



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**SÍNTESIS FORMAL DE LA (+)- Y (-)-FLUSTRAMINA B
Y ASIGNACIÓN DE SU CONFIGURACIÓN ABSOLUTA
MEDIANTE RMN DE PROTÓN Y DICROÍSMO
CIRCULAR VIBRACIONAL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN QUÍMICA

PRESENTA:

REYNA EVELYN CORDERO RIVERA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO

Mineral de la Reforma, Hidalgo

Junio de 2014



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

DIRECCIÓN

M. en C. Julio César Leines Medécigo

Director de Administración Escolar

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

PRESENTE

Por este conducto le comunico que el jurado asignado al Candidato a Maestro en Química, **Q. Reyna Evelyn Cordero Rivera**, quien presenta el trabajo "Síntesis formal de la (+)- y (-)-flustramina B y asignación de su configuración absoluta mediante RMN de protón y dicroísmo circular vibracional", después de revisar el trabajo en reunión de sinodales, ha decidido **autorizar la impresión** del mismo, una vez realizadas las correcciones que fueron acordadas.

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

PRESIDENTE: Dr. Alejandro Álvarez Hernández (AAQ)

SECRETARIO: Dra. Myriam Meléndez Rodríguez (AAQ)

VOCAL: Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo (AAQ)

SUPLENTE: Dra. Maricruz Sánchez Zavala (AAQ)

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

ATENTAMENTE

"Amor, Orden y Progreso"

Mineral de la Reforma, Hgo., a 23 de junio de 2014

Dr. Orlando Ávila Pozos

Director del ICBI



PROMOTORse

Ciudad Universitaria Carretera Pachuca-Tulancingo
Km. 4.5. s/n Col. Carboneras C.P. 42184
Mineral de la Reforma, Hidalgo. México.
Tel: (771)7172000 ext. 2230 , 2231



Este trabajo de tesis se desarrolló en el Laboratorio 6 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por el Doctor Oscar Rodolfo Suárez Castillo y desarrollada con una beca (No. de registro 330632) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Este trabajo de tesis se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y forma parte del proyecto intitulado **“Hidrólisis de ésteres y monohidrólisis de diésteres mediante el uso de *t*-BuNH₂/H₂O/disolvente/ácido de Lewis y radiación de microondas”** (CONACYT-2012, No. de referencia 183481).

*Sí en la lid
el destino te derriba*

*Sí todo en tu camino
es cuesta arriba*

*Sí tu sonrisa
es ansia insatisfecha*

*Sí hay excesiva faena
y vil cosecha*

*Sí a tu caudal
se contraponen díques*

*Date una tregua
¡Pero no claudiques!*

Rudyard Kipling

Agradecimientos

Me es muy grato concluir con esta tesis, pues el tenerla en mis manos es una prueba de que los sueños se cumplen sin importar las dificultades que se encuentren en el camino, sólo hay que tener fe.

Sé que son muchas las personas que me han acompañado en esta etapa tan importante, sin embargo, primero quiero agradecer a Dios por brindarme la oportunidad de crecer no sólo académicamente, sino también como persona. Agradezco a mi madre Reyna Rivera Monter, mi amiga incondicional, mi pilar, mi todo, ésto y más es por y para ti y aunque ya no estés conmigo, te dedico esta tesis papá pues siempre te recuerdo.

Quiero reiterar mi agradecimiento y admiración a un ejemplo de trabajo y lealtad, mi asesor, el Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo, gracias por predicarnos con el ejemplo, por cultivar nuestra conciencia y nuestro juicio.

Agradezco de forma especial a la doctora Myriam Meléndez Rodríguez por encaminar siempre nuestros trabajos a la excelencia.

Doctora Maricruz Sánchez Zavala, gracias por las aportaciones hechas a este trabajo y los consejos en el trabajo experimental.

Así también, quiero agradecer al Dr. Alejandro Álvarez Hernández, por mostrarme lo maravilloso de la química Orgánica, pero sobre todo, por dejarme ver la gran calidad humana y la generosidad en usted.

A mis compañeros y hoy en día amigos que el laboratorio me ha dado la oportunidad de conocer, a Nayely y Claudia, gracias por apoyarme en los momentos de flaqueza y cuando más necesité de una mano amiga, gracias por estar ahí y por enseñarme que siempre hay que seguir adelante, sin importar cuán difícil pueda ser la situación. Gracias Pepe por tanto apoyo y por dejarme conocer al ser humano tan generoso que hay en ti y también por los regaños, aunque no lo creas, sé que en más de una ocasión me hacían falta. Gracias

Alberto por todo tu apoyo en cuestiones de programas, pero también por escucharme y hacerme reír muchas ocasiones.

Agradezco a la vida misma por dejarme experimentar tantas emociones en esta etapa, pues he aprendido que hasta en los malos ratos siempre hay algo bueno, todo es cuestión de actitud.

Finalmente, y para cuando puedan leer esto mis pequeñas Jimena y María, gracias por hacerme sentir el más tierno y puro amor; y a toda mi familia, gracias por todo su apoyo y el amor que siempre me han dado.

ÍNDICE

	Pag.
1. Introducción	1
2. Antecedentes	12
2.1 Síntesis de la flustramina B de forma enantioselectiva	13
3. Justificación	21
4. Objetivo	22
5. Resultados y discusión	23
6. Conclusiones	76
7. Parte experimental	78
8. Referencias	86
9. Apéndice	89

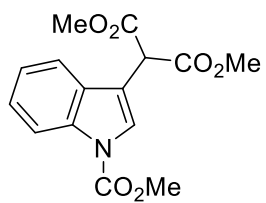
Lista de abreviaturas, acrónimos y símbolos.

Å	Ángstrom
A_L	absorbancia a la izquierda
A_R	absorbancia a la derecha
ac	acuosa
anH	anharmonicidad
AOV	actividad vibracional óptica
BOC	<i>terc</i> -butilo carbonilo
B3LYP	Becke, Three-Parameter, Lee-Yang-Parr
B3PW91	Becke, Three-Parameter, Perdew-Wang,1991
c	concentración
CCF	cromatografía en capa fina
cm^{-1}	número de onda
°C	grado Celsius
δ	desplazamiento químico
δ^R	desplazamiento químico del estereoisómero <i>R</i>
δ^S	desplazamiento químico del estereoisómero <i>S</i>
$\Delta\delta$	diferencia de desplazamiento químico
$\Delta\delta^{RS}$	diferencia de desplazamiento químico entre los estereoisómeros [<i>R</i>] – [<i>S</i>]
$\Delta\epsilon$	diferencia de absortividad molar
ΔA	diferencia de absorbancia
ΔE	diferencia de Energía
ΔG	diferencia de energía de Gibbs
ΔH	diferencia de entalpía
ΔS	diferencia de entropía
DC	dicroísmo circular

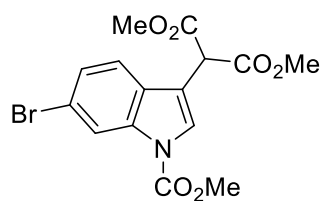
DCC	diciclohexilcarbodiimida
dda	doble de doble ancha
DGDZVP	DeGauss Doble Z Valencia Polarizada
DCV	dicroísmo circular vibracional
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC·HCl	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
eq	equivalentes
h	hora
Hz	Hertz
HMBCHT	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQCHT	Heteronuclear Single Bond Correlation
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
K	constante de equilibrio
kcal	kilocalorías
M	concentración molar
[M] [‡]	ión molecular
MHz	megahertz
min	minutos
mL	mililitro
MMFF94	Mecánica Molecular con Campo de Fuerza 94
MTPA	ácido metoxitri fluorofenilacético
MS 4Å	mallla molecular de 4 angstroms
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
ORD	Dispersión Rotatoria Óptica

ppm	partes por millón
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
PEM	Modulador Fotoelástico
p.f.	punto de fusión
R	constante universal de los gases ideales
<i>R</i>	<i>Rectus</i>
RDQ	reactivo de derivación quirál
<i>R_f</i>	Relación de frentes
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN de ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
<i>S</i>	<i>Sinister</i>
s	simple
<i>S_E</i>	enantiómero correcto
<i>S_{-E}</i>	enantiómero incorrecto
sept	séptuple
T	temperatura
t	triple
t.a.	temperatura ambiente
TMS	tetrametilsilano
TFD	Teoría de Funcionales de la Densidad
THF	tetrahidrofurano
TMSI	ioduro de trimetilsililo
TZVP	Triple Z Valencia Polarizada
ν	frecuencia

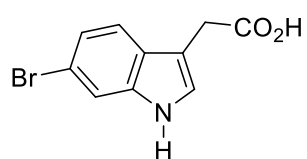
COMPUESTOS SINTETIZADOS EN ESTE TRABAJO



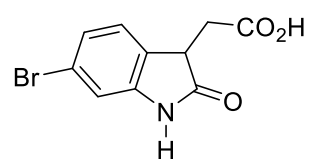
31



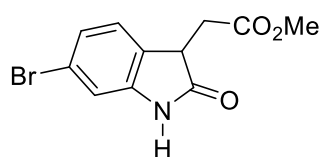
32



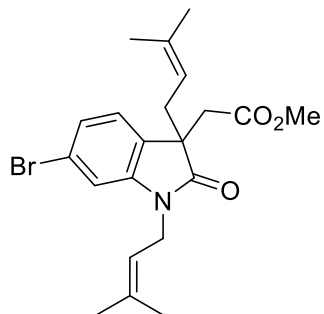
33



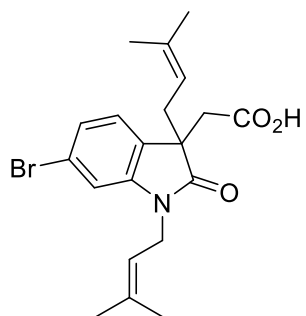
34



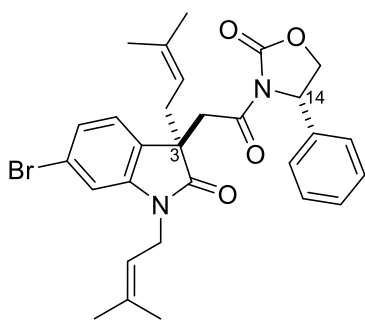
35



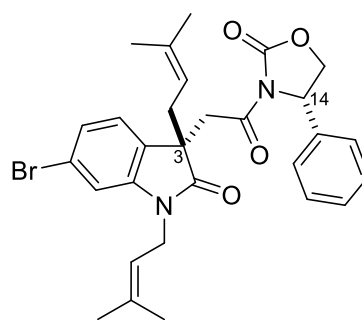
36



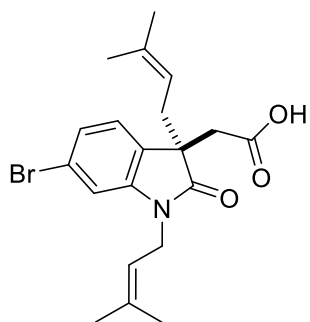
25



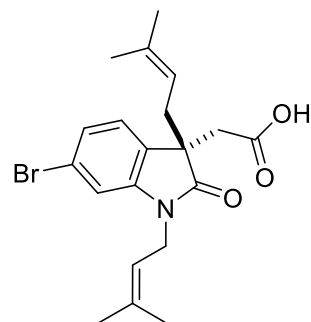
(3*R*,14*S*)-**38**



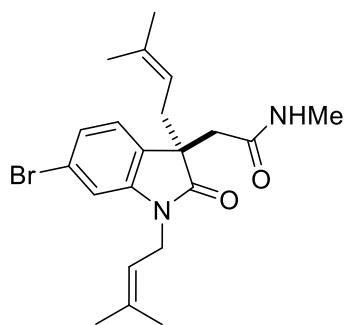
(3*S*,14*S*)-**38**



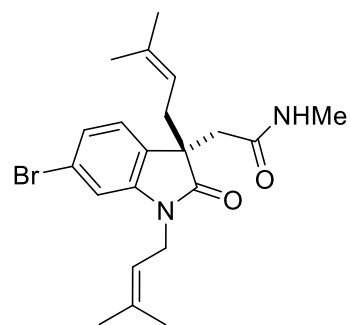
(*R*)-**25**



(*S*)-**25**



(*R*)-**26**



(*S*)-**26**

1. INTRODUCCIÓN

El interés por determinar la estereoquímica absoluta de un compuesto orgánico quiral radica en reconocer que a menudo, ésta determina propiedades importantes desde el punto de vista químico, físico, biológico y farmacéutico.¹

Existen varios métodos experimentales para la determinación de la configuración absoluta en los compuestos orgánicos. El más ampliamente conocido es la cristalografía de rayos X, seguido por métodos quirópticos, como el dicroísmo circular (DC), la dispersión rotatoria óptica (DRO) o la rotación específica. Sin embargo, el uso de estas técnicas podría presentar algunos inconvenientes y limitantes relacionados a los propios equipos, los cuales son específicos para cada estudio y podrían requerir de entrenamiento especial para su operación. En algunos casos como la difracción de rayos X se requiere de un monocristal de buena calidad, de otra forma no se puede obtener la información requerida. Otros métodos para la determinación de la configuración absoluta incluyen el dicroísmo circular vibracional (DCV), el Raman vibracional y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).¹

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)¹ es un método que frecuentemente se usa para determinar la configuración absoluta debido a que presenta varias ventajas:

- a) Los equipos están disponibles en prácticamente todos los laboratorios.
- b) No se requiere un conocimiento profundo de los fundamentos del método.
- c) Sólo se requiere de una pequeña cantidad de muestra, la cual puede ser recuperada después de obtener los espectros.
- d) El análisis se lleva a cabo en solución.

El procedimiento más común mediante este método implica la derivación del sustrato con los enantiómeros de un compuesto conocido como reactivo de derivación quiral (RDQ) para formar dos derivados diastereoméricos en los cuales la unión entre el RDQ y el sustrato es covalente. Esta metodología permite obtener diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta$) significativos en los espectros de RMN de ^1H de ambos diastereoisómeros, cuyos signos (+ ó -) son de gran utilidad para la asignación de la configuración absoluta de los compuestos en estudio. Los $\Delta\delta$ generados son consecuencia de las características estructurales que el RDQ presenta, las cuales afectan de manera selectiva el desplazamiento químico de algunos núcleos en el sustrato, mientras que el desplazamiento químico de otros permanece inalterado.

Dentro de los RDQ más conocidos y usados se encuentran los ácidos metoxitri fluorometilfenilacético (**1**) (ácido de Mosher) y metoxifenilacético (**2**) (ácido de Trost) (Figura 1), que han sido utilizados para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes, aminas, dioles, cianohidrin, etc. La derivación de un sustrato con el ácido de Mosher se denomina “método de Mosher” y con el ácido de Trost, “método de Trost”.¹



Figura 1. Ácidos de Mosher (**1**) y Trost (**2**).

Las características que un RDQ debe presentar son las siguientes¹:

- a) Un grupo polar o voluminoso que favorezca mayoritariamente una conformación determinada en el diastereoisómero.
- b) Un grupo funcional que permita la unión covalente con el sustrato.

- c) Un grupo arilo que genere un efecto anisotrópico importante, de protección o desprotección, sobre alguno de los grupos presentes en el sustrato de manera selectiva.

Además, un RDQ debe ser de alta pureza enantiomérica, de fácil disponibilidad, económico, altamente reactivo con el sustrato y no debe favorecer resoluciones cinéticas.

El análisis del signo positivo o negativo del parámetro $\Delta\delta$ brinda información acerca de la configuración absoluta de los centros estereogénicos en el sustrato. Por ejemplo, como se observa en la Figura 2, cuando el alcohol (*R*)-**3** se deriva con las antípodas (*R*) y (*S*) del RDQ ácido metoxitri fluorofenilacético (MTPA) (**1**) en sus correspondientes ésteres diastereoisoméricos (*R,R*)-**4a** y (*S,R*)-**4a** y se comparan los espectros de RMN de ^1H de ambos ésteres **4a** se observa que la señal generada por el grupo L_1 tiene un $\Delta\delta^{RS}$ positivo, esto al considerar que el $\Delta\delta^{RS}$ se define como la diferencia del valor de desplazamiento químico de la señal de este grupo en el éster diastereoisomérico (*R,R*)-**4a** menos el desplazamiento químico de dicha señal en el diastereoisómero (*S,R*)-**4a**. En el diastereoisómero (*S,R*)-**4a** el sustituyente L_1 se encuentra protegido anisotrópicamente por el grupo fenilo (i), lo cual ocasionará un desplazamiento químico a menor frecuencia en comparación con el que se presenta en el diastereoisómero (*R,R*)-**4a**, dando un valor positivo de $\Delta\delta^{RS}$ ($\Delta\delta^{RS} > 0$). Por el contrario, el sustituyente L_2 está protegido por el grupo fenilo en el diastereoisómero (*R,R*)-**4a** (ii) y no es afectado en el diastereoisómero (*S,R*)-**4a**, situación que origina un valor negativo de $\Delta\delta^{RS}$ ($\Delta\delta^{RS} < 0$).¹

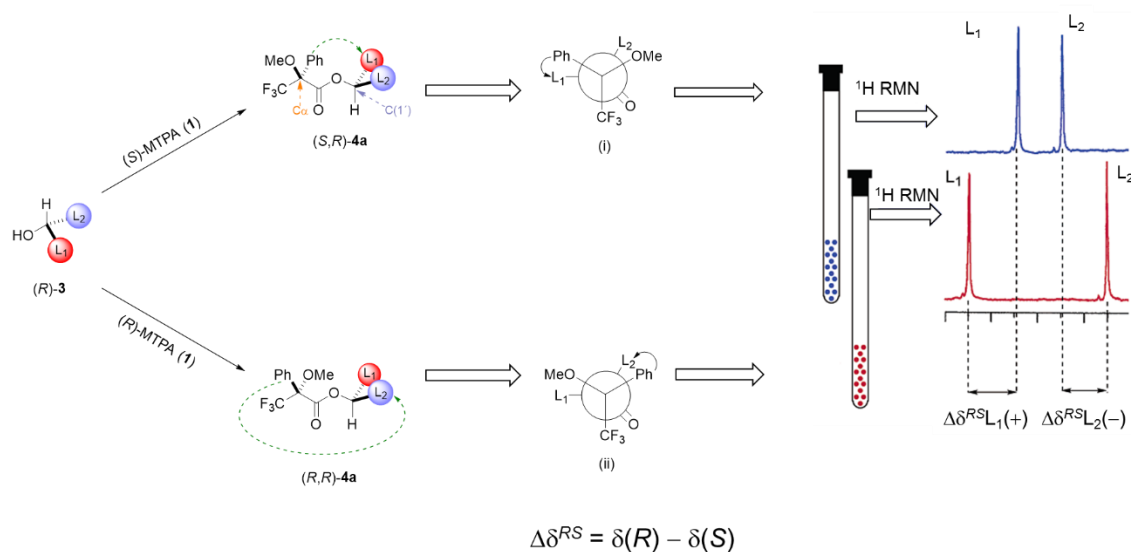
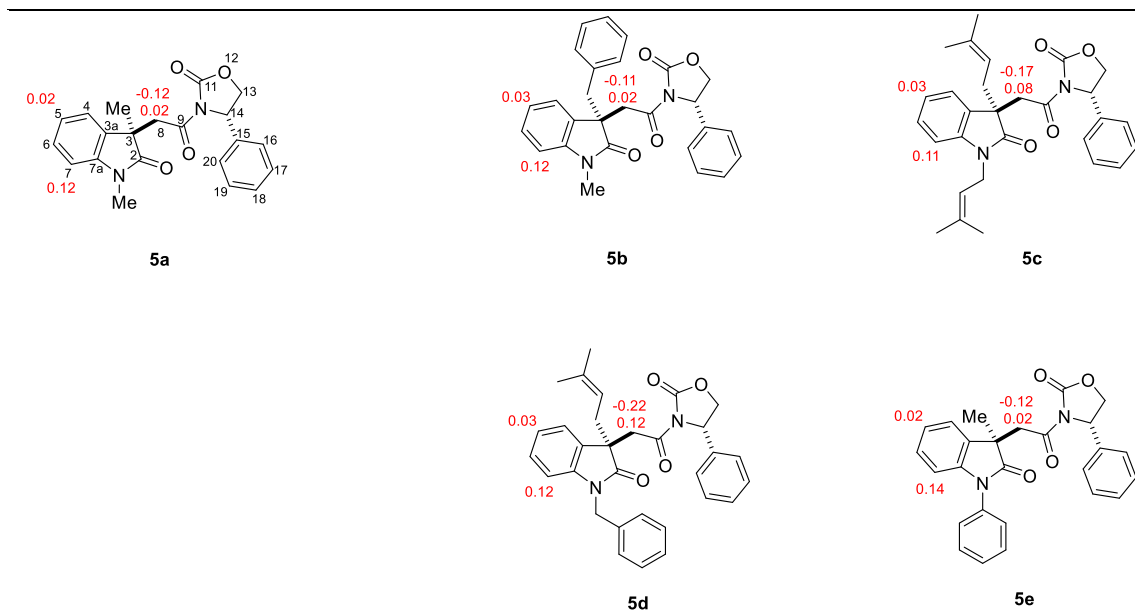


Figura 2. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ generados mediante el uso de un RDQ en RMN de ^1H .

Un RDQ que cumpla con las características antes mencionadas permite hallar sistematicidad en el signo en los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para una familia de compuestos de igual configuración en el sustrato, con lo cual se puede establecer un modelo conformacional empírico que permite correlacionar la estereoquímica absoluta del RDQ con la configuración desconocida en el sustrato para así establecer la configuración absoluta de este último. A manera de ejemplo en nuestro grupo de investigación² se ha utilizado a la (S)-4-feniloxazolidin-2-ona como RDQ para la asignación de la configuración absoluta de derivados 3-oxoindolilacetil-4-feniloxazolidinona **5**, hallándose valores de $\Delta\delta^{RS}$ significativos y sistematicidad en el signo encontrado (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ en derivados 3-oxoindolilacetil-4-feniloxazolidinonas **5a-e**.

$$\Delta\delta^{RS} = \delta(3R,14S)\text{-} \mathbf{5a-e} - \delta(3S,14S)\text{-} \mathbf{5a-e}$$

Los valores positivos de $\Delta\delta^{RS}$ mostrados en la Tabla 1 para los protones aromáticos del indol sugieren que en las imidas diastereoisoméricas (3S,14S)-**5a-e** el anillo aromático del fragmento oxazolidinona se encuentra orientado frente al anillo aromático del fragmento oxindol ocasionando un efecto de protección diamagnética recíproco en ambos anillos (Figura 3b). Por otro lado, en las imidas (3R,14S)-**5a-e** dicha protección no se observa (Figura 3a).

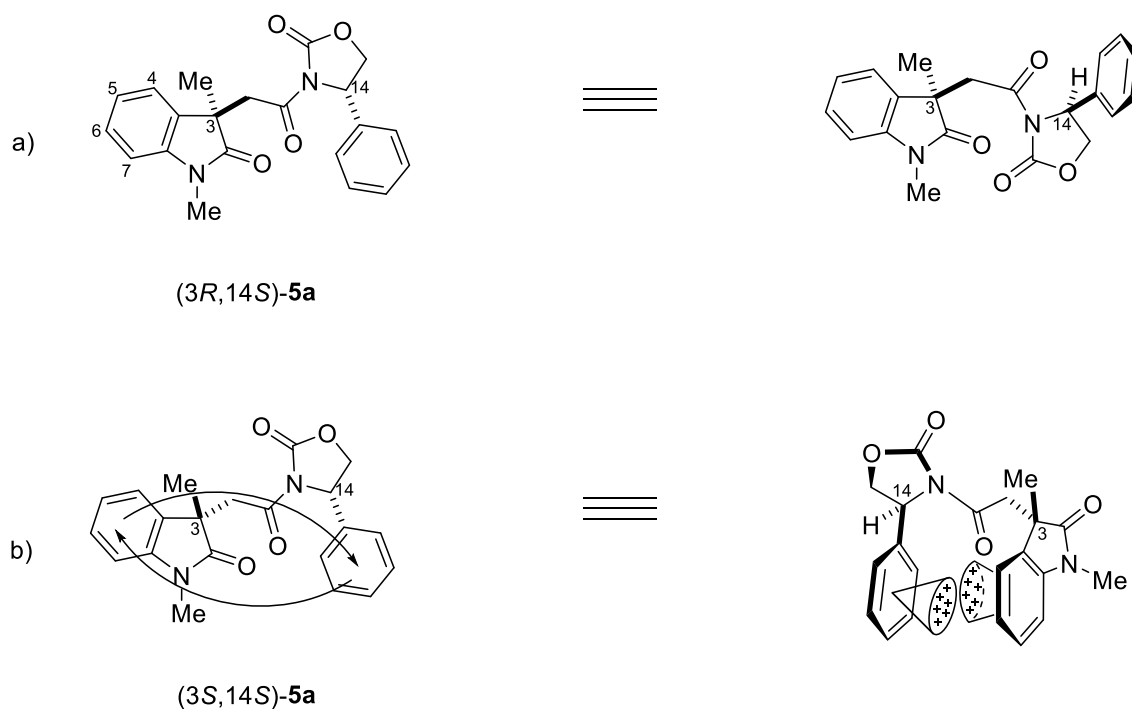


Figura 3. Modelo conformacional empírico para las imidas (3R,14S)-**5a** (a) y (3S,14S)-**5a** (b) mostrando el efecto anisotrópico entre los grupos fenilo del oxindol y de la (S)-oxazolidinona en la imida (3S,14S)-**5a**.

Adicionalmente, cabe señalar que en general, en solución los derivados diastereoisoméricos existen en un equilibrio conformacional complejo, como resultado del libre giro de los enlaces sencillos, lo que repercute notablemente en los valores de $\Delta\delta^{RS}$ ya que en algunos confórmeros el efecto anisotrópico podría resultar poco efectivo o simplemente no ser evidente. Es importante resaltar entonces, que el espectro de RMN es el promedio ponderado de los confórmeros considerando la distribución poblacional de cada uno de ellos.¹

Mencionado lo anterior, resulta de primordial importancia entender la preferencia conformacional de los diastereoisómeros en estudio ya que es esencial correlacionar la configuración absoluta con su estructura molecular. El análisis molecular se inicia a partir de la intuición química con el uso de modelos tipo André Dreiding y con base en dicho análisis se pueden proponer los confórmeros

de menor energía. Posteriormente, y con el uso de cálculos teóricos se puede confirmar el análisis químico previo y determinar la energía relativa de cada conformero principal, así como la fuerza y dirección del efecto anisotrópico sobre los sustituyentes del sustrato en cada conformero.

Por otro lado, como se mencionó al principio, la configuración absoluta de un compuesto también se puede determinar mediante la actividad vibracional óptica (AOV), la cual se basa en el dicroísmo circular vibracional (DCV) y en la actividad óptica vibracional Raman (AOV). El DCV es usado de manera rutinaria en una gran variedad de estudios, incluyendo la quiralidad molecular, síntesis asimétrica, catálisis quiral, búsqueda de nuevos fármacos, farmacología y productos naturales.³

En términos generales el dicroísmo circular (DC) es la diferencia de absorción entre la luz polarizada circularmente a la izquierda y la polarizada a la derecha durante una transición vibracional.⁴ La diferencia de absorbancia ΔA con frecuencia está dada por la ecuación 1:

$$\Delta A = A_L - A_R \quad (1)$$

donde A_L y A_R representan la absorbancia a la izquierda y a la derecha de la luz polarizada circularmente. El DCV es la medición de esta diferencia de absorción en la región del infrarrojo donde las transiciones vibracionales ocurren en el estado basal de la molécula.

La razón principal del uso del DCV para determinar la configuración absoluta radica en el hecho de que los pares de enantiómeros (+ y -) muestran una diferencia de absorción opuesta⁴ (ecuación 2),

$$\Delta A_+ = -\Delta A_- \quad (2)$$

es decir, sus espectros de DCV serán igual en intensidad pero de signo opuesto, tal como se muestra en la Figura 4 para el (1*R*)-(+)- y (1*S*)-(-)-alcanfor (**6**).³

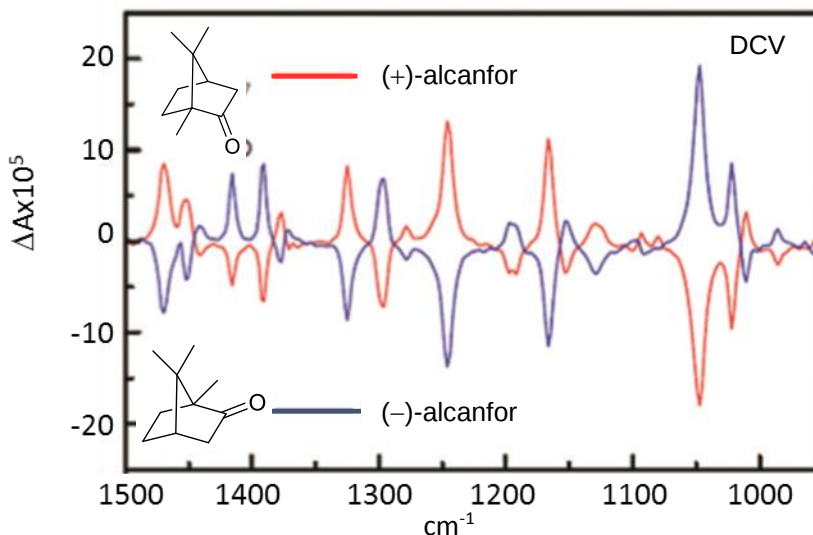


Figura 4. Espectro de DCV observado para el (+)- y (-)- alcanfor (**6**) en CCl₄.

Se estima que en los últimos años se han determinado más de 3000 configuraciones absolutas con el uso de DCV, sin embargo dicha cifra ha ido aumentando rápidamente³ ya que esta técnica presenta varias ventajas sobre otros métodos ampliamente usados pues no requiere de un monocristal, cromóforos o derivaciones de la molécula de configuración desconocida.⁴

Para determinar la configuración absoluta de una molécula quiral mediante DCV se comparan los espectros de IR y DCV experimentales de una molécula de configuración desconocida con los obtenidos mediante cálculos teóricos, usando la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), para cada uno de los dos enantiómeros de la molécula en estudio. Si el signo y la intensidad relativa de las bandas observadas en el espectro experimental de DCV son iguales o similares a las del espectro calculado para uno de los enantiómeros entonces, la configuración absoluta de la molécula en estudio es la misma que la configuración absoluta seleccionada para el cálculo. Por ejemplo, en nuestro grupo de investigación² se ha asignado la configuración absoluta de las imidas diastereoisoméricas **5a** mediante DCV. Para esto, inicialmente se obtuvieron los espectros experimentales de DCV para los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)-**5a** y (3*S*,14*S*)-**5a** (Figura 5a) y posteriormente se calcularon sus espectros de DCV

usando cálculos de TFD a nivel de teoría B3PW91/DGDZVP2 (Figura 5b). Los espectros experimentales se compararon con los calculados, encontrándose que el espectro experimental del trazo izquierdo (Figura 5a) correlaciona con el espectro teórico de la imida de configuración (3*R*,14*S*) (Figura 5b), mientras que el del trazo de la derecha (Figura 5a) correlaciona con el espectro teórico de la imida de configuración (3*S*,14*S*) (Figura 5b).

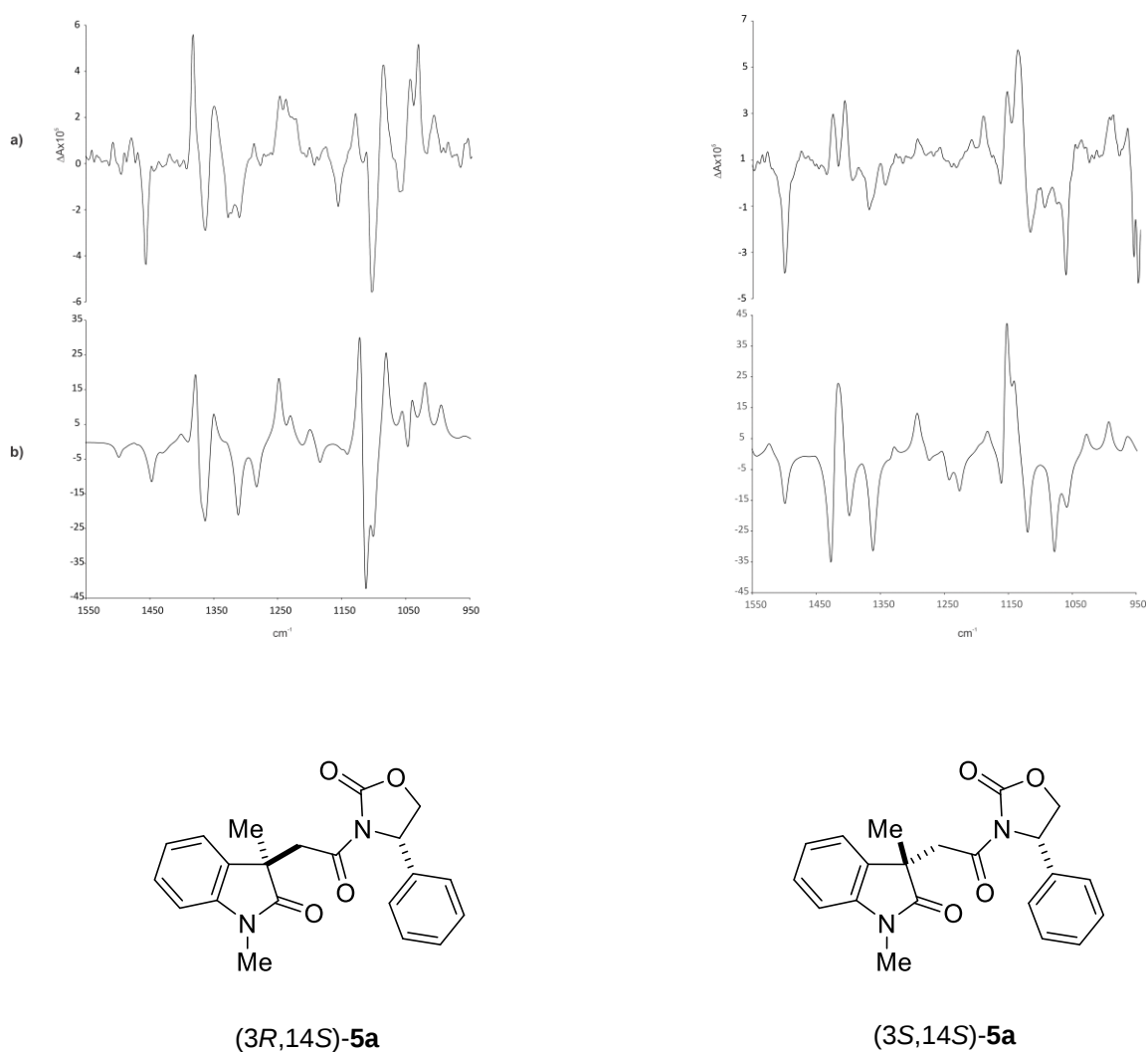


Figura 5. Espectros de DCV experimentales (a) y teóricos (b) usando cálculos de TFD a nivel B3PW91/DGDZVP2 para las imidas (3*R*,14*S*)-5a y (3*S*,14*S*)-5a.

La primera medición de DCV para una muestra en solución data de mediados de los años setenta usando un espectrofotómetro de IR dispersivo. Como el espectro obtenido presentaba demasiado ruido y las señales eran débiles, se desarrollaron mejoras en los dispositivos electrónicos llamados moduladores fotoelásticos (PEM), que se utilizan para modular o variar a una determinada frecuencia, la polarización del rayo de luz. El desarrollo de espectrofotómetros de IR con transformada de Fourier también trajo beneficios en la obtención de mejores espectros.³

En la figura 6 se muestra el diagrama de un espectrofotómetro de DCV en el cual, inicialmente, el rayo de luz no polarizado se emite de manera aleatoria usando dos fuentes de carburo de silicio (CSi) y pasa primero a través de un filtro óptico con la finalidad de obtener un espectro con mejor relación señal a ruido. Después, el rayo es polarizado mediante un polarizador lineal. La luz polarizada linealmente es posteriormente cambiada a la frecuencia de un modulador fotoelástico (PEM) como luz circularmente polarizada hacia la derecha y hacia la izquierda. Así, el rayo es transmitido a través de la muestra y enfocado hacia un detector de IR. La señal detectada es dividida en dos canales. El primer canal, el cual contiene el espectro del rayo individual, es poco filtrado. El segundo canal, contiene la señal de DCV y es altamente filtrada y detectada a la frecuencia del PEM usando un amplificador lock-in.³

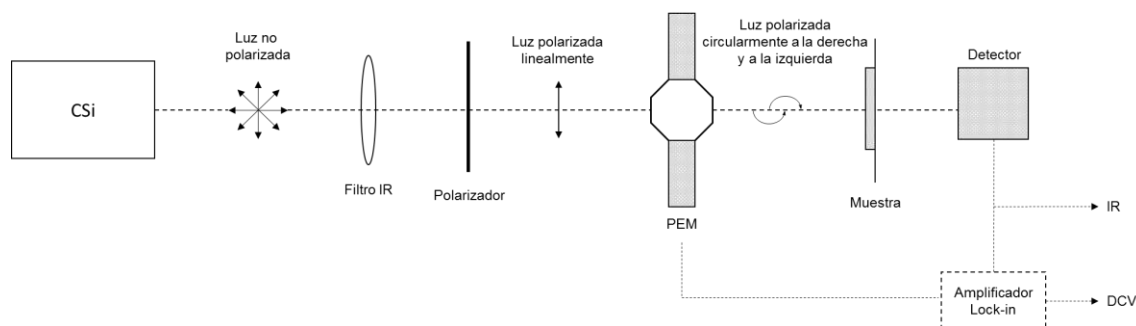


Figura 6. Diagrama de un espectrofotómetro de DCV.

Los espectros de DCV pueden ser simulados mediante cálculos de química computacional. Para el cálculo, primero se define la configuración absoluta de un estereoisómero y se lleva a cabo una búsqueda conformacional con el propósito de identificar las conformaciones de menor energía en el compuesto seleccionado. Una vez que la geometría de los conformeros encontrados es optimizada de acuerdo al nivel de teoría requerido, el espectro de DCV puede ser calculado y comparado con el espectro experimental, permitiendo así asignar la configuración absoluta por correlación.⁵ La interpretación de los espectros de DCV requiere de un algoritmo que correlacione los espectros experimentales y teóricos. La correlación entre ambos espectros puede llevarse a cabo por simple inspección del “ojo humano”, sin embargo, en la actualidad existen criterios para evaluar el nivel de confiabilidad en la asignación de la configuración absoluta donde a partir de tratamientos estadístico-matemáticos se pueden obtener valores de correlación entre el espectro teórico y el experimental.⁶

Actualmente, los cálculos para el DCV se llevan a cabo usando Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) siendo los funcionales híbridos B3LYP y B3PW91 los más utilizados ya que han mostrado mejor correlación con los espectros experimentales en comparación con aquellos obtenidos con los métodos de Hartree-Fock. Otra elección importante es el juego de bases a usar siendo, en términos generales, que bases más grandes darán mejores descripciones de una molécula, sin embargo tienen el inconveniente de incrementar el tiempo de cómputo. Se ha demostrado que con la base TZVP se obtiene una correlación excelente entre los espectros experimentales y teóricos.⁵

De esta manera, el DCV se ha convertido en una poderosa herramienta para determinar configuraciones absolutas de moléculas quirales en solución ya que con el paso de los años se han dado mejoras a los instrumentos para la obtención de los espectros de DCV, a los diferentes métodos computacionales para la obtención de los espectros calculados y al desarrollo de algoritmos que permitan evaluar la correlación entre los espectros de DCV experimentales y teóricos.

2. ANTECEDENTES

Los derivados indólicos bromados presentes en la naturaleza son metabolitos secundarios que han sido aislados principalmente de especies marinas. El invertebrado marino *Flustra foliacea* es una fuente importante de alcaloides bromados que presentan la peculiar estructura del esqueleto pirrolo-[2,3-*b*]-indol, conteniendo además sustituyentes prenilo y/o 1,1-dimetilalilo en diferentes posiciones.⁷ Dentro de dichos alcaloides se encuentran las denominadas flustraminas A (**7**) y B (**8**), las cuales fueron los primeros metabolitos en ser identificados en esta especie.⁸ También se han aislado las flustramidas A (**9**) y B (**10**). Las flustraminas contienen un grupo prenilo o 1,1-dimetilalilo en la posición C3a (Figura 7). Las flustraminas A y B han despertado gran interés debido a que son biológicamente activas, pues han mostrado actividad relajante tanto del músculo liso como esquelético.⁹

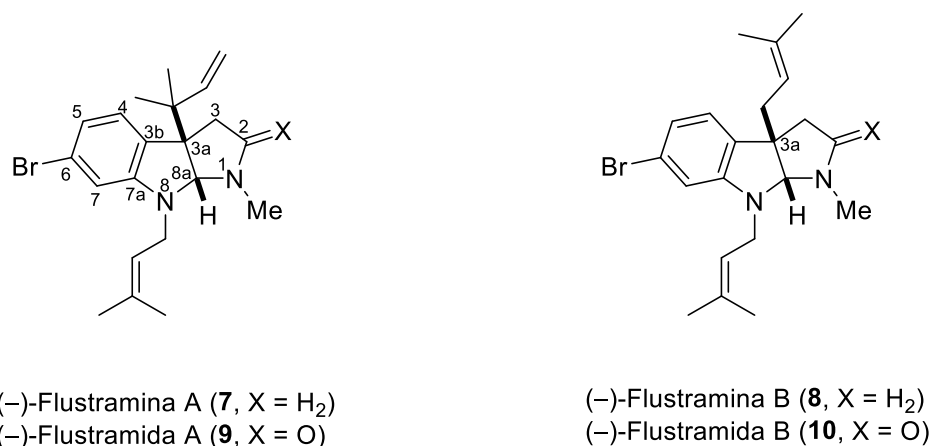
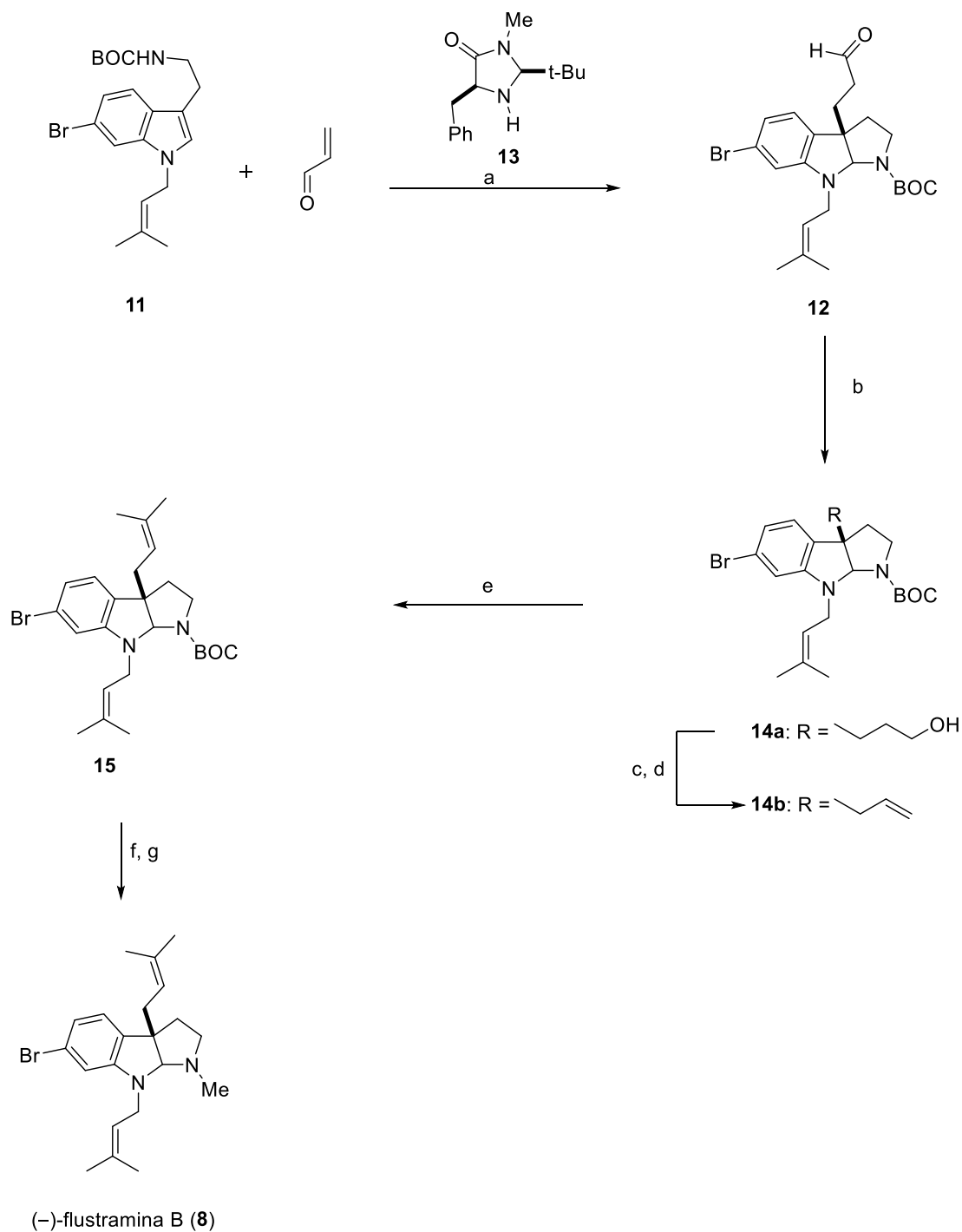


Figura 7. Flustraminas aisladas de *Flustra foliacea*.

Debido a su potencial como nuevas drogas medicinales los alcaloides marinos han despertado gran interés en su aislamiento, caracterización y síntesis en forma enantioméricamente pura.⁷ Bajo este contexto, a continuación se detallan algunas síntesis descritas para la obtención de la flustramina B en forma enantioméricamente pura.

2.1 Síntesis de la flustramina B de forma enantioselectiva

El grupo de investigación de MacMillan¹⁰ sintetizó la (–)-flustramina B mediante una metodología que tiene como reacción clave una adición-ciclación tipo Michael, con la finalidad de construir el esqueleto pirroloindólico (Esquema 1). La síntesis se inició con el derivado de la 6-bromotriptamina **11**, el cual fue transformado al pirroloindol **12** mediante la reacción con acroleína en presencia del inductor quiral imidasolidinona (**13**). La formación del grupo alilo en **14b** se logró mediante la reducción del grupo formilo en **12** al alcohol correspondiente para dar **14a**, su derivación al grupo mesilo y posterior desplazamiento de éste con NO₂PhSeCN cuya oxidación con H₂O₂ en el átomo de selenio favoreció la reacción de eliminación con la concomitante formación de la olefina terminal en **14b**. La metátesis de dicha olefina, mediante el catalizador de Grubbs de segunda generación, condujo a la formación del grupo prenilo en **15**. Finalmente, la remoción selectiva del grupo protector BOC en **15**, seguida de la *N*-metilación reductiva permitió obtener la (–)-flustramina B (**8**).

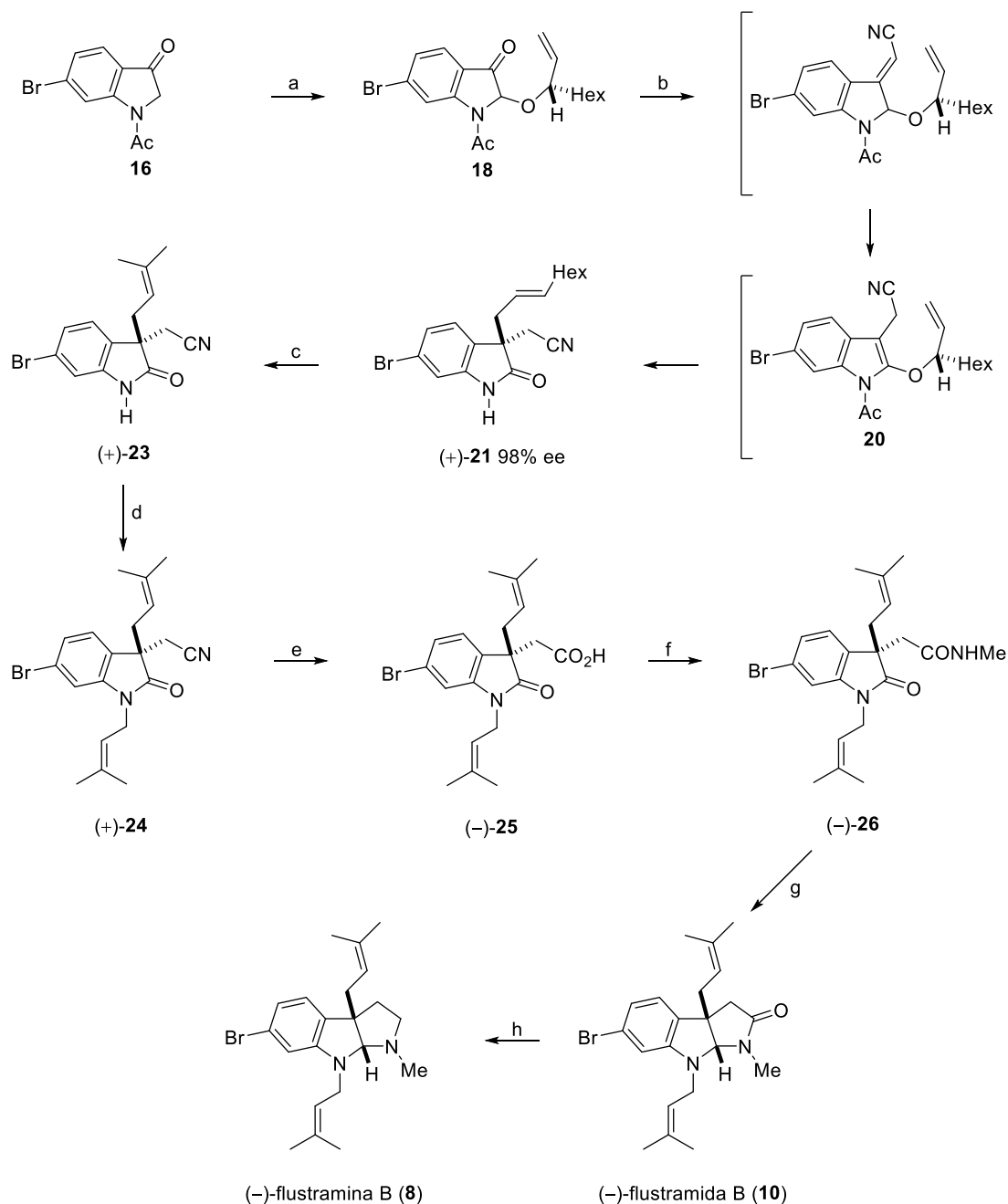


Condiciones: a) 20% mol catalizador imidazolidinona, *p*-TsOH; b) NaBH₄, MeOH, 78% pasos a y b; c) MsCl; d) NO₂PhSeCN, H₂O₂, 89% pasos c y d; e) 2-metil-2-butenio, catalizador de Grubbs, 94%; f) TMSI; g) NaBH₄, (CH₂O)_n, 89% pasos f y g.

Esquema 1. Síntesis de la (-)-flustramina B (**8**) mediante una reacción tipo Michael.

Por su parte, Kawasaki y colaboradores⁹ también llevaron a cabo la síntesis enantioselectiva de la (–)-flustramina B (**8**) mediante una metodología que incluye el reordenamiento tipo Claisen y una ciclación reductiva para formar el esqueleto pirroloindólico (Esquema 2). La síntesis se inició con la bromación de la 6-bromoindolin-3-ona **16** y posterior sustitución del átomo de bromo con (S)-1-nonen-3-ol (**17**) en presencia de malla molecular (MS 4 Å) dando lugar a una mezcla distereoisomérica del indoxilo **18**. La reacción de **18** con cianometilfosfonato (**19**) en presencia de *t*-BuOK favoreció el reordenamiento de Claisen de **20** generado *in situ* a partir de la isomerización de **20**, dando de manera enantioselectiva (98% ee) la (S),(E)-3-cianometil-3-(2-nonenil)indolin-2-ona (**21**). La conversión del grupo nonenilo en **21**, en prenilo se logró mediante ozonólisis del doble enlace y posterior reacción de Wittig con 2-propilidenfosforano (**22**) dando lugar a la 3-prenilindolin-2-ona **23**. La posterior prenilación de **23** e hidrólisis del grupo ciano en **24** dio lugar al ácido carboxílico **25**, cuyo tratamiento con pentafluorofenol y EDC·HCl generó *in situ* el anhídrido mixto correspondiente el cual se trató con metilamina para obtener la *N*-metilamida **26**. Finalmente, el tratamiento de **26** con alano-*N,N*-dimetiletilamina dio lugar a la reducción quimioselectiva del grupo carbonilo en C2 para obtener la (–)-flustramida B (**10**) o la (–)-flustramina B (**8**) dependiendo de la temperatura de reacción.

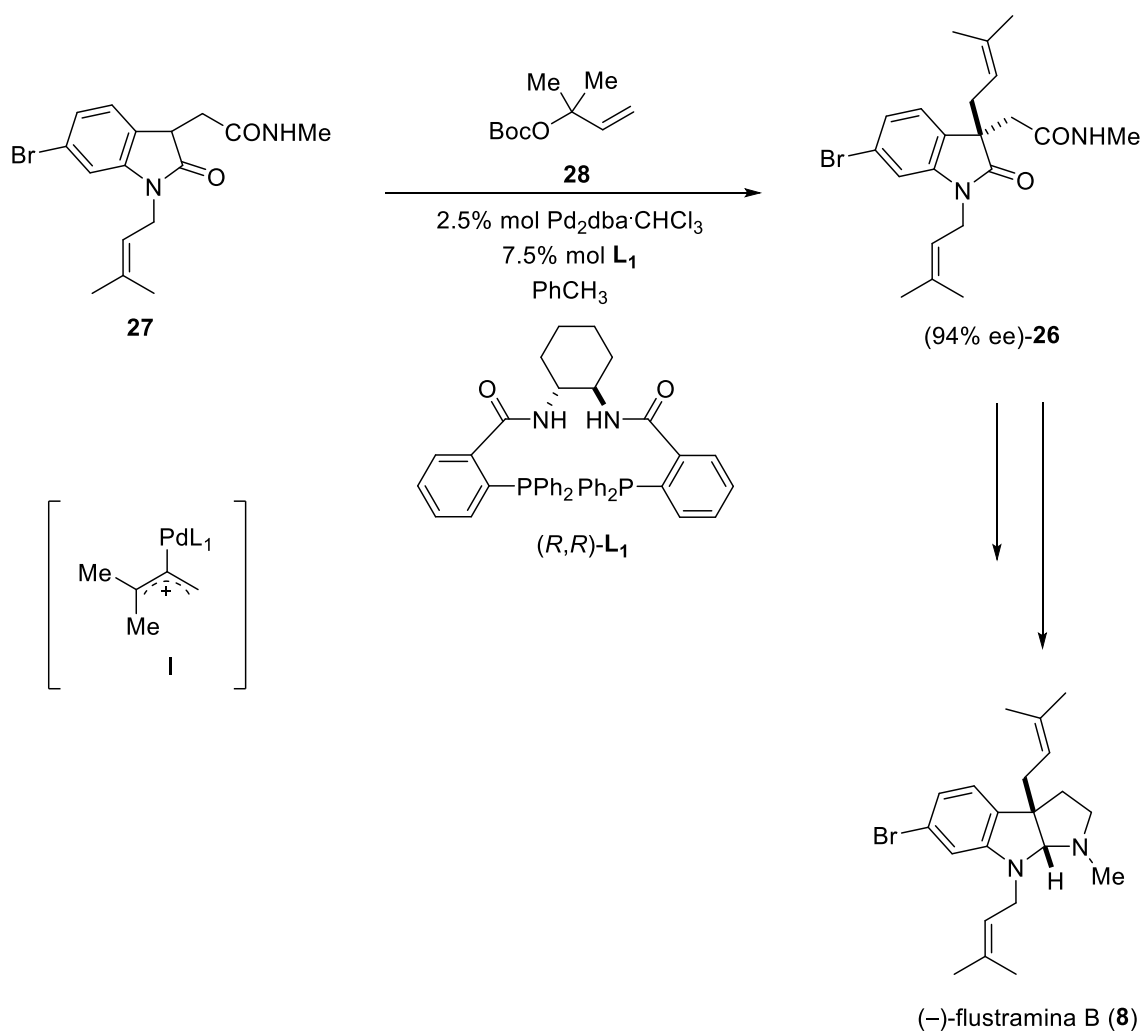
Es importante mencionar que los autores llevaron a cabo la asignación tentativa de la estereoquímica para la flustramina B considerando la configuración generada en el estado de transición del reordenamiento tipo Claisen y comparando las rotaciones específicas de la serie de compuestos con el grupo 1,1-dimetilalilo con las de los derivados que poseen el grupo prenilo.



Condiciones: a) Br_2 , CH_2Cl_2 después (S)-1-nonen-3-ol (**17**), MS 4A, MeCN/DMF 50%; b) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (**19**), *t*-BuOK, DMF, 70%; c) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, después Ph_3P , después $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CMe}_2$ (**22**) 54%; d) NaH, bromuro de prenilo, DMF, 97%; e) 35% NaOH (ac), MeOH, >99%; f) EDC·HCl, $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, Et_3N , THF, después MeNH_2 , gas, 75%; g) $\text{AlH}_3\cdot\text{EtN}(\text{Me})_2$, THF, -15°C , 95%; h) $\text{AlH}_3\cdot\text{EtN}(\text{Me})_2$, THF, t.a., 97%.

Esquema 2. Síntesis de la (-)-flustramina B (**8**) mediante el reordenamiento tipo Claisen.

Trost¹¹ y colaboradores desarrollaron una metodología para la síntesis y asignación de la configuración relativa de la (–)-flustramina B (**8**) mediante prenilación asimétrica catalizada por paladio (Esquema 3). Para esto, la prenilación regioselectiva/asimétrica de oxindoles *N*-sustituidos como **27** se llevó a cabo mediante la adición del complejo organometálico π -prenilpaladio (I), generado *in situ* por el grupo alilo en **28**, Pd(0) y el ligante (*R,R*)-**L**₁, con lo cual se obtuvo la amida diprenilada **26** (96% ee). La estereoquímica de la reacción de prenilación se debe a que el oxindol se aproxima al complejo π -prenilpaladio como se muestra en la Figura 8. Finalmente, para la obtención de la (–)-flustramina B (**8**) se siguió la metodología descrita previamente por Kawasaki y colaboradores.⁹ La asignación de la configuración relativa para la (–)-flustramina B (**8**) se realizó por comparación del signo de la rotación óptica del producto pirroloindólico final con el reportado en la literatura para dicha flustramina.



Esquema 3. Síntesis de la (-)-flustramina B (**8**) mediante prenilación asimétrica de **27**.

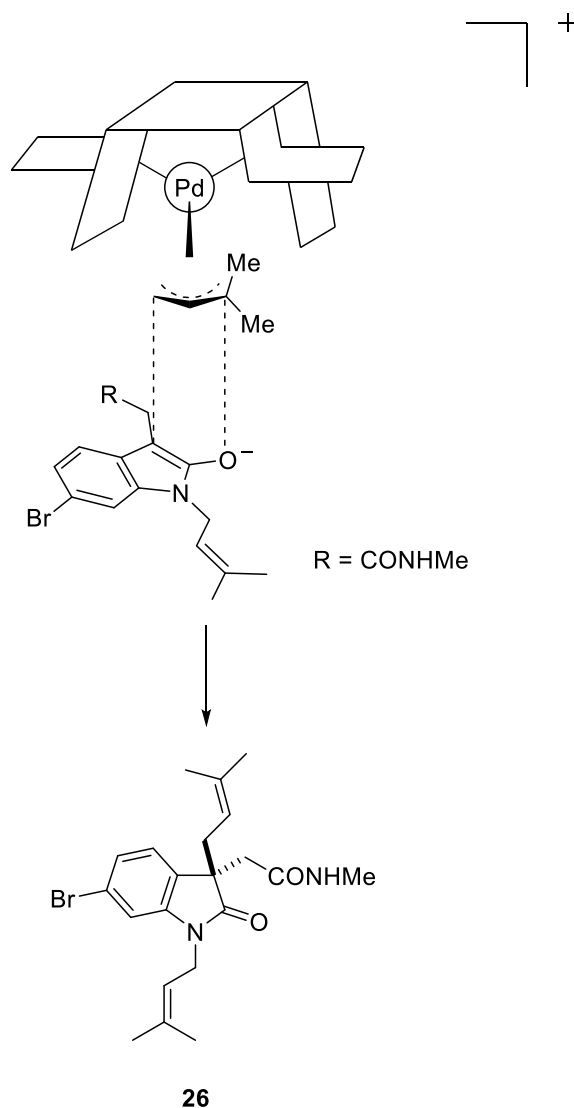
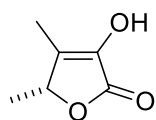


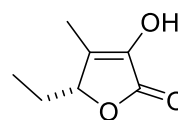
Figura 8. Racionalización de la estereoquímica absoluta generada en **26** durante la reacción de prenilación.

Es importante señalar que hasta el momento sólo se conoce la configuración relativa de los centros estereogénicos en la flustramina B (**8**), esto debido a que en las síntesis enantioselectivas descritas para **8** la configuración de algún intermediario se ha establecido por consideraciones estereoquímicas del proceso enantioselectivo involucrado y no se ha determinado su configuración absoluta por alguno de los métodos usados para tal fin. Posteriormente, la configuración relativa establecida para el intermediario se correlaciona con la de la flustramina

B sintetizada al comparar el signo de sus correspondientes rotaciones ópticas, que a su vez se comparan con la rotación óptica de la flustramina B que se aisló de la naturaleza. Así también se sabe que la comparación de la rotación óptica no necesariamente es una metodología completamente segura para la asignación de la configuración absoluta.¹² Un ejemplo ilustrativo es el caso de las furanonas quirales **29** y **30** donde el signo de la rotación óptica de la furanona **30** es opuesto al signo de la furanona **29**, aún cuando ambas furanonas tienen la misma configuración absoluta. Esta observación enfatiza el riesgo de asignar la configuración absoluta sólo considerando la comparación del signo de la rotación óptica de estructuras similares.¹²



(*R*)-(-)-**29**
[α]_D-21.5



(*R*)-(+)-**30**
[α]_D+36.8

Figura 9. Furanonas quirales **29** y **30**.

Con base en lo anterior, en este trabajo se determinó la configuración absoluta de **8** al establecer la configuración absoluta de su intermediario directo de síntesis, la amida **26**, mediante DCV y RMN de ¹H.

3. JUSTIFICACIÓN

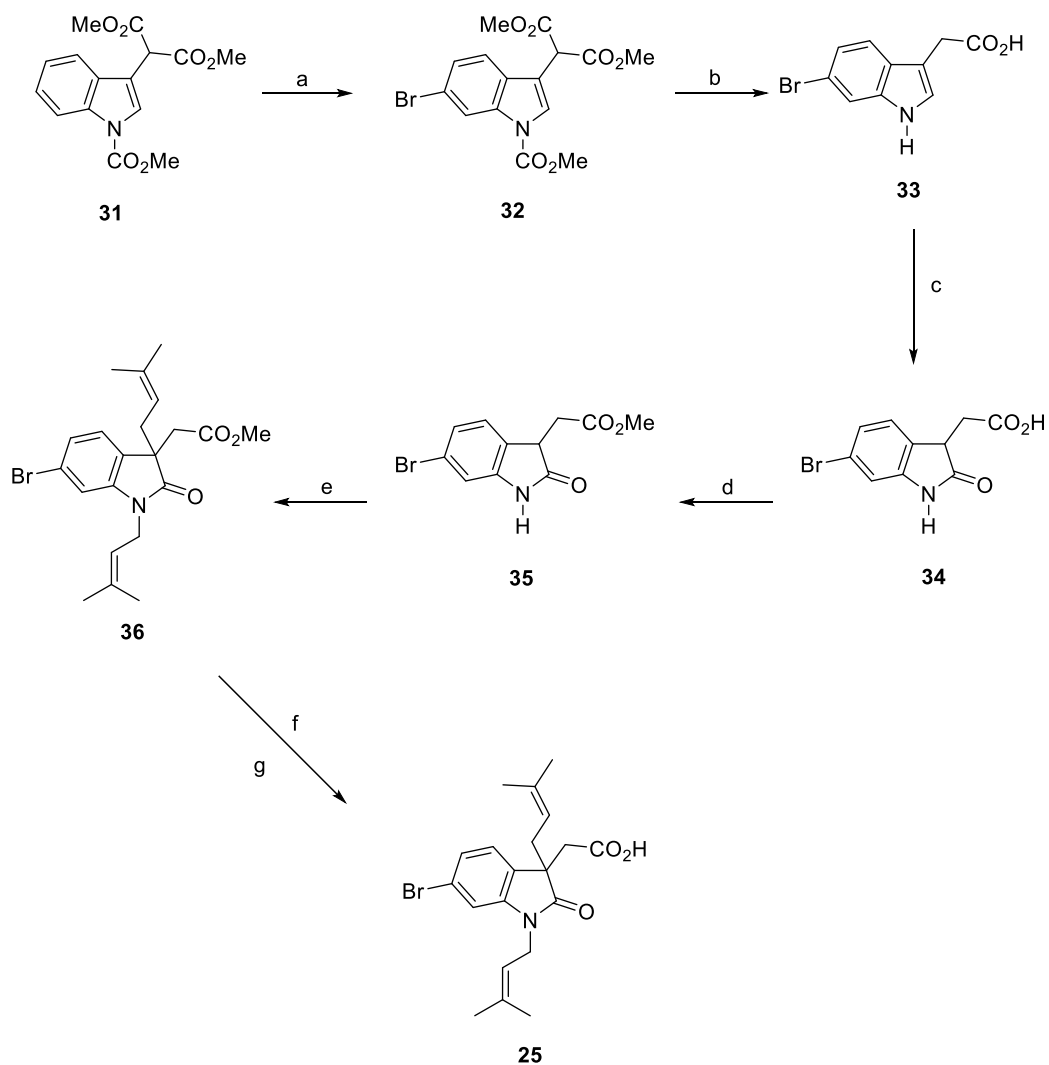
Hoy en día sólo se ha podido determinar la configuración relativa de la (–)-flustramina B (**8**) mediante la comparación del signo de la rotación óptica entre la obtenida mediante síntesis química y aquella procedente de la fuente natural fisostigmina,⁷ sin embargo, como se sabe, este no es un método confiable.¹² Debido a que no existen reportes relacionados con la determinación de la configuración absoluta de la (–)-flustramina B (**8**), en este trabajo se pretende determinarla a través de su intermediario directo de síntesis, la amida **26** (ver Esquema 2).

4. OBJETIVOS

1. Sintetizar el ácido oxindólico **25** y llevar a cabo su resolución vía las imidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**38** (ver Esquema 5) para obtener ambas antípodas (*R*)- y (*S*)-**25**.
2. Determinar la configuración absoluta de las imidas diastereoméricas **38** mediante RMN de ¹H y DCV.
3. Obtener ambas antípodas de la amida **26** a partir de las antípodas (*R*) y (*S*) del ácido **25** para determinar su rotación óptica.
4. Determinar la configuración absoluta de la (–)-flustramina B (**8**) mediante la comparación del signo de la rotación óptica de su intermediario directo la amida **26** (ver Esquema 2) descrito en la literatura,⁹ con el signo de la rotación óptica de las antípodas con configuración absoluta (*R*)- y (*S*)-**26** obtenidas en este trabajo.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

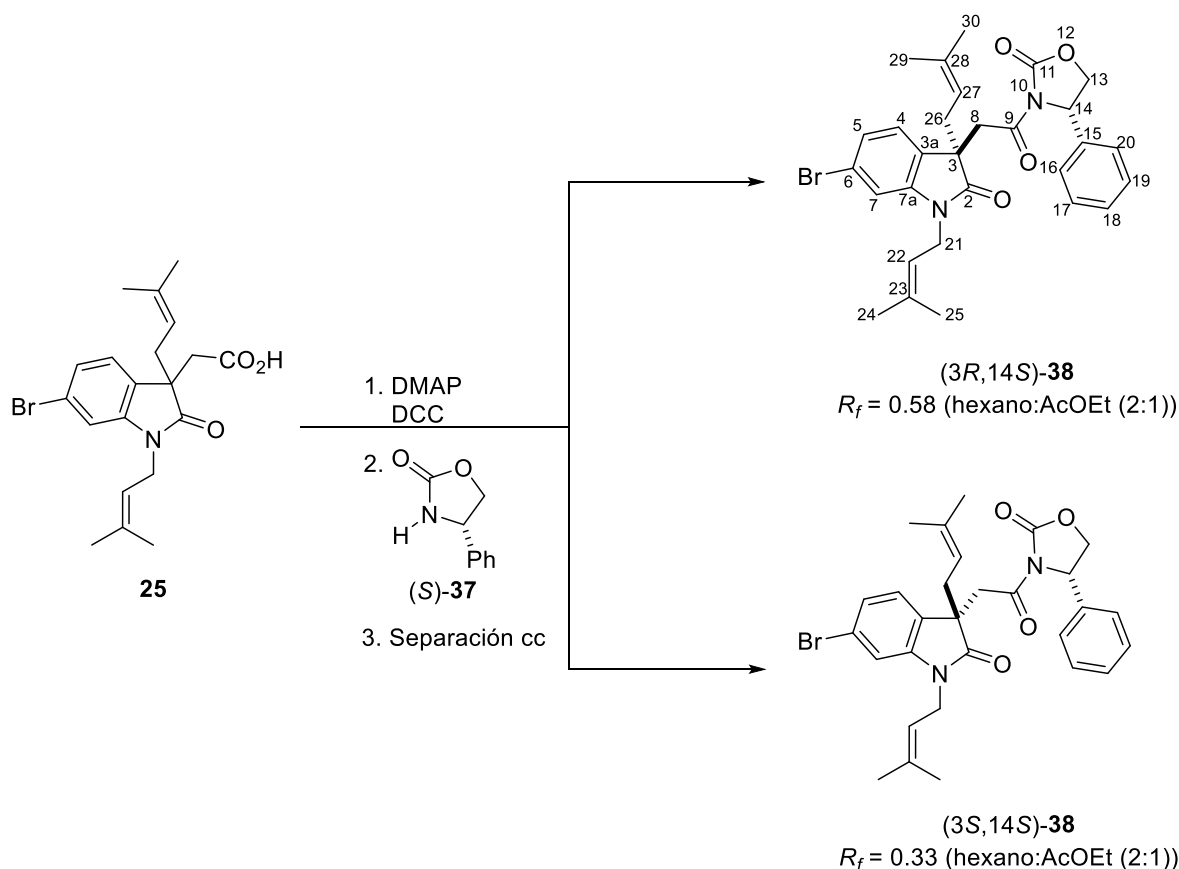
En este trabajo se llevó a cabo la obtención de ambas antípodas (*R*) y (*S*) de la amida **26** (ver Esquema 2, pag. 16) lo cual constituye la síntesis formal de la (–)-flustramina B. Para lograr lo anterior se inició con la bromación del 1-carbometoxi-3-indolil malonato **31** en presencia de Br₂ en CCl₄ a temperatura ambiente durante 24 h (Esquema 4) dando lugar al compuesto bromado en la posición C6 **32** en 86% de rendimiento.¹³ Posteriormente, la desprotección, monodescarbometoxilación e hidrólisis de **32** con *t*-BuNH₂/LiBr/MeOH/H₂O dió lugar al ácido carboxílico **33** en 96% de rendimiento. La oxidación de **33** con DMSO y HCl¹⁴ durante 12 h en agitación a temperatura ambiente generó el oxindol **34**, el cual no se aisló sino que se esterificó a partir del crudo de reacción con MeOH y ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH), como catalizador, para dar el éster oxindólico **35** en 64% de rendimiento.¹⁵ La prenilación de **35** con bromuro de prenilo y K₂CO₃ bajo reflujo de acetona condujo al compuesto *N*1, C3-diprenilado **36** en 92% de rendimiento.¹⁵ Finalmente, la hidrólisis del éster oxindólico **36** se llevó a cabo con NaOH/MeOH¹⁵ y posterior protonación con HCl generando el ácido **25** de forma racémica en 97% de rendimiento.



Condiciones: a) Br₂ en CCl₄, 24 h, t.a.; 30 mL Na₂SO₃ (ac) 20 h, t.a., 86%; b) *t*-BuNH₂, LiBr, MeOH:H₂O (1:2), 3.5 h, reflujo, 96%; c) DMSO:HCl (1:1), 12 h, t.a.; d) MeOH, *p*-TsOH, 2.5 h, trampa Dean Stark bajo reflujo, 64%; e) K₂CO₃, bromuro de prenilo, acetona, 2.5 h, reflujo, 92%; f) NaOH (ac) 15%, MeOH, 40 min, 50-60 °C; g) HCl, pasos f y g 97%.

Esquema 4. Síntesis del ácido (±)-(6-bromo-(1,3-di-(3-metilbut-2-enil)-2-oxoindol-3-il) acético **25**.

Una vez sintetizado el ácido ($\pm$)-**25** éste se hizo reaccionar con el auxiliar quiral de resolución (S)-4-feniloxazolidin-2-ona (**37**) con la finalidad de resolver el racemato mediante la formación de las imidas diastereoméricas **38**. Así, el ácido ($\pm$)-**25** se trató primero con DMAP y DCC a temperatura ambiente para formar un anhídrido mixto y después con **37** dando lugar a las correspondientes imidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)-**38** y (3*S*,14*S*)-**38** en 36 y 33% de rendimiento respectivamente, las cuales se separaron fácilmente en cromatografía en columna debido a su diferente polaridad (Esquema 5).¹⁵



Esquema 5. Reacción del ácido carboxílico **25** con el auxiliar quiral (S)-4-feniloxazolidin-2-ona (**37**).

Los espectros de RMN de ^1H de las imidas (3*R*,14*S*)-**38** y (3*S*,14*S*)-**38**, se muestran en la figura 10.

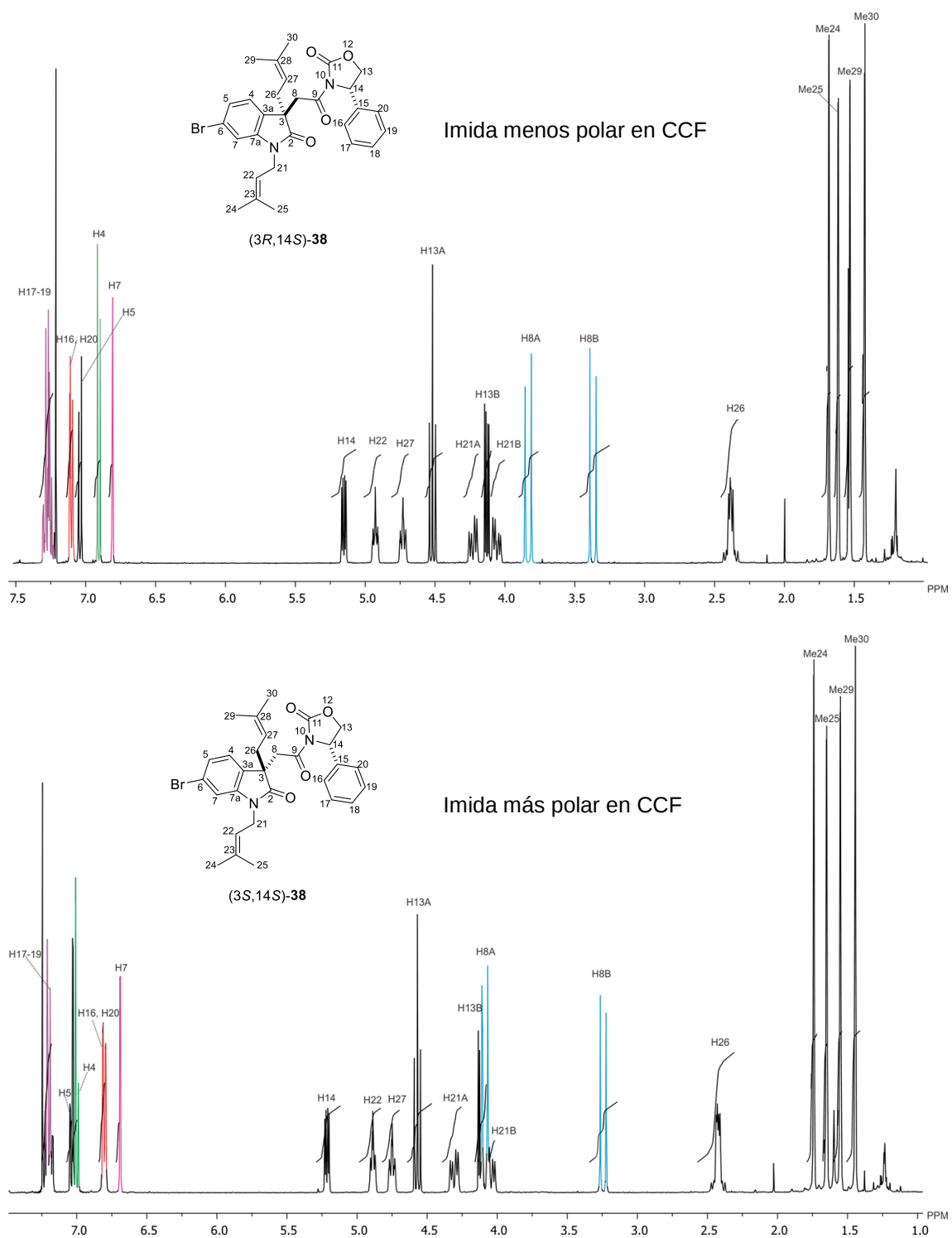


Figura 10. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 para las imidas diastereoméricas (3R,14S)-**38** (arriba) y (3S,14S)-**38** (abajo).

La elucidación estructural de las imidas diastereoméricas se llevó a cabo mediante la espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C a 400 y 100 MHz, respectivamente, y con diagramas de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C a un enlace (HSQCHT) y a dos y tres enlaces (HMBCHT) en solución de CDCl_3 . A manera de ejemplo en las figuras 11-18 se muestran los diferentes espectros del diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**38**. Así, los protones aromáticos H4, H5 y H7 se asignaron con base en su multiplicidad (Figura 11) y con esto fue posible la asignación de los carbonos C7, C7a, C3a, C4, C5 y C6 en los diagramas de correlación heteronuclear (HSQCHT y HMBCHT) (Figuras 13 y 15). Por otro lado, se logró discernir entre los protones de las posiciones 21 y 26 en primera instancia debido al ambiente químico. Como C21 está unido a un átomo de nitrógeno, esto ocasiona el desplazamiento de H21 a frecuencias mayores con respecto a H26. Aunado a lo anterior se observaron correlaciones de H21 con C7a y de H26 con C3a respectivamente (Figuras 16 y 17). Los protones de la posición 8 se lograron asignar fácilmente debido al sistema AB observado en el espectro de RMN de ^1H y con esto fue posible determinar el desplazamiento de C3 y confirmar la asignación de C26 y C3a por su correlación a dos y tres enlaces (Figura 16). Los cuatro grupos metilo se lograron diferenciar por las correlaciones C22-Me24, C22-Me25, C27-Me29 y C27-Me30 (Figura 17). Finalmente, los carbonos 23 y 28 se lograron asignar por su correspondiente correlación con los cuatro metilos, ya que C23 correlaciona con Me24 y Me25 (Figura 18), mientras que C28 muestra correlaciones con Me29 y Me30 (Figura 18).

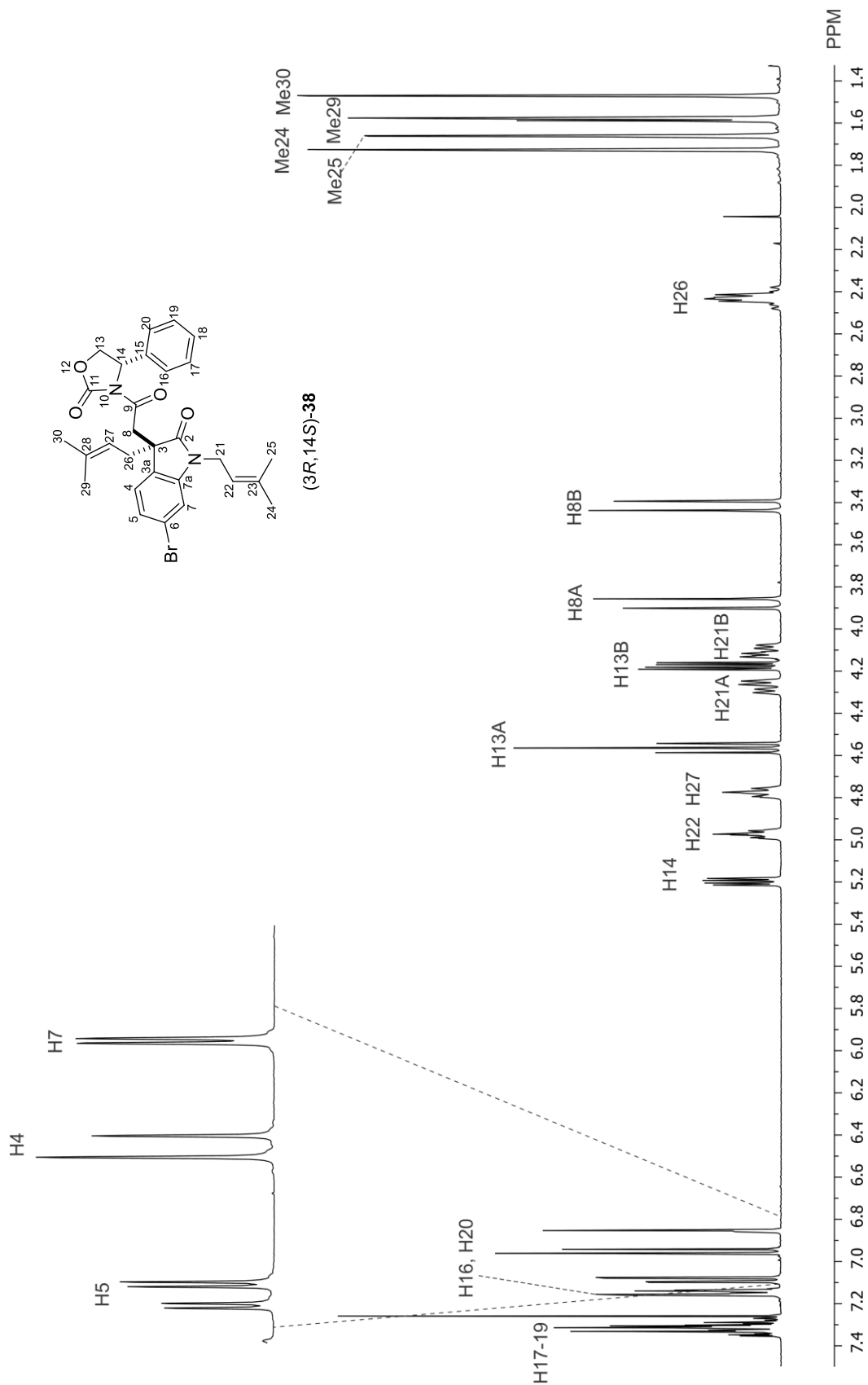


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H de (3R,14S)-38 en CDCl_3 a 400 MHz.

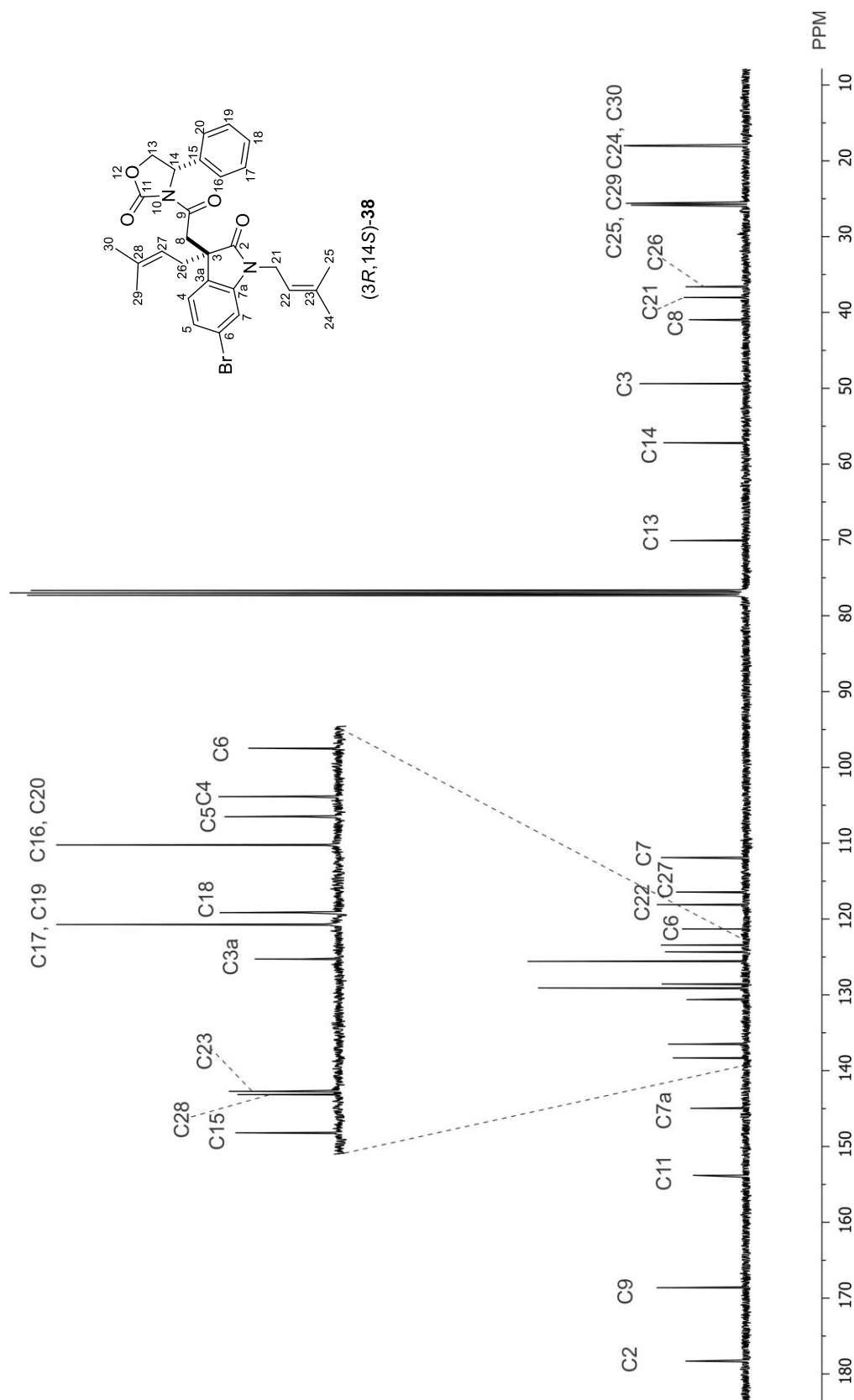


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C de (3R,14S)-38 en CDCl_3 a 100 MHz.

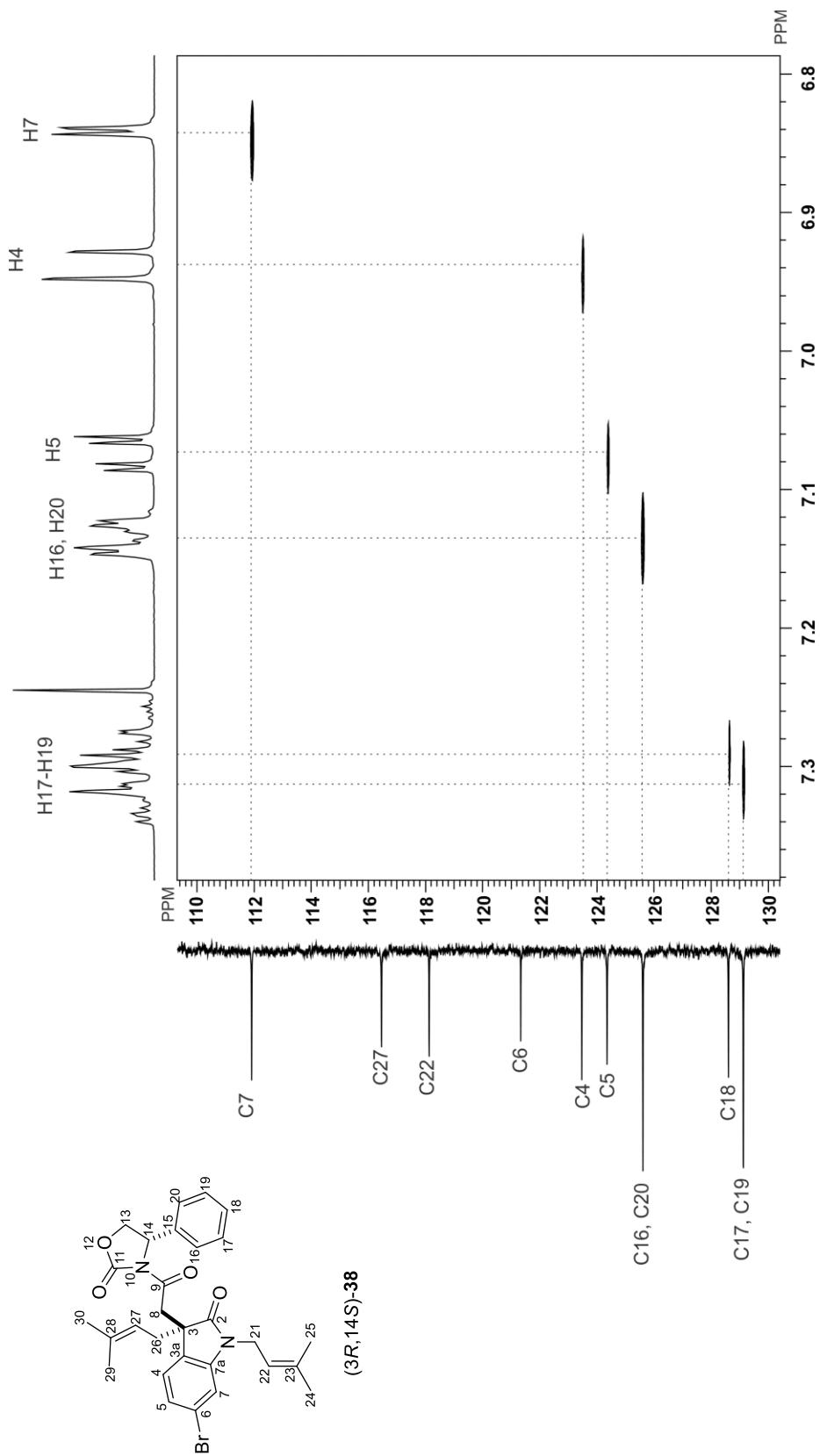


Figura 13. Fragmento del diagrama de correlación HSQC ^1H - ^{13}C de (3R,14S)-38 en CDCl_3 a 400 MHz.

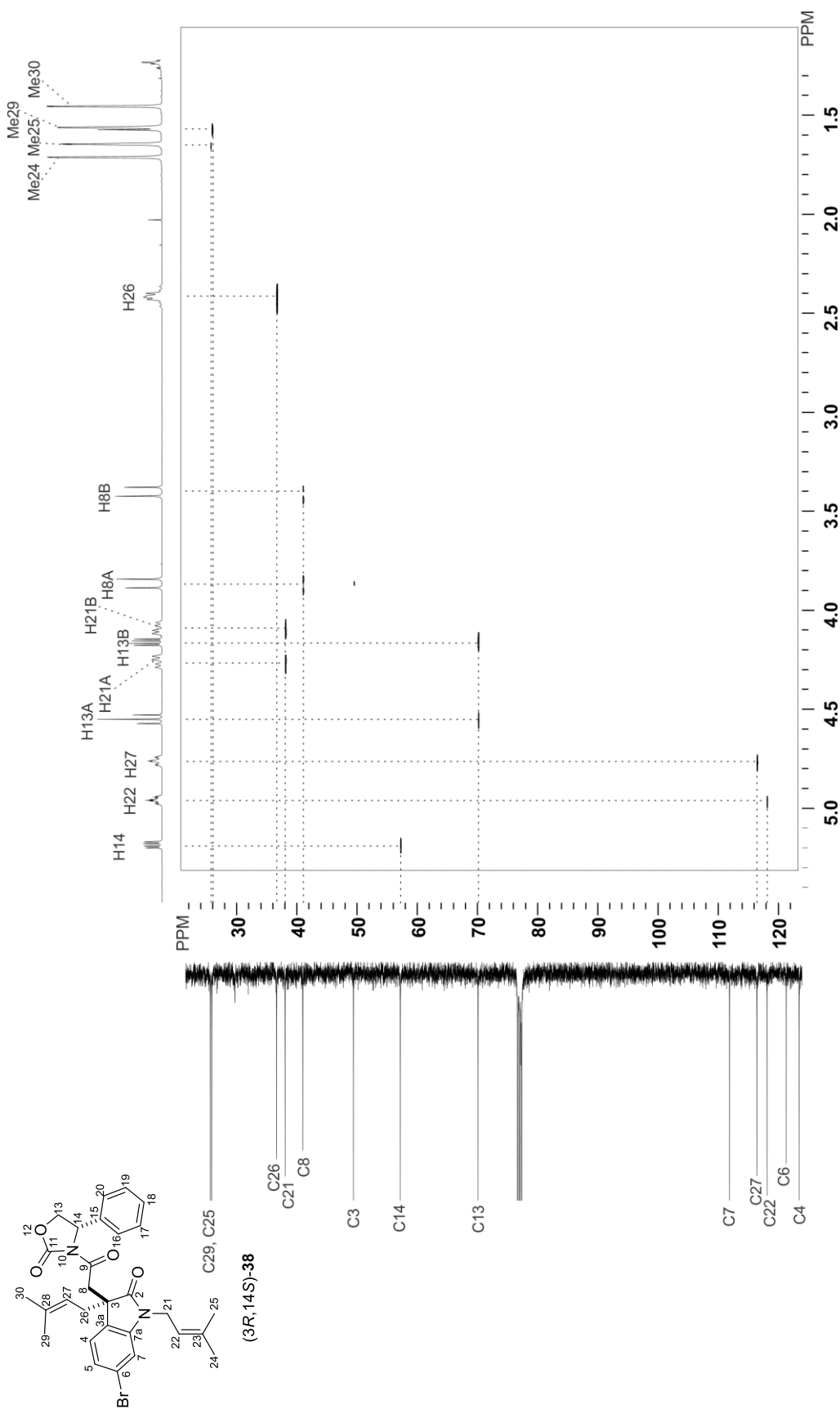


Figura 14. Fragmento del diagrama de correlación HSQC de ^1H - ^{13}C de (3*R*,14*S*)-**38** en CDCl_3 a 400 MHz.

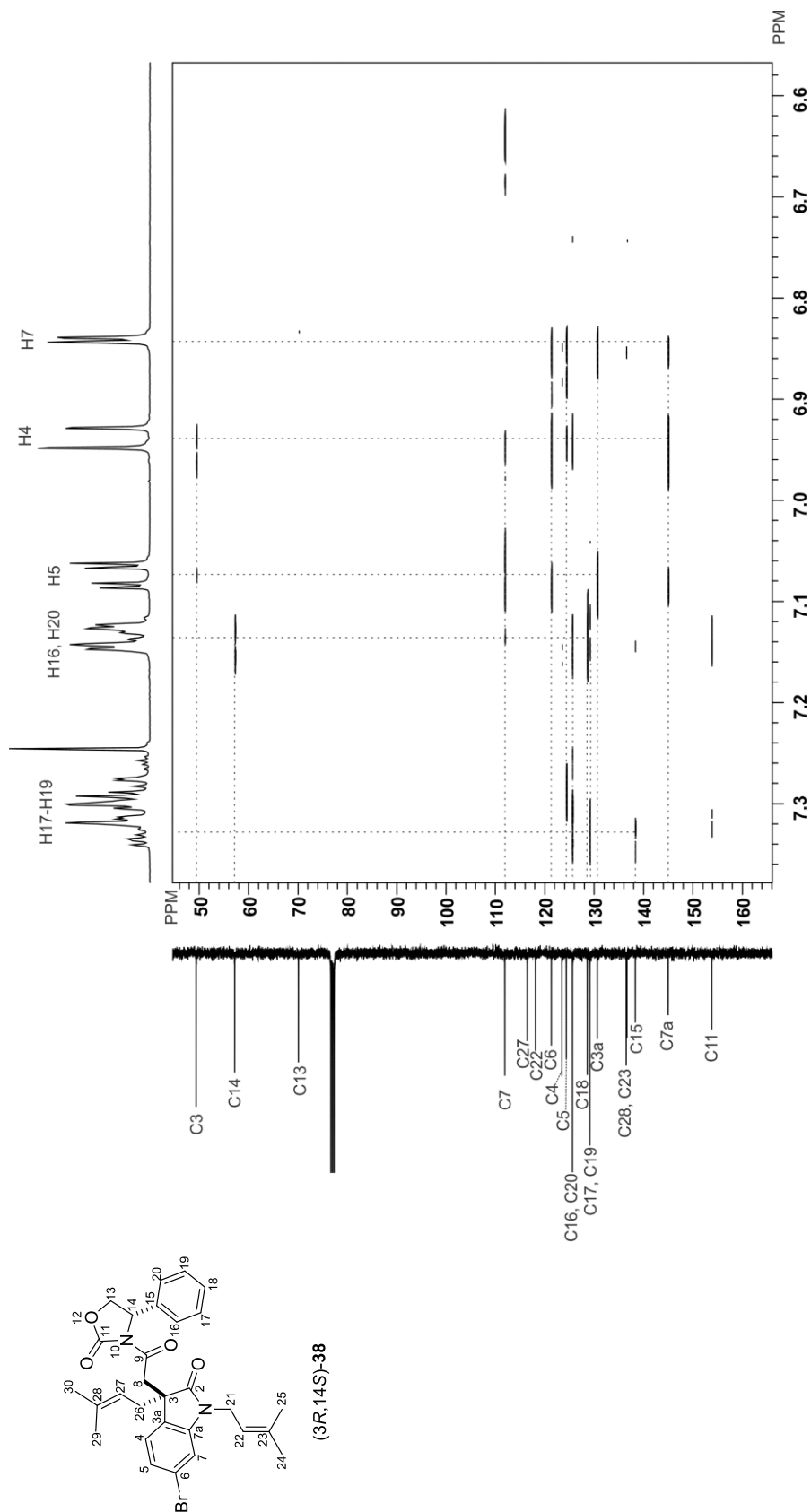


Figura 15. Fragmento del diagrama de correlación HMBCHT ^1H - ^{13}C de (3R,14S)-38 en CDCl_3 a 400 MHz.

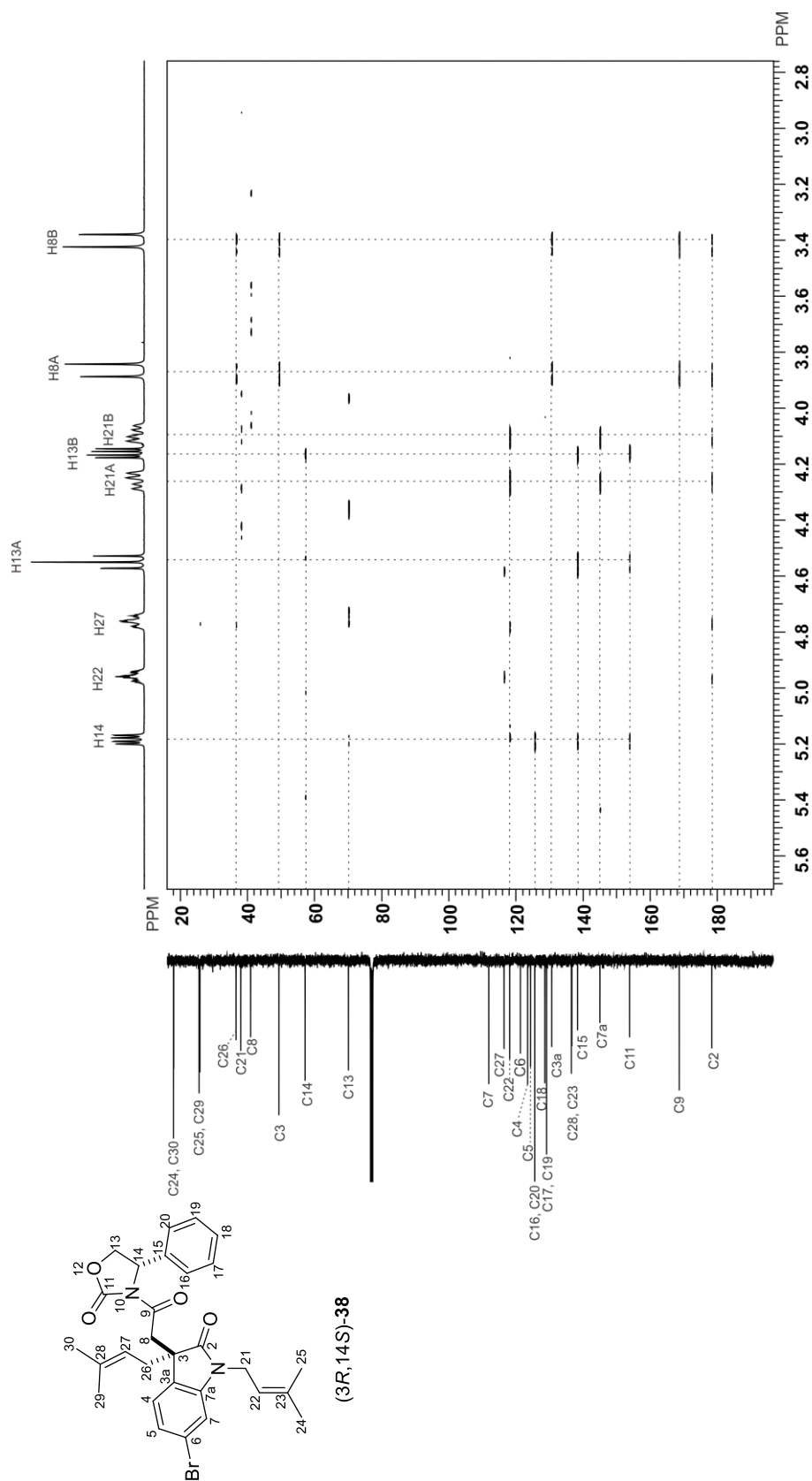


Figura 16. Fragmento del diagrama de correlación HMBCHT ^1H - ^{13}C de (3R,14S)-38 en CDCl_3 a 400 MHz.

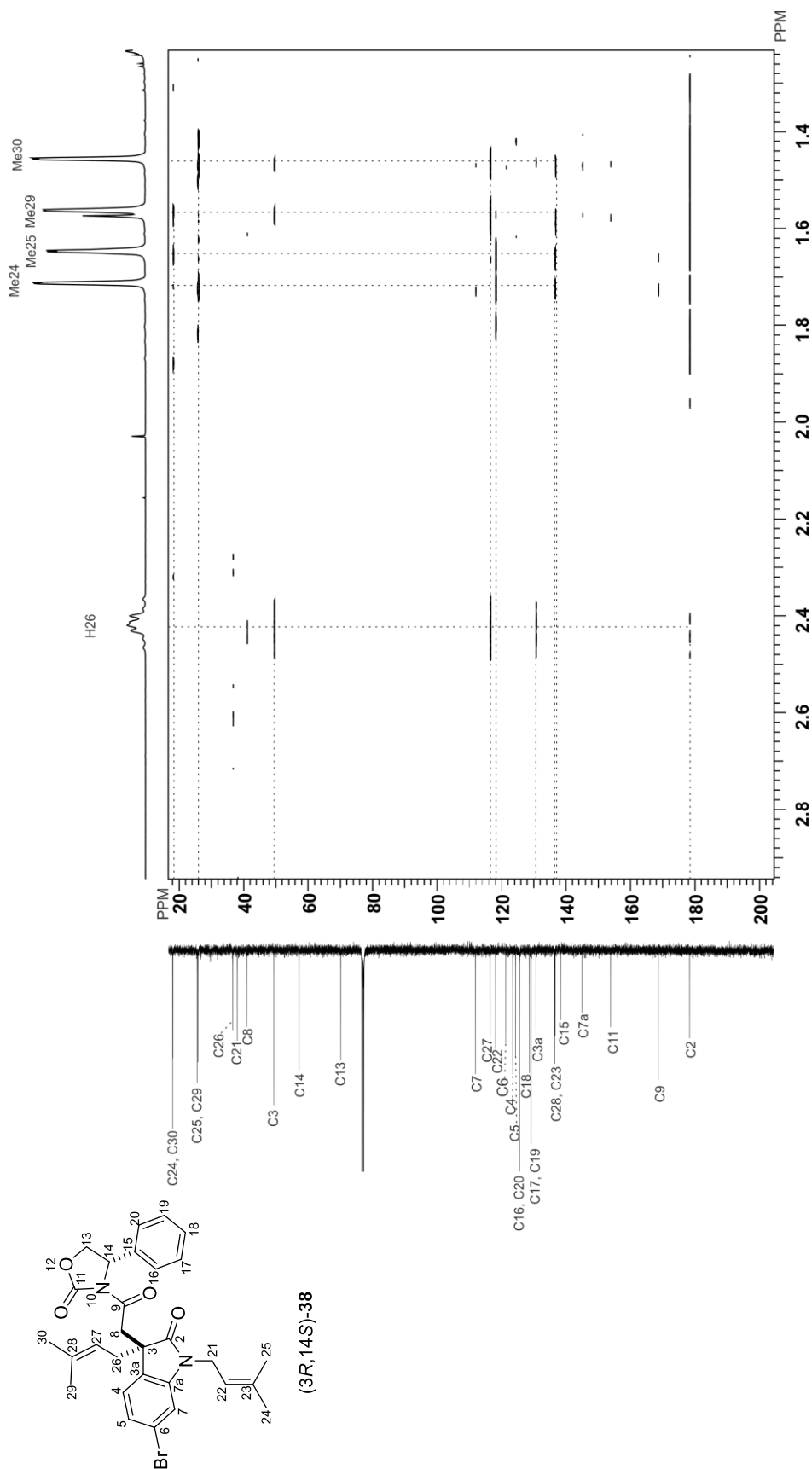


Figura 17. Fragmento del diagrama de correlación HMBCHT ^1H - ^{13}C de (3R,14S)-38 en CDCl_3 a 400 MHz.

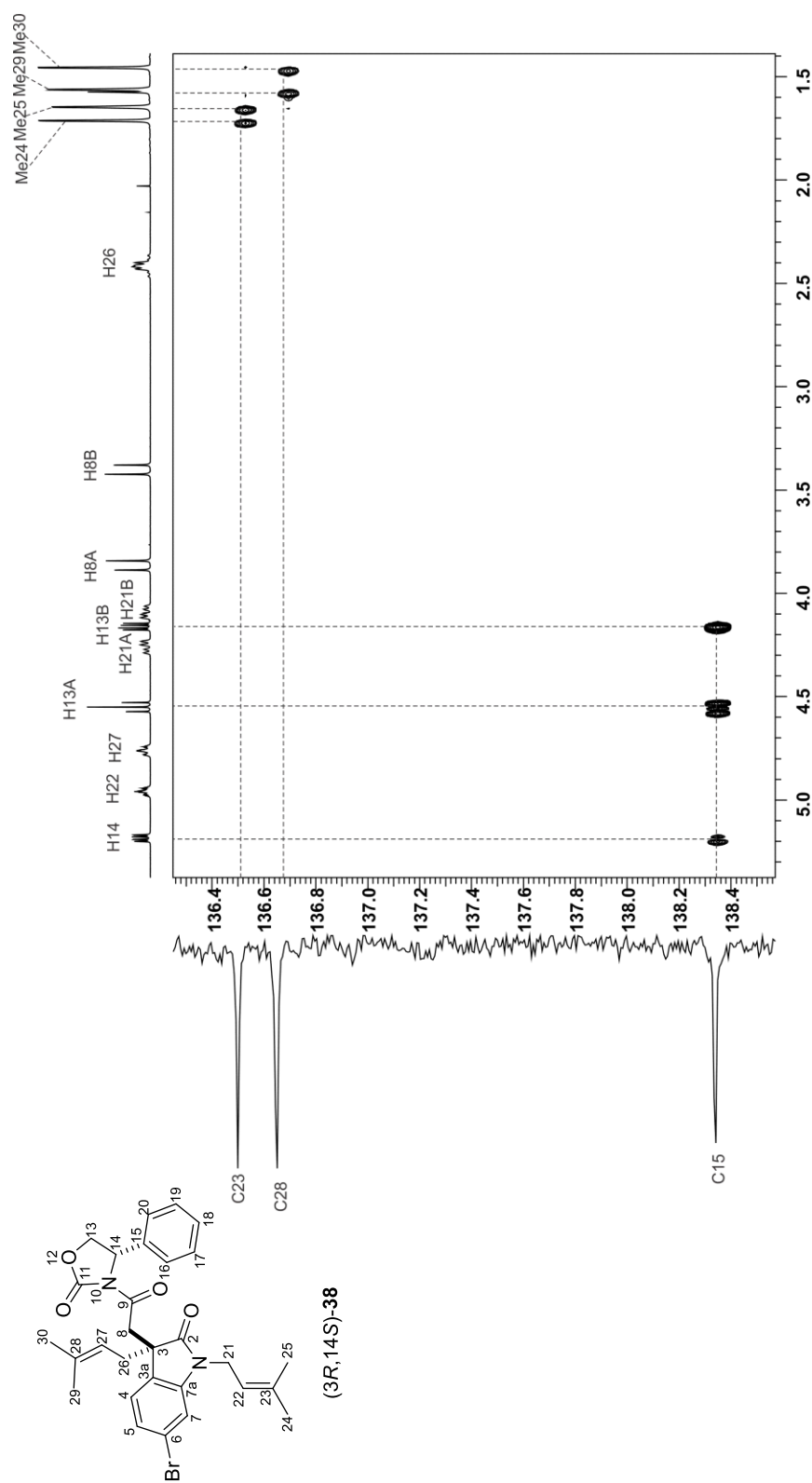


Figura 18. Fragmento del diagrama de correlación HMBCHT ^1H - ^{13}C de (3R,14S)-38 en CDCl_3 a 400 MHz.

La asignación de la configuración absoluta de las imidas diastereoisoméricas **38** se llevó al cabo al comparar sus espectros de RMN de ^1H y obtener los valores de diferencia de desplazamiento químico $\Delta\delta^{RS}$ ($\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$, donde R y S son los descriptores que aluden a la configuración del centro estereogénico en C3) para las señales correspondientes a los protones aromáticos H4, H5, H7, H16-H20 y los protones H8 del sistema AB (Figuras 19 y 20). En la figura 19 se observa que en el caso de la imida más polar en CCF las señales de H5, H7, H16-H20 y H17-19 se encuentran desplazadas a menor frecuencia en comparación con las correspondientes en la imida menos polar en CFF, lo que sugiere que el anillo aromático del fragmento oxazolidinona se encuentra orientado frente al anillo aromático del fragmento oxindol, ocasionando un efecto de protección diamagnética recíproco entre ambos anillos (Figura 21), dando lugar a valores $\Delta\delta^{RS}$ positivos para los protones aromáticos H17-19 $\Delta\delta^{RS}$ 0.11, H16,20 $\Delta\delta^{RS}$ 0.34, H5 $\Delta\delta^{RS}$ 0.05 y H7 $\Delta\delta^{RS}$ 0.16. Con estos resultados y considerando un modelo conformacional empírico propuesto para la imida **38** (Figura 21) se puede determinar que la imida más polar en CCF tiene la configuración (3*S*,14*S*) y que la imida menos polar es la (3*R*,14*S*). Por otro lado, en la figura 19 se observa que para la imida más polar (3*S*,14*S*)-**38** el sistema AB (H8) muestra mayor separación entre sus señales en comparación con el de la imida menos polar (3*R*,14*S*)-**38**, lo que sugiere que el protón H8A en la imida más polar (3*S*,14*S*)-**38** se encuentra orientado hacia los grupos carbonilos del fragmento oxazolidinona y del fragmento oxindol, en la zona de desprotección diamagnética (Figura 21b), obteniéndose un valor de $\Delta\delta^{RS}$ negativo para dicho protón (H8A [$\Delta\delta^{RS} = -0.24$]) y positivo para H8B (H8B [$\Delta\delta^{RS} = 0.14$]).

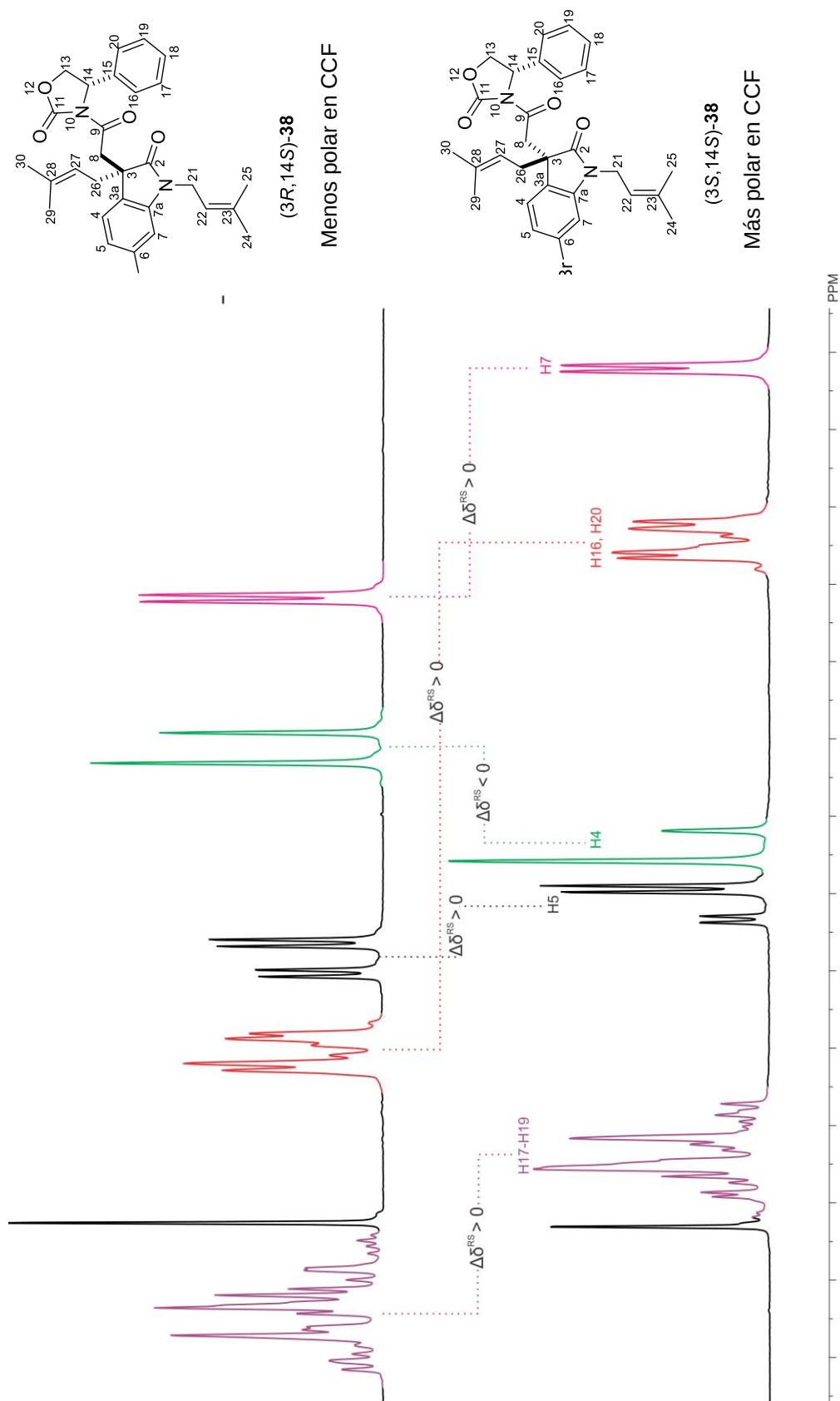


Figura 19. Región aromática de los espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 de las imidas diastereoméricas **38**.

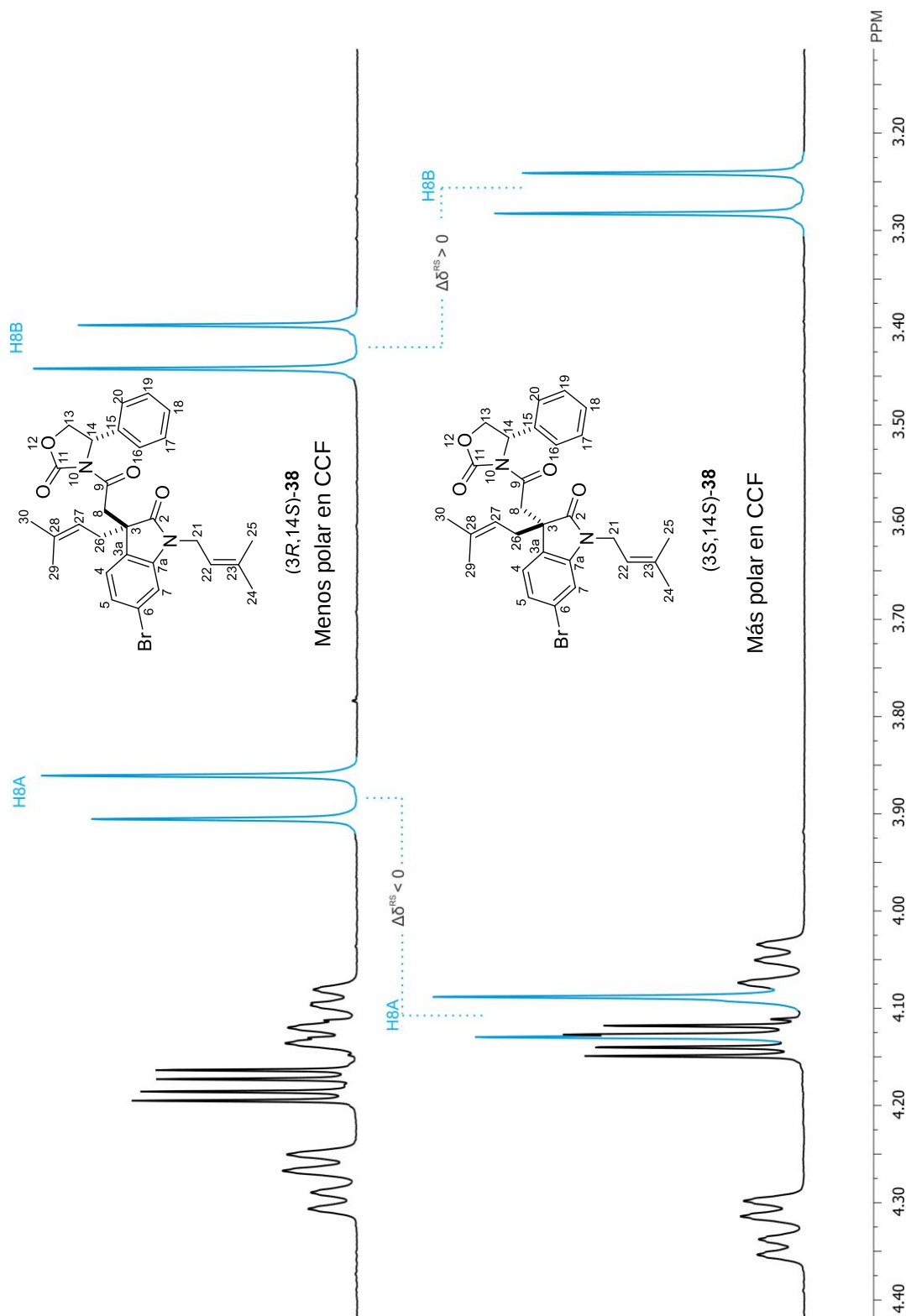


Figura 20. Fragmento de la región alifática de los espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 de las imidas diastereoméricas **38**.

La influencia diamagnética de los grupos fenilo del oxindol y de la (S)-4-feniloxazolidin-2-ona en el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**38** se representa en la figura 21b, en donde la zona con signo (+) representa el efecto anisotrópico de protección, mientras que la zona con signo (-) representa el efecto anisotrópico de desprotección.

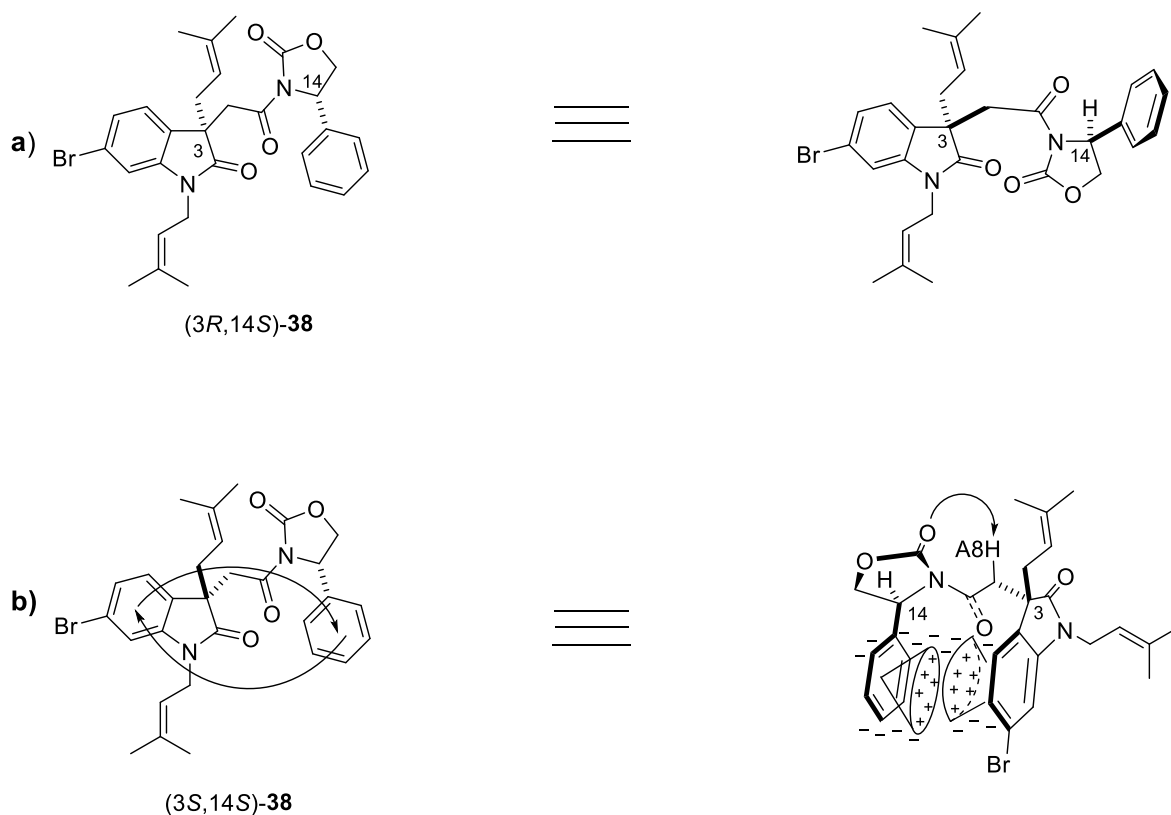


Figura 21. Modelo conformacional empírico para las imidas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**38** mostrando el efecto anisotrópico entre los grupos fenilo del oxindol y de la (S)-4-feniloxazolidin-2-ona en la imida (3*S*,14*S*)-**38**.

Los resultados hasta ahora mostrados coinciden con los obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación para imidas oxindólicas conteniendo diferentes grupos alquilo en posición *N*1 y C3.² Para tener más evidencias que apoyen el modelo conformacional mostrado en la figura 21 se llevó a cabo el análisis

conformacional en los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**38** mediante el uso de modelos tipo André Dreiding. Dicho análisis se inició considerando que en estudios conformacionales¹⁶ y mediante difracción de rayos X de oxazolidinonas *N*-carbonil sustituidas¹⁷, la conformación más estable en estos compuestos es aquella donde los grupos carbonilo C=O_{cíclico} y C=O_{exocíclico} se encuentran orientados en relación *anti*, ya que en ésta se presenta una menor repulsión electrostática entre ambos grupos carbonilo y un menor efecto estérico entre el sustituyente unido al carbonilo exocíclico y el grupo fenilo de la oxazolidinona (Figura 22).

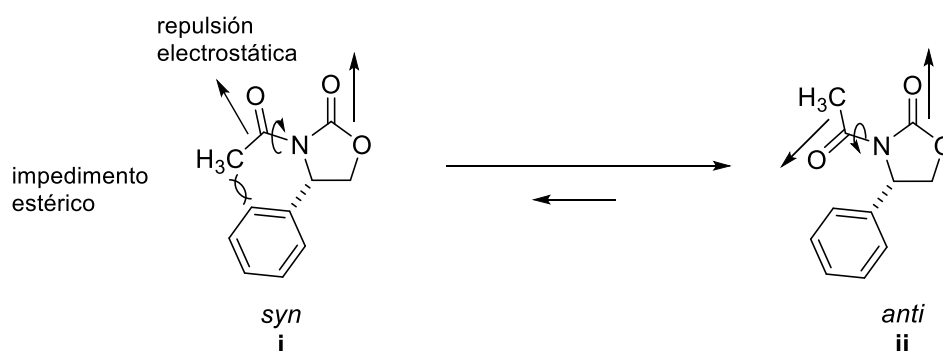


Figura 22. Preferencia conformacional en oxazolidinonas *N*-carbonil sustituidas.

Con base en lo anterior se pronosticó entonces que para el fragmento imida en los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**38** los conformeros más abundantes deben tener una disposición *anti* entre los grupos C9=O y C11=O con lo cual los átomos del fragmento C8-C9=O-N10-C14 se encuentran en un mismo plano, a partir del cual los sustituyentes en C14 y en C8 se proyectan hacia el frente o hacia atrás de dicho plano. Es conocido que la barrera rotacional alrededor del enlace sencillo CH₃-C=O en **i** ó **ii** es mayor que el giro del enlace sencillo O=C-N¹⁶, por lo tanto, en la figura 23 se observa que la libre rotación alrededor del enlace C8-C9 (φ) genera tres conformeros principales **I-III** tanto para (3*R*,14*S*)-**38** como para (3*S*,14*S*)-**38** (Incisos a y b, respectivamente). Para ambos diastereoisómeros, el conformero **I** debe ser

el más abundante debido a la menor repulsión estérica entre el esqueleto del oxindol y el anillo de feniloxazolidinona.

En el conformero **I** del diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**38** la orientación de ambos anillos aromáticos favorece la interacción anisotrópica mutua, mientras que en el conformero **I** del diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**38** dicha interacción no se observa, lo cual coincide con lo observado en RMN.¹⁵

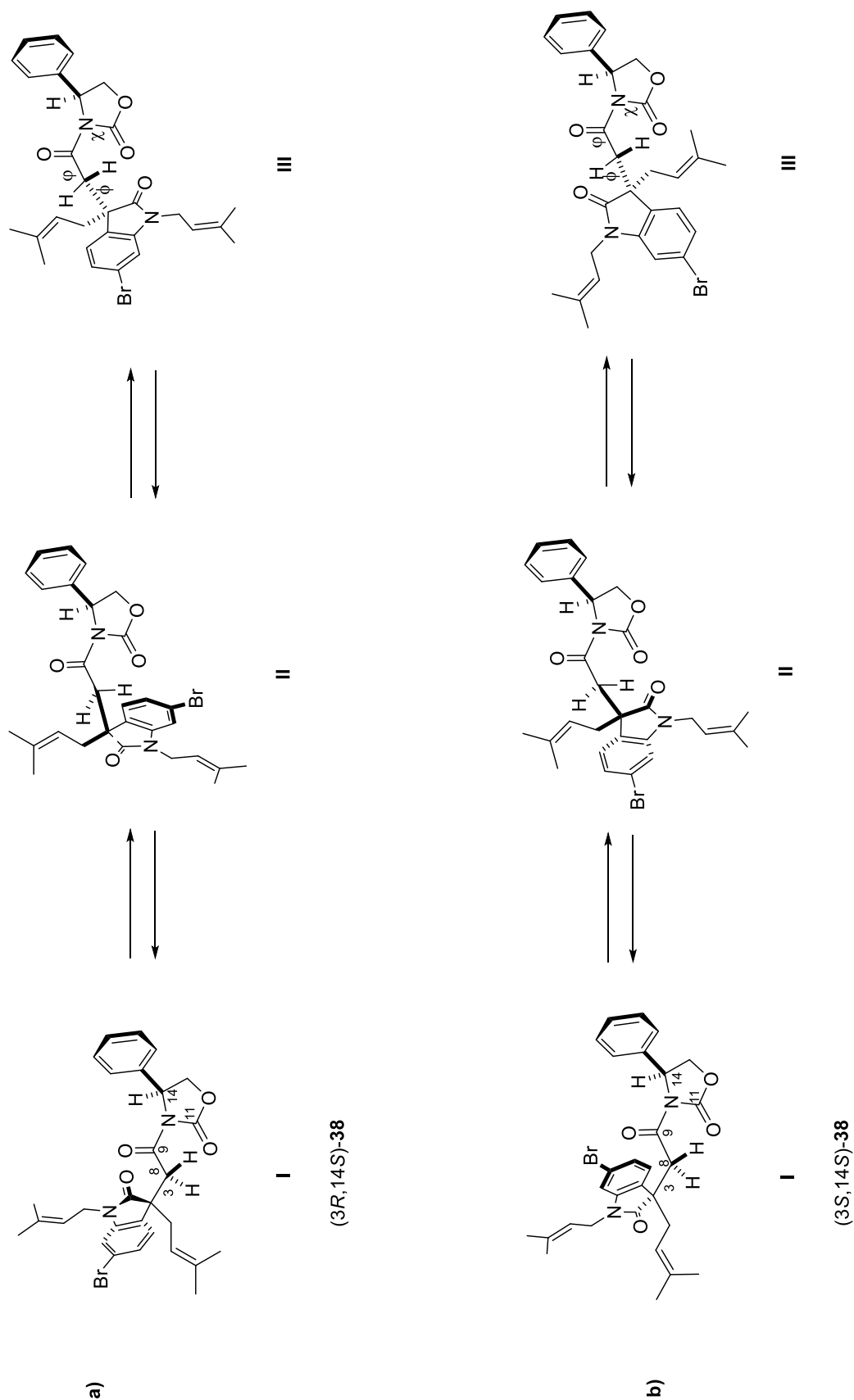


Figura 23. Análisis conformacional de las imidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)-**38**(a) y (3*S*,14*S*)-**38**(b).

De esta manera, los valores y signos de $\Delta\delta^{RS}$ se explican, para la imida (3*S*,14*S*)-**38** debido a la influencia diamagnética que el grupo fenilo de la (S)-4-feniloxazolidin-2-ona ejerce sobre los protones aromáticos del fragmento oxindol, mientras que dichas señales para la imida (3*R*,14*S*)-**38** no se ven afectadas ya que se encuentran alejadas del anillo aromático del fragmento oxazolidinona (Figura 23).

Por lo tanto, estos resultados coinciden con lo propuesto anteriormente, en donde el diastereoisómero más polar ($R_f = 0.33$) corresponde a la imida (3*S*,14*S*)-**38** ya que las señales de los protones aromáticos H5, H7, y H16-20 están protegidas con respecto a la imida (3*R*,14*S*)-**38**, mientras que el diastereoisómero menos polar ($R_f = 0.58$) corresponde a la imida (3*R*,14*S*)-**38** en donde dicha protección no se observa. Esto se hace más evidente observando los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de la figura 24.

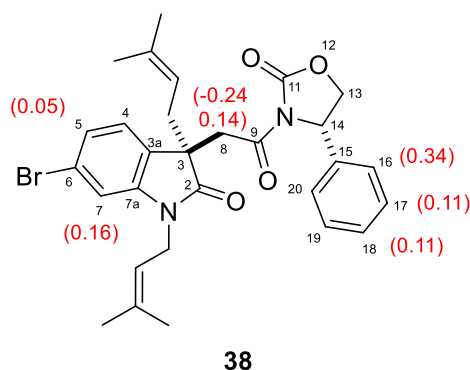


Figura 24. Diferencias de desplazamientos químicos en ppm $\Delta\delta^{RS}$ para las imidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)-**38** y (3*S*,14*S*)-**38**.

Con la finalidad de obtener mayor evidencia que explique los valores de $\Delta\delta^{RS}$ y que apoye el modelo molecular propuesto se llevó a cabo el estudio conformacional teórico de las imidas **38** usando inicialmente el método de Monte Carlo¹⁸ a nivel de mecánica molecular con el campo de fuerza MMFF94¹⁹ implementado en el programa SPARTAN08.²⁰ Mediante este método se obtuvieron 109 confórmeros para la imida (3*R*,14*S*)-**38** y 115 confórmeros para la imida (3*S*,14*S*)-**38**. El importante número de confórmeros en cada diastereoisómero se debe a la gran libertad conformacional presente en los grupos prenilo generando confórmeros que

muestran diferencias de energía en el rango de 9.77 kcal/mol para (3*R*,14*S*)-**38** y 9.81 kcal/mol para (3*S*,14*S*)-**38**, con respecto a su mínimo global. Posteriormente, se llevó a cabo la optimización de geometría de cada uno de los conformeros arriba encontrados usando Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) a nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)²¹, lo cual resultó en 56 conformeros para la imida (3*R*,14*S*)-**38** en un rango de 4.97 kcal/mol que representaron el 99.95% de la población, mientras que para la imida (3*S*,14*S*)-**38** se obtuvieron 86 conformeros en un rango de 4.87 kcal/mol representando el 99.60% de la población. Los conformeros obtenidos con el nivel de teoría anterior fueron reoptimizados en su geometría utilizando cálculos TFD a nivel B3LYP/DGDZVP,²² implementado en el programa Gaussian 09²³ obteniéndose 44 conformeros para la imida (3*R*,14*S*)-**38** y 39 conformeros para la imida (3*S*,14*S*)-**38**, representando el 99.82 y 99.12% de sus poblaciones, con diferencias de energía de 2.94 y 2.95 kcal/mol, respectivamente. Adicionalmente, el número de conformeros se redujo mediante la eliminación de aquellos que contribuyen con menos del 1% en la distribución conformacional, resultando 23 conformeros para la imida (3*R*,14*S*)-**38** y 19 conformeros para la imida (3*S*,14*S*)-**38** con poblaciones del 91.2 y 92.7%, en rangos de energía de 1.50 y 1.65 kcal/mol, respectivamente. Por otro lado, los conformeros obtenidos previamente usando TFD a nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) también se reoptimizaron utilizando cálculos TFD a nivel B3PW91/DGDZVP, obteniéndose 41 conformeros para la imida (3*R*,14*S*)-**38** y 40 conformeros para la imida (3*S*,14*S*)-**38**, representando el 99.7 y 99.3% de la población y una diferencia de energía de 2.83 y 2.96 kcal/mol, respectivamente. El número de conformeros también se redujo luego de eliminar aquellos que contribuían con menos del 1% en la distribución conformacional, quedando finalmente en 19 conformeros para la imida (3*R*,14*S*)-**38** y 21 conformeros para la imida (3*S*,14*S*)-**38**, con poblaciones del 91.2 y 93.1%, con diferencias de energía de 1.47 y 1.45 kcal/mol, respectivamente. La geometría de estos últimos conformeros también se reoptimizó mediante el nivel de teoría B3PW91/TZVP, encontrándose 16 conformeros para la imida (3*R*,14*S*)-**38** y 17 conformeros para la imida (3*S*,14*S*)-**38** con poblaciones del 99.9 y 100%, con diferencia de energía de 2.47 y 2.40 kcal/mol, respectivamente. Después de eliminar

aquellos confórmeros que contribuyen con menos del 1% en la distribución conformacional se obtuvieron 12 confórmeros (96.5% de la distribución) para la imida (3*R*,14*S*)-**38** y 16 confórmeros (99.7% de la distribución) para la imida (3*S*,14*S*)-**38** con diferencia de energía de 1.78 y 1.57 kcal/mol, respectivamente. Los confórmeros representativos para (3*R*,14*S*)-**38** y (3*S*,14*S*)-**38** se muestran en las figuras 25 y 26, respectivamente, mientras que sus energías relativas se muestran en las Tablas 2 y 3. Las poblaciones relativas fueron calculadas de acuerdo a las ecuaciones² $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ y $\Delta G = -RT \ln K$. Para los equilibrios conformacionales de la imida (3*R*,14*S*)-**38**, se usaron las ecuaciones $K_{1,2} = n_2/n_1$, $K_{2,3} = n_3/n_2$, $K_{3,4} = n_4/n_3$, $K_{4,5} = n_5/n_4$, $K_{5,6} = n_6/n_5$, $K_{6,7} = n_7/n_6$, $K_{7,8} = n_8/n_7$, $K_{8,9} = n_9/n_8$, $K_{9,10} = n_{10}/n_9$, $K_{10,11} = n_{11}/n_{10}$, $K_{11,12} = n_{12}/n_{11}$ y $n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5 + n_6 + n_7 + n_8 + n_9 + n_{10} + n_{11} + n_{12} = 1$, mientras que para la imida (3*S*,14*S*)-**38** se usaron las ecuaciones $K_{1,2} = n_2/n_1$, $K_{2,3} = n_3/n_2$, $K_{3,4} = n_4/n_3$, $K_{4,5} = n_5/n_4$, $K_{5,6} = n_6/n_5$, $K_{6,7} = n_7/n_6$, $K_{7,8} = n_8/n_7$, $K_{8,9} = n_9/n_8$, $K_{9,10} = n_{10}/n_9$, $K_{10,11} = n_{11}/n_{10}$, $K_{11,12} = n_{12}/n_{11}$, $K_{12,13} = n_{13}/n_{12}$, $K_{13,14} = n_{14}/n_{13}$, $K_{14,15} = n_{15}/n_{14}$, $K_{15,16} = n_{16}/n_{15}$ y $n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5 + n_6 + n_7 + n_8 + n_9 + n_{10} + n_{11} + n_{12} + n_{13} + n_{14} + n_{15} + n_{16} = 1$ donde $K_{i,j}$ representa las constantes de equilibrio y n_i representa la fracción molar. En las figuras 25 y 26 es importante resaltar que la rotación libre alrededor de los enlaces sencillos C8-C9=O, C8-C3, N1-C21 y C3-C26 son los procesos dominantes en ambos diastereoisómeros de **38**, observándose además en todos los confórmeros la disposición *anti* entre los carbonilos C9=O y C11=O como la conformación más estable en el fragmento oxazolidinona, tal como se había establecido en la figura 23. Para la imida (3*R*,14*S*)-**38** (Figura 25) todos los confórmeros representativos muestran que los anillos aromáticos se encuentran alejados uno del otro sin la posibilidad de afectarse mutuamente anisotrópicamente, tal como se había predicho mediante lo observado en RMN. Además, todos los confórmeros coinciden con el confórmero I, propuesto como el mayoritario en la figura 23a debido a la menor repulsión estérica entre el oxindol y el anillo de la oxazolidinona. En cuanto a la imida (3*S*,14*S*)-**38** (Figura 26) los confórmeros **38bN**, **38bO**, **38bS**, **38bT**, **38bU**, **38bV**, **38bB'**, **38bL'**, **38bP'**, **38bR'**, **38bT'**, **38bB''**, **38bG''** y **38bK''** muestran el efecto de protección diamagnética recíproco en ambos anillos aromáticos, los cuales en términos de

población corresponden al 96.8%, mientras que los dos confórmeros restantes **38bB** (1.05%) y **38bH** (1.90%) no muestran ningún efecto de protección diamagnética. Esto coincide con lo predicho en la figura **23b** para el confórmero **I**, el cual se asumió como el más estable debido a la menor repulsión estérica entre el fenilo y el anillo aromático del oxindol. De esta manera, los resultados de los cálculos teóricos refuerzan la asignación de la configuración absoluta en (3*R*,14*S*)-**38** y (3*S*,14*S*)-**38** realizada mediante RMN de ¹H.

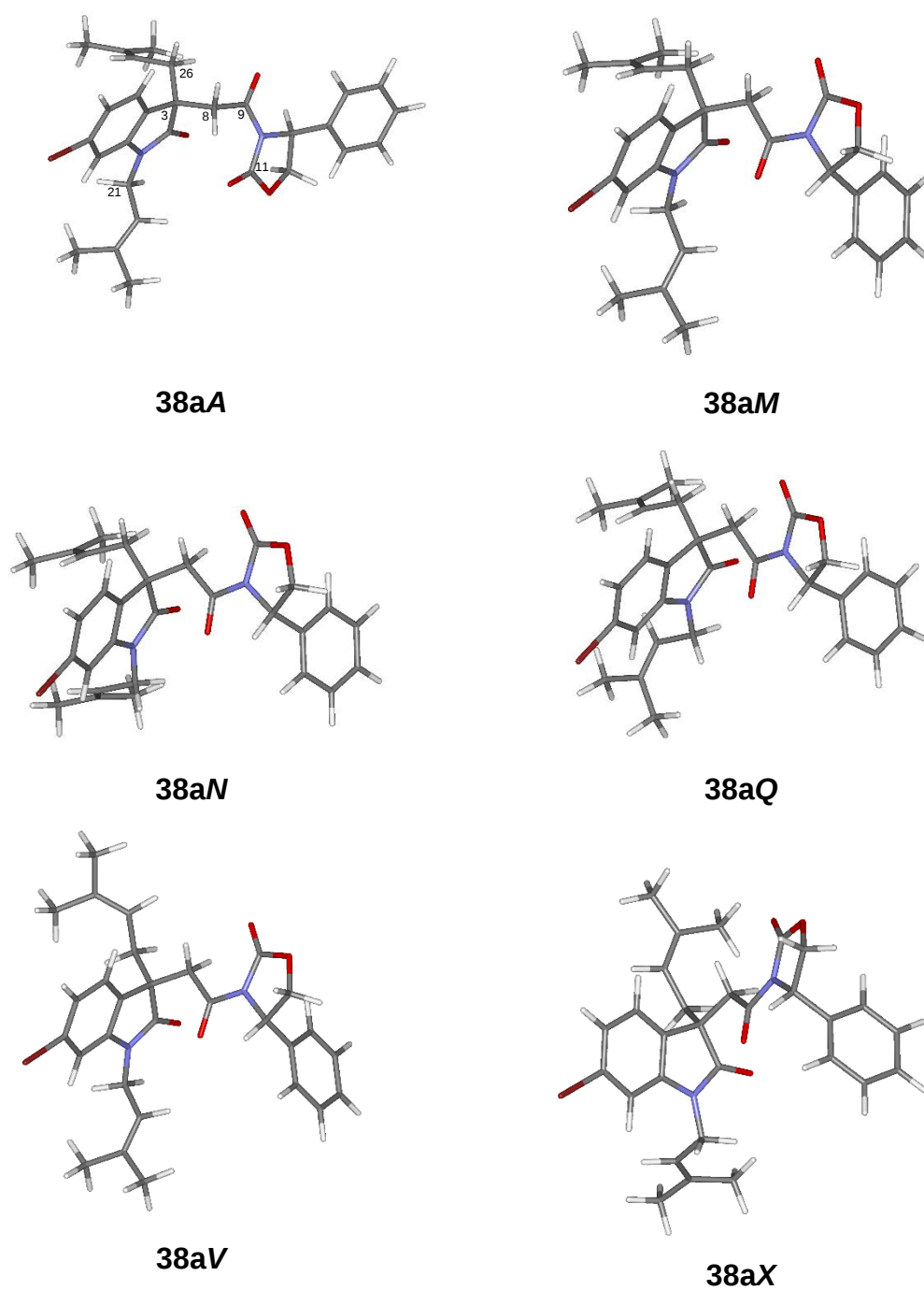


Figura 25. Confórmeros de menor energía para el diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**38** (**38a**) obtenidos mediante cálculos TFD a nivel B3PW91/TZVP.

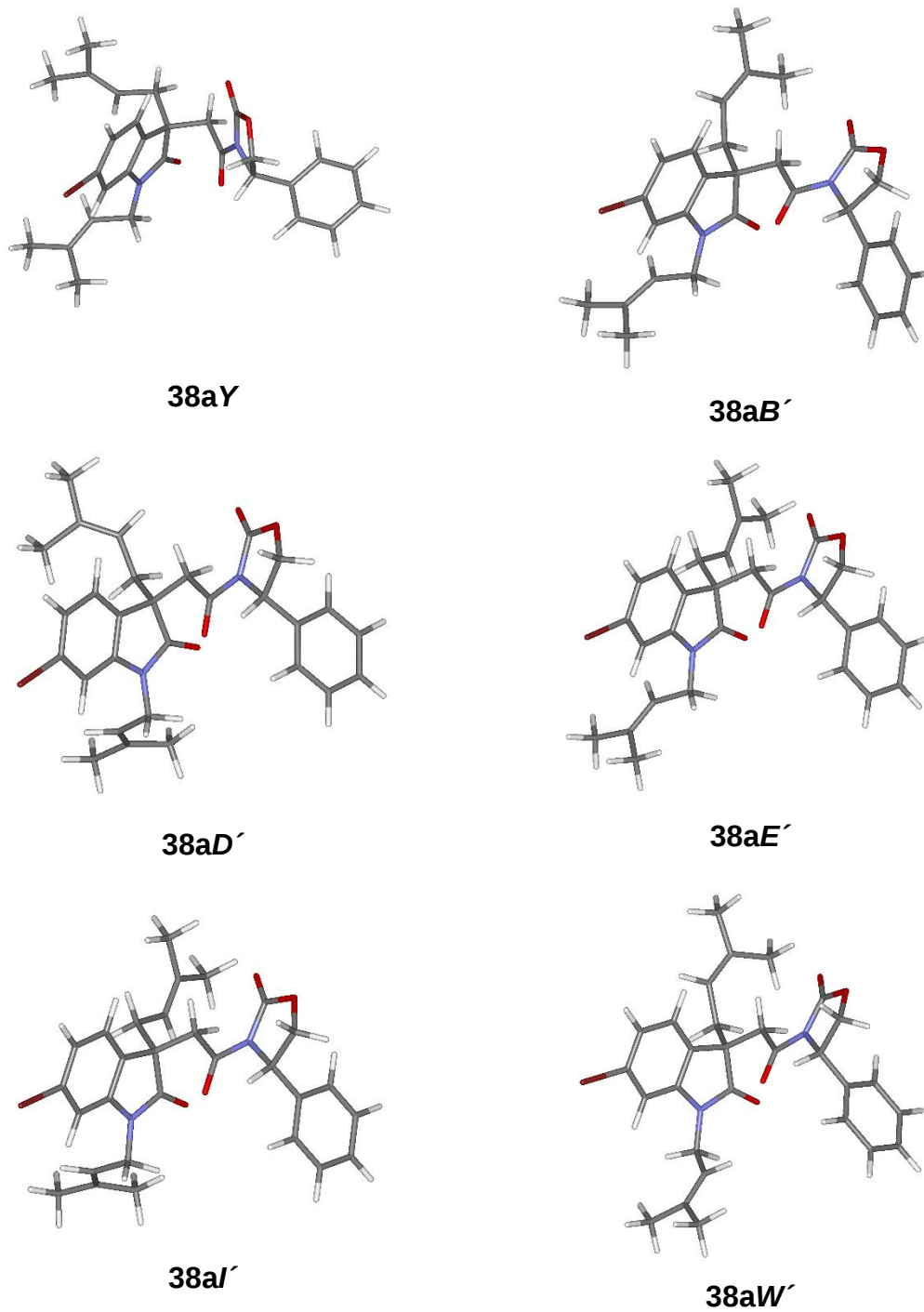


Figura 25. (Continuación) Confórmeros de menor energía para el diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**38** (**38a**) obtenidos mediante cálculos TFD a nivel B3PW91/TZVP.

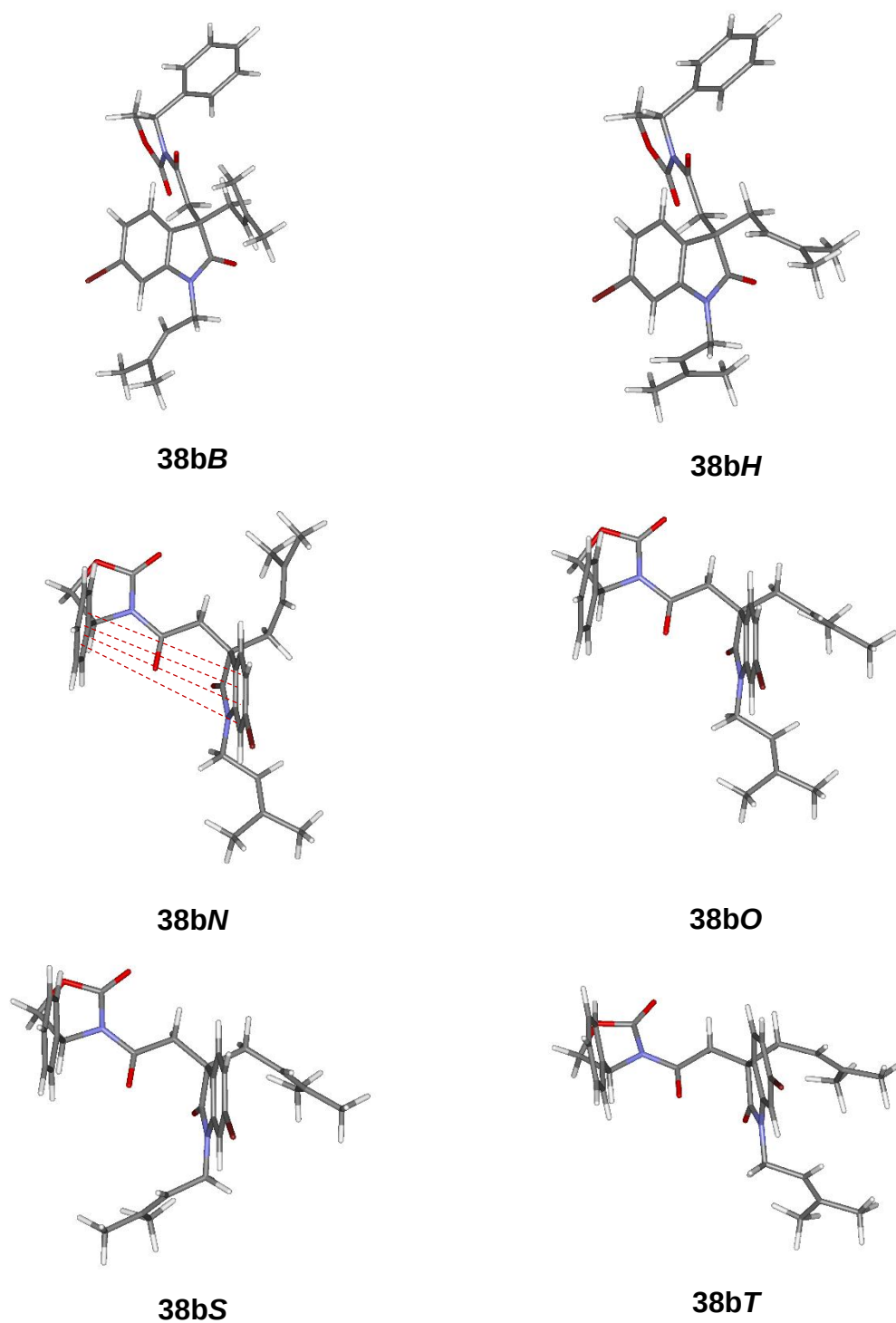


Figura 26. Confórmeros de menor energía para el diastereoisómero (3S,14S)-**38** (**38b**) obtenidos mediante cálculos TFD a nivel B3PW91/TZVP.

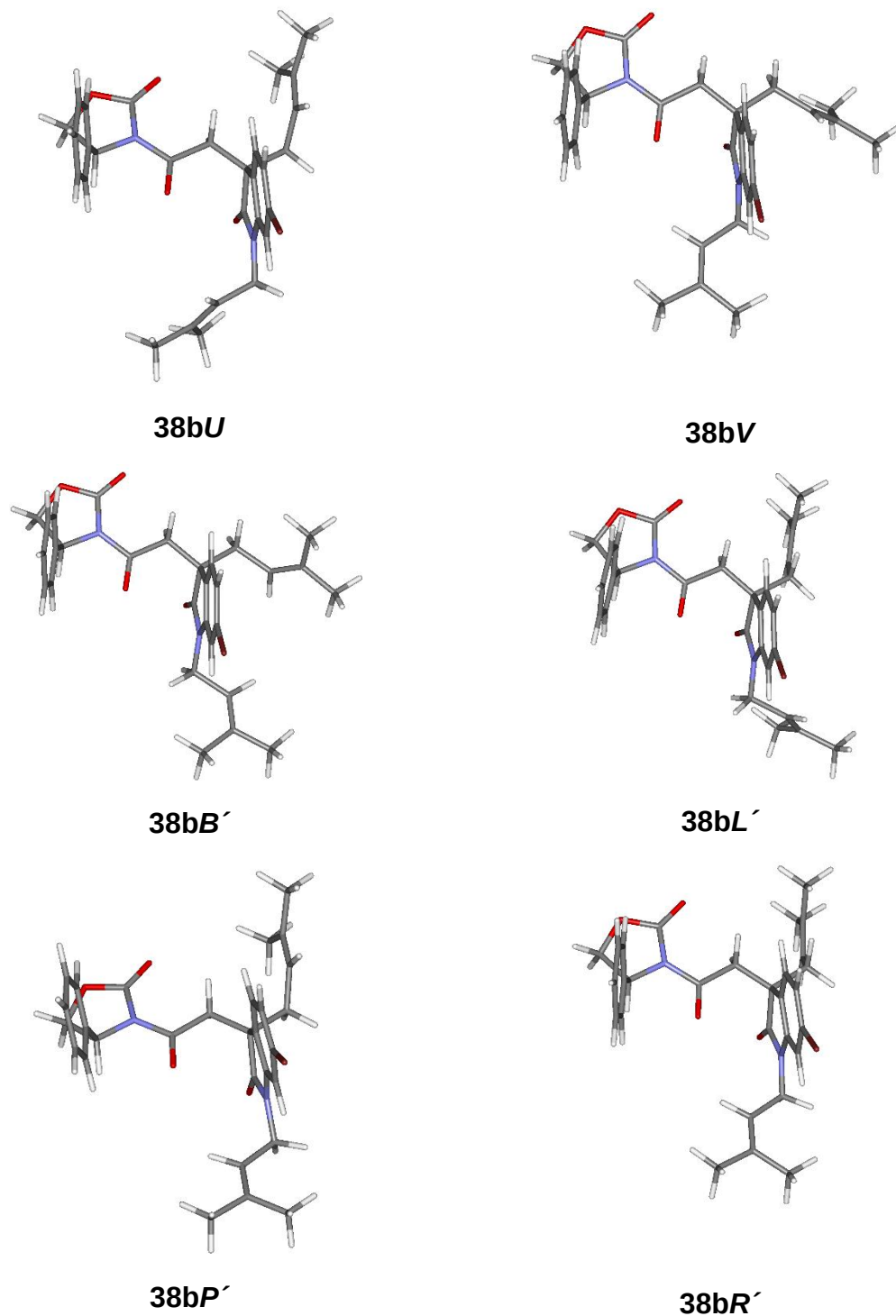


Figura 26. (Continuación) Confórmers de menor energía para el diastereoisómero (3S,14S)-38 (**38b**) obtenidos mediante cálculos TFD a nivel B3PW91/TZVP.

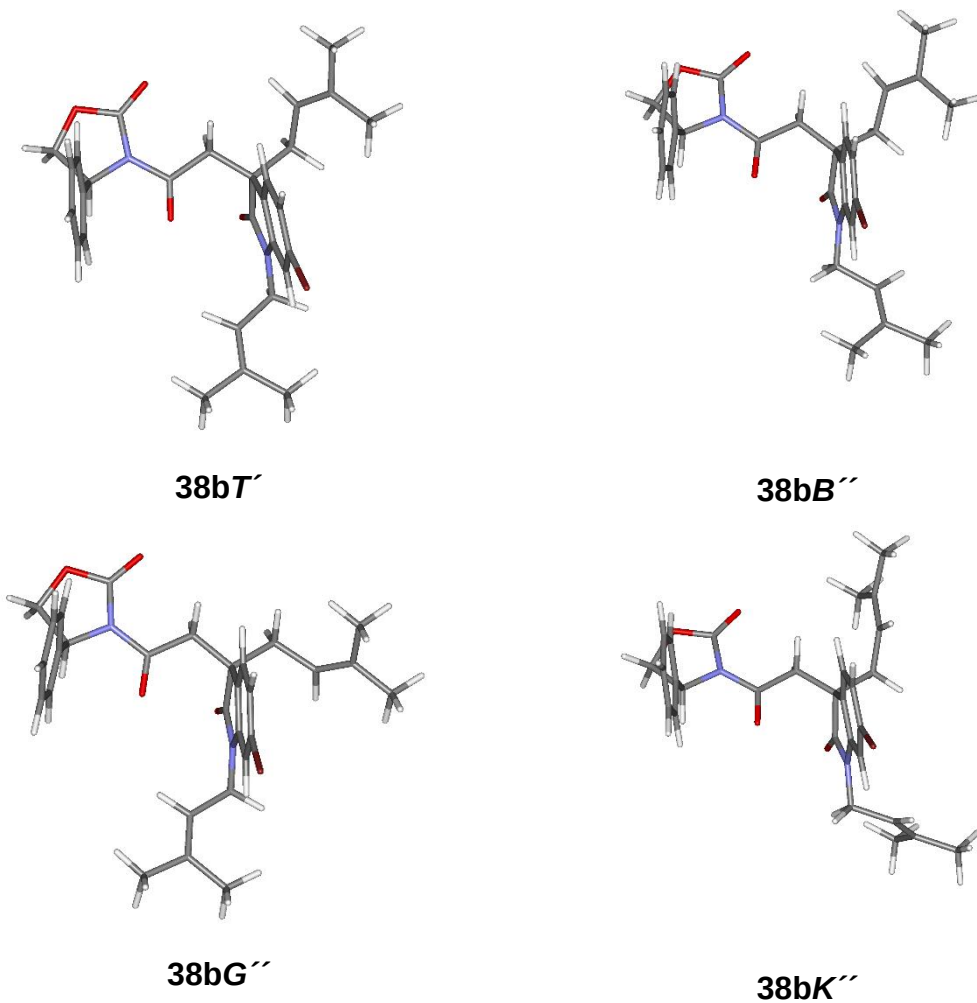


Figura 26. (Continuación) Confórmers de menor energía para el diastereoisómero (3S,14S)-**38** (**38b**) obtenidos mediante cálculos TFD a nivel B3PW91/TZVP.

Tabla 2. Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzman (%) de los 56 conformeros de menor energía de la imida (3*R*,14*S*)-**38**.

Conformero	ΔE_{MMFF}^a	(%) ^b	$\Delta E_{6-31G(d)}^c$	(%) ^b	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^d$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/DGDZVP}}^f$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/TZVP}}^g$	(%) ^e
38aA	0.00	34.00	0.02	29.22	0.73	3.92	1.27	1.76	1.63	2.05
38aB	0.51	14.40	1.30	3.39	1.32	1.47	2.05	0.47	-----	-----
38aC	0.79	9.00	1.58	2.11	1.19	1.83	1.67	0.90	-----	-----
38aD	0.83	8.40	1.31	3.32	2.28	0.29	2.28	0.32	-----	-----
38aE	0.94	7.00	0.00	30.47	1.03	2.38	1.45	1.29	-----	-----
38aF	1.07	5.60	1.87	1.29	2.94	0.09	-----	-----	-----	-----
38aG	1.19	4.50	1.98	1.10	1.74	0.72	2.37	0.27	-----	-----
38aH	1.29	3.90	0.57	11.60	1.81	0.64	2.43	0.25	-----	-----
38aI	1.60	2.30	2.41	0.52	1.50	1.08	2.16	0.39	-----	-----
38aJ	1.70	2.00	1.54	2.27	2.20	0.33	2.58	0.19	-----	-----
38aK	1.80	1.60	2.57	0.40	1.59	0.92	1.94	0.56	-----	-----
38aL	1.93	1.30	1.21	4.00	2.57	0.18	2.39	0.27	-----	-----
38aM	2.02	1.12	1.88	1.28	0.20	9.57	0.00	14.98	0.41	16.07
38aN	2.03	1.11	2.13	0.84	0.65	0.50	1.20	1.96	1.38	3.12
38aO	2.40	0.60	2.38	0.55	-----	-----	2.46	0.23	-----	-----
38aP	2.63	0.40	2.39	0.54	2.15	0.36	-----	-----	-----	-----
38aQ	2.85	0.30	3.00	0.20	0.40	6.91	0.72	4.45	0.00	32.11
38aR	2.95	0.24	3.35	0.11	1.99	0.46	2.65	0.17	-----	-----
38aS	3.08	0.19	2.64	0.36	2.61	0.17	-----	-----	-----	-----
38aT	3.19	0.16	2.20	0.75	2.45	0.21	2.83	0.13	-----	-----

^a Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aA** con $E = -7.72$ kcal/mol. ^b Calculado de acuerdo con $\Delta E \approx -RT \ln K$. ^c Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aE** con $E = -2577852.25$ kcal/mol. ^d Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aC** con $G = -2577534.54$ kcal/mol. ^e Calculado de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^f Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aM** con $G = -2577142.29$ kcal/mol. ^g Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aQ** con $G = -2577678.71$ kcal/mol.

Tabla 2. (Continuación) Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzman (%) de los 56 conformeros de menor energía de la imida (3*R*,14*S*)-**38**.

Conformero	ΔE_{MMFF}^a	(%) ^b	$\Delta E_{6-31G(d)}^c$	(%) ^b	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^d$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/DGDZVP}}^f$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/TZVP}}^g$	(%) ^e
38aU	3.25	0.14	3.74	0.05	1.39	1.29	2.29	0.31	-----	-----
38aV	3.46	0.10	2.24	0.70	0.87	3.13	0.74	4.26	1.74	1.70
38aW	3.49	0.09	2.24	0.70	2.72	0.14	-----	-----	-----	-----
38aX	3.53	0.09	4.60	0.01	-----	-----	0.62	5.21	0.25	21.00
38aY	3.69	0.07	3.79	0.05	1.17	1.86	1.41	1.38	1.68	1.88
38aZ	3.70	0.07	3.10	0.16	1.01	2.42	1.47	0.26	-----	-----
38aA'	3.76	0.06	4.02	0.03	-----	-----	0.27	9.42	-----	-----
38aB'	3.86	0.05	4.00	0.04	0.45	6.28	0.23	10.18	0.87	7.38
38aC'	3.89	0.05	4.33	0.02	0.00	13.51	0.88	3.38	-----	-----
38aD'	3.89	0.05	3.26	0.12	0.70	4.15	0.48	6.71	1.76	1.64
38aE'	4.04	0.03	4.09	0.03	0.75	3.84	1.16	2.13	1.78	1.60
38aF'	4.25	0.03	4.37	0.02	0.57	5.20	-----	-----	-----	-----
38aG'	4.26	0.03	2.24	0.70	1.59	0.92	1.61	0.99	-----	-----
38aH'	4.26	0.03	2.60	0.38	2.33	0.26	2.01	0.51	-----	-----
38aI'	4.30	0.02	4.77	0.01	1.24	1.66	1.44	1.33	1.77	1.63
38aJ'	4.32	0.02	2.34	0.59	1.31	1.49	1.46	1.28	-----	-----
38aK'	4.34	0.02	3.35	0.11	0.96	2.66	1.27	1.74	-----	-----
38aL'	4.41	0.02	4.72	0.01	1.43	1.20	2.03	0.48	-----	-----
38aM'	4.51	0.02	3.59	0.07	2.03	0.44	2.42	0.25	-----	-----
38aN'	4.55	0.02	3.99	0.04	1.02	2.41	0.78	4.02	-----	-----

^a Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aA** con $E = -7.72$ kcal/mol. ^b Calculado de acuerdo con $\Delta E \approx -RT \ln K$. ^c Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aE** con $E = -2577852.25$ kcal/mol. ^d Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aC'** con $G = -2577534.54$ kcal/mol. ^e Calculado de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^f Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aM** con $G = -2577142.29$ kcal/mol. ^g Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aQ** con $G = -2577678.71$ kcal/mol.

Tabla 2. (Continuación) Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzman (%) de los 56 conformeros de menor energía de la imida (3*R*,14*S*)-**38**.

Conformero	ΔE_{MMFF}^a	(%) ^b	$\Delta E_{6-31G(d)}^c$	(%) ^b	$\Delta G_{\text{B3LYP/}}^{\text{DGDZVP}}^d$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/}}^{\text{DGDZVP}}^f$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/}}^{\text{TZVP}}^g$	(%) ^e
38aO'	4.59	0.01	3.89	0.04	1.66	0.82	1.98	0.53	-----	-----
38aP'	4.63	0.01	4.58	0.01	2.04	0.43	1.92	0.58	-----	-----
38aQ'	4.64	0.01	2.65	0.35	2.11	0.38	2.50	0.22	-----	-----
38aR'	4.65	0.01	4.52	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38aS'	4.73	0.01	4.21	0.02	2.21	0.32	2.48	0.23	-----	-----
38aT'	4.77	0.01	3.08	0.17	2.19	0.34	-----	-----	-----	-----
38aU'	5.04	0.01	4.76	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38aV'	5.07	0.01	2.21	0.73	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38aW'	5.11	0.01	4.91	8×10^{-3}	0.28	8.40	0.02	14.43	0.97	6.27
38aX'	5.15	0.01	3.24	0.13	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38aY'	5.24	5×10^{-3}	2.97	0.20	2.43	0.23	-----	-----	-----	-----
38aZ'	5.28	5×10^{-3}	4.51	0.02	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38aA''	5.32	4×10^{-3}	4.75	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38aB''	5.55	3×10^{-3}	4.88	8×10^{-3}	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38aC''	5.62	3×10^{-3}	3.26	0.12	-----	-----	2.38	0.27	-----	-----
38aD''	6.12	1×10^{-3}	4.97	7×10^{-3}	-----	-----	-----	-----	-----	-----

^a Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aA** con $E = -7.72$ kcal/mol. ^b Calculado de acuerdo con $\Delta E \approx -RT \ln K$. ^c Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aE** con $E = -2577852.25$ kcal/mol. ^d Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aC'** con $G = -2577534.54$ kcal/mol. ^e Calculado de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^f Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aM** con $G = -2577142.29$ kcal/mol. ^g Relativo a (3*R*,14*S*)-**38aQ** con $G = -2577678.71$ kcal/mol.

Tabla 3. Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzman (%) de los 86 conformeros de menor energía de la imida (3S,14S)-**38**.

Conformero	ΔE_{MMFF}^a	(%) ^b	$\Delta E_{6-31G(d)}^c$	(%) ^b	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^d$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/DGDZVP}}^f$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/TZVP}}^g$	(%) ^e
38bA	1.32	1.01	0.00	11.88	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bB	4.00	0.01	0.06	10.79	1.54	1.38	1.45	1.21	1.57	1.05
38bC	2.55	0.13	0.11	9.92	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bD	1.11	1.45	0.22	8.22	2.02	0.61	2.68	0.15	-----	-----
38bE	3.42	0.03	0.32	6.97	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bF	3.40	0.03	0.34	6.74	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bG	1.05	1.61	0.34	6.67	2.70	0.19	2.58	0.18	-----	-----
38bH	4.62	3x10 ⁻³	0.40	6.09	1.85	0.81	0.83	3.46	1.23	1.90
38bI	4.06	0.01	0.40	6.04	-----	-----	2.54	0.19	-----	-----
38bJ	4.80	3x10 ⁻³	0.59	4.37	1.96	0.68	1.77	0.71	-----	-----
38bK	4.31	7x10 ⁻³	0.88	2.69	2.36	0.35	2.18	0.35	-----	-----
38bL	2.02	0.31	1.17	1.65	2.90	0.14	2.50	0.21	-----	-----
38bM	0.22	6.53	1.21	1.53	0.31	10.85	-----	-----	-----	-----
38bN	0.53	3.83	1.28	1.38	-----	-----	0.76	3.90	0.56	5.81
38bO	0.97	1.84	1.38	1.15	0.00	18.39	0.00	14.05	0.00	15.00
38bP	0.56	3.62	1.48	0.98	2.61	0.22	-----	-----	-----	-----
38bQ	0.40	4.78	1.53	0.90	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bR	1.22	1.20	1.55	0.88	1.21	2.40	-----	-----	-----	-----
38bS	3.20	0.04	1.64	0.74	1.54	1.36	1.30	1.57	0.99	2.78
38bT	1.71	0.52	1.69	0.68	0.63	6.34	1.03	2.46	0.43	7.29

^a Relativo a (3S,14S)-**38bB'** con $E = -6.81$ kcal/mol. ^b Calculado de acuerdo con $\Delta E \approx -RT \ln K$. ^c Relativo a (3S,14S)-**38bA** con $E = -2577850.25$ kcal/mol. ^d Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577534.684$ kcal/mol. ^e Calculado de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^f Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577141.928$ kcal/mol. ^g Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577677.633$ kcal/mol.

Tabla 3. (Continuación) Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzman (%) de los 86 conformeros de menor energía de la imida (3S,14S)-**38**.

Conformero	ΔE_{MMFF}^a	(%) ^b	$\Delta E_{6-31G(d)}^c$	(%) ^b	$\Delta G_{B3LYP/DGDZVP}^d$	(%) ^e	$\Delta G_{B3PW91/DGDZVP}^f$	(%) ^e	$\Delta G_{B3PW91/TZVP}^g$	(%) ^e
38bU	2.16	0.25	1.73	0.64	1.20	2.42	1.37	1.38	1.02	2.67
38bV	1.13	1.39	1.75	0.62	0.67	5.98	0.49	6.13	0.45	6.99
38bW	1.33	1.00	1.83	0.54	2.87	0.15	-----	-----	-----	-----
38bX	1.80	0.45	1.86	0.51	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bY	0.70	2.87	1.93	0.46	2.05	0.58	0.75	3.94	-----	-----
38bZ	3.17	0.04	1.93	0.46	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bA'	3.81	0.02	1.95	0.44	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bB'	1.47	0.78	1.97	0.43	0.81	4.66	0.61	5.02	0.36	8.24
38bC'	2.10	0.27	1.99	0.41	2.78	0.17	2.96	0.09	-----	-----
38bD'	1.10	1.47	2.01	0.40	2.12	0.51	1.62	0.92	-----	-----
38bE'	0.01	9.19	2.02	0.39	1.06	3.06	-----	-----	-----	-----
38bF'	4.72	3x10 ⁻³	2.14	0.32	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bG'	2.06	0.29	2.15	0.31	1.65	1.14	1.77	0.71	-----	-----
38bH'	3.77	0.01	2.19	0.29	-----	-----	2.94	0.10	-----	-----
38bI'	1.77	0.47	2.27	0.26	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bJ'	1.87	0.39	2.31	0.24	1.18	2.53	0.95	2.84	-----	-----
38bK'	0.04	8.85	2.31	0.22	2.51	0.27	1.71	0.79	-----	-----
38bL'	2.15	0.25	2.47	0.18	1.04	3.20	0.91	3.05	0.70	4.63
38bM'	4.17	8.2x10 ⁻³	2.47	0.18	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bN'	0.58	3.55	2.48	0.18	-----	-----	-----	-----	-----	-----

^a Relativo a (3S,14S)-**38bB''** con $E = -6.81$ kcal/mol. ^b Calculado de acuerdo con $\Delta E \approx -RT \ln K$. ^c Relativo a (3S,14S)-**38bA** con $E = -2577850.25$ kcal/mol. ^d Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577534.684$ kcal/mol. ^e Calculado de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^f Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577141.928$ kcal/mol. ^g Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577677.633$ kcal/mol.

Tabla 3. (Continuación) Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzman (%) de los 86 conformeros de menor energía de la imida (3S,14S)-**38**.

Conformero	ΔE_{MMFF}^a	(%) ^b	$\Delta E_{6-31G(d)}^c$	(%) ^b	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^d$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/DGDZVP}}^f$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/TZVP}}^g$	(%) ^e
38bO'	1.22	1.20	2.50	0.17	1.02	3.30	-----	-----	-----	-----
38bP'	0.46	4.30	2.55	0.16	-----	-----	0.35	7.82	0.01	14.70
38bQ'	3.36	0.03	2.59	0.15	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bR'	1.03	1.65	2.60	0.15	1.06	3.09	0.71	4.20	0.48	6.71
38bS'	0.93	1.96	2.60	0.15	2.60	0.23	2.44	0.23	-----	-----
38bT'	0.08	8.17	2.67	0.13	-----	-----	0.84	3.39	0.57	5.75
38bU'	2.44	0.15	2.73	0.12	2.55	0.25	2.75	0.14	-----	-----
38bV'	0.49	4.12	2.75	0.11	2.78	0.17	2.53	0.20	-----	-----
38bW'	3.12	0.05	2.78	0.11	0.31	10.84	0.35	7.79	-----	-----
38bX'	1.88	0.39	2.85	0.09	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bY'	2.78	0.09	2.96	0.08	2.39	0.33	2.08	0.42	-----	-----
38bZ'	5.37	1x10 ⁻³	2.99	0.08	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bA''	1.89	0.39	3.00	0.07	-----	-----	2.18	0.35	-----	-----
38bB''	0.00	9.39	3.04	0.07	0.93	3.82	0.50	6.05	0.46	6.93
38bC''	0.32	5.48	3.08	0.07	0.79	4.86	-----	-----	-----	-----
38bD''	3.91	0.01	3.12	0.06	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bE''	1.16	1.32	3.26	0.05	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bF''	3.07	0.05	3.29	0.05	2.95	0.13	-----	-----	-----	-----
38bG''	3.47	0.03	3.43	0.04	-----	-----	0.76	3.92	0.53	6.13
38bH''	5.47	9x10 ⁻⁴	3.43	0.04	-----	-----	-----	-----	-----	-----

^a Relativo a (3S,14S)-**38bB''** con $E = -6.81$ kcal/mol. ^b Calculado de acuerdo con $\Delta E \approx -RT \ln K$. ^c Relativo a (3S,14S)-**38bA** con $E = -2577850.25$ kcal/mol. ^d Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577534.684$ kcal/mol. ^e Calculado de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^f Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577141.928$ kcal/mol. ^g Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577677.633$ kcal/mol.

Tabla 3. (Continuación) Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzman (%) de los 86 conformeros de menor energía de la imida (3S,14S)-**38**.

Conformero	ΔE_{MMFF}^a	(%) ^b	$\Delta E_{6-31G(d)}^c$	(%) ^b	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^d$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/DGDZVP}}^f$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/TZVP}}^g$	(%) ^e
38bI''	4.30	7x10 ⁻³	3.46	0.03	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bJ''	2.27	0.20	3.56	0.03	2.50	0.27	2.46	0.22	-----	-----
38bK''	1.26	1.13	3.73	0.02	2.55	0.25	1.34	1.46	0.93	3.14
38bL''	2.46	0.15	3.77	0.02	1.06	3.09	0.84	3.36	-----	-----
38bM''	7.03	6x10 ⁻⁵	3.84	0.02	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bN''	6.55	2x10 ⁻⁴	3.86	0.02	2.96	0.12	-----	-----	-----	-----
38bO''	5.04	2x10 ⁻³	3.87	0.02	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bP''	4.77	3x10 ⁻³	4.13	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bQ''	2.50	0.14	4.19	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bR''	2.12	0.26	4.27	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bS''	2.67	0.10	4.36	0.01	-----	-----	0.50	6.09	-----	-----
38bT''	5.87	5x10 ⁻⁴	4.36	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bU''	6.25	2x10 ⁻⁴	4.46	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bV''	3.05	0.05	4.51	0.01	-----	-----	2.83	0.12	-----	-----
38bW''	5.06	2x10 ⁻³	4.54	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bX''	6.21	3x10 ⁻⁴	4.57	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bY''	2.64	0.11	4.59	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bZ''	5.90	4x10 ⁻⁴	4.61	0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bA'''	6.43	2x10 ⁻⁴	4.64	4.7x10 ⁻³	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bB'''	6.21	3x10 ⁻⁴	4.70	4.3x10 ⁻³	-----	-----	-----	-----	-----	-----

^a Relativo a (3S,14S)-**38bB'''** con $E = -6.81$ kcal/mol. ^b Calculado de acuerdo con $\Delta E \approx -RT \ln K$. ^c Relativo a (3S,14S)-**38bA** con $E = -2577850.25$ kcal/mol. ^d Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577534.684$ kcal/mol. ^e Calculado de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^f Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577141.928$ kcal/mol. ^g Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577677.633$ kcal/mol.

Tabla 3. (Continuación) Energías relativas en kcal/mol y distribución de Boltzman (%) de los 86 confórmeros de menor energía de la imida (3S,14S)-**38**.

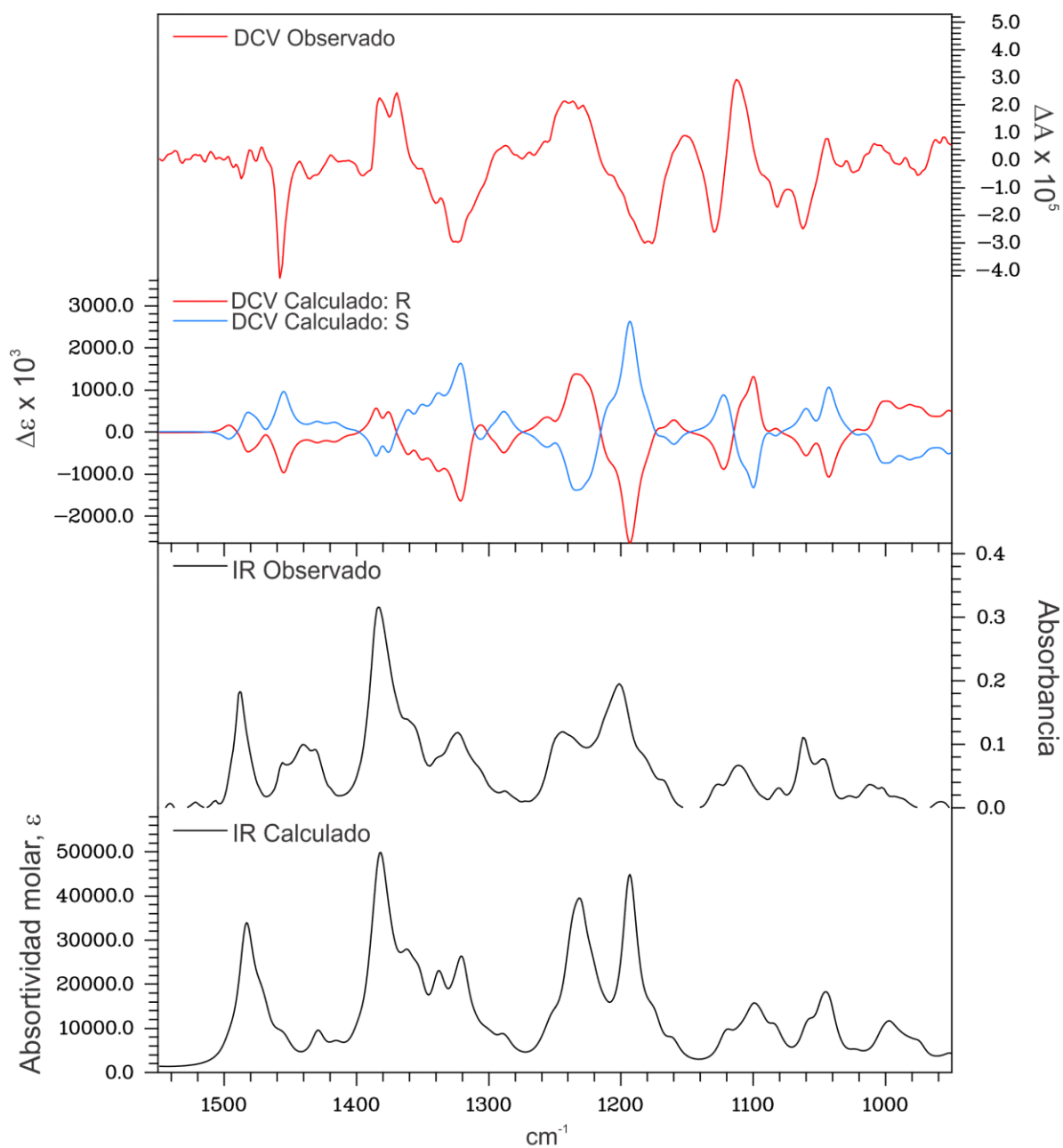
Confórmero	ΔE_{NMFF}^a	(%) ^b	$\Delta E_{6-31G(d)}^c$	(%) ^b	$\Delta G_{\text{B3LYP/DGDZVP}}^d$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/DGDZVP}}^f$	(%) ^e	$\Delta G_{\text{B3PW91/TZVP}}^g$	(%) ^e
38bC'''	7.08	6×10^{-5}	4.72	4.1×10^{-3}	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bD'''	6.41	2×10^{-4}	4.75	3.9×10^{-3}	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bE'''	7.11	6×10^{-5}	4.77	3.8×10^{-3}	-----	-----	2.88	0.11	-----	-----
38bF'''	6.95	8×10^{-5}	4.79	3.7×10^{-3}	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bG'''	7.19	5×10^{-5}	4.85	3.3×10^{-3}	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38bH'''	7.21	5×10^{-5}	4.87	3.2×10^{-3}	-----	-----	-----	-----	-----	-----

^a Relativo a (3S,14S)-**38bB'''** con $E = -6.81$ kcal/mol. ^b Calculado de acuerdo con $\Delta E \approx -RT \ln K$. ^c Relativo a (3S,14S)-**38bA** con $E = -2577850.25$ kcal/mol. ^d Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577534.684$ kcal/mol. ^e Calculado de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^f Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577141.928$ kcal/mol. ^g Relativo a (3S,14S)-**38bO** con $G = -2577677.633$ kcal/mol.

Con la finalidad de reafirmar la asignación de la configuración absoluta de las imidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**38**, ésta se determinó de manera independiente para cada diastereoisómero usando Dicroísmo Circular Vibracional (DCV). Así, las frecuencias vibracionales y las intensidades para los espectros de IR y DCV se calcularon usando TFD en los tres diferentes niveles de teoría B3LYP/DGDZVP, B3PW91/DGDZVP y B3PW91/TZVP. Esto generó los gráficos vibracionales que incluyeron, en su caso, el promedio ponderado de los confórmeros **38aA-D''** del diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**38** y de **38bA-H'''** del diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**38**. Las frecuencias de los espectros de IR y DCV de los confórmeros mayoritarios fueron calculadas y ponderadas de acuerdo a su distribución de Boltzman para generar los espectros de DCV, los cuales se graficaron usando las formas de banda Lorentzianas y un ancho de banda de 6 cm⁻¹. A manera de ejemplo en las figuras 27-29 se muestra que los espectros calculados de IR y DCV para la imida (3*R*,14*S*)-**38** correlacionaron de manera favorable con los obtenidos de manera experimental. Con la finalidad de evaluar de manera cuantitativa la correlación entre los datos experimentales y teóricos se usó un algoritmo de nivel de confianza (BioTools Co., Jupiter, FL33458, USA) que calcula el traslape integrado de los datos experimentales y teóricos en función del desplazamiento relativo de las bandas de frecuencia.²⁴ Este procedimiento permitió obtener el factor de anharmonicidad (*anH*), la similitud del espectro de DCV para el enantiómero correcto (*S_E*) e incorrecto (*S_{-E}*), así como el nivel de confianza (%) para la determinación de la configuración absoluta de las imidas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**38** con diferentes niveles. De esta manera se obtuvieron para la imida (3*R*,14*S*)-**38** de acuerdo al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP un valor de anharmonicidad *anH* = 0.98, 76.9% de similitud del espectro para el enantiómero correcto *S_E* y un 8.9% de similitud del espectro para el enantiómero incorrecto *S_{-E}*. Para el nivel B3PW91/DGDZVP los valores obtenidos fueron: *anH* = 0.97, *S_E* = 77.1% y *S_{-E}* = 8.5%, mientras que para el nivel B3PW91/TZVP los valores fueron: *anH* = 0.98, *S_E* = 77.2% y *S_{-E}* = 8.0%. Para los tres niveles de teoría el nivel de confianza fue del 100%. De acuerdo al valor de similitud del espectro de DCV para el enantiómero correcto (*S_E* = 77.2%) se tiene que el nivel B3PW91/TZVP fue el que mejor

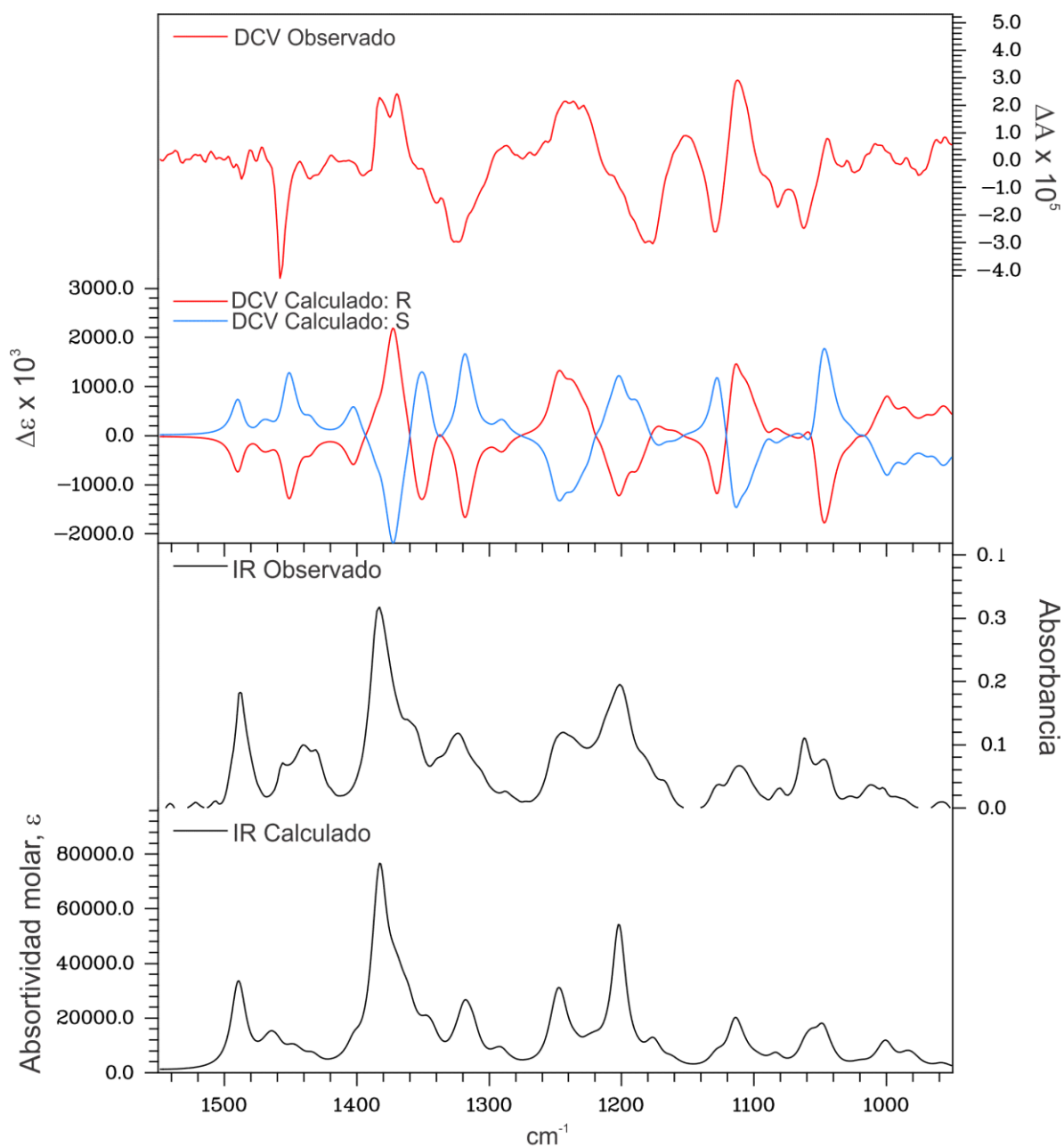
correlación presentó con los datos experimentales para la imida (3*R*,14*S*)-**38** (Figura 30). Cabe mencionar que para la imida (3*S*,14*S*)-**38** los valores obtenidos de la correlación entre el espectro de DCV experimental y los espectros teóricos fueron muy bajos para los tres niveles de teoría. Aún cuando los espectros de DCV calculados para la imida (3*S*,14*S*)-**38** (Figura 31) no correlacionaron de manera favorable con el espectro experimental, según los valores obtenidos mediante el algoritmo de confianza, la configuración absoluta de dicha imida se logró establecer mediante DCV debido a la sistematicidad hallada en los espectros de DCV experimentales para una serie de compuestos **39-43** análogos a **38** sintetizados previamente en nuestro grupo de trabajo² (Figura 33). Dicha sistematicidad se observó principalmente en el signo de la fase de las bandas de frecuencia en 1600 cm⁻¹, observándose que para las imidas de configuración (3*R*,14*S*) la fase es negativa (Figura 32), mientras que en las imidas de configuración (3*S*,14*S*) es positiva (Figura 33). También se observó la misma tendencia en cuanto a signo de la fase para las bandas presentes en el rango de frecuencia de 1500-1100 cm⁻¹. Finalmente, para la banda de frecuencia en aproximadamente 1100 cm⁻¹ se observó que para las imidas de configuración (3*R*,14*S*) muestra fase positiva a diferencia de las imidas de configuración (3*S*,14*S*) donde es negativa.

Con base en estos resultados se pudo establecer la configuración absoluta de las imidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**38** mediante DCV, confirmando la configuración absoluta establecida mediante RMN de ¹H.



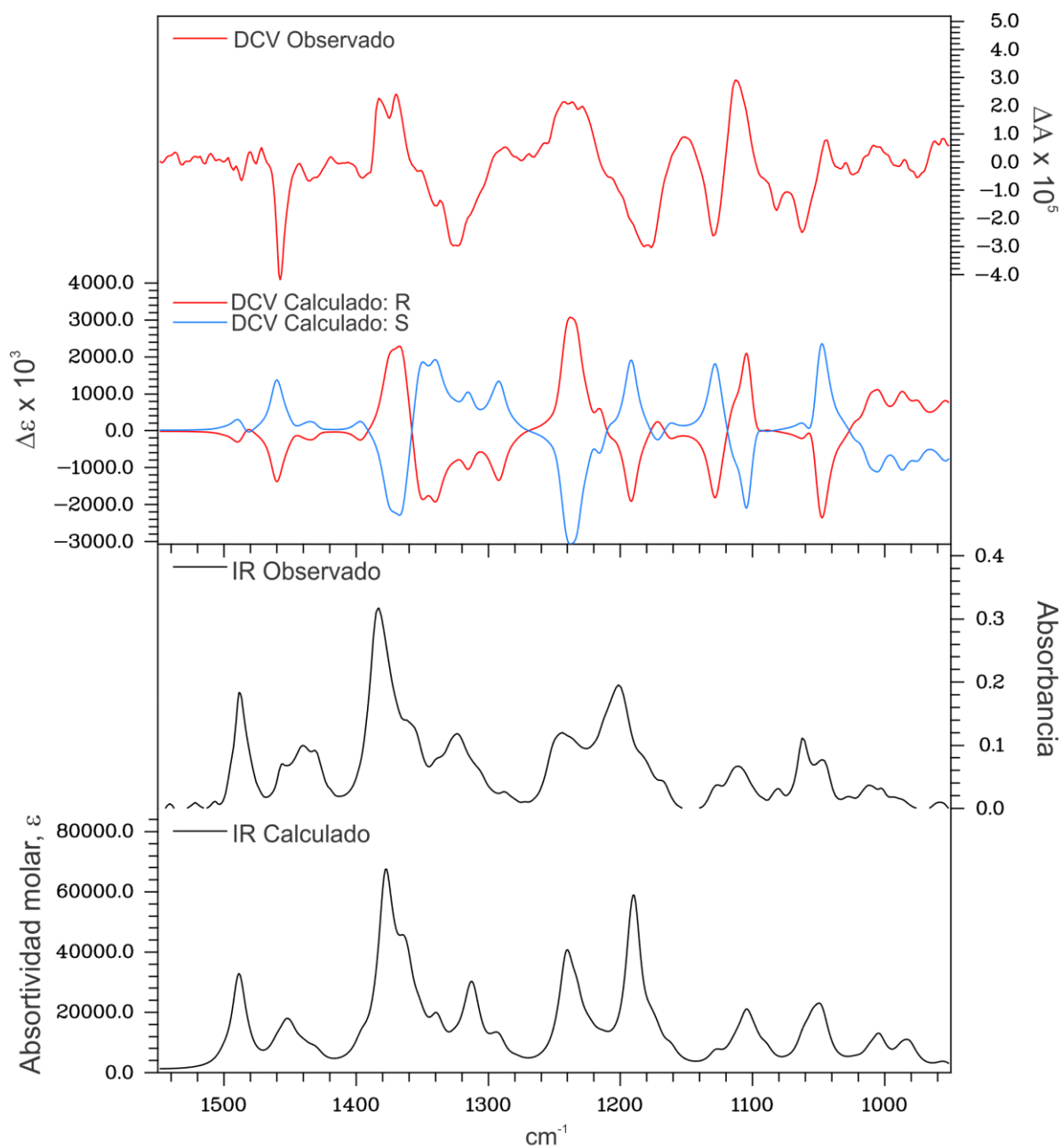
La configuración absoluta de la muestra medida es R
El nivel de confianza es 100%

Figura 27. Comparación de los espectros de IR y DCV calculados y experimentales para la imida (3R,14S)-**38** a nivel B3LYP/DGDZVP mediante el algoritmo de nivel de confianza.



La configuración absoluta de la muestra medida es R
El nivel de confianza es 100%

Figura 28. Comparación de los espectros de IR y DCV calculados y experimentales para la imida (3R,14S)-**38** a nivel B3PW91/DGDZVP mediante el algoritmo de nivel de confianza.



La configuración absoluta de la muestra medida es R
El nivel de confianza es 100%

Figura 29. Comparación de los espectros de IR y DCV calculados y experimentales para la imida (3*R*,14*S*)-**38** a nivel B3PW91/TZVP mediante el algoritmo de nivel de confianza.

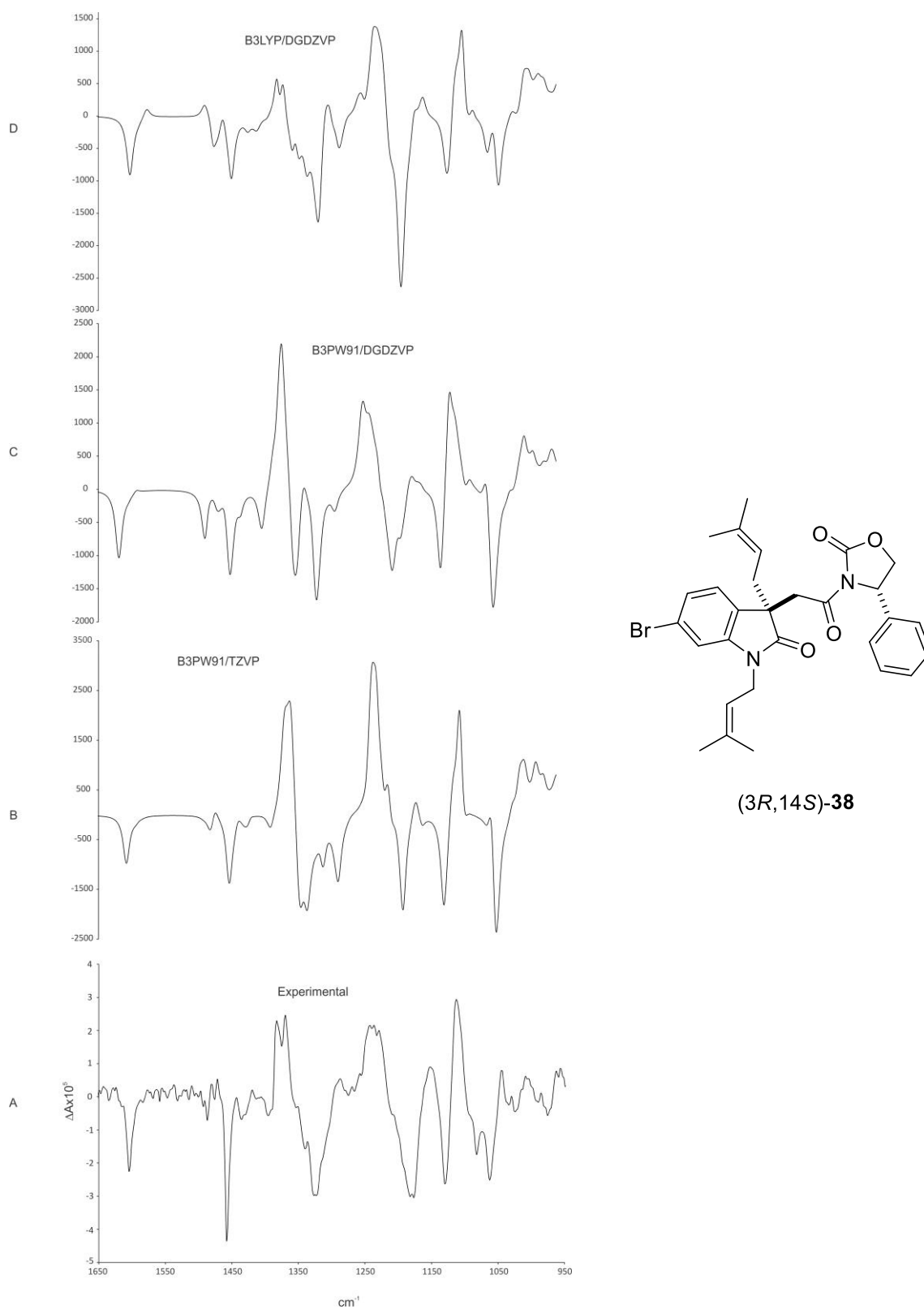


Figura 30. Espectros de DCV calculados (B-D) para la imida (3R,14S)-38 mediante cálculos de TFD comparados con el espectro experimental (A).

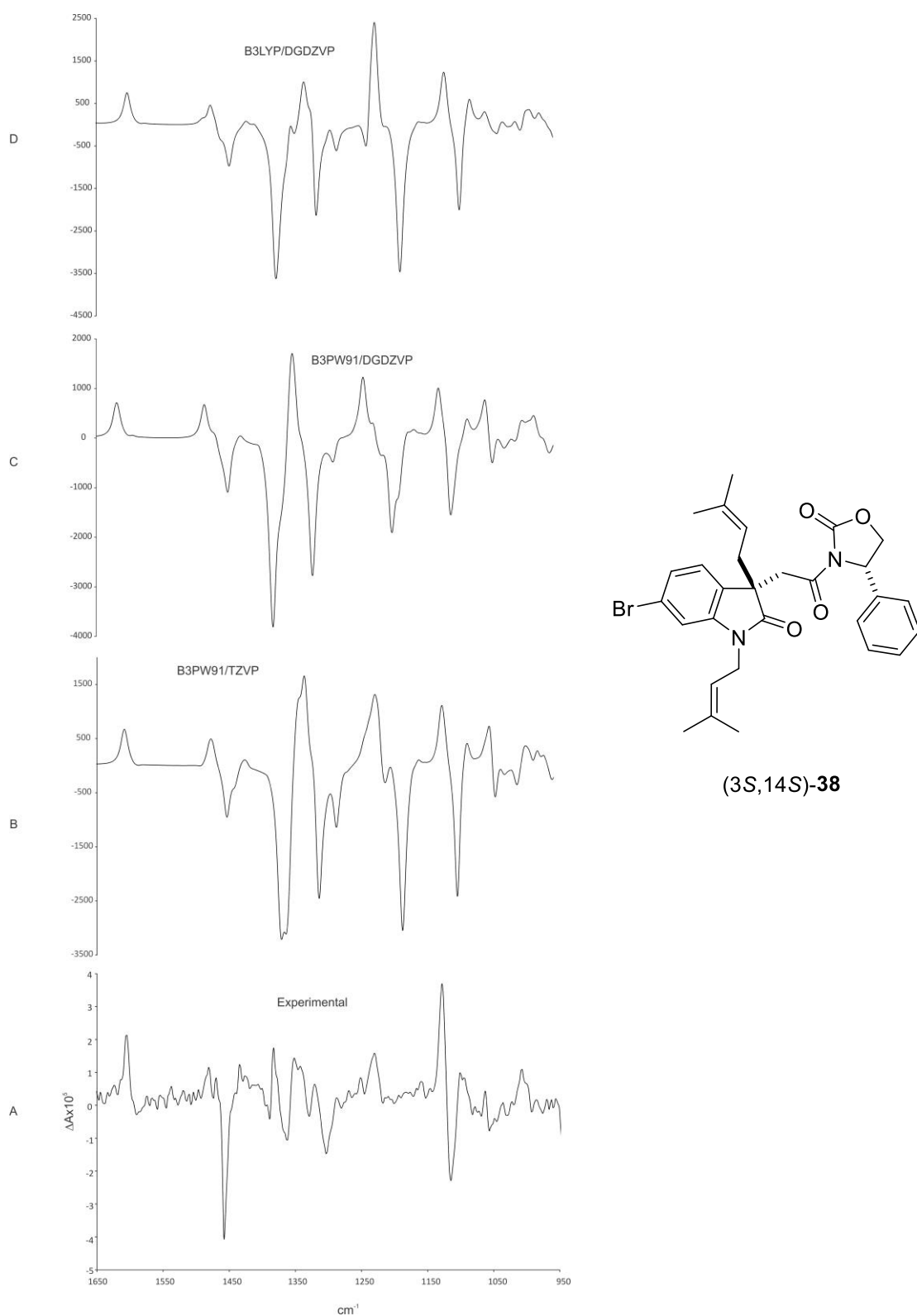


Figura 31. Espectros de DCV calculados (B-D) para la imida (3S,14S)-**38** mediante cálculos de TFD comparados con el espectro experimental (A).

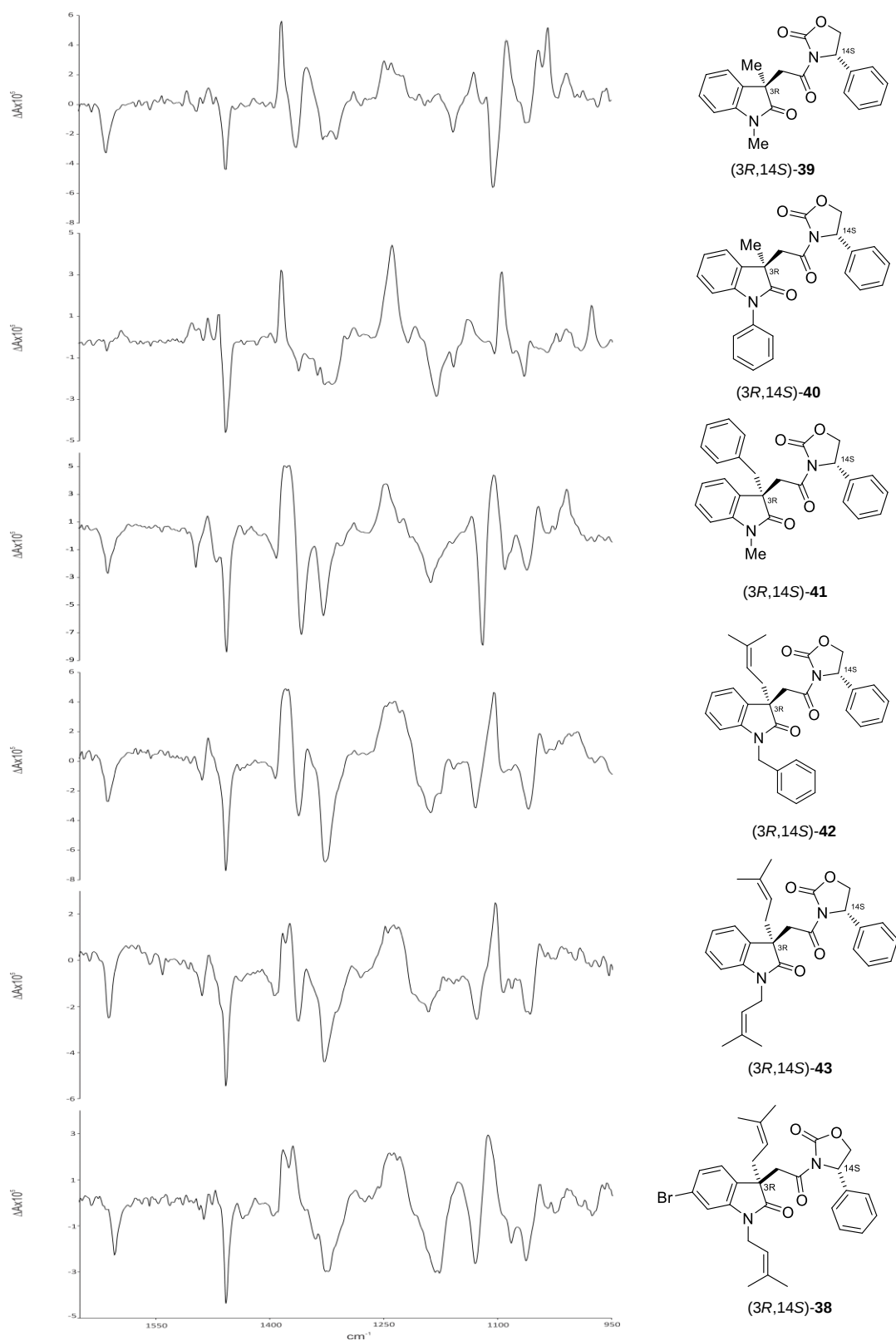


Figura 32. Espectros de DCV experimentales para diferentes imidas de configuración (3R,14S) análogas a (3R,14S)-38.

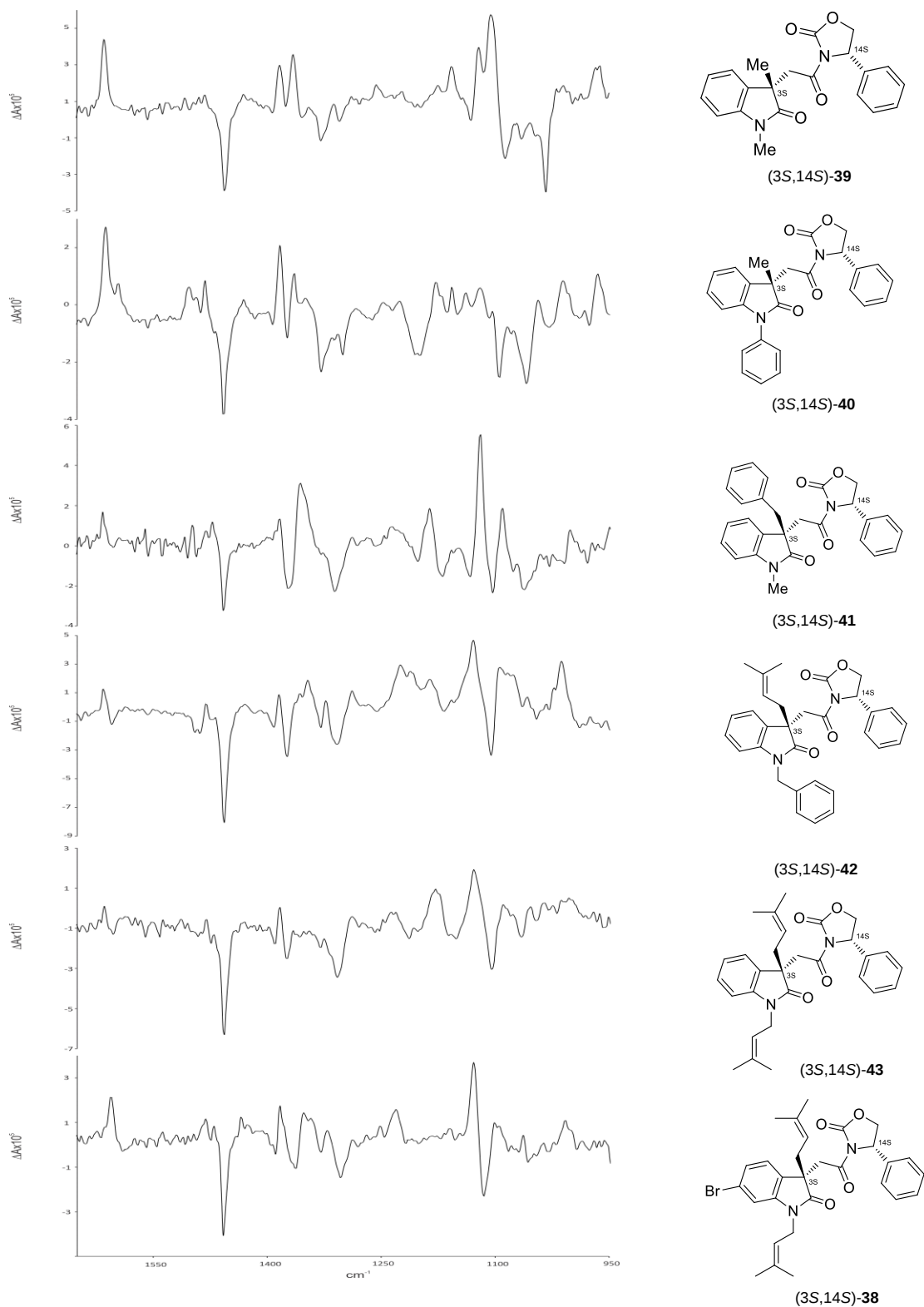


Figura 33. Espectros de DCV experimentales para diferentes imidas de configuración (3S,14S) análogas a (3S,14S)-38.

Recientemente Taniguchi²⁵ y colaboradores encontraron que el acoplamiento entre grupos carbonilo puede ser aplicado al DCV con la finalidad de determinar la configuración absoluta de compuestos orgánicos sin la necesidad de invertir tiempo involucrando cálculos computacionales. Para ello, consideraron a los grupos funcionales carbonilo debido a que éstos se pueden incorporar fácilmente a una molécula y son cromóforos que muestran bandas de absorción intensas y bien definidas alrededor de $1650\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$, aunado también a su característico modo de vibración de estiramiento a lo largo del enlace, lo que da lugar a una transición de momentos electrónicos cuya dirección es virtualmente paralela al enlace $\text{C}=\text{O}$. Al analizar la interacción a través del espacio de la transición de dichos momentos electrónicos debido al estiramiento del enlace $\text{C}=\text{O}$ en una serie de compuestos carbonílicos, se encontró que esta interacción da lugar a una curva con componentes positivo y negativo conocida como dupla de doble signo, la cual refleja el sentido y signo de dicha interacción en términos del ángulo θ formado por los grupos carbonilo. Además, en todos los compuestos analizados se encontró la generalidad de que aquellos con un arreglo entre carbonilos en el sentido de las manecillas del reloj ($0^\circ < \theta < 180^\circ$) mostrarían un acoplamiento positivo-negativo, en términos del signo de la fase mostrada por el efecto Cotton ($\Delta\epsilon_1$ y $\Delta\epsilon_2$), mientras que aquellos con una disposición inversa al sentido de las manecillas del reloj ($-180^\circ < \theta < 0^\circ$) mostrarían un acoplamiento negativo-positivo (Figura 34), probando de esta manera la confiabilidad del método para asignar la configuración absoluta.

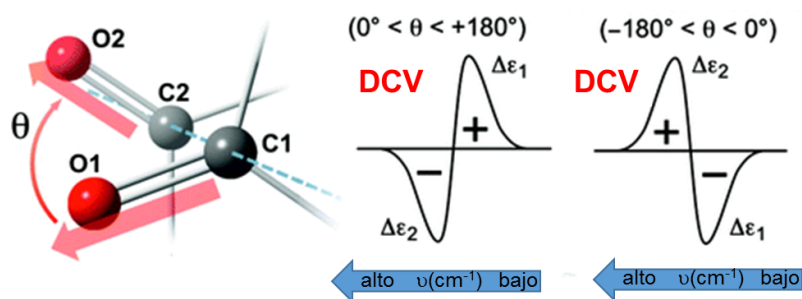


Figura 34. Acoplamiento entre carbonilos.

Entonces, aplicando la generalidad antes encontrada se analizaron los espectros de DCV experimentales de cada una de las imidas diastereoméricas **38** (Figura 35), encontrándose que para el espectro A de la imida (3*R*,14*S*)-**38** la relación observada entre las fases de la banda de absorción de carbonilo es negativo-positivo, con lo que podemos decir entonces que el acoplamiento entre los carbonilos de la posición C2 y C9 es en sentido contrario a las manecillas del reloj (izquierda) (Figura 35A), mientras que para el espectro B de la imida (3*S*,14*S*)-**38** se observa una relación positivo-negativo, es decir, un acoplamiento entre carbonilos en el sentido de las manecillas del reloj (derecha) (Figura 35B). Con base en esta observación se analizaron las estructuras de los confórmeros más estables según TFD de ambas imidas diastereoméricas con la finalidad de hallar la relación de acoplamiento entre carbonilos. Para la imida (3*R*,14*S*)-**38** se encontró, de acuerdo a la proyección de Newman (Figura 36) de los carbonos C3-C8, que el sentido del acoplamiento entre C2=O y C9=O es a la izquierda, mientras que para la imida (3*S*,14*S*)-**38** es a la derecha, lo cual coincide exactamente con las duplas de doble signo presentadas en cada uno de los diastereoisómeros.

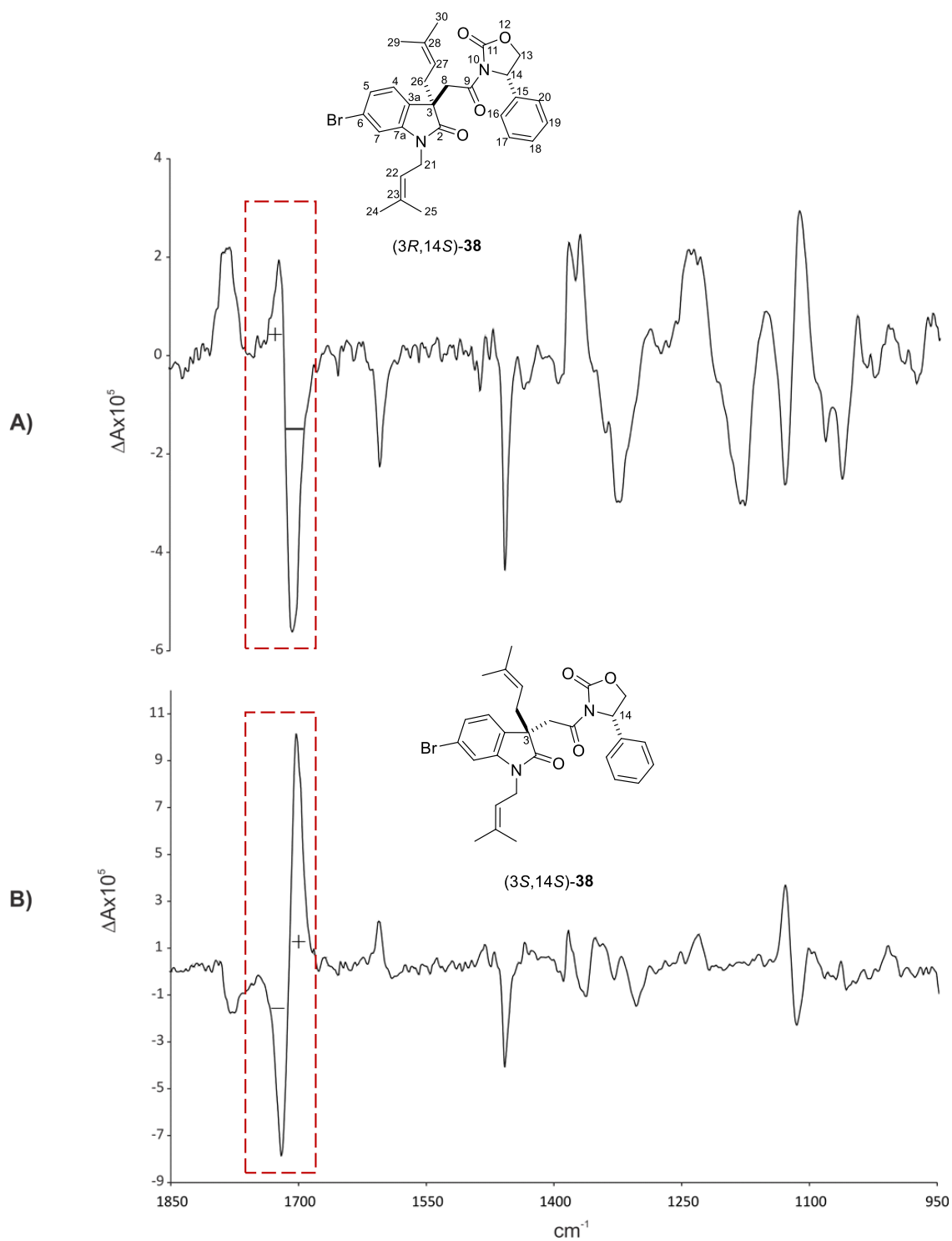


Figura 35. Espectros de DCV experimentales para las imidas **38**.

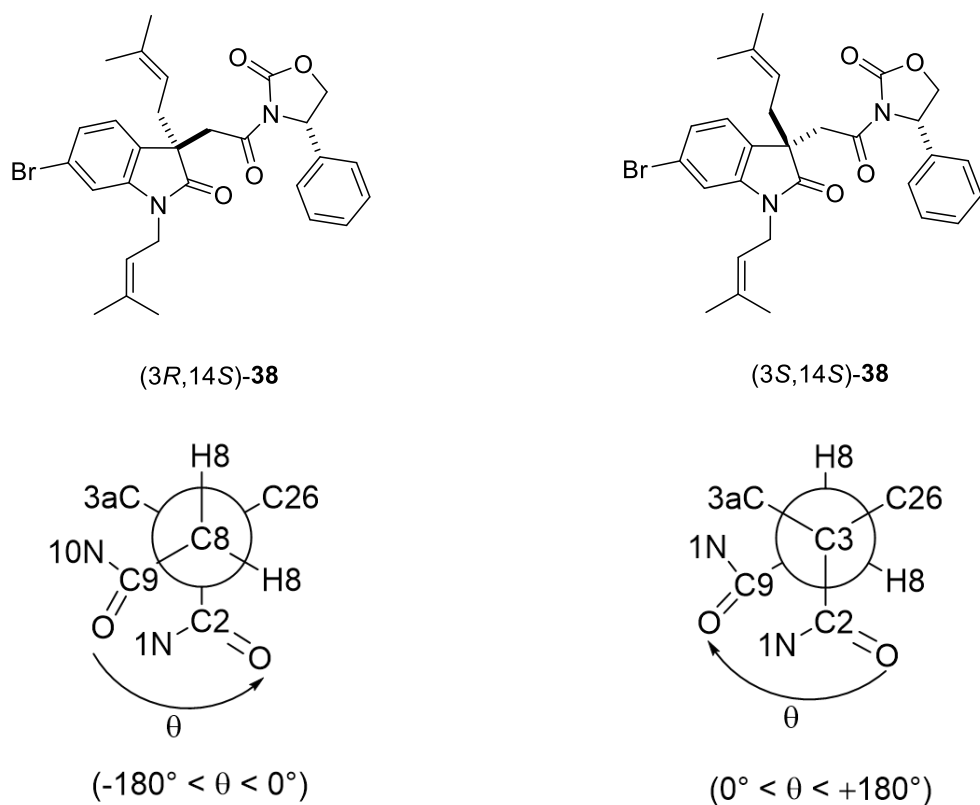
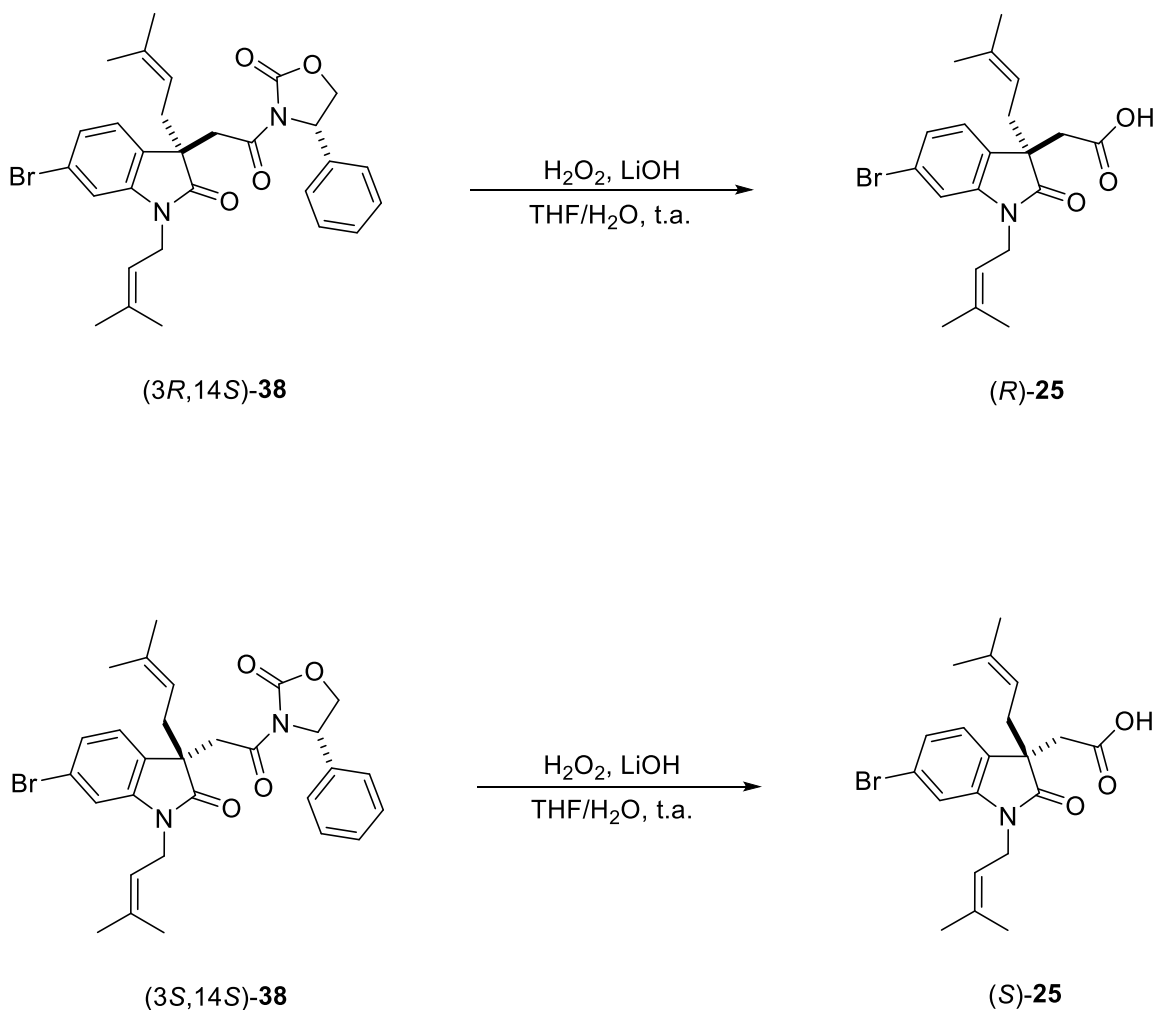


Figura 36. Sentido del acoplamiento entre $C2=O$ y $C9=O$.

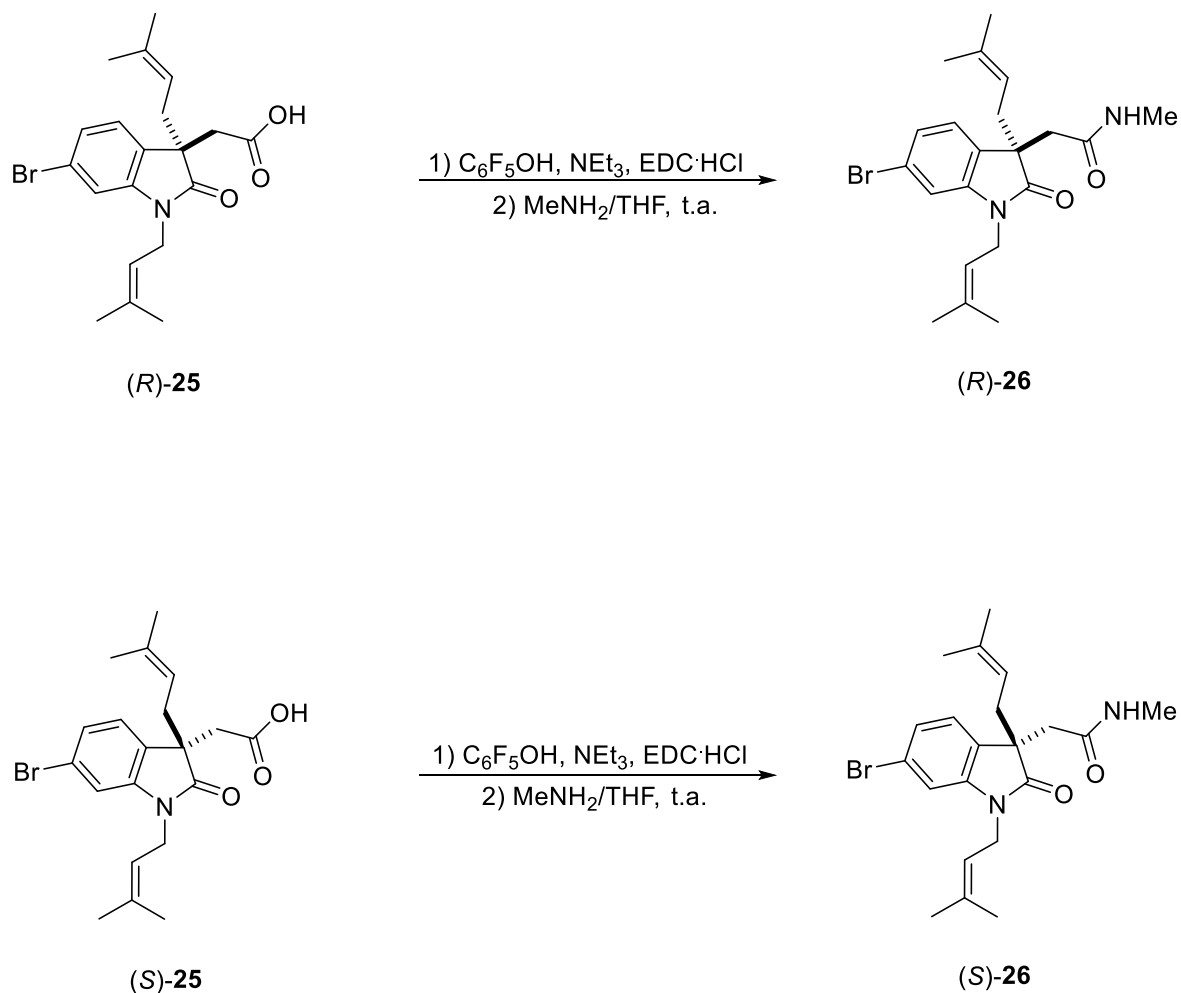
De esta manera, los resultados obtenidos mediante DCV refuerzan la asignación de la configuración absoluta en $(3R,14S)\text{-}\mathbf{38}$ y $(3S,14S)\text{-}\mathbf{38}$ realizada mediante RMN de 1H .

Una vez asignada la configuración absoluta de las imidas diastereoméricas **38** se prosiguió con la ruta de síntesis para obtener las antípodas (*R*) y (*S*) de la amida **26**. Así, las imidas diastereoméricas $(3R,14S)\text{-}\mathbf{38}$ y $(3S,14S)\text{-}\mathbf{38}$ se hidrolizaron por separado siguiendo la metodología descrita por Kawasaki y colaboradores,²⁶ mediante tratamiento con peróxido de litio, generado *in situ* a partir de H_2O_2 al 30% y $LiOH$, a temperatura ambiente durante 24 h, obteniéndose los correspondientes ácidos (*R*)- y (*S*)-**25** (Esquema 6).



Esquema 6. Obtención de los ácidos enantioméricamente puros (*R*) y (*S*)-**25**.

Finalmente, las antípodas (*R*) y (*S*) de la amida **26** se obtuvieron al tratar por separado las antípodas del ácido **25**, primero con NEt_3 a $0\text{ }^\circ\text{C}$, después con $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ a temperatura ambiente y finalmente con $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$ para formar el anhídrido mixto. En una segunda etapa se añadió MeNH_2 en solución 2M de THF, dando lugar a las antípodas (*R*) y (*S*) de la amida **26** (Esquema 7).⁹



Esquema 7. Obtención de las amidas enantioméricamente puras (R)- y (S)-26.

La estructura de la amida (S)-26 se obtuvo mediante difracción de rayos X (Figura 37). De acuerdo con el parámetro de Flack de -0.002 (8) se confirmó su configuración absoluta asignada previamente mediante RMN de ¹H y DCV en la imida (3S,14S)-38.

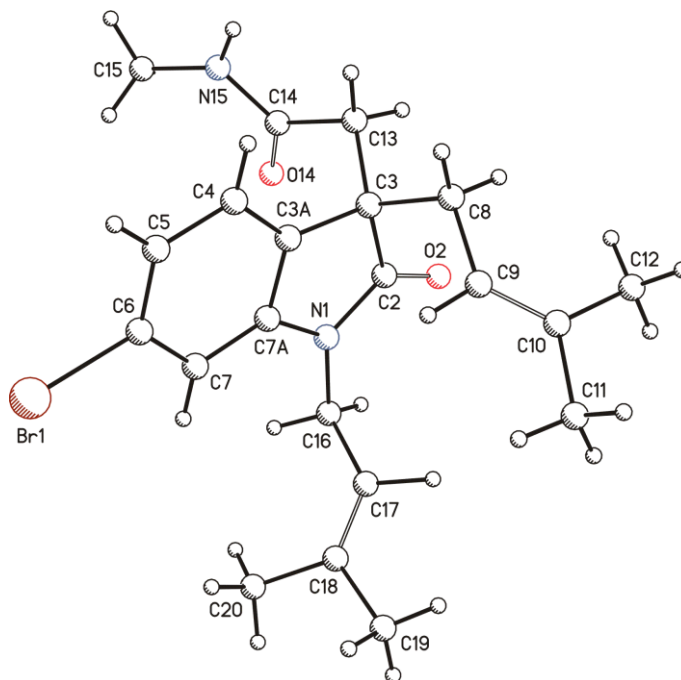


Figura 37. Estructura de la amida (*S*)-**26** obtenida mediante difracción de rayos X.

Debido a que en la literatura se ha descrito a la amida **26** como intermediario directo en la síntesis de la (–)-flustramina B (**8**)⁹ la metodología de síntesis descrita en este trabajo constituye una síntesis formal enantiomérica de (–)-**8**. Al comparar respectivamente el signo (+) y (–) de la rotación óptica de las antípodas (*R*)- y (*S*)-**26** obtenidas en este trabajo con el valor (–) de la rotación óptica de la amida **26** sintetizada por Kawasaki⁹, se establece que su configuración absoluta es (3*S*), lo anterior también permite establecer que la configuración absoluta de la (–)-flustramina B es (3*aS*,8*aR*).

6. CONCLUSIONES

La configuración absoluta de las imidas diastereoméricas **38** se logró determinar mediante RMN de ^1H y DCV, resultando que la imida menos polar en CCF presenta una configuración (3*R*,14*S*), mientras que la más polar en CCF tiene una configuración (3*S*,14*S*). Esto se concluyó después de analizar los espectros de RMN de ^1H de cada diastereoisómero, encontrándose que las señales para los protones aromáticos se encuentran desplazadas a menor frecuencia en el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**38** en comparación con aquellas del diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**38**. Otro factor importante que se consideró para este análisis es la apertura del sistema AB conformado por los protones diastereotópicos de la posición C8, ya que para la imida más polar (3*S*,14*S*)-**38** la apertura es mayor en comparación con la imida menos polar (3*R*,14*S*)-**38**.²

La configuración absoluta de las imidas diastereoméricas **38** también se determinó utilizando el DCV, encontrándose que en ambos casos el espectro obtenido con el nivel de teoría B3PW91/TZVP fue el que mejor correlación presentó con el experimental, confirmando la configuración absoluta ya establecida mediante RMN.

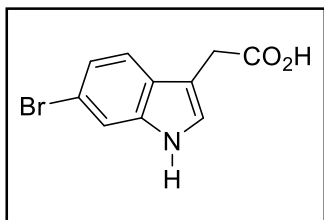
Finalmente, la asignación de la configuración absoluta para las imidas diastereoméricas **38** se corroboró mediante el análisis del patrón de acoplamiento entre los carbonilos de las posiciones C2 y C9 presente en sus espectros de DCV experimentales de acuerdo a la metodología establecida por Taniguchi.²⁵

De esta manera, al asignar la configuración absoluta del centro estereogénico de la posición C3 del esqueleto oxindólico en las imidas diastereoméricas **38** se define la configuración absoluta de C3a en el esqueleto pirroloindólico de **8**, con la concomitante determinación de la configuración absoluta de la posición C8a, debido a que la fusión de los anillos de indolina y pirrolidina es *cis*.²⁷

Así, el signo negativo de la rotación óptica para la amida **26** sintetizada por Kawasaki⁹ y colaboradores (Esquema 2) se comparó con las rotaciones ópticas de las antípodas (*R*) y (*S*) obtenidas en este trabajo, debido a que a partir de dicha amida se obtiene a la (–)-flustramina B. De esta comparación se encontró que dicha amida corresponde a la antípoda (3*S*), con lo cual podemos establecer que la configuración absoluta de la (–)-flustramina B es (3*aS*,8*aR*).

7. PARTE EXPERIMENTAL

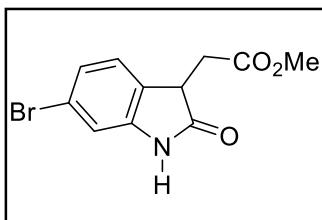
Los compuestos sintetizados en este trabajo fueron purificados a través de columna cromatográfica rápida (flash)²⁸ utilizando sílica gel 60 de Merck de 230-400 mallas. La cromatografía analítica de capa delgada se hizo en placas de aluminio con sílica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) con un indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melting-Point B-545 utilizando tubos capilares abiertos y no están corregidos. La rotación óptica fue medida en un polarímetro Perkin–Elmer 341. Los espectros de EMIE se determinaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989A. Los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrómetro Varian VNMRS 400 trabajando a 400 y 100 MHz respectivamente, empleando DMSO-*d*₆ y CDCl₃ como disolventes. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) considerando como referencia el desplazamiento químico del TMS y las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz. La difracción de rayos X de monocristal se llevó a cabo con un difractómetro Gemini A CCD de Agilent Technologies usando radiación de Mo ($\lambda = 0.7073 \text{ \AA}$). La estructura se resolvió usando métodos directos en el programa SHELXS-97, incluido dentro del paquete WINGX v1.6.²⁹ Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno fueron refinados isotrópicamente.



Síntesis del ácido 2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)acético (**33**).

A una solución de **32** (0.32 g, 0.83 mmol) en MeOH (2.5 mL) se adicionó LiBr (0.22 g, 2.50 mmol) previamente disuelto en H₂O (5 mL) y *t*-BuNH₂ (0.88 mL, 8.30 mmol).

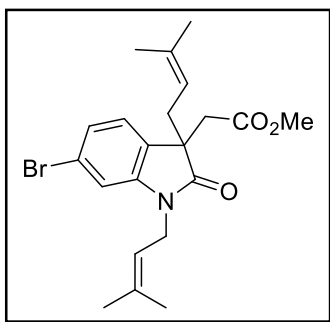
La mezcla de reacción se mantuvo en agitación bajo reflujo durante 3.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de MeOH/H₂O se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt (50 mL) y se lavó con solución saturada de Na₂CO₃ (5 x 20 mL) y NaCl (2 x 15 mL). Las fases acuosas se juntaron, se acidificaron a pH de 1 con solución de HCl 1M y se re-extrajeron con AcOEt (5 x 20 mL). Finalmente, las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El ácido **33** se obtuvo como un aceite amarillo claro (0.20 g) en 96% de rendimiento. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.³⁰



Síntesis del 2-(6-bromo-2-oxoindolin-3-il)acetato de metilo (**35**).

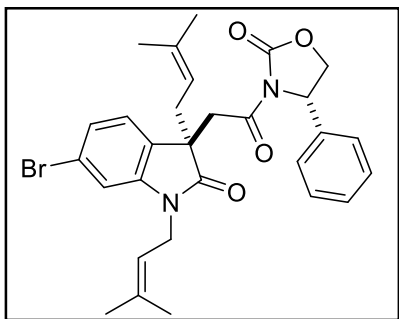
A una solución de **33** (0.30 g, 1.18 mmol) en DMSO (5 mL), se adicionó lentamente HCl (5 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Posteriormente se adicionaron 15 mL de H₂O y se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con NaCl (3 x 15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo conteniendo al ácido **34** se disolvió en MeOH (5 mL) y se adicionó ácido *para*-toluensulfónico (0.01 g, 0.06 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación bajo reflujo durante 2.5 h utilizando una trampa Dean Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, el MeOH se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de

Na₂CO₃ (2 x 20 mL) y NaCl (2 x 15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con hexano/AcOEt 3:1. El éster **35** se obtuvo como un sólido blanco (0.16 g) en 64% de rendimiento. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.³¹



Síntesis del 2-(6-bromo-1,3-di(3-metilbut-2-en-1-il)-2-oxoindolin-3-il)acetato de metilo (**36**).

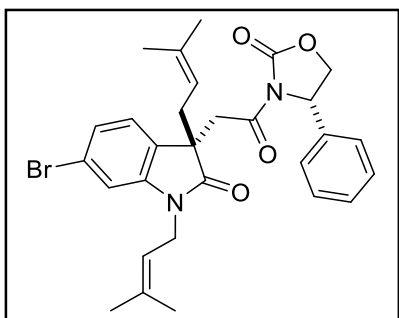
A una solución de **35** (0.26 g, 0.90 mmol) en acetona (12 mL) se adicionó K₂CO₃ (0.92 g, 6.67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó bromuro de prenilo (0.38 g, 2.56 mmol) y se calentó bajo reflujo durante 2.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la acetona se evaporó a presión reducida, se adicionaron 40 mL de H₂O y se extrajo con AcOEt (2 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con hexano/AcOEt 5:1. El éster **36** se obtuvo como un aceite amarillo (0.35 g) en 92% de rendimiento. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹¹



(S)-3-(2-((R)-6-bromo-1,3-di(3-metilbut-2-en-1-il)-2-oxoindolin-3-il)acetil)-4-feniloxazolidin-2-ona, (3R,14S)-38.

Preparado a partir de **25** como sólido blanco (0.12 g, 36%) p.f. 146-147°C. $[\alpha]_D^{20} = -9.19^\circ$ ($c = 1.20$, CHCl_3). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.26

(3H, señales traslapadas, H17-H19), 7.14 (2H, dda, $J = 7.9, 4.0$ Hz, H16, H20), 7.08 (1H, dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, H5), 6.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H4), 6.85 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H7), 5.19 (1H, dd, $J = 8.7, 3.7$ Hz, H14), 4.97 (1H, tsept, $J = 6.6, 1.4$ Hz, H22), 4.77 (1H, tsept, $J = 7.9, 1.4$ Hz, H27), 4.56 (1H, t, $J = 8.8$ Hz, H13A), 4.27 (1H, dda, $J = 15.9, 6.6$ Hz, H21A), 4.17 (1H, dd, $J = 8.8, 3.7$ Hz, H13B), 4.11 (1H, dda, $J = 15.9, 6.6$ Hz, H21B), 3.87 y 3.41 (2H, AB, $J = 17.9$ Hz, H8), 2.45 (1H, dd, $J = 13.5, 7.4$ Hz, H26A), 2.40 (1H, dd, $J = 13.5, 7.4$ Hz, H26B), 1.72 (3H, s, Me24), 1.66 (3H, s, Me25), 1.57 (3H, s, Me29), 1.47 (3H, s, Me30). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 178.3 (C2), 168.6 (C9), 153.8 (C11), 145.0 (C7a), 138.3 (C15), 136.6 (C28), 136.5 (C23), 130.6 (C3a), 129.1 (C17, C19), 128.6 (C18), 125.6 (C16, C20), 124.3 (C5), 123.5 (C4), 121.3 (C6), 118.1 (C22), 116.4 (C27), 111.9 (C7), 70.1 (C13), 57.2 (C14), 49.4 (C3), 41.0 (C8), 38.0 (C21), 36.6 (C26), 25.8 (C29), 25.6 (C25), 18.1 (C24), 18.0 (C30). EMIE m/z (intensidad relativa) 553/551 ($[\text{M}]^+19/26$), 554/552 (35/38), 484/482 (86/98), 319 (100), 164 (66.0), 133 (44), 105/103 (37/22), 104 (89), 41 (45).



(S)-3-(2-((S)-6-bromo-1,3-di(3-metilbut-2-en-1-il)-2-oxoindolin-3-il)acetil)-4-feniloxazolidin-2-ona, (3S,14S)-38.

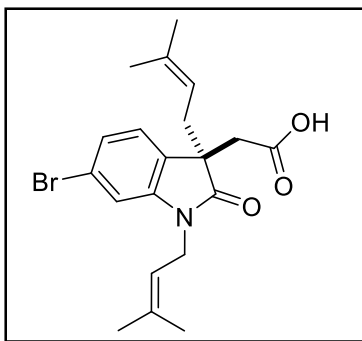
Preparado a partir de **25** como aceite incoloro (0.11 g, 33%). $[\alpha]_D = +92.58^\circ$ ($c = 1.20$, CHCl_3). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.23-7.17 (3H, señales

traslapadas, H17-H19), 7.04 (1H, dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, H5), 7.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz,

H4), 6.80 (2H, dda, $J = 7.7, 3.6$ Hz, H16, H20), 6.69 (1H, da, $J = 1.6$ Hz, H7), 5.22 (1H, dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, H14), 4.89 (1H, tsept, $J = 6.4, 1.4$ Hz, H22), 4.75 (1H, tsept, $J = 7.6, 1.4$ Hz, H27), 4.57 (1H, t, $J = 8.9$ Hz, H13A), 4.31 (1H, dda, $J = 15.8, 6.4$ Hz, H21A), 4.14 (1H, dd, $J = 8.9, 3.4$ Hz, H13B), 4.06 (1H, dda, $J = 15.8, 6.4$ Hz, H21B), 4.11 y 3.27 (2H, AB, $J = 16.7$ Hz, H8), 2.46 (1H, dd, $J = 13.9, 7.6$ Hz, H26A), 2.42 (1H, dd, $J = 13.9, 7.6$ Hz, H26B), 1.76 (3H, s, Me24), 1.67 (3H, s, Me25), 1.57 (3H, s, Me29), 1.47 (3H, s, Me30). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 178.5 (C2), 168.6 (C9), 153.7 (C11), 144.9 (C7a), 138.1 (C15), 136.6 (C28), 136.2 (C23), 129.9 (C3a), 128.9 (C17, C19), 128.2 (C18), 125.2 (C16, C20), 124.3 (C5), 123.8 (C4), 121.4 (C6), 118.3 (C22), 116.4 (C27), 112.0 (C7), 70.0 (C13), 57.3 (C14), 50.0 (C3), 40.2 (C8), 38.1 (C21), 36.6 (C26), 25.8 (C29), 25.6 (C25), 18.1 (C24), 18.0 (C30). EMIE m/z (intensidad relativa) 553/551 ($[\text{M}]^+$, 6/6), 552/554 (9/10), 485/483 (84/78), 166 (36), 165/163 (615/14), 133 (60), 104 (100), 104 (89), 41/39 (60/62).

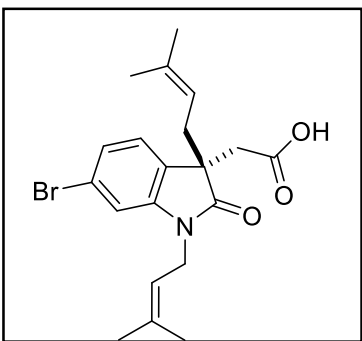
Hidrólisis de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**38**.

A una solución de la imida (3*R*,14*S*)- o (3*S*,14*S*)-**38** (0.11 g, 0.20 mmol) en 2 mL de THF se adicionó una solución de LiOH (0.20 g, 8.35 mmol) disuelto en H_2O_2 (0.13 mL, 1.60 mmol) y H_2O (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción se colocó en un baño de hielo, se adicionaron 15 mL de solución saturada Na_2SO_3 y se dejó en agitación durante 20 min. Posteriormente se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna rápida de sílica gel con hexano/AcOEt 2:1.



Ácido (*R*)-2-(6-bromo-1,3-di(3-metilbut-2-en-1-il)-2-oxoindolin-3-il)acético (*3R*)-(+) (**25**).

Preparado a partir de (*3R*,14*S*)-**38** como aceite incoloro (0.060 g, 74%). $[\alpha]_D = +19.25^\circ$ ($c = 1$, CH_3Cl).

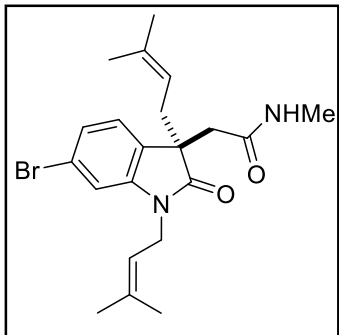


Ácido (*S*)-2-(6-bromo-1,3-di(3-metilbut-2-enil)-2-oxoindolin-3-il)acético (*3S*)-(-) (**25**).

Preparado a partir de (*3S*,14*S*)-**38** como aceite incoloro (0.058 g, 72%). $[\alpha]_D = -18.25^\circ$ ($c = 1$, CH_3Cl).

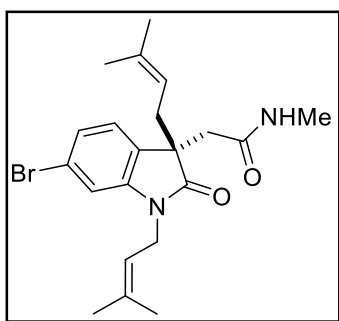
Preparación de las amidas (*3R*)- y (*3S*)-**26**.

A una solución previamente enfriada (0°C) del ácido (*3R*)- ó (*3S*)-**25** (0.05 g, 0.12 mmol) en THF (2 mL) se adicionó gota a gota Et_3N (0.02 mL, 0.12 mmol). Posteriormente, a temperatura ambiente se adicionó EDC·HCl (0.03 g, 0.15 mmol) y se agitó durante 15 min. Se añadió $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$ (0.05 g, 0.25 mmol) y se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente por una hora más. Finalmente, se adicionó una solución de MeNH_2 en THF 2M (0.31 mL, 0.61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. Se adicionó AcOEt (20 mL), se lavó con H_2O (2 x 10 mL), con solución saturada de NH_4Cl (2 x 15 mL), con solución saturada de NaCl (2 x 15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con hexano/ AcOEt 1:1.



(R)-2-(6-bromo-1,3-di(3-metilbut-2-en-1-il)-2-oxoindol-3-il) N-metilacetamida, (3R)-(+)-26.

Preparado a partir de (3R)-**25** como sólido blanco (0.033 g, 64%). p.f.: 158-159 °C. $[\alpha]_D = +11.31^\circ$ ($c = 0.84$, CH₃Cl).



(S)-2-(6-bromo-1,3-di(3-metilbut-2-en-1-il)-2-oxoindol-3-il) N-metilacetamida, (3S)-(-)-26.

Preparado a partir de (3S)-**25** como sólido blanco (0.026 g, 51%). p.f.: 157-158 °C (AcOEt). $[\alpha]_D = -10.59^\circ$ ($c = 0.85$, CH₃Cl).

8. REFERENCIAS

1. Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 17-117.
2. Suárez-Castillo, O. R.; Meléndez-Rodríguez, M.; Castelán-Duarte, L. E.; Zúñiga-Estrada, E. A.; Cruz-Borbolla, J.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 2085.
3. He, Y.; Wang, B.; Dukor, R. K.; Nafie, L. A. *Focal Point Review*, **2011**, *65*, 699.
4. Kuppens, T.; Bultinck, P.; Langenaeker, W. *Drug Discovery Today: Technologies*, **2004**, *1*, 269.
5. Batista, J. M.; Batista, A. N. L.; Mota, J. S.; Cass, Q. B.; Kato, M. J.; Bolzani, V. S.; Freedman, T. B.; López, S. N.; Furlan, M.; Nafie, L. A. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2603.
6. Kwit, M.; Rozwadowska, M. D.; Gawronski, J.; Grajewska, A. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8051.
7. Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R. *Nat. Prod. Commun.*, **2008**, *3*, 629.
8. Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R.; Trujillo-Serrato, J. J.; Joseph-Nathan, P. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1186.
9. Kawasaki, T.; Shinada, M.; Kamimura, D.; Ohzono, M.; Ogawa, A. *Chem. Commun.*, **2006**, 420.
10. Austin, J. F.; Kim, S.; Sinz, C. J.; Xiao, W.; Macmillan, D. W. C. *PNAS*, **2004**, *101*, 5482.
11. Trost, B. M.; Malhotra, S.; Chan, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7328.
12. Nakahashi, A.; Yaguchi, Y.; Miura, N.; Emura, M.; Monde, K. *J. Nat. Prod.*, **2011**, *74*, 707.

13. Suárez-Castillo, O. R.; Meléndez-Rodríguez, M.; Beiza-Granados, L.; Cano-Escudero, I.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Nat. Prod. Commun.*, **2011**, 6, 451.
14. Castelán-Duarte, L. E., Tesis de Licenciatura, Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, Hgo. (2004).
15. Castelán-Duarte, L. E., Tesis de Doctorado, Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, Hgo. (2010).
16. Taaning, R. H.; Lindsay K. B.; Schiøtt B.; Daasbjerg K.; Skrydstrup T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 10253.
17. Marsh R.; Schaefer W. P.; Kukkola P. J.; Myers A. G., *Acta Cryst.*, **1992**, C48, 1622.
18. Chang, G.; Guida, W. C.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4379.
19. a) Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 490. b) Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 520. c) Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 553. d) Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 587. e) Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 616.
20. As implemented in the computer package SPARTAN08, Windows v 1.0.1; Wavefunction Inc.: CA, USA, 2008.
21. Henre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley: New York, 1986.
22. (a) Godbout, N.; Salahub, D. R.; Andzelm, J.; Wimmer, E. *Can. J. Chem.*, **1992**, 70, 560. (b) Andzelm, J.; Wimmer, E. *J. Chem. Phys.*, **1992**, 96, 1280.
23. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V.N.; Kobayashi, R.; Normand,

- J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
24. Debie, E.; De Gaussem, E.; Dukor, R. K.; Herrebout, W.; Nafie, L. A.; Bultinck, P. *Chem. Phys. Chem.*, **2011**, 12, 1542.
25. Taniguchi, T.; Monde, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 3695.
26. Kawasaki, T.; Shinada, M.; Ohzono, M.; Ogawa, A.; Terashima, R.; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5959.
27. Suárez-Castillo, O. R., Tesis de Doctorado, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N., México D. F., (2000).
28. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra A. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923.
29. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 837.
30. Brogan, J. T.; Sydney, L. S.; Lindsley, C. W. *ACS Chem. Neurosci.*, **2012**, 3, 658.
31. Suárez-Castillo, O. R.; Sánchez-Zavala, M.; Meléndez-Rodríguez, M.; Aquino-Torres, E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Heterocycles*, **2007**, 71, 1539.

9. APÉNDICE

Contenido:

1. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de (3*S*,14*S*)-**38** y diagramas de correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enlace (HSQCHT) y a dos o tres enlaces (HMBCHT).
2. Datos cristalográficos y coordenadas atómicas de (3*S*)-**26**.

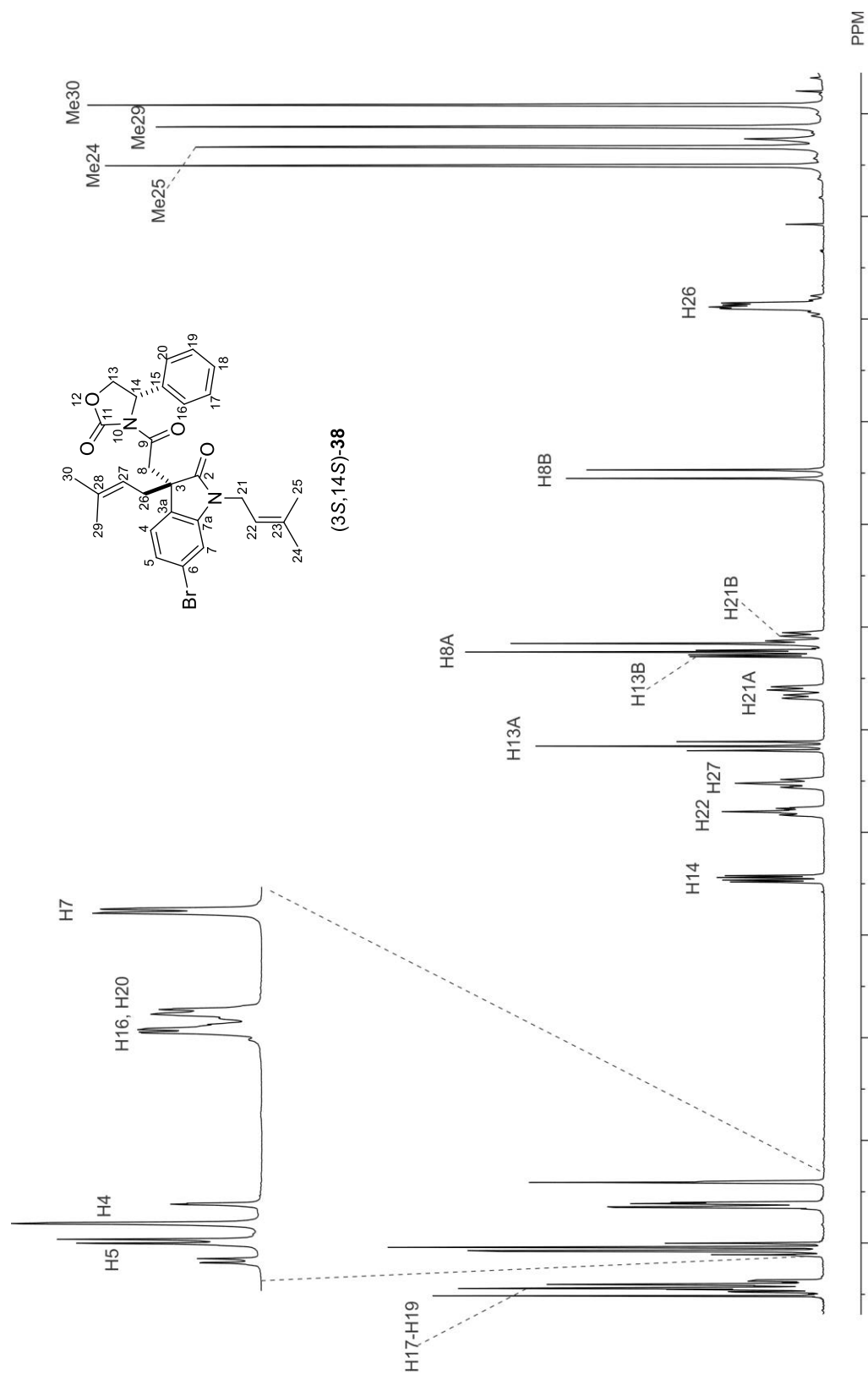


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H de (3S,14S)-38 en CDCl_3 a 400 MHz.

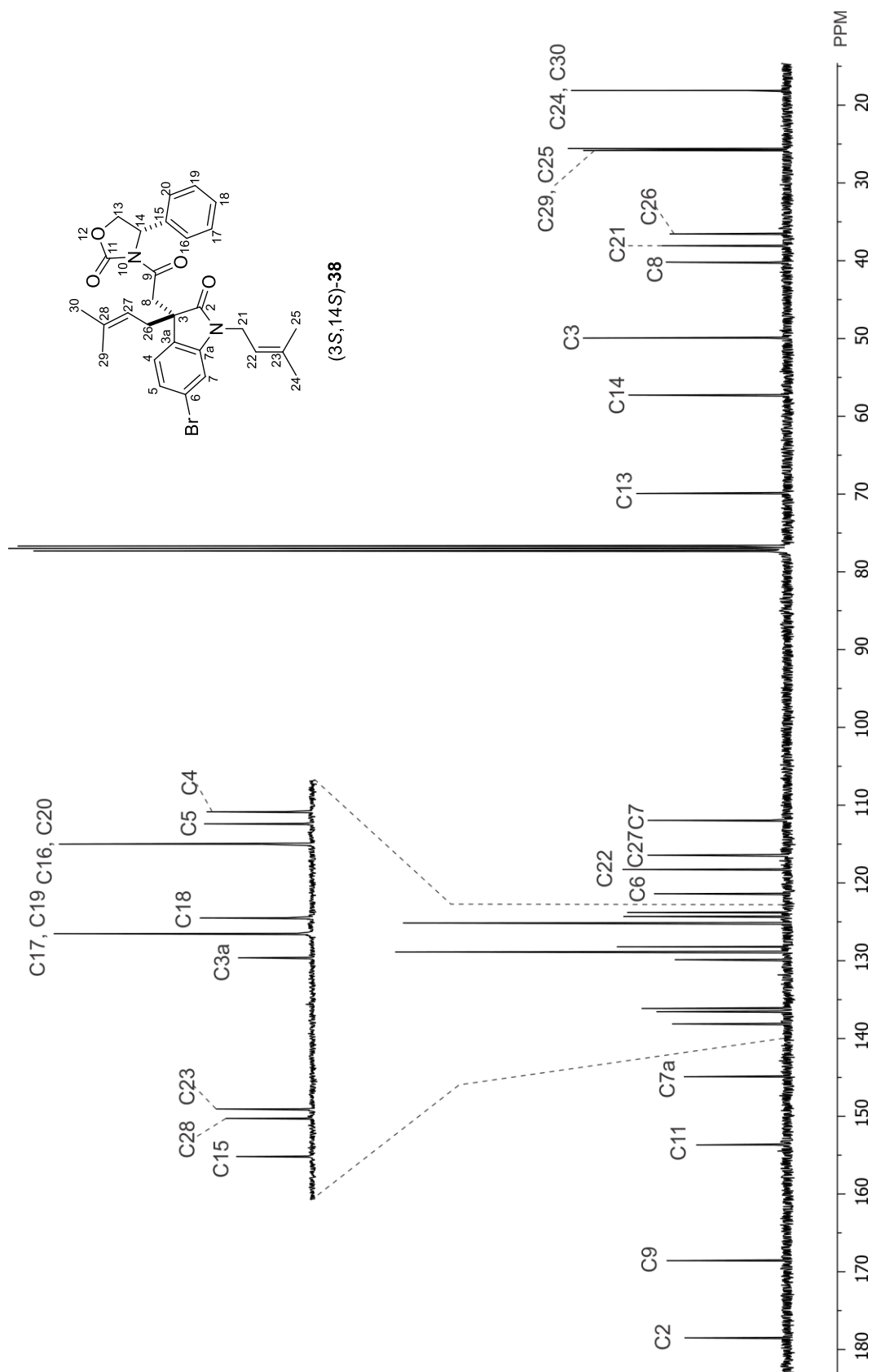


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C de (3S,14S)-38 en CDCl_3 a 100 MHz.

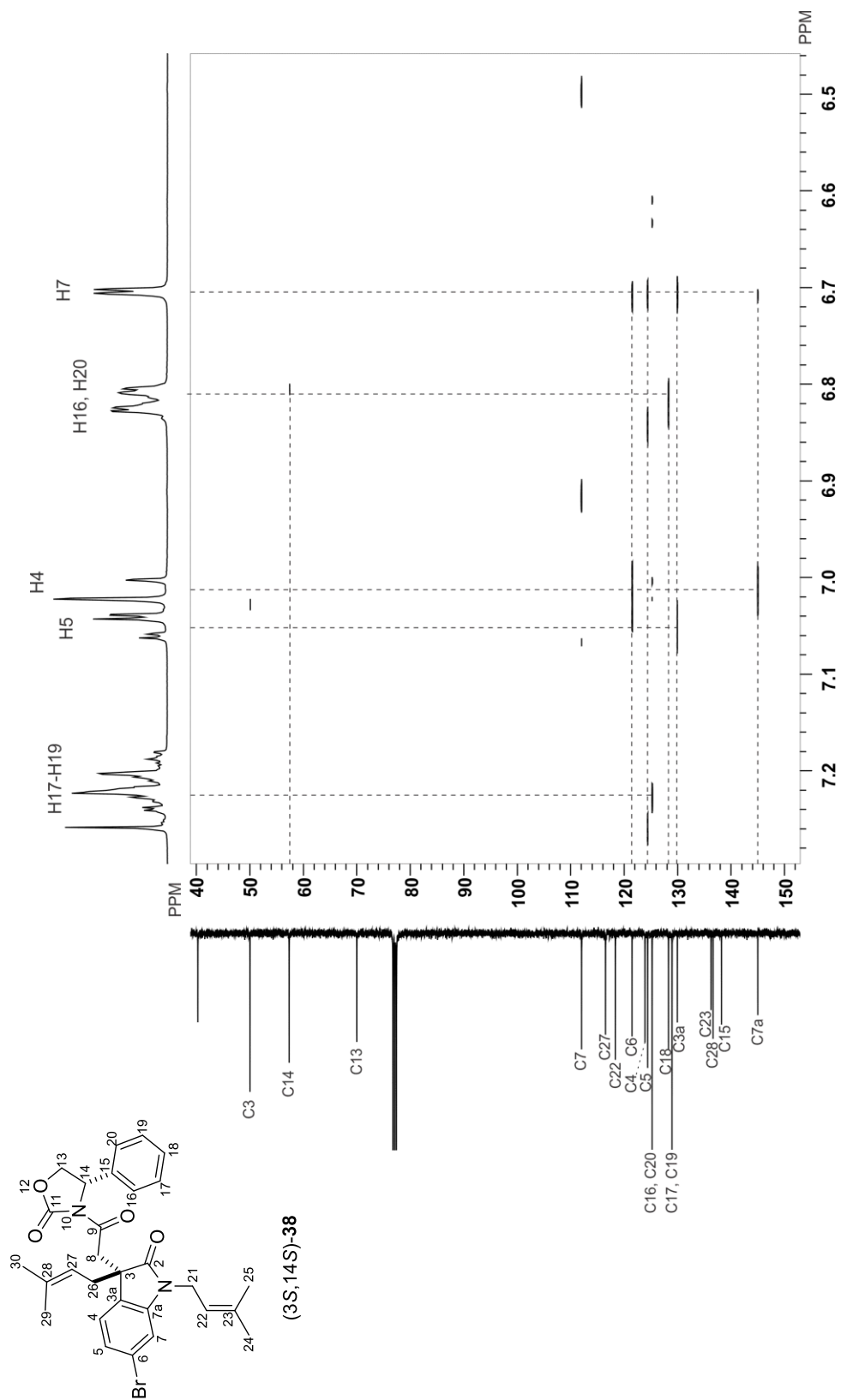


Figura 40. Fragmento de correlación HMBCHT ^1H - ^{13}C de (3S,14S)-38 en CDCl_3 a 400 MHz.

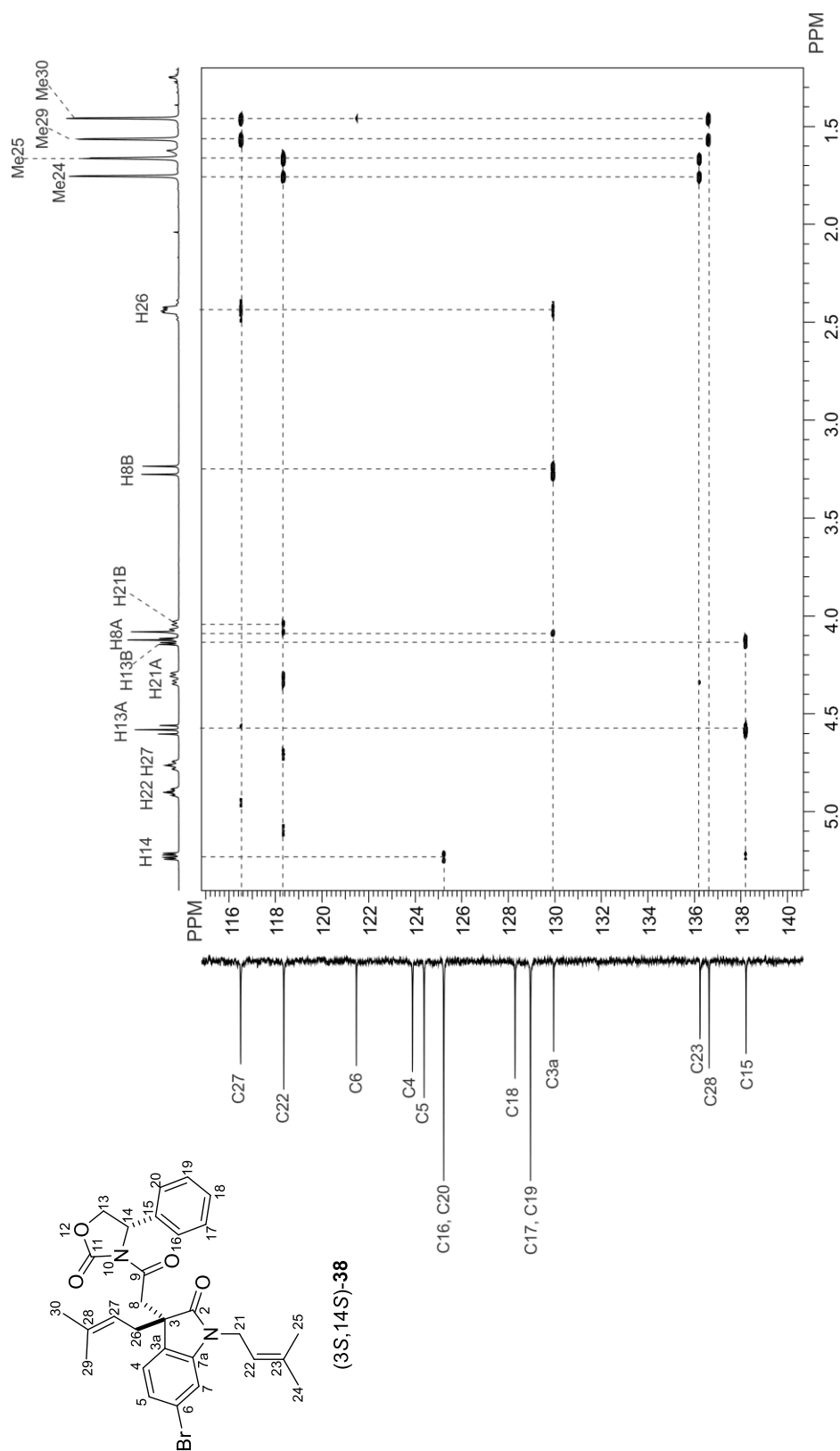


Figura 41. Fragmento de correlación HMBCHT ^1H - ^{13}C de (3S,14S)-38 en CDCl_3 a 400 MHz.

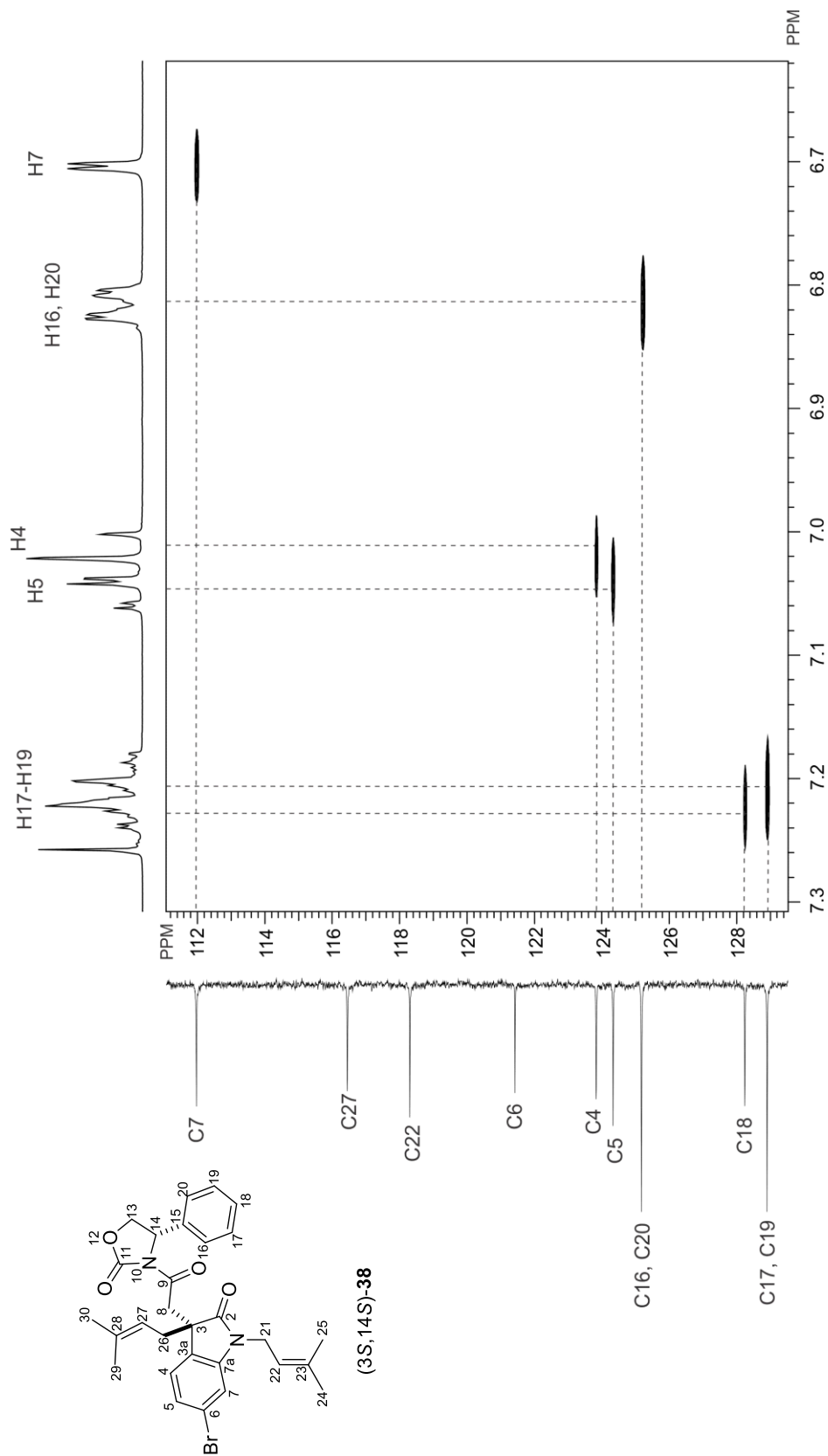


Figura 42. Fragmento de correlación HSQC ^1H - ^{13}C de (3S,14S)-38 en CDCl_3 a 400 MHz.

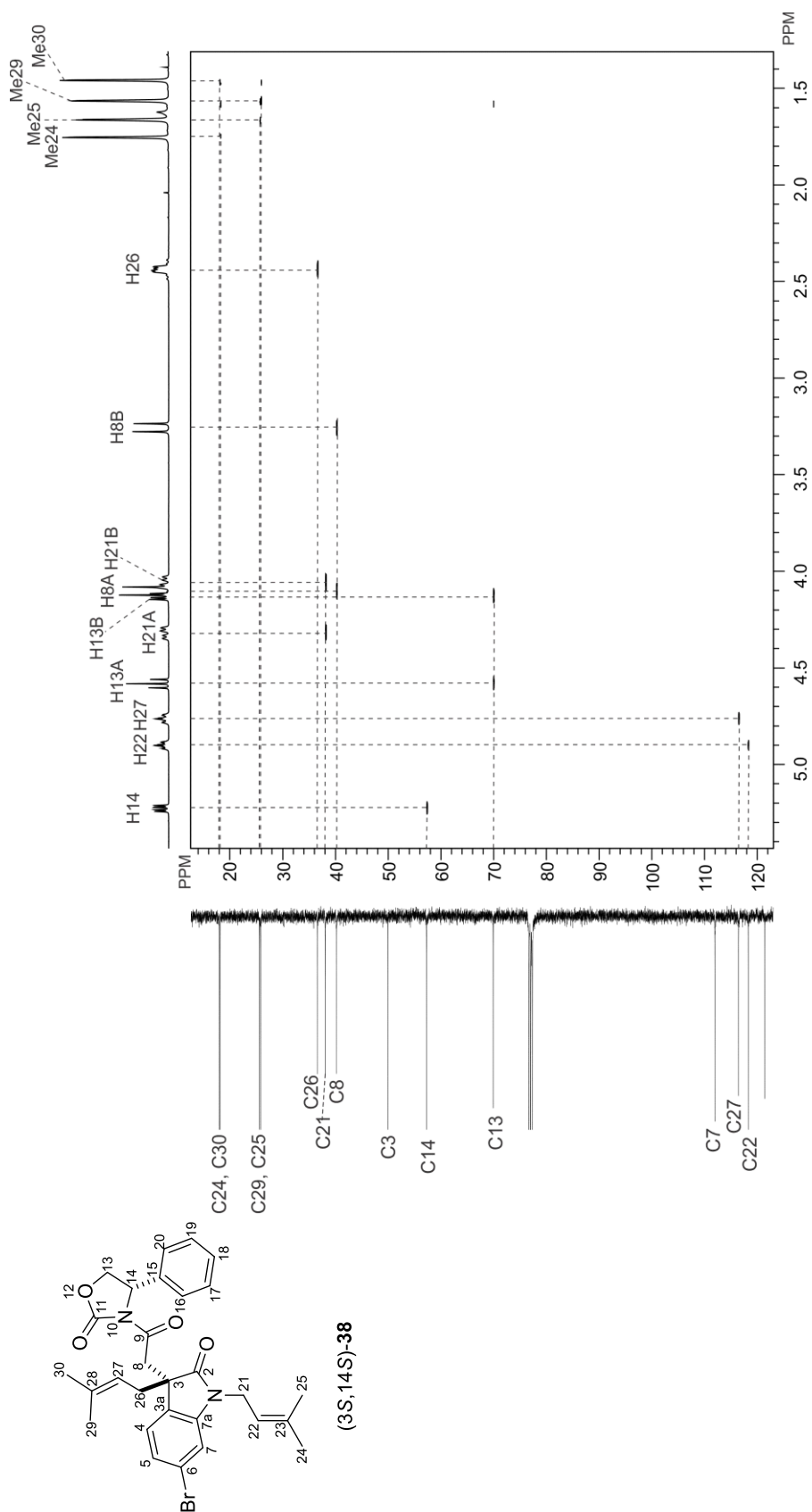


Figura 43. Fragmento de correlación HSQC ^1H - ^{13}C de (3S,14S)-38 en CDCl_3 a 400 MHz.

Tabla 4. Datos cristalográficos para la amida (3S)-26.

Parámetro de cristal	(3S)-26
Fórmula	C ₂₁ H ₂₇ Br N ₂ O ₂
Sistema cristalográfico	Octorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	9.1141(3)
<i>b</i> (Å)	10.1139(2)
<i>c</i> (Å)	24.0163(7)
α	90
β	90
γ	90
<i>V</i> (Å ³)	2213.80(11)
ρ_{calcd} (gcm ⁻³)	1.258
<i>Z</i>	4
Colección de datos	
μ (mm ⁻¹)	1.872 (Mo K α)
<i>T</i> (K)	293(2)
Intervalo de 2θ (°)	3.01-29.46
Reflexiones colectadas	96675
Reflexiones únicas	5967
<i>R</i> _{int} (%)	0.0001
Reflexiones observadas	4230 $I > 2\sigma(I)$
Parámetros	253
<i>R</i> (%), <i>R</i> _w (%)	3.9, 8.3
ρ_{max} (e Å ⁻³)	0.424

Tabla 5. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA} \times 10^3$) para (S)-**26**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C(2)	12936(3)	3894(3)	8787(1)	47(1)
C(3)	11420(3)	3371(3)	8941(1)	42(1)
C(3A)	10657(3)	4614(2)	9141(1)	39(1)
C(4)	9267(3)	4819(3)	9353(1)	49(1)
C(5)	8849(3)	6096(3)	9510(1)	57(1)
C(6)	9836(4)	7116(3)	9447(1)	50(1)
C(7)	11215(3)	6946(3)	9231(1)	46(1)
C(7A)	11610(3)	5679(3)	9083(1)	40(1)
C(8)	10720(4)	2774(3)	8413(1)	54(1)
C(9)	10671(4)	3714(3)	7927(1)	65(1)
C(10)	11167(4)	3513(4)	7424(1)	67(1)
C(11)	11035(7)	4585(6)	6987(2)	126(2)
C(12)	11935(6)	2279(5)	7238(2)	111(2)
C(13)	11518(3)	2291(3)	9389(1)	43(1)
C(14)	12087(3)	2827(2)	9930(1)	38(1)
C(15)	11609(4)	3305(5)	10903(1)	74(1)
C(16)	14177(4)	6082(3)	8708(1)	64(1)
C(17)	13840(4)	6750(4)	8164(2)	74(1)
C(18)	13811(5)	7997(4)	8037(2)	82(1)
C(19)	13445(7)	8500(7)	7466(2)	142(2)
C(20)	14125(9)	9072(5)	8431(3)	157(3)
Br(1)	9260(1)	8850(1)	9671(1)	73(1)
N(1)	12955(3)	5231(2)	8868(1)	47(1)
N(15)	11215(3)	2743(2)	10368(1)	47(1)
O(2)	13947(2)	3248(2)	8603(1)	65(1)
O(14)	13323(2)	3334(2)	9959(1)	48(1)