



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**BROMACIÓN REGIOSELECTIVA DE DERIVADOS
INDÓLICOS PARA LA OBTENCIÓN DE
PRODUCTOS NATURALES**

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. LIDIA BEIZA GRANADOS

ASESOR: Dr. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO

Pachuca de Soto, Hidalgo

2014

Esta tesis se llevó a cabo en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por el Dr. Oscar R. Suárez Castillo y desarrollada con una beca (No. de registro 159770) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Este trabajo fue financiado en parte por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, No. de proyecto: 2002-C01-40641/A1, 83723).

Esta tesis generó dos publicaciones:

- 1. Synthesis of Bromoindoles Alkaloids from *Laurencia brongniartii*.** Oscar R. Suárez-Castillo, Lidia Beiza-Granados, Myriam Meléndez-Rodríguez, Alejandro Álvarez-Hernández, Martha S. Morales-Ríos and P. Joseph-Nathan. *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 1596-1600.
- 2. C-6 Regioselective Bromination of Methyl Indolyl-3-acetate.** Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez-Rodríguez, Lidia Beiza-Granados, Indira C. Cano-Escudero, Martha S. Morales-Ríos and P. Joseph-Nathan. *Natural Product Communications*, **2011**, *6*, 451-456.

Esta tesis dio lugar a cuatro participaciones en congresos nacionales:

1. "Síntesis de indoles bromados aislados de *Laurencia brongniartii*". Lidia Beiza-Granados, Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez-Rodríguez, Martha S. Morales-Ríos y P. Joseph-Nathan, presentado en la Segunda Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, celebrada en la Ciudad de Guanajuato, Gto., del 20 al 24 de Febrero de 2006.
2. "Síntesis y análisis estructural de derivados indólicos". Oscar R. Suárez-Castillo, presentado en la Segunda Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, celebrada en la Ciudad de Guanajuato, Gto., del 20 al 24 de Febrero de 2006.
3. "Síntesis de alcaloides bromoindólicos aislados de *Laurencia brongniartii*". Oscar R. Suárez-Castillo, Lidia Beiza-Granados, Myriam Meléndez-Rodríguez, Alejandro Álvarez-Hernández, Martha S. Morales-Ríos y P. Joseph-Nathan, presentado en el XLI Congreso Mexicano de Química, celebrado en la Ciudad de México, D.F., del 24 al 28 de Septiembre de 2006.
4. "Preparación de 6-bromoindoles y su aplicación en la síntesis de productos naturales". Lidia Beiza-Granados, Oscar R. Suárez-Castillo, Alejandro Álvarez-Hernández, Myriam Meléndez-Rodríguez, Martha S. Morales-Ríos y P. Joseph-Nathan, presentado en la Tercera Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, celebrada en la Ciudad de Pachuca, Hgo., del 15 al 16 de Marzo del 2007.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
	1.1 Síntesis química	1
	1.2 Productos naturales y síntesis química	3
	1.3 Alcaloides y compuestos relacionados	4
2	ANTECEDENTES	8
	2.1 Síntesis de 6-bromoindoles a partir de derivados bencénicos	8
	2.1.1 Síntesis de Fischer de indoles	8
	2.1.2 Síntesis de Batcho-Leimgruber de indoles	9
	2.1.3 Síntesis de Japp-Klingemann de indoles	10
	2.2 Síntesis de 6-bromoindoles a partir de indolinas y pirroloindoles	12
	2.2.1 Bromación de indolinas con $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Ag}_2\text{SO}_4$	12
	2.2.2 Bromación de pirroloindoles	13
	2.3 Bromación de indoles en C-6	14
3	JUSTIFICACIÓN	16
4	OBJETIVO	17
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
	5.1 Síntesis de alcaloides bromoindólicos aislados de <i>Laurencia brogniartii</i>	18
	5.2 Bromación regioselectiva en C-6 del 3-indolilacetato de metilo	24
6	CONCLUSIONES	32

7	PARTE EXPERIMENTAL	33
7.1	Procedimiento general para la preparación de los bromoindoles 32, 34, 35, 41 y 42	35
7.2	Procedimiento general para la preparación de 6c, 36 y 43	39
7.3	Procedimiento para la preparación de 39a y 39b	41
7.4	Procedimiento general para la preparación de 6a y 6b	43
7.5	Procedimiento para la preparación de 46, 48a, 49, 53a y 53b	44
8	REFERENCIAS	50
9	APÉNDICE	55

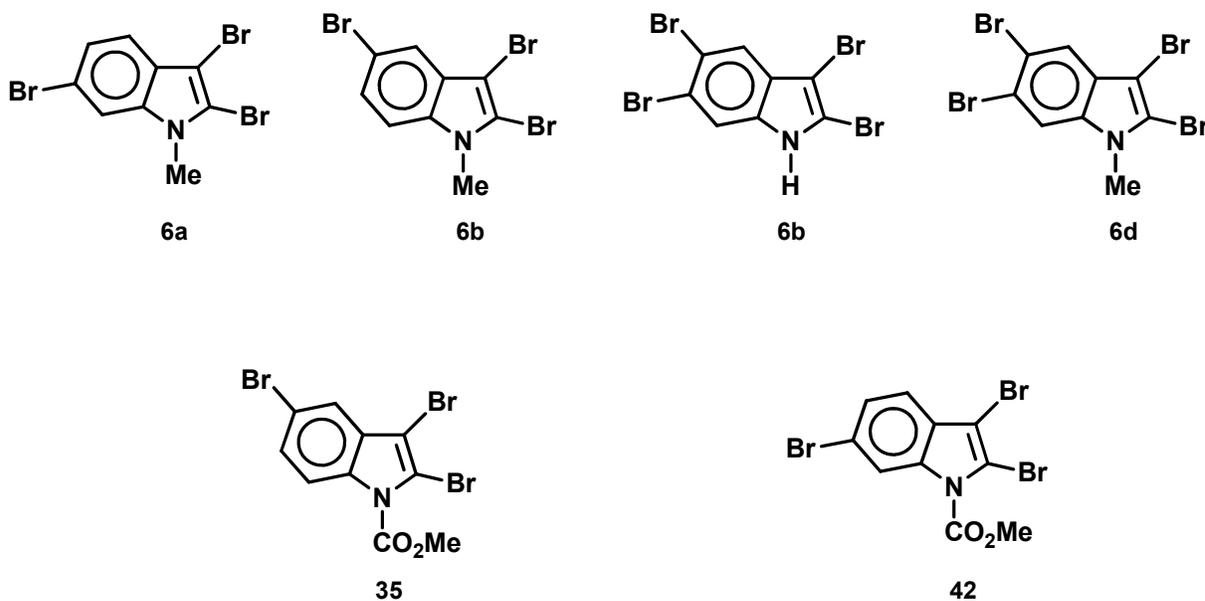
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Å	Angstrom
A	ancha
Ac	grupo acetilo
C	cuádruple
°C	grados Celsius
¹³ C	carbono trece
¹³ C{ ¹ H}	carbono trece desacoplado de protón
D	doble
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecen-7-eno
DMF	dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido hexadeuterado
EMAR	espectrometría de masa de alta resolución
EMIE	espectrometría de masa de impacto electrónico
Et	grupo etilo
Eq	equivalentes
FLOCK	correlación heteronuclear a largo alcance
G	gramo
H	hora
¹ H	protón
HETCOR	correlación heteronuclear
HMQC	coherencia cuántica múltiple heteronuclear
Hz	Hertz
IR	infrarrojo
<i>J_m</i>	constante de acoplamiento <i>meta</i>
<i>J_o</i>	constante de acoplamiento <i>orto</i>
<i>K</i>	constante de velocidad
kHz	kilohertz
m	múltiple

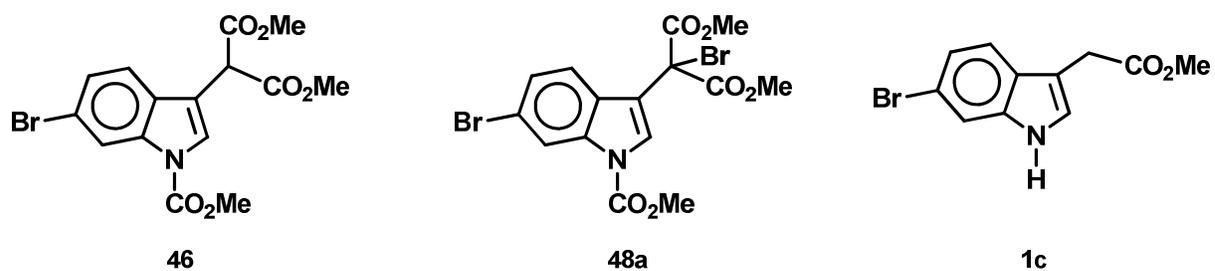
<i>m-</i>	<i>meta</i>
Me	grupo metilo
MHz	megahertz
Mg	miligramo
Min	minutos
mL	mililitro
Mmol	milimol
<i>m/z</i>	relación masa/carga
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Nm	nanómetros
<i>o-</i>	<i>orto</i>
p. f.	punto de fusión
Ppm	partes por millón
RMN	resonancia magnética nuclear
S	segundo
S	sencilla
T	triple
THF	tetrahidrofurano
UV	ultravioleta
V	volumen
Z	número de moléculas en la celda unitaria
α	ángulo α
β	ángulo β
γ	ángulo γ
δ	desplazamiento químico
ρ_{calc}	densidad calculada
ρ_{max}	densidad electrónica máxima residual
μ	coeficiente de absorción
μL	microlitro

RESUMEN

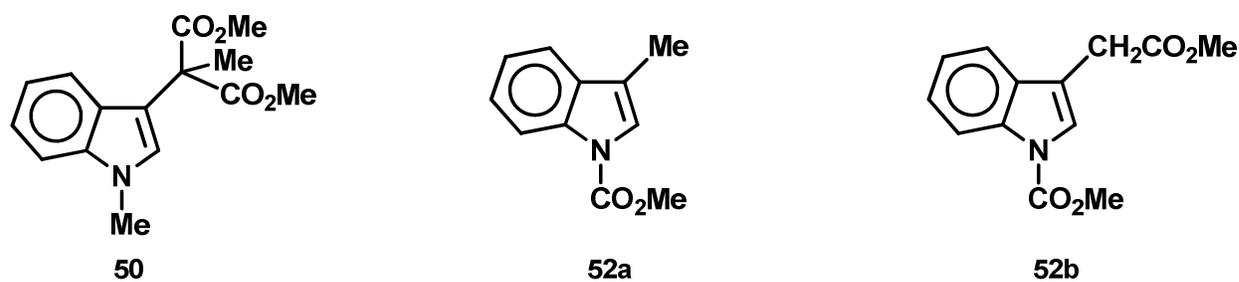
En la primera parte del presente trabajo de tesis se planteó establecer una ruta de síntesis sencilla para la preparación de los indoles polibromados **6a-d**. No obstante que la síntesis de **6a**, **6c** y **6d** se ha llevado a cabo con anterioridad, la síntesis del compuesto **6b** aún no había sido descrita por lo que se desarrolló un método práctico para introducir regioselectivamente varios átomos de bromo en el esqueleto del indol, a través de los intermediarios clave **35** y **42**.



La creciente importancia de los 6-bromoindoles en la síntesis total de productos naturales y la necesidad de crear métodos de bromación regioselectivos en el anillo del indol nos condujo a desarrollar un método eficaz para la preparación de **1c** a partir de los intermediarios clave **48a** y **46**.



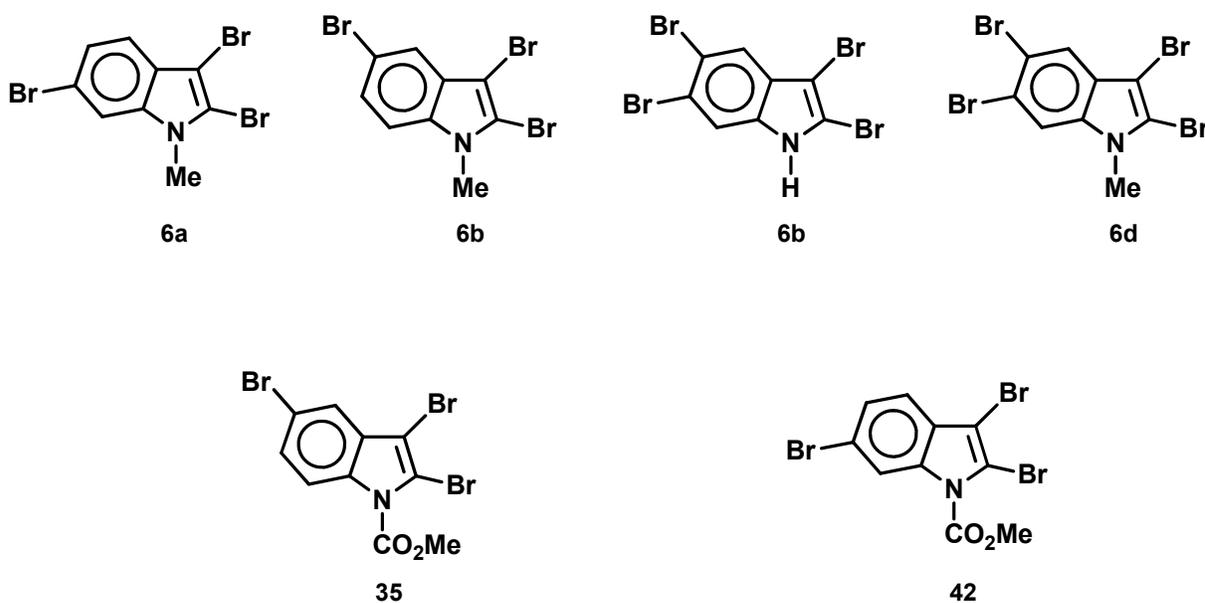
Para estudiar la influencia que el grupo carbamato ejerce en la reacción de bromación se preparó el *N*-metilindol **50**. Finalmente, para evaluar los efectos estéricos de los sustituyentes en la posición C-3 se sintetizaron los derivados **52a** y **52b**.



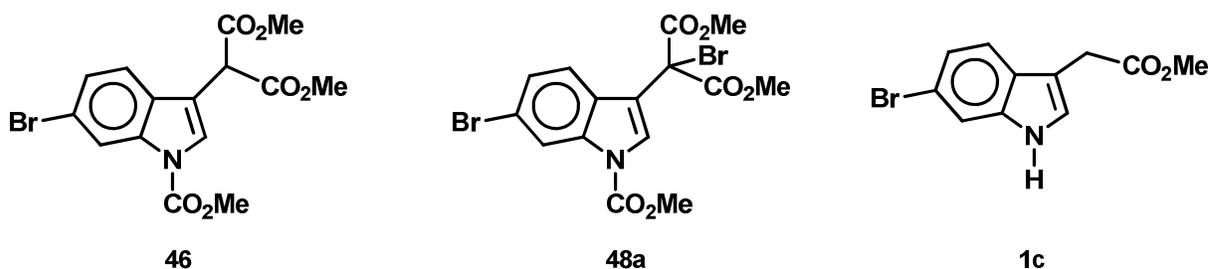
ABSTRACT

The first part of this work was planned to establish a simple synthetic pathway to obtain the polibrominated indoles **6a-d**. Although the synthesis of compounds **6a**, **6c** and **6d** has been carried out previously, no synthetic proposal for compound **6b** has been reported so far.

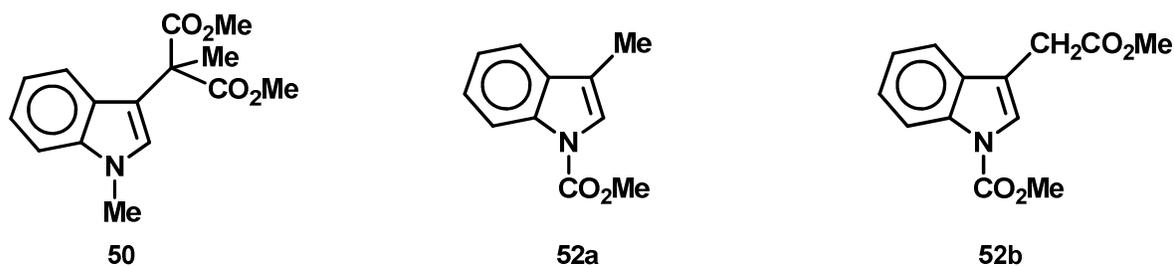
Thus, a regioselective method for the introduction of various bromine atoms in the indole skeleton was developed through the intermediaries **35** and **42**.



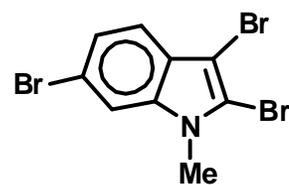
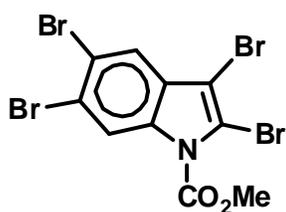
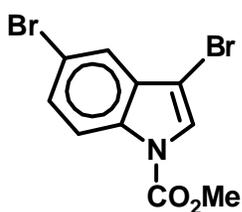
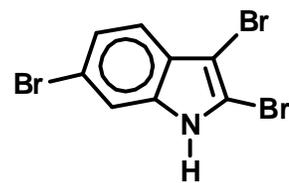
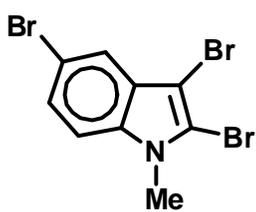
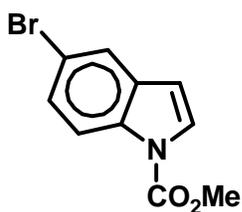
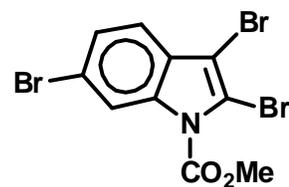
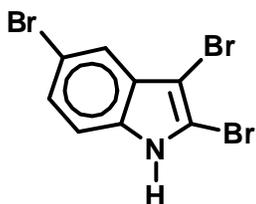
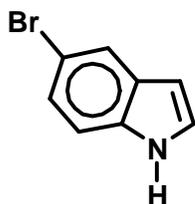
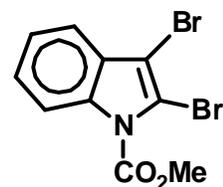
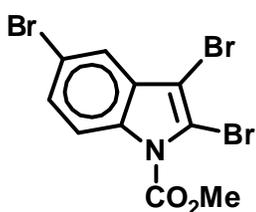
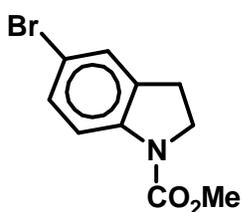
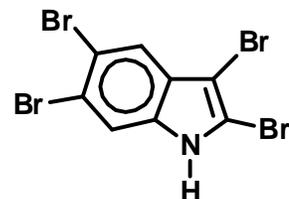
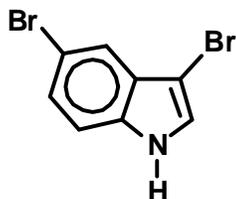
The increasing importance of 6-bromoindole derivatives in the total synthesis of natural products aimed us at developing a regioselective brominating method to prepare the natural product **1c** starting from compounds **48a** and **46**.

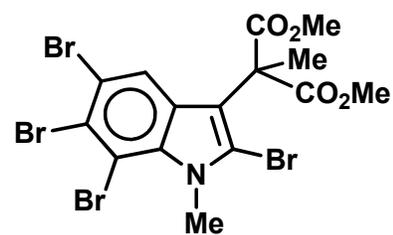
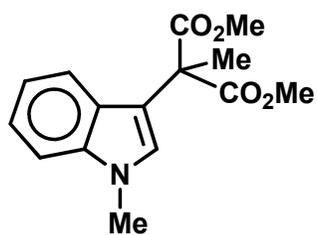
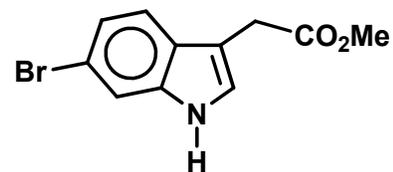
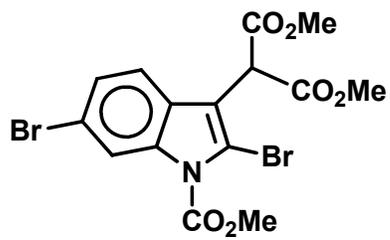
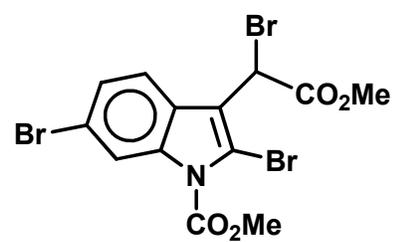
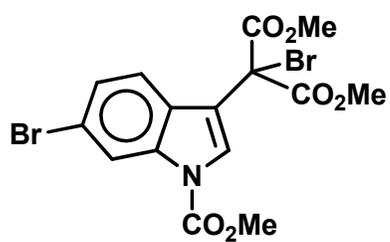
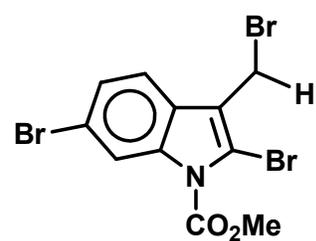
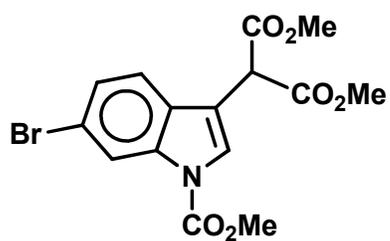


To study the influence of the substituent at *N*1-position in the regioselective bromination of indole derivatives, the *N*-methylindole **50** was prepared. Finally, to evaluate the steric hindrance of the substituents at C-3 position the indole derivatives **52a** y **52b** were used as starting materials.



COMPUESTOS SINTETIZADOS EN ESTE TRABAJO





1 INTRODUCCIÓN

1.1 Síntesis química

Los productos naturales son todas aquellas sustancias obtenidas a partir de fuentes naturales. Para fines prácticos, los productos naturales son compuestos que están presentes en organismos vivos pertenecientes a cualquiera de las cinco categorías taxonómicas: las algas, las bacterias (reino monera), los hongos (reino fungi), los protozoarios (reino protista), las plantas (reino vegetal) y los animales (reino animal). De estos, el reino vegetal ha sido el más ampliamente estudiado. Las plantas superiores terrestres han representado una fuente importante de productos naturales renovables. Actualmente, los productos de origen marino² han despertado gran interés debido a su rica diversidad de especies y a la 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, siendo una alternativa viable ante la sobreexplotación de los recursos vegetales terrestres.

Desde que los químicos orgánicos desarrollaron la habilidad para sintetizar moléculas complejas a partir de sus elementos o de moléculas más sencillas (síntesis química), los productos naturales han representado un reto que desafía su capacidad creativa. La síntesis total es un proceso que implica a su vez, la formación de moléculas existentes en la naturaleza a partir de átomos y/o moléculas sencillas o menos complejas. Dentro de la síntesis total, la síntesis dada a partir de un precursor avanzado, o relacionado estructuralmente con un producto natural, se conoce como semisíntesis o síntesis parcial y es ampliamente utilizada.³

El objetivo principal de la síntesis química es la creación de nuevas sustancias y compuestos, así como el desarrollo de metodologías más baratas y eficaces para sintetizar sustancias conocidas, ya sea a gran escala o a nivel industrial. En ocasiones basta con la purificación de sustancias de origen natural para obtener un compuesto que pueda ser aprovechado como material de partida para una síntesis (semisíntesis).

La industria farmacéutica, por ejemplo, depende con frecuencia del uso de estructuras químicas complejas, que se encuentran presentes, la mayoría de las veces, en plantas de origen terrestre, para sintetizar nuevos medicamentos. Cuando se trata de sustancias cuyas fuentes naturales son escasas y/o es costosa su extracción, se precisa llevar a cabo la síntesis a partir de materiales de partida más abundantes y disponibles. Es entonces cuando surge la necesidad de establecer metodologías de síntesis que vayan dirigidas a satisfacer los siguientes aspectos:

a. Producir cantidades adicionales de sustancias presentes en la naturaleza que sean explotadas de manera comercial, como puede ser para la fabricación de medicamentos. Ejemplos de ellos son el ácido acetilsalicílico (aspirina) y el ácido ascórbico (vitamina C). **b.** La síntesis de compuestos, sustancias y materiales novedosos que no se obtengan de productos naturales o que los superen ampliamente en sus propiedades. **c.** El reto que representa para los químicos el poder obtener en el laboratorio estructuras diversas y complejas que la naturaleza produce, desarrollando la capacidad intelectual y creativa, el razonamiento lógico y la percepción del entorno físico, además de contribuir a la generación de nuevos conocimientos y tecnología que impulsen el avance científico en general.

Parte importante de los progresos conseguidos en el campo de la síntesis se debe a la capacidad de los científicos para determinar la estructura detallada de una serie de sustancias, comprendiendo la correlación entre la estructura molecular y sus propiedades físicas y químicas.

De hecho, antes de llevar a cabo la síntesis de un compuesto, se puede hacer un diseño estructural previo y predecir en base a este sus propiedades, lo que proporciona una mejor comprensión del tipo de sustancias necesarias para un fin concreto.

En general, se puede decir que la síntesis de un determinado compuesto tiene como objetivo principal el crear nuevas entidades químicas, llevar a cabo modificaciones estructurales de algunos productos naturales o sintetizar estructuras que la naturaleza no puede crear, empleando procedimientos que resulten eficaces y de bajo costo cuando se requiera producir industrialmente dicha sustancia.

Para lograrlo se usan, modifican o diseñan reacciones que den lugar a un solo producto o bien a una mezcla de productos, en donde el compuesto de interés sea el mayoritario y pueda ser separado de manera factible y práctica. Por lo tanto, resulta evidente que se omiten aquellas reacciones, que aún siendo posibles, den una mezcla compleja de productos de difícil separación. Cabe señalar que para que una síntesis sea eficaz debe implicar el menor número de pasos posible, rendimientos considerables, empleo de materiales de partida económicos y disponibles comercialmente o de fácil preparación en el laboratorio.^{1a}

1.2 Productos naturales y síntesis química

La química de los productos naturales se encarga de estudiar los compuestos presentes en la naturaleza desde diferentes perspectivas. Una de ellas es el estudio de las rutas biosintéticas que los originan, la fisiología en su propio medio y los procesos metabólicos en los cuales están implicados. Otra, de manera más general, es el estudio de la elucidación estructural y su síntesis, lo que ha generado el desarrollo y perfeccionamiento de técnicas analíticas y espectroscópicas que son las herramientas esenciales actuales para establecer inequívocamente las estructuras de los productos naturales aislados o sintetizados.³

Debido a lo anterior, los productos naturales han adquirido relevancia en varios aspectos del bienestar y confort de la sociedad en general, sobre todo en una área tan importante como lo es la salud, hecho que ha impulsado significativamente el desarrollo de la química, de la medicina y de disciplinas afines a estas áreas.

Por ello, actualmente en nuestro grupo de investigación se lleva a cabo la síntesis total de productos naturales y/o compuestos intermediarios que son precursores importantes en la síntesis total de estos o de compuestos diseñados previamente. En particular, estamos interesados en el desarrollo de nuevos métodos de síntesis que permitan obtener compuestos con potencial actividad biológica.

Cabe mencionar que para desarrollar nuevas metodologías de síntesis es necesario conocer de manera detallada el comportamiento químico y estructural de los diferentes intermediarios y del producto de interés, por lo que es necesario llevar a cabo un análisis estructural de estos compuestos mediante técnicas espectroscópicas como la resonancia magnética nuclear en una y dos dimensiones, la difracción de rayos-X y los cálculos teóricos, por mencionar algunas de las más utilizadas.

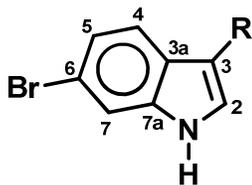
1.3 Alcaloides y compuestos relacionados

Un porcentaje considerable de los medicamentos comerciales tienen su origen en un producto natural, en análogos obtenidos por síntesis o en compuestos derivados de estos. Lo anterior ha motivado la búsqueda continua de nuevos productos naturales a través de la fitoquímica y ciencias relacionadas y al mismo tiempo ha generado el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis que representan un reto para los químicos dedicados a la síntesis orgánica, debido a la variedad de estructuras complejas de sus esqueletos carbonados.

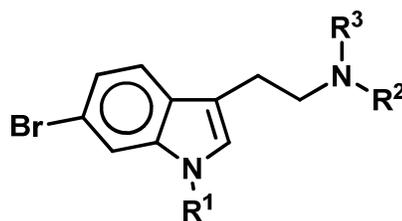
Dentro de los productos naturales, los alcaloides juegan un papel muy importante en el campo de la medicina, ya que aproximadamente el 25% de los medicamentos comerciales disponibles son alcaloides o análogos de estos. Los alcaloides naturales que pueden ser clasificados de acuerdo a su estructura química³ en *a*. Alcaloides heterocíclicos, *b*. Alcaloides con un átomo de nitrógeno exocíclico, *c*. Poliaminas, *d*. Alcaloides peptídicos y *e*. Alcaloides terpénicos.

Un grupo importante de alcaloides heterocíclicos ampliamente distribuidos en la naturaleza comprende a los derivados indólicos, muchos de los cuales presentan actividad biológica relevante. Este tipo de compuestos se caracterizan por tener sustituyentes en el anillo bencénico del núcleo del indol. En particular, comienzan a ser abundantes los que contienen uno o varios átomos de bromo en las diferentes posiciones de la estructura de este esqueleto y que han sido aislados principalmente de invertebrados marinos como bryozanos, coelenteratos, esponjas y tunicatos.³³

Ejemplos de estos compuestos son los bromoindoles de estructura simple **1a-f** y los de estructura un poco más compleja **2a-c**. Los compuestos **1a-f** han sido aislados de las esponjas marinas *Pseudosuberites hyalinus*^{34a} y *Smenospongia sp.*,^{33d,34b} de los cuales los compuestos **1c** y **1f** se encontró que inhiben el crecimiento de *Staphilococcus epidermidis*.^{33d} A su vez, la 6-bromotriptamina **2a** se aisló de *Didemnum candidum*,^{33c} y la 6-bromo-*N*_b-metil-*N*_b-formilriptamina **2b** y la deformilflustra-bromina B **2c** se aislaron del invertebrado marino *Flustra foliacea*.^{35a,b} La triptamina **2c** mostró afinidad en bajo rango micromolar para el receptor neuronal nicotínico acetilcolina (nAChR).^{35b}

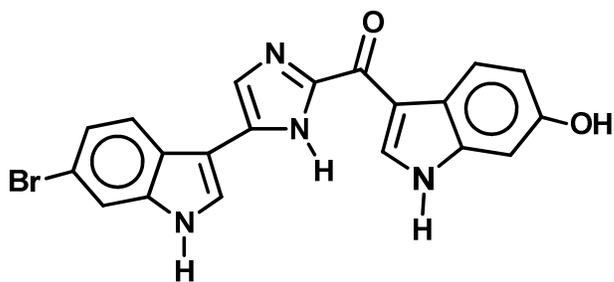


- 1a:** R = CH₂CN
1b: R = CH₂CONH₂
1c: R = CH₂CO₂Me
1d: R = CHO
1e: R = CO₂H
1f: R = CO₂Me

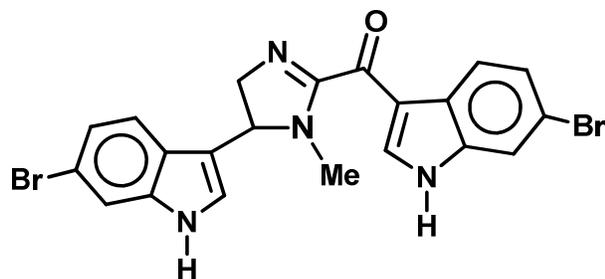


- 2a:** R¹ = R² = R³ = H
2b: R¹ = H; R² = Me, R³ = CHO
2c: R¹ =

De la esponja marina *Hexadella sp.* se aislaron la bromotopsentina (**3**) y la topsentina C (**4**), que también son compuestos bromados en la posición C-6 y presentan actividad importante como agentes antivirales y antitumorales⁵. Las topsentinas son los primeros ejemplos de alcaloides bisindólicos bromados que muestran una interesante actividad biológica. Otros compuestos tipo topsentina difieren en el patrón de acoplamiento de las unidades del indol y han sido identificados en diferentes tipos de esponjas en los géneros *Spongorosites*, *Hexadella* y *Hemacantha*. Algunos de estos metabolitos presentan un amplio espectro de actividad farmacológica, antiviral, citotóxica, antiinflamatoria y antifúngica.^{18a,b}

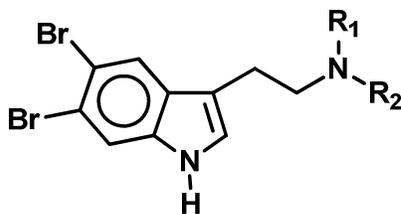


bromotopsentina (3)



topsentina C (4)

Otro grupo de compuestos indólicos de estructura sencilla son los derivados dibromados en el anillo de seis miembros, como la 5,6-dibromotriptamina (**5a**) y la 5,6-dibromo-*N*-metiltriptamina (**5b**) aisladas de la esponja *Polifibrospongia maynardii*, que presentan actividad bactericida⁶. La 5,6-dibromo-*N,N*-dimetiltriptamina (**5c**) fue aislada de la esponja *Smenospongia aurea*⁷.



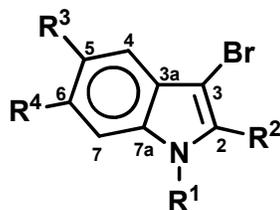
5a: $R_1 = R_2 = H$

5b: $R_1 = H; R_2 = Me$

5c: $R_1 = R_2 = Me$

Asimismo, otro grupo de compuestos indólicos de estructura sencilla, pero que presentan una alta funcionalización con átomos de bromo, son los llamados polibromados como **6a-e**. Los compuestos **6a-d** fueron aislados de *Laurencia brogniartii*^{19a}, los compuestos **6c** y **6d**

mostraron un amplio espectro de actividad antagonista contra bacterias Gram positivas,^{19b} lo cual se correlaciona con la presencia de átomos de halógeno como el bromo, identificados en los metabolitos aislados de esta especie. El compuesto *N*-metil-2,3,5, tribromoindol **6b** también ha sido aislado del alga roja *Nitophyllum marginata*^{19c} y de *Aplysia dactilomela*.^{19d} Por su parte, el compuesto *N*-metil-2,3,5,6-tetrabromoindol **6d** ha sido aislado de la estrella marina *Ophiocoma erinaceus*^{19e} y el 6-bromoindol **6e** ha sido aislado de la especie *Distaplia regina*.^{19f}



6a: R¹ = Me, R² = R⁴ = Br, R³ = H

6b: R¹ = Me, R² = R³ = Br, R⁴ = H

6c: R¹ = H, R² = R³ = R⁴ = Br

6d: R¹ = Me, R² = R³ = R⁴ = Br

6e: R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = Br

Como ya se mencionó, debido al potencial de estos compuestos como agentes terapéuticos para combatir una amplia variedad de microorganismos patógenos, en el presente trabajo de tesis se desarrolló un metodología sencilla y general para la preparación y síntesis de los indoles **6a-c**. No obstante que la reacción de bromación con exceso de este halógeno ha sido ampliamente estudiada en indoles poco funcionalizados,^{20a-f} comparativamente se le ha puesto poca atención al tratamiento de indolinas bajo las mismas condiciones.²¹

En este trabajo también se describe la bromación regioselectiva con altos rendimientos, de la *N*-carbometoxindolina **31** y el *N*-carbometoxindol **40**, empleando exceso de bromo en tetracloruro de carbono, con lo cual se logró la incorporación de átomos de bromo en las posiciones C-2, C-3 y C-5 para el caso de las indolinas y en C-2, C-3 y C-6 para el caso de los indoles.

2 ANTECEDENTES

Los indoles usualmente se preparan a partir de precursores no heterocíclicos mediante reacciones de ciclación de bencenos sustituidos.⁹⁻¹³ También pueden ser preparados a partir de indolinas.¹⁴ Debido a la importancia que tienen los indoles dentro de los productos naturales y a nivel farmacológico, se siguen diseñando métodos para la síntesis de estos compuestos, incluso algunos de los métodos de síntesis ya existentes han sido mejorados. Para poder llevar a cabo la síntesis de productos naturales, como los descritos en la introducción, en algunos casos es necesaria la presencia del átomo de bromo en la posición C-6 de los derivados indólicos. Hasta la fecha, la síntesis del esqueleto del indol bromado en dicha posición C-6 se ha logrado mediante tres estrategias que se describen a continuación.

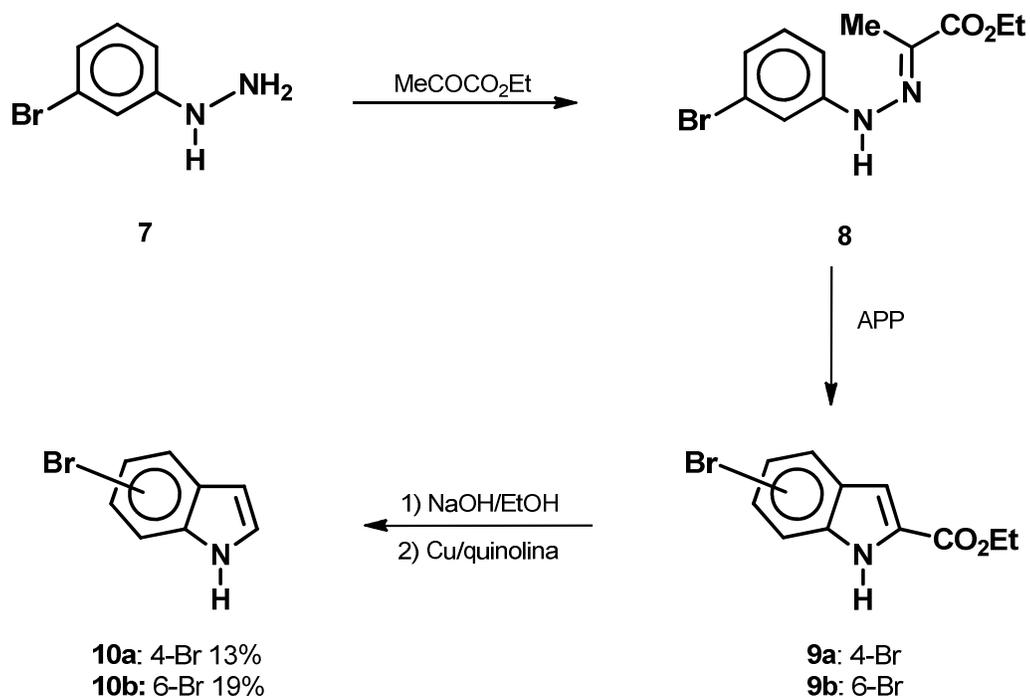
2.1 Síntesis de 6-bromoindoles a partir de derivados bencénicos

Esta estrategia consiste en la utilización de un derivado bencénico adecuadamente funcionalizado, seguido por la anillación de la porción pirrolo para generar el sistema indólico. Las síntesis de indoles de Fischer y de Batcho-Leimgruber han sido los métodos más usados para la síntesis de indoles 6-bromosustituidos a partir de precursores bencénicos.⁹⁻¹¹

2.1.1 Síntesis de Fischer de indoles

La síntesis de Fischer es el método más conocido, el más general y más frecuentemente usado para la síntesis de indoles. Consiste en la ciclación, por medio de un reordenamiento sigmatrópico [3,3], de fenilhidrazonas de aldehídos o cetonas catalizada por ácidos de Lewis o de Brønsted con eliminación de amoníaco.^{8,9} Los grupos electrodonadores en el anillo aromático aumentan la velocidad de reacción de ciclación, mientras que los grupos electroattractores la disminuyen. Además, con halógenos en la posición *meta* al átomo de nitrógeno se obtienen mezclas de indoles sustituidos en las posiciones C-4 y C-6.

Siguiendo esta estrategia, Salgado^{10b} llevó a cabo la síntesis del 6-bromoindol (**10b**) de acuerdo al Esquema 1.

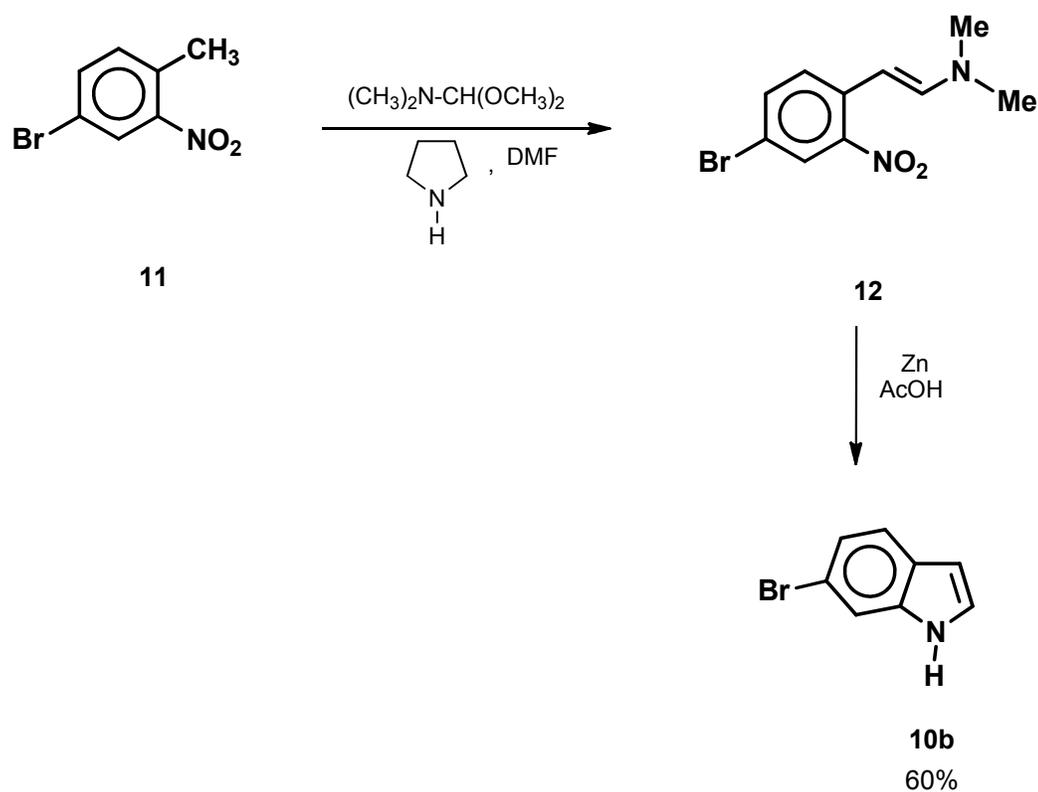


Esquema 1. Síntesis de Fischer del 6-bromoindol (**10b**).

2.1.2 Síntesis de Batcho-Leimgruber de indoles

En la síntesis de Batcho-Leimgruber¹¹ se hace uso de la acidez de los protones de un grupo metilo *orto* a un grupo nitro en un anillo aromático para condensarse con el dimetilacetal de la dimetilformamida, lo que conduce a la formación de una enamina que posteriormente da lugar al anillo de cinco miembros. La reducción subsecuente del grupo nitro, usualmente en condiciones ácidas, conduce directamente al anillo heterocíclico no sustituido. Este método permite la utilización de una gran variedad de bencenos adecuadamente sustituidos.

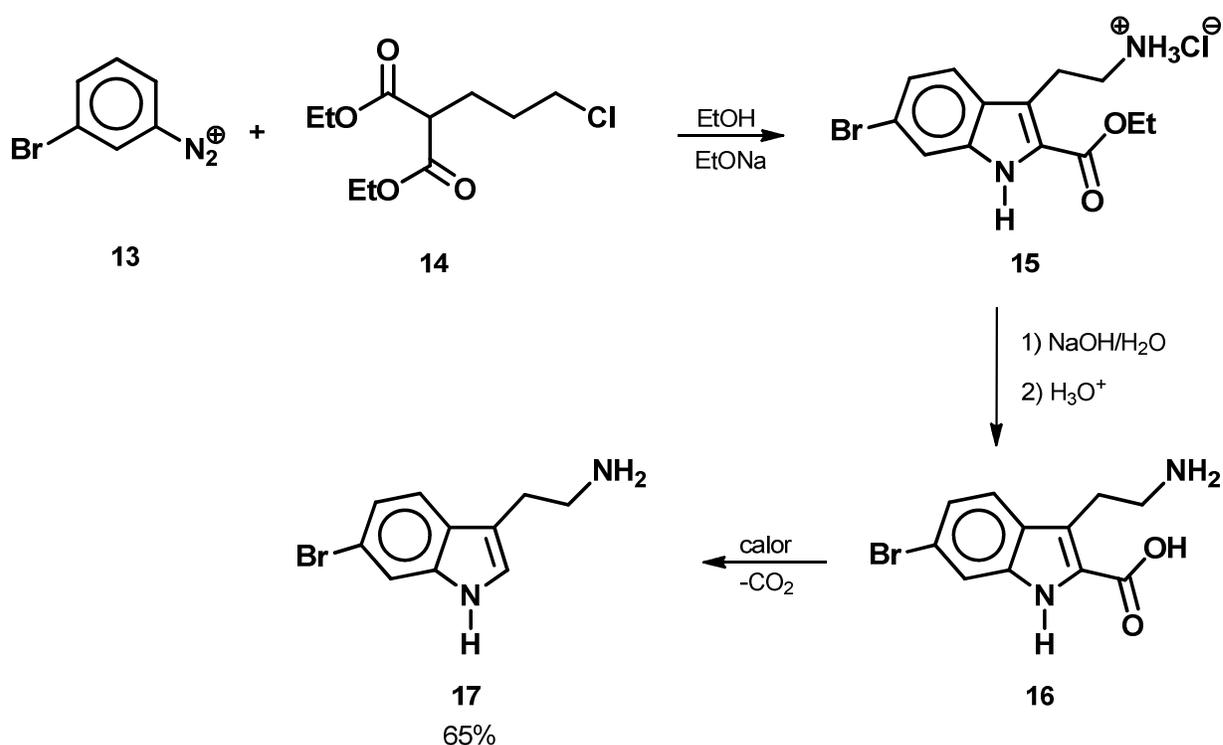
A diferencia de la síntesis de Fischer, mediante este método solo se obtienen 6-bromoindoles. Utilizando esta estrategia, Moyer y colaboradores¹² sintetizaron el 6-bromoindol (**10b**) según el Esquema 2.



Esquema 2. Síntesis de Batcho-Leimgruber del 6-bromoindol (**10b**).

2.1.3 Síntesis de Japp-Klingemann de indoles

La metodología de Japp-Klingemann ha sido utilizada para la síntesis de la 6-bromotriptamina (**17**). Esta consiste en hacer reaccionar el ion enolato de un compuesto 1,3-dicarbonílico con una sal de diazonio y posterior ruptura de la unidad 1,3-dicarbonilo. Mediante esta estrategia Grøn y Christophersen¹³ llevaron a cabo la síntesis de **17** de acuerdo al Esquema 3.



Esquema 3. Síntesis de la 6-bromotriptamina (**17**) mediante el método de Japp-Klingemann.

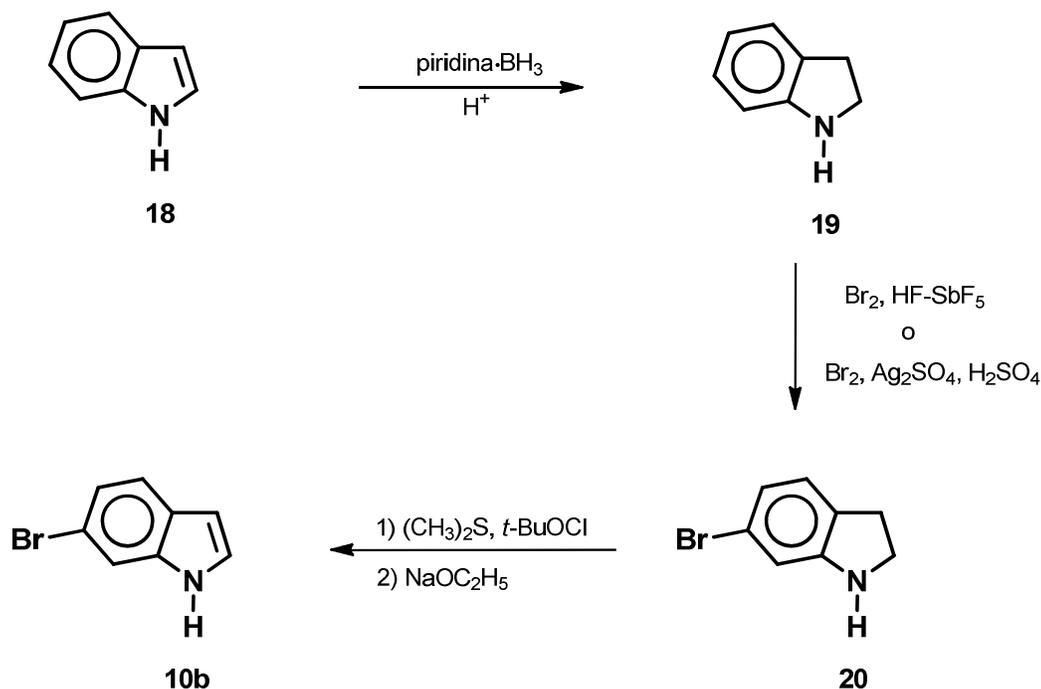
Los métodos descritos anteriormente para la obtención de compuestos indólicos bromados en 6 no son muy eficientes. El primero de ellos, la síntesis de Fischer, presenta la desventaja de dar mezcla de productos bromados en C-4 y C-6. La metodología de Batcho-Leimgruber genera solamente el producto esperado, pero tiene la desventaja de que los rendimientos son moderados (60%). Lo mismo sucede en el caso de la síntesis desarrollada por Japp-Klingemann en donde, además de rendimientos moderados (65%), se parte de reactivos comerciales caros.

2.2 Síntesis de 6-bromoindoles a partir de indolinas y pirroloindoles

Una segunda estrategia para la síntesis de 6-bromoindoles consiste en bromar regioselectivamente la posición C-6 de indolinas para posteriormente obtener, mediante deshidrogenación, los 6-bromoindoles.

2.2.1 Bromación de indolinas con $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Ag}_2\text{SO}_4$

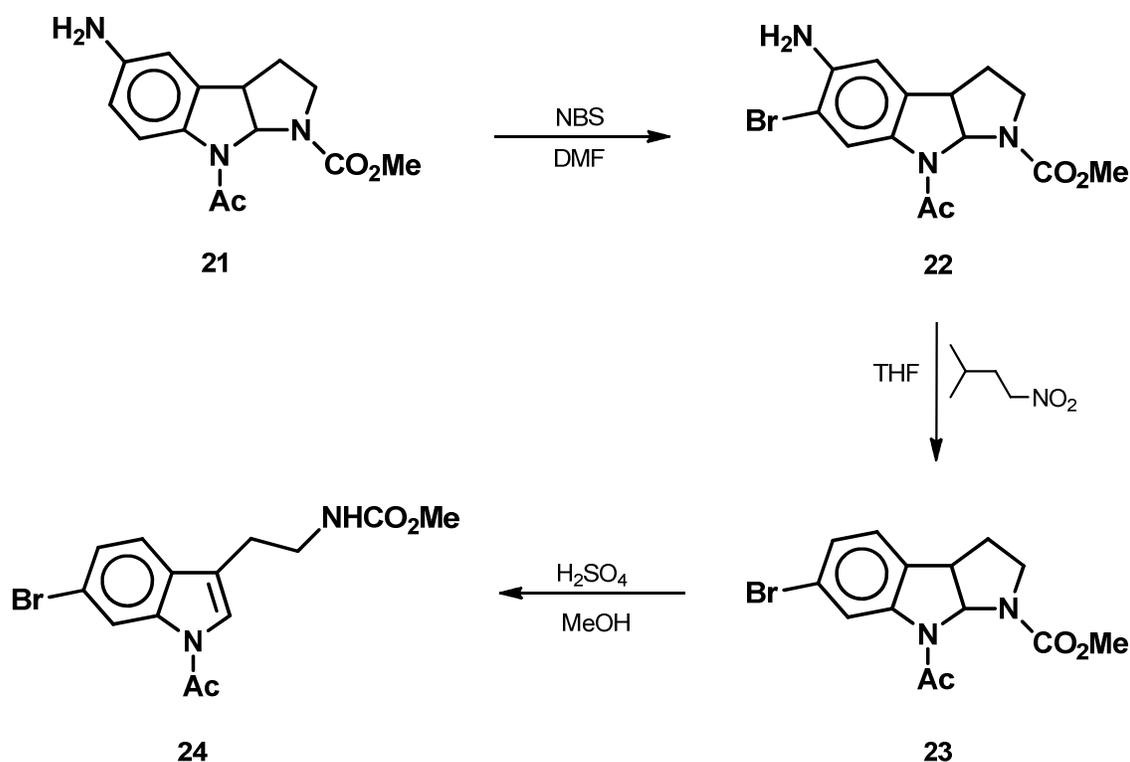
La bromación de indolinas en condiciones neutras o ácidas normalmente ocurre en la posición *para* respecto del grupo amino.¹⁴ Para la bromación en la posición *meta* se utiliza la bromación catiónica con H_2SO_4 en presencia de Ag_2SO_4 o el superácido HF-SbF_5 . Mediante esta estrategia Miyake y Kikugawa¹⁴ llevaron a cabo la síntesis del 6-bromoindol (**10b**) según el Esquema 4.



Esquema 4. Obtención de 6-bromoindol (**10b**) a partir de indolina (**19**).

2.2.2 Bromación de pirroloindoles

Como se muestra en el Esquema 5, la reacción del 5-aminopirroloindol **21** con NBS en dimetilformamida da el 5-amino-6-bromopirroloindol **22**. La desaminación con exceso de nitrito de isoamilo en THF condujo al pirroloindol **23** bromado en 6. La apertura del anillo de **23** con $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$ a temperatura ambiente dió como resultado la 6-bromotriptamina **24**, que ha sido utilizada para la síntesis de la flustramina B.¹⁵

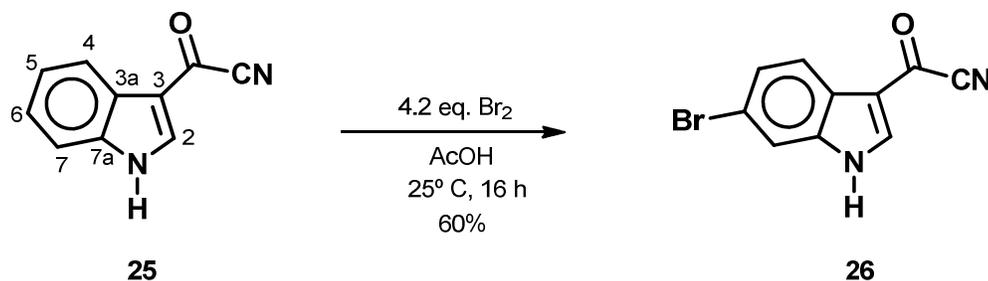


Esquema 5. Síntesis de la triptamina **24** a partir del pirroloindol **21**.

2.3 Bromación de indoles en C-6

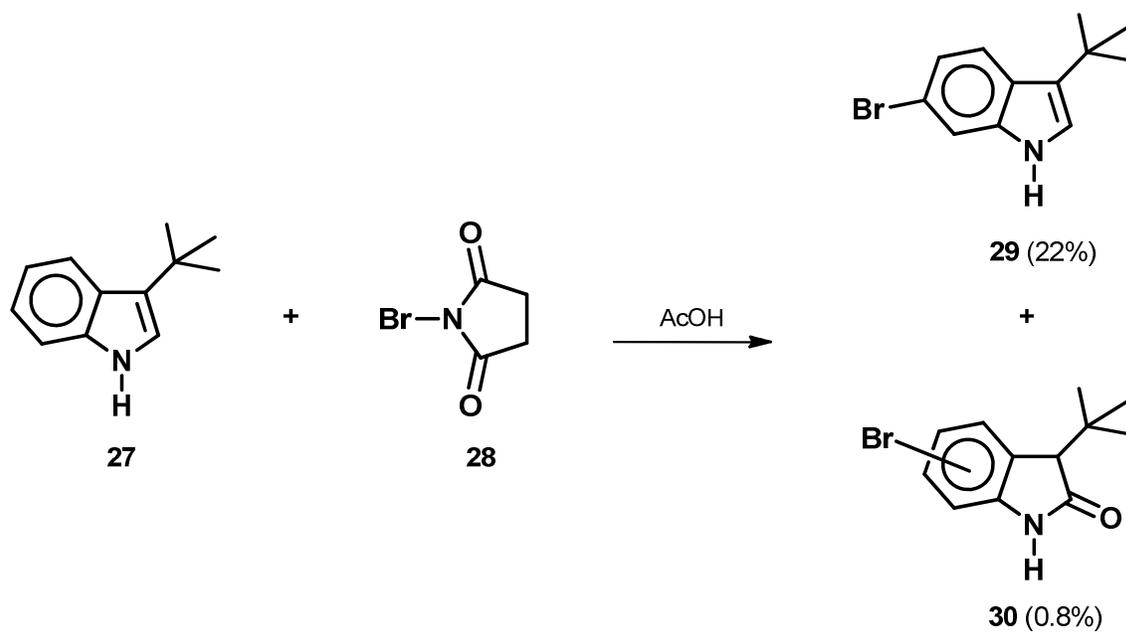
La bromación de indoles en C-6 es difícil y solo tiene éxito cuando estos contienen sustituyentes en posiciones adecuadas, por ejemplo grupos electroattractores en la posición 3.¹⁶

Fumiko y colaboradores¹⁶ llevaron a cabo la bromación de **25** utilizando Br₂/AcOH para obtener **26** (Esquema 6).



Esquema 6. Bromación de **25** en la posición C-6.

Otro ejemplo de bromación de indoles en la posición C-6 es el llevado a cabo por Hino y colaboradores,¹⁷ en donde se demostró que los grupos alquilo voluminosos en la posición 3, como el grupo *tert*-butilo en **27**, favorecen poco la oxidación del doble enlace C2=C3, obteniéndose mezclas del indol bromado en C-6, **29** y de los oxindoles **30** (Esquema 7).



Esquema 7. Bromación de **27** en la posición C-6.

3 JUSTIFICACIÓN

Debido a que en la naturaleza están presentes diversos grupos de alcaloides indólicos que contienen uno o varios átomos de bromo en las diferentes posiciones del esqueleto carbonado del núcleo del indol, algunos de los cuales han mostrado actividades biológicas importantes y considerando que estos compuestos se han aislado de las fuentes naturales en pequeñas cantidades y que diversos productos naturales bioactivos han servido como modelo en la síntesis de compuestos que se utilizan como fármacos, es importante desarrollar o implementar métodos de síntesis eficientes que permitan obtener productos naturales o compuestos intermediarios útiles en la síntesis total de productos naturales.

4 OBJETIVO

Desarrollar una metodología eficiente para la bromación de indoles e indolinas que conduzca en pocos pasos de reacción a productos naturales o a compuestos intermediarios útiles para la síntesis de éstos.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Síntesis de alcaloides bromoindólicos aislados de *Laurencia brongniartii*

En la primera parte del presente trabajo de tesis se planteó establecer una ruta de síntesis sencilla para la preparación de los indoles polibromados **6a-d**. Cabe señalar que aun cuando la síntesis de **6a**, **6c** y **6d** se ha llevado a cabo con anterioridad,^{20a,b,6} la síntesis del compuesto **6b** aún no ha sido descrita. Por lo tanto, se desarrolló un método práctico para introducir regioselectivamente varios átomos de bromo en el esqueleto del indol así como la primera síntesis total del *N*-metil-2,3,5-tribromoindol (**6b**) a través de la bromación del *N*-carbometoxi-2,3-dihidroindol (**31**) (Esquema 8).

Se encontró que la bromación de **31** en presencia de 8 equivalentes de bromo en CCl₄ dió como resultado el indol tribromado **35** en 96% de rendimiento. Aun cuando solo 3 equivalentes de Br₂ son formalmente necesarios para completar la reacción de tribromación del sistema del indol, los experimentos previos donde se emplearon menos de 8 equivalentes de Br₂ dieron mezclas de productos y como consecuencia rendimientos muy bajos del compuesto **35**. La desprotección de **35** se llevó a cabo por tratamiento con NaH/MeOH bajo reflujo para dar **36** en 90% de rendimiento. Finalmente, la metilación de **36** dió el producto natural **6b** en 95% de rendimiento. El rendimiento global para la obtención de **6b**, partiendo de **31** y a través de tres pasos de reacción, fue del 83%.

Con la intención de obtener el compuesto tetrabromado **37** a partir del indol tribromado **35** este último se trató con Br₂ en CCl₄. Sin embargo, la reacción de bromación de **35** ocurrió muy lentamente aún en la presencia de 16 equivalentes del halógeno. El espectro de RMN de ¹H de la mezcla de reacción mostró que, después de dos semanas, solamente se había llevado a cabo la conversión de aproximadamente el 25% de **35** a **37**. El cambio de CCl₄ por AcOH^{20a,b} y el tratamiento de **35** con 8 equivalentes de Br₂ generó el compuesto **37** en 96% de rendimiento después de 24 h de reacción a temperatura ambiente. La desprotección de **37** con NaH/MeOH dió el producto natural **6c** en 91% de rendimiento.

Con el objetivo de obtener información acerca de como ocurre la transformación, paso a paso, de **31** en **35**, la indolina **31** se trató con exceso de Br₂ (8 equiv) y la reacción fue monitoreada y analizada a través de RMN de ¹H. Todos los compuestos intermediarios fueron aislados y caracterizados espectroscópicamente. Así, cuando **31** se trató con bromo por seis minutos, seguido de tratamiento con solución acuosa de NaHSO₃ al 10%, usado para desactivar el exceso de bromo en el medio de reacción, el espectro de RMN de ¹H de la mezcla mostró la transformación cuantitativa de **31** en el 5-bromoderivado **32**. Esta bromación regioselectiva de C-5 está de acuerdo con la reactividad que presenta una anilina protegida con un grupo carbonilo.²⁴ La posición del átomo de bromo en C-5 se confirmó por la difracción de rayos-X de **32**, como se muestra en la Figura 1.

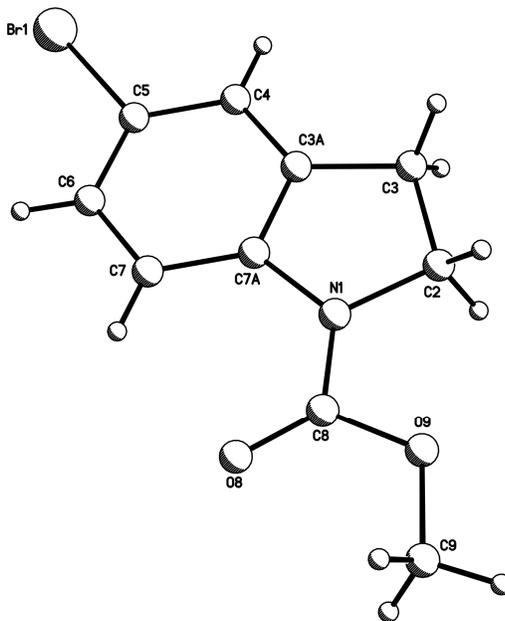


Figura 1. Estructura de **32** obtenida mediante difracción de rayos-X.

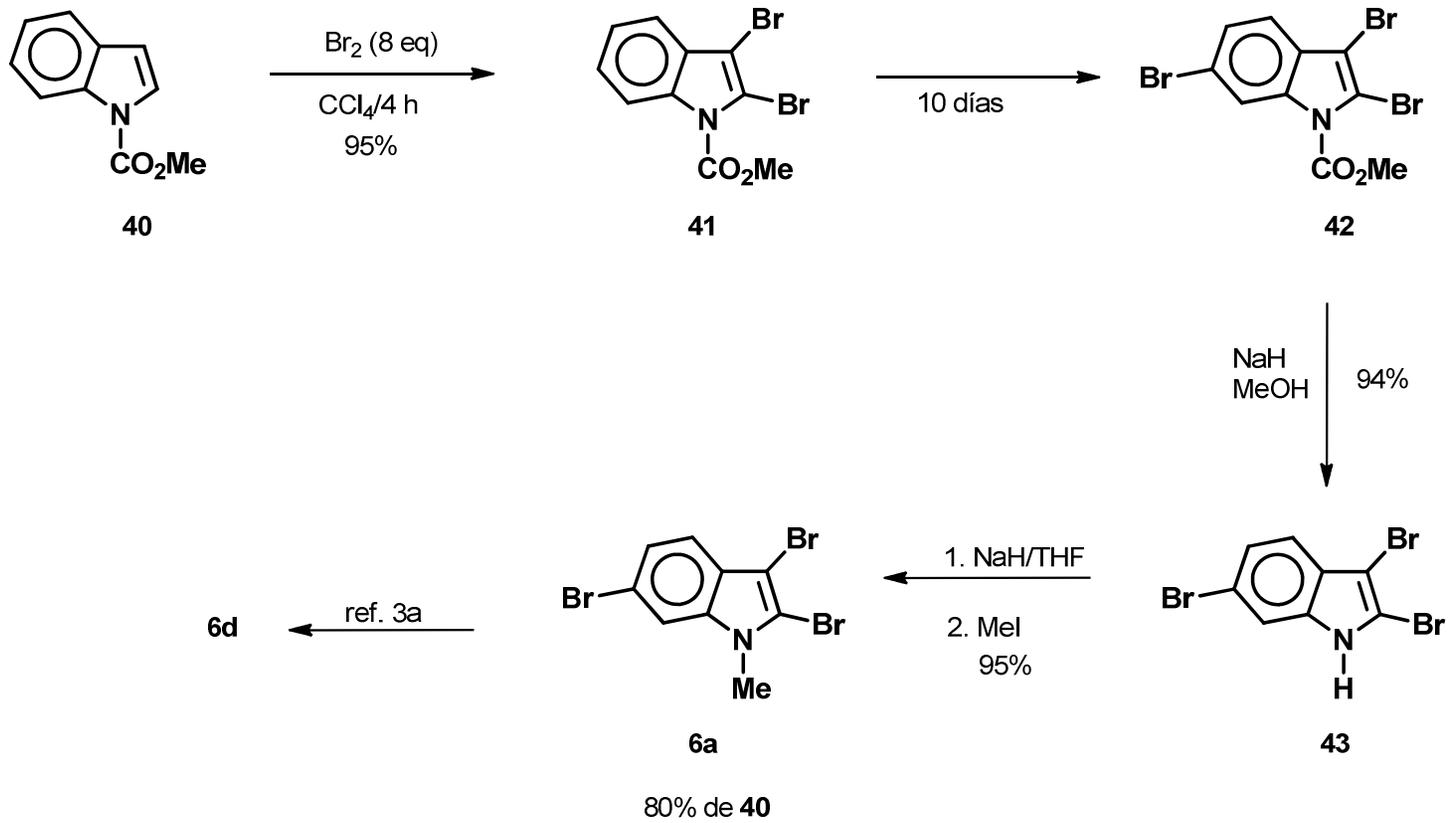
Cuando **31** se trató con bromo (8 equiv) durante 1.5 h, los espectros de RMN de ¹H y ¹³C del crudo de reacción mostraron la presencia de las señales características para el 3,5-dibromoindol **34**, que se formó por la bromación secuencial del anillo de benceno, la oxidación de la indolina al indol y la bromación de C-3 del indol resultante. Las señales de RMN de ¹H correspondientes al 2,3,5-tribromoindol **35** aparecen después de 2.5 - 4.5 h de

transcurrida la reacción. Usando estas condiciones de reacción, el 5-bromoindol **33** no fue detectado, probablemente debido a su rápida bromación bajo las condiciones de exceso de bromo. Sin embargo, cuando la indolina **32** se trató con solo un equivalente de Br₂ en CCl₄ durante 2 h, se obtuvo una mezcla de **33** y **34** en proporción 4:1.

Si bien un número considerable de metodologías para la conversión de indolinas en indoles ha sido descrita,²⁵ el uso del bromo para llevar a cabo esta transformación no se ha estudiado. La indolización de **32** para dar **33** podría ocurrir por bromación de **32** en la posición bencílica y la subsecuente eliminación de HBr, o por la oxidación inducida por bromo del enlace de la amina N-C-2 al ión iminium N=C-2,^{21e,26} seguido por la pérdida de H⁺ en C-3 para formar la funcionalidad tipo indol. La secuencia para la transformación de **31** en **35** se muestra en el Esquema 8. Esta síntesis evidencia la bromación regioselectiva de C-5^{21c,d,e} en **31** seguida por la oxidación de la indolina y la bromación del indol en las posiciones C-2 y C-3.

Es importante hacer notar que la indolina **32** podría ser un buen precursor para la síntesis sencilla y económica de la 5-bromoindolina **38** y del 5-bromoindol **39a**, compuestos comercialmente disponibles pero extremadamente costosos. Así, el tratamiento de **32** con NaOH/H₂O/MeOH permitió obtener a **38**^{27a} en 91% de rendimiento, mientras que el 5-bromoindol (**39a**)^{27b} y el 3,5-dibromoindol (**39b**) también se obtuvieron de **32** en 75% y 5% de rendimiento global, respectivamente.

Posteriormente, con el objetivo de obtener los 2,3,6-tribromoindoles, el compuesto **40** se trató con ocho equivalentes de Br₂ en CCl₄ obteniéndose **42** en 90% de rendimiento después de 10 días de reacción (Esquema 9). El proceso de bromación para la transformación de **40** en **42** a través de **41** requiere la bromación de las posiciones C-2 y C-3 seguida de la bromación de la posición C-6.^{20a,c,g} La desprotección de **42** con NaH/MeOH bajo reflujo dio **43** en 94% de rendimiento, cuya metilación dió el producto natural **6a** en 95% de rendimiento. El rendimiento global de **6a** a partir de **40** fue de 80%.



Esquema 9. Síntesis de los indoles **6a** y **43**.

Si bien los compuestos **6b** y **6c** son conocidos, no han sido caracterizados completamente mediante los diferentes métodos espectrométricos, los datos completos se incluyen en la parte experimental. Para los derivados bromados **35** y **42** la posición de los átomos de bromo en el anillo aromático se confirmó mediante sus espectros de RMN de ^1H , en los cuales la señal para H-7 aparece como una señal doble en 7.91 ppm ($J = 9.2$ Hz) para **35**, y en 8.24 ppm ($J = 1.4$ Hz) para **42**, a frecuencias altas respecto de los demás protones aromáticos debido al efecto de desprotección que ejerce sobre ellos el grupo carbonilo C=O del carbamato.²² La irradiación de H-7 permitió la asignación de H-4 (7.59 ppm) y H-6 (7.41 ppm) para **35**, y H-4 (7.32 ppm) y H-5 (7.42 ppm) para **42**. De esta información y de los experimentos de RMN en dos dimensiones de correlación heteronuclear de ^1H - ^{13}C , los espectros de RMN de ^{13}C de los indoles tribromados sintetizados fueron asignados inequívocamente.

Para los indoles bromados **6a** y **6d** la asignación completa de los espectros de ^1H y ^{13}C ya ha sido descrita.^{19a,20a} En particular, para la asignación inequívoca de los átomos de carbono cuaternario en estos compuestos se usaron valores de T_1 y la espectroscopía NOE diferencial.²⁸ En nuestro caso, para los compuestos bromados análogos **37** y **6c**, se asignaron inequívocamente todos los carbonos cuaternarios bromados y no bromados con la ayuda principalmente de los experimentos de RMN en dos dimensiones HMQC y HMBC, el efecto del sustituyente en el desplazamiento químico de la RMN de ^{13}C y mediante la comparación de estos datos con los datos de los derivados sintetizados en este trabajo. Así, los valores de δ para H-4 en **6c** (7.73 ppm) y **37** (7.72 ppm) son casi similares, mientras que los valores de δ para H-7 varían de 8.38 ppm en **37** a 7.57 ppm en **6c** ($\Delta\delta = 0.81$ ppm) debido al efecto anisotrópico del grupo carbonilo del carbamato sobre H-7 en **37**.^{29a} Además, un dato confiable que se utilizó para el análisis de los espectros en dos dimensiones, es el desplazamiento a frecuencias bajas característico de C-7.^{29b} Además, C-7a aparece a frecuencias más altas que C-3a en los derivados del indol **33-36** (ver la sección Experimental) y la señal de C-3 aparece en el rango de 90-92 ppm para los compuestos **6a** y **6d**.^{20a,28} Con esta información y con el análisis detallado de los contornos de correlación en los espectros HMBC, los átomos de carbono bromados y no bromados en los indoles **37** y **6c** se asignaron inequívocamente. El paso importante para la diferenciación de los átomos

de carbonos cuaternarios C-3a, C-5, C-6 y C-7a fue la determinación de los valores $^2J_{C-H}$ y $^3J_{C-H}$ en los contornos de correlación en el espectro HMBC.

En resumen, se llevó a cabo de forma sencilla la síntesis de los productos naturales **6a-d**. Este método es eficiente para la síntesis de derivados del indol conteniendo átomos de bromo en C-2, C-3 y C-5 ó en C-2, C-3 y C-6.

5.2 Bromación regioselectiva en C-6 del 3-indolilacetato de metilo

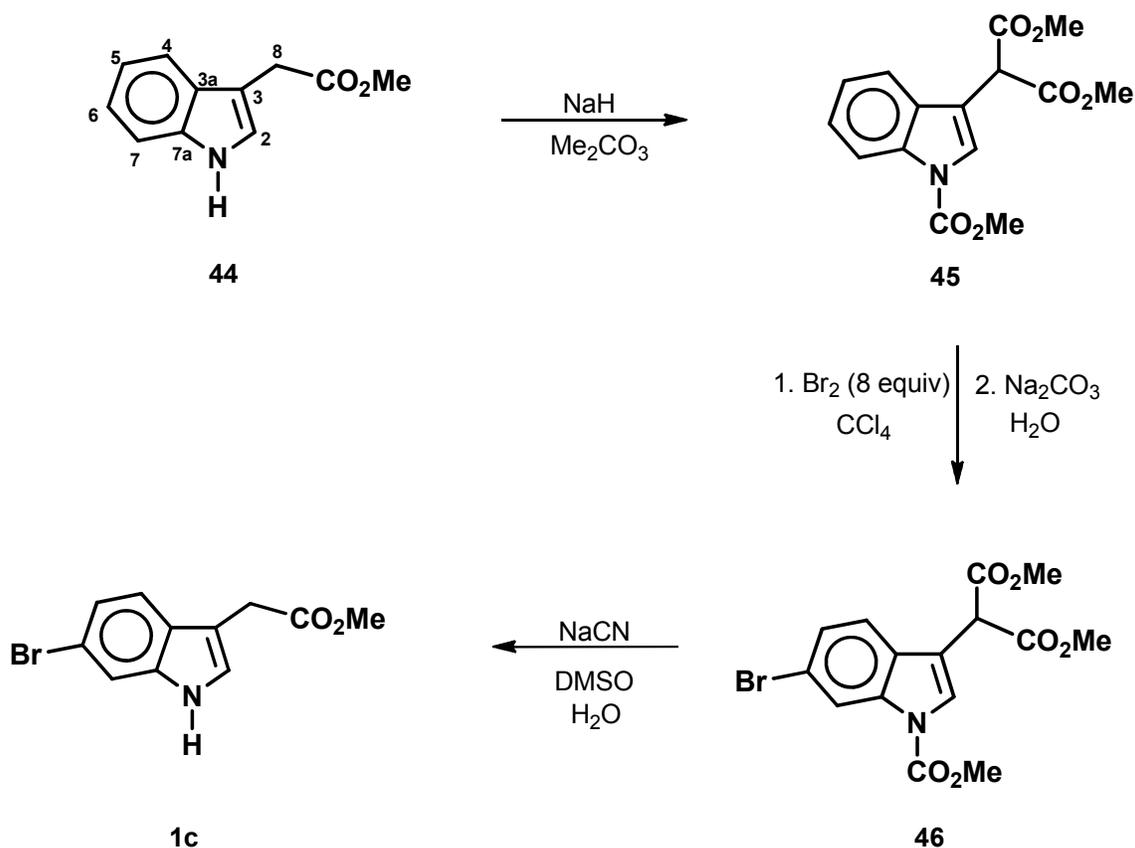
Como ya se mencionó anteriormente, la bromación regioselectiva del anillo del benceno en el núcleo del indol es importante, principalmente para la síntesis de un gran número de productos naturales biológicamente activos que presentan en su estructura átomos de bromo en C-6. Debido a la alta reactividad del anillo de pirrol en el indol, la bromación regioselectiva del anillo bencénico se dificulta de manera considerable.³⁶ A este respecto es bien conocido que ante la reacción de bromación la reactividad del pirrol en el esqueleto del indol depende en gran medida de la naturaleza electrónica y de los efectos estéricos del sustituyente en la posición C-3. Cuando los sustituyentes son neutros, la reacción de bromación conduce a mezclas de los isómeros 2,4-, 2,5- y 2,6-dibromados.³⁷ Tal es el caso de la reacción de bromación de **44** con NBS/CCl₄ que conduce a una mezcla de los 2,4- y 2,6-dibromoderivados.^{37b}

Tanto la reducción de la densidad electrónica en el anillo de cinco miembros mediante la conjugación del par no compartido en el átomo de nitrógeno con grupos electroattractores,^{37c} así como el impedimento estérico de grupos en la misma posición C-1 desfavorecen la bromación en la posición C-2, dando como resultado mezclas de compuestos bromados en las posiciones C-5 y C-6.³⁸

Con el objetivo de preparar regioselectivamente indoles bromados en C-6, frecuentemente se siguen dos alternativas: a) comenzar con un derivado bencénico convenientemente funcionalizado con el átomo de bromo seguido de la anillación de la porción del pirrol para generar el sistema del indol,^{34a,39} y b) mediante la bromación del anillo aromático de indolinas seguido de su oxidación a los correspondientes indoles.⁴⁰

La creciente importancia de los 6-bromoindoles en la síntesis total de productos naturales y la necesidad de crear métodos de bromación regioselectivos en el anillo del indol nos condujo a desarrollar un método regioselectivo sencillo y eficaz para la preparación de **1c** a partir del indolilacetato de metilo (**44**) el cual es comercialmente disponible y barato⁴¹ (Esquema10).

La estrategia de síntesis hacia la preparación regioselectiva de **1c** consistió en tener los sustituyentes adecuados en el compuesto **44** con el objetivo de evitar la polibromación del esqueleto del indol. Con este propósito el grupo carbamato resultó una buena elección, como grupo *N*-protector debido a su fácil remoción.^{42a} Así, el derivado indólico **45** se obtuvo mediante tratamiento de **44** con NaH/Me₂CO₃ con rendimiento del 82%.^{42b}



Esquema 10. Síntesis del 6-bromoindol (**1c**).

Se sabe que los indolilmalonatos del tipo de **45** experimentan reacciones de oxidación en competencia con la bromación aromática cuando se hacen reaccionar con Br₂ en CCl₄ o en AcOH.^{42c}

En nuestro grupo de trabajo recientemente se estableció un método altamente regioselectivo para llevar a cabo la bromación de **45** en la posición C-8,^{42d} usando 2 equivalentes de Br₂ en CCl₄ a temperatura ambiente para generar **46** en 86% de rendimiento. Aunque se sabe que solamente dos equivalentes de Br₂ son necesarios formalmente para llevar a cabo la bromación de **45** y obtener **46**, el exceso de bromo⁴³ dió consistentemente mejores rendimientos y reacciones más rápidas (Esquema 10).

La posición del átomo de bromo en el anillo de benceno de **46** se confirmó por el espectro de RMN de ¹H, en el que la señal para H7 aparece a 8.26 ppm (*d*, *J* = 1.9 Hz), a frecuencias altas si se compara con el desplazamiento químico de los otros protones aromáticos, debido al efecto de desprotección del C=O del grupo carbamato.³⁷ El compuesto **46** se logró cristalizar y su estructura de rayos-X se muestra en la figura 2 (Tabla 1 en el Apéndice).

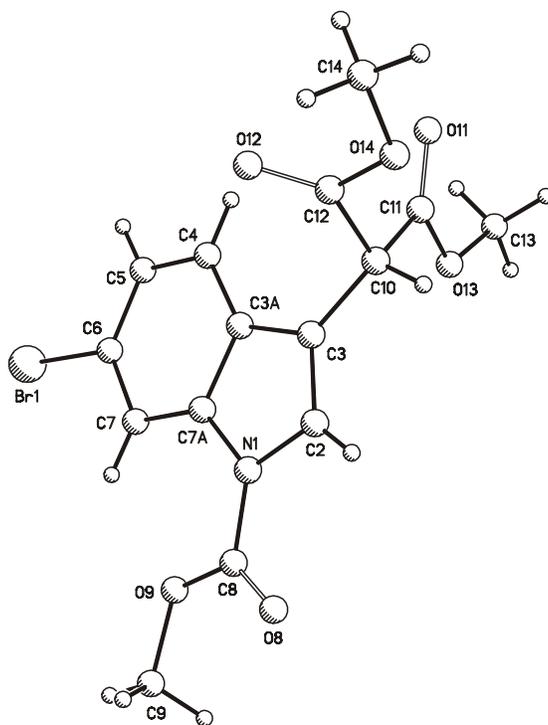
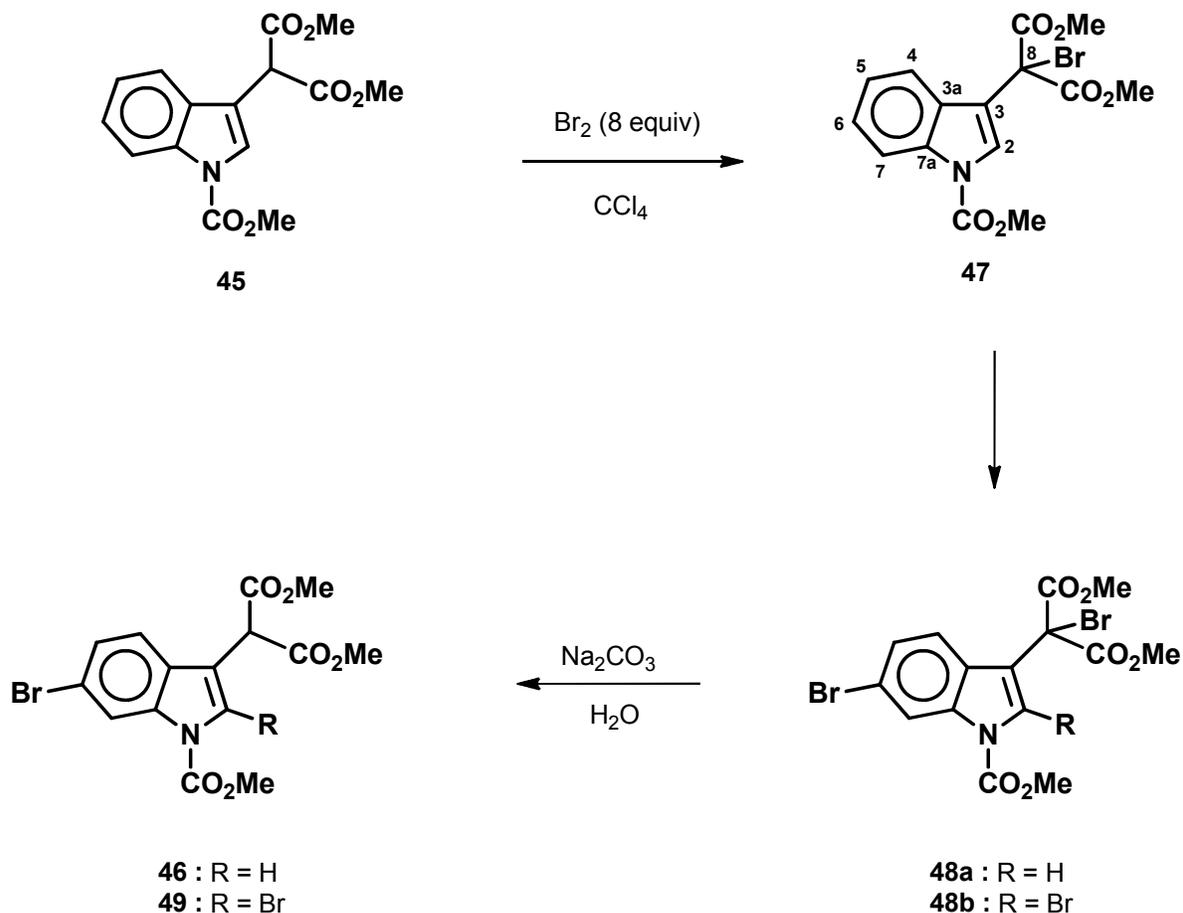


Figura 2. Estructura de **46** obtenida mediante difracción de rayos-X.

Finalmente, el 6-bromoindol **46** se transformó al producto natural **1c** con 97% de rendimiento cuando se trató con DMSO/NaCl/H₂O⁴⁴ (68% de rendimiento global partiendo de **44**).

Es importante hacer notar que la síntesis de **1c** ha sido llevada a cabo a partir del material de partida costoso 4-bromo-2-nitrotolueno, o a partir del material de partida extremadamente costoso (Aldrich Handbook of Fine Chemical 2009-2010) 6-bromoindol con rendimientos del 30% y 48%, respectivamente.^{34a}

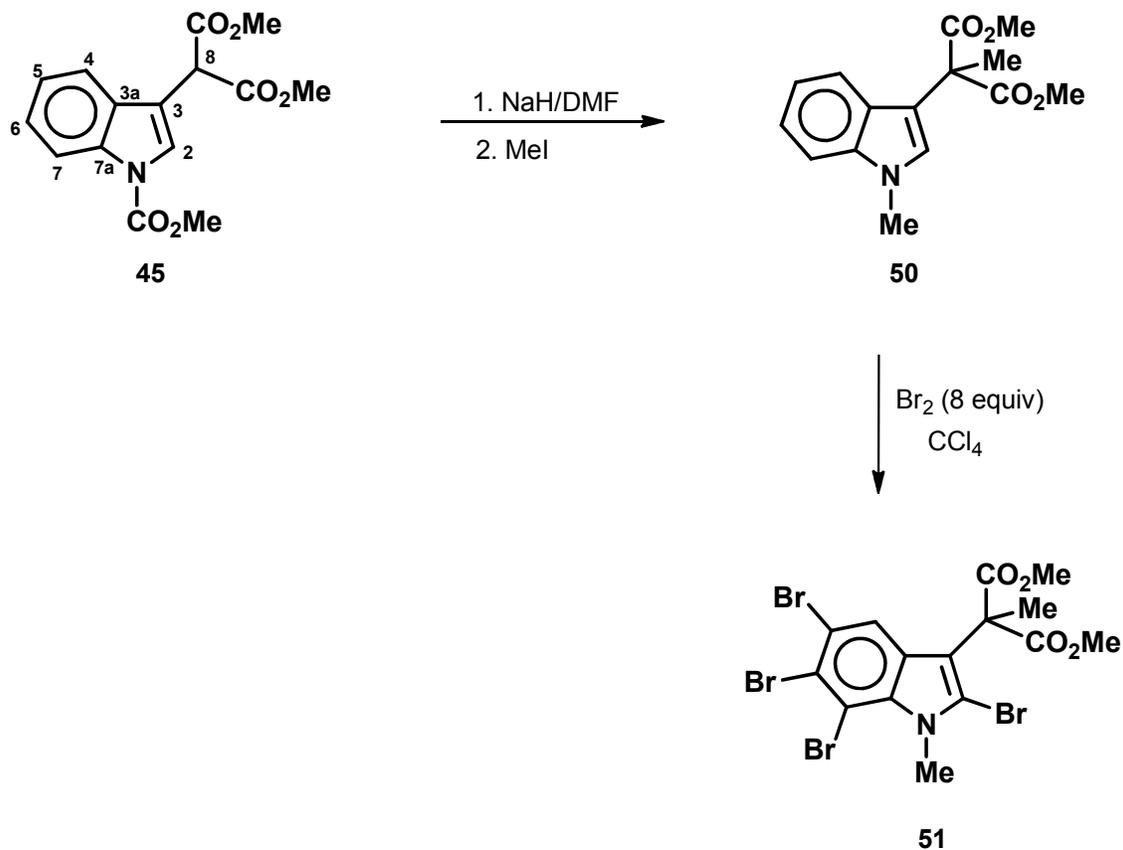
La bromación de **45** en principio da el indol **47** (98%)^{42d} (Esquema 11), el cual bajo exceso de bromo produce una mezcla de los compuestos bromados **48a** y **48b** en proporción 9:1, como fue evidenciado mediante el análisis de los espectros de RMN de ¹H del crudo de la reacción. Es importante hacer notar que solo el compuesto **48a** pudo ser extraído de la mezcla por cristalización, pues cuando se intentó llevar a cabo la separación mediante cromatografía en columna, los productos sufrían descomposición.



Esquema 11. Síntesis de 46 y 49.

Cabe señalar que cuando se llevó a cabo la bromación de 47 bajo las mismas condiciones que se usaron en el caso del compuesto 45, se obtuvo una mezcla de 47 y 48a en proporción 1:1, como se pudo evidenciar mediante RMN de ^1H del crudo de reacción. Esto sugiere que la bromación de 47 en la posición C-6, partiendo de 45 para dar 48a, es acelerada por la presencia de la formación de HBr *in situ* cuando se bromo la posición C-8. El tratamiento de la mezcla de 48a y 48b con solución acuosa de NaHSO_3 eliminó el exceso de bromo y permitió la identificación espectroscópica de 48a.^{42d} Sin embargo, cuando la mezcla de reacción se trató con una solución saturada acuosa de Na_2SO_3 , se promovió la reacción de eliminación del átomo de bromo de C-8 con la concomitante formación del 6-bromoindol 46 y del 2,6-dibromoindol 49 en 86% y 8% de rendimiento, respectivamente.

Para estudiar la influencia que el grupo carbamato ejerce en la reacción de bromación de **45** se preparó el *N*-metilindol **50**, el cual se sintetizó de acuerdo al Esquema 12.



Esquema 12. Síntesis del indol polibromado **51**.

El compuesto **50** se obtuvo fácilmente mediante el tratamiento de **45** con NaH/DMF para remover el grupo -CO₂Me, seguida de la metilación correspondiente (99% de rendimiento). Posteriormente **50** se trató con 8 equivalentes de Br₂ en CCl₄ obteniéndose el indol polibromado **51** en un 93% de rendimiento.

Con este resultado se puede concluir que en las reacciones de bromación, la incorporación del número de átomos de bromo en el esqueleto del indol se controla mejor con grupos electroattractores que con electrodonadores presentes en la posición N-1.

Las estructuras de rayos-X para **50** y **51** se muestran en la Figura 3 (Tabla 1 en el Apéndice).

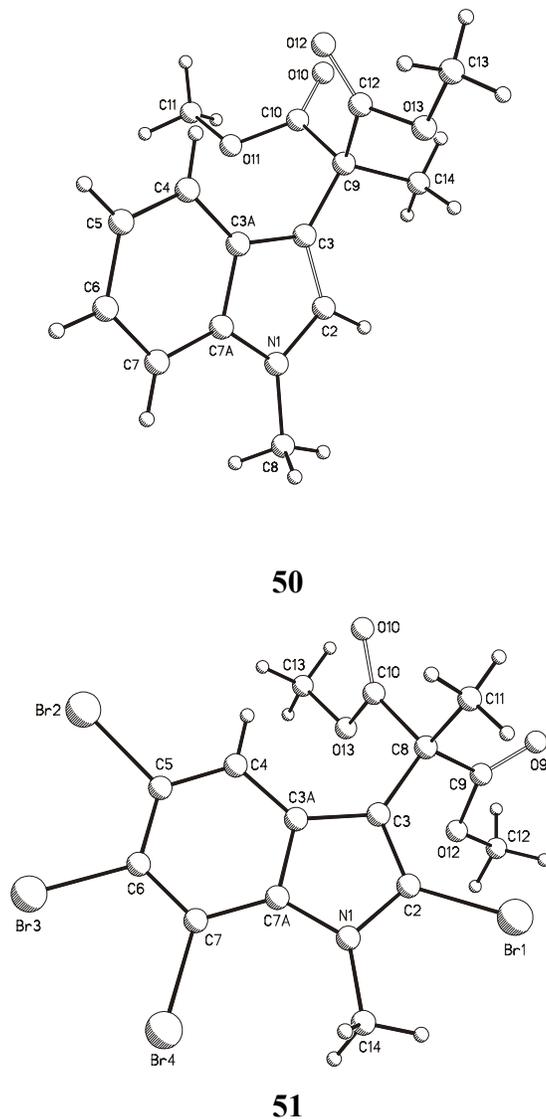
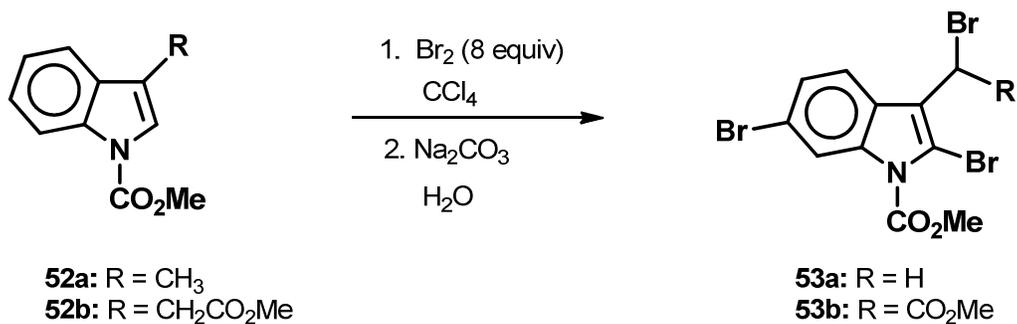


Figura 3. Estructuras de los compuestos **50** y **51** obtenidas mediante difracción de rayos-X.

Finalmente, para evaluar los efectos estéricos de los sustituyentes en la posición C-3, se sintetizaron los derivados **52a,b** de acuerdo a la literatura,⁴⁵ y los cuales se trataron bajo las condiciones de reacción usadas para la bromación del compuesto **45** (Esquema 11) generando los 2,6,8-tribromoindoles **53a** y **53b** en 18% y 48% de rendimiento, respectivamente (Esquema 13). Lo anterior permitió ver que el átomo de bromo de C-8 en los compuestos **53a** y **53b** no fue removido al llevar a cabo el tratamiento con el Na_2SO_3 . De ésta forma al parecer queda claro que los grupos electroattractores en N-1 y el efecto estérico de los grupos voluminosos en C-8 en el compuesto **45** tienen una influencia

esencial directa en la bromación de C-6, disminuyendo la posibilidad de incorporar el átomo de halógeno en C-2.^{42a}



Esquema 13. Síntesis de **53a** y **53b**.

Resumiendo, podemos decir que se logró establecer un protocolo eficiente para la bromación del compuesto **44** para obtener el producto natural **1c** (Esquema 10). La etapa clave de ésta síntesis es la bromación regioselectiva de **45**.

6 CONCLUSIONES

Se logró establecer una ruta de síntesis sencilla para la preparación de los indoles polibromados **6a-d**. Cabe señalar que aun cuando la síntesis de **6a**, **6c** y **6d** se ha llevado a cabo con anterioridad, la síntesis del compuesto **6b** no había sido descrita. Se desarrolló un método práctico para introducir regioselectivamente varios átomos de bromo en el esqueleto del indol así como la primera síntesis total del *N*-metil-2,3,5-tribromoinol (**6b**) a través de la bromación del *N*-carbometoxi-2,3-dihidroindol (**31**). El método desarrollado es eficiente para la síntesis de derivados del indol conteniendo átomos de bromo en C-2, C-3 y C-5 ó en C-2, C-3 y C-6.

Asimismo debido a la creciente importancia de los 6-bromoindoles en la síntesis total de productos naturales y a la necesidad de crear métodos de bromación regioselectivos en el anillo del indol, se desarrolló un método regioselectivo sencillo y eficaz para la preparación de **1c** a partir del indolilacetato de metilo (**44**) el cual es comercialmente disponible y barato. La etapa clave de esta síntesis fue la bromación regioselectiva de **45**.

7 PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi B-540 y no están corregidos. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 2000 FT-IR. Los espectros de RMN a 400 y 100 MHz de ^1H y de ^{13}C , se obtuvieron en un espectrómetro JEOL Eclipse+ 400 para los compuestos **31- 43**, **45-51**, **1c**, **6a**, **6b** y **6c**. Los espectros de RMN a 300 y 75 MHz de ^1H y ^{13}C respectivamente, se obtuvieron en un espectrómetro Varian Mercury-300 para los compuestos **52a,b** y **53a,b**. En ambos casos empleando DMSO- d_6 y CDCl_3 como disolventes y TMS como referencia interna. Para completar la asignación espectroscópica de RMN se emplearon los experimentos HMQC, FLOCK y HMBC. Los desplazamientos químicos se describen en ppm respecto del TMS. Los datos se dan como sigue: desplazamiento químico, integral, multiplicidad (s = simple, d = doble, t = triple, a = ancha), constantes de acoplamiento (Hz) y asignación. Los espectros de EMIE se determinaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989-A. Los espectros de masa de baja resolución también se obtuvieron en un espectrómetro Varian Saturn 2000 con trampa de iones (70 eV, temperatura de 170° C). Los espectros de EMAR se determinaron en un espectrómetro JEOL JMS-SX 102A en el Instituto de Química de la UNAM. El análisis elemental se determinó en un equipo Perkin Elmer 2400 Serie PCII. La cromatografía de capa delgada se hizo en placas de aluminio con sílica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) con indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm). La purificación de los compuestos se llevó a cabo a través de columna cromatográfica rápida³⁰ utilizando sílica gel 60 de 230-400 mallas de Aldrich. El CCl_4 se secó bajo reflujo con tamiz molecular.

El compuesto **32** se cristalizó de Et_2O /hexano obteniéndose cristales adecuados para la difracción de rayos-X. Las reflexiones se colectaron en un difractómetro Bruker Smart 6000 CCD. Se colectaron un total de 1321 marcos de reflexión con un barrido de 0.3° y un tiempo de exposición de 10 s/cuadro usando radiación de Mo ($\lambda = 0.7073 \text{ \AA}$) y fueron procesadas con el programa SAINT incluido en el equipo.

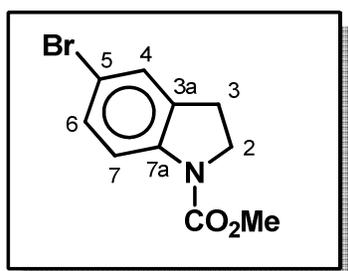
La estructura se resolvió usando métodos directos con el programa SHELXS-97⁴⁸ incluido en el paquete de software cristalográfico WINGX VI.6.⁴⁷ Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno fueron refinados isotrópicamente.

Para los compuestos **46**, **50** y **51** la determinación se llevó a cabo en el difractor Nonius CAD4 empleando radiación monocromada de Cu K α ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$). Los datos obtenidos de la difracción fueron corregidos por absorción con el programa RefDelf y las estructuras se resolvieron por métodos directos usando el programa SIR-97, incluido en el paquete de software WINGX V1.6. El refinamiento estructural se hizo por el método de mínimos cuadrados en F^2 .

Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno fueron refinados isotrópicamente. Las coordenadas atómicas, las longitudes de enlace, los ángulos de enlace, los parámetros térmicos anisotrópicos, las coordenadas de hidrógeno, los factores estructurales calculados y observados y los ángulos de torsión se depositaron en la base de datos cristalográficos de Cambridge.

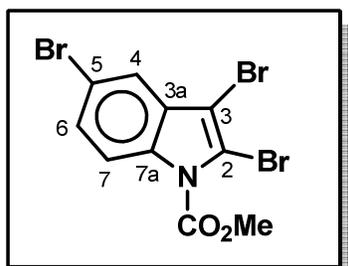
7.1 Procedimiento general para la preparación de los bromoindoles **32**, **34**, **35**, **41** y **42**.

A una solución de **31**³¹ (0.1 g, 0.56 mmol) o **40**³² (0.1 g, 0.57 mmol) en CCl₄ (20 mL) se adicionó Br₂ diluido en CCl₄ (5 mL) durante 5 min (232 μ L, 4.51 mmol para **31** ó 235 μ L, 4.57 mmol para **40**). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 min para **32**, 1.5 h para **34**, 4.5 h para **35**, 4 h para **41** y 10 días para **42**. Posteriormente se adicionó NaHSO₃ acuoso al 10% (25 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente hasta la desaparición del color rojizo. La fase orgánica se separó y se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener un sólido café, que se purificó por cristalización.



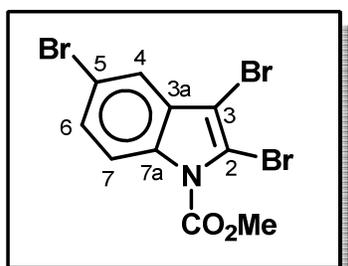
5-Bromo-1-carbometoxiindolina (**32**).

Se obtuvo a partir de **31** como cristales incoloros (0.14 g, 97%); p.f. 117-118 °C (AcOEt /hexano). **IR** (KBr) ν_{\max} 3114, 2985, 2952, 2919, 2851, 1703, 1483, 1447, 1393, 1334 cm⁻¹. **RMN** ¹H, DMSO-*d*₆, δ 7.61 (1H, sa, H-7), 7.36 (1H, d, *J* = 1.1 Hz, H-4), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, H-6), 3.93 (2H, t, *J* = 8.5 Hz, H-2), 3.73 (3H, sa, CH₃), 3.07 (2H, t, *J* = 8.8 Hz, H-3). **RMN** ¹³C, DMSO-*d*₆, δ 152.8 (CO₂Me), 141.6 (C-7a), 134.2 (C-3a), 129.6 (C-6), 127.7 (C-4), 115.4 (C-7), 113.8 (C-5), 52.5 (CH₃), 47.3 (C-2), 26.6 (C-3). **EMIE** *m/z* (intensidad relativa) 257/255 [M⁺] (77/77), 161 (13), 131 (57), 117 (100), 90 (36), 89 (87). **EMAR** *m/z* calculado para C₁₀H₁₀NO₂Br, 254.9895; encontrado 254.9889.



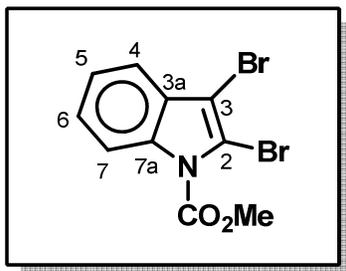
3,5-Dibromo-1-carbomethoxyindol (34).

Se obtuvo a partir de **31** como polvo blanco (0.18 g, 96%); p.f. 119-120 °C (Et₂O/hexano). **IR** (KBr) ν_{\max} 3145, 2963, 2920, 2856, 1745, 1444, 1369, 1241 cm⁻¹. **RMN** ¹H, CDCl₃, δ 8.01 (1H, da, J = 8.0 Hz, H-7), 7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-4), 7.63 (1H, sa, H-2), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz, H-6), 4.04 (3H, s, CH₃). **RMN** ¹³C, CDCl₃, δ 150.5 (CO₂Me), 133.5 (C-7a), 131.2 (C-3a), 128.8 (C-6), 125.6 (C-2), 122.6 (C-4), 117.3 (C-5), 116.8 (C-7), 97.9 (C-3), 54.5 (CH₃). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 335/333/331 [M⁺] (52/100/52), 291/289/287 (7/14/7), 280/288/286 (9/18/8), 276/274/272 (16/32/16), 210/208 (25/26), 195/193 (15/15). **EMAR** m/z calculado para C₁₀H₇NO₂Br₂, 332.8823; encontrado 332.8823.



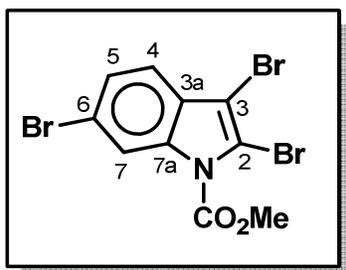
2,3,5-Tribromo-1-carbomethoxyindol (35).

Se obtuvo a partir de **31** como polvo blanco (0.223 g, 96%); p.f. 155-156 °C (Et₂O/hexano). **IR** (KBr) ν_{\max} 3068, 2967, 2921, 2850, 1756, 1448, 1439, 1355 cm⁻¹. **RMN** ¹H, CDCl₃, δ 7.91 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-7), 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-4), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz, H-6), 4.09 (3H, s, CH₃). **RMN** ¹³C, CDCl₃, δ 150.4 (CO₂Me), 134.5 (C-7a), 130.1 (C-3a), 128.8 (C-6), 122.1 (C-4), 117.7 (C-5), 117.2 (C-7), 112.7 (C-2), 104.4 (C-3), 54.5 (CH₃). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 415/413/411/409 [M⁺] (15/44/45/17), 371/369/367/365 (11/30/31/10), 356/354/352/350 (12/36/38/15), 290/288/286 (8/15/8), 194/192 (44/47), 59 (100). **EMAR** m/z calculado para C₁₀H₆NO₂Br₃, 410.7928; encontrado 410.7932.



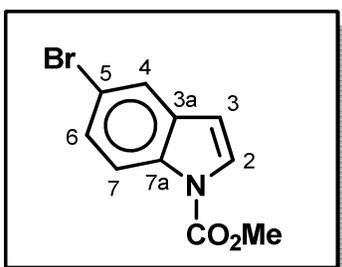
2,3-Dibromo-1-carbometoxiindol (41).

Se obtuvo a partir de **40** como polvo blanco (0.180 g, 95%); p.f. 98-99 °C (Et₂O/hexano). **IR** (KBr) ν_{\max} 3027, 2962, 2923, 2851, 1756, 1446, 1366, 1351, 1320, 1290 cm⁻¹. **RMN** ¹H, CDCl₃, δ 8.07 (1H, dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz, H-7), 7.50 (1H, dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, H-4), 7.35 (1H, td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, H-6), 7.31 (1H, td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, H-5), 4.09 (3H, s, CH₃). **RMN** ¹³C, CDCl₃, δ 150.8 (CO₂Me), 135.8 (C-7a), 128.6 (C-3a), 125.9 (C-6), 124.2 (C-5), 119.4 (C-4), 115.6 (C-7), 111.3 (C-2), 105.7 (C-3), 54.3 (CH₃). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 335/333/331 [M⁺] (52/100/50), 291/289/287 (27/55/28), 276/274/272 (40/77/40), 210/208 (17/18), 195/193 (21/19), 114 (79). **EMAR** m/z calculado para C₁₀H₇NO₂Br₂, 332.8823; encontrado 332.8823.



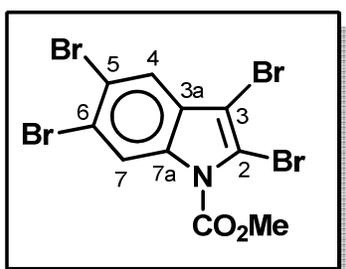
2,3,6-Tribromo-1-carbometoxiindol (42).

Se obtuvo a partir de **40** como polvo blanco (0.211 g, 90%); p.f. 114-115 °C. (Et₂O/hexano). **IR** (KBr) ν_{\max} 2955, 2918, 2849, 1756, 1463, 1450, 1438, 1417, 1352 cm⁻¹. **RMN** ¹H, CDCl₃, δ 8.24 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-7), 7.42 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, H-5), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-4), 4.10 (3H, s, CH₃). **RMN** ¹³C, CDCl₃, δ 150.3 (CO₂Me), 136.0 (C-7a), 127.5 (C-3a y C-5), 120.4 (C-4), 119.8 (C-6), 118.7 (C-7), 111.9 (C-2), 105.3 (C-3), 54.6 (CH₃). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 415/413/411/409 [M⁺] (33/100/98/34), 371/369/367/365 (23/67/68/24), 356/354/352/350 (33/97/96/34), 290/288/286 (13/27/14), 194/192 (72/74), 59 (58). **EMAR** m/z calculado para C₁₀H₆NO₂Br₃, 410.7928; encontrado 410.7914.



5-Bromo-1-carbometoxiindol (**33**).

A una solución de **32** (0.1g, 0.39 mmol) en CCl_4 (20 mL) se adicionó Br_2 (20 μL , 0.39 mmol) en CCl_4 (10 mL) durante 1 h y se dejó en agitación a temperatura ambiente 1 h más. La mezcla de reacción se extrajo según el procedimiento usual. El espectro de RMN de ^1H mostró una proporción 4:1 de los compuestos **33** y **34**. La mezcla se separó en columna cromatográfica utilizando AcOEt/hexano (20:1, v/v) obteniéndose **33** como polvo blanco con p.f. 54-55 °C (AcOEt/hexano). **IR** (KBr) ν_{max} 2954, 2924, 2853, 1742, 1450, 1371 cm^{-1} . **RMN** ^1H , CDCl_3 , δ 8.02 (1H, da, $J = 8.0$ Hz, H-7), 7.66 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-4), 7.57 (1H, da, $J = 3.7$ Hz, H-2), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, H-6), 6.50 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-3), 4.02 (3H, s, CH_3). **RMN** ^{13}C , CDCl_3 , δ 151.4 (CO_2Me), 134.1 (C-7a), 132.4 (C-3a), 127.5 (C-6), 126.8 (C-2), 123.8 (C-4), 116.7 (C-7), 116.6 (C-5), 107.5 (C-3), 54.1 (CH_3). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 255/253 [M^+] (100/96), 210/208 (30/30), 196/194 (15/17), 130 (17), 115 (37). **EMAR** m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_2\text{Br}$, 252.9738; encontrado 252.9748.

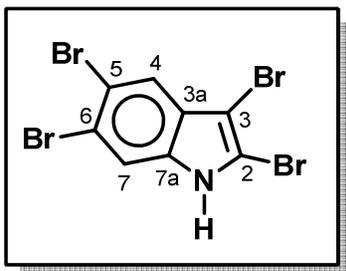


2,3,5,6-Tetrabromo-1-carbometoxiindol (**37**).

A una solución de **35** (0.1 g, 0.24 mmol) en AcOH (10 mL) se adicionó Br_2 (100 μL , 1.94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se extrajo según el procedimiento usual obteniéndose un sólido ligeramente café, que se purificó lavándolo con una mezcla de Et_2O /hexano (4:1, v/v) para dar **37** como polvo blanco (0.114 g, 96%); p.f. 176-177 °C (Et_2O /hexano). **IR** (KBr) ν_{max} 2955, 2921, 2851, 1746, 1434, 1340 cm^{-1} . **RMN** ^1H , CDCl_3 , δ 8.38 (1H, s, H-7), 7.72 (1H, s, H-4), 4.11 (3H, s, CH_3). **RMN** ^{13}C , CDCl_3 , δ 150.1 (CO_2Me), 134.9 (C-7a), 129.1 (C-3a), 123.6 (C-4), 121.9 (C-6), 120.6 (C-7), 120.3 (C-5), 113.4 (C-2), 104.1 (C-3), 54.8 (CH_3). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 495/493/491/489/487 [M^+] (6/25/36/25/6), 449/447/445 (18/29/19), 434/432/430 (26/39/26), 274 (26), 272 (54), 112 (53), 59 (100). **EMAR** m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{NO}_2\text{Br}_4$, 490.7013; encontrado 490.7028.

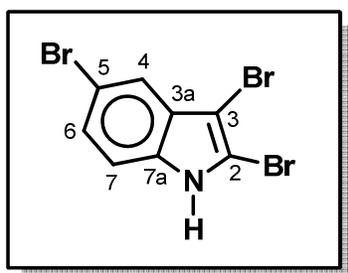
7.2 Procedimiento general para la preparación de 6c, 36 y 43.

A una solución del indol apropiado **35** (0.1 g, 0.243 mmol), **37** (0.1 g, 0.204 mmol) y **42** (0.1 g, 0.204 mmol) en MeOH (20 mL) se adicionó NaH (2 equivalentes) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el MeOH se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió con AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl (2 x 20 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó en columna cromatográfica utilizando una mezcla de AcOEt/hexano (7:1, v/v).



2,3,5,6-Tetrabromoindol (**6c**).

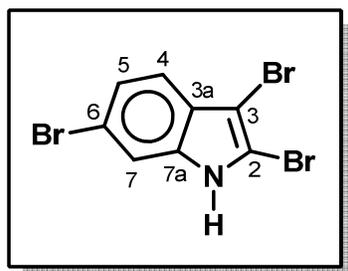
Se obtuvo a partir de **37** como polvo ligeramente café (0.08 g, 91%); p.f. 153-154 °C (AcOEt/hexano). **IR** (KBr) ν_{\max} 3380, 2924, 2854, 1436 cm⁻¹. **RMN** ¹H, CDCl₃, δ 8.34 (1H, sa, N-H), 7.73 (1H, s, H-4), 7.57 (1H, s, H-7). **RMN** ¹³C, CDCl₃, δ 135.1 (C-7a), 128.4 (C-3a), 123.4 (C-4), 119.2 (C-6), 117.1 (C-5), 115.6 (C-7), 112.4 (C-2), 93.9 (C-3). **EMIE** *m/z* (intensidad relativa) 437/435/433/431/429 [M⁺] (16/64/100/64/17), 356/354/352/350 (15/38/38/13), 275/273/271 (23/41/22), 137 (34), 86 (43). **EMAR** *m/z* calculado para C₈H₃NBr₄, 432.6958; encontrado 432.6965.



2,3,5-Tribromoindol (36).

Se obtuvo a partir de **35** como polvo ligeramente café (0.077 g, 90%); p.f. 150-151 °C (AcOEt/hexano). **IR** (KBr) ν_{\max} 2918, 2850, 1635, 1456, 1434, 1325 cm^{-1} . **RMN** ^1H , CDCl_3 , δ 8.34 (1H, sa, N-H), 7.61 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-4), 7.29 (1H, dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, H-6), 7.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-7).

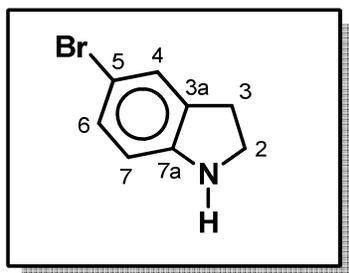
RMN ^{13}C , CDCl_3 , δ 134.4 (C-7a), 129.2(C-3a), 126.6 (C-6), 121.6 (C-4), 114.7 (C-5), 112.3 (C-7), 111.4 (C-2), 93.8 (C-3). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 357/355/353/351 [M^+] (33/100/99/35), 276/274/272 (27/55/27), 249/247/245 (7/13/7), 195/193 (19/19), 114 (37). **EMAR** m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_4\text{NBr}_3$, 354.7853; encontrado 354.7860.



2,3,6-Tribromoindol (43).

Se obtuvo a partir de **42** como polvo ligeramente café (0.08 g, 94%); p.f. 74-75 °C (AcOEt/hexano). **IR** (película) ν_{\max} 3408, 1719, 1612, 1442, 1221 cm^{-1} . **RMN** ^1H , CDCl_3 , δ 8.30 (1H, sa, N-H), 7.44 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-7), 7.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-4), 7.29 (1H, dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, H-5). **RMN** ^{13}C ,

CDCl_3 , δ 136.3 (C-7a), 126.7 (C-3a), 124.8 (C-5), 120.3 (C-4), 117.3 (C-6), 113.8 (C-7), 110.8 (C-2), 94.9 (C-3). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 351/353/355/357 [M^+] (19/57/56/18), 272/274/276 (18/35/17), 97 (27), 71 (74), 57 (100). **EMAR** m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_4\text{NBr}_3$, 354.7853; encontrado 354.7853.

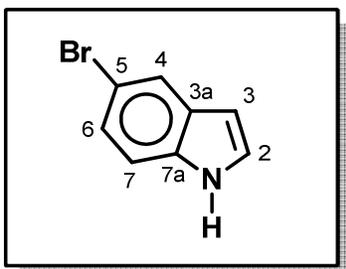


5-Bromoindolina (**38**).

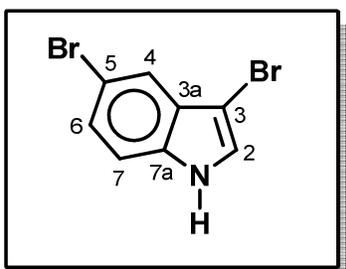
A una solución de **32** (0.1 g, 0.39 mmol) en MeOH (20 mL) se adicionó NaOH acuoso al 20% (10 mL) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 h. Posteriormente el MeOH se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió con AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó en columna cromatográfica utilizando AcOEt/hexano (7:1, v/v) obteniéndose **38**^{27b} como polvo ligeramente café (0.07 g, 91%); p.f. 39-40 °C (AcOEt/hexano) (lit.^{27c} p.f. 36-40 °C). **IR** (película) ν_{\max} 3386, 2933, 2856, 1604, 1486, 1471, 1248 cm⁻¹. **RMN** ¹H y **IE** concuerdan con los valores publicados. **RMN** ¹³C, CDCl₃, δ 150.8 (C-7a), 131.9 (C-3a), 129.9 (C-6), 127.7 (C-4), 110.7 (C-7), 110.2 (C-5), 48.0 (C-2), 29.8 (C-3).

7.3 Procedimiento para la preparación de 39a y 39b.

A una solución de **32** (0.1 g, 0.39 mmol) en CCl₄ (20 mL) se adicionó Br₂ (20 μ L, 0.390 mmol) disuelto en CCl₄ (10 mL) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 1 h más y posteriormente se extrajo según el procedimiento usual. El sólido amarillo obtenido se disolvió en MeOH (20 mL) se adicionó NaH (2 equivalentes) y se agitó bajo reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el MeOH se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió con AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl (2 x 20 mL) y con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El residuo se purificó en columna cromatográfica utilizando mezcla de AcOEt/hexano (1:7, v/v).

**5-Bromoindol (39a).**

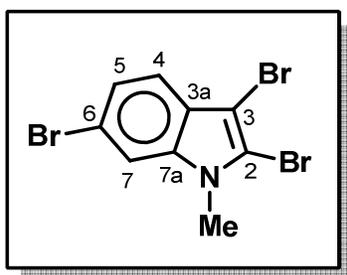
Se obtuvo a partir de **32** como polvo blanco (0.057 g, 75%); p.f. 91-92 °C (AcOEt/hexano) (lit.^{10a} p.f. 91 °C). **IR** (KBr) ν_{\max} 3412, 2919, 2850, 1627, 1443, 1411 cm^{-1} . **RMN** ^1H , CDCl_3 , δ 8.13 (1H, sa, N-H), 7.76 (1H, sa, H-4), 7.26 (1H, dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, H-6), 7.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-7), 7.17 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, H-2), 6.48 (1H, t, $J = 2.2$ Hz, H-3). **RMN** ^{13}C , CDCl_3 , δ 134.5 (C-7a), 129.8 (C-3a), 125.5 (C-2), 125.0 (C-6), 123.3 (C-4), 113.2 (C-5), 112.6 (C-7), 102.4 (C-3). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 197/195 [M^+] (100/96), 116 (87), 89 (34).

**3,5-Dibromoindol (39b).**

Se obtuvo a partir de **32** como polvo blanco (0.005 mg, 5%); p.f. 80-81 °C (AcOE/hexano/). **IR** (KBr) ν_{\max} 2969, 2927, 1450 cm^{-1} . **RMN** ^1H , CDCl_3 , δ 8.33 (1H, sa, N-H), 7.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-4), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, H-6), 7.24 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-7), 7.22 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-2). **RMN** ^{13}C , CDCl_3 , δ 134.1 (C-7a), 128.7 (C-3a), 126.3 (C-6), 124.7 (C-2), 122.0 (C-4), 114.1 (C-5), 113.1 (C-7), 91.1 (C-3). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 277/275/273 [M^+] (51/100/51), 196/194 (49/50), 115 (54). **EMAR** m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_5\text{NBr}_2$, 274.8768; encontrado 274.8759.

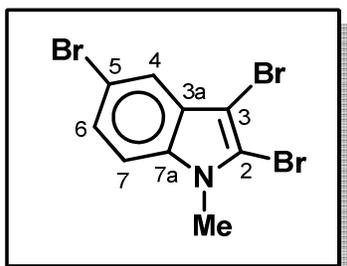
7.4 Procedimiento general para la preparación de 6a y 6b.

A una solución de **36** ó **43** (0.1g 0.283 mmol) en 10 mL de THF se adicionó NaH (4.2 mmol) y CH₃I (3.4 mmol) y se dejó en agitación en baño de hielo durante 45 min. Posteriormente, la mezcla se disolvió con AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó en columna cromatográfica utilizando una mezcla de AcOEt/hexano (1:7, v/v).



2,3,6-Tribromo-1-metilindol (**6a**).

Obtenido a partir de **43** como polvo ligeramente café (0.099 g, 95%); p.f. 90-91 °C (AcOEt/hexano) (lit.^{19a} p.f. 90.5-91 °C). **IR** (película) ν_{\max} 2937, 1607, 1561, 1497, 1461, 1416, 1331, 1221 cm⁻¹. **RMN** ¹H, CDCl₃, δ 7.40 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-7), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-4), 7.24 (1H, d, J = 8.4, 1.8 Hz, H-5), 3.70 (3H, s, CH₃). **RMN** ¹³C, CDCl₃, δ 136.9 (C-7a), 125.9 (C-3a), 124.2 (C-5), 120.2 (C-4), 116.8 (C-5), 115.7 (C-2), 112.7 (C-7), 93.1 (C-3), 32.6 (CH₃). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 371/369/367/365 [M⁺] (38/99/100/34), 356/354/352/350 (6/18/19/7), 290/288/286 (6/13/7), 249/247/245 (5/10/5), 194/192 (17/18), 128 (24), 87 (21). **EMAR** m/z calculado para C₉H₆NBr₃, 366.8030; encontrado 366.8018.



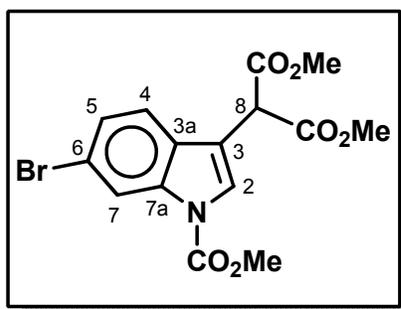
2,3,5-Tribromo-1-metilindol (6b).

Obtenido a partir **36** como cristales (0.098 g, 95%) con p.f. 121-122 °C (AcOEt/hexano) (lit.^{19a} p.f. 120-122 °C). **IR** (KBr) ν_{\max} 2921, 2851, 1631, 1463, 1420, 1362 cm^{-1} . **RMN** ¹H, CDCl₃, δ 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-4), 7.30 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz, H-6), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-7), 3.75 (3H, s, CH₃). **RMN** ¹³C, CDCl₃, δ 135.2 (C-7a), 128.6 (C-3a), 126.0 (C-6), 121.6 (C-4), 116.5 (C-2), 114.4 (C-5), 111.3 (C-7), 92.2 (C-3), 32.7 (CH₃). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 371/369/367/365 [M⁺] (34/100/95/34), 356/354/352/350 (3/9/9/3), 290/288/286 (6/14/7), 289/287/285 (6/9/4), 249/247/245 (4/8/4), 209/207 (15/16), 194/192 (14/16). **EMAR** m/z calculado para C₉H₆NBr₃, 366.8030; encontrado 366.8035.

7.5 Procedimiento para la preparación de **46**, **48a**, **49**, **53a** y **53b**.

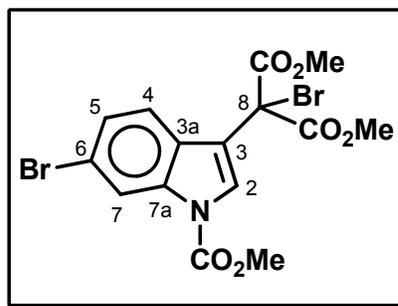
A una solución del indol **45**, **52a** o **52b** (0.5g, 1.64 mmol) en CCl₄ (25 mL) se adicionó Br₂ (674 μL , 13.09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente, se adicionó solución acuosa de NaHSO₃ al 10% (30 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos, obteniéndose **48a** a partir de **45** o con solución saturada de Na₂SO₃ (30 mL) durante 24 h más para dar **46** y **49** a partir de **45**, y **53a** y **53b** a partir de **52a** y **52b**, respectivamente. La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) se combinó con la fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida.

La mezcla del crudo de reacción conteniendo **48a** se purificó por cristalización de hexano/AcOEt (1:1, v/v). La mezcla del crudo de reacción conteniendo **46** y **49** se purificó en columna cromatográfica eluyendo con hexano:AcOEt (3:2, v/v). Finalmente, la mezcla del crudo de reacción conteniendo **52a** y **52b** se purificó en columna cromatográfica eluyendo con hexano:AcOEt (1:9, v/v).



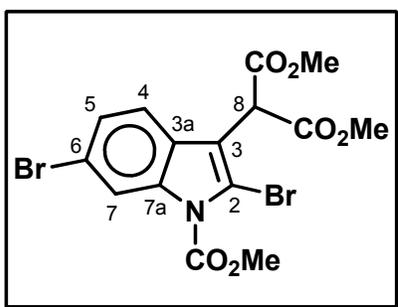
Dimetil 2-(6-bromo-1-carbometoxi-1H-indol-3-il)-malonato (46).

Obtenido a partir de **45** como cristales incoloros (0.54 g, 86%); p.f. 110-112 °C (AcOEt/hexano). **IR** (KBr) ν_{\max} 3122, 3019, 2958, 1737, 1457, 1443 cm^{-1} . **RMN** ^1H , DMSO- d_6 , δ 8.26 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-7), 7.83 (1H, s, H-2), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-4), 7.47 (1H, dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, H-5), 5.39 (1H, s, H-8), 4.01 (3H, s, NCO₂CH₃), 3.72 (6H, s, 2 CO₂CH₃). **RMN** ^{13}C , DMSO- d_6 , δ 167.9 (2 C=O éster), 150.4 (C=O carbamato), 135.4 (C-7a), 127.9 (C-3a), 126.0 (C-2), 125.9 (C-5), 122.1 (C-4), 117.6 (C-6), 117.3 (C-7), 113.0 (C-3), 54.5 (NCO₂CH₃), 52.9 (2 CO₂CH₃), 48.2 (C-8). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 385/383 [M^+] (56/67), 326/324 (100/89), 282/280 (9/12), 254/252 (14/17), 186 (14). **Anál. Elem.**: calculado para C₁₅H₁₄NO₆Br: C, 46.90; H, 3.67; N, 3.65; encontrado: C, 46.89; H, 3.66; N, 3.43.



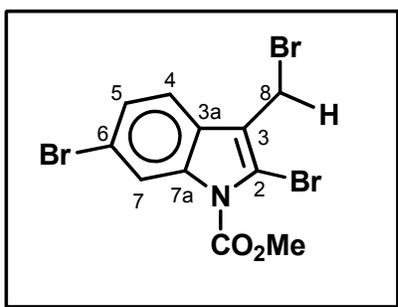
Dimetil 2-bromo-2-(6-bromo-1-carbometoxi-1H-indol-3-il)-malonato (48a).

Obtenido a partir de **45** como cristales incoloros (0.65 g, 86%); p.f. 146-148 °C (AcOEt/hexano). **IR** (KBr) ν_{\max} 3151, 3124, 2998, 2959, 1753, 1736, 1440, 1370, 1233 cm^{-1} . **RMN** ^1H , CDCl₃, δ 8.40 (1H, sa, H-7), 8.07 (1H, s, H-2), 7.48 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-4), 7.41 (1H, dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, H-5), 4.05 (3H, s, NCO₂CH₃), 3.86 (6H, s, 2 CO₂CH₃). **RMN** ^{13}C , CDCl₃, δ 166.2 (2 C=O éster), 150.7 (C=O carbamato), 136.4 (C-7a), 126.8 (C-5), 126.6 (C-3a), 126.0 (C-2), 121.8 (C-4), 119.4 (C-6), 118.6 (C-7), 116.3 (C-3), 56.8 (C-8), 54.6 (2 CO₂CH₃), 54.5 (NCO₂CH₃). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 465/463/461 [M^+] (0.5/0.8/0.9), 385/383 (38/44), 384/382 (100/97), 357/355 (10/10), 326/324 (20/20), 105 (11). **Anál. Elem.**: calculado para C₁₅H₁₃NO₆Br₂: C, 38.91; H, 2.83; N, 3.02; encontrado: C, 38.83; H, 2.80; N, 2.77.



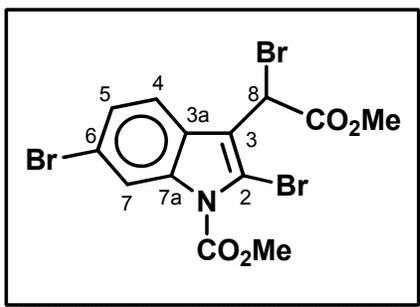
Dimetil 2-(2,6-dibromo-1-carbometoxi-1H-indol-3-il)-malonato (49).

Obtenido a partir de **45** como cristales amarillos (0.06 g, 8%); p.f. 180-182 °C (AcOEt/hexano). No obstante que el compuesto **49** es conocido^{42c}, éste no ha sido caracterizado. Los datos son los siguientes: **IR** (KBr) ν_{\max} 3122, 2964, 2842, 1756, 1732, 1599, 1549 cm^{-1} . **RMN** ¹H, CDCl_3 , δ 8.27 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-7), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-4), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, H-5), 5.11 (1H, s, H-8), 4.10 (3H, s, NCO_2CH_3), 3.76 (6H, s, 2 CO_2CH_3). **RMN** ¹³C, CDCl_3 , δ 168.2 (2 C=O éster), 150.6 (C=O carbamato), 136.9 (C-7a), 126.9 (C-5), 126.3 (C-3a), 121.3 (C-4), 118.9 (C-6), 118.4 (C-7), 116.0 (C-3), 112.6 (C-2), 54.4 (NCO_2CH_3), 53.1 (2 CO_2CH_3), 50.3 (C-8). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 465/463/461 [M^+] (51/100/44), 407/405/403 (21/48/26), 406/404/402 (39/68/32), 362/360/358 (9/23/11), 348/346/344, (10/24/11), 267/265 (41/42). **Anál. Elem.:** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{Br}_2$: C, 38.91; H, 2.83; N, 3.02; encontrado: C, 38.99; H, 2.79; N, 2.65.



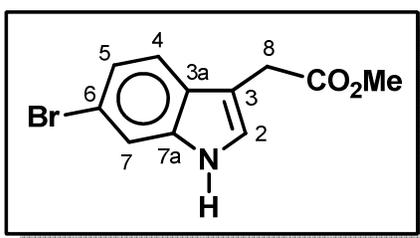
2,6-Dibromo-3-bromometil-1-carbometoxindol (53a).

Obtenido a partir de **52a** como cristales incoloros (0.127 g, 18%); p.f. 169-171 °C. **IR** (KBr) ν_{\max} 3120, 2954, 2921, 2851, 1729, 1542, 1440 cm^{-1} . **RMN** ¹H, CDCl_3 , δ 8.09 (1H, dd, $J = 1.9, 0.5$ Hz, H-7), 7.65 (1H, dd, $J = 8.5, 0.6$ Hz, H-4), 7.42 (1H, dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, H-5), 4.56 (2H, s, H-8), 4.01 (3H, s, NCO_2CH_3). **RMN** ¹³C, CDCl_3 , δ 150.5 (2 C=O), 136.5 (C-7a), 127.5 (C-3a), 126.3 (C-5), 123.2 (C-3), 121.3 (C-4), 117.8 (C-7), 117.7 (C-6), 110.1 (C-2), 54.9 (C-8), 54.8 (N CO_2CH_3). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 429/427/425/423 [M^+] (1.4/2.3/1.7/0.8), 348 (51), 346 (100), 344 (44), 304 (17), 303 (5). **Anál. Elem.:** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NO}_2\text{Br}_3$: C, 31.20; H, 1.83; N, 3.12; encontrado: C, 31.02; H, 1.89; N, 3.29.



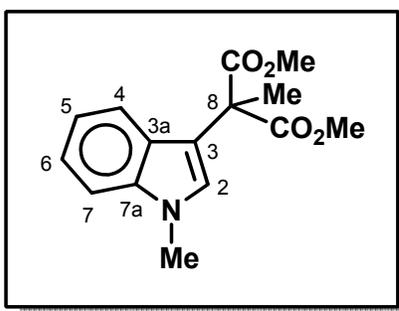
Metil 2-bromo-2-(2,6-dibromo-1-carbomethoxy-3-indolil)-acetato (53b).

Obtenido a partir de **52b** como cristales incoloros (0.382 g, 48%); p.f. 151-152 °C. IR (KBr) ν_{\max} 3128, 2996, 2955, 2850, 1746, 1465, 1438 cm^{-1} . RMN ^1H , CDCl_3 , δ 8.26 (1H, sa, H-7), 7.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-4), 7.43 (1H, dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, H-5), 5.86 (1H, s, H-8), 4.11 (3H, s, NCO_2CH_3), 3.79 (3H, s, CO_2CH_3). RMN ^{13}C , CDCl_3 , δ 167.1 (C=O éster), 150.4 (C=O carbamato), 137.1 (C-7a), 126.9 (C-3a), 125.2 (C-5), 121.7 (C-4), 119.4 (C-6), 118.46 (C-3), 118.43 (C-7), 111.9 (C-2), 54.5 (N CO_2CH_3), 53.7 (CO_2CH_3), 39.9 (C-8). EMIE m/z (intensidad relativa) 406/404/402 [$\text{M}^+ - 80$] (52/100/49), 376 (10), 332 (8), 302 (5), 266 (54). Anál. Elem.: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{Br}_3$: C, 32.27; H, 2.08; N, 2.89; encontrado: C, 32.02; H, 1.83; N, 2.87.



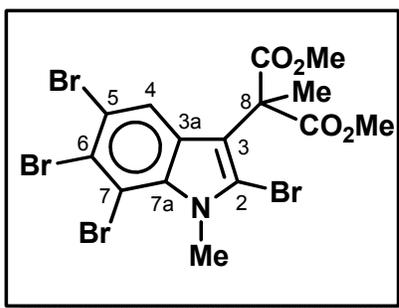
Preparación de metil 2-(6-bromo-1H-indol-3-il)- acetato (1c).

A una solución **46** (100 mg, 0.260 mmol) en DMSO (1 mL) se adicionó NaCN (10 mg, 0.204 mmol) previamente disuelto en H_2O (0.2 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación bajo reflujo en un baño de aceite a 180 °C durante 2 h. Después se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose un aceite que se disolvió en AcOEt (50 mL), se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó mediante columna cromatográfica eluyendo con mezcla de AcOEt/hexano (1:4, v/v), obteniéndose **1c** como un aceite ligeramente amarillo (0.067 g, 97%). Los datos espectroscópicos obtenidos concuerdan con los valores descritos^{34a}. RMN ^1H , CDCl_3 , δ 8.11 (1H, sa, NH); 7.50 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H7); 7.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H4); 7.23 (1H, dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, H5); 7.14 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H2); 3.75 (2H, da, $J = 0.7$ Hz, H8); 3.71 (3H, s, CO_2Me). RMN ^{13}C , CDCl_3 , δ 172.5 (s, CO_2CH_3); 137.05 (s, C7a); 126.3 (s, C3a); 123.8 (d, C2); 123.2 (d, C5); 120.4 (d, C4); 116.0 (s, C6); 114.3 (d, C7); 108.9 (s, C3); 52.2 (c, OMe); 31.2 (t, C8).



Preparación de dimetil 2-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-malonato (**50**).

A una solución de **45** (0.5 g, 1.64 mmol) a 0° C en DMF (15 mL) se adicionó NaH (0.117g, 4.88 mmol) y MeI (508 μ L, 8.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 h. Posteriormente se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose un aceite que se disolvió en AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó en columna cromatográfica utilizando una mezcla de AcOEt/hexano (1:4 v/v) obteniéndose **50** como cristales amarillos (0.450 g, 959%); p.f. 70-72 °C (hexano/AcOEt). **IR** (KBr) ν_{\max} 3010, 2995, 2956, 1741, 1718, 1457, 1254, 1108 cm^{-1} . **RMN** ^1H , CDCl_3 , δ 7.55 (1H, ddd, $J = 8.1, 2.2, 0.7$, Hz, H-4), 7.28 (1H, da, $J = 8.5$ Hz, H-7), 7.21 (1H, td, $J = 7.0, 1.1$ Hz, H-6), 7.13 (1H, s, H-2), 7.10 (1H, ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.1$ Hz, H-5), 3.73 (6H, s, 2 CO_2CH_3), 3.73 (3H, s, N- CH_3), 1.95 (3H, s, C- CH_3). **RMN** ^{13}C , CDCl_3 , δ 172.4 (2 C=O), 137.4 (C-7a), 127.3 (C-2), 126.3 (C-3a), 121.8 (C-6), 120.7 (C-4), 119.5 (C-5), 112.4 (C-3), 109.6 (C-7), 53.8 (C-8), 52.9 (2 CO_2CH_3), 32.9 (N- CH_3), 22.8 (C- CH_3). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 275 [M^+] (22), 216 (100), 156 (87), 115 (11). **Anál. Elem.**: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 65.44; H, 6.22; N, 5.09; encontrado: C, 65.53; H, 6.11; N, 4.85.



Preparación de dimetil 2-metil-2-(2,5,6,7-tetrabromo-1-metil-1*H*-indol-3-il)-malonato (**51**).

A una solución de **50** (0.1 g, 0.363 mmol) en CCl_4 (20 mL) se adicionó Br_2 (149 μ L, 2.90 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se trató con solución acuosa al 10% de NaHSO_3 (25 mL) agitándose vigorosamente durante 20 minutos hasta desaparición del color rojizo ocasionado por el Br_2 . La fase acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2 (50 mL) y se combinó con la fase orgánica que se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó

bajo presión reducida para dar un polvo amarillo que se recristalizó de una mezcla de AcOEt/hexano, obteniéndose **51** como cristales incoloros (0.2 g, 93%); p.f. 149-150 °C. **IR** (KBr) ν_{\max} 3006, 2952, 2942, 2918, 1749, 1720, 1449, 1274, 1211 cm^{-1} . **RMN** ^1H , CDCl_3 , δ 7.51 (1H, s, H-4), 4.16 (3H, s, N- CH_3), 3.82 (6H, s, 2 CO_2CH_3), 1.92 (3H, s, C- CH_3). **RMN** ^{13}C , CDCl_3 , δ 170.7 (2 C=O), 134.4 (C-7a), 128.2 (C-3a), 122.9 (C-6), 122.4 (C-4), 118.6 (C-2), 116.6 (C-5), 112.7 (C-3), 108.1 (C-7), 55.0 (C-8), 53.5 (2 CO_2CH_3), 35.9 (N- CH_3), 22.7 (C- CH_3). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 595/593/591/589/587 [M^+] (7/32/47/33/8), 537/535/533/531/529 (15/64/100/51/10), 507/505/503 (16/22/14), 411/409 (9/9). **Anál. Elem.**: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Br}_4$: C, 30.49; H, 2.22; N, 2.37; encontrado: C, 30.57; H, 2.26; N, 1.98.

8 REFERENCIAS

1. (a) Nicolaou K. C., Sorensen E. J., en *Classics in Total Synthesis* V. C. H. Publisher, Inc., Cap 1, (1996).
2. (a) Faulkner, D. J.; *Nat. Prod. Rep.* **1984**, 551. (b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 1. (b) Rasmussen, T.; Jensen, J.; Anthoni, U.; Christophersen, C.; Nielsen, P. *H. J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 1553.
3. Koshinen A., en *Asymmetric Synthesis of Natural Products.*, John Wiley and Sons, N. Y., Cap. 10 (1995).
4. Wulff, P.; Carlé, J. S.; Christophersen, C. *Comp. Biochem. Physiol.* **1982**, 71B, 523-524.
5. Morris, S. A.; Andersen, R. J. *Tetrahedron* **1990**, 46, 715-720.
6. Van Lear, G. E.; Morton, G. O.; Fulmar, W. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 299.
7. Tymiak, A. A.; Rinehart, K. L.; Bakus, G. J. *Tetrahedron* **1985**, 41, 1039.
8. March J., en *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley and Sons., N. Y., p. 206, 1136 (1992).
9. Joule J. A., Mills K., Smith G. F., en *Heterocyclic Chemistry*, London, N.Y., p. 331, 3a. edición, 1995.
10. (a) Jones, G. B.; Chapman, B. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5558-5559. (b) Salgado I., Tesis Doctoral “*Estudios de los efectos isotópicos inducidos por deuterio en RMN de ¹³C de benzoheterociclos nitrogenados*”. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. México D.F. (1999).
11. Batcho, A.; Leimgruber W. *Org. Synth. Coll., Vol. VII* **1990**, 34-38.
12. Moyer, M. P.; Shiurba, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5106-5110.
13. Grøn, C.; Christophersen, C. *Acta Chem. Scand.* **1984**, B38, 709-711.
14. Yuko, M.; Yasuo, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, 20, 349.
15. Hino, T., Tanaka, T.; Matsuki, K.; Nakagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 1806-1808.
16. Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 941-943.

17. Hino, T.; Tonozuka, M.; Ishii, Y.; Nakagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 354-358.
18. (a) Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447-451. (b) Gribble, G. W. *Naturally occurring halogenated Pyrroles and indoles*. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G. W., Joule, J. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 2003; Vol. 15, Chapter 3, pp 58-74.
19. (a) Carter, G. T.; Rinehart, K. L.; Li, L. H.; Kuentzel, S. L.; Connor, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4479-4482. (b) Vairappan, C. S.; Kawamoto, T.; Miwa, H.; Suzuki, M. *Planta Med.* **2004**, *70*, 1087-1090. (c) Sridevi, K. V.; Venkatesham, U.; Reddy, V.; Venkateswarlu, Y. *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 335-337. (d) Schmitz, F. J.; Michaud, D. P.; Schmidt, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6415-6423. (e) Ooi, T.; Utsumi, K.; Kusumi, T. *Heterocycles* **2001**, *54*, 577-579. (f) Qureshi, A.; Faulkner, J. *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *13*, 59-62.
20. (a) Liu, Y.; Gribble, G. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 748-749. (b) Da Settimo, A.; Santerini, V.; Primofiore, G.; Biagi, G.; Veneziano, C. *Gazz. Chim. Ital.* **1977**, *107*, 367-372. (c) Bocchi, V.; Palla, G. *Synthesis* **1982**, 1096. (d) Dmitrienko, G.; Gross, E. A.; Vice, S. F. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 808-814. (e) Tani, M.; Ikegami, H.; Tashiro, M.; Hiura, T.; Tsukoka, H.; Kaneko, C.; Notoya, T.; Shimizu, M.; Uchida, M.; Aida, Y.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y. *Heterocycles* **1992**, *34*, 2349-2362. (f) Liu, Y.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7135-7137. (g) Brennan, M. R.; Erickson, K. L.; Szmalec, F. S.; Tansey, M. J.; Thornton, J. M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2879-2885.
21. (a) Miyake, Y.; Kikugawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 349-452. (b) Ohta, T.; Somei, M. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1663-1667. (c) Thesing, J.; Semler, G.; Mohr, G. *Chem. Ber.* **1967**, *95*, 2205-2211. (d) Gall, W. G.; Astill, B. D.; Boekelheide, V. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1538-1544. (e) Saito, K.; Kikugawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 1325-1328.
22. Suárez-Castillo, O. R.; Contreras-Martínez, Y. M. A.; Beiza-Granados, L.; Meléndez-Rodríguez, M.; Villagómez-Ibarra, J. R.; Torres-Valencia, J. M.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8809-8820.
23. Da Settimo, A.; Nannipieri, E. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2546-2551.

24. (a) Merker, P. C.; Vona, J. A. *J. Chem. Ed.* **1949**, *26*, 613. (b) Smith, M. B.; Guo, L.; Okeyo, S.; Stenzel, J.; Yanella, J.; LaChapelle, E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2321-2323.
25. Hara, T.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6207-6210.
26. Donald, G. L.; Srinivasan, R. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2546-2554.
27. (a) Ikan, R.; Rapaport, E. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 3823-3827. (b) Berrier, C.; Jacquesy, J. C.; Jouannetaud, M. P.; Renoux, A. *New J. Chem.* **1987**, *11*, 605-609. (c) Aldrich catalogue handbook of fine chemicals, 2005-2006.
28. Ooi, T.; Utsumi, K.; Kusumi, T. *Heterocycles* **2001**, *54*, 577-579.
29. (a) Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Magn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 911-918. (b) Morales-Ríos, M. S.; Espiñeira, J.; Joseph-Nathan, P. *Magn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 377-395.
30. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
31. Ganton, M. D.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4777-4779.
32. (a) Shieh, W.-C.; Dell, S.; Bach, A.; Repič, O.; Blacklock, T. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1954-1957. (b) Jacquemard, U.; Bénéteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039-10047.
33. (a) Alvarez, M.; Salas, M. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1391-1429. (b) Lounasmaa, M.; Tolvanen, A. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 175-191. (c) Fahy, E.; Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J.; Smith, K. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 564-569. (d) Segraves, N. L.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1484-1488. (e) Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 711-715. (f) El-Gamal, A.; Wang, W.-L.; Duh, C.-Y. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 815-817. (g) Tsuda, M.; Takahashi, Y.; Fromont, J.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1277-1278.
34. (a) Rasmussen, T.; Jensen, J.; Anthoni, U.; Christophersen, C.; Nielsen, P. H. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1553-1558. (b) McKay, M. J.; Carroll, A. R.; Quinn, R. J.; Hooper, J. N. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 595-597.
35. (a) Wulff, P.; Carlé, J. S.; Christophersen, C. *Comp. Biochem. Physiol.* **1982**, *71B*, 523-524. (b) Peters, L.; Wright, A.; Kehraus, S.; Gündisch, D.; Tilotta, M. C.; König, G. M. *Planta Med.* **2004**, *70*, 883-886.

36. (a) Liu, Y.; Gribble, G. W. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 748-749. (b) Brennan, M. R.; Ericsson, K. L.; Szmalc, F. S.; Tansey, M. J.; Thornton, J. M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2879-2885.
37. (a) Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4249-4251. (b) Suárez-Castillo, O. R.; Sánchez-Zavala, M.; Meléndez-Rodríguez, M.; Aquino-Torres, E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1539-1551. (c) Hino, T.; Tonzuka, M.; Ishii, Y.; Nakagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 354-358.
38. (a) Burm, B. E. A.; Meijler, M. M.; Korver, J.; Wanner, M. J.; Koomen, G.-J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6135-6146. (b) Miki, Y.; Umemoto, M.; Nakamura, M.; Hibino, H.; Ohkita, N.; Kato, A.; Aoki, Y. *Heterocycles* **2006**, *68*, 1893-1899. (c) Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3185-3187. (d) Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 941-943. (e) Yamada, K.; Kanbayashi, Y.; Tomioka, S.; Somei, M. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1627-1634.
39. (a) Joule J. A.; Mills K.; Smith G. F. In *Heterocyclic Chemistry*; London, N. Y., pp. 331, 1995. (b) Batcho, A.; Leimgruber W. *Org. Synth. Coll., Vol. VII* **1990**, 34-38. (c) Moyer, M. P.; Shiurba, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5106-5110. (d) Grøn, C.; Christophersen, C. *Acta Chem. Scand.* **1984**, *B38*, 709-711. (e) Schumacher, R. W.; Davidson, B. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 935-942. (f) Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1283-1289. (g) Martin, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 344-347.
40. (a) Suárez-Castillo, O. R.; Beiza-Granados, L.; Meléndez-Rodríguez, M.; Álvarez-Hernández, A.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1596-1600. (b) Miyake, Y.; Kikugawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 349-352. (c) Hino, T.; Tanaka, T.; Matsuki, K.; Nakagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1806-1808.
41. Las cargas de Mulliken para C4 (-0.196), C5(-0.139), C6 (-0.149) y C7 (-0.148) se obtuvieron de cálculos DFT con un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) usando el programa SPARTAN04 prediciendo que la bromación de **4** también ocurre en C4 cuando el proceso es favorecido por el grupo malonato en C3.

42. (a) Zhang, P.; Liu, R.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3010-3106. (b) Rozhkov, V. S.; Smushkevich, Y. I.; Suvorov, N. N. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1980**, 55-58; *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 8124j. (c) Morales-Ríos, M. S.; Santos-Sánchez, N. F.; Suárez-Castillo, O. R.; Joseph-Nathan, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 305-311. (d) Suárez-Castillo, O. R.; Contreras-Martínez, Y. M. A.; Beiza-Granados, L.; Meléndez-Rodríguez, M.; Villagómez-Ibarra, J. R.; Torres-Valencia, J. M.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8809-8820.
43. Bianchini, R.; Lenoir, D.; Lemmen, .P; Herges, R.; Grunenberg, J.; In *Spectroscopic detection and theoretical studies of a 2:1 bromine-olefine pi complex*, *Angewandte Chemie International*; *36*, 1284-1287.
44. (a) Krapcho, P. A. *Synthesis* **1982**, 805. (b) Krapcho, P. A. *Synthesis* **1982**, 893-914.
45. (a) Suárez-Castillo, O. R.; Sánchez-Zavala, M.; Meléndez-Rodríguez, M.; Castelán-Duarte, LE.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *J. Nat. Prod.* **2006**, *62*, 3040-3051.
46. Altomare, A.; Burla, M.C. Camalli, M.; Cascarano, G.L.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A.G.G.; Polidori, G.; Spagna, R. **1999**, *J. App. Cryst.* *32*, 115-119.
47. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-883.
48. Sheldrick, G. M. en *Programs for Crystal Structure Analysis*; Institut für Anorganische Chemie der Universität, University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1988.

9 APÉNDICE

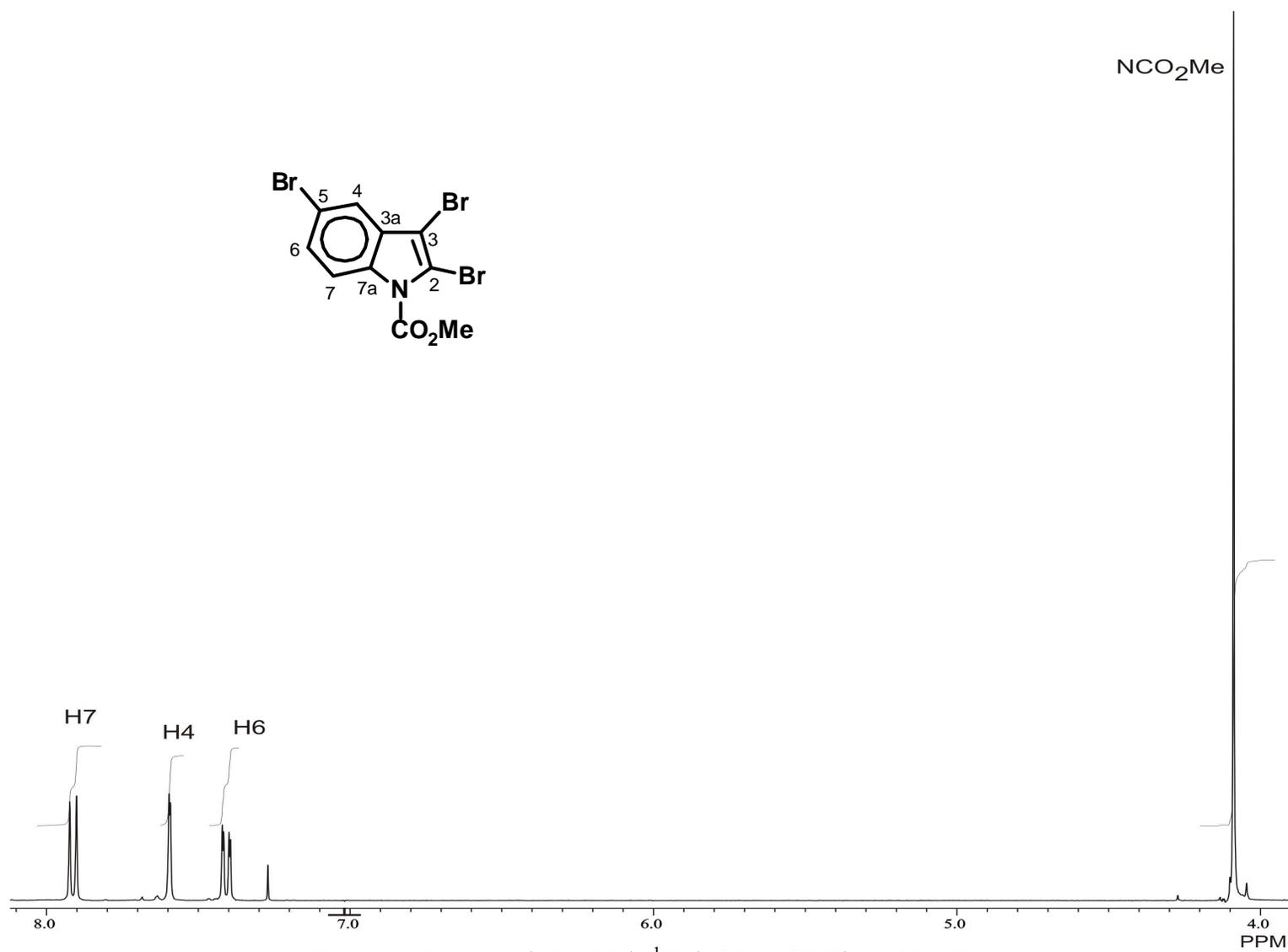


Figura 4. Espectro de RMN de ¹H de **35** en CDCl₃ a 400 MHz.

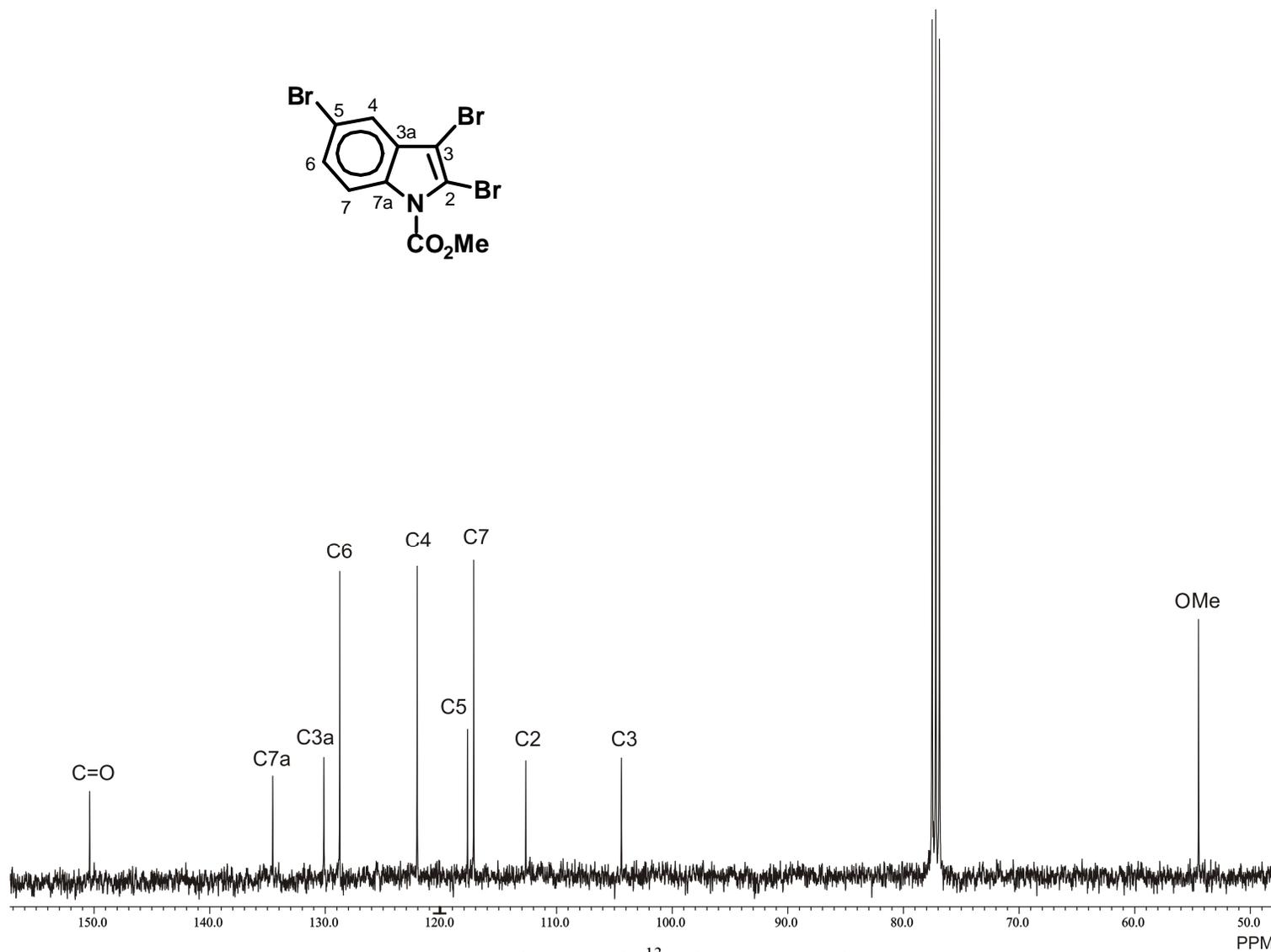


Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C de **35** en CDCl_3 a 100 MHz.

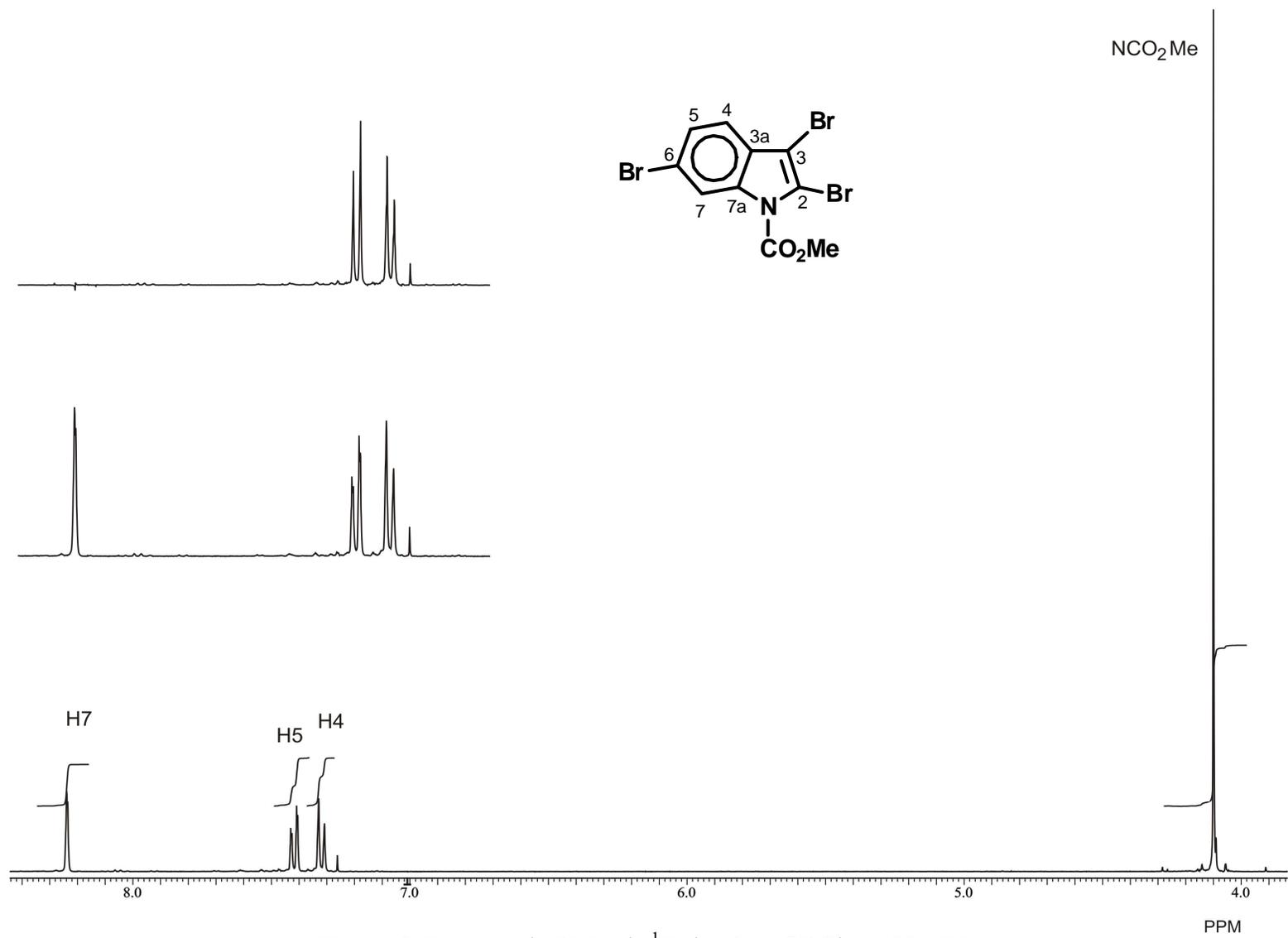


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H de **42** en CDCl_3 a 400 MHz.

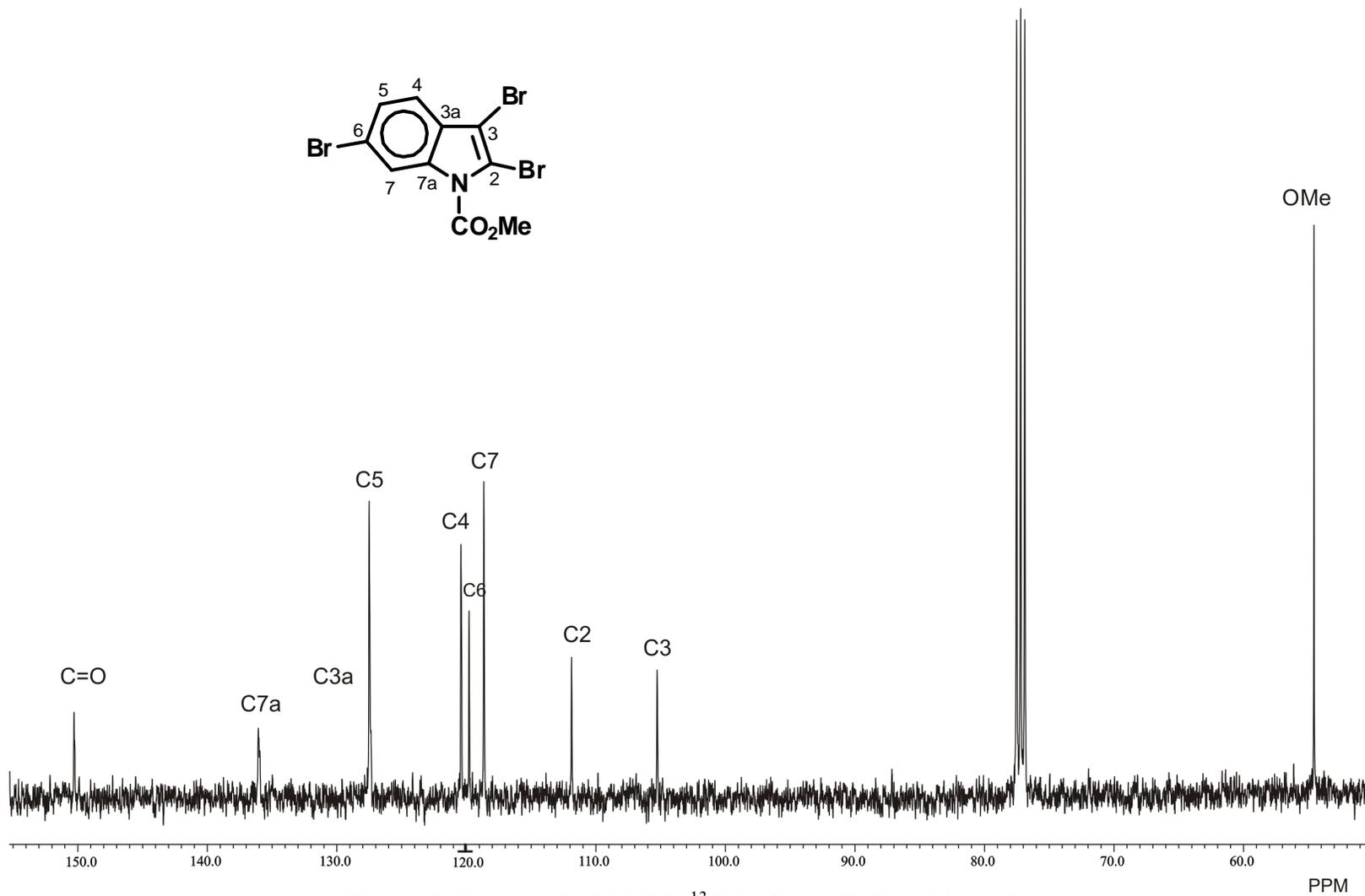
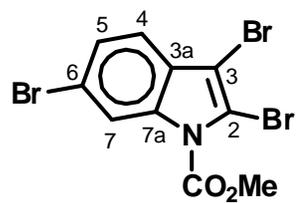


Figura 7. Espectro de RMN de ¹³C de **42** en CDCl₃ a 100 MHz.

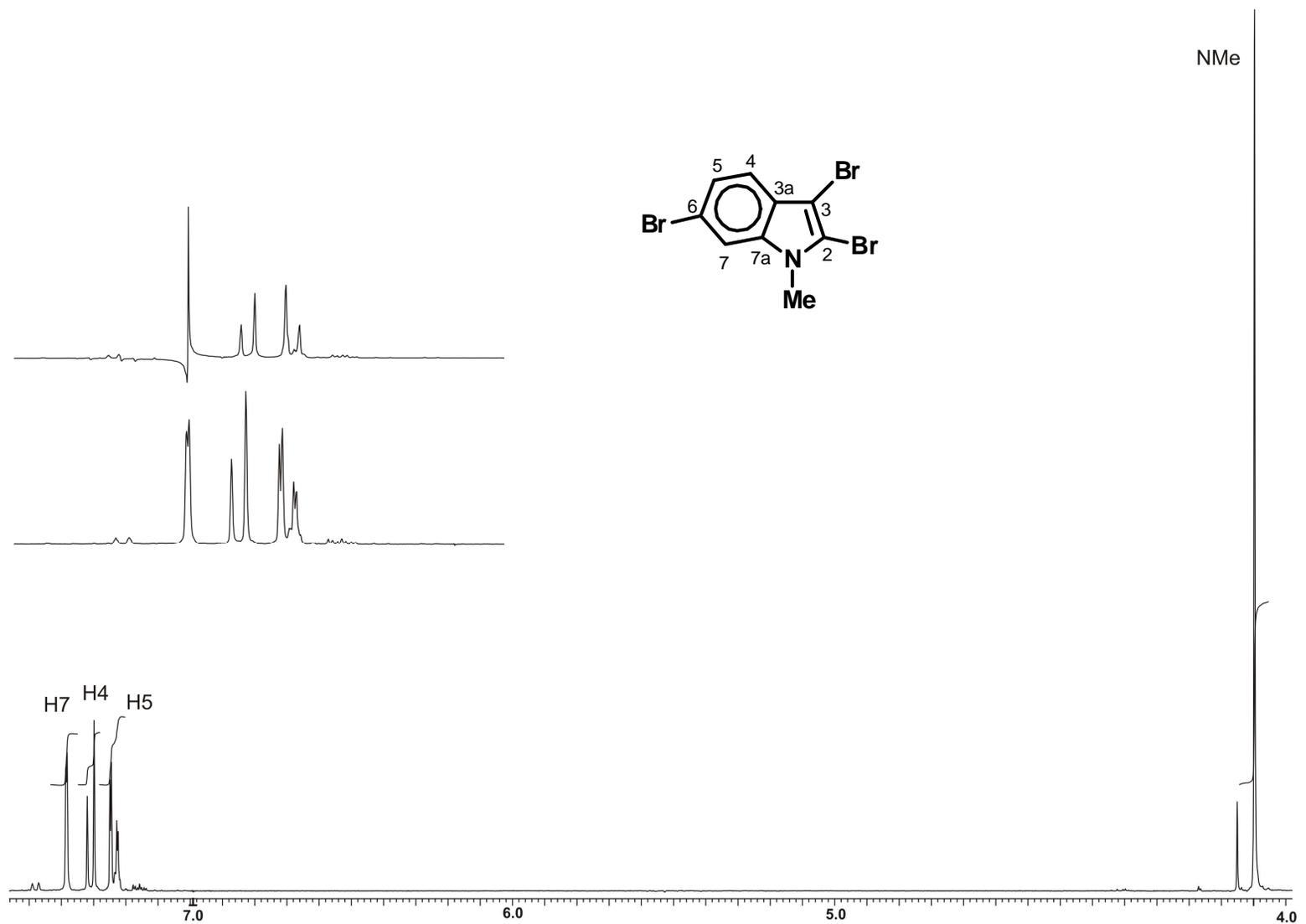


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H de **6a** en CDCl_3 a 400 MHz.

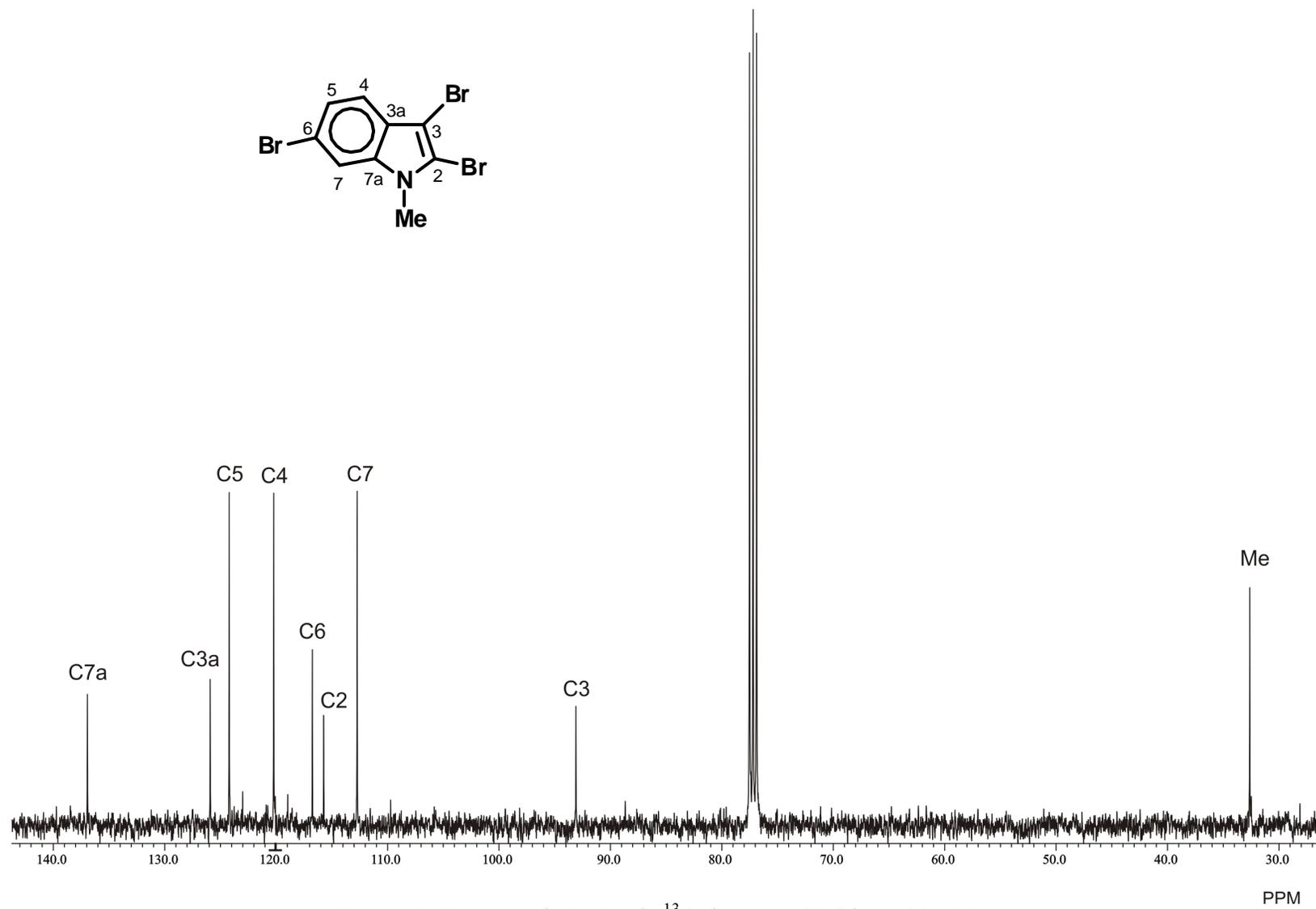


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C de **6a** en CDCl_3 a 100 MHz.

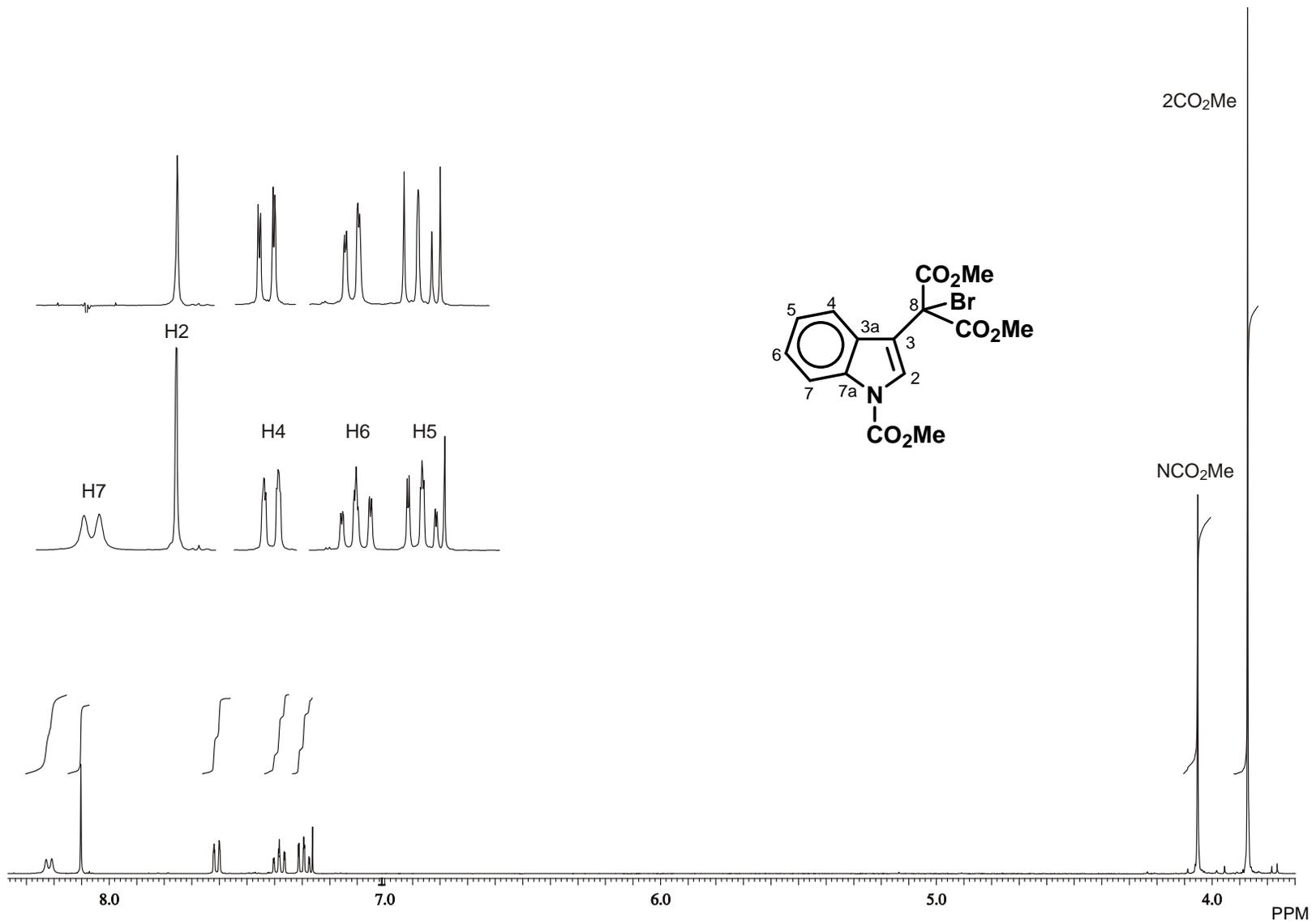


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H de **6a** en CDCl_3 a 400 MHz.

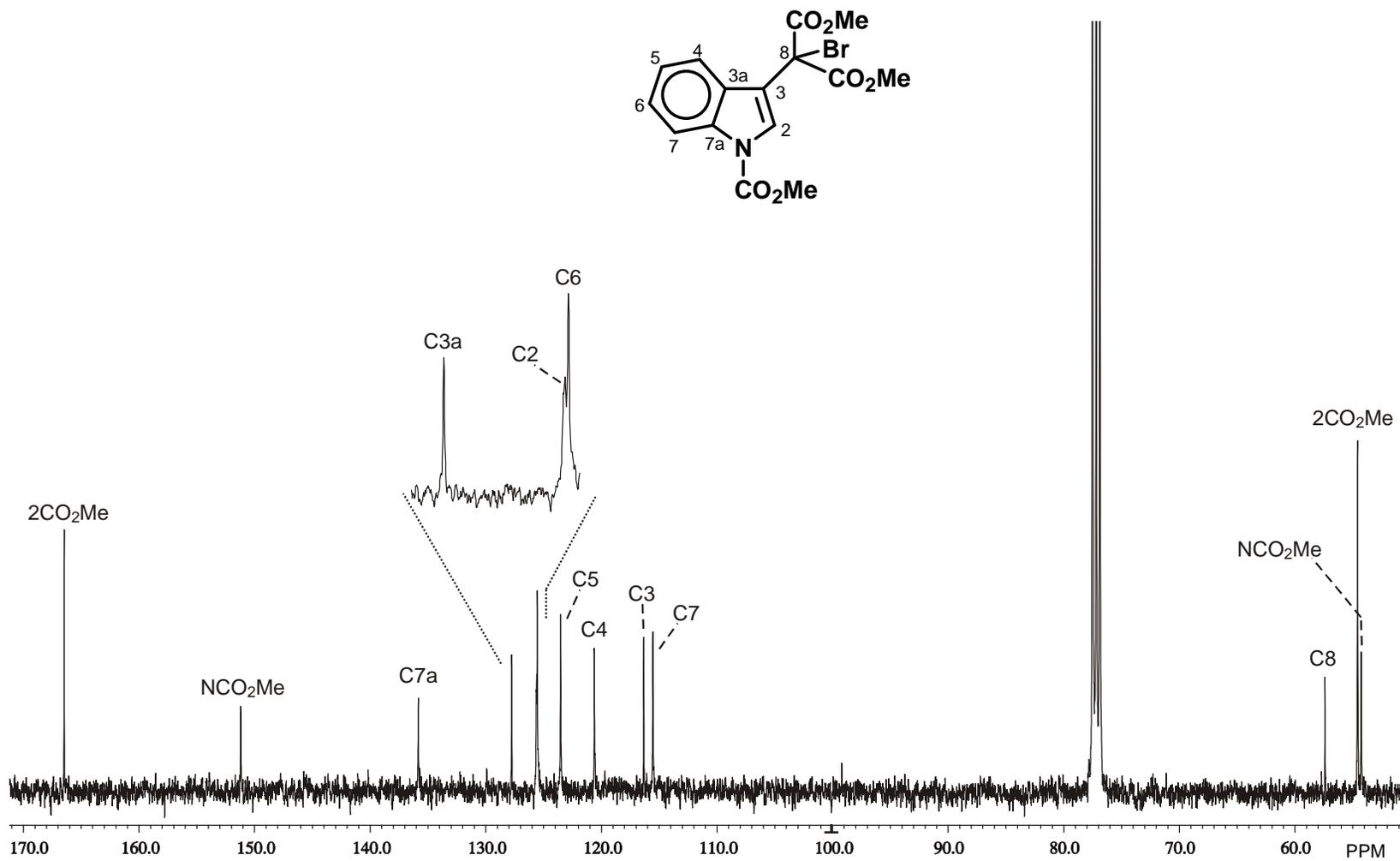


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C de **47** en CDCl_3 a 100 MHz.

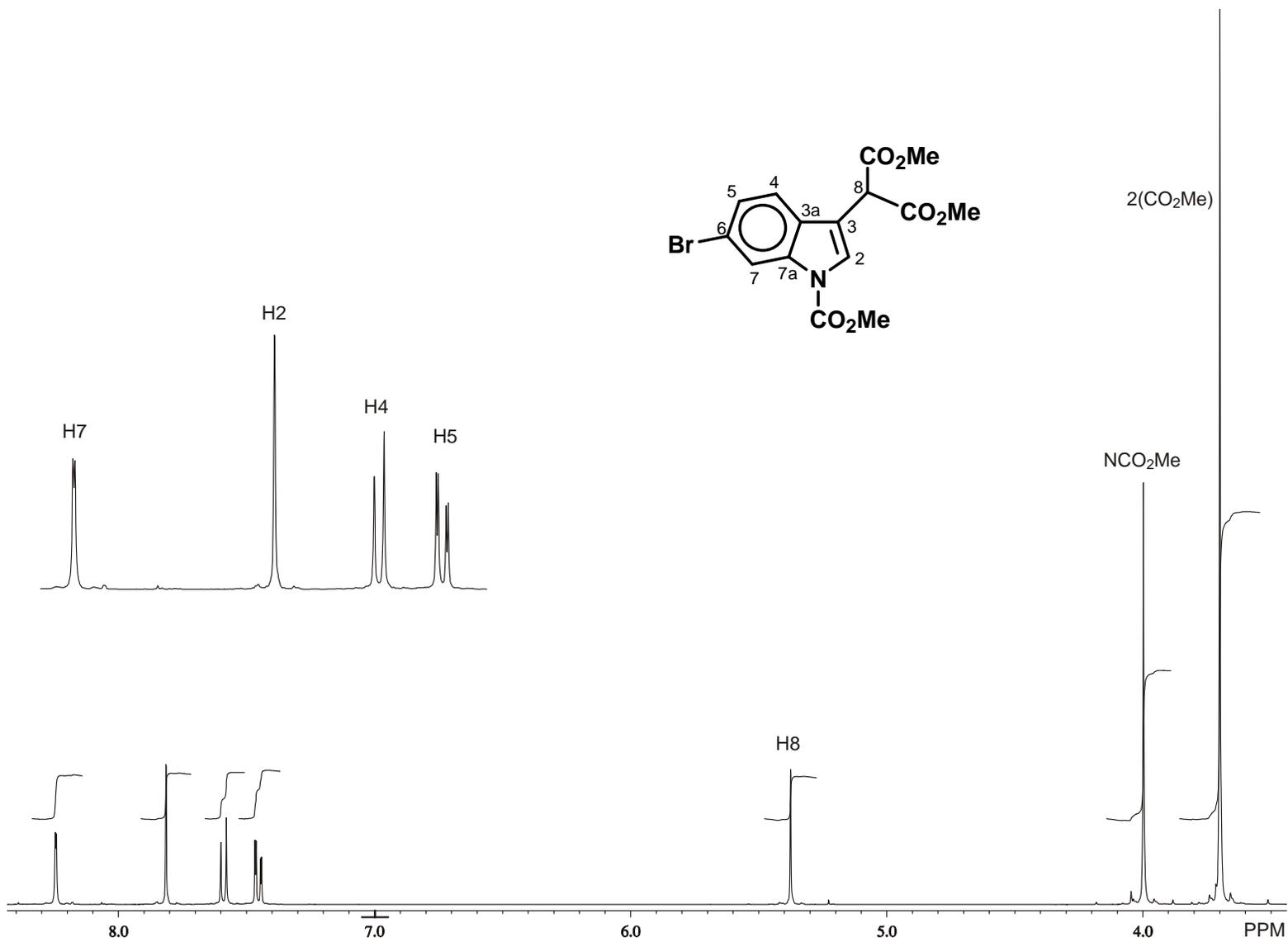


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H de **46** en CDCl_3 a 400 MH

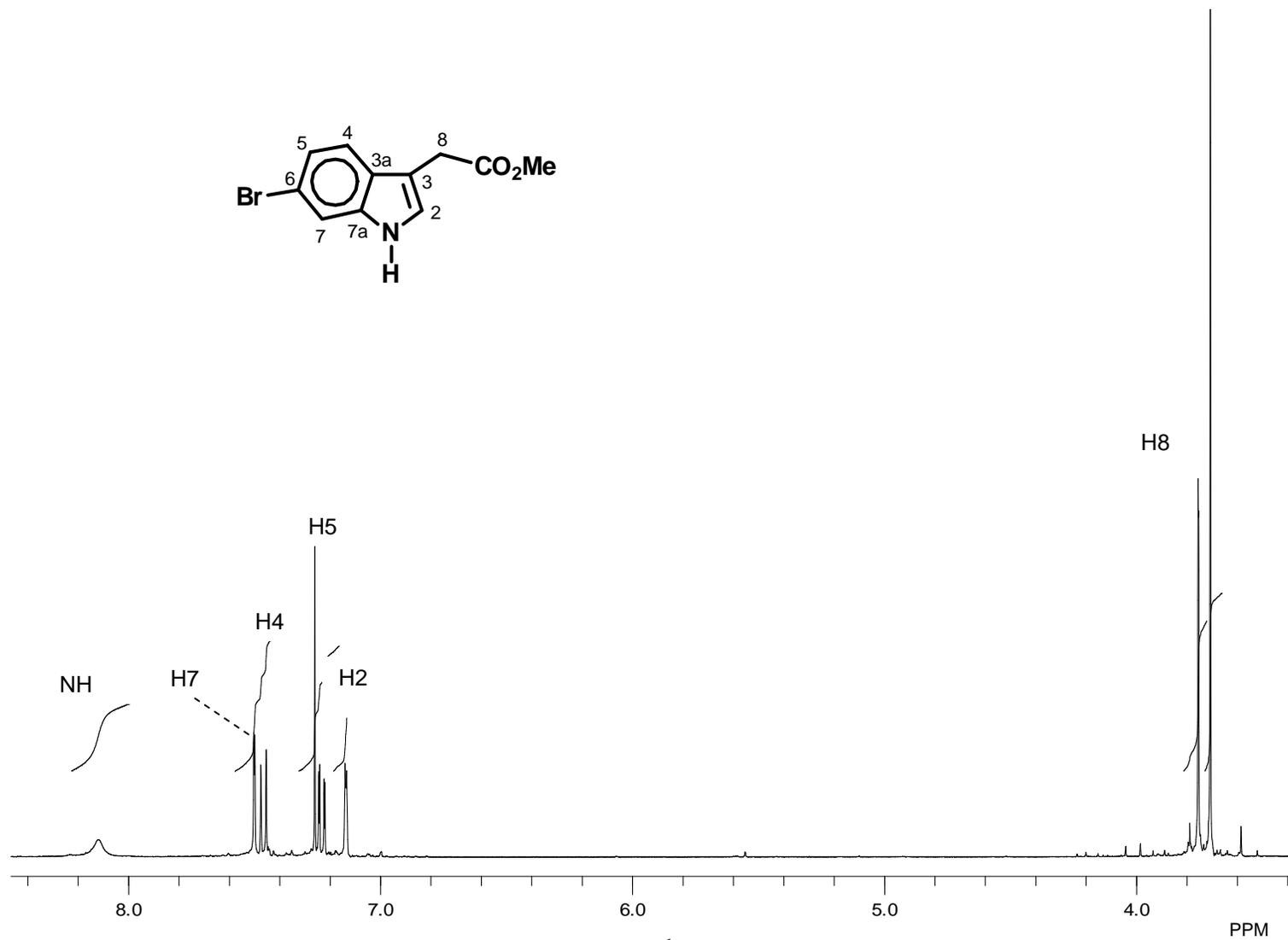


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H de **1c** en CDCl₃ a 400 MHz.

Tabla 1. Datos cristalográficos para 32, 46, 50 y 51.

Compuesto	32	46	50	51
Fórmula	C ₁₀ H ₁₀ Br ₁ O ₂ N ₁	C ₁₅ H ₁₄ Br ₁ O ₆ N ₁	C ₁₅ H ₁₇ O ₄ N ₁	C ₁₅ H ₁₃ Br ₄ O ₄ N ₁
Tamaño (mm ³)	0.38x0.44x0.24	0.28x0.44x0.24	0.42x0.24x0.18	0.50x0.37x0.13
Sistema Cristalino	monoclínico	monoclínico	monoclínico	ortorómbico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ /n	<i>P</i> 2 ₁ /n	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> bca
<i>a</i> (Å)	12.370(12)	11.241(3)	9.671(2)	7.921(3)
<i>b</i> (Å)	8.451(9)	10.983(2)	7.726(5)	20.725(2)
<i>c</i> (Å)	19.563(2)	13.487(2)	9.777(3)	22.227(4)
β (°)	107.89(2)	107.89(2)	104.365(17)	90
V (Å ³)	2045.1(4)	1584.6(5)	707.8(5)	3648.9(1)
<i>D</i> _{calcd} (g cm ⁻³)	1.66	1.61	1.29	2.15
<i>Z</i>	8	4	2	8
<i>M</i> (mm ⁻¹)	3.99	3.83	0.78	10.95
<i>T</i> (K)	293(2)	293(2)	295	2.93(2)
2 θ _{range} (°)	2.08 - 25.98	4.49 - 59.98	4.67 - 59.91	6.86 - 59.96
Reflexiones colectadas	2013	2703	1209	2851
Reflexiones únicas	2013	2347	1070	2450
<i>R</i> _{int} (%)	0.01	0.01	0.01	0.01
Reflexiones observadas	2013	2304	1062	2306
Parámetros	139	217	185	218
<i>R</i> (%), <i>R</i> _w (%)	5.8, 17.8	5.8, 17.8	3.8, 10.8	4.1, 11.2
<i>e</i> _{max} (eÅ ⁻³)	0.19	0.52	0.15	0.67