



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**Estudio de la reactividad de tetrahydro-beta-carbolinas
e indoles frente a dimetildioxirano y dimetilcarbonato.**

Síntesis formal de la *rac*-coerulescina.

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORA EN QUÍMICA**

P R E S E N T A:

**YANETH MARÍA ANTONIETA
CONTRERAS MARTÍNEZ**

**ASESORES: DR. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO
DRA. MYRIAM MELÉNDEZ RODRÍGUEZ**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
DIRECCIÓN

M. en A. JULIO CESAR LEINES MEDECIGO
DIRECTOR DE CONTROL ESCOLAR
P R E S E N T E

Por este conducto le comunico que el jurado asignado al candidato del *Doctorado en Química* **C. M. en Q. Yaneth María Antonieta Contreras Martínez**, quien presenta el trabajo de titulación "**Estudio de la reactividad de tetrahydro-beta-carbolinas e indoles frente a dimetildioxirano y dimetilcarbonato. Síntesis formal de la rac-coerulescina**", después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido **autorizar la impresión** del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del Jurado:

PRESIDENTE: Dra. Susana Rojas Lima

PRIMER VOCAL: Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo

SECRETARIO: Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia

SUPLENTE: Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

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

ATENTAMENTE

"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"

Pachuca, Hgo., 26 de febrero del 2009.

DIRECTOR

M. en C. OCTAVIO CASTILLO ACOSTA.



Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y forma parte del proyecto intitulado “**Oxidación de derivados indólicos para la obtención de compuestos intermediarios útiles en la síntesis total de productos naturales o moléculas previamente diseñadas con potencial actividad biológica**” (CONACYT-2002-C01-40641/A-1).

Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo financiero del Programa Anual de Investigación de la UAEH, a través de los proyectos UAEH-PAI 2006-30B y UAEH-DIP-ICBI-AAQ-286, y del programa de apoyos integrales para la formación de Doctores en ciencias del CONACYT. Convocatoria 2006, No. de solicitud 58557

Esta tesis se realizó en el Laboratorio de Usos Especiales del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por los Doctores Oscar Rodolfo Suárez Castillo y Myriam Meléndez Rodríguez y desarrollada con una beca (Registro 193474) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Esta Tesis Doctoral generó las siguientes publicaciones

1. **Synthesis of indolyindolines mediated by *t*-BuNH₂.** Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez-Rodríguez, Ana L. Morales-García, Indira C. Cano-Escudero, Yaneth M. A. Contreras-Martínez, Martha S. Morales-Ríos and Pedro Joseph-Nathan., *Heterocycles*, **2009**, 78. En prensa.
2. **DMD mediated formal synthesis of (±)-coerulescine.** Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez-Rodríguez, Yaneth M. A. Contreras-Martínez, Alejandro Álvarez-Hernández, Martha S. Morales-Ríos and Pedro Joseph-Nathan. Enviado.

Esta Tesis Doctoral dio lugar a tres participaciones en congresos:

1. “Reacciones de *N*-metilación vs *N*-carbometoxilación en derivados indólicos con dimetilcarbonato y DBU” Yaneth M. A. Contreras-Martínez, Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez-Rodríguez, Martha S. Morales-Ríos, Pedro Joseph-Nathan, presentado en el marco de la 3ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica 2007, llevado a cabo en las instalaciones del CEVIDE de la UAEH los días 15 y 16 de marzo en Pachuca, Hidalgo, México.
2. “Síntesis de bisindoxilos” Yaneth M. A. Contreras-Martínez, Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez-Rodríguez, Martha S. Morales-Ríos, Pedro Joseph-Nathan, presentado en el marco de la 4ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica 2008, llevado a cabo del 7 al 11 de abril en Pátzcuaro, Michoacán.
3. “Síntesis formal de la (\pm)-coerulescina” Yaneth M. A. Contreras-Martínez, Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez-Rodríguez, Martha S. Morales-Ríos, Pedro Joseph-Nathan, presentado en el marco de la 4ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica 2008, llevado a cabo del 7 al 11 de abril en Pátzcuaro, Michoacán.

Gracias Dios por tu amor que sobrepasa todo entendimiento. He confiado en ti y tú has hecho. Ahora te pido me permitas servir a los demás a través de mi profesión.

¿Que es el hombre, para que tengas de él memoria, y el hijo del hombre, para que lo visites? Le has hecho poco menor que los ángeles, y lo coronaste de gloria y de honra (Sal. 8:4-5).

Dedicatorias y agradecimientos

Con la culminación de este proyecto deseo también agradecer a todas aquellas personas que hicieron de este sueño una realidad.

Gracias mamá (Piedad Martínez) por enseñarme las virtudes que a mí puto de vista son las que me han permitido llegar ha este lugar: fe y perseverancia. Eres mi mayor tesoro. Gracias papí (Victor Contreras) por heredarme y compartir conmigo el gusto que hoy me llena de satisfacción (la química). Sabes, aún a estas alturas todavía creo que lo sabes todo. Gracias Myrí por enseñarme a enfrentar las situaciones más complicadas de mi vida. Te debo mucho pero ya encontraré la manera de recompensarte. Gracias Carlitos por apoyar la decisión para que mamá me dejara venir a Pachuca, vivo agradecida por todo lo que Dios me permitió alcanzar en este lugar. Gracias Yaz por tantos y tantos favores que toda la vida me has hecho, si existe el ángel de la guarda eres tu. Gracias hermanos por no escatimar en tiempo ni esfuerzo para apoyarme en todo momento. Tenerlos a mí lado es mi fortuna y mi buena suerte.

Agradezco muchísimo a mis cuñados Mayelo, Lety y Giovany por que se llevaron las joyas de la familia y un adicional, yo. Gracias por toda la paciencia, por el tiempo compartido y por confiarme a sus hijos.

Gracias Zury por apoyarme con las segundas correcciones de esta tesis y por la purificación del último compuesto (te debo el artículo). Ten en mente que el conocimiento es poder, poder para crear y transformar pero sobretodo para ayudar. La mejor herencia sí es la educación. Sigue estudiando y espero que algún día sea yo quien ayude en las correcciones de tu tesis.

Dedico esta tesis a los miembros más pequeños de mi familia: Jan, Harold, Xati y Hans. El consejo para ustedes es el mismo, estudien, hay un mundo fantástico en los libros, todo lo que aprendan cambiará la forma en que se mira al universo. Es como aquella parte de la escritura que dice “Y conoceréis la verdad y la verdad os hará libres”

Agradezco también a mis amigos. Gracias Alberto, ya no estás aquí pero fuiste uno de los primeros en apoyarme cuando las cosas no iban bien en el laboratorio, te debo el consejo de las 2 primeras reacciones que fueron mi cruz. Gracias Indi por tantos años de amistad, por ser cómplice en este camino y por soportarme en tiempos difíciles. Gracias John por tantos años de amistad y por todo el apoyo que me diste para terminar este proyecto, al igual que Alberto, te debo uno que otro consejito que permitió llevar a buen término mi trabajo de investigación. Gracias Ady, compartir contigo los últimos 6 meses ha sido una de las experiencias más extremas y divertidas que he tenido, es una suerte contarte entre mis mejores amigos y sé que será así por muchos años. Gracias Gayo, te agradezco por el apoyo tanto en lo laboral como en lo personal. Eres excepcional, una persona muy talentosa e inteligente. A ti y a Ady les agradezco el haber vivido uno de los congresos más interesantes de mi vida (Pátzcuaro, Michoacán). Gracias Paco Pérez, unas cuantas líneas no alcanzan para hacerte justicia, eres amigo incondicional. Deseo que tengas mucho éxito en todo lo que emprendas y ya sabes, cuenta conmigo para todo lo que necesites.

Gracias también a Maricruz y Jesús por la invaluable ayuda en la parte final de esta tesis (presentación e impresión). Al borde de la locura, gracias por ser los salvadores. Gracias también a mis compañeros y amigos del laboratorio de usos especiales quienes han hecho mi vida mucho más divertida e interesante. Naye, Claudia, Bere, Lupita, Felipe, Arian, Martín y Mica.

Eduardo no puedes faltar siendo tan especial e importante para mí. Gracias por encargarte de la parte por demás interesante, la diversión. Por todos los momentos compartidos y por todo lo que de ti he aprendido.

Agradezco infinitamente a mis pastores Samuel Hernández Rivera y familia y Asael Hernández Lugo y familia quienes han sido parte fundamental en mi vida. Gracias por todas sus oraciones que ahora veo hechas una realidad.

Con profundo respeto y admiración agradezco a mis estimados asesores Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo y Dra. Myriam Meléndez Rodríguez por la dirección de esta tesis, por los años que dedicaron a mi formación como investigadora pero sobre todo gracias por su amistad.

De manera muy especial agradezco a los miembros del jurado Dr. Martín Torres Valencia y Dra. Susana Rojas Lima por las valiosas aportaciones hechas a este trabajo y por la revisión del mismo.

Igualmente agradezco a todos mis profesores tanto de la carrera como del posgrado que contribuyeron en todos estos años a mi formación.

Lista de abreviaturas, acrónimos y símbolos

Å	Ångström
Ac	acetilo
AMCPB	ácido metacloroperbenzónico
ac	acuoso
B3LYP	Beeck Three Parameter, Lee-Yang-Parr
Bn	bencilo
Boc	carboxi- <i>tert</i> -butilo
Bu	carbonato de di- <i>tert</i> -butilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
c	cuádruple
°C	grados Celsius
Cbz	grupo benciloxicarbonilo
CCP	cromatografía en capa fina
δ	desplazamiento químico
d	doble
da	doble ancha
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	doble de dobles
ddd	doble de doble de doble
dt	doble de triple
DFT	density functional theory
ΔG [‡]	barrera rotacional
DMC	dimetilcarbonato
DMD	dimetildioxirano
DMF	dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido hexadeuterado

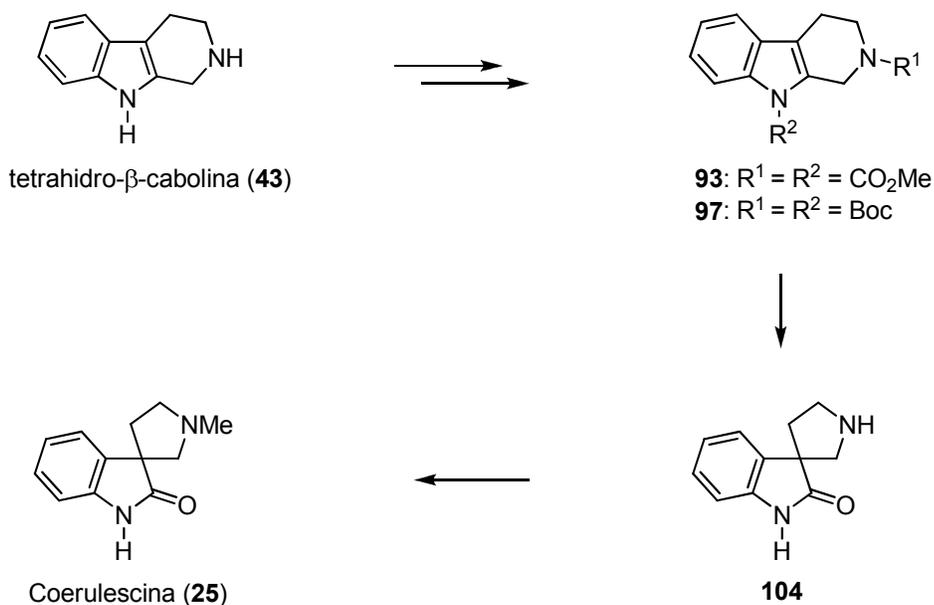
<i>E</i>	del alemán <i>entgegen</i> , “opuestos”
EDTA	sal del ácido etiléndiaminotetracético
EMAR	espectrometría de masa de alta resolución
EMIE	espectrometría de masa de impacto electrónico
eq	equivalentes
E_{rel}	energía relativa
Et	etilo
eV	electrón volts
g	gramos
h	horas
HETCOR	heteronuclear correlation
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	hexametilfosforamida
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HSAB	hard and soft acids and bases
Hz	hertz
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
K	kelvin
kcal	kilocalorías
KHMDS	hexametildisilazano de potasio
KTB	<i>t</i> -butoxido de potasio
L	litros
m	múltiple
M	molar
$[M]^+$	ion molecular
μ	coeficiente de absorción
μL	microlitros
Me	metilo
mg	miligramos
MHz	megahertz

min	minutos
mL	mililitros
mm	milímetros
MMFF	merck molecular force field
mmol	milimoles
m/z	relación masa-carga
MoO ₅ ·HMPA	(hexametilfosforamida)oxodiperoxomolibdeno (VI)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
ρ	densidad
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
P.M.	peso molecular
ppm	partes por millón
<i>R</i>	del latín: <i>rectus</i> ≡ derecha
Red-Al	dihidrobis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio
RMN de ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
RMN de ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono trece
<i>S</i>	del latín: <i>sinister</i> ≡ izquierda
s	simple
sa	simple ancha
t	triple
ta	triple ancha
t.a.	temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOCl	hipoclorito de <i>terc</i> -butilo
tda	triple de doble ancha
td	triple de dobles
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano

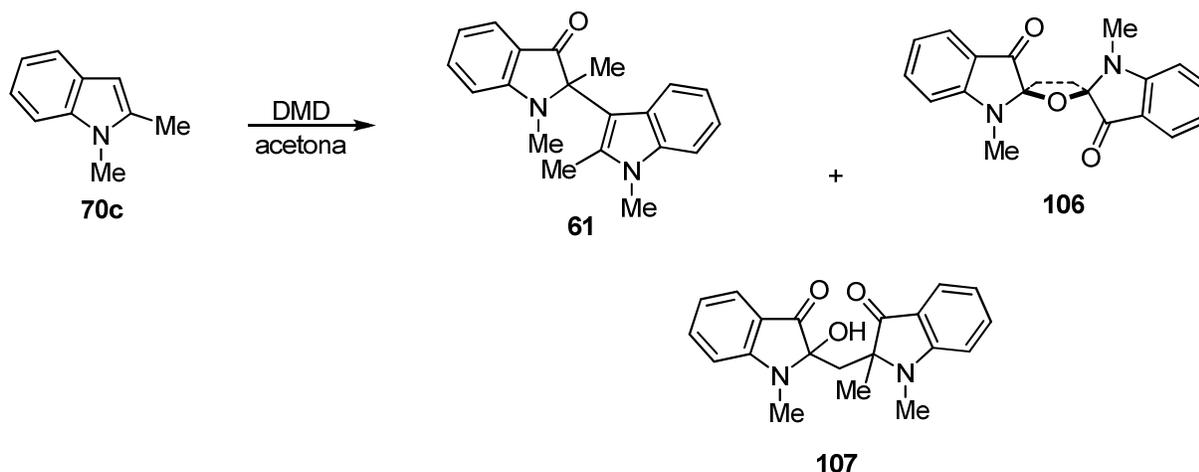
UV	ultravioleta
ν_{\max}	frecuencia máxima
v	volumen
v/v	volumen a volumen
Z	del alemán <i>zusammen</i> “juntos”
α	ángulo α
β	ángulo β
γ	ángulo γ
δ	desplazamiento químico
ϕ	ángulo <i>phi</i>
ρ_{calc}	densidad calculada
ρ_{max}	densidad electrónica máxima residual
Z	número de moléculas por celda unitaria

RESUMEN

Los alcaloides del tipo espiropirrolidinoxindol son compuestos de origen natural que han mostrado importantes propiedades biológicas, específicamente como inhibidores del ciclo celular. Sin embargo, poco se conoce acerca del mecanismo de acción de estos compuestos por lo que la actividad antitumoral que han mostrado requiere más investigación. Por ello, el diseño de nuevas rutas de síntesis que proporcionen fácil acceso a esta clase de compuestos es hoy en día muy importante. En el presente trabajo de investigación se desarrolló una nueva metodología para la obtención de compuestos del tipo espiropirrolidinoxindol siendo el paso clave la oxidación de tetrahidro- β -carbolinas utilizando dimetildioxirato (DMD) como agente oxidante. Esta metodología se aplicó en la síntesis formal de la (\pm)-coerulescina (**25**). El rendimiento global obtenido en la síntesis de **25** a partir de **43** es de 64% vía el intermediario **93** y de 94% vía el intermediario **97**.



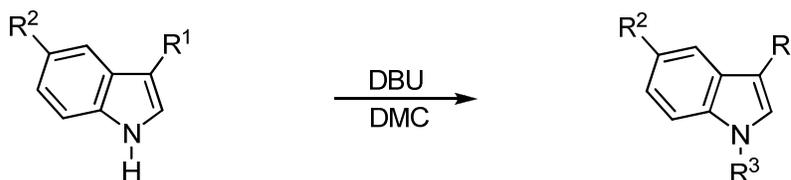
Así también, utilizando las condiciones de reacción para la oxidación del doble enlace en tetrahidro- β -carbolinas se estableció una metodología nueva para la obtención de bisindoxilos como **106** y **107** mediante la oxidación con DMD del 1,2-dimetilindol (**70c**) obteniendo rendimientos considerablemente mayores a los descritos con el uso de otras metodologías.⁴⁷



Por otro parte, una de las reacciones con gran aplicación en síntesis orgánica es la reacción de metilación. En los últimos años la reacción de *N*-metilación en derivados indólicos utilizando dimetilcarbonato (DMC) como agente metilante se ha aplicado con gran éxito. Sin embargo, dado que el DMC posee un doble carácter electrofílico es posible obtener, además de los productos metilados, productos carbometoxilados en menor proporción o incluso como únicos productos de reacción. Con la finalidad de establecer un patrón de reactividad que nos permitiera predecir cuando se favorece la reacción de *N*-metilación respecto a la de *N*-carbometoxilación en el presente trabajo de investigación se llevó a cabo un estudio de reactividad del DMC frente al indol y a once derivados indólicos sustituidos en C3 y/o C5 y se determinó que los grupos electroattractores capaces de deslocalizar de manera efectiva la carga negativa sobre el átomo de nitrógeno como $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$,

condujeron a productos *N*-metilados, mientras que grupos electrodonadores como –Me y –OMe, dieron lugar a un anión indólico con mayor densidad electrónica en el átomo de nitrógeno favoreciendo la formación del carbamato.

Indoles con sustituyentes electroattractores por inducción pero donadores por resonancia como los indoles C3-halogenados **124** y **125** también condujeron a los carbamatos. Para los derivados indólicos como **122** y **123**, que generan aniones indólicos con un carácter duro o blando no definido se obtuvieron mezclas de productos.

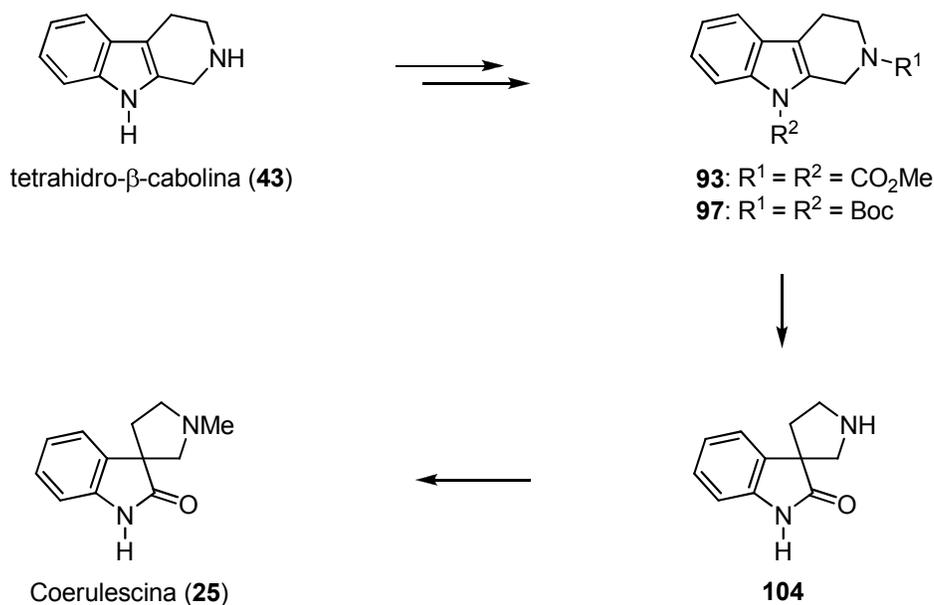


Compuesto	Producto	
	R ³ = CO ₂ Me	R ³ = Me
5 : R ¹ = R ² = H	126 (97%)	–
118 : R ¹ = Me, R ² = H	119 (99%)	–
135 : R ¹ = CH ₂ CO ₂ Me, R ² = H	58 (70%)	–
124 : R ¹ = Br, R ² = H	132 (82%)	–
125 : R ¹ = I, R ² = H	133 (18%)	–
79 : R ¹ = H, R ² = OMe	136 (99%)	–
128 : R ¹ = NO ₂ , R ² = H	–	134 (50%)
81 : R ¹ = CN, R ² = H	–	86 (99%)
88 : R ¹ = CHO, R ² = H	–	120 (71%)
80 : R ¹ = H, R ² = NO ₂	–	85 (99%)
122 : R ¹ = CHC(CO ₂ Et) ₂ , R ² = H	130a (42%)	130b (36%)
123 : R ¹ = CHC(CO ₂ Et)(CN), R ² = H	131a (16%)	131b (51%)

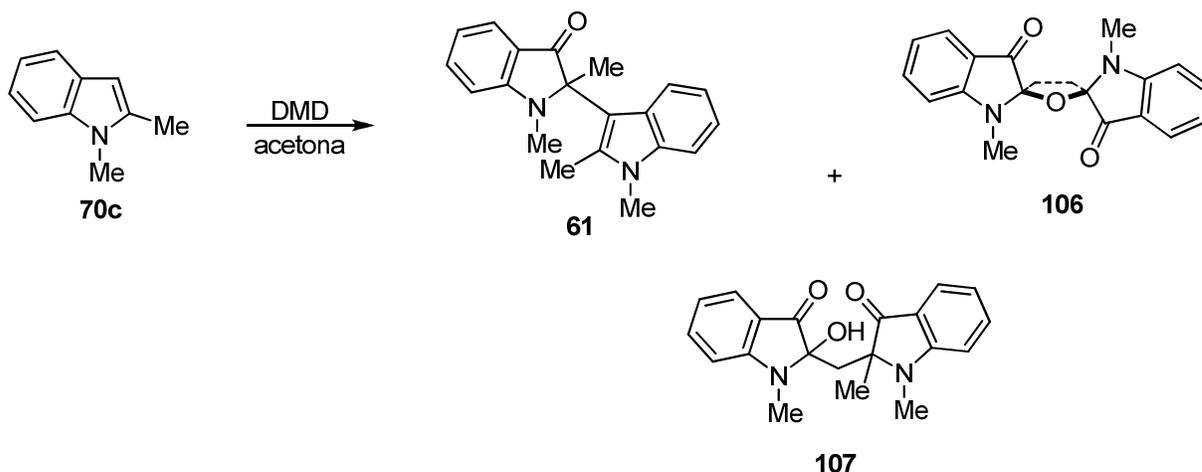
ABSTRACT

Natural alkaloids spiropyrrolidinyloxindoles have recently shown cell-division cycle inhibition. Since the cellular site of action of these compounds has not yet been disclosed, their anti-tumor activity requires further investigation. As a consequence, synthetic routes that provide easy access to this kind of compounds become important.

The present work describes a novel method to obtain spiropyrrolidinyloxindoles through an oxidative rearrangement of tetrahydro- β -carboline mediated by dimethyldioxirane (DMD) as the key step. This method was applied to formal synthesis of (\pm)-coerulescine (**25**). Compound **25** was obtained from **43** in 64% overall yield through intermediate **93** and in 94% overall yield through **97**.



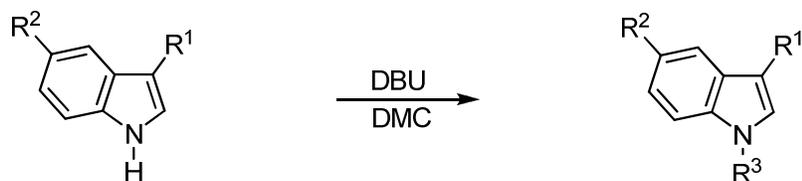
Using the same protocol for the oxidative rearrangement of tetrahydro- β -carbolines we established a method to obtain bisindoxyles such as **106** y **107** by oxidation of 1,2-dimethylindole (**70c**) with DMD. The obtained yield for **106** was higher than that reported in literature using different methodologies.⁴⁷



As the reaction of methylation is widely useful in organic synthesis, a constant need to find environmentally friendly methylation reagents constitutes an important challenge. In the last few years dimethyl carbonate (DMC) has been used for *N*-methylation of indole derivatives however, as DMC is an ambident electrophile, besides the methylated products it is also possible to obtain the *N*-carbomethoxylated derivatives. In order to study the preference of *N*-methylation over the *N*-carbomethoxylation reaction on indoles we carried out the reaction of indole and eleven indole derivatives C3 and C5 substituted with DMC.

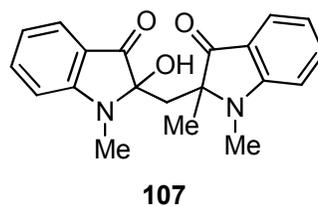
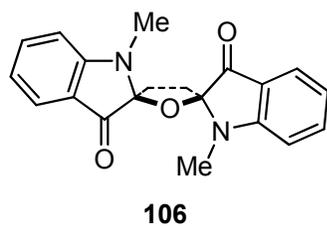
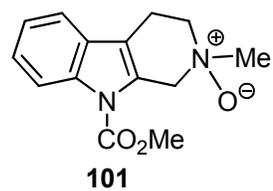
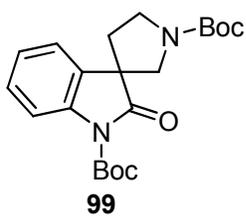
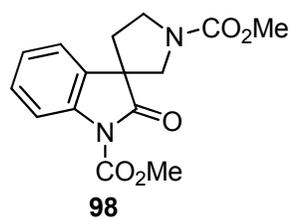
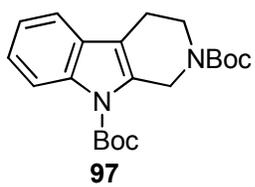
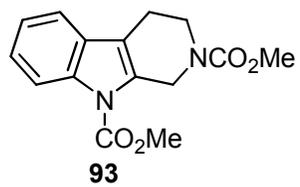
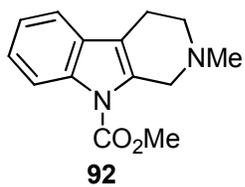
We observed that electron attracting groups such as $-\text{CN}$ and $-\text{NO}_2$ on the indole nucleus afford *N*-methyl derivatives. On the other hand, indoles substituted with electron donating groups such as $-\text{Me}$, $-\text{OMe}$ and halogen substituents yield *N*-carbomethoxylated derivatives. As can be seen, the product of methylation or

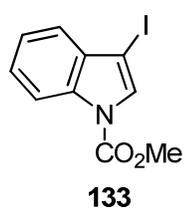
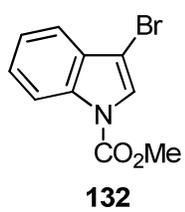
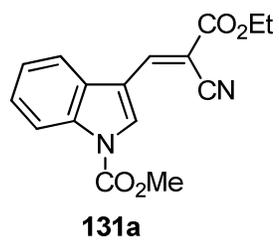
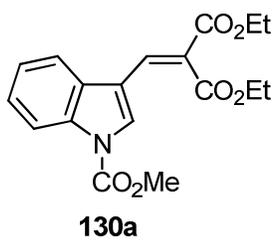
carbomethoxilation depends on the hardness or softness on the nitrogen atom cause by the substituent. Indoles such as **122** and **123** that give rise to anions with non defined hard or soft behavior afford mixtures of both methylated and carbomethoxylated products.



Compound	Product	
	R ³ = CO ₂ Me	R ³ = Me
5 : R ¹ = R ² = H	126 (97%)	–
118 : R ¹ = Me, R ² = H	119 (99%)	–
135 : R ¹ = CH ₂ CO ₂ Me, R ² = H	58 (70%)	–
124 : R ¹ = Br, R ² = H	132 (82%)	–
125 : R ¹ = I, R ² = H	133 (18%)	–
79 : R ¹ = H, R ² = OMe	136 (99%)	–
128 : R ¹ = NO ₂ , R ² = H	–	134 (50%)
81 : R ¹ = CN, R ² = H	–	86 (99%)
88 : R ¹ = CHO, R ² = H	–	120 (71%)
80 : R ¹ = H, R ² = NO ₂	–	85 (99%)
122 : R ¹ = CHC(CO ₂ Et) ₂ , R ² = H	130a (42%)	130b (36%)
123 : R ¹ = CHC(CO ₂ Et)(CN), R ² = H	131a (16%)	131b (51%)

Compuestos nuevos sintetizados





ÍNDICE

1. Introducción

1.1	Productos naturales	1
1.2	Síntesis total	2
1.3	Alcaloides	3
1.4	Espiropirrolidinoxindoles	6
1.5	Reacciones de reordenamiento	8
1.6	Dimetilcarbonato (DMC) y reacciones de metilación	9

2. Antecedentes

2.1	Espiropirrodilinoxindoles	12
2.2	Síntesis de espiropirrolidinoxindoles	15
2.2.1	Reordenamientos oxidativos de tetrahidro- β -carbolinas	15
2.2.1.1	Oxidación con agentes halogenantes	15
2.2.1.2	Oxidación con tungstato de sodio	19
2.2.1.3	Oxidación con tetraacetato de plomo	20
2.2.1.4	Oxidación con tetróxido de osmio	20
2.3	Dimetildioxirano como agente oxidante	22
2.4	Síntesis de bisindoxilos	25
2.5	DMC y reacciones de metilación en indoles	30

3. Justificación 33

4. Objetivos 35

5.	Resultados y discusión	36
5.1	Síntesis formal de la coerulescina (25)	36
5.1.1	Síntesis de tetrahydro- β -carbolinas	36
5.1.2	Síntesis de espiropirrolidinoxindoles	39
5.2	Síntesis de bisindoxilos	43
5.3	Estudio de reactividad del DMC frente a derivados indólicos	50
5.3.1	Síntesis de derivados indólicos	51
5.3.2	Obtención de derivados indólicos <i>N</i> -metilados y <i>N</i> -carbometoxilados con DMC	54
5.4	Evidencias espectroscópicas por RMN y difracción de rayos X de los compuestos sintetizados	62
5.4.1	9-Carbometoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina (92)	62
5.4.2	2,9-Dicarbometoxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina (93)	68
5.4.3	1,1'-(Dicarbometoxi)espiro(indol-3,3'-pirrolidin)-2-(1 <i>H</i>)-ona (98)	76
5.4.4	2-Óxido de 9-carbometoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[3,4- <i>b</i>]indol (101)	86
5.4.5	1'-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil)espiro(indol-3,3'-pirrolidin)-2-(1 <i>H</i>)-ona (105)	94
5.4.6	Bisindoxilo 106	100
5.4.7	2-(Metil(1,2-dimetil-3-oxoindolin-2-il))-1-metil-2-hidroxi-1-metilindolin-3-ona (107)	107
5.4.8	1-Carbometoxi-3-yodoindol (133)	114
5.4.9	2((1-Carbometoxi)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)malonato de dietilo (130a)	120
6.	Conclusiones	131

7.	Parte experimental	134
7.1	Generalidades	134
7.2	Carboalcoxilación y/o alquilación de tetrahidro- β -carbolinas	135
7.3	Procedimiento general para la preparación del <i>N</i> -óxido de β -carbolina 101 y de los espirooxindoles 98 y 99	139
7.4	Síntesis de los espirooxindoes 104 y 105	141
7.5	Síntesis de bisoxindoles	142
7.6	Procedimiento general para la preparación de derivados indólicos <i>N</i> -metilados y <i>N</i> -carbometoxilados	144
8.	Referencias	151
9.	Apéndice	156

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Productos naturales.

Se conocen como *productos naturales* aquellos compuestos orgánicos que se encuentran en la naturaleza y que se aíslan de organismos vivos tales como algas, hongos, bacterias, plantas y animales. Los productos naturales, también conocidos como metabolitos secundarios, son compuestos que no forman parte de los procesos vitales en los organismos que los contienen y son de distribución limitada y específica para una especie o grupo de especies.¹

Durante muchos años los productos naturales se consideraron como productos finales de procesos metabólicos, sin función específica o como productos de desecho. Algunos biólogos consideraron, durante largo tiempo, a los productos naturales como compuestos de poco interés. No fue sino a partir del siglo XIX y principios del siglo XX cuando se inició el estudio de los metabolitos secundarios por químicos orgánicos interesados en estas sustancias, dada su gran aplicación como drogas medicinales, venenos, saborizantes, aceites, ceras y otros materiales utilizados en la industria. El estudio de estas sustancias impulsó el desarrollo de nuevas técnicas de separación, métodos espectroscópicos para la elucidación de su estructura y metodologías de síntesis que hoy constituyen la química orgánica contemporánea.²

Hoy en día se sabe que los productos naturales cumplen funciones específicas en los organismos que los producen. Mediante estudios biológicos se ha determinado que la mayoría de metabolitos secundarios desempeñan funciones de defensa contra predadores y patógenos, actúan como agentes alelopáticos (que son liberados para

ejercer efectos sobre otras plantas) o atraen a los polinizadores o a los dispersores de las semillas.³⁻⁵

Con el reconocimiento de las propiedades antes mencionadas de los productos naturales y principalmente de aquellas con interés biológico, se ha impulsado el desarrollo de diversas áreas de la química, en especial la *síntesis química* de productos naturales o *síntesis total*.

1.2 Síntesis total.

La síntesis total de un producto natural consiste en obtener un compuesto, en la mayoría de los casos de estructura compleja, a partir de moléculas relativamente sencillas.

La síntesis total de compuestos de origen natural a menudo representa un gran reto para el químico orgánico ya que estas sustancias son, en numerosas ocasiones, no solo complejas sino también poco estables, por lo que frecuentemente presentan problemas de síntesis, los cuales requieren de tácticas y estrategias únicas para su solución.⁶

En los primeros años, la síntesis de un compuesto de origen natural era el método más confiable para proponer o determinar la estructura molecular de estas sustancias mediante comparación directa. Con la aparición de los métodos espectroscópicos modernos como la RMN y la difracción de rayos X, la elucidación de estas sustancias se hizo posible sin necesidad de llevar a cabo su síntesis. Pero aún hoy en día esta área de la química sigue jugando un papel muy importante, siendo su principal objetivo el desarrollo de nuevas y eficientes metodologías para la preparación de productos naturales y sobre todo para la creación de nuevas entidades químicas, en especial en el área de compuestos con potencial actividad biológica.

1.3 Alcaloides.

Los alcaloides son compuestos orgánicos nitrogenados de origen natural, los cuales poseen en menor o mayor grado un carácter básico. Estos compuestos constituyen uno de los grupos de productos naturales con mayor diversidad encontrados en organismos vivos; además, poseen una gran variedad de estructuras y actividades farmacológicas. Aunque los alcaloides han sido tradicionalmente aislados de plantas, un número creciente de estos metabolitos secundarios han sido aislados de animales, insectos, invertebrados marinos y microorganismos.⁷

En la actualidad se conocen más de 10,000 alcaloides naturales que pueden ser clasificados según el aminoácido del cual se derivan o de acuerdo a la posición del átomo de nitrógeno en su estructura elemental. Según su estructura, los alcaloides se clasifican principalmente en:⁸

- ***Alcaloides heterocíclicos.***
- Alcaloides con un átomo de nitrógeno exocíclico.
- Poliaminas.
- Alcaloides peptídicos.
- Alcaloides terpénicos.

Se conocen como alcaloides heterocíclicos a aquellos alcaloides que contienen uno o más átomos de nitrógeno formando parte de un ciclo.⁸ Los alcaloides de indol como la reserpina (**1**), de pirrolidina como la mesembrina (**2**), de tropano como la cocaína (**3**) y de quinolina como la quinina (**4**) son algunos ejemplos representativos de este grupo (Figura 1).⁹

El estudio de los alcaloides heterocíclicos como **1-4** ha sido de gran interés desde la antigüedad dado que este tipo de compuestos se han empleado como drogas medicinales o venenos en pociones, tés y ungüentos.⁷ En la actualidad se sabe que el 25% de los medicamentos comerciales son alcaloides heterocíclicos o análogos de éstos,⁹ de ahí la importancia de llevar a cabo su estudio desde diferentes perspectivas como son la biosíntesis, el metabolismo, la función en su medio ambiente, la elucidación estructural y su síntesis.

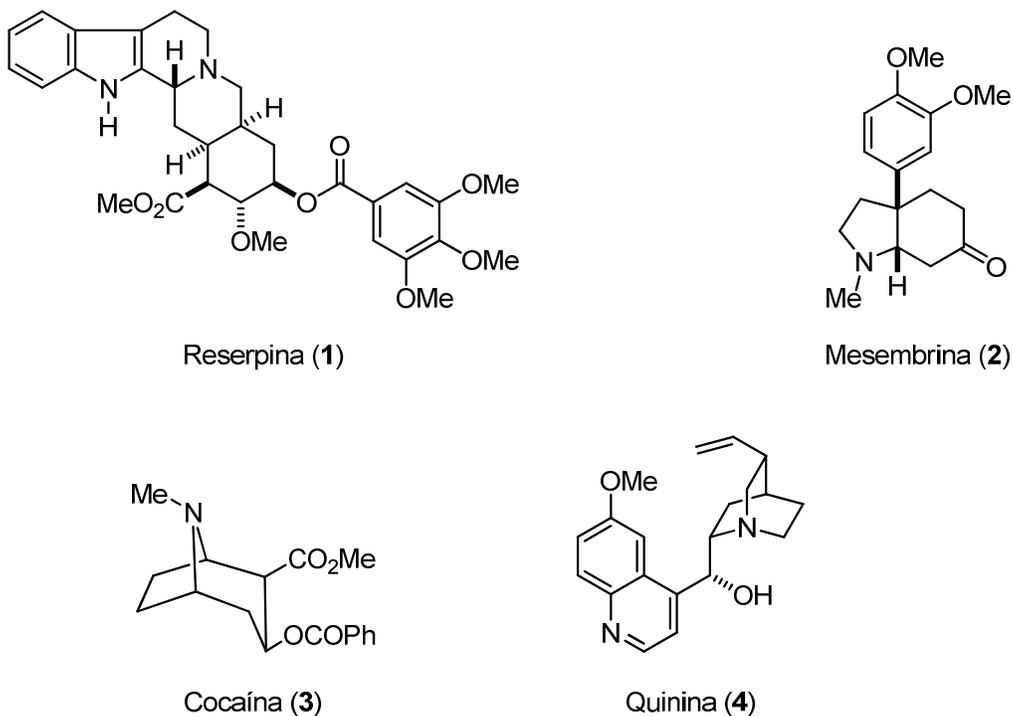


Figura 1. Alcaloides heterocíclicos representativos.

Los alcaloides de indol son alcaloides heterocíclicos de amplia distribución en la naturaleza. Se les conoce con dicho nombre a aquellos compuestos que poseen

como estructura base el indol (5) o un elemento estructural derivado del indol, tal como la indolina (6), la indolenina (7), el indoxilo (8), el oxindol (9), el carbazol (10), la β -carbolina (11) y la γ -carbolina (12) (Figura 2).⁸

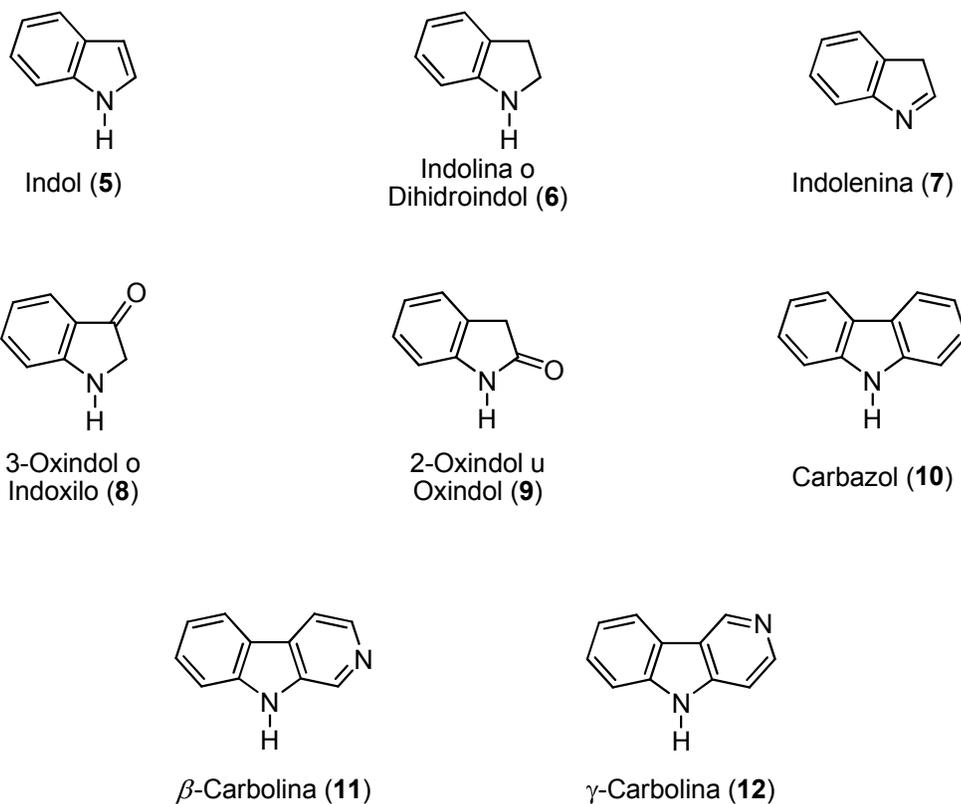
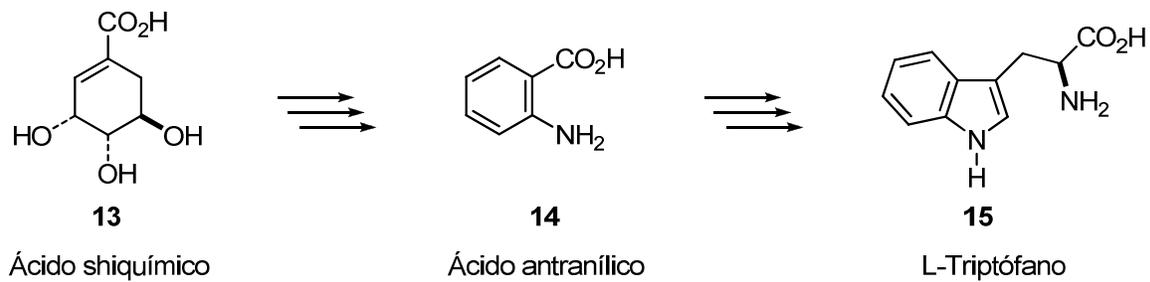


Figura 2. Alcaloides de indol.

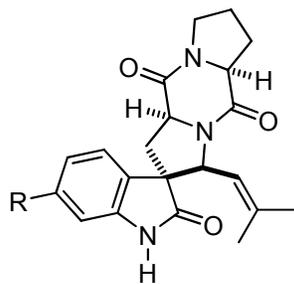
Biosintéticamente los alcaloides indólicos se derivan del triptófano (15), un aminoácido aromático que contiene un anillo de indol, el cual se genera a partir del ácido shiquímico (13) vía el ácido antranílico (14) (Esquema 1).¹



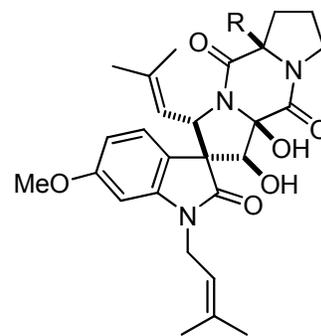
Esquema 1. Precursores del L-triptófano.

1.4 Espiropirrolidinoxindoles.

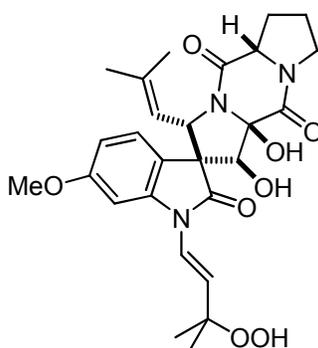
Los espiropirrolidinoxindoles son alcaloides derivados del indol cuyo núcleo se encuentra en un gran número de productos naturales de origen diverso. El estudio de estos compuestos es reciente y su importancia radica principalmente en la actividad biológica que muchos de ellos presentan. Tal es el caso de las espirotriptostatinas A-E (**16-20**),^{10,11} las cuales han sido aisladas del hongo *Aspergillus fumigatus* y evaluadas biológicamente presentando cierta actividad como inhibidores del ciclo celular, por lo que podrían ser importantes desde el punto de vista farmacológico (Figura 3).



Espirotripostratina A (**16**): R = OMe
 Espirotripostratina B (**17**): R = H



Espirotripostratina C (**18**), R = H
 Espirotripostratina D (**19**), R = OH



Espirotripostratina E (**20**)

Figura 3. Espiropirrolidinoxindoles derivados de *Aspergillus fumigatus*.

Los alcaloides oxindólicos del tipo de la gelsedina como la gelsecrotónidina (**21**) y la 14-hidroxigelsecrotónidina (**22**), aislados de la planta *Gelsemium elegans*, son compuestos que, al igual que **16-20**, poseen un grupo espiro en posición C3 y un carbonilo en posición C2 (Figura 4).¹² Esta característica estructural también es compartida por la 14-acetoxigelsenicina (**23**) y la 14,15-dihidroxigelsenicina (**24**), compuestos aislados de la misma especie, los cuales han mostrado un potente efecto citotóxico comparado con el cisplatino,¹³ por lo que estos compuestos podrían ser útiles en el tratamiento contra el cáncer de piel.

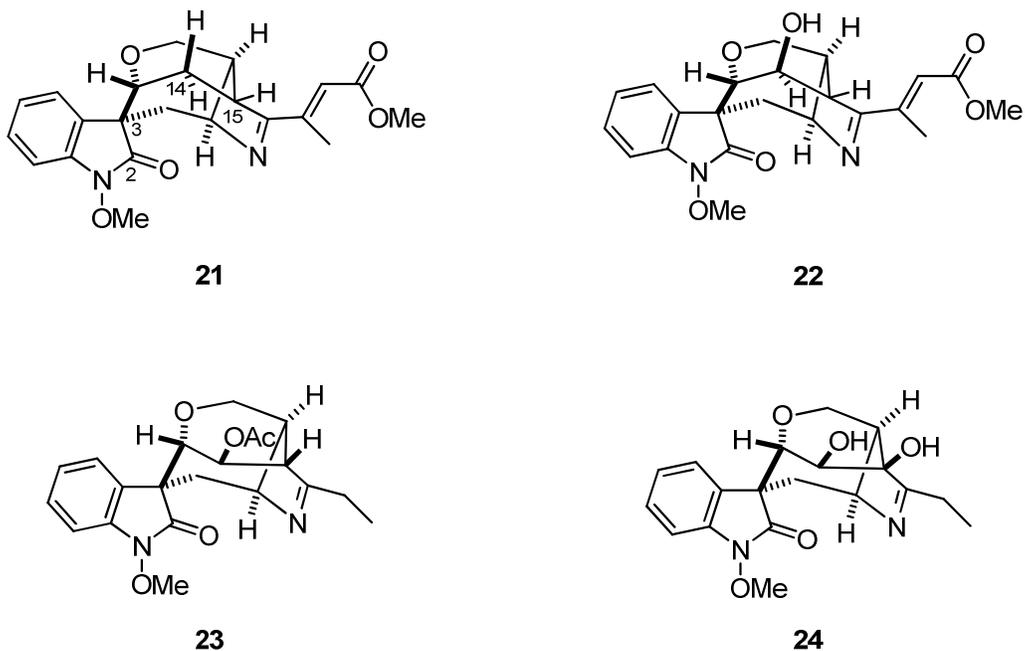


Figura 4. Espirooxindoles derivados de *Gelsemium elegans*.

El presente trabajo de tesis está enfocado específicamente al estudio de alcaloides tipo indólico.

1.5 Reacciones de reordenamiento.

La mayoría de las reacciones en química orgánica se pueden clasificar en seis categorías:¹⁴ reacciones de sustitución, adición, eliminación, reordenamientos, oxidación y reducción. Los reordenamientos moleculares son de gran importancia en la síntesis química, en especial en la síntesis total de productos naturales. En términos generales, un reordenamiento molecular se define como aquella reacción en la que un átomo o grupo de átomos se mueve de una posición a otra en la misma

molécula y a dicho movimiento se le conoce como migración. La mayoría de las migraciones ocurren entre átomos adyacentes, sin embargo, en otras implican distancias mayores. Los reordenamientos moleculares son una estrategia frecuentemente utilizada por los químicos dedicados a la síntesis, dado que a partir de un sustrato determinado se puede obtener en un sólo paso de reacción, un producto muy diferente al inicial cuya síntesis mediante otros métodos implicaría varios pasos de reacción.

1.6 Dimetilcarbonato (DMC) y reacciones de metilación.

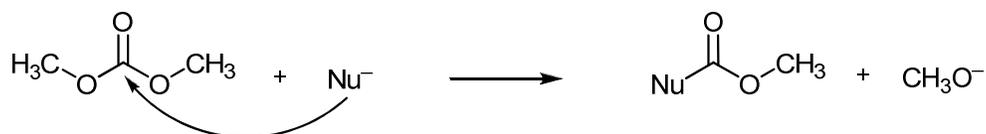
En la naturaleza una de las reacciones más importantes que toma lugar en procesos metabólicos es la reacción de metilación, la cual consiste en adicionar o transferir un grupo metilo a un compuesto determinado. En síntesis orgánica esta reacción también es de gran importancia ya que permite transformar un gran número de compuestos como aminas, ácidos carboxílicos¹⁵ y compuestos heterocíclicos (como indoles)¹⁶ a sus respectivos derivados metilados.

Los métodos comúnmente empleados para llevar a cabo reacciones de metilación involucran reactivos que son altamente tóxicos y peligrosos (como yodometano y dimetilsulfato). Por lo tanto, se buscan nuevos reactivos para llevar a cabo dicha reacción de una forma más segura.

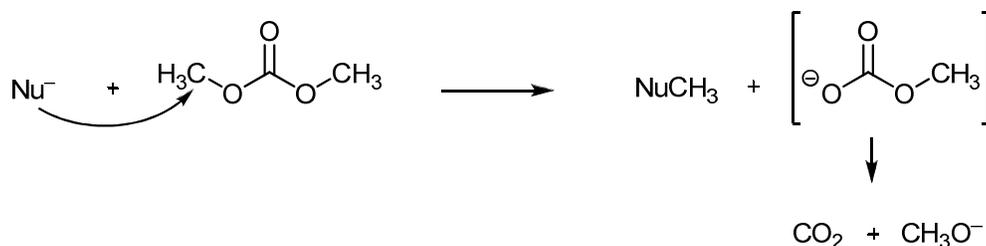
El dimetilcarbonato (DMC) es un agente metilante y carboxilante que ofrece varias ventajas que lo hacen el reactivo de elección para llevar a cabo este tipo de reacción.¹⁷ Es un líquido volátil con un punto de ebullición de 90°C que puede ser fácilmente recuperado de la mezcla de reacción por destilación y no produce sales inorgánicas cuando lleva a cabo reacciones de carbometoxilación o metilación (Esquema 2).¹⁸ De hecho, si el grupo saliente es el ión metilcarbonato, éste se

descompone liberando CO_2 y generando MeO^- que en el medio de reacción se transforma en MeOH . Además, el DMC presenta un comportamiento muy selectivo en las reacciones de metilación, de tal manera que en presencia de más de un protón ácido sólo se genera el derivado monometilado.

Carbometoxilación



Metilación



Esquema 2. Reactividad del dimetilcarbonato (DMC).

Por todas estas ventajas, la química del DMC se ha extendido hacia compuestos heterocíclicos como indoles donde la obtención de derivados indólicos *N*-metilados es de gran importancia dada las propiedades biológicas que muchos de ellos presentan. Sin embargo, aún cuando el DMC es un reactivo adecuado en la síntesis de *N*-metilindoles, se ha observado que la reacción de carbometoxilación también puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción. Por ello es

importante establecer un patrón de reactividad que nos permita determinar cuando se favorece una reacción respecto a la otra.

2. ANTECEDENTES.

2.1 Espiropirrolidinoxindoles.

Los compuestos “espiro” son biciclos cuyos anillos están conectados por medio de un sólo átomo, conocido como “espiro átomo” que frecuentemente es un carbono cuaternario. Los espiropirrolidinoxindoles (Figura 5) son alcaloides heterocíclicos derivados del indol que poseen en su estructura un grupo carbonilo en posición C2 y un espiro átomo en la posición C3.

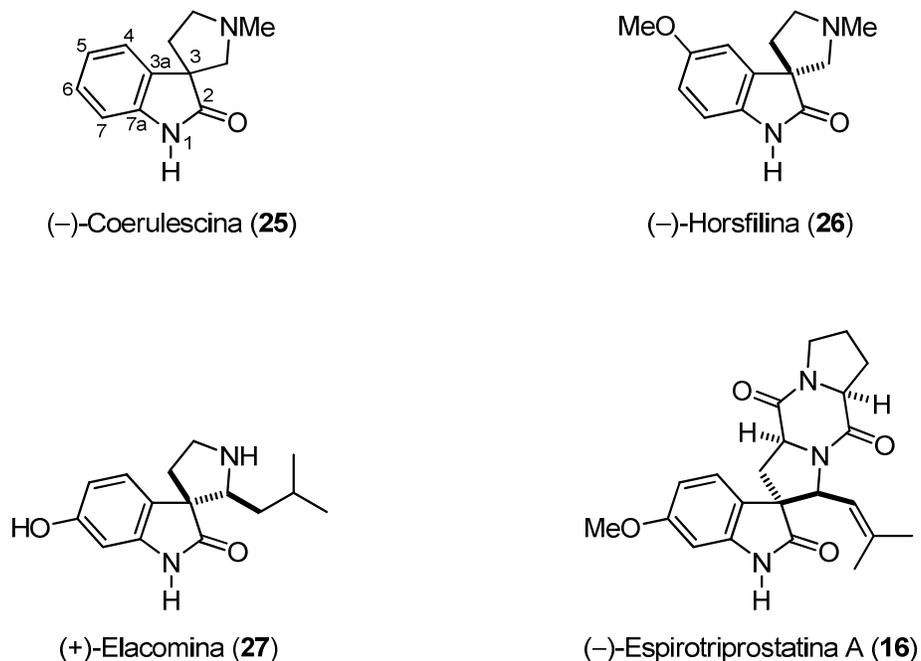
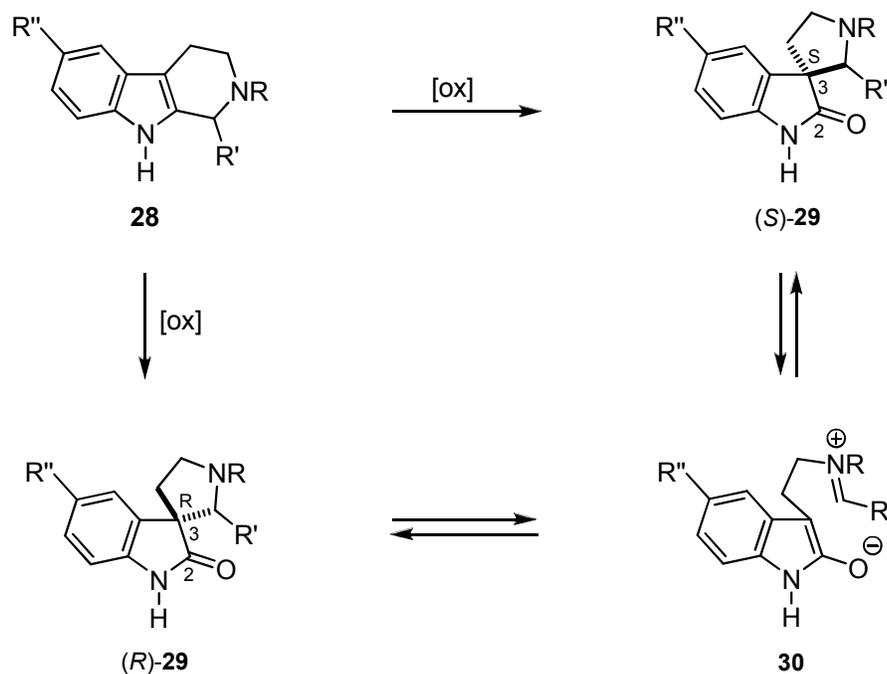


Figura 5. Espiropirrolidinoxindoles **16** y **25-27**.

El esqueleto espiropirrolidinoxindólico es un componente estructural en un gran número de productos naturales, tal es el caso de la (-)-coerulescina (**25**) aislada de *Phalaris Coerulescens*,¹⁹ la (-)-horsfilina (**26**) aislada del árbol *Horsfieldia superba*,²⁰ la (+)-elacomina (**27**) aislada del arbusto *Elaeagnus commutata*²¹ y la (-)-espirotrprostatina A (**16**) aislada del hongo *Aspergillus fumigatus*.

La característica estructural compartida por estos compuesto se deriva biosintéticamente de la oxidación del anillo de tetrahydro- β -carbolina en **28**, por lo que el espiroestereocentro en C3 puede poseer tanto la configuración (*R*)-(**29**) como la (*S*)-(**29**) y según lo descrito por Brown²² ambas formas pueden ser equilibradas *in vitro* a través de la apertura de anillo vía el intermediario **30** (Esquema 3).



Esquema 3. Reordenamiento del anillo de β -carbolina en **28**.

El estudio de los oxindoles naturales, tales como **16** y **25-27** es relativamente reciente. Debido al escaso conocimiento acerca de las propiedades biológicas de estos compuestos, las metodologías para su obtención eran limitadas. Sin embargo, cuando se descubrió que algunos miembros de esta familia, como las espirotrprostinas A (**16**) y B (**17**) (Figura 3), mostraron cierta actividad como inhibidores del ciclo celular se despertó el interés por su estudio.²³

El hallazgo más importante relacionado con estos compuestos fue dado a conocer por Danishefsky y colaboradores²⁴ cuando demostraron que los análogos no naturales como **31** y **32** (Figura 6) resultaron potentes inhibidores de al menos una de las líneas celulares de cáncer de mama en humanos, con un orden de magnitud cuatro veces más potente que la espirotrprostina A (**16**). Debido a esto, el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis para la obtención de derivados de espirooxindoles cobró gran importancia.



Figura 6. Espiropirrolidinoxindoles **31** y **32**.

2.2 Síntesis de espiropirrolidinoxindoles.

En la literatura se describen varios métodos de síntesis de espiropirrolidinoxindoles, entre los que se encuentran el *reordenamiento oxidativo de tetrahydro- β -carbolinas*, la reacción intramolecular de Mannich, las reacciones de ciclación radicalaria, la reacción intramolecular de Heck y las reacciones de expansión de anillos, entre otras.

2.2.1 Reordenamientos oxidativos de tetrahydro- β -carbolinas.

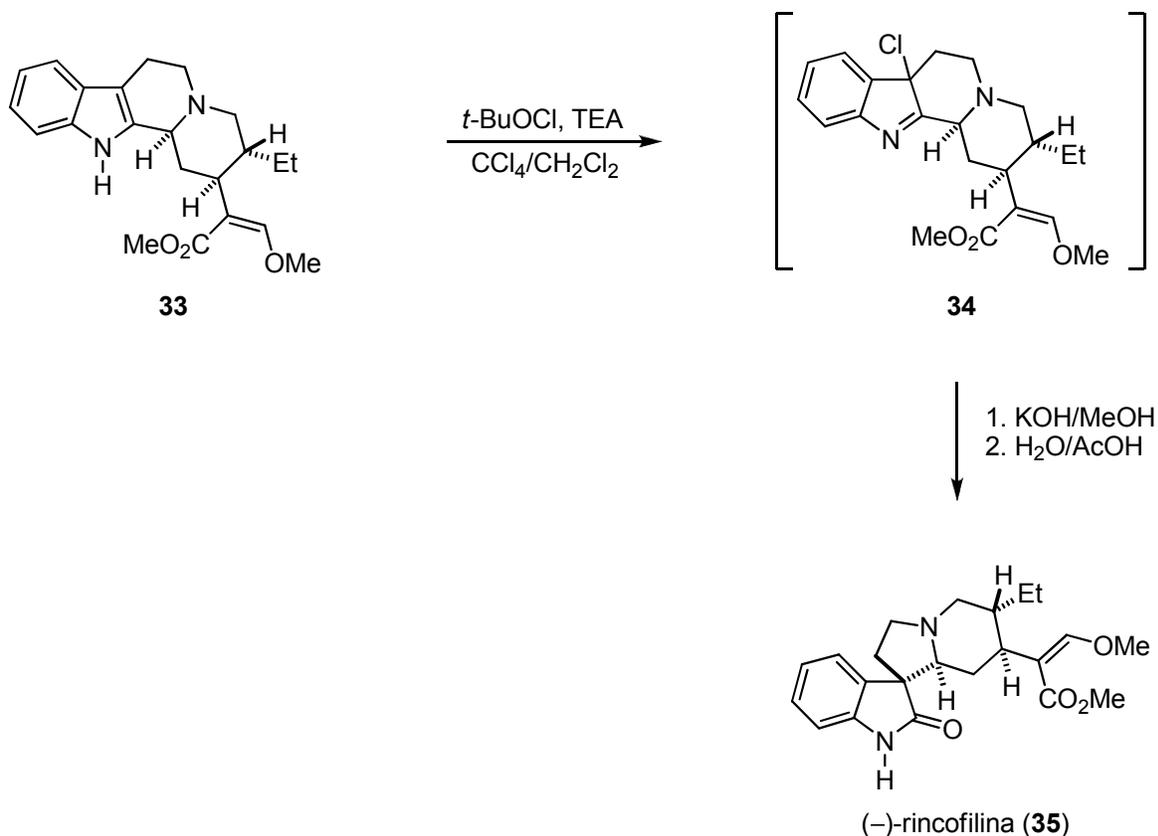
El reordenamiento oxidativo de tetrahydro- β -carbolinas es un método eficiente para la construcción de espiropirrolidinoxindoles. Las β -carbolinas se obtienen en buenos rendimientos a partir de triptaminas, mediante la reacción de Pictet-Spengler, y del triptófano, mediante la reacción de Bischler-Napieralski. El tratamiento de las tetrahydro- β -carbolinas con un oxidante apropiado genera entonces los espirocompuestos.²⁵

Los métodos de síntesis descritos en la literatura para la obtención de espiropirrolidinoxindoles a partir de β -carbolinas mediante un reordenamiento oxidativo se mencionan a continuación.

2.2.1.1 Oxidación con agentes halogenantes.

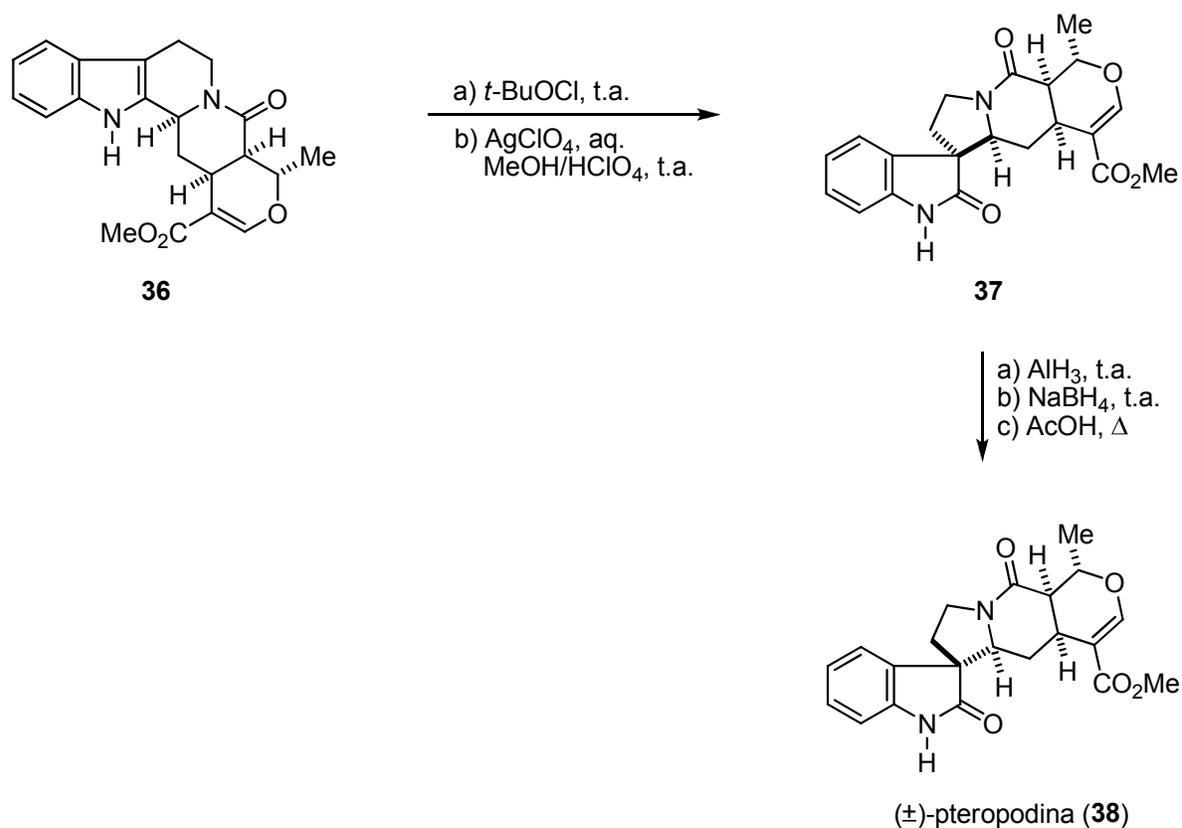
Taylor desarrolló una de las primeras metodologías de síntesis de oxindoles que involucra reacciones de reordenamiento oxidativo de tetrahydro- β -carbolinas (Esquema 4). La técnica consiste en hacer reaccionar a una β -carbolina, como la

dihidrocorinanteina (**33**), con hipoclorito de *tert*-butilo que actúa como agente halogenante formando el intermediario cloroindolenina **34**, que se reordena en el medio de reacción conduciendo a la (-)-rincofilina (**35**).^{26a,b}



Esquema 4. Obtención de la (-)-rincofilina (**35**).

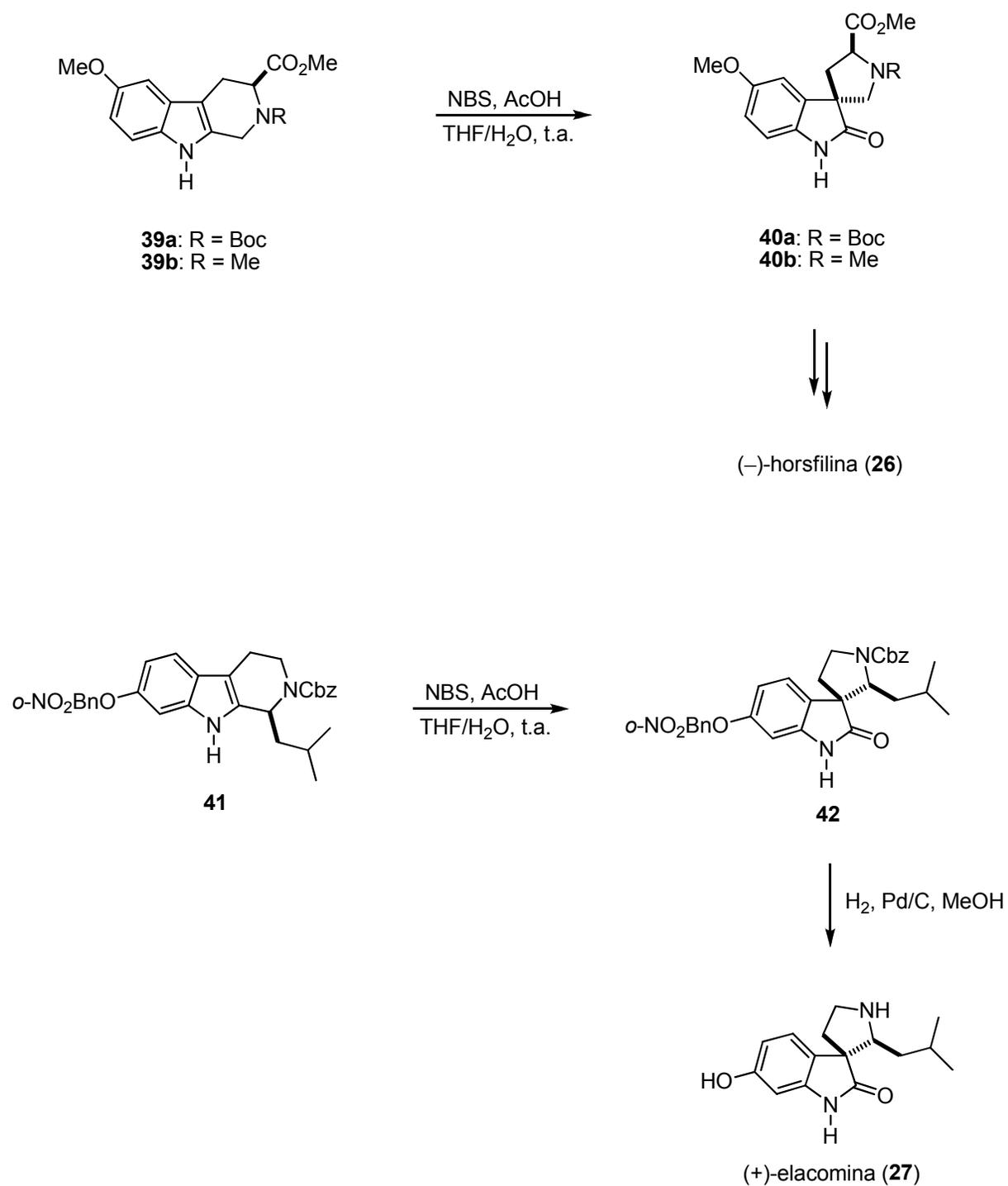
Con base en esta metodología Martin y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de la (±)-pteropodina (**38**) a partir de la β -carbolina **36**, la cual se hizo reaccionar con *t*-BuOCl para obtener la correspondiente 3-cloroindolenina, cuyo tratamiento con perclorato de plata (AgClO₄) condujo al compuesto reordenado **37**. La reducción de este compuesto dio lugar al producto natural **38** (Esquema 5).²⁷



Esquema 5. Síntesis de la (±)-pteropodina (**38**).

La *N*-bromosuccinimida (NBS) es otro agente oxidante frecuentemente empleado en la síntesis de espiropirrolidinoxindoles. Borschberg y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de ambos enantiómeros de la horsfilina (**26**)²⁸ y la (+)-elacomina (**27**)²⁹ con NBS a partir de las β -carbolinas **39a,b** y **41** respectivamente (Esquema 6). En el esquema 6 se muestra la síntesis del isómero (-)-**26** y (+)-**27**.

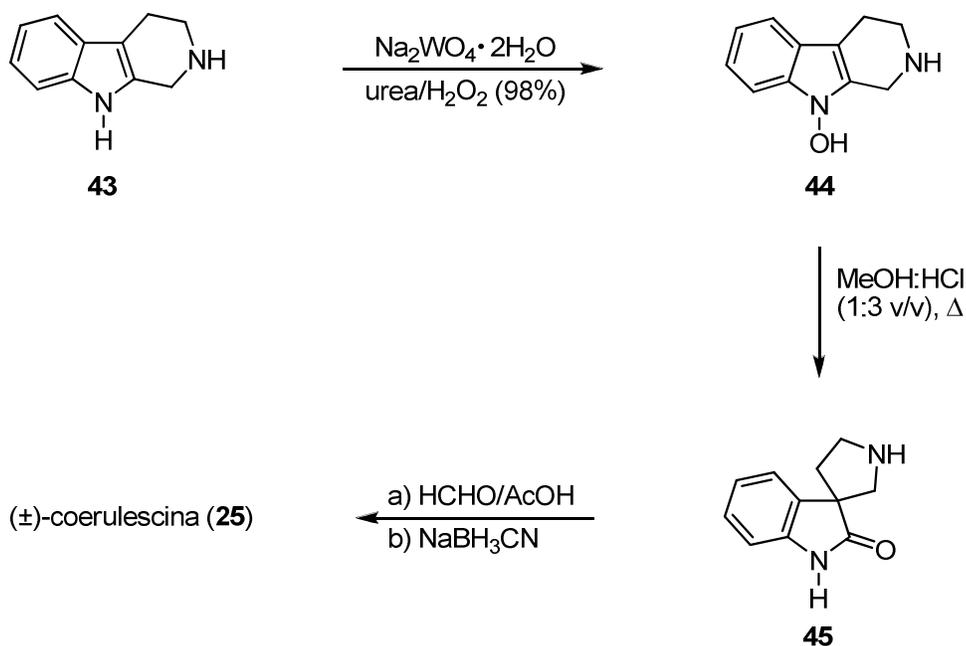
Las espirotriptostatinas A (**16**) y B (**17**) también han sido sintetizadas siguiendo esta metodología.²⁵



Esquema 6. Síntesis de la (-)-horsfilina (**26**) y la (+)-elacomina (**27**).

2.2.1.2 Oxidación con tungstato de sodio.

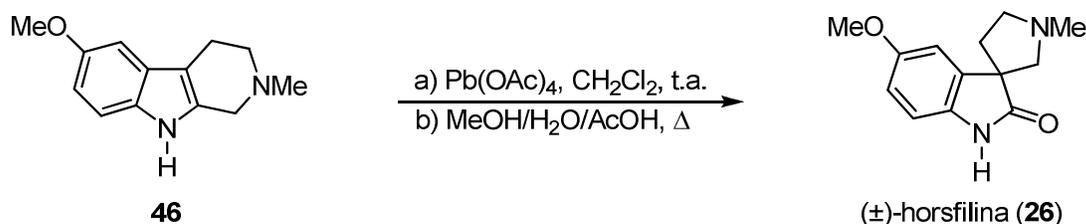
El tungstato de sodio (Na_2WO_4) es otro agente oxidante relativamente nuevo que fue empleado por primera vez por Somei y colaboradores en la síntesis de la (\pm)-coerulescina (**25**).³⁰ La técnica desarrollada por estos investigadores para la obtención de espirocompuestos se basa en la oxidación de hexahidro- β -carbolinas como **43** utilizando Na_2WO_4 en cantidades catalíticas para generar la correspondiente hidroxi- β -carbolina **44**, la cual al tratarse con HCl/MeOH da lugar al intermediario cloroindolina que se reordena fácilmente en el medio de reacción conduciendo al espirocompuesto **45**, cuya posterior metilación genera el producto natural **25** (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de la (\pm)-coerulescina (**25**).

2.2.1.3 Oxidación con tetraacetato de plomo.

El tetraacetato de plomo también promueve reacciones de reordenamiento oxidativo en tetrahidro- β -carbolinas. Taylor describe uno de los primeros métodos de síntesis de espirooxindoles con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.³¹ Posteriormente, Bodo, aplicando el método de Taylor, lleva a cabo la oxidación de la *N*-metil-tetrahidro- β -carbolina **46** para obtener la (\pm)-horsfilina (**26**) (Esquema 8).²⁰ Esta metodología fue utilizada también por Borschberg en un modelo de estudio para la síntesis de la (+)-elacomina (**27**).²⁹

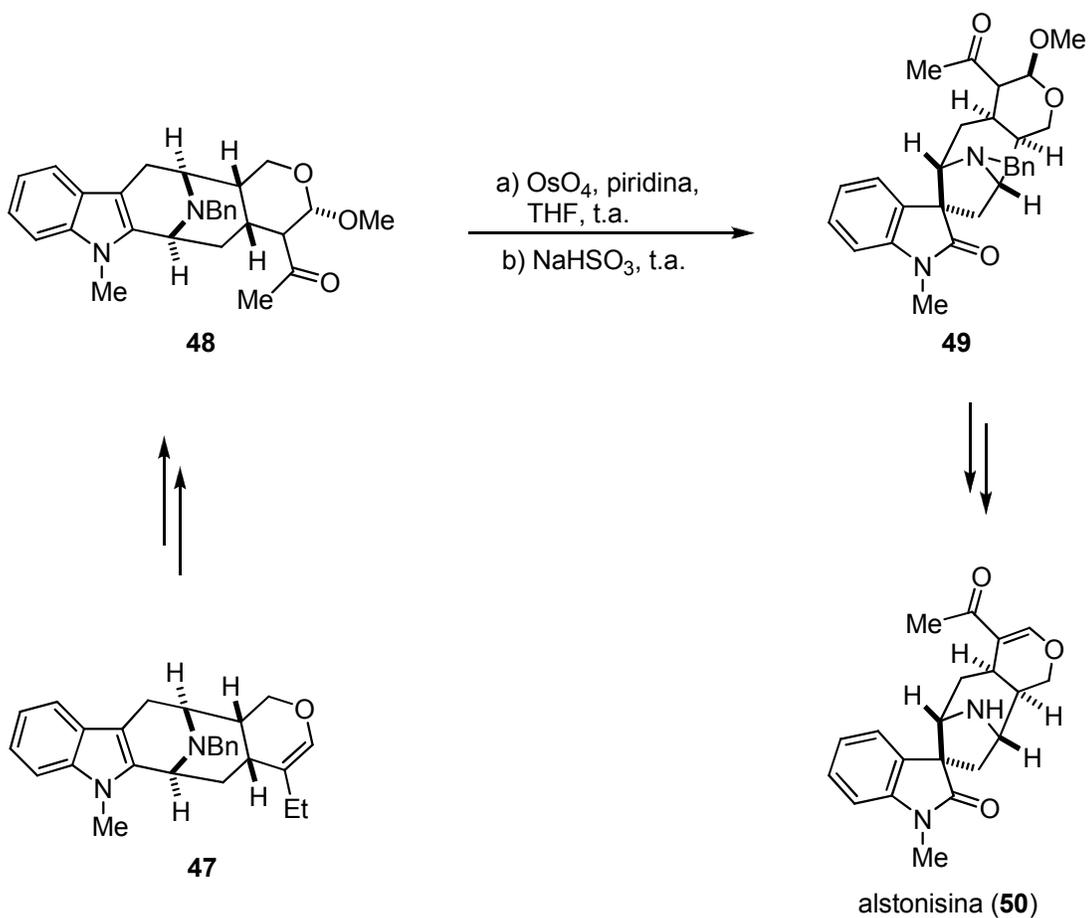


Esquema 8. Síntesis de la (\pm)-horsfilina (**26**).

2.2.1.4 Oxidación con tetróxido de osmio.

La oxidación de tetrahidro- β -carbolinas con tetróxido de osmio es otra metodología que nos da acceso a espiropirrolidinoxindoles. Cook describe el uso de este agente oxidante en la síntesis del producto natural alstonisina (**50**).³² De acuerdo al esquema 9 esta metodología consiste en hacer reaccionar a la β -carbolina **48**, obtenida a partir de la olefina **47**, con OsO_4 conduciendo al espirooxindol **49**, el cual después de subsecuentes transformaciones da lugar al producto natural **50**. Cook destaca que en

la transformación de **48** en **49** sólo se favorece la formación de uno de los dos diastereoisómeros posibles. Esto se debe a que el OsO_4 se coordina al átomo de nitrógeno de la piperidina y lleva a cabo una dihidroxilación intramolecular sólo por una de las caras del sustrato.



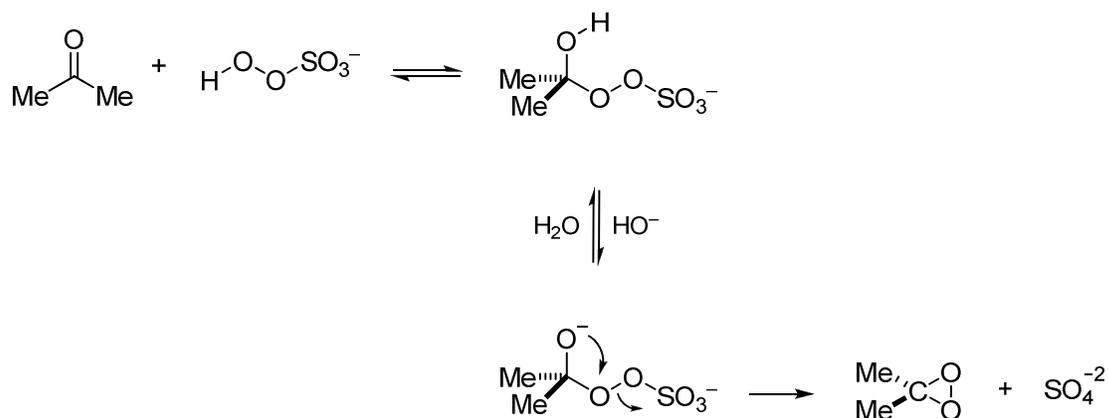
Esquema 9. Síntesis de la alstonina (**50**).

2.3 Dimetildioxirano como agente oxidante.

El dimetildioxirano (DMD) es un agente oxidante que ha sido utilizado exitosamente para oxidar una gran variedad de sustratos tales como alquenos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, compuestos nitrogenados, compuestos azufrados e hidrocarburos saturados, entre muchos otros.³³

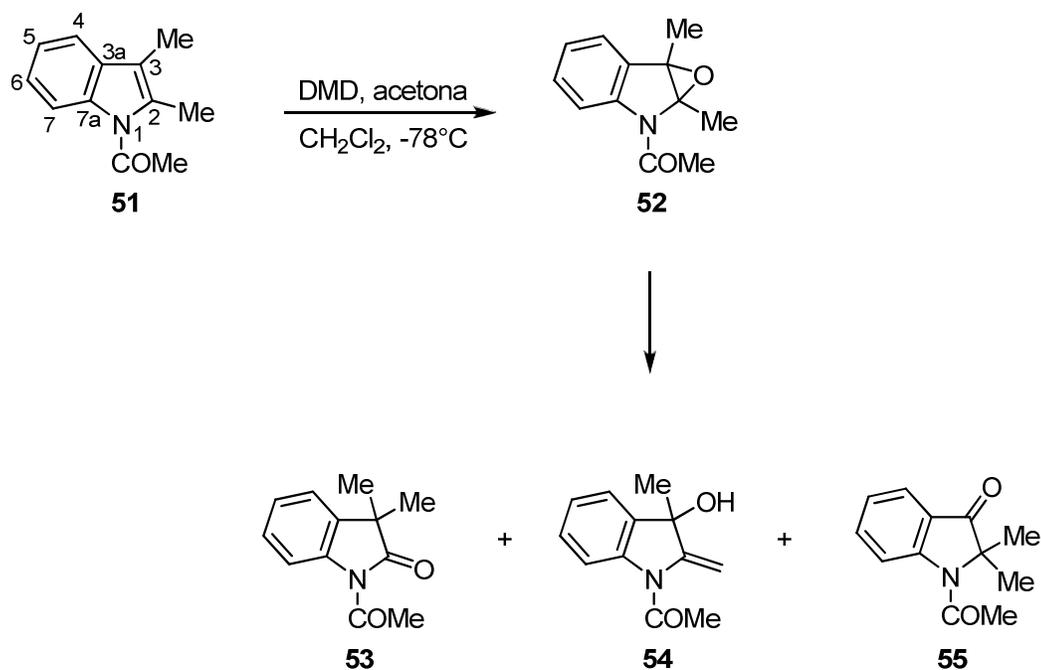
La aplicación de este agente oxidante se ha desarrollado aún mas en los últimos años debido a que ofrece varias ventajas con respecto a otros agentes oxidantes, por ejemplo: los materiales de partida para su obtención son económicos, es inocuo al medioambiente y es selectivo en compuestos polifuncionales, por lo que es de gran utilidad en una gran variedad de procesos de oxidación.³⁴

El DMD se obtiene *in situ* a partir de la reacción de la sal potásica triple $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (oxono) y la acetona en solución acuosa y buffer de NaHCO_3 , el cual mantiene las condiciones óptimas de pH evitando la oxidación tipo Baeyer-Villiger que experimenta la acetona bajo condiciones ácidas (Esquema 10).



Esquema 10. Formación del DMD.³⁵

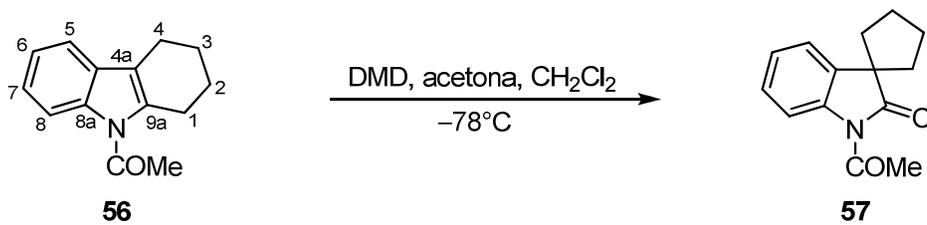
De acuerdo a lo descrito por Zhang y Foote, el DMD lleva a cabo reacciones de reordenamiento oxidativo en derivados indólicos a través de la oxidación del enlace doble C2=C3 (Esquema 11).³⁶ Según lo referido por estos investigadores, el reordenamiento oxidativo se lleva a cabo en *N*-acilindoles, como **51**, con DMD en acetona/CH₂Cl₂ generando al indol-2,3-epóxido **52** como intermediario de reacción, que a temperatura ambiente se reordena conduciendo a la indolil-2-ona **53**, la metilenindolina **54** y la indolil-3-ona **55**. Zhang y Foote destacan también que la proporción en la obtención de los productos **53-55** depende del patrón de sustitución del derivado indólico. De tal manera que la formación de **54** y **55** se favorece con la presencia de grupos voluminosos en C3 o con *N*-acilindoles C2-sustituídos, mientras que la formación de **53** se favorece con la presencia del grupo metilo o etilo en posición C3. Dicho de otra manera, la formación de los productos va a estar dada en función de la apertura del anillo de epóxido vía un carbocatión intermediario.



Esquema 11. Oxidación de derivados indólicos con DMD.

Zhang y Foote también usaron esta metodología para oxidar el enlace doble C4a=C9a del *N*-aciltetrahydrocarbazol (**56**). De tal manera que, cuando **56** se hizo reaccionar con DMD en acetona se obtuvo la espiroindolinona **57** en rendimientos cuantitativos, tal como se muestra en el esquema 12.

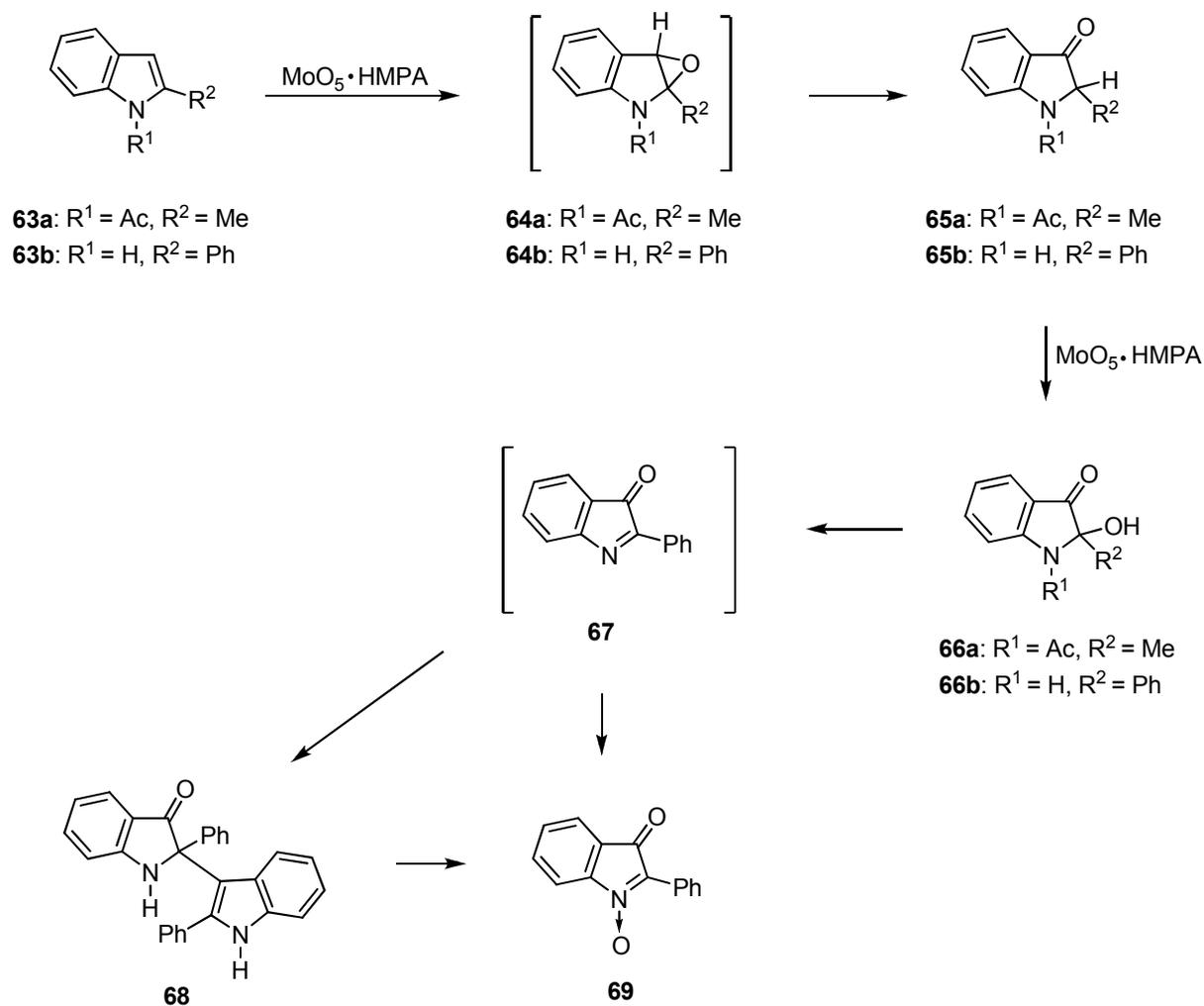
Los autores mencionan que bajo estas condiciones de reacción no fue posible detectar el intermediario epóxido, ni aún a -78°C . Sin embargo, la síntesis de **57** constituye una de las aportaciones más importantes de este método en la síntesis de compuestos tipo espiro.



Esquema 12. Oxidación del *N*-aciltetrahydrocarbazol (**56**) con DMD.

Con base en esta metodología Suárez-Castillo y colaboradores llevaron a cabo la síntesis formal y total de alcaloides derivados del indol a partir de derivados indólicos disustituidos.³⁷ Este método consiste en hacer reaccionar a indoles 1,3-disustituidos como **58** con DMD, generado *in situ*, en acetona en presencia de EDTA y NaHCO₃ (Esquema 13). La reacción se lleva a cabo en medio acuoso y a temperatura ambiente dando lugar a hidroxioindoles como **59**. La desprotección de **59** con MeONa/MeOH condujo al producto natural **60**.

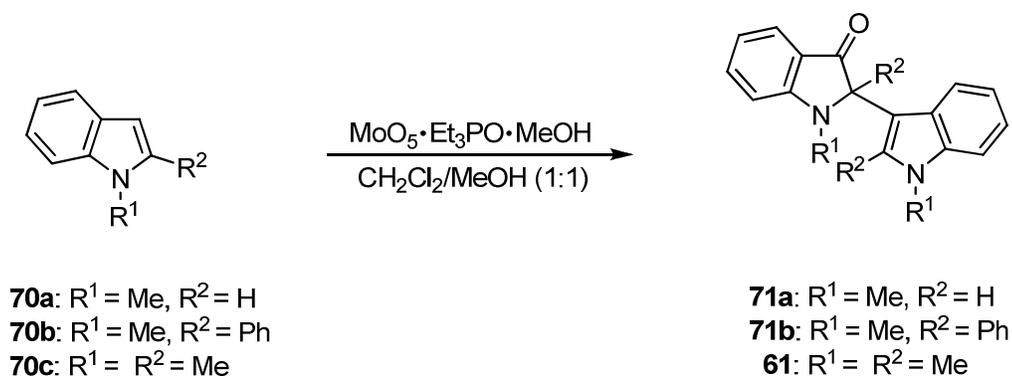
El (hexametilfosforamida)oxodiperoxomolibdeno (VI) ($\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA}$) es un agente oxidante que se emplea para la síntesis de 2-hidroxiindoxilos como **66a,b** e isatógenos como **69**.³⁹ Sakamoto, quien fue el primero en emplear dicho agente oxidante, obtuvo también como producto de oxidación el indoxilo **68** en 56% de rendimiento cuando el sustrato utilizado fue el derivado indólico **63b** (Esquema 14).



Esquema 14. Obtención del indoxilo **68** a partir del indol **63b**.

Según se muestra en el esquema 14 la formación de los productos oxidados **66a,b**, **68** y **69** se explica a partir de la formación de los epóxidos **64**, los cuales se forman cuando **63** reacciona con $\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA}$. El reordenamiento de **64** da lugar a los indoxilos **65**, los cuales después de una segunda oxidación conducen a los 2-hidroxiindoxilos **66**. El 2-hidroxiindoxilo **66a** es el producto final en la oxidación del indol **63a**, mientras que **66b** es un intermediario de reacción en la oxidación de **63b**. Así, una deshidratación en el 2-hidroxiindoxilo **66b** da lugar a la indolona **67**, que sufre el ataque nucleofílico de otra molécula de **63b** generando a **68**. El indoxilo **68** junto con **69** son los productos finales en la oxidación de **63b**.

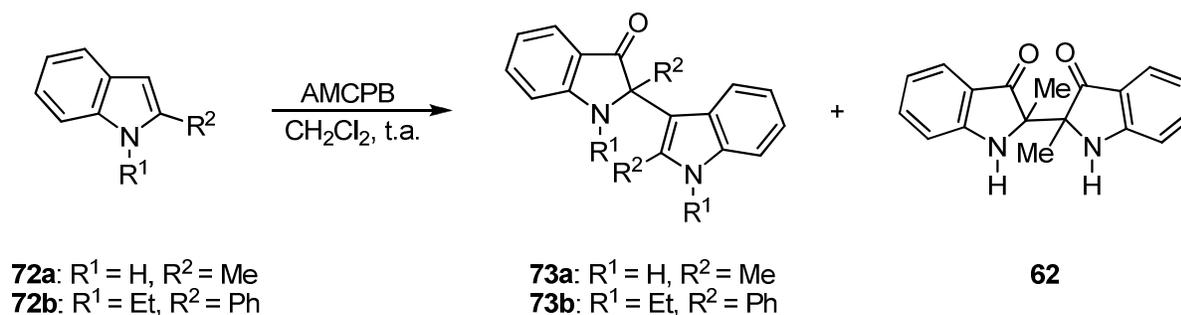
Resultados similares se obtuvieron cuando indoles 1-sustituídos como **70a** y 1,2-disustituídos como **70b,c** reaccionaron con óxido de trialquilfosfina de oxidiperoxomolibdeno ($\text{MoO}_5 \cdot \text{Et}_3\text{P}=\text{O} \cdot \text{MeOH}$).⁴⁰ Esta técnica desarrollada por Jimenez y colaboradores también permite obtener indoxilos del tipo de **71a,b** y **61** (Esquema 15).



Esquema 15. Obtención de los indoxilos **71** y **61**.

La oxidación de derivados indólicos 2-sustituídos y 1,2-disustituídos con ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB) y peróxido de hidrógeno en presencia de ácido o CaCl_2 es otra metodología desarrollada por Astolfi, que también permite obtener dímeros del tipo indoxilo como **61** y bisindoxilo como **62** (Esquema 16).

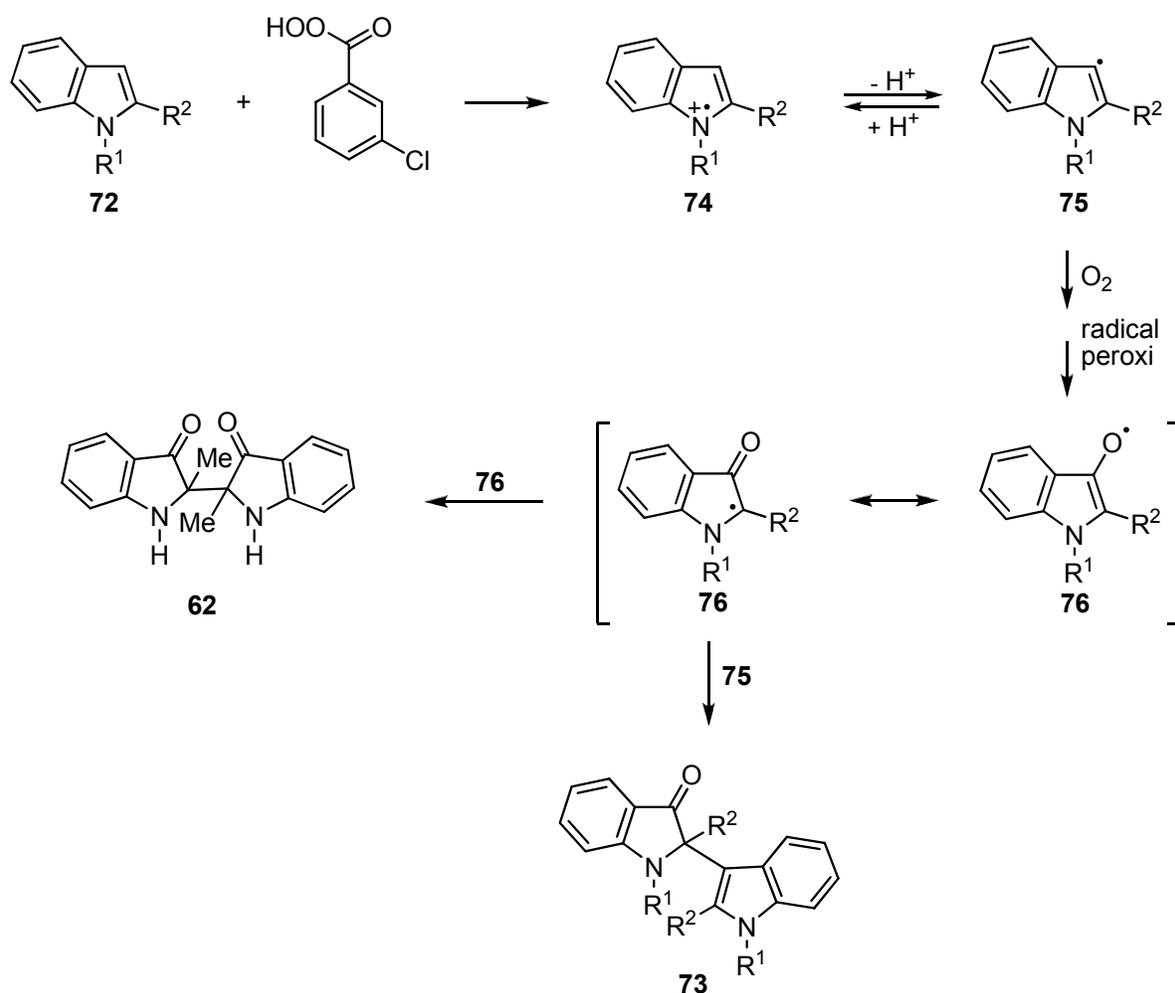
La técnica consiste en hacer reaccionar a indoles como **72** con AMCPB o H_2O_2 para generar los indoxilos **73**. Adicionalmente, en la oxidación de **72a** también se obtiene como producto el bisindoxilo **62** (Esquema 16).³⁸



Esquema 16. Obtención de los indoxilos **73** y el bisindoxilo **62**.

De acuerdo con Astolfi la formación de los productos oxidados **73** y **62** se explica mediante la generación de radicales libres, proceso que se inicia mediante una transferencia de electrones tal como se indica en el esquema 17. Según se muestra en el esquema de reacción, cuando los derivados indólicos **72** reaccionan con AMCPB se genera el radical catión **74**, el cual mediante una desprotonación en equilibrio conduce al radical indolilo **75** que en atmósfera de oxígeno reacciona rápidamente para formar inicialmente un radical peroxi, el cual tras subsecuentes reacciones da lugar al radical alcoxi **76**. Finalmente, el radical **76** puede reaccionar con el radical indolilo **75** para formar el indoxilo **73** o bien reacciona con otro radical conjugado **76** para generar el bisindoxilo **62**.

En ese trabajo Astolfi indica que el bisindoxilo **62** solo se puede formar por la dimerización del radical **76** y no a través del intermediario indolona análogo a **67** (Esquema 14). También indica que algo que apoya el mecanismo radicalario propuesto es la obtención del bis(3-clorobenzoil)peróxido que también se obtiene en la reacción y que sólo puede ser generado por la condensación de dos radicales *m*-clorobenzoiloxi.



Esquema 17. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **62** y **73**.

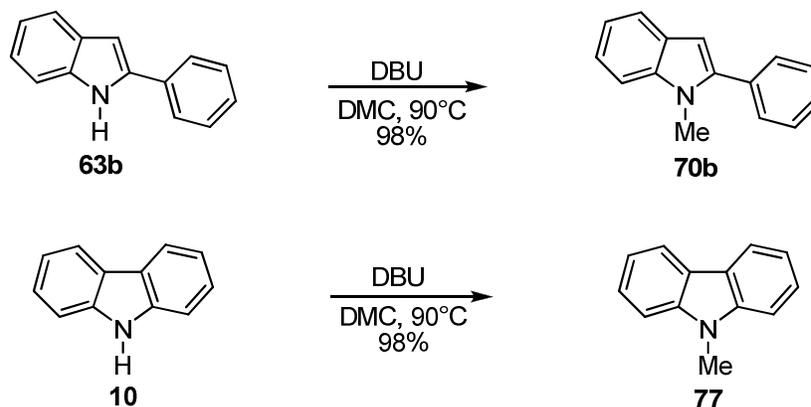
2.5 DMC y reacciones de metilación en indoles.

La metilación de átomos de nitrógeno es un proceso biológico versátil que la naturaleza lleva a cabo de manera sofisticada y habilidosa. Para los químicos orgánicos dedicados a la síntesis, las reacciones de *N*-metilación son también de gran importancia. Sin embargo, son escasas las metodologías eficientes que nos permiten obtener compuestos *N*-metilados mediante procesos catalíticos, evitando involucrar agentes metilantes altamente tóxicos.⁴¹

Los *N*-metilindoles son componentes estructurales de un gran número de compuestos de origen natural que poseen un amplio rango de actividades biológicas. Por ello llevar a cabo su síntesis es de gran importancia. Los métodos habituales para llevar a cabo reacciones de *N*-metilación en derivados indólicos involucran generalmente 2 etapas: **1.** *La formación del anión indólico activado* que se genera empleando una cantidad estequiométrica de una base fuerte (NaH, KHMDS, KTB o NaOH). **2.** *La reacción del anión resultante con un agente metilante* que generalmente es un halogenuro de metilo o sulfato de dimetilo y en ambos casos los reactivos son altamente tóxicos.

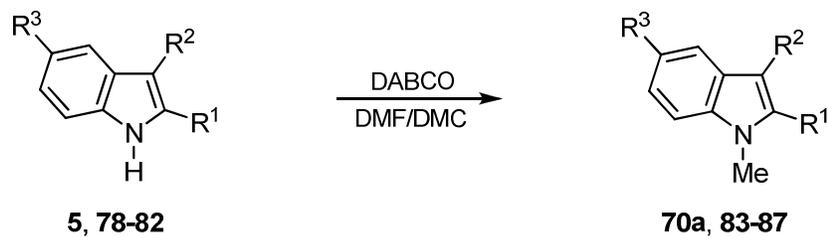
Otro reactivo que también permite obtener derivados indólicos *N*-metilados es el dimetilcarbonato (DMC) que en comparación con otros agentes metilantes no es tóxico y los rendimientos de reacción son elevados.

Shieh fue uno de los primeros en describir el uso de DMC como agente metilante en la obtención de *N*-metilindoles. La metodología consiste en hacer reaccionar a derivados indólicos como **63b** y **10** con DMC y 1 equivalente del 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (Esquema 18). La reacción se lleva a cabo con calentamiento para obtener los correspondientes compuestos metilados **70b** y **77** en excelentes rendimientos.¹⁶



Esquema 18. *N*-Metilación en derivados indólicos con DMC y DBU.

Con base en estos resultados Shieh estableció, poco tiempo después, las condiciones óptimas para la reacción de alquilación en indoles monosustituidos empleando en esta ocasión 0.1 equivalentes de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) como catalizador en lugar de DBU, obteniendo productos metilados en rendimientos que van del 95 al 99%, tal como se muestran en el esquema 19.⁴¹

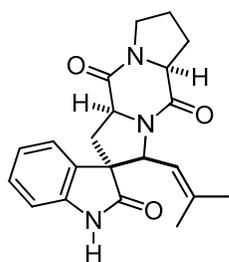
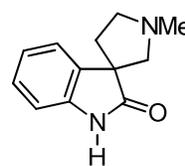
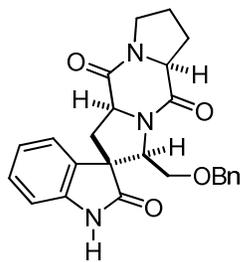
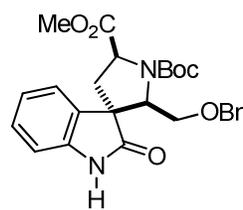


Sustituyente	Compuesto	Producto	Tiempo	Rendimiento
$R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Br}$	78	83	4 h	99%
$R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$	5	70a	8 h	97%
$R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$	79	84	10 h	97%
$R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{NO}_2$	80	85	2 h	95%
$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CN}, R^3 = \text{H}$	81	86	8 h	98%
$R^1 = \text{CO}_2\text{H}, R^2 = R^3 = \text{H}$	82	87	21 h	95%

Esquema 19. N-Metilación de indoles con DMC y DABCO.

3. JUSTIFICACIÓN.

Los espiropirrolidinoxindoles son alcaloides heterocíclicos derivados del indol que poseen como característica estructural un grupo espiro en posición C3 y un grupo carbonilo en posición C2. En los últimos años el estudio de estos compuestos se ha incrementado dado que algunos miembros de esta familia, como la espirotriptostatina B (**17**), han mostrado importantes propiedades biológicas específicamente en la inhibición del ciclo celular. Los análogos no naturales, como **31** y **32**, han mostrado ser inhibidores aún más potentes que **17** en algunas líneas de cáncer de mama. Debido a esto, la búsqueda de nuevas metodologías que permitan llevar a cabo su síntesis mediante procesos sencillos, económicos y con altos rendimientos es de gran importancia. Para contribuir con esta línea, en este trabajo se estableció una nueva síntesis formal para la (\pm)-coerulescina (**25**).

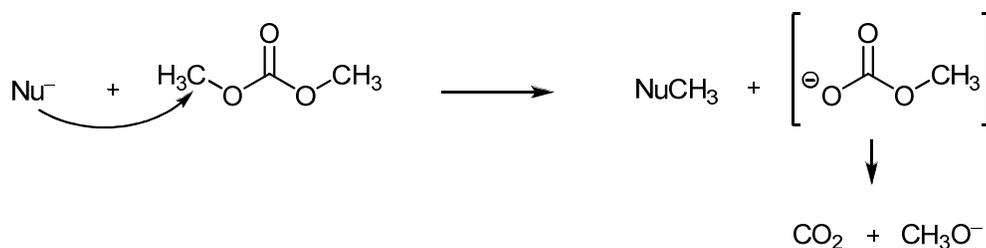
Espirotriptostatina B (**17**)(\pm)-Coerulescina (**25**)**31****32**

Por otra parte, las reacciones de metilación y carbometoxilación constituyen unas de las reacciones con mayor aplicación en síntesis. El dimetilcarbonato (DMC) ha sido uno de los reactivos más empleados en los últimos años para generar compuestos metilados, esto se debe a las ventajas que ofrece comparado con otros agentes metilantes. Esta técnica se aplica a una gran variedad de sustratos incluyendo derivados indólicos. No obstante, debido al carácter ambifílico que el DMC presenta es posible obtener, además del compuesto metilado el compuesto carbometoxilado bajo las mismas condiciones de reacción (Esquema 2). Por ello, en el presente trabajo se llevó a cabo un estudio de reactividad del DMC frente a derivados indólicos C3 y C5 sustituidos lo que permitió establecer un patrón de reactividad para conocer bajo que condiciones se favorece una reacción respecto a la otra.

Carbometoxilación



Metilación



Esquema 2. Reactividad del dimetilcarbonato (DMC).

4. OBJETIVOS.

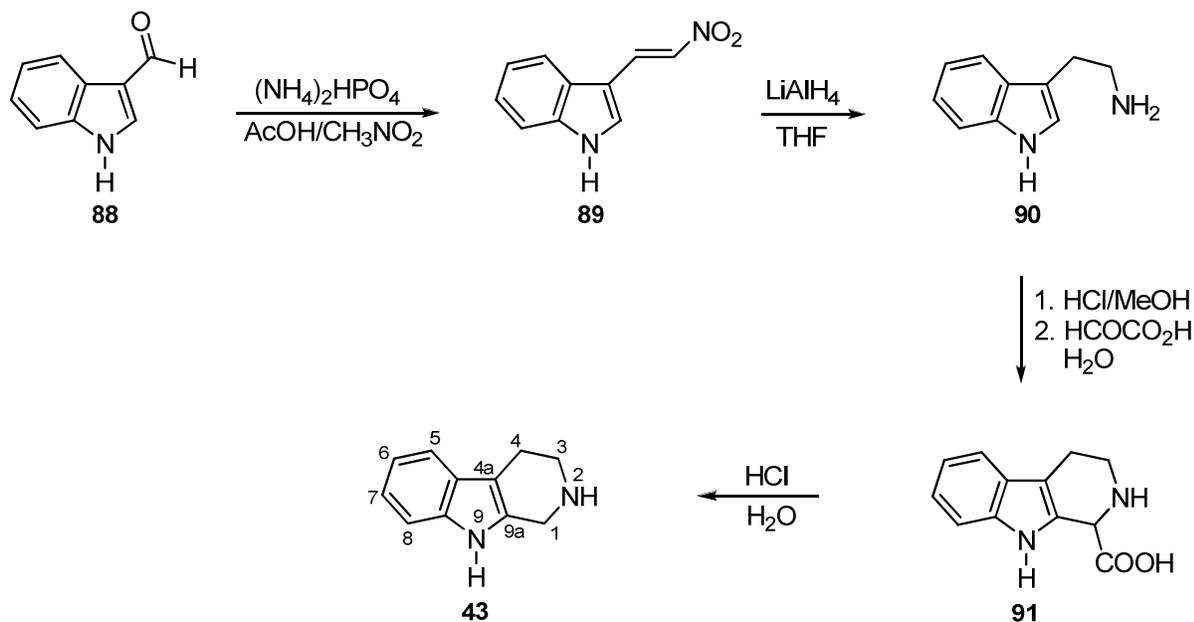
1. Desarrollar una ruta de síntesis para la obtención de las tetrahydro- β -carbolinas **92**, **93** y **97**. Así también, preparar el 1,2-dimetilindol (**70c**).
2. Llevar a cabo la oxidación de las tetrahydro- β -carbolinas **92**, **93** y **97** vía reordenamiento oxidativo con DMD, con la finalidad de obtener espiropirrolidinoxindoles, los cuales son compuestos intermediarios en la síntesis de productos naturales del tipo de la horsfilina (**26**).
3. Obtener el espirooxindiol **104** a partir de **98** y **99** con el objetivo de establecer una metodología nueva y eficiente para la síntesis formal de la (\pm)-coerulescina (**25**) a partir de la tetrahydro- β -carbolina **43**.
4. Establecer un método directo en la obtención de bisindoxilos mediante la oxidación del 1,2-dimetilindol (**70c**) con DMD.
5. Sintetizar los derivados indólicos **81**, **122-125** y **128**.
6. Llevar a cabo un estudio de reactividad del DMC frente a los indoles **5**, **79-81**, **88**, **118**, **135**, **122-125** y **128** para establecer un patrón de reactividad del agente metilante.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1 Síntesis formal de la coerulescina (25).

5.1.1 Síntesis de tetrahidro- β -carbolinas.

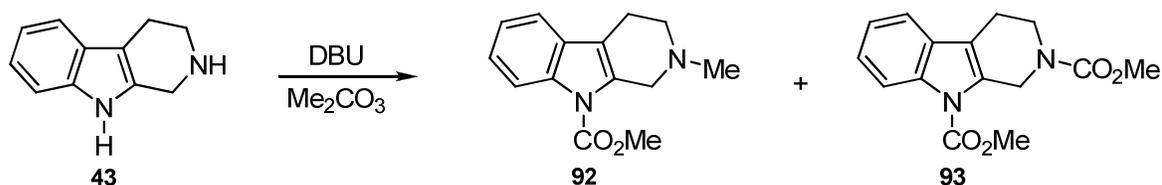
El reordenamiento oxidativo de β -carbolinas es un método eficiente para la obtención de espirooxindoles. Por ello, con la finalidad de desarrollar una nueva metodología que conduzca a dichos compuestos mediante la oxidación del enlace doble C4a=C9a de β -carbolinas con DMD, este trabajo de tesis se inició con la síntesis de la tetrahidro- β -carbolina **43** siguiendo la metodología descrita en el esquema 20.



Esquema 20. Síntesis de la tetrahidro- β -carbolina **43**.

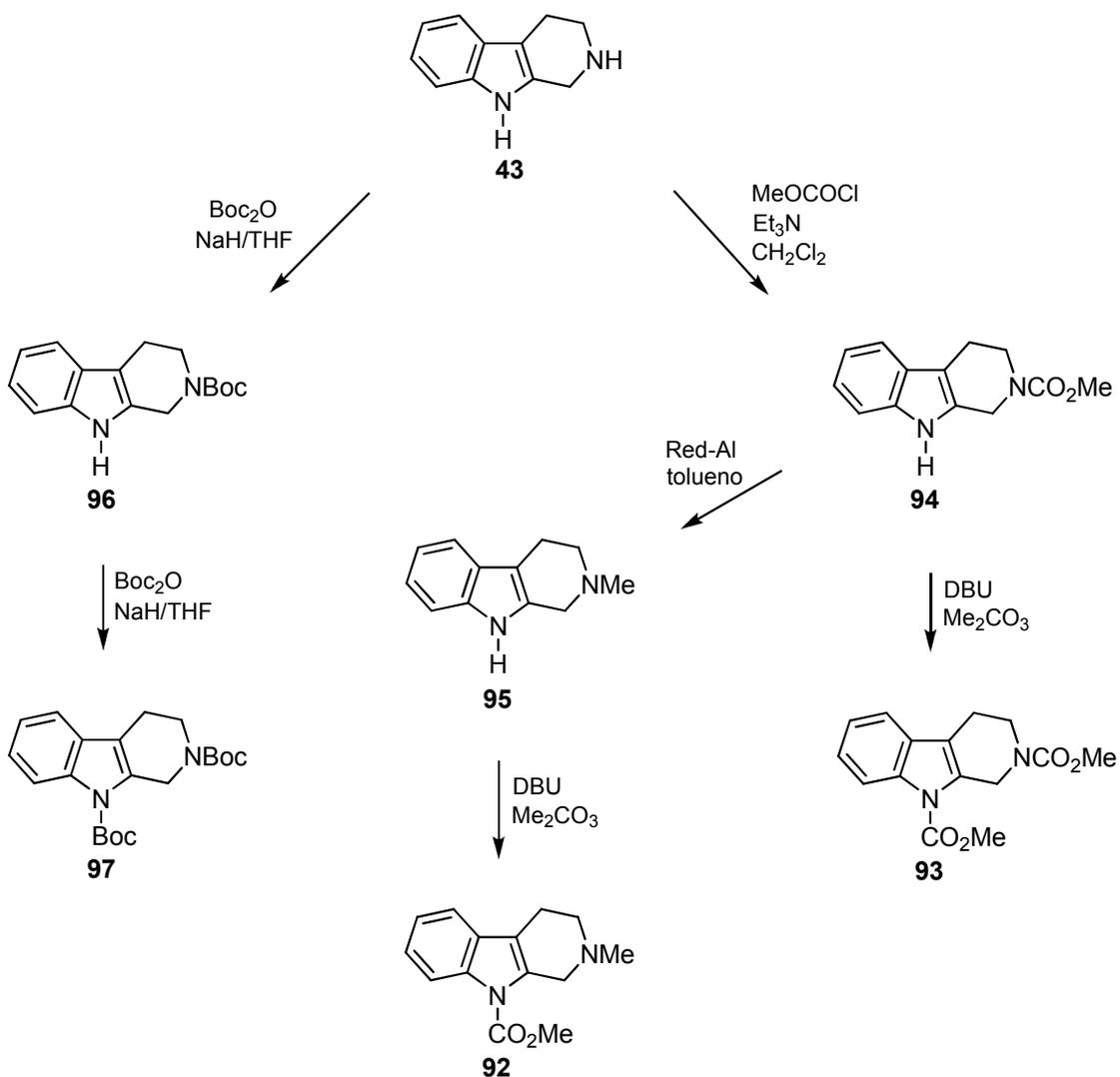
Como se muestra en el esquema de reacción, la β -carbolina **43** se sintetizó a partir del 3-indolilcarboxaldehído (**88**). Para ello **88** se trató con nitrometano y $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4/\text{AcOH}$ lo que condujo al 3-(2-nitrovinil)indol (**89**).^{42,43a,b} Posteriormente, **89** se hizo reaccionar con $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ generando la triptamina (**90**).^{44a,b} El tratamiento de **90** con HCl/MeOH y HCOCO_2H condujo al ácido de la tetrahidro- β -carbolina **91**. Finalmente, la descarboxilación de **91** con $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ generó al compuesto esperado **43**.⁴⁵ El rendimiento global para la síntesis de **43** a partir de **88** fue del 36%.

De acuerdo con lo descrito por Zhang³⁶ y Suárez-Castillo,³⁷ las reacciones de oxidación en derivados indólicos con DMD se favorecen en indoles que poseen grupos electroattractores en posición N1. Por lo que, para explorar la reacción de oxidación en tetrahidro- β -carbolinas con DMD, **43** se trató con $\text{DBU}/\text{Me}_2\text{CO}_3$ para obtener al compuesto *N*-carbometoxilado **92** (Esquema 21). Sin embargo, bajo estas condiciones de reacción se generó **92** junto con la tetrahidro- β -carbolina **93**, ambas en rendimientos moderados del 35 y 28%, respectivamente. Este resultado se explica en función de la reactividad que presenta el DMC, ya que al poseer dos centros reactivos puede actuar como agente metilante y como agente carbometoxilante según se muestra en el esquema 2 (páginas 9 y 34).



Esquema 21. Síntesis de las tetrahidro- β -carbolinas **92** y **93**.

Para incrementar el rendimiento de **92** y/o **93** se planteó una ruta alterna de síntesis partiendo de la tetrahidro- β -carbolina **43** (Esquema 22). Adicionalmente, se planteó la síntesis de la tetrahidro- β -carbolina **97**, que también sería oxidada con DMD (Esquema 22).



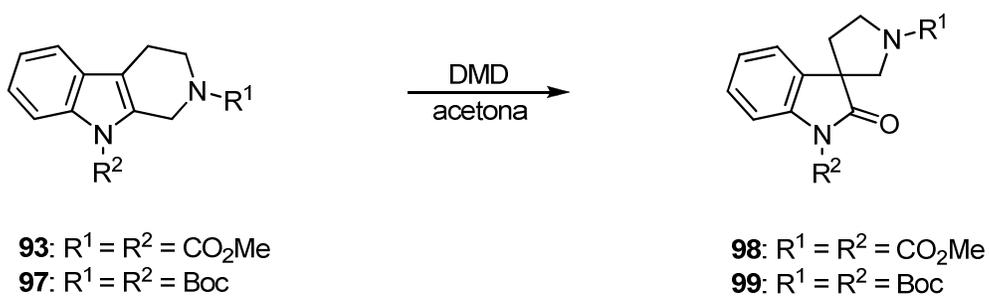
Esquema 22. Síntesis de las tetrahidro- β -carbolinas **92**, **93** y **97**.

Así, con base en el esquema de reacción, **43** se trató con MeOCOCl y Et₃N/CH₂Cl₂ lo que condujo al compuesto carbometoxilado **94** en 97% de rendimiento. Dado que **94** es precursor de las tetrahidrocarbolinas **92** y **93**, éste se hizo reaccionar con DBU y Me₂CO₃ para generar la tetrahidro- β -carbolina **93** en 99% de rendimiento y con Red-Al/tolueno para obtener la tetrahidro- β -carbolina metilada **95** en 99% de rendimiento. Una vez obtenida **95**, ésta se trató con DBU y Me₂CO₃ para dar la tetrahidro- β -carbolina **92** en 57% de rendimiento. Finalmente, para generar la tetrahidro- β -carbolina **97**, **43** se trató con Boc₂O e NaH bajo reflujo de THF conduciendo, después de 1.7 h de reacción, a las β -carbolinas **96** y **97** en 21 y 86% de rendimiento, respectivamente. Es importante mencionar que cuando la mezcla de reacción se calienta bajo reflujo por 13 h más, **97** se obtiene en 98% de rendimiento.

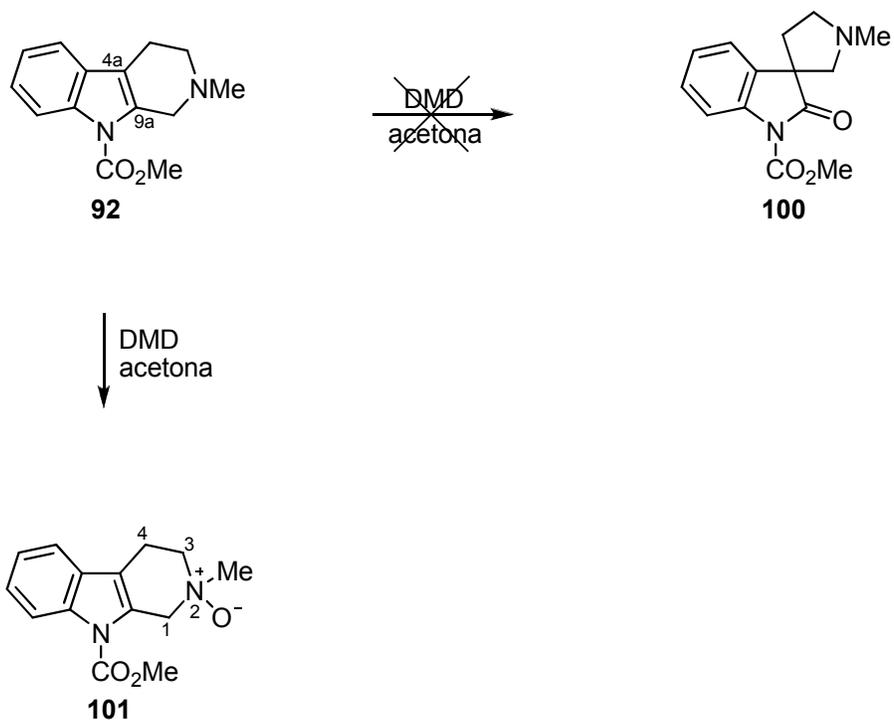
Cada uno de estos compuestos fue caracterizado mediante RMN de ¹H y ¹³C en una y dos dimensiones. Los compuestos nuevos también se caracterizaron mediante espectrometría de masa, IR y análisis elemental o espectrometría de masa de alta resolución. Las evidencias espectroscópicas se discuten en la siguiente sección.

5.1.2 Síntesis de espiropirrolidinoxindoles.

Una vez sintetizadas las tetrahidro- β -carbolinas **92**, **93** y **97** se llevó a cabo su oxidación con DMD. Tal como se muestra en el esquema 23 cuando **93** y **97** se trataron con DMD, generado *in situ*, se obtuvieron los espirocompuestos **98** y **99** en 90 y 99% de rendimiento, respectivamente. Sin embargo, cuando la β -carbolina **92** se sometió a las mismas condiciones de reacción no fue posible obtener el espirocompuesto deseado **100**, en su lugar se obtuvo el *N*-óxido **101** (Esquema 24).



Esquema 23. Obtención de los espiropirrolidinoxindoles **98** y **99**.



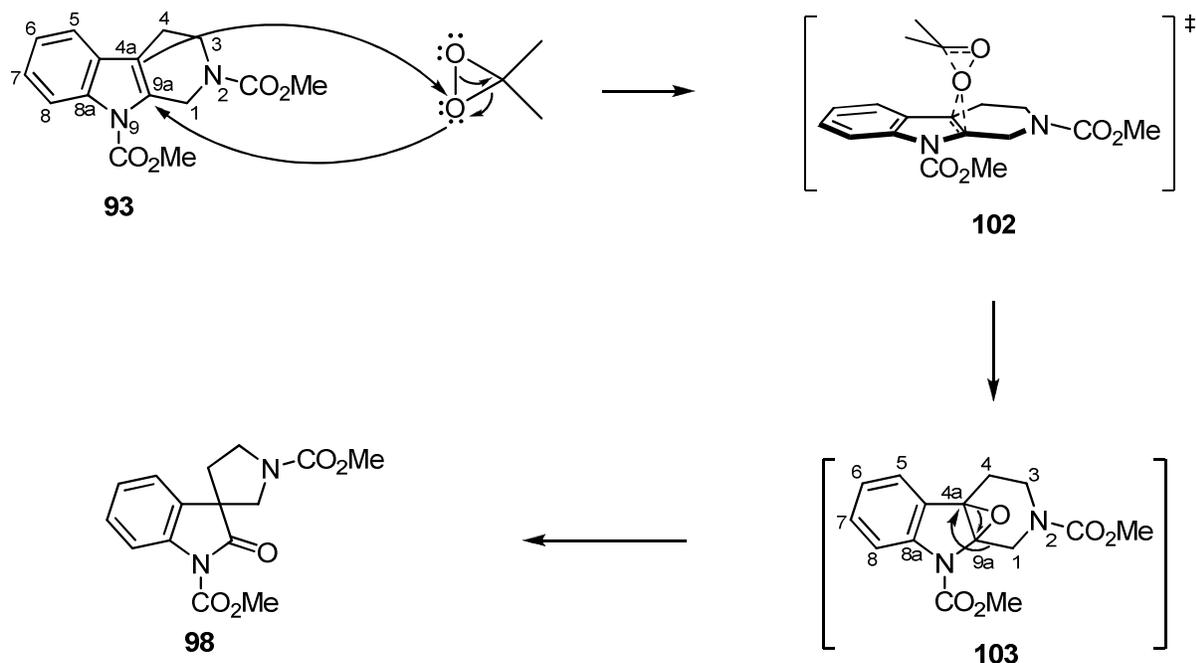
Esquema 24. Oxidación de la tetrahidro- β -carbolina **92**.

La obtención del *N*-óxido **101** se evidenció mediante los datos espectroscópicos de RMN ya que el espectro de RMN de ^{13}C no mostró la señal característica para C2 ($\delta \approx 180$ ppm) de un espiropirrolidinoxindol. En su lugar, el espectro de ^1H del producto de reacción mostró un sistema AB característico para los protones en C1 (Figura 25, página 88). La transformación de **92** en **101** se favorece, sobre el reordenamiento oxidativo, por la presencia del grupo metilo, que al donar densidad electrónica hace al N2 piperidínico un átomo más nucleofílico y por tanto más reactivo hacia el DMD que el enlace doble C4a=C9a.

La formación de los espiropirrolidinoxindoles **98** y **99** se puede explicar a través del mecanismo de reacción propuesto en el esquema 25 (ejemplificado para la tetrahidro- β -carbolina **93**). Cuando la tetrahidro- β -carbolina **93** reacciona con el DMD se genera, en primera instancia, un estado de transición tipo mariposa (**102**),³⁶ el cual da lugar al intermediario epóxido **103** a través de un mecanismo concertado. El intermediario **103** experimenta entonces un reordenamiento que consiste en la apertura del anillo de epóxido para formar un grupo carbonilo en C9a, lo cual promueve al mismo tiempo la migración del enlace C1-C9a para formar el enlace C1-C4a conduciendo a la formación del espirooxindol **98**.

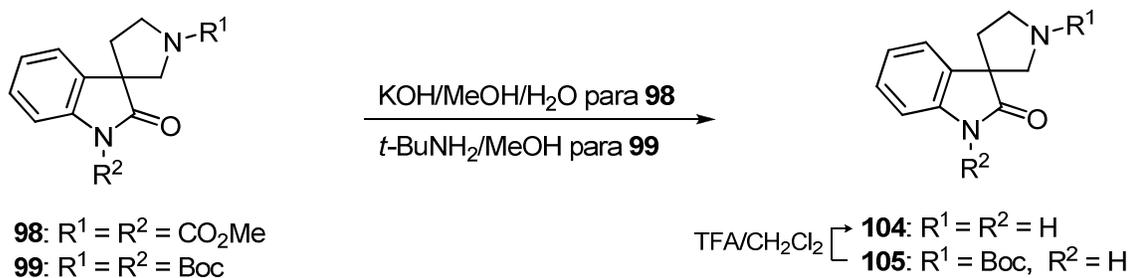
La selectividad en la apertura del anillo se puede explicar al considerar la influencia del sustituyente en el átomo N9. Cuando el átomo de nitrógeno está unido a un grupo electroattractor como el carbometoxilo en **103**, el reordenamiento favorece la formación de oxindoles ya que en C4a se genera una carga parcial positiva estabilizada por el anillo aromático (posición bencílica). Sin embargo, en indoles en donde el átomo de nitrógeno está unido a un grupo electrodonador el reordenamiento favorece la formación de indoxilos ya que ahora la carga parcial positiva en C9a puede ser estabilizada por el par de electrones no compartidos del átomo de nitrógeno.³⁶

El análisis detallado de los datos espectroscópicos obtenidos para **98** y **99** se discute en la siguiente sección.



Esquema 25. Mecanismo de reacción propuesto para la oxidación de la tetrahydro- β -carbolina **93** con DMD.

Por otro lado, el espirooxindol **104**, compuesto análogo a los espirooxindoles **98** y **99**, se ha descrito como un intermediario en la síntesis de la coerulescina (**25**),³⁰ por lo que el paso final para establecer una síntesis formal de **25** a partir de **43** es la reacción de desprotección en **98** y **99**. Así entonces, como se muestra en el esquema de reacción 26, la remoción de los grupos protectores en el espirooxindol **98** con KOH/MeOH/H₂O condujo al espirocompuesto **104** en 74% de rendimiento, mientras que la desprotección del espirooxindol **99** con *t*-BuNH₂/MeOH generó al espirocompuesto monodesprotejido **105** en 98% de rendimiento. Posteriormente, la transformación de **105** en **104** se puede llevar a cabo con TFA/CH₂Cl₂ en rendimiento cuantitativo.²¹



Esquema 26. Reacción de desprotección de **98** y **99**.

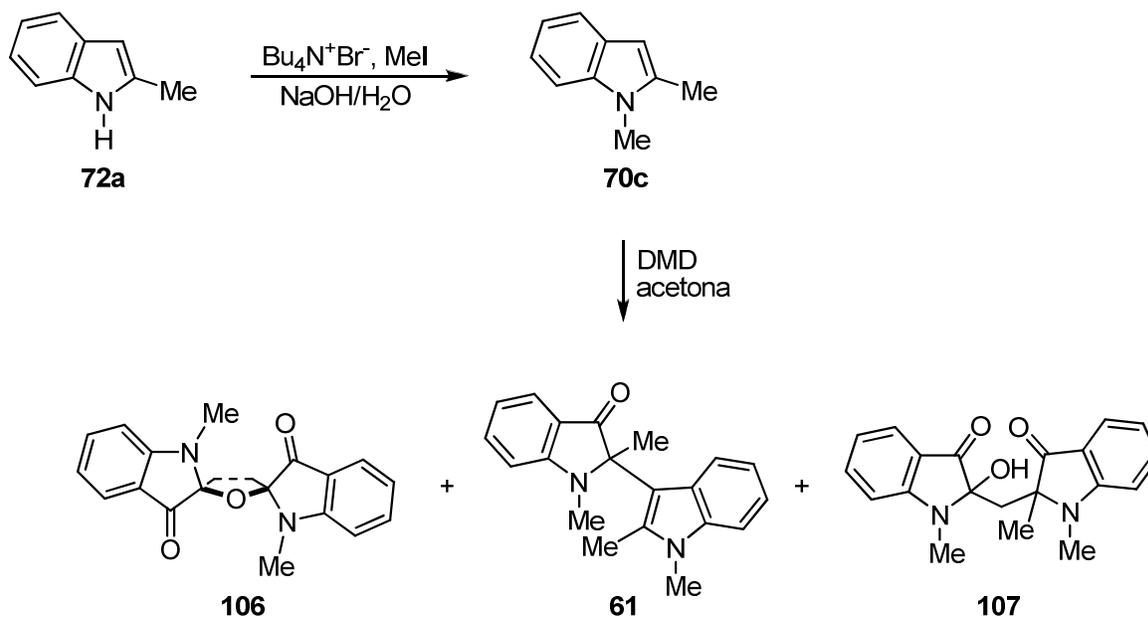
De acuerdo con los resultados obtenidos, la oxidación de tetrahidro- β -carbolinas como **93** y **97** con DMD es un método eficiente que conduce a espirooxindoles en excelentes rendimientos. Es importante mencionar que la oxidación solo se favorece con la presencia de grupos electroattractores en N2 y N9. Asimismo, se establece una metodología nueva para la síntesis formal de la (\pm)-coerulescina (**25**) a partir de **43** vía la oxidación de la tetrahidro- β -carbolina **93** o la tetrahidro- β -carbolina **97** (Esquemas 22, 23 y 26). Considerando el trabajo descrito por Cossy se calcula que el rendimiento global en la síntesis formal de la (\pm)-coerulescina (**25**) a partir de **43** procede con 64% de rendimiento vía **93** y con 94% de rendimiento vía **97**.

5.2 Síntesis de bisindoxilos.

Como ya se mencionó en la sección 2 de esta tesis, la oxidación de derivados indólicos con peróxidos y perácidos es un proceso conocido que genera como productos de oxidación oxindoles e indoxilos. Sin embargo, dependiendo del patrón de sustitución en el derivado indólico también se han logrado obtener bisindoxilos. La obtención de bisindoxilos no es un proceso común, de hecho pocos son los métodos de síntesis que se describen para su obtención. Por ello, con la finalidad de explorar

un nuevo método que conduzca a dichos compuestos se decidió preparar al 1,2-dimetilindol (**70c**) y llevar a cabo su oxidación con DMD.

La obtención de **70c** se llevó a cabo empleando una metodología previamente establecida^{46a,b} (Esquema 27) que consistió en hacer reaccionar al 2-metilindol (**72a**) con Bu₄NBr y MeI en solución de NaOH acuoso. Una vez sintetizado **70c**, éste se trató con DMD en acetona obteniéndose como productos de oxidación el indoxilo **61** y los bisindoxilos **106** y **107** en 17, 19 y 16% de rendimiento, respectivamente.

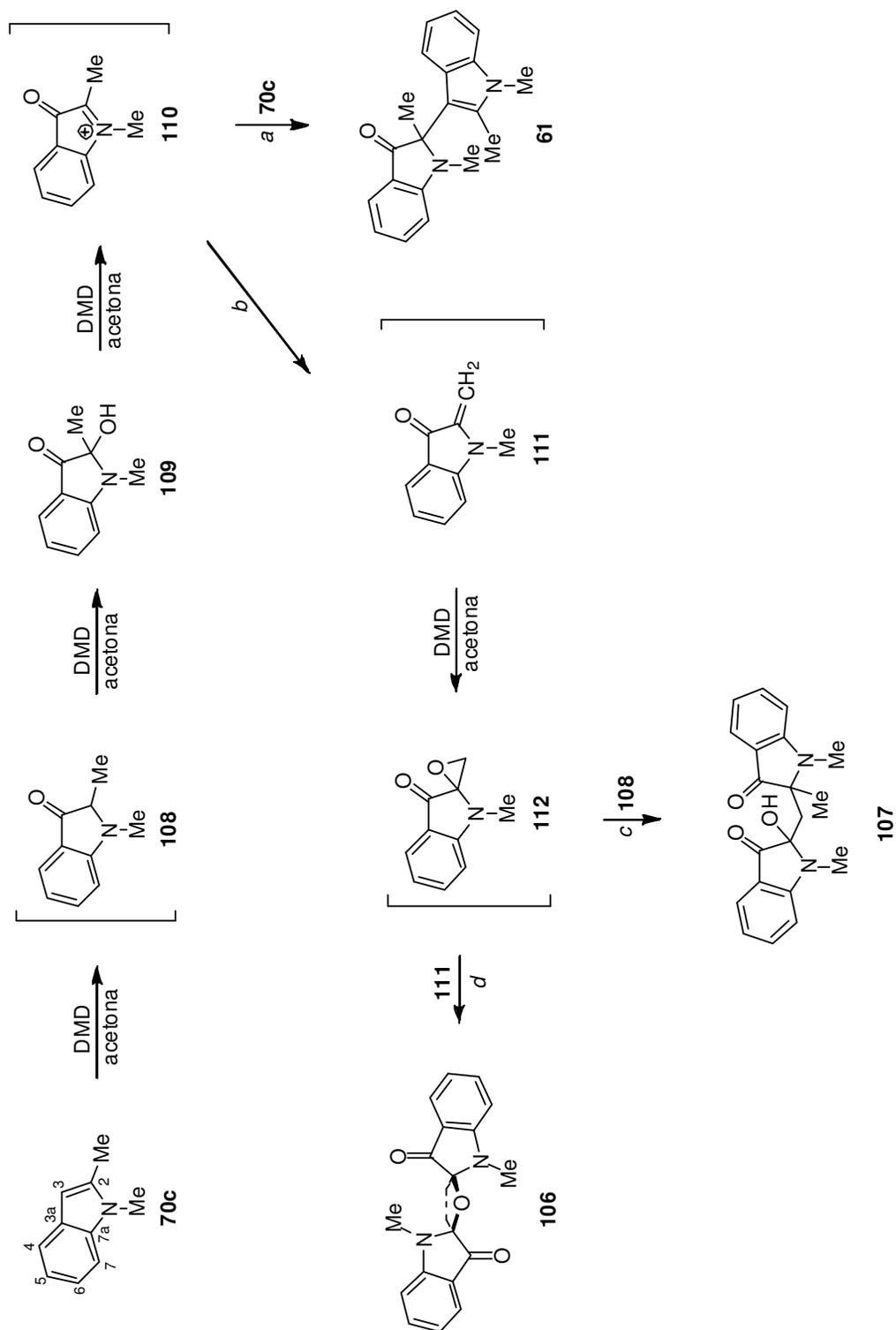


Esquema 27. Síntesis del indoxilo **61** y los bisindoxilos **106** y **107** a partir de **72a**.

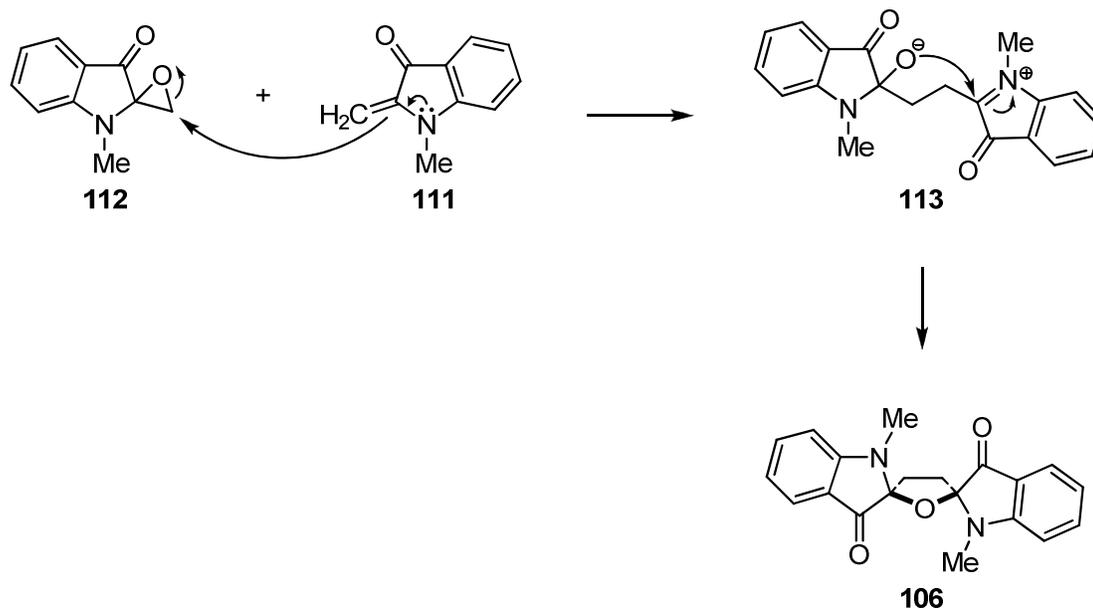
La formación del indoxilo **61** y los bisindoxilos **106** y **107** puede proceder de acuerdo al mecanismo de reacción propuesto en el esquema 28. Cuando el 1,2-dimetilindol (**70c**) reacciona con DMD generado *in situ*, inicialmente, el enlace doble C2=C3 se oxida generando un intermediario epóxido que se reordena a la cetona en C3 dando

lugar al indoxilo **108**, el cual se oxida nuevamente con DMD incorporando un grupo OH en C2 para dar el 2-hidroxiindoxilo **109** que en el medio de reacción se transforma al intermediario iminio **110**. Éste, a su vez, puede experimentar un ataque nucleofílico por parte de **70c** y generar al indoxilo **61** (ruta *a*) o bien **110** puede eliminar un hidrógeno del grupo metilo en C2 para formar el intermediario metilenindoxilo **111** (ruta *b*) y oxidarse con DMD para dar el epóxido **112**, el cual puede reaccionar con el indoxilo **108** para generar al bisindoxilo **107** (ruta *c*) o bien, puede experimentar un ataque nucleofílico por parte del intermediario metilenindol **111** (ruta *d*) conduciendo al bisindoxilo **106** (Esquema 29).

La formación del indoxilo **61** y los bisindoxilos **106** y **107** a partir de la oxidación de **70c** ocurre debido a la presencia de los grupos metilo en posición N1 y C2, los cuales incrementan la densidad electrónica del indol haciéndolo más reactivo.



Esquema 28. Secuencia de reacciones propuesta para la obtención de **61**, **106** y **107**.



Esquema 29. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **106**.

El indoxilo **61** y los bisindoxilos **106** y **107** se caracterizaron mediante RMN de ^1H y ^{13}C y experimentos en dos dimensiones. La asignación inequívoca para cada una de las señales observadas en los espectros de ^1H y ^{13}C se llevó a cabo con ayuda de irradiaciones homonucleares y por correlaciones observadas en los experimentos HMQC y HMBC.

Cabe mencionar que la elucidación estructural de **106** se confirmó con ayuda de los datos obtenidos por espectrometría de masa y en el espectro de RMN de ^1H sólo se observó un juego de señales para ambas unidades de indol y dos señales múltiples en la región alifática, cuya proporción de las integrales, respecto a las observadas en la región aromática, sugería la presencia de dos grupos metileno y por tanto dos unidades de indol (Figura 8).

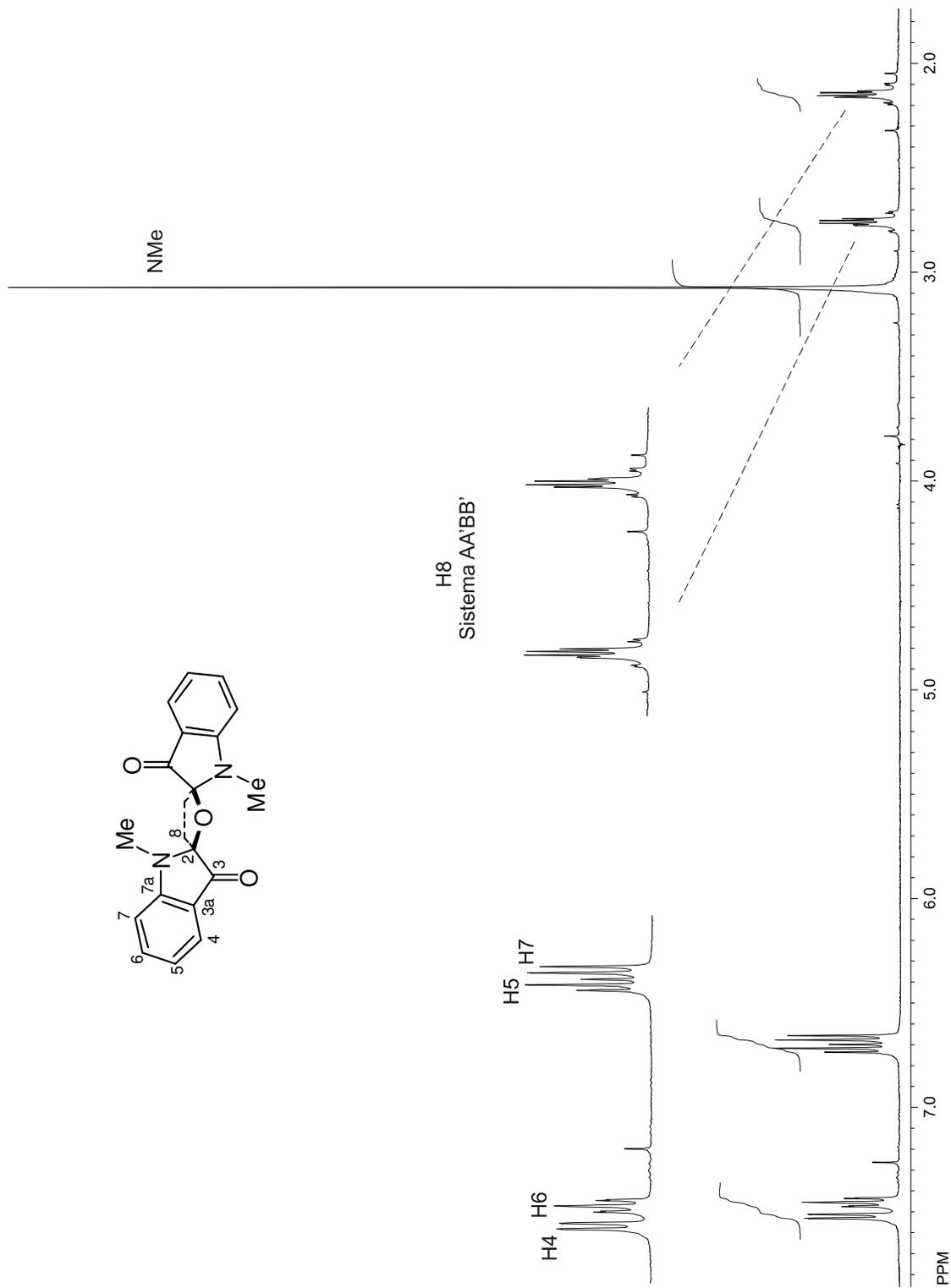
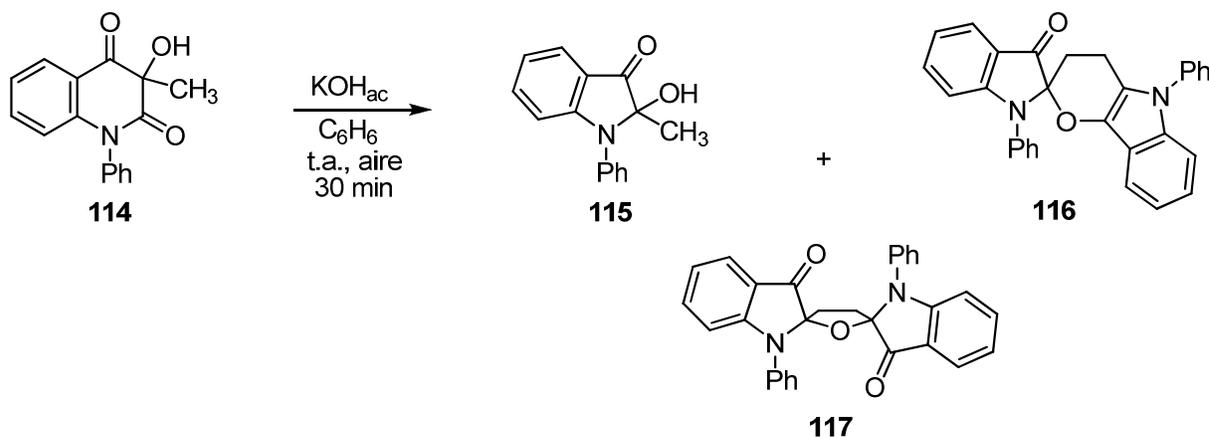


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H de **106** en CDCl_3 a 400 MHz.

Es importante mencionar que el único método descrito en la literatura que conduce a un bisindoxilo del tipo de **106** procede con un rendimiento máximo del 0.8%.⁴⁷ Dicha técnica, desarrollada por Kafka y colaboradores, se basa en el reordenamiento que experimenta la 3-hidroxi-3-metil-1-fenilquinolina-2,4-(1*H*,3*H*)-diona (**114**) cuando reacciona con KOH/benceno en presencia de aire (Esquema 30). Bajo estas condiciones de reacción el 2-hidroxiindoxilo (**115**) se obtiene como producto mayoritario (52%), mientras que **116** y **117** se generan en 1.0 y 0.8% de rendimiento, respectivamente (Esquema 30).



Esquema 30. Síntesis del bisindoxilo **117** a partir de la quinolina **114**.

Comparando los resultados descritos por Kafka con los obtenidos en nuestras investigaciones, la oxidación de derivados indólicos 1,2-dialquilsustituidos, como **70c**, con DMD puede ser un buen método para la obtención de compuestos espiro del tipo de **106** o incluso de **117**.

Aún cuando se conoce poco acerca de las propiedades de este tipo de bisindoxilos (**106** y **117**), se sabe que compuestos análogos con grupos espiro en posición C2 han mostrado actividad biológica antiparasitaria⁴⁸ y micotóxica.⁴⁹

5.3 Estudio de reactividad del DMC frente a derivados indólicos.

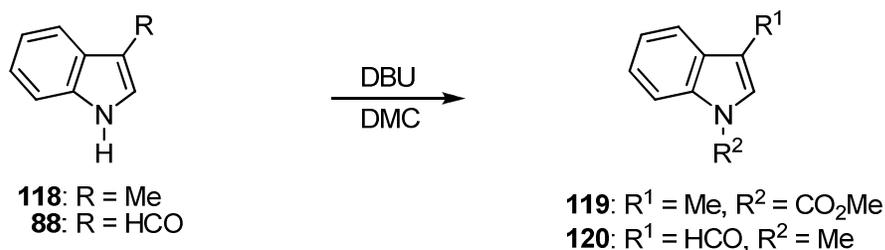
Como ya se indicó, el dimetilcarbonato (DMC) es un reactivo versátil que representa una alternativa ecológica para llevar a cabo procesos de metilación y carbometoxilación ya que no es tóxico en comparación con otros reactivos comúnmente empleados en estos procesos, como son el yoduro de metilo y sulfato de dimetilo, o el fosgeno que se usa específicamente en reacciones de metoxicarbonilación. El DMC no produce sales inorgánicas y es biodegradable, lo cual lo hace un reactivo de elección en síntesis orgánica.

De acuerdo a lo descrito por Tundo y colaboradores, el DMC lleva a cabo reacciones de metoxicarbonilación a 90 °C y procesos de metilación a temperaturas mayores. En casos particulares donde los sustratos son susceptibles a alquilaciones múltiples (como aminas primarias y compuestos con CH₂ activados) el DMC permite la selectividad hacia la formación del producto mono-C y mono-N metilado.¹⁷ Por todas estas características, el uso del DMC como agente metilante se ha extendido a la química de compuestos heterocíclicos, en especial en indoles.

En los últimos años la reacción de *N*-metilación en derivados indólicos con DMC ha sido estudiada y se ha logrado establecer un proceso catalítico altamente eficiente para la introducción de grupos metilo.

No obstante, el empleo del DMC como agente metilante en indoles no siempre conduce al producto esperado ya que en algunos casos se obtiene el compuesto carbometoxilado como producto mayoritario o único de reacción. De acuerdo a lo descrito en la literatura, la formación de un producto respecto del otro depende tanto de la temperatura¹⁷ como de la base que se emplea como catalizador.⁴¹ Sin embargo, es posible que también dependa de las características del sustrato involucrado en la reacción ya que se ha observado que bajo las mismas condiciones de reacción el 3-metilindol (**118**) genera al carbamato **119**, mientras que el 3-

indolilcarboxaldehído (**88**) conduce al derivado metilado **120** (Esquema 31).⁵⁰ Por lo tanto, se vislumbra que en presencia de DMC un indol con un grupo electrodonador en la posición C3 favorecerá las reacciones de carbometoxilación, mientras que un indol con un grupo electroattractor en la misma posición favorecerá la reacción de metilación.



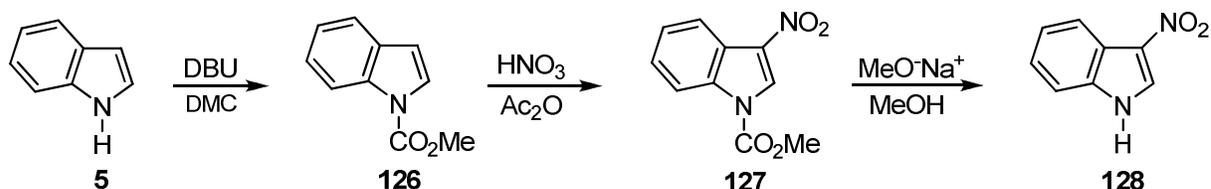
Esquema 31. Reactividad de los indoles **88** y **118** frente a DMC y DBU.

Debido a esto, para establecer un patrón de reactividad del DMC con derivados indólicos, que nos permita predecir bajo que condiciones se favorece una reacción respecto a otra se decidió llevar a cabo un estudio de la reactividad del DMC frente al indol y a once derivados indólicos.

5.3.1 Síntesis de derivados indólicos.

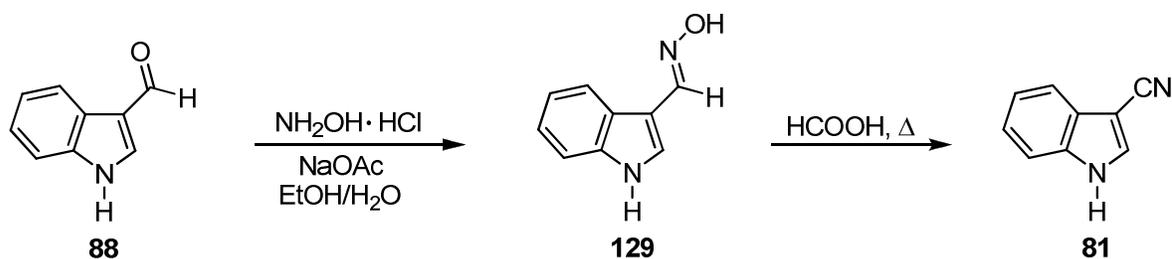
El estudio de reactividad se inició con la síntesis del 2-(1*H*-indol-3-il)metilenmalonato de dietilo (**122**) y del 2-ciano-3-(1*H*-indol-3-il)acrilato de etilo (**123**). Para ello el 3-indolilcarboxaldehído (**88**) se trató con malonato de dietilo (**121a**) ó 2-cianoacetato de

Posteriormente, **126** se trató con HNO_3 y Ac_2O obteniéndose el 1-carbometoxi-3-nitroindol (**127**). Finalmente, la desprotección de **127** con MeONa/MeOH condujo al 3-nitroindol (**128**), tal como se muestra en el esquema 34.⁵³



Esquema 34. Síntesis del 3-nitroindol (**128**).

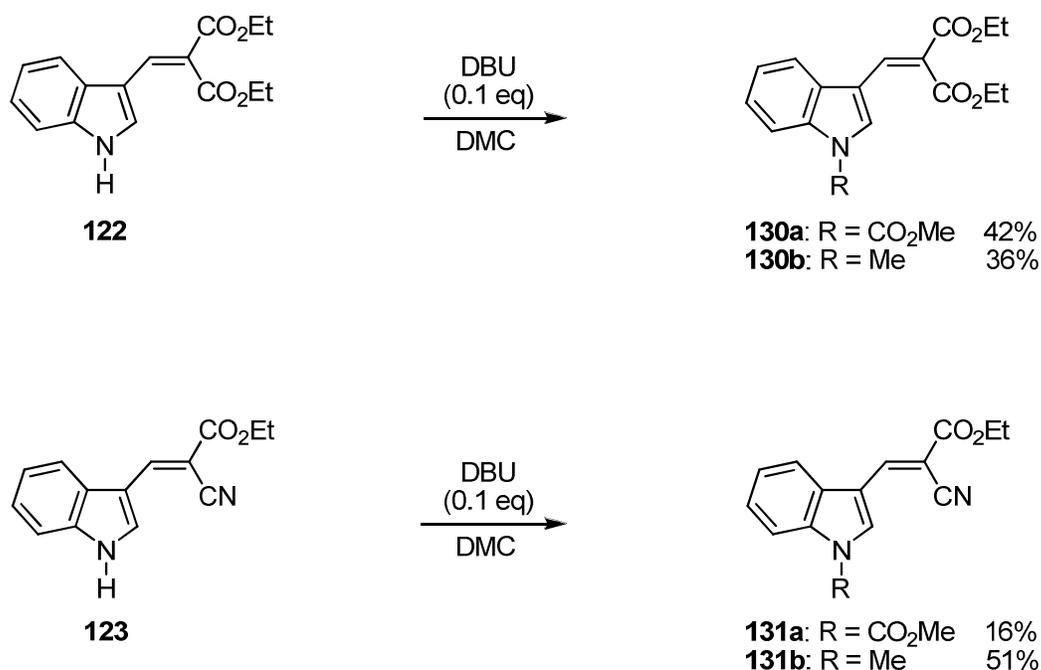
Por último, siguiendo la metodología establecida en el esquema 35, se llevó a cabo la síntesis del 3-cianoindol (**81**). Para ello, el 3-indolilcarboxaldehído (**88**) se trató con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y NaOAc en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ al 70% lo que condujo a la aldoxima **129** que tras reaccionar con HCOOH ⁵⁴ generó el compuesto esperado **81**.



Esquema 35. Síntesis del 3-cianoindol (**81**).

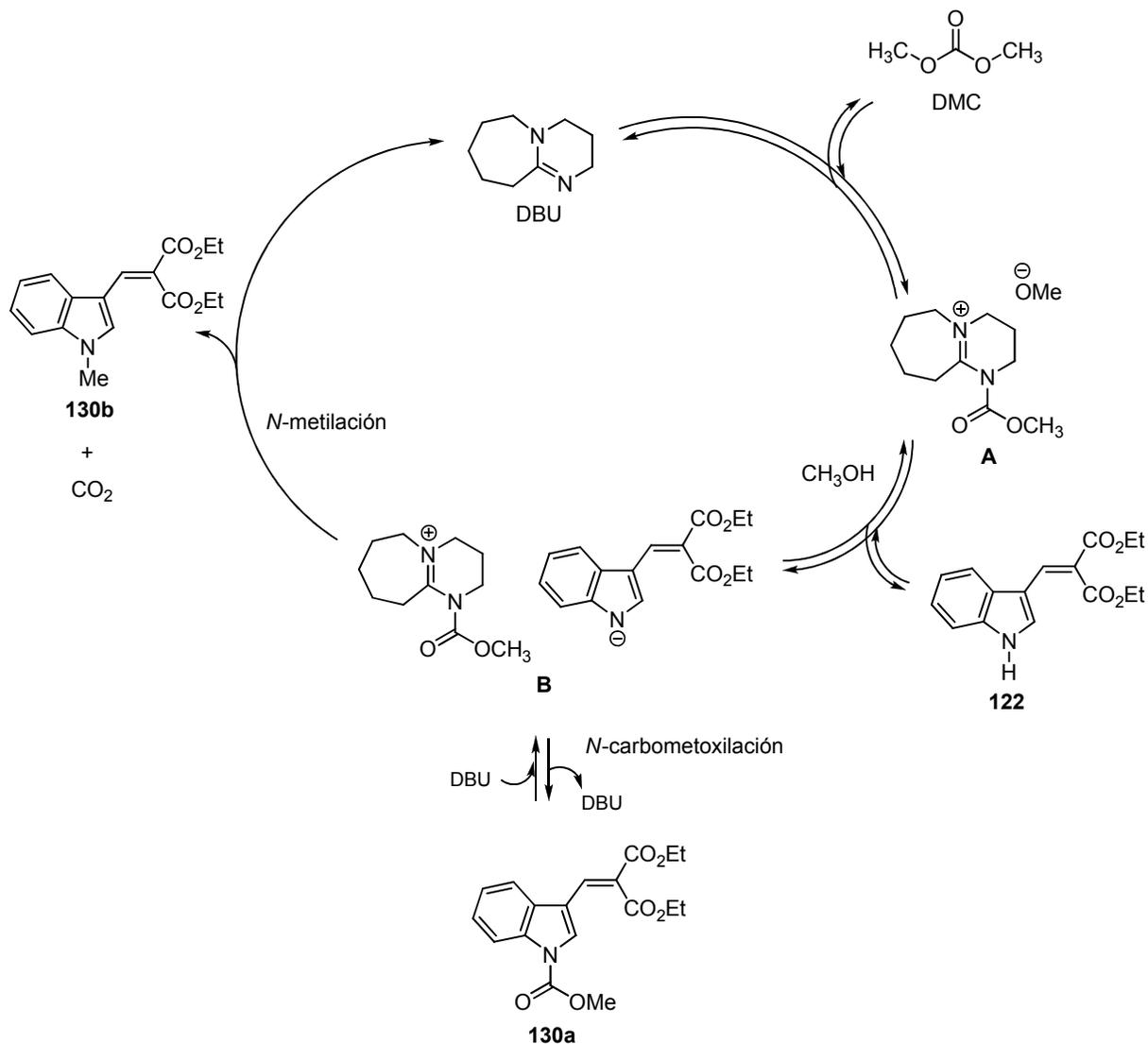
5.3.2 Obtención de derivados indólicos *N*-metilados y *N*-carbometoxilados con DMC.

Una vez sintetizados los derivados indólicos **122-125**, **128** y **81**, éstos se trataron con DBU y DMC. Así entonces, cuando el 2-(1*H*-indol-3-il)metilenmalonato de dietilo (**122**) se hizo reaccionar con 0.1 equivalentes de DBU bajo reflujo de DMC durante 50 h se obtuvo tanto el producto de carbometoxilación **130a** como el derivado metilado **130b** en rendimientos del 42 y 36%, respectivamente. Por otro lado, cuando el 2-ciano-3-(1*H*-indol-3-il)acrilato de etilo (**123**) se trató bajo las mismas condiciones de reacción por 48 h, se obtuvo el compuesto metilado **131b** como producto mayoritario en 51% de rendimiento y el carbamato **131a** en 16% de rendimiento (Esquema 36).



Esquema 36. Obtención de los indoles **130** y **131**.

La formación del carbamato y del derivado *N*-metilado en **122** y **123** se puede comprender de acuerdo al mecanismo de reacción propuesto en el esquema 37⁴¹ (ejemplificado para **122**).



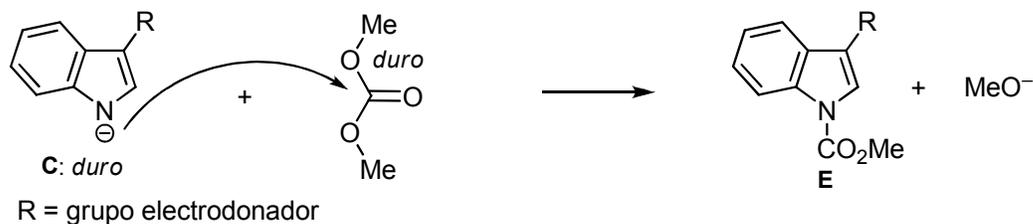
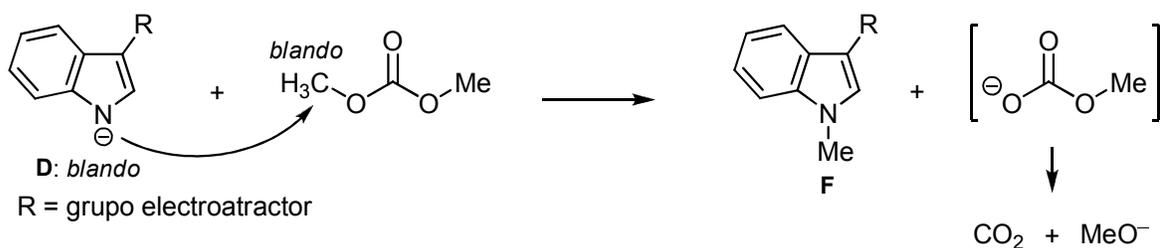
Esquema 37. Mecanismo propuesto para la *N*-metilación y la *N*-carbometoxilación de indoles con DMC y DBU.

De acuerdo con este esquema el DMC reacciona inicialmente con el DBU generando una especie activada denominada par iónico A. El ión metóxido del par iónico A puede entonces desprotonar al indol **122** y dar lugar a un anión indólico activado denominado par iónico B, éste anión reacciona con su respectivo catión, el cual puede actuar como agente carboxilante para generar al carbamato **130a**, o bien como agente metilante para conducir al derivado *N*-metilado **130b**.

De acuerdo a lo descrito por Tundo y con base en la teoría ácido-base Duro-Blando (HSAB),¹⁴ la obtención de un producto u otro bajo las mismas condiciones de reacción también se puede explicar con base en el doble carácter electrofílico que presenta el DMC.¹⁸ Según se muestra en el esquema 38 el DMC posee dos centros reactivos: *el carbonilo* que actúa como un electrófilo duro debido a la polarización del doble enlace y a su hibridación sp^2 y *dos grupos metilo* que se comportan como electrófilos blandos al presentar una hibridación sp^3 y una baja densidad de carga positiva.⁴¹

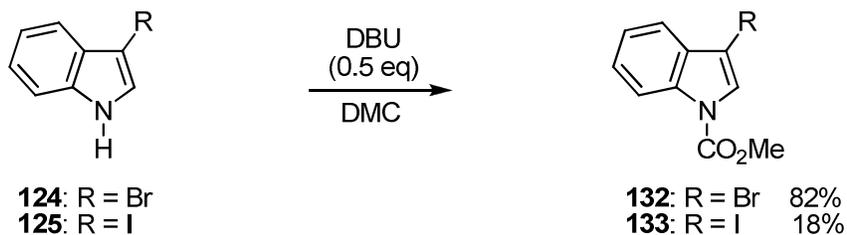
Debido a la presencia de éstos dos centros electrofílicos, la formación de un producto u otro estará dada en función de las características del anión indólico que se forma cuando el DBU abstrae el protón en N1, es decir, si el anión indólico generado posee un sustituyente que le confiera una mayor densidad electrónica al átomo de nitrógeno, éste se comportará como una base dura **C** y dará lugar al compuesto carbometoxilado **E**. Sin embargo, si el anión generado posee un sustituyente capaz de deslocalizar la densidad electrónica del átomo de nitrógeno, el anión se comportará como una base blanda **D** dando lugar al derivado metilado **F**.

Con base en lo anterior, para el caso de **122** donde se obtiene una mezcla de los derivados *N*-carbometoxilado **130a** y *N*-metilado **130b** en una proporción casi equivalente, es posible que el carácter duro o blando del anión indólico generado no esté definido, mientras que para **123** la presencia del grupo ciano permite una mayor deslocalización de la densidad electrónica en el correspondiente anión indólico favoreciendo la formación del compuesto *N*-metilado **131b** respecto al *N*-carbometoxilado **131a** en una proporción aproximada 3:1.

N-carbometoxilación*N*-metilación

Esquema 38. Reactividad del anión indólico frente al DMC según la teoría ácido-base Duro-Blando.

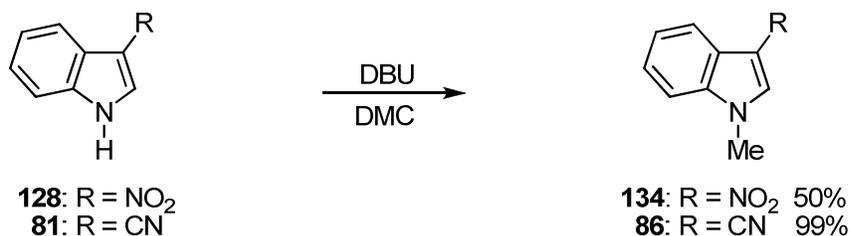
Continuando con el estudio de reactividad, cuando los derivados indólicos C3-halogenados **124** y **125** fueron sometidos al mismo procedimiento, empleando en este caso 0.5 equivalentes de DBU bajo reflujo de DMC, los productos obtenidos fueron los carbamatos **132** y **133**. Durante el seguimiento de la reacción por cromatografía en placa fina no se observó la formación de los productos metilados. El rendimiento obtenido para el 3-bromo-1-carbometoxiindol (**132**), después de 10 h de reacción, fue del 82%, mientras que para el 3-yodo-1-carbometoxiindol (**133**), fue del 18% después de 14 h (Esquema 39).



Esquema 39. Obtención de los *N*-carbometoxiindoles **132** y **133** a partir de **124** y **125** con DMC y DBU.

Debido a la poca estabilidad que presenta **125** no fue posible obtener en mayor rendimiento al derivado indólico **133**. La presencia del enlace C-I, altamente lábil, favorece la transformación del 3-yodoindol al indol, de tal forma que después de 44 h de reacción poco más del 50% correspondió a indol (**5**) y material de partida sin reaccionar **133**.

Por otra parte, cuando el 3-nitroindol (**128**) se trató con DBU bajo reflujo de DMC durante 95 h, se obtuvo el 1-metil-3-nitroindol (**134**) en 50% de rendimiento (Esquema 40), además de productos de descomposición que no se identificaron. De forma similar, la reacción del 3-cianoindol (**81**) con DBU/DMC bajo reflujo por 14 h condujo al compuesto metilado **86** en 99% de rendimiento. Cabe mencionar que en la transformación de **128** en **134** fue necesario emplear 1.5 equivalentes de DBU, mientras que para la transformación de **81** en **86** se emplearon 0.4 equivalentes (Esquema 40). Estos resultados se pueden explicar considerando el mecanismo catalítico propuesto por Shieh en función de la acidez de H1. Si éste protón es lo suficientemente ácido impide al DBU actuar como catalizador ya que forma la especie protonada DBUH⁺, dejando por tanto, una baja concentración de DBU libre para llevar a cabo la reacción.

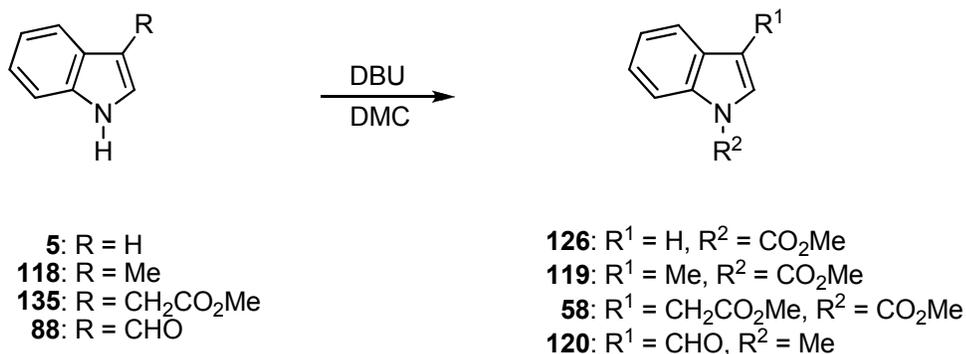


Esquema 40. Obtención de los *N*-metilindoles **86** y **134** a partir de **128** y **81** con DMC y DBU.

Los resultados obtenidos hasta el momento muestran que la presencia de grupos fuertemente electroattractores como CN o NO₂ deslocalizan de manera efectiva la carga generada en el anión indólico, favoreciendo la formación del producto metilado, mientras que la presencia de grupos electroattractores débiles y electrodonadores por resonancia incrementan la densidad electrónica en el átomo de nitrógeno del anión conduciendo a los compuestos carbometoxilados, tal es el caso de los indoles C3-halogenados **124** y **125**.

Para obtener más información acerca de la reactividad del DMC con indoles, el indol (**5**), el 3-metilindol (**118**), el 3-indolil acetato de metilo (**135**) y el 3-indolilcarboxaldehído (**88**) se sometieron a las mismas condiciones de reacción antes mencionadas usando 0.2 equivalentes de DBU para **5** y 0.1 equivalentes para **118**, **135** y **88** (Esquema 41).

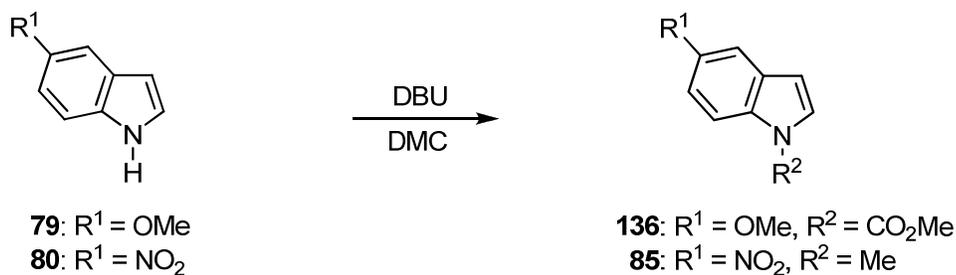
Los resultados obtenidos mostraron que bajo estas condiciones de reacción los indoles **5**, **118** y **135** generaron, como producto único, a los correspondientes carbamatos **126**, **119** y **58** en 97, 98 y 70% de rendimiento, respectivamente, mientras que el aldehído **88** condujo al derivado metilado **120** en 70% de rendimiento.



Esquema 41. Obtención de indoles *N*-metilados o *N*-carbometoxilados con DMC y DBU.

Con la obtención de los carbamatos **119** y **58** se evidenció que grupos electrodonadores como Me y CH₂CO₂Me favorecen las reacciones de carbometoxilación al igual que sucede con el indol. No así cuando se tiene un grupo electroatractor como el aldehído, capaz de deslocalizar la carga negativa del anión indólico, en donde el producto *N*-metilado es el que se forma.

Finalmente, para determinar el comportamiento del DMC con indoles sustituidos en el anillo bencénico el 5-metoxiindol (**79**) se trató con 0.2 equivalentes de DBU bajo reflujo de DMC obteniendo después de 23 h al compuesto carbometoxilado **136** en 97% de rendimiento, mientras que al tratar al 5-nitroindol (**80**) con DMC y 1.5 eq de DBU se obtuvo el derivado metilado **85** en 99% de rendimiento después de 66 h de reacción (Esquema 42).



Esquema 42. Reactividad del DMC y DBU frente a los indoles **79** y **80**.

Con este estudio de reactividad se pudo establecer que la presencia de grupos electroattractores capaces de deslocalizar de manera efectiva la carga negativa en el átomo de nitrógeno indólico conducirán a productos *N*-metilados, mientras que la presencia de grupos electrodonadores darán lugar a un anión indólico con mayor densidad electrónica en el átomo de nitrógeno favoreciendo la formación del carbamato.

Los indoles con sustituyentes electroattractores por efecto inductivo y electrodonadores por resonancia como los halógenos también conducirán a los carbamatos, tal como se observó para **124** y **125**. Para derivados indólicos como **122** y **123**, que generen aniones indólicos con un carácter duro o blando no definido, se obtendrán mezclas de productos.

5.4 Evidencias espectroscópicas por RMN y difracción de rayos X de los compuestos sintetizados.

5.4.1 9-Carbometoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (92).

La asignación del espectro de RMN de ^1H del compuesto **92** (Figura 9) se inició considerando que el desplazamiento químico para H8 en derivados indólicos con un grupo carbonilo en N9 aparece a frecuencias más altas que el resto de los protones aromáticos como consecuencia del efecto paramagnético que ejerce el grupo carbamato sobre dicho hidrógeno ya que cae en la zona de desprotección del grupo carbonilo.^{46b,55} Por lo tanto, la señal doble en 8.09 ppm ($J = 8.1$ Hz) se asignó a H8, mientras que la señal doble en 7.40 ppm ($J = 7.7$ Hz) correspondió a H5. El resto de las señales de los protones aromáticos fueron asignadas con ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines. Así, al irradiar la señal de H8 la señal triple en 7.27 ppm ($J = 7.7$ Hz) cambió a una señal doble por lo que se asignó a H7 y la señal triple de dobles en 7.23 ppm ($J = 7.4, 0.8$ Hz) que se observó como señal triple se asignó a H6. En la región alifática las señales simples que aparecen en 4.00 y 2.54 ppm correspondieron a los protones del grupo metilo del carbamato en N9 y del grupo metilo en la posición N2 respectivamente, mientras que las dos señales simples en 3.87 y 2.76 ppm se asignaron a H1 y a los protones de los grupos metileno H3 y H4.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 10) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H previamente asignado y con ayuda del diagrama de correlación HETCOR (Figuras 11 y 12). Así, en las figuras 11 y 12 se pueden

observar las señales correspondientes a los carbonos protonados C7 en 124.0 ppm, C6 en 123.0 ppm, C5 en 117.7 ppm, C8 en 115.4 ppm, C1 en 54.1 ppm, el carbono del metilo del grupo carbamato en 53.6 ppm, C3 en 51.6 ppm, el carbono del metilo en N2 en 45.6 ppm y C4 en 21.5 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC que no se incluye en esta tesis pero que se describe a continuación. La señal en 152.3 ppm se asignó al grupo carbonilo del carbamato ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 4.00 ppm debida al metilo de dicho grupo. La señal en 135.7 ppm se asignó a C8a ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 7.40 y 7.27 ppm debidas a H5 y H7, respectivamente, y a dos enlaces con la señal en 8.09 ppm debida a H8. La señal en 133.2 ppm se asignó a C9a ya que mostró correlación a tres enlaces con la señal en 2.76 ppm debida a H4 y a dos enlaces con la señal en 3.87 debida a H1. La señal en 129.5 ppm se asignó a C4b ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 8.09, 7.23 y 2.76 ppm debidas a H8, H6 y H4, respectivamente y a dos enlaces con la señal en 7.40 ppm debida a H5. La señal en 115.4 ppm se asignó a C4a ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 7.40, 3.87 y 2.76 ppm debidas a H5, H1 y H3, respectivamente y a dos enlaces con la señal en 2.76 ppm debida a H4.

Así, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para **92** quedaron completamente asignados.

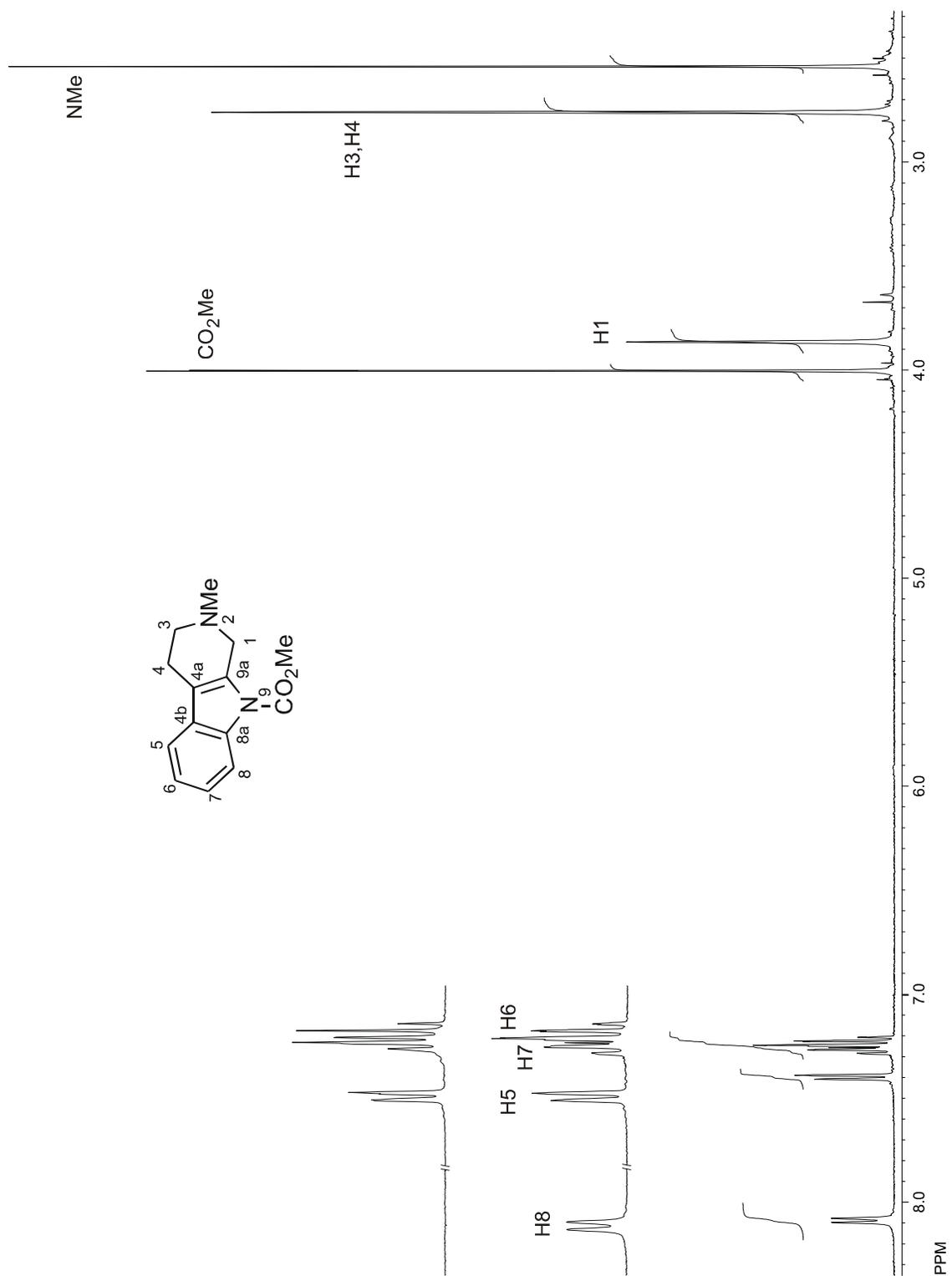


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H de **92** en CDCl_3 a 400 MHz.

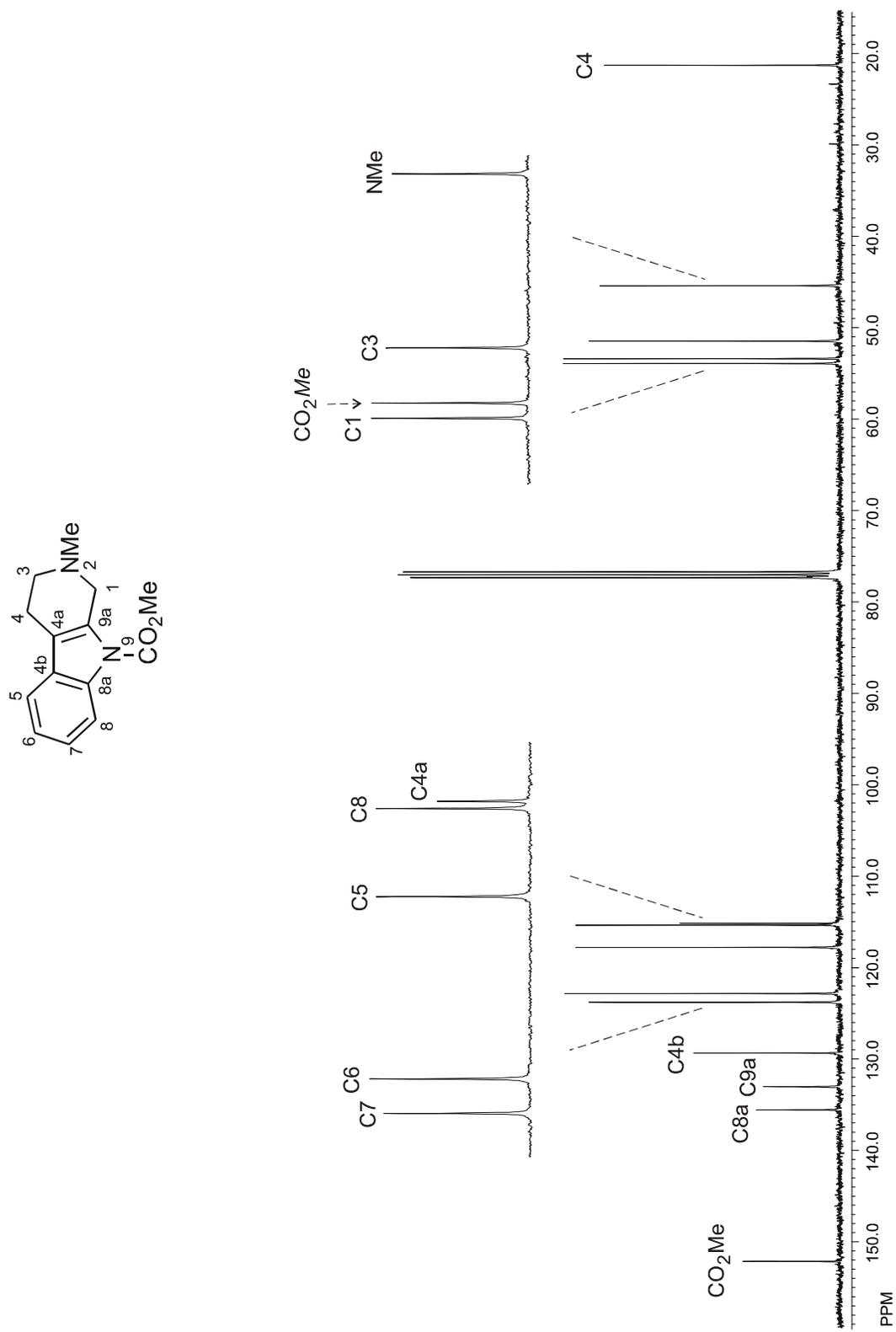


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C de **92** en CDCl_3 a 100 MHz.

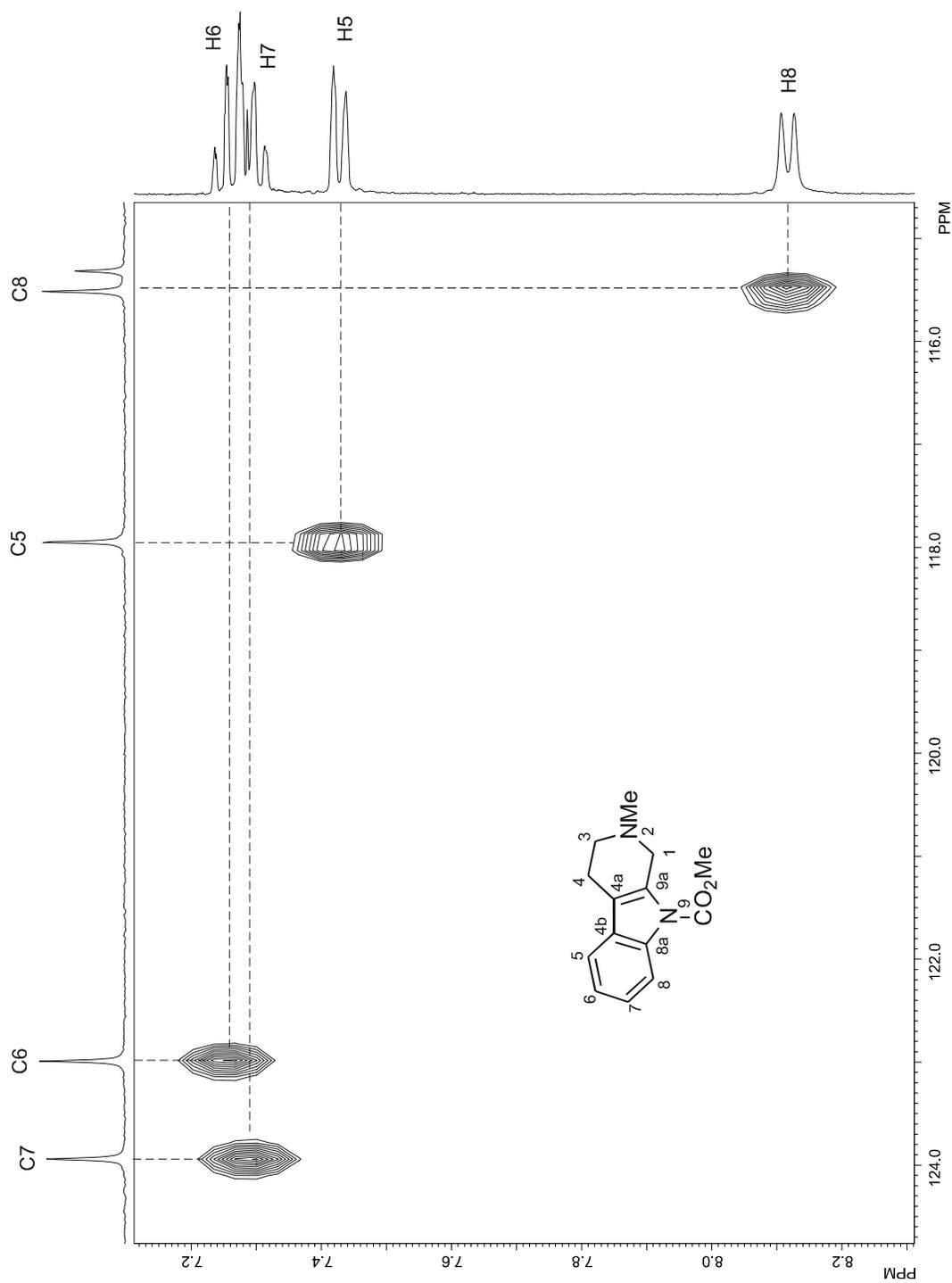


Figura 11. Fragmento del diagrama de correlación HETCOR ^{13}C - ^1H de **92** en CDCl_3 a 100 MHz.

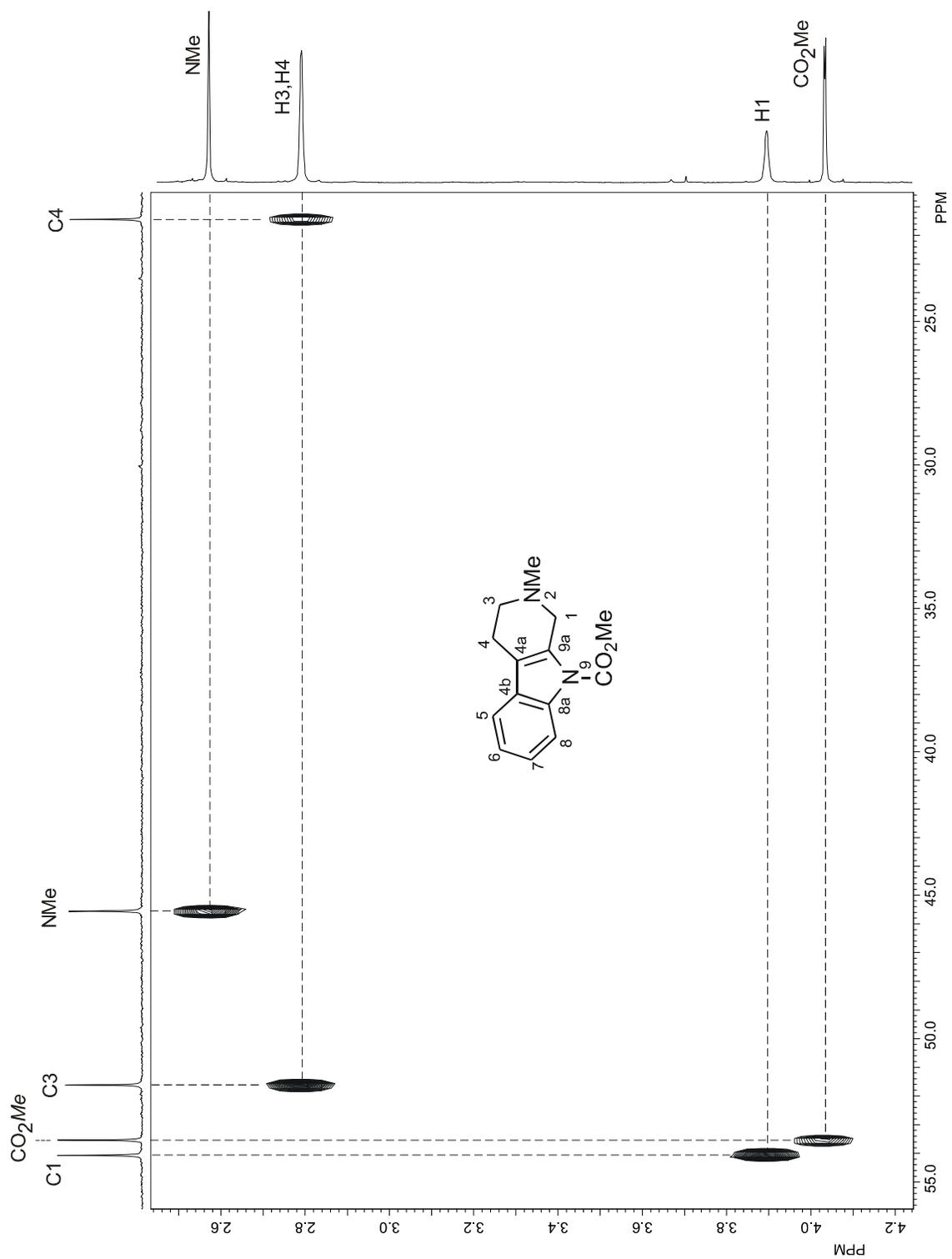


Figura 12. Fragmento del diagrama de correlación HETCOR ^{13}C - ^1H de **92** en CDCl_3 a 100 MHz.

5.4.2 2,9-Dicarbometoxi-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (**93**).

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 13 y 14) para **93** se llevó a cabo considerando, al igual que para el compuesto **92**, el efecto anisotrópico que ejerce el grupo carbonilo del carbamato sobre H8.^{46b,55} De esta manera en el espectro de RMN de ^1H (Figura 13) las dos señales anchas en 8.16 y 8.10 ppm se asignaron a H8 y la señal doble ancha en 7.41 ppm ($J = 7.0$ Hz) se asignó a H5. La señal triple de dobles en 7.30 ppm ($J = 7.7, 2.7$ Hz) se asignó a H7 y la señal triple en 7.25 ppm ($J = 7.0$ Hz) correspondió a H6. En el rango de los desplazamientos químicos para los protones alifáticos las señales simples anchas en 4.88, 3.80 y 2.75 ppm se asignaron a H1, H3 y H4, respectivamente, y las dos señales simples en 4.05 y 3.76 ppm se asignaron a los protones de los grupos metilo de los carbamatos en N9 y N2, respectivamente.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C se llevó a cabo, al igual que para **92**, con ayuda de los diagramas de correlación HMQC (Figura 15) y HMBC. Así, en el espectro de ^{13}C (Figura 14) se observan las señales para N2-C=O en 156.4 ppm, N9-C=O en 152.1 ppm, C8a en 135.8 y 135.6 ppm, C9a en 131.4 ppm, C4b en 129.1 ppm, C7 en 124.4 ppm, C6 en 123.2 ppm, C5 en 118.0 ppm, C4a en 116.2 ppm, C8 en 115.6 ppm, N9-CO₂Me en 53.8 ppm, N2-CO₂Me en 52.9 ppm, C1 en 44.2 y 44.0 ppm, C3 en 41.3 y 41.1 ppm y C4 en 21.6 y 21.1 ppm.

La asignación completa de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de las tetrahidro- β -carbolinas **96** y **97** se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento que para **92** y **93**. Los espectros de ^1H y ^{13}C se muestran en el apéndice.

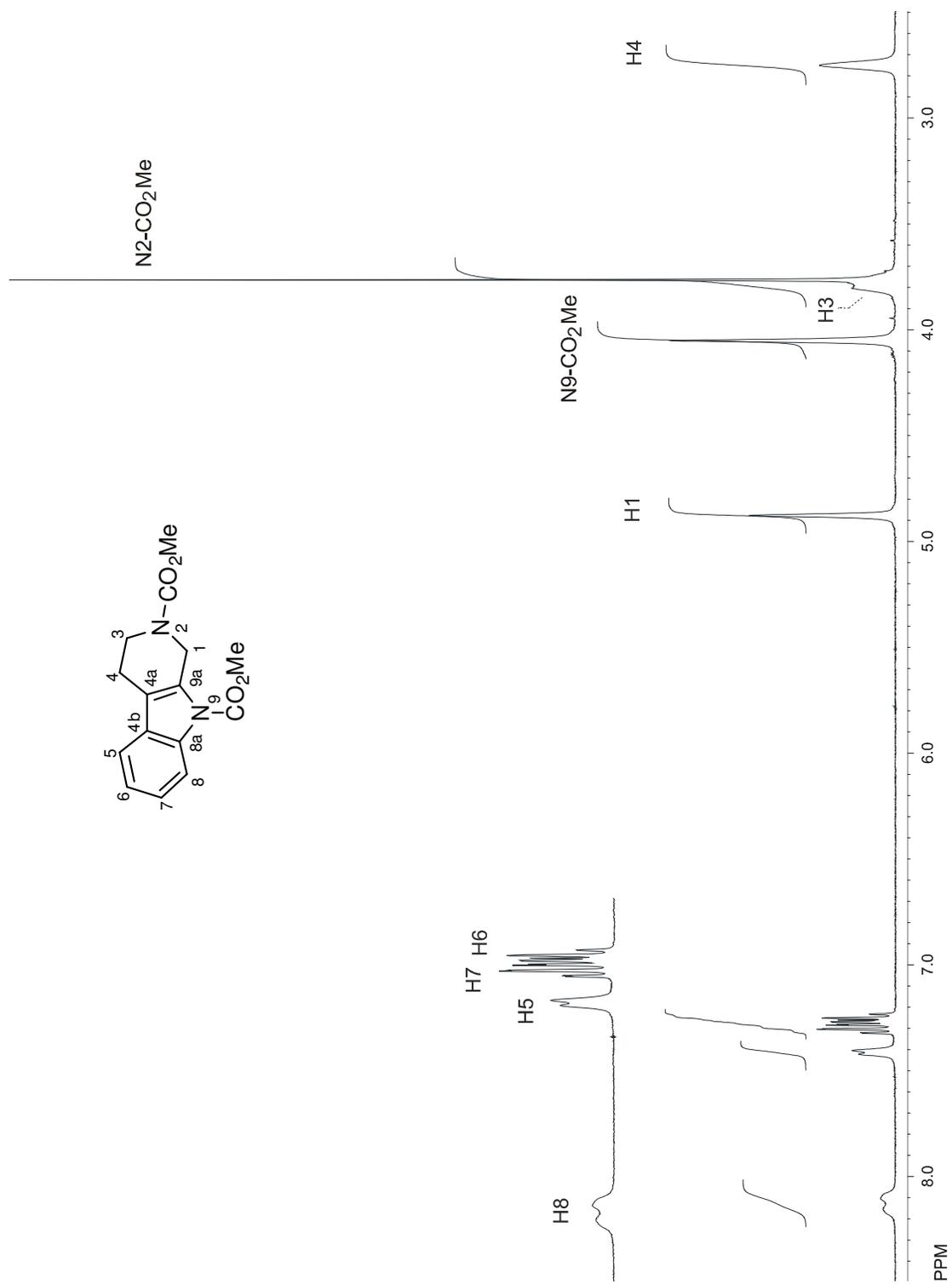


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H de **93** en CDCl_3 a 400 MHz.

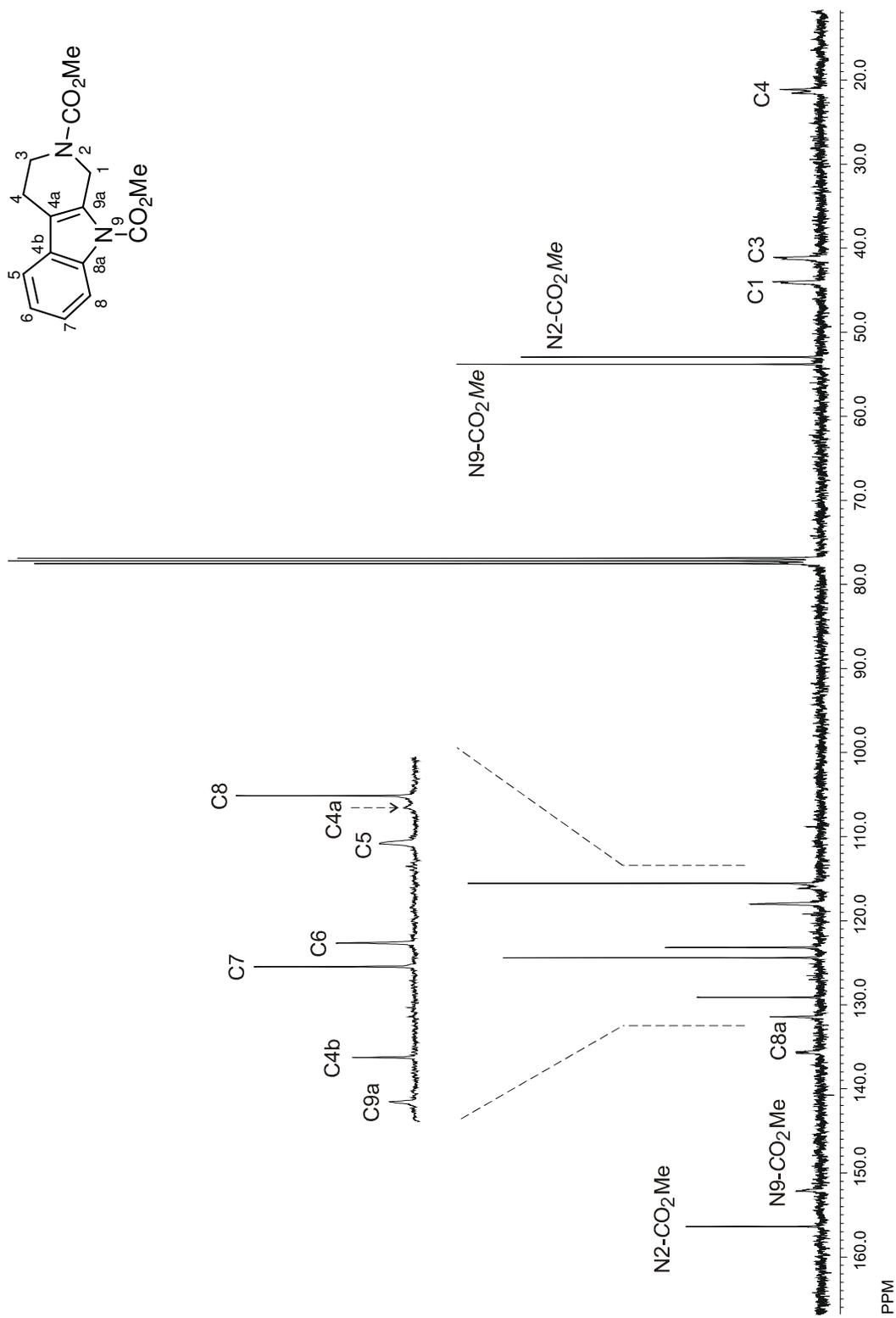


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C de **93** en CDCl_3 a 100 MHz.

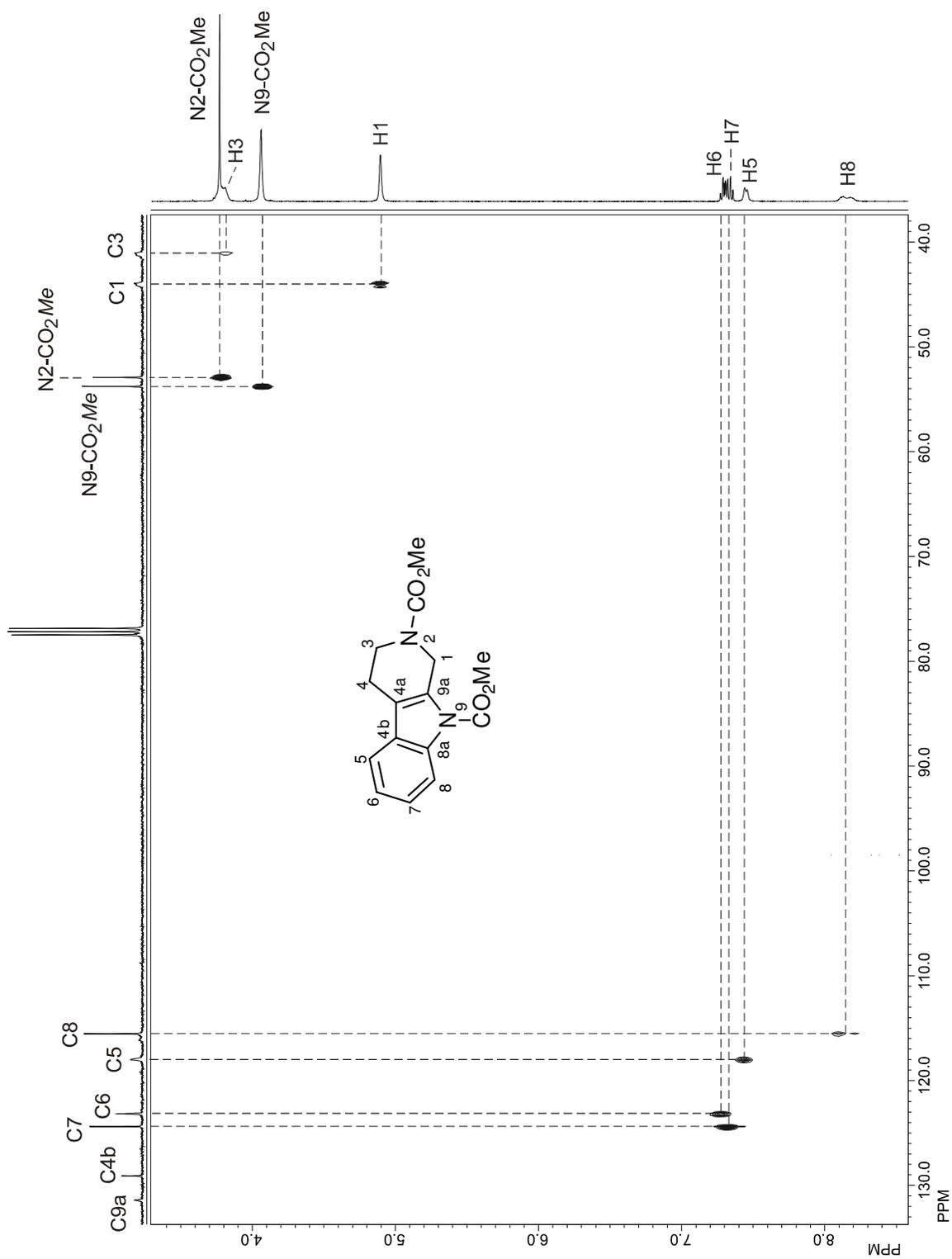
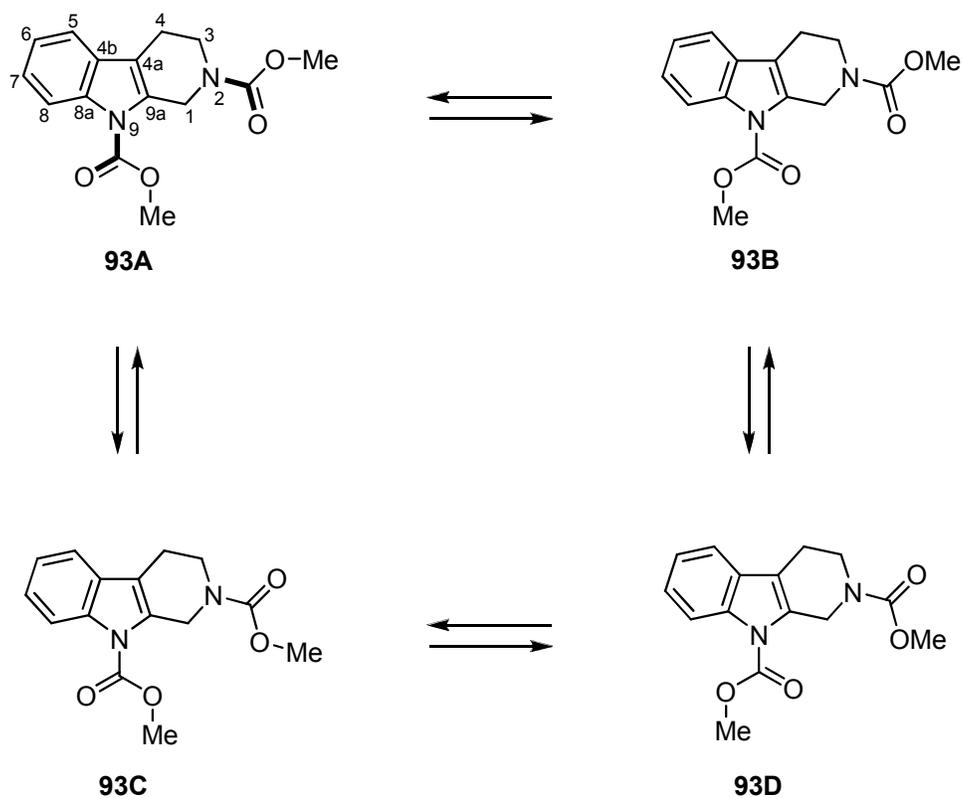


Figura 15. Fragmento del diagrama de correlación HETCOR ^{13}C - ^1H de **93** en CDCl_3 a 100 MHz.

Cabe mencionar que una característica importante que comparten los espectros de RMN de ^1H de las β -carbolinas **93**, **94**, **96** y **97** es la presencia de señales anchas, las cuales están asociadas a efectos dinámicos presentes en dichos compuestos.

Como se sabe, los grupos carbamato presentan efectos dinámicos debido al giro restringido del enlace $\text{N-CO}_2\text{Me}$ dando lugar a isómeros conformacionales,⁵⁶ siendo mayoritarios los confórmelo *E* y *Z*. En el caso de **93** hay dos grupos carbamato en donde los confórmeros *E* y *Z* están denotados por los ángulo de torsión C1-N2-C=O y C8a-N9-C=O (Esquema 43). Para estudiar la influencia de los grupos carbamato, en N2 y N9 con respecto al ancho de las señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , el espectro de RMN de ^1H de la carbolina **93** se analizó a diferentes temperaturas y en diferentes disolventes (Figura 16).



Esquema 43. Confórmeros mayoritarios de la tetrahidro- β -carbolina **93**.

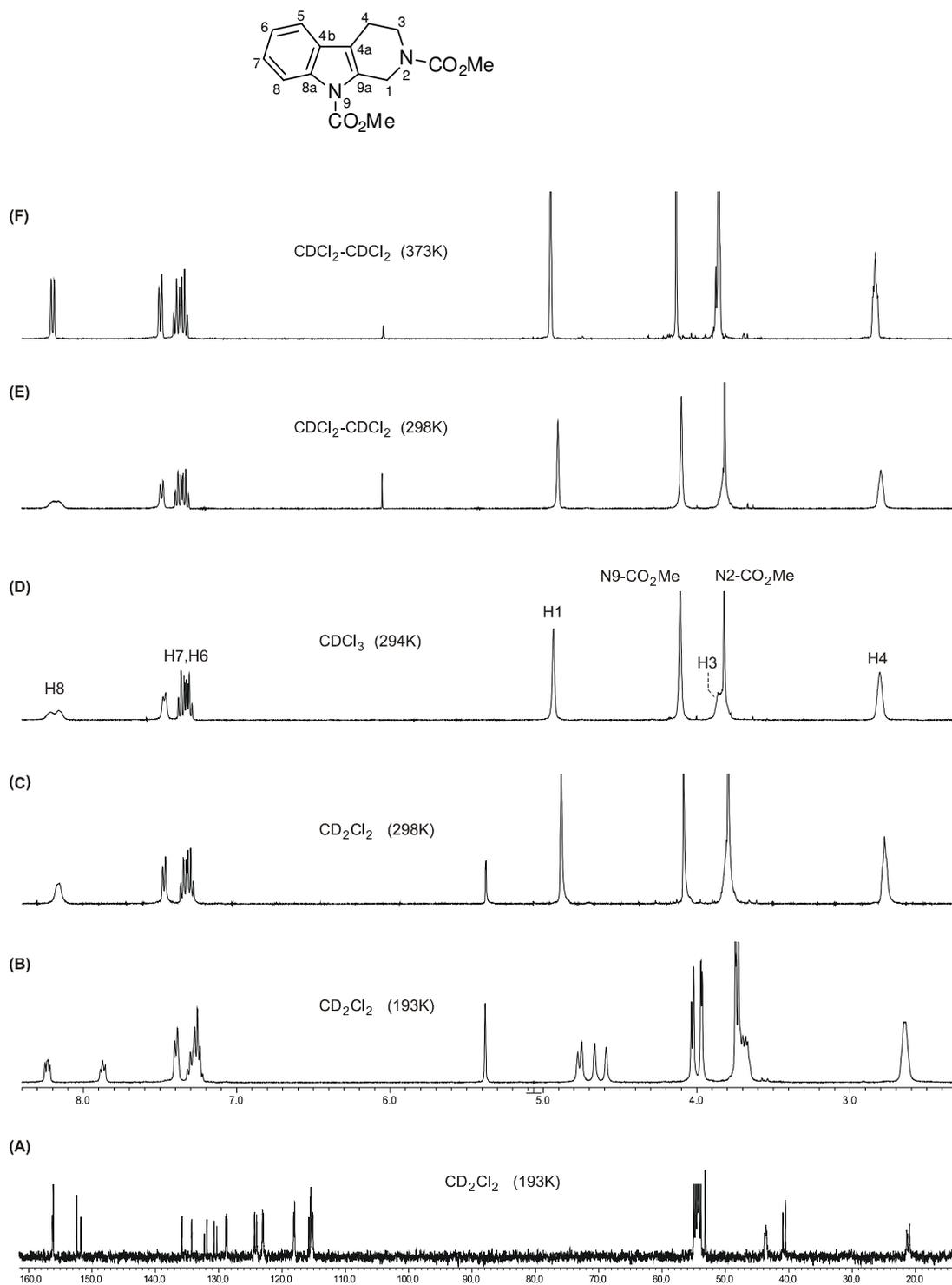
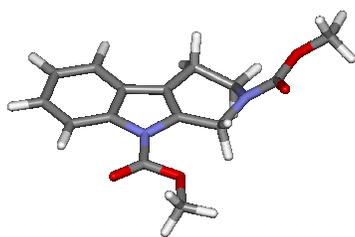


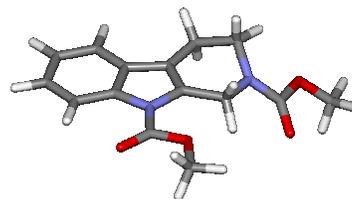
Figura 16. Trazo A: Espectro de RMN de ¹³C de **93** a 193K. Trazos B-F: Espectros de RMN de ¹H de **93** en diferentes disolventes y a diferentes temperaturas.

De acuerdo con la figura 16, a temperatura ambiente (294-298K) el espectro de RMN de ^1H de **93** en CDCl_3 , CD_2Cl_2 o $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ muestra señales anchas para la mayoría de los protones aromáticos, alifáticos y los protones en los grupos *N*-carbometoxilo (Figura 16, trazos C, D y E). A 373 K en $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ las señales anchas de **93** colapsan en señales agudas (Figura 16, trazo F), mientras que a 193 K en CD_2Cl_2 los espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de **93** (Figura 16, trazos A y B) revelan la presencia de al menos cuatro conformémeros (**93A-D**, Esquema 43). El trazo B revela que la señal de H8 para dos de los conformémeros (**93A** y **93C**) está desplazada a frecuencias altas cuando la temperatura disminuye. Esto se puede explicar en términos del efecto anisotrópico que el grupo carbonilo en N9 ejerce sobre H8 (Esquema 43).^{46b,55}

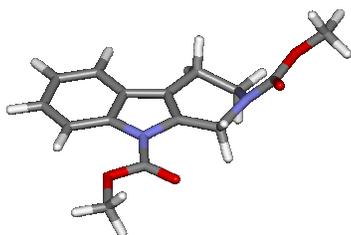
Para poder determinar si existe una correlación entre los resultados obtenidos experimentalmente y la estabilidad relativa de los conformémeros de la β -carbolina **93**, se calculó la energía para las conformaciones *E* y *Z* en ambos grupos *N*- CO_2Me (conformémeros **93A-D**, Esquema 43). El modelado molecular para **93** se inició con una búsqueda sistemática utilizando el programa Montecarlo,⁵⁷ el cual proporcionó ocho conformémeros para **93**. Las estructuras fueron sometidas a optimización de geometría usando el método de DFT con un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).⁵⁷ Las energías obtenidas para los conformémeros de **93** (Figura 17) revelan que son dos los principales procesos dinámicos: uno gobernado por la conformación del anillo de seis miembros de la pirrolidina y el otro por la rotación del enlace *N*- CO_2Me de los grupos carbamato, siendo este último el proceso dominante. Adicionalmente, las barreras rotacionales teóricas para el enlace *N*- CO_2Me en **93** fueron calculadas a nivel MMFF.⁵⁷ Los valores de ΔG^\ddagger para **93** obtenidos de la figura 18 mostraron que los conformémeros *E* y *Z* de los grupos carbamato *N2*- CO_2Me y *N9*- CO_2Me pueden ser interconvertidos al sobrepasar las barreras energéticas por 19.3 y 14.2 kcal/mol, respectivamente.



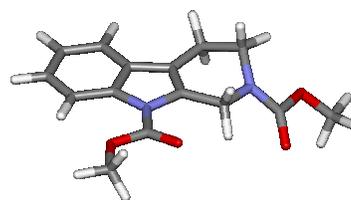
Confórmero **93A**
E = -622284.487 kcal/mol
E (rel) = 0.0000



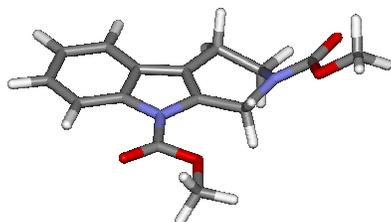
Confórmero **93A'**
E = -622284.487 kcal/mol



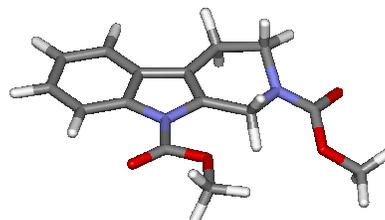
Confórmero **93B**
E = -622284.205 kcal/mol
E (rel) = 0.2826



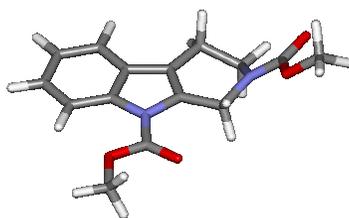
Confórmero **93B'**
E = -622284.205 kcal/mol



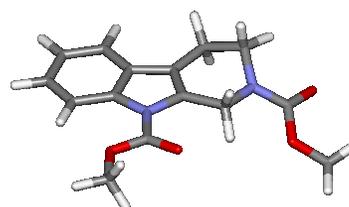
Confórmero **93C**
E = -622284.309 kcal/mol
E (rel) = 0.1785



Confórmero **93C'**
E = -622284.308 kcal/mol



Confórmero **93D**
E = -622284.422 kcal/mol
E (rel) = 0.0648



Confórmero **93D'**
E = -622284.422 kcal/mol

Figura 17. Confórmeros mayoritarios de **93**.

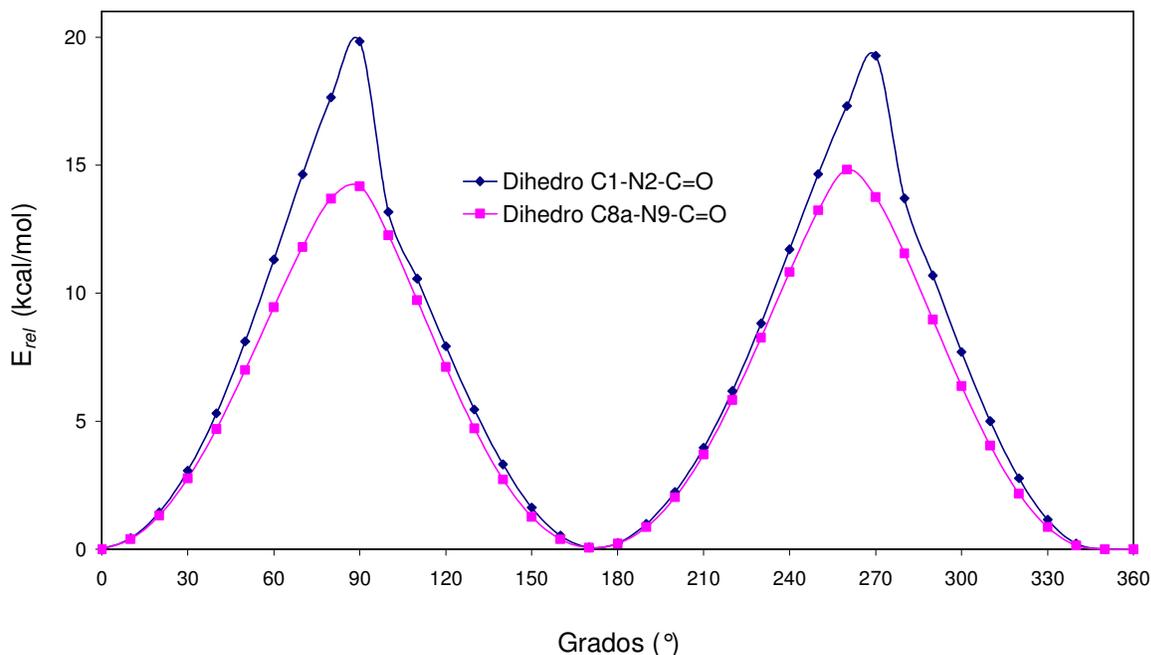


Figura 18. Perfiles energéticos del giro de los enlaces $N2\text{-CO}_2\text{Me}$ y $N9\text{-CO}_2\text{Me}$ en **93**.

5.4.3 1,1'-(Dicarbometoxi)espiro(indol-3,3'-pirrolidin)-2-(1H)-ona (**98**).

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del espirocompuesto **98** (Figuras 20 y 21) se hizo considerando, como en los casos anteriores, el efecto desprotector del grupo carbonilo del carbamato sobre H7. De esta manera la señal múltiple en 7.96 ppm se asignó a H7. Para asignar las señales de H6, H4 y H5 se recurrió al desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 20, trazo superior). Así, al irradiar la señal de H7 en 7.96 ppm la señal múltiple en 7.36 ppm modificó su apariencia y se

asignó a H6, mientras que las señales sobrepuestas en 7.22 ppm que no mostraron cambios importantes se asignaron a H4 y H5.

Es importante mencionar que la presencia del grupo electroatractor $-\text{CO}_2\text{Me}$ en la posición N1 modifica notablemente los desplazamientos químicos para las señales de los protones en la región aromática de tal forma que las señales de H4 y H5 se sobreponen dando lugar a señales con multiplicidad y constantes de acoplamiento que no corresponden a las esperadas,^{58a} por lo que se deduce que el espectro de ^1H de **98** en esta región es de orden superior, es decir, la diferencia del desplazamiento químico entre los protones acoplados es igual o menor a las constantes de acoplamiento. Por lo tanto, los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de H7-H4 se determinaron mediante simulación espectral.^{58b} En la figura 19 se muestra el espectro de RMN de ^1H simulado para el sistema de cuatro espines (H4, H5, H6 y H7) de **98** junto con el espectro experimental observándose una muy buena concordancia (RMS error de frecuencia 0.476). Los datos de δ y J calculados se indican en la tabla 1.

Tabla 1. Constantes de acoplamiento (J), desplazamientos químicos (δ) y multiplicidad (m) calculados para los protones aromáticos.

Protón	δ (ppm)	m	J (Hz)
H4	7.22	dd	$J_{4,5} = 7.52$ $J_{4,6} = 1.00$
H5	7.22	ddd	$J_{5,6} = 6.66$ $J_{5,7} = 0.90$
H6	7.37	ddd	$J_{6,7} = 7.75$
H7	7.96	dd	

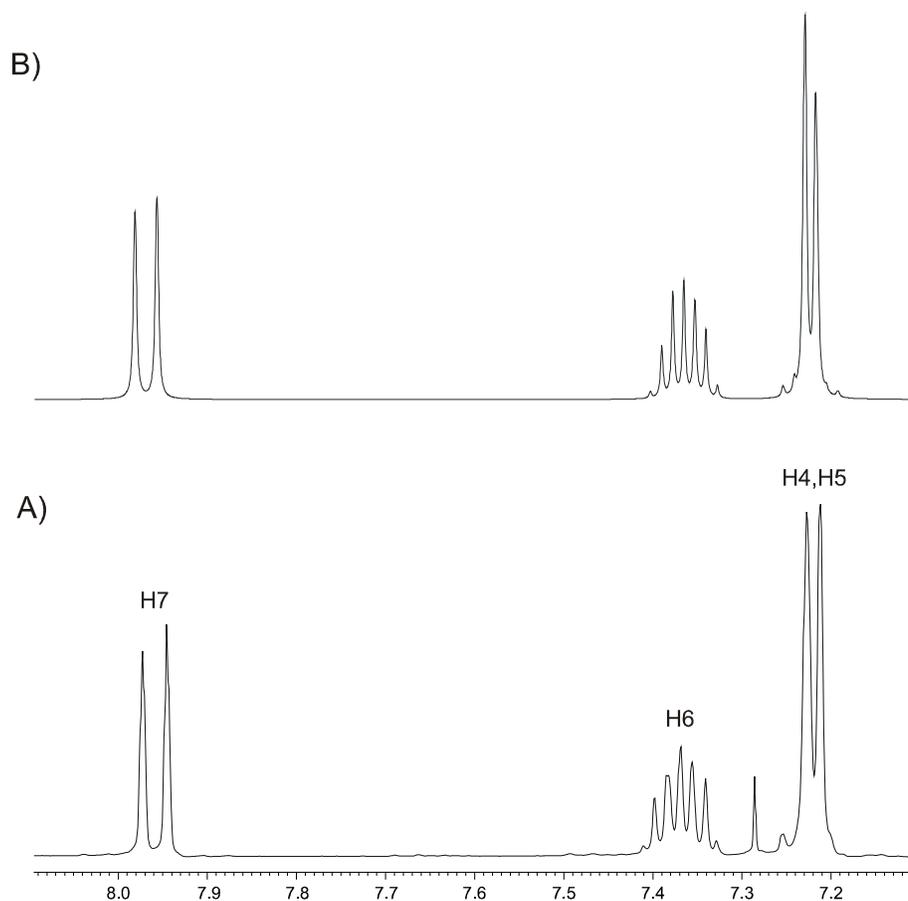
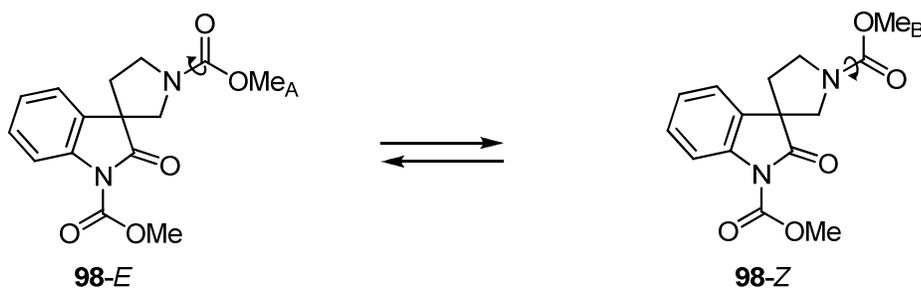


Figura 19. Trazo A: Región aromática del espectro de RMN de ¹H de **98** a 300 MHz.
Trazo B: Espectro simulado.

La identificación de las señales en la región alifática se hizo considerando que los protones de los grupos metileno H8 y H10 deben encontrarse más desplazados que los protones del metileno H11 como resultado del efecto desprotector del carbonilo del grupo carbamato. Así, las dos señales dobles en 3.88 ($J = 11.0$ Hz) y 3.81 ppm ($J = 11.3$ Hz) se asignaron a H8A y H8'A, las señales múltiples en 3.85 y 3.81 ppm se asignaron a H10 y las dos señales dobles en 3.68 ($J = 11.3$ Hz) y 3.61 ppm ($J = 11.0$ Hz) se asignaron a H8'B, H8B. Las señales doble de doble de dobles en 2.45 ppm ($J = 12.9, 8.3$ y 6.8 Hz) y múltiple en 2.16 ppm se asignaron a H11 y la señal simple en

4.03 ppm se asignó al grupo metilo del carbamato en posición N1. Finalmente, las dos señales simples en 3.77 y 3.72 ppm correspondieron al grupo metilo del carbamato en posición N9.

La razón de observar dos señales para el metilo del grupo carbamato en posición N9 se debe a la conjugación del par de electrones libres del N con el doble enlace del grupo carbonilo del carbamato, lo que origina que el giro alrededor de dicho enlace se vea impedido, dando lugar a dos confórmeros mayoritarios **98-E** y **98-Z**, cuyos grupos metilos A y B poseen diferente ambiente químico y magnético (Esquema 44). Este equilibrio también afecta a los átomos de carbono del fragmento pirrolidina y a los carbonos cuaternarios en el heterociclo del indol ya que en el espectro de RMN de ^{13}C de **98** se observan dos señales para cada uno de los átomos C8, C10, C11, C2, C3, C3a y C7a que corresponden a los confórmeros mayoritarios *E* y *Z* (Esquema 44).



Esquema 44. Confórmeros *E* y *Z* de **98**.

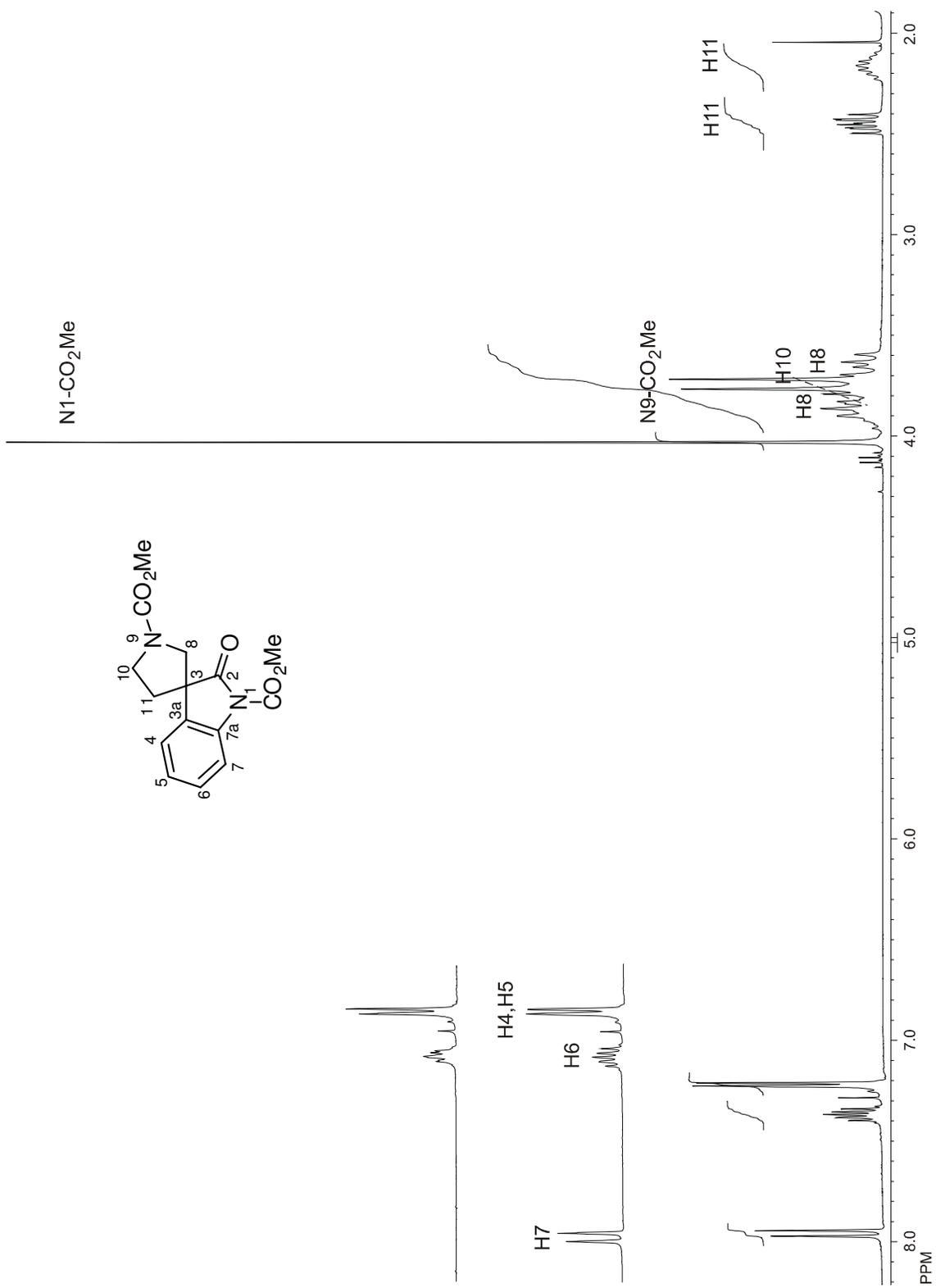
Por otro lado, el que en el espectro de RMN de ^1H de **98** la señal para el metilo del grupo carbamato en N1 se observe como una señal fina puede deberse a que la preferencia conformacional de dicho grupo es aquella donde el grupo carbonilo está dirigido hacia H7 evitando así la repulsión electrónica con el grupo carbonilo en la

posición C2. Esto se deduce considerando el desplazamiento químico observado para H7.

A partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado fue posible asignar las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21) mediante el diagrama de correlación heteronuclear HETCOR (Figura 22). Así, se observa la señal para C6 en 129.2 ppm, C5 en 125.6 ppm, C4 en 122.5 ppm, C7 en 115.5 ppm, C8 en 55.5 y 55.1 ppm, N1-CO₂Me en 54.3 ppm, N9-CO₂Me en 52.9 ppm, C10 en 45.8 y 45.3 ppm y C11 en 37.7 y 36.9 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figuras 23 y 24). Las señales en 176.5 y 176.2 ppm se asignaron a C2 ya que correlacionan a tres enlaces con las señales en 2.45 y 2.16 ppm debidas a H11. La señal en 155.4 ppm se asignó al grupo C=O de la posición N9 ya que correlacionó a tres enlaces con las señales en 3.77 y 3.72 ppm debidas al grupo metilo del carbamato en esa posición. La señal en 151.5 ppm se asignó al grupo C=O de la posición N1 ya que correlacionó a tres enlaces con la señal en 4.03 ppm debida al metilo del grupo carbamato en esa posición. La señal en 138.7 ppm correspondió a C7a ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 7.36 y 7.22 ppm debidas a H6 y H4 y a dos enlaces con la señal en 7.96 ppm debida H7. Las señales en 130.8 y 130.4 ppm se asignaron a C3a ya que mostraron correlación a tres enlaces con las señales en 7.96 y 7.22 ppm debidas a H7 y H5 y a dos enlaces con la señal en 7.22 ppm debida a H4. Las señales en 53.4 y 52.5 se asignaron a C3 ya que mostraron correlación a tres enlaces con las señales en 7.22 y 3.85, 3.81 ppm debidas a H4 y H10, y a dos enlaces con las señales en 3.85, 3.63 y 2.45 ppm debidas a H8 y H11.

Así, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para **98** quedaron completamente asignados.

**Figura 20.** Espectro de RMN de ^1H de **98** en CDCl_3 a 300 MHz.

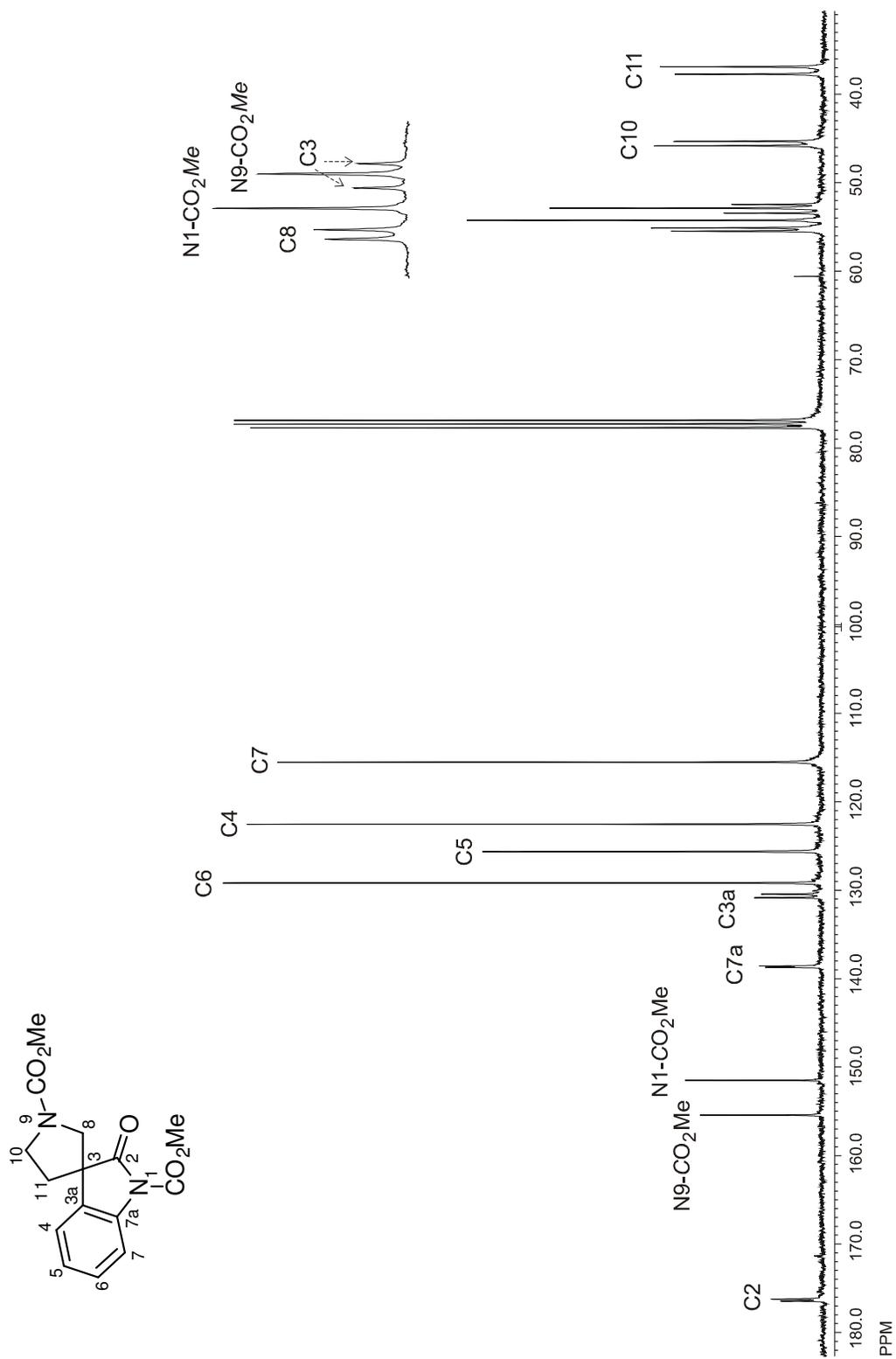


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C de **98** en CDCl_3 a 75 MHz.

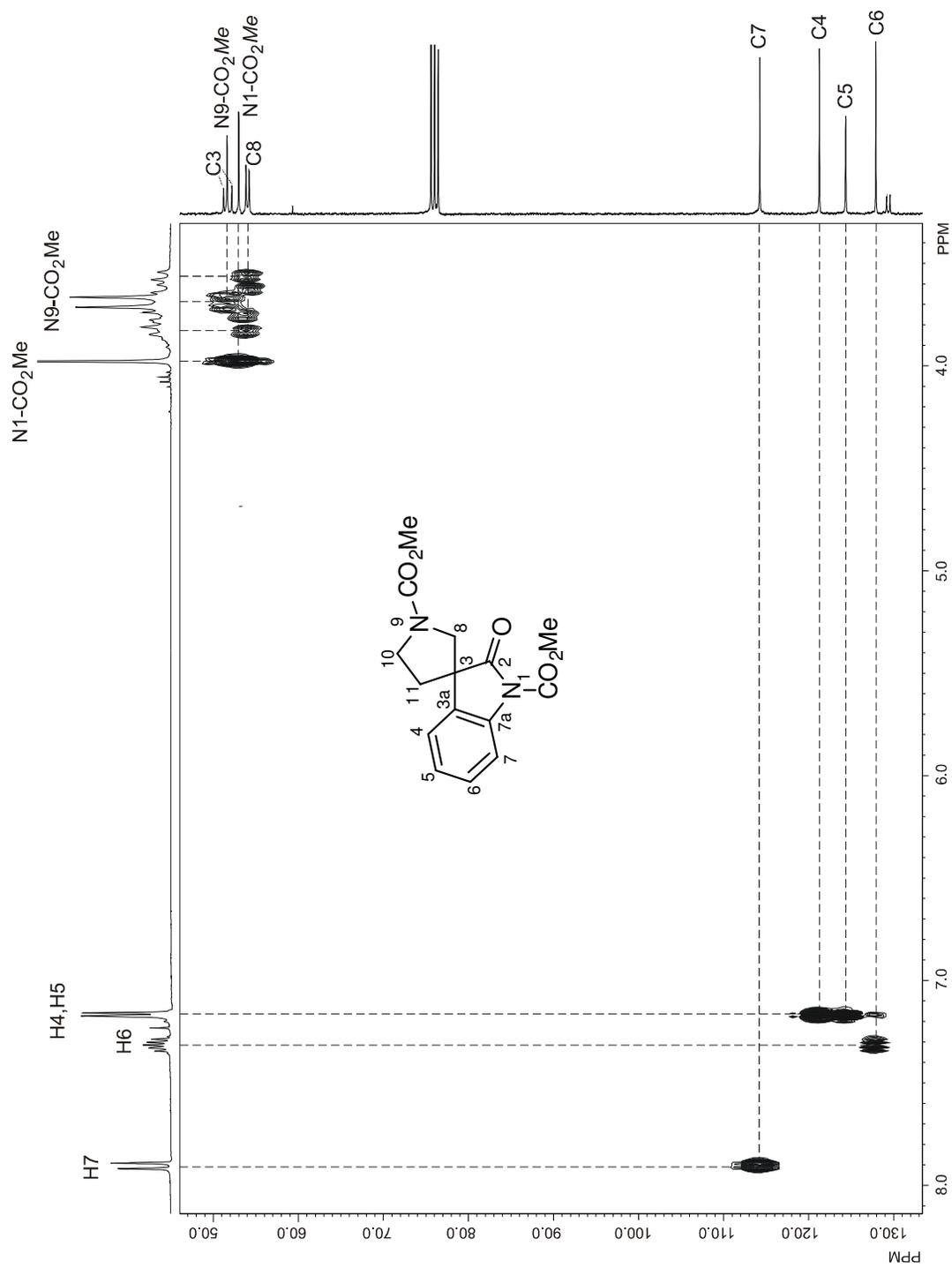


Figura 22. Fragmento del diagrama de correlación HETCOR ^{13}C - ^1H de **98** en CDCl_3 a 75 MHz.

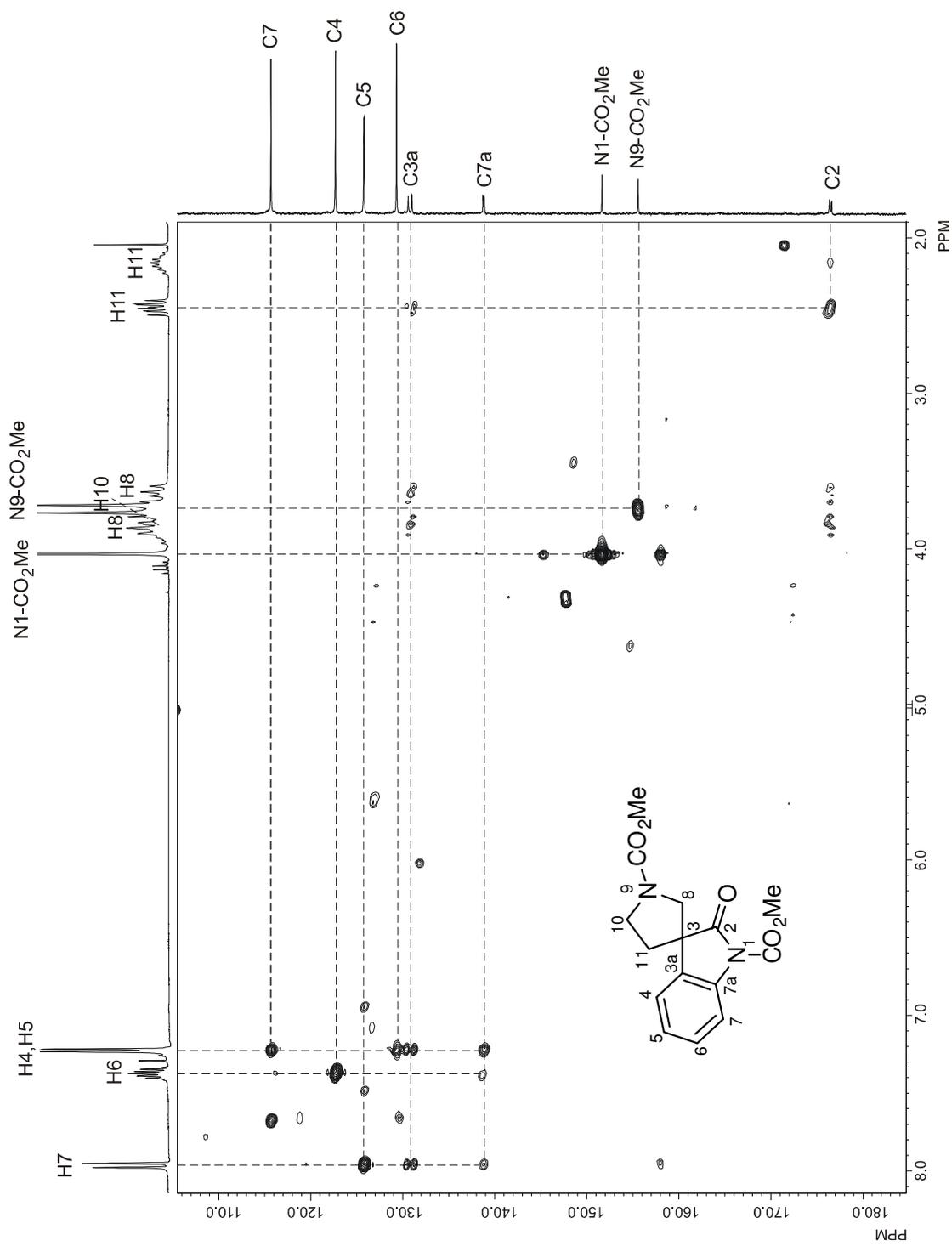


Figura 23. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **98** en CDCl_3 a 300 MHz.

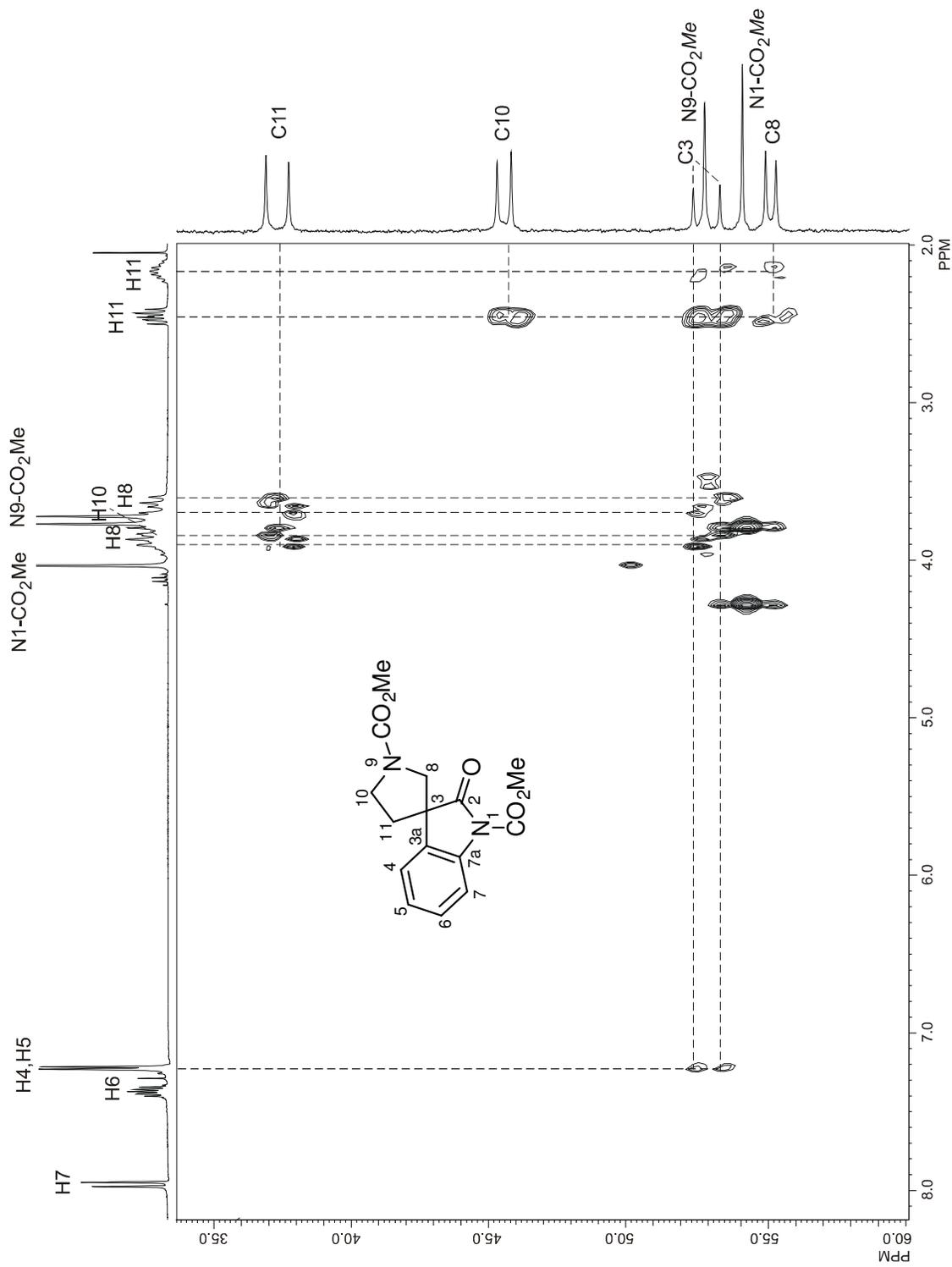


Figura 24. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **98** en CDCl_3 a 300 MHz.

5.4.4 2-Óxido de 9-carbometoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol (101).

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 25 y 27) para el *N*-óxido se llevó a cabo partiendo de los mismos conocimientos que para el compuesto **92**. De esta manera, la señal doble en 8.05 ppm ($J = 8.1$ Hz) se asignó a H8 y la señal doble de dobles en 7.48 ppm ($J = 7.6, 1.1$ Hz) se asignó a H5. Las señales de H6 y H7 se asignaron con ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 25, trazo superior). Así, al irradiar la señal de H8, la señal triple de doble en 7.30 ppm ($J = 8.0, 1.1$ Hz) cambió a una señal doble de dobles por lo que se asignó a H7, mientras que la señal triple de dobles en 7.24 ppm ($J = 7.4, 1.1$ Hz) cambió a una señal triple y se asignó a H6. En el rango de los desplazamientos químicos para los protones alifáticos aparecen dos señales simples en 4.00 y 3.34 ppm que se asignaron, por comparación con el desplazamiento químico de las señales observadas en el espectro de ^1H de **92**, a los grupos metilo del carbamato y del *N*-óxido, respectivamente.

Las señales de los protones metilénicos H1, H3 y H4 se asignaron con ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 26), en el cual se observó que al irradiar la señal doble en 4.67 ppm ($J = 16.4$ Hz), la señal doble en 4.87 ppm ($J = 16.4$ Hz) se observó como una señal simple, mientras que las otras señales no mostraron cambios (Figura 26, trazo B). Por lo tanto, las dos señales dobles en 4.87 y 4.67 ppm ($J = 16.4$ Hz) se asignaron al sistema AB del metileno H1. La señal múltiple en 3.66-3.55 ppm se asignó a H3 y cuando ésta se irradió, las dos señales dobles de triples en 3.18 ($J = 16.8, 8.4$ Hz) y 2.89 ppm ($J = 16.9, 4.7$ Hz) se convirtieron en dos señales dobles (Figura 26, trazo C) por lo que se asignaron a H4.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 27) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado y con ayuda del diagrama de correlación HETCOR (Figuras 28 y 29). Así, en la figura 27 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos protonados del anillo bencénico, C7 en 126.0 ppm,

C6 en 124.5 ppm, C5 en 119.5 ppm y C8 en 116.5 ppm. Para el anillo de la piperidina se observan las señales de C1 en 67.9 ppm, C3 en 64.4 ppm y C4 en 19.2 ppm, éstos desplazamientos químicos confirman la asignación de las señales correspondientes en el espectro de RMN de ^1H para H1, H3 y H4. Finalmente, en 59.1 y 54.5 ppm se observan las señales pertenecientes a los grupos metilo del N-óxido y del carbamato, respectivamente.

La identificación de las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios se llevó a cabo con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 30). Así, la señal en 153.1 se asignó al C=O del grupo carbamato dada su correlación a tres enlaces con la señal en 4.00 ppm debida a los protones del metilo del mismo grupo. La señal en 137.3 ppm se asignó a C8a dada su correlación a tres enlaces con la señal en 7.48 ppm debida a H5. La señal en 129.4 ppm se asignó a C4b ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 8.05 y 7.24 ppm debidas a H8 y H6. Finalmente, la señal en 128.2 ppm se asignó a C9a ya que correlacionó a dos enlaces con la señal en 4.87 y 4.67 ppm debidas a H1, y en consecuencia la señal en 114.5 ppm se asignó a C4a.

Así, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para **101** quedaron completamente asignados.

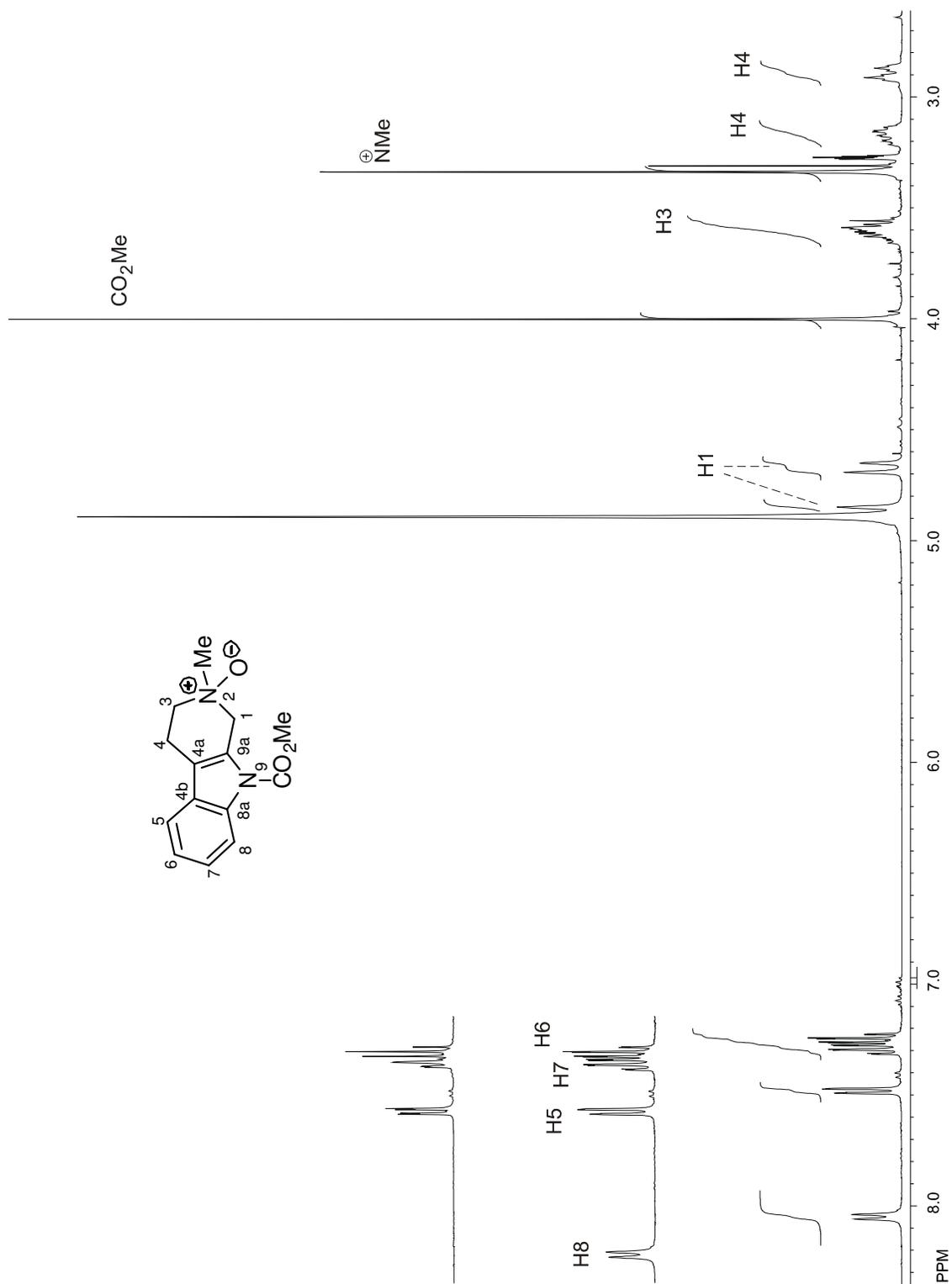


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H de **101** en CD_3OD a 400 MHz.

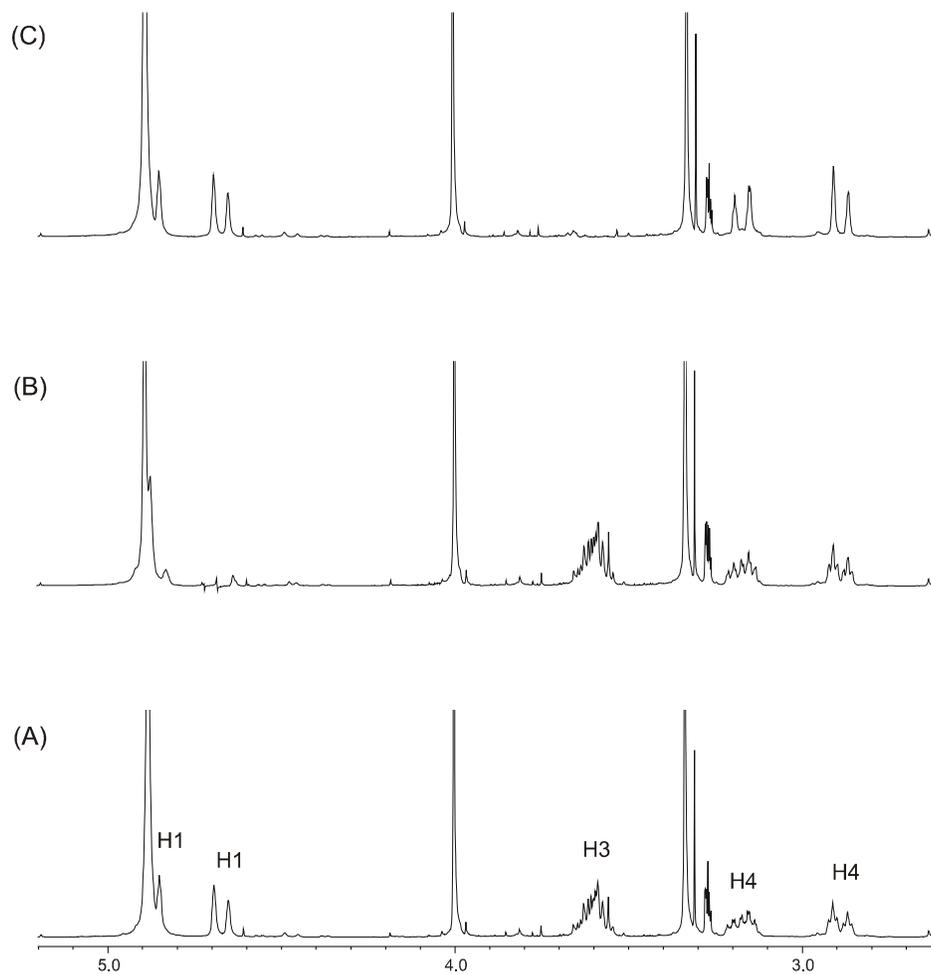


Figura 26. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **101**.

Trazo A: Fragmento del espectro de RMN de ^1H de **101**.

Trazo B: Irradiación de la señal doble en 4.67 ppm.

Trazo C: Irradiación de la señal múltiple en 3.66-3.55 ppm

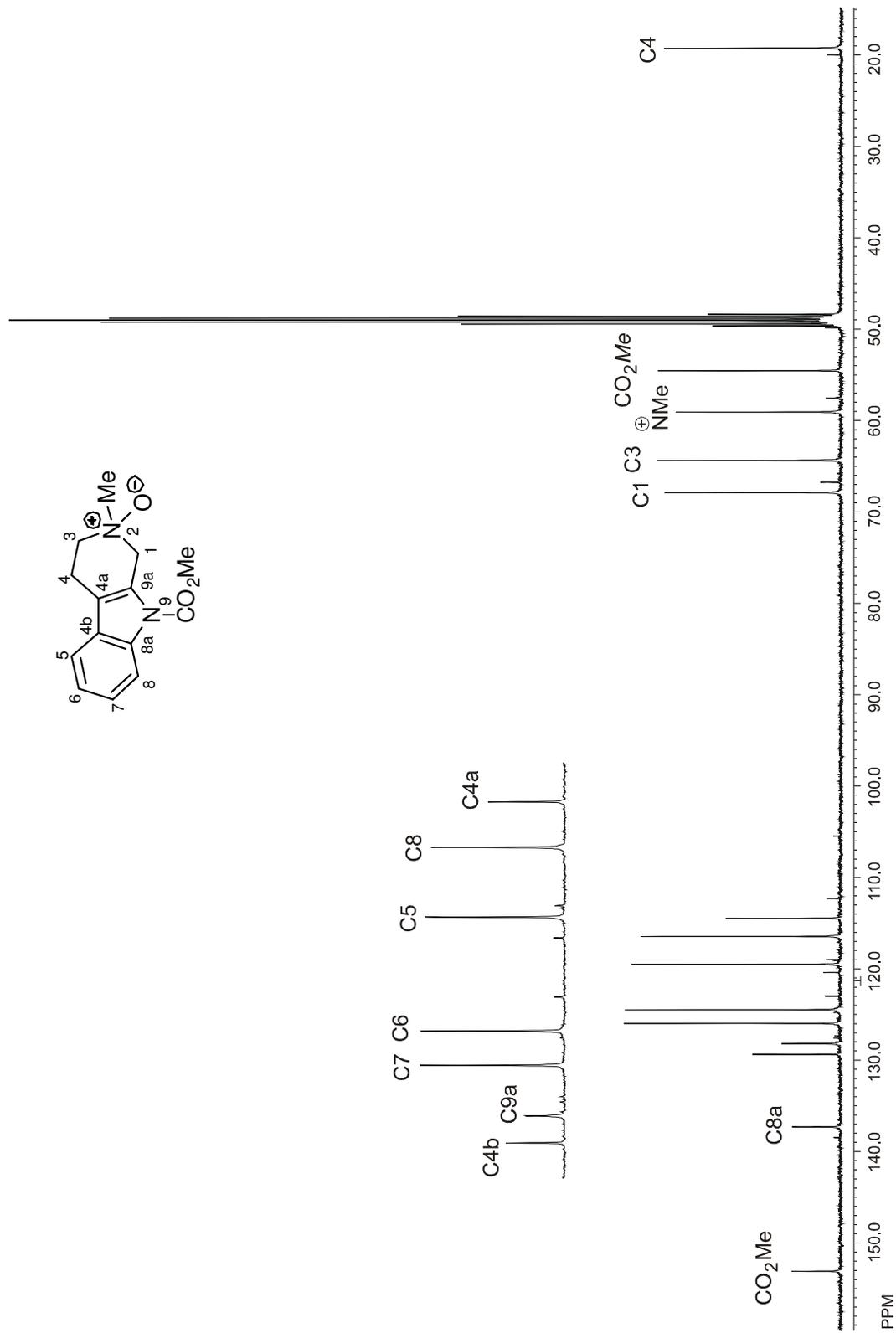


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C de **101** en CD_3OD a 100 MHz.

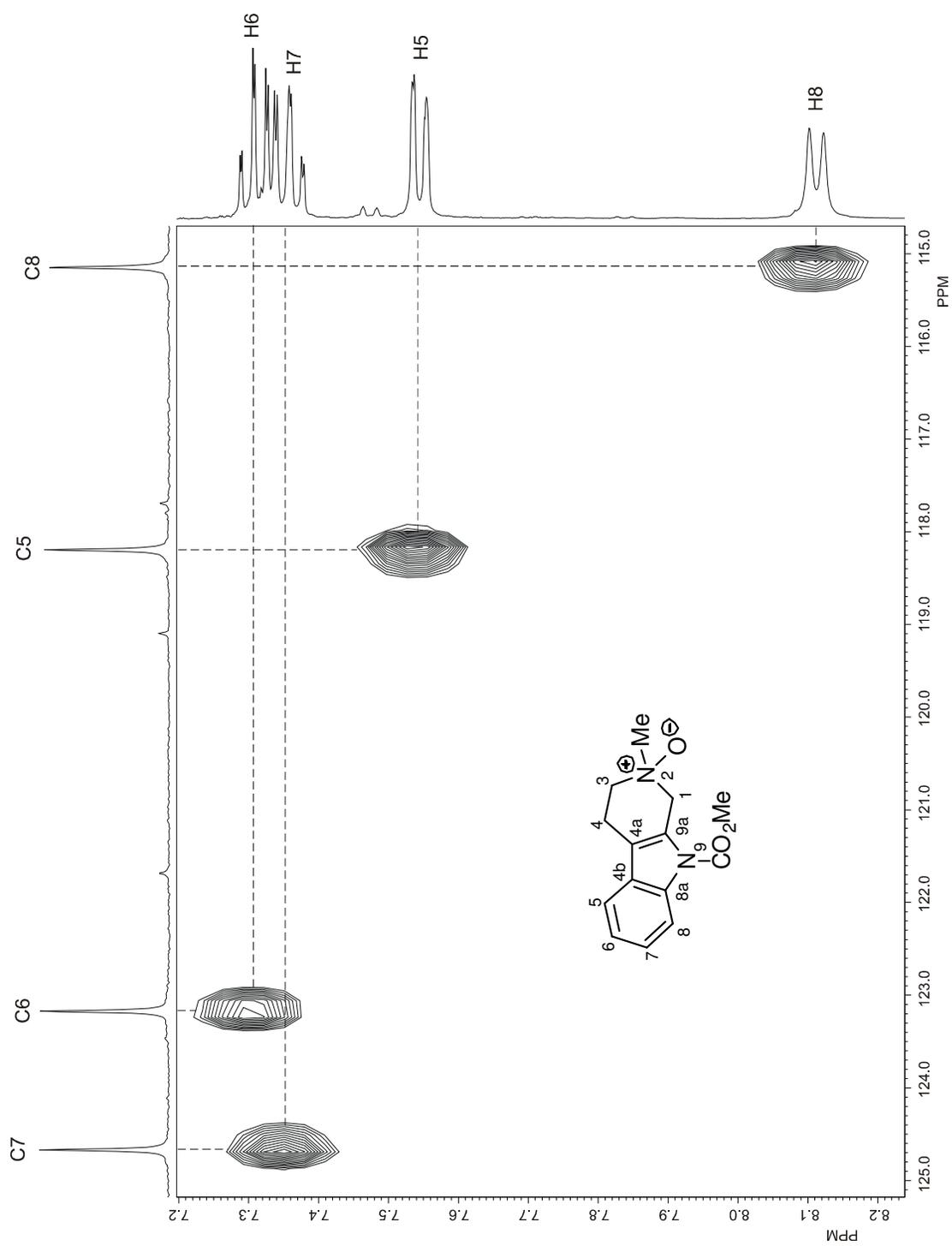


Figura 28. Fragmento del diagrama de correlación HETCOR ¹³C-¹H de **101** en CD₃OD a 100 MHz.

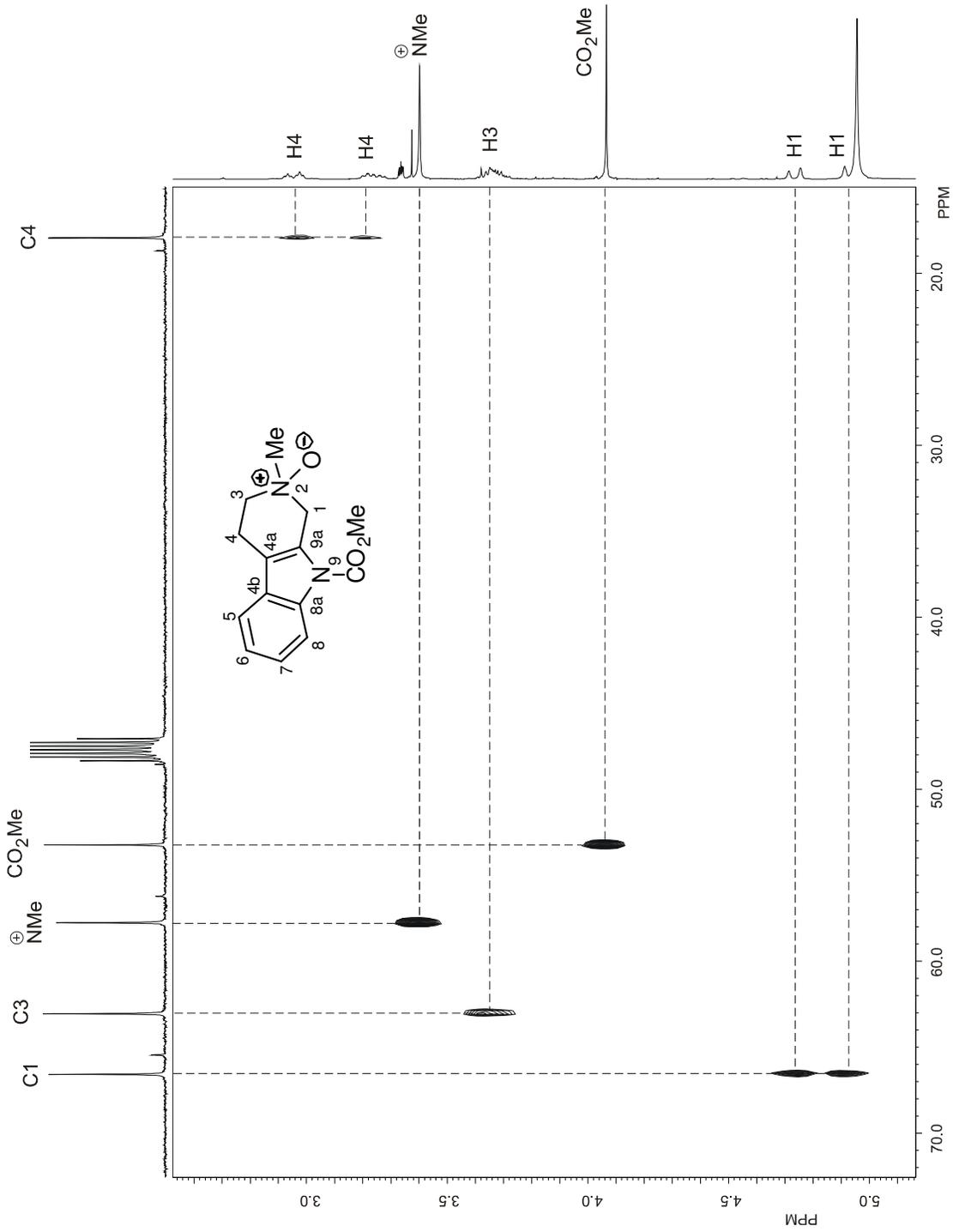


Figura 29. Fragmento del diagrama de correlación HETCOR ^{13}C - ^1H de **101** en CD_3OD a 100 MHz.

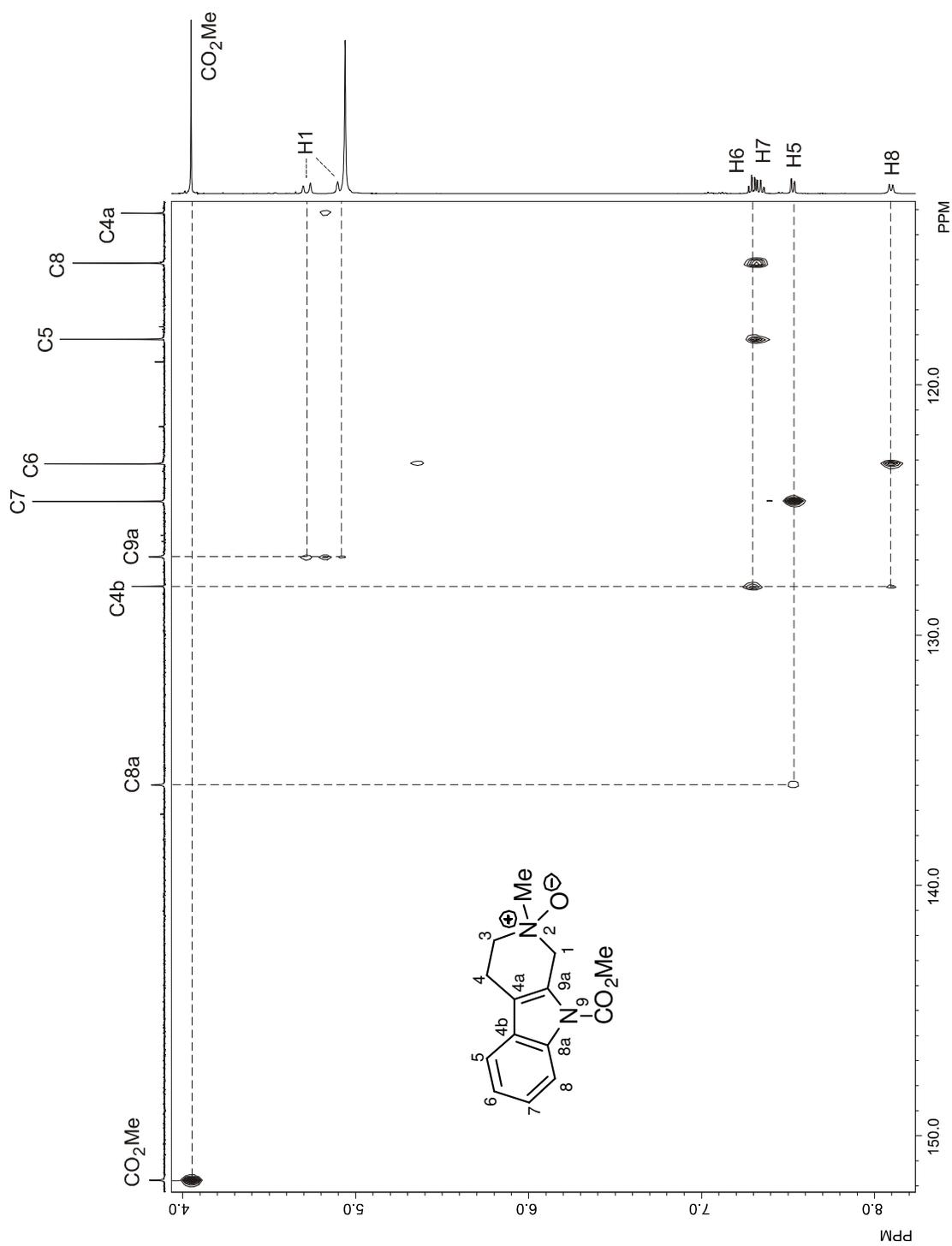


Figura 30. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **101** en CD_3OD a 400 MHz.

5.4.5 1'-(*terc*-Butoxicarbonil)espiro(indol-3,3'-pirrolidin)-2-(1*H*)-ona (105).

La asignación del espectro de RMN de ^1H del compuesto **105** (Figura 31) se inició considerando que el desplazamiento químico para C7 en indoles no sustituidos aparece a menor frecuencia, en la RMN de ^{13}C , que los demás carbonos aromáticos, como se observa en la figura 32.^{46b} Por lo tanto, empleando el diagrama de correlación HETCOR (Figura 33), la señal doble en 6.97 ppm ($J = 7.7$ Hz) se asignó a H7. La señal doble en 7.17 ppm ($J = 8.5$ Hz) se asignó a H4 y las dos señales simples en 9.26 y 9.17 ppm se asignaron a H1. La asignación para H5 y H6 se hizo posible con ayuda del diagrama de correlación heteronuclear HMBC (Figura 34). Así, la señal triple en 7.24 ppm ($J = 8.2$ Hz) se asignó a H6 ya que correlacionó a tres enlaces con las señales en 140.2 y 122.7 ppm debidas a C7a y C4, respectivamente. La señal triple en 7.05 ppm ($J = 7.6$ Hz) se asignó a H5 al mostrar correlación a tres enlaces con las señales en 132.6 y 110.1 ppm debidas a C3a y C7, respectivamente.

En el rango de los desplazamientos químicos para los protones alifáticos las señales múltiples en 3.86 y 3.84 ppm se asignaron a los protones H10, las dos señales dobles en 3.78 y 3.74 ppm se asignaron a H8A, H8'A y las dos señales dobles en 3.65 y 3.57 ppm correspondieron a los protones H8B y H8'B. La asignación para H10 y H8 se hizo considerando las correlaciones observadas en el diagrama HETCOR. Finalmente, las señales doble de triples ancha ($J = 12.7, 8.4$ Hz) en 2.40 ppm y múltiple en 2.10 ppm, se asignaron a los protones H11 y las señales simples en 1.53 y 1.47 ppm se asignaron a los protones de los grupos metilo del *t*-butilo. Cabe mencionar que al igual que en el compuesto **98**, el giro restringido en el enlace N9-C=O en **105** da lugar a dos confórmeros mayoritarios ya que se observan dos señales para los protones del grupo *t*-butilo, del NH, de H8 y H11 correspondientes a cada confórmero.

A partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado fue posible asignar las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 32) con ayuda del diagrama de correlación heteronuclear HETCOR (Figura 33). Así se encontró a C6 en 128.4 ppm, C5 en 122.9 ppm, C4 en 122.7 ppm, C7 en 110.1 ppm, C8 en 54.3 y 53.8 ppm, C10 en 45.4 y 45.2 ppm, C11 en 36.3 y 35.4 ppm, $\text{CO}_2\text{C}(\text{Me})_3$ en 28.5 y 28.4 ppm.

Las señales de los carbonos cuaternarios se asignaron mediante el diagrama de correlación HMBC (Figura 34). De esta manera, las señales en 180.4 y 180.1 ppm se asignaron a C2 dadas sus correlaciones a tres enlaces con las señales en 3.78, 3.74, 3.65, 3.57 y 2.41, 2.10 ppm debidas a H8 y H11. La señal en 154.4 ppm se asignó al grupo C=O de la posición N9 por su desplazamiento característico. Las señales en 140.3 y 140.2 se asignaron a C7a ya que correlacionaron a tres enlaces con las señales en 7.24 y 7.17 ppm debidas a H6 y H4. Las señales en 133.0 y 132.6 ppm se asignaron a C3a dadas sus correlaciones a tres enlaces con las señales en 3.78, 3.74, 3.65, 3.57 y 2.41, 2.10 ppm debidas a los protones H8 y H11 así como las señales en 7.05 y 6.97 ppm de H5 y H7. La señal en 79.8 ppm se asignó al carbono cuaternario del grupo *t*-Bu ($\text{CO}_2\text{C}(\text{Me})_3$) dadas sus correlaciones a dos enlaces con los protones de los grupos metilo del mismo grupo. Finalmente, las señales en 53.3 y 52.4 ppm se asignaron a C3 por sus correlaciones a tres enlaces con las señales en 9.26, 9.17 y 7.17 ppm debidas a H1 y H4.

Así, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para **105** quedaron completamente asignados.

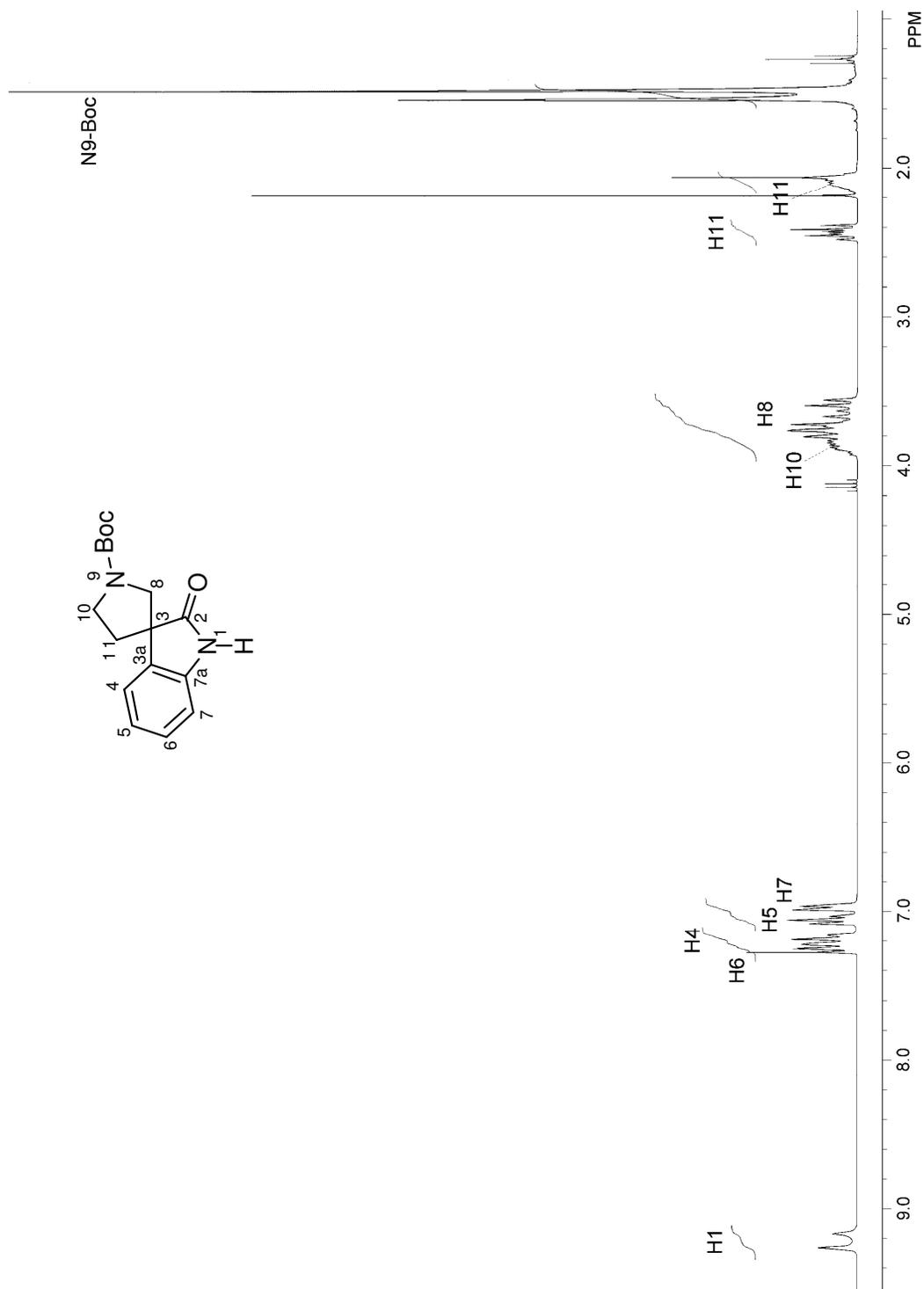


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H de **105** en CDCl_3 a 300 MHz.

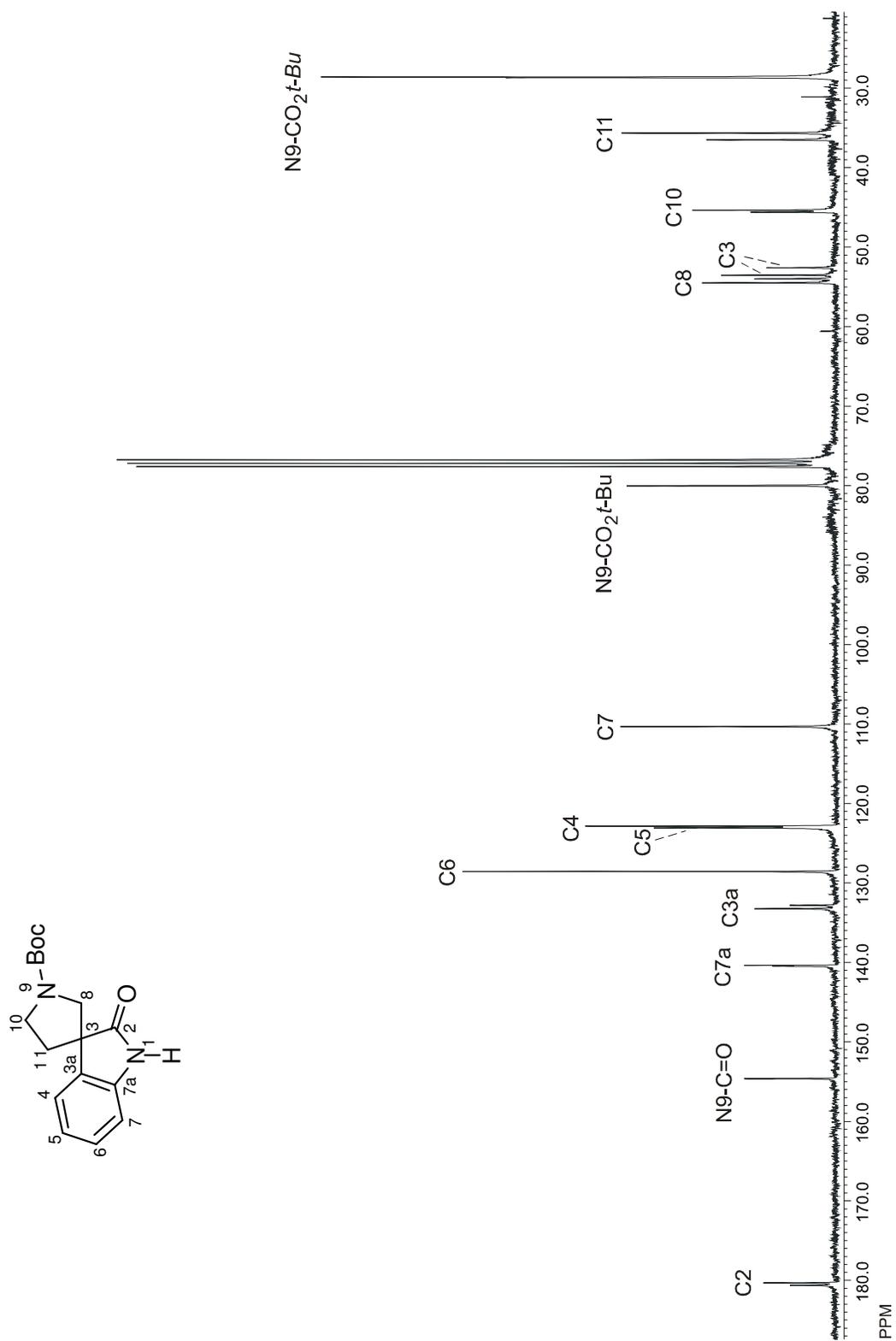


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H de **105** en CDCl₃ a 75 MHz.

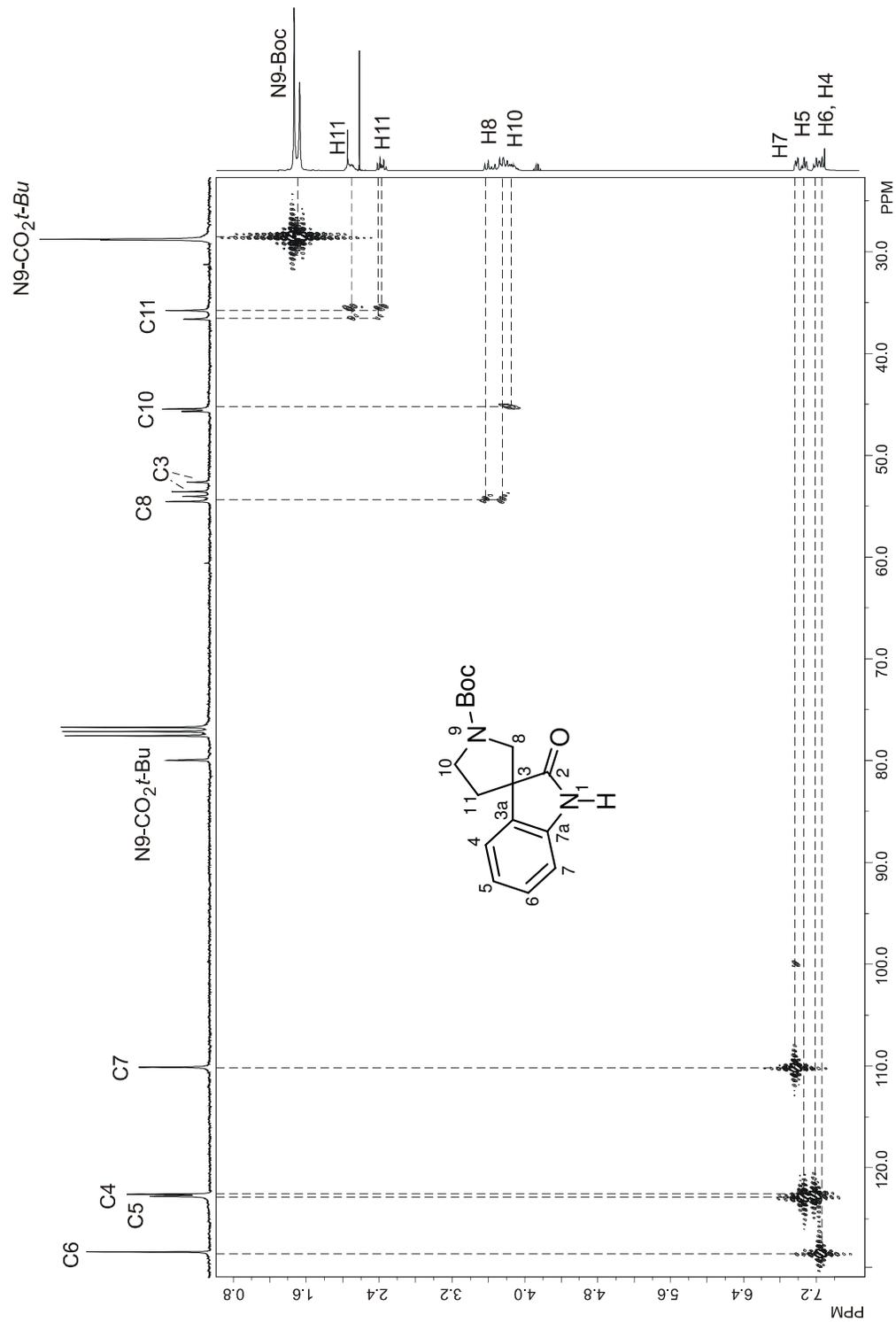


Figura 33. Fragmento del diagrama de correlación HETCOR ^{13}C - ^1H de **105** en CDCl_3 a 75 MHz.

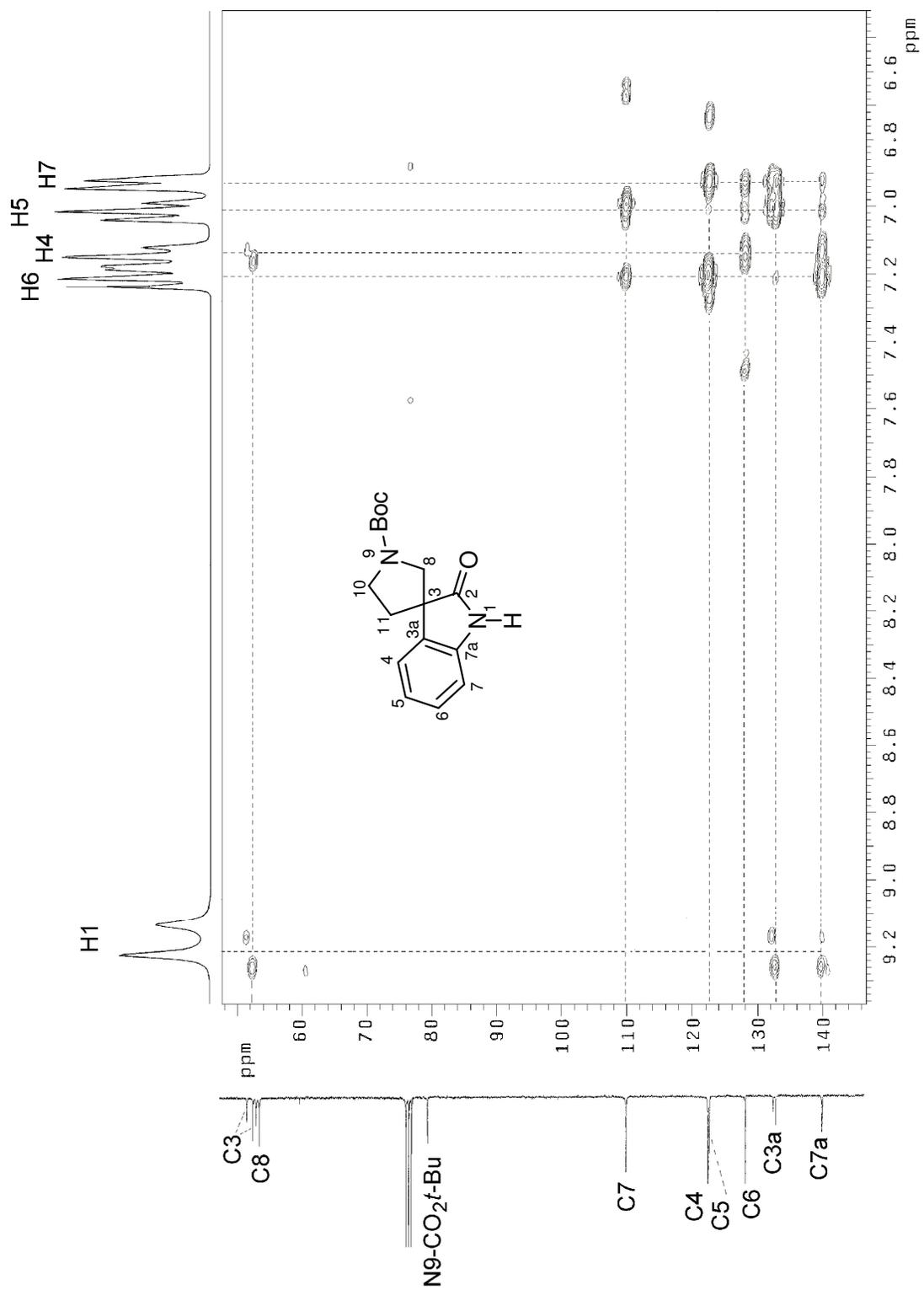


Figura 34. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **105** en CDCl_3 a 300 MHz.

5.4.6 Bisindoxilo 106.

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para **106** (Figuras 8 y 35) se llevó a cabo al considerar que en derivados indólicos la señal para C7 aparece desplazada a frecuencias bajas respecto al resto de los carbonos del homociclo.⁵⁵ Esto permite asignar de manera inequívoca la señal de H7 mediante la correlación con C7 en el diagrama HMQC (Figura 36). Así, la señal doble en 6.67 ppm ($J = 8.1$ Hz) se asignó a H7 y la señal doble en 7.52 ($J = 7.7$ Hz) se asignó a H4. La asignación para H5 y H6 se llevó a cabo con ayuda del diagrama de correlación heteronuclear HMBC (Figura 37). De tal manera que la señal triple de dobles en 7.45 ppm ($J = 7.8, 1.5$ Hz) se asignó a H6 ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 125.2 y 161.2 ppm debidas a C4 y C7a, mientras que la señal triple en 6.72 ppm ($J = 7.3$ Hz) se asignó a H5 ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 117.6 y 108.5 ppm debidas a C3a y C7. En el rango de los desplazamientos químicos para los protones alifáticos se observa una señal simple en 3.07 ppm que se asignó a los dos grupos *N*-Me, en tanto que las señales múltiples en 2.76 y 2.15 ppm pertenecientes a un sistema AA'BB' se asignaron a los protones H8.

A partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado, fue posible asignar las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 35), mediante el diagrama de correlación heteronuclear HMQC. Así, se observó la señal de C4 en 125.2 ppm, C6 en 138.7 ppm, C5 en 118.1 ppm, C7 en 108.5 ppm, C8 en 28.5 ppm y el carbono del grupo metilo en N1 en 26.9 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figuras 37 y 38). Así, la señal en 201.2 ppm se asignó a C3 ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 7.52 y 2.76, 2.15 ppm debidas a H4 y H8, respectivamente. La señal en 161.2 ppm se asignó a C7a ya que

mostró correlación a tres enlaces con las señales en 7.52, 7.45 y 3.07 ppm debidas a H4, H6 y *N*-Me. La señal en 117.6 ppm se asignó a C3a ya que correlacionó a tres enlaces con las señales en 6.72 y 6.67 ppm debidas a H5 y H7. Finalmente, la señal en 97.1 ppm se asignó a C2 ya que mostró correlación a tres enlaces con la señal en 3.07 ppm debida a los protones del grupo *N*-Me y a dos enlaces con la señal en 2.76 y 2.15 ppm debidas a H8.

Así, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para **106** quedaron completamente asignados.

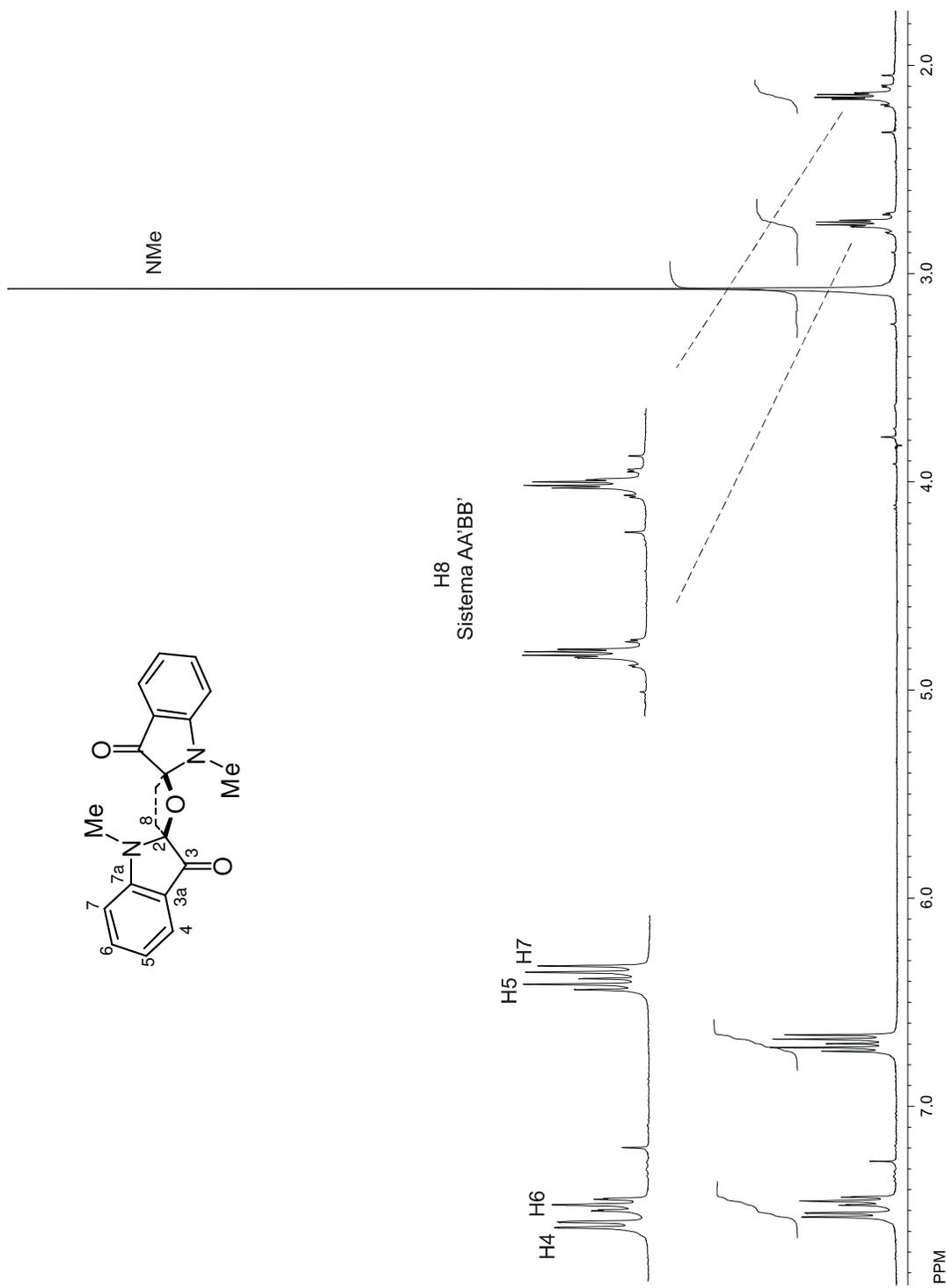


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H de **106** en CDCl_3 a 400 MHz.

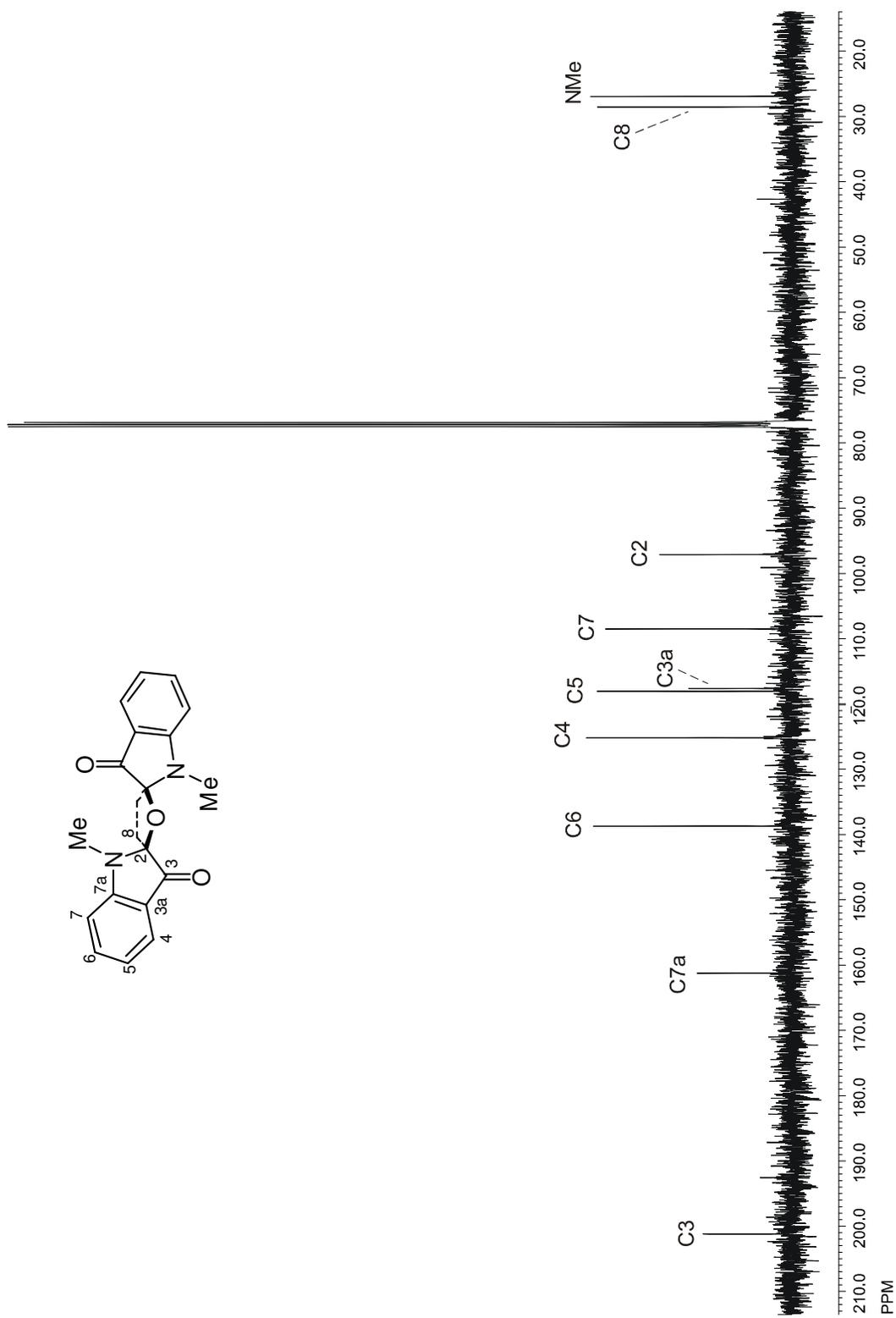


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C de **106** en CDCl_3 a 100 MHz.

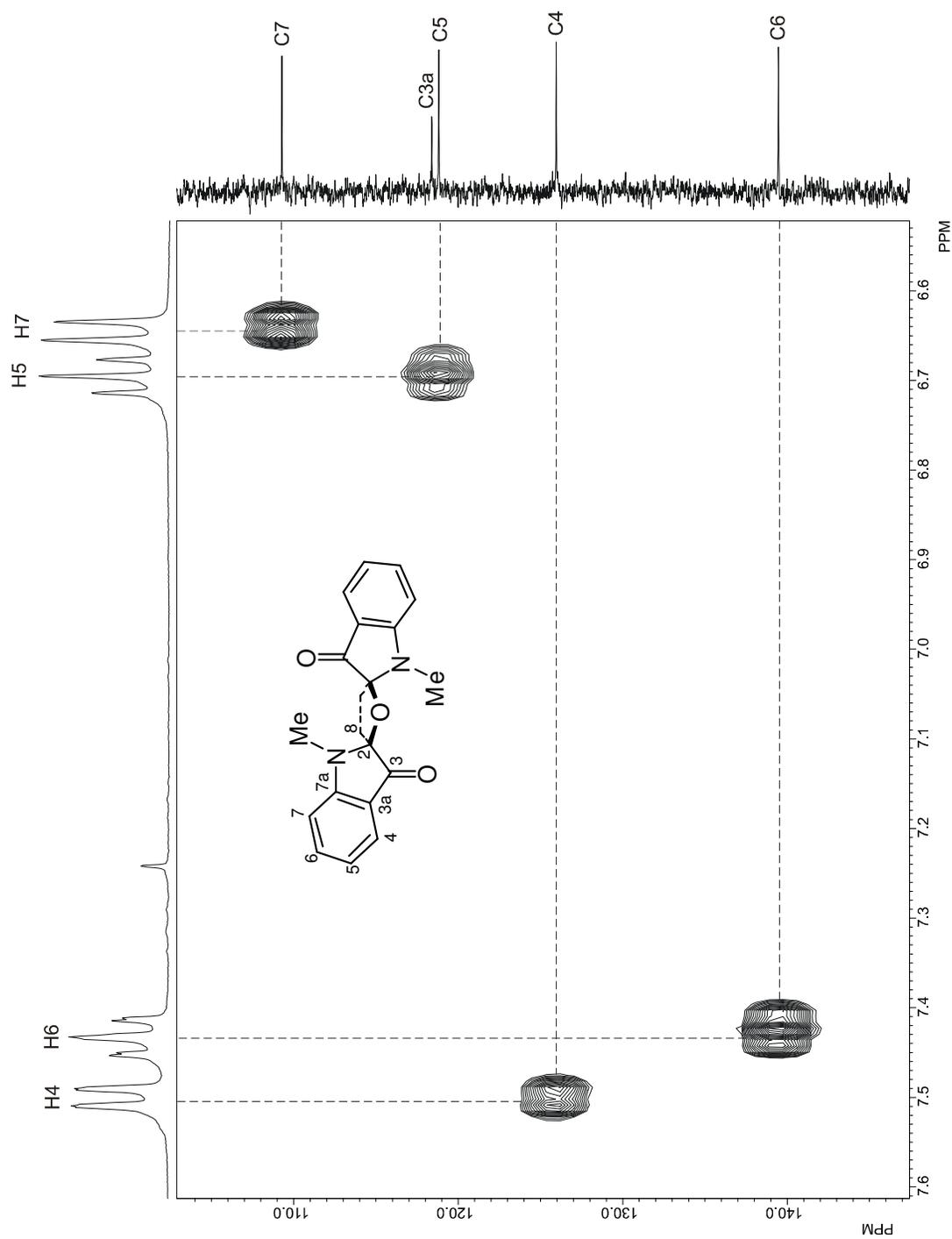


Figura 36. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **106** en CDCl_3 a 400 MHz.

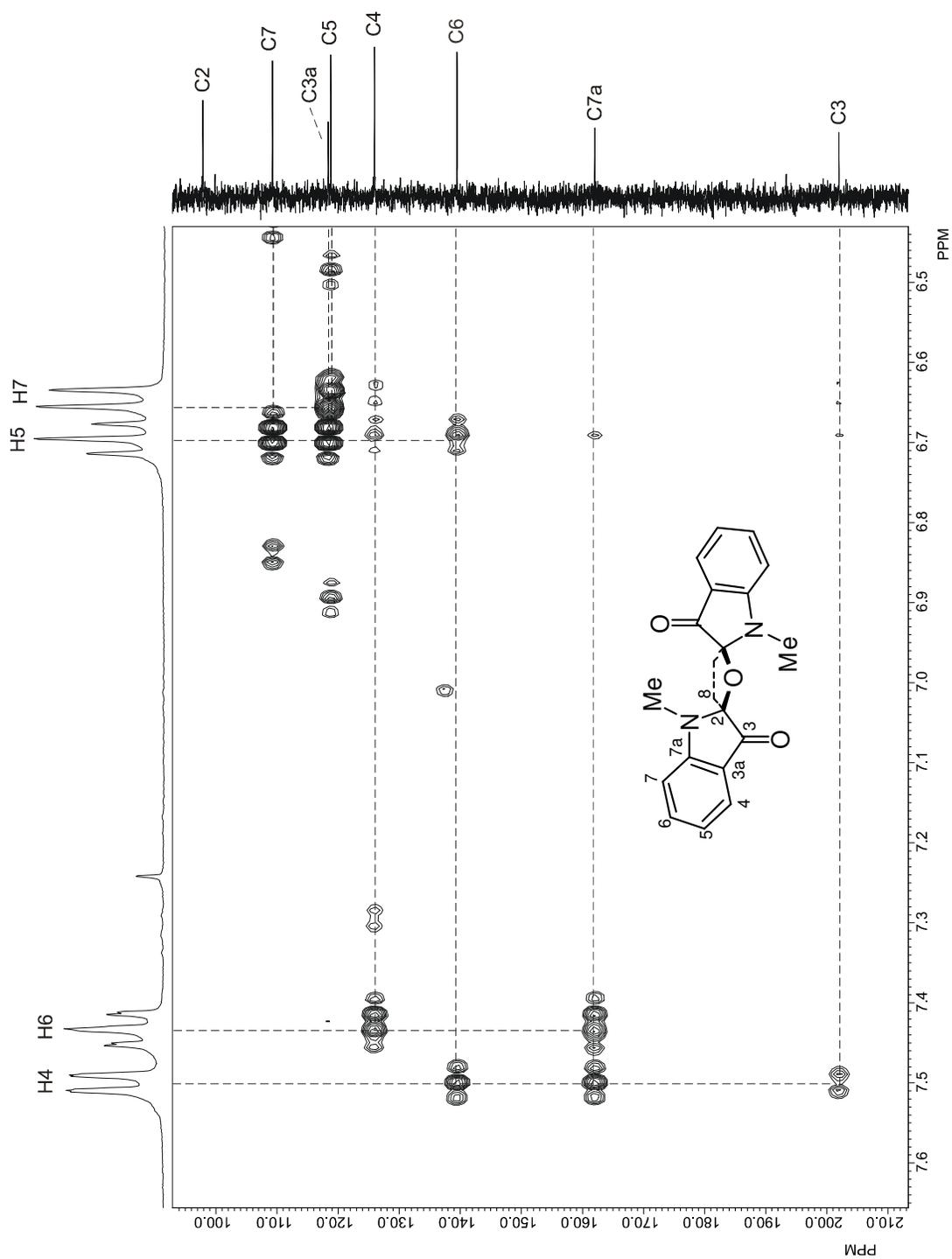


Figura 37. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **106** en CDCl_3 a 400 MHz.

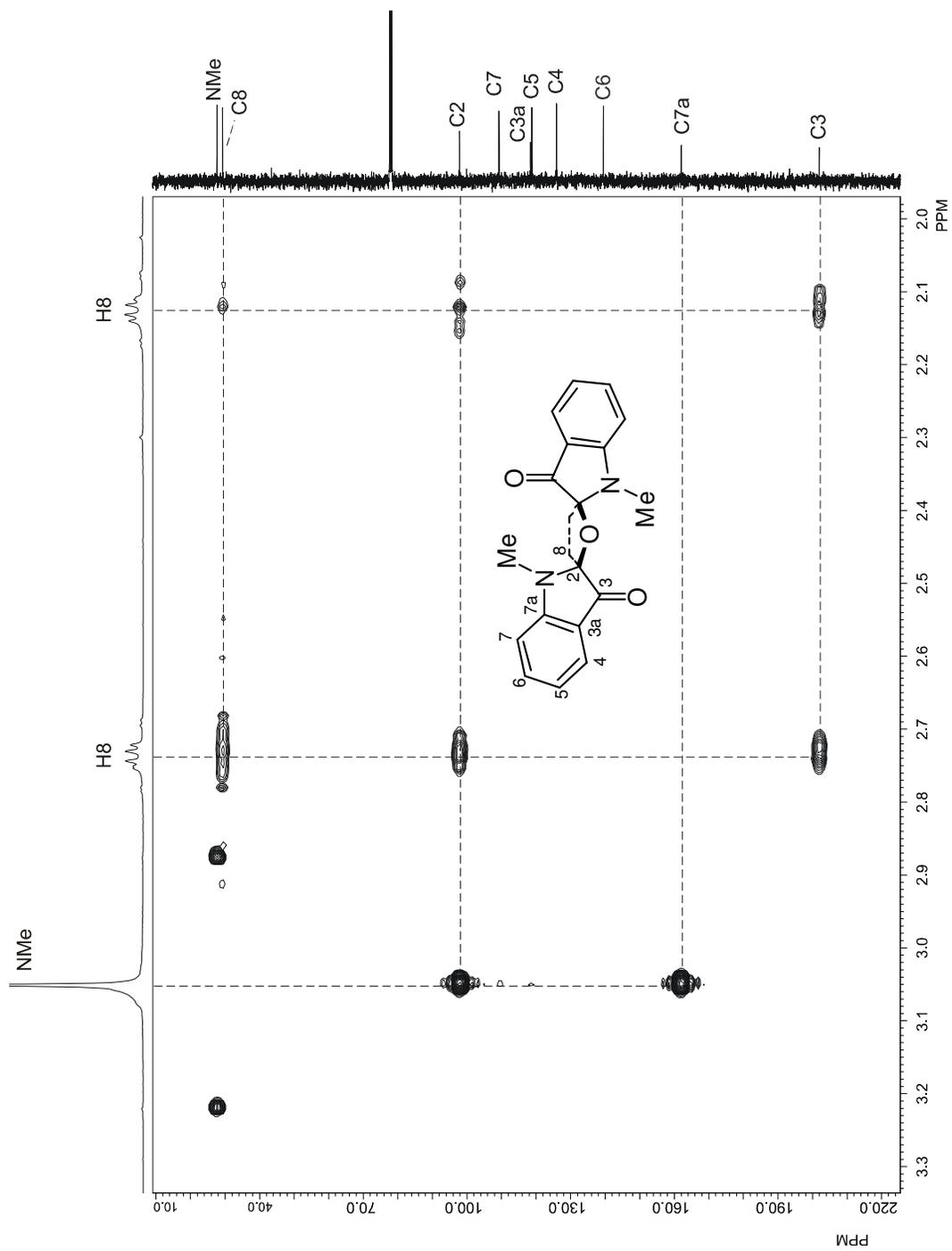


Figura 38. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **106** en CDCl_3 a 400 MHz.

5.4.7 2-(Metil(1,2-dimetil-3-oxoindolin-2-il))-2-hidroxi-1-metilindolin-3-ona (107).

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 39 y 41) para **107** se hizo considerando, al igual que en el caso anterior, que la señal para C7 en derivados indólicos aparece a menor frecuencia respecto al resto de los carbonos aromáticos del anillo bencénico. De esta manera y con ayuda del diagrama de correlación HMQC, las dos señales dobles en 6.01 ($J = 8.4$ Hz) y 5.87 ppm ($J = 8.0$ Hz) se asignaron a H7' y H7. La identificación de las demás señales en la región aromática se hizo posible con ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 40). Así, la señal triple de dobles en 6.97 ppm ($J = 7.2, 1.2$ Hz) se asignó a H6 ya que cuando la señal de H7 en 5.87 ppm se irradió la señal de H6 cambió a señal doble (Figura 40, trazo B). La señal triple de dobles en 7.00 ppm ($J = 6.9, 1.4$ Hz) se asignó a H6' ya que cambió a señal doble de dobles al irradiar la señal en 6.01 ppm debida a H7' (Figura 40, trazo C). La señal doble en 7.39 ppm ($J = 7.3$ Hz) se asignó a H4' ya que cuando ésta se irradió, la señal triple de dobles de H6' (7.00 ppm) cambió a una señal triple. La irradiación de H4' también originó que la señal triple de dobles en 6.57 ppm ($J = 7.3, 0.7$ Hz) cambiara a señal doble de dobles por lo que ésta se asignó a H5' (Figura 40, trazo D). De igual manera, la irradiación de la señal doble de dobles en 7.29 ppm ($J = 8.4, 2.2$ Hz) debida a H4 permitió identificar la señal triple de dobles de H5 en 6.50 ppm ($J = 7.4, 0.7$ Hz) (Figura 40, trazo E). En el rango de los desplazamientos químicos para los protones alifáticos la señal simple ancha en 3.89 ppm se asignó al hidrógeno del hidroxilo. Las señales dobles del sistema AB en 2.74 y 2.63 ppm ($J = 14.7$ Hz) se asignaron a los protones metilénicos H8. Finalmente, las señales simples en 2.48, 2.42 y 1.08 ppm se asignaron a los protones de los grupos metilo de las posiciones N1, N1' y C2'.

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **107** (Figura 41) se asignó con ayuda del espectro de ^1H ya asignado y con el diagrama de correlación HMQC (Figura 42). Así,

se encontraron las señales para los carbonos protonados, C6 en 136.4 ppm, C6' en 135.6 ppm, C4 en 123.4 ppm, C4' en 123.2 ppm, C5 y C5' en 118.0 ppm, C7' en 109.7 ppm, C7 en 109.3 ppm, C8 en 45.0 ppm, NMe' en 28.4 ppm, NMe en 27.5 ppm y Me' en 20.5 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron mediante el diagrama de correlación HMBC (Figura 43). La señal en 201.6 ppm se asignó a C3' ya que correlacionó a tres enlaces con las señales en 2.74, 2.63 y 1.08 ppm debidas a H8 y Me'. La señal en 198.8 ppm se asignó a C3 ya que correlacionó a tres enlaces con las señales en 2.74 y 2.63 ppm debidas a H8. La señal en 159.6 pm se asignó a C7a ya que correlacionó a tres enlaces con las señales en 7.29, 6.97 y 2.48 ppm debidas a H4, H6 y NMe. La señal en 159.3 ppm correspondió a C7a' ya que correlacionó a tres enlaces con las señales en 7.39, 7.00 y 2.42 ppm debidas a H4', H6' y NMe'. La señal en 121.8 ppm se asignó a C3a' ya que correlacionó a tres enlaces con las señales en 6.57 y 6.01 ppm correspondientes a H5' y H7'. La señal en 119.9 ppm se asignó a C3a ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 6.50 y 5.87 ppm debidas a H5 y H7. La señal en 87.8 ppm correspondió a C2 ya que mostró correlación a tres enlaces con la señal en 3.89 ppm debida al protón del grupo hidroxilo y a dos enlaces con la señal en 2.48 ppm debida a los hidrógenos del grupo metilo en N1. Finalmente, la señal en 67.6 ppm se asignó a C2' ya que correlacionó a tres enlaces con la señal en 2.42 ppm debida a los protones del grupo metilo en N1' y a dos enlaces con la señal en 1.08 ppm debida a los protones del grupo metilo en C2'.

Cabe mencionar que para asignar las señales de cada unidad de indol se consideró que la señal de C2 se encuentra desplazada a mayor frecuencia con respecto a la señal de C2', esto como consecuencia del efecto desprotector que ejerce el grupo OH. Con la asignación de C2 fue posible identificar mediante el diagrama HMBC (Figura 43) la señal del grupo *N*-Me, la cual mostró correlación con C7a y éste, a su vez, correlacionó con H4.

Así, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para **107** quedaron completamente asignados.

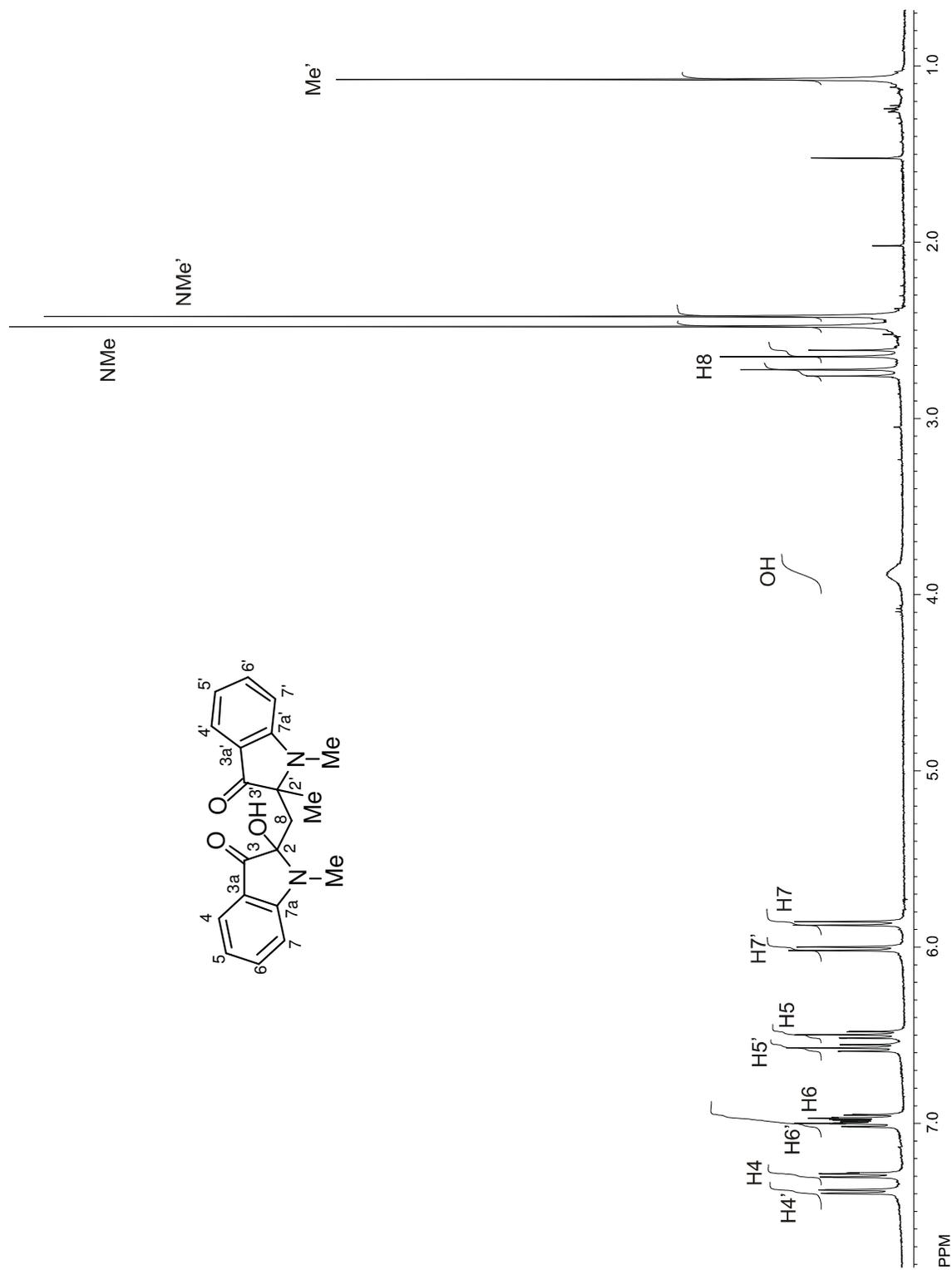


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H de **107** en CDCl_3 a 400 MHz.

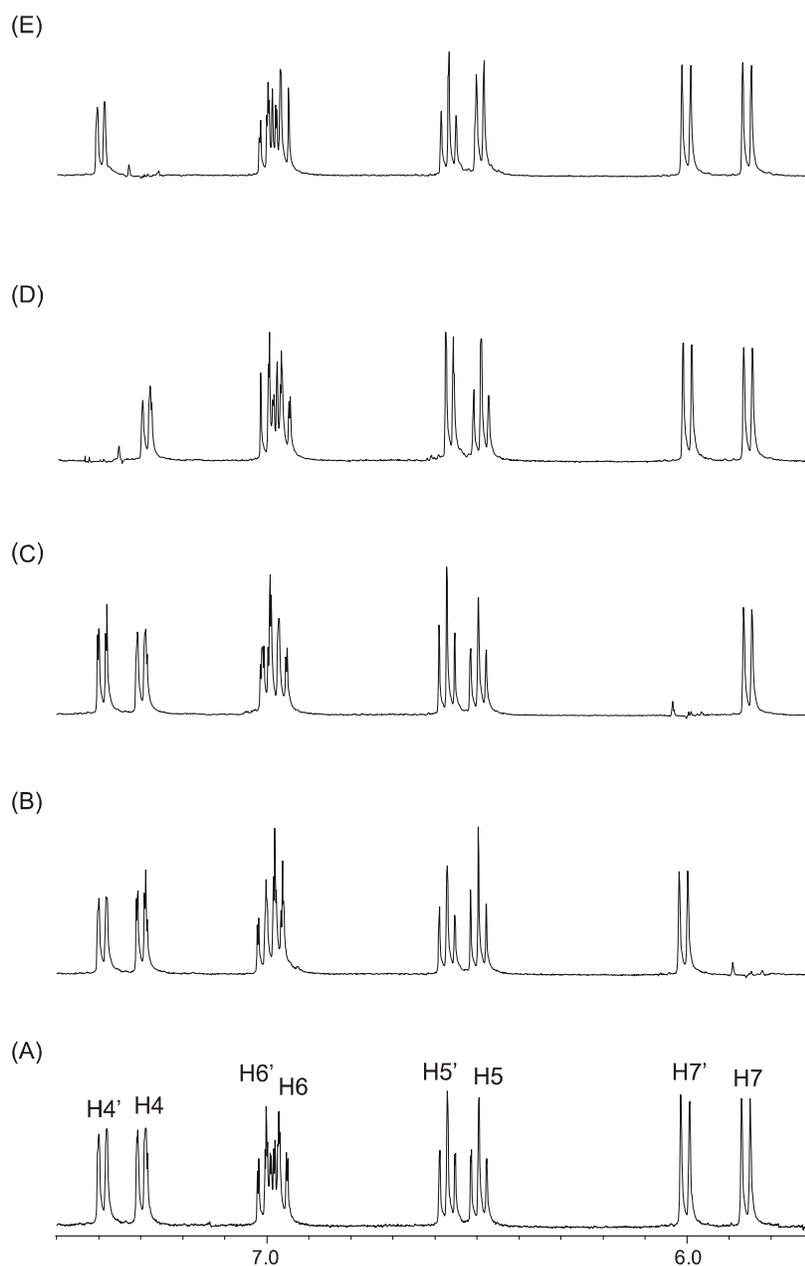


Figura 40. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **107**.
 Trazo A: Fragmento del espectro de RMN de ^1H de **107** en CDCl_3 .
 Trazo B: Irradiación de la señal doble en 5.87 ppm.
 Trazo C: Irradiación de la señal doble en 6.01 ppm.
 Trazo D: Irradiación de la señal doble de dobles en 7.29 ppm.
 Trazo E: Irradiación de la señal doble en 7.39 ppm.

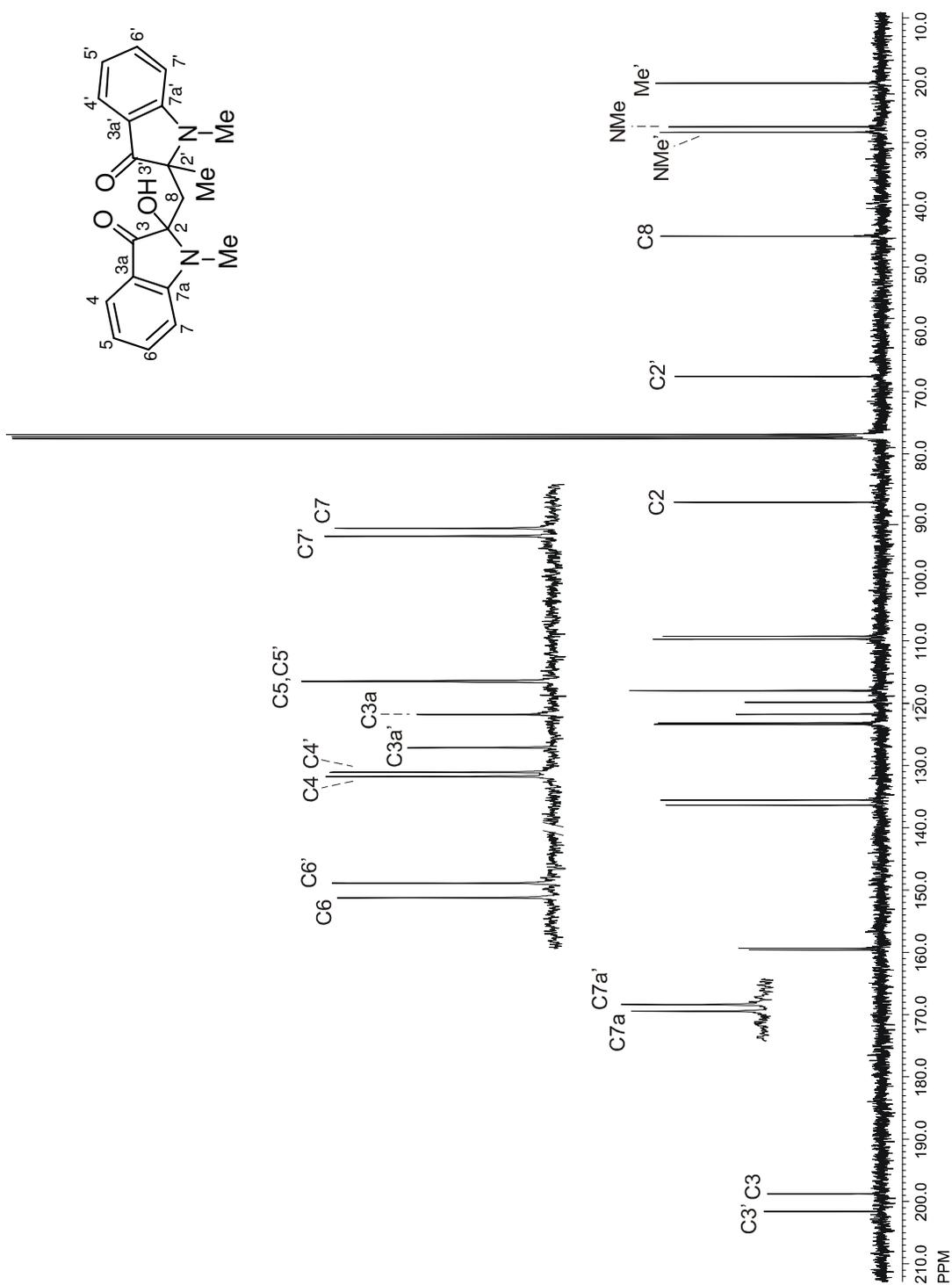


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C de **107** en CDCl_3 a 100 MHz.

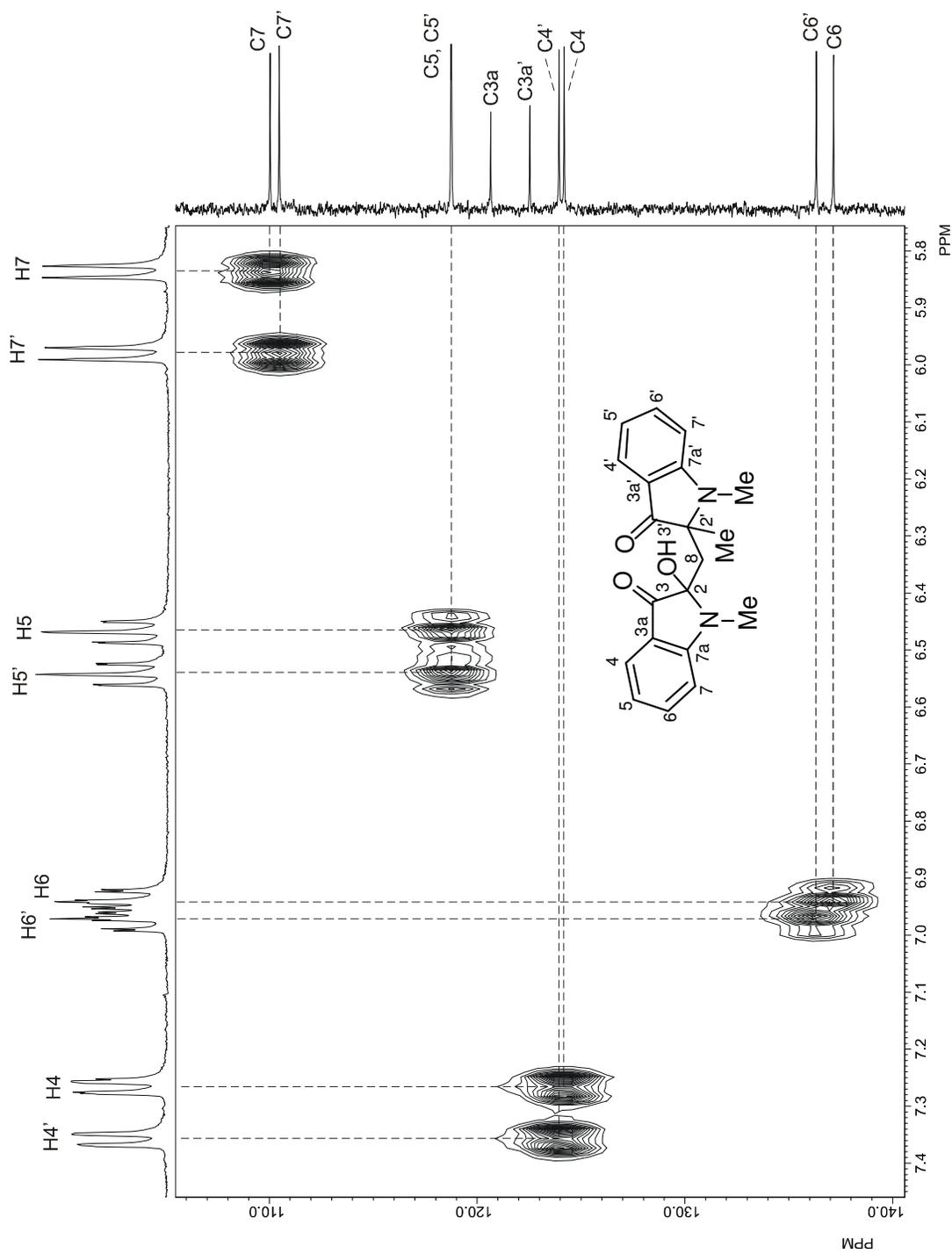


Figura 42. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **107** en CDCl_3 a 400 MHz.

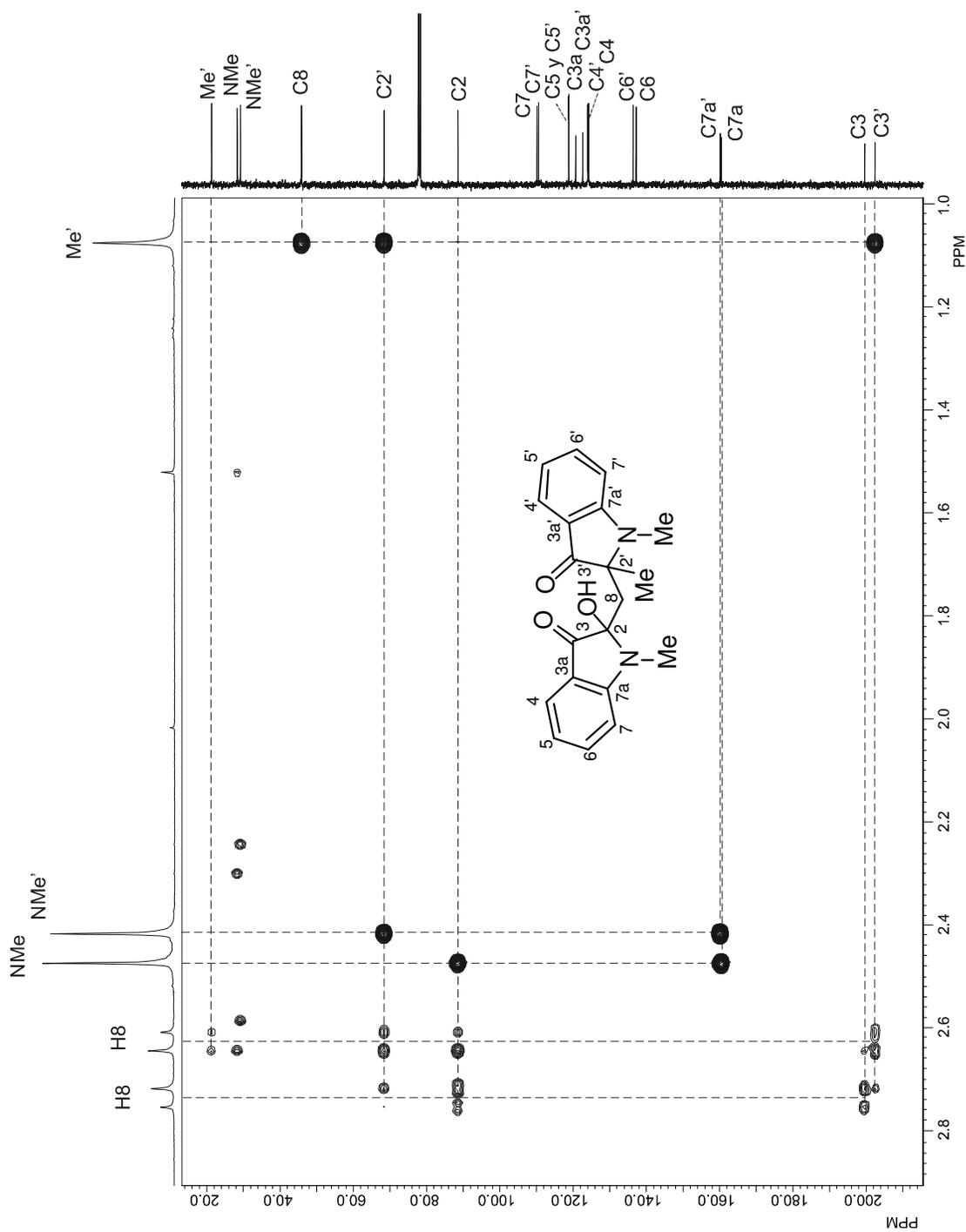


Figura 43. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **107** en CDCl_3 a 400 MHz.

5.4.8 1-Carbometoxi-3-yodoindol (133).

La asignación del espectro de RMN de ^1H del compuesto **133** (Figura 44) se inició considerando que el protón H7 está desplazado a frecuencias altas⁵⁵ respecto a los demás protones aromáticos como consecuencia del efecto desprotector que ejerce el carbonilo del grupo carbamato. Por lo tanto, la señal doble ancha en 8.14 ppm ($J = 7.3$ Hz) se asignó a H7, la señal simple en 7.75 ppm se asignó a H2 y la señal doble en 7.41 ppm ($J = 7.7$ Hz) se asignó a H4. La asignación de la señal de H7 en 8.14 ppm se confirmó con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 47) ya que la señal correspondiente a C7 mostró correlación a cuatro enlaces con la señal de H2 en 7.75 ppm.

La identificación para H5 y H6 se hizo con ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 44, trazo superior). De tal manera que al irradiar la señal de H7 en 8.14 ppm la señal triple en 7.39 ppm ($J = 7.2$ Hz) cambió a una señal doble por lo que se asignó a H6 y la señal triple en 7.33 ppm ($J = 7.7$ Hz) que no mostró cambios importantes se asignó a H5. Finalmente, la señal simple en 4.04 ppm correspondió a los protones del metilo del grupo carbamato.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 45) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN ^1H previamente asignado y con ayuda de los diagramas de correlación HMQC y HMBC (Figura 46 y 47). Con el diagrama HMQC se asignaron las señales para los átomos de carbono protonados, C2 en 129.8 ppm, C6 en 125.8 ppm, C5 en 123.9 ppm, C4 en 121.8 ppm, C7 en 115.2 ppm y la señal del átomo de carbono del metilo del grupo carbamato en 54.2 ppm.

Las señales para los átomos de carbonos cuaternarios se asignaron con el diagrama HMBC (Figura 47). La señal en 150.7 ppm se asignó al átomo de carbono del grupo carbonilo del carbamato con base en su desplazamiento químico característico. Esta asignación se confirmó al observarse su correlación a tres enlaces con la señal en 4.04 ppm debida a los protones del grupo metilo. La señal en 135.0 ppm se asignó a C7a ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 7.75, 7.41 y 7.39

ppm correspondientes a H2, H4 y H6. La señal en 132.3 ppm se asignó a C3a ya que correlacionó a tres enlaces con las señales en 7.75 y 7.33 ppm debidas a H2 y H5 y a dos enlaces con la señal en 7.41 ppm debida a H4. Finalmente, la señal en 66.8 ppm se asignó a C3 ya que mostró correlación a tres enlaces con la señal en 7.41 ppm debida a H4 y a dos enlaces con la señal en 7.75 ppm debida a H2.

Así, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para **133** quedaron completamente asignados.

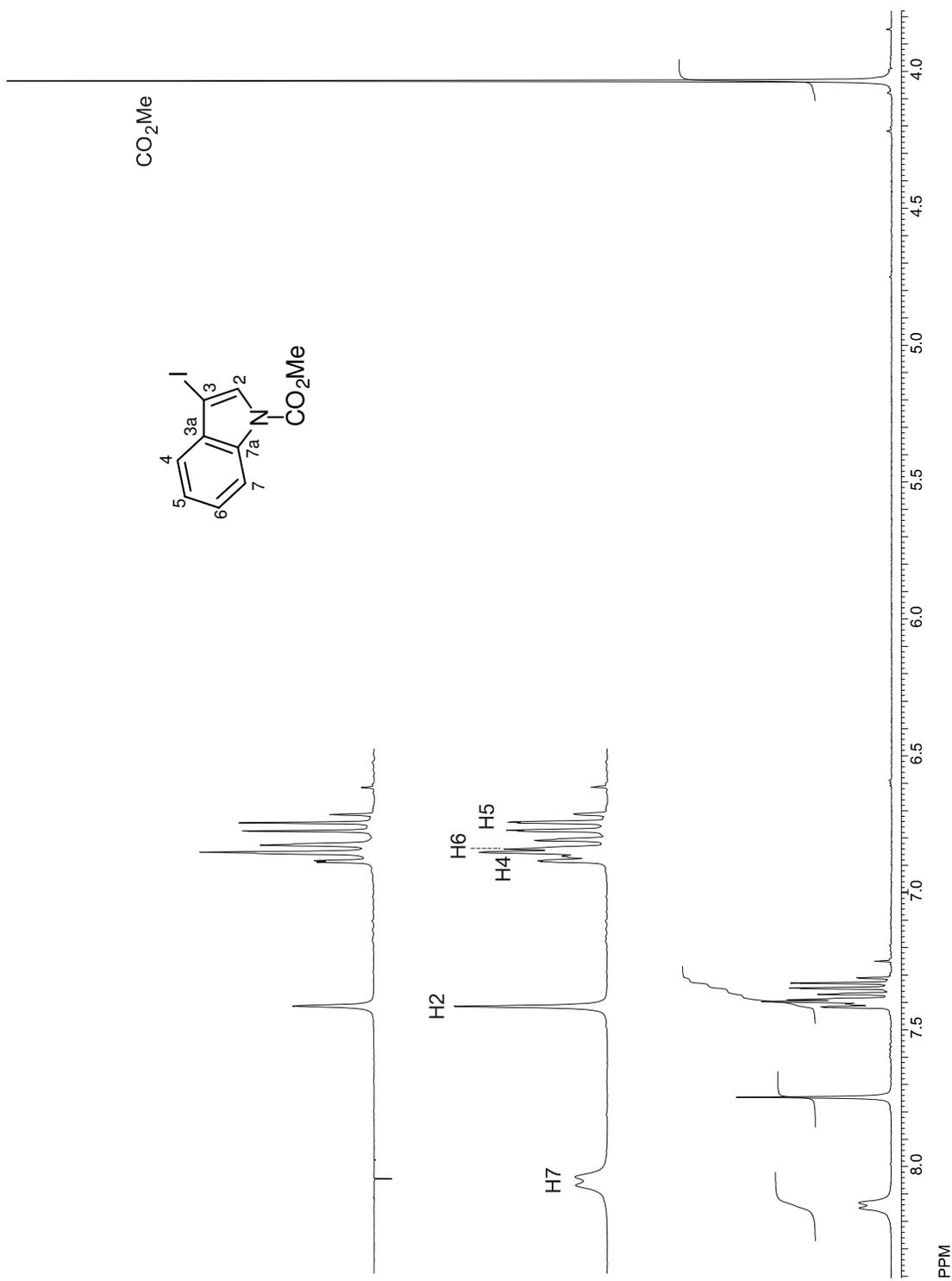


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H de **133** en CDCl_3 a 400 MHz.

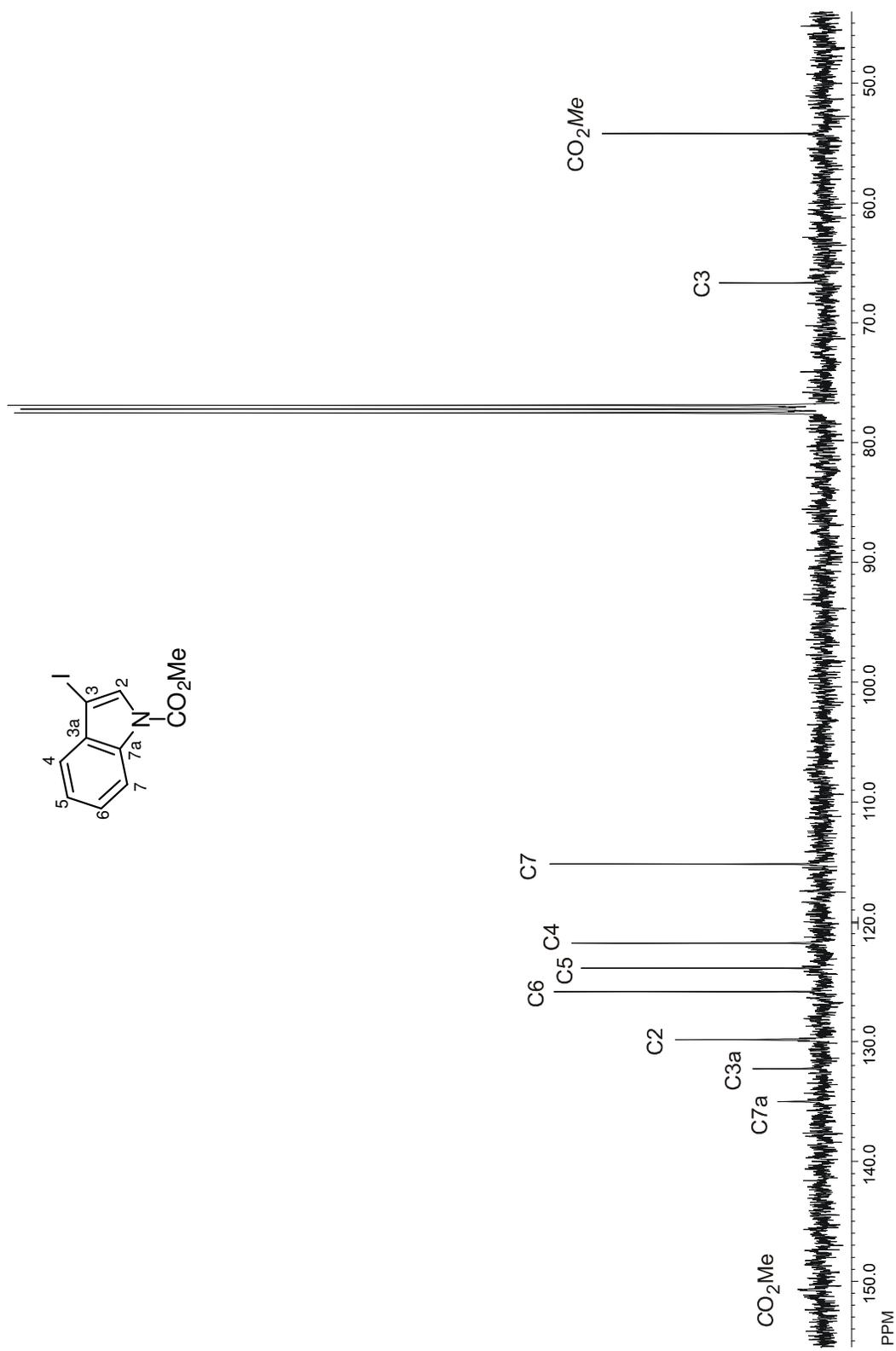


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C de **133** en CDCl_3 a 100 MHz.

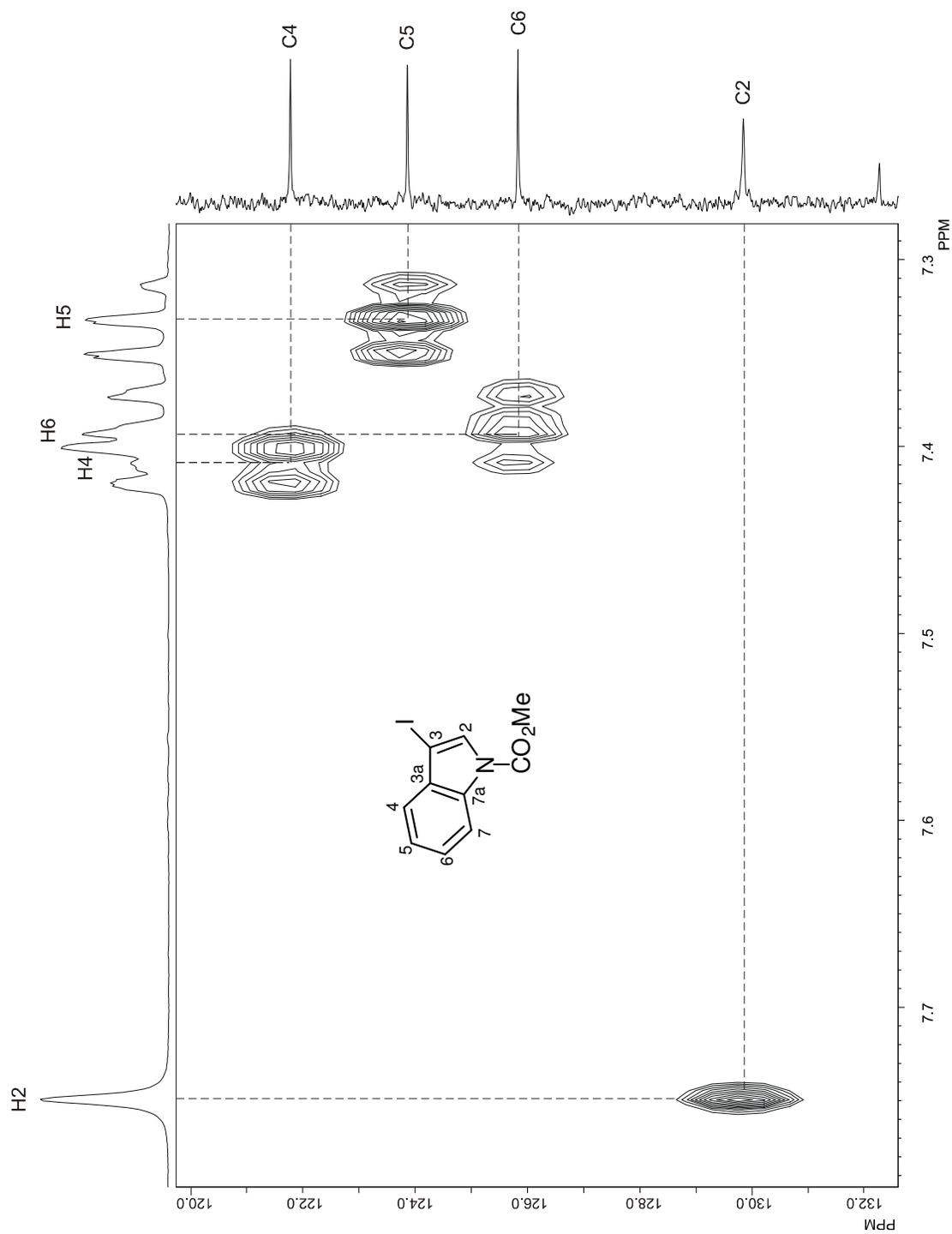


Figura 46. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **133** en CDCl_3 a 400 MHz.

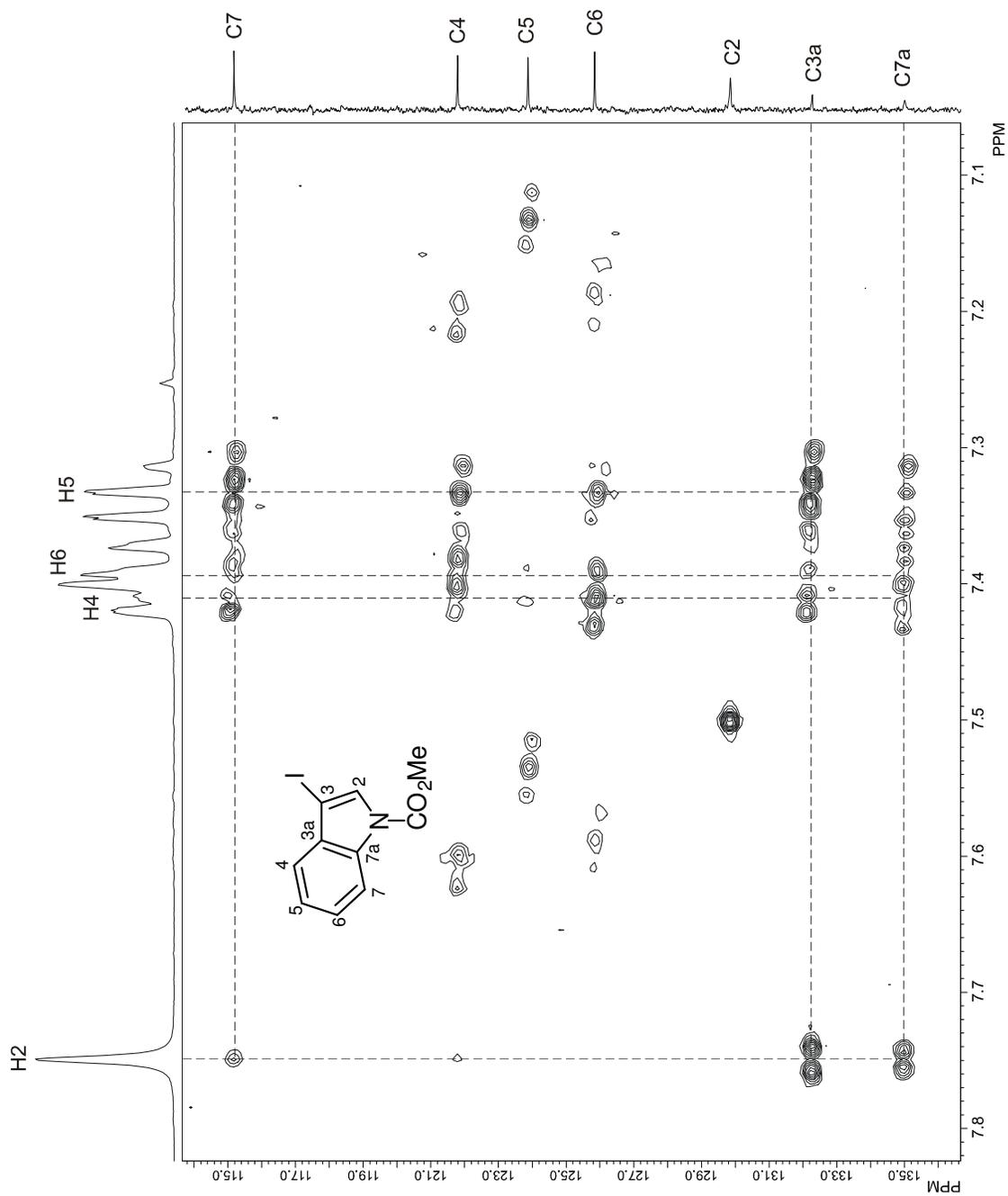


Figura 47. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **107** en CDCl_3 a 400 MHz.

5.4.9 2-((1-Carbometoxi)-1*H*-indol-3-il)metilen)malonato de dietilo (130a).

La asignación del espectro de RMN de ^1H del compuesto **130a** (Figura 48) se inició considerando que el protón H7 está desplazado a frecuencias altas respecto al resto de los protones aromáticos, por el efecto desprotector del carbonilo del grupo carbamato. Así, la señal doble en 8.18 ppm ($J = 7.9$ Hz) se asignó a H7 y la señal doble en 7.70 ppm ($J = 8.0$ Hz) correspondió a H4. La asignación de los protones H5 y H6 se llevó a cabo utilizando el desacoplamiento homonuclear de espines. Así, al irradiar la señal de H7 en 8.18 ppm (Figura 48, trazo superior) la señal tripe de dobles en 7.39 ppm ($J = 8.0, 1.2$ Hz) cambió a doble de dobles por lo que se asignó a H6 y la señal tripe de dobles en 7.34 ppm ($J = 7.4, 1.2$ Hz) se asignó a H5 ya que se observó como señal tripe. La identificación de las señales para los protones H2 y H8 se hizo con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 51). Así, la señal en 8.02 ppm correspondió a H2 ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 135.2 y 129.5 ppm debidas a C7a y C3a y a dos enlaces con la señal en 114.7 ppm debida a C3 y la señal simple en 7.93 ppm correspondió a H8 ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 164.4 y 166.9 ppm de los carbonos carbonílicos del malonato. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos las dos señales cuádruples en 4.39 y 4.33 ppm ($J = 7.4$ Hz) se asignaron a los protones de los grupos metileno H11 y H14 y la señal simple en 4.06 ppm se asignó a los protones del grupo metilo del carbamato. Finalmente, las dos señales triples en 1.36 y 1.35 ppm ($J = 7.3$ Hz) se asignaron a los protones de los grupos metilo H12 y H15.

A partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado, fue posible asignar las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 49), mediante el diagrama de correlación heteronuclear HMQC (Figura 50). Así, se encontró la señal de C8 en 132.3 ppm, C2 en 126.9 ppm, C6 en 125.7 ppm, C5 en 123.9 ppm, C4 en

118.8 ppm, C7 en 115.4 ppm, los carbonos de los grupos metileno C11 y C14 en 61.9 y 61.7 ppm, del grupo metilo del carbamato en 54.4 ppm y de los grupos metilo C12 y C15 en 14.3 y 14.1 ppm, respectivamente.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figura 51). Las señales en 166.9 y 164.4 ppm se asignaron a los carbonilos C10 y C13 de los dos grupos éster ya que mostraron correlación a tres enlaces con la señal en 7.93 ppm debida a H8 y con las señales en 4.39 y 4.33 ppm debidas a los protones de sus respectivos grupos metileno C11 y C14. La señal en 151.0 ppm se asignó al carbonilo del carbamato ya que correlacionó a tres enlaces con la señal en 4.06 ppm debida a los protones del metilo del mismo grupo. La señal en 135.2 ppm se asignó a C7a ya que correlacionó a tres enlaces con las señales en 8.02, 7.70 y 7.39 ppm debidas a H2, H4 y H6. La señal en 129.5 ppm se asignó a C3a ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 8.02, 7.93 y 7.34 ppm debidas a H2, H8 y H5. La señal en 125.2 ppm se asignó a C9 ya que correlacionó a dos enlaces con la señal en 7.93 ppm debida a H8. Finalmente, la señal en 114.7 ppm se asignó a C3 ya que mostró correlación a dos enlaces con la señal en 8.02 ppm debida a H2.

Así, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para **130a** quedaron completamente asignados.

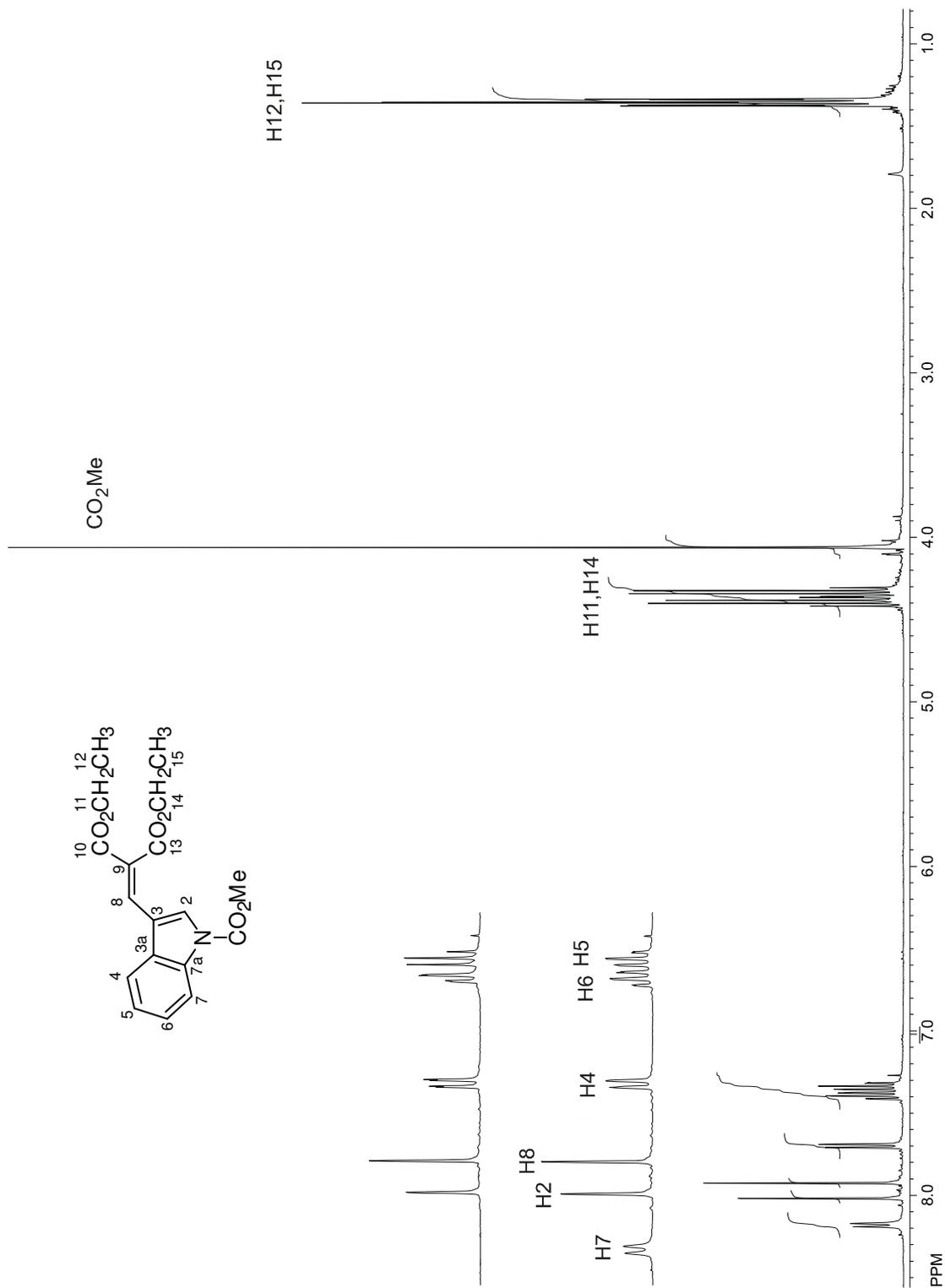


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H de **130a** en CDCl_3 a 400 MHz.

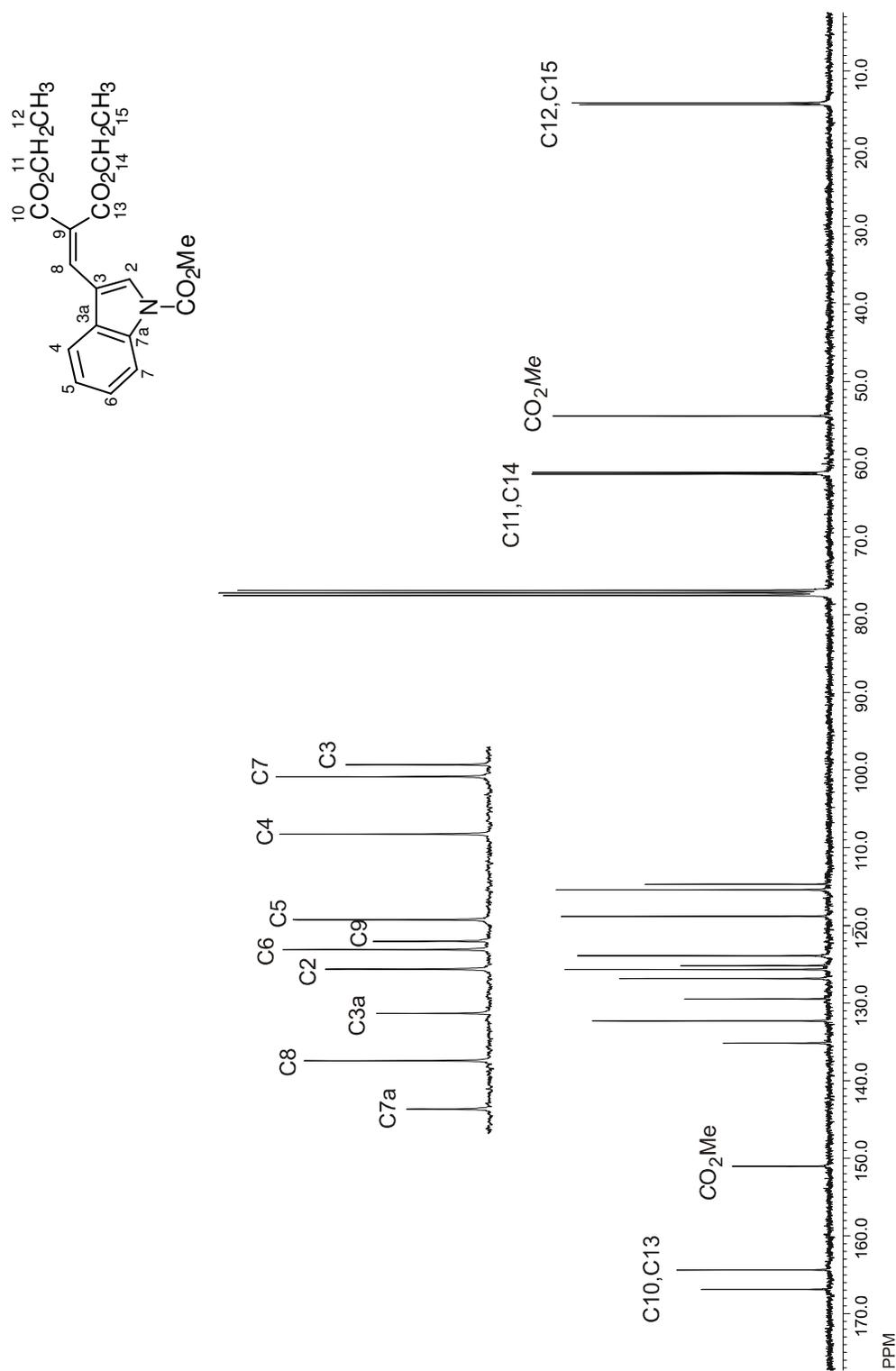


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C de **130a** en CDCl_3 a 100 MHz.

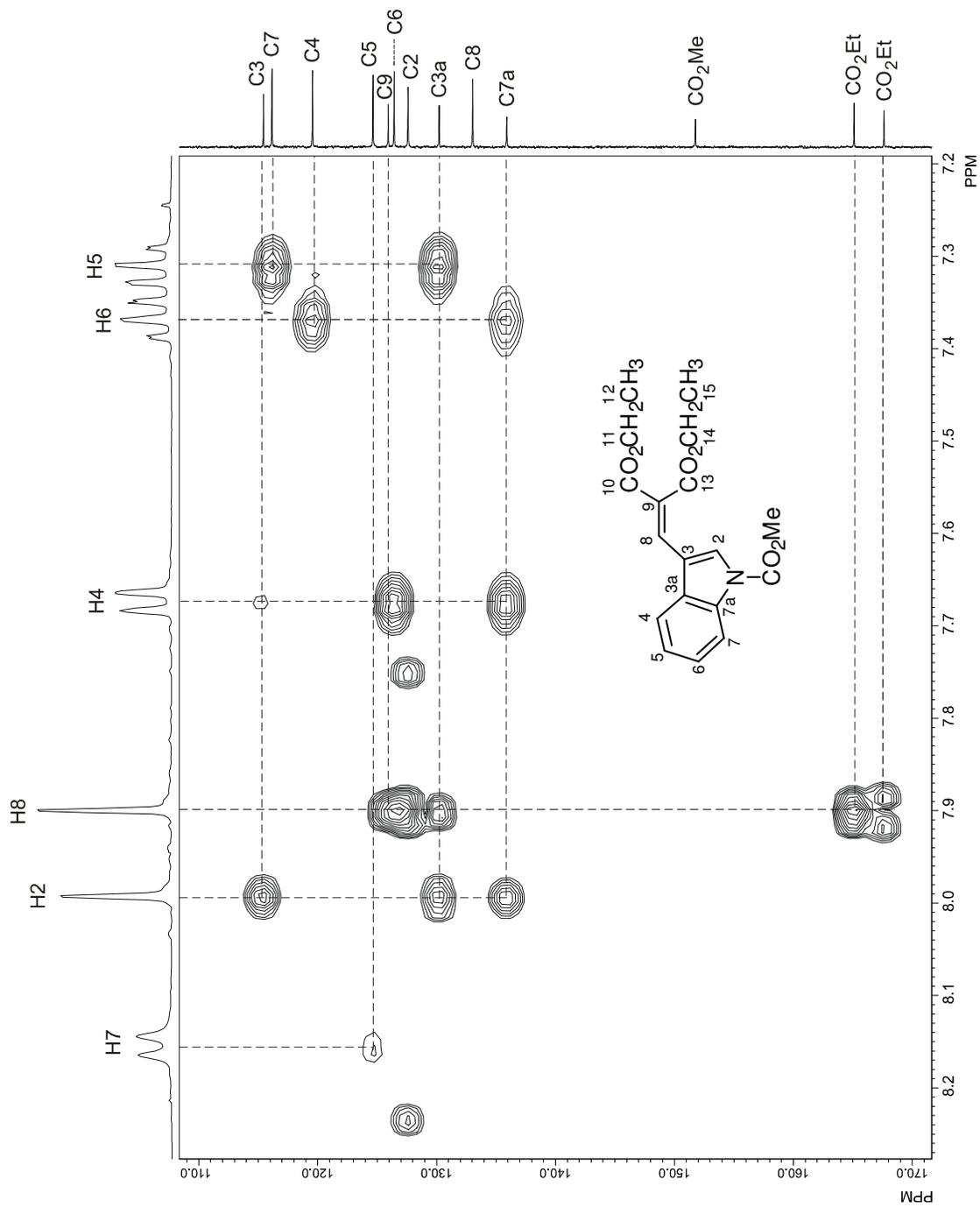


Figura 51. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ¹H-¹³C de **130a** en CDCl₃ a 400 MHz.

Los compuestos **94**, **106** y **136** se cristalizaron de AcOEt/hexano obteniéndose cristales adecuados para su difracción de rayos X. Las estructuras obtenidas se muestran en las figuras 52-54. Las constantes de las celdas unitarias se muestran en la tabla 2 y los datos relevantes del cristal están descritos en el apéndice.

Tabla 2. Datos cristalográficos de los derivados indólicos **94**, **106** y **136**.

	94	106	136
Parámetros del cristal			
Fórmula	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	H ₁₁ H ₁₁ NO ₃
Tamaño (mm ³)	0.36x0.22x0.20	0.30x0.26x0.22	0.36x0.34x0.30
Sistema Cristalino	monoclínico	ortorrómbico	ortorrómbico
Grupo espacial	P 2 ₁ /n	Pba2	Pna2 ₁
<i>a</i> (Å)	9.555(3)	13.594(9)	11.629(2)
<i>b</i> (Å)	11.8869(15)	13.712(3)	8.9144(18)
<i>c</i> (Å)	10.6198(11)	8.767(4)	19.437(4)
α (°)	90	90.000	90.000
β (°)	106.99(2)	90.000	90.000
γ (°)	90	90.000	90.000
<i>V</i> (Å ³)	1153.5(4)	1634.2(14)	2015.0(7)
ρ_{calcd} (g cm ⁻³)	1.326	1.359	1.353
<i>Z</i>	4	4	8
Colección de datos			
μ (mm ⁻¹)	0.739	0.751	0.826
<i>T</i> (K)	293	293	293
Intervalo de 2 θ (°)	5.49-59.99	4.58-60.03	4.55-60.03
Reflexiones colectadas	1672	4711	1334
Reflexiones únicas	1672	2430	1334
<i>R</i> _{int} (%)	0.000	0.0356	0.000
Reflexiones observadas	1672	2430	1334
Parámetros	158	243	272
<i>R</i> (%), <i>R</i> _w (%)	4.8, 14.8	3.5, 8.1	5.46, 14.6
ρ_{max} (eÅ ⁻³)	0.16	0.13	0.41

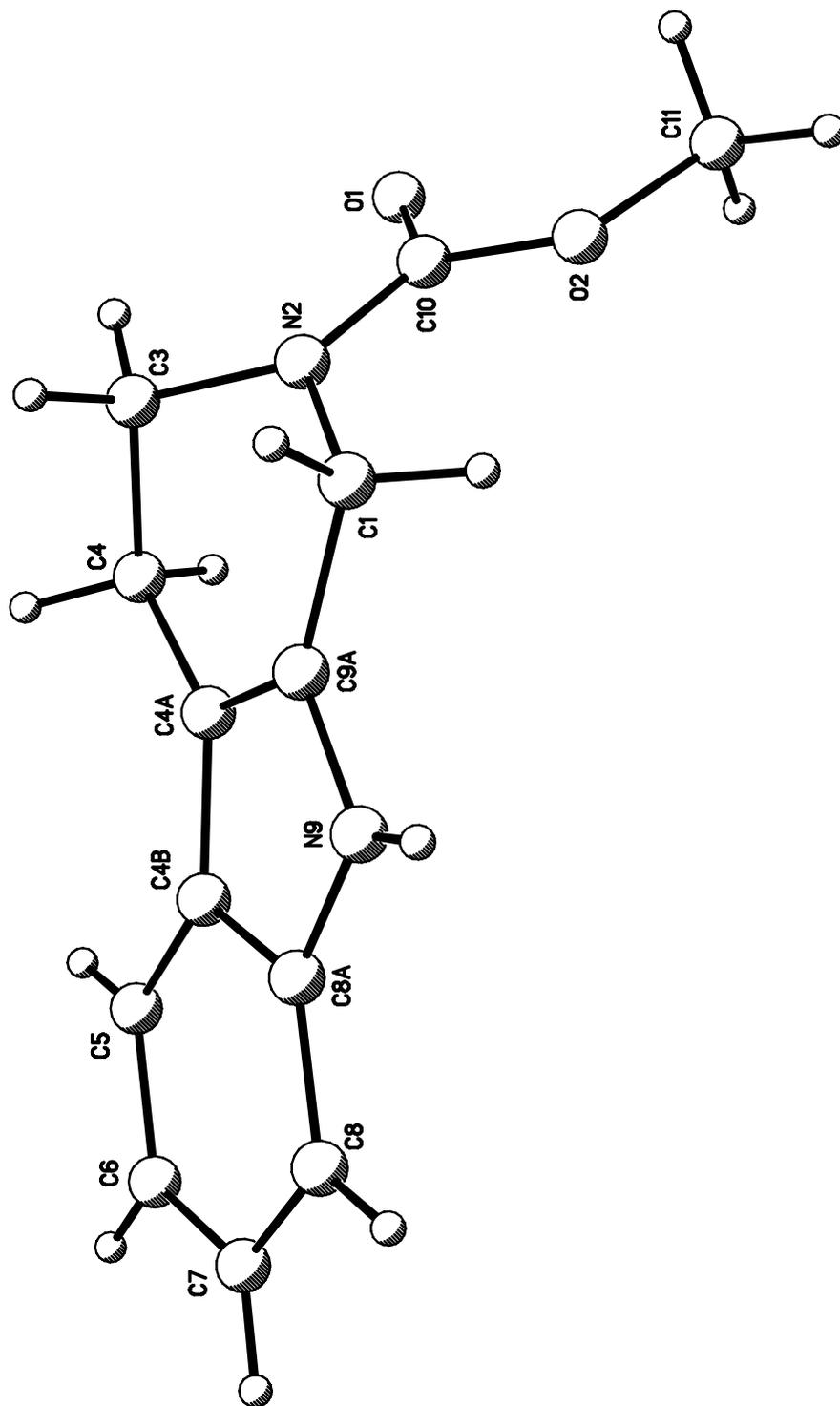


Figura 52. Estructura molecular de 94 obtenida por difracción de rayos X.

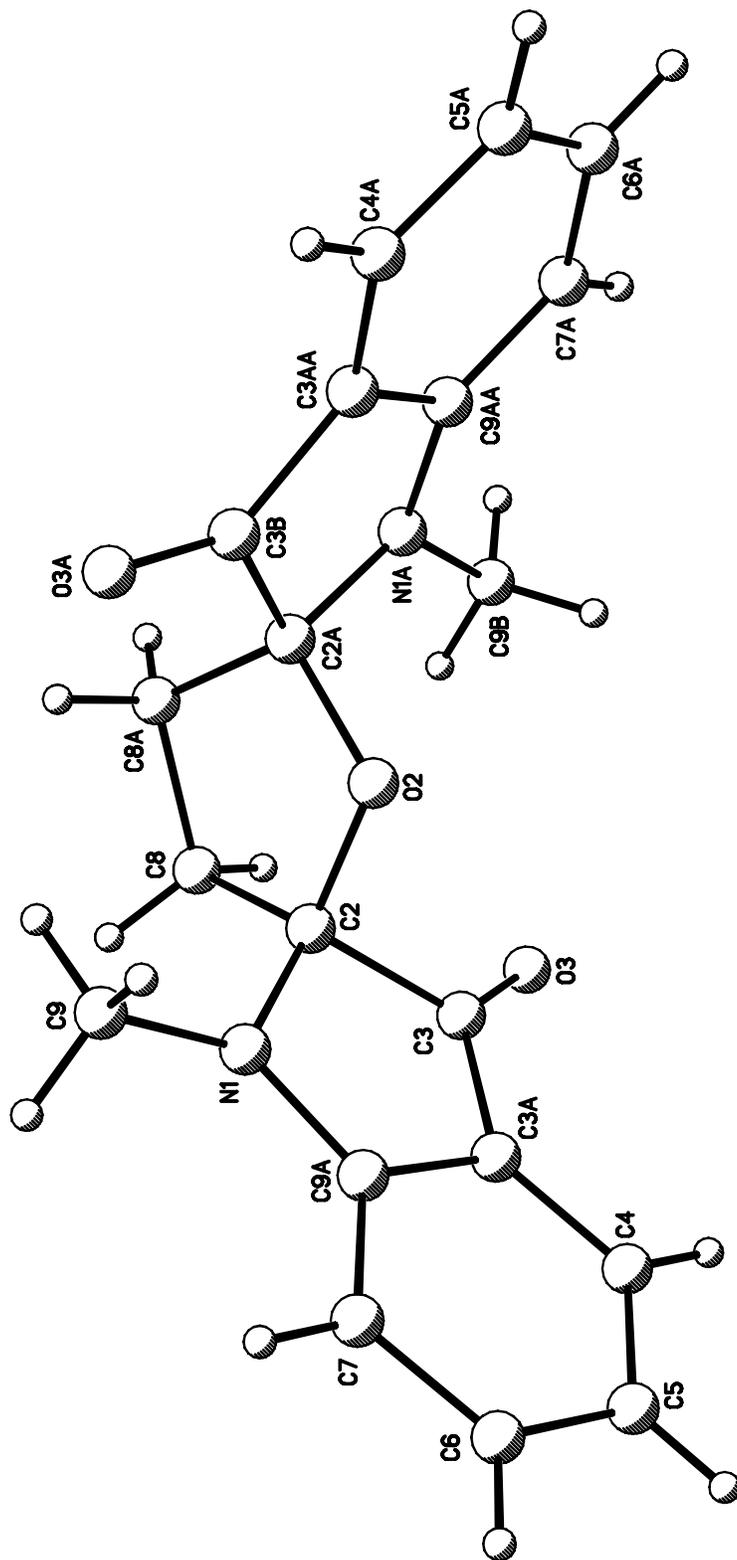


Figura 53. Estructura molecular de **106** obtenida por difracción de rayos X.

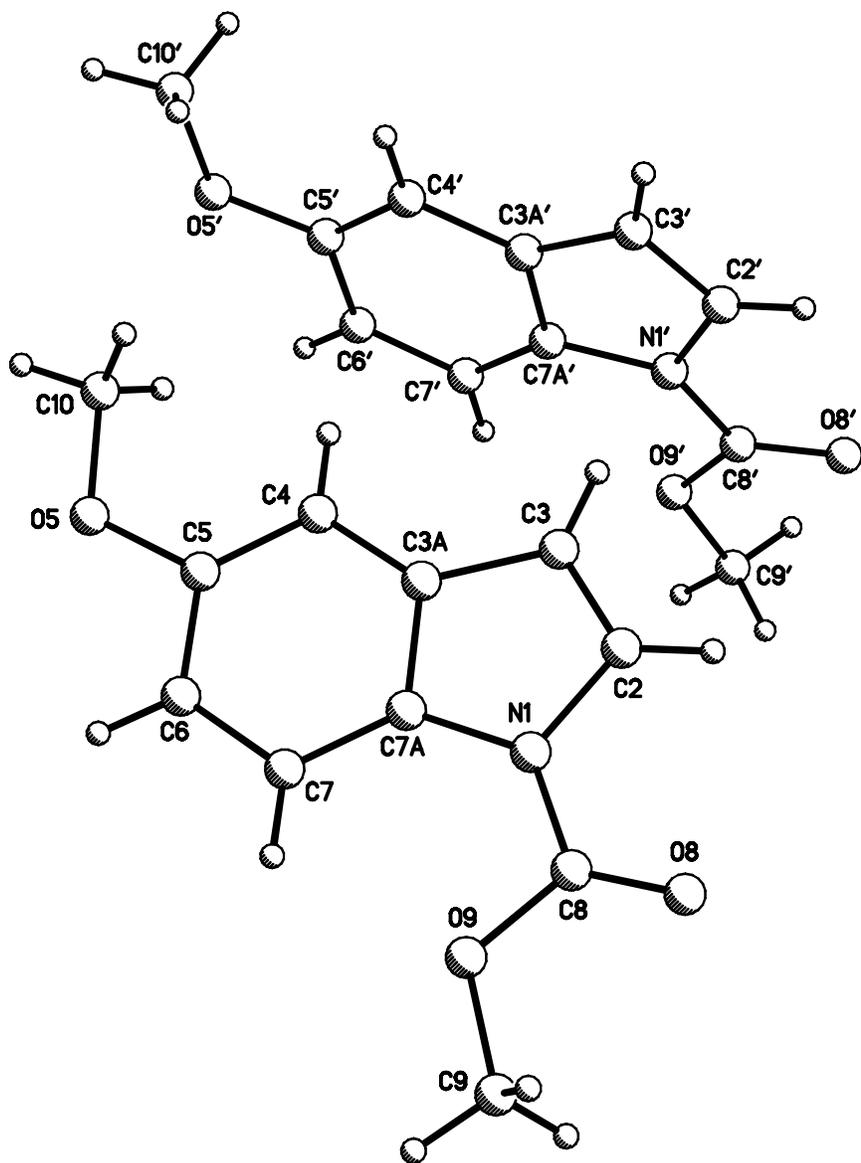
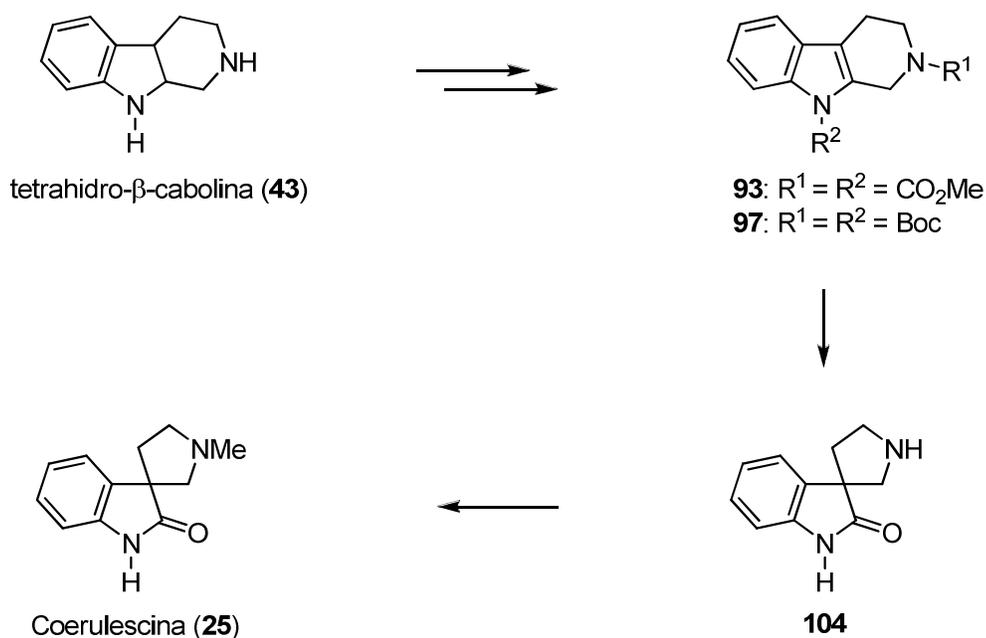


Figura 54. Estructura molecular de **136** obtenida por difracción de rayos X.

6. CONCLUSIONES.

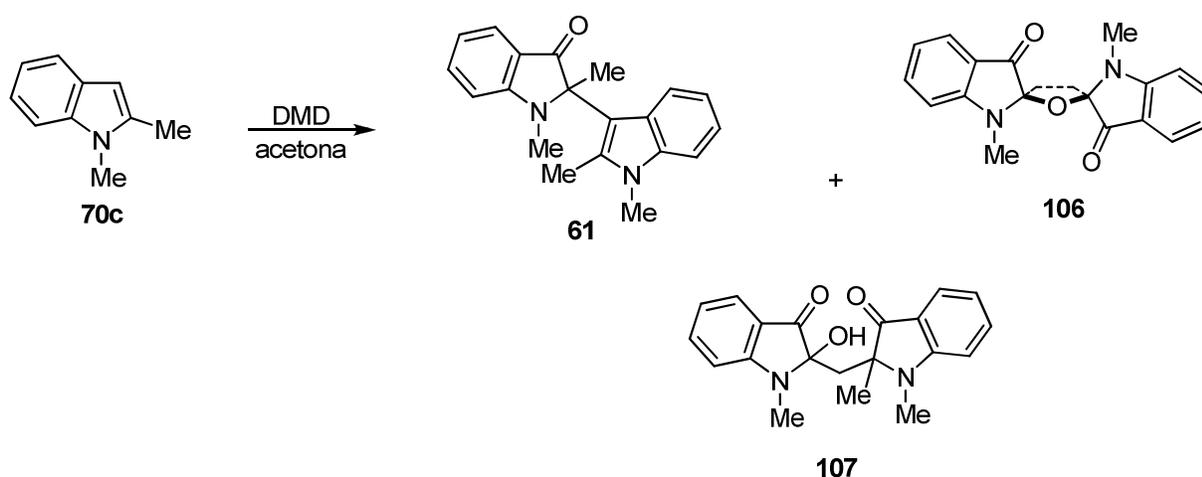
En el presente trabajo de tesis se desarrolló una nueva metodología práctica y eficiente para la síntesis formal de la (\pm)-coerulescina (**25**) a partir de la oxidación de tetrahidro- β -carbolinas 2,9-disustituídas utilizando DMD, generado *in situ*, como agente oxidante. De acuerdo con los resultados obtenidos, es importante mencionar que el reordenamiento oxidativo en las β -carbolinas solo se favorece con la presencia de grupos electroattractores en posición N2 y N9.

Se calcula que el rendimiento global en la síntesis formal de la coerulescina (**25**) a partir de **43** procede con 64% de rendimiento vía **93** y 94% vía **97**.



Esquema 45. Síntesis formal de la (\pm)-coerulescina (**25**) a partir de **43**.

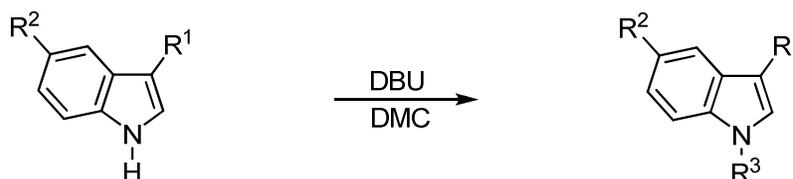
Así también, se desarrolló una nueva metodología para la síntesis de bisindoxilos que consiste en la oxidación del 1,2-dimetilindol (**70c**) con DMD (Esquema 46), obteniendo a los bisindoles **106** y **107** en rendimientos superiores a los descritos en la literatura con otros procedimientos. De esta metodología es importante mencionar que la oxidación de **70c** da lugar a bisindoxilos cuya estructura presenta un alto grado de complejidad y cuya síntesis mediante otros métodos involucra varios pasos de reacción.



Esquema 46. Obtención del indoxilo **61** y los bisindoxilos **106** y **107**.

Por otra parte, se llevó a cabo un estudio de reactividad del dimetilcarbonato (DMC) con el indol y once derivados indólicos sustituidos en C3 y/o C5 (Esquema 47) y se determinó que grupos electroattractores capaces de deslocalizar de manera efectiva la carga negativa sobre el átomo de nitrógeno, tal como CN y NO₂, conducirán a productos *N*-metilados, mientras que grupos electrodonadores, como Me y OMe, darán lugar a un anión indólico con mayor densidad electrónica en el átomo de nitrógeno favoreciendo la formación del carbamato.

En indoles con sustituyentes electroattractores por inducción pero donadores por resonancia como los indoles C3-halogenados **124** y **125** también conducirán a los carbamatos. Para los derivados indólicos como **122** y **123**, que generen aniones indólicos con un carácter duro o blando no definido se obtendrán mezclas de productos.



Compuesto	Producto	
	R ³ = CO ₂ Me	R ³ = Me
5 : R ¹ = R ² = H	126 (97%)	--
118 : R ¹ = Me, R ² = H	119 (99%)	--
135 : R ¹ = CH ₂ CO ₂ Me, R ² = H	58 (70%)	--
124 : R ¹ = Br, R ² = H	132 (82%)	--
125 : R ¹ = I, R ² = H	133 (18%)	--
79 : R ¹ = H, R ² = OMe	136 (99%)	--
128 : R ¹ = NO ₂ , R ² = H	--	134 (50%)
81 : R ¹ = CN, R ² = H	--	86 (99%)
88 : R ¹ = CHO, R ² = H	--	120 (71%)
80 : R ¹ = H, R ² = NO ₂	--	85 (99%)
122 : R ¹ = CHC(CO ₂ Et) ₂ , R ² = H	130a (42%)	130b (36%)
123 : R ¹ = CHC(CO ₂ Et)(CN), R ² = H	131a (16%)	131b (51%)

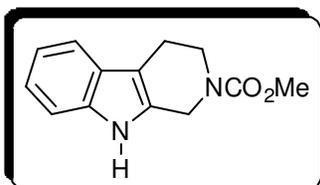
Esquema 47. Reactividad del DMC en el indol (**5**) y en once derivados indólicos.

7. PARTE EXPERIMENTAL.

7.1 Generalidades.

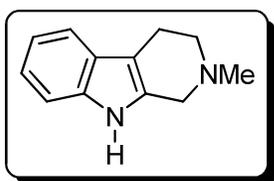
Los compuestos sintetizados se purificaron a través de columna cromatográfica rápida (flash)⁵⁹ utilizando sílica gel 60 de Merck de 230-400 mallas. La cromatografía analítica en capa fina (CCP) se hizo usando placas de aluminio con sílica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) con indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi B540 utilizando tubos capilares abiertos y no están corregidos. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 2000 FT-IR. Los espectros de masa se determinaron en los espectrómetros Hewlett-Packard 5989A y Varian Saturn 2000 IT a 20 y 70 eV. Los espectros de masa de alta resolución se determinaron en un espectrómetro JEOL JSM-SX 102A. El análisis elemental se determinó en un analizador elemental Perkin Elmer 2400 Serie PCII. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente y variable en los espectrómetros JEOL Eclipse+ 400 a 400 y 100 MHz y Varian Mercury a 300 y 75.4 MHz, respectivamente, utilizando CDCl₃, DMSO-*d*₆, CDCl₂CDCl₂, MeOH-*d*₄ y CD₂Cl₂ como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) a frecuencias altas a partir del TMS y las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz. La difracción de rayos X de monocristal se realizó utilizando un difractómetro Bruker Smart 6000 CCD. Las estructuras se resolvieron usando métodos directos con el programa SHELXS-97,⁶⁰ incluido en el programa WINGX.⁶¹ Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno fueron refinados isotrópicamente.

7.2 Carboalcoxilación y/o alquilación de tetrahydro- β -carbolinas.



2-Carbomethoxy-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina (94).

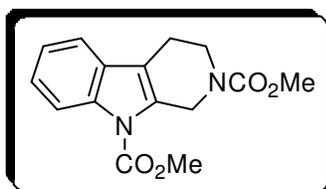
A una solución fría de la β -carbolina **43** (0.1 g, 0.58 mmol) y 121.4 μ L de TEA en 9.6 mL de CH_2Cl_2 anhidro se adicionó lentamente una solución de ClCO_2Me (1.16 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, el crudo de reacción se diluyó con agua (6 mL) y con solución saturada de NH_4Cl (12 mL). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (12 mL) y agua (12 mL). El disolvente se evaporó bajo presión reducida obteniéndose al producto crudo como un aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía rápida para obtener a **94** como sólido amorfo blanco (129.6 mg, 97%) 194-196°C. RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ 10.90 (1H, sa, H9); 7.43 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H5); 7.37 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H8); 7.10 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H7); 7.01 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H6); 4.66 (2H, s, H1); 3.76 (2H, ta, $J = 13.4$ Hz, H3); 3.71 (3H, s, CO_2Me); 2.73 (2H, ta, $J = 13.4$ Hz, H4). RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz) δ 155.7 (N2-C=O); 136.0 (C8a); 130.9 (C9a); 126.6 (C4b); 120.8 (C7); 118.5 (C6); 117.5 (C5); 111.0 (C8); 106.8 (C4a); 52.5 (CO_2Me); 41.9 (C1, C3); 20.9 (C4).



2-Metil-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina (95).

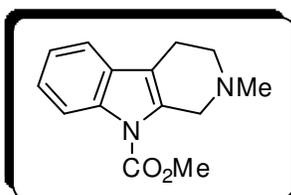
A una solución fría de la β -carbolina **94** (0.096 g, 0.42 mmol) en 4 mL de tolueno seco se adicionaron 10 equivalentes del agente reductor vitride (1.27 mL de solución al 65% en tolueno) y la mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 30 min. Posteriormente,

el crudo de reacción se enfrió a 5°C, se adicionó solución de NaOH al 10% (4.76 mL) y se agitó por 5 minutos. La mezcla se diluyó con éter (23 mL), se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar a **95** como un sólido blanco (0.77 g, 99%) (éter/tolueno). Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C obtenidos para **95** coincidieron con los descritos en la literatura.⁶²



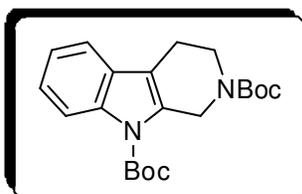
2,9-Dicarbomethoxy-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina (**93**).

A una solución de **43** (0.1 g, 0.58 mmol) o de **94** (0.1 g, 0.43 mmol) en DMC (4 mL) se adicionaron 0.3 equivalentes de DBU y se agitó bajo reflujo por 18 h para **43** y 24 h para **94**. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (70 mL), se lavó con solución saturada de NH₄Cl (2 x 30 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida obteniéndose al producto crudo como un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía rápida eluyendo con AcOEt/hexano 1:4 para dar a **93** (0.03g) como un aceite incoloro en 28% de rendimiento a partir de **43** (recuperando 0.036 g de material de partida) y en 99% (0.124 g) a partir de **94**. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16, 8.10 (1H, 2sa, H8); 7.41 (1H, da, J = 7.0 Hz, H5); 7.30 (1H, td, J = 7.7, 2.7 Hz, H7); 7.25 (1H, t, J = 7.0 Hz, H6); 4.88 (2H, sa, H1); 4.05 (3H, sa, N9-CO₂Me); 3.80 (2H, sa, H3); 3.76 (3H, s, N2-CO₂Me); 2.75 (2H, sa, H4). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.4 (N2-C=O); 152.1 (N9-C=O); 135.8, 135.6 (C8a); 131.4 (C9a); 129.1 (C4b); 124.4 (C7); 123.2 (C6); 118.0 (C5); 116.2 (C4a); 115.6 (C8); 53.8 (N9-CO₂Me); 52.9 (N2-CO₂Me); 44.2, 44.0 (C1); 41.3, 41.1 (C3); 21.6, 21.1 (C4). IR (Csl) ν_{\max} 2955, 2922, 2853, 1737, 1704, 1459, 1445. EMIE m/z (intensidad relativa) 288 (M⁺, 48), 273 (100), 257 (5), 244 (3), 229 (69), 201 (20). EMAR m/z 288.1117 (calculado para C₁₅H₁₆O₄N₂, 288.1110).



9-Carbomethoxy-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (**92**).

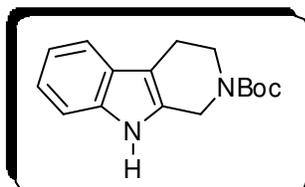
Obtenida a partir de **43** (0.1 g, 0.58 mmol) o de **95** (0.075 g, 0.31 mmol) por el método descrito para **92** pero utilizando para **95** una mezcla de DMC/CH₃CN 5:1, 1 equivalente de DBU y un tiempo de reacción de 13 h. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida eluyendo con MeOH/AcOEt 1:10 para dar **92** (0.032 g) como un aceite ligeramente amarillo en 35% de rendimiento a partir de **43** y en 57% de rendimiento (0.056 g) a partir de **95**. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.09 (1H, d, J = 8.1 Hz, H8); 7.40 (1H, d, J = 7.7 Hz, H5); 7.27 (1H, t, J = 7.7 Hz, H7); 7.23 (1H, td, J = 7.4, 0.8 Hz, H6); 4.00 (3H, s, N9-CO₂Me); 3.87 (2H, s, H1); 2.76 (4H, s, H3, H4); 2.54 (3H, s, NMe). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.3 (C=O); 135.7 (C8a); 133.2 (C9a); 129.5 (C4b); 124.0 (C7); 123.0 (C6); 117.7 (C5); 115.5 (C8); 115.3 (C4a); 54.1 (C1); 53.6 (CO₂Me); 51.6 (C3); 45.6 (NMe); 21.5 (C4). IR (película) ν_{\max} 2941, 2922, 2845, 1737, 1458, 1443. EMIE m/z (intensidad relativa) 244 (M⁺, 39), 229 (8), 201 (100), 185 (9), 156 (16), 142 (27), 115 (27). EMAR m/z 243.1121 (calculado para C₁₄H₁₅O₂N₂, 243.1134).



2,9-Di-*tert*-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (**97**).

A una solución fría de la β -carbolina **43** (0.30 mg, 1.74 mmol) y 959 μ L de Boc₂O (2.4 eq) en THF anhidro (4 mL) se adicionaron 2 equivalentes de NaH (0.084 g, 3.48 mmol) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 15 h. Posteriormente, el crudo de reacción se enfrió a 5 °C y se diluyó con AcOEt (60 mL). La mezcla se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida obteniéndose al producto crudo como un aceite ligeramente amarillo, el cual se purificó por cromatografía rápida eluyendo con AcOEt/hexano 1:6 para dar a **97** como un aceite incoloro (0.64 g, 98%). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.19 (1H, da, J = 7.7 Hz, H8); 7.40 (1H, da, J = 7.2 Hz, H5); 7.28 (1H, tda, J = 7.2, 1.4 Hz, H7);

7.22 (1H, tda, $J = 7.2, 1.1$ Hz, H6); 4.81 (2H, sa, H1); 3.73 (2H, sa, H3); 2.73 (2H, sa, H4); 1.68 (9H, s, N9-CO₂C[Me]₃); 1.51 (9H, s, N2-CO₂C[Me]₃). RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.0 (N2-C=O); 150.0 (N9-C=O); 135.8 (C8a); 131.9, 131.2 (C9a); 128.8 (C4b); 124.0 (C7); 122.7 (C6); 117.7 (C5); 115.4 (C8); 115.4 (C4a); 83.9 (N2-CO₂C[Me]₃); 79.9 (N9-CO₂C[Me]₃); 44.4, 43.9 (C1); 41.6, 40.1 (C3); 28.4 (N2-CO₂C[Me]₃); 28.2 (N9-CO₂C[Me]₃); 21.6, 21.1 (C4). IR (película) ν_{\max} 2931, 2855, 1731, 1699, 1457, 1419. EMIE m/z (intensidad relativa) 315 ([M⁺-57], 5), 271 (6), 259 (26), 215 (71), 171 (100), 143 (33). EMAR m/z 372.2046 (calculado para C₂₁H₂₈O₄N₂, 372.2049).

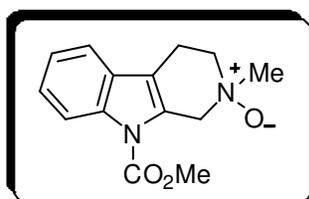


2-*tert*-Butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (96).

Obtenido a partir de **43** por el método descrito para **97** modificando el tiempo de reacción a 1.7 h. Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C obtenidos coincidieron con los descritos en la literatura.⁶³ RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.74, 8.07 (1H, 2sa, H9); 7.47 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H5); 7.28 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H8); 7.13 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, H7); 7.08 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H6); 4.65, 4.58 (2H, 2sa, H1); 3.75 (2H, ta, $J = 5.0$ Hz, H3); 2.78 (2H, ta, $J = 5.7$ Hz, H4); 1.54 (9H, sa, N2-CO₂C[Me]₃).

7.3 Procedimiento general para la preparación del *N*-óxido de β -carbolina **101** y de los espirooxindoles **98** y **99**.

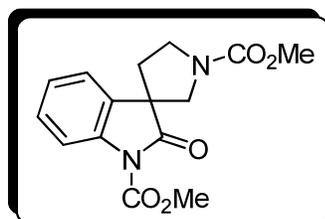
A una solución de la β -carbolina apropiada **92** (0.05 g, 0.205 mmol), **93** (0.05 g, 0.174 mmol) o **97** (0.06 g, 0.161 mmol) en acetona (7-10 mL) se adicionó una solución acuosa (1.5 mL) de EDTA disódico (0.005g) y NaHCO₃ (3.5 equivalentes). A la mezcla resultante se adicionó por goteo, durante 5 min y a temperatura ambiente, una solución acuosa (0.8 mL) de oxono (2.5 equivalentes de KHSO₅) y después de que la adición se completó, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 min más para **92**, 1 h para **93** y 3 h para **97**. La acetona se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (2 mL) para **92** y en AcOEt (50 mL) para **93** y **97**. La fase orgánica de AcOEt se lavó con solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida con MeOH para **101**, AcOEt/hexano 1:4 para **98** y AcOEt/hexano 1:6 para **99**.



2-Óxido de 9-carbometoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol (101**).**

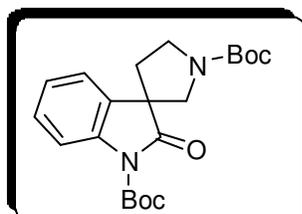
Obtenido a partir de **92** como un aceite incoloro (0.04 g, 75%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz, H8); 7.48 (1H, dd, J = 7.6, 1.1 Hz, H5); 7.30 (1H, td, J = 8.0, 1.1 Hz, H7); 7.24 (1H, td, J = 7.4, 1.1 Hz, H6); 4.87 (1H, d, J = 16.4 Hz, H1A); 4.67 (1H, d, J = 16.4 Hz, H1B); 4.00 (3H, s, CO₂Me); 3.66-3.55 (2H, m, H3); 3.34 (3H, s, NMe); 3.18 (1H, dt, J = 16.8, 8.4 Hz, H4); 2.89 (1H, dt, J = 16.9, 4.7 Hz, H4). RMN de ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 153.1 (N-C=O); 137.3 (C8a); 129.4 (C4b); 128.2 (C9a); 126.0 (C7); 124.5 (C6); 119.5 (C5); 116.5 (C8); 114.5 (C4a); 67.9 (C1); 64.4 (C3); 59.1 (NMe); 54.5

(CO₂Me); 19.2 (C4). IR (película) ν_{\max} 2957, 1732, 1459, 1445, 1379. EMIE m/z (intensidad relativa) 244 ([M⁺-16], 2), 214 (3), 197 (29), 182 (31), 157 (47), 143 (100), 129 (7), 115 (9).



1,1'-(Dicarbometoxi)espiro(indol-3,3'-pirrolidin)-2-(1H)-ona(98).

Obtenido a partir de **93** como un aceite incoloro (0.047 g, 90%). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.96 (1H, dd, J = 7.8, 0.9 Hz, H7); 7.37 (1H, ddd, J = 7.8, 6.7, 1.0 Hz, H6); 7.22 (1H, dd, J = 7.5, 1.0 Hz, H4); 7.22 (1H, ddd, J = 7.5, 6.7, 0.9 Hz, H5); 4.03 (3H, s, N1-CO₂Me); 3.88, 3.81 (1H, 2d, J = 11.0 Hz, J = 11.3 Hz, H8A, H8'A); 3.85, 3.81 (2H, m, H10); 3.77, 3.72 (3H, 2s, N9-CO₂Me); 3.68, 3.61 (1H, 2d, J = 11.3 Hz, J = 11.0 Hz, H8'B, H8B); 2.45 (1H, ddd, J = 12.9, 8.3, 6.8 Hz, H11A); 2.16 (1H, m, H11B). RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 176.5, 176.2 (C2); 155.4 (N9-C=O); 151.5 (N1-C=O); 138.7, 138.6 (C7a); 130.8, 130.4 (C3a); 129.2 (C6); 125.6 (C5); 122.5 (C4); 115.5 (C7); 55.5, 55.1 (C8); 54.3 (N1-CO₂Me); 53.4, 52.5 (C3); 52.9 (N9-CO₂Me); 45.8, 45.3 (C10); 37.7, 36.9 (C11). IR (Csl) ν_{\max} 2957, 2890, 1765, 1737, 1702, 1452, 1390. EMIE m/z (intensidad relativa) 304 (M⁺, 27), 287 (8), 273 (5), 245 (6), 229 (9), 218 (4), 203 (100), 185 (14), 159 (17), 144 (17), 130 (21). EMAR m/z 305.1142 (calculado para C₁₅H₁₇O₅N₂, 305.1137).

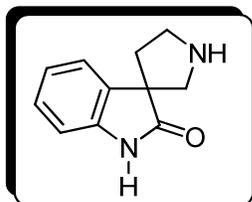


1,1'-(Ditert-butoxicarbonil)espiro(indol-3,3'-pirrolidin)-2-(1H)-ona (99).

Obtenido a partir de **97** como un aceite incoloro (0.062 mg, 99%). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87 (1H, m, H7); 7.34 (1H, m, H6); 7.20 (2H, m, H4, H5); 3.82 (2H, m, H10); 3.76, 3.58 (2H, m, H8); 2.42 (1H, m, H11A); 2.12 (1H, m, H11B); 1.66 (9H, s, N1-

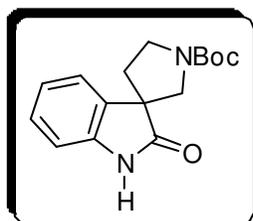
CO₂C[Me]₃); 1.51, 1.45 (9H, s, N9-CO₂C[Me]₃). RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 176.4, 176.2 (C2); 154.1 (N9-C=O); 149.0 (N9-C=O); 138.8, 138.6 (C7a); 131.1, 130.4 (C3a); 128.6 (C6); 124.9 (C5); 122.2 (C4); 115.0 (C7); 84.6 (N1-CO₂C[Me]₃); 79.8 (N9-CO₂C[Me]₃); 55.3, 54.7 (C8); 53.1, 52.1 (C3); 45.3; 45.1 (C10); 37.3, 36.5 (C11); 28.3 (N9-CO₂C[Me]₃); 28.0 (N1-CO₂C[Me]₃). IR (película) ν_{max} 2976, 2933, 2883, 1765, 1731, 1698, 1396. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 388 (M⁺, 1), 315 (2), 232 (18), 188 (80), 159 (17), 145 (53), 57 (100), 41 (21). EMAR *m/z* 388.2007 (calculado para C₂₁H₂₈O₅N₂, 388.1998).

7.4 Síntesis de los espirooxindoles 104 y 105.



Espiro(indol-3,3'-pirrolidin)-2(1*H*)-ona (**104**).

Una mezcla del espirooxindol **98** (0.050 g, 0.1644 mmol) disuelto en 6 mL de solución de KOH 5M en MeOH/H₂O (9:1) se agitó bajo reflujo por 12 h. Posteriormente, el crudo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con éter (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (1 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida obteniéndose al producto crudo como un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía rápida eluyendo con MeOH/AcOEt 1:5 para obtener al espirocompuesto **104** como una resina incolora (0.023 g, 74%). Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C obtenidos para **104** coinciden con los descritos en la literatura.²¹



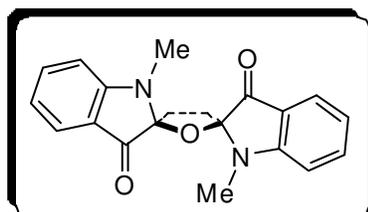
1'-(*tert*-Butoxycarbonyl)espiro(indol-3,3'-pirrolidin)-2-(1*H*)-ona (105).

A una solución del espirooxindol **99** (0.058 g, 0.149 mmol) en 2 mL de MeOH se adicionaron 1.086 mL de *t*-BuNH₂ (70 equivalentes) y la mezcla se calentó en un tubo sellado por 6 h.

Posteriormente, los disolventes se evaporaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida eluyendo con AcOEt/hexano 1:3 para obtener a **105** como un aceite incoloro (0.042 mg, 98%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.26, 9.17 (1H, 2sa, H1); 7.24 (1H, t, *J* = 8.2 Hz, H6); 7.17 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H4); 7.05 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H5); 6.97 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H7); 3.78, 3.74 (1H, 2d, *J* = 12.4 Hz, H8A, H8'A); 3.65, 3.57 (1H, 2d, *J* = 12.4 Hz, H8B, H8'B); 3.86, 3.84 (2H, m, H10); 2.40 (1H, dta, *J* = 12.7, 8.4 Hz, H11A); 2.10 (1H, m H11B); 1.53, 1.47 (9H, 2s, CO₂C[Me]₃). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 180.4, 180.1 (C2); 154.4 (N9-C=O); 140.3, 140.2 (C7a); 133.0, 132.6 (C3a); 128.4 (C6); 122.9 (C5); 122.7 (C4); 110.1 (C7); 79.8 (CO₂C[Me]₃); 54.3, 53.8 (C8); 53.3, 52.4 (C3); 45.4, 45.2 (C10); 36.3, 35.4 (C11); 28.5, 28.4 (CO₂C[Me]₃).

7.5 Síntesis de bisoxindoles.

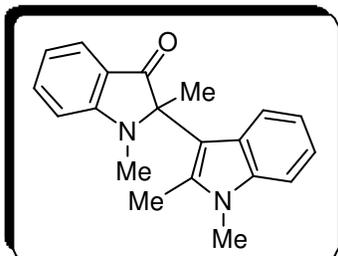
Obtenidos a partir de **70c** (0.1 g, 0.6896 mmol) mediante la metodología descrita para **98** (sección 7.3).



Bisindoxilo (106).

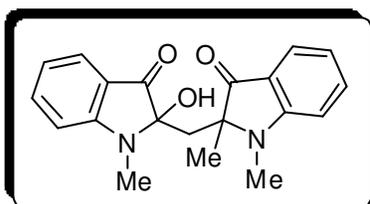
Obtenido a partir de **70c** en forma de cristales amarillos (0.022 g, 19%), p. f. 170-173°C con descomposición (AcOEt/hexano). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.52

(2H, d, $J = 7.7$ Hz, H4, H4'); 7.45 (2H, td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, H6, H6'); 6.72 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H5, H5'); 6.67 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H7, H7'); 3.07 (6H, s, Me, Me'); 2.76 (2H, m, H8, H8'); 2.15 (2H, m, H8, H8'). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 201.2 (C2-C=O, C2'-C=O); 161.2 (C7a, C7a'); 138.7 (C6, C6'); 125.2 (C4, C4'); 118.1 (C5, C5'); 117.6 (C3a, C3a'); 108.5 (C7, C7'); 97.1 (C2, C2'); 28.5 (C8, C8'); 26.9 (Me, Me'). IR (película) ν_{max} 2949, 1713, 1616, 1486. EMIE m/z (intensidad relativa) 334 (M^+ , 68), 199 (5), 175 (49), 159 (100), 133 (58), 105 (7). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C 71.84; H 5.43; N 8.38. Encontrado: C 71.71; H 5.54; N 8.38.



2-(1,2-Dimetil-1H-indol-3-il)-1,2-dimetil-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona (61).

Obtenido a partir de **70c** como un sólido amarillo (0.0174 g, 17%), p. f. 187-188 °C (AcOEt/hexano). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.68 (1H, ddd, $J = 7.7, 1.5, 0.8$ Hz, H4); 7.53 (1H, td, $J = 7.9, 1.3$ Hz, H6); 7.44 (1H, da, $J = 7.7$ Hz, H4'); 7.24 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H7'); 7.12 (1H, td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, H6'); 6.97 (1H, td, $J = 7.9, 1.1$ Hz, H5'); 6.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H7); 6.75 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H5); 3.63 (3H, s, NMe'); 2.86 (3H, s, NMe); 2.27 (3H, s, Me'); 1.90 (3H, s, Me). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 204.0 (C=O); 159.1 (C7a); 137.9 (C6); 136.9 (C7a'); 135.8 (C2'); 127.5 (C3a'); 125.6 (C4); 120.8 (C6'); 119.8 (C4'); 119.7 (C5'); 118.5 (C3a); 116.9 (C5); 109.2 (C7'); 108.3 (C7); 106.8 (C3'); 71.4 (C2); 29.6 (NMe'); 28.0 (NMe); 22.2 (Me'); 12.1 (Me). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.³⁸



2-[Metil(1,2-dimetil-3-oxoindolin-2-il)]-2-hidroxi-1-metilindolin-3-ona (107).

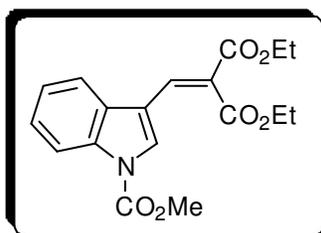
Obtenido a partir de **70c** como un sólido amarillo (0.019 g, 16%), p. f. 146-149 °C con descomposición,

(AcOEt/hexano). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.39 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H4'); 7.29 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, H4); 7.00 (1H, td, $J = 6.9, 1.4$ Hz, H6'); 6.97 (1H, td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, H6); 6.57 (1H, td, $J = 7.3, 0.7$ Hz, H5'); 6.50 (1H, td, $J = 7.4, 0.7$ Hz, H5); 6.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H7'); 5.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H7); 3.89 (1H, sa, OH); 2.74 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, H8A); 2.63 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, H8B); 2.48 (3H, s, NMe); 2.42 (3H, s, NMe'); 1.08 (3H, s, Me'). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 201.6 (C3'); 198.8 (C3); 159.6 (C7a); 159.3 (C7a'); 136.4 (C6); 135.6 (C6'); 123.4 (C4); 123.2 (C4'); 121.8 (C3a'); 119.9 (C3a); 118.0 (C5, C5'); 109.7 (C7'); 109.3 (C7); 87.8 (C2); 67.6 (C2'); 45.0 (C8); 28.4 (NMe'); 27.5 (NMe); 20.5 (Me'). IR (película) ν_{max} 3386, 2927, 1698, 1617, 1485. EMIE m/z (intensidad relativa) 336 (M^+ , 36), 318 (4), 174 (100), 160 (46), 134 (10).

7.6 Procedimiento general para la preparación de derivados indólicos *N*-metilados y *N*-carbometoxilados.

A una solución del indol apropiado **122** (0.2 g, 0.697 mmol), **123** (0.2 g, 0.833 mmol), **124** (0.04 g, 0.204 mmol), **125** (0.1 g, 0.412 mmol), **128** (0.05 g, 0.308 mmol), **81** (0.1 g, 0.704 mmol), **5** (0.1 g, 0.855 mmol), **118** (0.1 g, 0.763 mmol), **88** (0.1 g, 0.690 mmol), **135** (0.1 g, 0.529 mmol), **79** (0.1 g, 0.680 mmol) u **80** (0.1 g, 0.617 mmol) en DMC (3-4 mL) se adicionó DBU (0.1 equivalentes para **122**, **123**, **118**, **88** y **135**; 0.2 equivalentes para **5** y **79**; 0.4 equivalentes para **81**, 0.5 equivalentes para **124** y **125**; y 1.5 equivalentes para **128** y **80**) y la mezcla se agitó bajo reflujo (10 h para **124**, 14 h para **125** y **81**, 24-27 h para **5**, **118**, **88**, **135** y **79**, 48-50 h para **123** y **122**, 66 h para **80** y 95 h para **128**). Posteriormente, el crudo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (70 mL), se lavó con solución saturada

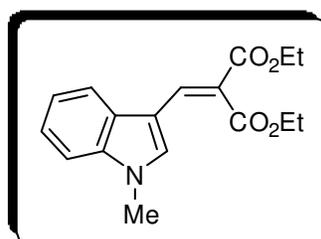
de NH_4Cl (2 x 20 mL) y con solución saturada de NaCl . La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía rápida eluyendo con mezcla AcOEt /hexano.



2-[(1-Carbometoxi)-1*H*-indol-3-il]metilen]malonato de dietilo (130a).

Obtenido a partir de **122** como un sólido amorfo blanco (0.060 g, 42%), con p. f. 83-85°C (AcOEt /hexano) (recuperando 0.080 g de material de partida sin reaccionar).

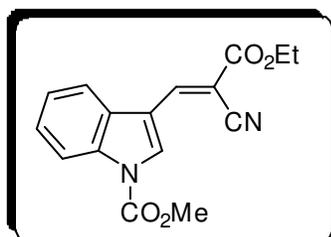
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.18 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H7); 8.02 (1H, s, H2); 7.93 (1H, s, H8); 7.70 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H4); 7.39 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, H6); 7.34 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, H5); 4.39 (2H, c, $J = 7.4$ Hz, H11 o H14); 4.33 (2H, c, $J = 7.3$ Hz, H11 o H14); 4.06 (3H, s, NCO_2Me); 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, H12 o H15); 1.35 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, H12 o H15). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.9, 164.4 (2C=O éster); 151.0 (C=O carbamato); 135.2 (C7a); 132.3 (C8); 129.5 (C3a); 126.9 (C2); 125.7 (C6); 125.2 (C9); 123.9 (C5); 118.8 (C4); 115.4 (C7); 114.7 (C3); 61.9, 61.7 (C11, C14); 54.4 (NCO_2Me); 14.3, 14.1 (C12, C15). IR (KBr) ν_{max} 2982, 1731, 1626, 1457, 1442, 1237. EMIE m/z (intensidad relativa) 346 ($[\text{M}+1]$, 19), 345 (M^+ , 100), 300 (23), 273 (22), 254 (20), 227 (18), 199 (23). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C 62.60; H 5.55; N 4.06. Encontrado: C 62.70; H 5.55, N 4.05.



2-[(1-Metil)-1*H*-indol-3-il]metilen]malonato de dietilo (130b).

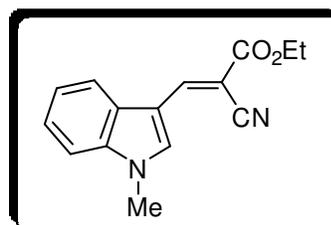
Obtenido a partir de **122** como un sólido amarillo (0.045 g, 36%) (AcOEt /hexano). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.03 (1H, s, H8); 7.71 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4); 7.64 (1H, s, H2);

7.26 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H7); 7.22 (1H, td, $J = 7.1, 1.5$ Hz, H6); 7.18 (1H, td, $J = 6.6, 1.5$ Hz, H5); 4.31 (2H, c, $J = 7.3$ Hz, CH₂); 4.23 (2H, c, $J = 7.4$ Hz, CH₂); 3.74 (3H, s, NMe); 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃); 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH₃). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 168.3, 165.7 (2C=O éster); 136.9 (C7a); 135.0 (C8); 132.4 (C2); 128.7 (C3a); 123.1 (C6); 121.5 (C5); 118.8 (C4); 118.8 (C9); 110.0 (C7); 109.2 (C3); 61.5, 61.2 (C11, C14); 33.7 (NMe); 14.4, 14.3 (C12, C15). El resto de los datos físicos y espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.⁶⁴



2-Ciano-3-(1-carbometoxi-1*H*-indol-3-il)acrilato de etilo (131a).

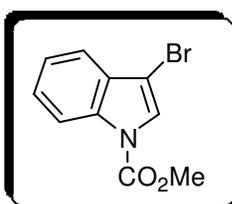
Obtenido a partir de **123** como un sólido amarillo (0.030 g, 16%), p. f. 127-128 °C (AcOEt/hexano) (recuperando 0.050 g de material de partida sin reaccionar). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.84 (1H, s, H2); 8.48 (1H, s, H8); 8.27 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H7); 7.75 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4); 7.46 (1H, td, $J = 7.9, 1.2$ Hz, H6); 7.40 (1H, td, $J = 7.9, 1.2$ Hz, H5); 4.40 (2H, c, $J = 7$ Hz, H12); 4.11 (3H, s, NCO₂Me); 1.42 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, H13). RMN de ¹³C, CDCl₃, δ 162.8 (C=O éster); 150.7 (C=O carbamato); 144.7 (C8); 135.4 (C7a); 129.9 (C2); 129.0 (C3a); 126.4 (C6); 124.6 (C5); 118.5 (C4); 116.6 (CN); 115.8 (C7); 114.4 (C3); 101.1 (C9); 62.7 (C12); 54.9 (NCO₂Me); 14.4 (C13). IR (KBr) ν_{\max} 2920, 2220, 1754, 1706, 1452. EMIE m/z (intensidad relativa) 299 ([M+1], 19), 298 (M⁺, 100), 270 (9), 253 (7), 240 (12), 226 (12). Análisis elemental calculado para C₁₆H₁₄N₂O₄: C 64.42; H 4.73; N 9.39. Encontrado: C 40.50; H 4.70; N 9.33.



2-Ciano-3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)acrilato de etilo (131b).

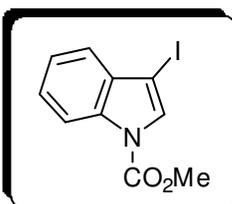
Obtenido a partir de **123** como cristales amarillos, p.f. 164-166 °C (AcOEt/hexano) (0.081 g, 51%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.58 (1H, s, H8); 8.51 (1H, s, H2);

7.84 (1H, dd, $J = 6.8, 1.3$ Hz, H4); 7.42 (1H, ddd, $J = 8.0, 1.5, 0.7$ Hz, H7); 7.38 (1H, td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, H6); 7.34 (1H, td, $J = 7.2, 1.5$ Hz, H5); 4.37 (2H, c, $J = 7.2$ Hz, H12); 3.92 (3H, s, NMe); 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H13). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 164.1 (C=O); 146.0 (C8); 137.0 (C7a); 134.8 (C2); 128.4 (C3a); 124.0 (C6); 122.8 (C5); 118.6 (C4); 118.5 (CN); 110.5 (C7); 110.1 (C3); 93.7 (C9); 62.0 (C12); 34.1 (NMe); 14.5 (C13). IR (KBr) ν_{max} 3440, 2919, 2210, 1714, 1703, 1570. EMIE m/z (intensidad relativa) 254 (M^+ , 100), 226 (50), 209 (40), 182 (39), 140 (34).



1-Carbomethoxy-3-bromoindol (132).

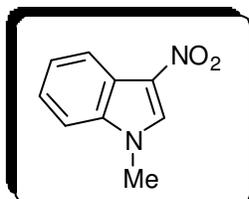
Obtenido a partir de **124** como un sólido amorfo rosa (0.042 g, 82%) (AcOEt/hexano). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.07 (1H, da, $J = 7.4$ Hz, H7); 7.56 (1H, s, H2); 7.44 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4); 7.30 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H6); 7.24 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H5); 3.94 (3H, s, CO_2Me). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 150.9 (C=O); 134.8 (C7a); 129.5 (C3a); 125.9 (C6); 124.5 (C2); 123.8 (C5); 119.8 (C4); 115.3 (C7); 99.1 (C3); 54.2 (Me). IR (KBr) ν_{max} 3149, 3020, 1742, 1455, 1438. EMIE m/z (intensidad relativa) 255 ($[\text{M}+1]$, 100), 253 (M^+ , 93), 211 (15), 195 (10), 130 (28), 115 (15). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_2$: C 47.27; H 3.17; N 5.51. Encontrado: C 47.79; H 3.20; N 5.59.



1-Carbomethoxy-3-iodoindol (133).

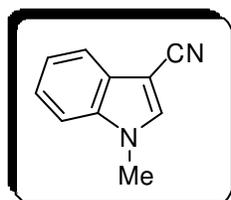
Obtenido a partir de **125** como un sólido amorfo rosa (0.044 g, 18%) con p. f. 57-60°C (AcOEt/hexano). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.14 (1H, da, $J = 7.3$ Hz, H7); 7.75 (1H, s, H2); 7.41 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4); 7.39 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H6); 7.33 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H5); 4.04 (3H, s, CO_2Me). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 150.7 (C=O); 135.0 (C7a); 132.3 (C3a); 129.8 (C2); 125.8 (C6); 123.9 (C5); 121.8 (C4); 115.2 (C7); 66.7 (C3); 54.2 (Me). IR

(KBr) ν_{\max} 2920, 2852, 1734, 1443, 1372. EMIE m/z (intensidad relativa) 302 ([M+1], 11), 301 (M^+ , 100), 256 (10), 242 (6), 174 (2), 130 (14), 115 (12). Análisis elemental calculado para $C_{10}H_8INO_2$: C 39.89; H 2.68; N 4.65. Encontrado: C 40.42; H 2.71; N 4.66.



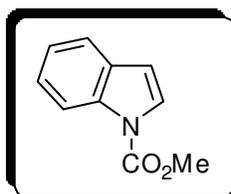
1-Metil-3-nitroindol (134).

Obtenido a partir de **128** como un aceite ligeramente amarillo (27.2 mg, 50%). Los datos físicos y espectroscópicos obtenidos para **134** coinciden con los descritos en la literatura.⁵³



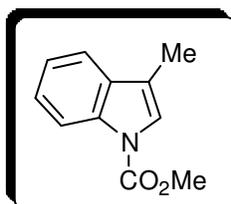
1-Metil-3-cianoindol (86).

Obtenido a partir de **81** como un sólido amorfo ligeramente amarillo (0.109 mg, 99%). Los datos físicos y espectroscópicos obtenidos para **86** coinciden con los descritos en la literatura.⁶⁵



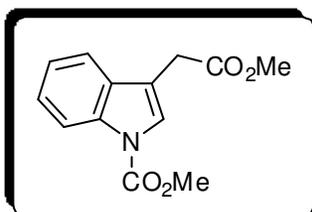
1-Carbometoxiindol (126).

Obtenido a partir de **5** como aceite ligeramente amarillo (0.145 g, 97%). Los datos físicos y espectroscópicos obtenidos para **126** coinciden con los descritos en la literatura.⁴¹



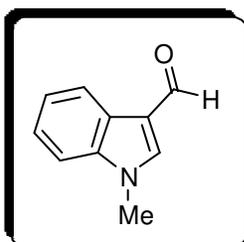
1-Carbometoxi-3-metilindol (119).

Obtenido a partir de **118** como un aceite incoloro (0.141 g, 98%). Los datos físicos y espectroscópicos obtenidos para **119** coinciden con los descritos en la literatura.⁶⁶



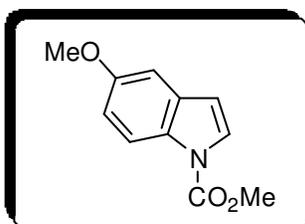
2-(1-Carbomethoxy-3-indolil)-acetato de metilo (58).

Obtenido a partir de **135** como aceite ligeramente amarillo (0.092 g, 70%). Los datos físicos y espectroscópicos obtenidos para **58** coinciden con los descritos en la literatura.³⁷



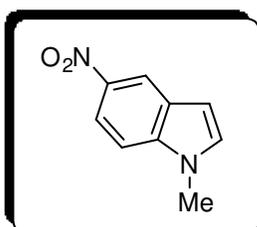
(1-Metil-3-indolil)-carboxaldehído (120).

Obtenido a partir de **88** como cristales amarillos (0.077 g, 71%) con p. f. 65-68 °C (AcOEt/hexano). Los datos físicos y espectroscópicos obtenidos para **120** coinciden con los descritos en la literatura.⁶⁵



1-Carbometoxi-5-metoxiindol (136).

Obtenido a partir de **79** como cristales incoloros (0.135 g, 97%), p. f. 83-84 °C (AcOEt/hexano). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.05 (1H, sa, H7); 7.57 (1H, sa, H2); 7.03 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H4); 6.94 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, H6); 6.53 (1H, d, *J* = 4.1 Hz, H3); 4.02 (3H, s, CO₂Me); 3.85 (3H, s, OMe). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.2 (C5); 151.6 (NCO₂Me); 131.5 (C3a); 130.0 (C7a); 126.3 (C2); 115.9 (C7); 113.4 (C6); 108.2 (C3); 103.7 (C4); 55.8 (OMe); 53.9 (CO₂Me). El resto de los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.⁴¹



1-Metil-5-nitroindol (85).

Obtenido a partir de **80** como cristales amarillos (107 mg, 99%), con p. f. 170-171 °C (AcOEt/hexano). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 8.59 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H4); 8.06 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.3

Hz, H6); 7.65 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H7); 7.62 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H2); 6.76 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H3); 3.90 (3H, s, NMe). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 141.7 (C5); 140.2 (C7a); 134.5 (C2); 128.2 (C3a); 118.5 (C4); 117.3 (C6); 111.3 (C7); 104.4 (C3); 34.02 (NMe). El resto de los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.⁴¹

8. REFERENCIAS.

1. Dewick P. M., en *Medicinal Natural Products a Biosynthetic Aproach*, John Wile & Sons, New York, USA. Cap 1 (2006).
2. Lincoln T. y Zeiger E., en *Plant Physiology*, Sinauer Associates, Inc. Cap. 13 (2006).
3. Swain, T., en *Chemistry in evolution and systematics*, Butterworth, Londres (1973).
4. Levin D. A., *Ann Rev. Ecol. Syst.* 7: 121-159 (1976).
5. Cronquist A., en *On the taxonomic significance of secondary metabolites in angiosperms*, *Plant. Syst. Evol.*, suppl 1: 179-189 (1977).
6. Nicolaou K. C. y Sorensen E. J., en *Classics in Total Synthesis*, V. C. H. Publisher, Inc., N.Y., Cap. 1 (1996).
7. Roberts M. F. y Wink M., en *Alkaloids: Biochemistry, Ecology and Medicinal Aplicacion*, Plenum Press, New York (1998).
8. Hesse M., en *Alkaloids, Nature´s Curse or Blessing?*, VHCA, (Switzerland) and WILEY-VCH, Weinheim (Federal Republic of Germany) (2000).
9. Koskinen A., en *Asymetric Synthesis of Natural Products*, John Wile & Sons, England, Cap. 10 (1993).
10. Osada A. H., Cui C. B., Onose R. y Hanaoka F., *Bioorg, Med. Chem.*, **5**, 193-203 (1997).
11. Wang F., Fang Y., Zhu T., Zhang M., Lin A., Gu Q. y Zhu W., *Tetrahedron*, **64**, 7986-7991 (2008).
12. Yamada Y., Kitajima M., Kogure N. y Takayama H., *Tetrahedron*, **64**, 7690-7694 (2008).
13. Kitajima M., Nakamura T., Kogure N., Ogawa M., Mitsuno Y., Ono K., Yano S., Aimi N. y Takayama H., *J. Nat. Prod.*, **69**, 715-718 (2006).

14. March J., en *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, N. Y., 206 (1992).
15. Shieh W.-C., Dell S. y Repič O., *J. Org. Chem.*, **67**, 2188-2191 (2002).
16. Shieh W.-C., Dell S. y Repič O., *Org. Lett.*, **3**, 4279-4281 (2001).
17. Tundo P. y Selva M., *Acc. Chem. Res.*, **35**, 706-716 (2002).
18. Tundo P., Rossi L. y Loris A., *J. Org. Chem.*, **70**, 2219-2224 (2005).
19. Anderton N., Cockrum P. A., Colegate S. M., Edgar J. A., Flower K., Vit I. y Willing R. I., *Phytochemistry*, **48**, 437-439 (1998).
20. Jossang A., Jossang P., Hadi H. A., Sévenet T. y Bodo B., *J. Org. Chem.*, **56**, 6527-6530 (1991).
21. Cosy J., Cases M. y Gomez Pardo D., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2331-2332 (1998).
22. Brown R. T., en *Heterocyclic Compounds*, Saxon J. E., Ed., Wiley Interscience: New York, Vol. 25, Parte 4, pp 85-97 (1983).
23. Lizos D., Tripoli R. y Murphy J. A., *Chem. Commun.*, 2732-2733 (2001).
24. Edmondson S., Danishefsky S. J., Sepp-Lorenzino L. y Rosen N., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2147-2155 (1999).
25. Marti C. y Carreira E. M., *Eur. J. Org. Chem.*, 2209-2219 (2003).
26. a) Finch N. y Taylor W. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3871-3877 (1962). b) Finch N. y Taylor W. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1318-1320 (1962).
27. Martin S. F., Benage B., Geraci L. S., Hunter J. E. y Mortimore M., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6161-6171 (1991).
28. Pellegrini C., Strässler C., Weber M. y Borschberg H.-J., *Tetrahedron Asymmetry*, **5**, 1979-1992 (1994).
29. Pellegrini C., Weber M. y Borschberg H.-J., *Helv. Chim. Acta*, **79**, 151-168 (1996).
30. Somei M., Noguchi K., Yamagami R., Kawada Y., Yamada K. y Yamada F., *Heterocycles*, **53**, 7-10 (2000).
31. Finch N., Gemenden C. W., Hsu I. H.-C. y Taylor W. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1520-1523 (1963).
32. a) Yu P., Wang T., Li J. y Cook J. M., *J. Org. Chem.*, **65**, 3173-3191 (2000). b) Wearing X. Z. y Cook J. M., *Org. Lett.*, **4**, 4237-4240 (2002).

33. Murray R. W., *Chem Rev.* **89**, 1187-1201 (1989).
34. Adam W., Curci R., Edwards J. O., *Acc. Chem Res.*, **22**, 205-211 (1989).
35. Zeller K.-P., Kowallik M. y Schuler., *Eur. J. Org. Chem.* 5151-5153 (2005).
36. Zhang X. y Foote C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8867-8868 (1993).
37. Suárez-Castillo O. R., Sánchez-Zavala M., Meléndez-Rodríguez M., Castelán-Duarte L. E., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P., *Tetrahedron*, **62**, 3040-3051, (2006).
38. Astolfi P., Greci L., Rizzoli C., Sgarabotto P. y Marrosu G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1634-1640 (2001).
39. Chien C.-S., Takanami T., Kawasaki T. y Sakamoto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1843-1848 (1985).
40. Altinis Kiraz C. I., Emge T. J. y Jimenez, L. S., *J. Org. Chem.*, **69**, 2200-2202 (2004).
41. Shieh W.-C., Dell S., Bach A., Repic O. y Blacklock T. J., *J. Org. Chem.*, **68**, 1954-1957 (2003).
42. Blatter H. M., Lukaszewski H. y De Stevens G., *Organic Syntheses*, 656-658 (1973).
43. a) Somei M., Makita Y. y Yamada F., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 948-950 (1986).
b) Yamada F., Makita Y., Suzuki T. y Somei M., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2162-2163 (1985).
44. a) Bhat G. A. y Siddappa S., *J. Indian Chem. Soc.*, **51**, 427-432 (1974). b) Espectro de RMN de ^1H en Aldrich/ACD Library of FT NMR Spectra Pro. Advance Chemistry Development, Inc. Yaldrichchemicalcompany, Inc. version 1.00 (1998).
45. Gynther J., *Acta Chemica Scandinavica*, B 42, 433-441 (1988).
46. a) Bocchi V., Casnati G., Dossena A. y Villani F., *Synthesis*, 414-416 (1976). b) Morales-Ríos M. S., Espiñeira J. y Joseph-Nathan P., *Magn. Reson. Chem.*, **25**, 377-395 (1987).
47. Kosmrlj J., Kafka S., Leban I. y Grad M., *Magn. Reson. Chem.*, **45**, 700-704 (2007).

48. Williams R. M., Sanz-Cervera J. F., Sancenón F., Marco J. A. y Halligan K., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1090-1091 (1998).
49. Williams R. M., Kwast E., Coffman H. y Glinka T., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3064-3065 (1989).
50. Contreras-Martínez Y. M. A., *Adición intermolecular del radical libre del 2-Etoxi-2-oxoetilditiocarbonato de etilo a derivados indólicos*. Tesis. Centro de Investigaciones Químicas, UAEH. Pachuca Hgo., (2005).
51. a) Van Order R. B. y Lindwall H. G., *J. Org. Chem.*, **10**, 128-133 (1945). b) Droste H. y Wieland T., *Liebigs Ann. Chem.*, 901-910 (1987).
52. Bocchi V. y Palla G., *Synthesis*, 1096-1097 (1982).
53. Pelkey E. T. y Gribble G. W., *Synthesis*, 1117-1122 (1999).
54. Swaminathan S., Ranganathan S. y Sulochana S., *J. Org. Chem.*, **23**, 707-711 (1958).
55. Morales-Ríos, M. S. y Joseph-Nathan P., *Magn. Res. Chem.* **25**, 911-918 (1987).
56. 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. y Joseph-Nathan P., *Tetrahedron*, **61**, 8809-8820 (2005).
57. a) MMFF94 force field and DFT B3LYP/6-31G(d) as implemented in the computer package *Spartan '04*, windows v 1.0.1; Wavefunction Inc., Irvine, CA, USA, 2004. b) Chang G., Guida W. C., and Still W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4379-4386 (1989). c) Hehre W. J., en *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*; Wavefunction: Irvine, CA, USA (2003). d) Burket U., y Allinger N. L., en *Molecular Mechanics; ACS Monograph 177*; American Chemical Society: Washington, DC (1982). e) Hehre W. J., Radom L., Schleyer P. v. R. y Pople J. A., en *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York (1986).
58. a) Günther H., en *NMR Spectroscopy*, John Wiley and Sons, N. Y., p 44-45 (1998). b) Cobas G. J. C. y Sardina L. F. J., MestRe-C. NMR Data Processing Mad Easy Beta: 3.7-8.0.
59. Still W. C., Kahn M. y Mitra A., *J. Org. Chem.*, **43**, 2923-2925 (1978).

60. Sheldrick, G. M., *Programs for Crystal Structure Analysis*; Institut für Anorganische Chemie der Universität, University of Göttingen, Göttingen, Germany (1998).
61. Farrugia L. J., *J. Appl. Cryst.*, **32**, 837-838 (1999).
62. Zhalolov I. Zh., Khuzhaev V. U., Turgunov K. K., Tashkhodzhaev B. y Aripova S. F., *Chemistry of Natural Compounds*, **39**, 289-291 (2003).
63. Kikuchi C., Ando T., Watanabe T., Nagaso H., Okuno M., Hiranuma T. y Koyama M., *J. Med. Chem.*, **45**, 2197-2206 (2002).
64. Blunt J. W., Erasmuson A. F., Ferrier R. J. y Munro M. H. G., *Aust. J. Chem.*, **32**, 1045-1054 (1979).
65. Nakao Y., Kanyiva K. S., Oda S. y Hiyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8146-8147 (2006).
66. Wenkert E., Alonso M. E., Gottlieb H. E. y Sanchez E. L., *J. Org. Chem.*, **42**, 3945-3949 (1977).

9. APÉNDICE.

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **89**, **94-97**, **99**, **104**, **61**, **130b**, **131a**, **131b**, **132**, **134**, **86**, **126**, **119**, **58**, **120**, **136** y **85**.

Coordenadas atómicas y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico para los compuestos **94**, **106** y **136**.

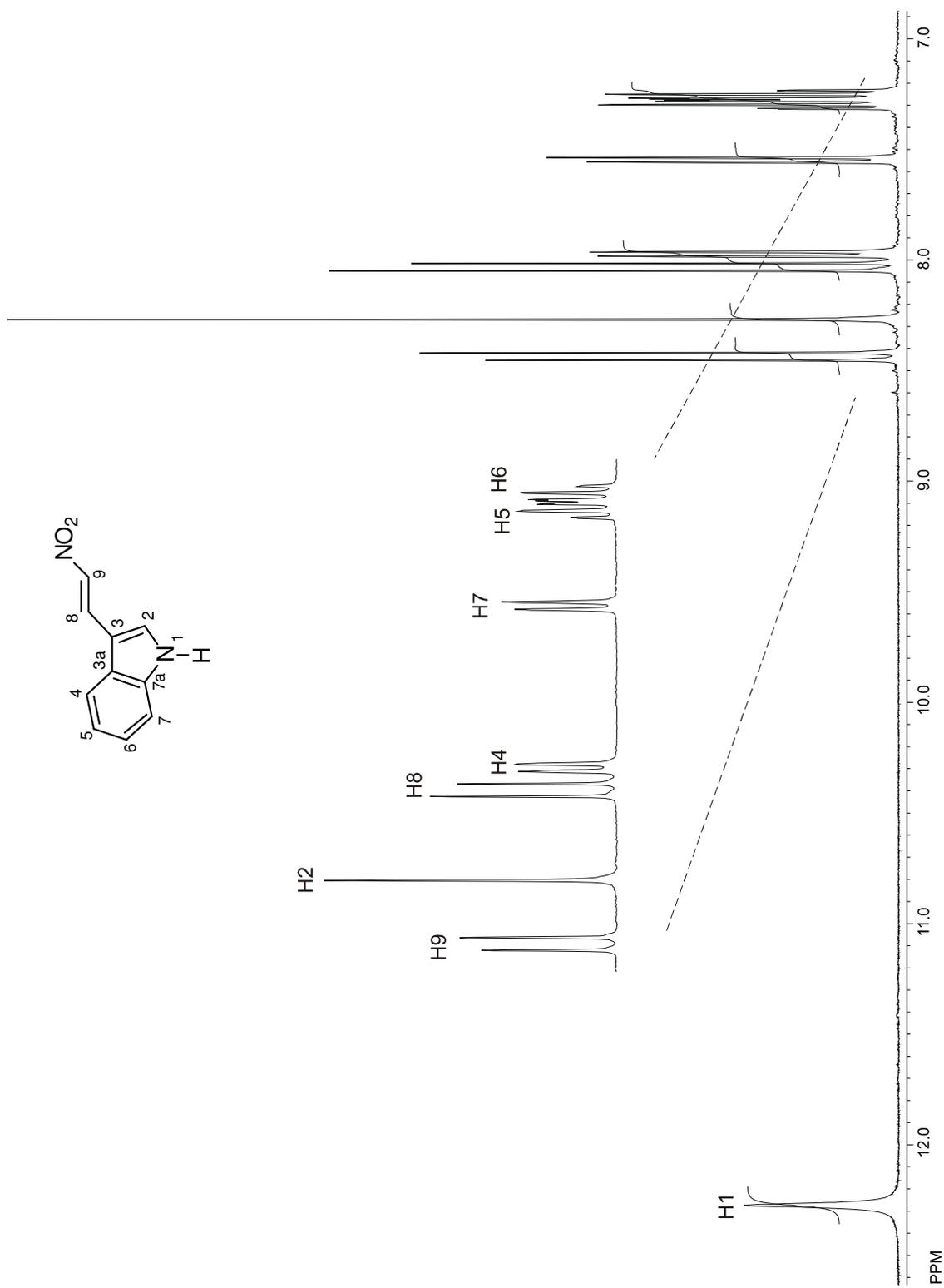


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H de **89** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

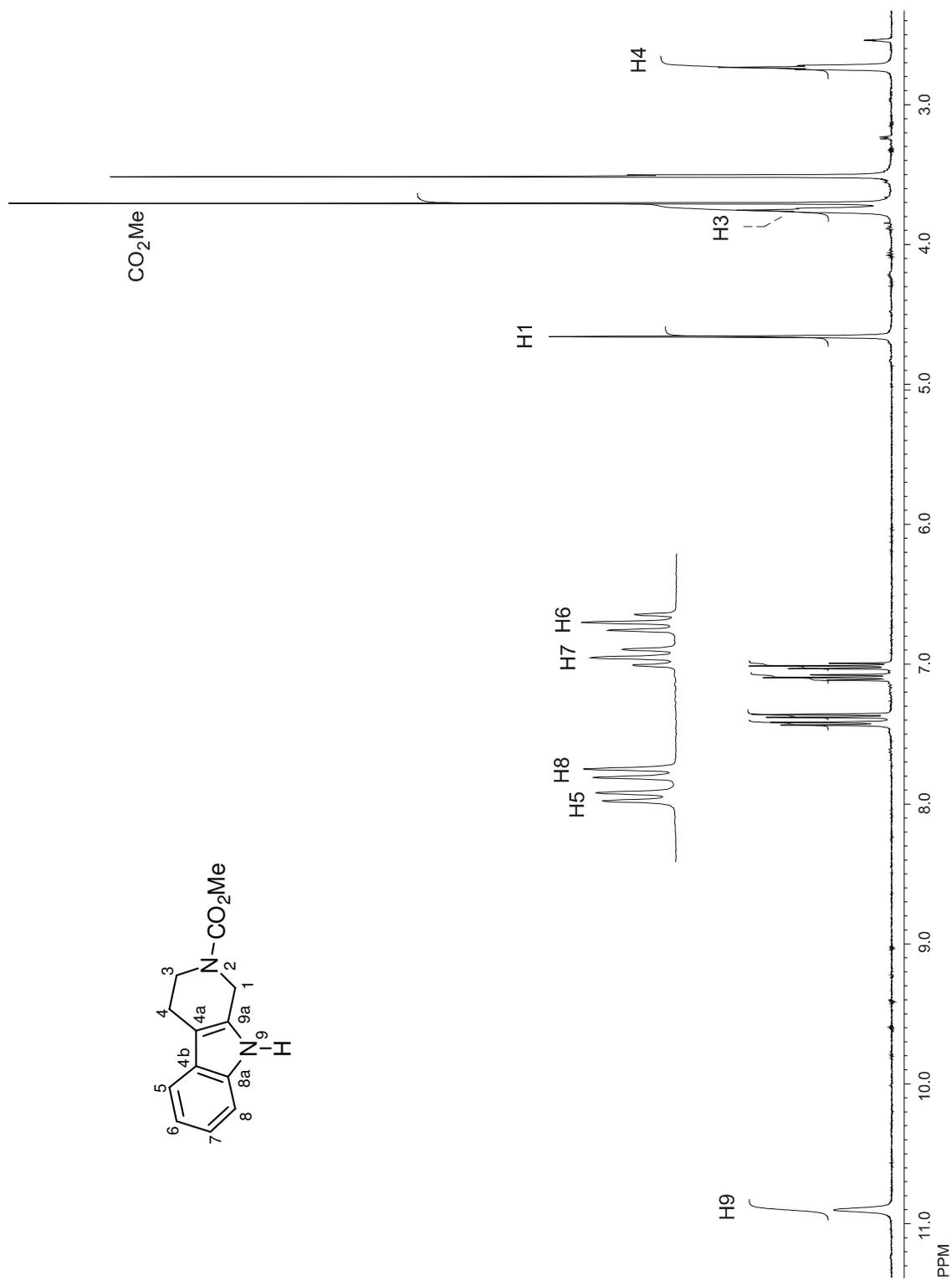


Figura 56. Espectro de RMN de ¹H de **94** en DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

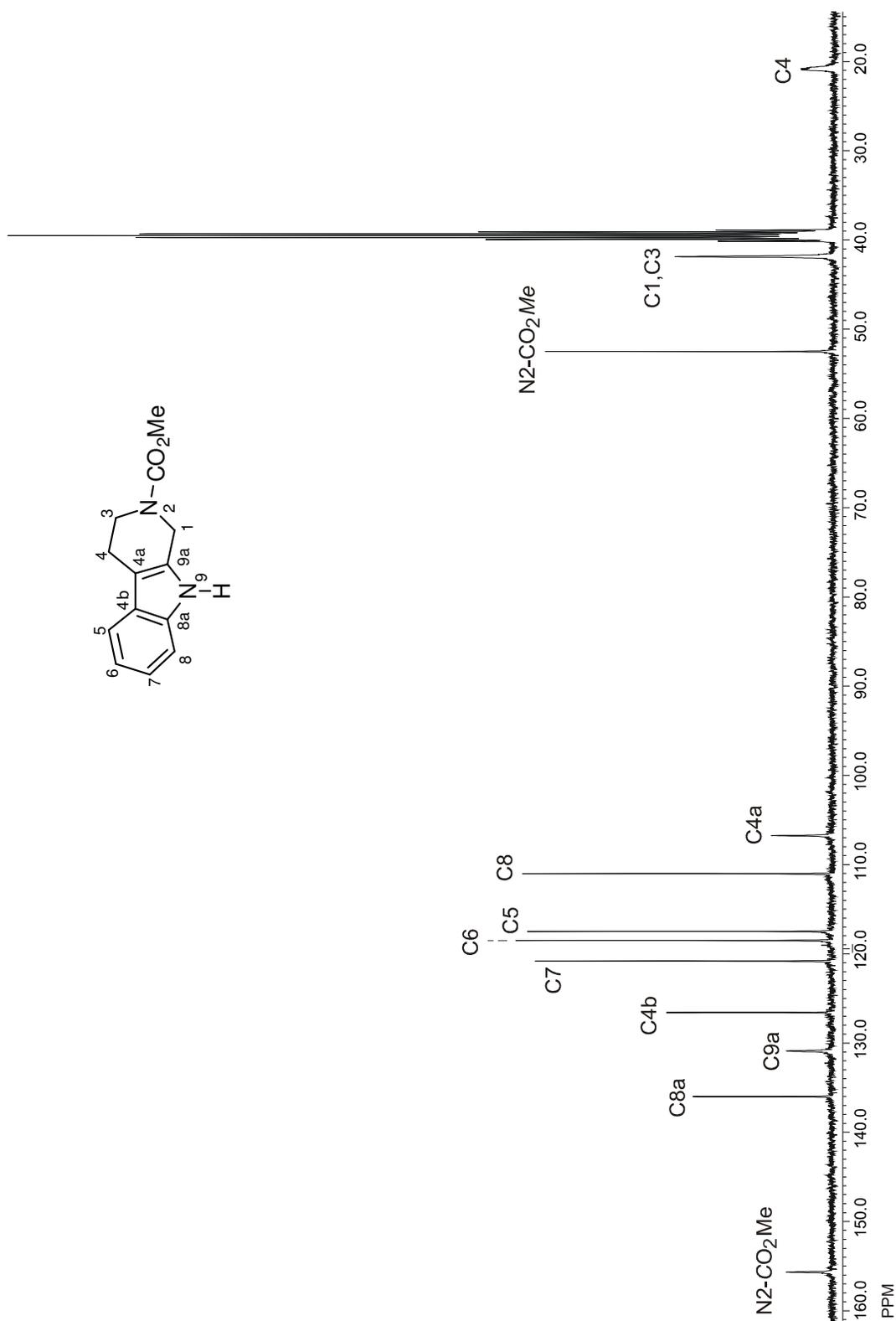


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C de **94** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

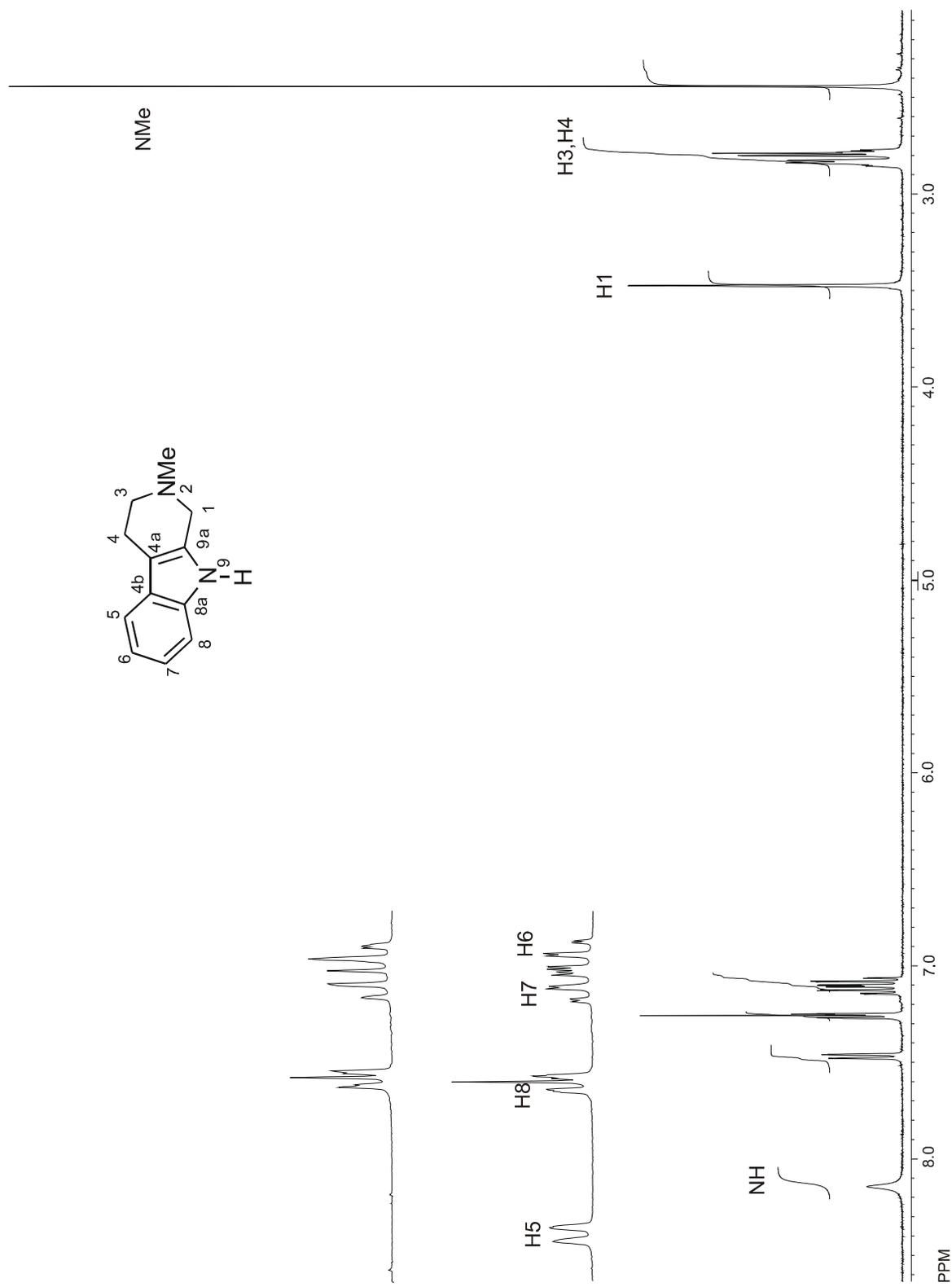


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H de **95** en CDCl_3 a 400 MHz.

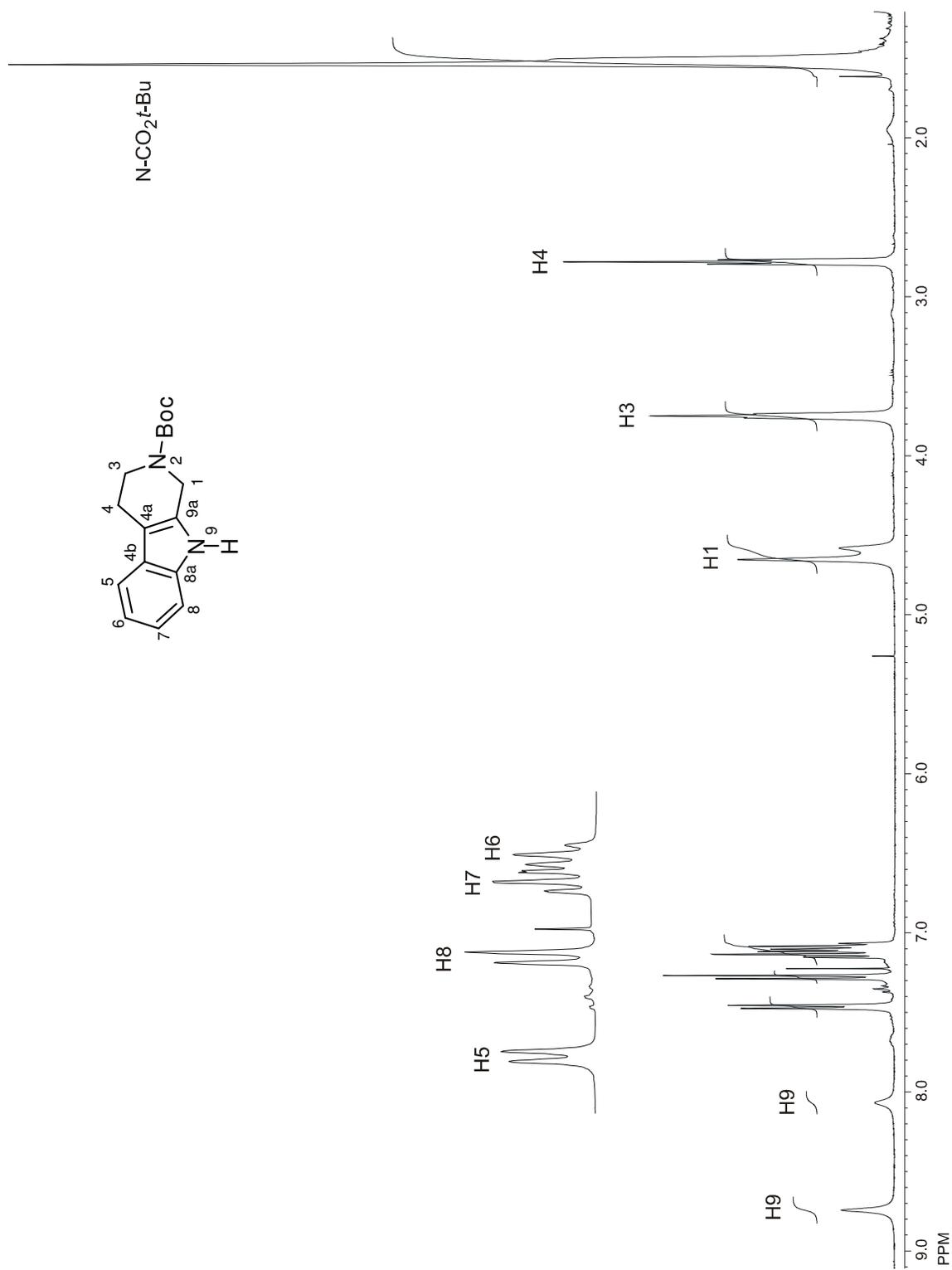


Figura 59. Espectro de RMN de ¹H de **96** en CDCl₃ a 400 MHz.

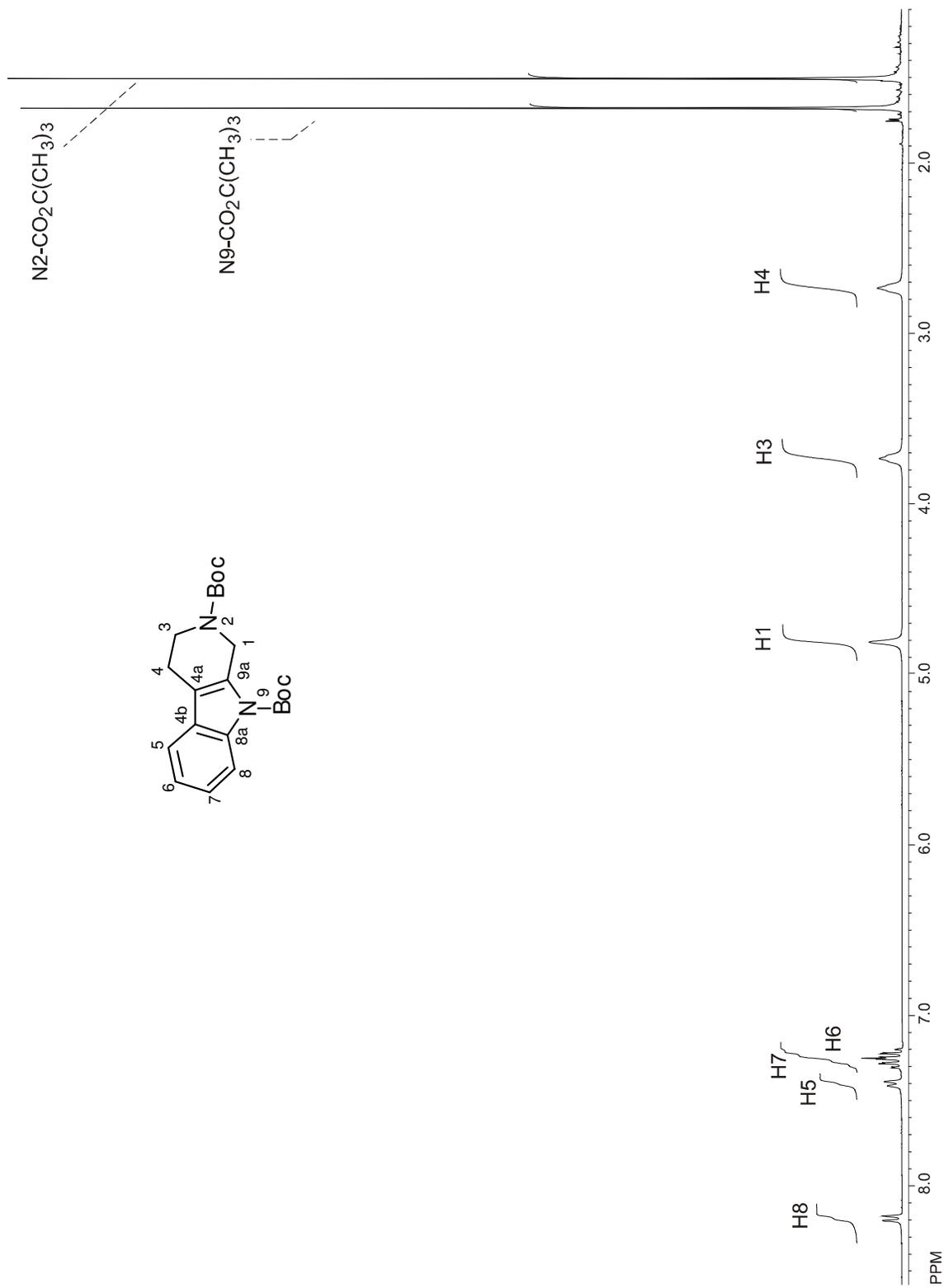


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H de **97** en CDCl_3 a 300 MHz.

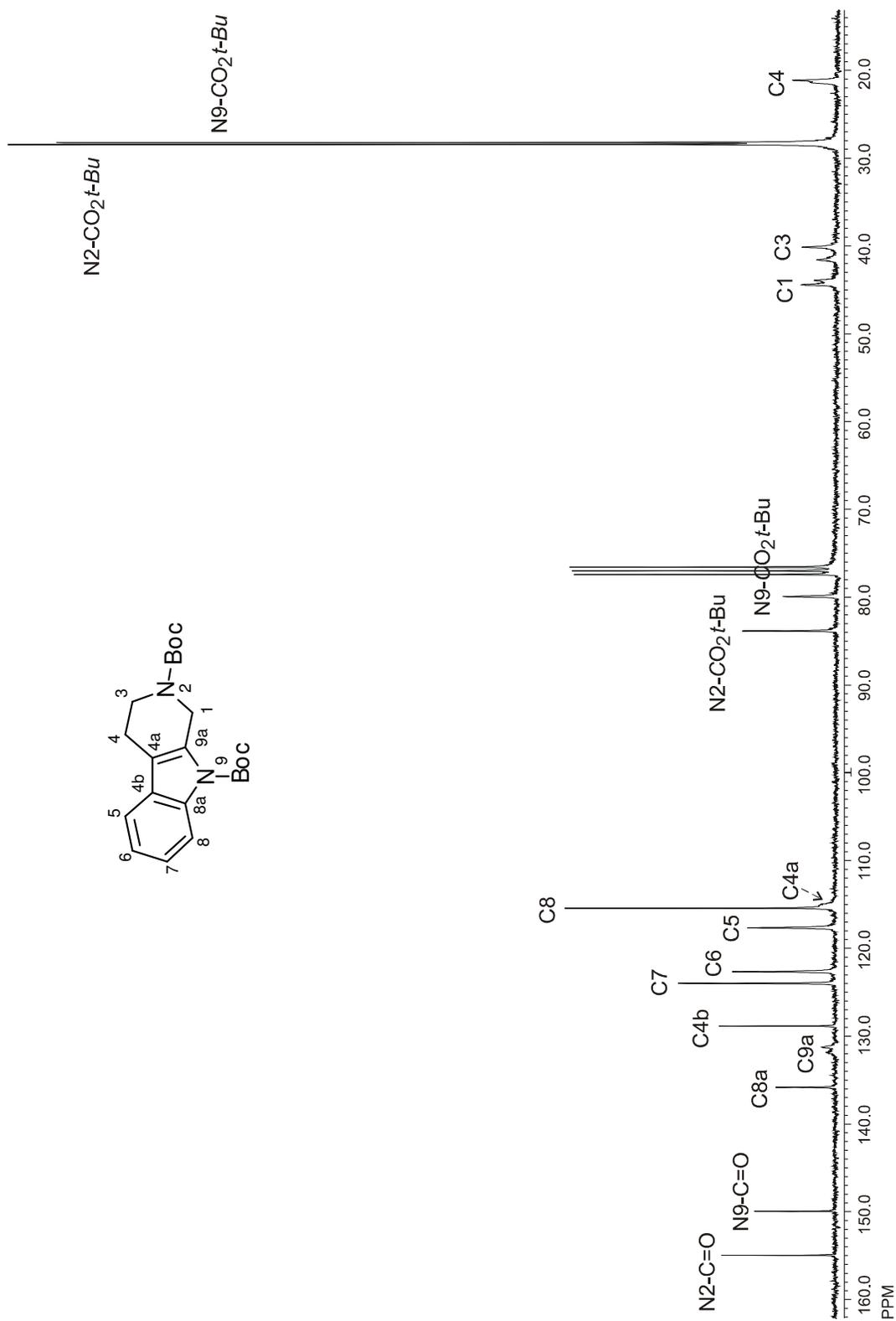


Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C de **97** en CDCl_3 a 75 MHz.

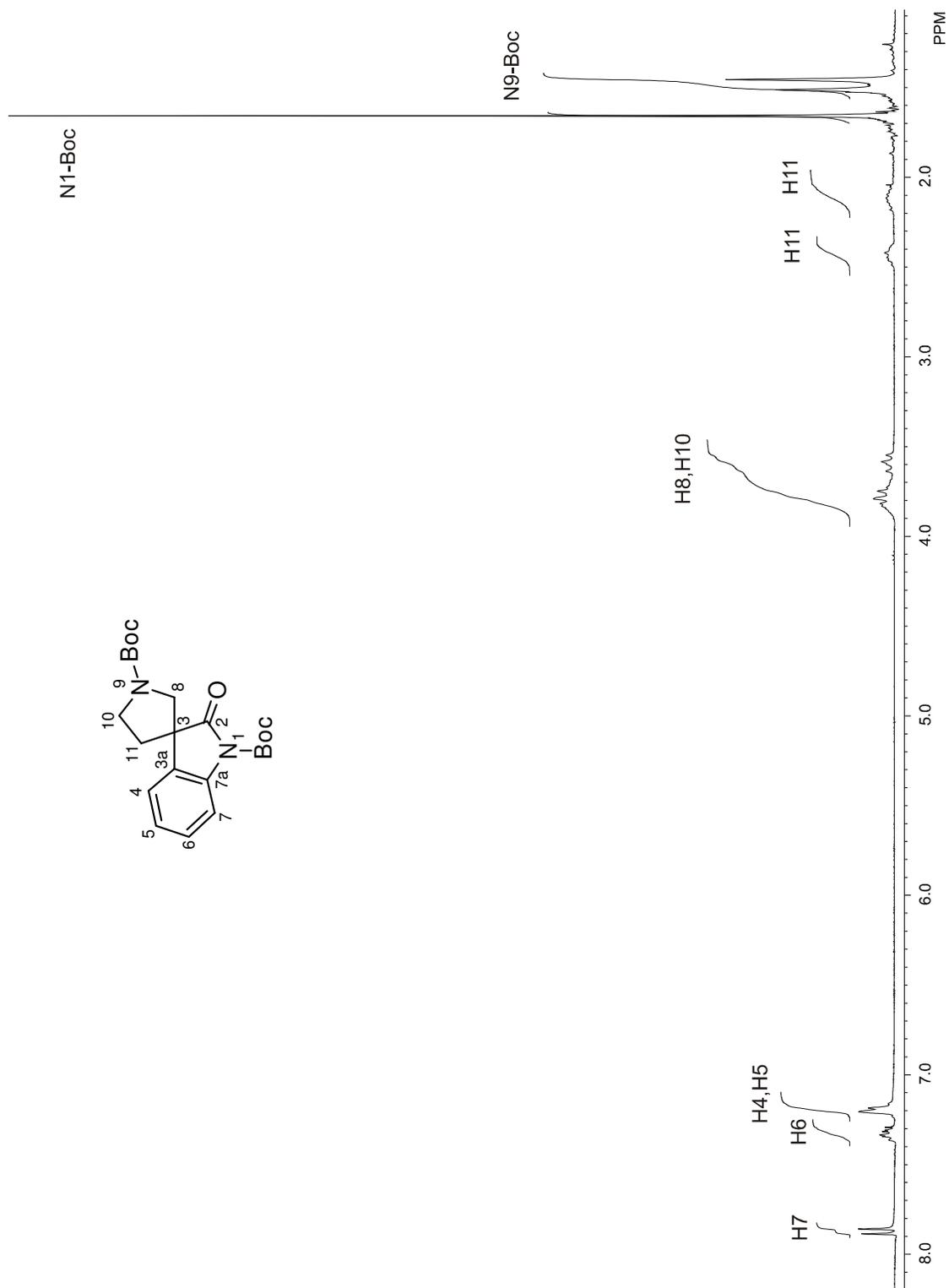


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H de **99** en CDCl_3 a 300 MHz.

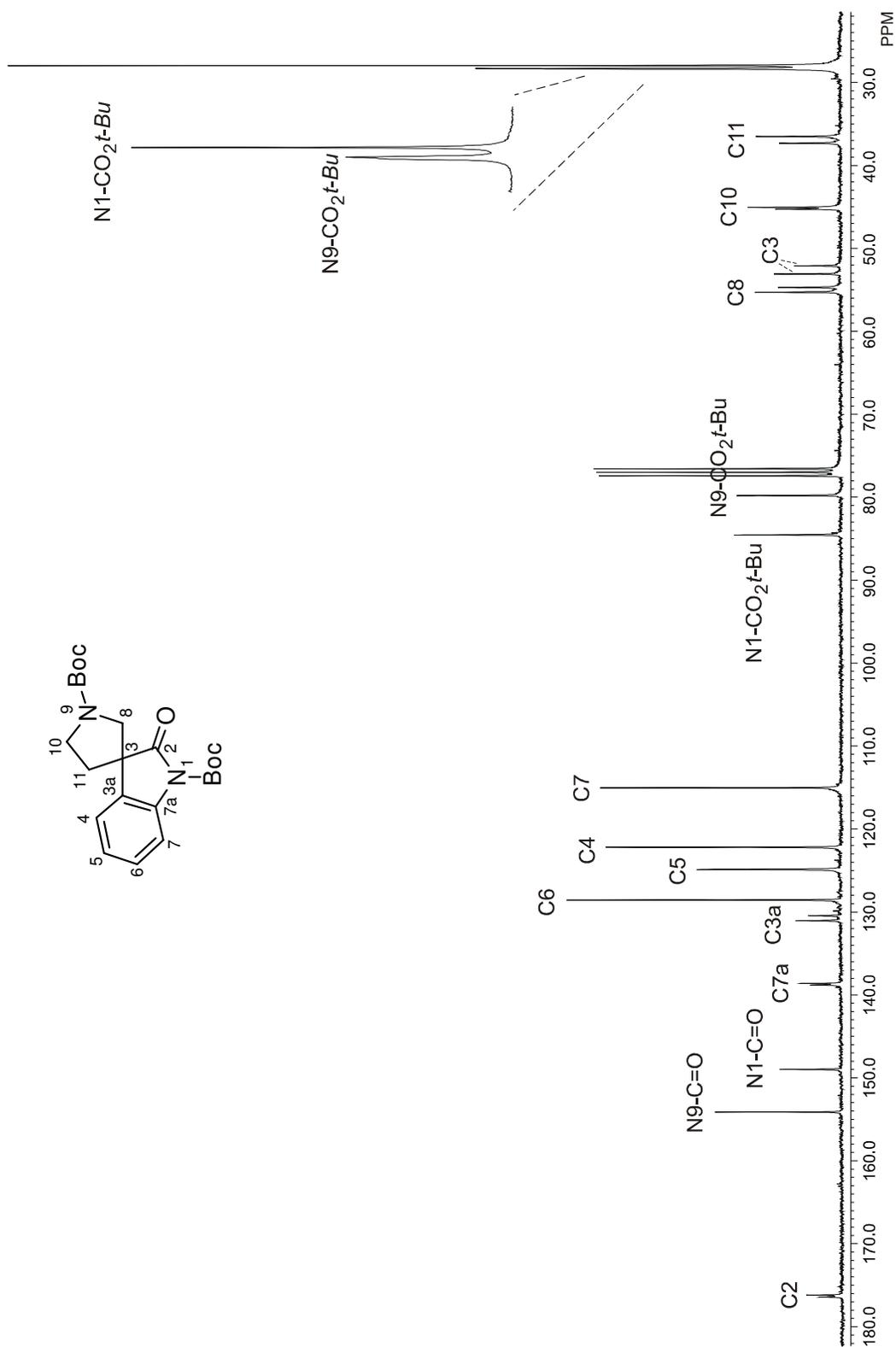


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C de **99** en CDCl_3 a 75 MHz.

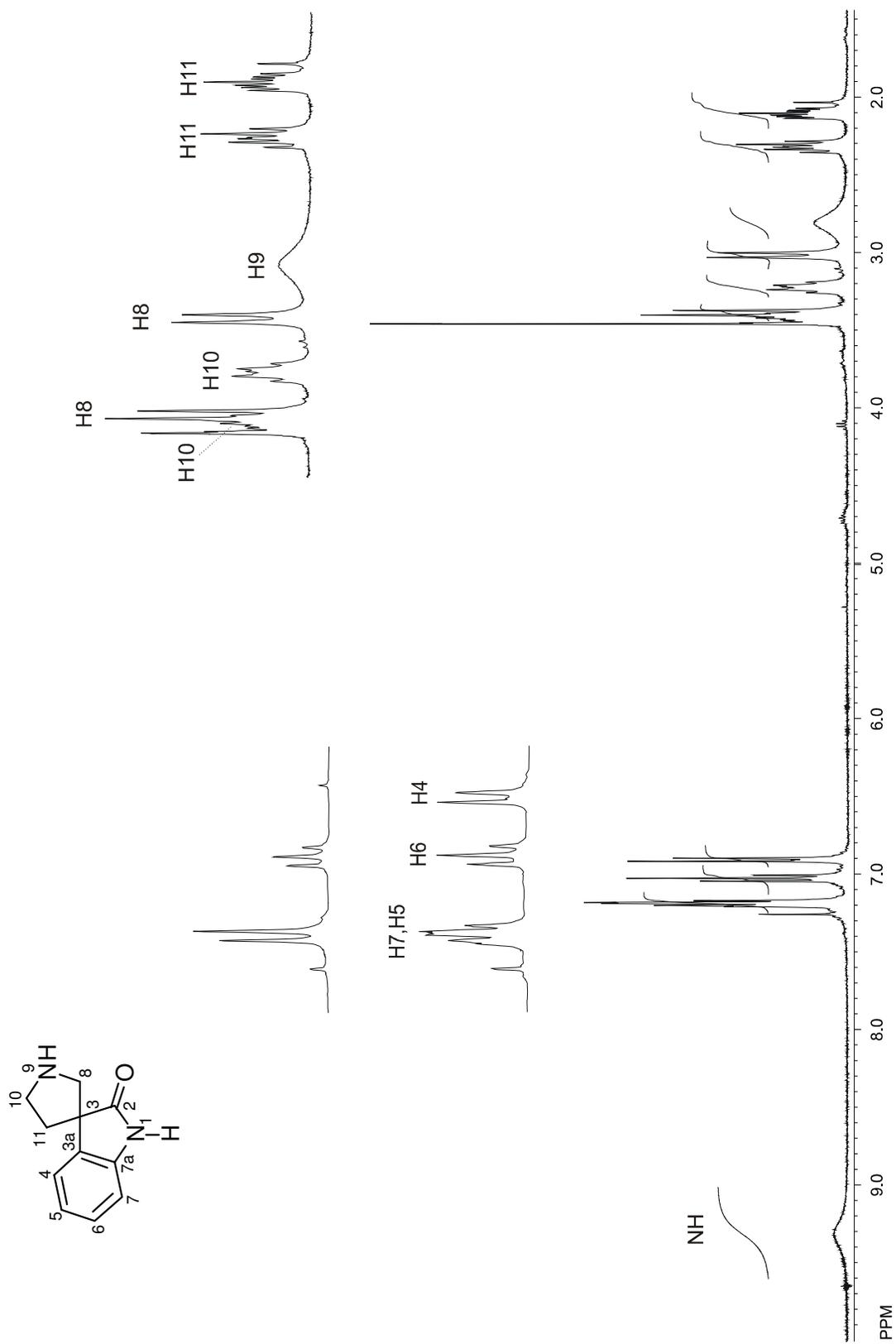


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H de **104** en CDCl_3 a 400 MHz.

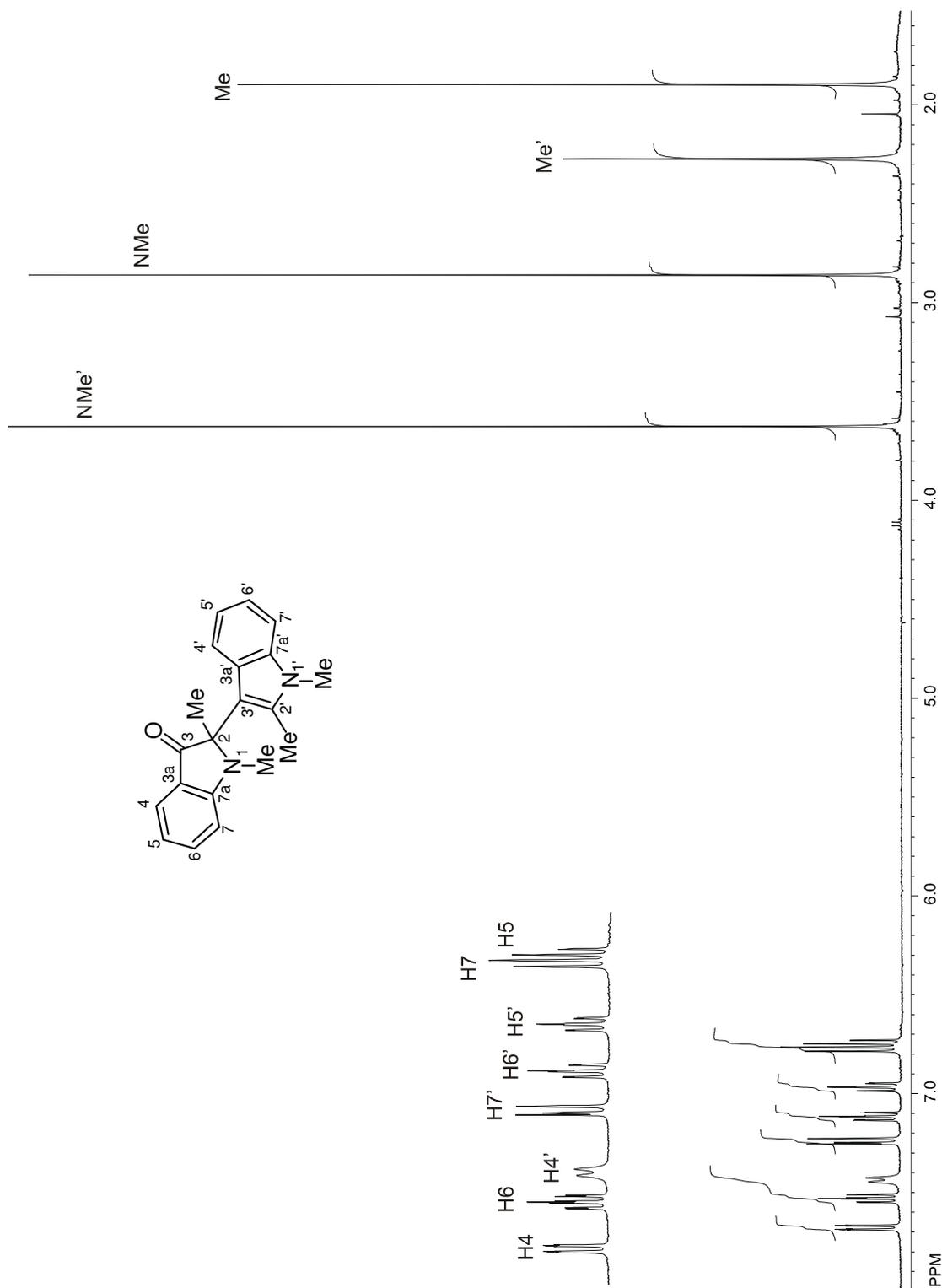


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H de **61** en CDCl_3 a 400 MHz.

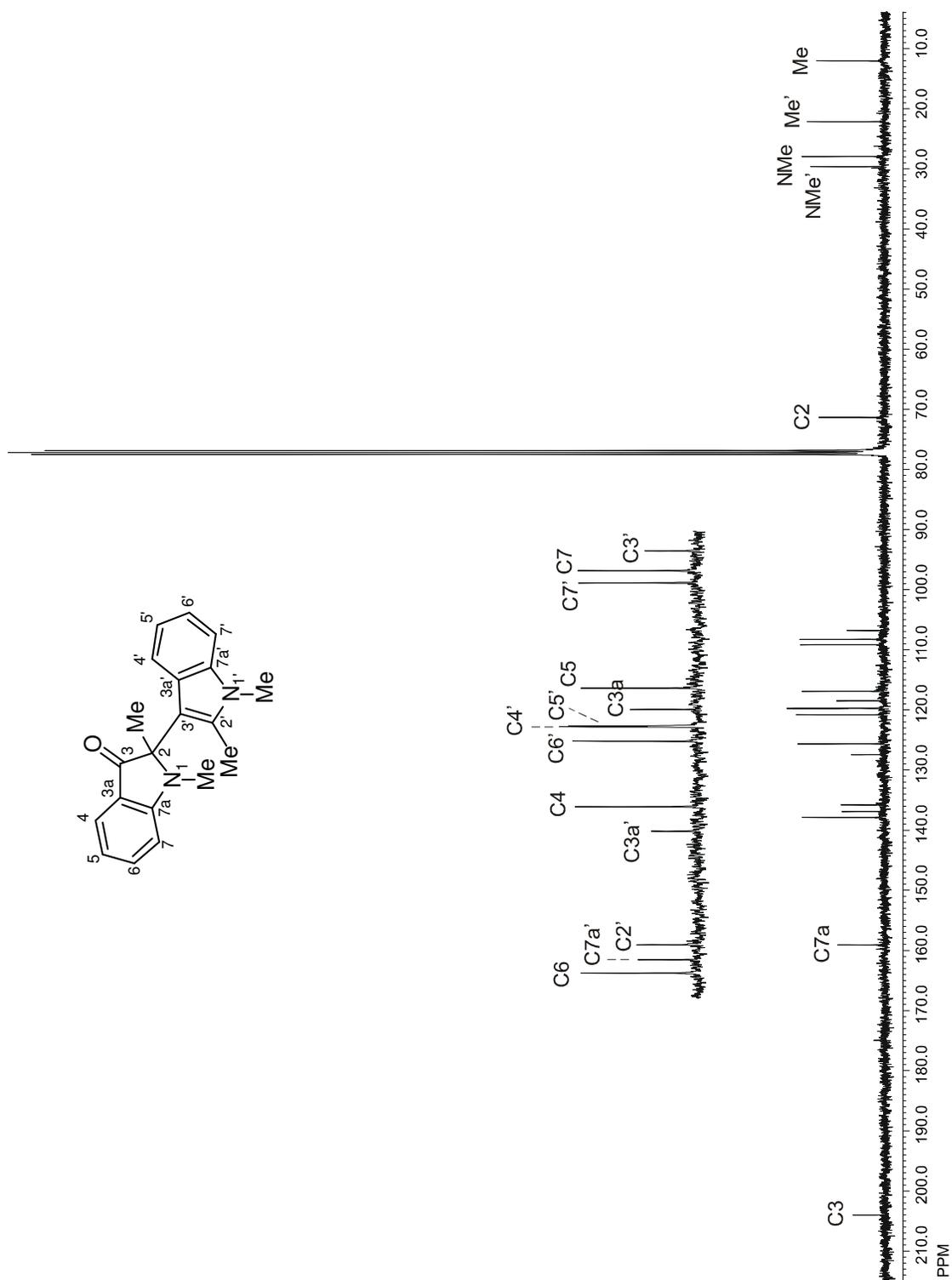


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C de **61** en CDCl_3 a 100 MHz.

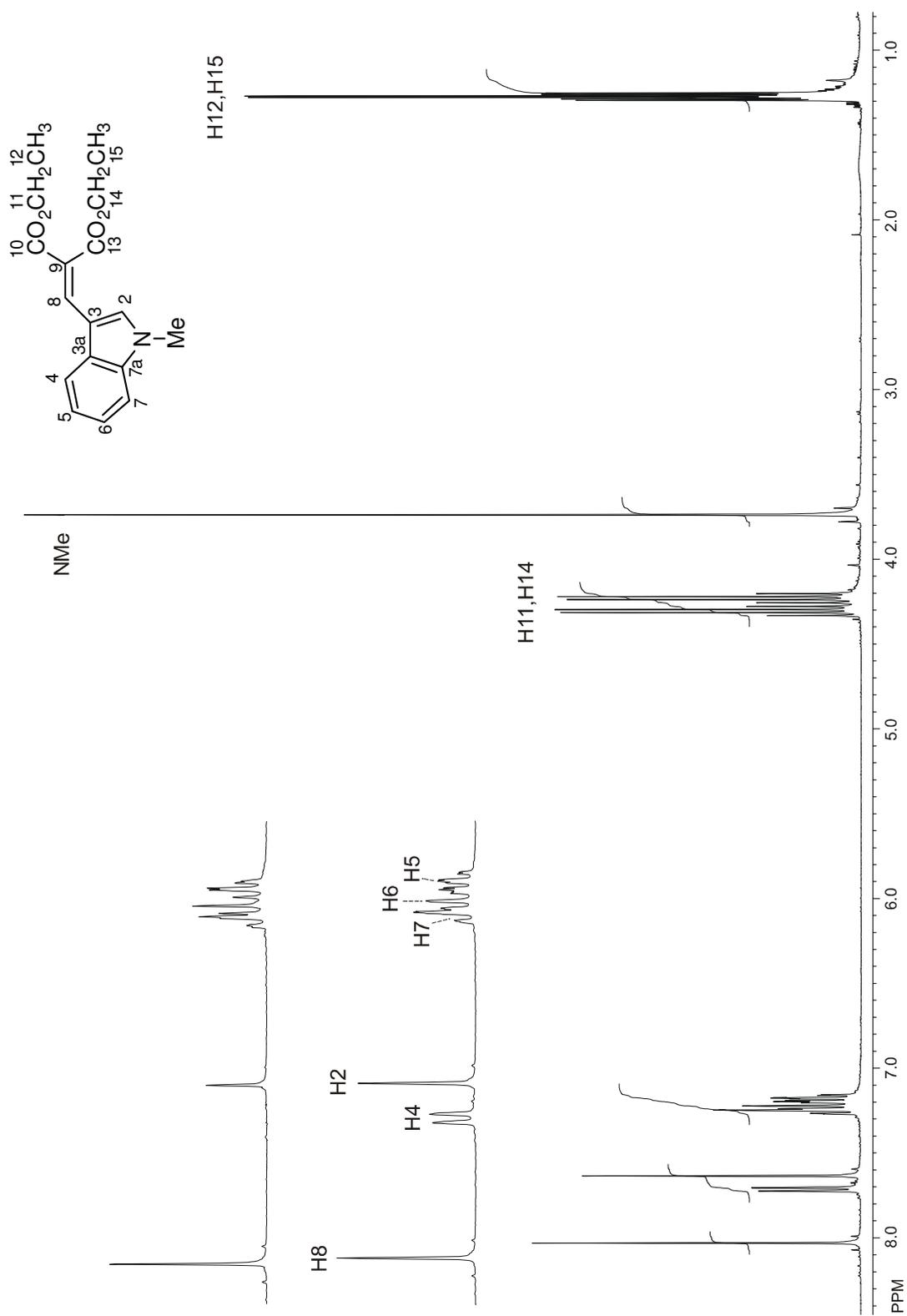


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H de **130b** en CDCl_3 a 400 MHz.

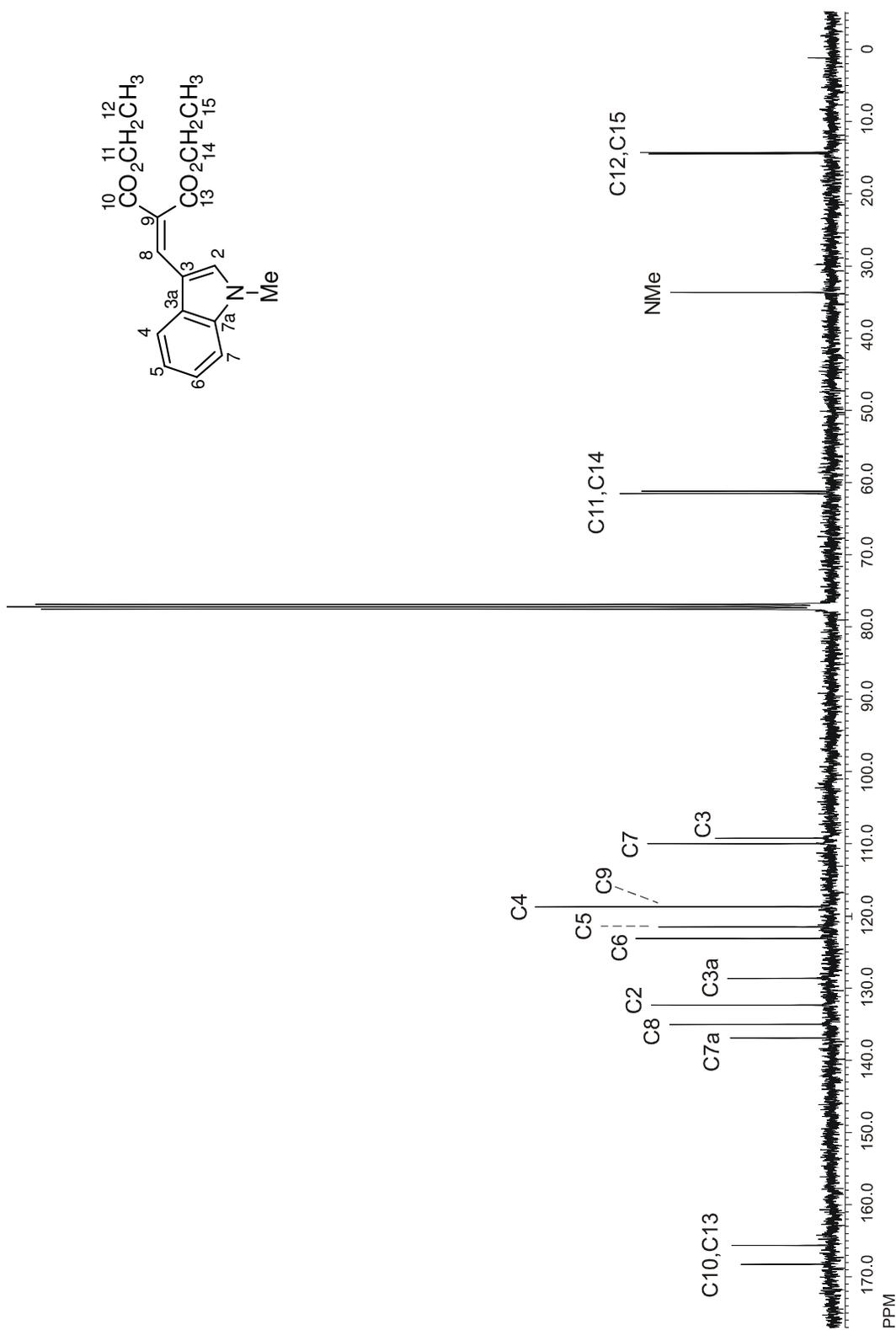
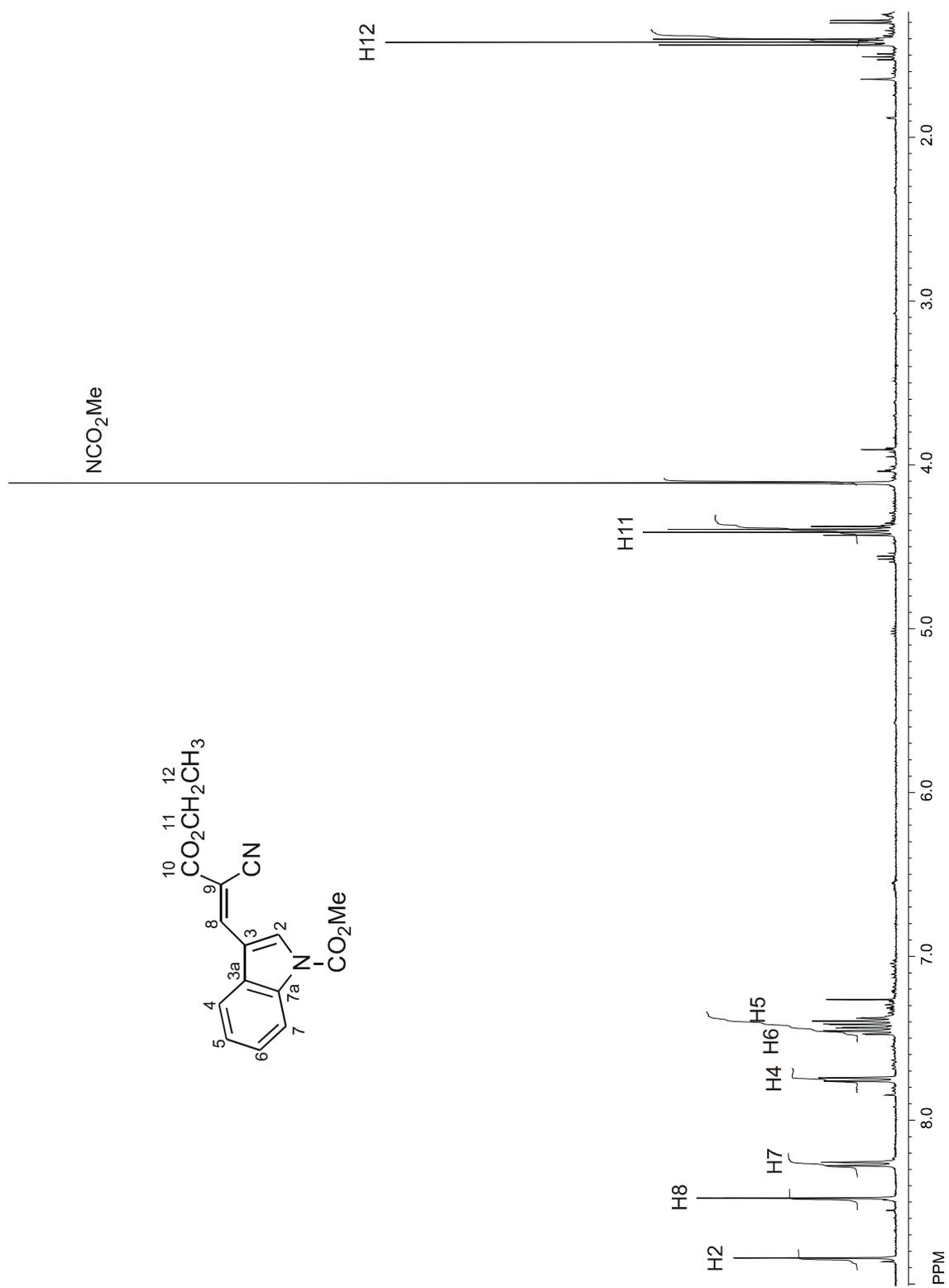


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C de **130b** en CDCl_3 a 100 MHz.

**Figura 69.** Espectro de RMN de ^1H de **131a** en CDCl_3 a 400 MHz.

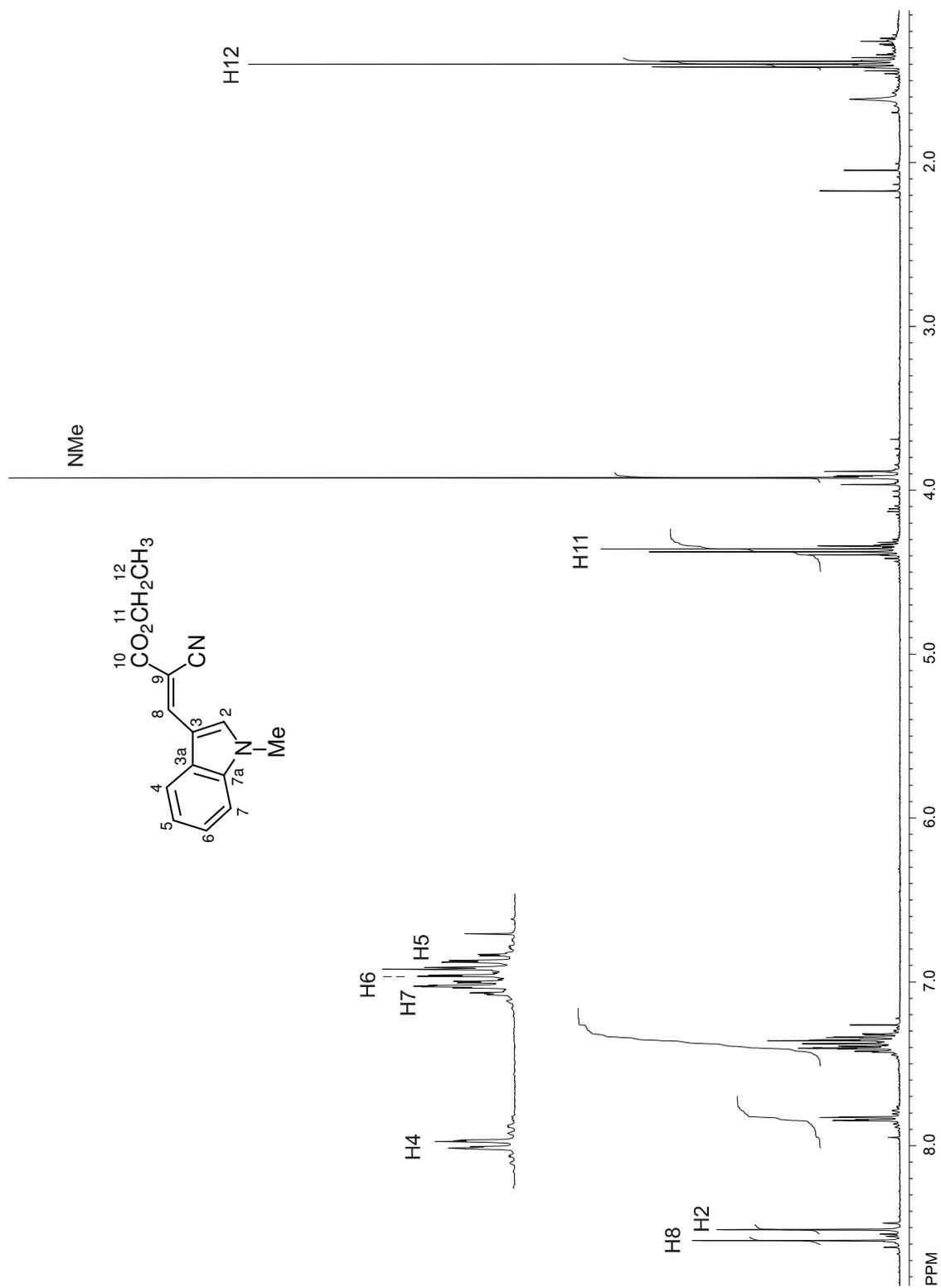


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H de **131b** en CDCl_3 a 400 MHz.

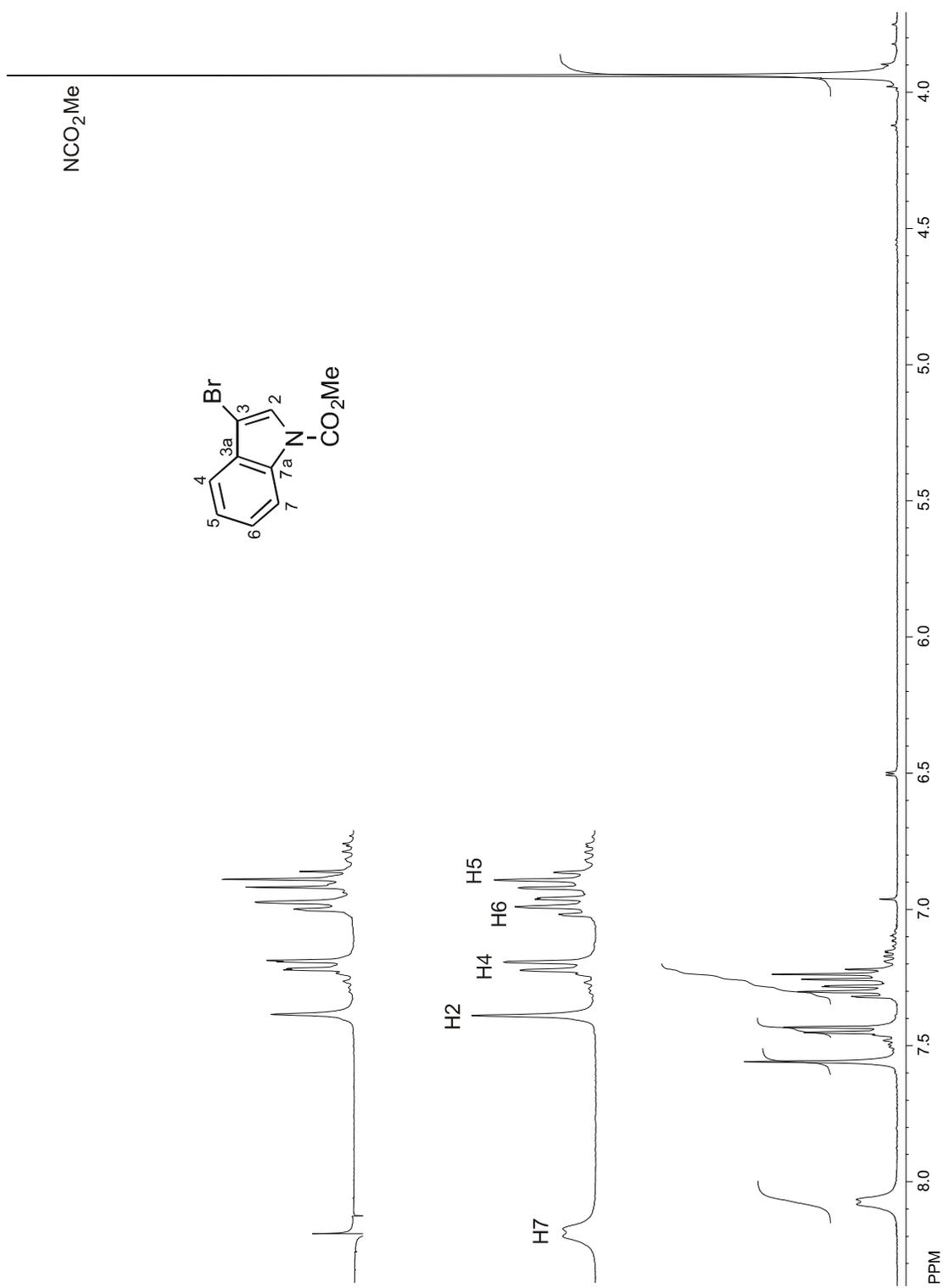


Figura 71. Espectro de RMN de ¹H de **132** en CDCl₃ a 400 MHz.

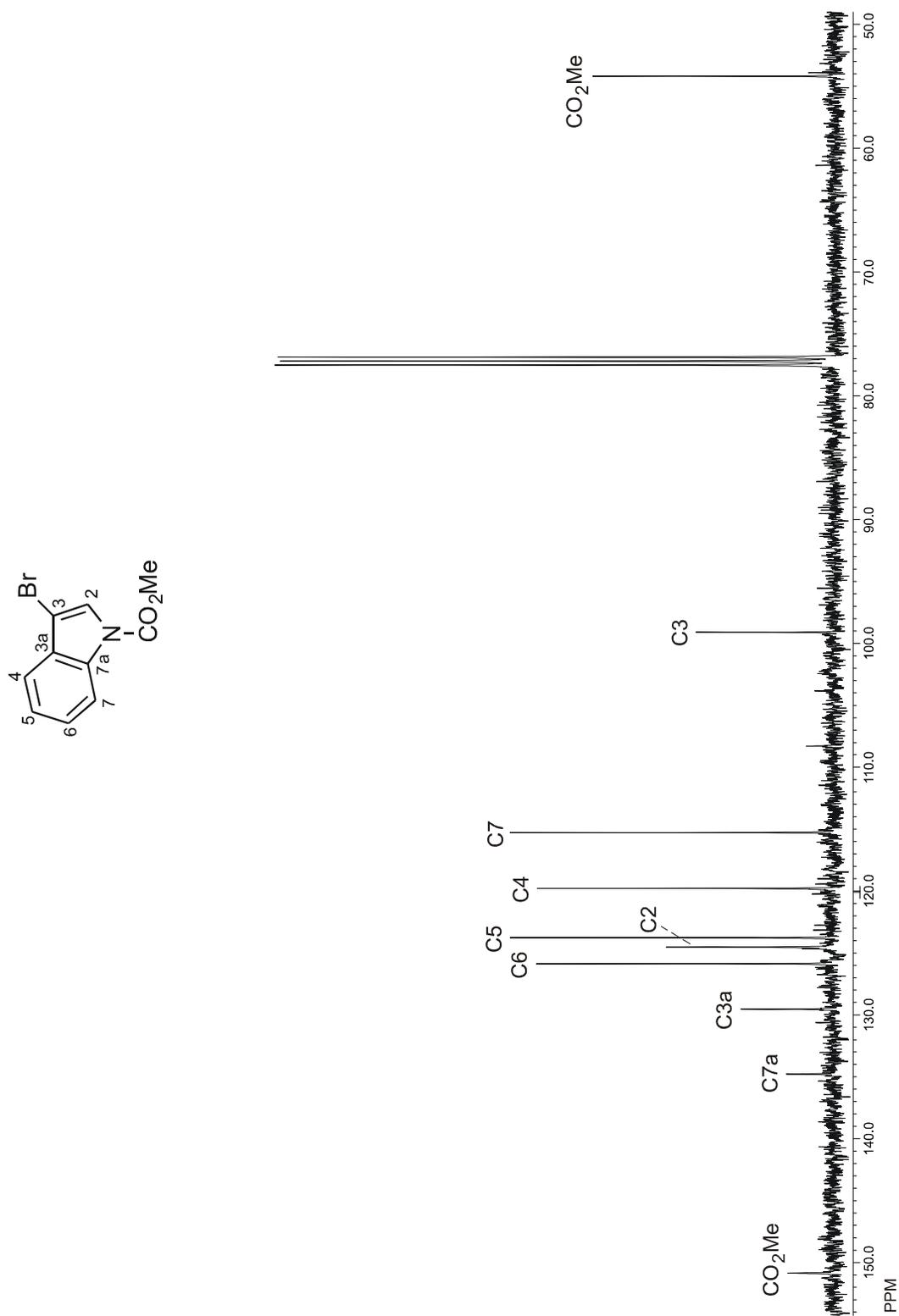


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C de **132** en CDCl_3 a 100 MHz.

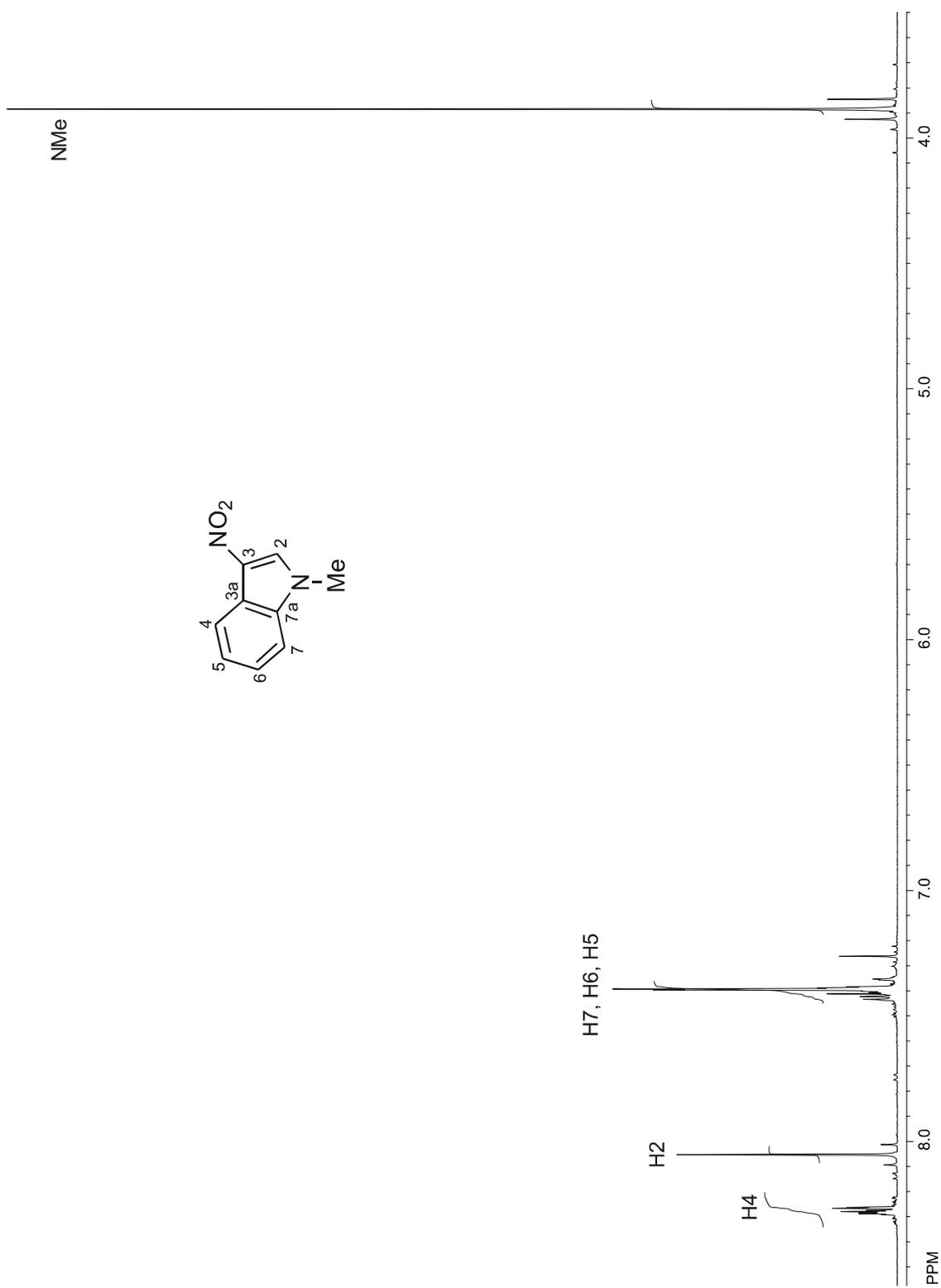


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H de **134** en CDCl_3 a 400 MHz.



Figura 74. Espectro de RMN de ^1H de **86** en CDCl_3 a 400 MHz.

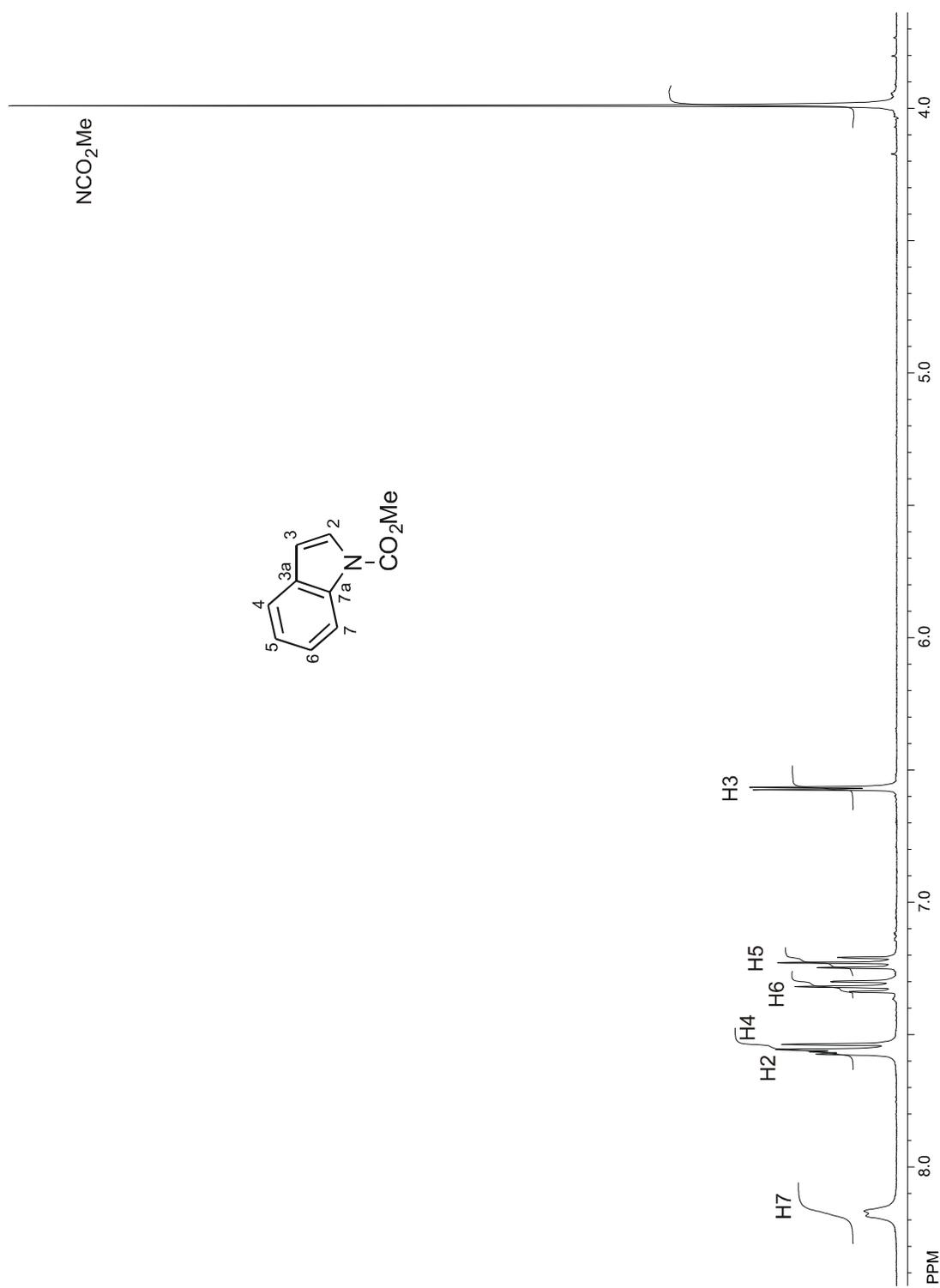


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H de **126** en CDCl_3 a 400 MHz.

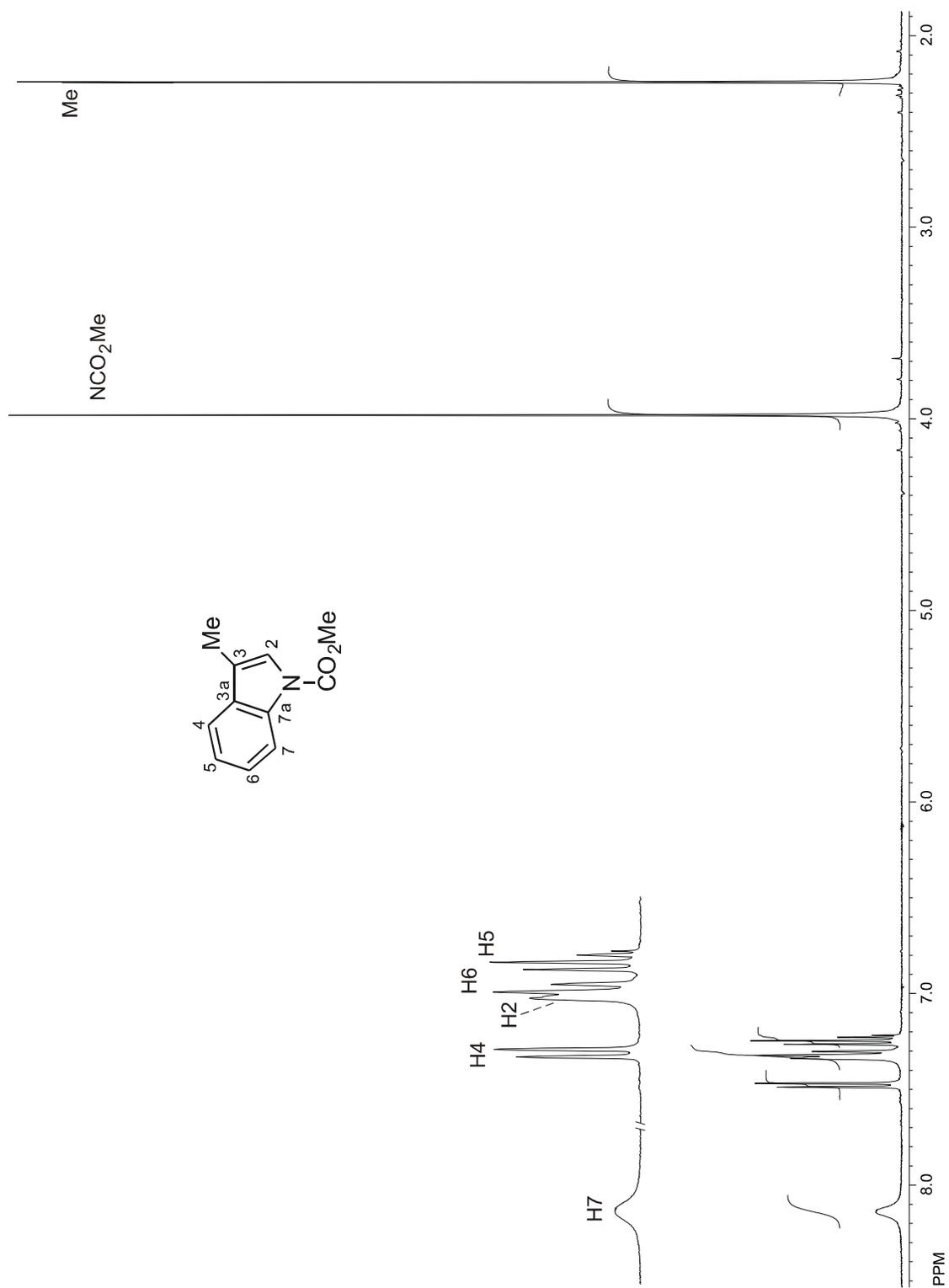


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H de **119** en CDCl_3 a 400 MHz.

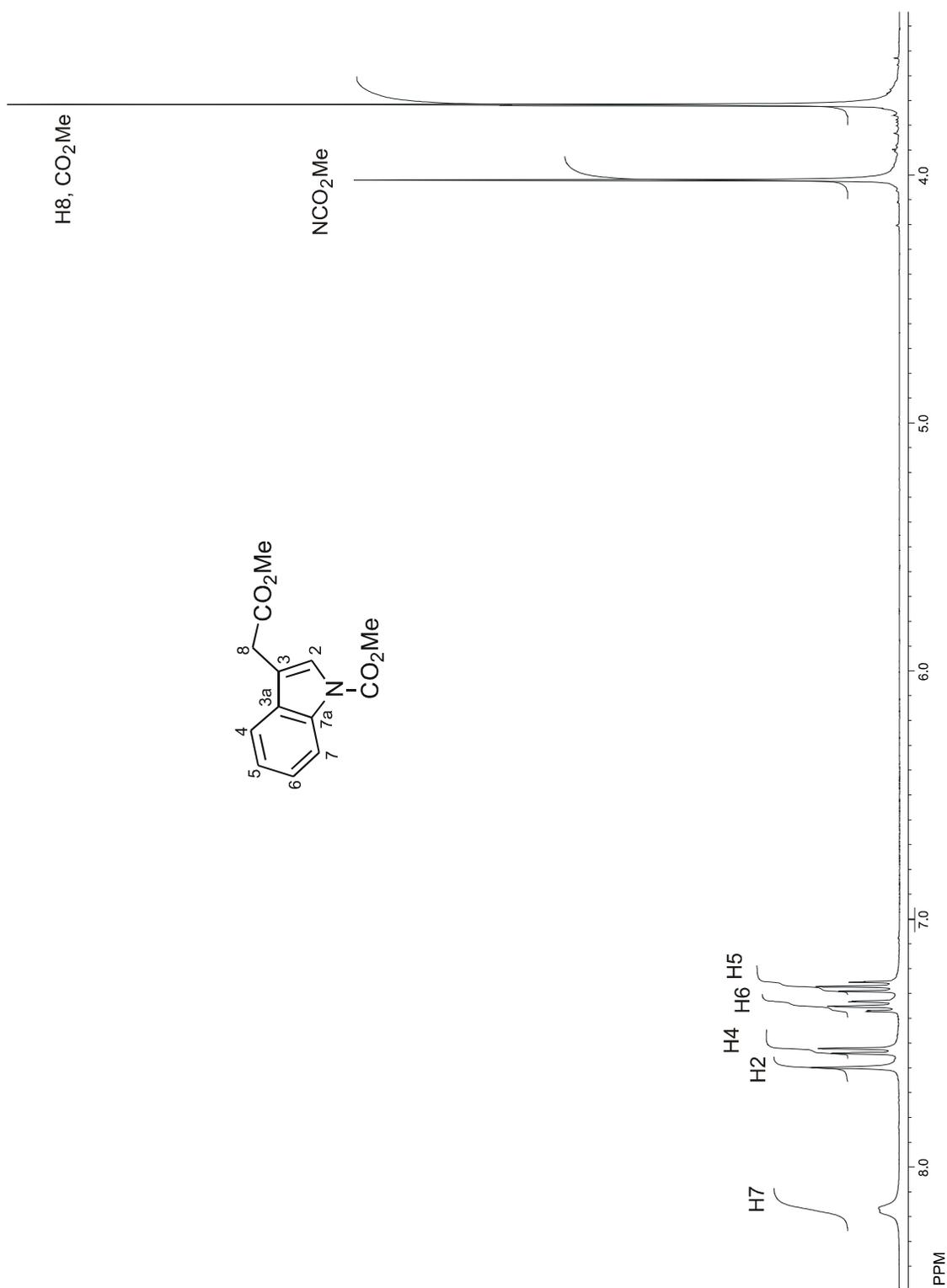


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H de **58** en CDCl_3 a 400 MHz.

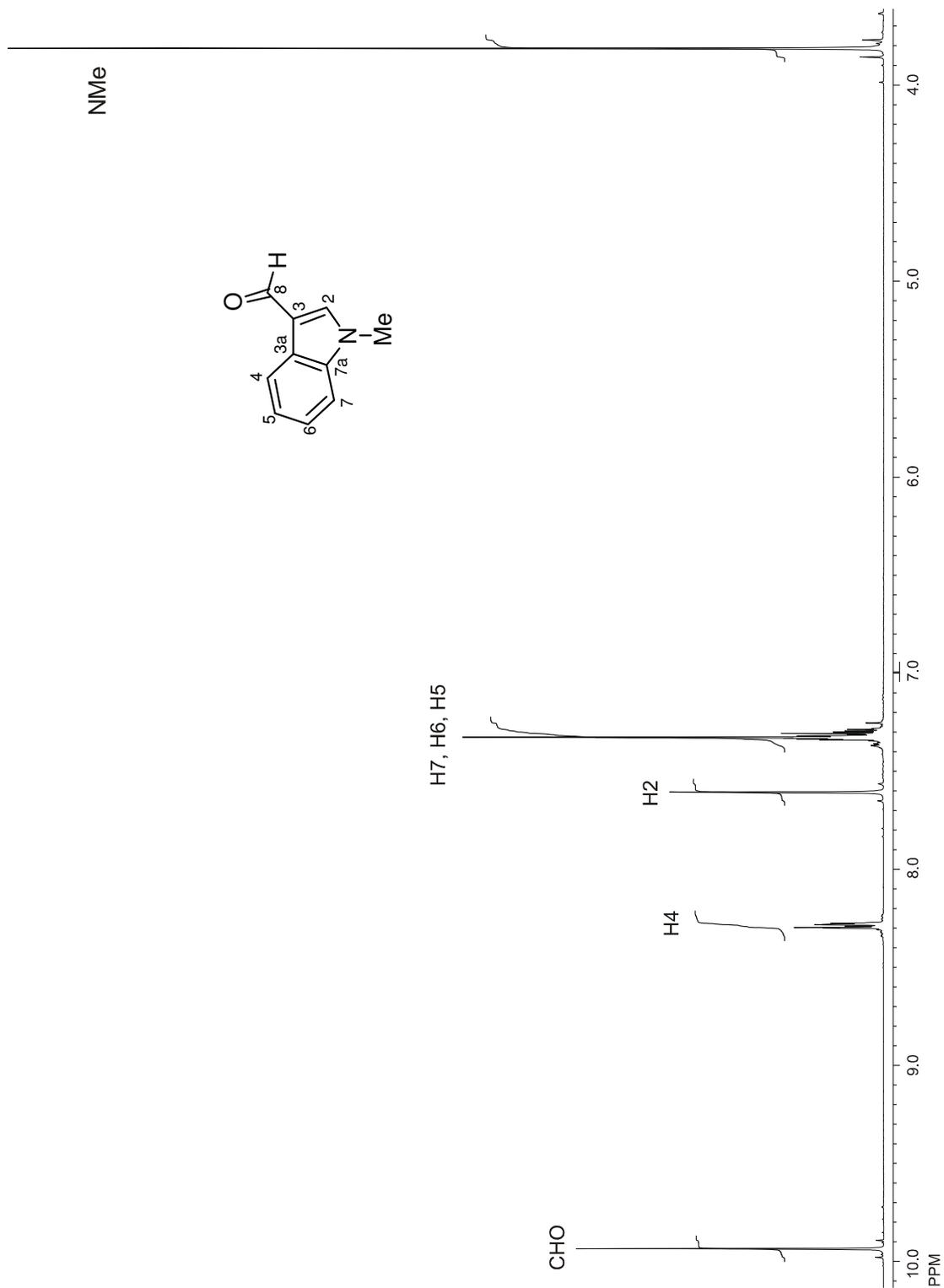


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H de **120** en CDCl_3 a 400 MHz.

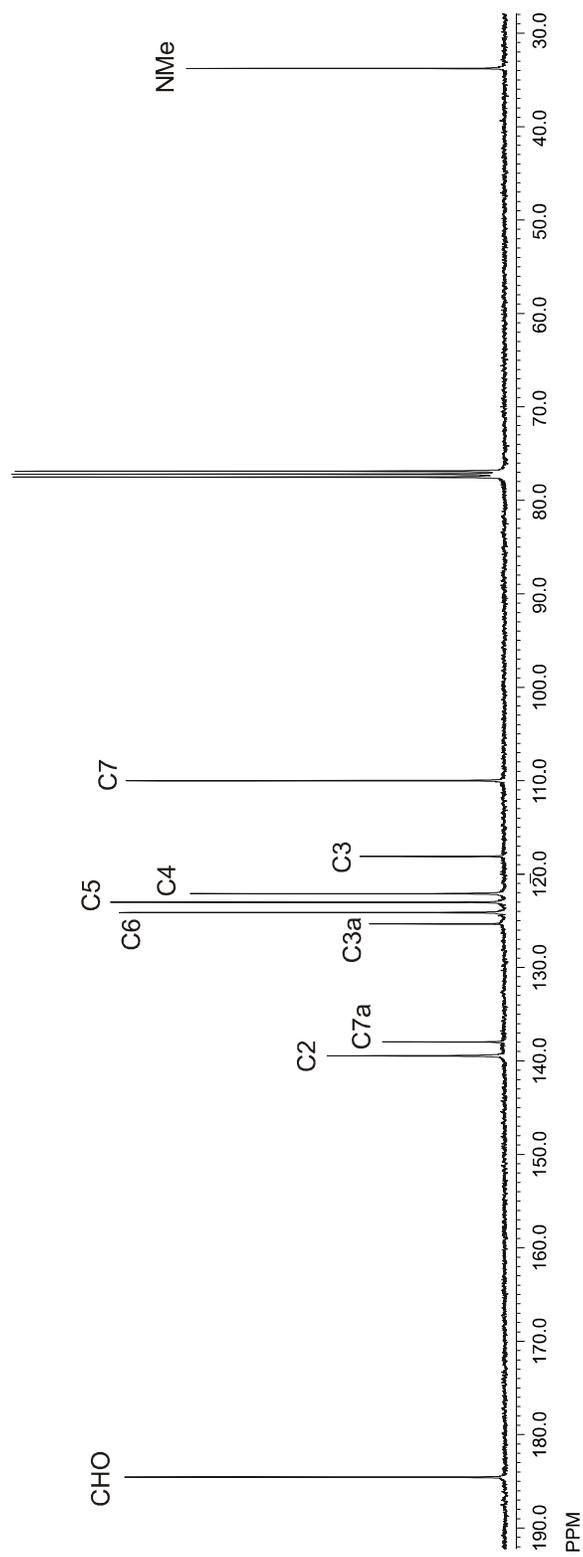
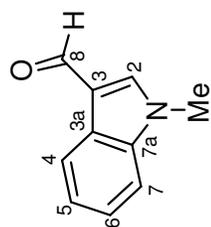


Figura 79. Espectro de RMN de ¹³C de **120** en CDCl₃ a 100 MHz.

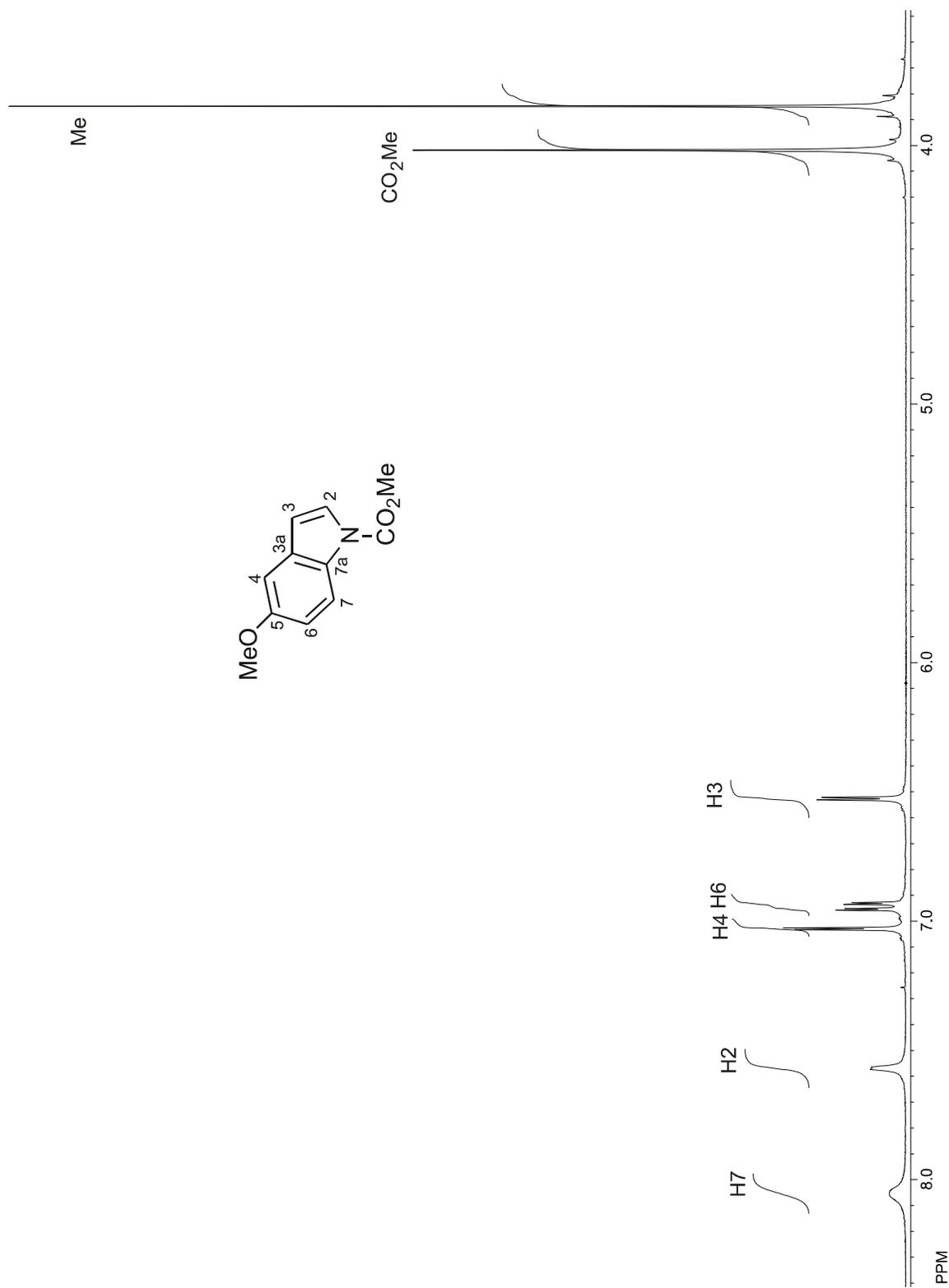


Figura 80. Espectro de RMN de ^1H de **136** en CDCl_3 a 400 MHz.

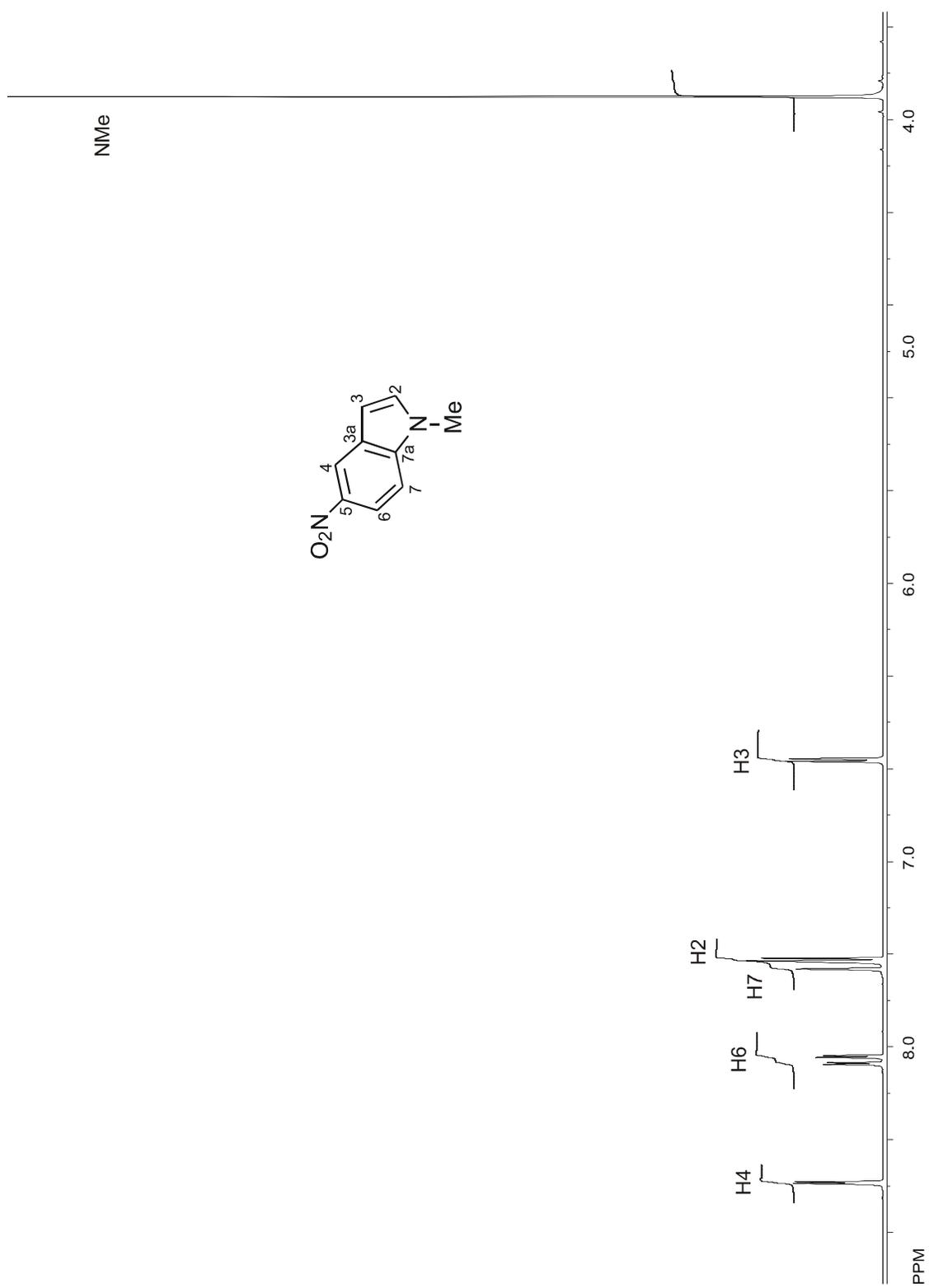
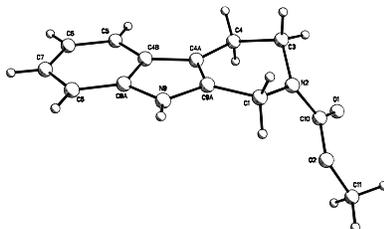


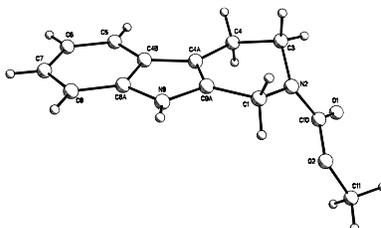
Figura 81. Espectro de RMN de ^1H de **85** en $\text{DMSO-}d_6$ a 300 MHz.

Tabla 3. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la 2-Carbometoxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina (**94**).

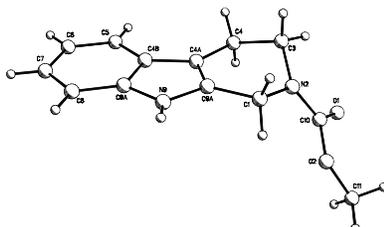


Átomo	x	y	z	U(eq)
C(1)	368(3)	2096(2)	9575(2)	61(1)
C(3)	-1945(3)	1991(2)	7787(2)	66(1)
C(4)	-1413(3)	1133(2)	6970(2)	63(1)
C(4A)	-66(2)	584(2)	7823(2)	54(1)
C(4B)	673(3)	-423(2)	7650(2)	58(1)
C(5)	439(3)	-1250(2)	6673(3)	72(1)
C(6)	1391(4)	-2131(3)	6837(3)	82(1)
C(7)	2593(4)	-2215(3)	7944(3)	83(1)
C(8)	2871(3)	-1423(2)	8928(3)	74(1)
C(8A)	1901(3)	-531(2)	8777(2)	59(1)
C(9A)	706(2)	1032(2)	8999(2)	54(1)
C(10)	-543(3)	3726(2)	8143(2)	59(1)
C(11)	970(3)	5330(2)	8549(3)	79(1)
N(2)	-746(2)	2693(2)	8563(2)	61(1)
N(9)	1892(2)	370(2)	9576(2)	61(1)
O(1)	-1334(2)	4173(2)	7167(2)	81(1)
O(2)	608(2)	4246(1)	8960(2)	66(1)

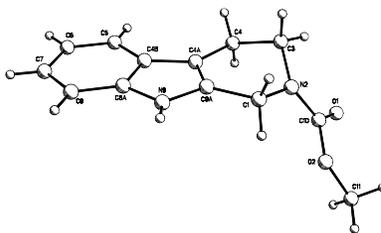
Tabla 4. Distancias interatómicas en Å (sin incluir los átomos de H) para la 2-Carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina (**94**).



C(1)-N(2)	1.457(3)
C(1)-C(9A)	1.481(3)
C(3)-N(2)	1.461(3)
C(3)-C(4)	1.520(4)
C(4)-C(4A)	1.491(3)
C(4A)-C(9A)	1.360(3)
C(4A)-C(4B)	1.429(3)
C(4B)-C(5)	1.399(4)
C(4B)-C(8A)	1.416(3)
C(5)-C(6)	1.364(4)
C(6)-C(7)	1.387(4)
C(7)-C(8)	1.375(4)
C(8)-C(8A)	1.386(4)
C(8A)-N(9)	1.368(3)
C(9A)-N(9)	1.369(3)
C(10)-O(1)	1.213(3)
C(10)-O(2)	1.337(3)
C(10)-N(2)	1.340(3)
C(11)-O(2)	1.435(3)

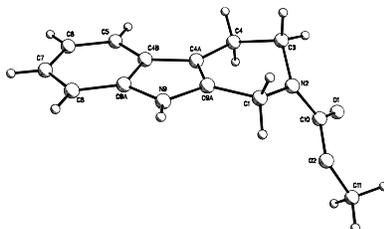
Tabla 5. Ángulos de enlace ($^{\circ}$) (sin incluir los átomos de H) para la 2-Carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (**94**).

N(2)-C(1)-C(9A)	108.13(18)
N(2)-C(3)-C(4)	111.5(2)
C(4A)-C(4)-C(3)	108.67(18)
C(9A)-C(4A)-C(4B)	106.9(2)
C(9A)-C(4A)-C(4)	121.8(2)
C(4B)-C(4A)-C(4)	131.3(2)
C(5)-C(4B)-C(8A)	118.5(2)
C(5)-C(4B)-C(4A)	134.9(2)
C(8A)-C(4B)-C(4A)	106.6(2)
C(6)-C(5)-C(4B)	119.2(3)
C(5)-C(6)-C(7)	121.3(3)
C(8)-C(7)-C(6)	121.6(3)
C(7)-C(8)-C(8A)	117.5(3)
N(9)-C(8A)-C(8)	130.7(2)
N(9)-C(8A)-C(4B)	107.4(2)
C(8)-C(8A)-C(4B)	121.9(2)
C(4A)-C(9A)-N(9)	110.0(2)
C(4A)-C(9A)-C(1)	126.0(2)
N(9)-C(9A)-C(1)	123.9(2)
O(1)-C(10)-O(2)	122.8(2)
O(1)-C(10)-N(2)	124.8(2)
O(2)-C(10)-N(2)	112.32(19)
C(10)-N(2)-C(1)	123.1(2)
C(10)-N(2)-C(3)	120.13(19)
C(1)-N(2)-C(3)	114.9(2)
C(8A)-N(9)-C(9A)	109.1(2)
C(10)-O(2)-C(11)	116.3(2)

Tabla 6. Ángulos de torsión para la 2-Carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (**94**).

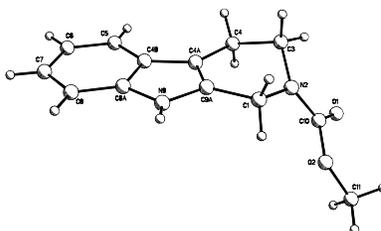
H1A	-C1	-C9A	-C4A	109.09
H1A	-C1	-C9A	-N9	-73.09
H1B	-C1	-C9A	-C4A	-131.46
H1B	-C1	-C9A	-N9	46.35
N2	-C1	-C9A	-C4A	-11.18
N2	-C1	-C9A	-N9	166.63
H1A	-C1	-N2	-C3	-76.45
H1A	-C1	-N2	-C10	119.10
H1B	-C1	-N2	-C3	164.11
H1B	-C1	-N2	-C10	-0.34
C9A	-C1	-N2	-C3	43.83
C9A	-C1	-N2	-C10	-120.62
H3A	-C3	-C4	-H4A	-71.98
H3A	-C3	-C4	-H4B	47.23
H3A	-C3	-C4	-C4A	167.63
H3B	-C3	-C4	-H4A	46.02
H3B	-C3	-C4	-H4B	165.22
H3B	-C3	-C4	-C4A	-74.38
N2	-C3	-C4	-H4A	167.02
N2	-C3	-C4	-H4B	-73.77
N2	-C3	-C4	-C4A	46.63
H3A	-C3	-N2	-C1	173.75
H3A	-C3	-N2	-C10	-21.30
H3B	-C3	-N2	-C1	55.76
H3B	-C3	-N2	-C10	-139.29
C4	-C3	-N2	-C1	-65.24
C4	-C3	-N2	-C10	99.70
C3	-C4	-C4A	-C4B	164.13
C3	-C4	-C4A	-C9A	-15.99

Continuación **Tabla 6.**

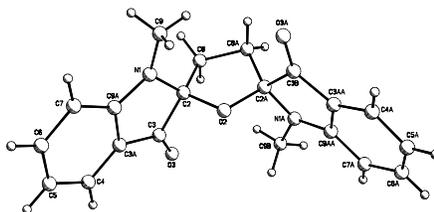


H4A	-C4	-C4A	-C4B	43.73
H4A	-C4	-C4A	-C9A	-136.38
H4B	-C4	-C4A	-C4B	-75.47
H4B	-C4	-C4A	-C9A	104.42
C4	-C4A	-C4B	-C5	-0.33
C4	-C4A	-C4B	-C8A	179.83
C9A	-C4A	-C4B	-C5	179.77
C9A	C4A	-C4B	-C8A	-0.07
C4	-C4A	-C9A	-C1	-1.53
C4	-C4A	-C9A	-N9	-179.60
C4B	-C4A	-C9A	-C1	178.39
C4B	-C4A	-C9A	-N9	0.32
C4A	-C4B	-C5	-H5	0.34
C4A	-C4B	-C5	-C6	-179.66
C8A	-C4B	-C5	-H5	-179.83
C8A	-C4B	-C5	-C6	0.17
C4A	-C4B	-C8A	-C8	-179.58
C4A	-C4B	-C8A	-N9	-0.19
C5	-C4B	-C8A	-C8	0.55
C5	-C4B	-C8A	-N9	179.94
C4B	-C5	-C6	-H6	179.27
C4B	-C5	-C6	-C7	-0.72
H5	-C5	-C6	-H6	-0.73
H5	-C5	-C6	-C7	179.27
C5	-C6	-C7	-H7	-179.41
C5	-C6	-C7	-C8	0.59
H6	-C6	-C7	-H7	0.59
H6	-C6	-C7	-C8	-179.41
C6	-C7	-C8	-H8	-179.88
C6	-C7	-C8	-C8A	0.13
H7	-C7	-C8	-H8	0.13

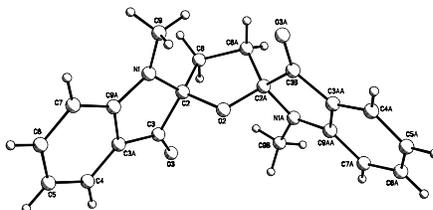
Continuación **Tabla 6.**



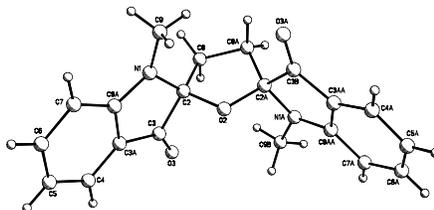
H7	-C7	-C8	-C8A	-179.87
C7	-C8	-C8A	-C4B	-0.69
C7	-C8	-C8A	-N9	-179.92
H8	-C8	-C8A	-C4B	179.32
H8	-C8	-C8A	-N9	0.08
C4B	-C8A	-N9	-C9A	0.39
C4B	-C8A	-N9	-H9	176.73
C8	-C8A	-N9	-C9A	179.70
C8	-C8A	-N9	-H9	-3.96
C1	-C9A	-N9	-C8A	-178.57
C1	-C9A	-N9	-H9	5.02
C4A	-C9A	-N9	-C8A	-0.45
C4A	-C9A	-N9	-H9	-176.87
O1	-C10	-N2	-C1	167.25
O1	-C10	-N2	-C3	3.58
O2	-C10	-N2	-C1	-15.65
O2	-C10	-N2	-C3	-179.32
N2	-C10	-O2	-C11	176.08
O1	-C10	-O2	-C11	-6.74
H11A	-C11	-O2	-C10	-179.82
H11B	-C11	-O2	-C10	60.18
H11C	-C11	-O2	-C10	-59.83

Tabla 7. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el bisindoxilo **106**.

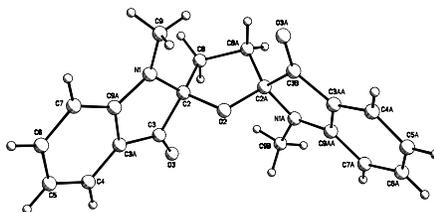
Atómo	x	y	z	U(eq)
O(2)	0	0	5391(2)	42(1)
O(2')	0	5000	9620(2)	43(1)
O(3')	1864(1)	3840(1)	9158(2)	66(1)
N(1')	-671(1)	3452(1)	9000(2)	53(1)
N(1)	1472(1)	853(1)	5984(2)	48(1)
C(2)	877(2)	6(1)	6307(2)	43(1)
C(3A)	2283(1)	-386(1)	4756(2)	44(1)
O(3)	1357(1)	-1690(1)	5912(3)	80(1)
C(8')	-378(2)	2747(1)	10016(2)	45(1)
C(2')	112(1)	4134(1)	8710(2)	44(1)
C(3)	1519(2)	-838(1)	5662(3)	49(1)
C(9')	641(1)	2792(1)	10282(2)	44(1)
C(9A)	2219(1)	617(1)	4994(2)	42(1)
C(3')	1022(1)	3594(1)	9387(2)	46(1)
C(7')	-938(2)	2029(1)	10704(3)	56(1)
C(6')	-466(2)	1387(2)	11678(3)	65(1)
C(7)	2894(2)	1236(1)	4298(3)	54(1)
C(10')	220(2)	4488(2)	7075(2)	58(1)
C(5)	3639(2)	-176(2)	3087(3)	63(1)
C(5')	536(2)	1429(2)	11956(3)	67(1)
C(8)	543(2)	-121(2)	7942(3)	66(1)
C(9)	1116(2)	1834(1)	6210(3)	64(1)
C(4)	2989(2)	-785(2)	3797(3)	57(1)
C(4')	1093(2)	2132(1)	11261(3)	56(1)
C(11')	-1687(2)	3664(2)	8680(3)	69(1)
C(6)	3588(2)	820(2)	3356(3)	64(1)

Tabla 8. Distancias interatómicas en Å (sin incluir los átomos de H) para el bisindoxilo **106**.

O(2)-C(2)#1	1.437(2)
O(2)-C(2)	1.437(2)
O(2')-C(2')	1.439(2)
O(2')-C(2')#2	1.439(2)
O(3')-C(3')	1.210(2)
N(1')-C(8')	1.374(3)
N(1')-C(11')	1.440(3)
N(1')-C(2')	1.439(3)
N(1)-C(9A)	1.375(3)
N(1)-C(9)	1.443(2)
N(1)-C(2)	1.445(2)
C(2)-C(8)	1.513(3)
C(2)-C(3)	1.555(3)
C(3A)-C(4)	1.388(3)
C(3A)-C(9A)	1.394(3)
C(3A)-C(3)	1.447(3)
O(3)-C(3)	1.209(2)
C(8')-C(7')	1.383(3)
C(8')-C(9')	1.405(3)
C(2')-C(10')	1.521(3)
C(2')-C(3')	1.559(3)
C(9')-C(4')	1.390(3)
C(9')-C(3')	1.447(3)
C(9A)-C(7)	1.391(3)
C(7')-C(6')	1.384(3)
C(6')-C(5')	1.384(4)
C(7)-C(6)	1.377(3)
C(10')-C(10')#2	1.527(5)
C(5)-C(4)	1.365(3)
C(5)-C(6)	1.389(3)
C(5')-C(4')	1.369(3)
C(8)-C(8)#1	1.513(6)

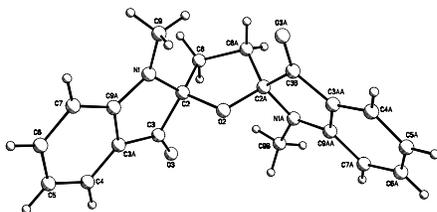
Tabla 9. Ángulos de enlace ($^{\circ}$) (sin incluir los átomos de H) para el bisindoxilo **106**.

C(2)#1-O(2)-C(2)	112.0(2)
C(2')-O(2')-C(2')#2	112.6(2)
C(8')-N(1')-C(11')	123.16(18)
C(8')-N(1')-C(2')	110.97(16)
C(11')-N(1')-C(2')	122.95(18)
C(9A)-N(1)-C(9)	123.68(17)
C(9A)-N(1)-C(2)	110.37(15)
C(9)-N(1)-C(2)	122.33(17)
O(2)-C(2)-N(1)	111.07(14)
O(2)-C(2)-C(8)	106.27(18)
N(1)-C(2)-C(8)	116.49(19)
O(2)-C(2)-C(3)	104.98(15)
N(1)-C(2)-C(3)	102.23(16)
C(8)-C(2)-C(3)	115.31(18)
C(4)-C(3A)-C(9A)	121.49(18)
C(4)-C(3A)-C(3)	131.34(17)
C(9A)-C(3A)-C(3)	107.17(16)
N(1')-C(8')-C(7')	128.60(19)
N(1')-C(8')-C(9')	111.26(17)
C(7')-C(8')-C(9')	120.10(18)
O(2')-C(2')-N(1')	111.10(15)
O(2')-C(2')-C(10')	105.65(16)
N(1')-C(2')-C(10')	116.47(19)
O(2')-C(2')-C(3')	105.37(15)
N(1')-C(2')-C(3')	102.17(16)
C(10')-C(2')-C(3')	115.68(18)
O(3)-C(3)-C(3A)	130.09(19)
O(3)-C(3)-C(2)	123.36(19)
C(3A)-C(3)-C(2)	106.55(14)
C(4')-C(9')-C(8')	120.66(19)

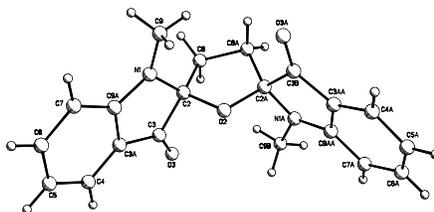


Continuación de la **Tabla 10**.

C8'	-N1'	-C2'	-C3'	13.78
C8'	-N1'	-C2'	-C10'	140.82
C11'	-N1'	-C2'	-O2'	62.98
C11'	-N1'	-C2'	-C3'	174.93
C11'	-N1'	-C2'	-C10'	-58.03
C8'	-N1'	-C11'	-H11D	179.57
C8'	-N1'	-C11'	-H11E	59.57
C8'	-N1'	-C11'	-H11F	-60.43
C2'	-N1'	-C11'	-H11D	20.70
C2'	-N1'	-C11'	-H11E	-99.31
C2'	-N1'	-C11'	-H11F	140.70
C9A	-N1	-C2	-O2	-98.75
C9A	-N1	-C2	-C3	12.77
C9A	-N1	-C2	-C8	139.40
C9	-N1	-C2	-O2	60.47
C9	-N1	-C2	-C3	171.99
C9	-N1	-C2	-C8	-61.38
C2	-N1	-C9A	-C3A	-8.77
C2	-N1	-C9A	-C7	173.70
C9	-N1	-C9A	-C3A	-167.65
C9	-N1	-C9A	-C7	14.82
C2	-N1	-C9	-H11A	23.40
C2	-N1	-C9	-H11C	-96.61
C2	-N1	-C9	-H11B	143.39
C9A	-N1	-C9	-H11A	179.84
C9A	-N1	-C9	-H11C	59.84
C9A	-N1	-C9	-H11B	-60.17
O2	-C2	-C3	-C3A	103.59
O2	-C2	-C3	-O3	-75.82
N1	-C2	-C3	-C3A	-12.44
N1	-C2	-C3	-O3	168.15
C8	-C2	-C3	-C3A	-139.84

Continuación de la **Tabla 10**.

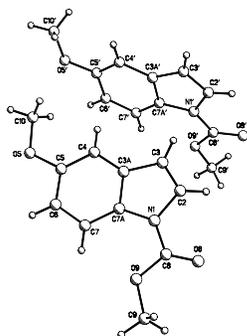
C8	-C2	-C3	-O3	40.75
O2	-C2	-C8	-H10A	-141.66
O2	-C2	-C8	-H10B	95.81
N1	-C2	-C8	-H10A	-17.32
N1	-C2	-C8	-H10B	-139.86
C3	-C2	-C8	-H10A	102.51
C3	-C2	-C8	-H10B	-20.03
C9A	-C3A	-C3	-C2	7.95
C9A	-C3A	-C3	-O3	-172.69
C4	-C3A	-C3	-C2	-172.18
C4	-C3A	-C3	-O3	7.18
C3	-C3A	-C9A	-N1	0.00
C3	-C3A	-C9A	-C7	177.77
C4	-C3A	-C9A	-N1	-179.88
C4	-C3A	-C9A	-C7	-2.11
C3	-C3A	-C4	-C5	-179.17
C3	-C3A	-C4	-H4	0.84
C9A	-C3A	-C4	-C5	0.69
C9A	-C3A	-C4	-H4	-179.31
N1'	-C8'	-C9'	-C3'	0.82
N1'	-C8'	-C9'	-C4'	-179.13
C7'	-C8'	-C9'	-C3'	178.61
C7'	-C8'	-C9'	-C4'	-1.35
N1'	-C8'	-C7'	-H7'	-1.00
N1'	-C8'	-C7'	-C6'	179.00
C9'	-C8'	-C7'	-H7'	-178.37
C9'	-C8'	-C7'	-C6'	1.63
O2'	-C2'	-C3'	-O3'	-76.61
O2'	-C2'	-C3'	-C9'	103.34
N1'	-C2'	-C3'	-O3'	167.21
N1'	-C2'	-C3'	-C9'	-12.84
C10'	-C2'	-C3'	-O3'	39.65



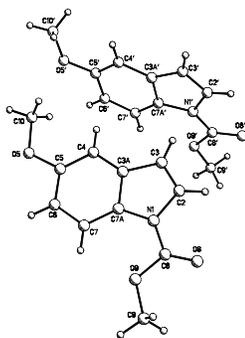
Continuación de la **Tabla 10**.

C10'	-C2'	-C3'	-C9'	-140.40
O2'	-C2'	-C10'	-H10C	-144.81
O2'	-C2'	-C10'	-H10D	97.19
N1'	-C2'	-C10'	-H10C	-20.95
N1'	-C2'	-C10'	-H10D	-138.95
C3'	-C2'	-C10'	-H10C	99.09
C3'	-C2'	-C10'	-H10D	-18.91
C8'	-C9'	-C3'	-O3'	-172.35
C8'	-C9'	-C3'	-C2'	7.70
C4'	-C9'	-C3'	-O3'	7.60
C4'	-C9'	-C3'	-C2'	-172.35
C8'	-C9'	-C4'	-C5'	0.58
C8'	-C9'	-C4'	-H4'	-179.43
C3'	-C9'	-C4'	-C5'	-179.37
C3'	-C9'	-C4'	-H4'	0.63
N1	-C9A	-C7	-H7	-0.78
N1	-C9A	-C7	-C6	179.23
C3A	-C9A	-C7	-H7	-178.14
C3A	-C9A	-C7	-C6	1.86
C8'	-C7'	-C6'	-H6'	178.74
C8'	-C7'	-C6'	-C5'	-1.25
H7'	-C7'	-C6'	-H6'	-1.26
H7'	-C7'	-C6'	-C5'	178.75
C7'	-C6'	-C5'	-H5'	-179.48
C7'	-C6'	-C5'	-C4'	0.51
H6'	-C6'	-C5'	-H5'	0.53
H6'	-C6'	-C5'	-C4'	-179.47
C9A	-C7	-C6	-C5	-0.29
C9A	-C7	-C6	-H6	179.71
H7	-C7	-C6	-C5	179.71
H7	-C7	-C6	-H6	-0.29
H5	-C5	-C4	-C3A	-179.11

Tabla 11. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el 1-carbometoxi-5-metoxiindol (**136**).



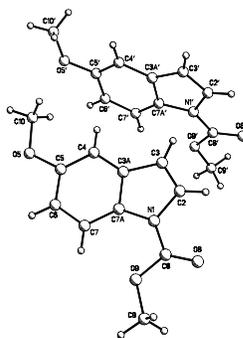
Átomo	x	y	z	U(eq)
O(5')	7953(4)	2819(4)	2989(2)	63(1)
O(9')	4812(3)	8179(4)	4181(2)	60(1)
N(1')	6286(4)	8497(5)	3447(2)	50(1)
C(3A')	7512(4)	6914(5)	2947(2)	46(1)
C(3')	7809(6)	8399(7)	2760(3)	63(2)
C(7A')	6540(4)	6950(5)	3380(2)	44(1)
C(10')	8990(7)	2649(8)	2616(4)	73(2)
C(6')	6559(5)	4338(5)	3506(3)	50(1)
C(4')	8015(4)	5510(6)	2798(2)	49(1)
C(5')	7539(4)	4234(5)	3088(2)	48(1)
O(8')	5382(4)	10526(4)	3929(2)	69(1)
C(8')	5454(5)	9174(6)	3873(3)	52(1)
C(2')	7065(5)	9334(5)	3074(3)	57(1)
C(7')	6062(5)	5688(6)	3651(3)	53(1)
C(9')	3897(5)	8764(9)	4605(3)	68(2)
O(5)	5417(3)	2691(4)	1172(2)	54(1)
N(1)	3786(4)	8413(5)	695(2)	52(1)
O(9)	2301(3)	8121(4)	-17(2)	59(1)
C(3A)	5011(5)	6773(5)	1216(2)	49(1)
C(7A)	4029(4)	6889(5)	775(2)	46(1)
C(6)	4047(5)	4239(6)	658(3)	52(1)
C(5)	5011(4)	4155(5)	1081(2)	47(1)
O(8)	2896(4)	10454(5)	239(2)	69(1)
C(3)	5314(5)	8318(6)	1387(3)	53(1)

Continuación **Tabla 11.**

Átomo	x	y	z	U(eq)
C(4)	5497(5)	5392(6)	1375(2)	48(1)
C(8)	2981(5)	9133(6)	295(3)	51(1)
C(7)	3544(5)	5622(6)	500(3)	53(1)
C(2)	4593(5)	9237(5)	1089(3)	57(1)
C(9)	1396(5)	8743(8)	-448(3)	68(2)
C(10)	6442(6)	2521(6)	1554(4)	62(2)

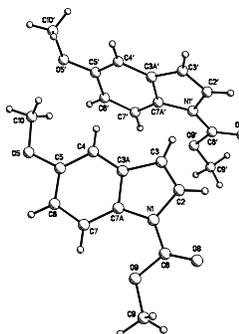
Tabla 12. Distancias interatómicas en Å (sin incluir los átomos de H) para el 1-carbometoxi-5-metoxiindol (**136**).

O(5')-C(5')	1.364(6)
O(5')-C(10')	1.415(9)
O(9')-C(8')	1.306(7)
O(9')-C(9')	1.443(6)
N(1')-C(2')	1.380(7)
N(1')-C(8')	1.409(7)
N(1')-C(7A')	1.417(7)
C(3A')-C(7A')	1.409(7)
C(3A')-C(4')	1.411(7)
C(3A')-C(3')	1.416(8)
C(3')-C(2')	1.347(9)
C(7A')-C(7')	1.361(7)

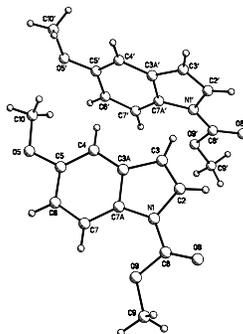


Continuación **Tabla 12.**

C(6')-C(7')	1.365(7)
C(6')-C(5')	1.404(8)
C(4')-C(5')	1.384(7)
O(8')-C(8')	1.213(6)
O(5)-C(5)	1.399(5)
O(5)-C(10)	1.412(7)
N(1)-C(8)	1.376(7)
N(1)-C(7A)	1.396(7)
N(1)-C(2)	1.417(7)
O(9)-C(8)	1.344(7)
O(9)-C(9)	1.455(6)
C(3A)-C(4)	1.389(7)
C(3A)-C(7A)	1.432(8)
C(3A)-C(3)	1.460(7)
C(7A)-C(7)	1.370(8)
C(6)-C(5)	1.392(8)
C(6)-C(7)	1.399(8)
C(5)-C(4)	1.364(7)
O(8)-C(8)	1.186(7)
C(3)-C(2)	1.307(7)

Tabla 13. Ángulos de enlace ($^{\circ}$) (sin incluir los átomos de H) para el 1-carbometoxi-5-metoxiindol (**136**).

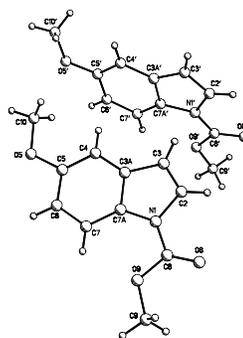
C(5')-O(5')-C(10')	118.2(4)
C(8')-O(9')-C(9')	116.0(4)
C(2')-N(1')-C(8')	121.9(4)
C(2')-N(1')-C(7A')	109.9(4)
C(8')-N(1')-C(7A')	127.9(4)
C(7A')-C(3A')-C(4')	118.3(4)
C(7A')-C(3A')-C(3')	109.1(4)
C(4')-C(3A')-C(3')	132.5(5)
C(2')-C(3')-C(3A')	107.8(5)
C(7')-C(7A')-C(3A')	122.7(5)
C(7')-C(7A')-N(1')	133.1(5)
C(3A')-C(7A')-N(1')	104.2(4)
C(7')-C(6')-C(5')	121.5(4)
C(5')-C(4')-C(3A')	118.7(5)
O(5')-C(5')-C(4')	124.2(5)
O(5')-C(5')-C(6')	115.4(4)
C(4')-C(5')-C(6')	120.4(4)
O(8')-C(8')-O(9')	126.4(5)
O(8')-C(8')-N(1')	121.8(5)
O(9')-C(8')-N(1')	111.8(4)
C(3')-C(2')-N(1')	109.0(5)
C(7A')-C(7')-C(6')	118.4(5)
C(5)-O(5)-C(10)	116.9(4)
C(8)-N(1)-C(7A)	130.9(5)
C(8)-N(1)-C(2)	121.0(5)
C(7A)-N(1)-C(2)	108.1(4)
C(8)-O(9)-C(9)	115.5(5)
C(4)-C(3A)-C(7A)	121.4(4)
C(4)-C(3A)-C(3)	133.4(5)

Continuación **Tabla 13.**

C(7A)-C(3A)-C(3)	105.1(4)
C(7)-C(7A)-N(1)	132.5(5)
C(7)-C(7A)-C(3A)	120.1(5)
N(1)-C(7A)-C(3A)	107.3(4)
C(5)-C(6)-C(7)	120.9(4)
C(4)-C(5)-C(6)	122.5(5)
C(4)-C(5)-O(5)	124.1(5)
C(6)-C(5)-O(5)	113.4(4)
C(2)-C(3)-C(3A)	109.6(4)
C(5)-C(4)-C(3A)	117.0(5)
O(8)-C(8)-O(9)	125.1(5)
O(8)-C(8)-N(1)	124.9(6)
O(9)-C(8)-N(1)	110.0(4)
C(7A)-C(7)-C(6)	118.0(5)
C(3)-C(2)-N(1)	109.9(4)

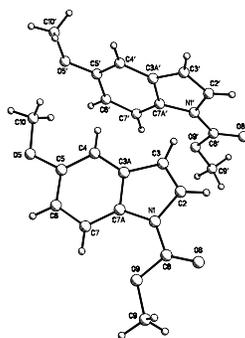
Tabla 14. Ángulos de torsión para el 1-carbometoxi-5-metoxiindol (**136**).

C5'	-O5'	-C10'	-H10A	-179.28
C5'	-O5'	-C10'	-H10B	60.72
C5'	-O5'	-C10'	-H10C	-59.28
C10'	-O5'	-C5'	-C6'	-175.12
C10'	-O5'	-C5'	-C4'	5.73
C9'	-O9'	-C8'	-N1'	-177.26



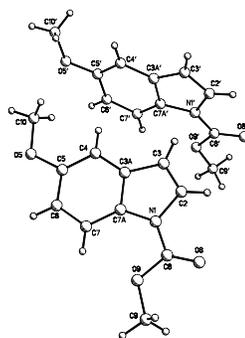
Continuación **Tabla 14.**

C9'	-O9'	-C8'	-O8'	2.93
C8'	-O9'	-C9'	-H9'1	-179.59
C8'	-O9'	-C9'	-H9'2	60.41
C8'	-O9'	-C9'	-H9'3	-59.59
C8'	-N1'	-C7A'	-C3A'	-174.03
C8'	-N1'	-C7A'	-C7'	4.13
C2'	-N1'	-C7A'	-C3A'	0.02
C2'	-N1'	-C7A'	-C7'	178.18
C7A'	-N1'	-C8'	-O9'	-6.18
C7A'	-N1'	-C8'	-O8'	173.64
C2'	-N1'	-C8'	-O9'	-179.58
C2'	-N1'	-C8'	-O8'	0.24
C7A'	-N1'	-C2'	-C3'	0.67
C7A'	-N1'	-C2'	-H2'	-179.31
C8'	-N1'	-C2'	-C3'	175.15
C8'	-N1'	-C2'	-H2'	-4.84
C7A'	-C3A'	-C3' -	H3'	-178.88
C7A'	-C3A'	-C3'	-C2'	1.10
C4'	-C3A'	-C3'	-H3'	3.26
C4'	-C3A'	-C3'	-C2'	-176.75
C3'	-C3A'	-C7A'	-N1'	-0.67
C3'	-C3A'	-C7A'	-C7'	-179.07
C4'	-C3A'	-C7A'	-N1'	177.53
C4'	-C3A'	-C7A'	-C7'	-0.87
C3'	-C3A'	-C4'	-H4'	-2.81
C3'	-C3A'	-C4'	-C5'	177.20
C7A'	-C3A'	-C4'	-H4'	179.50
C7A'	-C3A'	-C4'	-C5'	-0.50
C3A'	-C3'	-C2'	-N1'	-1.08

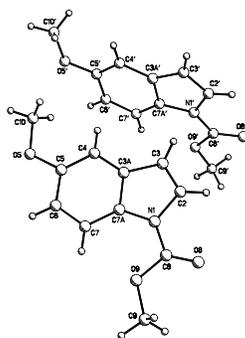


Continuación **Tabla 14.**

C3A'	-C3'	-C2'	-H2'	178.91
H3'	-C3'	-C2'	-N1'	178.91
H3'	-C3'	-C2'	-H2'	-1.10
N1'	-C7A'	-C7'	-C6'	-176.73
N1'	-C7A'	-C7'	-H7'	3.26
C3A'	-C7A'	-C7'	-C6'	1.15
C3A'	-C7A'	-C7'	-H7'	-178.87
H6'	-C6'	-C5'	-O5'	-0.49
H6'	-C6'	-C5'	-C4'	178.70
C7'	-C6'	-C5'	-O5'	179.52
C7'	-C6'	-C5'	-C4'	-1.29
H6'	-C6'	-C7'	-C7A'	179.94
H6'	-C6'	-C7'	-H7'	-0.04
C5'	-C6'	-C7'	-C7A'	-0.06
C5'	-C6'	-C7'	-H7'	179.95
C3A'	-C4'	-C5'	-O5'	-179.35
C3A'	-C4'	-C5'	-C6'	1.54
H4'	-C4'	-C5'	-O5'	0.66
H4'	-C4'	-C5'	-C6'	-178.46
C10	-O5	-C5	-C6	175.53
C10	-O5	-C5	-C4	-4.68
C5	-O5	-C10	-H10D	179.58
C5	-O5	-C10	-H10E	59.60
C5	-O5	-C10	-H10F	-60.40
C8	-N1	-C7A	-C3A	175.77
C8	-N1	-C7A	-C7	-1.48
C2	-N1	-C7A	-C3A	-1.00
C2	-N1	-C7A	-C7	-178.25
C7A	-N1	-C8	-O9	4.91

Continuación **Tabla 14.**

C7A	-N1	-C8	-O8	-175.48
C2	-N1	-C8	-O9	-178.67
C2	-N1	-C8	-O8	0.95
C7A	-N1	-C2	-C3	1.38
C7A	-N1	-C2	-H2	-178.62
C8	-N1	-C2	-C3	-175.77
C8	-N1	-C2	-H2	4.22
C9	-O9	-C8	-N1	179.03
C9	-O9	-C8	-O8	-0.59
C8	-O9	-C9	-H9A	-179.56
C8	-O9	-C9	-H9B	60.44
C8	-O9	-C9	-H9C	-59.56
C3	-C3A	-C7A	-N1	0.33
C3	-C3A	-C7A	-C7	177.98
C4	-C3A	-C7A	-N1	-177.50
C4	-C3A	-C7A	-C7	0.15
C7A	-C3A	-C3	-H3	-179.46
C7A	-C3A	-C3	-C2	0.53
C4	-C3A	-C3	-H3	-2.01
C4	-C3A	-C3	-C2	177.98
C7A	-C3A	-C4	-C5	1.35
C7A	-C3A	-C4	-H4	-178.65
C3	-C3A	-C4	-C5	-175.76
C3	-C3A	-C4	-H4	4.23
N1	-C7A	-C7	-C6	176.13
N1	-C7A	-C7	-H7	-3.89
C3A	-C7A	-C7	-C6	-0.84
C3A	-C7A	-C7	-H7	179.15
H6	-C6	-C5	-O5	1.35



Continuación **Tabla 14.**

H6	-C6	-C5	-C4	-178.44
C7	-C6	-C5	-O5	-178.64
C7	-C6	-C5	-C4	1.57
H6	-C6	-C7	-C7A	-179.95
H6	-C6	-C7	-H7	0.06
C5	-C6	-C7	-C7A	0.03
C5	-C6	-C7	-H7	-179.95
O5	-C5	-C4	-C3A	178.02
O5	-C5	-C4	-H4	-1.97
C6	-C5	-C4	-C3A	-2.20
C6	-C5	-C4	-H4	177.80
C3A	-C3	-C2	-N1	-1.17
C3A	-C3	-C2	-H2	178.83
H3	-C3	-C2	-N1	178.82
H3	-C3	-C2	-H2	-1.18