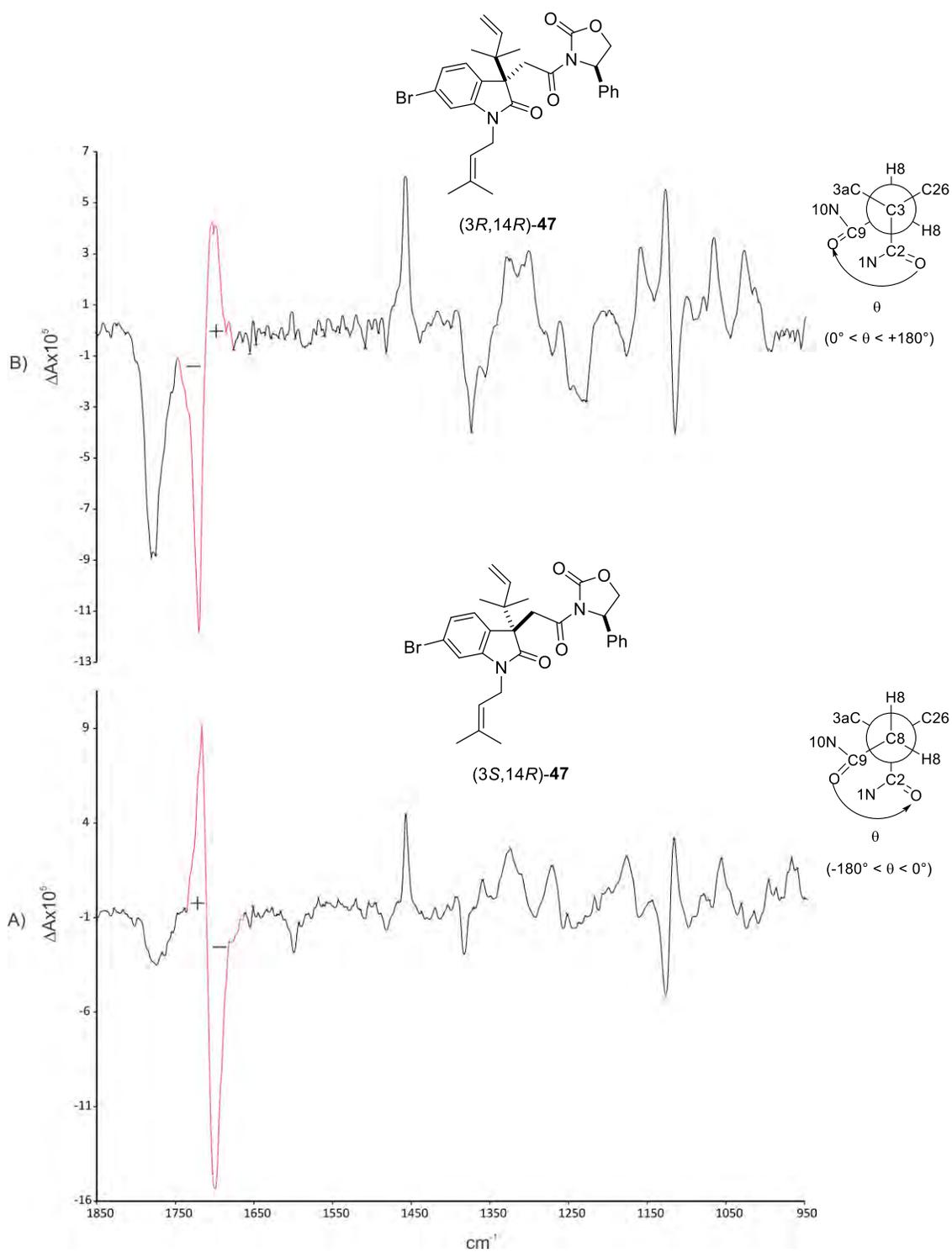
<sup>a</sup> Relativo a (3S,14R)-**47bA** con  $E = 9.83$  kcal/mol. <sup>b</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta E \approx -RT \ln K$ . <sup>c</sup> Relativo a (3S,14R)-**47bL** con  $E = -2577837.20$  kcal/mol. <sup>d</sup> Relativo a (3S,14R)-**47bF** con  $G = -2577521.161$  kcal/mol. <sup>e</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta G = -RT \ln K$ .

Por otro lado, aplicando la generalidad observada por Taniguchi<sup>12</sup> y colaboradores (Introducción, páginas 9-11) que relaciona las fases de las bandas de absorción de los carbonilos en el DCV (duplas de doble signo) con la disposición que dichos carbonilos tienen en la molécula, se encontró que en el espectro de DCV de la imida (3*S*,14*R*)-**47** (Figura 28A) la dupla de doble signo es negativo-positivo, indicando que el acoplamiento entre los carbonilos C2 y C9 es en sentido contrario a las manecillas del reloj (proyección de Newman A, configuración 3*S*,14*R*), mientras que en el espectro de la figura 28B de la imida (3*R*,14*R*)-**47** se observa una dupla de doble signo positivo-negativo, que hace referencia a un acoplamiento entre carbonilos en el sentido de las manecillas del reloj (proyección de Newman B, configuración 3*R*,14*R*). Es importante señalar que la asignación de la configuración absoluta de las imidas **47** realizada mediante DCV se hizo a partir del análisis del espectro experimental y ya no fue necesario obtener los espectros calculados para su posterior comparación, lo cual simplificó de forma importante el proceso.

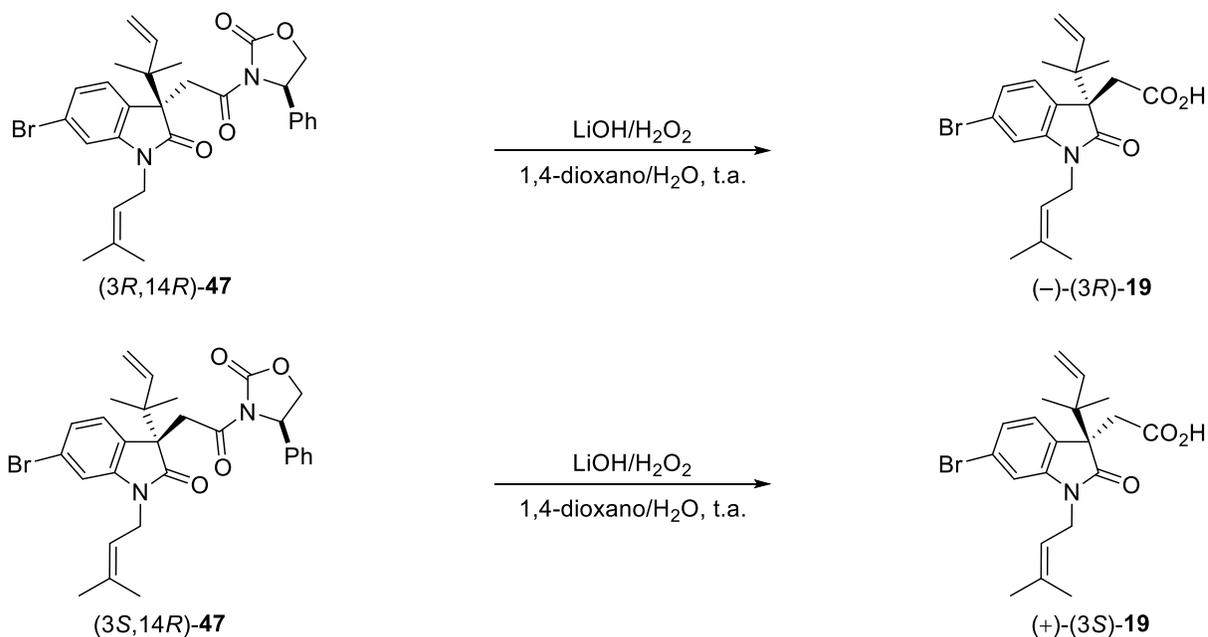
De esta manera, los resultados obtenidos mediante DCV refuerzan la asignación de la configuración absoluta llevada a cabo mediante RMN de <sup>1</sup>H.

Los espectros de DCV de las imidas (3*S*,14*R*)- y (3*R*,14*R*)-**47** mostraron coincidencia con los correspondientes espectros de las imidas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**6d** (Figura 8, página 11), indicando que un cambio en el sustituyente de la posición C3 indólica de la imida no afecta la interacción entre los grupos carbonilo.

Una vez asignada la configuración absoluta de las imidas diastereoméricas **47** se continuó con la síntesis para obtener las antípodas (*R*) y (*S*) del ácido **19**. Así, las imidas diastereoméricas (3*R*,14*R*)-**47** y (3*S*,14*R*)-**47** se hidrolizaron por separado, mediante tratamiento con peróxido de litio generado *in situ* a partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% e LiOH, a temperatura ambiente durante 24 h, obteniéndose los correspondientes ácidos (-)-(*R*)- y (+)-(*S*)-**19** (Esquema 9).

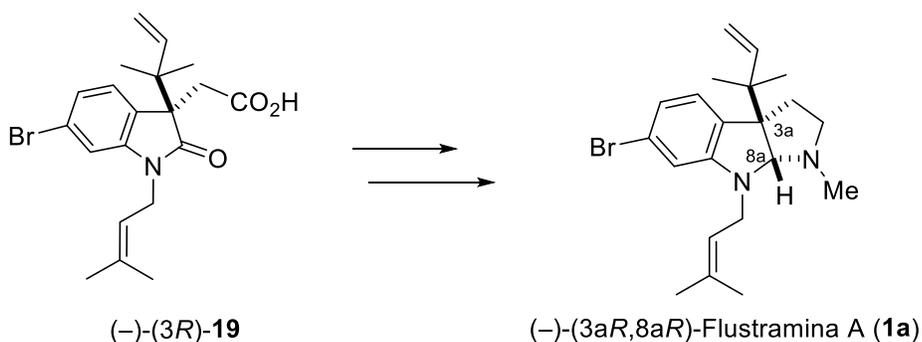


**Figura 28.** Espectros de DCV experimentales para las imidas **47** y sentido del acoplamiento entre  $\text{C}2=\text{O}$  y  $\text{C}9=\text{O}$ .



**Esquema 9.** Obtención de los ácidos enantioméricamente puros (*R*)- y (*S*)-**19**.

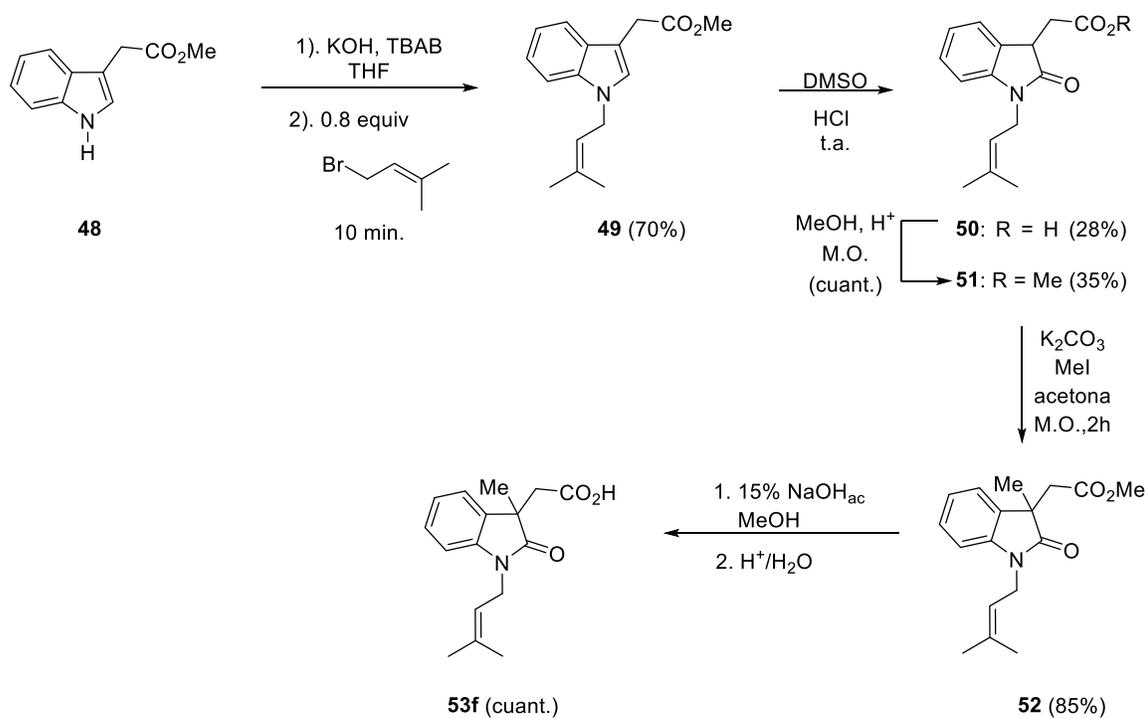
En la literatura se ha descrito al ácido **19** como intermediario directo en la síntesis del producto natural (*-*)-flustramina A (**1a**)<sup>15</sup> por ello, la metodología de síntesis descrita en este trabajo constituye una síntesis formal enantiomérica del (*-*)-**1a**. Al comparar el signo de la rotación óptica de las antípodas (*-*)-(*R*)- y (*+*)-(*S*)-**19** obtenidas en este trabajo con el valor de la rotación óptica del ácido (*-*)-**19** sintetizado por Kawasaki,<sup>15</sup> se establece su configuración absoluta (*3R*). Esto permite establecer la configuración absoluta (*3aR*) y en consecuencia (*8aR*), por la fusión de anillos *cis*<sup>30</sup> del sistema pirrolo-indol, en la (*-*)-flustramina A (**1a**) (Esquema 10).



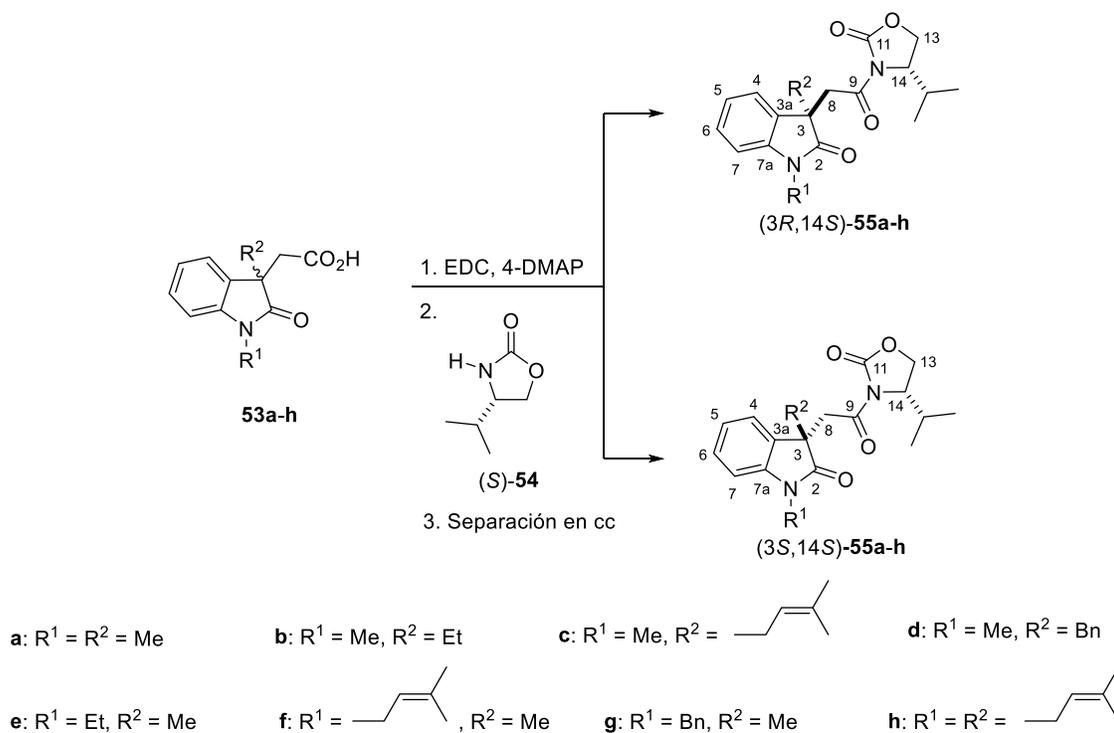
**Esquema 10.** Configuración absoluta del ácido (*-*)-**19** y del producto natural (*-*)-**1a**.

## 5.2 Uso de la (S)-isopropiloxazolidinona (54) como RDQ en la asignación de la configuración absoluta de ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituidos.

El interés por desarrollar metodologías fáciles y eficientes que permitan asignar la configuración absoluta de derivados indólicos quirales de importancia biológica, y con base en resultados previos obtenidos en nuestro grupo de investigación, en este trabajo también se exploró el uso de la (S)-isopropiloxazolidinona (**54**) como RDQ para determinar la configuración absoluta de los ácidos oxindolilacéticos 1,3-sustituidos **53a-h** (Esquema 12). Los ácidos **53a-e,g,h** se obtuvieron mediante una ruta de síntesis ya descrita,<sup>21</sup> mientras que el ácido **53f** se obtuvo a partir del éster metílico del ácido 3-indolilacético (**48**) siguiendo la secuencia de reacciones del esquema 11. Así, el indoliléster **48** se trató con bromuro de prenilo utilizando KOH, TBAB, THF para dar el correspondiente indoliléster *N*-prenilado **49** en 70% de rendimiento, el cual se oxidó con DMSO/HCl<sup>19</sup> a temperatura ambiente para obtener el ácido oxindolilacético **50** (28%) junto con el éster oxindólico **51** (35%). Posteriormente el ácido **50** se esterificó con MeOH/H<sup>+</sup> e irradiación con microondas para dar el éster oxindólico **51** en rendimiento cuantitativo. La metilación de la posición C3 en **51** se realizó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y MeI en acetona e irradiación con microondas para obtener el derivado *N*1-C3-dialquinoxindólico **52** (85%).<sup>21</sup> Después se llevó a cabo la hidrólisis alcalina del éster **52** con NaOH acuoso (15%) en MeOH seguido por la acidificación con HCl/H<sub>2</sub>O generando el ácido carboxílico **53f** (cuant.). Una vez obtenidos los ácidos carboxílicos **53a-h** se hicieron reaccionar con la (S)-isopropiloxazolidinona (**54**) para generar los correspondientes pares de oxindolilacetilisopropiloxazolidinonas diastereoisoméricas **55a-h** que se separaron fácilmente por cc obteniendo las isopropiloxazolidinonas (3*R*,14*S*)-**55a-h** y (3*S*,14*S*)-**55a-h** (Esquema 12) con un exceso diastereomérico >99% determinado por RMN de <sup>1</sup>H.



Esquema 11. Secuencia de reacciones para la obtención del ácido **53f**.



Esquema 12. Derivatización de los ácidos racémicos **53a-h**.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los pares de imidas **55a-h** se muestran en las figuras 29-36, donde se observan, en todos los casos, valores de  $\Delta\delta^{RS}$  positivos ( $\Delta\delta^{RS} = \delta_R - \delta_S$ , donde los descriptores *R* y *S* se refieren a la configuración del centro estereogénico C3 del fragmento oxindólico) para las señales de H15, Me16 y Me17 de los grupos isopropilo; en los diastereoisómeros **55a-h** de menor polaridad en ccf las señales dobles de los grupos metilo 16 y 17 están casi sobrepuestas, mientras que en los correspondientes diastereoisómeros de mayor polaridad en ccf aparecen separadas y desplazadas a menor frecuencia. Las señales para los protones H13A, H13B y H14 en los diastereoisómeros menos polares colapsan en una señal ancha, mientras que en los diastereoisómeros más polares se aprecian las señales de cada protón. Respecto al sistema AB para H8, la apertura entre las señales H8A y H8B ( $\Delta\delta_{\text{H8A-H8B}}$ ) es mayor en los diastereoisómeros más polares que en los diastereoisómeros menos polares (Figura 29-36, Tabla 3). Los desplazamientos químicos para las señales de los protones aromáticos, así como las de los sustituyentes de las posiciones N1 y C3 no muestran diferencias significativas en los diastereoisómeros **55a-h**. Los datos de  $\Delta\delta^{RS}$  de los pares diastereoisómeros se incluyen en la figura 37.

Con base en los valores  $\Delta\delta^{RS}$  (Figuras 29-37) y en lo establecido en nuestro grupo de trabajo para imidas análogas, se propone que en los diastereoisómeros más polares **55a-h** (Figura 38) el grupo fenilo del fragmento oxindol se encuentra orientado frente al fragmento oxazolidinona ocasionando un efecto de protección diamagnética sobre sus protones H13-17 correspondiendo con la configuración (3*S*,14*S*), mientras que en los diastereoisómeros menos polares los anillos de oxindol y oxazolidinona están alejados y no hay efectos de protección correspondiendo con la configuración (3*R*,14*S*) (Figura 38).

Estos resultados permiten proponer que la configuración absoluta de oxindol-(*R*)-4-isopropiloxazolidinonas diastereoisoméricas del tipo de **55** se podría asignar por simple inspección del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  al observar el  $\delta$  y la multiplicidad de las señales del fragmento oxazolidinona H13-17 y la apertura del sistema

H<sub>8AB</sub> ( $\Delta\delta_{H8A-H8B}$ ) del anillo oxindólico, así como por la polaridad de los diastereoisómeros en ccf.

El observar una señal doble para cada metilo del grupo isopropilo sugiere que en los diastereoisómeros (3S,14S)-**55a-h** el giro libre del enlace C14-C15 está restringido, muy probablemente por impedimento estérico del anillo oxindólico, originando que los grupos metilo del grupo isopropilo estén fijos y experimenten una fuerza diferente de la anisotropía del anillo aromático.

Para tener evidencias de lo antes propuesto se decidió tratar de sobrepasar la barrera rotacional del enlace C14-C15 al obtener el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del diastereoisómero (3S,14S)-**55a** a mayor temperatura en C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> a 90 °C. Al comparar los espectros de RMN de <sup>1</sup>H obtenidos a 24 °C (t.a.) y 90 °C (Figura 39) sólo se observa un ligero desplazamiento de las señales del fragmento oxazolidinona, indicando que la preferencia conformacional se mantiene aún a altas temperaturas.

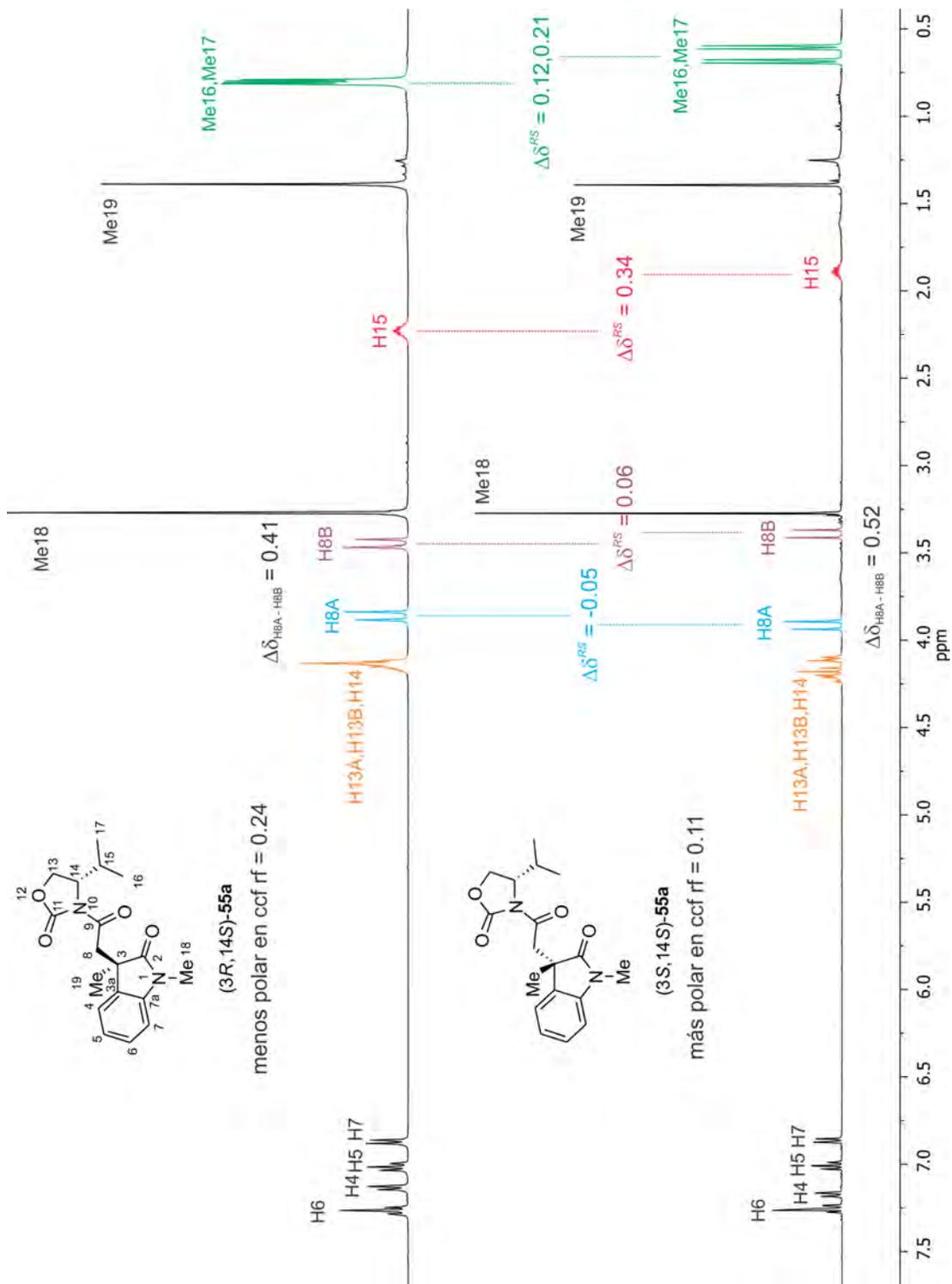


Figura 29. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de las imidas diastereoméricas **55a**.

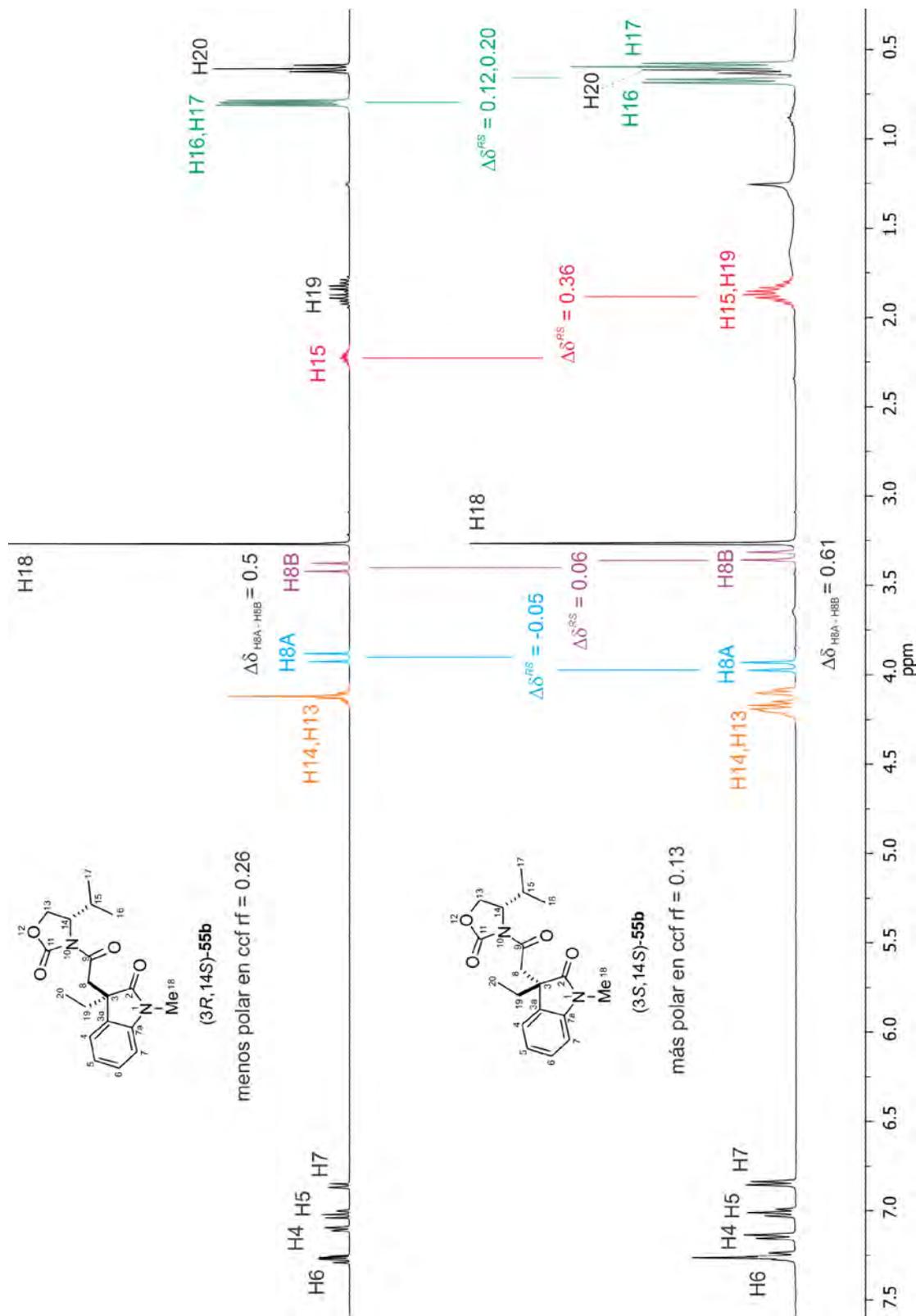
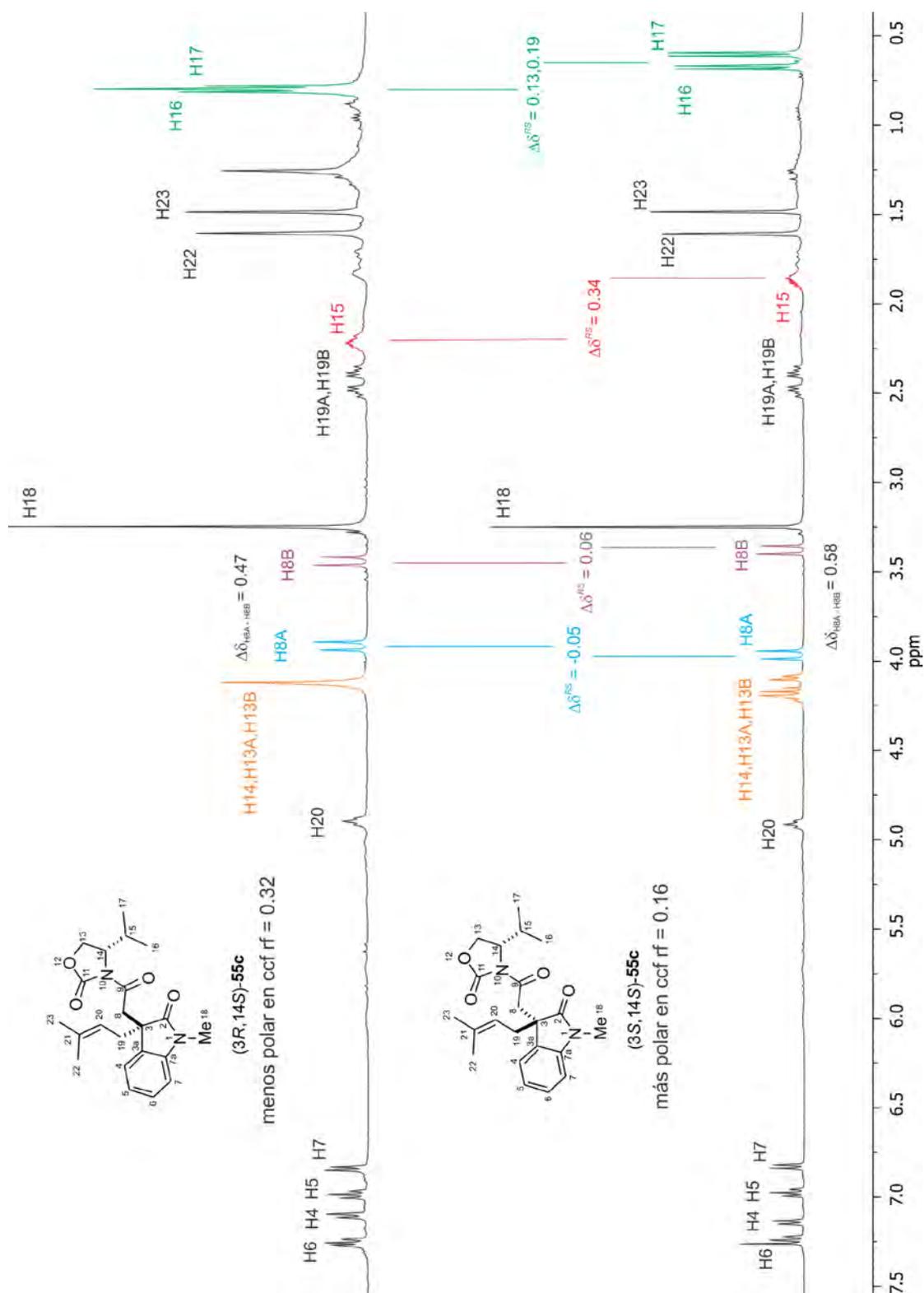
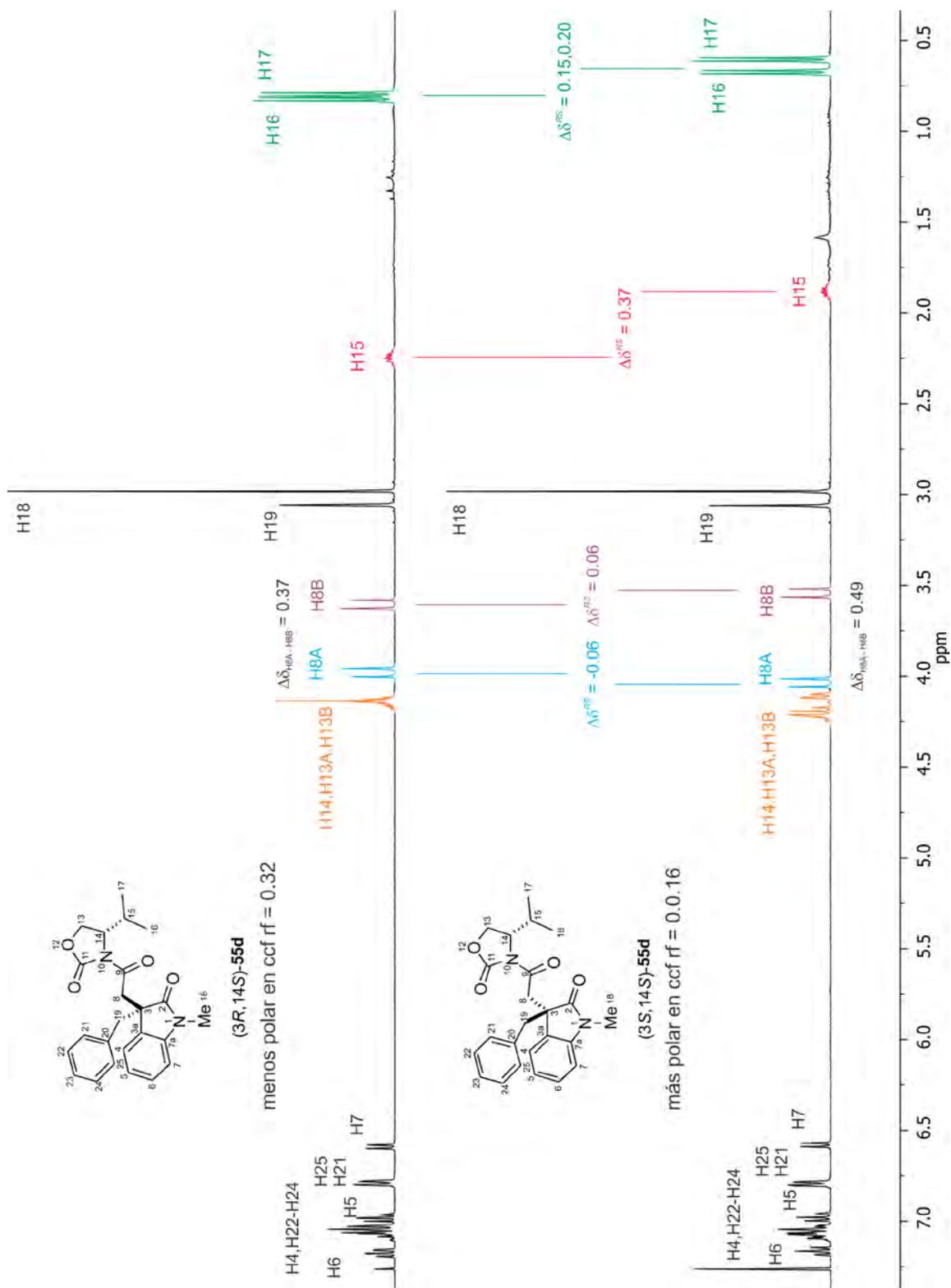


Figura 30. Espectros de RMN <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> de las imidas diastereoméricas **55b**.



**Figura 31.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de las imidas diastereoméricas **55c**.



**Figura 32.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de las imidas diastereoméricas **55d**.

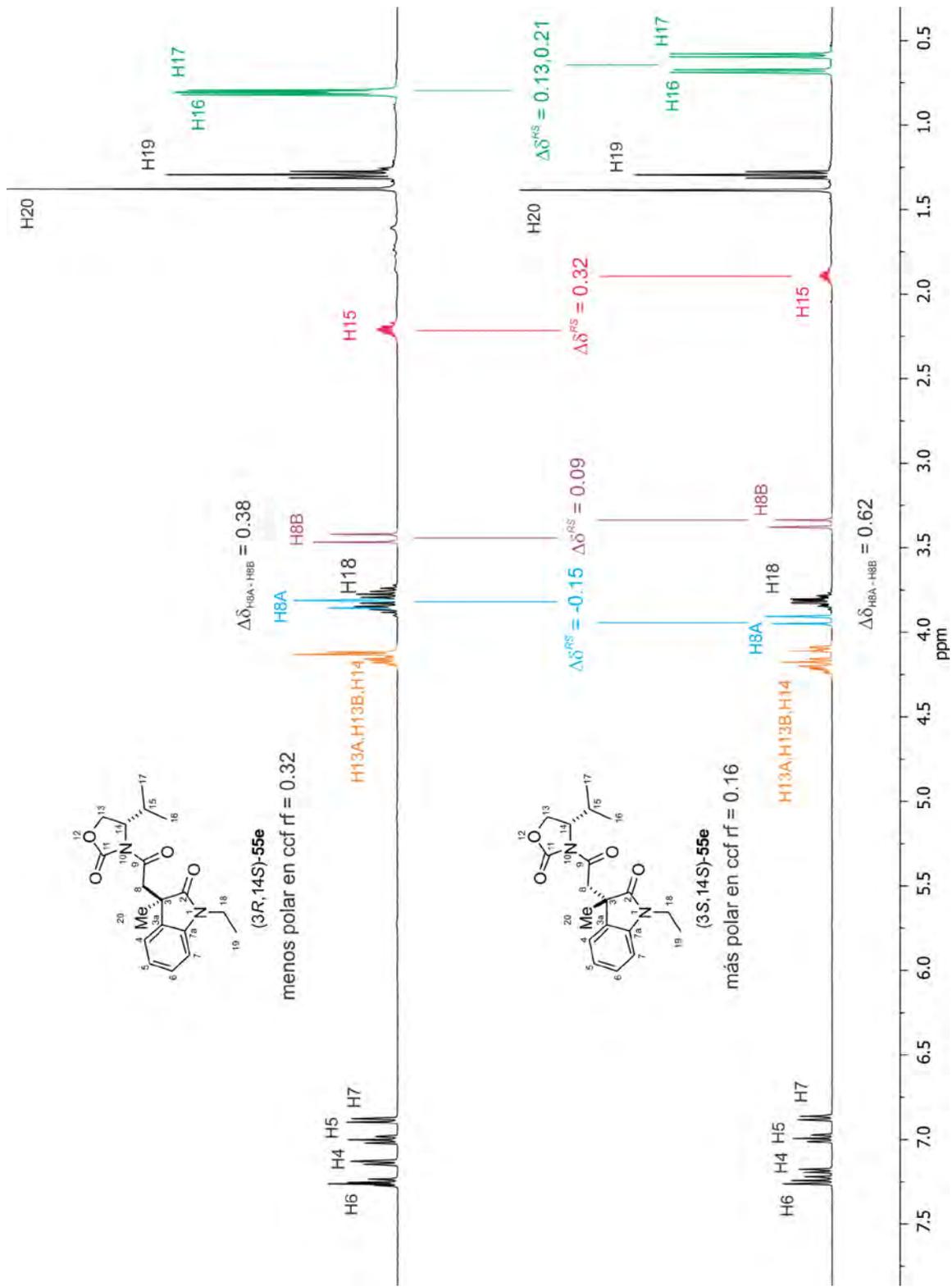


Figura 33. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de las imidas diastereoméricas **55e**.

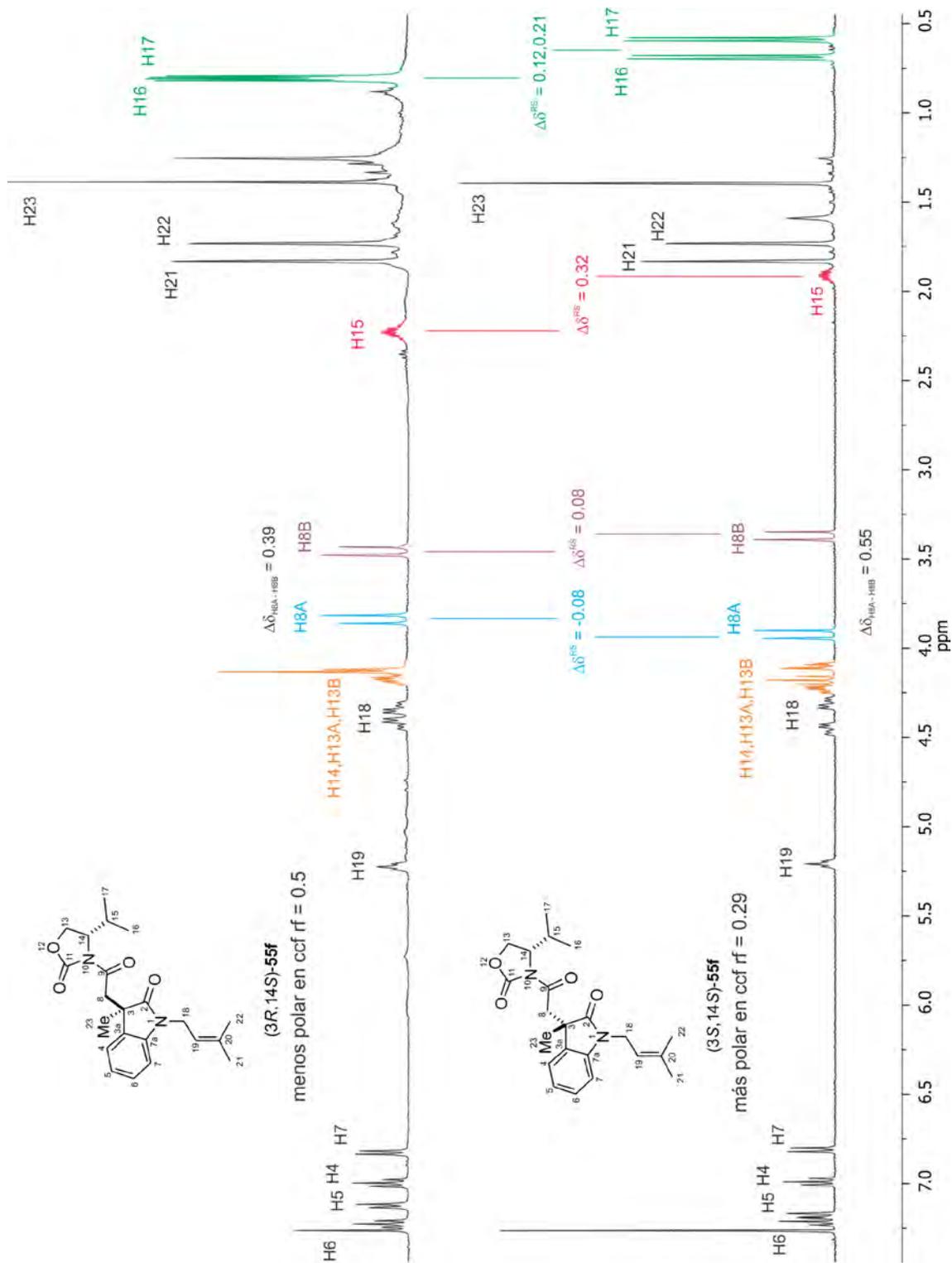


Figura 34. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de las imidas diastereoméricas **55f**.

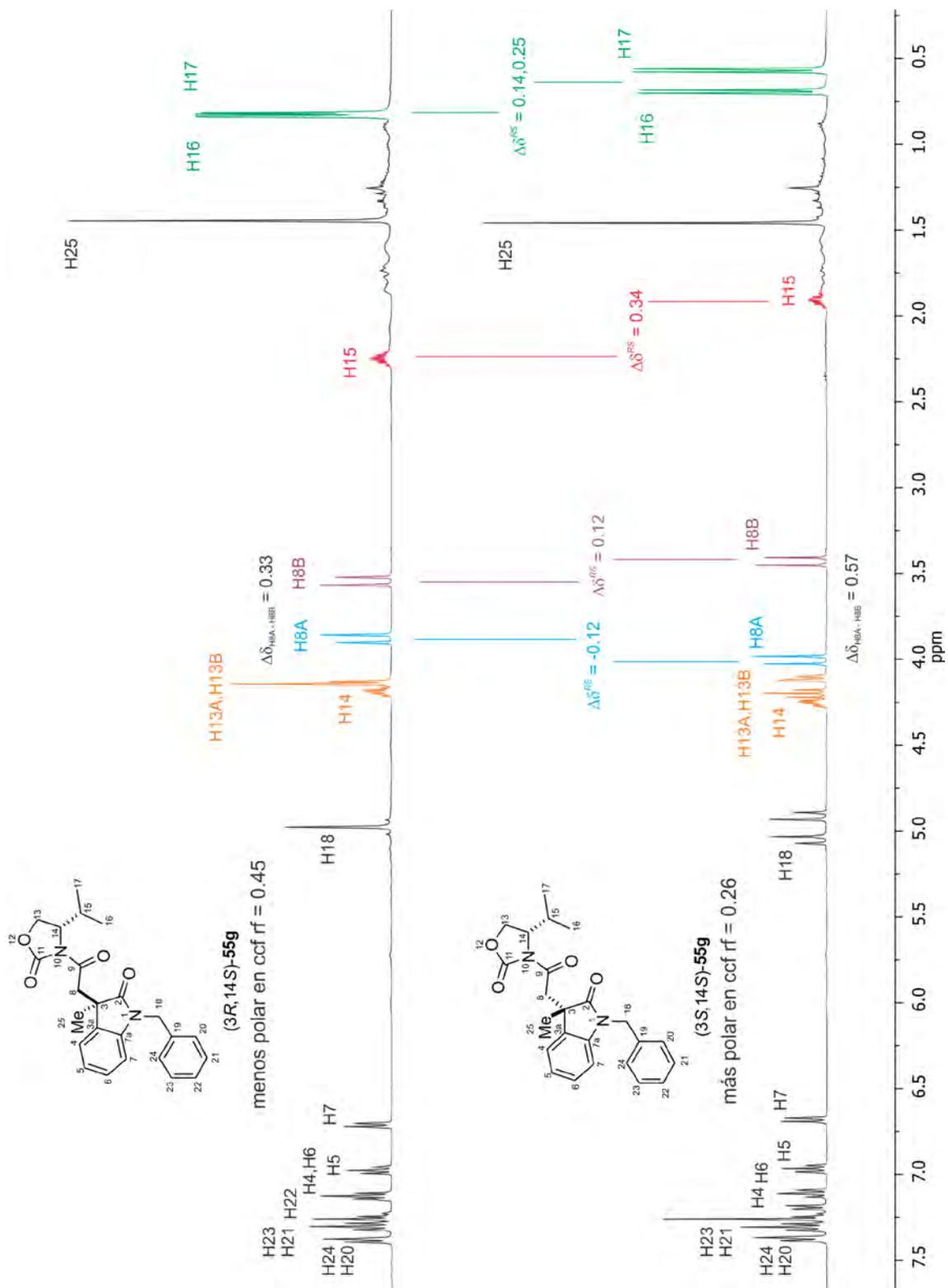
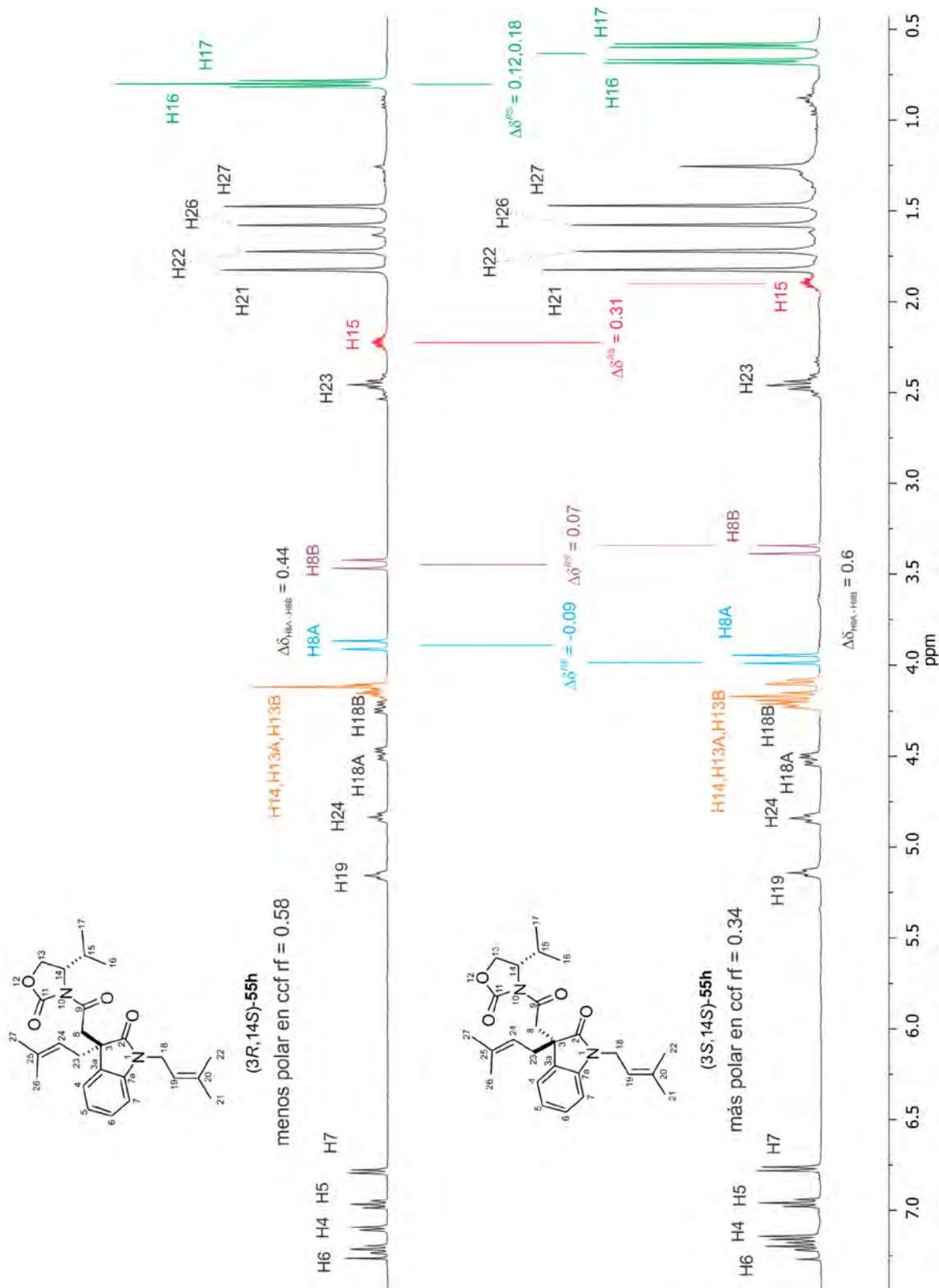


Figura 35. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de las imidas diastereoméricas **55g**.



**Figura 36.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de las imidas diastereoméricas **55h**.

**Tabla 3.** Diferencias de desplazamiento químico (ppm) y  $\Delta\delta_{\text{H8A} - \text{H8B}}$  para los protones H8 de las imidas (3R,14S)- y (3S,14S)-**55a-h**.

Compuestos	H8A	H8B	$\Delta\delta_{\text{H8A} - \text{H8B}}$
(3R,14S)- <b>55a</b>	3.86	3.45	0.41
(3R,14S)- <b>55b</b>	3.90	3.40	0.50
(3R,14S)- <b>55c</b>	3.91	3.44	0.47
(3R,14S)- <b>55d</b>	3.97	3.60	0.37
(3R,14S)- <b>55e</b>	3.83	3.45	0.38
(3R,14S)- <b>55f</b>	3.84	3.45	0.39
(3R,14S)- <b>55g</b>	3.88	3.55	0.33
(3R,14S)- <b>55h</b>	3.89	3.45	0.44
(3S,14S)- <b>55a</b>	3.91	3.39	0.52
(3S,14S)- <b>55b</b>	3.95	3.34	0.61
(3S,14S)- <b>55c</b>	3.96	3.38	0.58
(3S,14S)- <b>55d</b>	4.03	3.54	0.49
(3S,14S)- <b>55e</b>	3.98	3.36	0.62
(3S,14S)- <b>55f</b>	3.92	3.37	0.55
(3S,14S)- <b>55g</b>	4.00	3.43	0.57
(3S,14S)- <b>55h</b>	3.98	3.38	0.60

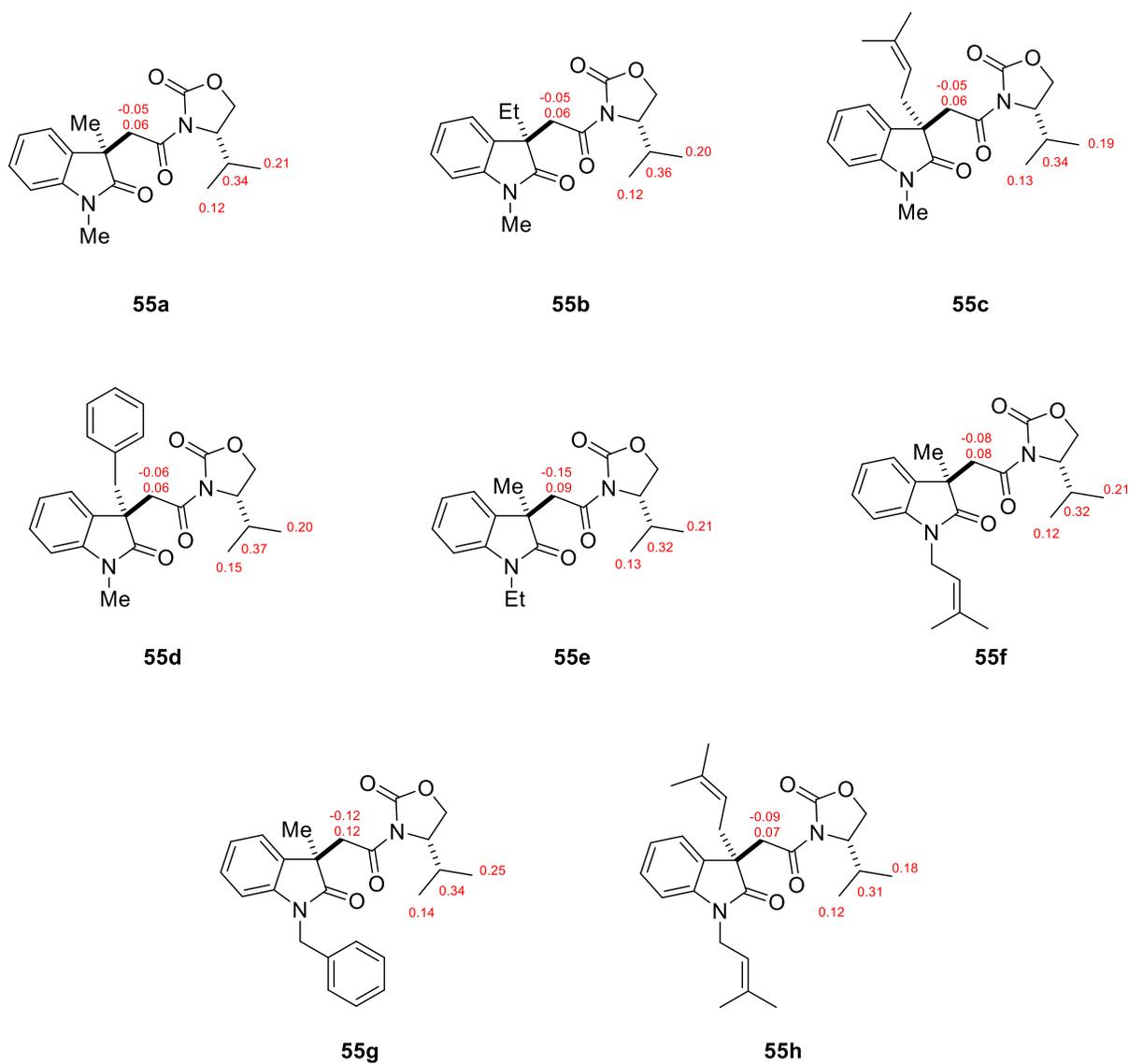
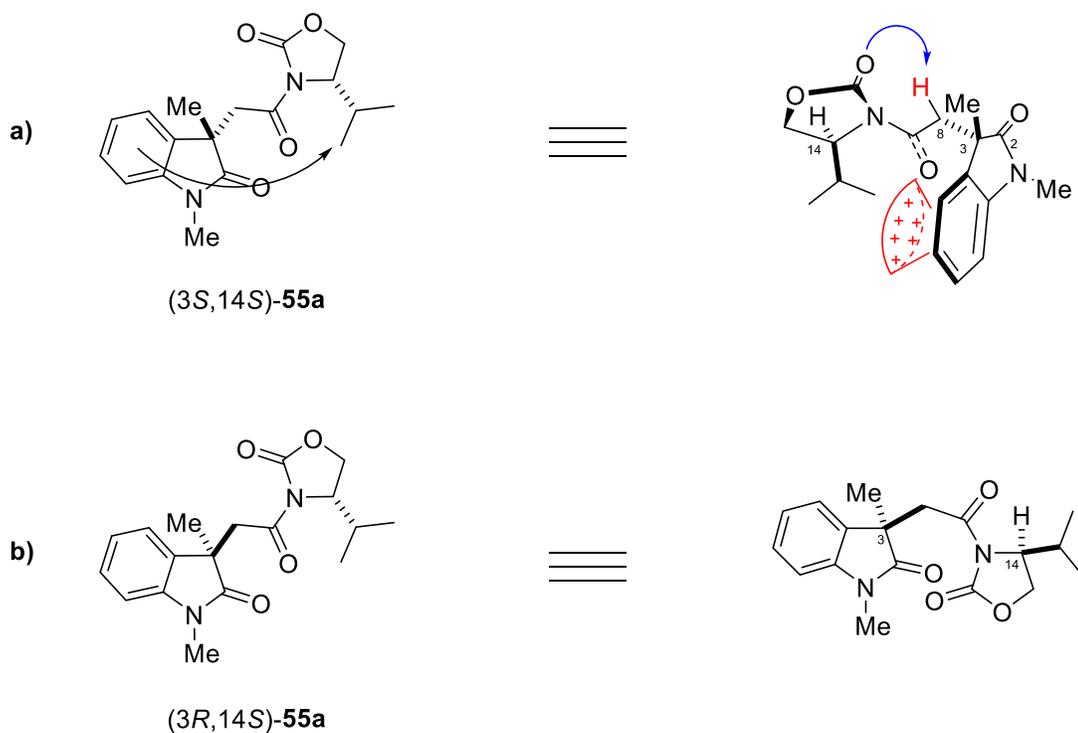
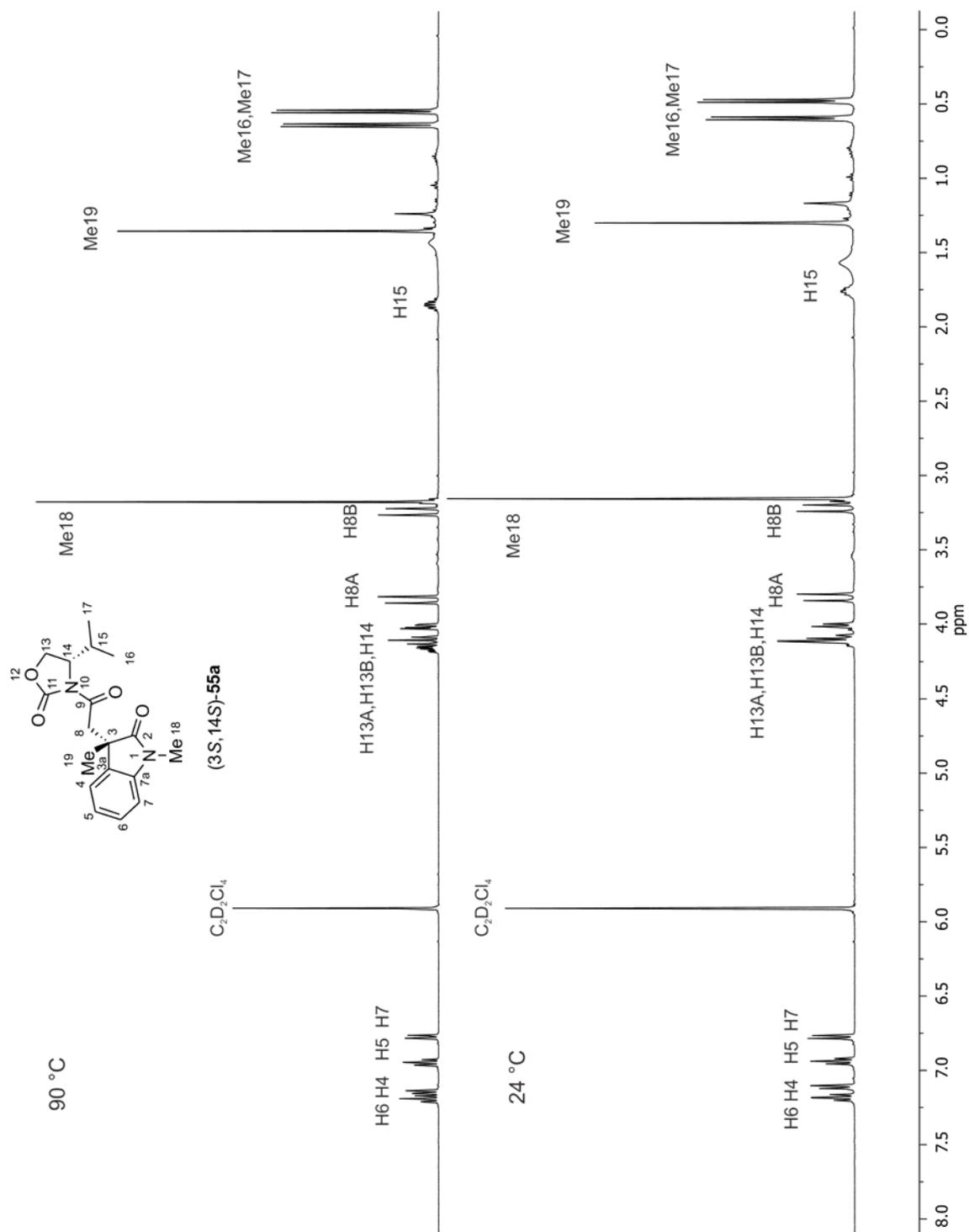


Figura 37. Valores de  $\Delta\delta^{RS}$  para los protones H8A, H8B, H15, Me16 y Me17.

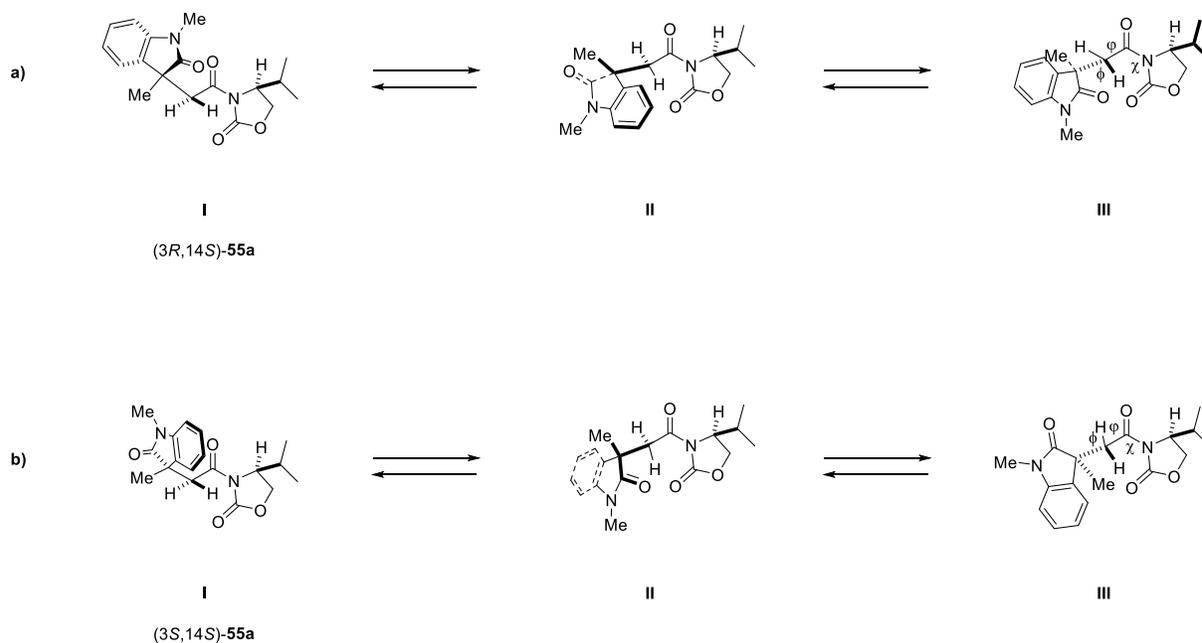


**Figura 38.** (a) Efecto anisotrópico del anillo aromático sobre el grupo isopropilo en la imida (3S,14S)-55a. (b) Estructura de (3R,14S)-55a sin efecto anisotrópico debido a la orientación del anillo del oxindol y del grupo isopropilo.



**Figura 39.** Espectros de RMN  $^1H$  en  $C_2D_2Cl_4$  de la imida diastereomérica (3S,14S)-55a a 90 °C y 24 °C.

Como puede observarse en la figura 37, los signos de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos para los protones del sustituyente isopropilo del fragmento oxazolidinona, así como de los protones H8 muestran sistematicidad, lo que sugiere que tanto los diastereoisómeros (3*R*,14*S*) como los (3*S*,14*S*) adoptan conformaciones similares entre sí. De forma análoga a los modelos conformacionales considerados para las oxindol-(*S*)-4-feniloxazolidinonas **6a-f**, en la figura 40 se muestran los tres conformeros mayoritarios para los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)-**55a** (Trazo a) y (3*S*,14*S*)-**55a** (Trazo b), de los cuales el conformero I de menor energía para (3*S*,14*S*)-**55a** muestra al anillo de oxindol frente al grupo isopropilo, mientras que el conformero I de menor energía para (3*R*,14*S*)-**55a** el grupo isopropilo está del lado opuesto al oxindol y no se afecta, lo que coincide con lo observado en RMN de  $^1\text{H}$ .

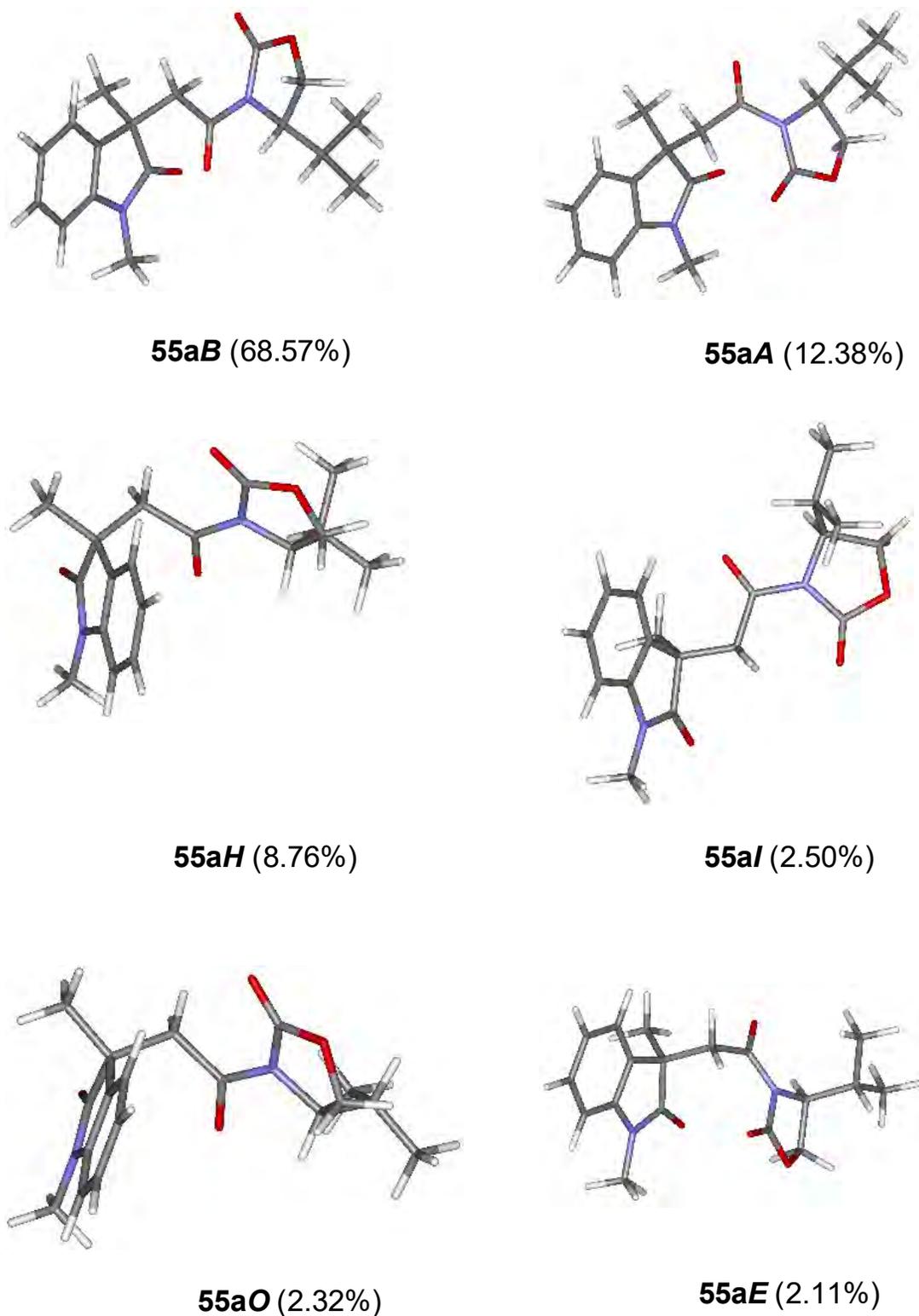


**Figura 40.** Análisis conformacional de las imidas diastereoméricas (3*S*,14*S*)- y (3*R*,14*S*)-**55a**.

Para apoyar lo antes propuesto y evaluar la preferencia conformacional de los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**55a-h** se llevó a cabo una búsqueda conformacional y optimización de la geometría para (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**55a**. Así, el protocolo de modelado molecular con el método Monte Carlo, a nivel de mecánica molecular con el campo de fuerza MMFF94 implementado en el programa Spartan08, dio 26 conformeros para el diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**55a** y 19 conformeros para el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**55a** dentro de las 10 kcal/mol. Cada conformero fue optimizado en su geometría primero utilizando cálculos TFD a nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) que resultó en 24 conformeros para (3*R*,14*S*)-**55a** y 19 conformeros para (3*S*,14*S*)-**55a**, en un rango de energías 8.79 kcal/mol y 6.71 kcal/mol representando el 100% y 99.9% de la población respectivamente, que después fueron optimizados con el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP implementado en el programa Gaussian 09 obteniéndose 12 conformeros para (3*R*,14*S*)-**55a** y 11 conformeros para (3*S*,14*S*)-**55a** en los rangos de 4.17 kcal/mol y 4.59 kcal/mol, representando el 100% de la población en ambos casos. Adicionalmente, el número de conformeros se redujo mediante la eliminación de aquellos que contribuyen con menos del 1% en la distribución conformacional, resultando 7 conformeros para la imida (3*R*,14*S*)-**55a** y 4 conformeros para la imida (3*S*,14*S*)-**55a** con poblaciones del 98.42% y 98.37%, respectivamente, en rangos de energía de 2.16 y 2.13 kcal/mol.

Los conformeros representativos para (3*R*,14*S*)-**55a** y (3*S*,14*S*)-**55a** se muestran en las figuras 41 y 42, y sus energías relativas en las tablas 4 y 5, respectivamente. Las poblaciones relativas fueron calculadas de acuerdo a las ecuaciones  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$  y  $\Delta G = -RT \ln K$ . Para los equilibrios conformacionales de la imida (3*R*,14*S*)-**55**, se usaron las ecuaciones  $K_{1,2} = n_2/n_1$ ,  $K_{2,3} = n_3/n_2$ ,  $K_{3,4} = n_4/n_3$ ,  $K_{4,5} = n_5/n_4$ ,  $K_{5,6} = n_6/n_5$ ,  $K_{6,7} = n_7/n_6$ ,  $K_{7,8} = n_8/n_7$ ,  $K_{8,9} = n_9/n_8$ ,  $K_{9,10} = n_{10}/n_9$ ,  $K_{10,11} = n_{11}/n_{10}$ ,  $K_{11,12} = n_{12}/n_{11}$ , y  $n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5 + n_6 + n_7 + n_8 + n_9 + n_{10} + n_{11} + n_{12} = 1$ , mientras que para la imida (3*S*,14*S*)-**55a** se usaron las ecuaciones  $K_{1,2} = n_2/n_1$ ,  $K_{2,3} = n_3/n_2$ ,  $K_{3,4} = n_4/n_3$ ,  $K_{4,5} = n_5/n_4$ ,  $K_{5,6} = n_6/n_5$ ,  $K_{6,7} = n_7/n_6$ ,  $K_{7,8} = n_8/n_7$ ,  $K_{8,9} = n_9/n_8$ ,  $K_{9,10} = n_{10}/n_9$ ,  $K_{10,11} = n_{11}/n_{10}$  y  $n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5 + n_6 + n_7 + n_8 + n_9 + n_{10} + n_{11} = 1$  donde  $K_{i,j}$  representa las constantes de equilibrio y  $n_i$  representa la fracción molar. Como se observa en las figuras 41 y 42 todos los conformeros muestran el fragmento O=C2-C3-C8-C9=O

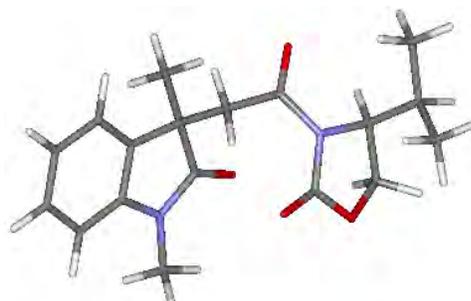
casi en la misma disposición espacial siendo la rotación libre alrededor de los enlaces sencillos C8-C9=O, C8-C3, N1-C21 y C3-C26 los procesos dominantes en ambos diastereoisómeros **55a**, observándose además en todos los conformeros la disposición *anti* entre los carbonilos C9=O y C11=O como la conformación más estable en el fragmento oxazolidinona, tal como se ha establecido en estudios anteriores.<sup>9</sup> Para la imida (3*R*,14*S*)-**55a** (Figura 41) los conformeros representativos **55aB**, **55aA** y **55aH** (68.57%, 12.38% y 8.76%, respectivamente) muestran que el anillo aromático del fragmento oxindólico se encuentra alejado del grupo isopropilo sin la posibilidad de afectarlo anisotrópicamente, tal como se había predicho mediante lo observado en RMN. Además, los conformeros representativos coinciden con el conformero **I**, propuesto como el mayoritario en la figura 40a debido a la menor repulsión estérica entre el oxindol y el anillo de la oxazolidinona. Por otro lado, para el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**55a** los conformeros representativos **55aD'** y **55aC'** (85.31% y 5.61%, respectivamente) muestran el efecto de protección diamagnética por parte del anillo aromático del fragmento oxindólico sobre el grupo isopropilo, que coincide con el conformero **I** propuesto como el mayoritario en la figura 40b, lo cual también corresponde con lo observado en RMN de <sup>1</sup>H. De esta manera, los resultados de los cálculos teóricos refuerzan la asignación de la configuración absoluta en los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)-**55a** y (3*S*,14*S*)-**55a** realizada mediante RMN de <sup>1</sup>H.



**Figura 41.** Los doce conformeros de menor energía para el diastereoisómero (3R,14S)-**55a** obtenidos mediante cálculos TFD a nivel B3LYP/DGDZVP que corresponden al 100% de la población.



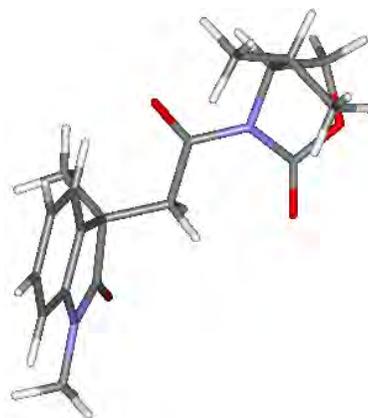
**55aD** (1.78%)



**55aC** (0.64%)



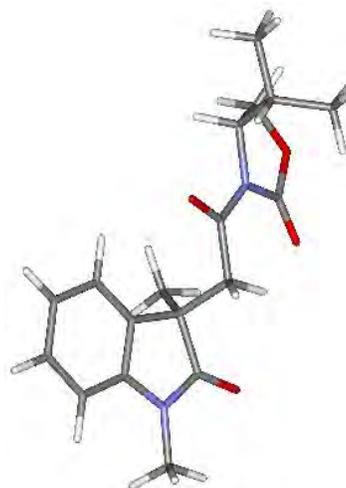
**55aL** (0.61%)



**55aJ** (0.20%)

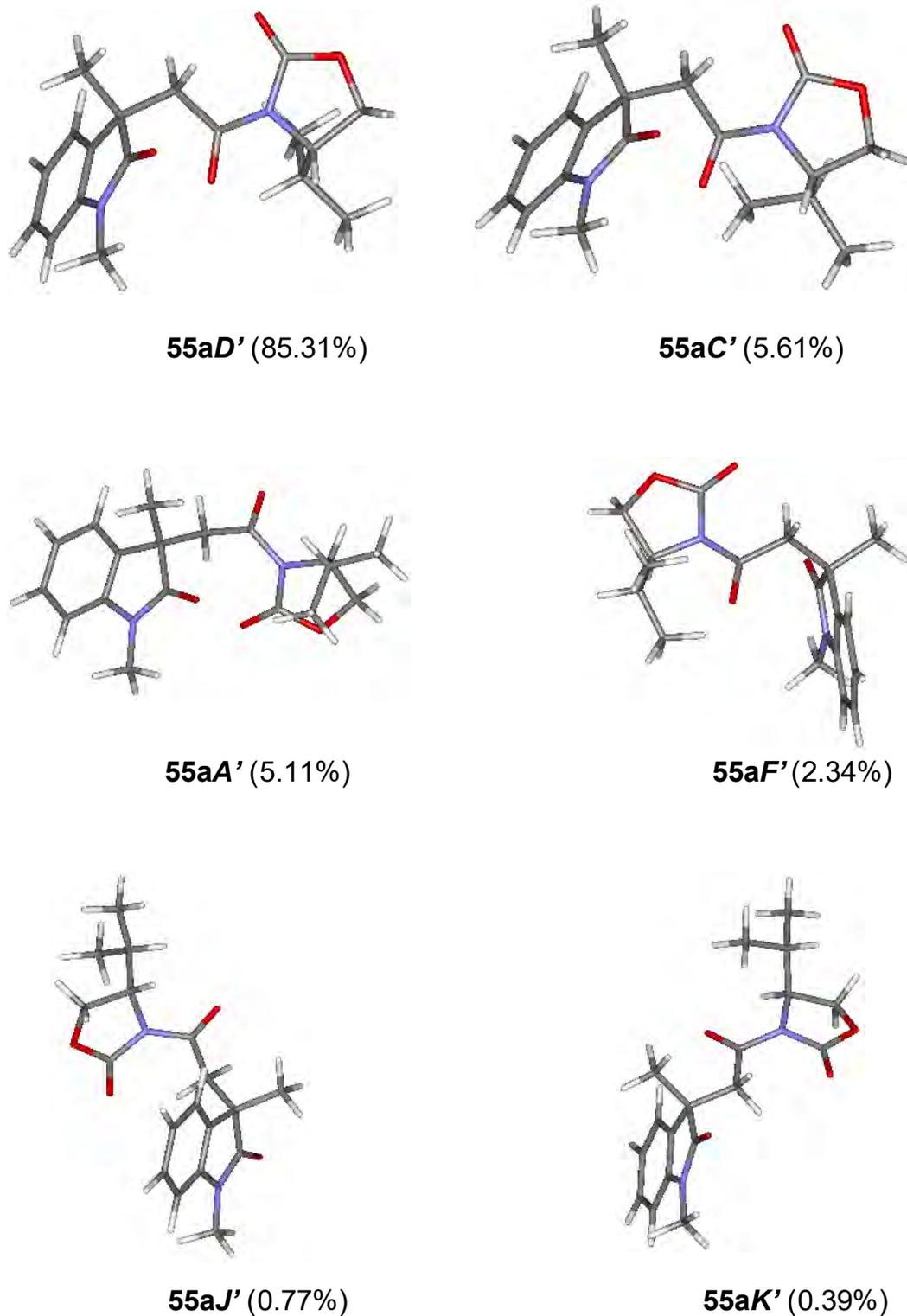


**55aM** (0.07%)



**55aV** (0.06%)

**Figura 41. (Continuación)**



**Figura 42.** Los once conformeros de menor energía para el diastereoisómero (3S,14S)-**55a** obtenidos mediante cálculos TFD a nivel B3LYP/DGDZVP que corresponden al 100% de la población.

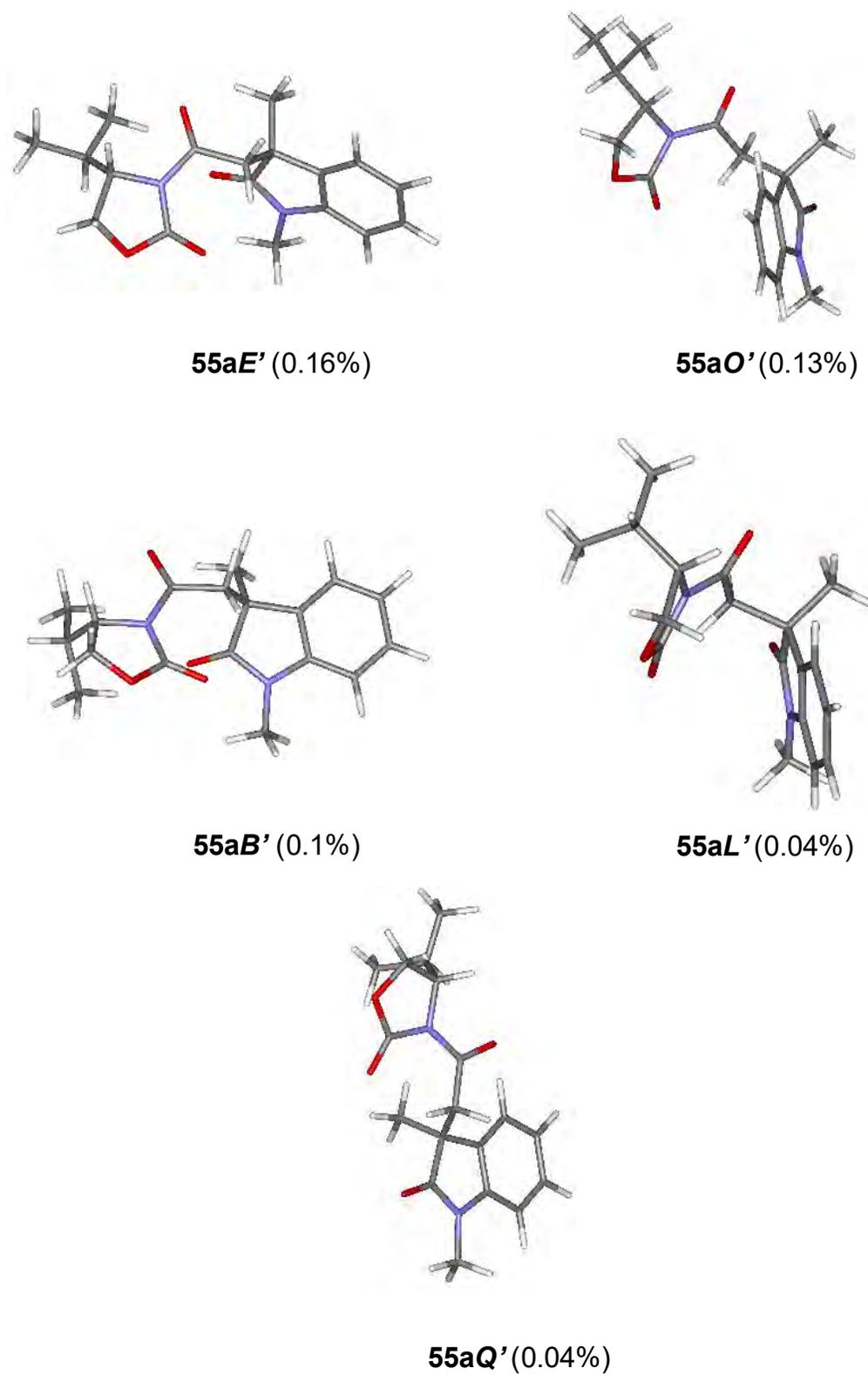


Figura 42. (Continuación)

**Tabla 4.** Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzmann (%) de los conformeros de menor energía de la imida (3*R*,14*S*)-**55a** obtenidos con los diferentes niveles de cálculo.

Conformero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta E_{\text{DFT(B3LYP/6-31G(d))}}^{\text{c}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^{\text{d}}$	(%) <sup>e</sup>
<b>55aA</b>	0	43.3	0	60.2	1.01	12.38
<b>55aB</b>	0.43	20.9	3.91	0.1	0.00	68.57
<b>55aC</b>	0.46	19.8	1.34	6.3	2.77	0.64
<b>55aD</b>	1.21	5.6	1.74	3.2	2.16	1.78
<b>55aE</b>	1.24	5.4	0.84	14.6	2.06	2.11
<b>55aF</b>	1.96	1.6	7.04	0	-----	-----
<b>55aG</b>	2.22	1	6.31	0	-----	-----
<b>55aH</b>	2.54	0.6	1.51	4.7	1.22	8.76
<b>55aI</b>	2.69	0.5	1.15	8.7	1.96	2.50
<b>55aJ</b>	2.74	0.4	2.91	0.4	3.46	0.20
<b>55aK</b>	2.98	0.3	7.48	0	-----	-----
<b>55aL</b>	3.16	0.2	2.78	0.5	2.80	0.61
<b>55aM</b>	3.34	0.2	3.44	0.2	4.07	0.07
<b>55aN</b>	3.5	0.1	4.29	0	-----	-----
<b>55aO</b>	3.89	0.1	2.42	1	2.01	2.32
<b>55aP</b>	4.34	0	6.16	0	-----	-----
<b>55aQ</b>	4.59	0	7.55	0	-----	-----
<b>55aR</b>	4.7	0	7.71	0	-----	-----
<b>55aS</b>	4.93	0	8.43	0	-----	-----

<sup>a</sup> Relativo a (3*R*,14*S*)-**55aA** con  $E = -29.30$  kcal/mol. <sup>b</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta E \approx -RT \ln K$ . <sup>c</sup> Relativo a (3*R*,14*S*)-**55aA** con  $E = -696300.85$  kcal/mol. <sup>d</sup> Relativo a (3*R*,14*S*)-**55aB** con  $G = -696174.5233$  kcal/mol. <sup>e</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta G = -RT \ln K$ .

Tabla 4. (Continuación)

Confórmero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta E_{\text{DFT(B3LYP/6-31G(d))}}^{\text{c}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^{\text{d}}$	(%) <sup>e</sup>
<b>55aT</b>	5.18	0	7.50	0	-----	-----
<b>55aU</b>	5.69	0	7.05	0	-----	-----
<b>55aV</b>	6.99	0	3.98	0.1	<b>4.17</b>	<b>0.06</b>
<b>55aW</b>	7.49	0	8.79	0	-----	-----
<b>55aX</b>	7.65	0	6.12	0	-----	-----
<b>55aY</b>	7.91	0	-----	-----	-----	-----
<b>55aZ</b>	8.54	0	5.47	0	-----	-----

<sup>a</sup> Relativo a (3R,14S)-**55aA** con  $E = -29.30$  kcal/mol. <sup>b</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta E \approx -RT \ln K$ . <sup>c</sup> Relativo a (3R,14S)-**55aA** con  $E = -696300.85$  kcal/mol. <sup>d</sup> Relativo a (3R,14S)-**55aB** con  $G = -696174.5233$  kcal/mol. <sup>e</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta G = -RT \ln K$ .

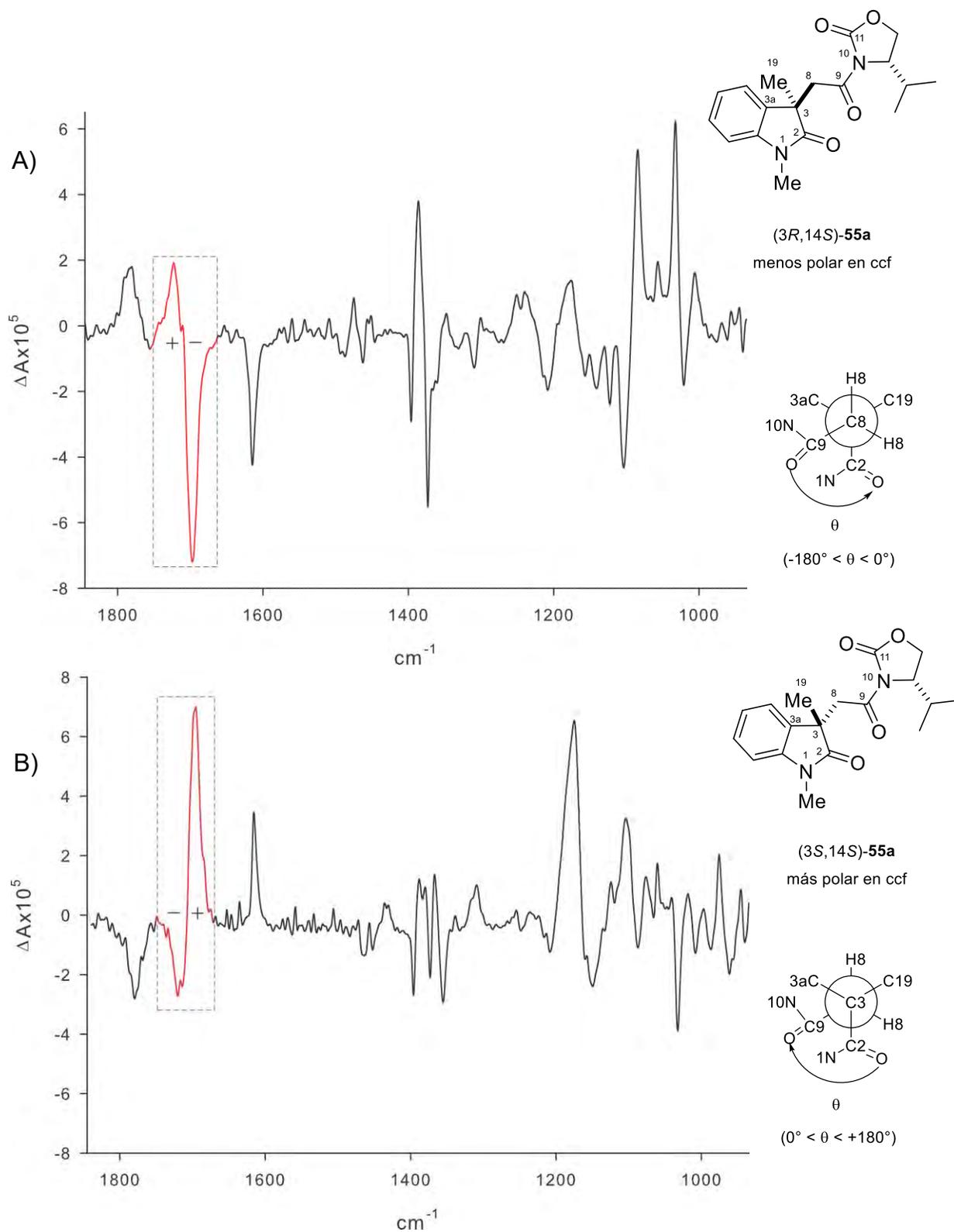
**Tabla 5.** Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzmann (%) de los conformeros de menor energía de la imida (3S,14S)-**55a** obtenidos con los diferentes niveles de cálculo.

Conformero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta E_{\text{DFT(B3LYP/6-31G(d))}^{\text{c}}$	(%) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^{\text{d}}$	(%) <sup>e</sup>
<b>55aA'</b>	0	37.4	0	53.6	1.67	5.11
<b>55aB'</b>	0.52	15.6	1.38	5.2	4.02	0.1
<b>55aC'</b>	0.69	11.6	0.51	22.5	1.61	5.61
<b>55aD'</b>	0.72	11	0.86	12.5	0	85.31
<b>55aE'</b>	1.09	6	2.19	1.3	3.72	0.16
<b>55aF'</b>	1.2	9.9	2.81	0.9	2.13	2.34
<b>55aG'</b>	1.5	3	5.26	0	-----	-----
<b>55aH'</b>	1.64	2.4	5.25	0	-----	-----
<b>55aI'</b>	2.28	0.8	4.87	0	-----	-----
<b>55aJ'</b>	2.42	0.6	2.93	0.4	2.79	0.77
<b>55aK'</b>	2.62	0.4	1.9	2.2	3.2	0.39
<b>55aL'</b>	2.63	0.4	4.42	0	4.51	0.04
<b>55aM'</b>	2.72	0.4	5.77	0	-----	-----
<b>55aN'</b>	2.81	0.3	2.3	1.1	-----	-----
<b>55aO'</b>	3.57	0.1	4.06	0.1	3.83	0.13
<b>55aP'</b>	4.08	0	6.71	0	-----	-----
<b>55aQ'</b>	4.92	0	3.87	0.1	4.59	0.04
<b>55aR'</b>	5.2	0	5.79	0	-----	-----
<b>55aS'</b>	6.58	0	5.37	0	-----	-----

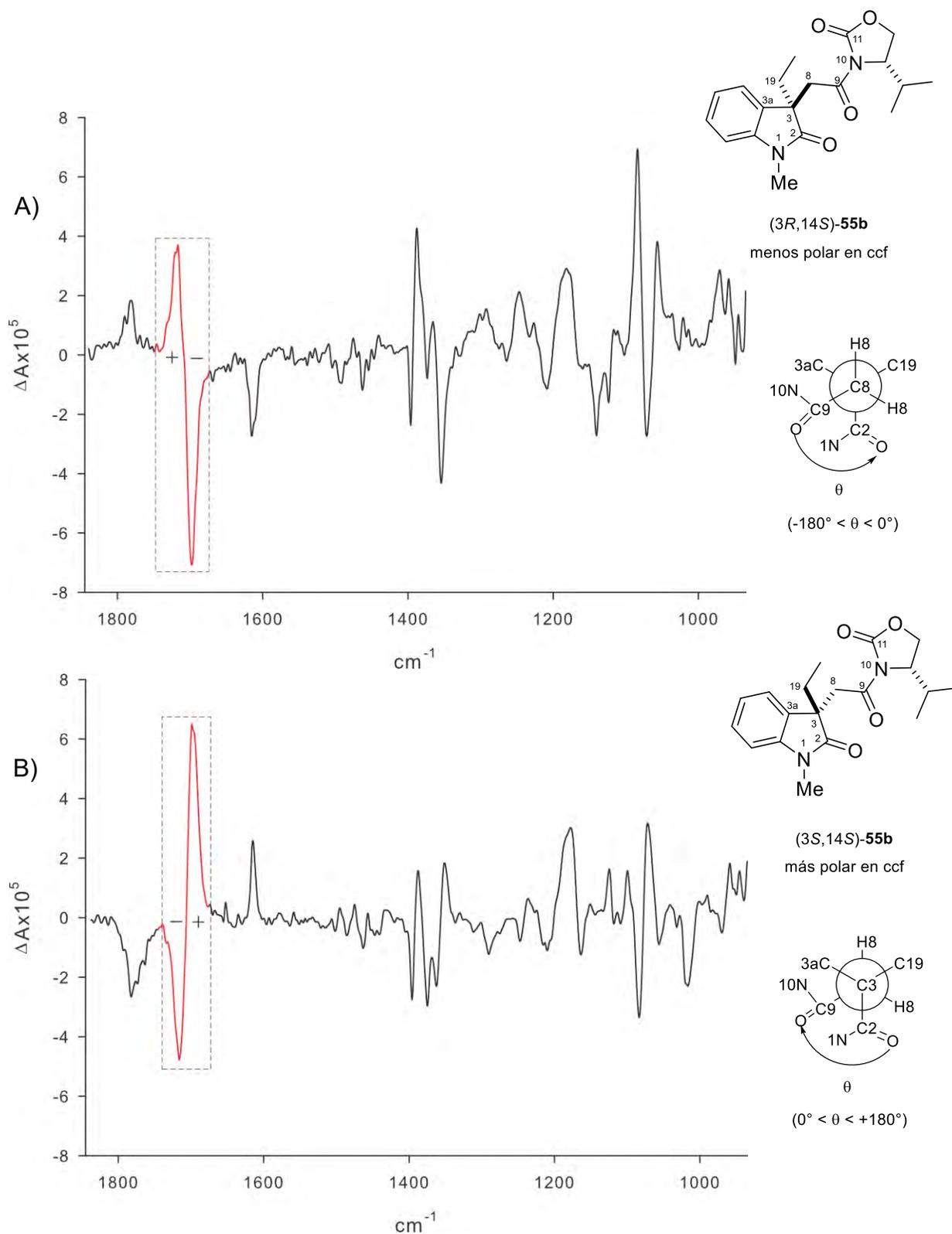
<sup>a</sup> Relativo a (3S,14S)-**55aA'** con  $E = -27.6914787$  kcal/mol. <sup>b</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta E \approx -RT \ln K$ . <sup>c</sup> Relativo a (3S,14S)-**55aA'** con  $E = -696300.467$  kcal/mol. <sup>d</sup> Relativo a (3S,14S)-**55aD'** con  $G = -696178.6429$  kcal/mol. <sup>e</sup> Calculado de acuerdo con  $\Delta G = -RT \ln K$ .

Por otro lado, también se llevó a cabo la asignación de la configuración absoluta de las imidas diastereoisoméricas **55a,b,e** mediante DCV usando la metodología de Taniguchi<sup>12</sup> que relaciona las fases de las bandas de absorción de los carbonilos (duplas de doble signo) en el DCV con la disposición que dichos carbonilos tienen en la molécula. En las figuras 43-45 se muestran los espectros experimentales de DCV de los diastereoisómeros de **55a**, **55b** y **55e** respectivamente, en donde se observa que en las imidas menos polares en ccf (Figuras 43A, 44A y 45A) la dupla de doble signo es negativo-positivo de menor a mayor número de onda, debido al acoplamiento entre los carbonilos C2 y C9 en sentido contrario a las manecillas del reloj que coincide con la configuración (3*R*,14*S*) (proyección de Newman A), mientras que en los espectros de las correspondientes imidas más polares (Figuras 43B, 44B y 45B) la dupla de doble signo es positivo-negativo de menor a mayor número de onda, que hace referencia a un acoplamiento entre carbonilos en el sentido de las manecillas del reloj correspondiendo con la configuración (3*S*,14*S*) (proyección de Newman B).

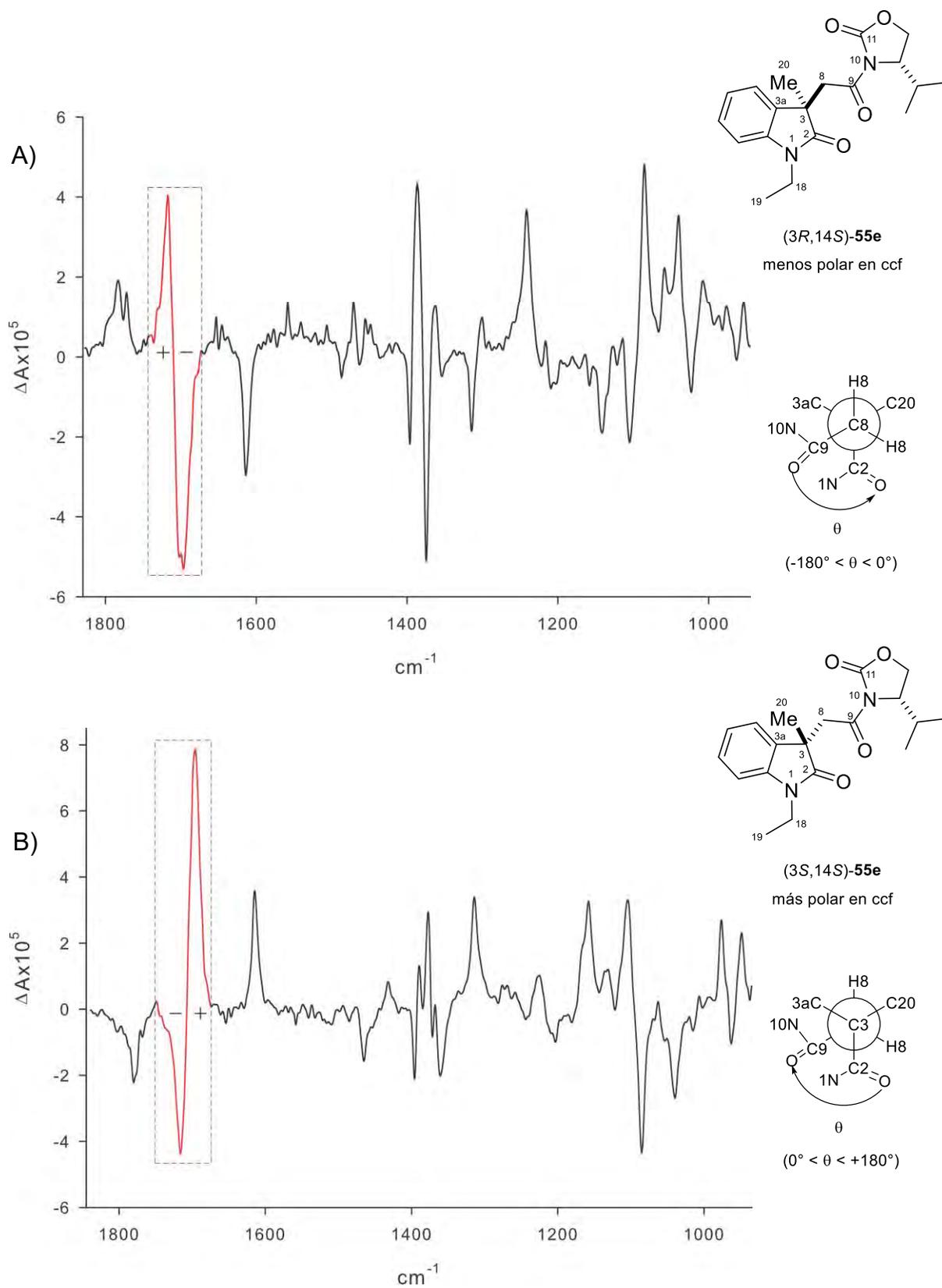
Los resultados obtenidos mediante DCV refuerzan la asignación de la configuración absoluta llevada a cabo mediante RMN de <sup>1</sup>H. De esta forma se propone que la asignación de la configuración absoluta de oxindol-(*R*)-4-isopropiloxazolidinonas diastereoméricas análogas a **55** se puede llevar a cabo por simple inspección de la dupla de doble signo del acoplamiento de carbonilos en el espectro experimental de DCV.



**Figura 43.** Espectros de DCV experimentales para las imidas **55a** y proyección de Newman que muestra el sentido del acoplamiento entre C2=O y C9=O.



**Figura 44.** Espectros de DCV experimentales para las imidas **55b** y proyección de Newman que muestra el sentido del acoplamiento entre C2=O y C9=O.



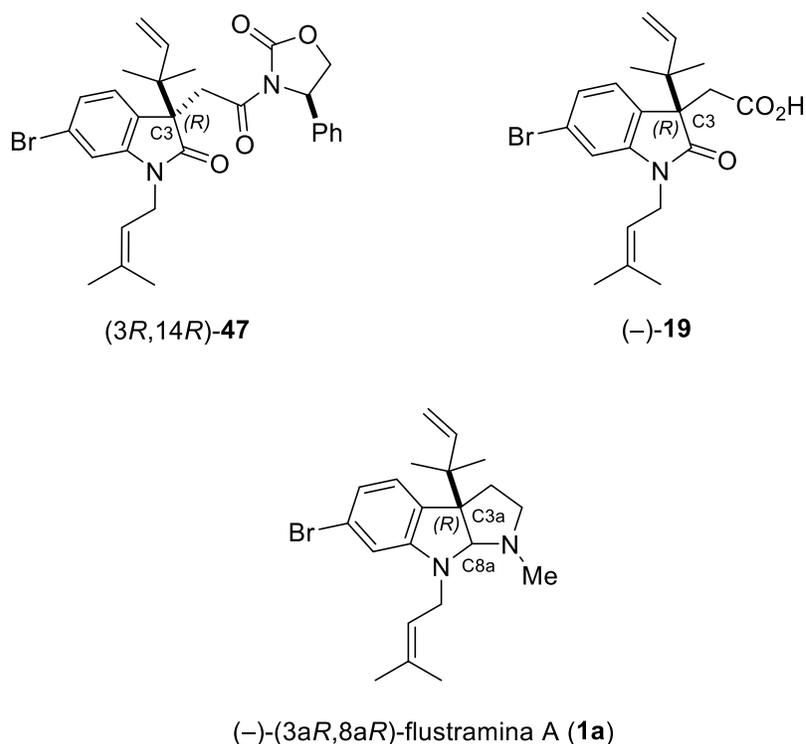
**Figura 45.** Espectros de DCV experimentales para las imidas **55e** y proyección de Newman que muestra el sentido del acoplamiento entre C2=O y C9=O.

## 6. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis y resolución del ácido oxindólico **19** a través de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*R*)-**47**.

La configuración absoluta de las imidas diastereoméricas **47** se logró determinar mediante RMN de <sup>1</sup>H. La imida menos polar en ccf presenta una configuración (3*S*,14*S*), mientras que la más polar en ccf tiene una configuración (3*R*,14*S*). Esto se concluyó después de analizar los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de cada diastereoisómero, ya que las señales para los protones aromáticos se encuentran desplazadas a menor frecuencia en el diastereoisómero más polar (3*R*,14*S*)-**47**, en donde los anillos de oxindol y oxazolidinona están próximos y se afectan mutuamente, en comparación con las del diastereoisómero menos polar (3*S*,14*S*)-**47**. Otro factor importante que se consideró para este análisis es la apertura del sistema AB ( $\Delta\delta_{H8A-H8B}$ ) de los protones diastereotópicos en C8, ya que para la imida más polar (3*R*,14*S*)-**47** la apertura es mayor en comparación con la imida menos polar (3*S*,14*S*)-**47**.<sup>9</sup>

La asignación de la configuración absoluta para las imidas diastereoméricas **47** también se corroboró mediante el análisis del patrón de acoplamiento entre los carbonilos de las posiciones C2 y C9 presente en sus espectros de DCV experimentales, de acuerdo a la metodología establecida por Taniguchi.<sup>12</sup> Esto es posible ya que los derivados diastereoisoméricos 3-oxindolilacetil-4-feniloxazolidinona **47** (Figura 23, pag. 45) adoptan el mismo modelo conformacional que sus correspondientes análogos dimetilados **6a** (Figura 5, pag. 7) independientemente del tipo de sustituyentes de las posiciones N1 y C3. Así entonces se establece que en los derivados oxindólicos **47** el impedimento estérico del grupo 1,1-dimetilalilo en C3 y prenilo en N1 de **47** no afecta la preferencia conformacional ni la disposición de los grupos C2=O y C9=O, lo que permite determinar la configuración absoluta de este tipo de derivados oxindólicos mediante RMN de <sup>1</sup>H y DCV.



**Figura 46.** Configuración absoluta del producto natural flustramina A (**1a**)

De esta manera, al asignar la configuración absoluta del centro estereogénico de la posición C3 del esqueleto oxindólico en las imidas diastereoméricas **47** se define la configuración absoluta del ácido oxindólico intermediario (-)-(R)-**19**<sup>15</sup> y en consecuencia de C3a en el esqueleto pirroloindólico de **1a**, con la concomitante determinación de la configuración absoluta de la posición C8a, debido a que la fusión de los anillos de indolina y pirrolidina es *cis*<sup>30</sup> estableciendo así la configuración absoluta del producto natural como (-)-(3aR,8aR)-flustramina A (**1a**) (Figura 46).

Por otro lado, la 4-isopropil-2-oxazolidinona (*S*)-**54** mostró ser un RDQ eficiente para asignar la configuración absoluta en el carbono cuaternario estereogénico C3 de los ácidos oxindolilacéticos 1,3-sustituidos **53a-h** mediante RMN de protón y DCV. En los espectros de RMN de protón de las imidas diastereoméricas de mayor polaridad (*3S,14S*)-**55a-h** se observan las señales de los protones H15-H17 a menor frecuencia que para los diastereoisómeros de menor polaridad (*3R,14S*)-**55a-h** ( $+\Delta\delta^{RS}$ ). Las señales para los protones H13A, H13B y H14 en las imidas (*3R,14S*)-**55a-h** colapsan en una señal ancha, mientras que en las imidas (*3S,14S*)-**55a-h** se identifican las señales de cada protón. Además, en el diastereoisómero más polar la separación del sistema H8AB ( $\Delta\delta_{H8A-H8B}$ ) es mayor que para el diastereoisómero menos polar ( $-\Delta\delta^{RS}$ ).

En los espectros de DCV experimentales se observa la dupla de doble signo correspondiente al acoplamiento entre los carbonilos de las posiciones C2 y C9. Al aplicar la metodología de Taniguchi<sup>12</sup> se establece la configuración absoluta de las imidas **55a,b,e**, observándose, de menor a mayor número de onda, duplas de doble signo negativo-positivo para los diastereoisómeros (*3R,14S*), y positivo-negativo para los diastereoisómeros (*3S,14S*).

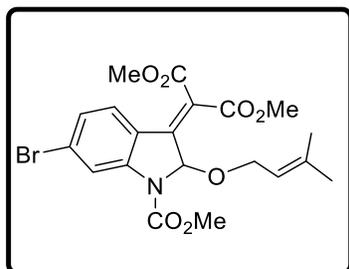
Las marcadas y sistemáticas diferencias que muestran entre sí los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y DCV de las imidas (*3S,14S*)- y (*3R,14S*)-**55a-e**, y (*3S,14S*)- y (*3R,14S*)-**55a,b,e**, respectivamente, permiten proponer que la asignación de la configuración absoluta del C3 en el fragmento oxindólico se puede llevar a cabo por simple inspección de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y/o DCV de las correspondientes oxindol-*(R)*-4-isopropil-oxazolidinonas diastereoméricas del tipo de **55**.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

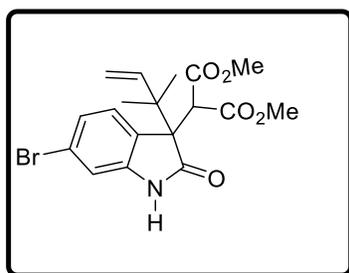
### Generalidades

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Büchi B-540. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrómetro Perkin-Elmer GX FT-IR. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) y  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) se obtuvieron en los equipos Bruker 400 y Varian VNMRS 400 con  $\text{CDCl}_3$ , o  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  como disolventes usando TMS como referencia interna o los remanentes no deuterados del correspondiente disolvente deuterado. La asignación completa de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se llevó a cabo mediante experimentos en una y dos dimensiones gHSQC y gHMBC. Los datos se describen de la siguiente forma: desplazamiento químico ( $\delta$ ) en ppm, integral, multiplicidad (s = simple, d = doble, t = triple, c = cuádruple, q = quintuple, sep = séptuple, m = múltiple, a = ancha, sistema AB, sistema AA'BB'), constante de acoplamiento ( $J$ ) en Hz e identidad. Los espectros de masa de baja resolución (EMIE) se obtuvieron en un espectrómetro de masa Hewlett Packard 5989-A mediante el método de impacto electrónico a un voltaje de ionización de 70 eV. Los análisis elementales se determinaron en un equipo Perkin-Elmer 2400 series PCII. La cromatografía en capa fina (ccf) se llevó a cabo en placas de aluminio recubiertas con sílica gel F<sub>254</sub> (0.25 mm de espesor) con indicador fluorescente. La visualización se hizo con luz UV (254 nm). La purificación mediante cromatografía en columna se llevó a cabo usando sílica gel 60 (230-400 mallas) de Aldrich.

**6-bromo-1-carbometoxi-2-(3-metil-2-buten-1-il)oxiindolil-3-iliden malonato de dimetilo (43).**



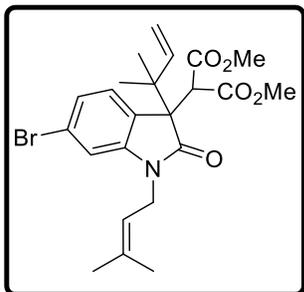
Una solución de 200 mg (0.43 mmol) del bromoindol **42** disueltos en 2 mL del 3-metil-2-buten-1-ol, previamente secado con tamiz molecular, se irradió con microondas a 140 °C durante 5 minutos. Posteriormente, el alcohol se evaporó a presión reducida obteniéndose un sólido amarillo que se disolvió en AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 25 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida con AcOEt/hexano 1:6 obteniendo la 2-preniloxindolenina **43** como sólido color amarillo (146.9 mg, 73 %); p.f. 77 - 79 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11 (1H, sa, H7), 7.35 (1H, da, *J* = 8.5 Hz, H4), 7.17 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, H5), 6.80 (1H, s, H2), 5.25 (1H, sepd, *J* = 2.8, 1.4 Hz, H17), 4.18 (2H, sa, H16), 3.92 (6H, señales sobrepuestas, H14,H23), 1.68 (3H,s, H19), 1.58 (3H, s, H20); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.9 (C9), 163.7 (C12), 152.7 (C21), 146.8 (C3), 146.3 (C7a), 137.9 (C18), 128.2 (C6), 126.7 (C5), 126.0 (C4), 122.2 (C3a), 120.5 (C17), 120.4 (C8), 119.3 (C7), 88.4 (C2), 65.3 (C16), 53.3 (C23), 53.0 (C11), 52.7 (C14), 25.8 (C19), 17.9 (C20). EMIE *m/z* (intensidad relativa) 467 ([M]<sup>+</sup>, 7), 382 (52), 353 (100), 337 (19), 130 (2).

**6-bromo-1*H*-2-oxoindolil-3-(2-metil-3-buten-2-il)-3-ilmalonato de dimetilo (45).**

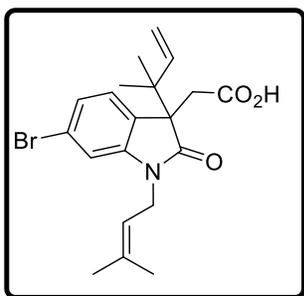
A una solución de 300 mg (0.64 mmol) de la alcoxindolenina **43** disueltos en 5 mL de tolueno se adicionó 0.19 mL de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7eno (DBU) (1.28 mmol). La mezcla de reacción se trató bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos.

Después el tolueno se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 50 mL de AcOEt, se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida con AcOEt/hexano 2:5 obteniéndose al oxindol **45** como un sólido color blanco (184.9 mg, 70 %); p.f. 150-152 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (1H, sa, NH), 7.57 (1H, da, *J* = 8.2 Hz, H4), 7.15 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, H5), 7.04 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H7), 5.92 (1H, dd, *J* = 17.3, 10.8 Hz, H12), 5.04 (1H, dd, *J* = 10.8, 1.1 Hz, H13A), 4.98 (1H, dd, *J* = 17.3, 1.0 Hz, H13B), 4.40 (1H, s, H8), 3.77 (3H, s, H16), 3.53 (3H, s, H19), 1.29 (3H, s, H10), 0.93 (3H, s, H11); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 179.2 (C2), 168.5 (C14), 167.6 (C17), 143.9 (C7a), 142.1 (C12), 129.6 (C4), 126.9 (C3a), 124.3 (C5), 122.1 (C6), 114.1 (C13), 112.4 (C7), 57.4 (C3), 54.1 (C8), 52.8 (C19), 52.4 (C16), 42.0 (C9), 23.4 (C11), 20.7 (C10). EMIE *m/z* (intensidad relativa) 410 ([M]<sup>+</sup>, 2), 339 (10), 251 (100), 79 (6), 69 (64).

**6-bromo-1-(3-metil-2-butenil)-2-oxoindolil-3-(2-metil-3-buten-2-il)-3-ilmalonato de dimetilo (46).**



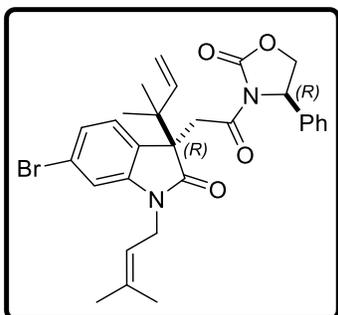
A una solución de 100 mg del oxindol **45** (0.24 mmol) en 5 mL de acetona se adicionó 43  $\mu$ L (1.5 eq) de bromuro de prenilo y 0.34 g (10 eq) de  $K_2CO_3$ . La mezcla de reacción se irradió con microondas a 105  $^{\circ}C$  durante 1.5 h. Transcurrido este tiempo, la acetona se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 50 mL de AcOEt, se lavó con  $H_2O$  (1 x 15 mL) y con solución saturada de  $NH_4Cl$  (3 x 20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida con AcOEt/hexano 2:5 obteniéndose al oxindol *N*-prenilado **46** como un sólido color blanco (104.8 mg, 90 %); p.f. 90 - 92  $^{\circ}C$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.59 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H4), 7.14 (1H, ddd,  $J = 8.0, 1.8, 0.6$  Hz, H5), 6.93 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz, H7), 5.88 (1H, dd,  $J = 17.3, 10.8$  Hz, H17), 5.15 (1H, t,  $J = 6.5$  Hz, H10), 5.03 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, H18A), 4.95 (1H, d,  $J = 17.4$  Hz, H18B), 4.43 (1H, dd,  $J = 15.8, 6.6$  Hz, H9A), 4.39 (1H, s, H8), 4.19 (1H, dd,  $J = 15.7, 6.6$  Hz, H9B), 3.76 (3H, s, H21), 3.49 (3H, s, H24), 1.83 (3H, s, H12), 1.75 (3H, s, H13), 1.26 (3H, s, H15), 0.87 (3H, s, H16); RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  176.7 (C2), 168.7 (C19), 167.3 (C22), 146.3 (C7a), 142.3 (C17), 136.6 (C11), 129.1 (C4), 126.5 (C3a), 123.9 (C5), 122.1 (C6), 117.7 (C10), 113.8 (C18), 111.3 (C7), 56.7 (C3), 54.1 (C8), 52.7 (C24), 52.3 (C21), 42.1 (C14), 38.4 (C9), 25.6 (C13), 23.3 (C16), 20.8 (C15), 18.2 (C12). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 477 ( $[M]^+$ , 2), 409 (82), 398 (57), 348 (100), 346 (86).

**Ácido 2-(6-bromo-1-prenil-3-isopreniloxindolil)acético (19).**

A una solución de 97 mg (0.2 mmol) del diéster metílico **46** en 2 mL de MeOH y 5 mL de H<sub>2</sub>O se adicionó 0.26 mL de *t*-BuNH<sub>2</sub> (10 eq) y 41.8 mg de NaCl (3 eq). La mezcla se hizo reaccionar bajo M.O. durante 3.5 h a 100 °C. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente, se colocó en un baño de hielo, se adicionó una solución de HCl 1 M hasta alcanzar pH de 1 y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se juntaron y la fase orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El ácido **19** se obtuvo como un sólido café claro (0.86 g, cuant.).

**Procedimiento general para la preparación de las imidas diastereoméricas (3*R*,14*R*) y (3*S*,14*R*)-47.**

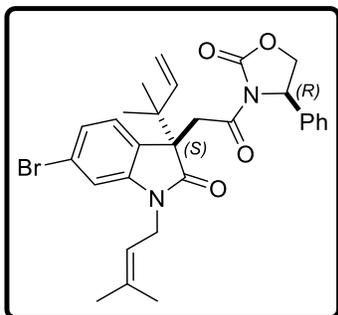
A una solución de 100 mg (0.24 mmol) del ácido **19** disuelto en 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adicionó 300 mg de 4-DMAP (10 eq), 228 mg de EDC·HCl (4.84 eq) y 40.2 mg de (*R*)-(-)-4-fenil-2-oxazolidinona (0.24 mmol). La mezcla de reacción se trató bajo irradiación con microondas a 90 °C por 2 h. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), con solución de HCl 1M (2 x 20 mL) y finalmente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida con AcOEt/hexano 1:2 obteniendo al par diastereoisomérico (3*R*,14*R*)- y (3*S*,14*R*)-**47** en 27% y 26% de rendimiento, respectivamente.



***N*-[(3*R*)-(6-bromo-1-(3-metil-2-buten-1-il)-3-(2-metil-3-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*R*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*R*)-47].**

Preparado a partir del ácido **19** como sólido color blanco (33.7 mg, 27 %), p.f. 129-131 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -40.3$  ( $c = 1.0$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29 (2H, td,  $J = 6.3, 1.6$  Hz, H17, H19), 7.24 (1H, tt,  $J = 7.1, 1.5$  Hz, H18), 7.10 (2H, dd,  $J = 6.7, 1.6$  Hz, H16, H20), 7.05 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, H5), 6.97 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, H4), 6.84 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, H7), 5.96 (1H, dd,  $J = 17.4, 10.8$  Hz, H29), 5.11 (1H, dd,  $J = 10.8, 1.0$  Hz, H30A), 5.07 (1H, dd,  $J = 8.7, 3.8$  Hz, H14), 5.01 (1H, dd,  $J = 17.4, 1.1$  Hz, H30B), 5.02-4.98 (1H, m, H22), 4.47 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz, H13A), 4.29 (1H, dd,  $J = 15.6, 6.7$  Hz, H21A), 4.11 (1H, dd,  $J = 8.9, 3.8$  Hz, H13B), 4.10-4.04 (1H, m, H21B), 4.05 y 3.45 (2H, sistema AB,  $J = 17.5$  Hz, H8), 1.72 (3H, s, H24), 1.65 (3H, s, H25), 1.09 (3H, s, H27), 0.97 (3H, s, H28); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.5 (C2), 169.2 (C9), 153.9 (C11), 146.1 (C7a), 142.4 (C29), 138.3 (C15), 136.4 (C23), 129.2 (C3a), 129.1 (C17), 128.5 (C18), 125.6 (C16,C20), 125.3 (C4), 123.6 (C5), 121.6 (C6), 118.0 (C22), 114.6 (C30), 111.6 (C7), 70.0 (C13), 57.1 (C14), 54.2 (C3), 41.9 (C26), 38.1 (C21), 37.6 (C8), 25.6 (C25), 22.2 (C27), 21.5 (C28), 18.1 (C24). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 550 ( $[\text{M}]^+$ , 10), 483 (100), 482 (20), 347 (48) 69 (16).



***N*-[(3*R*)-(6-bromo-1-(3-metil-2-butenil)-3-(2-metil-3-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*R*)-47].**

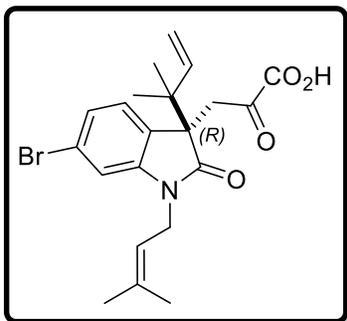
Preparado a partir del ácido **19** como aceite color café (32.4 mg, 26 %),  $[\alpha]_D^{20} = -20.7$  ( $c = 1.0$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.24 (1H, tt,  $J = 6.5, 1.5$  Hz, H18), 7.19 (2H, td,  $J = 7.1, 1.7$  Hz, H17, H19), 7.03 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H4), 6.98 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, H5), 6.75 (2H, dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, H16, H20), 6.67 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, H7), 5.99 (1H, dd,  $J = 17.4, 10.8$  Hz, H29), 5.19 (1H, dd,  $J = 8.6, 3.6$  Hz, H14), 5.11 (1H, dd,  $J = 10.8, 1.1$  Hz, H30A), 5.01 (1H, dd,  $J = 17.4, 1.1$  Hz, H30B), 4.92 (1H, sept,  $J = 6.4, 1.4$  Hz, H22), 4.57 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz, H13A), 4.32 (1H, dd,  $J = 15.8, 6.0$  Hz, H21A), 4.27 y 3.25 (2H, sistema AB,  $J = 16.0$  Hz, H8), 4.14 (1H, dd,  $J = 8.9, 3.6$  Hz, H13B), 4.05 (1H, dd,  $J = 15.8, 6.5$  Hz, H21B), 1.76 (3H, s, H24), 1.66 (3H, s, H25), 1.11 (3H, s, H27), 1.00 (3H, s, H28); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.8 (C2), 169.2 (C9), 153.7 (C11), 145.8 (C7a), 142.5 (C29), 138.1 (C15), 136.1 (C23), 128.8 (C17,C19), 128.3 (C3a), 128.1 (C18), 125.8 (C4), 125.2 (C16,C20), 123.7 (C5), 121.7 (C6), 118.2 (C22), 114.5 (C30), 111.6 (C7), 69.8 (C13), 57.4 (C14), 54.8 (C3), 41.9 (C26), 38.1 (C21), 36.6 (C8), 25.5 (C25), 22.2 (C27), 21.5 (C28), 18.1 (C24). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 550 ( $[\text{M}]^+$ , 4), 483 (100), 481 (6), 347 (27) 69 (9).

**Hidrólisis de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,14*R*)- y (3*S*,14*R*)-47.**

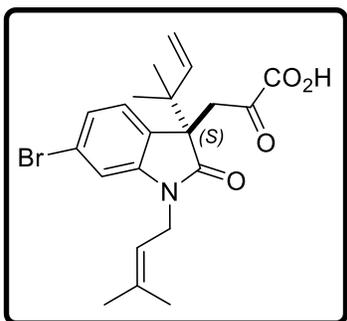
A una solución de 0.11 g (0.20 mmol) de la imida (3*R*,14*R*)- o (3*S*,14*R*)-**47** en 2 mL de 1,4-dioxano se adicionó una solución de 19 mg de LiOH (4 eq) disuelto en 0.13 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso al 30% (8 eq) y 1 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido el tiempo, el crudo de reacción se colocó en un baño de hielo, se adicionaron 15 mL de solución saturada  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  y se dejó en agitación durante 20 min. Posteriormente se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se

purificó mediante cromatografía en columna rápida de sílica gel con hexano/AcOEt 1:1 obteniéndose el correspondiente ácido (3*R*)-**19** o (3*S*)-**19** en 54% y 42% de rendimiento, respectivamente.



**Ácido (R)-2-(6-bromo-1-(3-metil-2-butenil)-3-(2-metil-3-buten-1-il)acético (3*R*)-(-) (19).**

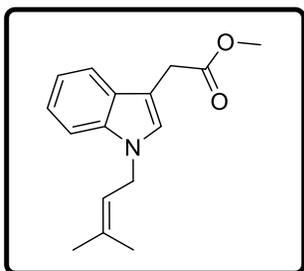
Preparado a partir de (3*R*,14*R*)-**47** como aceite incoloro (0.048 g, 54%),<sup>15</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -5.3^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>).



**Ácido (S)-2-(6-bromo-1-(3-metil-2-butenil)-3-(2-metil-3-buten-1-il)acético (3*S*)-(+ (19).**

Preparado a partir de (3*S*,14*R*)-**47** como aceite incoloro (0.027 g, 42%),  $[\alpha]_D^{20} = +5.2^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>).

**(1-(3-metil-2-butenil)-1*H*-3-indol-3-il)acetato de metilo (49).**



A una solución de 2 g (10.6 mmol) del monoéster **48** disuelto en 20 mL THF seco se adicionó 212 mg de TBAB (0.66 mmol), 2.4 g de KOH (4 eq) y 1.2 mL de bromuro de prenilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se filtró sobre celita. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con H<sub>2</sub>O (1 x 10 mL), con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 10 mL) y con solución saturada de NaCl (1 x 10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida con AcOEt/hexano 1:6 obteniéndose al éster *N*-prenilado **49** como aceite color café (1.6 g, 57 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (1H, dt,  $J = 8.0, 0.9$  Hz, H7), 7.30 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, H4), 7.20 (1H, ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.1$  Hz, H6), 7.11 (1H, ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.0$  Hz, H5), 7.08 (1H, s, H2), 5.37 (1H, sept,  $J = 6.9, 1.4$  Hz, H13), 4.65 (2H, d,  $J = 6.9$ , Hz, H12), 3.76 (2H, d,  $J = 0.6$  Hz, H8), 3.69 (3H, s, H11), 1.81 (3H, s, H15), 1.76 (3H, sa, H16); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.6 (C9), 136.3 (C14), 136.2 (C7a), 127.9 (C3), 126.3 (C2), 121.6 (C6), 120 (C13), 119.2 (C5), 119.0 (C7), 109.6 (C4), 106.8 (C3a), 51.9 (C11), 44.0 (C12), 31.2 (C8), 25.7 (C16), 18.0 (C15).

### Procedimiento para la obtención de los *N*-preniloxindoles **50** y **51**.

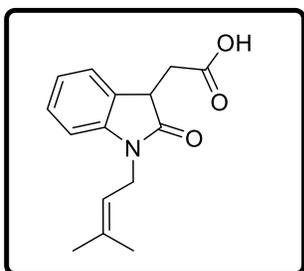
#### Método A. Obtención de **50** y **51** a partir de **49**.

A una solución de 431 mg (1.8 mmol) del indol *N*-prenilado **49** en 0.6 mL DMSO se adicionó 0.7 mL de HCl acuoso al 36%. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. Posteriormente se diluyó con 100 mL de agua, se neutralizó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con AcOEt (6 x 70 mL). La fase acuosa y la fase orgánica se trataron por separado. La fase orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 100 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El ácido oxindólico *N*-prenilado **51** se purificó por cromatografía en columna rápida eluyendo con AcOEt/hexano 1:3 obteniéndose en 36% de rendimiento.

La fase acuosa se acidificó hasta pH de 1 con HCl acuoso al 36% y se extrajo con AcOEt (4 x 30 mL). Las fases orgánicas se juntaron y la fase orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna rápida eluyendo con AcOEt/hexano 1:1 para dar el éster metílico **50** en 22% de rendimiento.

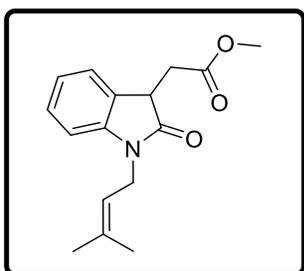
**Método B. Obtención de 51 a partir de 50.**

Una solución de 227 mg (0.88 mmol) del ácido **50** en 3.5 mL MeOH y una gota de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado se trató bajo irradiación con microondas a 90 °C durante 5 minutos. Posteriormente se extrajo con 50 mL de AcOEt, se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El oxindol *N*-prenilado se purificó por cromatografía en columna rápida eluyendo con AcOEt/hexano 1:3 obteniéndose al éster **51** en rendimiento cuantitativo.

**Ácido (1-(3-metil-2-butenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético (50).**

Preparado a partir del éster *N*-prenilado **49** como aceite color café (154.3 mg, 36 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.17 (1H, sa, OH), 7.28 (1H, da, *J* = 7.5 Hz, H4), 7.27 (1H, ta, *J* = 7.7 Hz, H6), 7.05 (1H, ta, *J* = 7.5 Hz, H5), 6.83 (1H, da, *J* = 7.7 Hz, H7), 5.16 (1H, sept, *J* = 6.7, 1.4 Hz, H12), 4.36 (1H, dd, *J* = 16.4, 6.2 Hz, H11A), 4.32 (1H, dd, *J* = 16.2, 6.7 Hz, H11B), 3.81 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, H3), 3.08 (1H, dd, *J* = 17.1, 5.6 Hz, H8A), 2.85 (1H, dd, *J* = 17.1, 7.5 Hz, H8B), 1.82 (3H, s, H14), 1.72 (3H, s, H15); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.7 (C2), 175.5 (C9), 143.4 (C7a), 136.9 (C13), 128.4 (C6), 127.9 (C3a), 123.9 (C4), 122.7 (C5), 118.0 (C12), 109.0 (C7), 41.6 (C3), 38.3 (C11), 35.0 (C8), 25.6 (C15), 18.2 (C14).

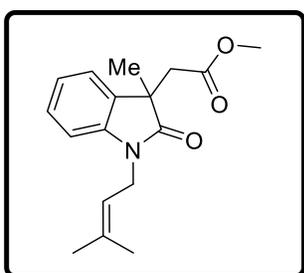
**(1-(3-metil-2-butenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de metilo (51).**

Preparado a partir del éster *N*-prenilado **49** (100.4 mg, 22 %) y del ácido **50** (239 mg, cuant.) como aceite color amarillo.

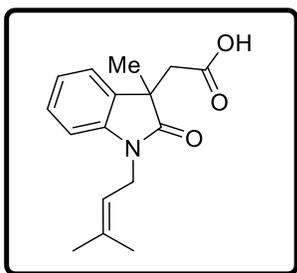
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25 (1H, td, *J* = 7.7, 0.9 Hz, H6), 7.39 (1H, da, *J* = 7.6 Hz, H4), 7.02 (1H, td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, H5), 6.81 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H7), 5.18 (1H, sept, *J* = 6.7, 1.4 Hz, H13), 4.37 (1H, dd, *J* = 15.6, 6.8 Hz,

H12A), 4.30 (1H, dd,  $J = 15.6, 6.7$  Hz, H12B), 3.80 (1H, dd,  $J = 8.3, 4.6$  Hz, H3), 3.69 (3H, s, H11), 3.08 (1H, dd,  $J = 16.8, 4.5$  Hz, H8A), 2.78 (1H, dd,  $J = 16.9, 8.3$  Hz, H8B), 1.83 (3H, sa, H15), 1.73 (3H, sa, H16); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.2 (C2), 171.6 (C9), 143.7 (C7a), 136.6 (C14), 128.2 (C3a), 128.2 (C6), 123.9 (C4), 122.3 (C5), 118.3 (C13), 108.8 (C7), 52.0 (C11), 41.9 (C3), 38.2 (C12), 34.8 (C8), 25.6 (C16), 18.2 (C15).

**(1-(3-metil-2-butenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il) acetato de metilo (52).**



A una solución de 0.84 g de **51** (3.07 mmol) en 20 mL de acetona se adicionó 0.29 mL (1.5 eq) de yoduro de metilo y 3.3 g (7.7 eq) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La mezcla de reacción se dejó en agitación bajo reflujo durante 1.5 h. Transcurrido este tiempo, la acetona se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 50 mL de AcOEt, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 15 mL) y con solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida con AcOEt/hexano 2:5 obteniéndose al oxindol *N*-prenilado **52** como aceite color amarillo (361.7 mg, 92%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23 (1H, td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, H6), 7.19 (1H, ddd,  $J = 7.4, 1.2, 0.5$  Hz, H4), 7.02 (1H, td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, H5), 6.82 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, H7), 5.20 (1H, sept,  $J = 6.6, 1.4$  Hz, H13), 4.36 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz, H12), 3.45 (3H, s, H11), 3.01 y 2.84 (2H, sistema AB,  $J = 16.2$  Hz, H8), 1.84 (3H, s, H15), 1.73 (3H, s, H16), 1.38 (3H, s, H17); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.4 (C2), 170.3 (C9), 142.9 (C7a), 136.3 (C14), 133.0 (C3a), 128.0 (C6), 122.3 (C4), 122.2 (C5), 118.6 (C13), 108.8 (C7), 51.5 (C11), 45.5 (C3), 41.5 (C8), 38.2 (C12), 25.7 (C16), 24.4 (C17), 18.1 (C15).

**Ácido (1-(3-metil-2-butenil)-3metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il) acético (53f).**

A una solución de 0.36 g del éster de metilo **52** (1.2 mmol) en 3.4 mL de MeOH se adicionó 1.7 mL de NaOH acuoso al 15%. La mezcla se dejó en agitación a 50-60 °C durante 10 min. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente, se colocó en un baño de hielo, se adicionó una solución acuosa de HCl 1 M hasta alcanzar pH de 1 y se extrajo con

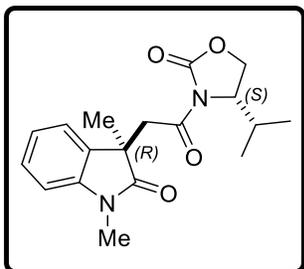
AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se juntaron y la solución orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El ácido **53f** se obtuvo como un aceite amarillo (340 mg, cuant.).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23 (1H, ta, *J* = 7.7 Hz, H6), 7.18 (1H, da, *J* = 7.1 Hz, H4), 7.03 (1H, ta, *J* = 7.5 Hz, H5), 6.80 (1H, da, *J* = 7.8 Hz, H7), 5.12 (1H, ta, *J* = 6.5 Hz, H12), 4.34 (1H, dd, *J* = 15.7, 6.0 Hz, H11A), 4.29 (1H, dd, *J* = 14.9, 6.4 Hz, H11B) 2.97 y 2.79 (2H, sistema AB, *J* = 16.5 Hz, H8), 1.81 (3H, s, H14), 1.70 (3H, s, H15), 1.37 (3H, s, H16); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 179.8 (C2), 174.5 (C9), 142.5 (C7a), 136.6 (C13), 132.9 (C3a), 128.2 (C6), 122.6 (C4), 122.3 (C5), 118.2 (C12), 109.1 (C7), 45.3 (C3), 41.3 (C8), 38.3 (C11), 45.6 (C15), 24.0 (C16), 18.1 (C14).

**Procedimiento general para la preparación de las imidas diastereoméricas (3R,14S)- y (3S,14S)-55a-h.**

A una solución de 100 mg del ácido correspondiente **53a-h** disuelto en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adicionó 4-DMAP (10 eq), EDC·HCl (4.84 eq) y (S)-(+)-4-isopropil-2-oxazolidinona (1 eq). La mezcla de reacción se trató bajo irradiación con microondas a 90 °C por 2 h. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con 50 mL de AcOEt y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), con solución acuosa de HCl 1M (2 x 20 mL), y finalmente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo

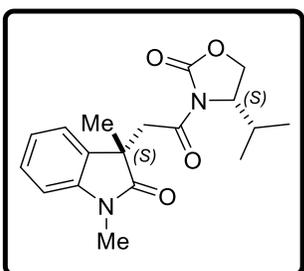
de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida con AcOEt/hexano 1:2, obteniéndose las correspondientes amidas (3*R*,14*S*)-**55a-h** y (3*S*,14*S*)-**55a-h** como se indica a continuación.



***N*-[(3*R*)-(1-metil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)-55a].**

Preparado a partir del ácido **53a** como sólido color blanco (37.1 mg, 24 %); p.f. 164-167 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +19.2^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27 (1H, td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, H6), 7.14 (1H, dd,  $J = 7.3, 0.7$  Hz, H4), 7.01 (1H, td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, H5), 6.87 (1H, da,  $J = 7.7$  Hz, H7), 4.18-4.12 (3H, señales sobrepuestas, H13A, H13B, H14), 3.86 y 3.45 (2H, sistema AB,  $J = 18.0$  Hz, H8), 3.27 (3H, s, H18), 2.23 (1H, septd,  $J = 7.0, 3.4$  Hz, H15), 1.39 (3H, s, H19), 0.81 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H16), 0.80 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H17); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 180.3 (C2), 169.3 (C9), 154.2 (C11), 143.8 (C7a), 133.6 (C3a), 128.1 (C6), 122.3 (C5), 121.7 (C4), 108.2 (C7), 63.5 (C13), 58.3 (C14), 45.4 (C3), 42.6 (C8), 28.2 (C15), 26.5 (C18), 25.1 (C19), 17.9 (C17), 14.7 (C16). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 330 ([M]<sup>+</sup>, 53), 174 (100), 161 (9), 128 (2).

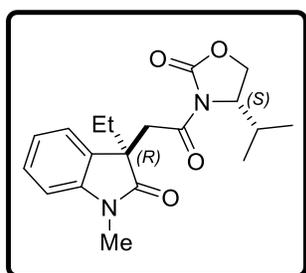


***N*-[(3*S*)-(1-metil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)-55a].**

Preparado a partir del ácido **53a** como aceite incoloro (32 mg, 21%),  $[\alpha]_D^{20} = +22.2^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26 (1H, td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, H6), 7.17 (1H, dd,  $J = 7.4, 0.9$  Hz, H4), 7.01 (1H, td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, H5), 6.86 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, H7), 4.22 (1H, ddd,  $J = 8.2, 3.8, 2.2$  Hz, H14), 4.18 (1H, dd,  $J = 8.1$  Hz, H13A), 4.10 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, H13B), 3.91 y 3.39 (2H, sistema AB,  $J = 17.7$  Hz, H8), 3.27 (3H, s, H18), 1.89 (1H, septd,  $J = 7.0, 3.8$  Hz, H15), 1.39 (3H, s,

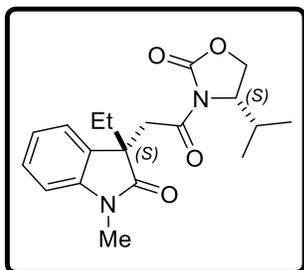
H19), 0.69 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H16), 0.61 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H17); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.3 (C2), 169.2 (C9), 154.1 (C11), 143.8 (C7a), 133.4 (C3a), 127.9 (C6), 122.2 (C5), 121.6 (C4), 108.1 (C7), 63.5 (C13), 58.2 (C14), 45.6 (C3), 42.2 (C8), 28.2 (C15), 26.4 (C18), 25.0 (C19), 17.7 (C16), 14.5 (C17). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 330 ( $[\text{M}]^+$ , 59), 174 (100), 161 (8), 128 (2).



***N*-[(3*R*)-(1-metil-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)-55b].**

Preparado a partir del ácido **53b** como sólido color blanco (44.7 mg, 30 %), p.f. 144-146 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +9.6^\circ$  ( $c = 1.0$   $\text{CHCl}_3$ ).

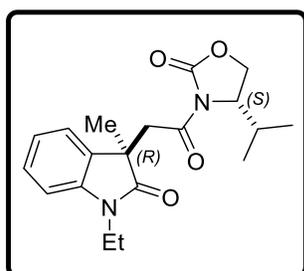
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27 (1H, td,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, H6), 7.10 (1H, ddd,  $J = 7.4, 1.3, 0.6$  Hz, H4), 7.02 (1H, td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, H5), 6.86 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, H7), 4.16-4.10 (3H, señales sobrepuestas, H13A, H13B, H14), 3.90 y 3.40 (2H, sistema AB,  $J = 17.8$  Hz, H8), 3.27 (3H, s, H18), 2.22 (1H, septd,  $J = 7.0, 3.5$  Hz, H15), 1.90 (1H, dc,  $J = 13.4, 7.4$  Hz, H19A), 1.82 (1H, dc,  $J = 13.5, 7.4$  Hz, H19B), 0.80 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H16), 0.79 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, H17), 0.61 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz, H20); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.5 (C2), 169.3 (C9), 154.2 (C11), 144.7 (C7a), 131.5 (C3a), 128.0 (C6), 122.1 (C5), 121.9 (C4), 107.9 (C7), 63.4 (C13), 58.2 (C14), 50.0 (C3), 41.8 (C8), 31.6 (C19), 28.1 (C15), 26.3 (C18), 17.9 (C17), 14.6 (C16), 7.9 (C20). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 344 ( $[\text{M}]^+$ , 53), 329 (9), 316 (6), 188 (36), 186 (100).



***N*-[(3*S*)-(1-metil-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)-55b].**

Preparado a partir del ácido **53b** como sólido color blanco (40.9 mg, 28%), p.f. 88-90 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +29.3^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.26 (1H, ta,  $J = 7.7$ , Hz, H6), 7.15 (1H, da,  $J = 7.3$  Hz, H4), 7.01 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, H5), 6.85 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, H7), 4.23-4.08 (3H, señales traslapadas, H13A, H13B, H14), 3.95 y 3.34 (2H, sistema AB,  $J = 17.5$  Hz, H8), 3.26 (3H, s, H18), 1.94-1.78 (2H, señales traslapadas, H15, H19), 0.68 (3H, d,  $J = 7.02$  Hz, H16), 0.61 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, H20), 0.59 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H17); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  179.7 (C2), 169.3 (C9), 154.1 (C11), 144.8 (C7a), 131.4 (C3a), 128.0 (C6), 122.2 (C5), 122.0 (C4), 107.9 (C7), 63.5 (C13), 58.3 (C14), 50.3 (C3), 41.6 (C8), 31.7 (C19), 28.3 (C15), 26.3 (C18), 17.7 (C16), 14.6 (C17), 7.9 (C20). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 344 ([M]<sup>+</sup>, 45), 329 (7), 316 (5), 188 (31), 186 (100).

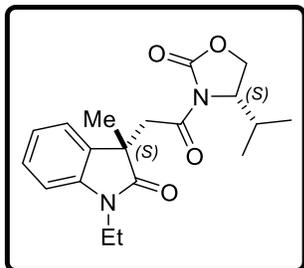


***N*-[(3*R*)-(1-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)-55e].**

Preparado a partir del ácido **53e** como sólido color blanco (32.5 mg, 22 %), p.f. 74-76 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +6.6^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.26 (1H, td,  $J = 7.7$ , 1.3 Hz, H6), 7.14 (1H, dd,  $J = 7.34$ , 0.82 Hz, H4), 7.00 (1H, td,  $J = 7.5$ , 0.9 Hz, H5), 6.89 (1H, da,  $J = 7.7$  Hz, H7), 4.20-4.11 (3H, señales sobrepuestas, H13A, H13B, H14), 3.86 (1H, q,  $J = 7.2$  Hz, H18A), 3.77 (1H, q,  $J = 7.1$  Hz, H18B) 3.83 y 3.45 (2H, sistema AB,  $J = 17.9$  Hz, H8), 2.21 (1H, septd,  $J = 7.0$ , 3.8 Hz, H15), 1.38 (3H, s, H20), 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, H19), 0.80 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H16), 0.80 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H17); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  179.7 (C2), 169.2 (C9), 154.2 (C11), 142.8 (C7a), 131.8 (C3a), 127.9 (C6), 121.9 (C4), 121.7 (C5), 108.3 (C7), 63.6 (C13), 58.2 (C14),

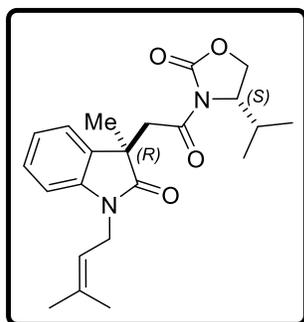
45.3 (C3), 42.4 (C8), 34.7 (C18), 28.3 (C15), 25.0 (C20), 17.9 (C16), 14.8 (C17), 12.3 (C19). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 344 ( $[M]^+$ , 53), 329 (3), 188 (100), 175 (11).



***N*-[(3*S*)-(1-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)-55e].**

Preparado a partir del ácido **53e** como aceite color café (36.8 mg, 25%),  $[\alpha]_D^{20} = +20.6^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.24 (1H, td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, H6), 7.18 (1H, ddd,  $J = 7.4, 1.3, 0.6$  Hz, H4), 6.99 (1H, td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, H5), 6.87 (1H, dd,  $J = 7.8, 0.6$  Hz, H7), 4.22 (1H, ddd,  $J = 8.2, 3.9, 2.4$  Hz, H14), 4.18 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz, H13A), 4.10 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, H13B), 3.92 y 3.35 (2H, sistema AB,  $J = 17.5$  Hz, H8), 3.83 (1H, dc,  $J = 17.1, 7.1$  Hz, H18A), 3.80 (1H, dc,  $J = 17.4, 7.1$  Hz, H18B), 1.89 (1H, sepd,  $J = 6.9, 3.8$  Hz, H15), 1.39 (3H, s, H20), 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, H19), 0.68 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, H16), 0.59 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H17); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  180.0 (C2), 169.2 (C9), 154.3 (C11), 143.0 (C7a), 133.8 (C3a), 128.0 (C6), 122.1 (C5), 122.0 (C4), 108.4 (C7), 63.7 (C13), 58.3 (C14), 55.7 (C3), 42.2 (C8), 34.8 (C18), 28.6 (C15), 25.1 (C20), 17.8 (C16), 14.7 (C17), 12.5 (C19). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 344 ( $[M]^+$ , 65), 329 (3), 188 (100), 175 (13).

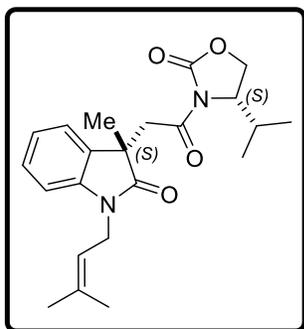


***N*-[(3*R*)-1-(3-metil-2-buten-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)-55f].**

Preparado a partir del ácido **53f** como sólido blanco (18.7 mg, 15 %), p.f. 113-115 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +11.8^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.22 (1H, td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, H6), 7.12 (1H, dd,  $J = 7.4, 0.7$  Hz, H4), 6.99 (1H, td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, H5), 6.82 (1H, da,  $J = 7.7$  Hz, H7), 5.23 (1H, tsep,  $J = 6.5, 1.4$  Hz, H19), 4.42 (1H, dd,  $J = 15.7, 6.7$  Hz, H18A), 4.33 (1H, dd,  $J$

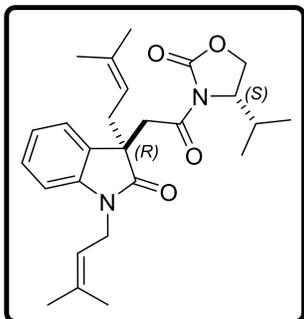
= 15.6, 6.4 Hz, H18B), 4.20-4.11 (3H, señales sobrepuestas, H13A, H13B, H14), 3.84 y 3.45 (2H, sistema AB,  $J = 17.9$  Hz, H8), 2.23 (1H, septd,  $J = 7.0, 3.9$  Hz, H15), 1.83 (3H, s, H21), 1.73 (3H, d,  $J = 1.0$  Hz, H22), 1.39 (3H, s, H23), 0.81 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H16) 0.8 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H17); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.7 (C2), 169.3 (C9), 154.2 (C11), 143.1 (C7a), 136.1 (C20), 133.7 (C3a), 127.8 (C6), 122.0 (C4), 121.6 (C5), 118.8 (C19), 108.8 (C7), 63.5 (C13), 58.2 (C14), 45.4 (C3), 42.4 (C8), 38.2 (C18), 28.2 (C15), 25.7 (C22), 25.0 (C23), 18.2 (C21), 17.9 (C17), 14.7 (C16). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 384 ( $[\text{M}]^+$ , 48), 329 (12), 271 (100), 228 (6).



***N*-[(3*S*)-1-(3-metil-2-buten-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)-55f].**

Preparado a partir del ácido **53f** como aceite color café (17.6 mg, 14%),  $[\alpha]_D^{20} = +19.8^\circ$  ( $c = 1.0$   $\text{CHCl}_3$ ).

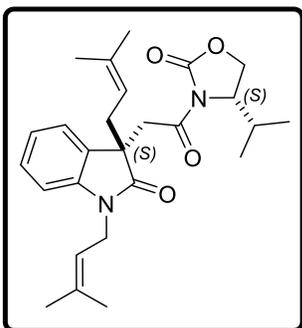
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21 (1H, td,  $J = 7.7, 0.7$  Hz, H6), 7.18 (1H, dd,  $J = 7.4, 0.6$  Hz, H4), 6.99 (1H, td,  $J = 7.5, 0.8$  Hz, H5), 6.81 (1H, da,  $J = 7.7$  Hz, H7), 5.20 (1H, sept,  $J = 6.5, 1.4$  Hz, H19), 4.45 (1H, dd,  $J = 15.5, 6.5$  Hz, H18A), 4.31 (1H, dd,  $J = 15.5, 6.4$  Hz, H18B), 4.23 (1H, ddd,  $J = 8.2, 3.8, 2.7$  Hz, H14), 4.18 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz, H13A), 4.10 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, H13B), 3.92 y 3.37 (2H, sistema AB,  $J = 17.5$  Hz, H8), 1.91 (1H, sep,  $J = 7.0, 3.9$  Hz, H15), 1.83 (3H, s, H21), 1.73 (3H, s, H22), 1.39 (3H, s, H23), 0.69 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H16), 0.56 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H17); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.9 (C2), 169.2 (C9), 154.1 (C11), 143.1 (C7a), 136.0 (C20), 133.5 (C3a), 127.8 (C6), 122.1 (C4), 121.8 (C5), 118.9 (C19), 108.8 (C7), 63.6 (C14), 58.2 (C13), 45.7 (C3), 42.1 (C8), 38.3 (C18), 28.3 (C15), 25.6 (C22), 25.0 (C23), 18.2 (C21), 17.7 (C16), 14.5 (C17). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 384 ( $[\text{M}]^+$ , 41), 329 (32), 228 (4), 172 (100).



***N*-[(3*R*)-1,3-bis(3-metil-2-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)-55h].**

Preparado a partir del ácido **53h** como aceite incoloro (21.9 mg, 16 %),  $[\alpha]_D^{20} = +5.6^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.21 (1H, td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, H6), 7.10 (1H, dd,  $J = 7.3, 0.8$  Hz, H4), 6.97 (1H, td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, H5), 6.79 (1H, da,  $J = 7.7$  Hz, H7), 5.16 (1H, tsept,  $J = 6.5, 1.4$  Hz, H19), 4.83 (1H, tsept,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, H24), 4.49 (1H, dd,  $J = 15.6, 6.5$  Hz, H18A), 4.23 (1H, dd,  $J = 15.5, 6.5$  Hz, H18B), 4.18-4.10 (3H, señales sobrepuestas H13A, H13B, H14), 3.89 y 3.45 (2H, sistema AB,  $J = 18.0$  Hz, H8), 2.49 (1H, dd,  $J = 13.8, 7.5$  Hz, H23A), 2.43 (1H, dd,  $J = 13.8, 7.8$  Hz, H23B), 2.22 (1H, sepd,  $J = 7.0, 3.7$  Hz, H15), 1.83 (3H, s, H21), 1.72 (3H, s, H22), 1.58 (3H, s, H26), 1.47 (3H, s, H27), 0.81 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H16) 0.79 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H17); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  178.9 (C2), 169.4 (C9), 154.2 (C11), 143.7 (C7a), 136.2 (C25), 135.8 (C20), 131.8 (C3a), 127.8 (C6), 122.2 (C4), 121.6 (C5), 119.0 (C19), 116.9 (C24), 108.4 (C7), 63.5 (C13), 58.2 (C14), 49.6 (C3), 41.1 (C8), 38.1 (C18), 37.0 (C23), 28.2 (C15), 25.8 (C26), 25.7 (C22), 18.1 (C21), 18.0 (C27), 17.9 (C17), 14.7 (C16). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 438 ([M]<sup>+</sup>, 7), 269 (9), 241 (100), 69 (31).

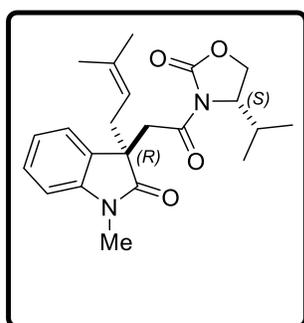


***N*-[(3*S*)-1,3-bis(3-metil-2-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)-55h].**

Preparado a partir del ácido **53h** como aceite color amarillo (32.5 mg, 24%),  $[\alpha]_D^{20} = +17.8^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.20 (1H, td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, H6), 7.15 (1H, da,  $J = 7.0$  Hz, H4), 6.96 (1H, td,  $J = 7.5, 0.7$  Hz, H5), 6.77 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, H7), 5.14 (1H, tsept,  $J = 6.5, 1.3$  Hz, H19), 4.84 (1H, ta,  $J = 7.6$  Hz, H24), 4.54 (1H, dd,  $J = 15.7, 6.3$  Hz, H18A), 4.24-4.19 (2H, señales sobrepuestas, H14,

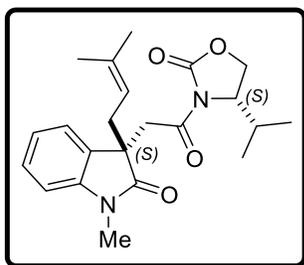
H18B), 4.17 (1H, ta,  $J = 8.4$  Hz, H13A), 4.09 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, H13B), 3.98 y 3.38 (2H, sistema AB,  $J = 17.6$  Hz, H8), 2.49 (1H, dd,  $J = 13.8, 8.0$  Hz, H23A), 2.43 (1H, dd,  $J = 14.4, 8.2$  Hz, H23B), 1.90 (1H, septd,  $J = 7.0, 3.8$  Hz, H15), 1.87 (3H, s, H21), 1.82 (3H, s, H22), 1.50 (3H, s, H26), 1.47 (3H, s, H27), 0.68 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H16), 0.59 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H17); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.1 (C2), 169.3 (C9), 154.2 (C11), 143.7 (C7a), 136.2 (C25), 135.8 (C20), 131.6 (C3a), 127.7 (C6), 122.2 (C4), 121.7 (C5), 119.1 (C19), 116.9 (C24), 108.4 (C7), 63.5 (C13), 58.3 (C14), 49.9 (C3), 40.8 (C8), 38.1 (C18), 37.0 (C23), 28.30 (C15), 25.8 (C26), 25.6 (C22), 18.1 (C21), 17.9 (C27), 17.7 (C16), 14.6 (C17). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 438 ( $[\text{M}]^+$ , 7), 269 (7), 241 (100), 69 (28).



***N*-[(3*R*)-1-metil-3-(3-metil-2-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)-55c].**

Preparado a partir del ácido **53c** como aceite color café (25.4 mg, 20 %),  $[\alpha]_D^{20} = +5.3^\circ$  ( $c = 1.0$   $\text{CHCl}_3$ ).

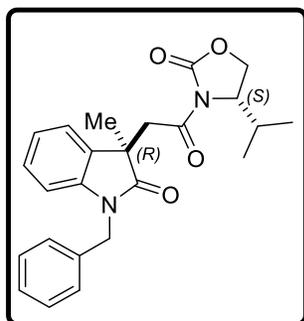
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.26 (1H, td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, H6), 7.10 (1H, dd,  $J = 7.4, 0.8$  Hz, H4), 6.99 (1H, td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, H5), 6.84 (1H, da,  $J = 7.7$  Hz, H7), 4.90 (1H, tsept,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, H20), 4.16-4.10 (3H, señales sobrepuestas, H13A, H13B, H14), 3.91 y 3.44 (2H, sistema AB,  $J = 18.0$  Hz, H8), 3.25 (3H, s, H18), 2.49 (1H, dd,  $J = 13.8, 7.6$  Hz, H19A), 2.38 (1H, dd,  $J = 14.1, 7.6$  Hz, H19B), 2.22 (1H, septd,  $J = 7.0, 3.4$  Hz, H15), 1.60 (3H, s, H22), 1.49 (3H, s, H23), 0.81 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H16) 0.79 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H17); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.6 (C2), 169.4 (C9), 154.2 (C11), 144.3 (C7a), 136.4 (C20), 131.7 (C3a), 127.9 (C6), 122.2 (C4), 121.8 (C5), 116.9 (C20), 107.8 (C7), 63.4 (C13), 58.2 (C14), 49.7 (C3), 41.0 (C8), 36.8 (C19), 28.1 (C15), 26.3 (C18), 25.9 (C22), 18.0 (C23), 17.9 (C17), 14.6 (C16). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 384 ( $[\text{M}]^+$ , 4), 214 (23), 159 (100).



***N*-[(3*S*)-1-metil-3-(3-metil-2-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)-55c].**

Preparado a partir del ácido **53c** como aceite color amarillo (25.1 mg, 20%),  $[\alpha]_D^{20} = +29.0^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.24 (1H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, H6), 7.14 (1H, dd,  $J = 7.4, 0.7$  Hz, H4), 6.99 (1H, td,  $J = 7.5, 0.8$  Hz, H5), 6.83 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, H7), 4.91 (1H, sept,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, H20), 4.21 (1H, ddd,  $J = 8.2, 3.9, 2.1$  Hz, H14), 4.17 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz, H13A), 4.10 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, H13B), 3.96 y 3.38 (2H, sistema AB,  $J = 17.8$  Hz, H8), 3.25 (3H, s, H18), 2.49 (1H, dd,  $J = 13.9, 7.5$  Hz, H19A), 2.38 (1H, dd,  $J = 13.9, 7.8$  Hz, H19B), 1.88 (1H, septd,  $J = 7.0, 3.7$  Hz, H15), 1.61 (3H, s, H22), 1.49 (3H, s, H23), 0.68 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H16) 0.61 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H17); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  179.8 (C2), 169.4 (C9), 154.1 (C11), 144.3 (C7a), 136.4 (C21), 131.6 (C3a), 127.9 (C6), 122.2 (C4), 121.9 (C5), 116.8 (C20), 107.8 (C7), 63.5 (C13), 58.2 (C14), 49.9 (C3), 40.8 (C8), 36.8 (C19), 28.3 (C15), 26.3 (C18), 25.9 (C22), 18.0 (C23), 17.7 (C16), 14.5 (C17). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 384 ([M]<sup>+</sup>, 5), 214 (30), 159 (100).

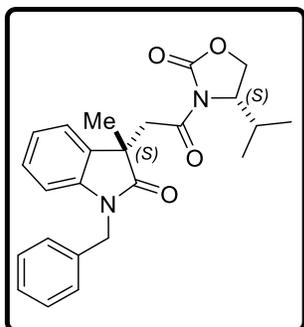


***N*-[(3*R*)-1-bencil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)-55g].**

Preparado a partir del ácido **53g** como sólido color blanco (27.3 mg, 20 %), p.f. 168-170 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +12.2^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.39 (2H, dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, H24, H20), 7.30 (2H, td,  $J = 7.2, 1.9$  Hz, H21, H23), 7.25 (1H, tt,  $J = 7.2, 1.4$  Hz, H22), 7.13 (1H, dd,  $J = 6.5, 1.0$  Hz, H4), 7.12 (1H, td,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, H6), 6.98 (1H, td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, H5), 6.71 (1H, da,  $J = 6.6$  Hz, H7), 4.98 (2H, sa, H18), 4.21-4.13 (3H, señales sobrepuestas, H13A, H13B, H14), 3.88 y 3.55 (2H, sistema AB,  $J = 18.1$  Hz, H8), 2.25 (1H, septd,  $J = 7.0, 3.9$  Hz, H15), 1.45 (3H, s, H25), 0.83 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,

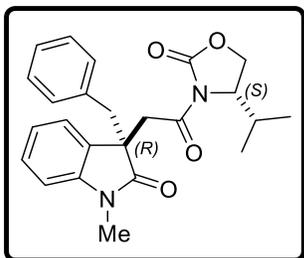
H16), 0.82 (3H,d,  $J = 7.0$  Hz, H17); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.2 (C2), 169.3 (C9), 154.2 (C11), 142.8 (C7a), 136.2 (C19), 133.6 (C3a), 128.6 (C23,C21), 127.8 (C6), 127.4 (C22), 127.3 (C24,C20), 122.2 (C5), 121.5 (C4), 109.2 (C7), 63.6 (C13), 58.3 (C14), 45.5 (C3), 43.9 (C18), 42.4 (C8), 28.3 (C15), 25.5 (C25), 17.9 (C17), 14.8 (C16). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 406 ( $[\text{M}]^{\ddagger}$ , 81), 250 (35), 207 (100) 91 (85).



***N*-[(3*S*)-1-bencil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil)-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)-55g].**

Preparado a partir del ácido **53g** como aceite color café (28.8 mg, 21 %),  $[\alpha]_D^{20} = +26.0^\circ$  ( $c = 1.0$   $\text{CHCl}_3$ ).

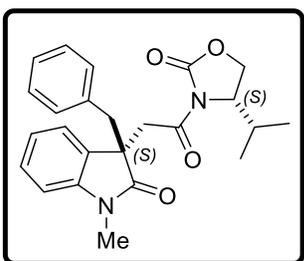
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 (2H, da,  $J = 7.9$  Hz, H24, H20), 7.31 (2H, td,  $J = 7.2, 1.9$  Hz, H21, H23), 7.25 (1H, tt,  $J = 7.2, 1.3$  Hz, H22), 7.19 (1H, dd,  $J = 7.3, 0.8$  Hz, H4), 7.11 (1H, td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, H6), 6.97 (1H, td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, H5), 6.68 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, H7), 5.05 y 4.91 (2H, sistema AB,  $J = 15.9$  Hz, H18), 4.26 (1H, ddd,  $J = 8.3, 3.9, 2.7$  Hz, H14), 4.20 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz, H13A), 4.11 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz, H13B), 4.00 y 3.43 (2H, sistema AB,  $J = 17.4$  Hz, H8), 1.91 (1H, septd,  $J = 7.0$  Hz, H15), 1.46 (3H, s, H25), 0.69 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H16), 0.57 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H17); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.4 (C2), 169.2 (C9), 154.2 (C11), 142.8 (C7a), 136.2 (C19), 133.3 (C3a), 128.6 (C23,C21), 127.9 (C6), 127.4 (C22), 127.3 (C24,C20), 122.3 (C5), 121.7 (C4), 109.3 (C7), 63.6 (C13), 58.3 (C14), 45.8 (C3), 43.9 (C18), 41.9 (C8), 28.4 (C15), 25.5 (C25), 17.7 (C16), 14.6 (C17). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 406 ( $[\text{M}]^{\ddagger}$ , 94), 250 (38), 207 (80) 91 (100).



***N*-[(3*R*)-1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)-55d].**

Preparado a partir del ácido **53d** como sólido color blanco (26.7 mg, 20 %), p.f. 112-114 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.18 (1H, td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, H6), 7.11-7.06 (3H, señales sobrepuestas, H22, H23, H24), 7.04 (1H, dd,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, H4), 6.98 (1H, td,  $J = 7.4, 1.0$  Hz, H5), 6.79 (2H, dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, H21, H25), 6.59 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, H7), 4.18-4.12 (3H, señales traslapadas, H13A, H13B, H14), 3.98 y 3.61 (2H, sistema AB,  $J = 18.0$  Hz, H8), 3.06 (2H, s, H19), 2.98 (3H, s H18), 2.25 (1H, septd,  $J = 7.0, 3.3$  Hz, H15), 0.83 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H16), 0.80 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H17); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.7 (C2), 169.2 (C9), 154.2 (C11), 144.3 (C7a), 134.7 (C20), 130.7 (C3a), 130.1 (C25,C21), 128.1 (C6), 127.4 (C22,C24), 126.7 (C23), 122.5 (C4), 121.7 (C5), 107.8 (C7), 63.4 (C13), 58.2 (C14), 51.1 (C3), 44.5 (C19), 41.4 (C8), 28.1 (C15), 26.0 (C18), 17.9 (C17), 14.6 (C16). EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 406 ( $[M]^+$ , 12), 186 (100), 91 (12).



***N*-[(3*S*)-1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil]-(*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)-55d].**

Preparado a partir del ácido **53d** como aceite color café (17.2 mg, 17 %),  $[\alpha]_D^{20} = +84.3^\circ$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.17 (1H, td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, H6), 7.11-7.02 (4H, señales traslapadas, H22-H23, H4), 6.98 (1H, td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, H5), 6.8 (2H, dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, H21, H25), 6.58 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, H7), 4.21 (1H, ddd,  $J = 8.2, 4.2, 1.6$  Hz, H14), 4.19 (1H, ta,  $J = 8.3$  Hz, H13A), 4.11 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, H13B), 4.03 y 3.54 (2H, sistema AB,  $J = 17.8$  Hz, H8), 3.06 (2H, s, H19), 2.98 (3H, s, H18), 1.88 (1H, septd,  $J = 6.8, 3.6$  Hz, H15), 0.68 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H16), 0.61 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H17); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.9 (C2), 169.1 (C9), 154.1 (C11), 144.3 (C7a), 134.7 (C20), 130.6 (C3a), 130.0 (C21,C25), 128.0 (C6), 127.4

(C22,C24), 126.7 (C23), 122.4 (C4), 121.8 (C5), 107.8 (C7), 63.6 (C13), 58.2 (C14), 51.3 (C3), 44.5 (C19), 41.3 (C8), 28.2 (C15), 26.0 (C18), 17.7 (C16), 14.5 (C17).  
EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 406 ( $[M]^+$ , 11), 186 (100), 91 (13).

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- a) Dewick P. M., en *Medicinal Natural Products*, Wiley, Cap. 1, (1998). b) Koshinen A., en *Asymmetric Synthesis of Natural Products.*, Cap. 10, John Wiley and Sons, N. Y., (1995).
- 2.- a) Faulkner D. J., *Nat. Prod. Rep.*, **18**, 1, (2001). b) Carlé S. J., *J. Org Chem.*, **45**, 1587 (1980).
- 3.- Christophersen C., *Acta Chem. Scand.*, **B39**, 517 (1985).
- 4.- March J., Smith M. B., en *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley and Sons., N. Y., cap. 18, 1668 (2007).
- 5.- a) Kulkarni M. G., Dhondge A. P., Borhade A. S. Gaikwad D. D., Chavhan S. W., Shaikh Y. B., Ningdale V. B., Desai M. P., Birhade D. R. and Shinde M. P. *Tetrahedron Lett*, **50**, 2411 (2009). b) Ziegler F. E., *Acc. Chem. Res.*, **10**, 227 (1977). c) Kawasaki T., Ogawa A., Takashima Y. and Sakamoto M., *Tetrahedron Lett*, **44**, 1591 (2003). d) Kawasaki T., Ogawa A., Terashima R. Saheki T., Ban N., Sekiguchi H., Sakaguchi K. and Sakamoto M., *Tetrahedron Lett*, **70**, 2957 (2005).
- 6.- Lidström P., Tierney J., Wathey B. and Westman J., *Tetrahedron*, **57**, 9225 (2001).
- 7.- Hayes B. L., *Microwave Synthesis. Chemistry at the Speed of Light*. CEM Publishing: Matthews, NC, (2002).
- 8.- Seco J. M., Quiñoá E. and Riguera R., *Chem. Rev.*, **104**, 17 (2004).
- 9.- Suárez O. R., Meléndez M., Castelán L. E., Zúñiga E. A., Cruz J., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **22**, 2085 (2015).
- 10.- Cordero R. E., Meléndez M, Suárez O. R., Bautista C. I., Trejo N., Cruz J, Castelán L. E., Morales M. S., Joseph P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **26**, 710 (2011).
- 11.- He Y., Wang B., Dukor R. K., *Appl. Spectrosc.* **65**, 699 (2011).
- 12.- Taniguchi T., Monde K., *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 3695 (2012).

- 13.- a) Morales M. S., Suárez O. R., Trujillo J. J., and Joseph P., *J. Org. Chem.*, **66**, 1186 (2001). b) Holst P. B., Anthoni U., christophersen C. and Nielsen P. H., *J. Nat. Prod.*, **57**, 997 (1994). c) Wright J. L. C., *J. Nat. Prod.*, **47**, 893 (1984).
- 14.- a) Austin J., Kim S., Sinz C., Xiao W., MacMillan D., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**, 5482 (2004). b) Fuchs J. R. and Funk R. L., *Org. Lett.*, **7**, 667 (2005). c) Crich D. and Banerjee A., *Acc. Chem. Res.*, **40**, 151 (2007).
- 15.- Kawasaki T., Shinada M., Kamimura D., Ohzono M. and Ogawa A., *Chem. Commun.*, 420 (2006).
- 16.- Kawasaki T., Shinada M., Ohzono M., Ogawa A., Terashima R. and Sakamoto M., *J. Org. Chem.*, **73**, 5959 (2008).
- 17.- Suárez O. R., Meléndez M., Beiza L., Cano I., Morales M. S., Joseph P., *Nat. Prod. Commun.* **6**, 451 (2011).
- 18.- Trejo-Carbajal N., Tesis de Doctorado, “*Estudio de la reactividad del sistema t-BuNH<sub>2</sub>/disolvente/ácido de Lewis y radiación de microondas en la hidrólisis de ésteres, remoción de grupos carbamato, transesterificación y obtención de biodisel*” Área Académica de Química, Instituto de Ciencias Básicas e Ingenierías, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Mineral de la Reforma, Hidalgo (2016).
- 19.- Szabó-Pusztay K. and Szabó L., *Synthesis*, 276 (1979).
- 20.- Rasmussen T., Jensen J., Anthoni U., Christophersen C. and Nielsen P. H., *J. Nat. Prod.*, **56**, 1553 (1993).
- 21.- Suárez O. R., Meléndez M., Castelán L. E., Sánchez M., Rivera E., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 2374 (2009).
- 22.- Ríos M. S. y Joseph-Nathan P., *Magn. Reson. Chem.*, **25**, 911 (1987).
- 23.- Marsh R., Schaefer W. P., Kukkola P. J., Myers A. G., *Acta Cryst.*, **C48**, 1622 (1992).
- 24.- Taaning R. H., Lindsay K. B., Schiøtt B., Daasbjerg K. Skrydstrup T., *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 10253 (2009).
- 25.- Chang G., Guida W. C., Still, W. C., *J. Am Chem. Soc.*, **111**, 4379 (1989).

- 
- 26.- a) Halgren T. A., *J. Comput. Chem.*, **17**, 490 (1996). b) Halgren T. A., *J. Comput. Chem.*, **17**, 520 (1996). c) Halgren T. A., *J. Comput. Chem.*, **17**, 553 (1996). d) Halgren T. A., *J. Comput. Chem.*, **17**, 587 (1996). e) Halgren T. A., *J. Comput. Chem.*, **17**, 616 (1996).
- 27.- Henre W. J., Radom L., Schleyer P. v. R., Pople J. A., *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley: New York, 1986.
28. (a) Godbout N., Salahub D. R., Andzelm J., Wimmer E., *Can. J. Chem.*, **70**, 560 (1992). (b) Andzelm J., Wimmer E., *J. Chem. Phys.*, **96**, 1280 (1992).
29. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
30. Suárez-Castillo, O.R., Tesis de Doctorado, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N., México D. F., 2000.

## 9. APÉNDICE

Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **43, 45, 46, 49-52, 53f, 55b-h**.

Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **43, 45, 46, 49-52, 53f, 55b-h, (3R,14S)-47, (3R,14S)-55a-h, (3S,14S)-55a-h**.

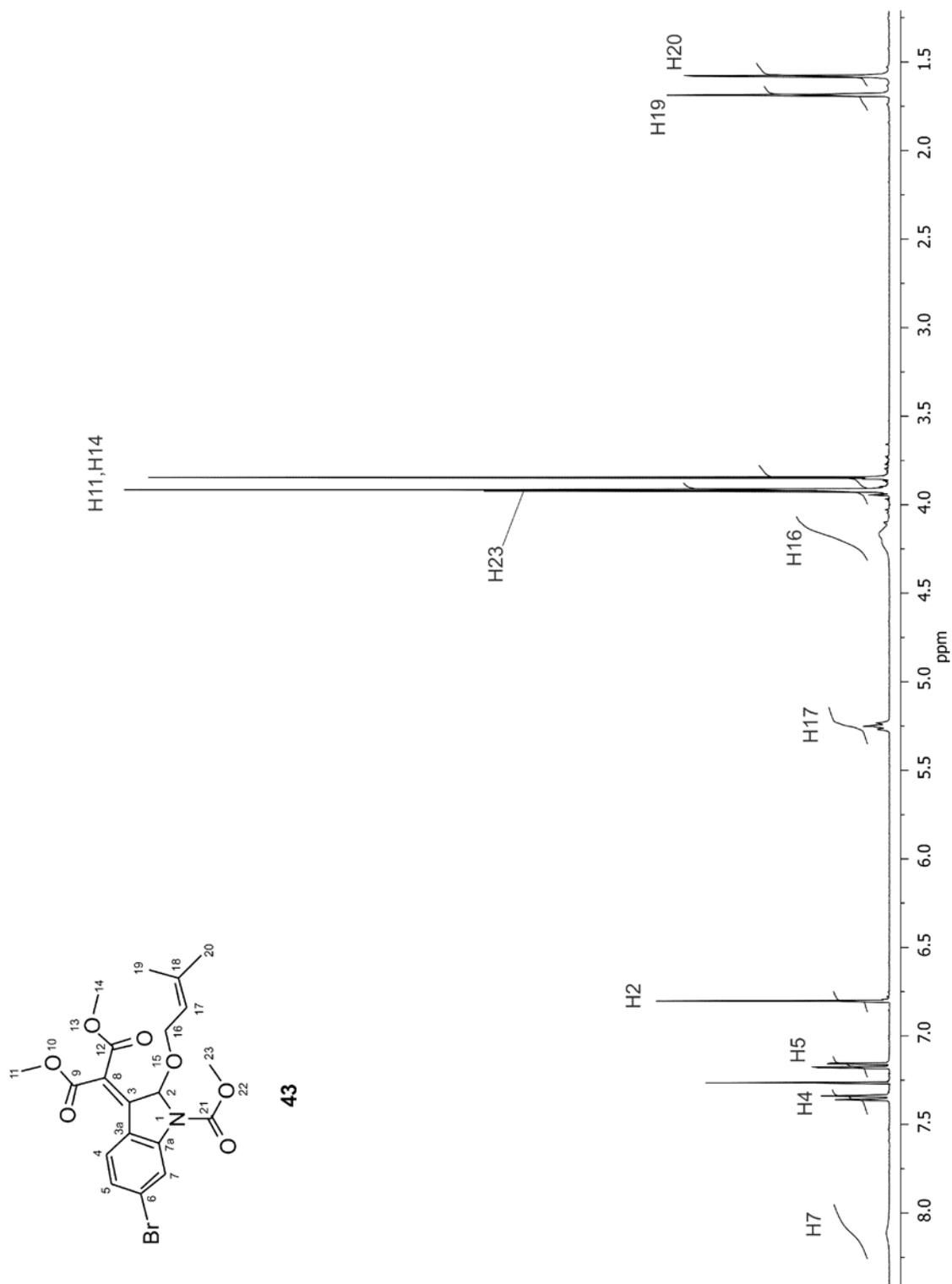
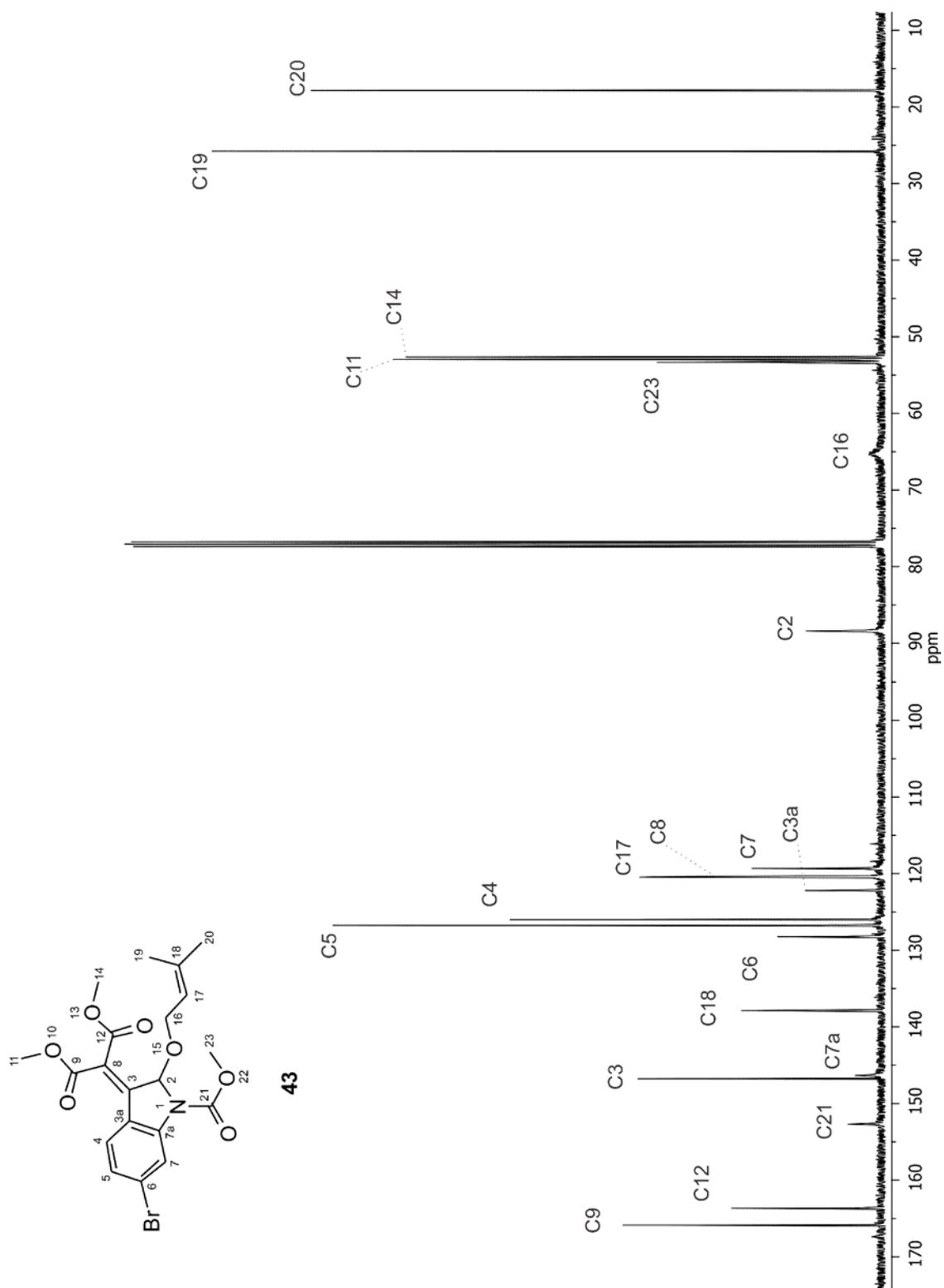
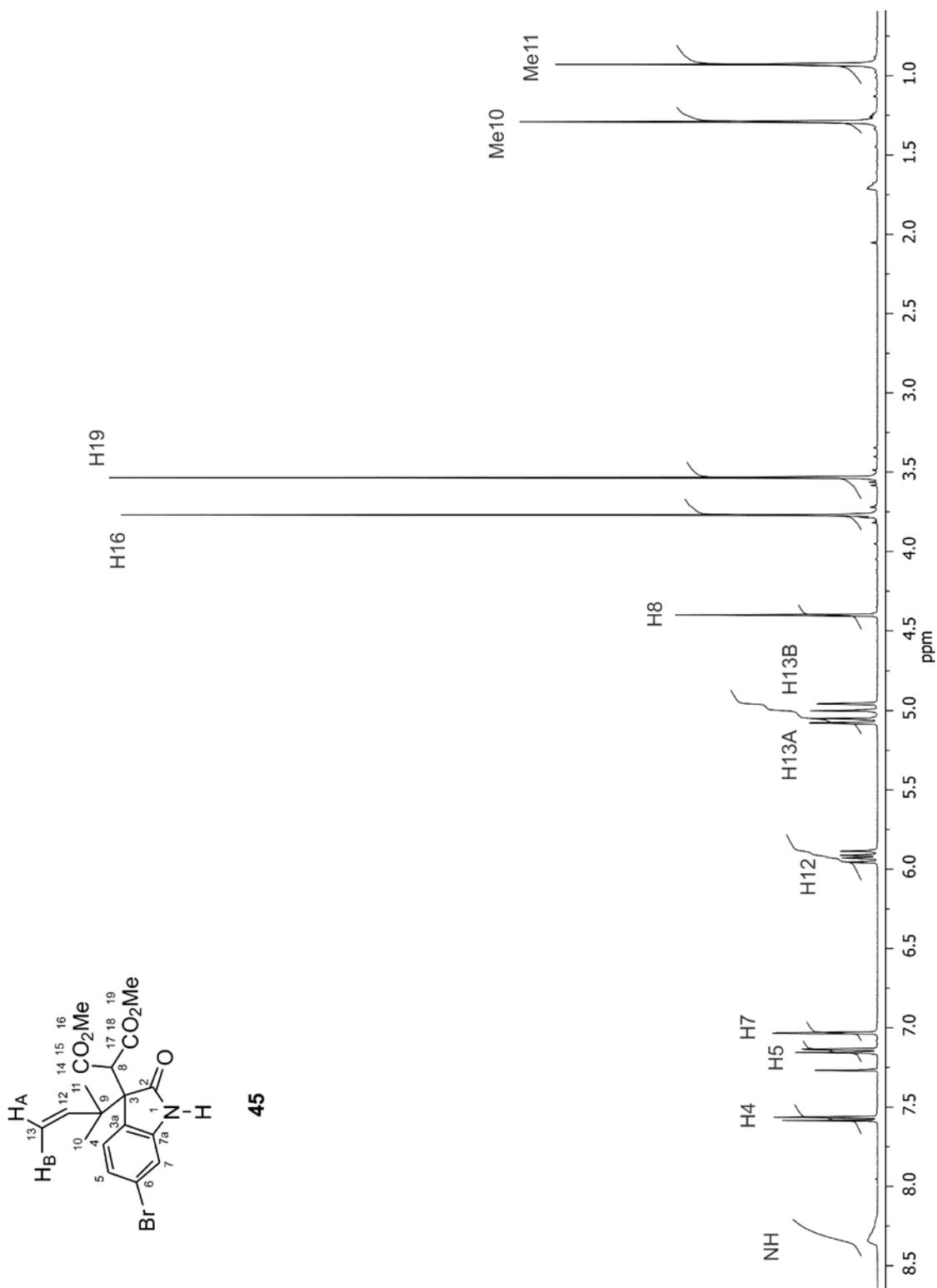


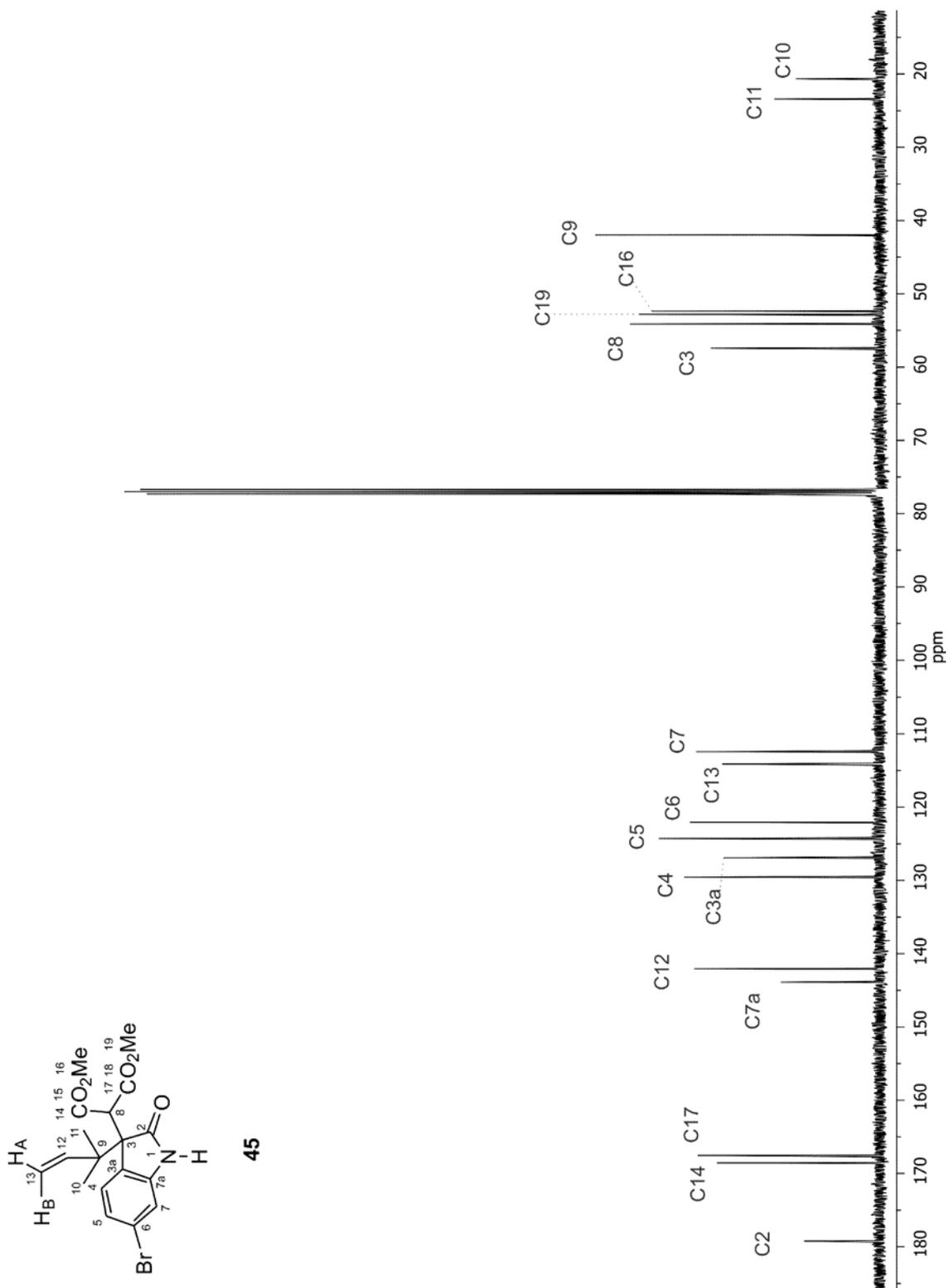
Figura 47. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **43** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

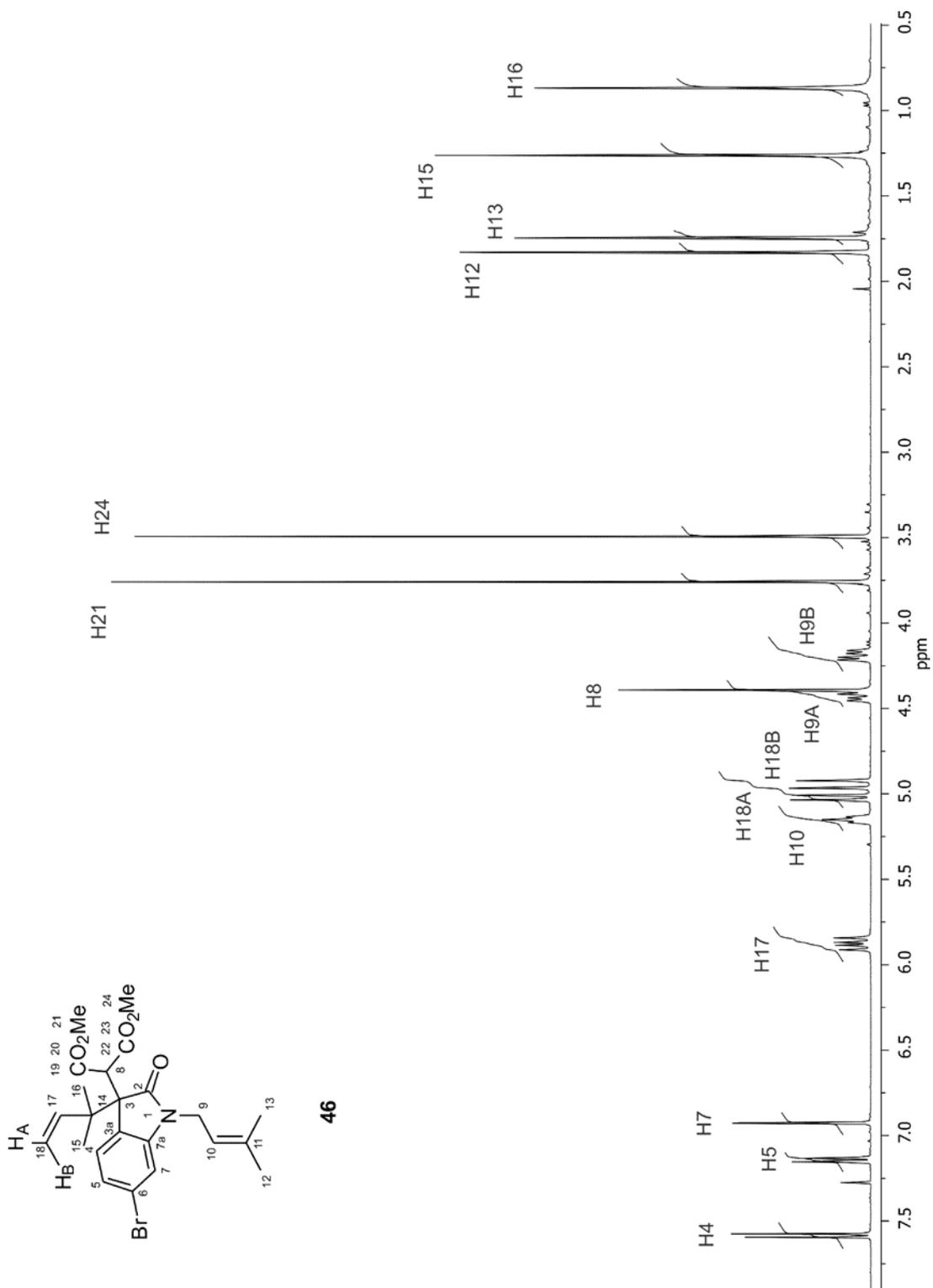


**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **43** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

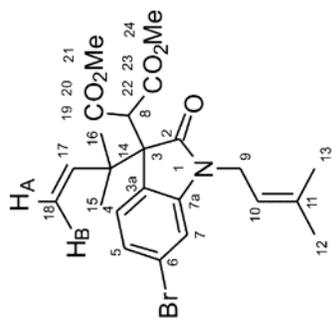


**Figura 49.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **45** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.





**Figura 51.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **46** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



46

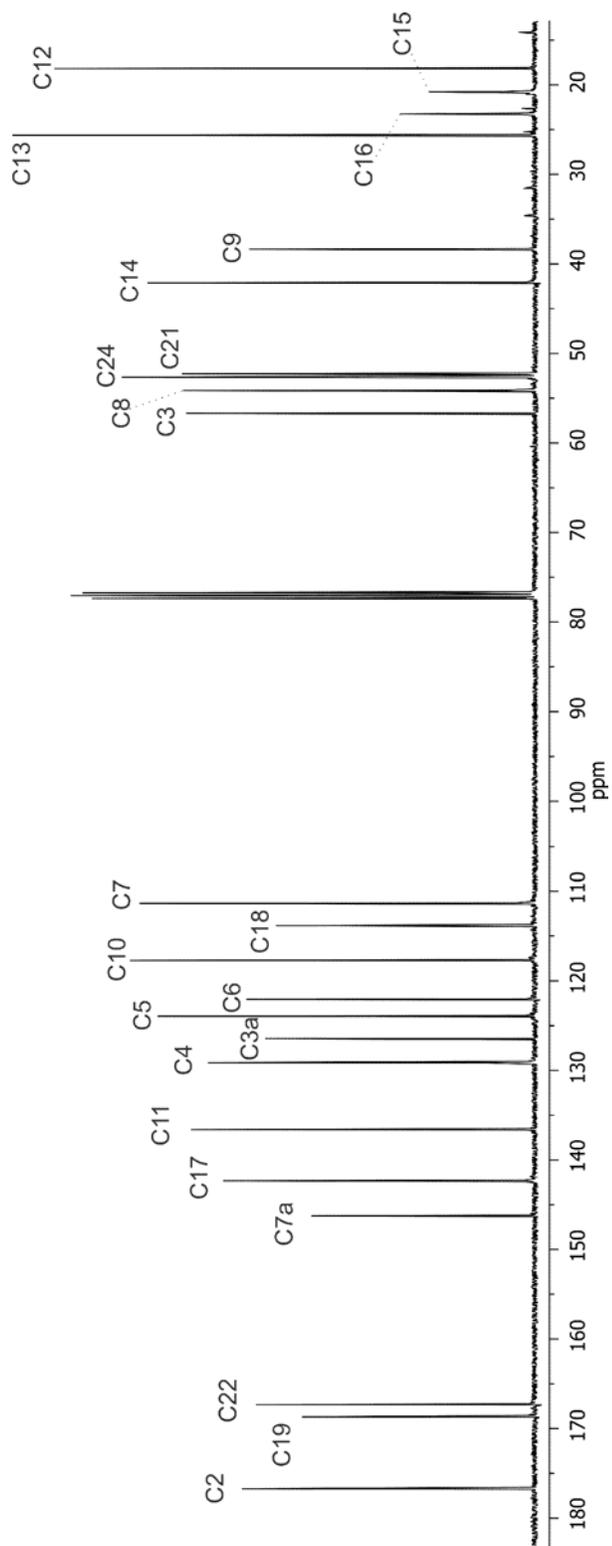
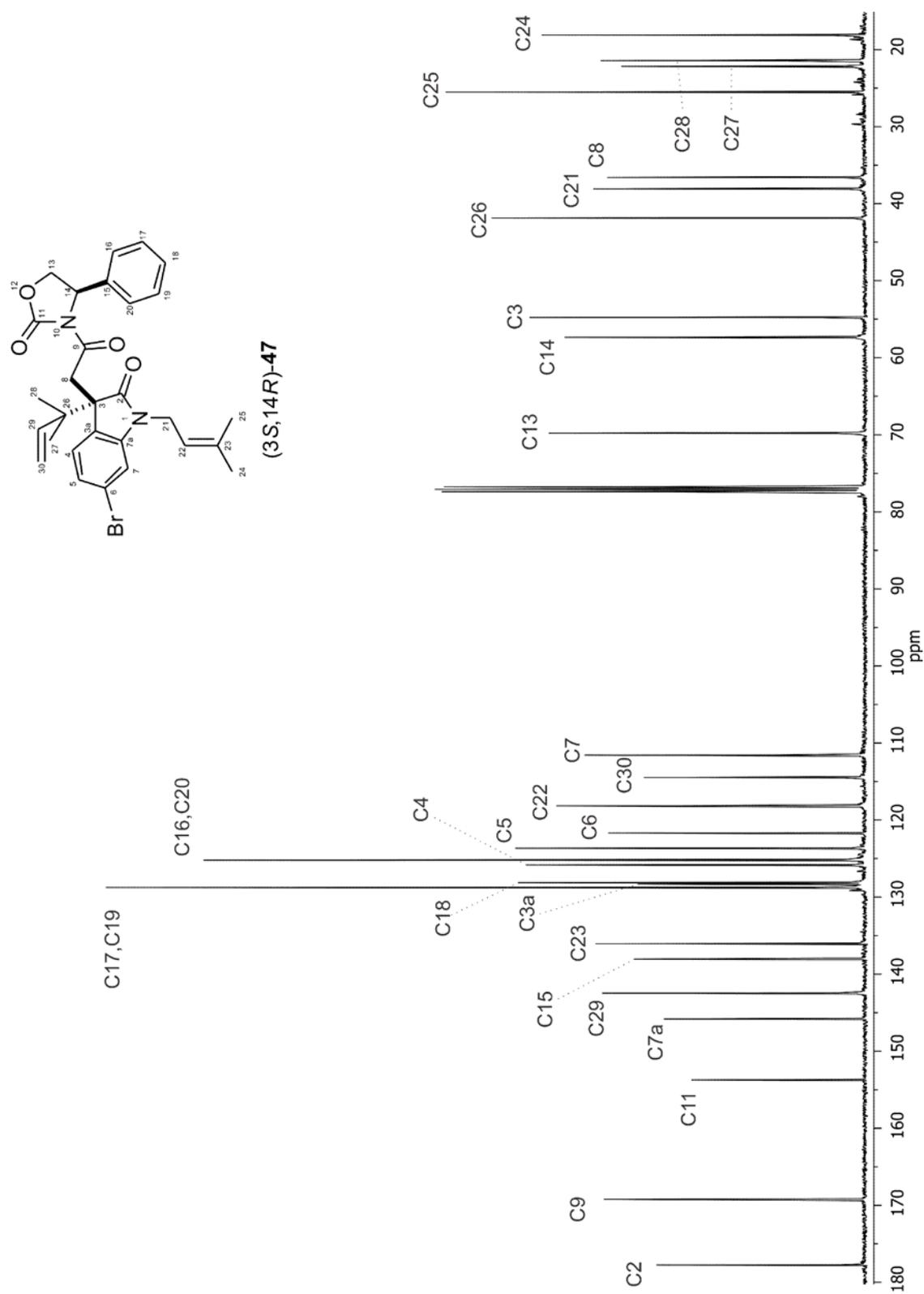
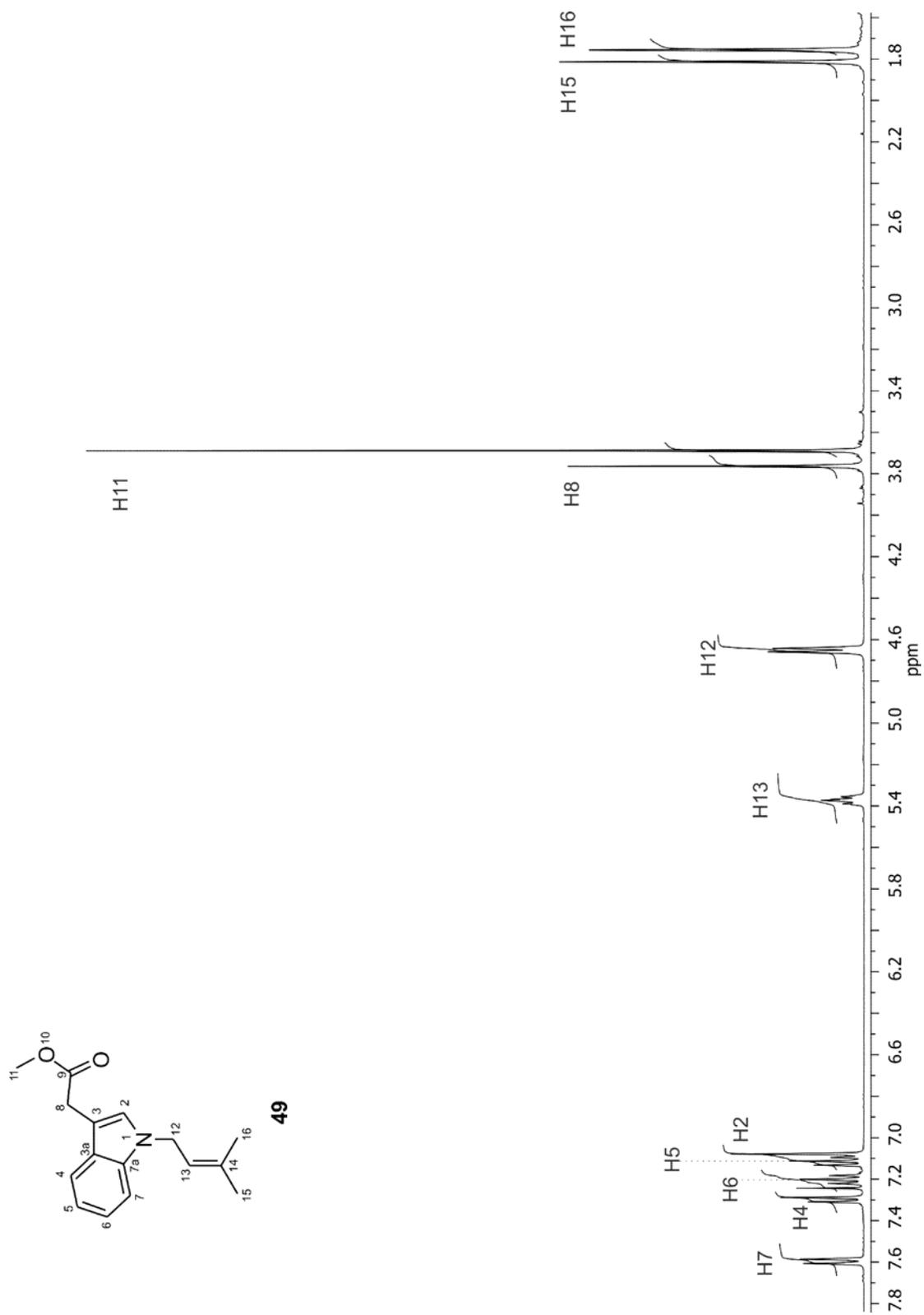


Figura 52. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **46** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 53.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3R,14S)-47 en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 54.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **49** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

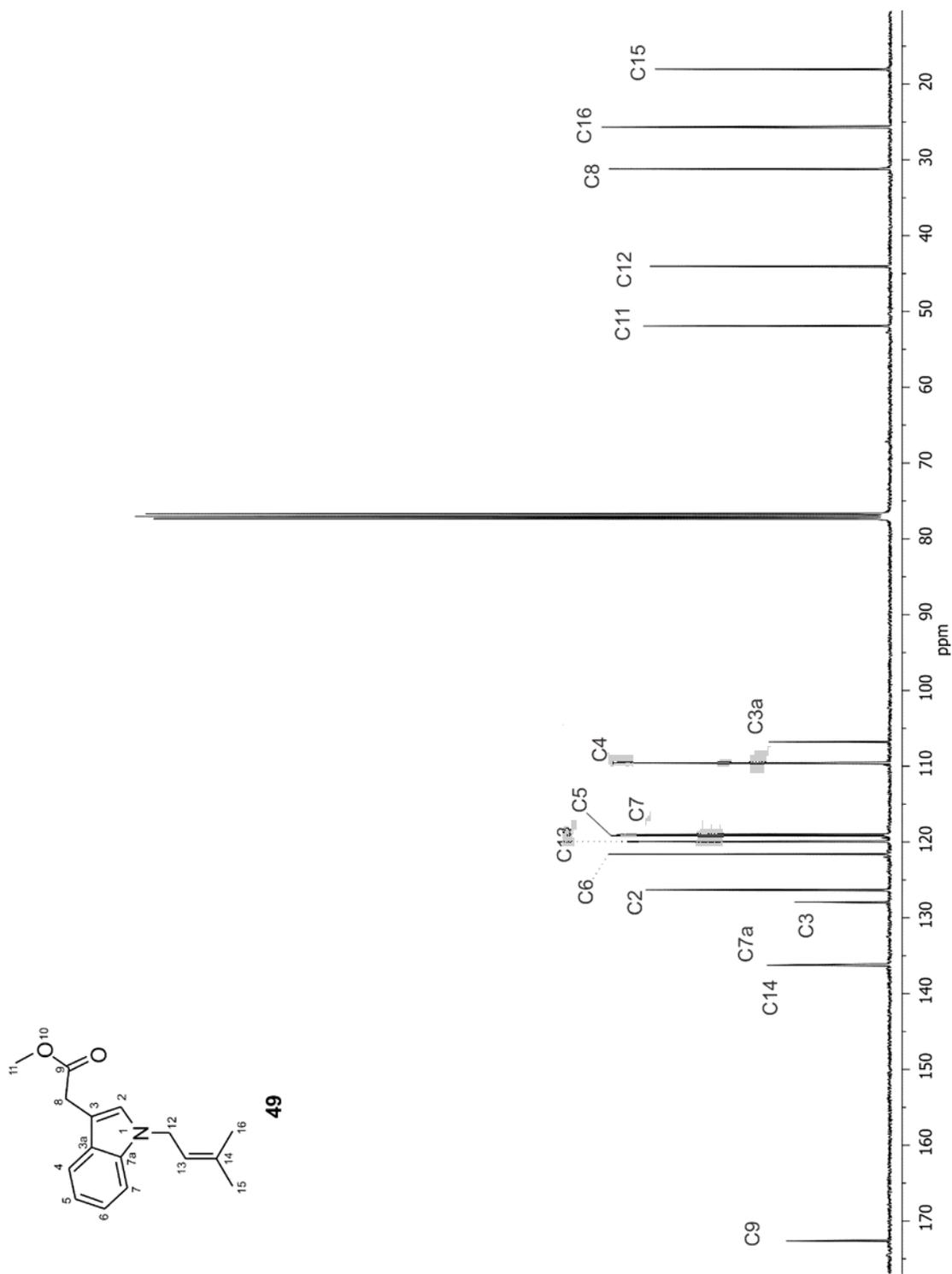
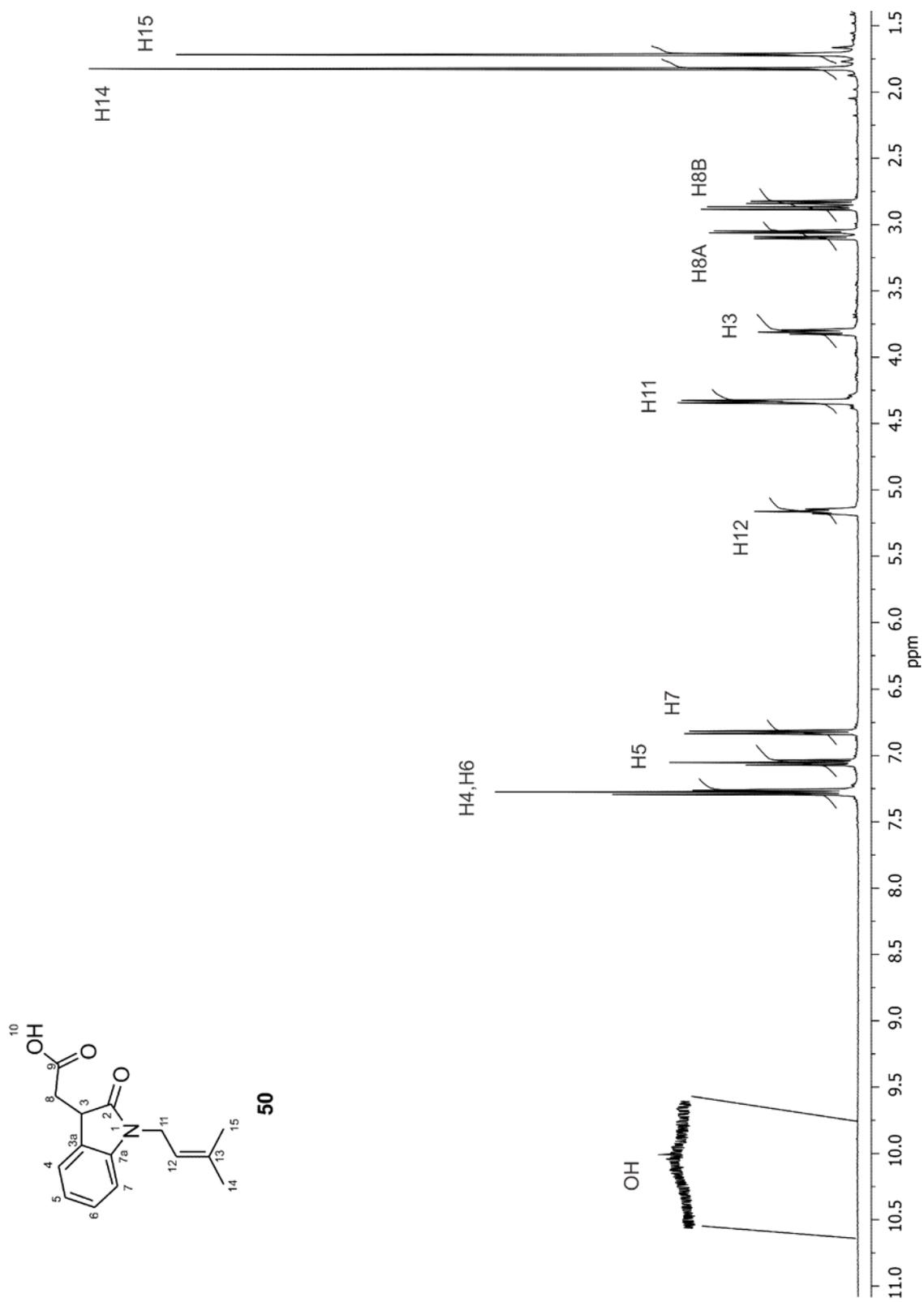


Figura 55. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **49** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 56.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **50** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

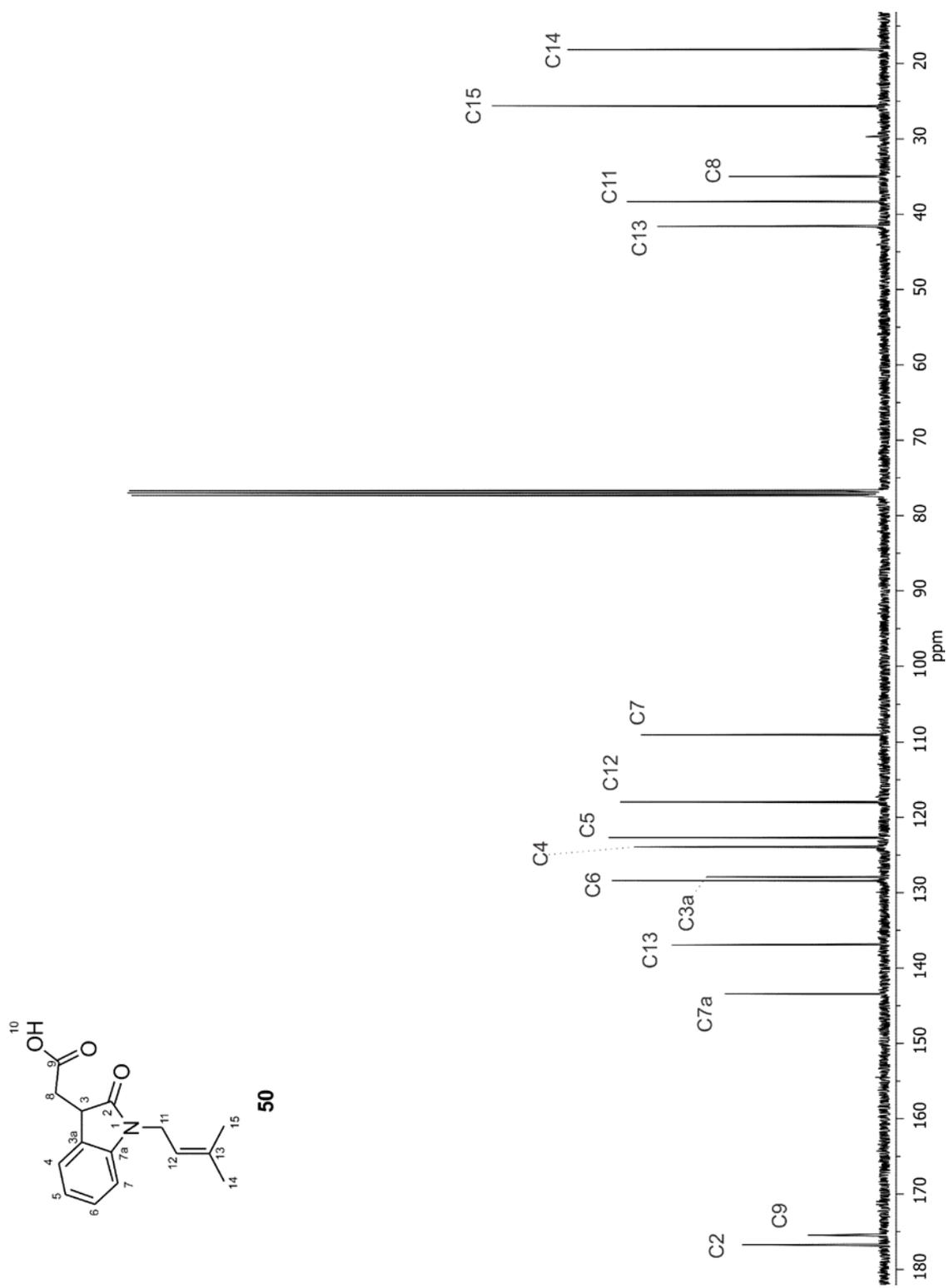
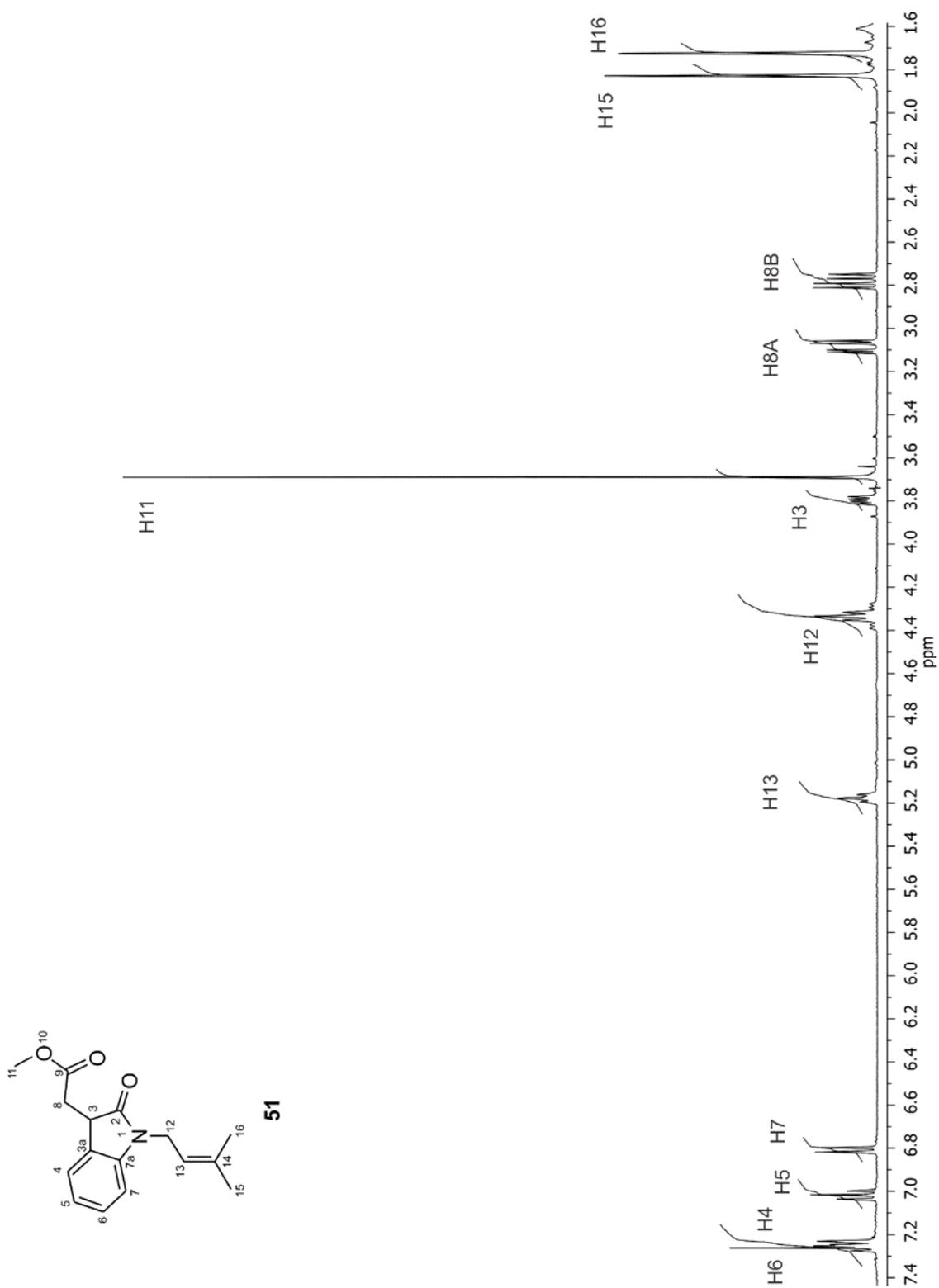
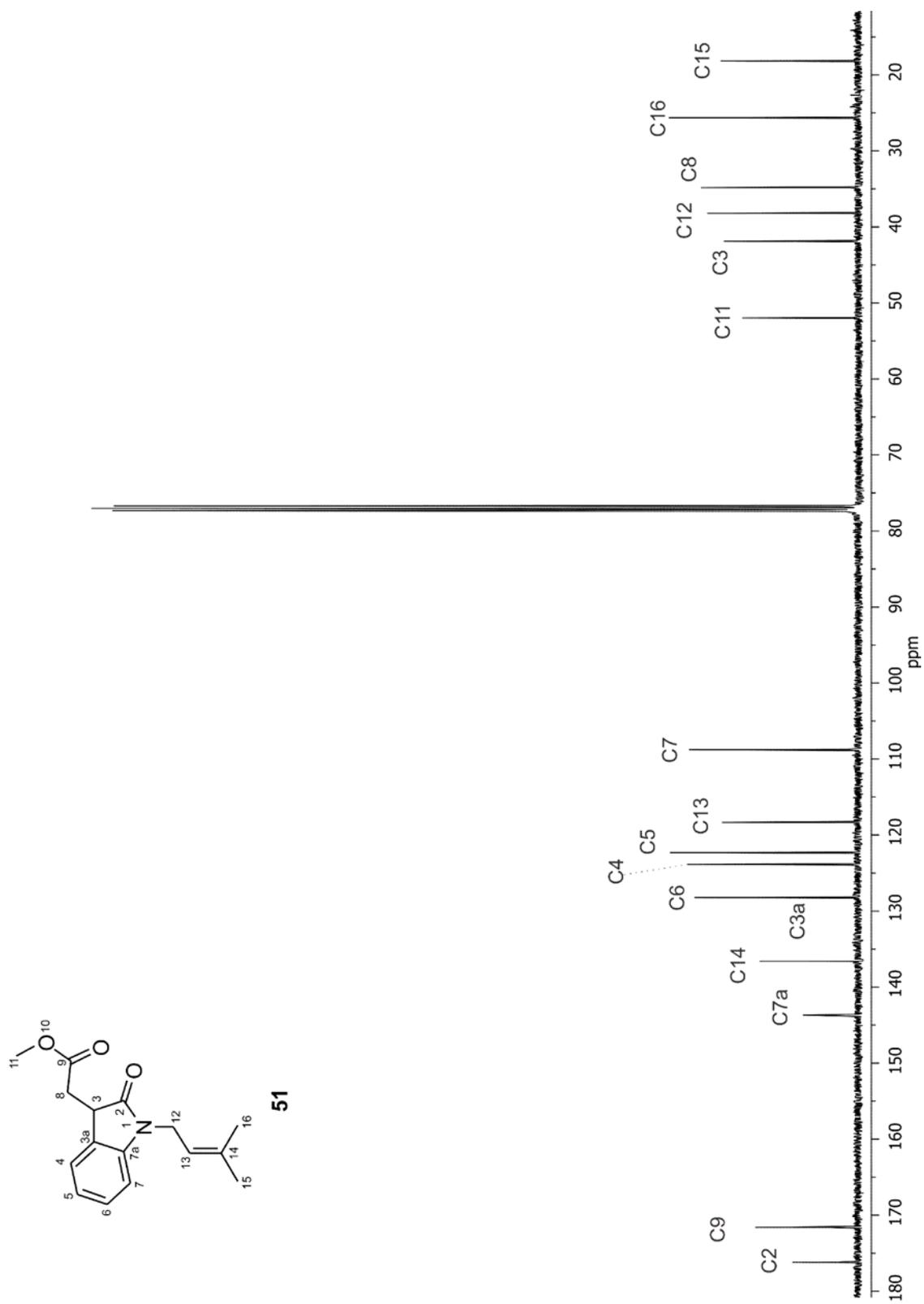


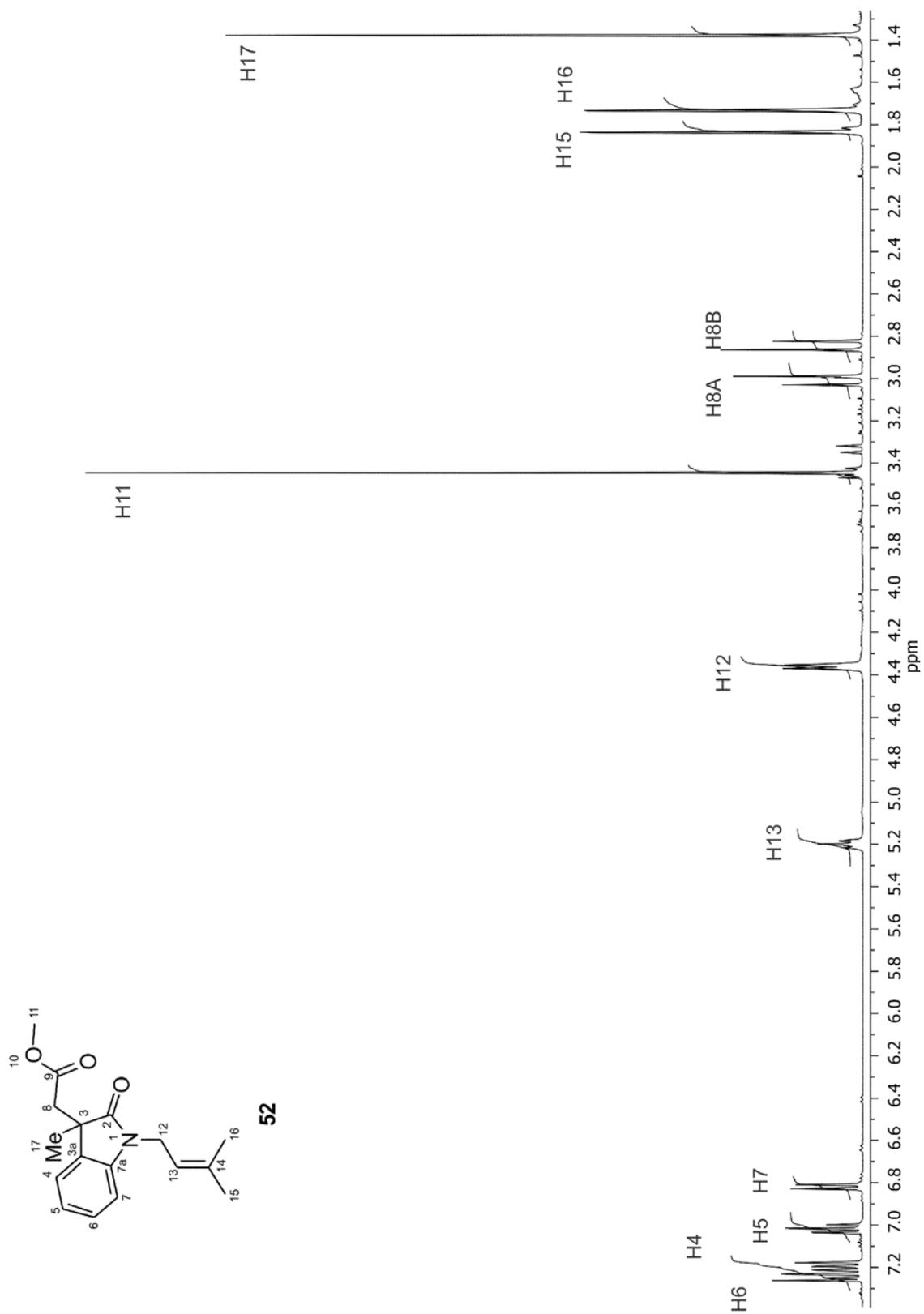
Figura 57. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **50** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



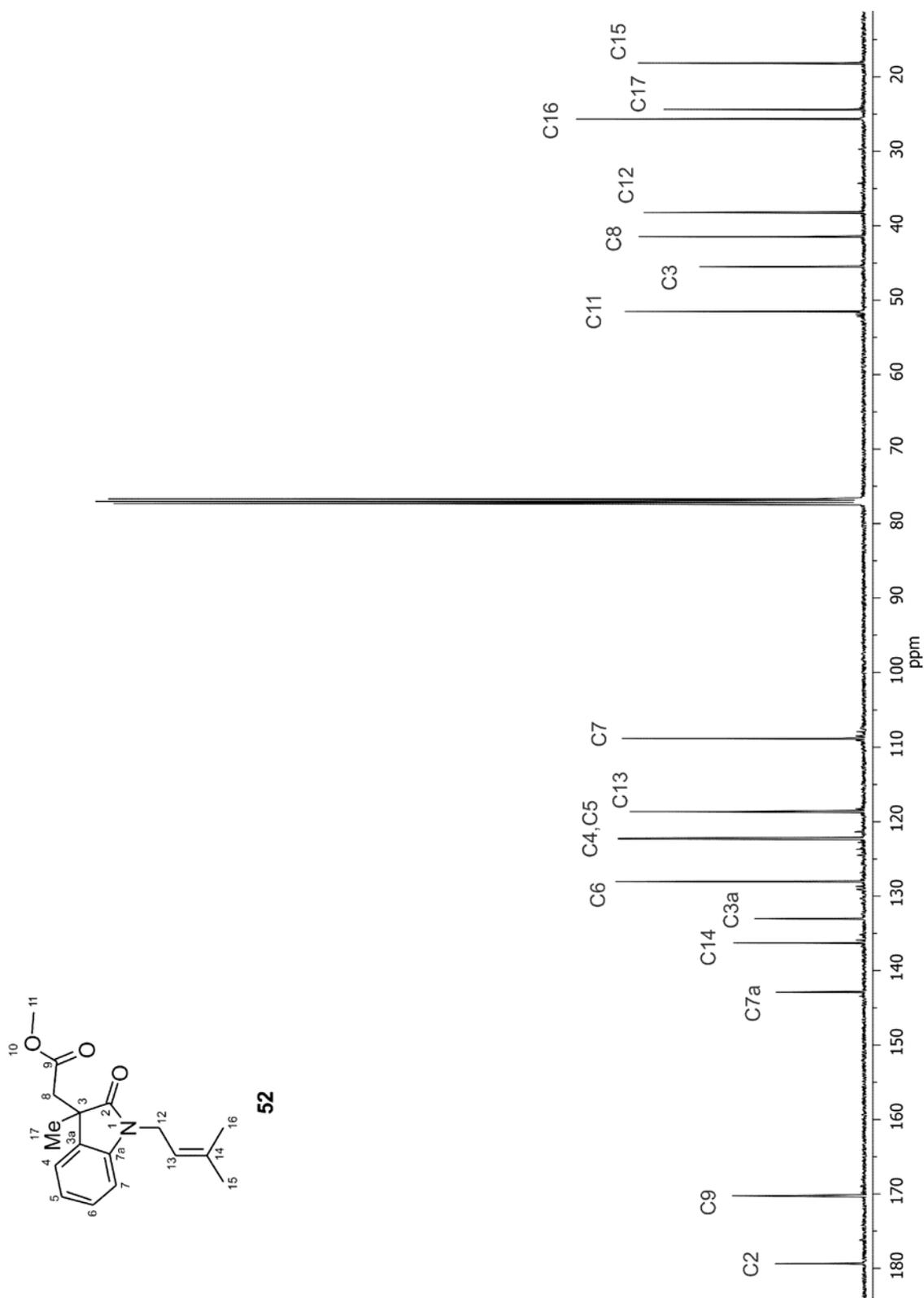
**Figura 58.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **51** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



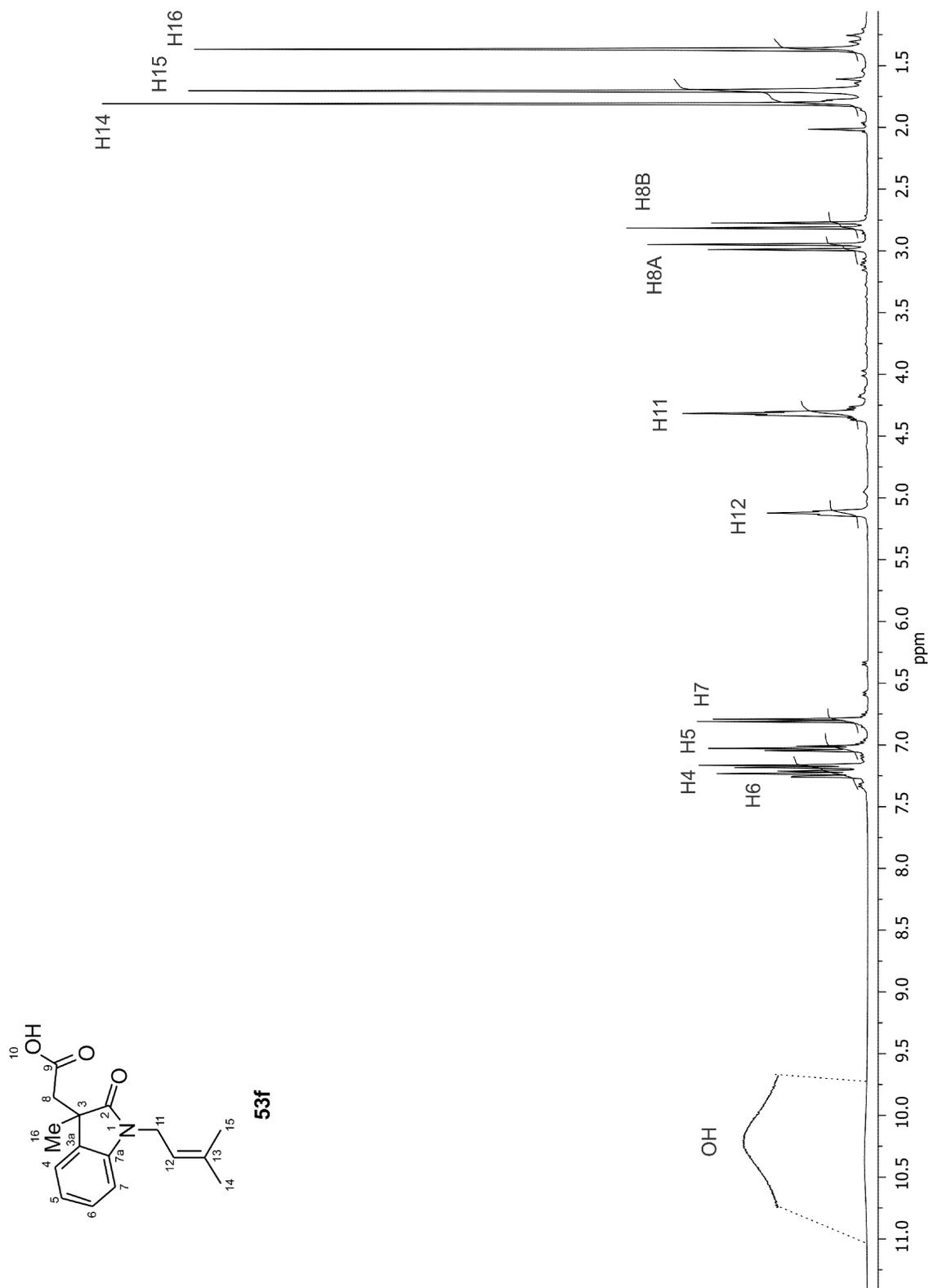
**Figura 59.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **51** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



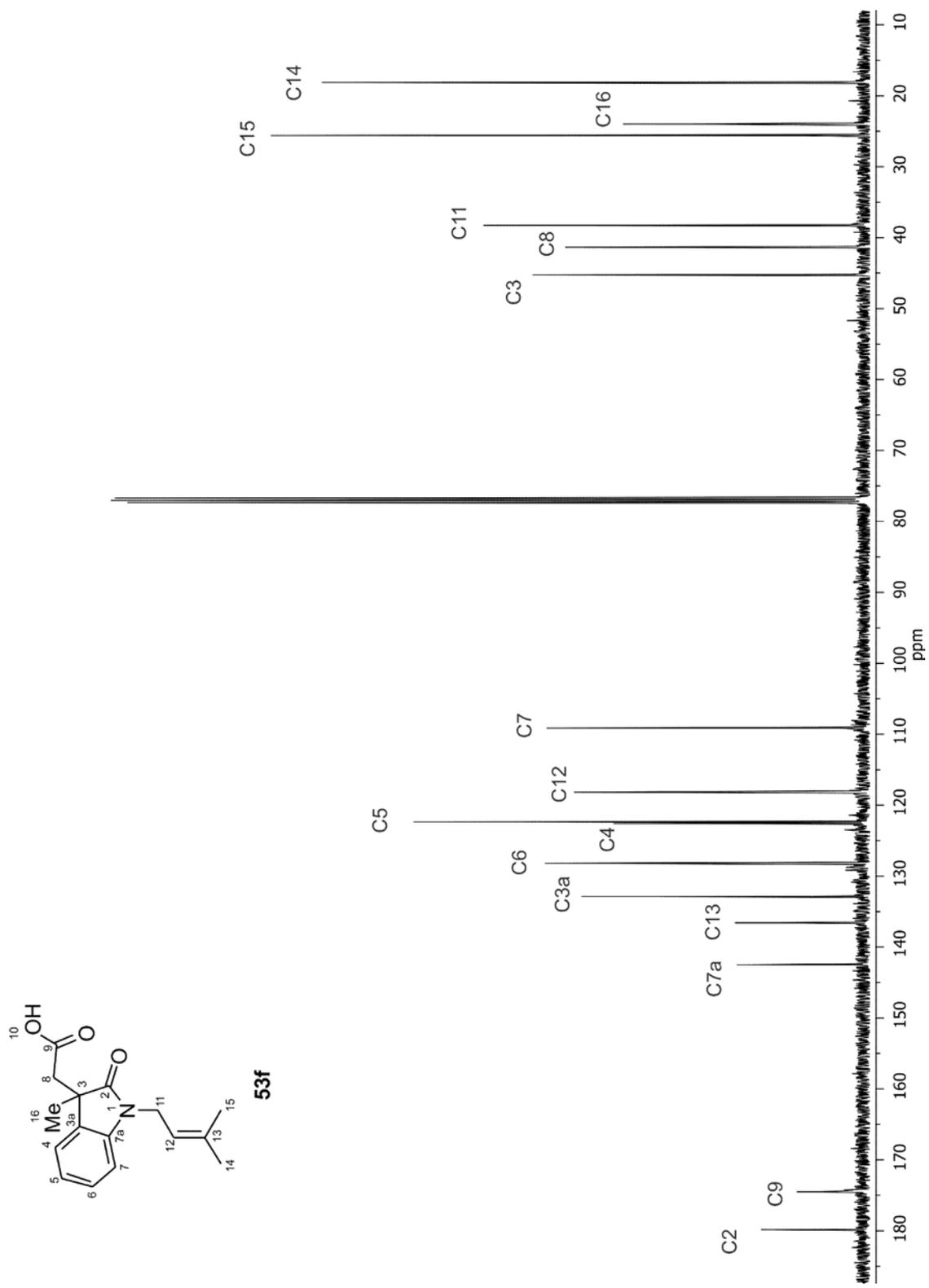
**Figura 60.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **52** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



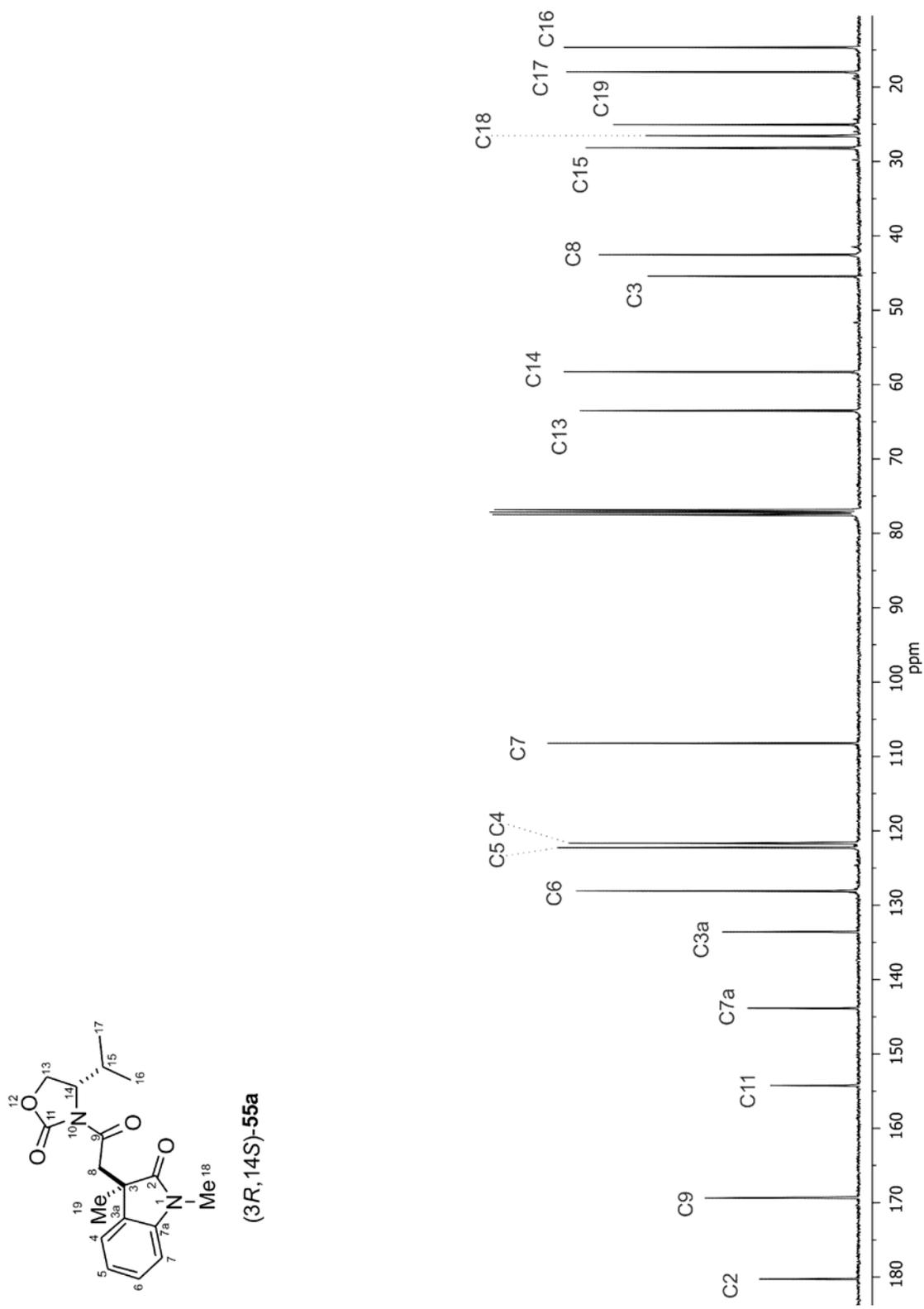
**Figura 61.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **52** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



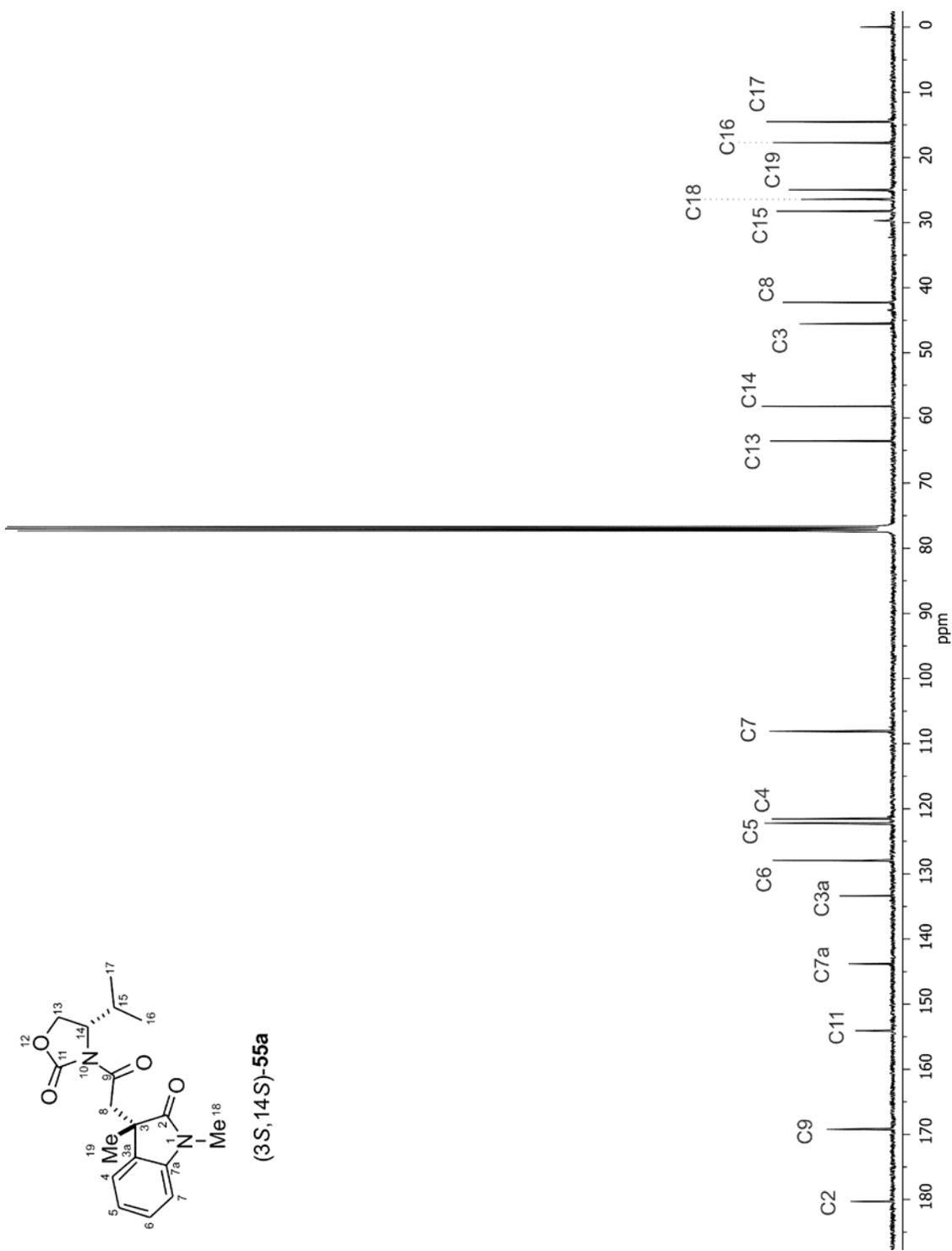
**Figura 62.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **53f** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



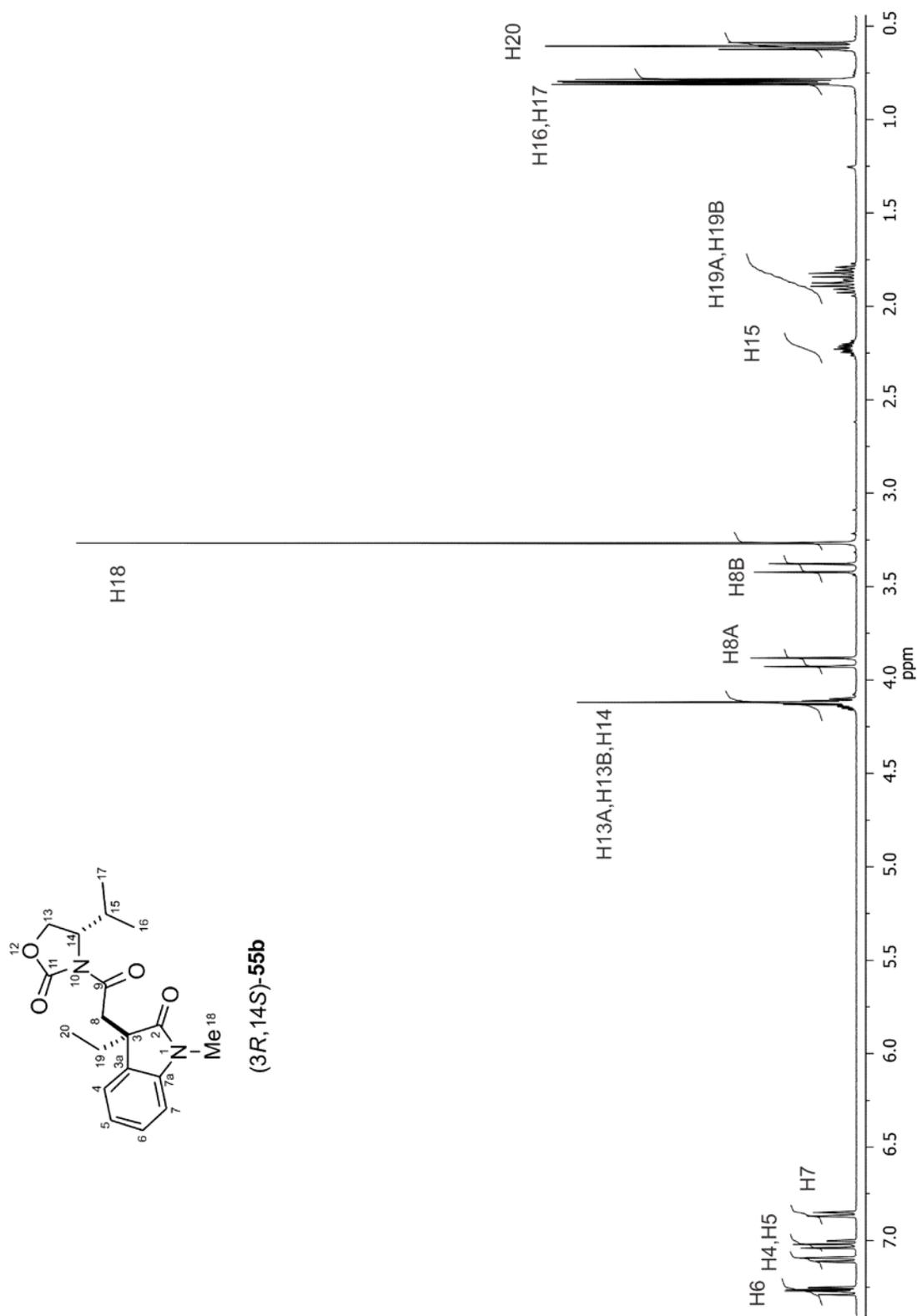
**Figura 63.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **53f** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 64.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3R,14S)-55a en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 65.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de (3S,14S)-55a en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



**Figura 66.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (3R,14S)-55b en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

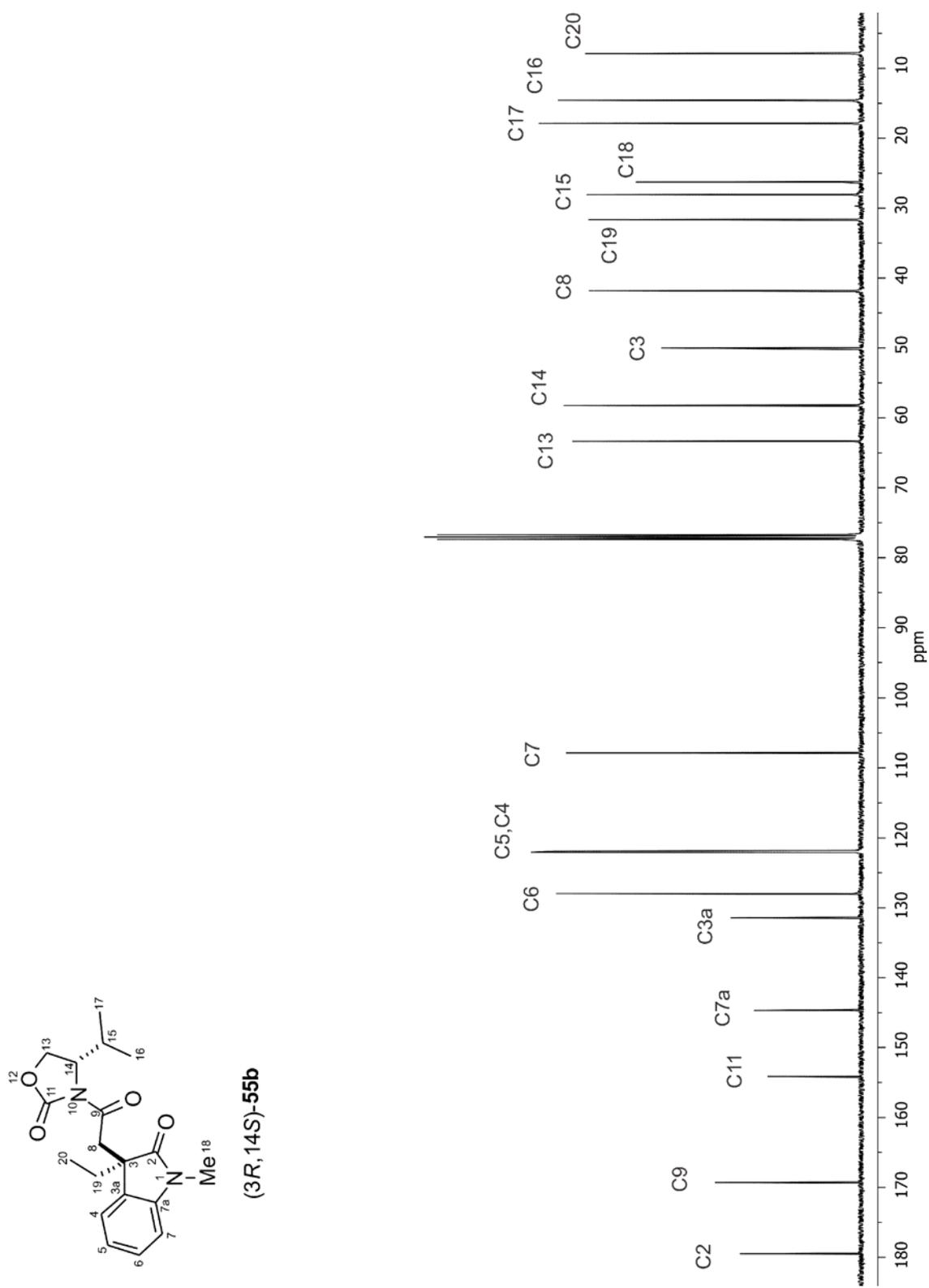
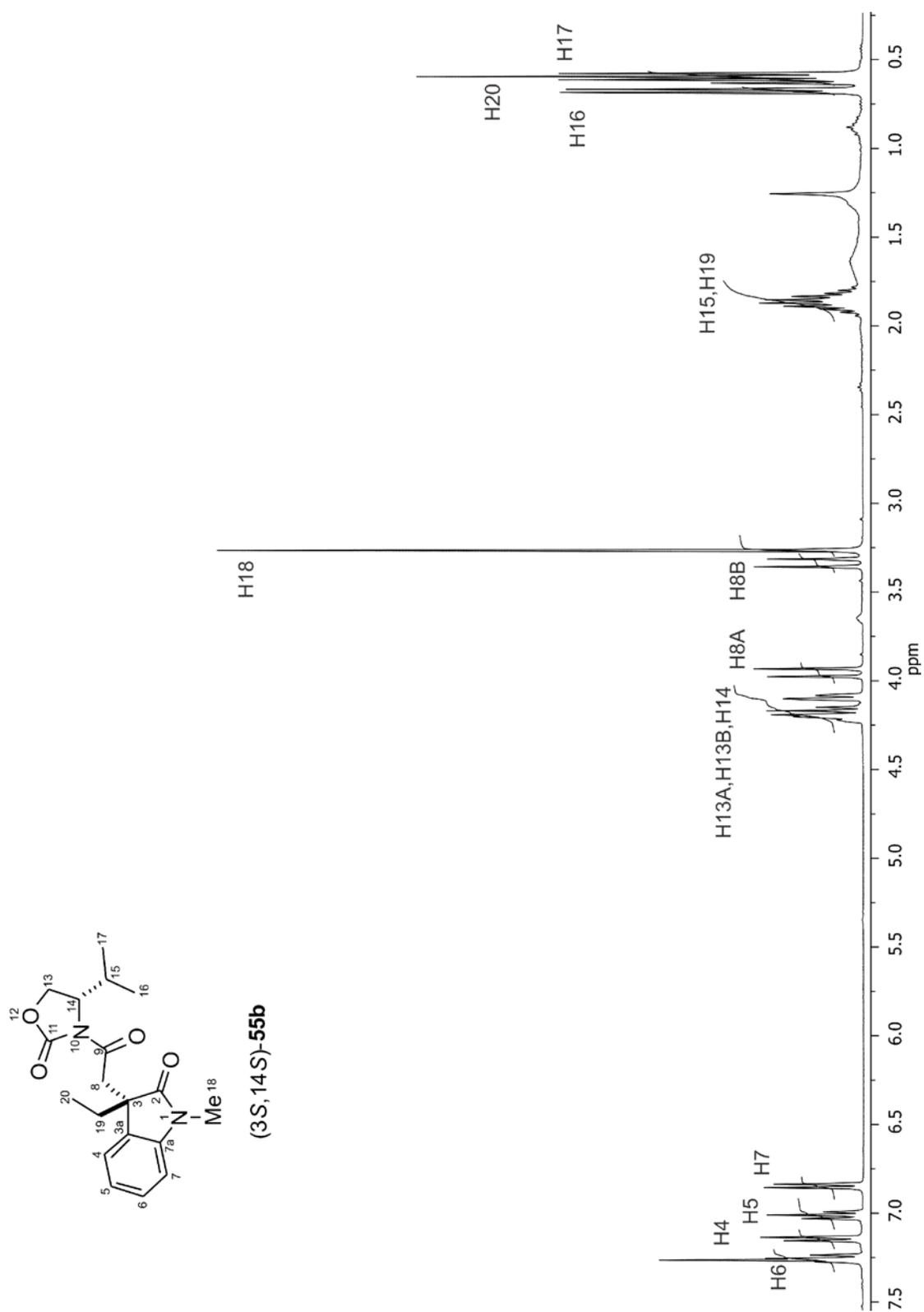
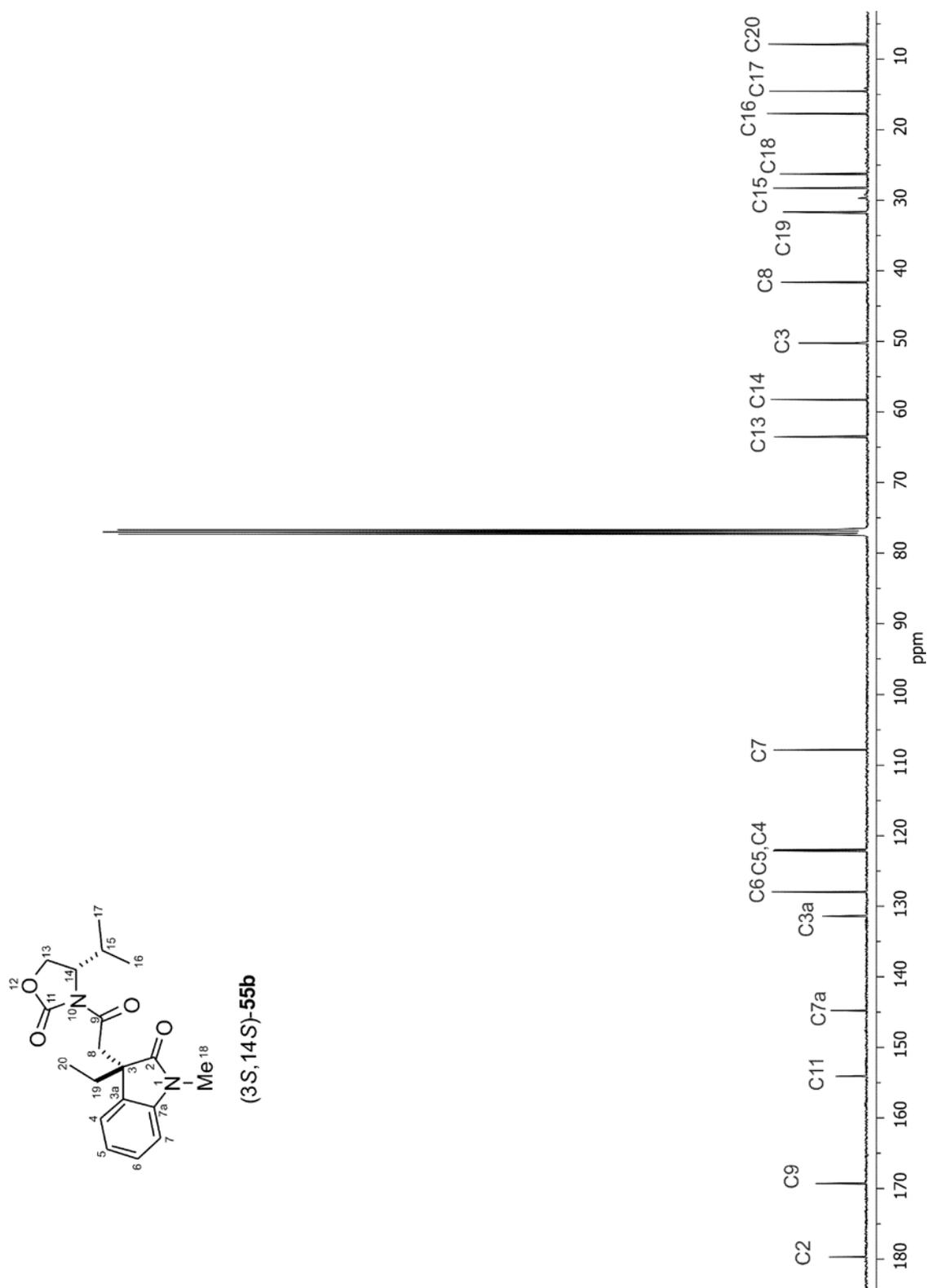


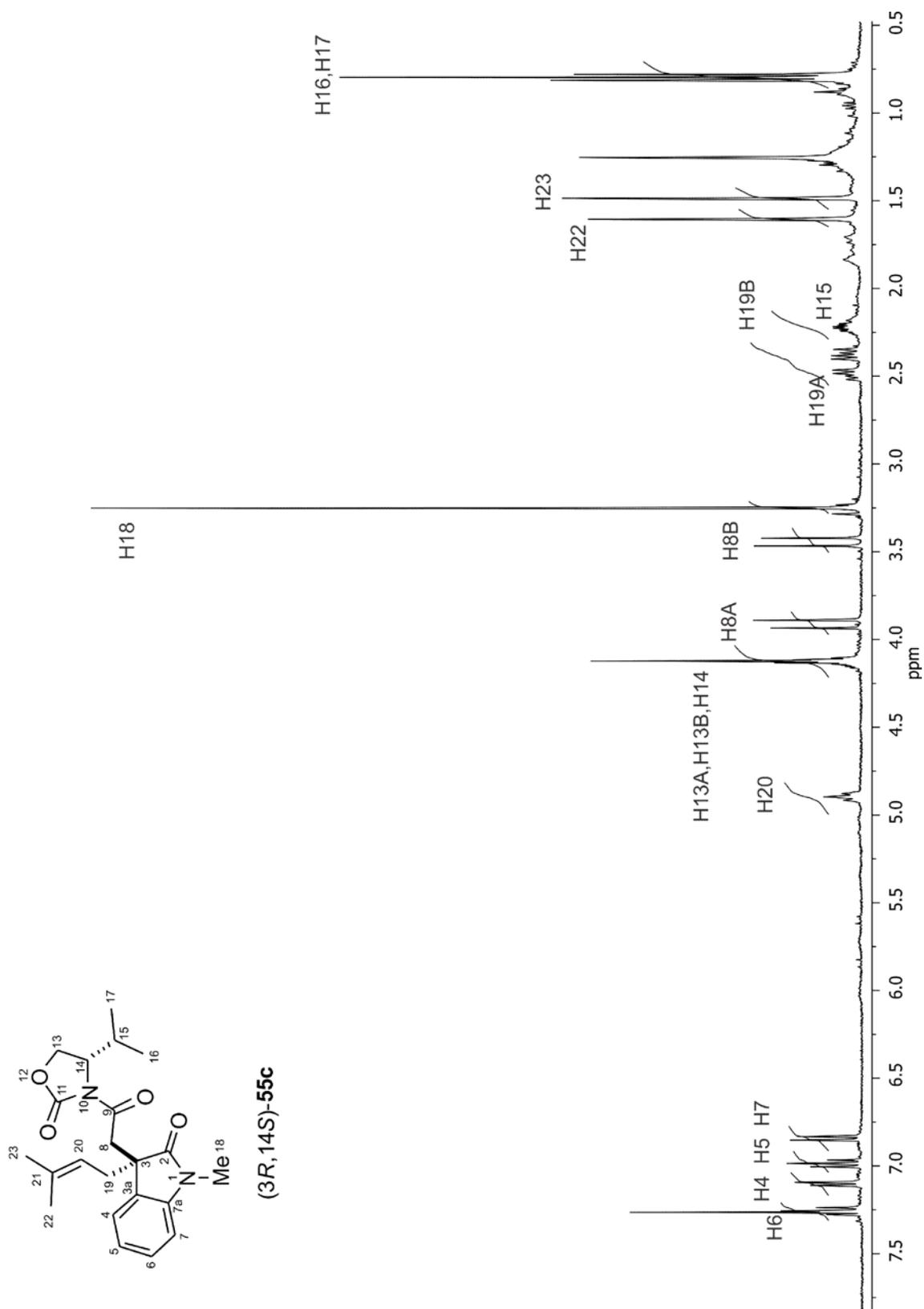
Figura 67. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de (3R,14S)-55b en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



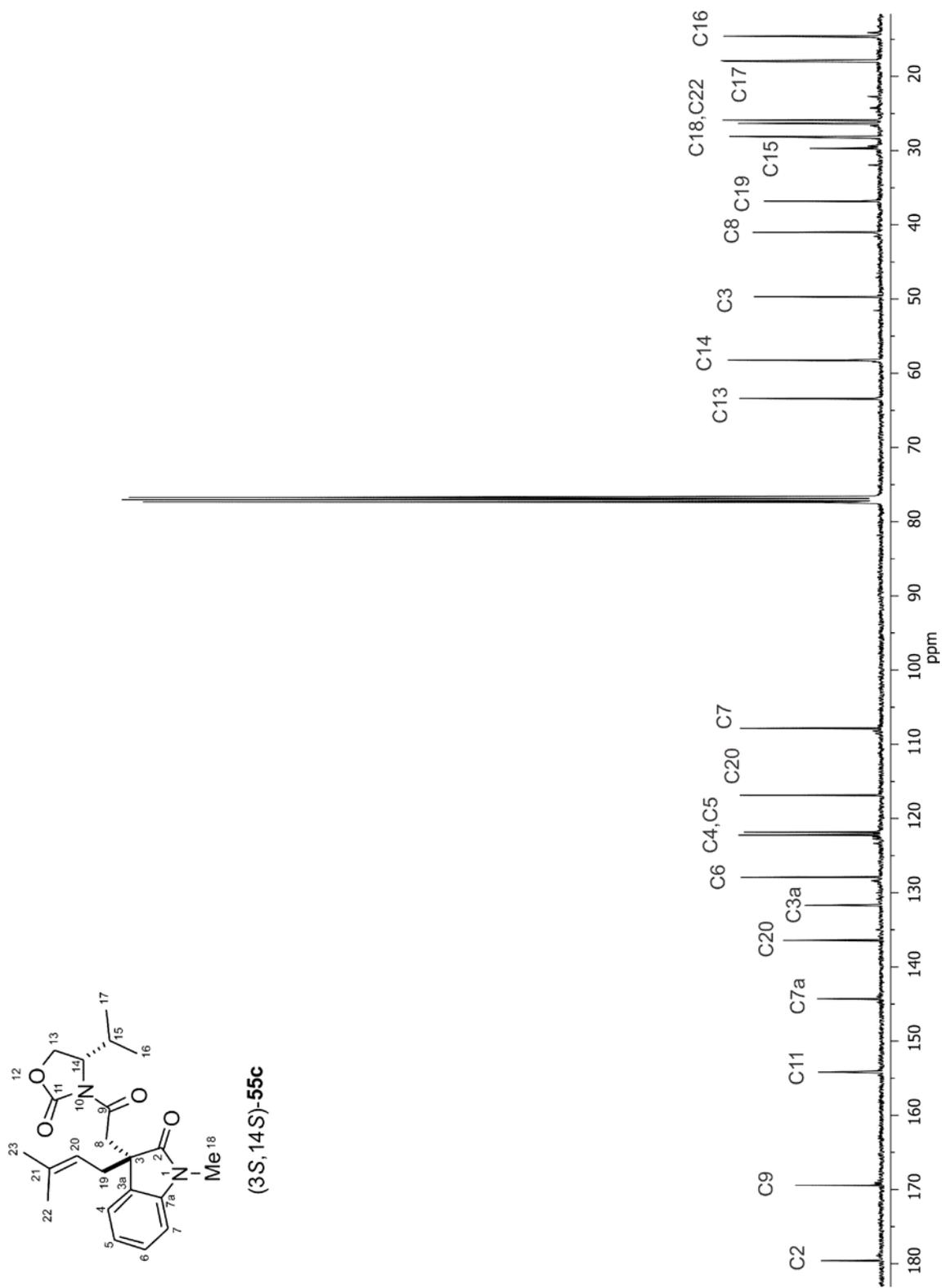
**Figura 68.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (3S, 14S)-55b en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



**Figura 69.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de (3S,14S)-55b en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



**Figura 70.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (3R,14S)-55c en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 71.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de (3R,14S)-55c en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

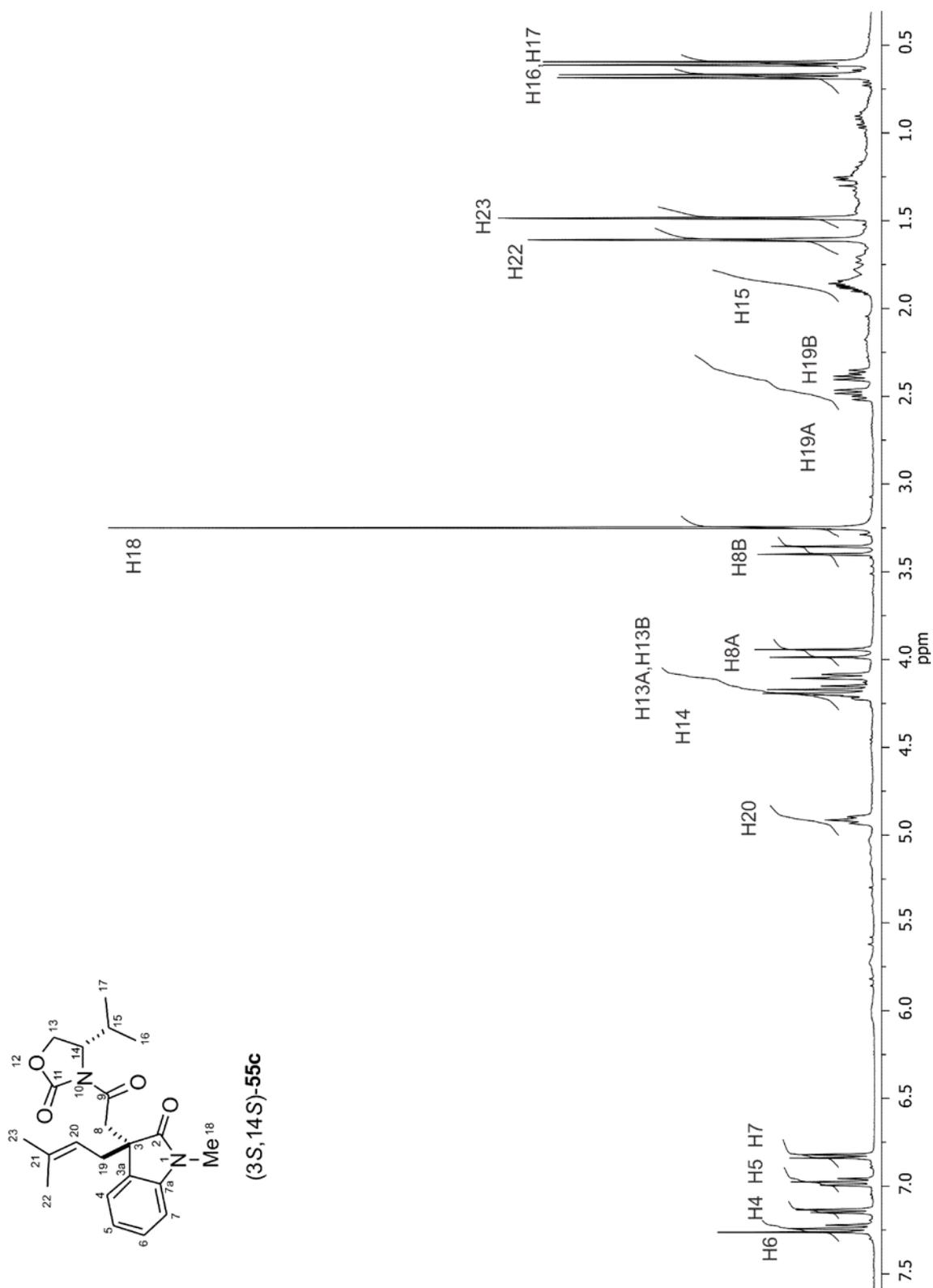


Figura 72. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (3S, 14S)-55c en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

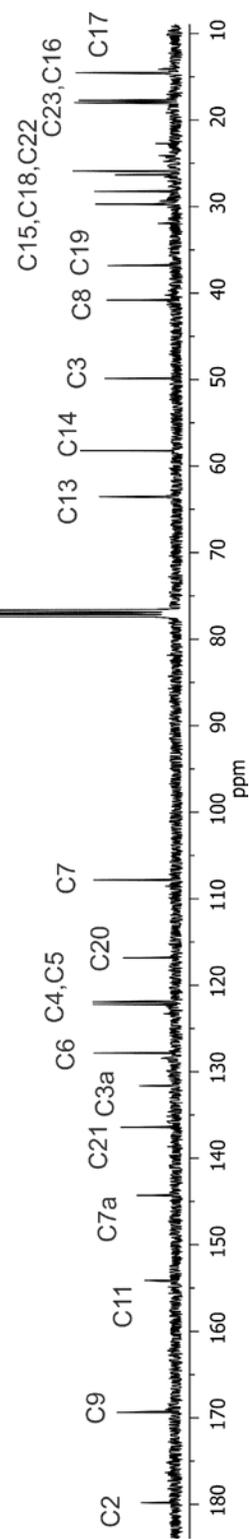
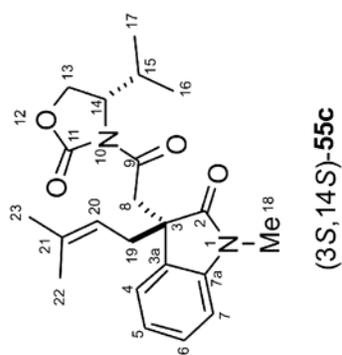
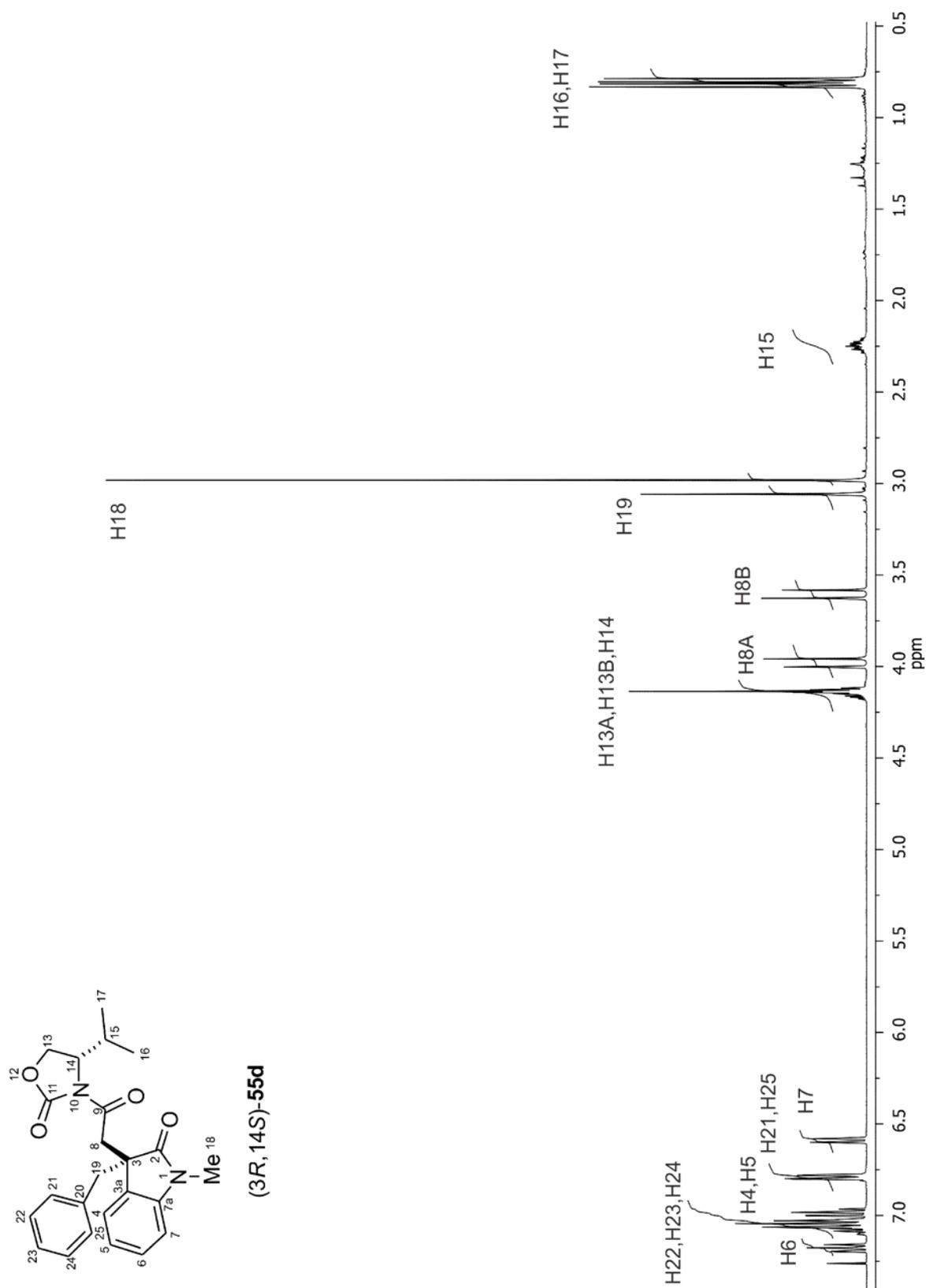
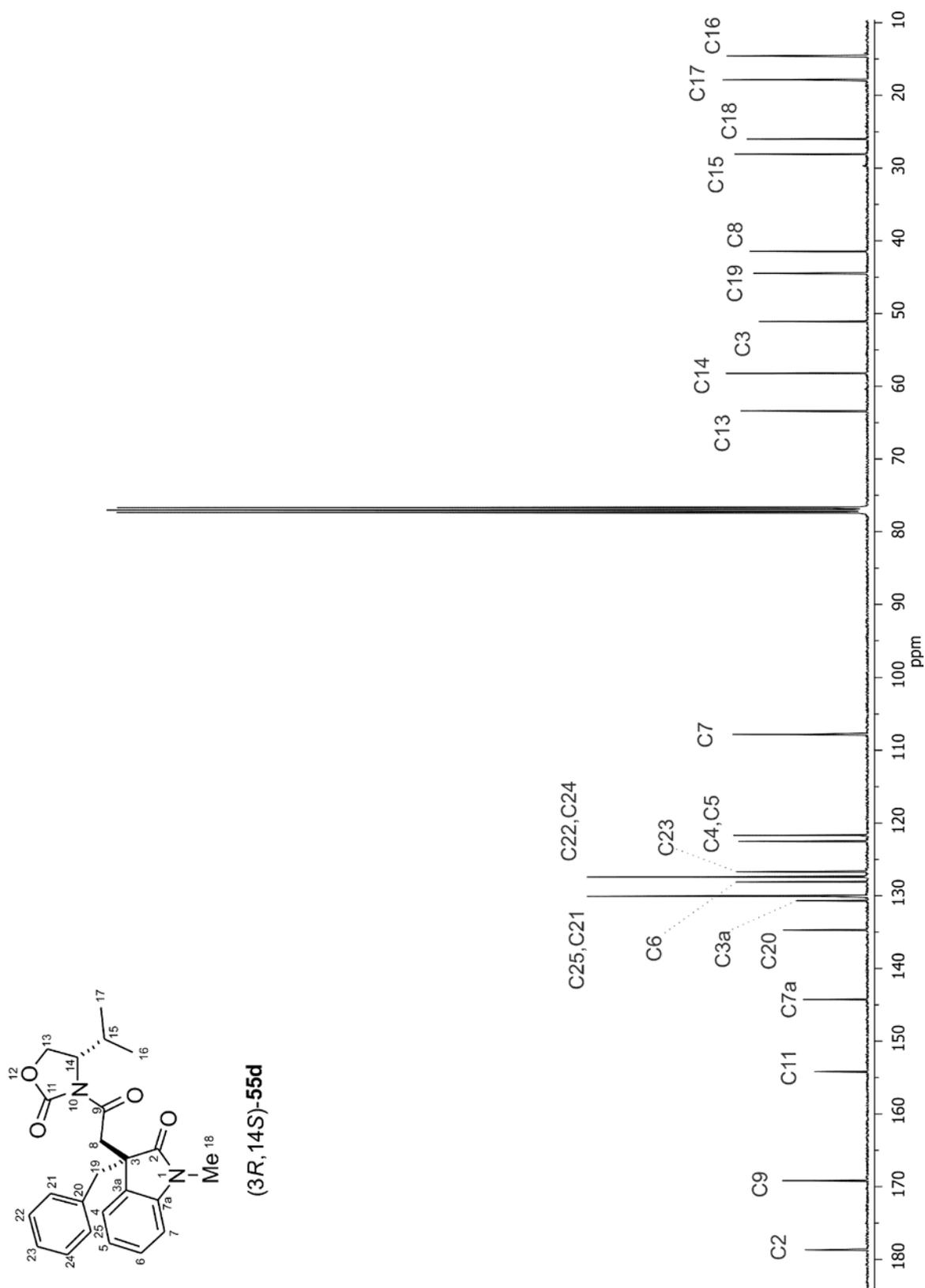


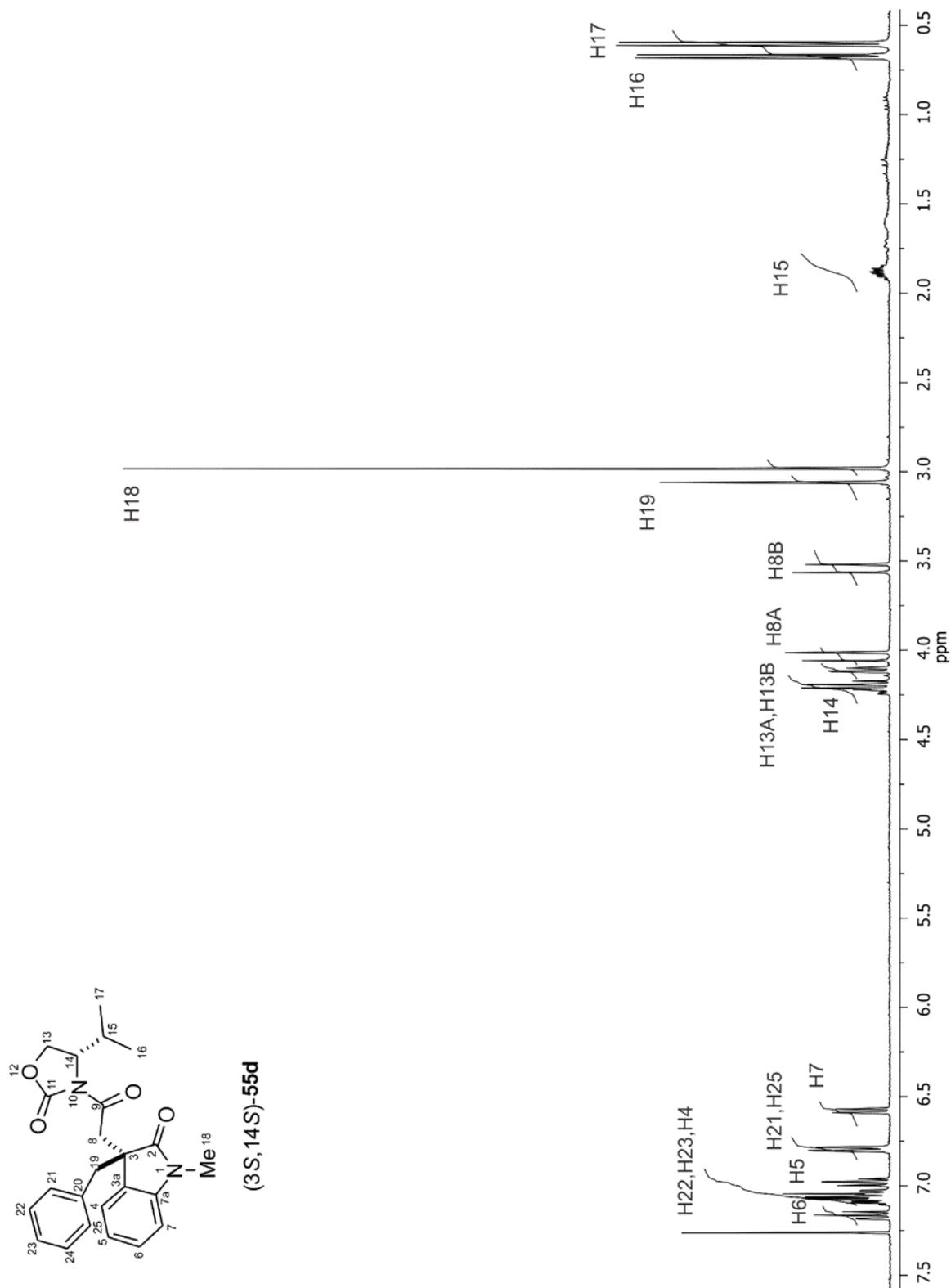
Figura 73. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3S, 14S)-55c en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 74.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (3R,14S)-55d en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



**Figura 75.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de (3R,14S)-55d en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



**Figura 76.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (3S,14S)-55d en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

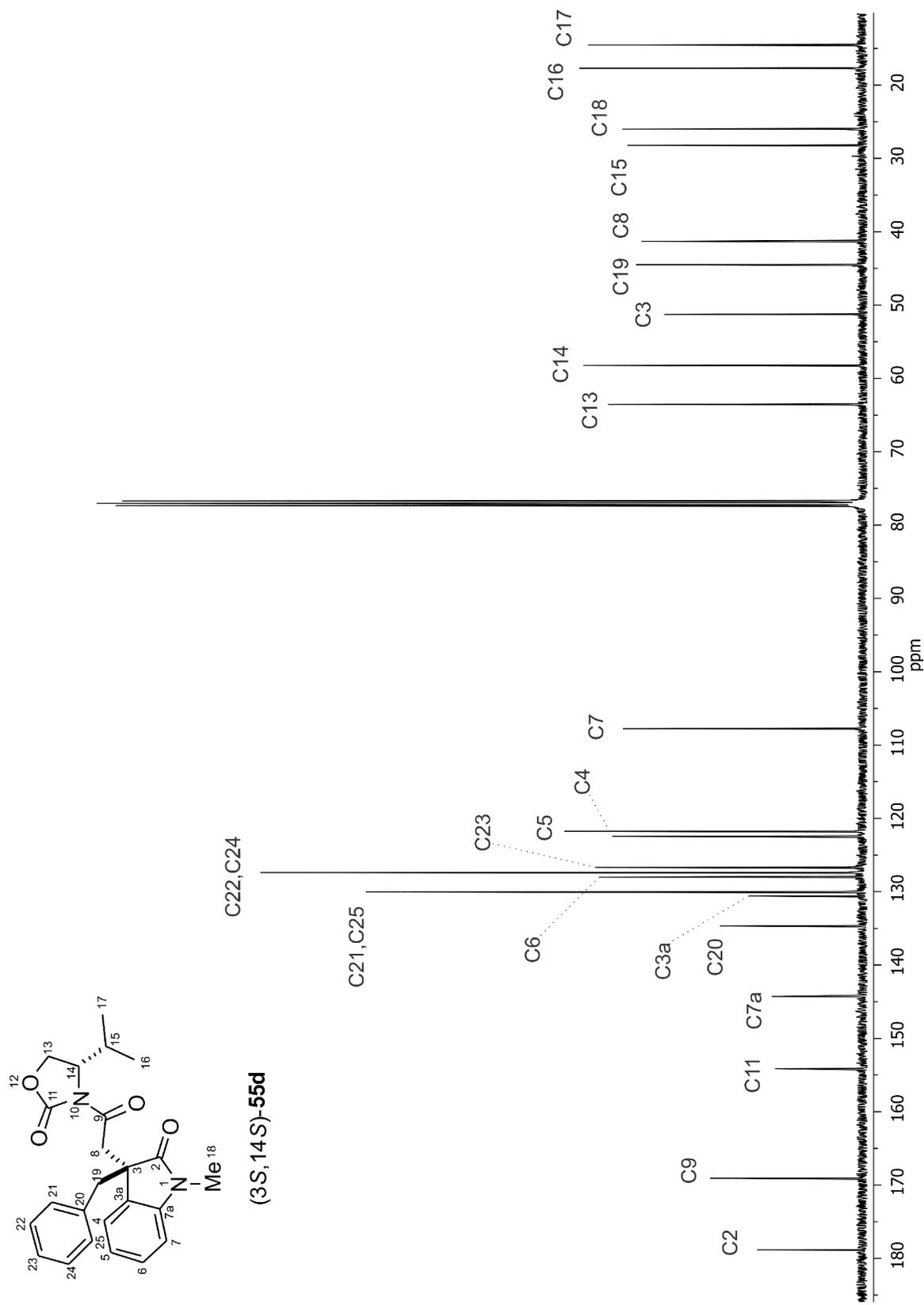


Figura 77. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3S,14S)-55d en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

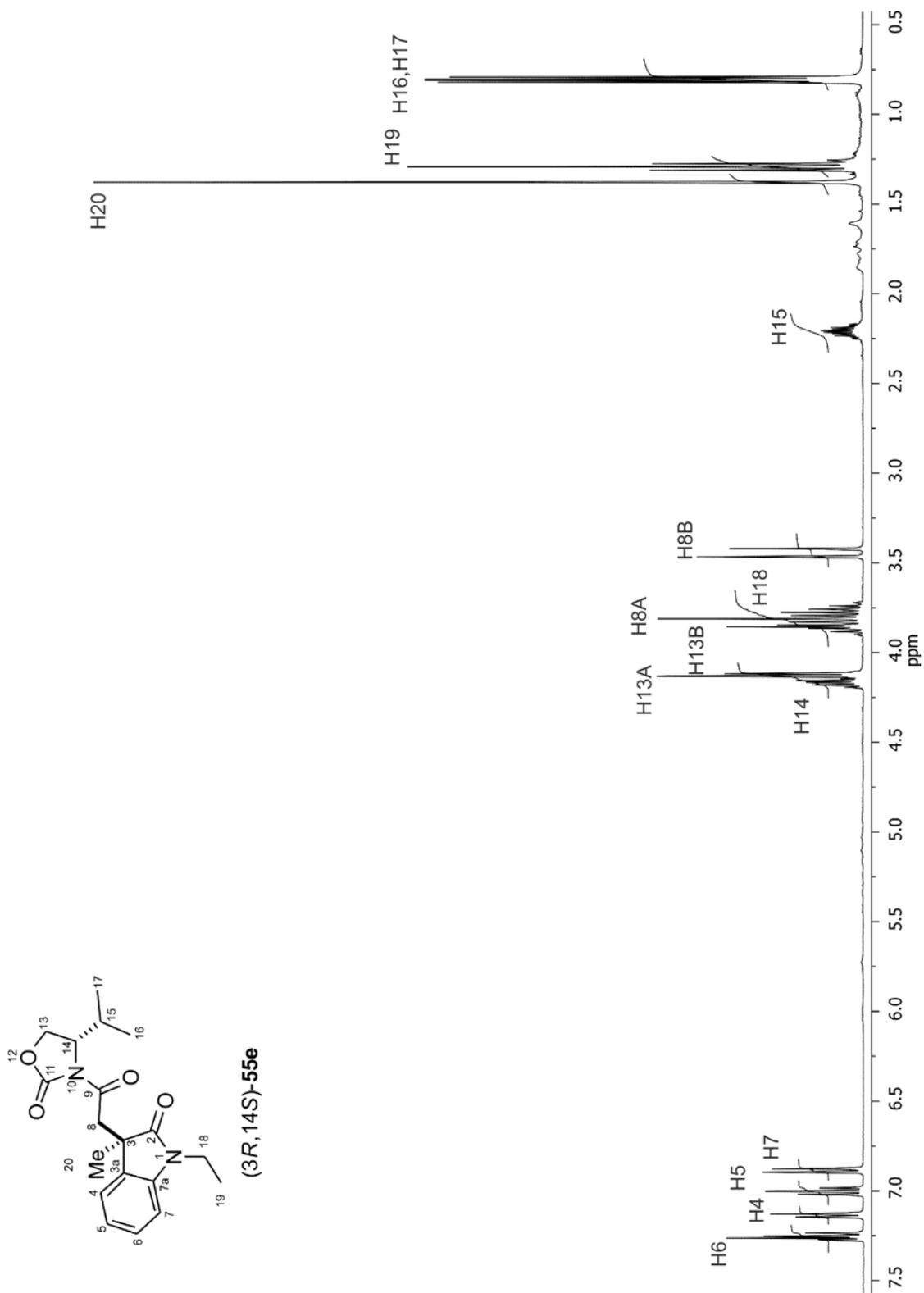
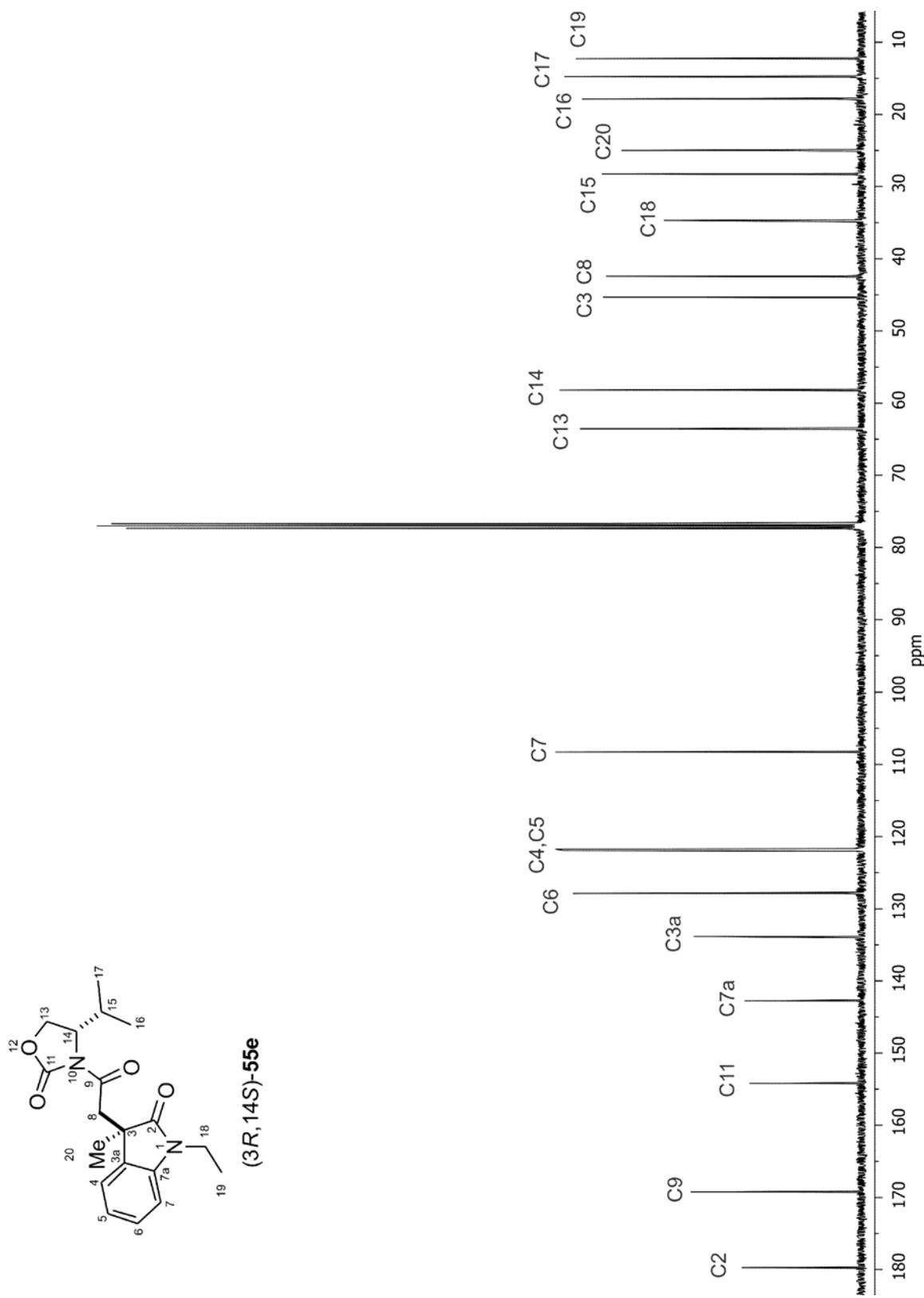
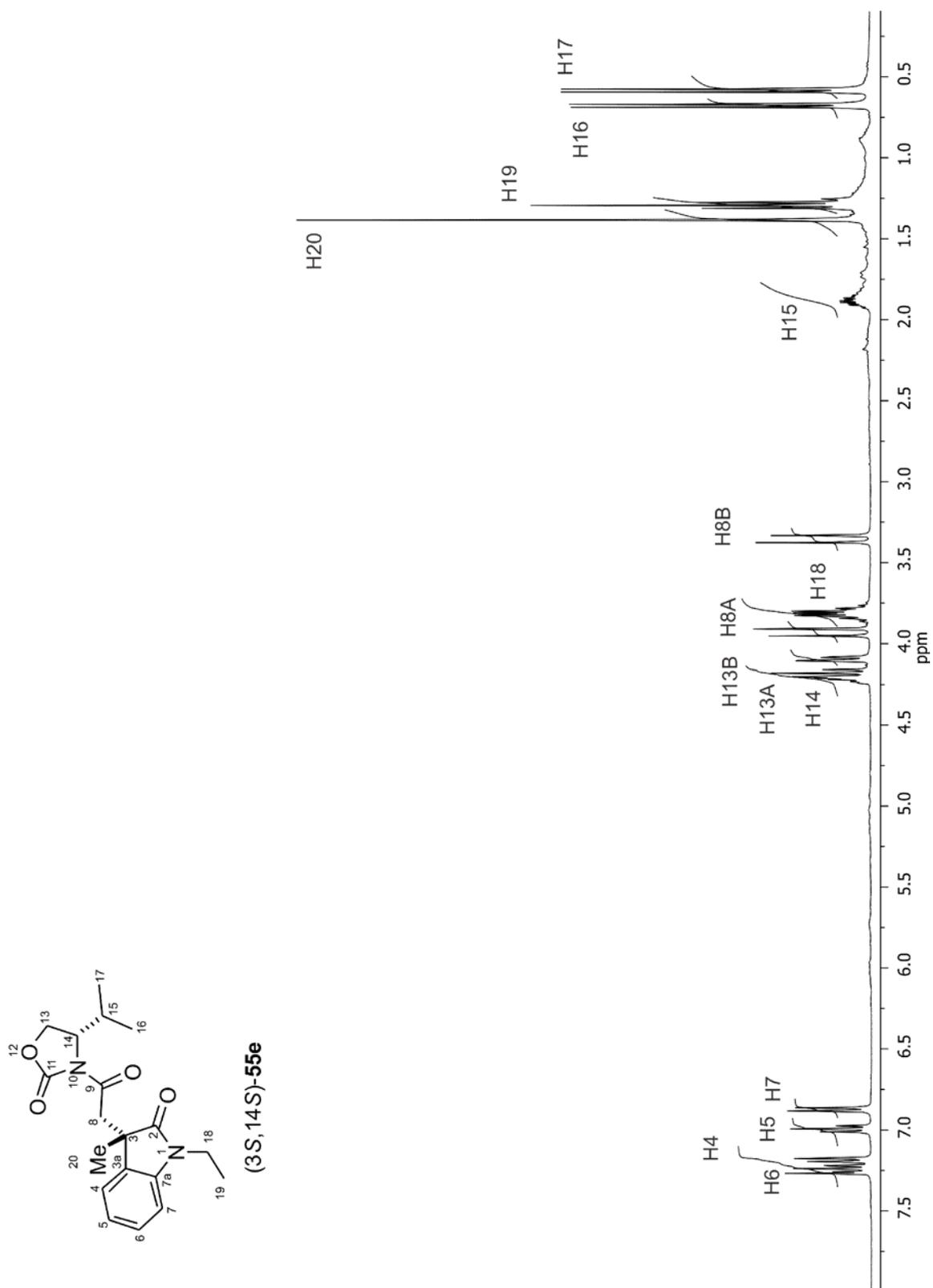


Figura 78. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (3R,14S)-55e en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



**Figura 79.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3R,14S)-55e en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 80.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (3S,14S)-55e en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

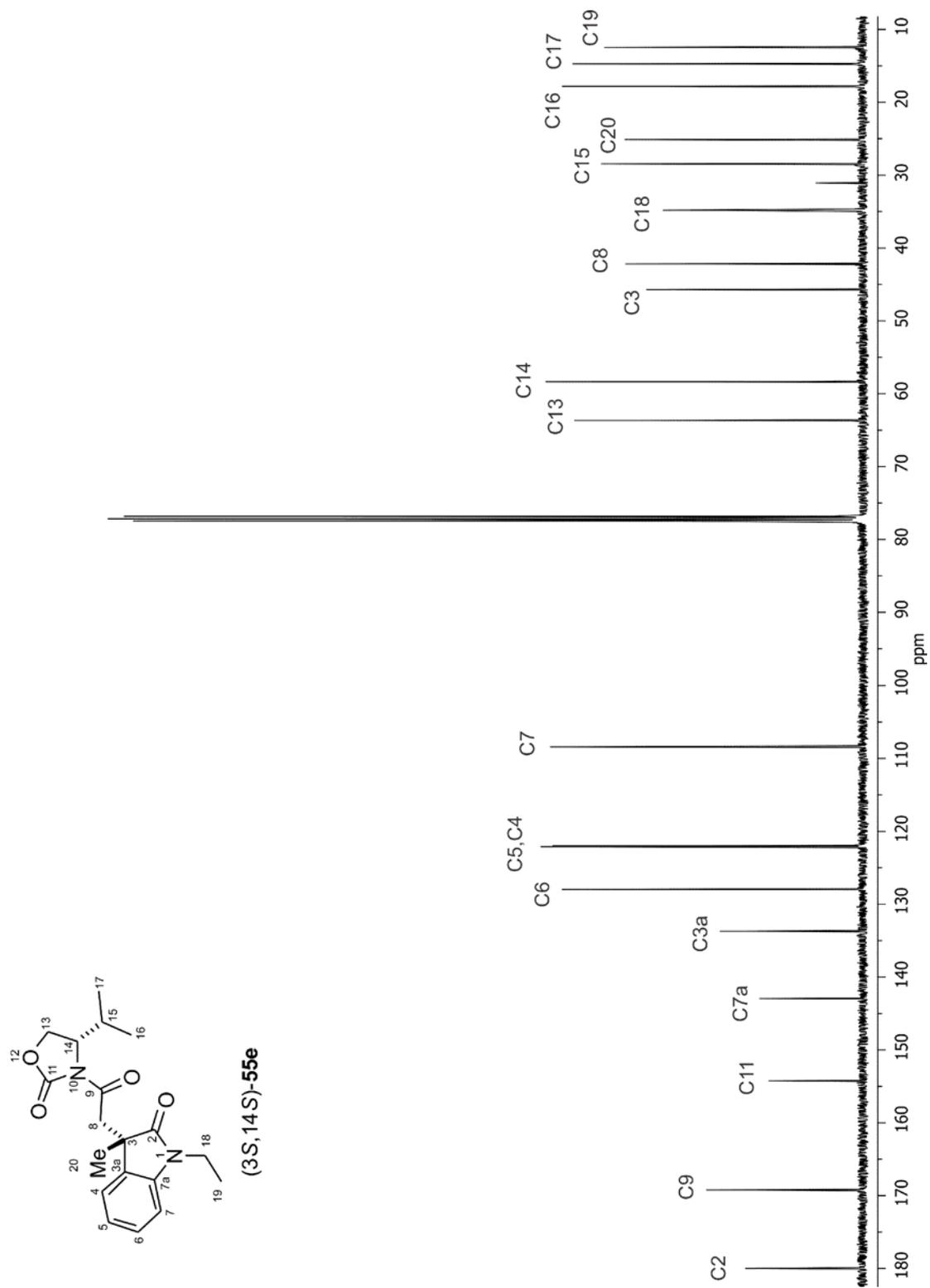
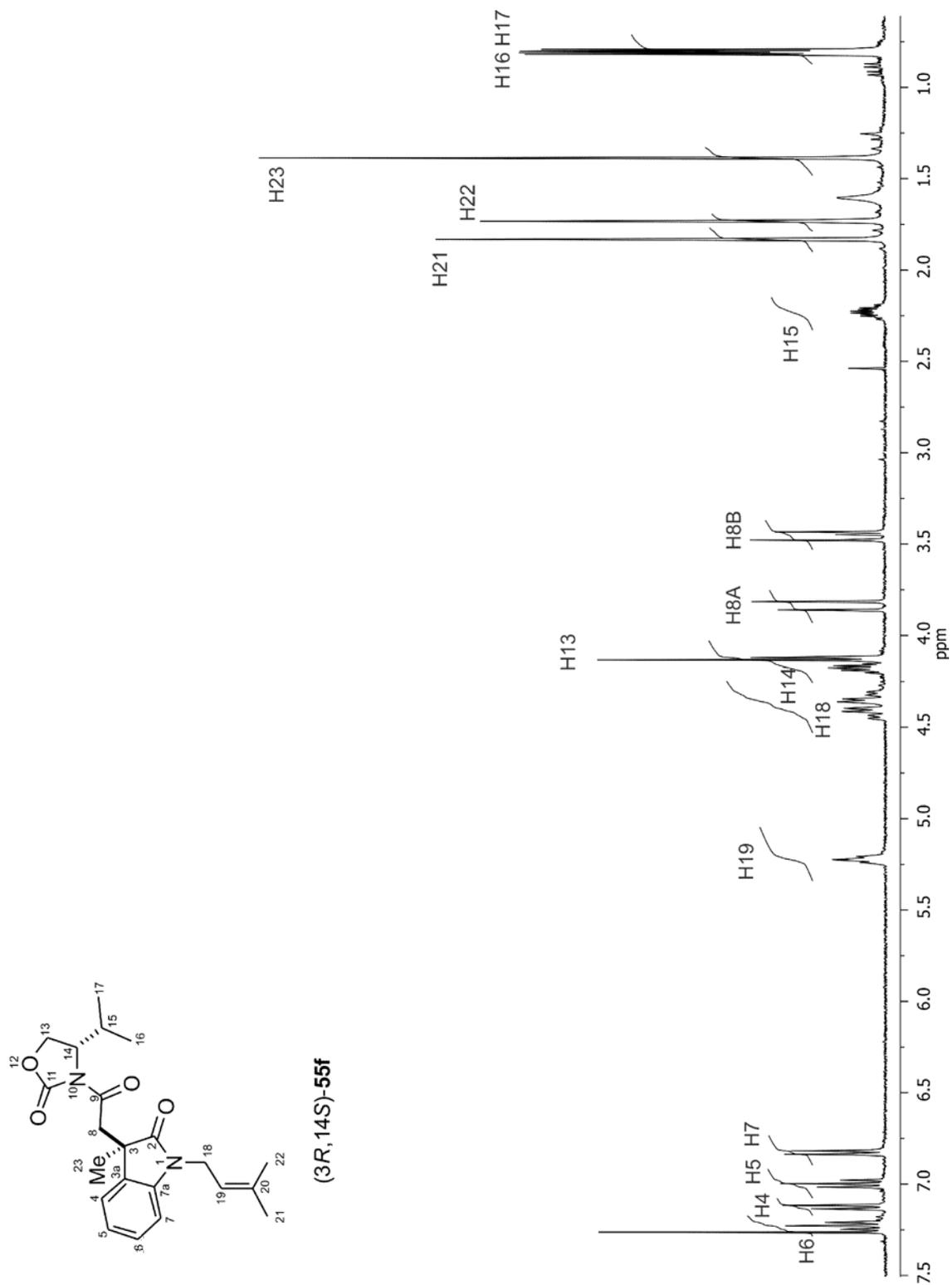
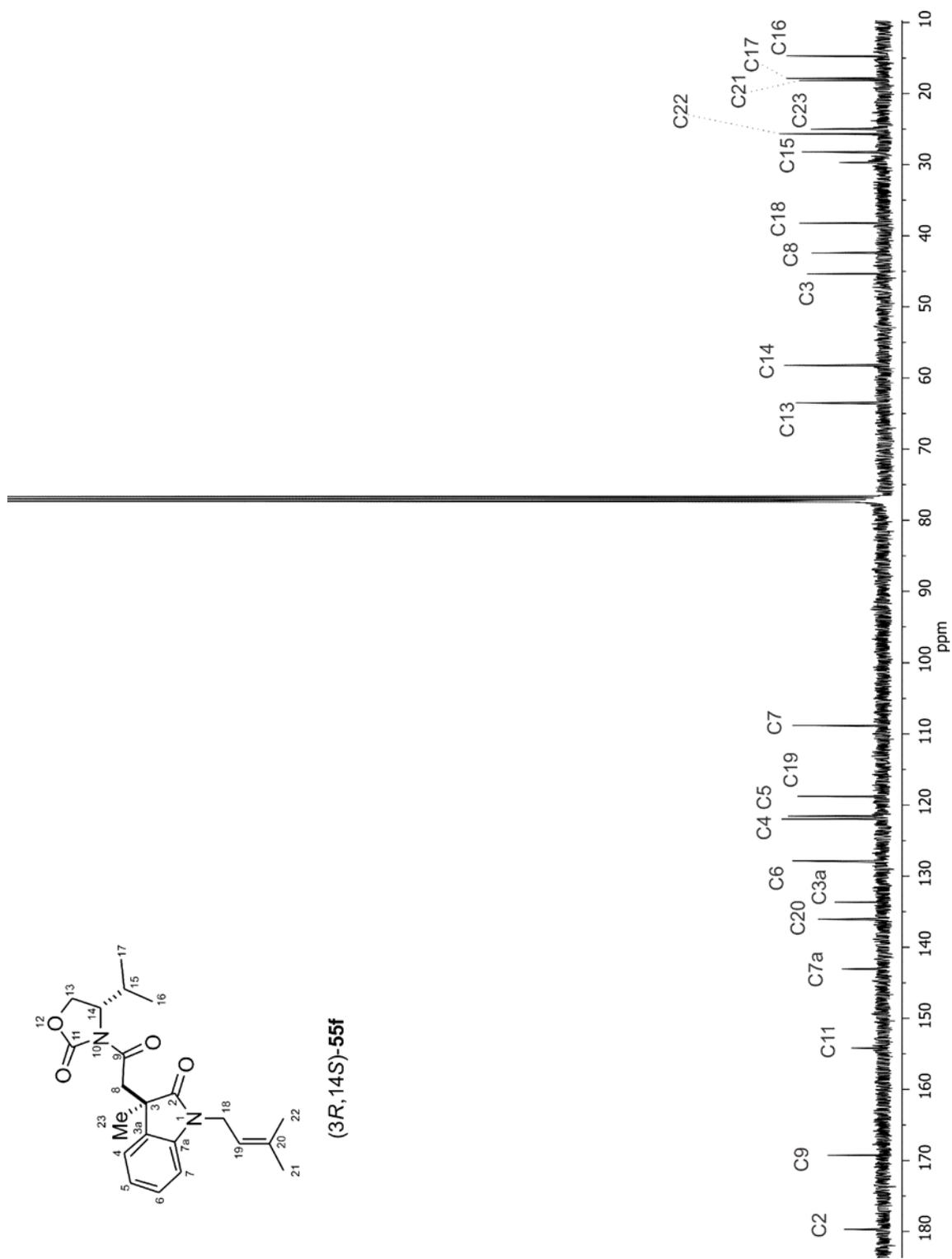


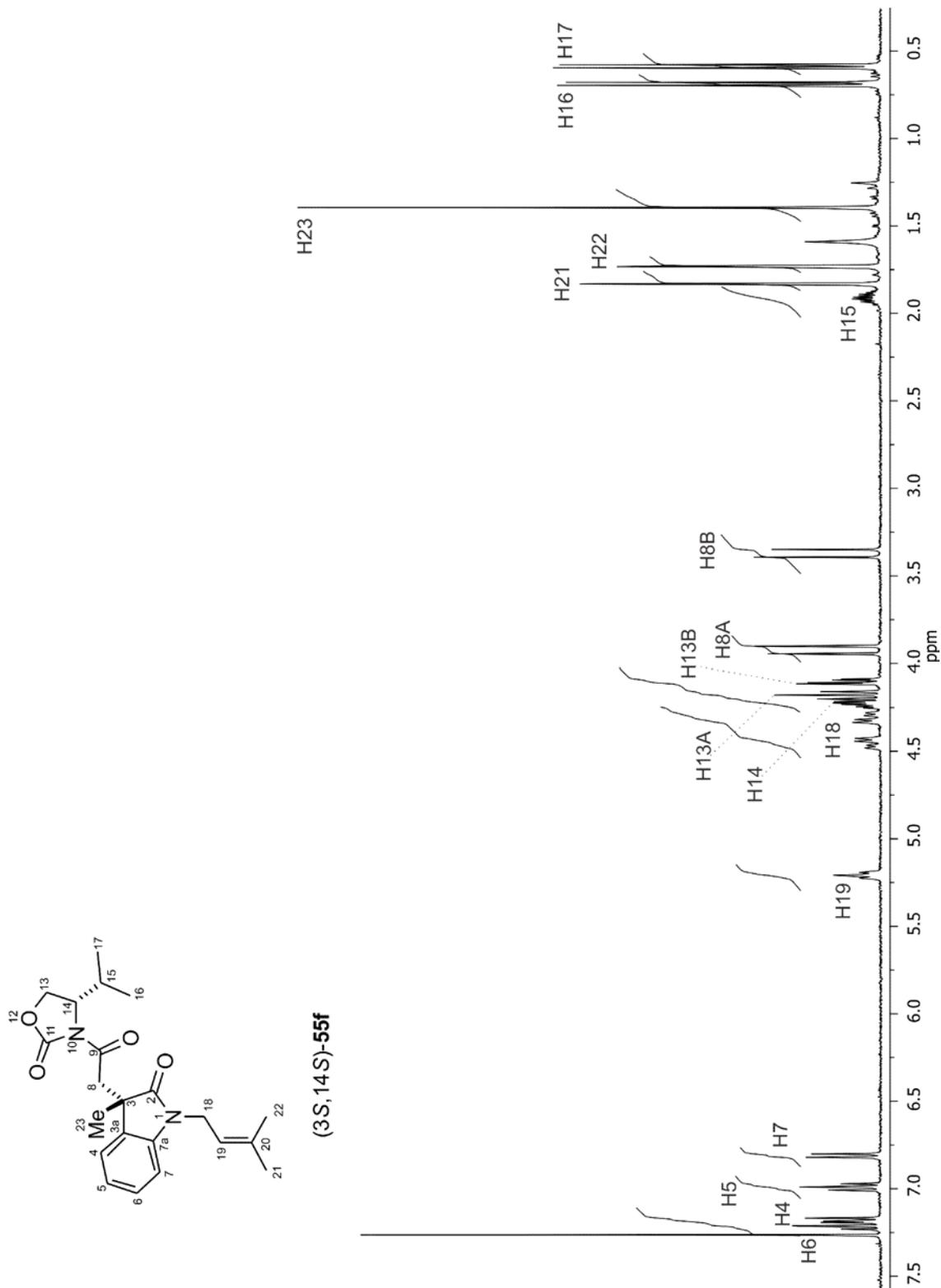
Figura 81. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3S,14S)-55e en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



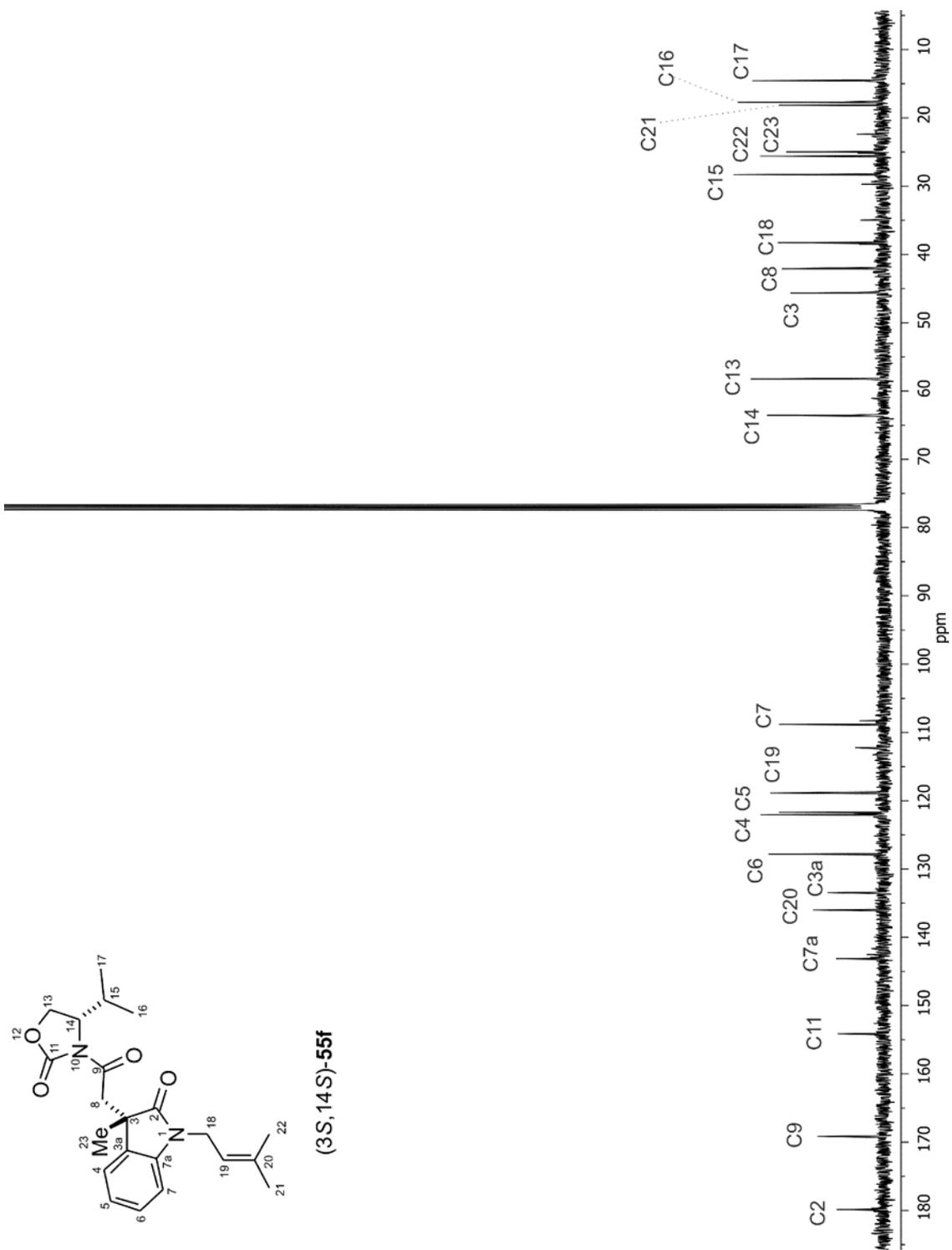
**Figura 82.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (3R,14S)-55f en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



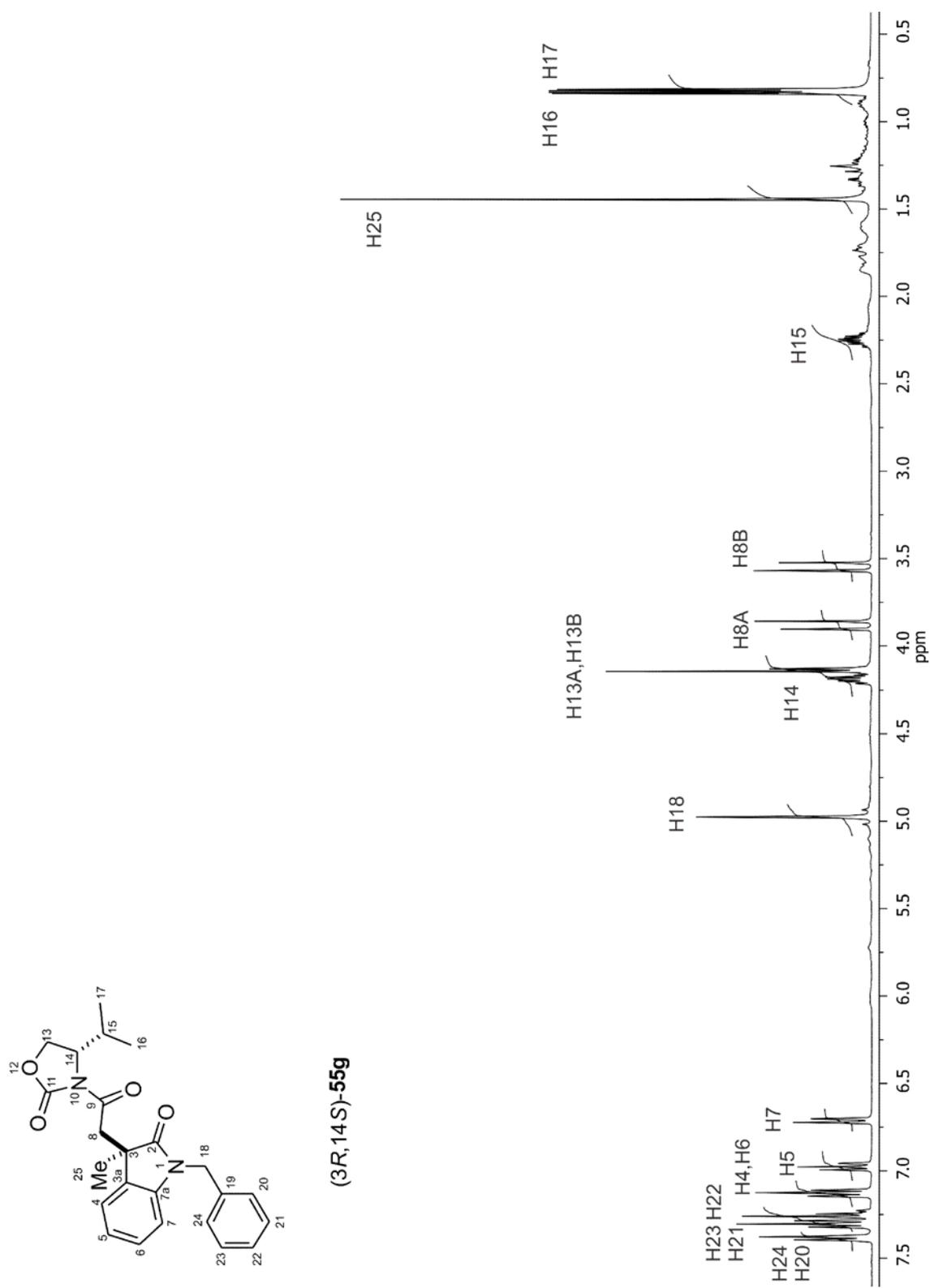
**Figura 83.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3R,14S)-55f en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



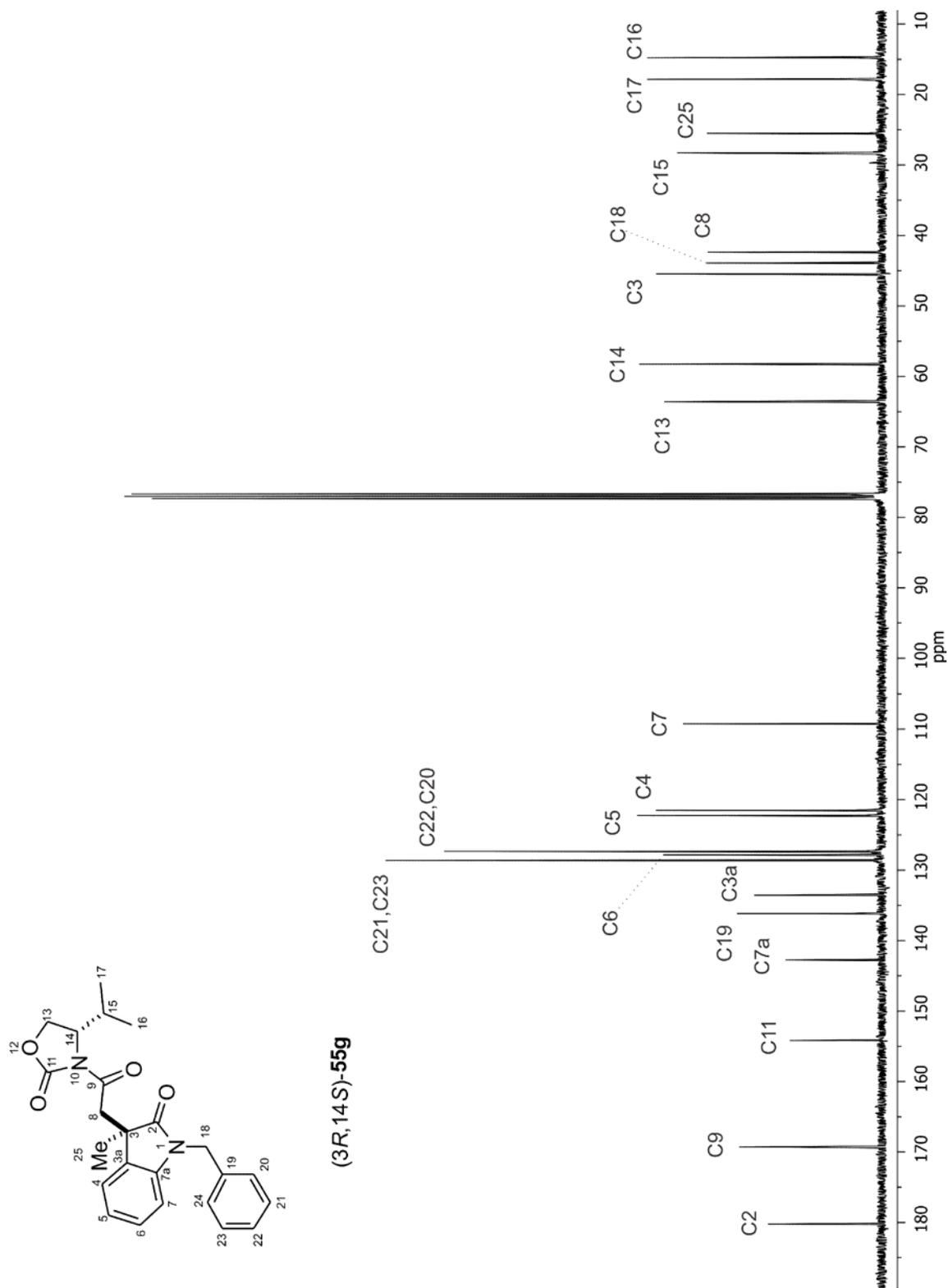
**Figura 84.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (3S,14S)-55f en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



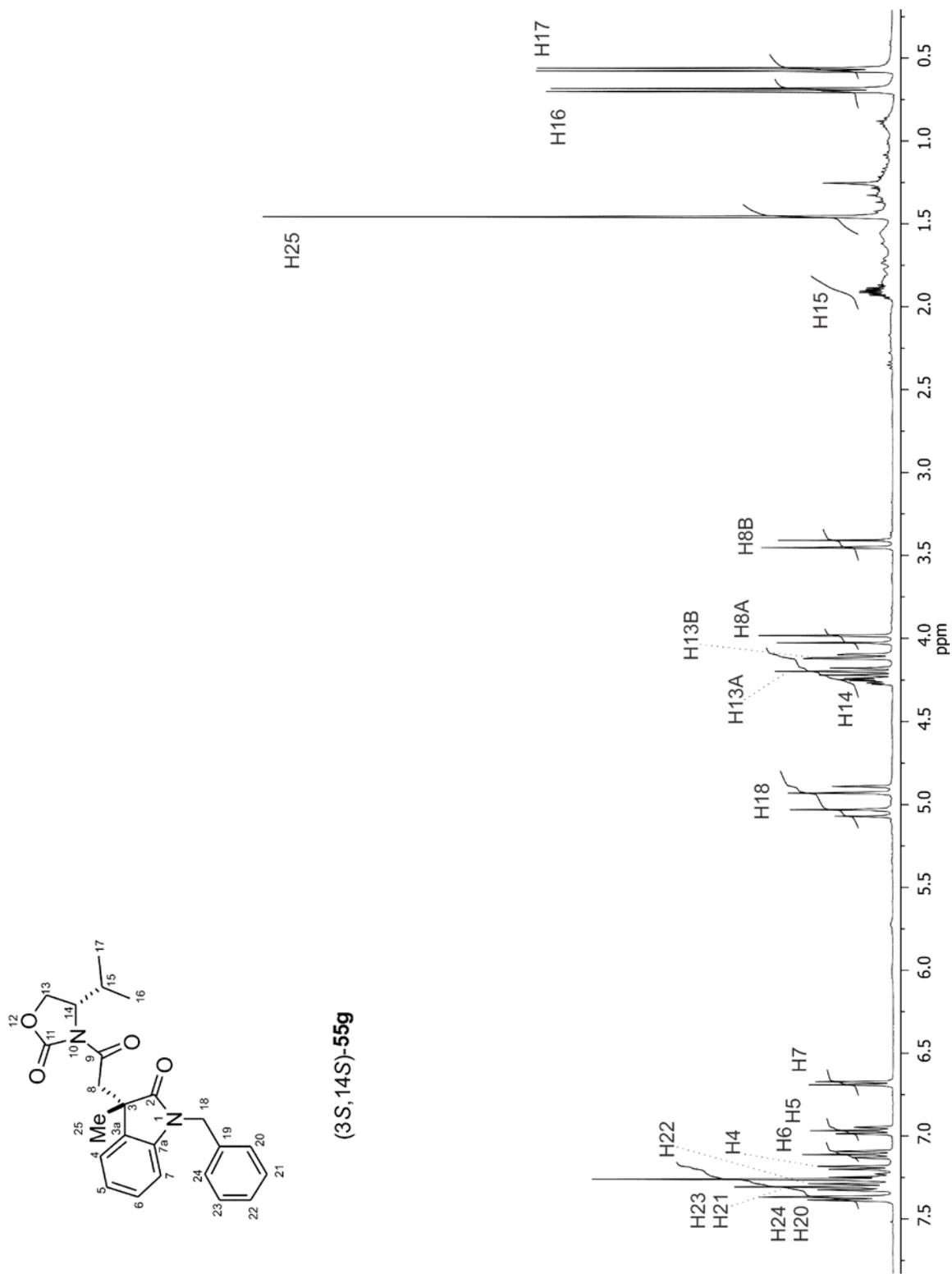
**Figura 85.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3S,14S)-55f en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 86.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (3R,14S)-55g en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



**Figura 87.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de (3R,14S)-55g en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



**Figura 88.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (3S,14S)-55g en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

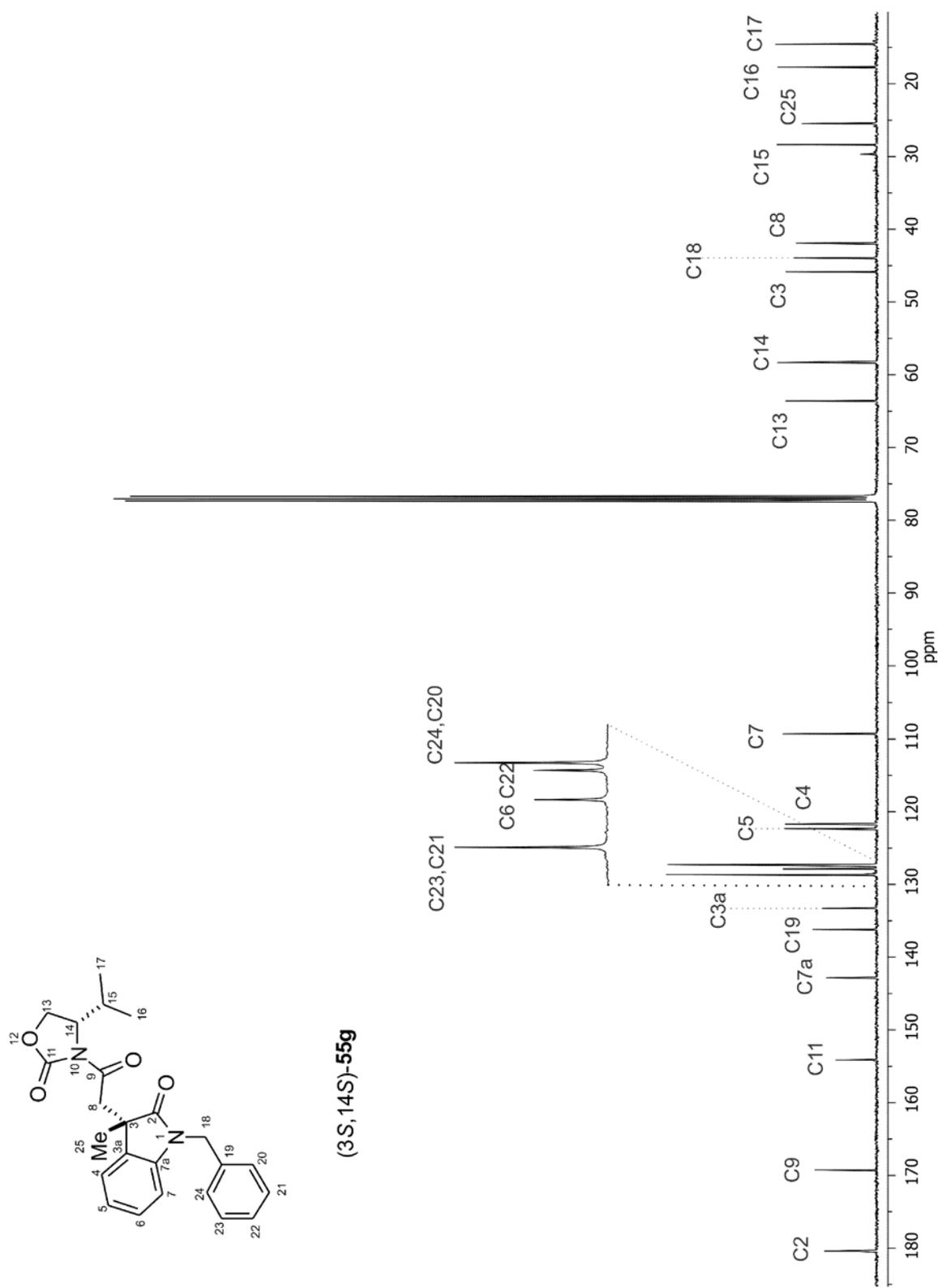
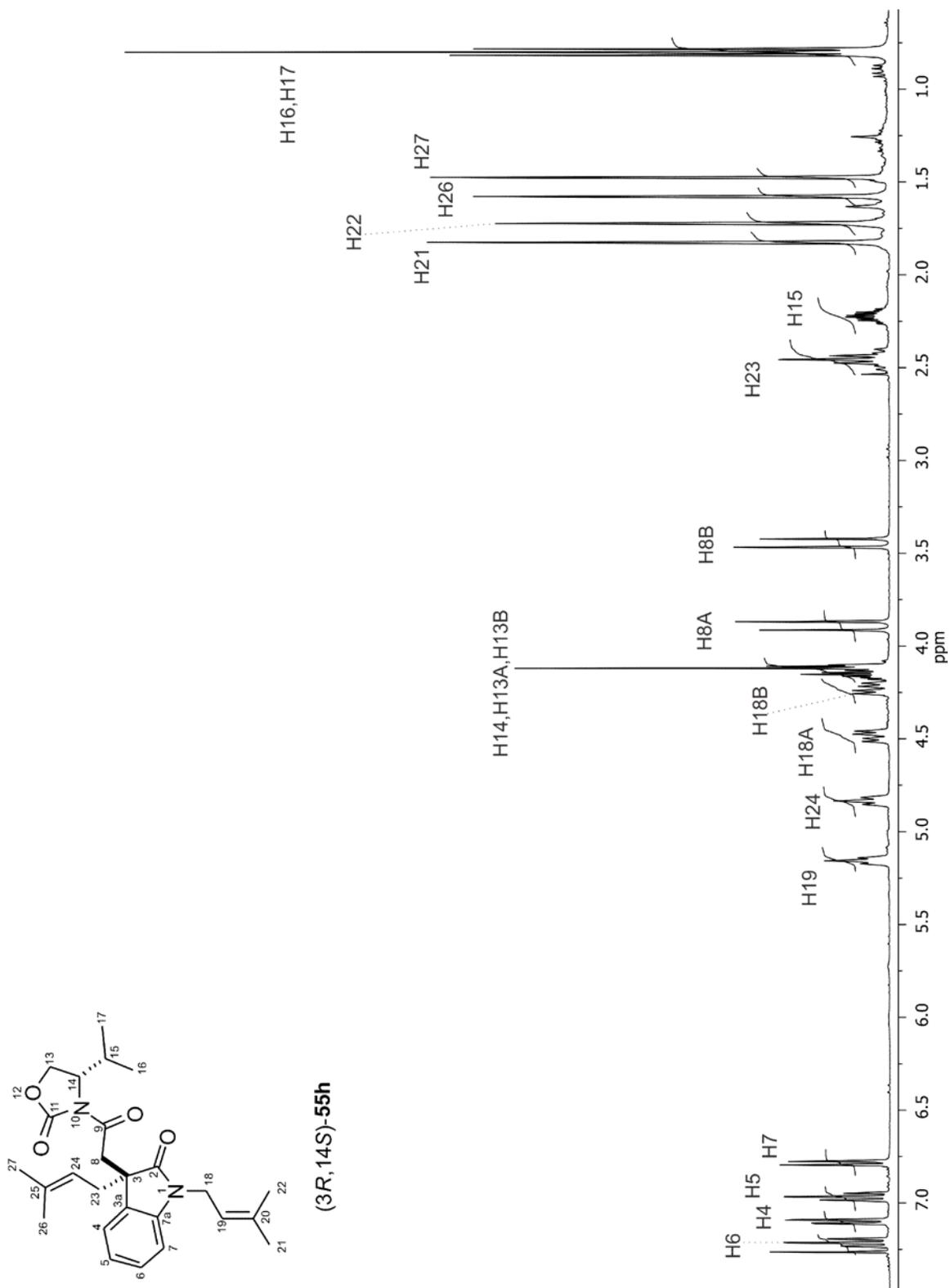
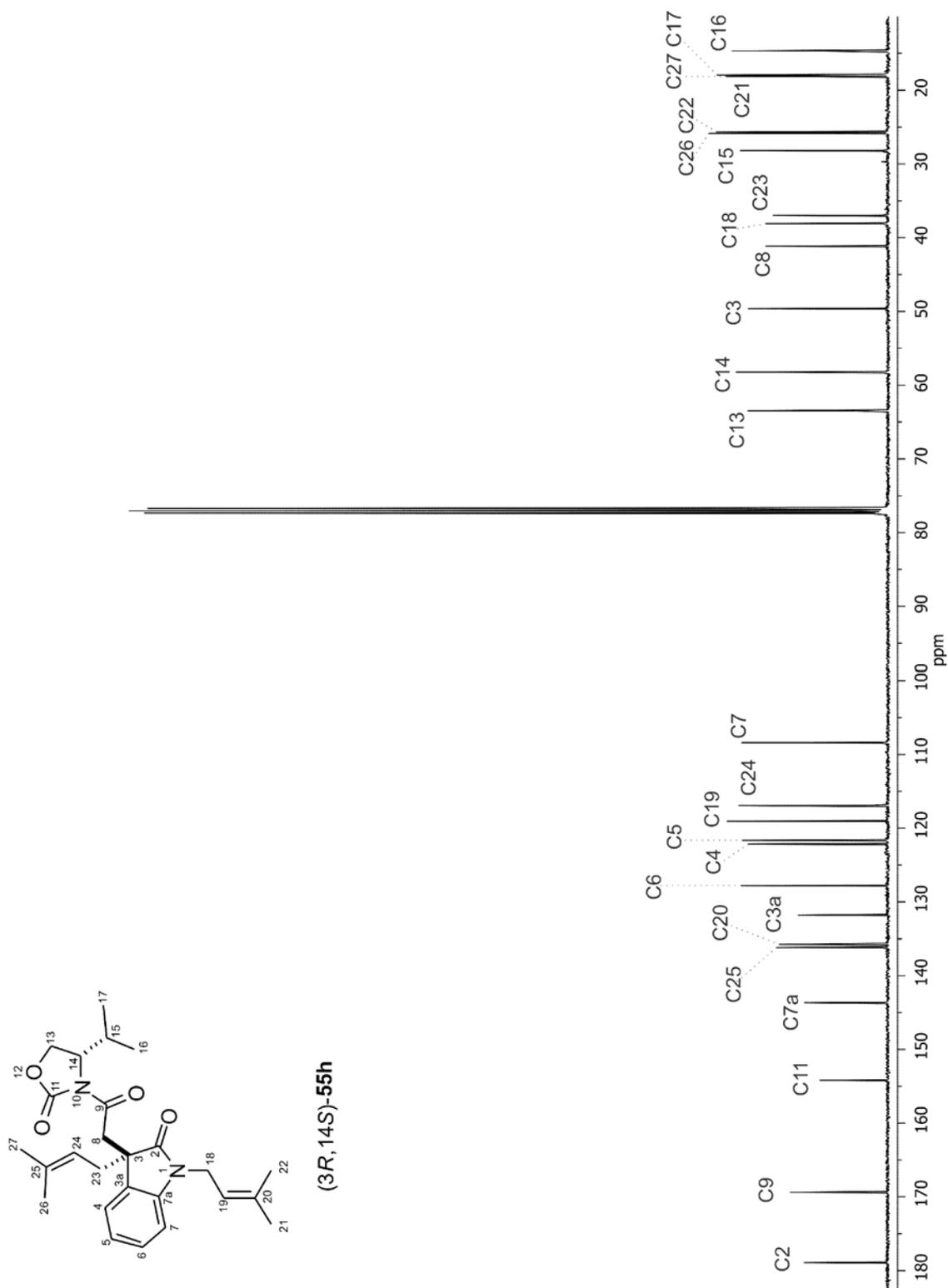


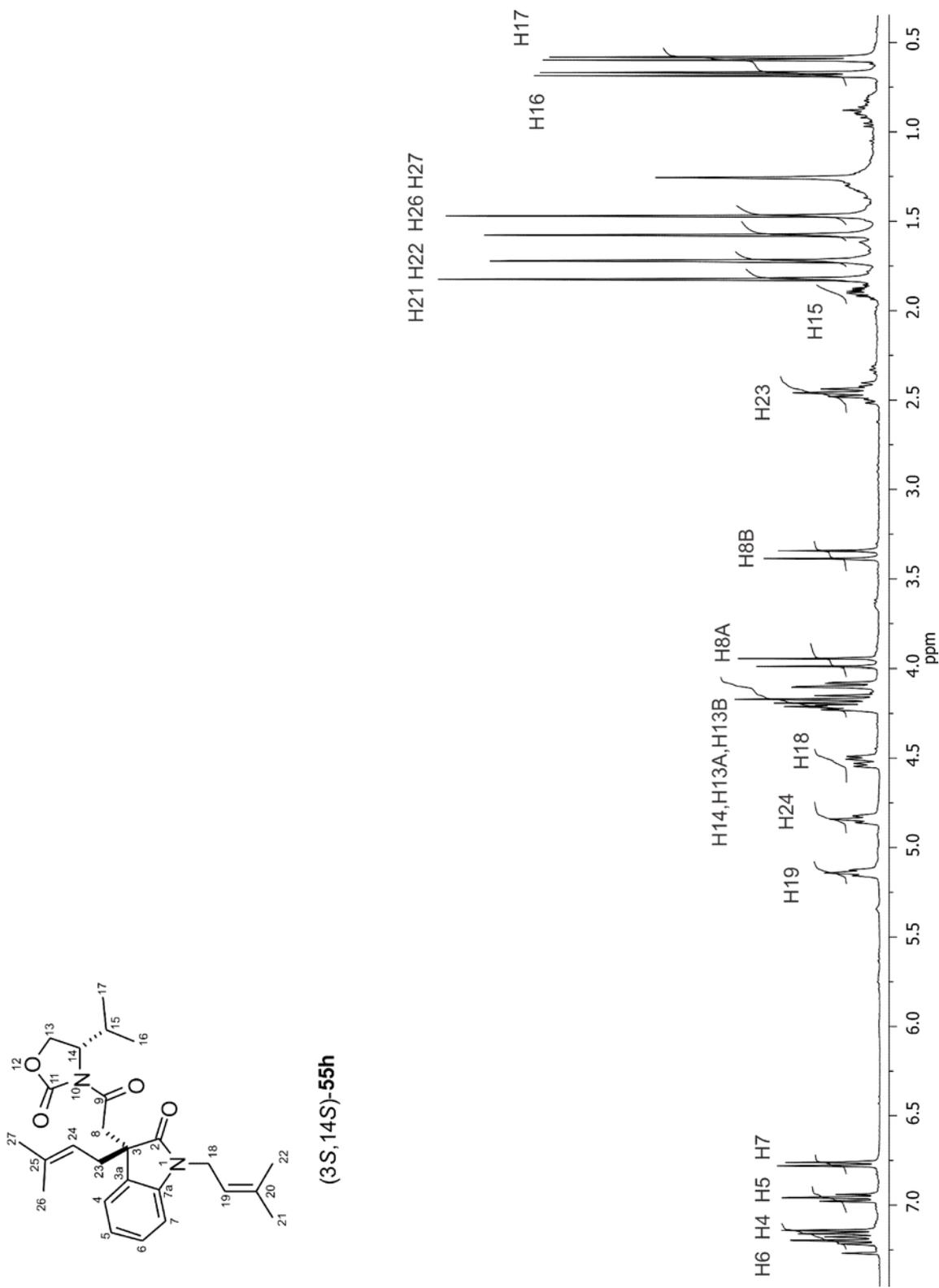
Figura 89. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de (3S, 14S)-55g en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



**Figura 90.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (3R,14S)-55h en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



**Figura 91.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de (3R,14S)-55h en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



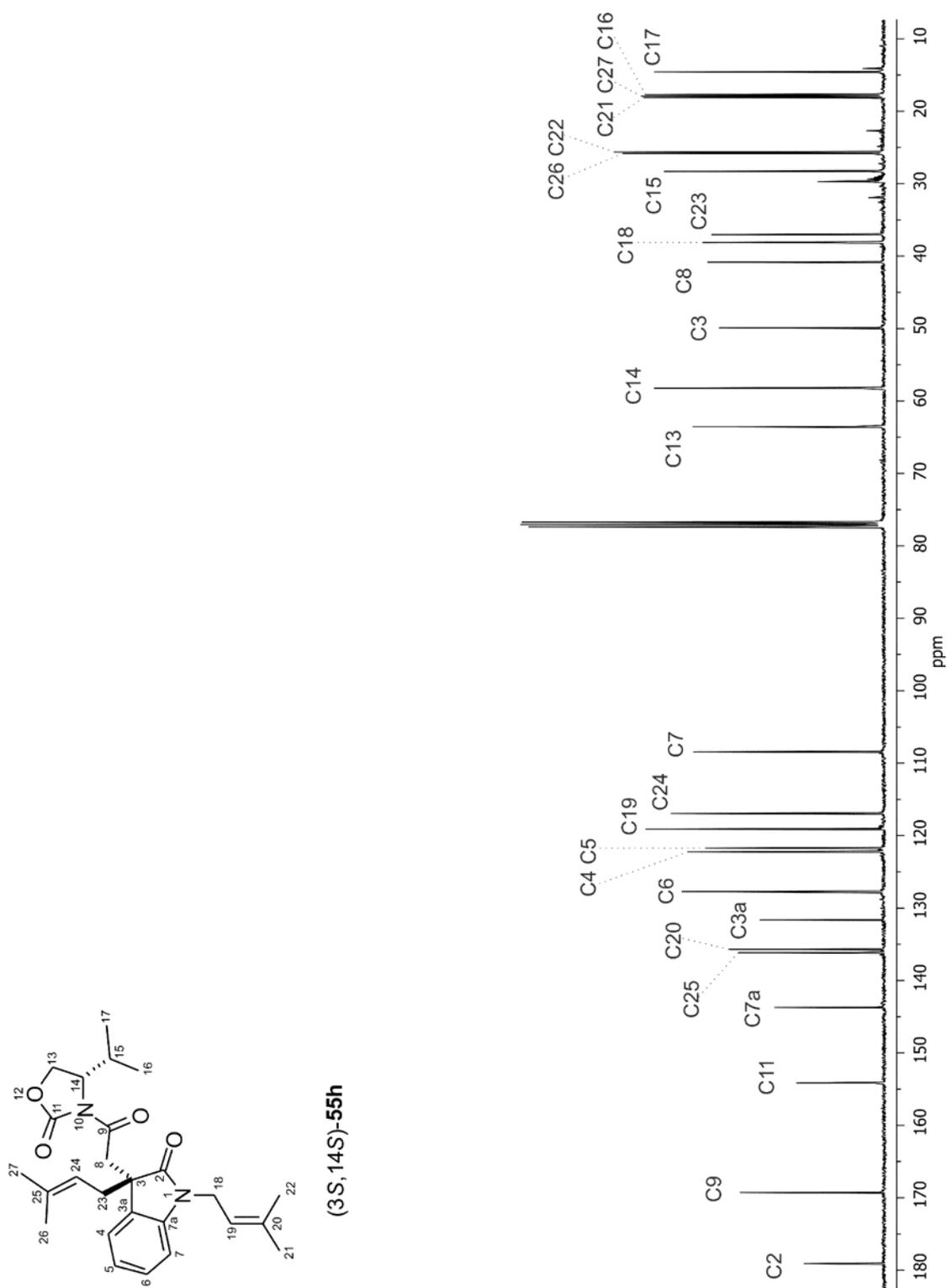


Figura 93. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3S,14S)-55h en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.