This document was created with Win2PDF available at http://www.win2pdf.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

"ESTUDIO POR RMN Y CÁLCULOS DE TFD DE INDOLILGLIOXILAMIDAS, INDOLILGLIOXILÉSTERES Y 3-CARBOXILINDOLES"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN QUÍMICA

PRESENTA:

Q. SANDRA LUZ DE ITA GUTIÉRREZ

ASESORA: **DRA. MYRIAM MELÉNDEZ RODRÍGUEZ**

Mineral de la Reforma, Hgo. **2010**

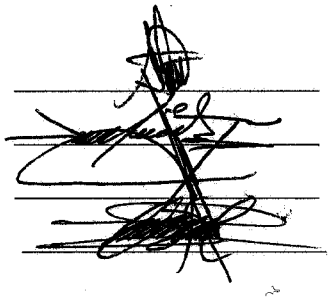
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

M. en A. JULIO CESAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
P R E S E N T E

Por este conducto le comunico que el jurado asignado a la pasante de Maestría en Química **Sandra Luz De Ita Gutiérrez**, quien presenta el trabajo de titulación **"Estudio por RMN y cálculos de TFD de indolilglioxilamidas, indolilglioxilésteres y 3-carboxilindoles"**, después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

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

PRESIDENTE:	Dra. Susana Rojas Lima
SECRETARIO	Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia
VOCAL	Dra. Myriam Meléndez Rodríguez
SUPLENTE	Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo



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

A T E N T A M E N T E
"Amor, Orden y Progreso"
Mineral de la Reforma, Hgo., a 28 de julio de 2010.

M. en C. Octavio Castillo Acosta
Director del ICBI

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
ICBI
DIRECCION

Esta tesis forma parte del proyecto intitulado **“Remoción de grupos funcionales carbamato mediante el uso de *t*-BuNH_2/MeOH/ácido de Lewis y radiación de microondas”** (CONACYT-2008, No. de referencia 83723).

Esta tesis se llevó a cabo en el Laboratorio 6 del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por la Dra. Myriam Meléndez Rodríguez y desarrollada con una beca (Registro 193491) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

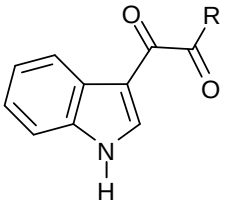
LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

Å	Angstrom
a	Señal ancha
AM1	Austin Model 1
Ar	Arilo
au	Unidades atómicas
B_0	Campo magnético
B3LYP	Beecke Three Parameter, Lee Yang, Parr
Bn	Bencilo
Boc	*terc*-butoxicarbonilo
BzR	Receptor de la benzodiazepina
c	Cuádruple
°C	Grados Celsius
CSD	Base de datos estructurales de Cambridge
δ	Desplazamiento químico
Δδ	Diferencia de desplazamiento químico
ΔG°	Energía libre de Gibbs
Δv	Ancho de línea
d	Doble
dd	Doble de doble
ddd	Doble de doble de doble
dddd	Doble de doble de doble de doble
ddddd	Doble de doble de doble de doble de doble
DFT	Density Functional Theory
DMSO-d_6	Dimetil sulfóxido hexadeuterado
E	Del alemán entgegen, “opuestos”

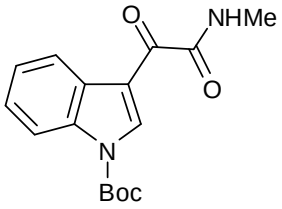
equiv	Equivalentes
Et	Etilo
E_T	Energía total de tensión
EuFOD	Europio tris (6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octanodionato)
ϕ	Ángulo diedro
h	Hora
HETCOR	Heteronuclear Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherente
Hz	Hertz
I	Número cuántico de espín nuclear
i-Pr	Isopropilo
J	Constante de acoplamiento
$^3J_{H,H}$	Constante de acoplamiento protón-protón a tres enlaces
J_σ	Constante de acoplamiento mediante el mecanismo sigma
J_π	Constante de acoplamiento mediante el mecanismo pi
kbar	Kilobar
kcaloría	Kilocaloría
m	Momento magnético
m	Múltiple
M	Multiplicidad
Me	Metilo
MHz	Megahertz
MINDO-3	Modified Intermediate Neglected Differential Overlap 3
MMFF	Merck Molecular Forced Field
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
o	Octeto
Ph	Fenilo

PM3	Parametric Method 3
ppm	Partes por millón
p-TsOH	Ácido *p*-toluensulfónico
q	Quíntuple
rf	Radiofrecuencia
R^G	Sustituyente alquilo más voluminoso
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
RMN de ^{13}C $\{^1H\}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece desacoplado de hidrógeno
RMS	Regresión de mínimos cuadrados
s	Simple
sec-Bu	*sec*-Butilo
sept	Séptuple
STO-3G	Slater Type Orbital
t	Triple
T	Energía cinética
t-Bu	*terc*-Butilo
td	Triple de doble
TFD	Teoría de Funcionales de la Densidad
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
-TMS	Trimetilsilil
TOM	Teoría de Orbital Molecular
Ts	*p*-Toluensulfonilo
PM3	Parametric Method 3
Z	Del alemán zusammen, “juntos”

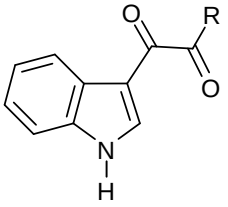
COMPUESTOS ESTUDIADOS



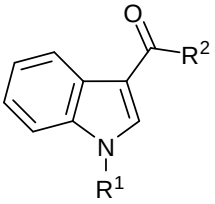
41: R = NHMe
42: R = NH*sec*-Bu
44: R = NEt_2
45: R = NH*i*-Pr
49a: R = NHBn
49g: R = NH*t*-Bu
51a: R = NH_2
51b: R = NHEt



51c



46: R = OMe
50a: R = O*i*-Pr
50b: R = O*t*-Bu



25: $R^1 = R^2 = H$
52: R^1 = Me, R^2 = H
27: R^1 = H, R^2 = OH
30: R^1 = H, R^2 = OMe

ÍNDICE

	Página
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear	1
1.2 Análisis de espectros de RMN con sistemas de espines fuertemente acoplados	7
1.3 Constantes de acoplamiento a larga distancia ($^{3+n}J_{H,H}$)	12
1.4 Alcaloides del indol	21
2 ANTECEDENTES	25
2.1 Constantes de acoplamiento a larga distancia en indoles y derivados 3-indolilglioxílicos	25
3 JUSTIFICACIÓN	33
4 OBJETIVOS	34
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
5.1 Análisis estructural de las glioxilamidas **41**, **42**, **44**, **45**, **49a**, **49g** y **51a-c**	35
5.2 Estructuras de rayos X de las glioxilamidas **41**, **44** y **49a**	113
5.3 Análisis estructural de los glioxilésteres **46** y **50a**,**b**	117
5.4 Análisis estructural de los compuestos **25**, **27**, **30** y **52**	147
5.5 Relación entre la estructura y la reactividad de indolilglioxilamidas en reacciones de Diels-Alder	173
6 CONCLUSIONES	176
7 GENERALIDADES	179
8 REFERENCIAS	188
9 APÉNDICE	193

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ESPECTROSCOPÍA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Desde tiempos remotos los seres humanos se han preguntado como está constituido el mundo que los rodea; las primeras ideas sobre la estructura de la materia se remontan a la Grecia antigua, donde Demócrito y otros filósofos pensaban que la materia debía estar constituida por partículas muy pequeñas a las que nombraron átomos. Posteriormente, a principios del siglo XIX, John Dalton estableció las bases para la teoría atómica moderna. Actualmente se sabe que la materia está formada por átomos, y éstos a su vez se componen de partículas más pequeñas: los protones, neutrones y electrones. Conocer la estructura de las moléculas es fundamental para poder entender porque ciertos compuestos se comportan de una forma y tienen propiedades químicas y físicas específicas.[1] Gracias al interés de un gran número de científicos por estudiar la interacción de la materia con la energía, se han desarrollado técnicas para elucidar la estructura de las moléculas. Entre estas técnicas se puede mencionar la Espectrometría de Masa, que permite conocer la fórmula molecular de un compuesto de interés; la Espectroscopía Infrarroja, por medio de la cual es posible identificar los grupos funcionales presentes en el compuesto de estudio y la Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) que permite conocer (en el caso de compuestos orgánicos) cuantos átomos de hidrógeno, carbono y heteroátomos forman parte del compuesto y como se encuentran conectados estos átomos entre sí.[2] La RMN es un método de análisis no destructivo que se basa en la absorción de la radiación electromagnética en la zona de radiofrecuencia (rf) por parte de los núcleos de algunos átomos cuando están inmersos en un campo magnético intenso (B_0) y de alta homogeneidad.[3]

Dos parámetros importantes característicos de un espectro de RMN son el desplazamiento químico (δ) y la constante de acoplamiento (J). El cociente δ/J es fundamental en la apariencia de un espectro ya que éste da lugar al orden del mismo.

Espectros de primer orden

Cuando un espectro de RMN sólo contiene señales simples se denomina espectro de orden cero (una señal para cada tipo de protón diferente). Sin embargo, en los espectros se observa comúnmente además de señales simples, otro tipo de señales con varios picos. Estas señales se conocen como señales múltiples y se deben a la interacción o acoplamiento entre los espines de los núcleos vecinos no equivalentes. A la separación en Hz entre los picos de una señal múltiple se conoce como constante de acoplamiento y se representa mediante la letra "^{n}J". El superíndice n indica el número de enlaces entre los núcleos que interaccionan.[4] Por ejemplo, en el espectro del bromuro de etilo (**1**) (Figura 1) se observan dos tipos de señales múltiples: una señal cuádruple (cuatro líneas separadas por la misma distancia y con intensidades relativas 1:3:3:1) para los protones del grupo -CH_2 y una señal triple (tres líneas con intensidades relativas 1:2:1) para los protones del grupo -CH_3.

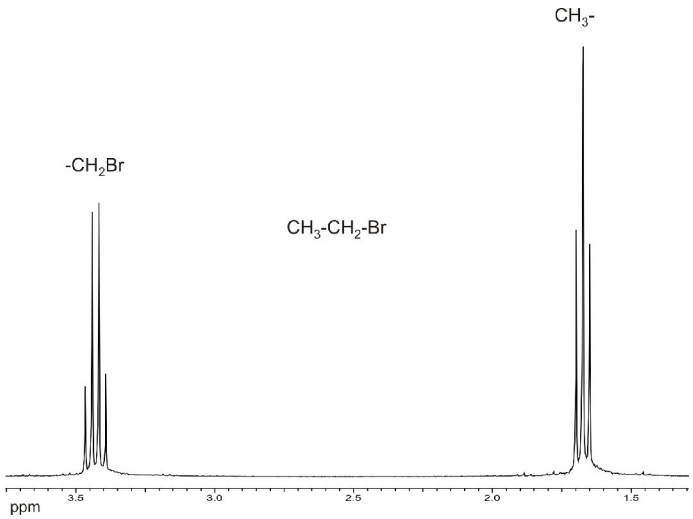


Figura 1. Espectro de RMN de ^{1}H del bromuro de etilo (**1**).

La señal cuádruple de los protones del grupo metileno (-CH_2) se debe a la interacción con cada uno de los protones del grupo metilo (-CH_3) en sus diferentes estados de espín nuclear. Los tres protones del grupo metilo presentan cuatro estados de espín nuclear que afectan a los núcleos del grupo metileno ocasionando que su señal se desdoble en cuatro picos (Figura 2). Asimismo, la señal triple del grupo metilo se debe a la interacción espín-espín con cada protón del grupo metileno (Figura 2). En este caso, los protones del metilo se acoplan con los protones del metileno con una constante de acoplamiento a tres enlaces, o vecinal (^3J).[2]

La población relativa de los espines nucleares en los diferentes estados de espín nuclear da lugar a la intensidad relativa en los picos de una señal múltiple. De ahí que la señal cuádruple en la figura 2 presente una proporción en sus intensidades de 1:3:3:1, mientras que en la señal triple la proporción sea 1:2:1.

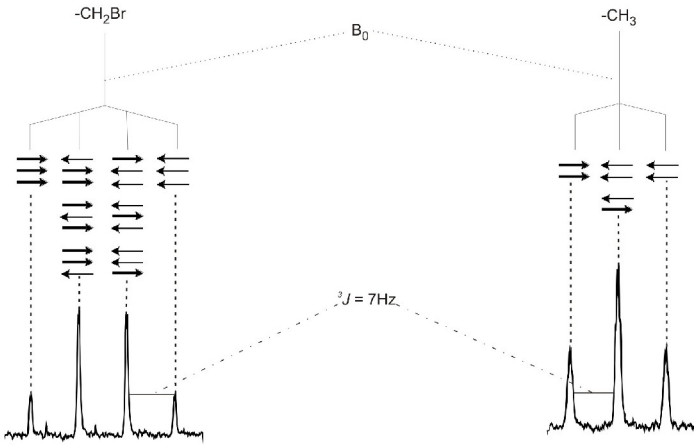


Figura 2. Origen del desdoblamiento de las señales en el bromoetano (**1**).

La multiplicidad (M) de las señales para un núcleo con número cuántico de espín nuclear (*I*) que tenga uno o más núcleos vecinos equivalentes (n) puede calcularse fácilmente mediante la siguiente ecuación:

$$M = 2nI+1 \qquad \textbf{Ecuación 1}$$

Las intensidades relativas de las señales múltiples resultantes de acoplamientos entre núcleos con $I = ½$ también se pueden calcular mediante su asignación con respecto a los coeficientes del triángulo de Pascal[5] (Figura 3).

n	M											
0	simple						1					
1	doble					1	:	1				
2	triple				1	:	2	:	1			
3	cuádruple			1	:	3	:	3	:	1		
4	quíntuple		1	:	4	:	6	:	4	:	1	
							:					
							etc					

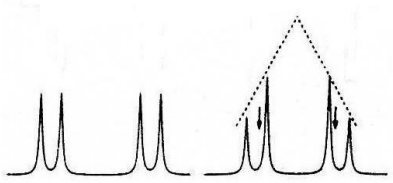
Figura 3. Triángulo de Pascal. Número de núcleos que interaccionan (n), multiplicidad de las señales (M) e intensidades relativas en espectros de primer orden.

Como se puede observar en el espectro de **1** (Figura 1), la diferencia en el desplazamiento químico (δ) de los grupos metilo y metileno es mayor que el valor de la constante de acoplamiento (*J*). Cuando la diferencia de desplazamiento químico (Δδ)

entre los núcleos acoplados es substancialmente mayor que el valor de la constante de acoplamiento ($\Delta\delta >> J$) el espectro se considera de primer orden.[4]

Espectros de orden superior

A medida que la diferencia de desplazamiento químico ($\Delta\delta$) decrece y comienza a ser similar al valor de la constante de acoplamiento (J) la forma de las señales va cambiando, dando lugar a señales complejas. En la figura 4 inciso a) se observa un par de señales dobles cuya intensidad es la misma ($\Delta\delta >> J$), mientras que en el inciso b) se observa el "efecto tejado"[6] que consiste en la modificación en la intensidad de las señales a medida que la diferencia de desplazamiento químico disminuye con respecto al valor de "J". De esta manera, las líneas interiores de las señales dobles se hacen más intensas mientras que las líneas exteriores van perdiendo intensidad. Esto es consecuencia de que los estados de espín nuclear estén desigualmente poblados.



a) b)

Figura 4. Comparación de la forma de un par de señales dobles. a) Señales dobles sin modificación en su intensidad. (b) "Efecto tejado".

Cuando $\Delta\delta = 0$, las líneas interiores convergen en una sola y las exteriores desaparecen (Figura 5).

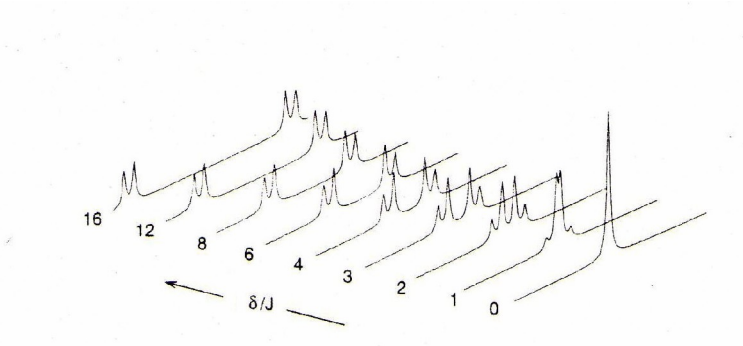


Figura 5. Espectros hipotéticos de RMN a diferentes valores de $\Delta\delta/J$.

Es posible también que aparezcan líneas adicionales en el espectro de RMN dando lugar a señales de gran complejidad donde no es posible determinar el desplazamiento químico ni las constantes de acoplamiento directamente del espectro. Cuando el $\Delta\delta$ es menor que el valor ^{n}J, se dice que los espines están fuertemente acoplados y el espectro resultante es de orden superior, ($\Delta\delta << J$).[7] Para obtener el δ y el valor de J en espectros de orden superior se recurre a la simulación espectral.[8]

1.2 ANÁLISIS DE ESPECTROS DE RMN CON SISTEMAS DE ESPINES FUERTEMENTE ACOPLADOS

Para el análisis de los espectros con espines fuertemente acoplados se procede, en primera instancia, a simular el espectro mediante programas computacionales basados en métodos de iteración, utilizando valores de desplazamiento químico (δ) y de constantes de acoplamiento (J) aproximados de acuerdo con la experiencia en los espectros experimentales de RMN. Este método es muy laborioso y su éxito depende de la elección de los parámetros iniciales, no sólo de que los valores de δ y J sean bastante aproximados a los reales, sino también de que se elijan correctamente los signos de las constantes de acoplamiento, sobre todo de las constantes a más de tres enlaces y los valores de ancho de línea ($\Delta\nu$).[8]

Los valores de las constantes de acoplamiento a introducir en los programas de simulación espectral se pueden calcular a partir de los ángulos diedros que se obtienen de la estructura de mínima energía obtenida mediante métodos de modelado molecular, difracción de rayos X o bien, de valores de J típicos para sistemas similares.

Una molécula adopta la conformación de mínima energía por rotación de enlaces simples ajustando ángulos y longitudes de enlace. Así, el confórmero de mínima energía básicamente está determinado por procesos rotacionales.[2]

En los cicloalcanos, los anillos adoptan conformaciones de mínima energía por la combinación de los siguientes factores:

- Tensión angular o tensión de Baeyer: es la que se origina al expandir o comprimir los ángulos entre los enlaces.
- Tensión torsional o tensión de Pitzer: debida al eclipsamiento de los enlaces en átomos vecinos.
- Tensión estérica o tensión de Van der Waals: ocasionada por las interacciones de repulsión cuando los átomos se acercan demasiado.

Los principales factores que influyen en la conformación de anillos pequeños son la tensión torsional y la tensión angular. Por ejemplo, si el anillo de ciclopentano fuera plano estaría libre de tensión angular, pero tendría bastante tensión torsional debido al eclipsamiento de sus diez átomos de hidrógeno. En consecuencia, el ciclo se tuerce dando lugar a conformaciones como la de media silla y la de sobre, siendo la última la conformación preferida. En la conformación de sobre uno de los carbonos se encuentra fuera del plano que forman los cuatro átomos de carbonos restantes. Los átomos de carbono se alternan y cambian de una posición plana a no plana, mediante un proceso denominado pseudorotación. La interconversión es rápida porque la diferencia de energía entre los cinco confórmeros que se forman es muy pequeña.[9] En este caso los espectros de RMN a temperatura ambiente muestran las señales promedio que reflejan la contribución de cada confórmero al equilibrio.[10]

Como la magnitud de la constante de acoplamiento (*J*) depende de la posición relativa que guardan entre sí los núcleos acoplados en una molécula, la *J* proporciona información valiosa sobre la estructura de un compuesto. Así pues, es posible obtener información de la(s) conformacion(es) más estable(s) que una molécula adopta en solución mediante el valor de las constantes de acoplamiento vecinales $^{3}J_{H,H}$. Si se conoce la constante de acoplamiento entre dos protones situados a tres enlaces de distancia, se puede determinar el ángulo diedro (ϕ) utilizando la ecuación de Karplus[11] (Ecuación 2) y conocer la conformación de los segmentos de la molécula en estudio.

$$^{3}J_{H,H} = \alpha \cos^2 \phi - 0.28 \qquad \textbf{Ecuación 2}$$

Donde $\alpha = 10$ cuando $\phi > 90°$ y $\alpha = 15$ cuando $\phi < 90°$. La ecuación anterior conduce a una curva conocida como curva de Karplus (Figura 6).

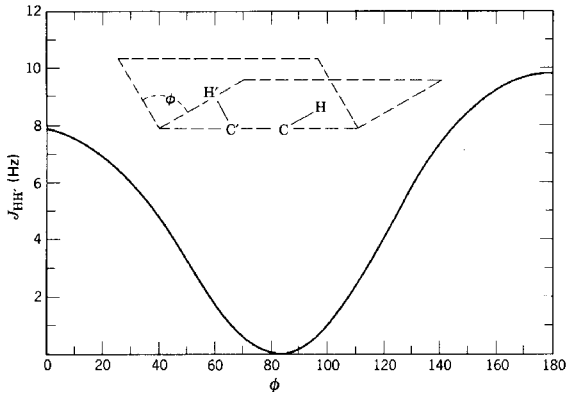


Figura 6. Dependencia entre el ángulo diedro ϕ y la constante de acoplamiento vecinal ($^3J_{H,H}$).

En moléculas que muestran equilibrios conformacionales en donde las barreras de interconversión son altas en energía es posible que a temperaturas bajas las interconversiones entre los confórmeros sean lo suficientemente lentas para que la señal de cada confórmero pueda ser registrada por la RMN, haciéndose posible determinar la constante de equilibrio del sistema y la energía libre de Gibbs ($\Delta G°$).[10]

Las conformaciones de una molécula pueden obtenerse calculando la geometría óptima de dicha molécula, mediante cálculos de mecánica molecular basados en la teoría de enlace valencia. En los cálculos de mecánica molecular se ignoran los electrones, poniendo toda la atención sobre las posiciones de los núcleos. Se comienza con una geometría aproximada de una molécula y luego se calcula la energía total de tensión correspondiente (E_T), con ecuaciones matemáticas que asignan valores a tipos específicos de interacciones moleculares como la energía de estiramiento de enlaces, la energía de tensión angular, energía torsional y energía de las interacciones de Van der Waals (Ecuación 3). También se pueden obtener estos parámetros para moléculas pequeñas y luego emplearlos como antecedente para los cálculos de moléculas más complejas.

$$E_T = E_{\text{estiramiento de enlaces}} + E_{\text{tensión angular}} + E_{\text{tensión torsional}} + E_{\text{Van der Waals}}$$ **Ecuación 3**

Después de calcular una energía potencial total para la geometría inicial, el programa cambia un poco la geometría en forma automática, para tratar de disminuir la tensión. Se calculan las tensiones para la nueva geometría, se efectúan los cambios y se realizan los cálculos correspondientes. Después de docenas o cientos de iteraciones, el cálculo converge al final en una energía mínima que corresponde a la conformación de la molécula más favorable y con menos tensión.[2]

Otro tipo de métodos para obtener una aproximación a la descripción de la estructura molecular son los métodos computacionales de análisis basados en la Teoría de Orbital Molecular (TOM).[12,13] Este tipo de cálculos se basa en la ecuación de Schrödinger, la ecuación de onda que describe la interacción de los electrones entre sí y además la interacción de los electrones con los núcleos presentes en la molécula. La energía total de la molécula se calcula a partir de la suma de las energías electrónicas individuales.
Los dos tipos principales de métodos computacionales de análisis basados en la TOM son los métodos *ab initio* y los semiempíricos.

Los cálculos *ab initio* son procedimientos iterativos, que utilizan aproximaciones a las ecuaciones de onda utilizando cálculos Hartree-Fock, los cuales se basan en la interacción de un electrón con un agregado de los demás electrones de la molécula. Para el procedimiento inicial se toma en cuenta un juego de orbitales y se calculan las repulsiones electrónicas para obtener la energía inicial, la cual es utilizada para calcular un nuevo juego de orbitales, los cuales a su vez se usan para calcular nuevamente la energía repulsiva. Este procedimiento se repite hasta que hay convergencia en una estructura de mínima energía. Entre los principales métodos *ab initio* que se utilizan se encuentran los STO-3G,[14] 4-31G[15] y 6-31G.[16]

Al igual que los métodos *ab initio*, los métodos semiempíricos realizan combinaciones lineales de orbitales mediante iteraciones computacionales para minimizar la energía del sistema. Con el fin de hacer menos complicados los cálculos, también se realizan aproximaciones, algunos métodos semiempíricos son los cálculos AM1,[17] PM3,[18] MNDO[19] y MINDO-3[20] que solo difieren entre ellos por el tipo de aproximaciones que llevan a cabo.

Puede decirse que en general los métodos semiempíricos son más rápidos que los *ab initio* y que la complejidad de ambos métodos se incrementa a medida que se incrementa el número de átomos en una molécula. En algunas ocasiones, en los métodos *ab initio* se obtienen resultados de energías por encima de las reales porque la aproximación Hartree Fock no realiza correlaciones entre electrones individuales.

En contraste con los cálculos de mecánica molecular que únicamente toman en cuenta los núcleos para realizar los cálculos, los métodos basados en la TOM consideran la molécula entera conduciendo a representaciones correctas de las distribuciones de carga, geometría molecular y energías totales del estado basal. De cualquier manera, es preferible realizar los cálculos por ambos métodos para realizar una comparación.[12,13]

Los cálculos usando Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD)[21] son otro tipo de método utilizados para calcular la energía y la geometría molecular. Para realizar el cálculo se toma en cuenta la densidad electrónica que es única y específica de cada molécula.[22] Se construye una ecuación que involucra los términos de energía cinética (T), interacciones coulómbicas núcleo-electrón (V_{n-e}), electrón-electrón (J_{e-e}) y efectos de intercambio y correlación (V_{x-c}) (Ecuación 4).

$$E = T + V_{n-e} + J_{e-e} + V_{x-c} \qquad \textbf{Ecuación 4}$$

El último término de la ecuación es el más difícil de establecer por esta razón se realizan aproximaciones, de las cuales el método más utilizado es el B3LYP.[23]

1.3 CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO A LARGA DISTANCIA ($^{3+n}J_{H,H}$)

Los acoplamientos a larga distancia son los que se observan cuando los núcleos que interactúan se encuentran a más de tres enlaces de separación. Para entender como se transmite la interacción entre los momentos magnéticos nucleares se han propuesto los mecanismos de interacción σ y π.

Mecanismo de interacción σ

La interacción espín-espín se transmite de un núcleo a otro a través de los electrones de enlace, mediante el contacto directo del momento magnético del núcleo y el momento magnético de los electrones más cercanos a él. Este mecanismo de propagación del acoplamiento se conoce como interacción de contacto de Fermi o interacción σ.[8]

Para un sistema de dos espines como ^{13}C-H ó la molécula de H-D, los electrones involucrados en la transmisión de la información del acoplamiento de un núcleo a otro son los electrones 1s para los átomos de hidrógeno y deuterio y 2s para el átomo de carbono. Otro aspecto importante derivado de lo anterior es que la magnitud de la constante también depende de la hibridación de los núcleos acoplados; al ser los electrones de los orbitales "s" los que propagan la información del acoplamiento, entonces la magnitud de la constante de acoplamiento es mayor a medida que se incrementa el carácter "s" de los orbitales de los núcleos acoplados, esto se observa claramente en el caso de las constantes de acoplamiento $^1J_{C,H}$: J_{sp} = 249 Hz > J_{sp^2} = 156 Hz > J_{sp^3} = 125 Hz para el etino, eteno y etano, respectivamente.[3]

Para la molécula de H-D, de acuerdo al modelo de Fermi, el estado preferido de interacción entre el momento magnético del núcleo H y el momento magnético de su electrón 1s, es cuando se encuentran antiparalelos (Figura 7). Tomando en cuenta el principio de Pauli, el espín del electrón del átomo de D debe estar orientado en

dirección opuesta al primero. Finalmente, el espín nuclear del D puede encontrarse paralelo o antiparalelo al espín nuclear del átomo de H, dependiendo en que estado se encuentre +½ ó – ½. Como se observa en la figura 7, el estado de interacción de menor energía o favorable es aquel donde los espines nucleares y electrónicos se encuentran antiparalelos.[8] Por definición, la constante de acoplamiento es positiva cuando los momentos de los espines nucleares de H y D están antiparalelos, uno con m = +½ y el otro con m = – ½. Así pues, la constante de acoplamiento ^{1}J es positiva.[6]

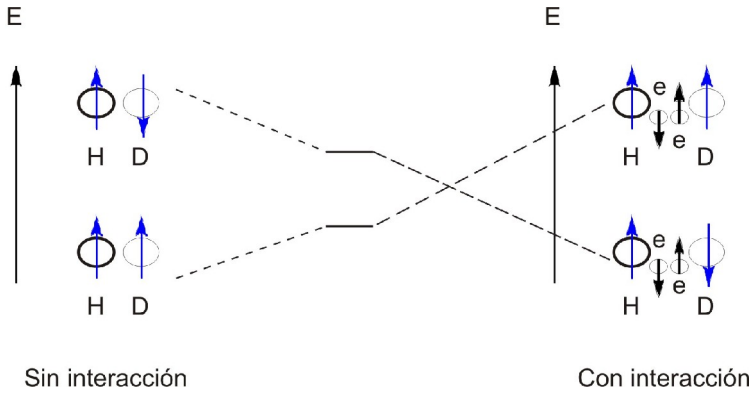


Figura 7. Niveles de energía para la interacción entre los espines de los electrones y los espines nucleares en el acoplamiento escalar de la molécula H-D.

El modelo anterior se puede extender, en principio, para explicar la transmisión del acoplamiento a dos, tres y más enlaces. Para un grupo CH_2, en el cual los protones se acoplan a dos enlaces, el estado favorecido es aquel donde los espines de los núcleos acoplados son paralelos (Figura 8, flechas azules). Como los orbitales híbridos del átomo de carbono son de la misma energía, el estado de interacción energéticamente favorable es aquel en el que los espines electrónicos de los dos electrones del átomo de carbono se encuentran paralelos (regla de Hund). Para cumplir con el principio de Pauli, los electrones de los hidrógenos se encuentran apareados con los electrones del átomo de carbono y a la vez con los espines nucleares de los hidrógenos (regla de Fermi).[8] Por

consiguiente, los espines nucleares de los hidrógenos se encuentran paralelos y de acuerdo a la definición, la ^{2}J debe ser negativa.[6]

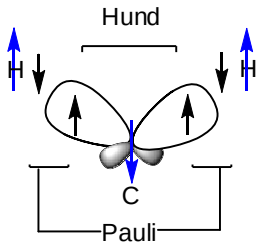


Figura 8. Interacción espín-espín a dos enlaces en un grupo CH_2.

De lo anterior se puede deducir que la configuración favorecida energéticamente para un acoplamiento vecinal a tres enlaces es aquella en la cual los espines de los núcleos acoplados se encuentran antiparalelos y por consiguiente, se espera que la ^{3}J sea positiva. Como el acoplamiento se propaga a través de los electrones de enlace, la dependencia del acoplamiento vecinal con respecto al ángulo diedro (ϕ) es porque ϕ determina que tan efectivo es el traslape entre los orbitales.[3]

Mecanismo de interacción π

El mecanismo de interacción espín-espín en moléculas que tienen dobles o triples enlaces se conoce como mecanismo de interacción π[6,24] y difiere del mecanismo σ. En la figura 9 se representa un átomo de carbono con hibridación sp^2 unido con un átomo de hidrógeno. En principio, se observa que los electrones del orbital π no pueden propagar la información del acoplamiento debido a que el protón está situado justo en el plano nodal del orbital π (Figura 9a).

Para explicar como se lleva a cabo la interacción espín-espín cuando la molécula tiene dobles enlaces, se ha propuesto que el electrón no apareado del orbital $2p_z$ polariza los electrones del enlace C-H de tal forma que el electrón del enlace C-H que tiene espín

paralelo al electrón del orbital $2p_z$, prefiere permanecer más cerca del átomo de carbono (Figura 9b). Puede decirse que el segundo electrón del enlace C-H queda un poco libre y así adopta una orientación paralela o antiparalela respecto al momento magnético nuclear del átomo de hidrógeno. Como las dos orientaciones anteriores son diferentes energéticamente, se produce el desdoblamiento de las líneas espectrales. En este mecanismo de interacción participan los electrones σ así como los π y la polarización del espín electrónico se origina en un protón y se detecta en otro.

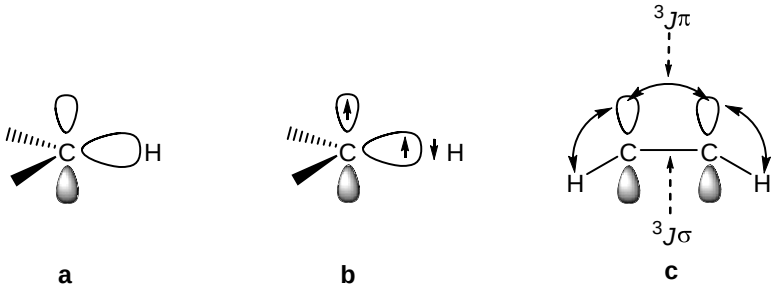


Figura 9. Representación del mecanismo de interacción π.

Los acoplamientos a larga distancia en moléculas con dobles enlaces se pueden explicar considerando que la información del acoplamiento se produce tanto por el mecanismo de interacción σ como por el mecanismo π. Así, el valor aproximado de la interacción espín-espín se obtiene sumando las aportaciones de ambas interacciones J_σ y J_π.[24]

$^{3+n}J_{H,H}$ en sistemas saturados

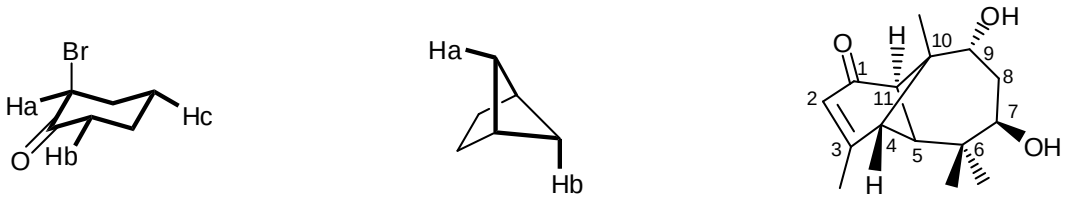
En compuestos saturados, los acoplamientos a larga distancia se observan cuando los enlaces C-H y C-C se encuentran en el mismo plano, formando parte de un arreglo en forma de zig-zag.[6] Generalmente también se observan acoplamientos en anillos muy tensionados o con puentes. La magnitud de las constantes de acoplamiento a cuatro y

cinco enlaces (^4J y ^5J) disminuye a medida que se va perdiendo la coplanaridad de los enlaces. En el caso de ^4J, a los arreglos en zig-zag se les conoce como arreglos en W ó M (Figura 10).[3]

Figura 10. Arreglos tipo zig-zag a cuatro y cinco enlaces.

A continuación se muestran algunos ejemplos de acoplamientos a cuatro y cinco enlaces en compuestos saturados.

En la conformación de silla de la 2-bromociclohexanona (**2**) los protones Ha, Hb y Hc se acoplan entre sí con una ^4J de aproximadamente 1.1 Hz.[24] En ciclos con tensión como los ciclobutanos, los valores de las ^4J son más grandes; por ejemplo, en el biciclo[2.1.1]hexano (**3**) la magnitud de la $^4J_{H,H}$ puede ser de 6.7 hasta 8 Hz,[3] mientras que en el derivado de longipineno[25] **4** la ^4J entre H4 y H11 es de 6 Hz (Figura 11).

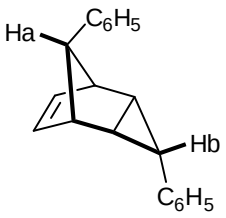


2 **3** **4**

$^4J_{a,b}$; $^4J_{a,c}$; $^4J_{b,c} \approx 1.1$ Hz $^4J_{a,b} \approx 6.7$-8.0 Hz $^4J_{4,11} = 6.0$ Hz

Figura 11. Constantes de acoplamiento a cuatro enlaces en los compuestos **2**, **3** y **4**.

Los acoplamientos a cinco enlaces en compuestos saturados son poco frecuentes. Un ejemplo es el compuesto **5**, que muestra una $^5J_{a,b} = 2.3$ Hz[24] (Figura 12).



5

$^{5}J_{a,b}$ = 2.3 Hz

Figura 12. Acoplamiento a cinco enlaces (^{5}J) entre los protones Ha y Hb de **5**.

$^{3+n}J_{H,H}$ en sistemas insaturados

En compuestos insaturados, los acoplamientos a larga distancia alílicos (H-C-C=C-H) y homoalílicos (H-C-C=C-C-H) se pueden observar en compuestos como alquenos, alquinos, aromáticos y heteroaromáticos.[26]

Los valores de las constantes de acoplamiento a cuatro enlaces (^{4}J) entre protones de compuestos alílicos son grandes, su magnitud depende del ángulo ϕ entre el enlace C-H y el eje del orbital π del doble enlace C=C (Figura 13).

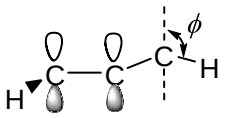
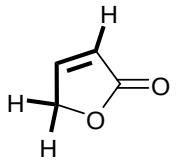


Figura 13. Dependencia de la $^{4}J_{\text{alílica}}$ con el ángulo ϕ.

Para moléculas en cuyas conformaciones el enlace C-H presenta un ángulo ϕ = 0° ó 180° con respecto al plano del enlace π, se favorece la interacción del enlace C-H con el orbital π del doble enlace carbono-carbono. Cuando se observan este tipo de

interacciones se dice que el acoplamiento espín-espín se efectúa mediante un mecanismo de interacción π, adicional al mecanismo σ que se transmite a través de los enlaces sencillos. En compuestos con enlaces π se debe considerar la contribución de la interacción σ y π al acoplamiento, de tal forma que la magnitud de la constante de acoplamiento se obtiene sumando la contribución de ambas interacciones.[24]

En compuestos como la lactona **6** (Figura 14), se observa una $^{4}J_{H,H}$ = 4.1 Hz,[8] esto se debe a la gran contribución de la interacción π al valor de la constante de acoplamiento porque se favorecen las conformaciones con ϕ = 0° y 180°.



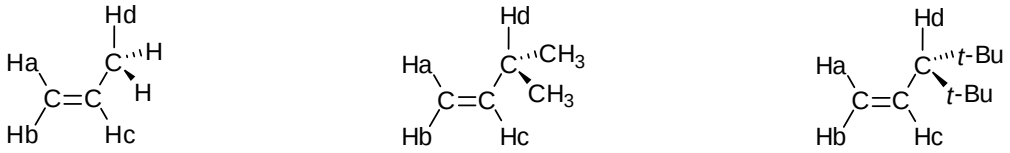
6

$^{4}J_{H,H}$ = 4.1 Hz

Figura 14. Dependencia de la $^{4}J_{alílica}$ con el ángulo ϕ en **6**.

Por otra parte, cuando los ángulos ϕ son de 90° y 270° la interacción π desaparece debido a que el enlace C-H se encuentra en el plano nodal del orbital π. En este caso la interacción σ predomina y por tal motivo, el valor de la constante de acoplamiento disminuye.

En alquenos como **7**, **8** y **9** (Figura 15) se observa que cuando se cambian dos de los hidrógenos alílicos por sustituyentes alquilo más voluminosos como el grupo metilo en **8** y el grupo *t*-Bu en **9** se favorece la conformación en la que el ángulo ϕ es de aproximadamente 270°, que se refleja en el valor de la $^{4}J_{H,H}$ mostrando que a medida que disminuye la contribución π, la magnitud de la ^{4}J también disminuye.[24]



7 **8** **9**

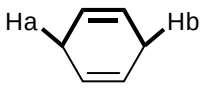
$^4J_{a,d}$ = -1.3 Hz
$^4J_{b,d}$ = -1.7 Hz

$^4J_{a,d}$ = -1.1 Hz
$^4J_{b,d}$ = -1.4 Hz

$^4J_{a,d}$ = -0.1 Hz
$^4J_{b,d}$ = -0.6 Hz

Figura 15. Variación del valor de la $^4J_{H,H}$ en los alquenos **7**, **8** y **9**.

Los acoplamientos homoalílicos se observan a cinco enlaces de distancia ($^5J_{H,H}$) en fragmentos del tipo H-C-C=C-C-H. Este tipo de constantes, al igual que las constantes de acoplamiento alílico, dependen del valor del ángulo ϕ.[26] En algunos casos se observan valores muy grandes de ^5J como en el 1,4-dihidrobenceno (**10**) de la figura 16, ya que participan los mecanismos σ y π en la transmisión de la información entre los espines y como resultado se observa que la magnitud de la constante de acoplamiento aumenta.[24]



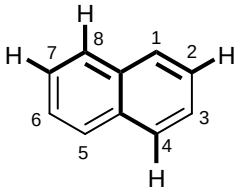
10

$^5J_{a,b}$ = 5.5 - 11 Hz

Figura 16. Acoplamiento a cinco enlaces (homoalílico) en el compuesto **10**.

En compuestos insaturados y aromáticos los acoplamiento a cinco o más enlaces son comunes, probablemente la interacción se transmite a lo largo del sistema π. Como

ejemplos se muestran los acoplamientos entre los protones H4 con H8 y H2 con H7 en el naftaleno (**11**) (Figura 17).[8]



11

$^{5}J_{4,8}$ = 0.8 Hz

$^{6}J_{2,7}$ = 0.2 Hz

Figura 17. Acoplamientos a cinco y seis enlaces en el naftaleno (**11**).

Algunos acetilenos conjugados como el que se presenta en la figura 18, presentan interacción espín-espín entre protones separados hasta por nueve enlaces, en este caso la ^{9}J tiene un valor de 0.4 Hz.[24]

$H_3C-C\equiv C-C\equiv C-C\equiv C-CH_2OH$

12

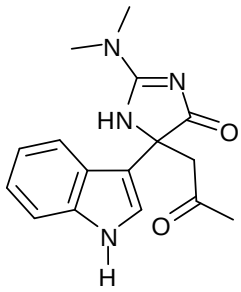
$^{9}J_{H,H}$ = 0.4 Hz

Figura 18. Acoplamiento a nueve enlaces en el triíno **12**.

Lo anterior demuestra que la transmisión de espín a través de enlaces π es muy efectiva y que con el incremento del número de enlaces, la constante de acoplamiento solo disminuye un poco.[6]

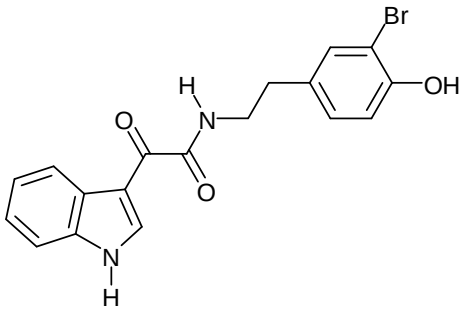
1.4 ALCALOIDES DEL INDOL

Los metabolitos secundarios también conocidos como productos naturales, son compuestos orgánicos e inorgánicos presentes en los seres vivos. Los alcaloides indólicos son metabolitos secundarios que pueden aislarse de hongos, plantas, y animales.[27] Una gran cantidad de alcaloides indólicos aislados han mostrado actividad biológica, lo que motiva a la síntesis de compuestos análogos que pudieran también mostrar alguna actividad. Ejemplos de estos alcaloides son derivados análogos del tipo de **13**, aislados del tunicado *Dendrodoa grossularia*, los cuales han mostrado actividad anticancerígena[28a-d] (Figura 19), la poliandrocarpamida A (**14**) aislada del ascidia *Polyandrocarpa* sp.[29] y las leptoclinidaminas A (**15**) y B (**16**) aisladas a partir del invertebrado marino ascidia *Leptoclinides durus*[30] (Figura 20). Alcaloides indolilglioxílicos sintéticos de este tipo[31a-h] han mostrado actividad biológica frente al receptor de la benzodiazepina (BzR) pudiendo actuar como agonistas (agentes ansiolíticos, anticonvulsivos, sedativos, hipnóticos y relajantes) o agonistas inversos provocando las reacciones contrarias.[32a,b]

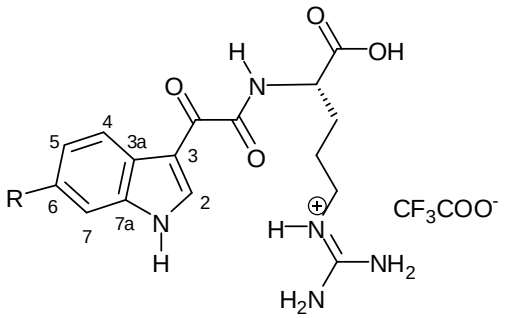


13

Figura 19. Alcaloide indólico aislado de la especie marina *Dendrodoa grossularia*.



Poliandrocarpamida A (**14**)



Leptoclinidamina A (**15**) R = H
Leptoclinidamina B (**16**) R = OH

Figura 20. Algunos ejemplos de alcaloides 3-indolilglioxílicos aislados de diferentes especies de ascidias**.**

Asimismo, Li y colaboradores[33] sintetizaron una serie de glioxilamidas sustituidas con diferentes heterociclos en el átomo de nitrógeno del indol algunas de las cuales (**17**-**24**) se muestran en la figura 21. La actividad anticancerígena de estos compuestos se evaluó, tanto *in vitro* como *in vivo*, frente a células leucémicas de ratones y a diferentes líneas celulares cancerígenas humanas como las células de cáncer de útero, de mama y de estómago o gástricas. Todos los compuestos de la serie mostraron tener actividad anticancerígena; sobresaliendo de forma importante los compuestos **21** y **22** por su actividad en la inhibición de crecimiento en varias células cancerígenas humanas.

Otros compuestos indólicos que han sido aislados de fuentes naturales y que contienen un grupo carbonilo en la posición tres corresponden al 3-indolcarboxaldehído (**25**), al ácido-3-indolilcarboxílico (**27**) y al éster **30** (Figura 22).

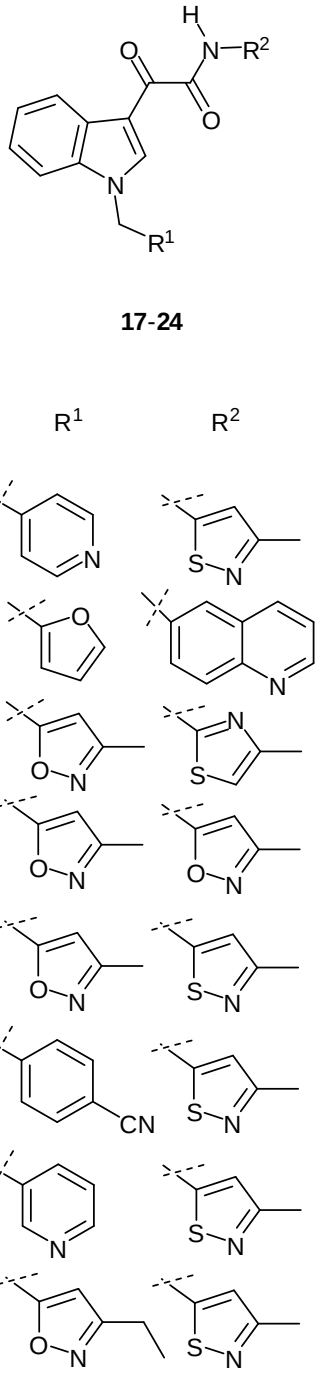
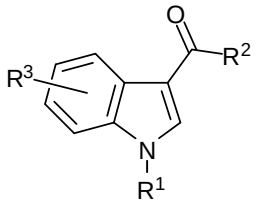


Figura 21. Indolilglioxilamidas con actividad anticancerígena **17**-**24**.

El aldehído **25** y el ácido **27** (Figura 22) se han aislado a partir de una gran variedad de vegetales de la familia de las Crucíferas como el nabo, el brócoli, la col y la col inglesa.[34] El aldehído **25** también se ha aislado de las partes aéreas de la planta *Ruellia tuberosa*[35] y del organismo marino unicelular designado 102-3,[36] en este último caso se obtuvo en mezcla con el aldehído bromado **26**. También, a partir de cultivos de *Epichloë festucae* se aislaron el aldehído **25** y el éster **30**, ambos compuestos tienen propiedades antifúngicas.[37] El aldehído *N*-metilado **29** se aisló de la cianobacteria marina *Lyngbya majuscula*.[38] El ácido bromado **28** se aisló de la esponja *Pseudosuberites hyalinus*.[39] A partir de esta esponja también se logró aislar el aldehído **26** (Figura 22).



25: $R^1 = R^2 = R^3 = H$
26: $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = 6Br$
27: $R^1 = R^3 = H$; $R^2 = OH$
28: $R^1 = H$; $R^2 = OH$; $R^3 = 6Br$
29: $R^1 = Me$; $R^2 = H$; $R^3 = 7Me$
30: $R^1 = R^3 = H$; $R^2 = OMe$

Figura 22. Estructuras de los aldehídos **25**, **26** y **29**, de los ácidos **27**, **28** y del éster **30**.

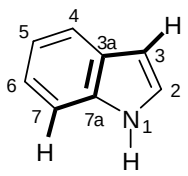
A partir de estudios realizados en nuestro grupo de investigación, se sabe que algunos compuestos indolilglioxílicos presentan espectros de RMN de ^1H de orden superior.[40,41] Debido a la importancia sintética de los compuestos indolilglioxílicos, así como a su potencial actividad biológica resulta interesante llevar a cabo un análisis estructural para evaluar la influencia que ejercen diferentes sustituyentes glioxilato y otro tipo de sustituyentes carboxílicos sobre los espectros de RMN de ^1H de este tipo de compuestos.

2 ANTECEDENTES

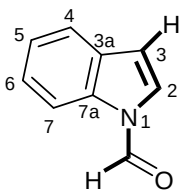
2.1 CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO A LARGA DISTANCIA EN INDOLES Y DERIVADOS 3-INDOLILGLIOXÍLICOS

En derivados bencénicos las constantes $^{3}J_{orto}$, $^{4}J_{meta}$ y $^{5}J_{para}$, son muy útiles para establecer patrones de acoplamiento, mientras que en otros compuestos aromáticos como el naftaleno y en anillos heteroaromáticos los acoplamientos a cuatro y cinco enlaces son de gran ayuda para la elucidación estructural.[4] Por ejemplo, en el indol (**31**) el acoplamiento a cinco enlaces entre H3 y H7 con un valor de $^{5}J_{3,7}$ = 0.7 Hz se utiliza para establecer ó confirmar la posición de un sustituyente en el anillo, ya que si está ocupada la posición C3 ó C7 este acoplamiento no se observa[42] (Figura 23).

En el *N*-formilindol (**32**) se observa, a baja temperatura, el acoplamiento a cinco enlaces (^{5}J = 1.2 Hz) entre H3 y el protón del formilo únicamente para el confórmero *E* (Figura 23). De esta manera, la constante de acoplamiento permite identificar a este isómero en solución.[43]



31

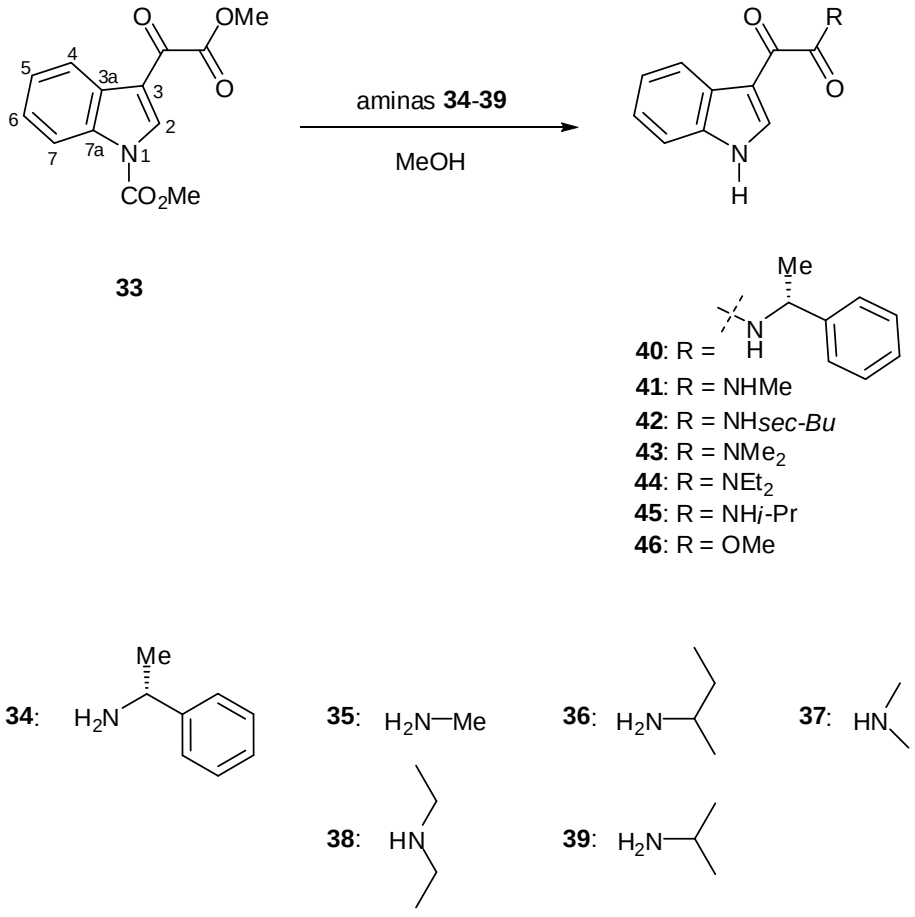


32

Figura 23. Acoplamiento a cinco enlaces entre H3 y H7 en el indol (**31**) y a cinco enlaces en el (*E*)-*N*-formilindol (**32**).

En nuestro grupo de trabajo se llevó a cabo la síntesis de la serie de compuestos indolilglioxílicos que se muestran en el esquema 1, a partir del indolilglioxilato **33** que se trató por separado con (*R*)-metilbencilamina (**34**), metilamina (**35**), *sec*-butilamina (**36**), dimetilamina (**37**) y dietilamina (**38**) para obtener las correspondientes glioxilamidas **40**-**44**. El indolilglioxilato **33** también se hizo reaccionar con isopropilamina (**39**), sin embargo, en este caso además de la glioxilamida **45** también se obtuvo el glioxilato **46**.[40,41]

El espectro de RMN de ^{1}H en $CDCl_3$ del compuesto **33** y los espectros de RMN de ^{1}H en DMSO-d_6 de los compuestos **40**, **41**, **45** y **46** son de orden superior, mientras que los espectros de RMN de ^{1}H en $CDCl_3$ de los compuestos **42**, **43** y **44** son de primer orden.



Esquema 1. Síntesis de las glioxilamidas **40**-**45** y del glioxilato **46**.

Así, la asignación completa de la región aromática de los espectros de RMN de ^{1}H del indolilglioxiléster **33** y de las indolilglioxilamidas **40** y **41** se llevó a cabo mediante simulación espectral.[40] A manera de ejemplo en la figura 24 se muestra la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H del glioxilato **33** y la misma región del espectro simulado. Es posible que el efecto estérico de los diferentes sustituyentes alquilo sea el factor que influya en el orden de los espectros.[40,41]

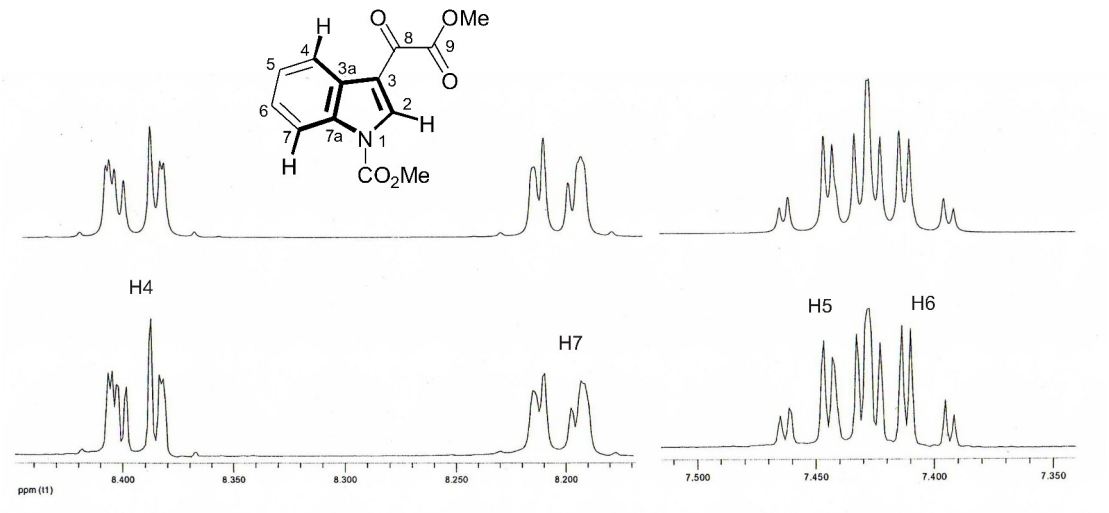
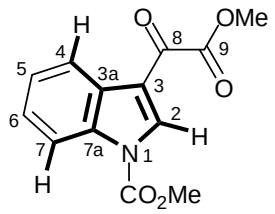


Figura 24. Espectro de RMN de ^{1}H del glioxilato **33**, el trazo superior muestra el espectro simulado.

Los resultados obtenidos mediante la simulación indican que el compuesto **33** muestra acoplamientos a cinco enlaces entre los protones H2, H4 y H7, dando como resultado un espectro de orden superior (Figura 25).



33

$^5J_{2,4}$ = -0.18 $^5J_{2,7}$ = -0.33 $^5J_{4,7}$ = -0.72

Figura 25. Constantes de acoplamiento ^5J para los protones H2, H4 y H7 de **33**.

A partir de los ángulos diedros (C2-C3-C3a-C7a de 0.44, N1-C2-C3-C3a de −0.29 y C3-C2-N1-C7a de 0.02) obtenidos de la estructura de rayos X de **33** (Figura 26),[40] se puede saber que el anillo de cinco miembros tiende a ser plano y que el nitrógeno adopta una geometría trigonal plana, permitiendo que el par de electrones de no enlace del nitrógeno tenga una conjugación efectiva con el sistema aromático y con el carbonilo del grupo carbamato. La planaridad del sistema aromático observado en estado sólido para el compuesto **33** coincide con lo observado en solución mediante RMN y explica los acoplamientos $^5J_{2,4}$ y $^5J_{2,7}$ para este compuesto.

Como se observa en la figura 26 el grupo carbonilo C10=O10 se encuentra orientado hacia H4 ejerciendo un efecto de desprotección sobre dicho protón, lo cual concuerda con el resultado obtenido mediante RMN de ^{1}H en solución de $CDCl_3$ (Figura 24). Para el fragmento C10-C3-C3a-C4 el ángulo es de −0.67 lo cual sugiere que esta parte de la molécula también es casi plana, debido a esto es posible que la conjugación se extienda hasta el fragmento C10=O10.

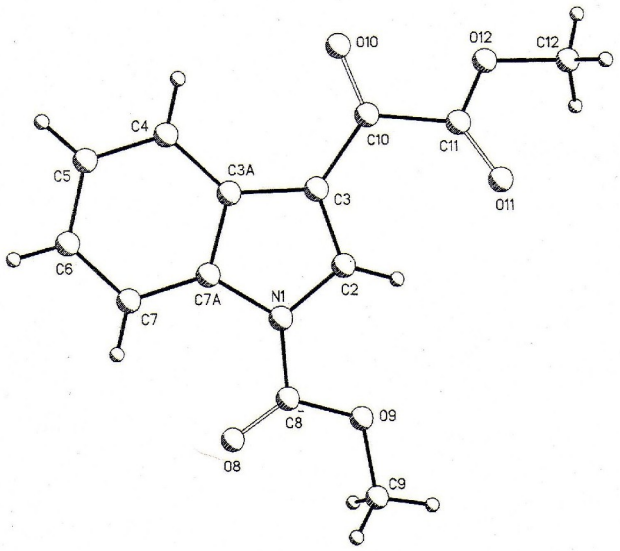
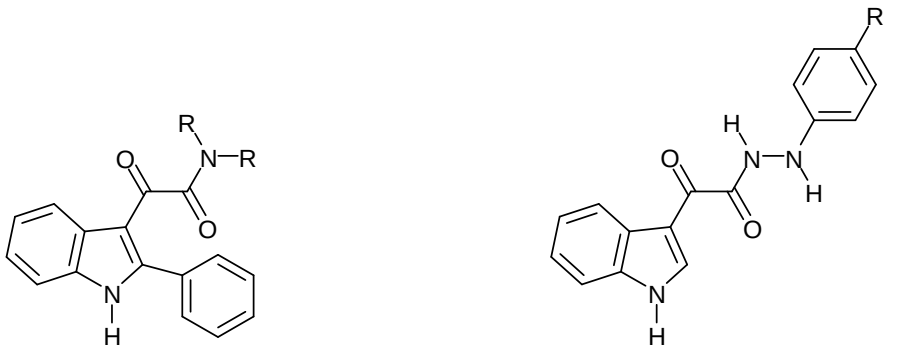


Figura 26. Estructura de rayos X del indolilglioxilato **33.**

Por otro lado, Da Settimo y colaboradores[31a-h] sintetizaron una serie de compuestos 3-indolilglioxílicos con actividad biológica en el receptor de la benzodiazepina (BzR). El receptor de la benzodiazepina (BzR) se encuentra en las superficies celulares de las neuronas formando parte de uno de los receptores del ácido γ-aminobutírico ($GABA_A$). Los ligandos del receptor BzR regulan una amplia variedad de funciones fisiológicas, pudiendo actuar como agonistas (agentes ansiolíticos, anticonvulsionantes, sedativos hipnóticos y relajantes musculares) o como agonistas inversos provocando reacciones contrarias a las producidas por los agonistas.[32a,b]

En las figuras 27 y 28 se presentan las estructuras de algunos de los compuestos 3-indolilglioxílicos que mostraron mayor actividad **47a-c**, **48a-d**, **49a-j**, **50a**,**b**.[31b-d,f-h] La afinidad de este tipo de compuestos con el BzR se probó en membranas de la corteza cerebral de bovinos.[31a-e,g,h] ó en membranas renales de ratas.[31f]

Los autores plantearon la hipótesis de que los compuestos 3-indolilglioxílicos interaccionan con el sitio receptor de la benzodiazepina en una conformación plana donde el sistema indólico y la glioxilamida se encuentran aproximadamente en el mismo plano.[31a]

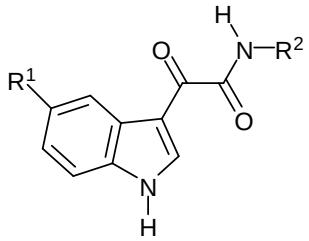


47a: R = $(CH_2)_2Me$
47b: R = $(CH_2)_3Me$
47c: R = $(CH_2)_5Me$

48a: R = H
48b: R = F
48c: R = OMe
48d: R = Me

Figura 27. Estructuras de las glioxilamidas **47a-c** y de las glioxilhidrazinas **48a-d**.

Posteriormente, Da Settimo y colaboradores[31d] llevaron a cabo estudios sobre la conformación de la bencilamida **49a** (Figura 28), que mostró propiedades como agonista inverso parcial del receptor BzR, utilizando el método semiempírico AM1 para obtener la estructura de mínima energía. En la estructura calculada observaron que la parte del sistema indólico y la parte de la glioxilamida de **49a** se encuentran prácticamente en el mismo plano.



42, **45**, **49a**-**l**

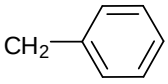
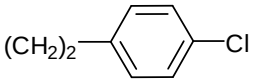
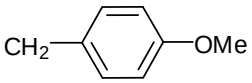
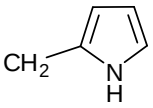
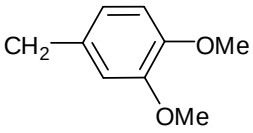
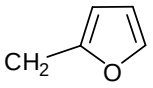
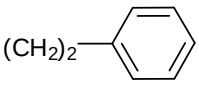
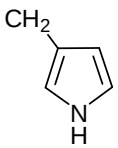
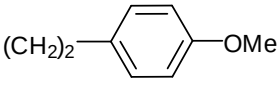
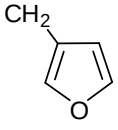
Compuesto	R^1	R^2	Compuesto	R^1	R^2
42	H	$CH(CH_3)CH_2CH_3$	**49f**:	H	$(CH_2)_3CH_3$
45	H	$CH(CH_3)_2$	**49g**:	H	$C(CH_3)_3$
49a:	H		**49h**:	NO_2	
49b:	NO_2		**49i**:	NO_2	
49c:	Cl		**49j**:	NO_2	
49d:	H		**49k**:	NO_2	
49e:	H		**49l**:	NO_2	

Figura 28. Estructuras de las glioxilamidas **42**, **45** y **49a-l**.

Para establecer las conformaciones que se pueden presentar debido a la rotación del enlace NH-CH_2 de **49a** los autores realizaron una búsqueda de las estructuras cristalinas de bencilamidas similares a **49a** en la Base de Datos Estructurales de Cambridge (CSD). En treinta y una de las treinta y seis bencilamidas encontradas y analizadas predomina una conformación gauche determinada a partir del ángulo de torsión (C=O)-N-C-C_{ipso} (+60° y –60°), mientras que en las cinco bencilamidas restantes predomina una conformación aproximadamente *anti* [(C=O)-N-C-C_{ipso} de +150° y –150°] (Figura 29).[31d]

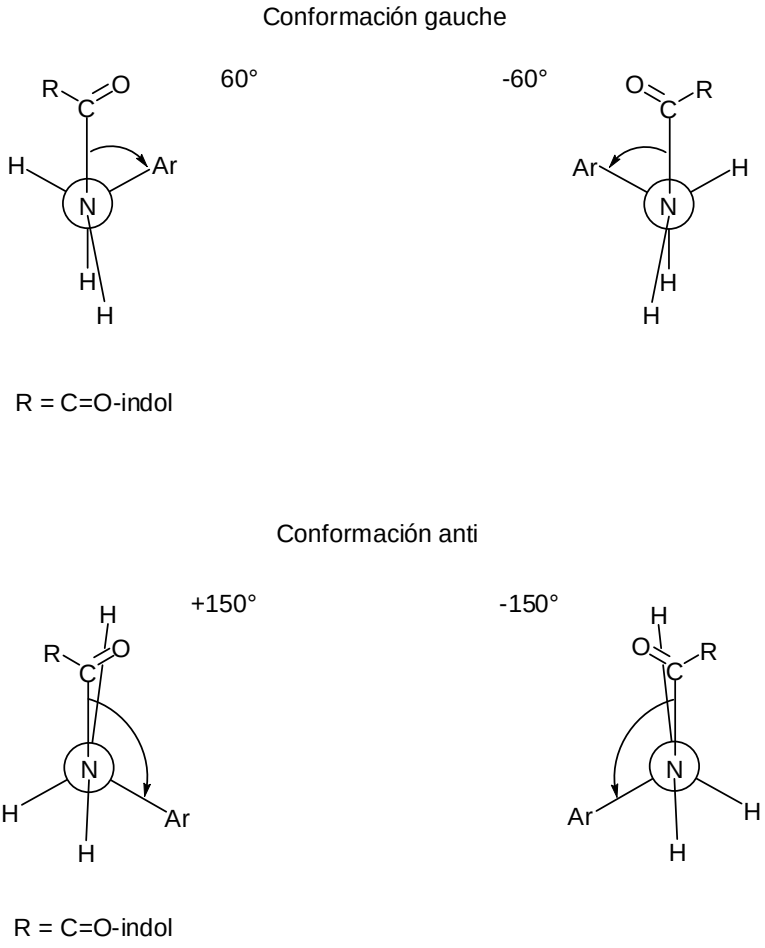


Figura 29. Ángulo de torsión (C=O)-N-C-C_{ipso} en bencilamidas análogas a **49a.**

3 JUSTIFICACIÓN

Los derivados 3-indolilglioxílicos son intermediarios muy útiles en diversas síntesis, además algunos de éstos, como las 3-indolilglioxilamidas, tienen actividad farmacológica importante como agentes anticancerígenos[33] y pueden actuar como agonistas ó agonistas inversos en el receptor de la benzodiazepina (BzR).[32a,b]

Aún cuando los datos de RMN de ^{1}H y ^{13}C de derivados indolilglioxílicos están descritos en la literatura, éstos presentan ambigüedad debido a que se desconocen los valores de constantes de acoplamiento y desplazamientos químicos. Esto es debido a que los espectros de RMN de ^{1}H de estos compuestos son de orden superior.

Las características estructurales y la conformación de una molécula son factores determinantes para que dicha molécula presente alguna actividad biológica, ya que el arreglo tridimensional de los átomos es decisivo para lograr una interacción favorable con algún sitio receptor específico del organismo. Las características estructurales se evidencian en los distintos métodos espectroscópicos entre ellos la RMN. Además, mediante cálculos teóricos es posible representar de forma adecuada la geometría de las moléculas. Dada la importancia sintética de los compuestos 3-indolilglioxílicos y su potencial actividad biológica, en el presente trabajo se llevó a cabo el estudio de las características estructurales de una serie de compuestos 3-indolilglioxílicos y 3-indolilcarboxílicos mediante RMN de ^{1}H, difracción de rayos X y métodos computacionales.

4 OBJETIVOS

1. Llevar a cabo la asignación completa de los espectros de RMN de ^{1}H de los compuestos **25**, **27**, **30**, **44-46**, **49a**, **49g**, **50a**, **50b**, **51a-c** y **52**.

2. Llevar a cabo el estudio de las características estructurales de los glioxilésteres **46** **50a** y **50b**, de las glioxilamidas **41**, **42**, **44**, **45**, **49a**, **49g** y **51a-c**, y de los compuestos 3-indolilcarboxílicos **25**, **27**, **30** y **52** mediante RMN de ^{1}H, difracción de rayos X, cálculos de Mecánica Molecular y de Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) a nivel B3LYP/6-31G*.[23]

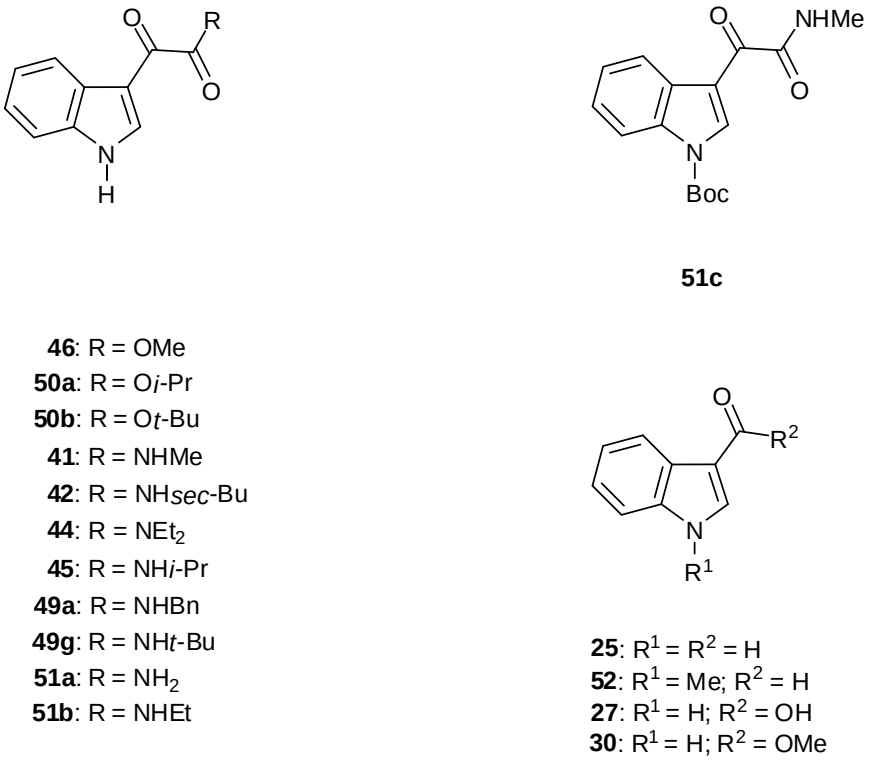


Figura 30. Serie de compuestos estudiados en este trabajo.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE LAS GLIOXILAMIDAS 41, 42, 44, 45, 49a, 49g y 51a-c

La caracterización de los compuestos se llevó a cabo mediante espectroscopía de RMN de ^{1}H y ^{13}C a 400 y 100 MHz, respectivamente, y con diagramas de correlación heteronuclear a un enlace (HMQC y/o HETCOR), y a dos y tres enlaces (HMBC).

El espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **51a** (Figura 31) mostró una señal simple ancha en 12.20 ppm que se asignó al NH del indol y una señal doble en 8.71 ppm (J = 2.6 Hz) que correspondió a H2. Las señales de los protones del anillo bencénico se asignaron al considerar que el desplazamiento químico para H4 en indoles sustituidos en C3 con un grupo glioxilamida aparece a frecuencias mayores que el resto de los protones aromáticos, debido a que H4 se encuentra en la zona de desprotección del grupo carbonilo en C3,[44] por lo tanto, la señal múltiple en 8.24 ppm se asignó a H4. Las señales simples anchas en 8.10 y 7.73 ppm se asignaron para los dos protones $CONH_2$ y la señal múltiple en 7.53 ppm se asignó a H7. La identificación de las señales de H5 y H6 se logró con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 32). Al irradiar la señal en 7.53 ppm de H7, la señal múltiple ancha en 7.24 ppm cambió a una señal doble, por lo que se asignó a H6, mientras que la señal múltiple en 7.24 ppm se asignó a H5. Es importante señalar que la apariencia de la señal para H4 cambia al irradiar H7, lo que indica un fuerte acoplamiento entre los núcleos de protón en este compuesto.

El espectro de RMN de ^{13}C {^{1}H} de **51a** (Figura 33) se asignó a partir del espectro de RMN de ^{1}H ya asignado y con ayuda del diagrama de correlación HMQC (Figura 34). Así, se observan las señales de los carbonos protonados C2 en 138.3 ppm, C6 en 123.4 ppm, C5 en 122.5 ppm, C4 en 121.3 ppm y C7 en 112. 6 ppm.

Como puede observarse en la figura 33, la señal de C7 aparece a menor frecuencia (112.6 ppm) que el resto de las señales de los protones aromáticos, lo cual coincide con lo descrito en la literatura para indoles no sustituidos en N1[45] y confirma la asignación de las señales de H7 y H4 en el espectro de RMN de ^{1}H. La asignación de la señal para C2 en 138.3 ppm se confirmó al analizar el espectro de RMN de ^{13}C acoplado de hidrógeno donde el valor de la constante de acoplamiento $^{1}J_{C2\text{-}H2}$ = 192.2 Hz sobrepasa el valor de las demás constantes ($^{1}J_{C\text{-}H(arom)} \approx$ 160 Hz) en más de 20 Hz.[45]

Las señales para los carbonos cuaternarios y los carbonos carbonílicos del grupo α-cetoamida se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 35). La señal en 183.0 ppm que mostró correlación a tres enlaces con las señales de $CONH_B$ (7.73 ppm) y de H2 (8.71 ppm) se asignó al carbono carbonílico del grupo ceto y la señal en 166.1 ppm se asignó al carbono carbonílico del grupo amida. La señal en 136.3 ppm se asignó al carbono C7a ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales de H2 (8.71 ppm) y H4 (8.23 ppm) y a dos enlaces con la señal de H7 (7.53 ppm). La señal en 126.2 se asignó a C3a porque mostró correlación a tres enlaces con las señales de H2 (8.71 ppm), H5 (7.24 ppm) y H7 (7.53 ppm) y a dos enlaces con la señal de H4 (8.23 ppm). Finalmente, la señal en 112.2 ppm se asignó a C3 ya que mostró correlación a dos enlaces con la señal de H2 (8.71 ppm) y a tres enlaces con la señal de H4 (8.23 ppm). El diagrama HMBC también permitió confirmar la asignación de las señales de C5 y C6. La señal en 122.5 ppm de C5 correlaciona a tres enlaces con la señal de H7 (7.53 ppm), mientras que la señal en 123.4 ppm de C6 correlaciona a tres enlaces con la señal de H4 (8.23 ppm). De esta forma los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C para **51a** quedaron completamente asignados.

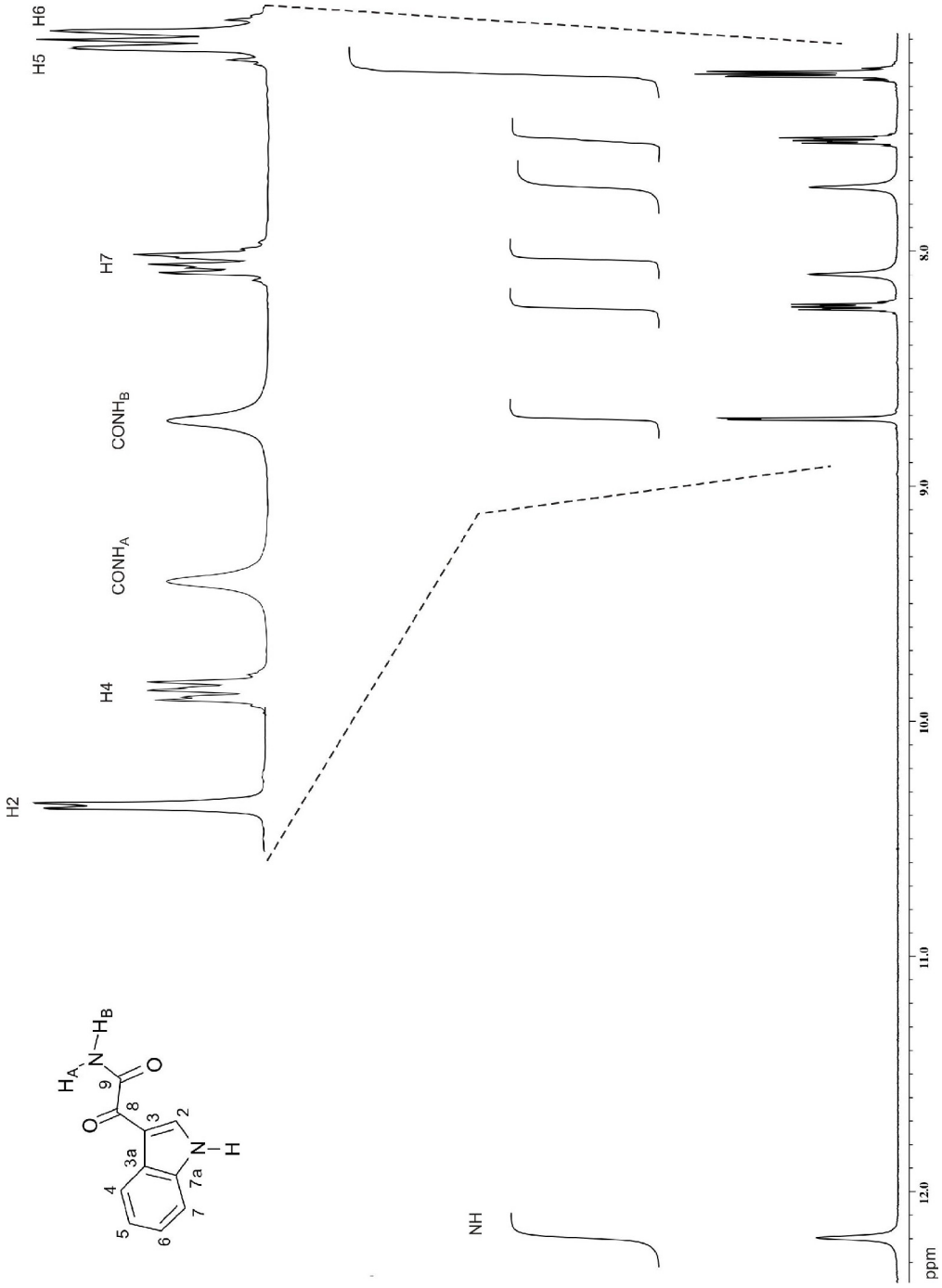


Figura 31. Espectro de RMN de ^{1}H de **51a** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

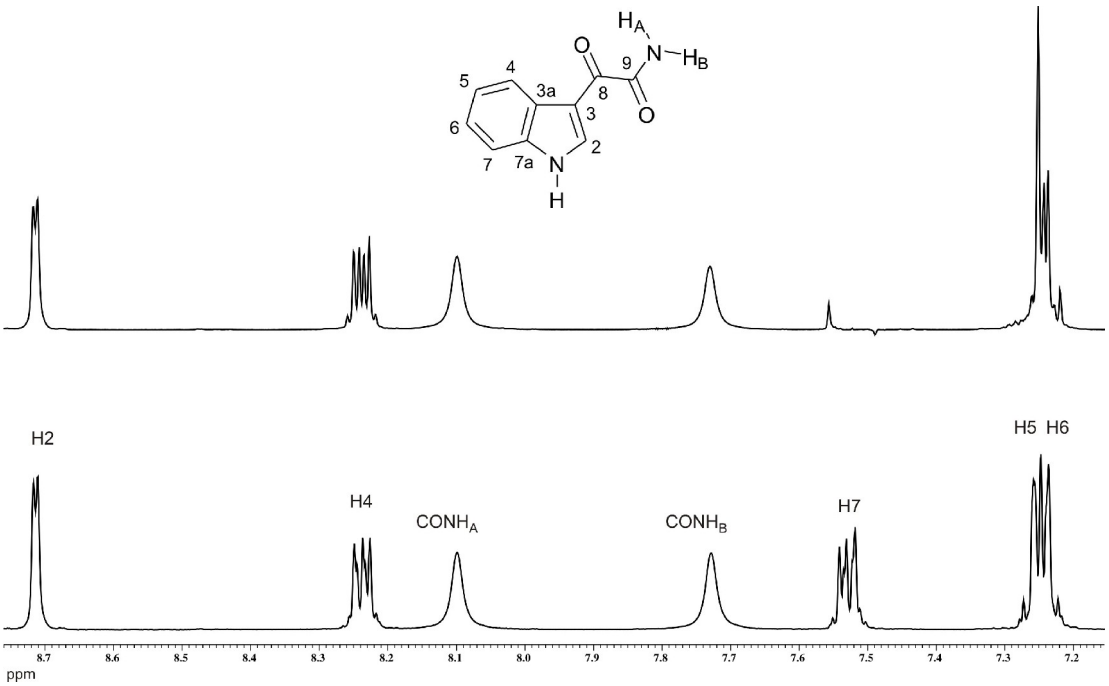


Figura 32. Desacoplamiento homonuclear de espines del compuesto **51a**. Irradiación de la señal en 7.53 ppm de H7.

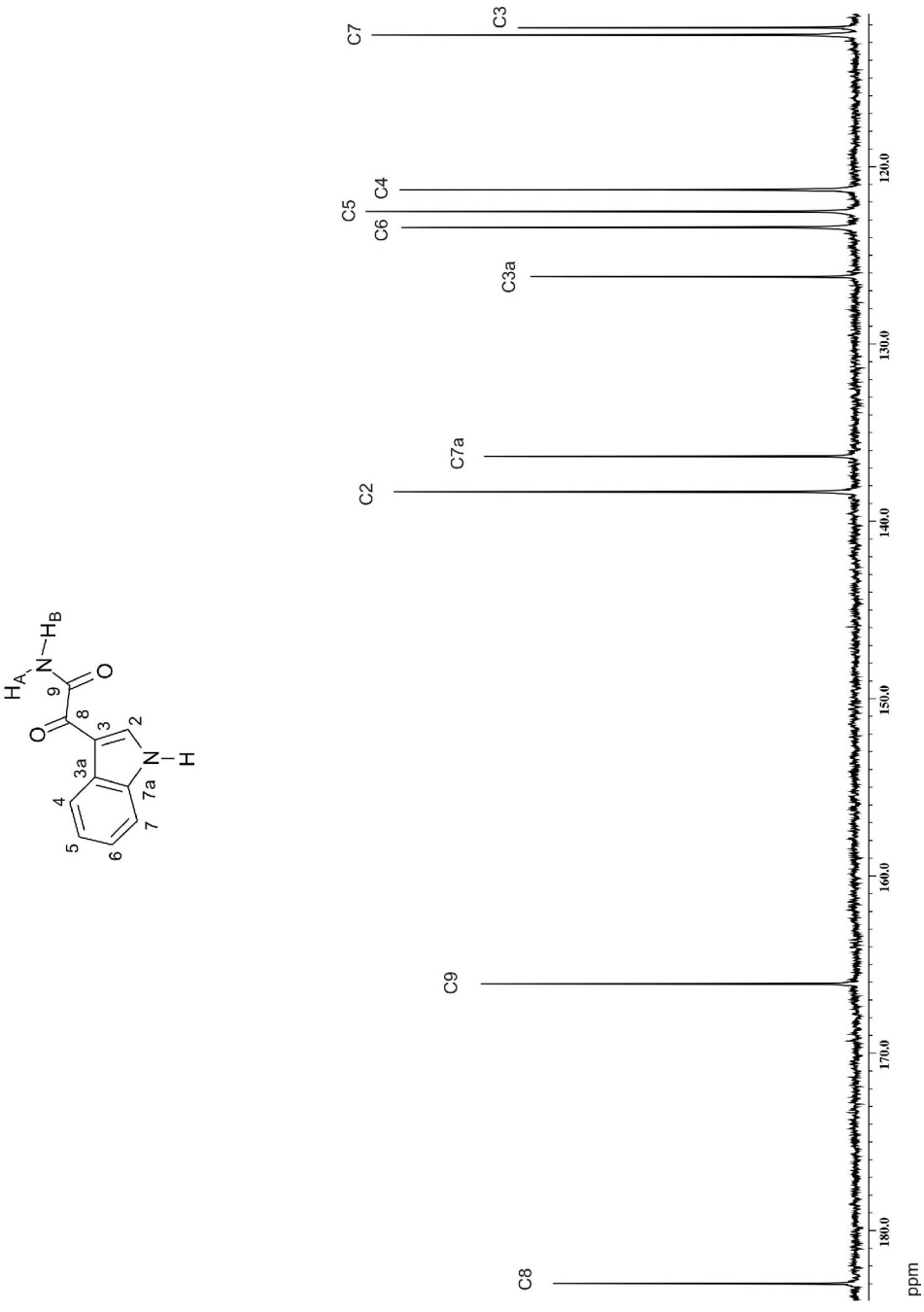


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C de **51a** en DMSO-d_6 a 100 MHz.

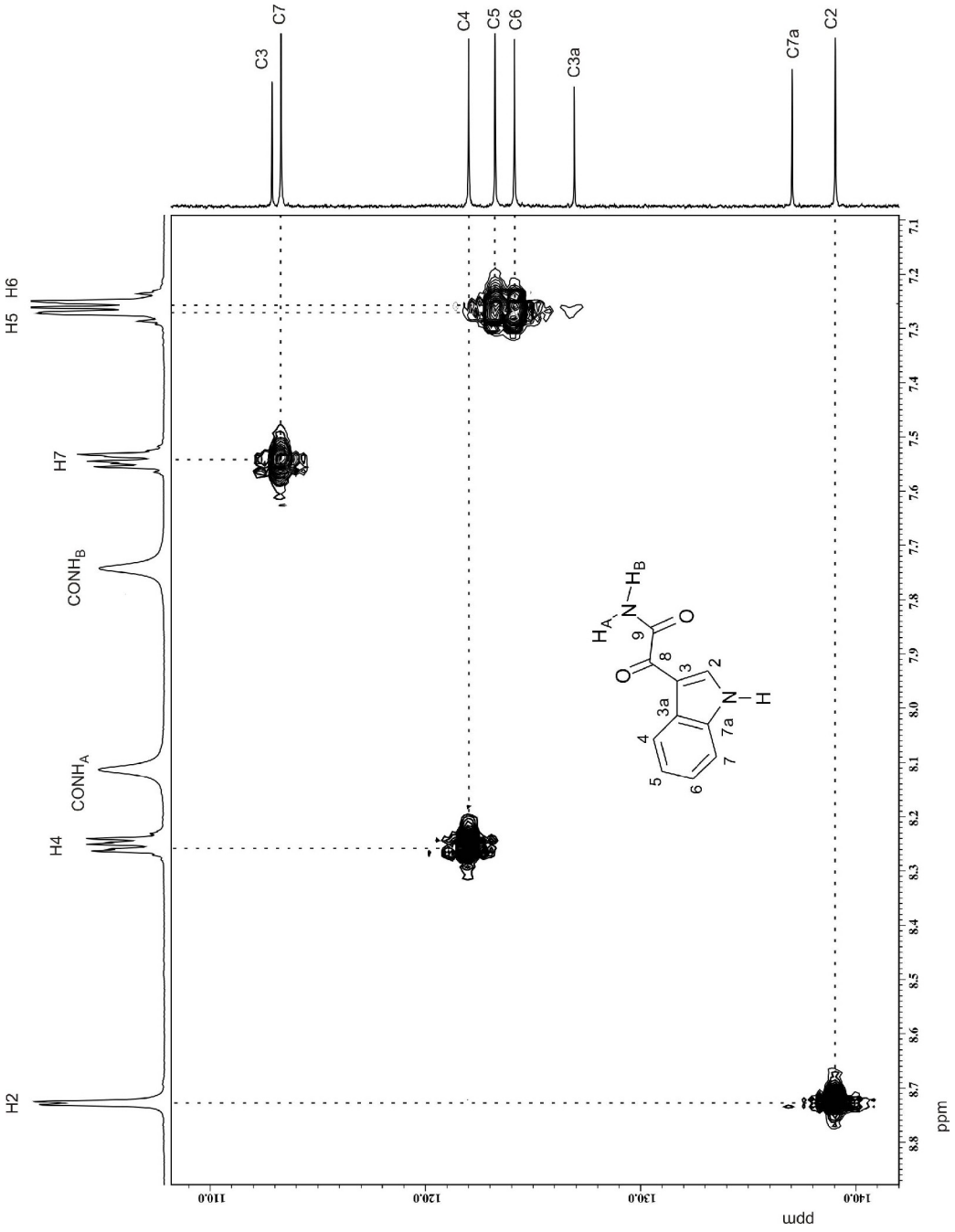


Figura 34. Fragmento del diagrama de correlación HMQC $^{1}H/^{13}C$ de **51a** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

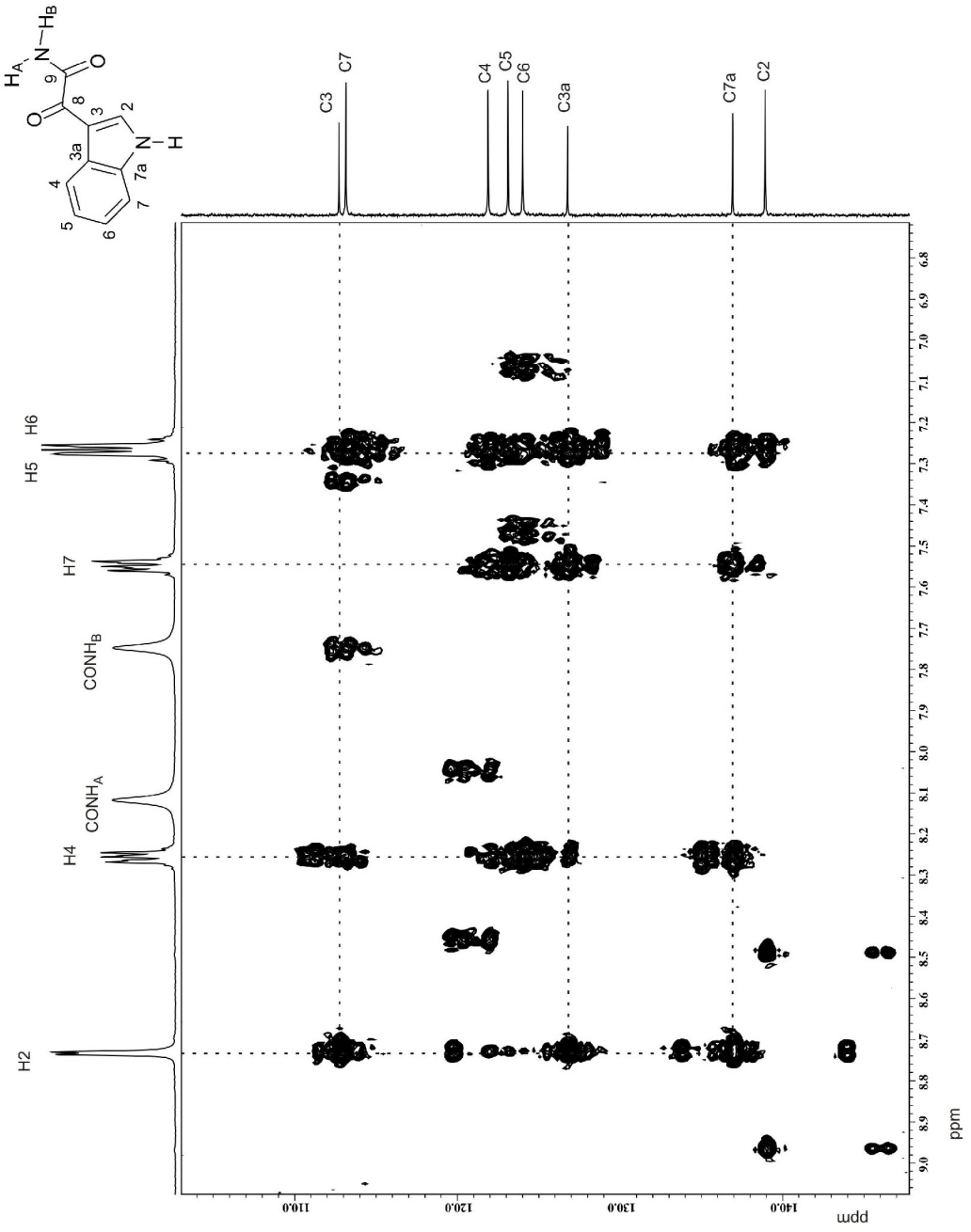


Figura 35. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^{1}H/^{13}C$ de **51a** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

Como se aprecia en la figura 31, el patrón de acoplamiento de las señales para los protones aromáticos H4 y H7 es de orden superior, por lo que resultó necesario llevar a cabo la simulación del espectro de RMN de ^{1}H y así establecer la multiplicidad de las señales y obtener el valor de las constantes de acoplamiento.

La simulación se llevó a cabo introduciendo en el programa de simulación espectral MestrReC[46] los datos experimentales de desplazamiento químico (δ) y constantes de acoplamiento (*J*) que se pueden obtener del espectro, y en los casos en lo que esto no fue posible, se utilizaron valores de *J* típicos para sistemas similares.[38] Una vez alimentado el programa con los datos iniciales, el procedimiento consiste en hacer pequeñas variaciones a los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento hasta conseguir, después de varias iteraciones, que el espectro teórico se iguale con el experimental.

Para el compuesto **51a** se simuló un sistema de seis espines (NH, H2, H4, H5, H6 y H7). El espectro simulado se muestra en la figura 36 junto con el espectro experimental. Los datos calculados se compararon con los datos experimentales mediante una relación de mínimos cuadrados (RMS), encontrándose una buena correlación (valor de error de frecuencia de 0.4). Los valores de δ y *J* calculados se indican en la tabla 1.

Es importante mencionar que para lograr éstos resultados fue necesario considerar cuatro acoplamientos a cinco enlaces, los de H2 con los protones bencénicos H4 y H7 y los de H1 con H4 y H6, y dos acoplamientos a seis enlaces de H2 con H5 y H6.

Así, el espectro de orden superior que muestran los protones H4 y H7 se debe a la proximidad de los desplazamientos químicos de los protones H5 y H6 con los cuales se acoplan, así como a los acoplamientos a larga distancia $^{5}J_{1,4}$, $^{5}J_{1,6}$, $^{5}J_{2,4}$, $^{5}J_{2,7}$, $^{5}J_{4,7}$, $^{6}J_{2,5}$ y $^{6}J_{2,6}$.

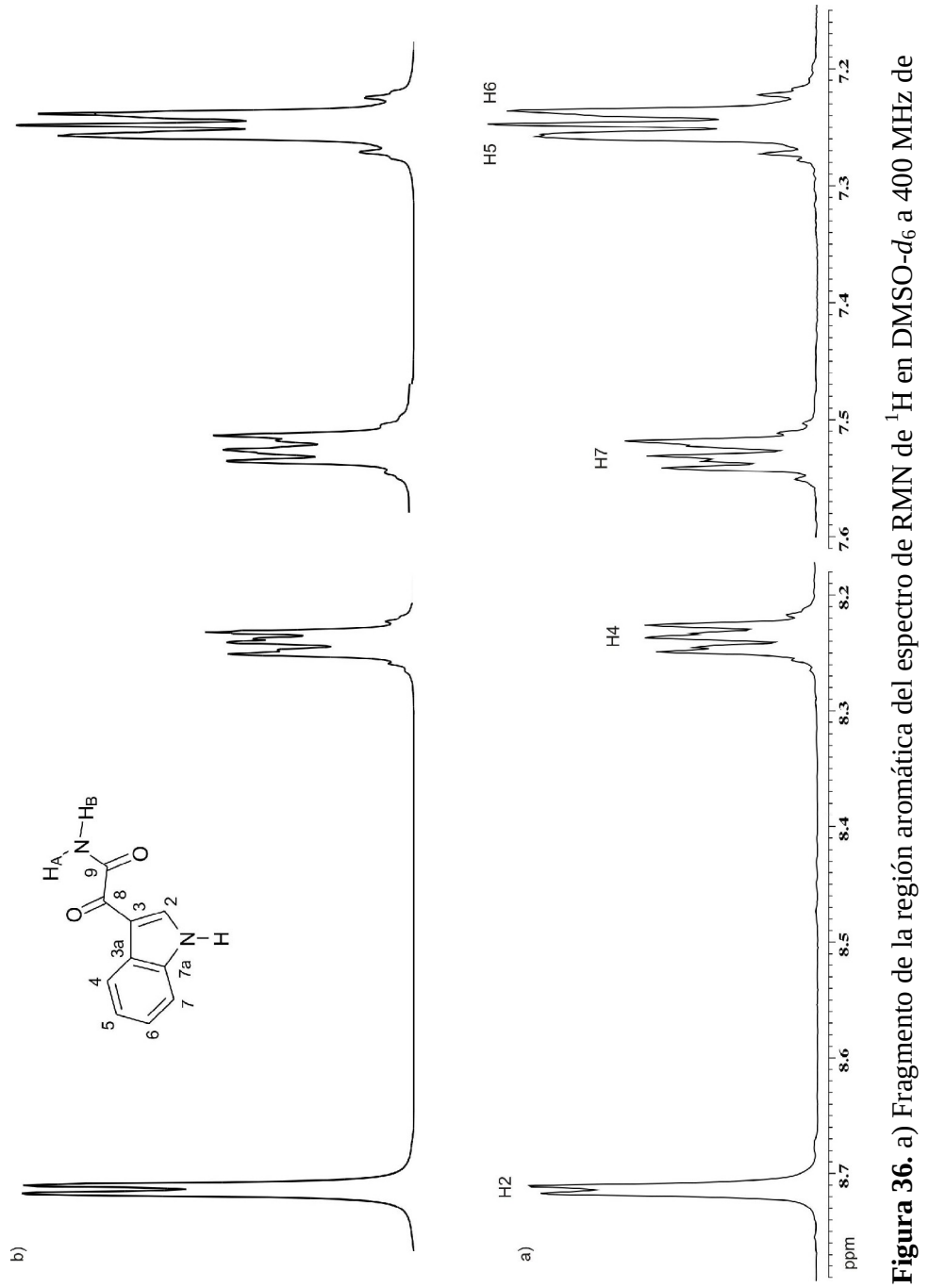


Figura 36. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en DMSO-d_6 a 400 MHz de **51a**. b) Espectro simulado.

Tabla 1. Constantes de acoplamiento (J) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **51a**.

Protón	δ (ppm)	J (Hz)
NH	12.20	$^{3}J_{1,2} = 2.6$
		$^{5}J_{1,4} = 0.5$
		$^{5}J_{1,6} = -0.9$
H2	8.71	$^{5}J_{2,4} = -0.3$
		$^{6}J_{2,5} = -0.5$
		$^{6}J_{2,6} = -0.4$
		$^{5}J_{2,7} = 0.4$
H4	8.23	$^{3}J_{4,5} = 7.6$
		$^{4}J_{4,6} = 1.1$
		$^{5}J_{4,7} = -0.6$
H5	7.24	$^{3}J_{5,6} = 7.5$
		$^{4}J_{5,7} = 1.1$
H6	7.23	$^{3}J_{6,7} = 7.5$
H7	7.53	

Como se mencionó en los antecedentes, los acoplamientos a cinco enlaces se producen mediante arreglos en zig-zag por un mecanismo π cuando se trata de un sistema con enlaces dobles.

Para que se pueda llevar a cabo la transmisión de la información espín-espín mediante el mecanismo π es necesario que los fragmentos que contienen a los núcleos que se acoplan tengan una geometría plana, por lo tanto, es de esperar que la transmisión de las

constantes de acoplamiento a larga distancia ($^5J_{1,4}$, $^5J_{1,6}$, $^5J_{2,4}$, $^5J_{2,7}$ y $^5J_{4,7}$, $^6J_{2,5}$, $^6J_{2,6}$) en **51a** se transmitan predominantemente por el mecanismo π.

Aún cuando el indol es un sistema aromático el anillo de cinco miembros tiende a perder la planaridad dependiendo de los sustituyentes en el N y en la posición C3, de tal forma que los acoplamientos a cinco $^5J_{1,4}$, $^5J_{1,6}$, $^5J_{2,4}$ y $^5J_{2,7}$ y seis enlaces $^6J_{2,5}$, $^6J_{2,6}$ no siempre se generan.

El que la glioxilamida **51a** presente acoplamientos a larga distancia indica que el sustituyente glioxilamida en C3 origina que el sistema indólico esté completamente plano por conjugación con el carbonilo en C3.

Asimismo, como las amidas presentan interacciones electrónicas estabilizantes de resonancia como la que se observa en la figura 37, cabe esperar que el fragmento glioxilamida también sea plano y esté en conjugación con el sistema indólico.

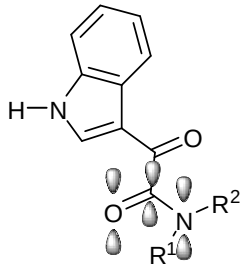
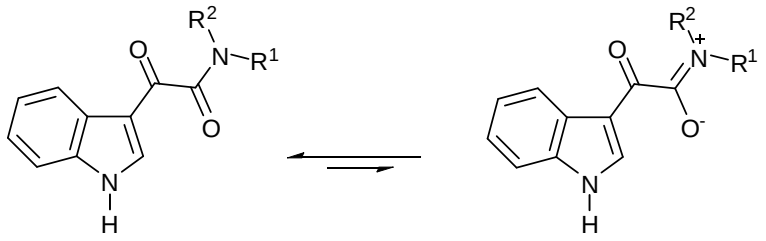


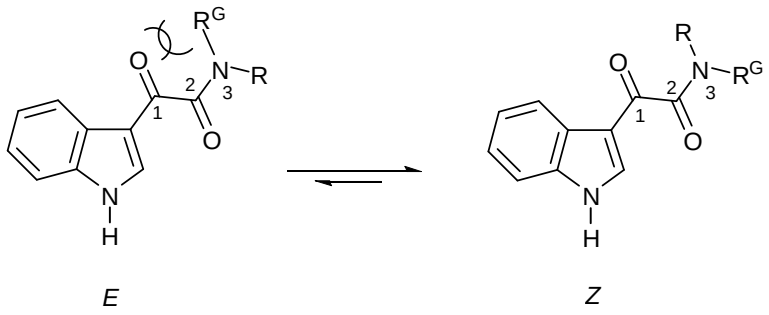
Figura 37. Interacciones electrónicas estabilizantes de resonancia en las glioxilamidas.

El enlace C-N de amida tiene gran carácter de doble enlace con una barrera de rotación de 18-20 Kcal (Esquema 2). Debido a esta barrera de rotación, en ocasiones es posible observar los dos rotámeros que se forman como resultado de la rotación del enlace C-N en las amidas.



Esquema 2. Representación del doble enlace parcial C=N en amidas.

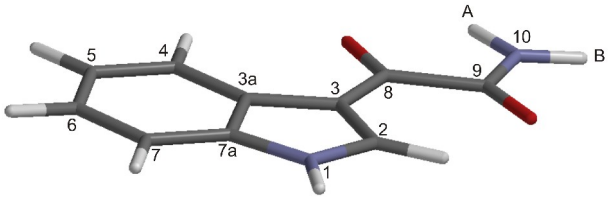
Otro aspecto que influye en la estabilidad de los isómeros es la tensión alílica 1,3 entre el carbono ceto de las glioxilamidas y el sustituyente alquilo más voluminoso (R^G) en el átomo de nitrógeno. Debido a la tensión alílica cabe esperar que los isómeros Z sean los más estables (Esquema 3).



Esquema 3. Tensión alílica 1,3 en glioxilamidas.

Con la finalidad de determinar si lo observado experimentalmente se reproduce mediante cálculos teóricos, la estructura de mínima energía de las glioxilamida **51a** se obtuvo usando el programa Spartan 04[47] mediante cálculos de mecánica molecular aplicando el campo de fuerza molecular Merck (MMFF),[48] y posterior reoptimización de la geometría aplicando la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) a un nivel B3LYP.[23]

En la figura 38 se muestra la estructura de mínima energía de la glioxilamida **51a** (E_{TFD} = –645.8474363 Hartrees), en donde se observa que en este compuesto el indol y el fragmento glioxilamida en C3 se encuentran en un mismo plano, como lo indican los valores de ángulos diedros que son de 0° y 180° en el ciclo de cinco miembros del indol y en el fragmento glioxilamida (Tabla 2). Por otra parte, los ángulos de enlace alrededor de los átomos N1 y N10 suman 360° indicando que tienen una geometría trigonal plana, lo cual concuerda con lo observado experimentalmente mediante RMN.



51a

Figura 38. Estructura de mínima energía de la glioxilamida **51a** (E_{TFD} = –645.8474363 Hartrees).

Tabla 2. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento glioxilamida en **51a** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
C7a-N1-C2-C3	0.00	C7a-N1-C2	110.18
C2-C3-C8-C9	0.00	C7a-N1-H1	125.16
C4-C3a-C3-C8	0.00	H1-N1-C2	124.66
C3-C8-C9-O9	0.00	HA-N10-HB	121.61
O8-C8-C9-O9	180.00	C9-N10-HA	118.46
C8-C9-N10-H10A	0.00	C9-N10-HB	119.93

5.1.2 1H-3-indolilglioxilmetilamida (41)

El espectro de RMN de ^{1}H en DMSO-d_6 a 400 MHz de **41** (Figura 39) muestra un patrón de acoplamiento de orden superior para los protones aromáticos H4 y H7. Este espectro se elucidó completamente en un trabajo previo[40] mediante la simulación de un sistema de cinco espines usando el programa MestReC.[46] En la figura 40 se muestra el espectro simulado junto con el experimental observándose una buena correlación (valor de error de frecuencia, RMS = 0.8). Los datos de δ y *J* de **41** se muestran en la tabla 3. Los acoplamientos a cinco enlaces $^{5}J_{2,4}$, $^{5}J_{2,7}$ y $^{5}J_{4,7}$ determinados mediante la simulación indican que **41** al igual que la indolilglioxilamida **51a** tiene una geometría plana favoreciendo las interacciones a larga distancia.

Tabla 3. Constantes de acoplamiento (*J*) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **41**.

Protón	δ (ppm)	*J* (Hz)
H2	8.81	$^{5}J_{2,4} = 0.1$
		$^{5}J_{2,7} = -0.3$
H4	8.24	$^{3}J_{4,5} = 7.6$
		$^{4}J_{4,6} = 1.3$
		$^{5}J_{4,7} = -0.7$
H5	7.26	$^{3}J_{5,6} = 7.5$
		$^{4}J_{5,7} = 1.4$
H6	7.25	$^{3}J_{6,7} = 7.8$
H7	7.54	

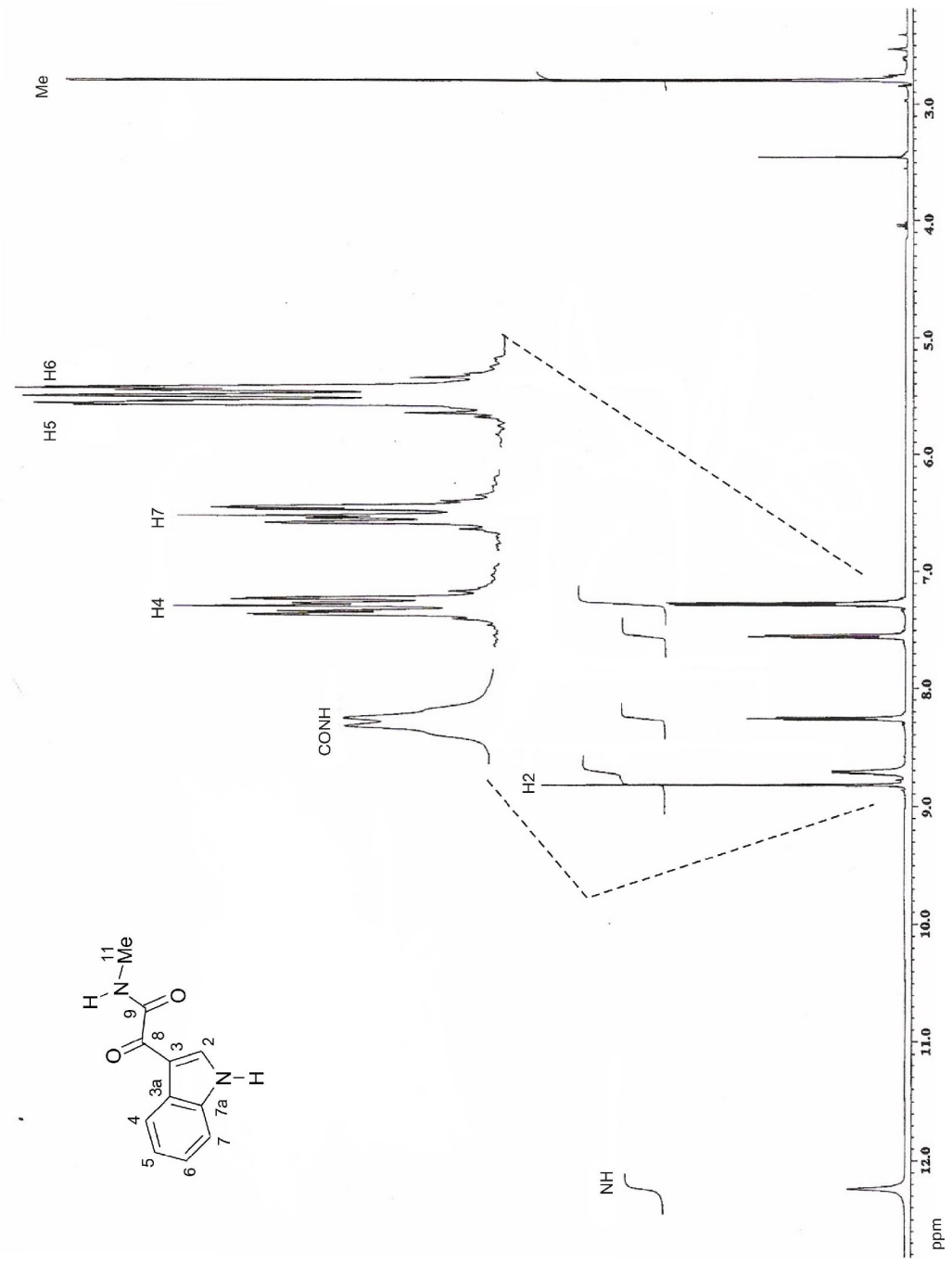


Figura 39. Espectro de RMN de ^{1}H de **41** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

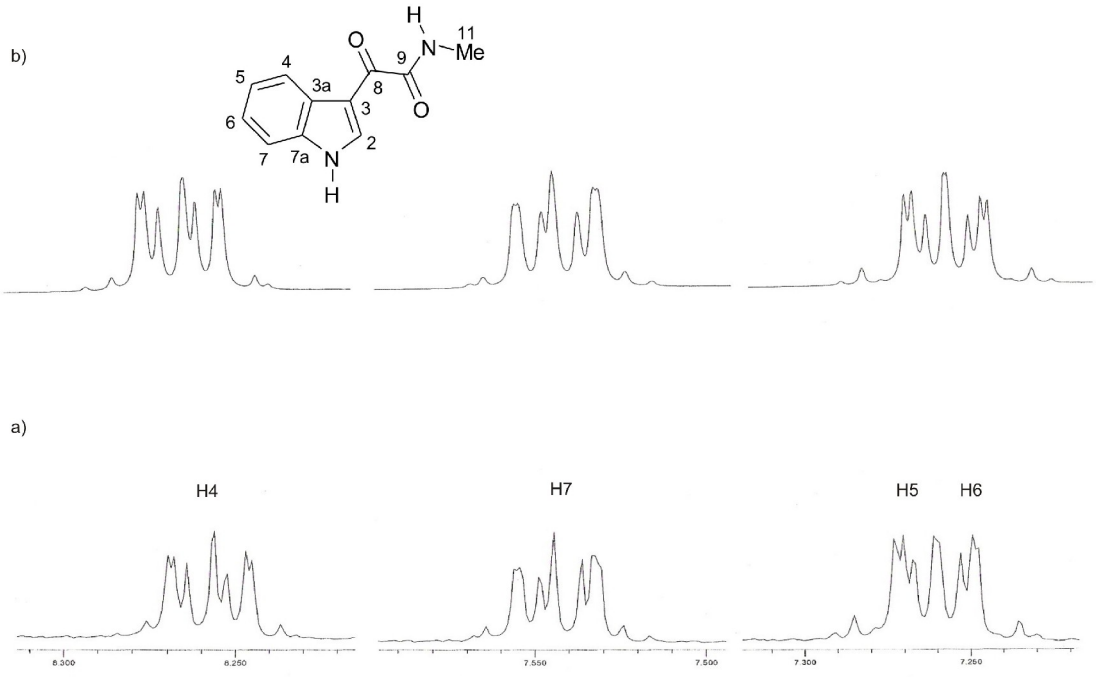
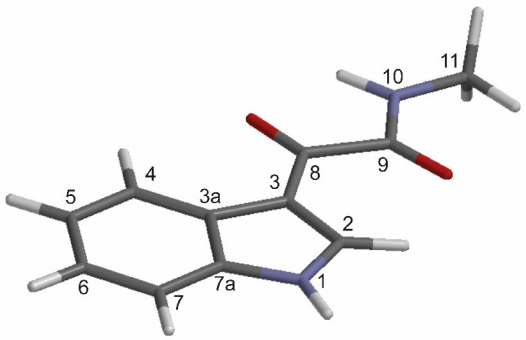


Figura 40. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en DMSO-d_6 a 400 MHz de **41**. b) Espectro simulado.

La estructura de mínima energía de **41** (E_{TFD} = −685.1591658 Hartrees) (Figura 41) se calculó utilizando el programa Spartan 04´,[47] inicialmente usando cálculos de mecánica molecular (MMFF)[48] y posterior optimización de la geometría aplicando TFD a nivel B3LYP.[23] Esta estructura muestra que tanto el sistema indólico como el fragmento de la glioxilamida están en el mismo plano lo que se refleja en los ángulos diedros y de enlace que se muestran en la tabla 4 y que está de acuerdo con lo obtenido experimentalmente. También se observa que el isómero preferido es el Z evitando así la tensión alílica 1,3 del carbonilo en C8 con el grupo metilo.



41

Figura 41. Estructura de mínima energía de la glioxilamida **41** (E_{TFD} = –685.1591658 Hartrees).

Tabla 4. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento glioxilamida en **41** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
N1-C7a-C3a-C3	–0.01	C7a-N1-C2	110.17
C2-C3-C8-C9	–0.04	C7a-N1-H1	125.15
C4-C3a-C3-C8	0.10	H1-N1-C2	124.67
O8-C8-C9-O9	–179.86	C9-N10-H10	114.96
C8-C9-N10-H10	0.03	H10-N10-C11	121.61
O9-C9-N10-C11	0.01	C9-N10-C11	123.43

5.1.3 *N-terc*-butoxicarbonil-3-indolilglioxilmetilamida (51c)

El espectro de RMN de ^{1}H (Figura 42) del compuesto **51c** se asignó partiendo de las mismas consideraciones que para el compuesto **51a**. Así, la señal simple en 9.36 ppm se asignó a H2, las señales en 8.36 y 8.22 ppm se asignaron a H4 y H7, respectivamente, y la señal simple ancha en 7.49 ppm correspondió al protón unido al nitrógeno de la glioxilamida. La identificación de las señales para H5 y H6 se logró con ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines. La irradiación de la señal de H7 (Figura 43) permitió determinar que la señal triple de dobles en 7.39 ppm que cambió a una doble de dobles corresponde a H6 y que la señal triple de dobles en 7.37 ppm que cambió a una triple se debe a H5. La señal doble en 2.98 ppm (J = 5.1 Hz) se asignó a los protones del grupo metilo de la glioxilamida. Finalmente, la señal simple en 1.70 ppm se asignó a los protones de los metilos del grupo *terc*-butoxicarbonilo.

El espectro de RMN de ^{13}C {^{1}H} (Figura 44) se asignó a partir del espectro de ^{1}H ya asignado y con ayuda de los diagramas HMQC y HMBC (Figuras 45-47). Así, en las figuras 44 y 45 se observan las señales de los carbonos protonados, C2 en 138.8 ppm, C6 en 125.8 ppm, C5 en 124.8 ppm, C4 en 122.4 ppm, C7 en 115.3 ppm, los carbonos de los metilos del grupo *terc*-butoxicarbonilo en 28.2 ppm y el carbono del grupo metilo de la glioxilamida en 26.1 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios y los carbonos carbonílicos se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figura 47). Así, la señal en 182.0 ppm se asignó al carbono carbonílico de cetona (C8) ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal de H2 (9.36 ppm). La señal en 162.3 ppm se asignó al carbono carbonílico de la amida ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 2.98 ppm perteneciente a los protones del metilo de dicho grupo. La señal en 148.9 ppm se asignó al carbono carbonílico del grupo *terc*-butoxicarbonilo ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal de H2. La señal en 135.3 ppm se asignó a C7a ya que muestra correlación a tres enlaces con las

señales de H2 (9.36 ppm), H4 (8.36 ppm) y H6 (7.39 ppm) y a dos enlaces con la señal de H7 (8.22 ppm). La señal en 128.1 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales de H2 (9.36 ppm), H7 (8.22 ppm) y H5 (7.37 ppm). La señal en 115.4 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal de H2 (9.36 ppm) y a tres enlaces con la señal de H4 (8.36 ppm). La señal en 85.7 ppm se asignó al carbono cuaternario del grupo *terc*-butilo del carbamato ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 1.70 ppm correspondiente a los protones de los metilos del grupo *terc*-butoxicarbonilo.

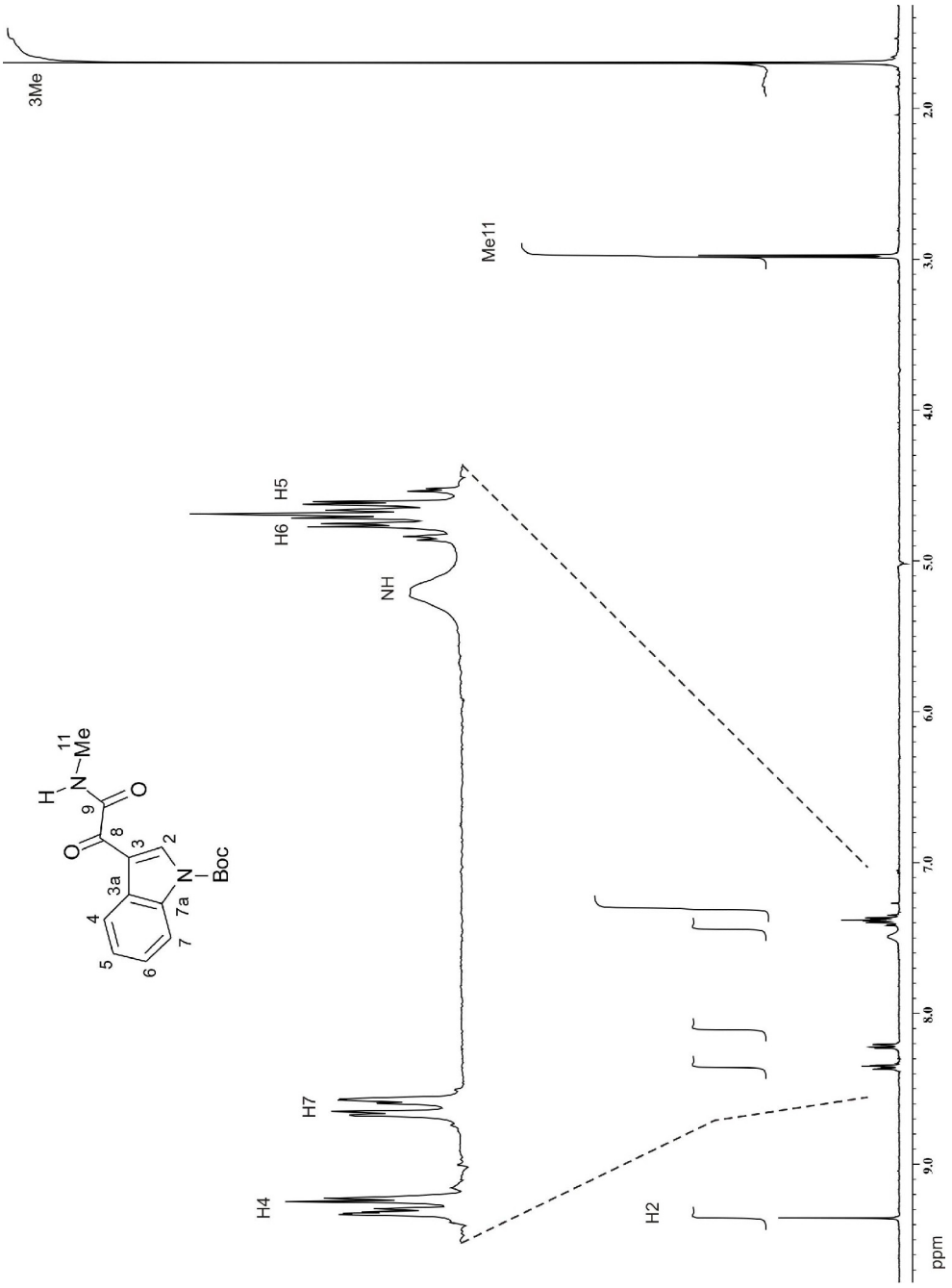


Figura 42. Espectro de RMN de ^{1}H de **51c** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

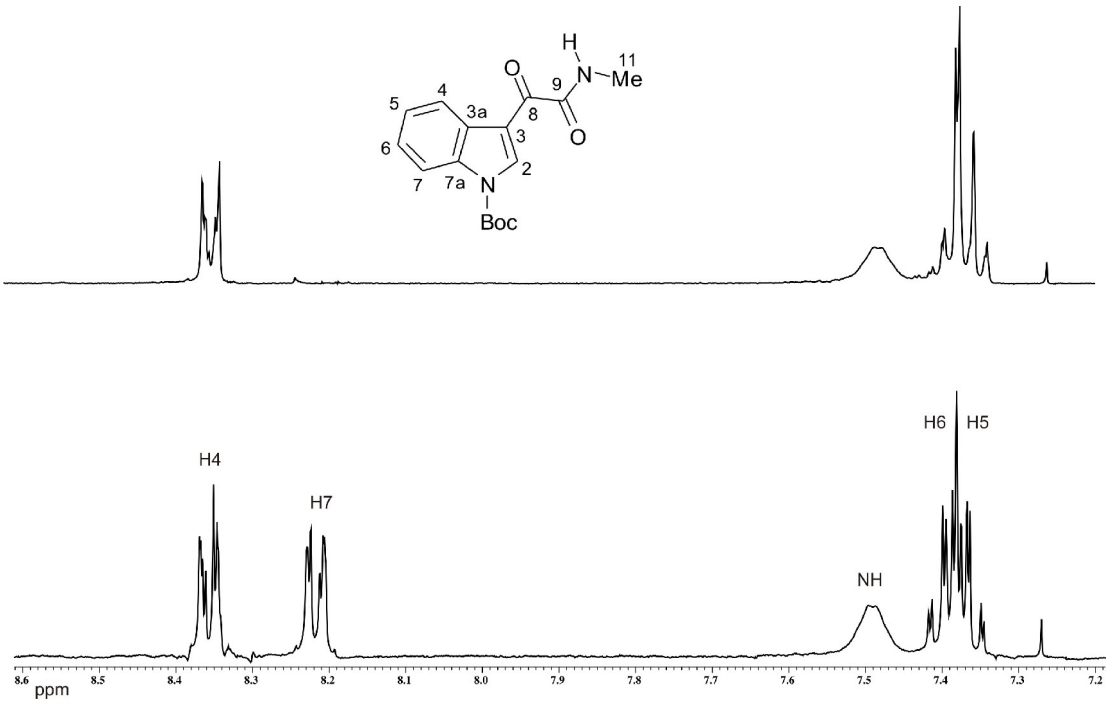


Figura 43. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **51c**. Irradiación de la señal en 8.22 ppm de H7.

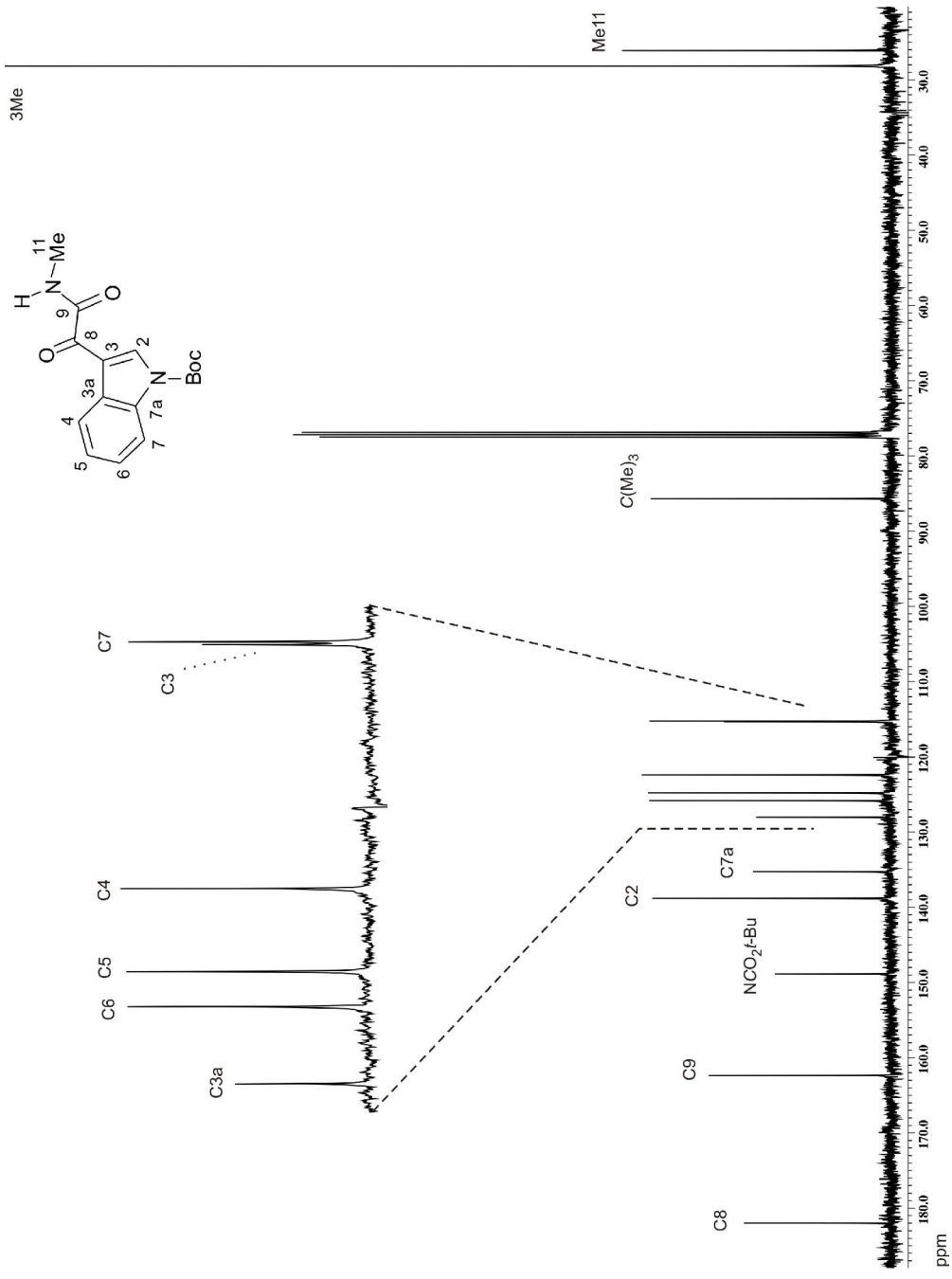


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C de **51c** en $CDCl_3$ a 100 MHz.

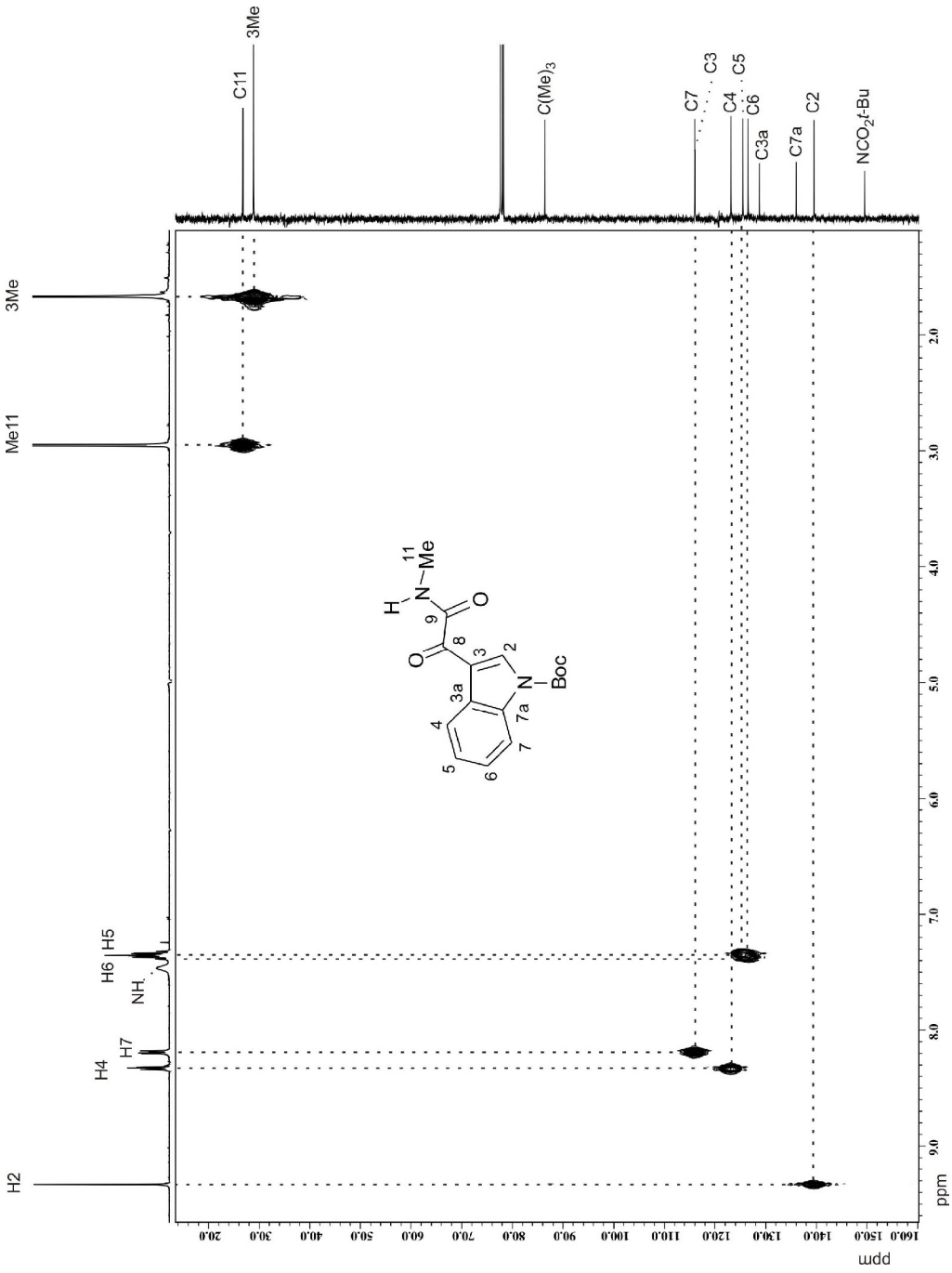


Figura 45. Diagrama de correlación HMQC $^{1}H/^{13}C$ de **51c** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

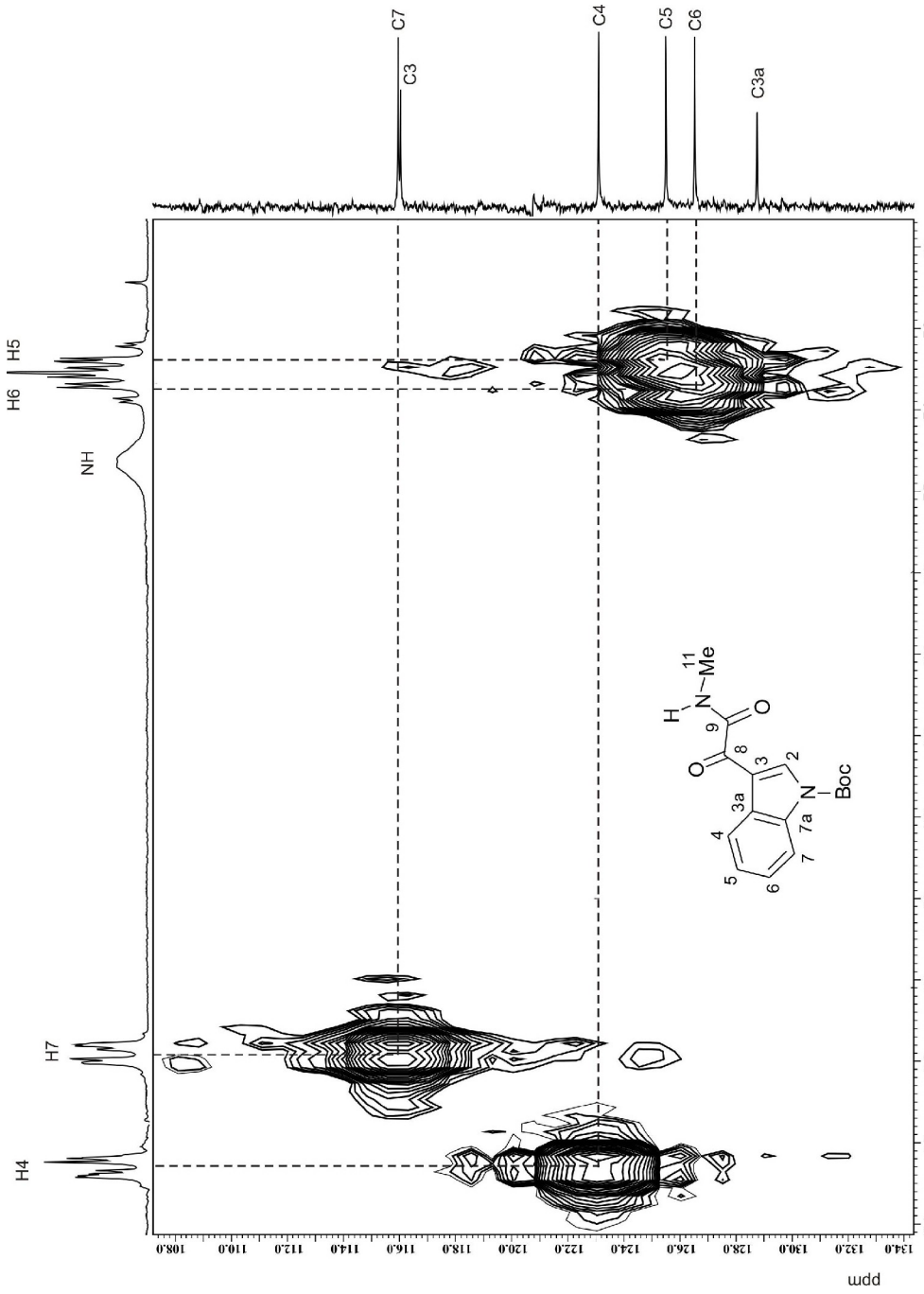


Figura 46. Fragmento del diagrama de correlación HMQC $^{1}H/^{13}C$ de **51c** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

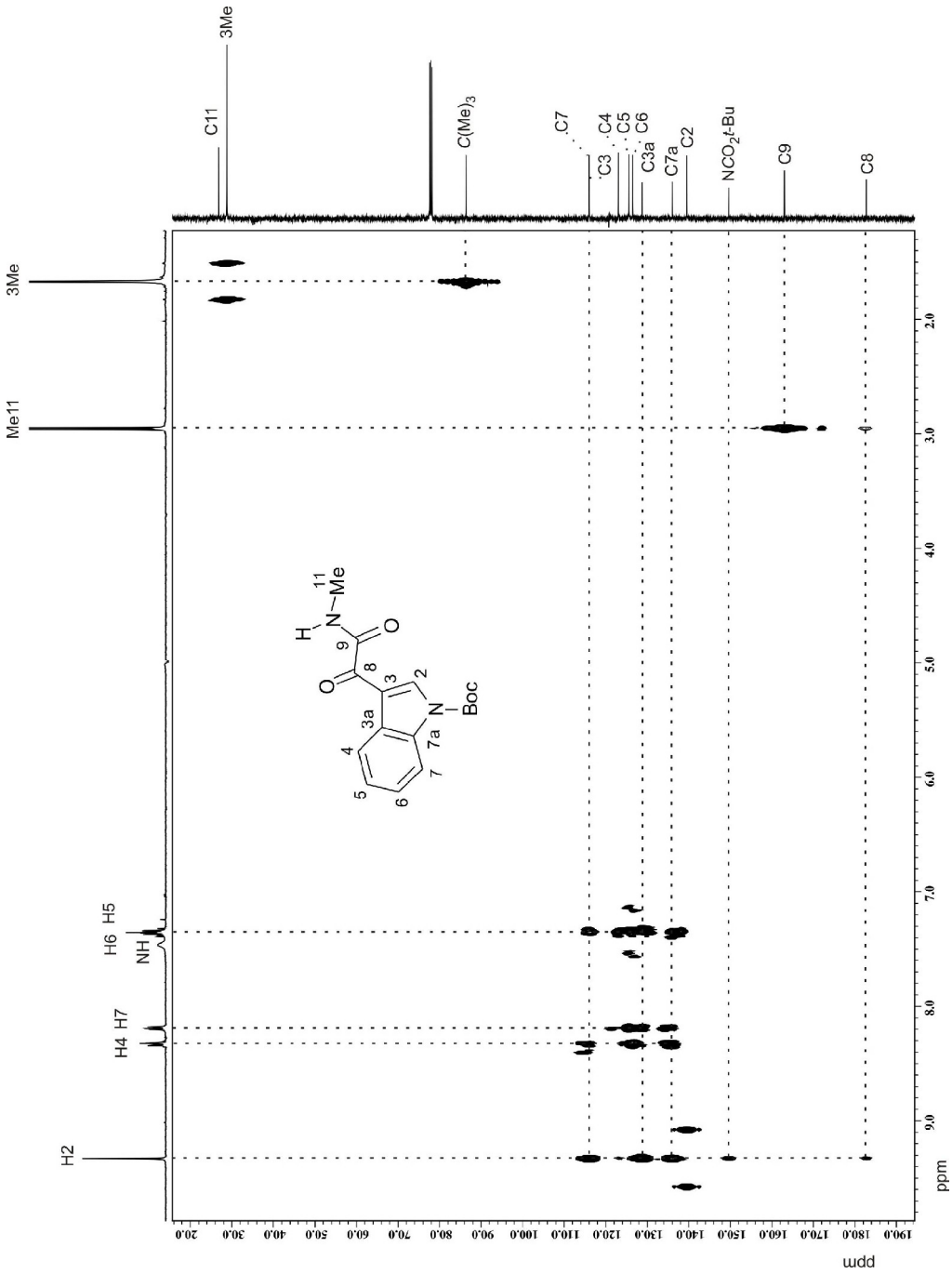


Figura 47. Diagrama de correlación HMBC $^{1}H/^{13}C$ de **51c** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

Al igual que para **51a**, el patrón de acoplamiento de las señales de los protones aromáticos H4 y H7 para la cetoamida **51c** es de orden superior, por lo que se llevó a cabo la simulación de un sistema de cinco espines (H2, H4, H5, H6 y H7) utilizando el programa MestrReC.[46] Después de varias iteraciones se obtuvo el espectro simulado que se muestra en la figura 48. Los datos de δ y *J* determinados se muestran en la tabla 5, los cuales mostraron una buena concordancia (valor de error de frecuencia, RMS = 0.4) con el espectro experimental.

Tabla 5. Constantes de acoplamiento (*J*) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **51c**.

Protón	δ (ppm)	*J* (Hz)
H2	9.36	$^{5}J_{2,4} = -0.1$
		$^{5}J_{2,7} = -0.4$
H4	8.36	$^{3}J_{4,5} = 7.9$
		$^{4}J_{4,6} = 1.7$
		$^{5}J_{4,7} = 0.9$
H5	7.37	$^{3}J_{5,6} = 7.1$
		$^{4}J_{5,7} = 1.5$
H6	7.39	$^{3}J_{6,7} = 8.4$
H7	8.22	

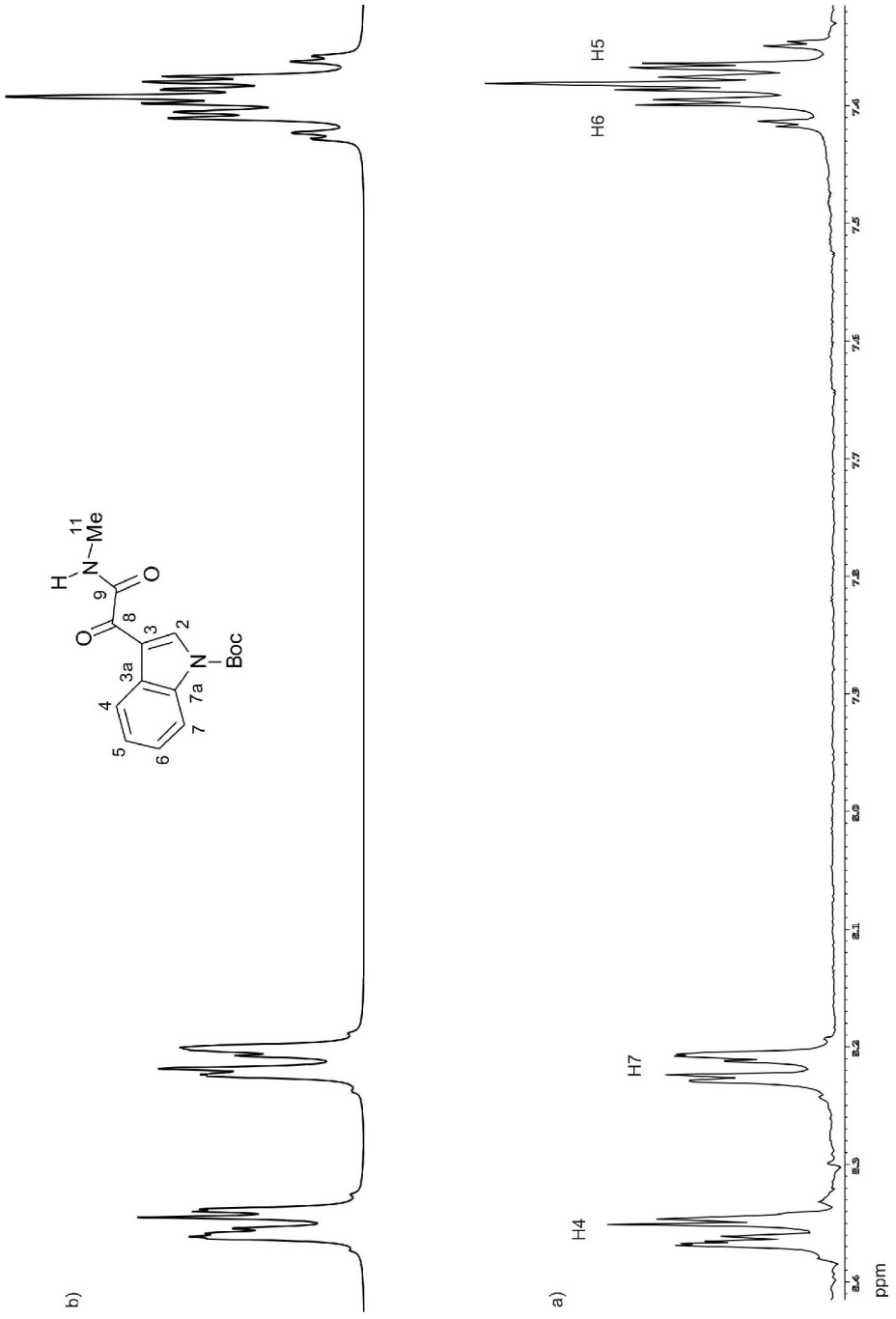


Figura 48. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en $CDCl_3$ a 400 MHz de **51c**.
b) Espectro simulado.

Como se muestra en la tabla 5 la glioxilamida **51c** también presenta interacciones a larga distancia entre los protones $^{5}J_{2,4}$, $^{5}J_{2,7}$, $^{5}J_{4,7}$.y $^{5}J_{2,10}$. Para este compuesto fue posible evidenciarlos experimentalmente mediante el desacoplamiento homonuclear de espines. En la figura 49 se observa que al irradiar H2 (9.36 ppm), las señales de H4 (8.36 ppm), H7 (8.22 ppm) y H10 (7.49 ppm) se ensanchan y su multiplicidad se simplifica. Asimismo, cuando se irradia la señal de H7 (8.22 ppm) (Figura 43, pág. 55), además de los cambios en la multiplicidad de H5 y H6, la señal de H4 se simplifica porque se pierde el acoplamiento $^{5}J_{4,7}$ = 0.9 Hz, observándose como una señal doble de doble ancha de primer orden. Así, se muestra que los acoplamientos $^{5}J_{2,4}$, $^{5}J_{2,7}$ y $^{5}J_{4,7}$ son significativos e influyen en el orden de las señales de H4 y H7.

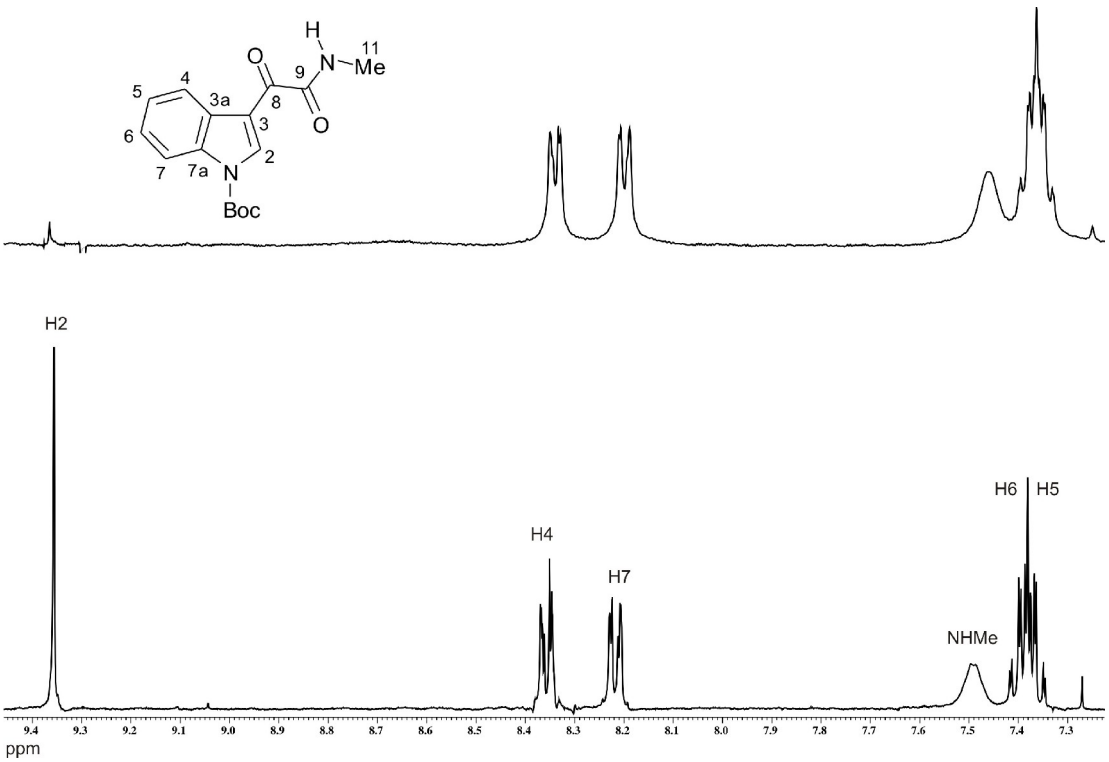


Figura 49. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **51c**. Irradiación de la señal en 9.36 ppm de H2.

Mediante el desacoplamiento homonuclear de espines también fue posible evidenciar acoplamientos a mayor distancia ($^{7}J_{4,10}$ $^{8}J_{7,10}$). Al irradiar la señal de NH en 7.49 ppm (Figura 50) se observan modificaciones en las señales de H4 y H7 que consisten en ensanchamiento de las señales y cambio en las intensidades, siendo aparentemente el acoplamiento $^{7}J_{4,10}$ el más significativo ya que la señal de H4 es la que muestra más modificaciones.

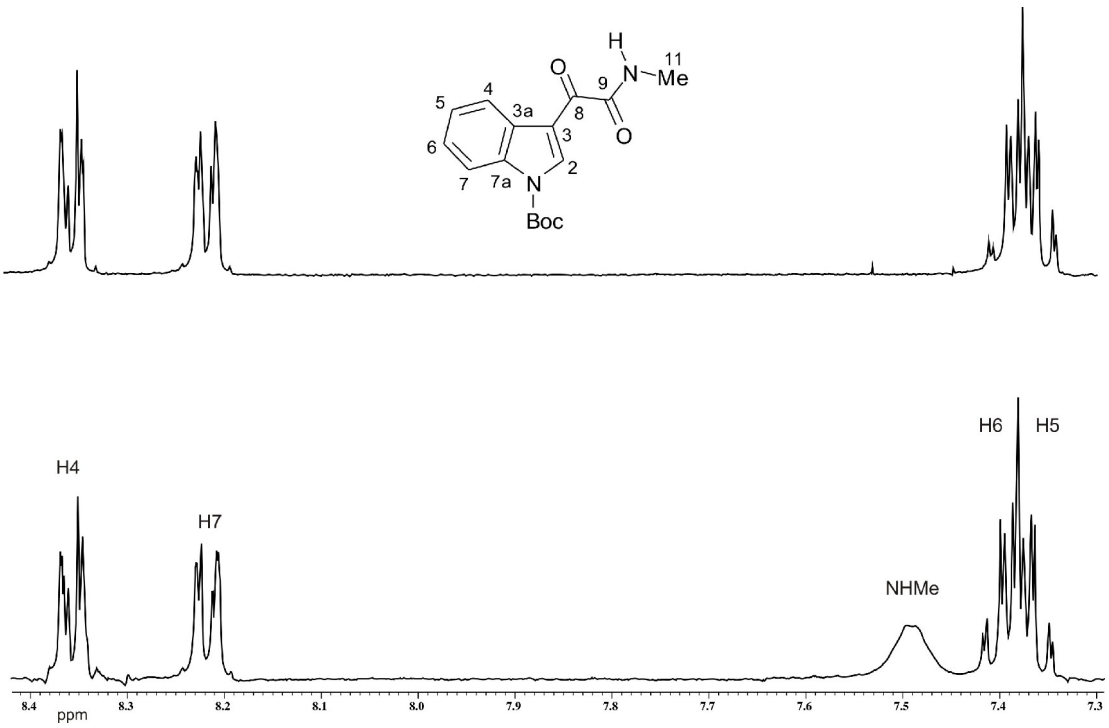


Figura 50. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **51c**. Irradiación de la señal en 7.49 ppm del NH.

La presencia de los acoplamientos a cinco enlaces ($^{5}J_{2,4}$, $^{5}J_{2,7}$ $^{5}J_{4,7}$ y $^{5}J_{2,10}$) y a siete y ocho enlaces ($^{7}J_{4,10}$ $^{8}J_{7,10}$) es indicativa de que en la estructura de **51c** hay una extensión de la conjugación debida a la planaridad del sistema. Al obtener la estructura de mínima energía de la glioxilamida **51c** (E_{TFD} = −1030.9844607 Hartees) (Figura 51), mediante cálculos de mecánica molecular (MMFF)[47,48] y posterior reoptimización de la geometría

usando cálculos de TFD (B3LYP),[23,47] se observa que el sistema indólico, el fragmento (C=O)-(C=O)-NH-C11 de glioxilamida y el fragmento (C=O)-OC14 del grupo *terc*-butoxicarbonilo en N1 están en el mismo plano lo que concuerda con lo observado experimentalmente. La planaridad del anillo de cinco miembros del indol se hace evidente con los valores de los ángulos diedros y de enlace que se indican en la tabla 6.

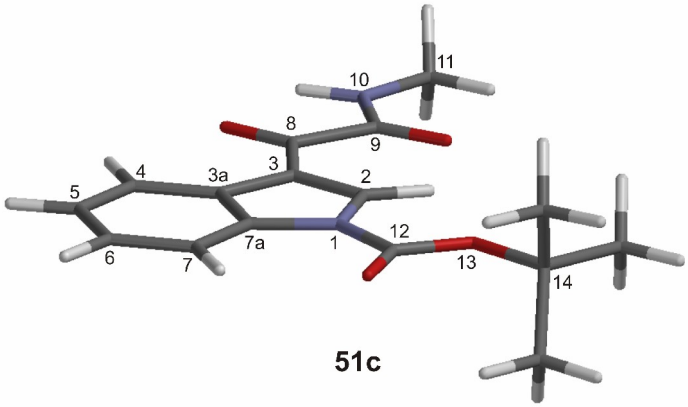


Figura 51. Estructura de mínima energía de la glioxilamida **51c** (E_{TFD} = –1030.9844607 Hartrees).

Tabla 6. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y de los fragmentos glioxilamida y *terc*-butoxicarbonil en **51c** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
N1-C7a-C3a-C3	–0.01	C7a-N1-C2	108.97
C3a-C3-C8-O8	–0.01	C7a-N1-C12	125.52
O8-C8-C9-N10	–0.03	C12-N1-C2	125.51
C8-C9-N10-C11	179.99	C9-N10-H10	115.19
C7a-N1-C12-O12	0.17	H10-N10-C11	121.54
C2-N1-C12-O13	0.07	C9-N10-C11	123.27
N1-C12-O13-C14	–179.99		

5.1.4 1H-3-indolilglioxiletilamida (51b)

El espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **51b** (Figura 52) mostró una señal simple ancha en 12.22 ppm que se asignó al NH del indol y una señal simple en 8.78 ppm que correspondió a H2, la señal triple ancha en 8.74 ppm (J = 5.8 Hz) se asignó al NH de la α-cetoamida, la señal múltiple en 8.24 ppm se asignó a H4 y la señal múltiple en 7.52 ppm se asignó a H7. La identificación de las señales de los protones H5 y H6 se logró con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 53). De esta manera, al irradiar la señal de H7 en 7.52 ppm, la señal en 7.25 ppm se simplificó y se asignó a H6 y la señal en 7.24 ppm que no mostró cambios importantes se asignó a H5. La señal quíntuple en 3.24 ppm (J = 6.6 Hz) y la señal triple en 1.11 ppm (J = 7.3 Hz) se asignaron a los protones de metileno y de metilo del grupo etilo, respectivamente.

El espectro de RMN de ^{13}C {^{1}H} (Figura 54) se asignó a partir del espectro de ^{1}H ya asignado con ayuda del diagrama HETCOR (Figura 55). Así, en la figura 54 se pueden observar las señales de los carbonos protonados, C2 en 138.5 ppm, C6 en 123.4 ppm, C5 en 122.5 ppm, C4 en 121.3 ppm, C7 en 112.6 ppm, el carbono del grupo metileno en 33.5 ppm y el carbono del grupo metilo en 14.5 ppm.

El resto de las señales, correspondientes a los carbonos cuaternarios y carbonílicos, se asignaron por comparación con los desplazamientos químicos de otras glioxilamidas descritas en este trabajo: C8 en 182.4 ppm, C9 en 163.4 ppm, C7a en 136.3 ppm, C3a en 126.3 ppm y C3 en 112.2 ppm.

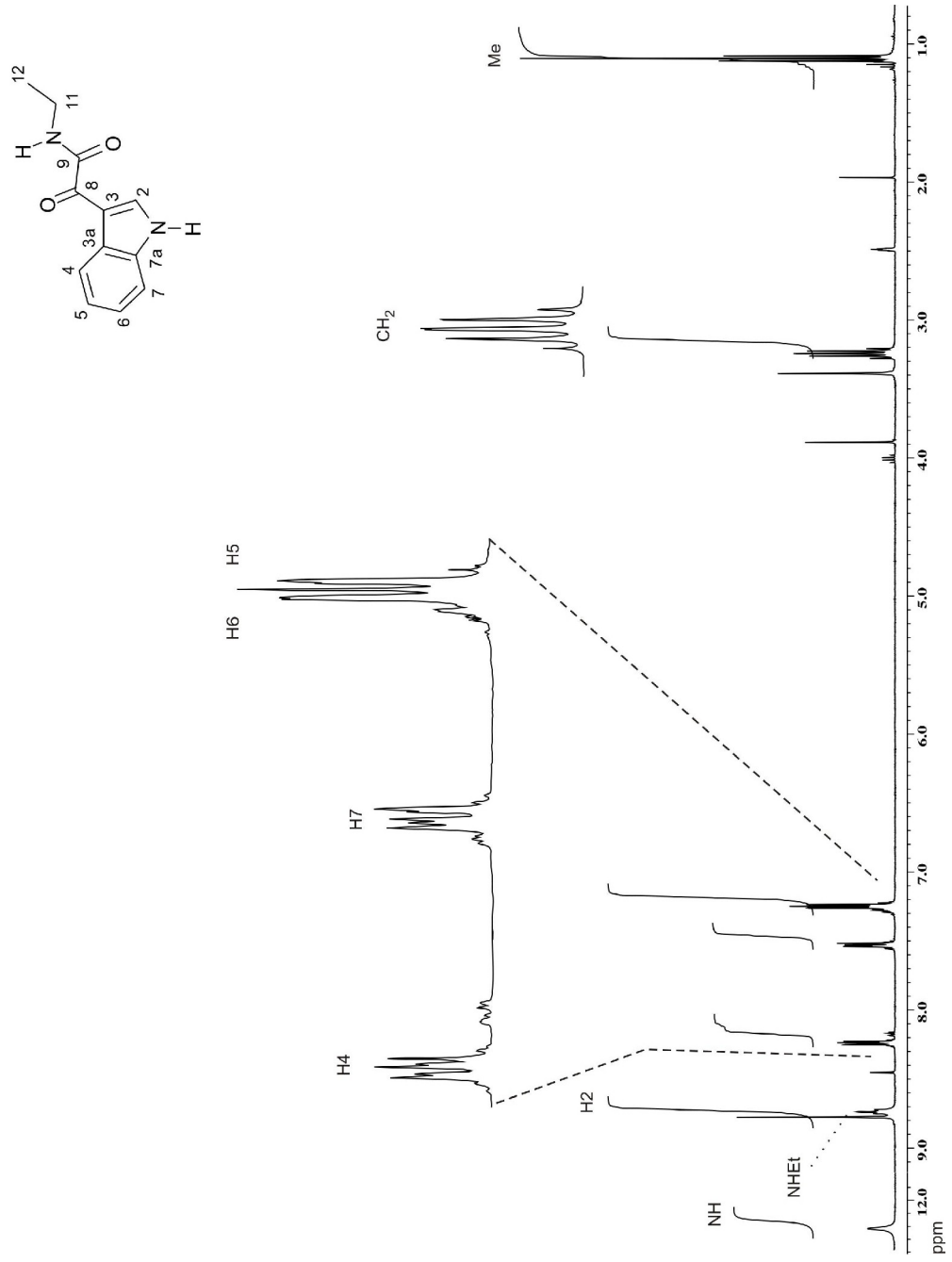


Figura 52. Espectro de RMN de ^{1}H de **51b** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

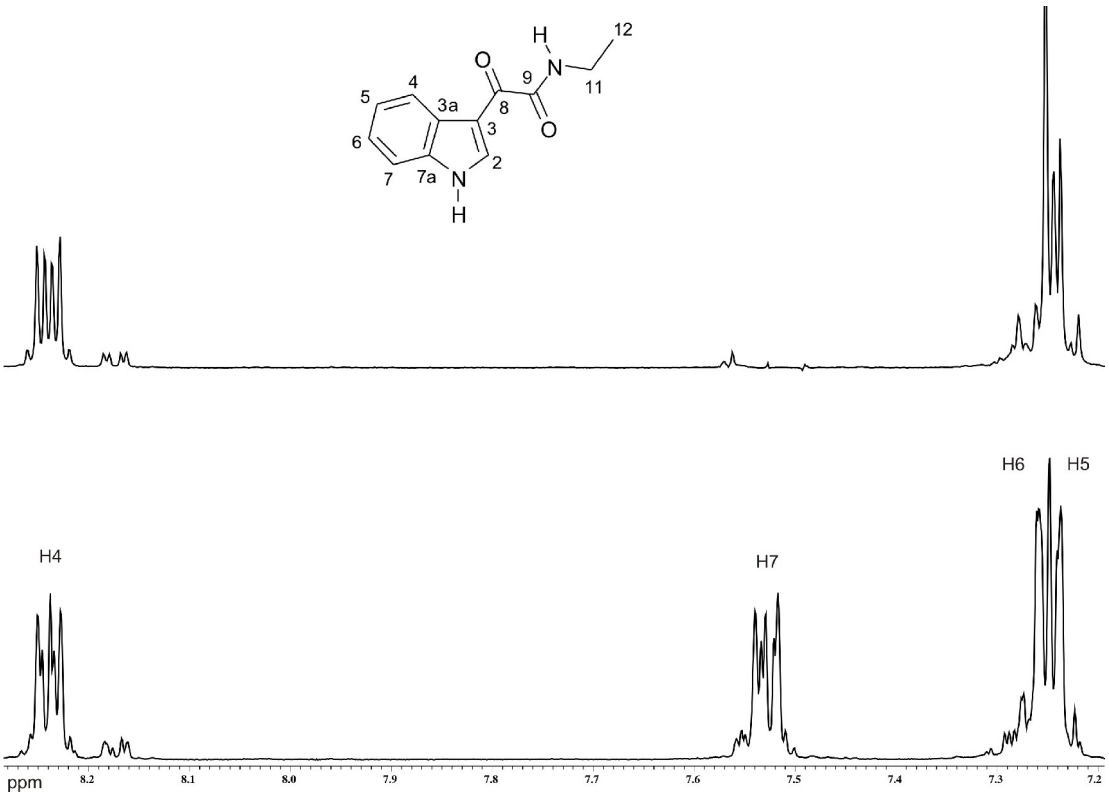


Figura 53. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **51b**. Irradiación de la señal en 7.52 ppm de H7.

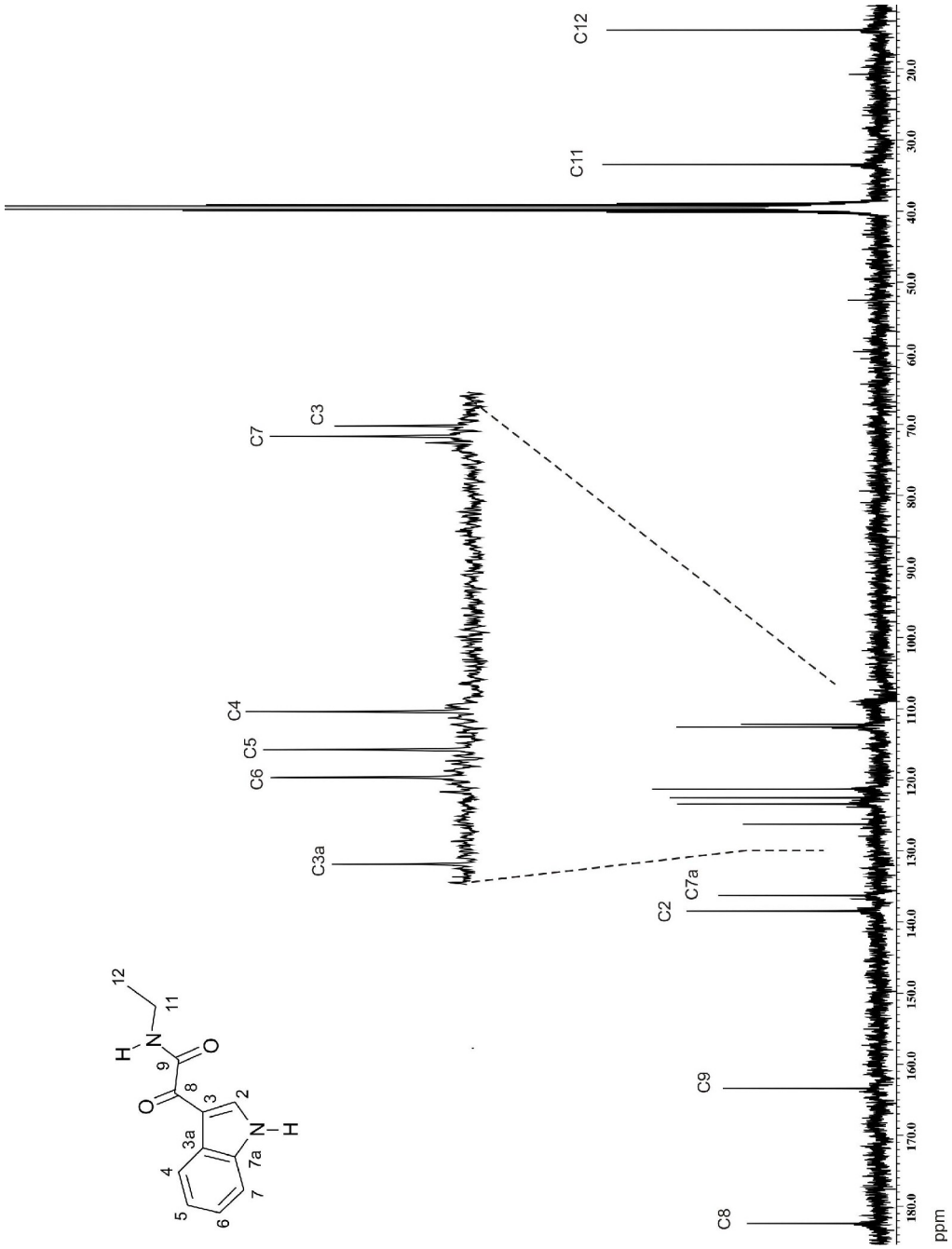


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C de **51b** en DMSO-d_6 a 100 MHz.

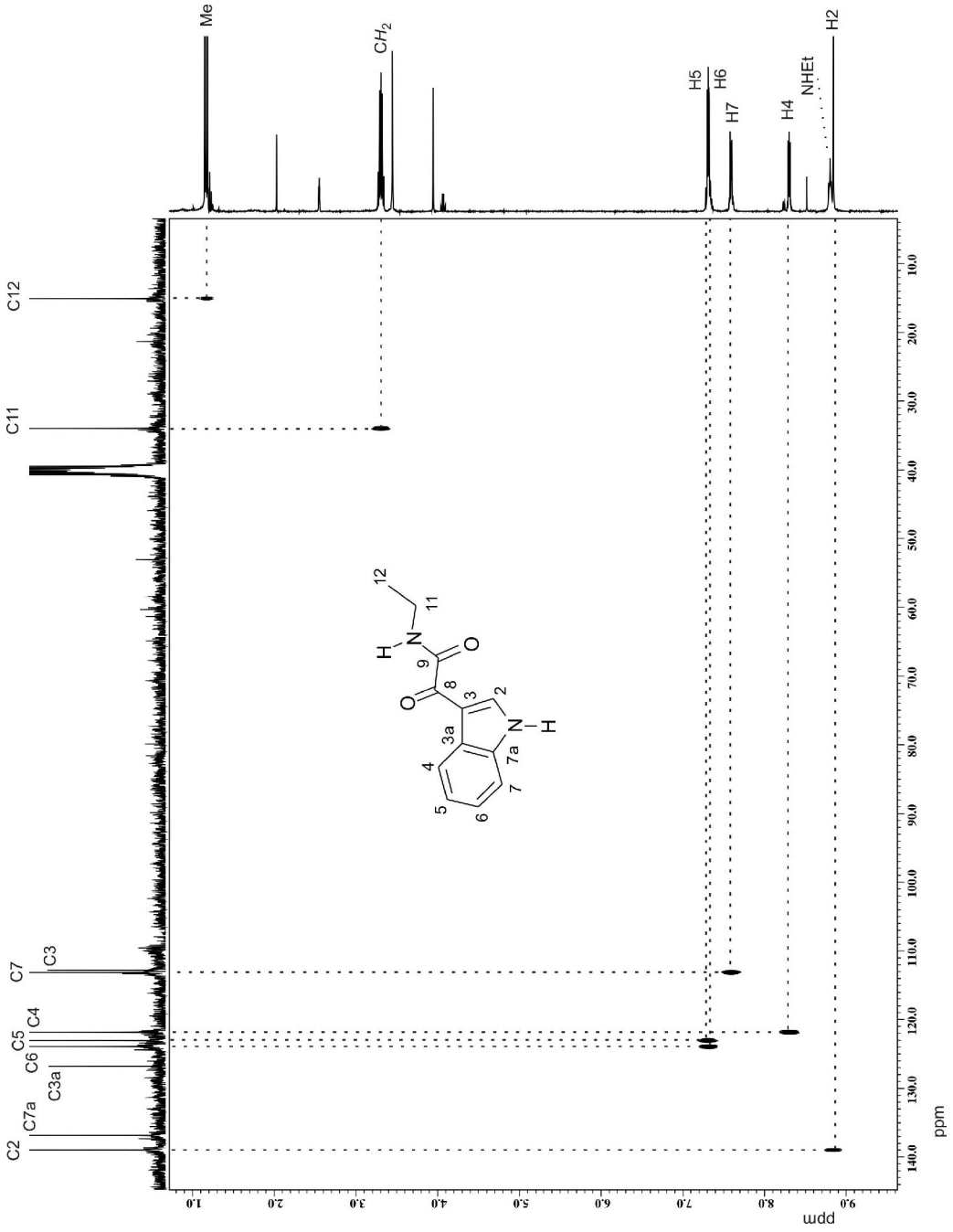


Figura 55. Fragmento del diagrama de correlación HETCOR $^{13}C/^{1}H$ de **51b** en DMSO-d_6 a 100 MHz.

En la figura 52 se observa que el patrón de acoplamiento de las señales para los protones aromáticos H5-H7 de **51b** es de orden superior, por lo que fue necesario llevar a cabo la simulación del especto usando el programa MestrReC[46] y así obtener los valores de δ y *J* para cada protón. Se simuló un sistema de cinco espines (H2, H4, H5, H6 y H7) y después de varias iteraciones se obtuvo el espectro que se muestra en la figura 56. Los datos de δ y *J* se muestran en la tabla 7. Los datos calculados fueron satisfactorios con los datos experimentales (valor de error de frecuencia, RMS = 0.4).

Tabla 7. Constantes de acoplamiento (*J*) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **51b**.

Protón	δ (ppm)	*J* (Hz)
H2	8.78	$^{5}J_{2,4} = -0.3$
		$^{6}J_{2,5} = -0.5$
		$^{6}J_{2,6} = -0.3$
		$^{5}J_{2,7} = -0.3$
H4	8.24	$^{3}J_{4,5} = 7.8$
		$^{4}J_{4,6} = 1.1$
		$^{5}J_{4,7} = 0.7$
H5	7.24	$^{3}J_{5,6} = 7.1$
		$^{4}J_{5,7} = 1.2$
H6	7.25	$^{3}J_{6,7} = 8.1$
H7	7.52	

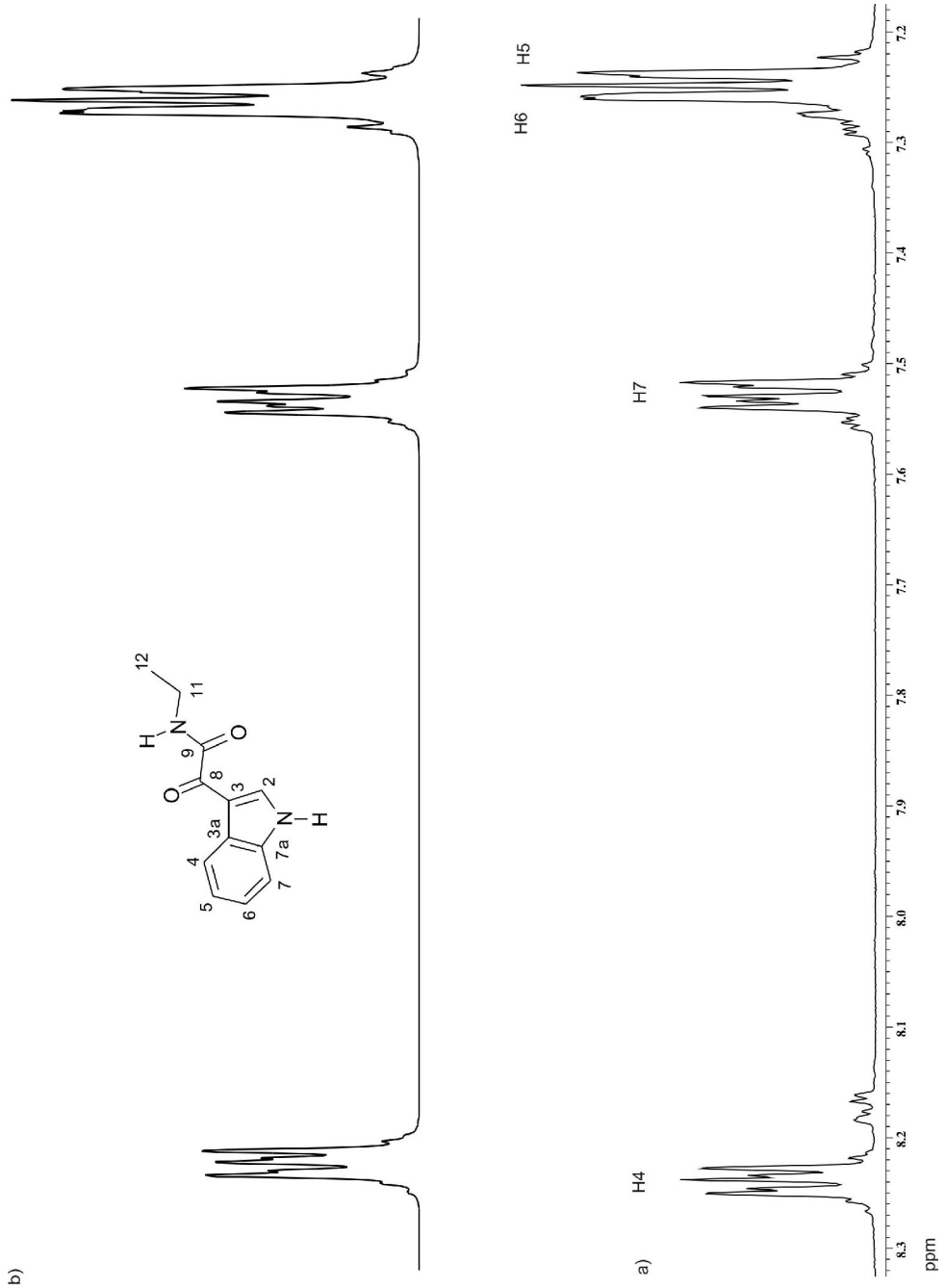
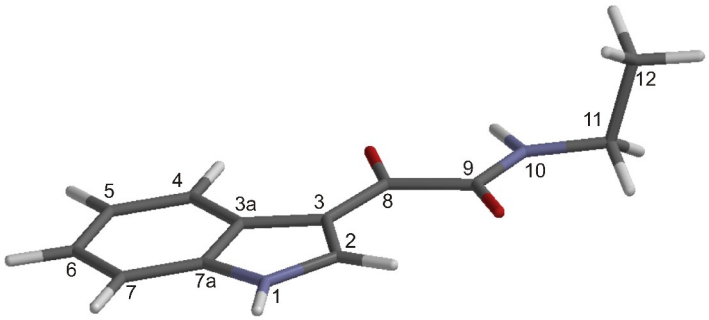


Figura 56. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en DMSO-d_6 a 400 MHz de **51b**. b) Espectro simulado.

En la figura 53 (Pág. 68) se observa que al irradiar la señal de H7 (7.52 ppm) la señal de H4 (8.24 ppm) se simplifica significativamente, lo cual indica que el valor del acoplamiento $^{5}J_{4,7}$ contribuye de forma importante en la apariencia del espectro. Por otro lado, los datos obtenidos de la simulación espectral indican que no hay acoplamiento entre los NH y los protones indólicos de **51b** o bien, que el acoplamiento es casi cero. La estructura de mínima energía de **51b** se calculó mediante mecánica molecular (MMFF)[47,48] y una posterior reoptimización de la geometría usando TFD (B3LYP)[23,47]. Esta estructura (Figura 57) y los valores de los ángulos diedros y de enlace de la tabla 8 muestran que el indol y el fragmento (C=O)-(C=O)-NH-C11 de la glioxilamida se encuentran prácticamente en el mismo plano, apreciándose solamente una ligera desviación en el fragmento C8-C9- N10-H10, y que el metilo del grupo etilo se encuentra casi perpendicular al plano de la molécula. La suma de los ángulos de enlace alrededor de N1 (360°) y N10 (359.78°) (Tabla 8) reflejan que estos átomos tienen geometría trigonal plana.



51b

Figura 57. Estructura de mínima energía de la glioxilamida **51b** (E_{TFD} = −724.4751164 Hartrees).

Tabla 8. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento glioxilamida en **51b** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
H1-N1-C7a-C7	0.00	C7a-N1-C2	110.17
N1-C7a-C3a-C3	–0.04	C7a-N1-H1	125.15
C3a-C3-C8-O8	0.11	H1-N1-C2	124.68
O8-C8-C9-N10	–2.64	C9-N10-H10	115.16
C8-C9-N10-H10	3.14	H10-N10-C11	121.56
O9-C9-N10-H10	–177.24	C9-N10-C11	123.06
C8-C9-N10-C11	177.88		
C9-N10-C11-C12	–92.47		

5.1.5 1H-3-indolilglioxilbencilamida (49a)

El espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **49a** (Figura 58) mostró una señal simple ancha en 12.27 ppm que se asignó al NH, una señal triple ancha en 9.32 ppm (J = 6.4 Hz) que se asignó al protón del NH del fragmento α-cetoamida, una señal simple en 8.80 ppm que correspondió a H2 y dos señales múltiples en 8.28 ppm y 7.55 ppm que se asignaron a H4 y a H7, respectivamente. Las señales de los protones aromáticos H13, H14, H16 y H17 aparecen sobrepuestas en la región de 7.34-7.31 ppm y las de los protones H5, H6 y H15 en la región de 7.29-7.21 ppm. Los desplazamientos químicos de las señales de H5 en 7.27 ppm y H6 en 7.26 ppm se determinaron mediante simulación espectral de ^{1}H como se muestra más adelante. Finalmente, la señal doble ancha en 4.44 ppm (J = 6.6 Hz) se asignó a los protones H11 del CH_2 del grupo bencilo.

El espectro de RMN de ^{13}C {^{1}H} (Figura 59) se asignó a partir del espectro de ^{1}H ya asignado con ayuda del diagrama HMQC (Figura 60). Así, en la figura 59 se pueden observar las señales de los carbonos protonados, C2 en 138.5 ppm, C14 en 128.4 ppm, C13 en 127.4 ppm, C15 en 126.9 ppm, C6 en 126.3 ppm, C5 en 122.6 ppm, C4 en 121.4 ppm, C7 en 112.6 ppm y C11 en 42.1 ppm.

Las señales de los carbonos cuaternarios y los carbonos carbonílicos se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figura 61). La señal en 163.7 ppm se asignó al grupo carbonilo de la amida C9 ya que mostró correlación a tres enlaces con la señal de los protones del CH_2 del grupo bencilo en 4.44 ppm y de esta manera, la señal en 182.1 ppm se asignó al carbono carbonílico de cetona C8. La señal en 139.0 ppm se asignó a C12 porque mostró correlación a dos enlaces con la señal del CH_2 del grupo bencilo en 4.44 ppm. La señal en 136.3 ppm se asignó a C7a ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales de H2 (8.80 ppm) y H6 (7.29-7.21 ppm). La señal en 126.3 ppm se asignó a C3a porque mostró correlación a tres enlaces con la señales de H2 (8.80 ppm) y H5 (7.29-7.21 ppm). Finalmente, la señal en 112.3 ppm se asignó a C3 porque mostró correlación a dos enlaces con la señal de H2 (8.80 ppm).

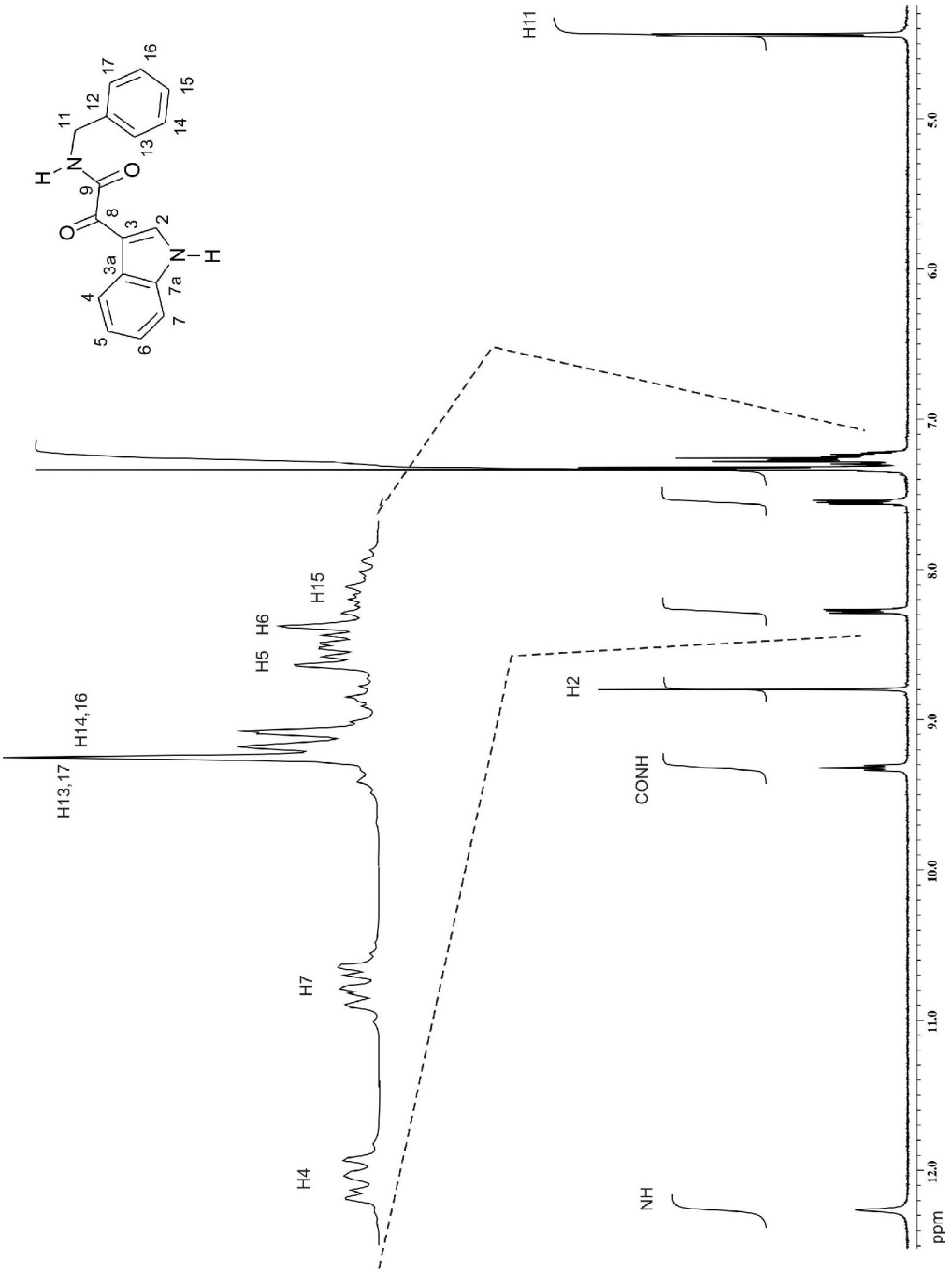


Figura 58. Espectro de RMN de ^{1}H de **49a** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

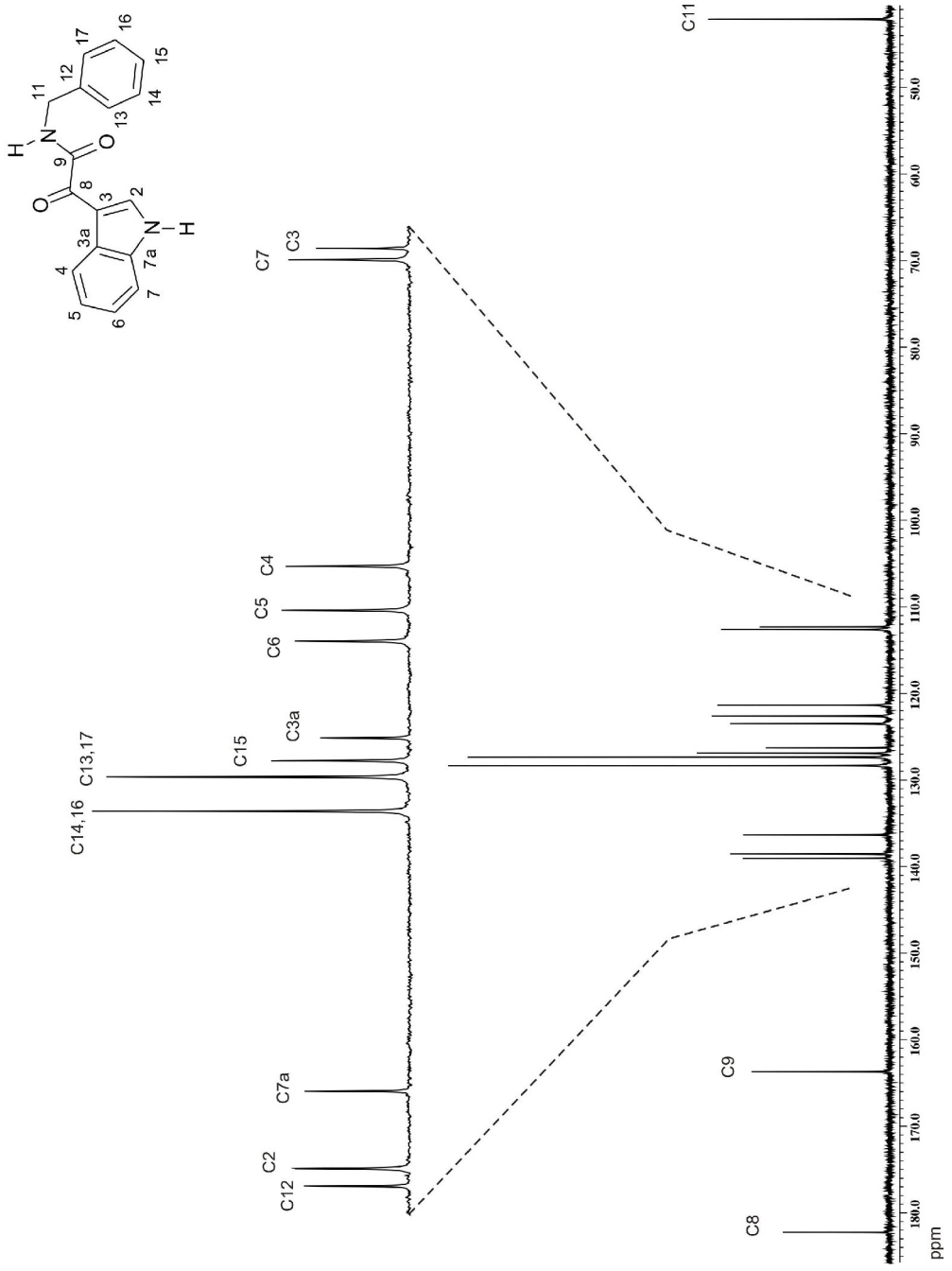


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C de **49a** en DMSO-d_6 a 100 MHz.

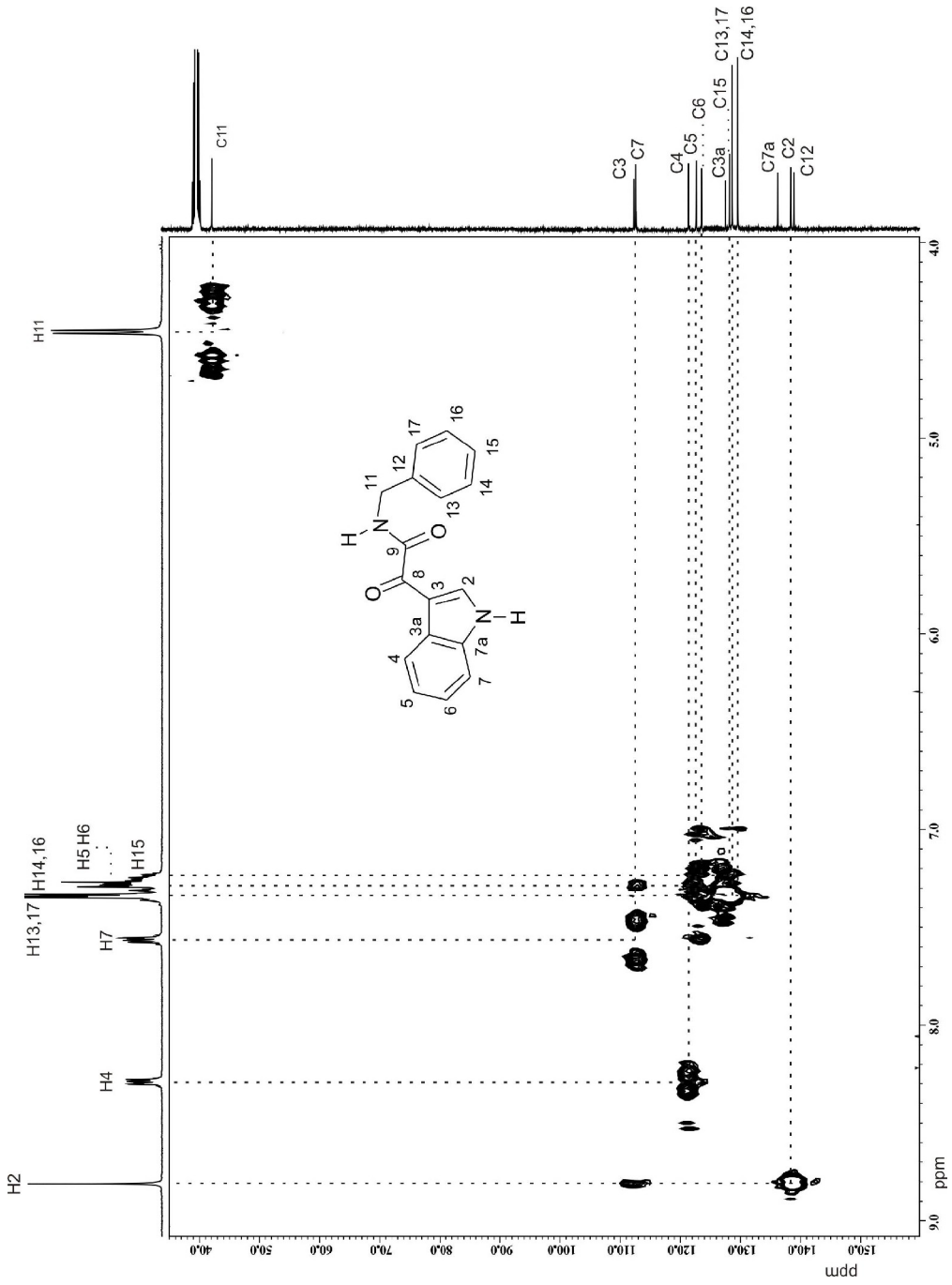


Figura 60. Fragmento del diagrama de correlación HMQC $^{1}H/^{13}C$ de **49a** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

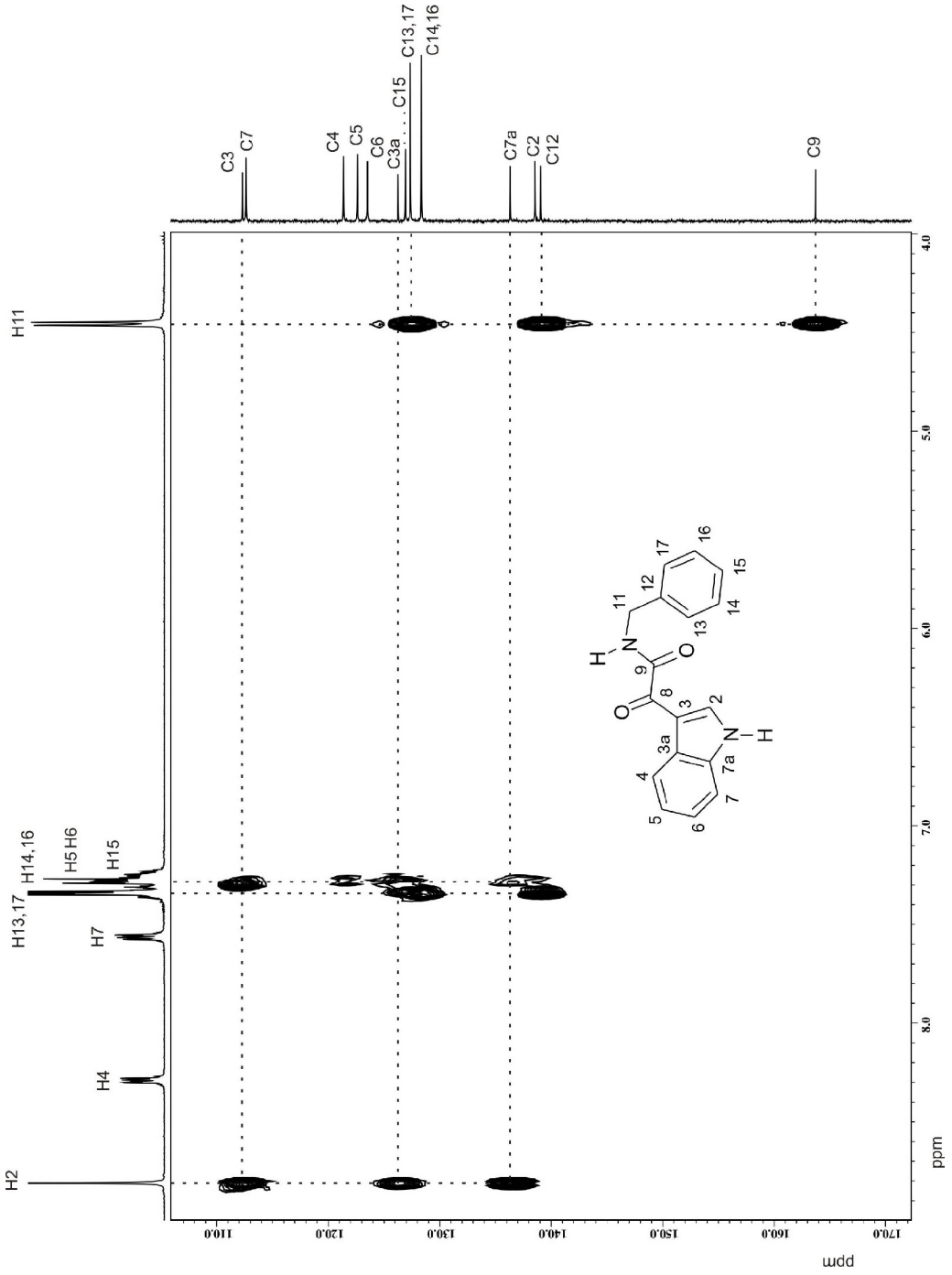


Figura 61. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^{1}H/^{13}C$ de **49a** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

Debido a que el patrón de acoplamiento de los protones aromáticos H4 y H7 en **49a** es de orden superior (Figura 58, pág. 76) se procedió a realizar la simulación del espectro de un sistema de cinco espines (H2, H4, H5, H6 y H7) usando el programa MestrReC.[46] Los datos de δ y J obtenidos se incluyen en la tabla 9. El espectro simulado y el experimental se muestran en la figura 62. Los datos simulados fueron satisfactorios con los datos experimentales (valor de error de frecuencia, RMS = 0.4).

Al igual que las glioxilamidas **51a-c** ya descritas, la glioxilamida **49a** presenta constantes de acoplamiento a cinco enlaces entre los protones H2, H4 y H7 (Tabla 9), lo cual indica que un grupo voluminoso como el bencilo no afecta la conjugación efectiva del sistema indol-glioxilamida.

Tabla 9. Constantes de acoplamiento (J) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **49a**.

Protón	δ (ppm)	J (Hz)
H2	8.80	$^{5}J_{2,4} = 0.5$
		$^{5}J_{2,7} = 0.1$
H4	8.28	$^{3}J_{4,5} = 7.3$
		$^{4}J_{4,6} = 1.1$
		$^{5}J_{4,7} = -0.6$
H5	7.27	$^{3}J_{5,6} = 7.1$
		$^{4}J_{5,7} = 0.7$
H6	7.26	$^{3}J_{6,7} = 7.6$
H7	7.55	

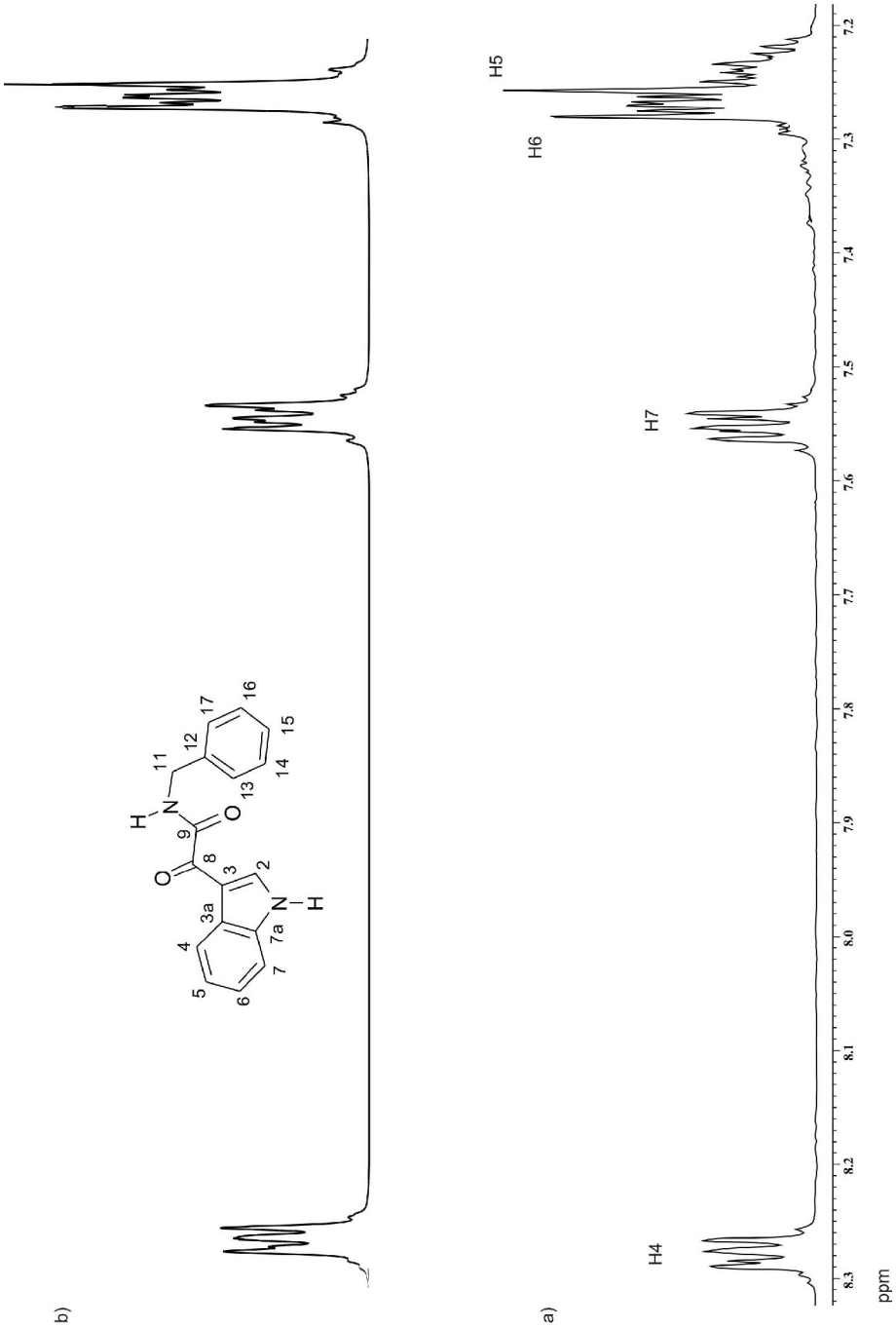
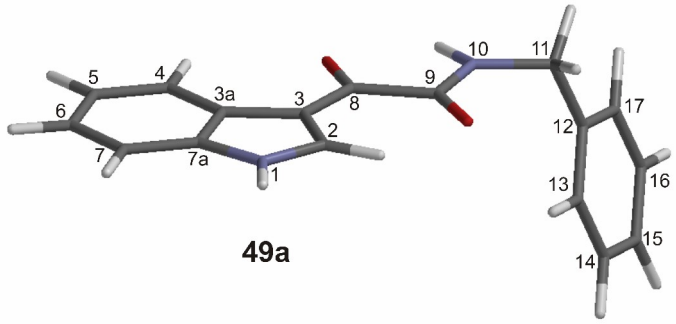


Figura 62. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en DMSO-d_6 a 400 MHz de **49a**. b) Espectro simulado.

La estructura de mínima energía de **49a** obtenida mediante cálculos de mecánica molecular (MMFF)[47,48] y posterior reoptimización de la geometría con cálculos de TFD (B3LYP)[23,47] se muestra en la figura 63. Los ángulos diedros de dicha estructura (Tabla 10) indican que el fragmento indol y el fragmento (C=O)-(C=O)-NH-C11 se encuentran prácticamente en el plano, mientras que el grupo fenilo del bencilo se encuentra casi perpendicular al plano de la molécula como lo indica el ángulo de torsión (C=O)-N10-C11-C12 de 99°.

Al comparar los valores de los ángulos diedros de la glioxilamida **51b** (Tabla 8, pág. 74) con los de **49a**, se observa que el pasar de un grupo etilo a un grupo bencilo no afecta en gran medida la planaridad del sistema.



49a

Figura 63. Estructura de mínima energía de la glioxilamida **49a** (E_{TFD} = –916.2072501 Hartrees).

Tabla 10. Ángulos diedros (°) para **49a** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)	
Ángulo diedro	(°)
H1-N1-C7a-C7	0.13
N1-C7a-C3a-C3	–0.02
C3a-C3-C8-O8	–0.29
O8-C8-C9-O9	–177.26
O8-C8-C9-N10	2.86
C8-C9-N10-H10	–4.81
O9-C9-N10-H10	175.31
C8-C9-N10-C11	–177.80
C9-N10-C11-C12	98.91

5.1.6 1H-3-indolilglioxilisopropilamida (45)

En el espectro de RMN de ^{1}H (Figura 64) del compuesto **45** se observa una señal simple ancha en 12.21 ppm que se asignó al NH del indol, una señal simple en 8.74 ppm que se asignó a H2, una señal doble ancha en 8.55 ppm (J = 8.4 Hz) que se asignó al protón del NH de la glioxilamida, una señal múltiple en 8.27 ppm que se asignó a H4 y una señal múltiple en 7.53 ppm que se asignó a H7. Las señales de H5 y H6 se asignaron con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 65). Así, al irradiar la señal de H7, la señal en 7.25 ppm cambió significativamente por lo que se asignó a H6 y la señal en 7.24 ppm se asignó a H5. El octeto en 4.03 ppm (J = 6.9 Hz) se asignó al protón del metino del grupo isopropilo. Finalmente, la señal doble en 1.16 ppm (J = 6.6 Hz) se asignó a los protones de los metilos del grupo isopropilo.

El espectro de RMN de ^{13}C {^{1}H}(Figura 66) se asignó a partir del espectro de ^{1}H ya asignado con ayuda del diagrama HETCOR (Figura 67). En la figura 66 se observan las señales de los carbonos protonados, C2 en 138.3 ppm, C6 en 123.4 ppm, C5 en 122.5, C4 en 121.3 ppm, C7 en 112.6 ppm, C11 en 40.6 ppm y la señal de los carbonos de los metilos del isopropilo C12 y C13 en 22.0 ppm.

Las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios y carbonílicos se asignaron por comparación con los desplazamientos químicos de otras glioxilamidas descritas en este trabajo: C8 en 182.7 ppm, C9 en 162.9 ppm, C7a en 136.3 ppm, C3a en 126.2 ppm y C3 en 112.2 ppm.

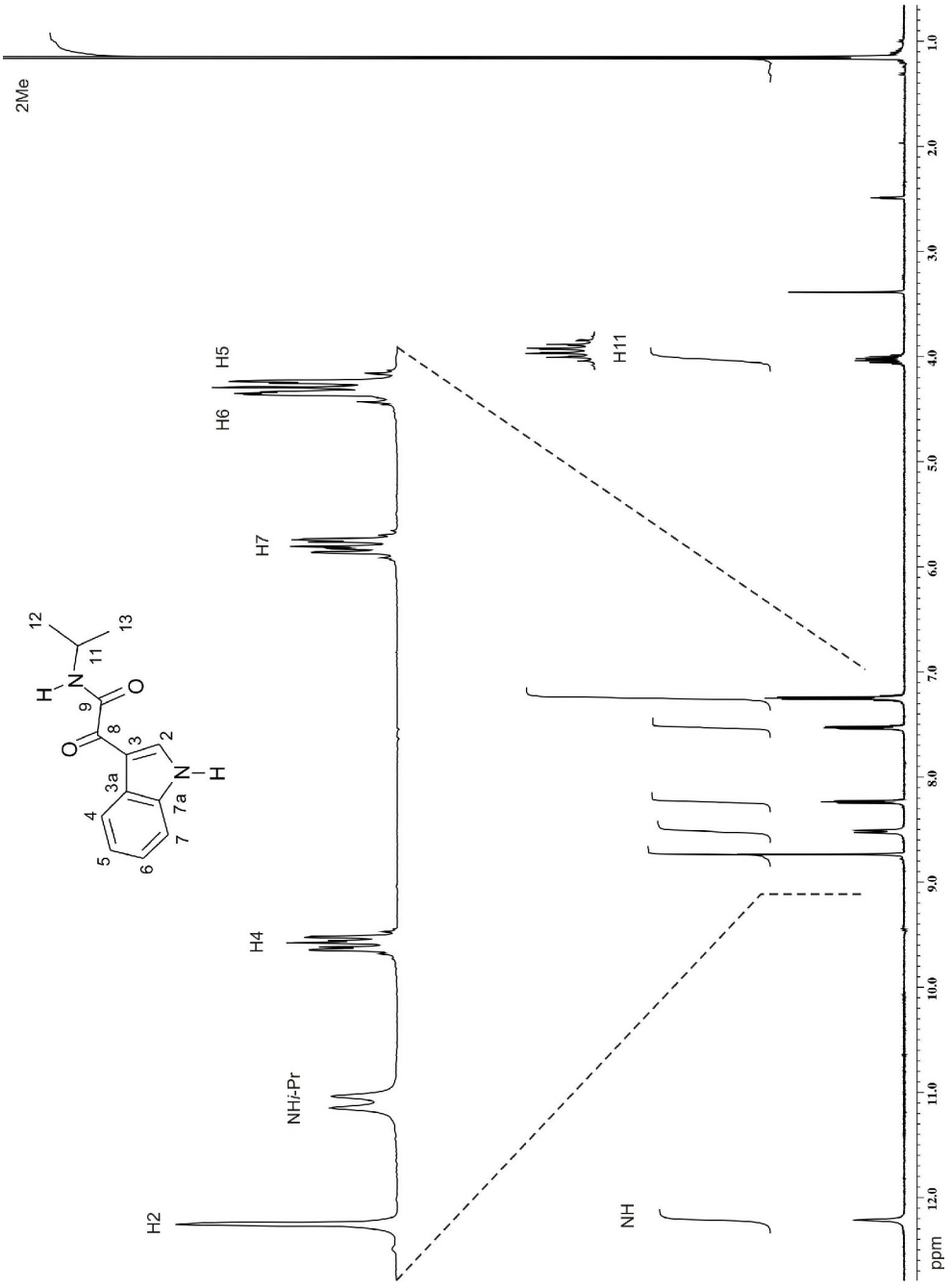


Figura 64. Espectro de RMN de ^{1}H de **45** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

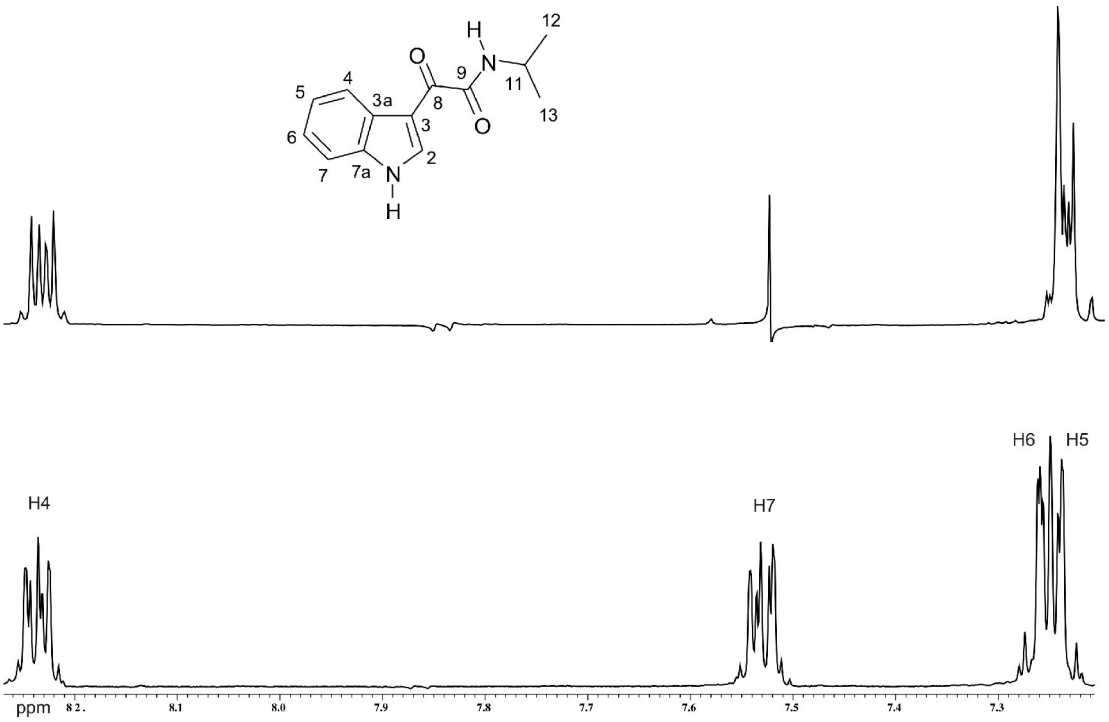


Figura 65. Desacoplamiento homonuclear de **45**. Irradiación de la señal en 7.53 ppm de H7.

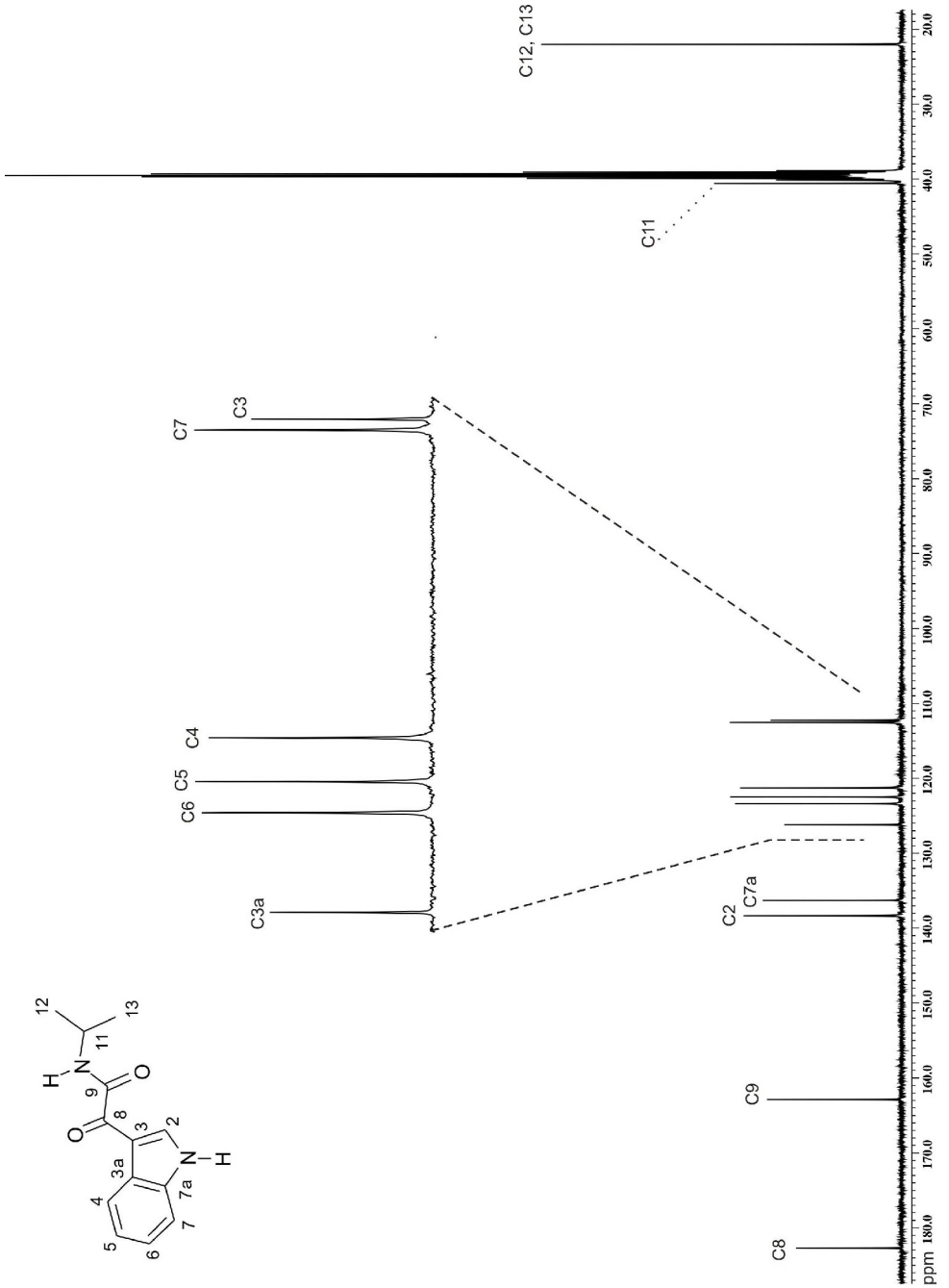


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C de **45** en DMSO-d_6 a 100 MHz.

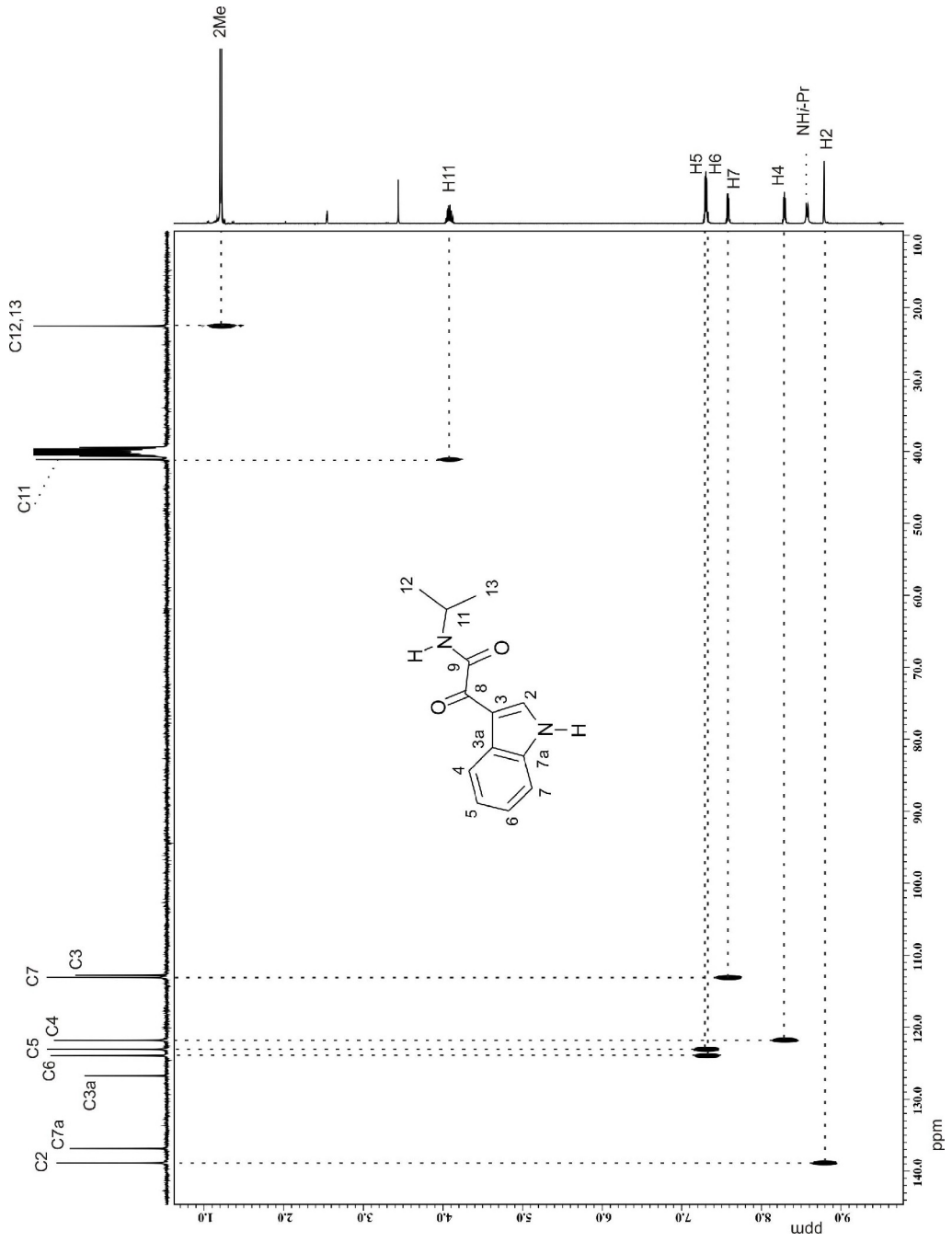


Figura 67. Fragmento del diagrama de correlación HETCOR $^{13}C/^{1}H$ de **45** en DMSO-d_6 a 100 MHz.

Como se observa en la figura 64, el patrón de acoplamiento de las señales de los protones aromáticos H4 y H7 de **45** también es de orden superior al igual que lo observado para las glioxilamidas **51a-c** y **49a**, y se procedió a llevar a cabo la simulación de un sistema de cinco espines (H2, H4, H5, H6 y H7) usando el programa MestReC.[46] Los datos de δ y *J* obtenidos se incluyen en la tabla 11. El espectro simulado y el experimental se muestran en la figura 68. Los datos calculados mediante la simulación espectral fueron satisfactorios con los datos experimentales (valor de error de frecuencia, RMS = 0.3).

Tabla 11. Constantes de acoplamiento (*J*) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **45**.

Protón	δ (ppm)	*J* (Hz)
H2	8.74	$^{5}J_{2,4} = -0.3$
		$^{5}J_{2,7} = -0.2$
H4	8.27	$^{3}J_{4,5} = 8.4$
		$^{4}J_{4,6} = 1.3$
		$^{5}J_{4,7} = 0.7$
H5	7.24	$^{3}J_{5,6} = 7.2$
		$^{4}J_{5,7} = 1.3$
H6	7.25	$^{3}J_{6,7} = 8.3$
H7	7.53	

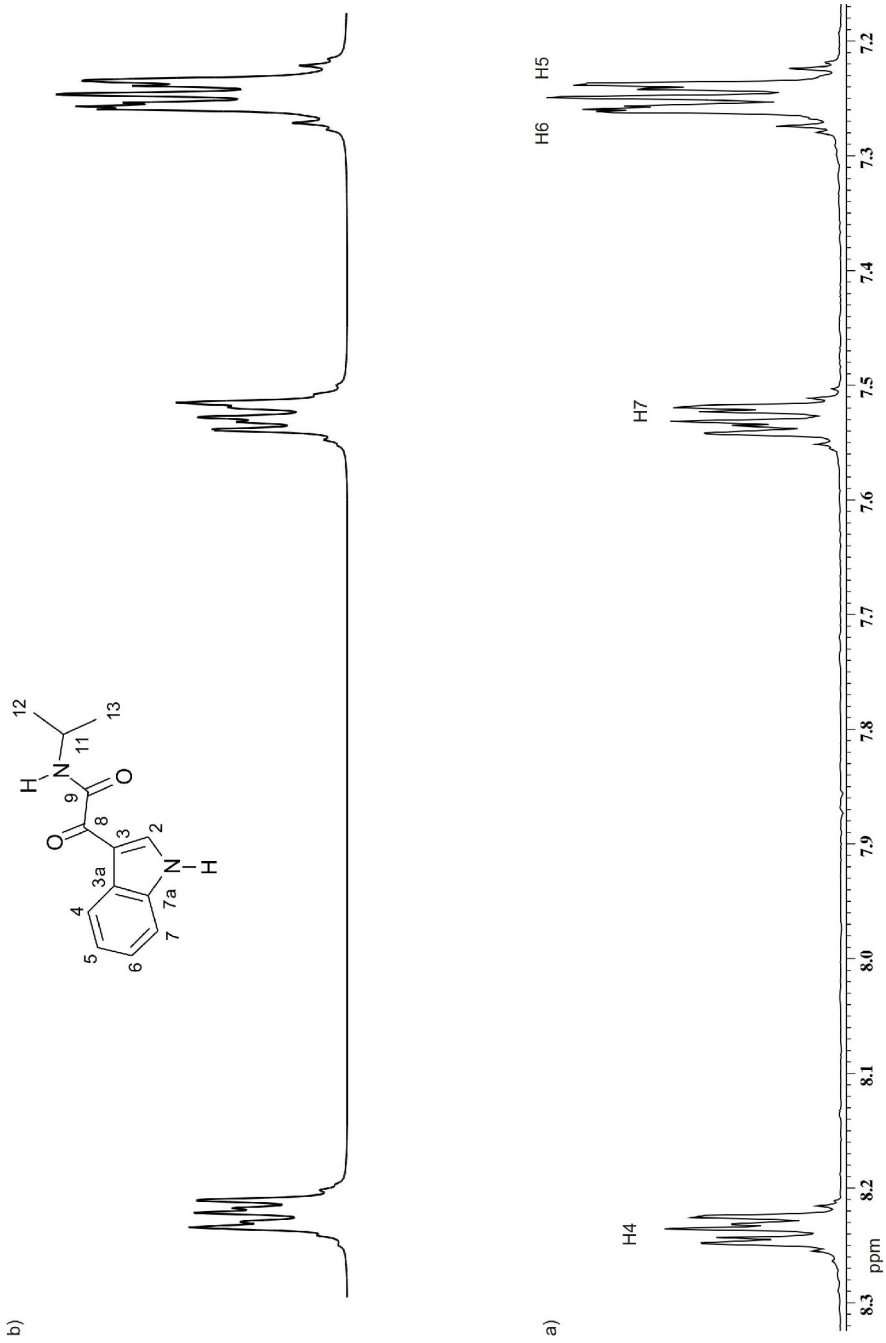


Figura 68. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en DMSO-d_6 a 400 MHz de **45**. b) Espectro simulado.

Para la glioxilamida **45** fue posible evidenciar experimentalmente mediante el desacoplamiento homonuclear de espines (Figuras 65 y 69) las interacciones a cinco enlaces entre los protones $^{5}J_{2,4}$, $^{5}J_{2,7}$ y $^{5}J_{4,7}$. En la figura 69 se observa que al irradiar H2 (8.74 ppm), las señales de H4 (8.27 ppm) y H7 (7.53 ppm) se ensanchan y su multiplicidad se simplifica.

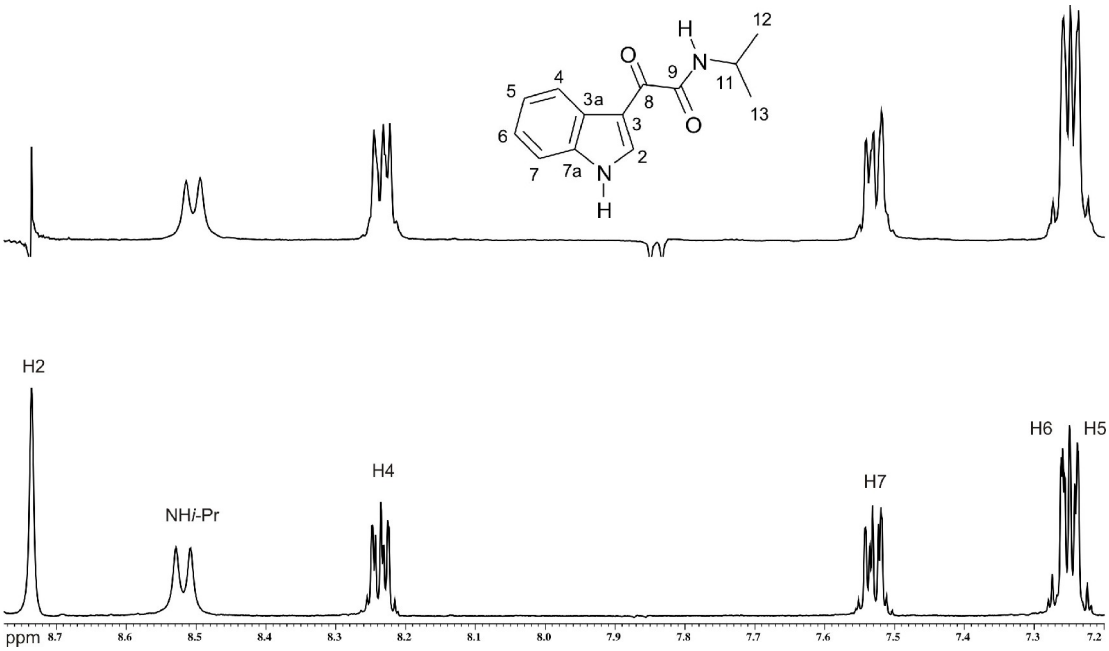
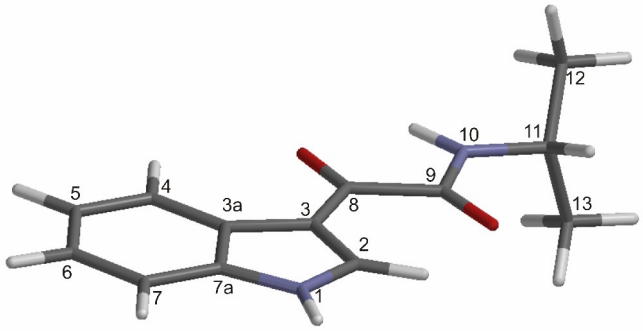


Figura 69. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **45**. Irradiación de la señal en 8.74 ppm de H2.

La estructura de mínima energía de la glioxilamida **45** (Figura 70) se determinó mediante cálculos de mecánica molecular (MMFF)[47,48] y se reoptimizó a nivel de TFD (B3LYP).[23,47] Los ángulos diedros obtenidos de esta estructura (Tabla 12) indican que al igual que lo observado para las glioxilamidas **51b** y **49a**, en la glioxilamida **45** el fragmento indol y el fragmento (C=O)-(C=O)-NH-C11 se encuentran prácticamente en

el plano y que los grupos metilo del isopropilo se encuentran perpendiculares al plano de la molécula.



45

Figura 70. Estructura de mínima energía de la glioxilamida **45** (E_{TFD} = −763.7908406 Hartrees).

Tabla 12. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento glioxilamida en **45** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
H1-N1-C7a-C7	0.08	C7a-N1-C2	110.17
N1-C7a-C3a-C3	0.05	C7a-N1-H1	125.18
C3a-C3-C8-O8	0.15	H1-N1-C2	124.64
O8-C8-C9-N10	2.10	C9-N10-H10	115.21
C8-C9-N10-H10	–2.89	H10-N10-C11	120.96
O9-C9-N10-H10	177.33	C9-N10-C11	123.63
C8-C9-N10-C11	–177.86		

5.1.7 1H-3-indolilglioxil-*sec*-butilamina (42)

El espectro de RMN de ^{1}H en $CDCl_3$ a 400 MHz de la glioxilamida **42** (Figura 71) muestra un patrón de acoplamiento de los protones aromáticos H4 y H7 de primer orden. El espectro de **42** se elucidó completamente en un trabajo previo.[40]

En la figura 73 se muestra la estructura de mínima energía (E_{TFD} = −803.1036810 Hartrees) de la glioxilamida **42** calculada mediante mecánica molecular (MMFF)[47,48] y posterior reoptimización de la geometría con TFD (B3LYP).[23,47] Se observa que la molécula es plana como lo indican los ángulos diedros y los ángulos de enlace alrededor del N1 y N10 (Tabla 13).

De acuerdo con estos resultados se esperaría que el espectro de RMN de ^{1}H de **42** fuera de orden superior y no de primer orden como se ha indicado. Sin embargo, es importante mencionar que dicho espectro se determinó en $CDCl_3$, cuando se obtuvo en DMSO-d_6 el espectro es de segundo orden (Figura 72), lo que muestra la importancia del disolvente en la interacción con el compuesto y en la apariencia del espectro.

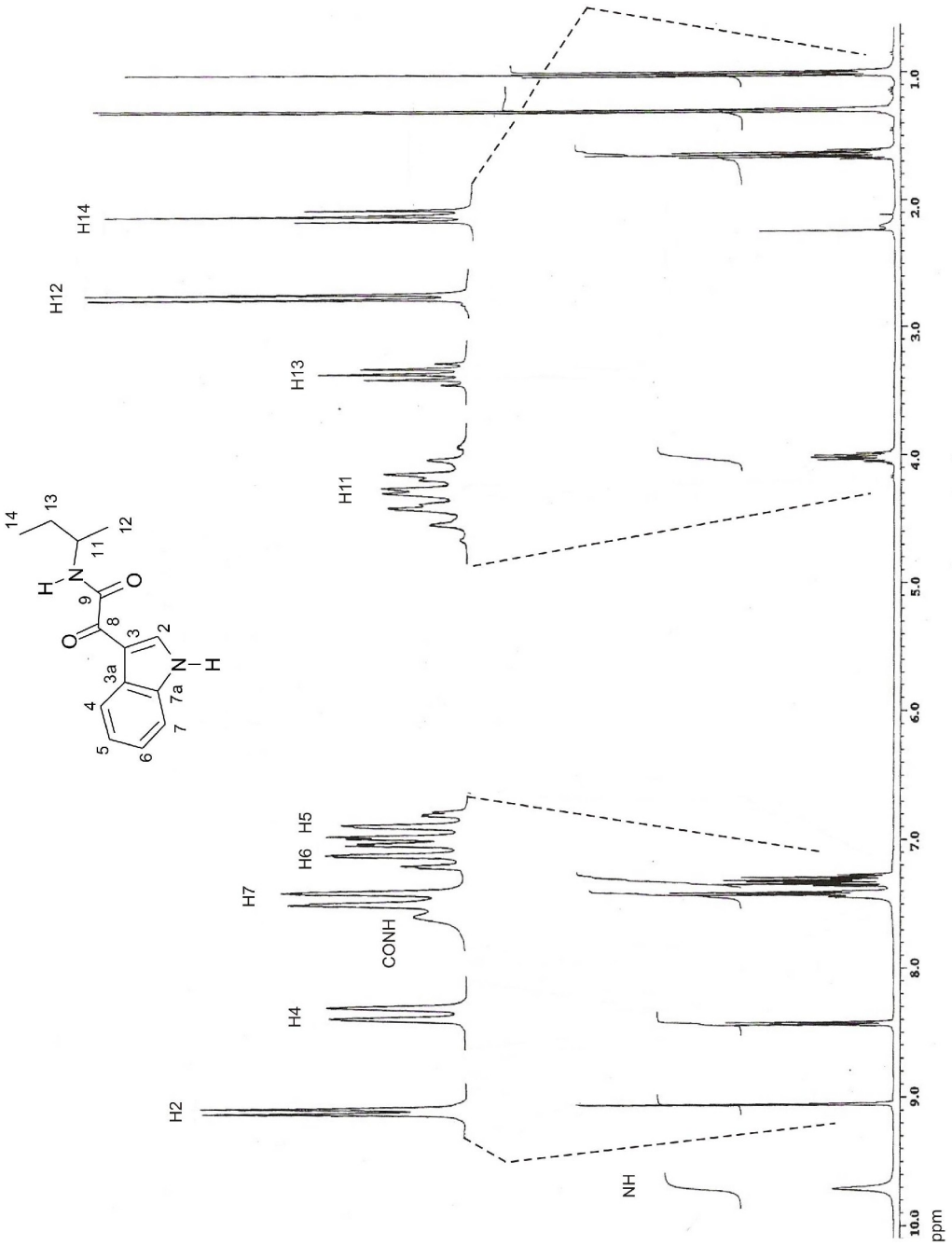


Figura 71. Espectro de RMN de ^{1}H de **42** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

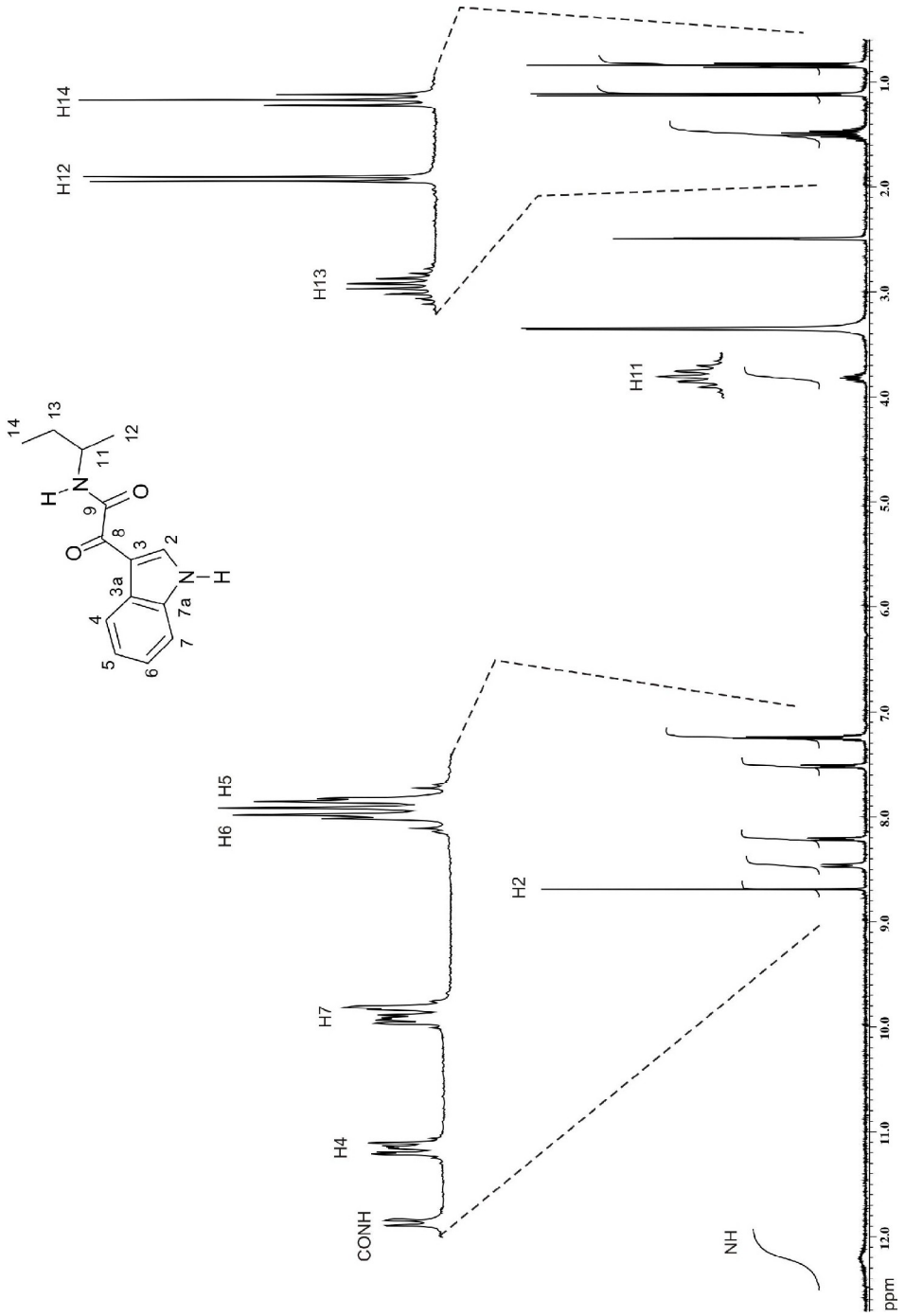
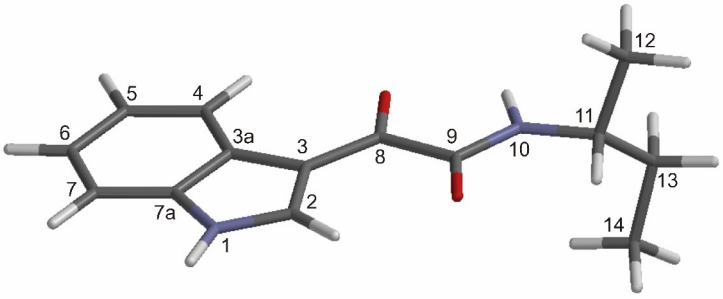


Figura 72. Espectro de RMN de ^{1}H de **42** en DMSO-d_6 a 400 MHz.



42

Figura 73. Estructura de mínima energía de la glioxilamida **42** (E_{TFD} = −803.1036810 Hartrees).

Tabla 13. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento glioxilamida en **42** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
C7a-N1-C2-C3	0.02	C7a-N1-C2	110.17
C2-C3-C8-C9	–0.22	C7a-N1-H1	125.19
C4-C3a-C3-C8	–0.20	H1-N1-C2	124.64
C3-C8-C9-O9	–1.95	C9-N10-H10	114.80
O8-C8-C9-O9	178.05	H10-N10-C11	120.65
C8-C9-N10-H10	2.47	C9-N10-C11	124.40

5.1.8 1H-3-indolilglioxil-*terc*-butilamina (49g)

El espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **49g** (Figura 74) mostró una señal simple ancha en 12.22 ppm que se asignó al NH, una señal simple en 8.70 ppm que correspondió a H2, una señal múltiple en 8.22 ppm que se asignó a H4, una señal simple ancha en 8.00 ppm que se asignó al protón de la α-cetoamida, y una señal múltiple en 7.52 ppm que correspondió a H7. La identificación de las señales de los protones H5 y H6 se logró con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 75). Así, al irradiar la señal de H4, la señal múltiple en 7.24 ppm que cambió significativamente se asignó a H5, mientras que la señal en 7.25 ppm que no mostró cambios importantes correspondió a H6. Finalmente, la señal simple en 1.38 ppm se asignó a los protones de los metilos del grupo *terc*-butilo.

El espectro de RMN de ^{13}C $\{^{1}H\}$ (Figura 76) se asignó a partir del espectro de ^{1}H ya asignado con ayuda del diagrama HMQC (Figura 77). Así, en la figura 76 se pueden observar las señales de los carbonos protonados, C2 en 138.2 ppm, C6 en 123.3 ppm, C5 en 122.5 ppm, C4 en 121.2 ppm, C7 en 112.5 ppm y la señal de los carbonos de los metilos del grupo *terc*-butilo en 28.2 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios y los carbonos carbonílicos se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figura 78). Así, la señal en 182.9 ppm se asignó a C8 ya que mostró correlación a tres enlaces con la señal de H2 en 8.70 ppm. La señal en 163.4 ppm se asignó a C9 ya que mostró correlación a dos enlaces con la señal de H10 en 8.00 ppm. La señal en 136.3 ppm se asignó a C7a porque mostró correlación a dos enlaces con la señal de H7 (7.52 ppm) y a tres enlaces con las señales de H2 (8.70 ppm) y H4 (8.22 ppm). La señal en 126.2 ppm se asignó a C3a ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales de H2 (8.70 ppm), H5 (7.24 ppm) y H7 (7.52 ppm). La señal en 112.0 ppm se asignó a C3 ya que mostró correlación a dos enlaces con la señal de H2 (8.70 ppm) y a tres enlaces con la señal de H4 (8.22 ppm). La señal en 50.6 ppm se asignó a C11 ya que mostró correlación a dos enlaces con la señal de H10 (8.00 ppm) y con la señal de los protones de los metilos del grupo *terc*-butilo en 1.38 ppm.

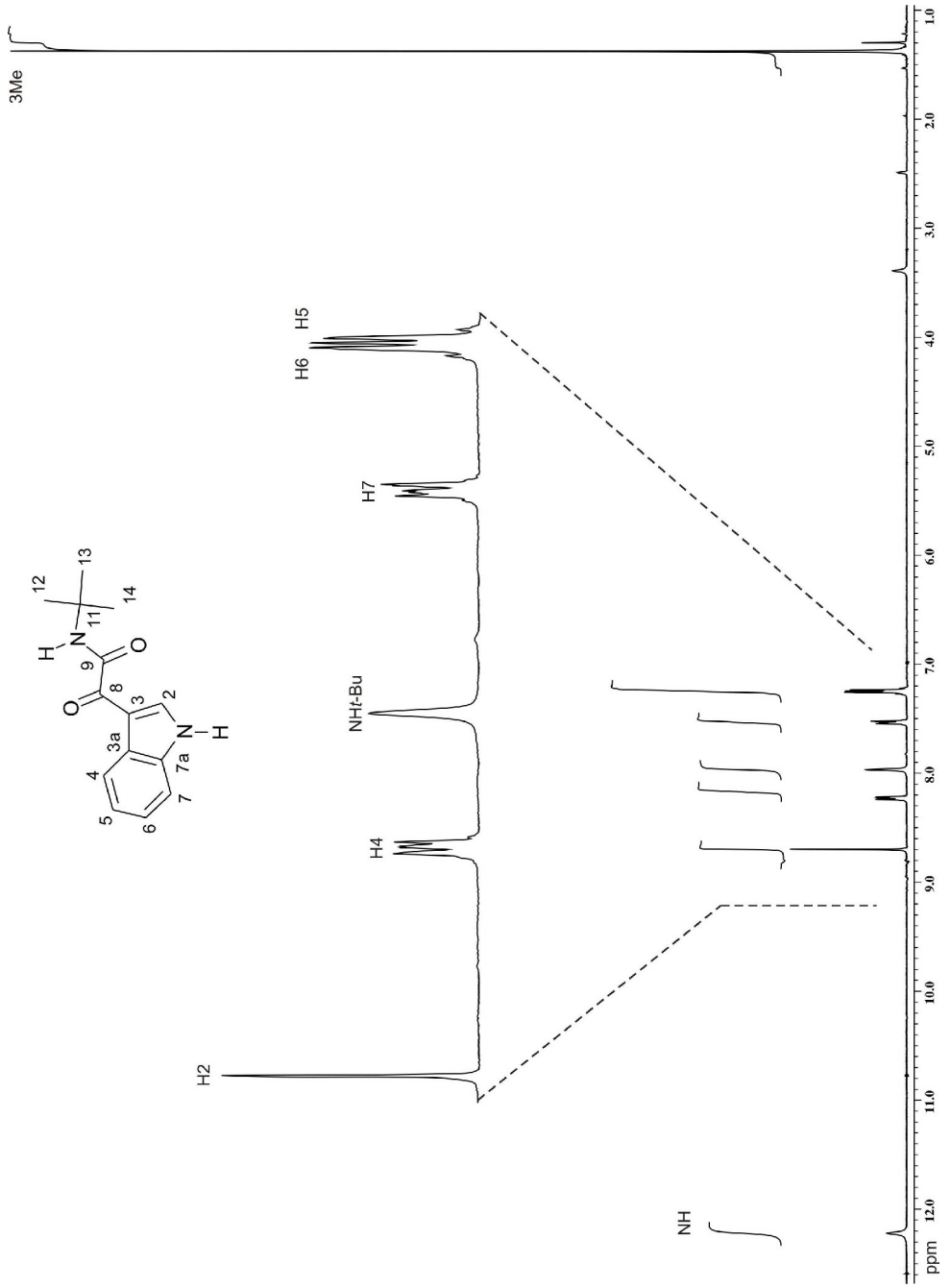


Figura 74. Espectro de RMN de ^{1}H de **49g** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

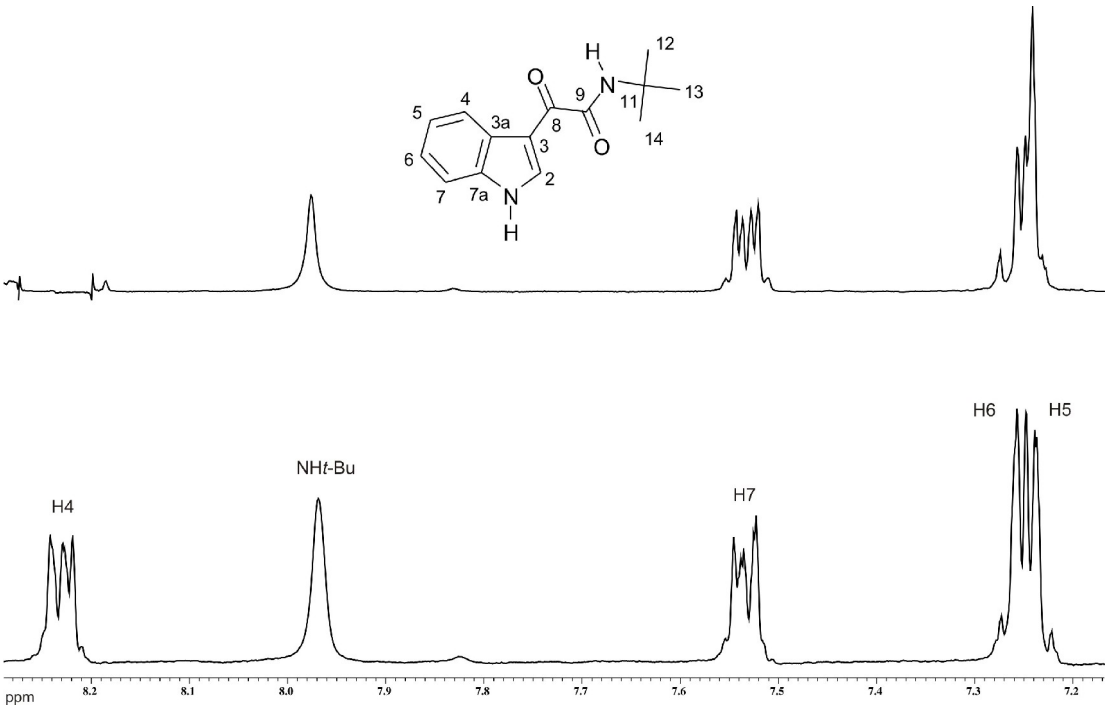


Figura 75. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **49g**. Irradiación de la señal en 8.22 ppm de H4.

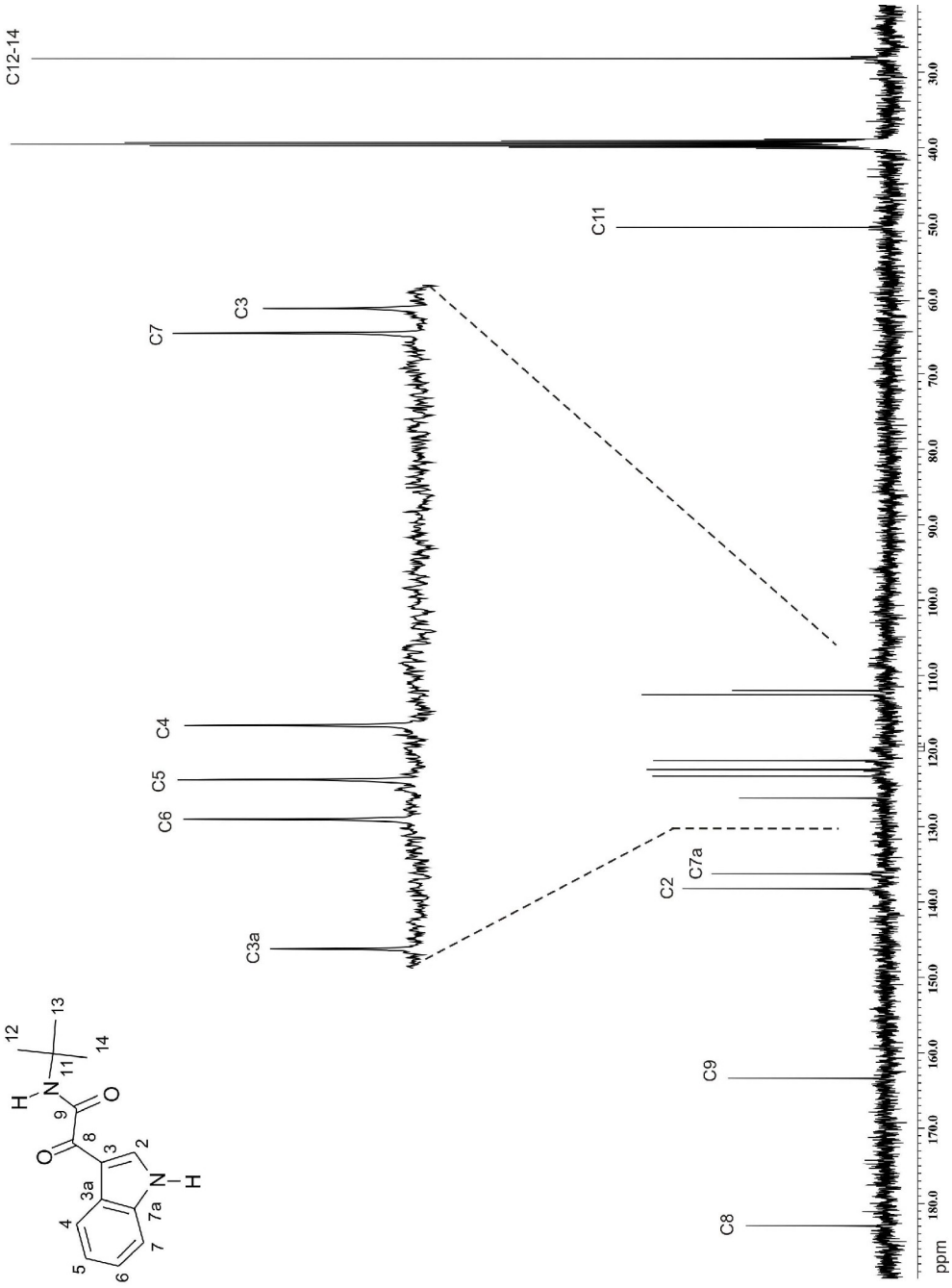


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C de **49g** en DMSO-d_6 a 100 MHz.

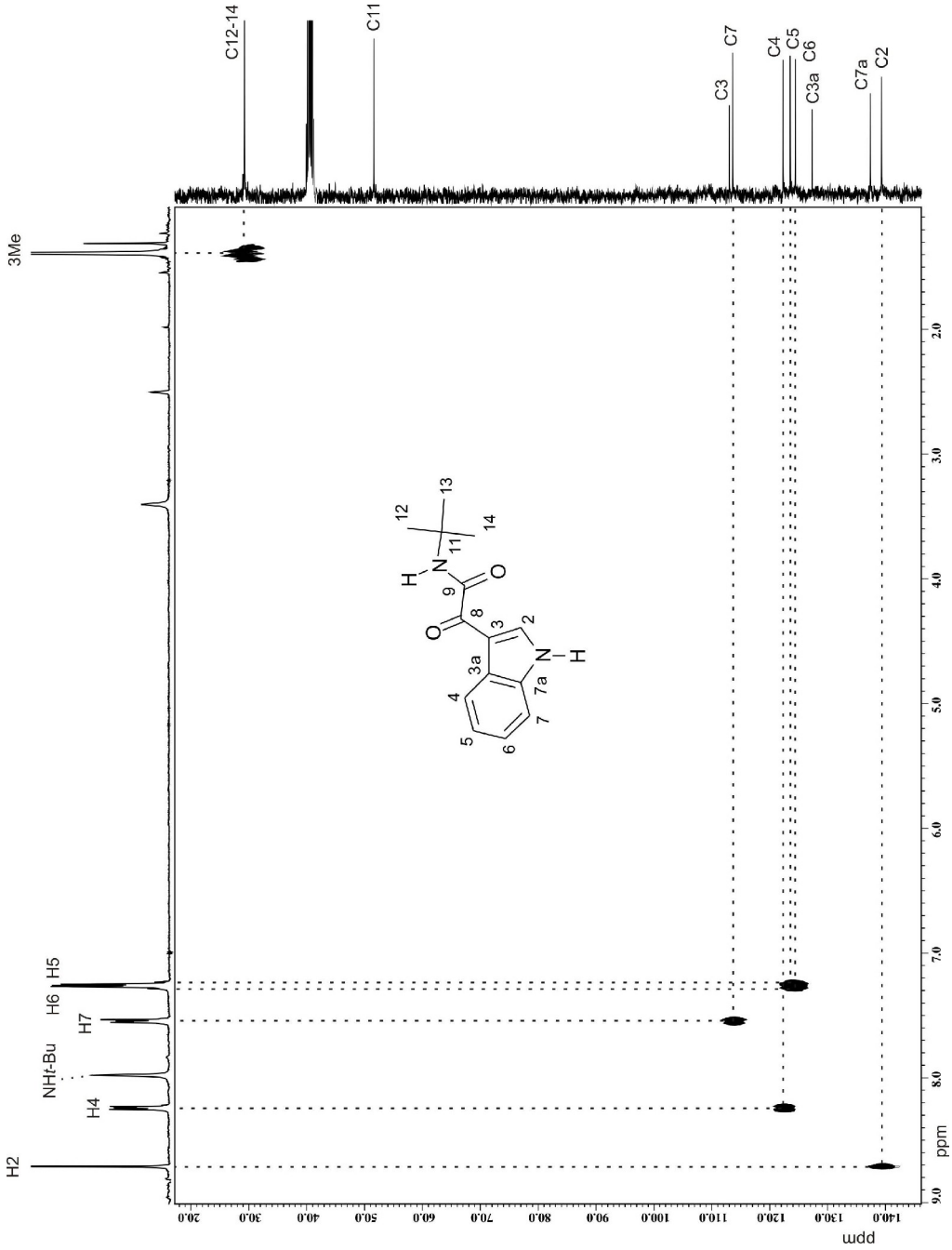


Figura 77. Fragmento del diagrama de correlación HMQC $^{1}H/^{13}C$ de **49g** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

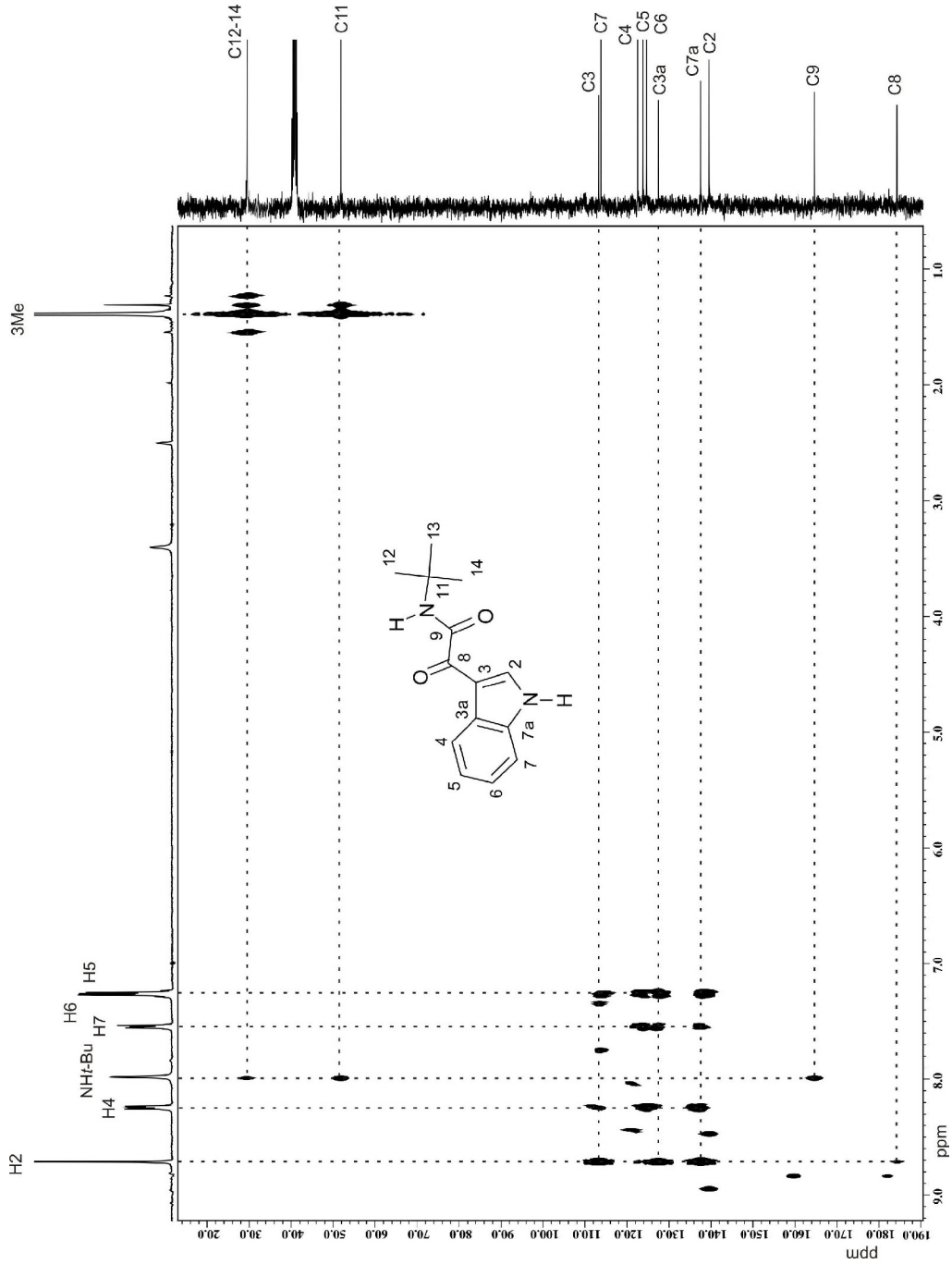


Figura 78. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^{1}H/^{13}C$ de **49g** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

Debido a que el patrón de acoplamiento de los protones aromáticos H4 y H7 del compuesto **49g** es de orden superior se procedió a realizar la simulación de un sistema de cinco espines (H2, H4, H5, H6 y H7) usando el programa MestReC.[46] Los valores de δ y *J* obtenidos se muestran en la tabla 14. El espectro simulado y el experimental se muestran en la figura 79. Los datos calculados mediante simulación espectral fueron satisfactorios con los datos experimentales (valor de error de frecuencia, RMS = 0.4).

Tabla 14. Constantes de acoplamiento (*J*) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **49g**.

Protón	δ (ppm)	*J* (Hz)
H2	8.70	$^{5}J_{2,4} = -0.6$
		$^{6}J_{2,5} = 0.6$
		$^{6}J_{2,6} = -0.8$
		$^{5}J_{2,7} = -0.8$
H4	8.22	$^{3}J_{4,5} = 8.1$
		$^{4}J_{4,6} = 0.9$
		$^{5}J_{4,7} = 0.8$
H5	7.24	$^{3}J_{5,6} = 7.0$
		$^{4}J_{5,7} = 1.4$
H6	7.25	$^{3}J_{6,7} = 7.5$
H7	7.52	

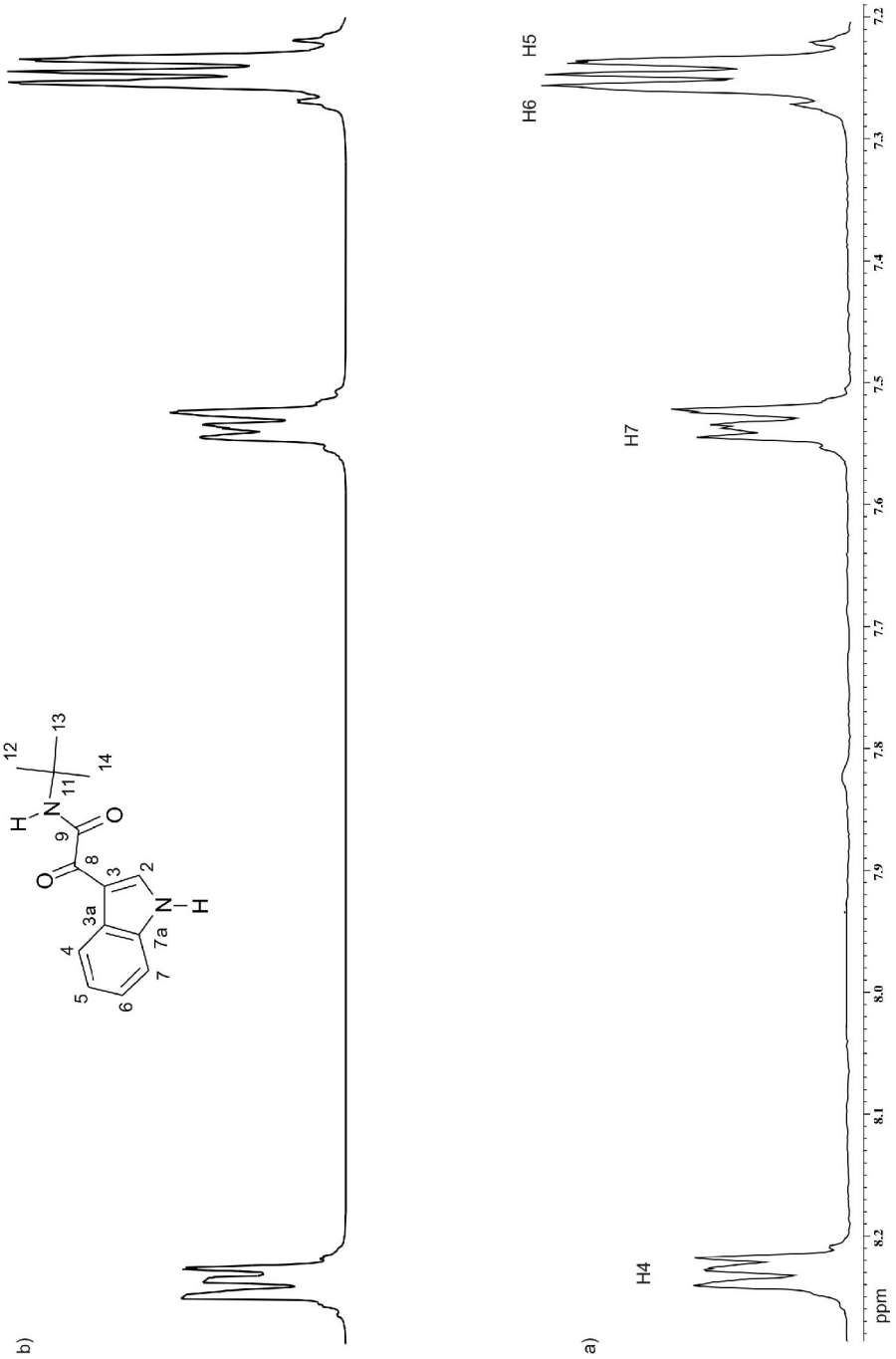
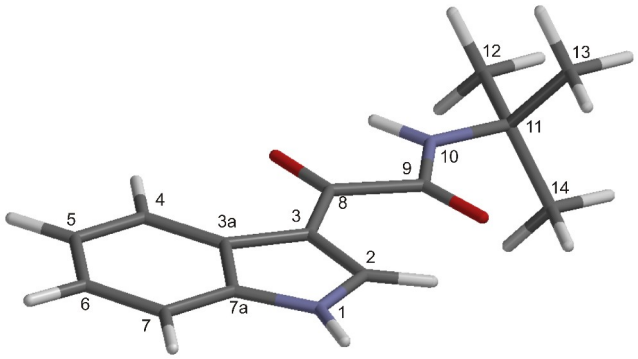


Figura 79. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en DMSO-d_6 a 400 MHz de **49g**. b) Espectro simulado.

La estructura de mínima energía de la glioxilamida **49g** obtenida mediante cálculos de mecánica molecular (MMFF)[47,48] y reoptimizada posteriormente con cálculos de TFD (B3LYP)[23,47] se muestra en la figura 80 en donde se observa que el fragmento indol y el fragmento (C=O)-(C=O)-NH-C11 se encuentran en el plano. Los ángulos diedros calculados para los distintos fragmentos de la molécula tienen valores de 0° y 180° lo cual es indicativo de la planaridad del sistema (Tabla 15). Cabe mencionar que las únicas glioxilamidas que tuvieron valores de ángulos diedros exactos de 0° y 180° fueron **51a** (Tabla 2, página 47**)** y **49g**.

Los ángulos de enlace alrededor de N1 y N10 de la glioxilamida calculados mediante TFD (Tabla 15) suman 360°, lo cual indica que ambos átomos tienen una geometría trigonal plana.



49g

Figura 80. Estructura de mínima energía de la glioxilamida **49g** (E_{TFD} = −803.1035399 Hartrees).

Tabla 15. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento glioxilamida en **49g** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
C7a-N1-C2-C3	0.00	C7a-N1-C2	110.17
C2-C3-C8-C9	0.00	C7a-N1-H1	125.18
C4-C3a-C3-C8	0.00	H1-N1-C2	124.65
C3-C8-C9-O9	0.00	C9-N10-H10	113.65
O8-C8-C9-O9	180	H10-N10-C11	119.72
C8-C9-N10-H10	0.00	C9-N10-C11	126.63

5.1.9 1H-3-indolilglioxildietilamida (44)

El espectro de RMN de ^{1}H (Figura 81) del compuesto **44** en $CDCl_3$ mostró una señal simple ancha en 9.77 ppm que se asignó al NH, una señal doble ancha en 8.32 ppm (J = 7.7 Hz) que se asignó a H4, una señal doble ancha en 7.74 ppm (J = 3.3 Hz) que se asignó a H2 y una señal doble de doble en 7.36 ppm (J = 7.1, 1.3 Hz) que se asignó a H7. La identificación de las señales para H5 y H6 se logró con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 82). Así, al irradiar la señal de H4, la señal triple de dobles ancha en 7.30 ppm (J = 7.3, 1.3 Hz) cambió a una doble asignándose a H5, mientras que la señal triple de dobles ancha en 7.26 ppm (J = 7.3, 1.8 Hz) que cambió a una triple se asignó a H6. Las señales cuádruples en 3.56 ppm (J = 7.5 Hz) y 3.36 ppm (J = 7.5 Hz) se asignaron a los protones de los metilenos de los grupos etilo. Finalmente, las señales triples en 1.26 ppm (J = 7.5 Hz) y 1.18 ppm (J = 7.5 Hz) correspondieron a los protones de los metilos de los grupos etilo.

El espectro de RMN de ^{13}C $\{^{1}H\}$ (Figura 83) se asignó por analogía con los espectros de las glioxilamidas ya asignadas. Así, en la figura 83 se pueden observar las señales de los carbonos, C8 en 186.3 ppm, C9 en 168.1 ppm, C7a en 137.0 ppm, C2 en 135.9 ppm, C3a en 125.4 ppm, C6 en 124.3 ppm, C5 en 123.2 ppm, C4 en 122.0 ppm, C3 en 114.3 ppm, C7 en 112.5 ppm, las señales de los carbonos de los metilenos C11, C13 y de los metilos C12, C14 de los grupos etilo en 42.8, 39.4, 14.4 y 13.0 ppm, respectivamente.

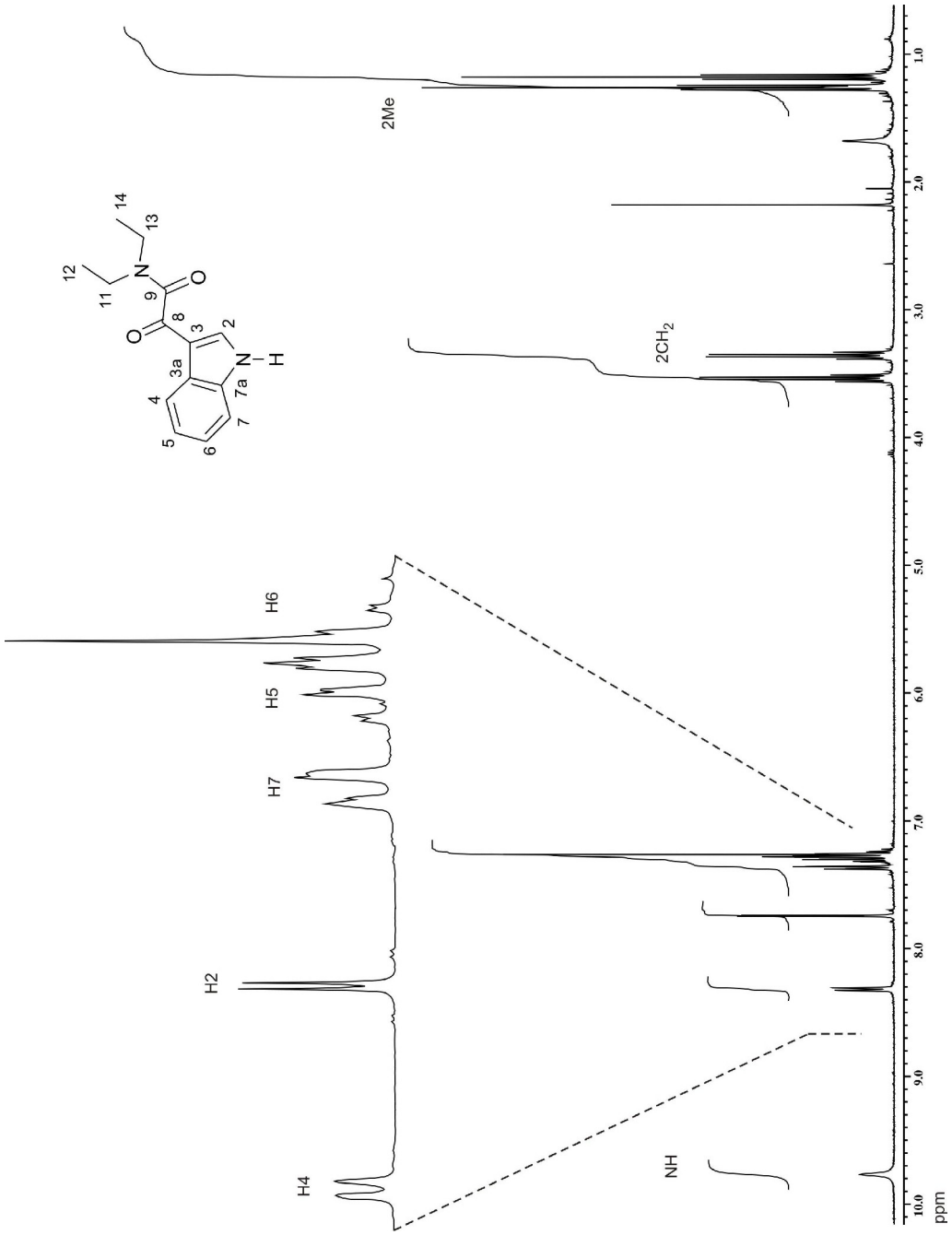


Figura 81. Espectro de RMN de ^{1}H de **44** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

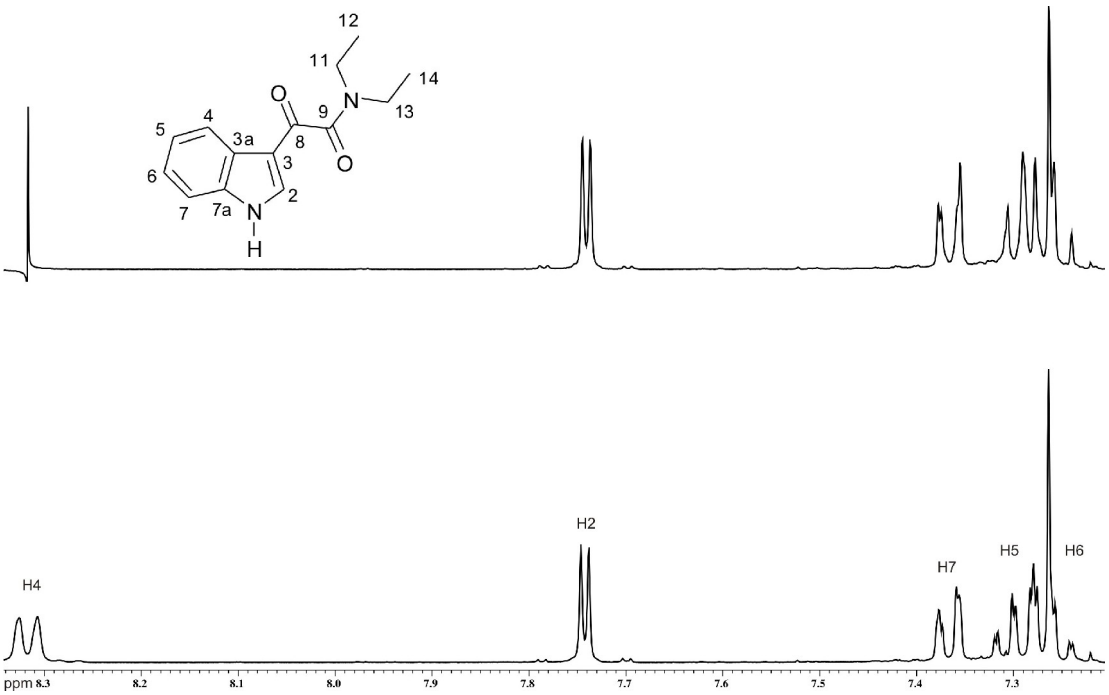


Figura 82. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **44**. Irradiación de la señal en 8.32 ppm de H4.

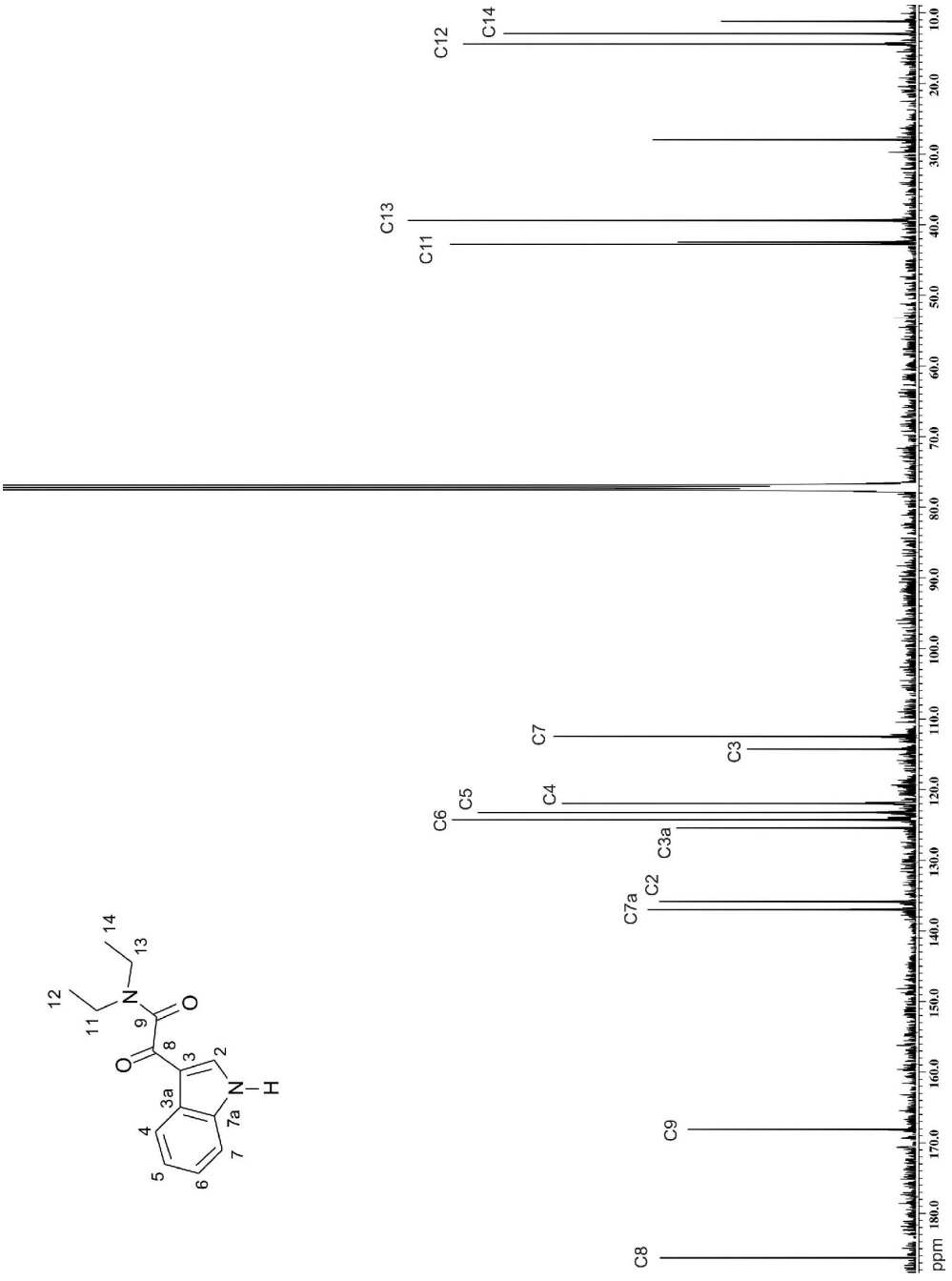
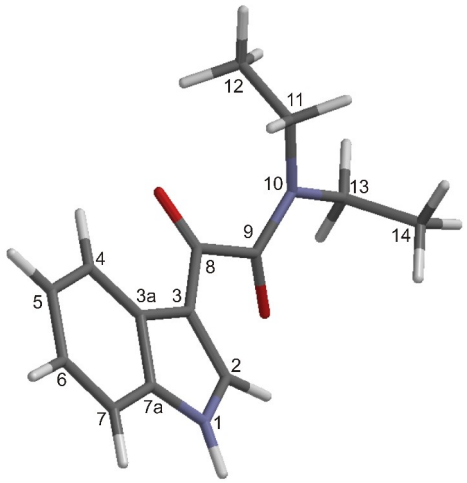


Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C de **44** en $CDCl_3$ a 100 MHz.

La estructura de mínima energía de la glioxilamida **44** (Figura 84) se obtuvo mediante cálculos de mecánica molecular (MMFF)[47,48] y posterior reoptimización de la geometría con TFD (B3LYP).[23,47] Esta estructura y los valores de los ángulos diedros calculados (Tabla 16), indican que el indol y el grupo carbonilo C8=O en C3 están ligeramente desviados del plano y que los grupos carbonilo C8=O y C9=O del fragmento glioxilamida no presentan la disposición *anti*-periplanar observada en las glioxilamidas ya descritas ($\phi \approx 180°$), en el caso de **44** el ángulo diedro (ϕ) O8-C8-C9-O9 tiene un valor de −141.92°. Los átomos N1 del indol y N10 de la glioxilamida tienen geometría trigonal plana ya que los ángulos de enlace alrededor de N1 y N10 suman 359.97° y 359.85° respectivamente.

Esto concuerda con lo observado experimentalmente ya que la falta de planaridad en el sistema evita una conjugación eficiente que dé lugar a los acoplamientos a larga distancia observándose un espectro de primer orden con señales anchas para los protones del sistema indólico H4 y H7. Asimismo, se observa que los desplazamientos de H5 y H6 se hacen diferentes.

Cabe mencionar que de todas las glioxilamidas presentadas anteriormente, **44** es la única que tiene dos grupos alquilo unidos al N10, es decir, se trata de una amida terciaria y es la que presenta mayor distorsión de la planaridad. El que los carbonilos C8=O y C9=O del fragmento glioxilamida no mantengan una disposición *anti*-periplanar se puede explicar en función de evitar la tensión alílica 1,3 entre el carbonilo C8=O y uno de los grupos etilo.



44

Figura 84. Estructura de mínima energía de la glioxilamida **44** (E_{TFD} = −803.0883714 Hartrees).

Tabla 16. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento glioxilamida en **44** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
N1-C2-C3-C3a	–0.41	C7a-N1-C2	110.05
C7a-N1-C2-C3	0.34	C7a-N1-H1	125.18
C2-C3-C8-C9	–1.29	H1-N1-C2	124.74
C4-C3a-C3-C8	1.39	C9-N10-C11	126.29
C3a-C3-C8-O8	–4.71	C11-N10-C13	116.63
O8-C8-C9-O9	–141.92	C9-N10-C13	116.93
C8-C9-N10-C11	8.38		
O9-C9-N10-C11	–174.02		

5.2 ESTRUCTURAS DE RAYOS X DE LAS GLIOXILAMIDAS 41, 44 Y 49a

Para las glioxilamidas **41**, **44** y **49a** se obtuvieron con cristales adecuados para llevar a cabo la difracción de rayos X. En la figura 85 se muestra la estructura de la glioxilamida **41**, en donde los ángulos diedros N1-C7a-C3a-C3 de 0.20°, N1-C2-C3-C3a de 1.11°, C2-C3-C8-O8 de 178.34° y N1-C2-C3-C8 de –179.57 indican la planaridad en el anillo de cinco miembros que se extiende al grupo C8=O en C3, y por lo tanto el nitrógeno N1 adopta una geometría trigonal plana que se refleja en los ángulos de enlace C7a-N1-C2, C7a-N1-H1, H1-N1-C2 que suman 359.74°.

A partir de los ángulos diedros O8-C8-C9-O9 de −175.34°, C3a-C3-C8-C9 de 176.69° y C8-C9-N10-C11 de 179.05° se puede saber que los grupos carbonilo C8=O y C9=O guardan una relación *anti*-periplanar y que el fragmento glioxilamida tiende a ser plano. Esto también se refleja en los ángulos de enlace C9-N10-H10, H10-N10-C11, C9-N10-C11 que suman 359.99°, lo que indica que el átomo de nitrógeno N10 presenta una geometría trigonal plana. La coplanaridad del sistema aromático y del fragmento glioxilamida observado en estado sólido favorece la extensión de la conjugación en toda la molécula, lo que coincide con los datos obtenidos mediante cálculos de TFD a nivel B3LYP (Tabla 4, pág. 51) y con lo observado en solución mediante RMN de ^{1}H explicando así los acoplamientos a larga distancia $^{5}J_{2,4}$, $^{5}J_{2,7}$, $^{5}J_{4,7}$ para este compuesto.

La estructura de rayos X de **41** (Figura 85) corresponde al isómero *Z* lo cual coincide con lo obtenido mediante cálculos de TFD (Figura 41, pág. 51).

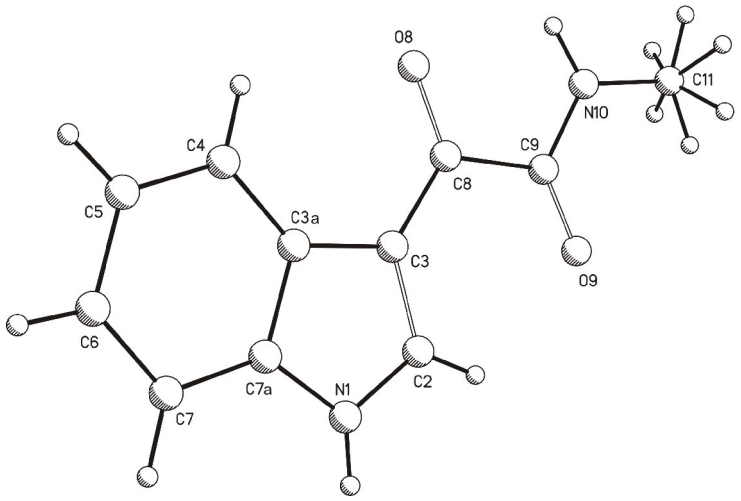


Figura 85. Estructura de rayos X de la glioxilamida **41**.

En la estructura de rayos X de la glioxilamida **49a** (Figura 86) los ángulos diedros N1-C2-C3-C8 de −175.50° y C3a-C3-C8-O8 de 1.31° indican la planaridad en el anillo de cinco miembros que se extiende al grupo C8=O en C3, y por lo tanto el nitrógeno indólico N1 adopta una geometría trigonal plana que se refleja en los ángulos de enlace C7a-N1-C2, C7a-N1-H1, H1-N1-C2 que suman 359.99°.

A partir de los ángulos diedros O8-C8-C9-O9 de 145.46°, C8-C9-N10-C11 de −167.17° y O9-C9-N10-H10 de −171.16° se puede saber que los grupos carbonilo C8=O y C9=O guardan una relación *anti*-periplanar y están desviados de la coplanaridad y que el enlace N10-H *anti*-periplanar al grupo C9=O está casi coplanar con éste, lo que indica que en estado sólido el grupo amida de la glioxilamida está desviado del plano del indol, lo que restringe la extensión de la conjugación en todo el sistema. El ángulo diedro C12-C11-N10-C9 de −159.43° coincide con lo encontrado por Da Settimo y colaboradores[31d] para algunos compuestos análogos a **49a**. La conjugación en el fragmento amida se refleja en la geometría trigonal plana de N10 ya que los ángulos de

enlace alrededor de este átomo C9-N10-H10, H10-N10-C11, C9-N10-C11A suman 359.96°.

La estructura de rayos X de **49a** (Figura 86) corresponde al isómero *Z* lo cual concuerda con lo encontrado con cálculos de TFD/B3LYP (Figura 63, pág. 82), sin embargo ambas estructuras difieren de forma importante porque a diferencia de lo encontrado en rayos X los cálculos predicen la coplanaridad del sistema indol y del fragmento glioxilamida lo cual está de acuerdo con lo observado en solución mediante RMN de ^{1}H.

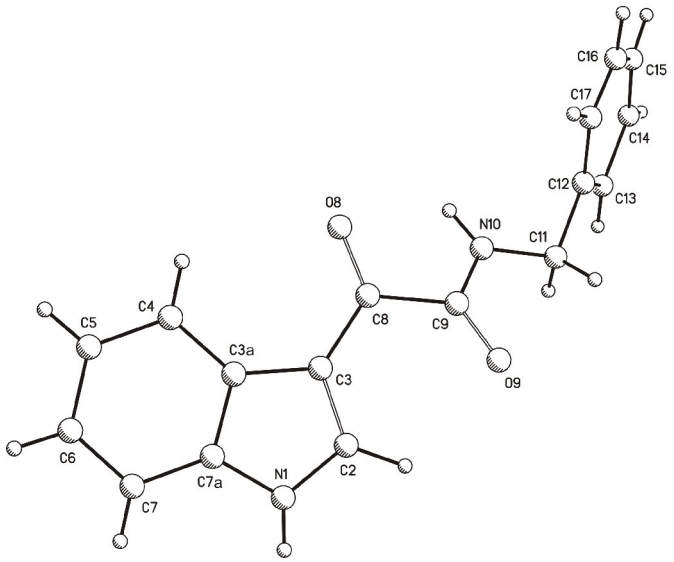


Figura 86. Estructura de rayos X de la glioxilamida **49a**.

En la figura 87 se muestra la estructura de rayos X de la glioxilamida terciaria **44**. Los ángulos diedros N1-C2-C3-C8 de 179.73° y C3a-C3-C8-O8 de –1.19° indican que el anillo de cinco miembros del indol de la glioxilamida **44** tiende a ser plano junto con el C8=O en C3 y en consecuencia el N1 adopta una geometría trigonal plana como lo

indica la suma de los ángulos de enlace C7a-N1-C2, C7a-N1-H1, H1-N1-C2 de 359.88° alrededor de este átomo.

A partir del ángulo diedro O8-C8-C9-O9 de −112.63° se sabe que en estado sólido los carbonilos C8=O y C9=O no son coplanares ya que se encuentran en planos casi perpendiculares no permitiendo la conjugación entre el 3-carboxilindol y el fragmento amida. La conjugación en el fragmento amida es evidente ya que el átomo de nitrógeno N10 presenta una geometría trigonal plana como lo indica la suma de los ángulos de enlace C9-N10-H10, H10-N10-C11 y C9-N10-C11, de 359.83°.

La estructura en estado sólido de **44** coincide con la estructura obtenida mediante cálculos de TFD a nivel B3LYP (Figura 84, pág. 112) y con lo observado en solución mediante RMN de ^{1}H que como se mencionó anteriormente el espectro de RMN de ^{1}H de **44** es de primer orden indicando una conjugación menos eficiente en el sistema indol-glioxilamida.

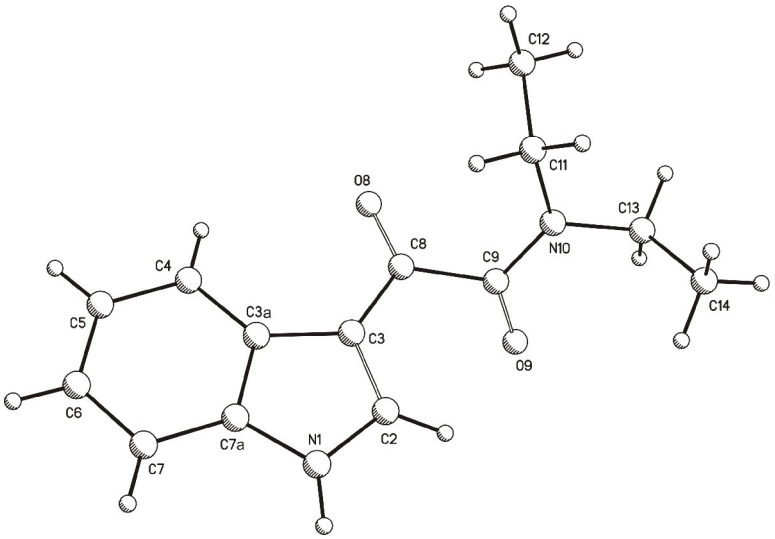


Figura 87. Estructura de rayos X de la glioxilamida **44**.

5.3 ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE LOS GLIOXILÉSTERES 46 Y 50a,b

Hasta el momento se observa que en la serie de indolilglioxilamidas primarias y secundarias **41**, **45**, **49a**, **49g**, **51a-c** el anillo del indol y el sistema glioxilamida se encuentran coplanares haciendo más efectiva la conjugación en todo el sistema y favoreciendo los acoplamientos a larga distancia a cinco y seis enlaces, lo cual se refleja en los espectros de RMN de ^{1}H de orden superior que muestran estos compuestos. La glioxilamida terciaria **44** conteniendo dos grupos etilo en el fragmento amida presenta un espectro de RMN de ^{1}H de primer orden, en el cual es importante resaltar que la diferencia de desplazamiento químico entre los protones H5 y H6 es mayor y que el desplazamiento químico del NH indólico aparece a frecuencias más bajas que en el resto de las glioxilamidas (Figura 81, pág. 108).

En el apartado de antecedentes se indicó que el *N*-carbometoxi-indolilglioxilmetiléster **33** presenta un espectro de ^{1}H de orden superior,[40] lo que sugiere que un sustituyente glioxiléster en posición C3 también hace más efectiva la conjugación del sistema indólico.

Para evaluar si el incrementar el volumen del grupo alcoxilo en los glioxilésteres afecta la efectividad de la conjugación, se analizaron los espectros de RMN de ^{1}H y las estructuras de mínima energía de los indolilglioxilésteres **46** y **50a**,**b**.

5.3.1 1H-3-indolilglioxilato de metilo (46)

El espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **46** (Figura 88) se asignó haciendo las mismas consideraciones que para las glioxilamidas. Así, la señal simple ancha en 12.40 ppm se asignó al NH y la señal doble en 8.42 ppm (J = 3.3 Hz) correspondió a H2. La señal múltiple en 8.15 ppm se asignó a H4 y por lo tanto la señal múltiple en 7.53 ppm se asignó a H7. Las señales de los protones H5 y H6 se identificaron con ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 89). Así, al irradiar la señal de H4, la señal triple de dobles en 7.28 ppm que cambió a una señal triple se asignó a H6 y la señal triple de dobles en 7.25 ppm que se convirtió en una señal doble se asignó a H5. Finalmente, la señal simple en 3.90 ppm se asignó a los protones del grupo metilo del éster.

El espectro de RMN de $^{13}C\ \{^{1}H\}$ (Figura 90) se asignó a partir del espectro de RMN de ^{1}H ya asignado con ayuda de los diagramas de correlación HMQC y HMBC (Figuras 91 y 92). Así, en la figura 90 se observan las señales de los carbonos protonados C2 en 138.4 ppm, C6 en 123.8 ppm, C5 en 122.9 ppm, C4 en 121.2 ppm, C7 en 112.7 ppm y la del carbono del grupo metilo del éster en 52.5 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios y los carbonos carbonílicos de los grupos cetona y éster se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 92). La señal en 178.7 ppm se asignó al carbono carbonílico de cetona C8 porque mostró correlación a tres enlaces con la señal en 8.42 ppm perteneciente a H2. La señal en 164.0 ppm se asignó al carbono carbonílico del éster C9 al mostrar correlación a tres enlaces con la señal en 3.90 ppm correspondiente a los protones del grupo metilo del éster. La señal en 136.7 ppm se asignó a C7a ya que mostró correlación a dos enlaces con la señal en 7.53 ppm de H7 y a tres enlaces con las señales en 8.42, 8.15 y 7.28 ppm correspondientes a H2, H4 y H6. La señal en 125.5 ppm se asignó a C3a al mostrar correlación a tres enlaces con las señales en 8.42, 7.53 y 7.25 ppm de H2, H7 y H5, respectivamente. Finalmente, la señal en 112.5 ppm se asignó a C3 porque mostró correlación a dos enlaces con la señal en 8.42 ppm de H2.

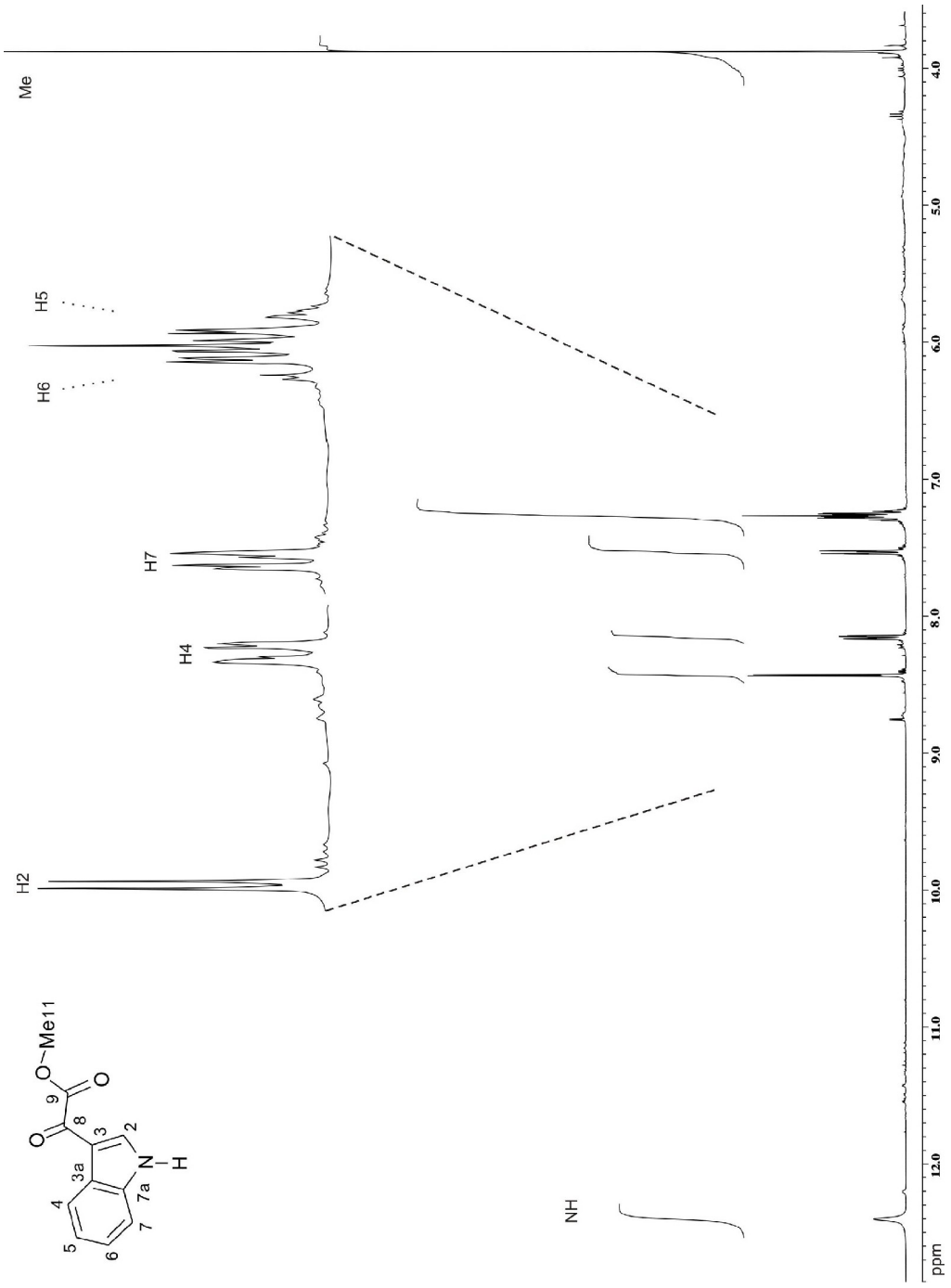


Figura 88. Espectro de RMN de ^{1}H de **46** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

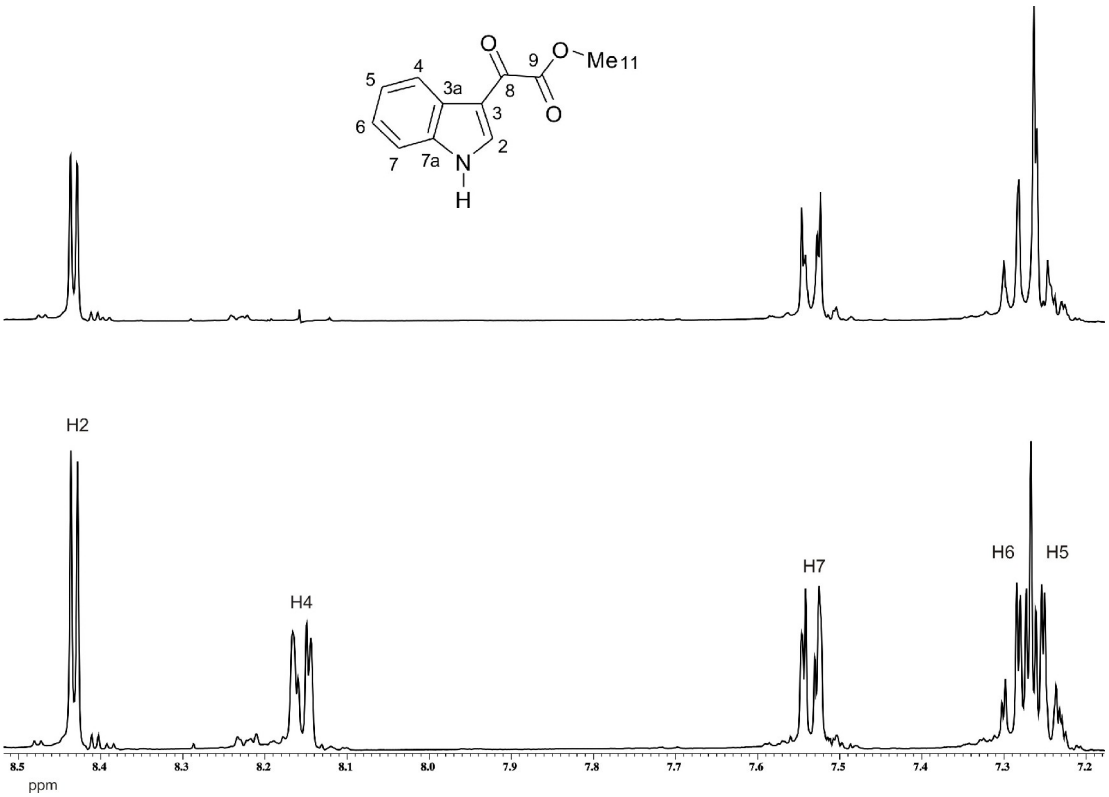


Figura 89. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **46**. Irradiación de la señal en 8.15 ppm de H4.

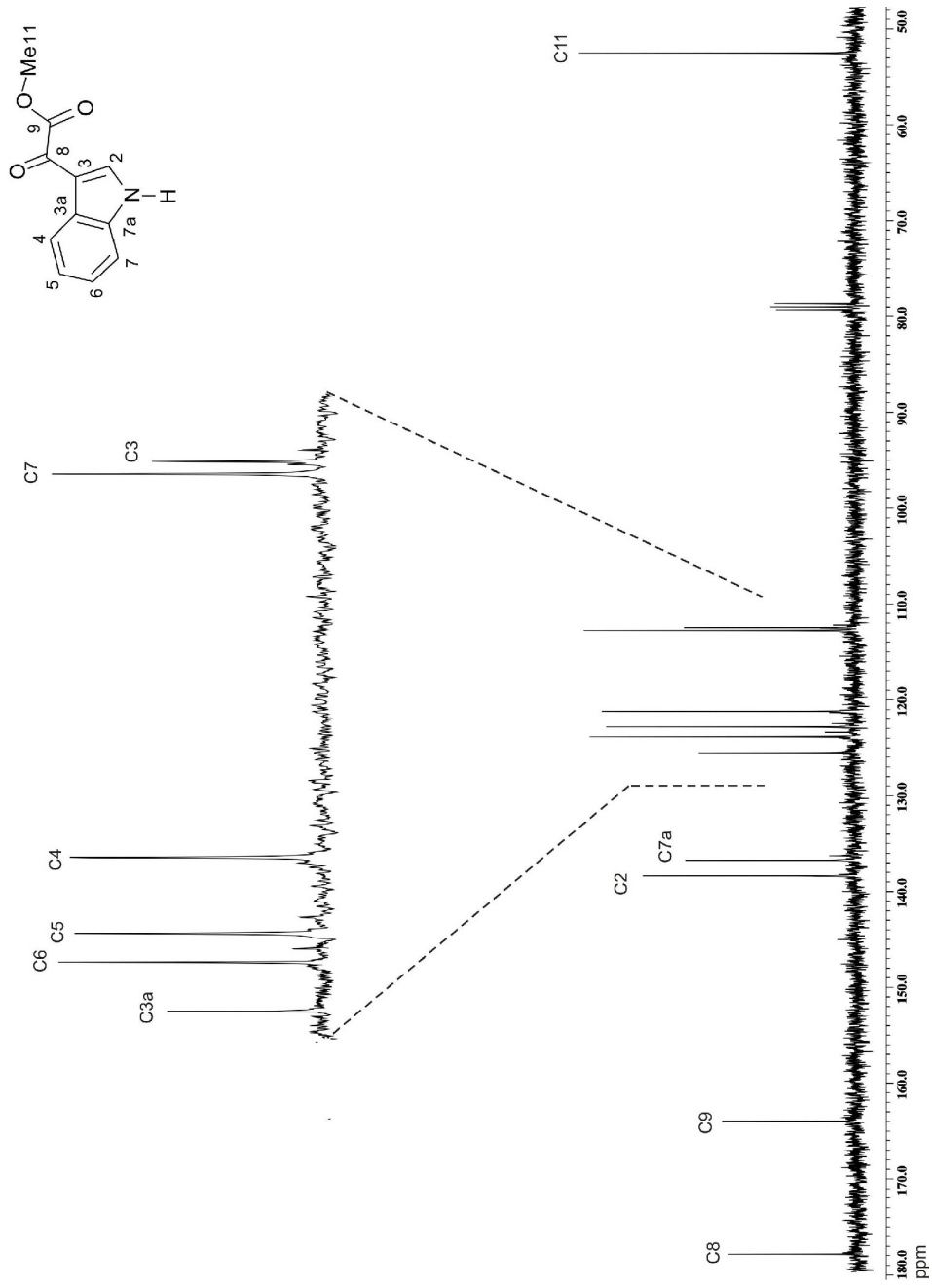


Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C de **46** en DMSO-d_6 a 100 MHz.

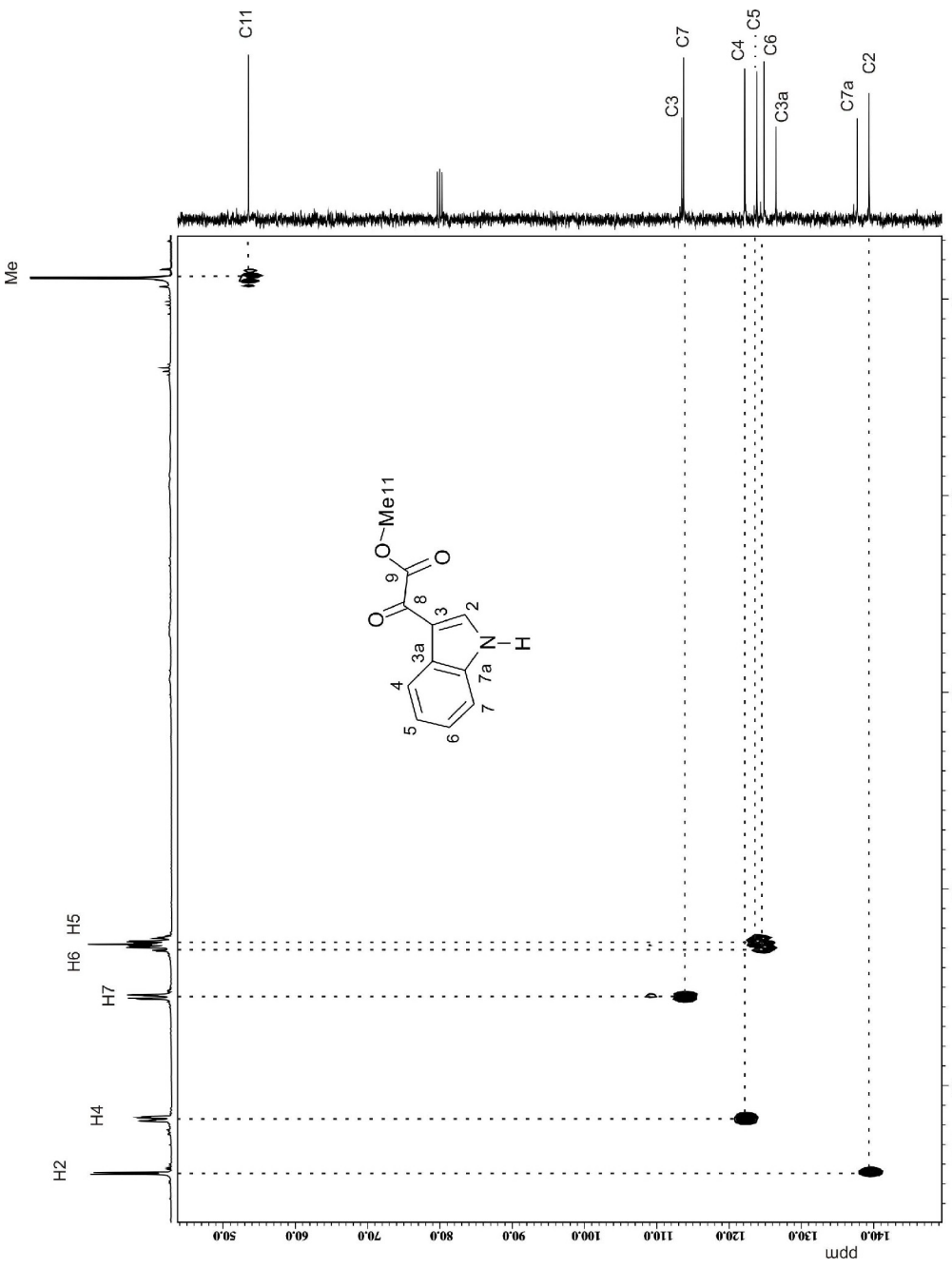


Figura 91. Fragmento del diagrama de correlación HMQC $^{1}H/^{13}C$ de **46** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

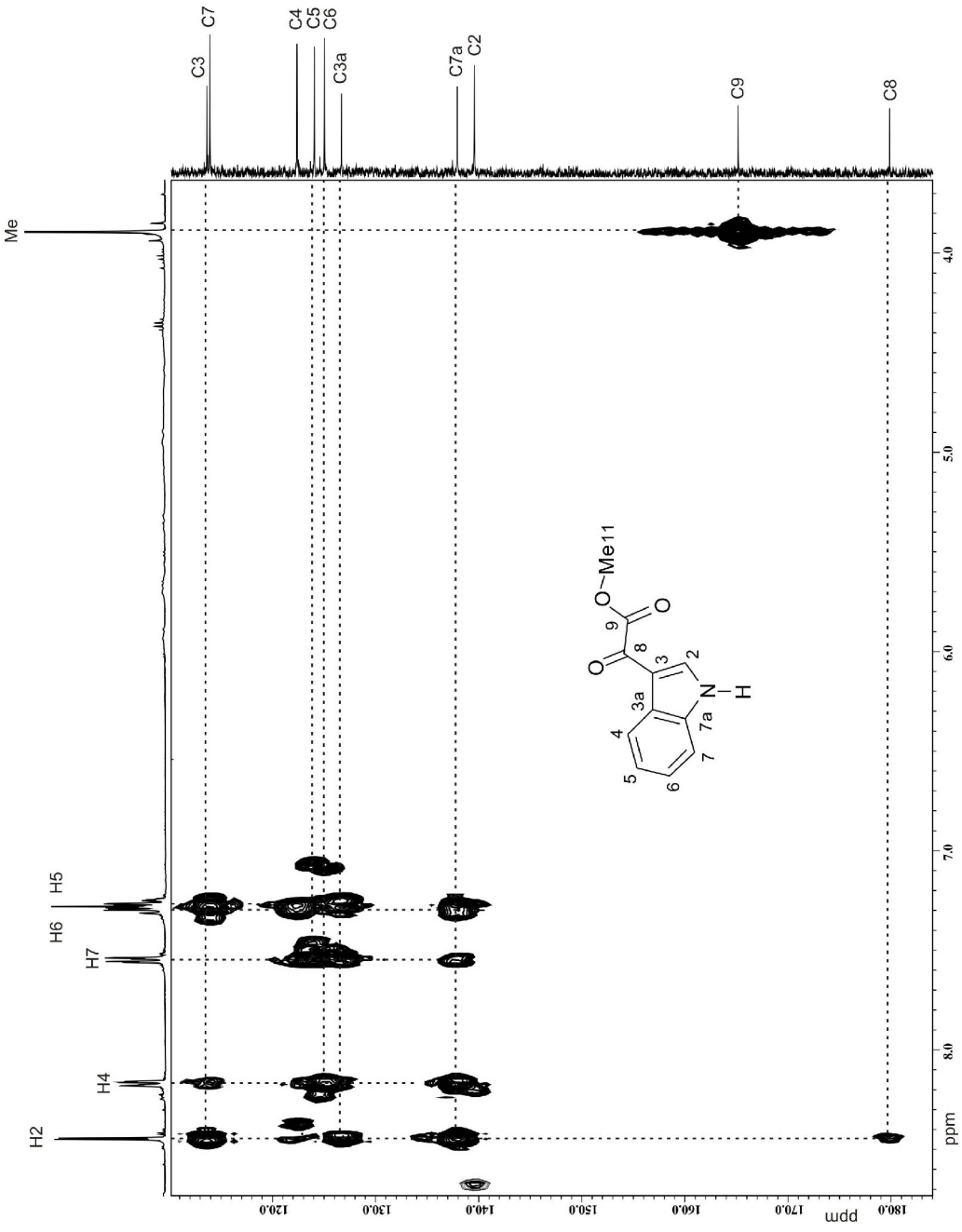


Figura 92. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^{1}H/^{13}C$ de **46** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

Como se aprecia en la figura 88, el patrón de acoplamiento de las señales para los protones aromáticos H4 y H7 es de orden superior, por lo que resultó necesario llevar a cabo la simulación del espectro de RMN de ^{1}H para establecer la multiplicidad de las señales y obtener el valor de las constantes de acoplamiento. Usando el programa MestReC[46] se simuló un sistema de seis espines (NH, H2, H4, H5, H6 y H7). En la figura 93 se muestra el espectro teórico y el experimental. Los resultados de la simulación espectral se compararon con los datos experimentales mediante una relación de mínimos cuadrados (RMS) encontrándose un error de frecuencia de 0.4.

En la tabla 17 se indican los δ y *J* calculados, donde se observan acoplamientos a larga distancia $^{5}J_{2,4}$, $^{5}J_{2,7}$, $^{5}J_{4,7}$ (Figura 94), al igual que en las simulaciones de los espectros de las glioxilamidas.

Tabla 17. Constantes de acoplamiento (*J*) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **46**.

Protón	δ (ppm)	*J* (Hz)
NH	12.40	$^{3}J_{1,2} = 3.3$
H2	8.42	$^{5}J_{2,4} = -0.4$
		$^{5}J_{2,7} = 0.4$
H4	8.15	$^{3}J_{4,5} = 7.7$
		$^{4}J_{4,6} = 1.3$
		$^{5}J_{4,7} = 0.8$
H5	7.25	$^{3}J_{5,6} = 7.1$
		$^{4}J_{5,7} = 1.2$
H6	7.28	$^{3}J_{6,7} = 7.5$
H7	7.53	

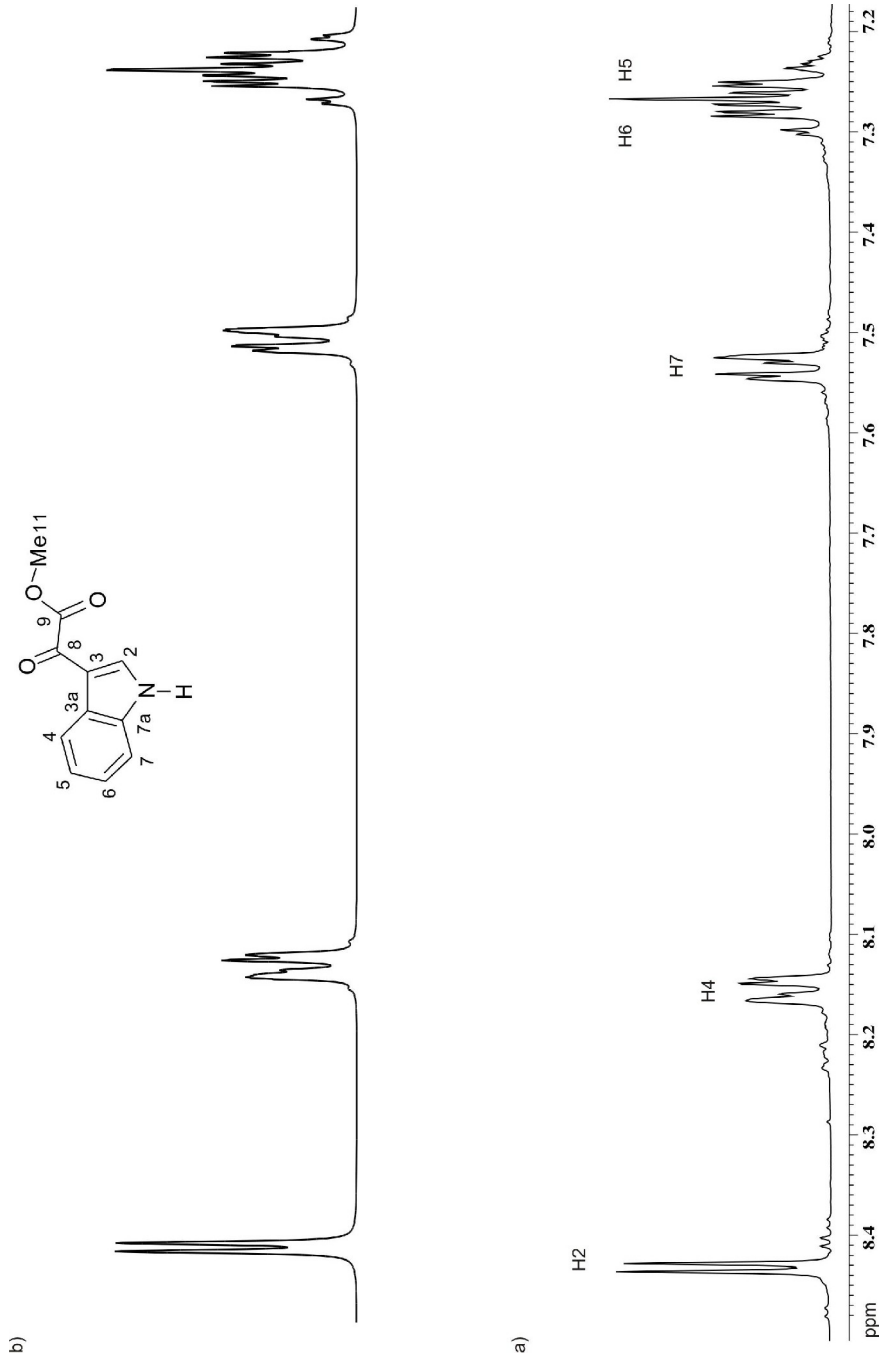
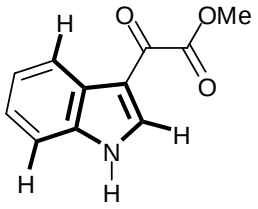


Figura 93. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en DMSO-d_6 a 400 MHz de **46**. b) Espectro simulado.

Así también, el espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **46** (Figura 88) muestra que la diferencia de desplazamiento químico ($\Delta\delta$) entre H5 y H6 es muy pequeña y las señales se ven modificadas por el "efecto tejado" (Figura 95).



46

Figura 94. Constantes de acoplamiento a cinco enlaces en el glioxiléster **46**.

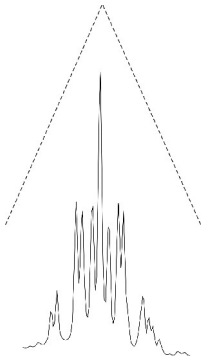
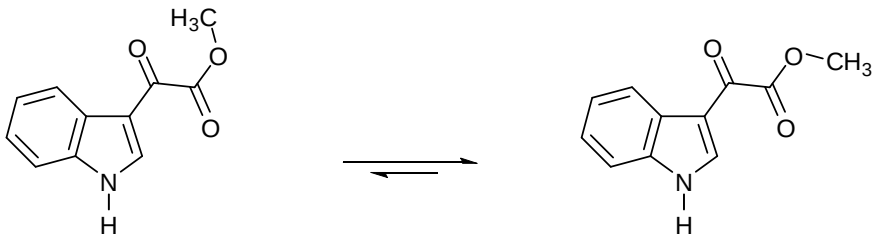


Figura 95. Efecto tejado que se observa en la apariencia de las señales de los protones H5 y H6 del glioxiléster **46**.

Esto sugiere que el sistema indólico está en conjugación con el glioxiléster, siendo posible encontrar dos confórmeros planos producidos por el giro del enlace O=C-O originando los isómeros *E* y *Z* que se muestran en el esquema 4.



(*E*)-**46** (*Z*)-**46**

Esquema 4. Confórmeros planos *E* y *Z* para el compuesto **46**.

Uno de los principales efectos electrónicos en los ésteres es la conjugación de los pares de electrones libres del átomo de oxígeno con el sistema π del grupo carbonilo como se muestra en la figura 96. Para que la conjugación se efectúe, es necesario que el átomo de oxígeno tenga hibridación sp^2.

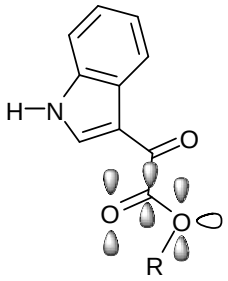


Figura 96. Interacción de los pares de electrones libres del oxígeno con el grupo carbonilo del éster.

En la conformación *Z* de los glioxilésteres, el otro par de electrones libre del átomo de oxígeno que se encuentra perpendicular al sistema π del grupo carbonilo puede alinearse para interactuar con el orbital sigma de antienlace (σ*) del enlace C-O del grupo carbonilo (Figura 97 inciso a). En la conformación *E* dicho par de electrones libre del átomo de oxígeno interacciona con el orbital σ* del enlace C-C (Figura 97, inciso

b). Debido a que el orbital σ* C-O es mejor aceptor de electrones que el orbital σ* C-C, se considera que la conformación *Z* es la más estable.[49]

Así, el confórmero Z en los glioxilésteres es más estable que el confórmero *E* debido a que el equilibrio está gobernado por efectos electrónicos más que por efectos estéricos.

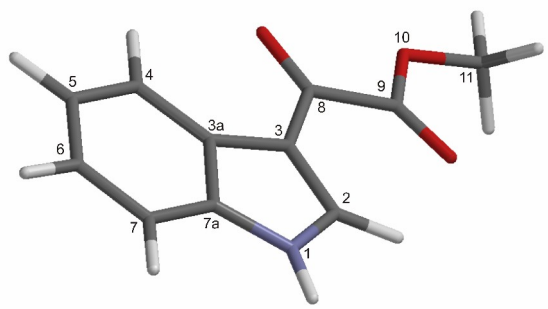
Z *E*

a) b)

Figura 97. Interacción de los pares de electrones libres del oxígeno con el grupo carbonilo del éster.

Comparando a las amidas con los ésteres, resulta que la estabilización por resonancia es mejor en las amidas debido a que el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno y por tanto, mejor donador de electrones.

La estructura de mínima energía de **46** se calculó utilizando el programa Spartan 04[47] mediante cálculos de mecánica molecular (MMFF)[48] y posterior reoptimización de la geometría aplicando la Teoría de Funcionales de la Densidad a un nivel B3LYP.[23,47] En la figura 98 se muestra la estructura de mínima energía de **46** (E_{TFD} = −705.0096760 Hartrees), en donde se observa que el confórmero preferido es el *Z* y que el indol y el fragmento glioxilato en C3 se encuentran aproximadamente en el mismo plano, lo cual se hace evidente por los ángulos diedros calculados para **46** con valores cercanos a 0° y 180° (Tabla 18). Por otra parte, el átomo de N1 tiene una geometría trigonal plana ya que los ángulos de enlace alrededor de éste átomo suman 360° (Tabla 18).



46

Figura 98. Estructura de mínima energía del glioxilato **46** (E_{TFD} = –705.0096760 Hartrees).

Tabla 18. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento glioxilato en **46** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
C7a-N1-C2-C3	–0.10	C7a-N1-C2	110.12
C2-C3-C8-C9	–0.27	C7a-N1-H1	125.22
C4-C3a-C3-C8	–0.34	H1-N1-C2	124.66
C3-C8-C9-O9	–4.78		
O8-C8-C9-O9	175.16		
C8-C9-O10-C11	179.42		
O9-C9-O10-C11	–0.37		

5.3.2 1H-3-indolilglioxilato de isopropilo (50a)

El espectro de RMN de ^{1}H (Figura 99) para este compuesto se asignó partiendo de los mismos antecedentes que para el compuesto **46**. Así, la señal simple ancha en 12.38 ppm se asignó al NH; la señal simple en 8.38 ppm se asignó a H2 y las señales múltiples en 8.17 y 7.55 ppm se asignaron a H4 y H7, respectivamente.

Las señales debidas a H5 y H6 se asignaron con ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 100). De esta manera, al irradiar la señal de H7 en 7.55 ppm la señal triple de dobles en 7.28 ppm que cambió a una doble ancha se asignó a H6 y la señal triple de dobles en 7.25 ppm que cambió a una triple se asignó a H5. La señal héptuple en 5.17 ppm (J = 6.2 Hz) se asignó al protón del metino y la señal doble en 1.33 ppm (J = 6.2 Hz) se asignó a los protones de los metilos del grupo isopropilo.

El espectro de RMN de ^{13}C {^{1}H}(Figura 101) se asignó a partir del espectro de ^{1}H ya asignado con ayuda del diagrama HMQC (Figura 102). Así, en la figura 101 se pueden observar las señales de los carbonos protonados, C2 en 138.0 ppm, C6 en 123.8 ppm, C5 en 122.8, C4 en 121.2 ppm, C7 en 112.8 ppm, C11 en 69.7 ppm y C12,13 en 21.5 ppm.

Las señales de los carbonos cuaternarios y de los carbonos carbonílicos se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figura 103). La señal en 179.5 ppm se asignó a C8 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal de H2 (8.38 ppm) y por tanto la señal en 163.2 ppm se asignó a C9. La señal en 136.7 ppm se asignó a C7a porque muestra correlación a tres enlaces con la señales de H2 (8.38 ppm), H4 (8.17 ppm) y H6 (7.28 ppm) y a dos enlaces con la señal de H7 (7.55 ppm). La señal en 125.5 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales de H2 (8.38 ppm) y H7 (7.55 ppm). La señal en 112.4 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal de H2 (8.38 ppm) y a tres enlaces con la señal de H4 (8.17 ppm).

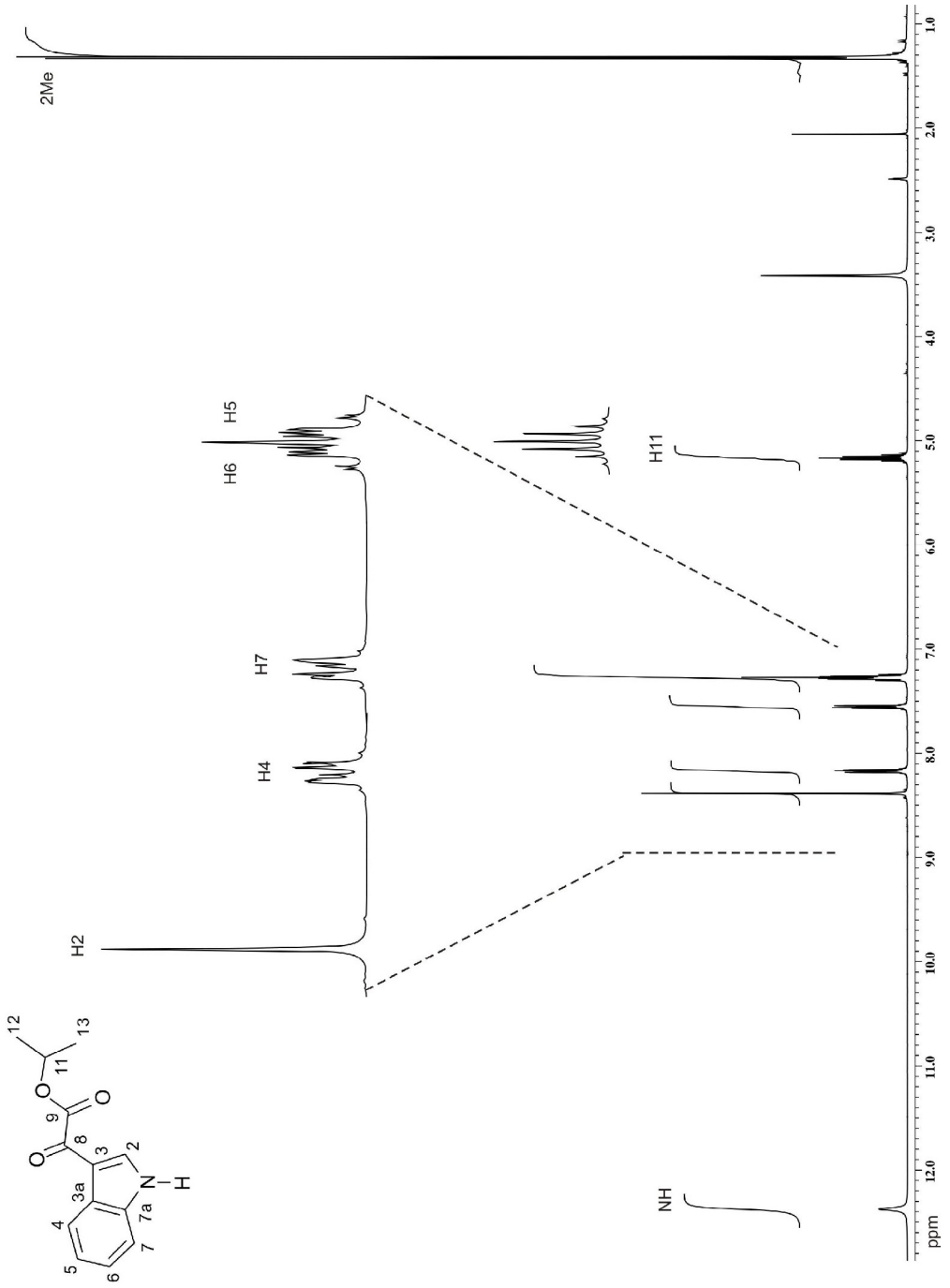


Figura 99. Espectro de RMN de ^{1}H de **50a** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

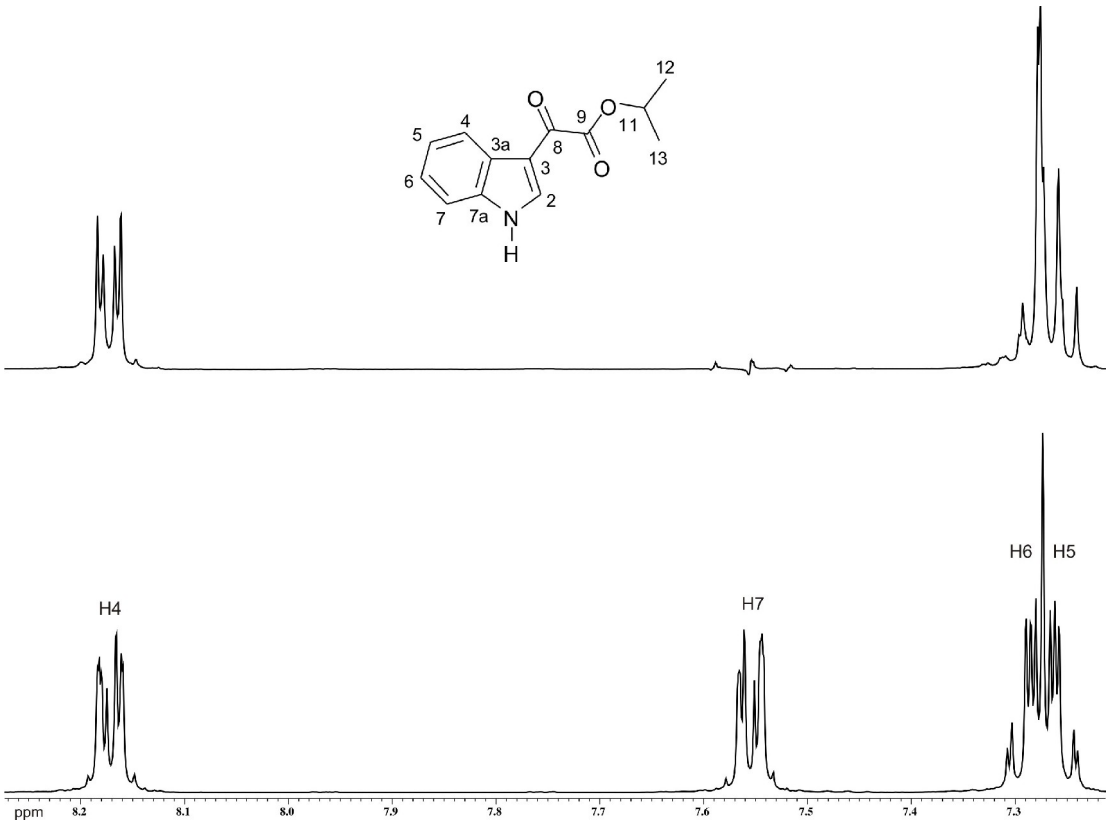


Figura 100. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **50a**. Irradiación de la señal en 7.55 ppm de H7.

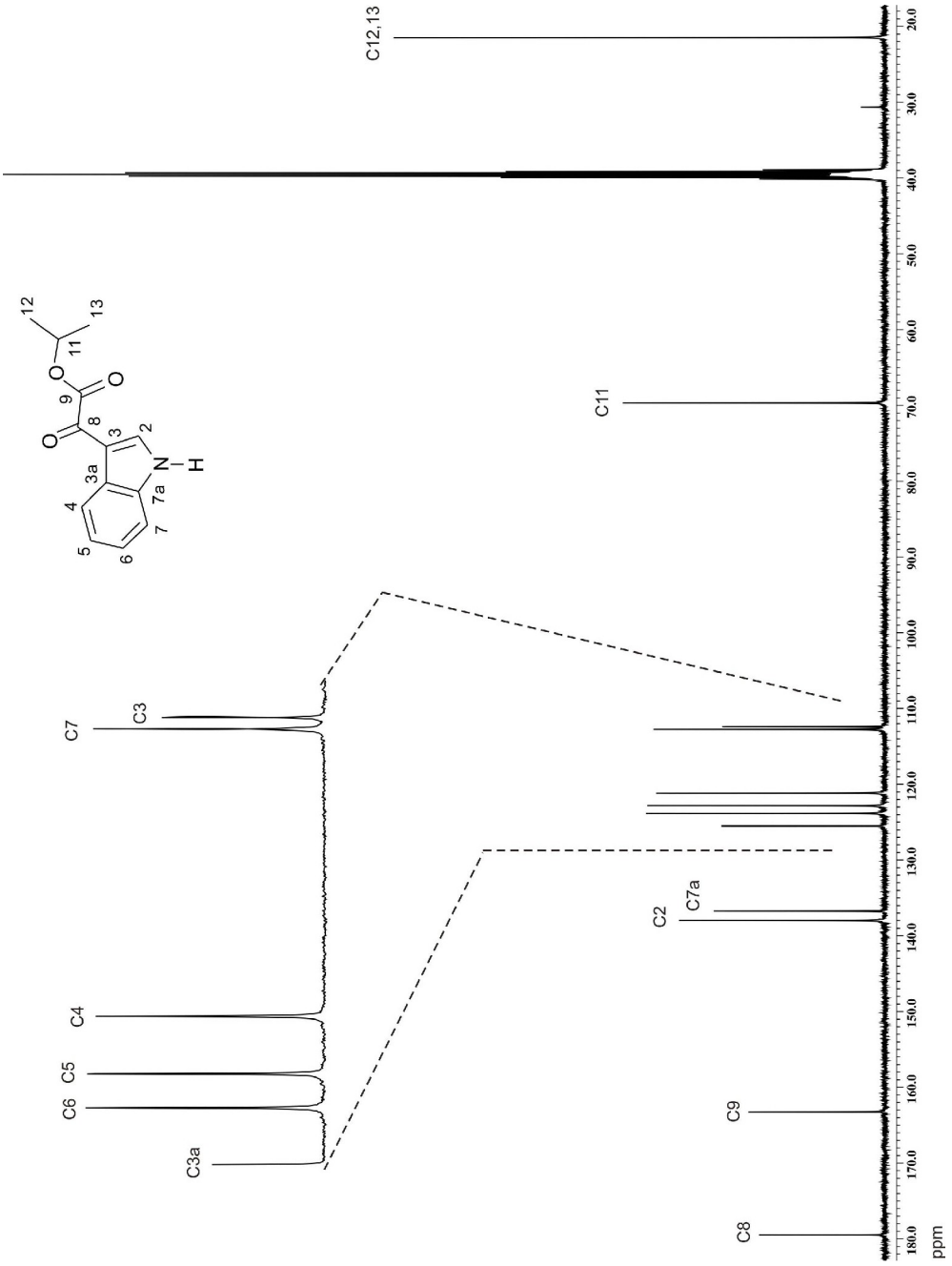


Figura 101. Espectro de RMN de ^{13}C de **50a** en DMSO-d_6 a 100 MHz.

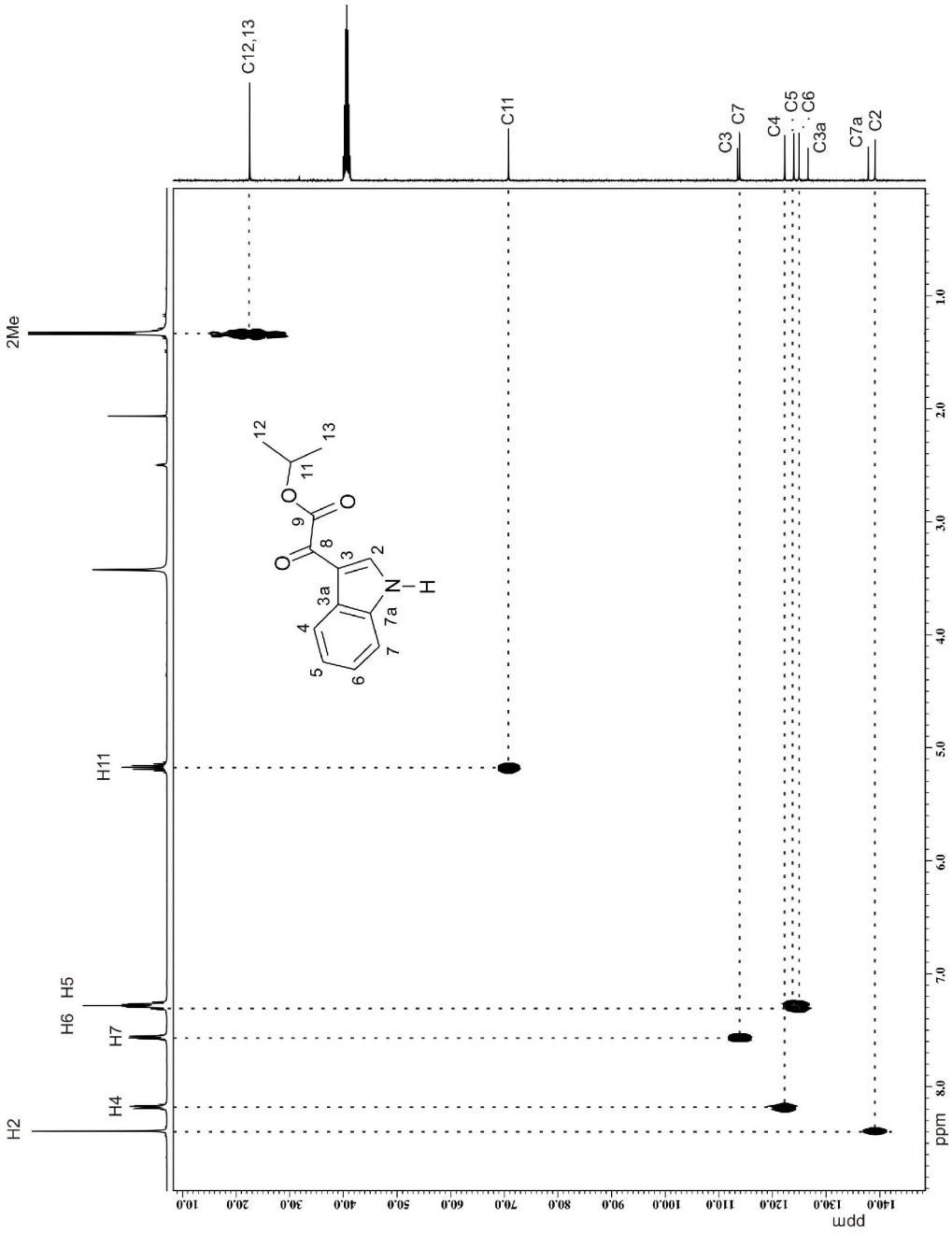


Figura 102. Fragmento del diagrama de correlación HMQC $^{1}H/^{13}C$ de **50a** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

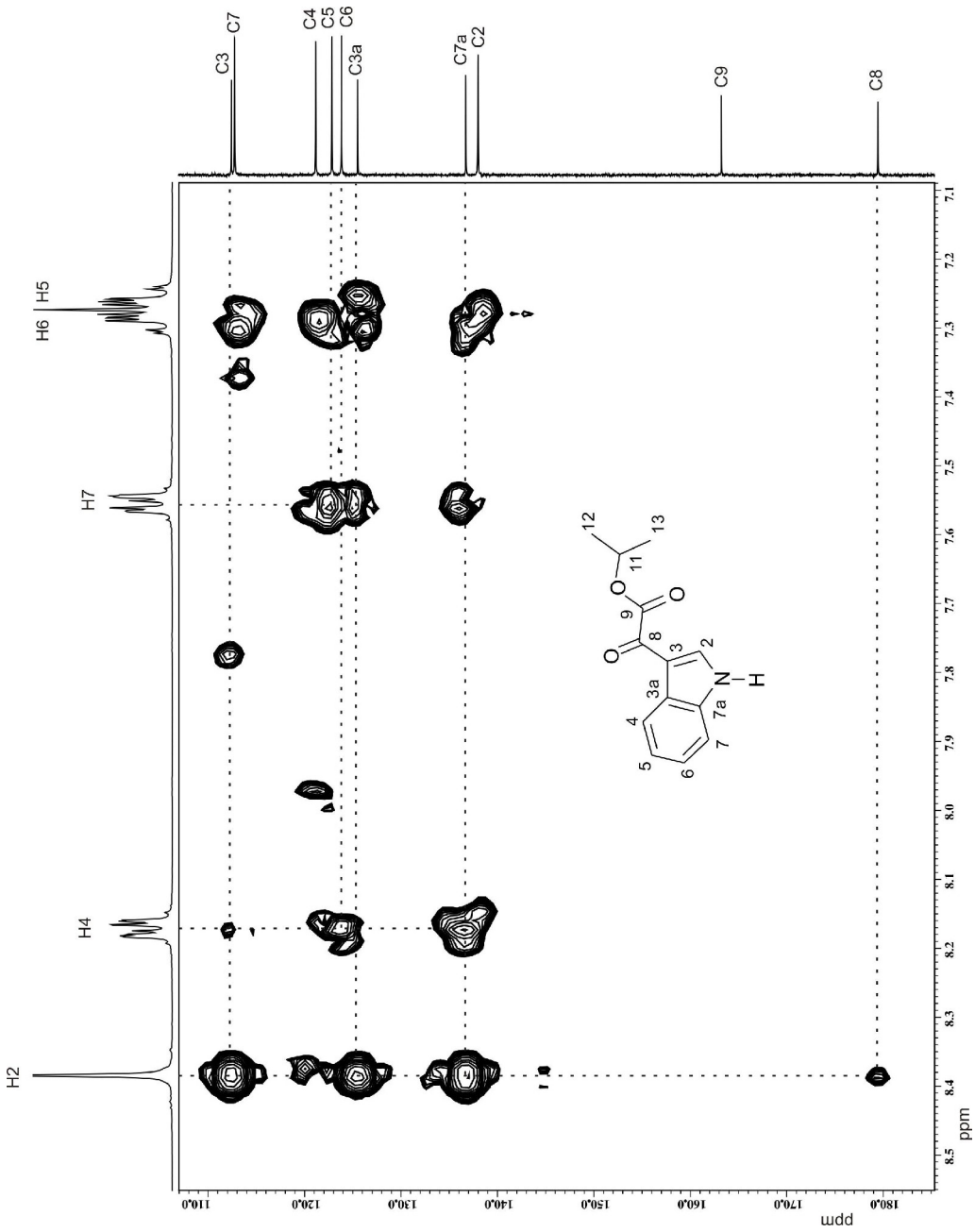


Figura 103. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^{1}H/^{13}C$ de **50a** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

En la figura 99 se observa que el patrón de acoplamiento de las señales de los protones aromáticos es de orden superior; para obtener el valor de los desplazamientos químicos y de las constantes de acoplamiento se llevó a cabo la simulación del espectro. De esta manera, para el glioxiéster **50a** se simuló un sistema de cinco espines (H2, H4, H5, H6 y H7) y después de varias iteraciones se obtuvo el espectro que se muestra en la figura 104. Los valores de δ y *J* se muestran en la tabla 19. Los datos calculados fueron satisfactorios con los datos experimentales (valor de error de frecuencia, RMS = 0.3).

Tabla 19. Constantes de acoplamiento (*J*) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **50a**.

Protón	δ (ppm)	*J* (Hz)
H2	8.38	$^{5}J_{2,4} = -0.5$
		$^{5}J_{2,7} = -0.4$
H4	8.17	$^{3}J_{4,5} = 7.6$
		$^{4}J_{4,6} = 1.8$
		$^{5}J_{4,7} = 1.0$
H5	7.25	$^{3}J_{5,6} = 7.1$
		$^{4}J_{5,7} = 1.4$
H6	7.28	$^{3}J_{6,7} = 7.6$
H7	7.55	

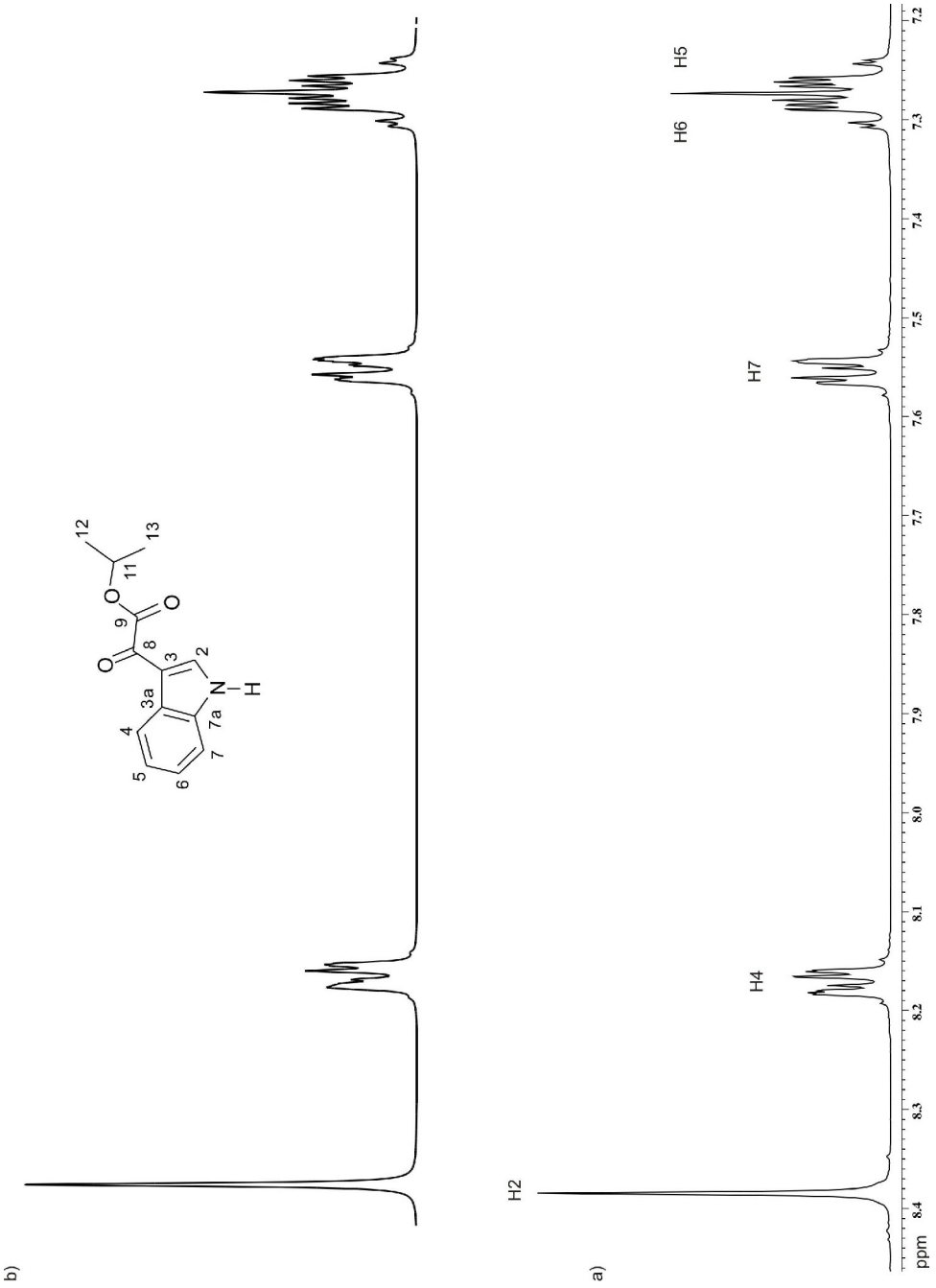
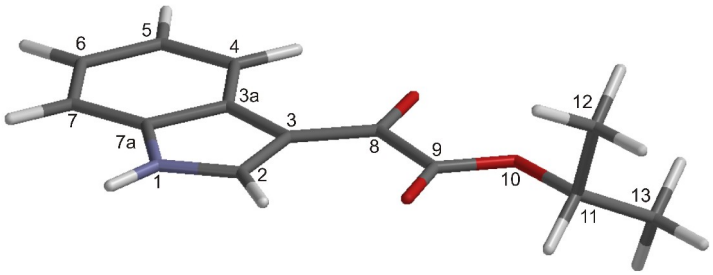


Figura 104. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en DMSO-d_6 a 400 MHz de **50a**. b) Espectro simulado.

La estructura de mínima energía del glioxilato **50a** (Figura 105) se calculó mediante mecánica molecular (MMFF)[47,48] y la geometría se reoptimizó con TFD (B3LYP).[23,47] Los ángulos diedros calculados para el anillo de cinco miembros del indol y el fragmento glioxilato (Tabla 20) indican que la molécula es plana y que el carbono C11 se encuentra en el mismo plano del glioxilo. El átomo de nitrógeno N1 tiene geometría trigonal plana porque los ángulos de enlace alrededor de él suman 360°. Las características estructurales determinadas para **50a** están de acuerdo con los acoplamientos a cinco enlaces $^{5}J_{2,4}$, $^{5}J_{2,7}$, $^{5}J_{4,7}$ observados experimentalmente.



50a

Figura 105. Estructura de mínima energía del glioxilato **50a** (E_{TFD} = −783.6461117 Hartrees).

Tabla 20. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento glioxilato en **50a** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
C7a-N1-C2-C3	0.02	C7a-N1-C2	110.12
C2-C3-C8-C9	0.47	C7a-N1-H1	125.22
C4-C3a-C3-C8	–0.02	H1-N1-C2	124.66
C3-C8-C9-O9	–3.66		
O8-C8-C9-O9	176.30		
C8-C9-O10-C11	–179.48		
O9-C9-O10-C11	0.40		

5.3.3 1H-3-indolilglioxilato de *terc*-butilo (50b)

El espectro de RMN de ^{1}H (Figura 106) del compuesto **50b** correspondió a un espectro de primer orden; mostró una señal simple ancha en 12.33 ppm que se asignó al NH, la señal doble ancha en 8.30 ppm (J = 2.6 Hz) se asignó a H2 y las dos señales dobles anchas en 8.16 ppm (J = 6.6 Hz) y 7.55 ppm (J = 7.2 Hz) se asignaron a H4 y H7 respectivamente. Las señales debidas a H5 y H6 se asignaron inicialmente por analogía con los espectros de los glioxilésteres **46** y **50a**. Posteriormente dicha asignación se confirmó con ayuda de los diagramas de correlación HMQC y HMBC (Figuras 108, 109). Así, la señal triple de dobles (J = 7.2, 1.8 Hz) en 7.28 ppm se asignó a H6 y la señal triple de dobles (J = 7.1, 1.7 Hz) en 7.25 ppm correspondió a H5. Finalmente, la señal simple en 1.60 ppm se asignó a los tres metilos del grupo *terc*-butilo.

El espectro de RMN de ^{13}C {^{1}H}(Figura 107) se asignó a partir del espectro de ^{1}H ya asignado con ayuda del diagrama HMQC (Figura 108). En la figura 107 se observan las señales de los carbonos protonados, C2 en 137.6 ppm, C6 en 123.8 ppm, C5 en 122.8, C4 en 121.2 ppm, C7 en 112.8 ppm y C12-14 en 27.6 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios y los carbonos carbonílicos se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figura 109). Así, la señal en 180.1 ppm se asignó a C8 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal de H2 en 8.30 ppm y la señal en 163.3 ppm se asignó a C9. La señal en 136.7 ppm se asignó a C7a ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal de H7 en 7.55 ppm y a tres enlaces con las señales de H2 en 8.30 ppm y H4 en 8.16 ppm. La señal en 125.5 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales de H2 en 8.30 ppm y H5 en 7.25 ppm. La señal en 112.2 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal de H2 en 8.30 ppm y a tres enlaces con la señal de H4 en 8.16 ppm. Finalmente, la señal en 83.3 ppm que correlaciona a dos enlaces con los hidrógenos de los metilos del grupo *terc*-butilo se asignó a C11. La correlación a tres enlaces entre H4 (8.16 ppm) y C6 en (123.8 ppm) confirmó la asignación de C6 y C5 (122.8 ppm) y en consecuencia de H6 (7.28 ppm) y H5 (7.25 ppm).

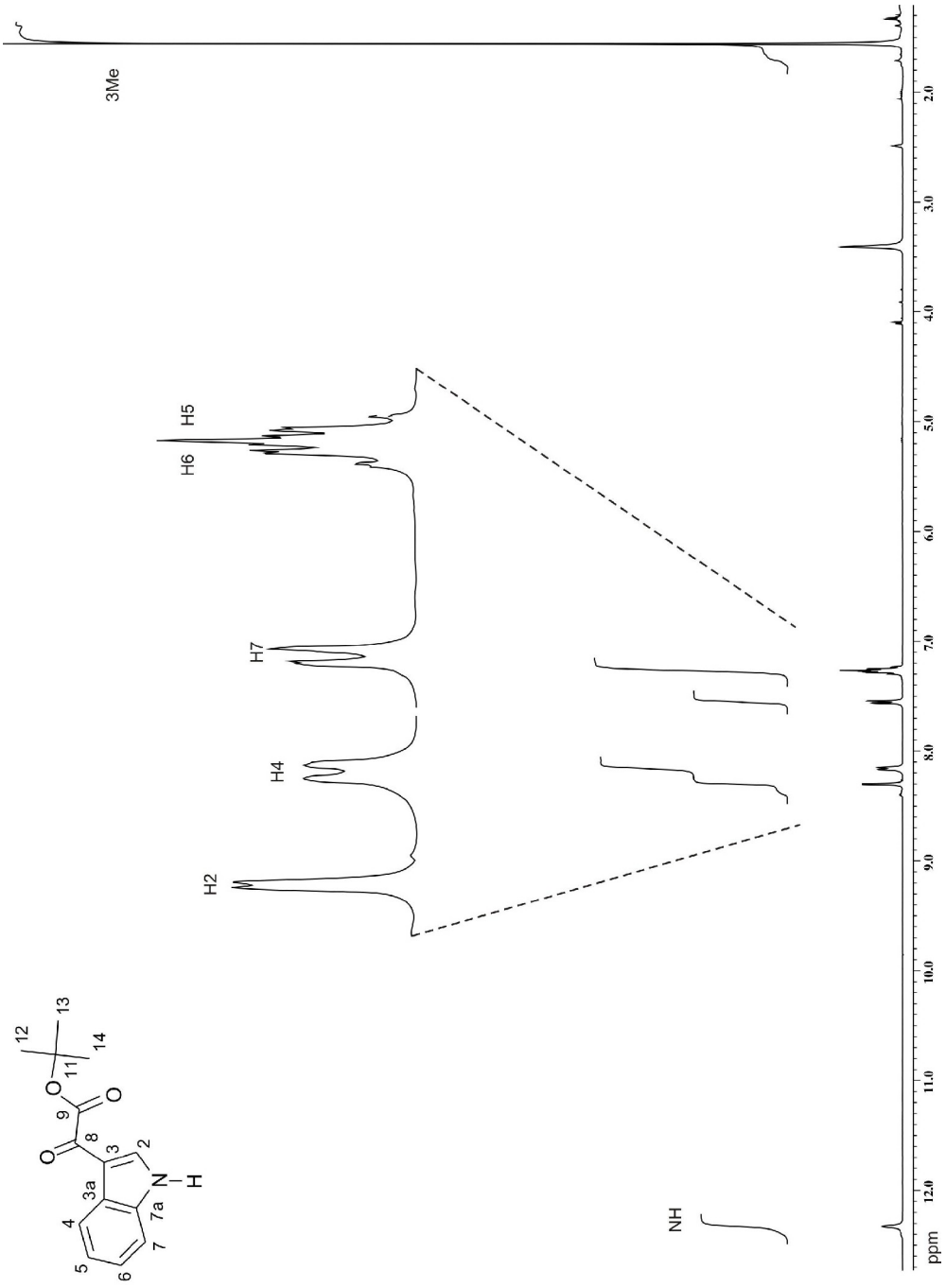


Figura 106. Espectro de RMN de ^{1}H de **50b** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

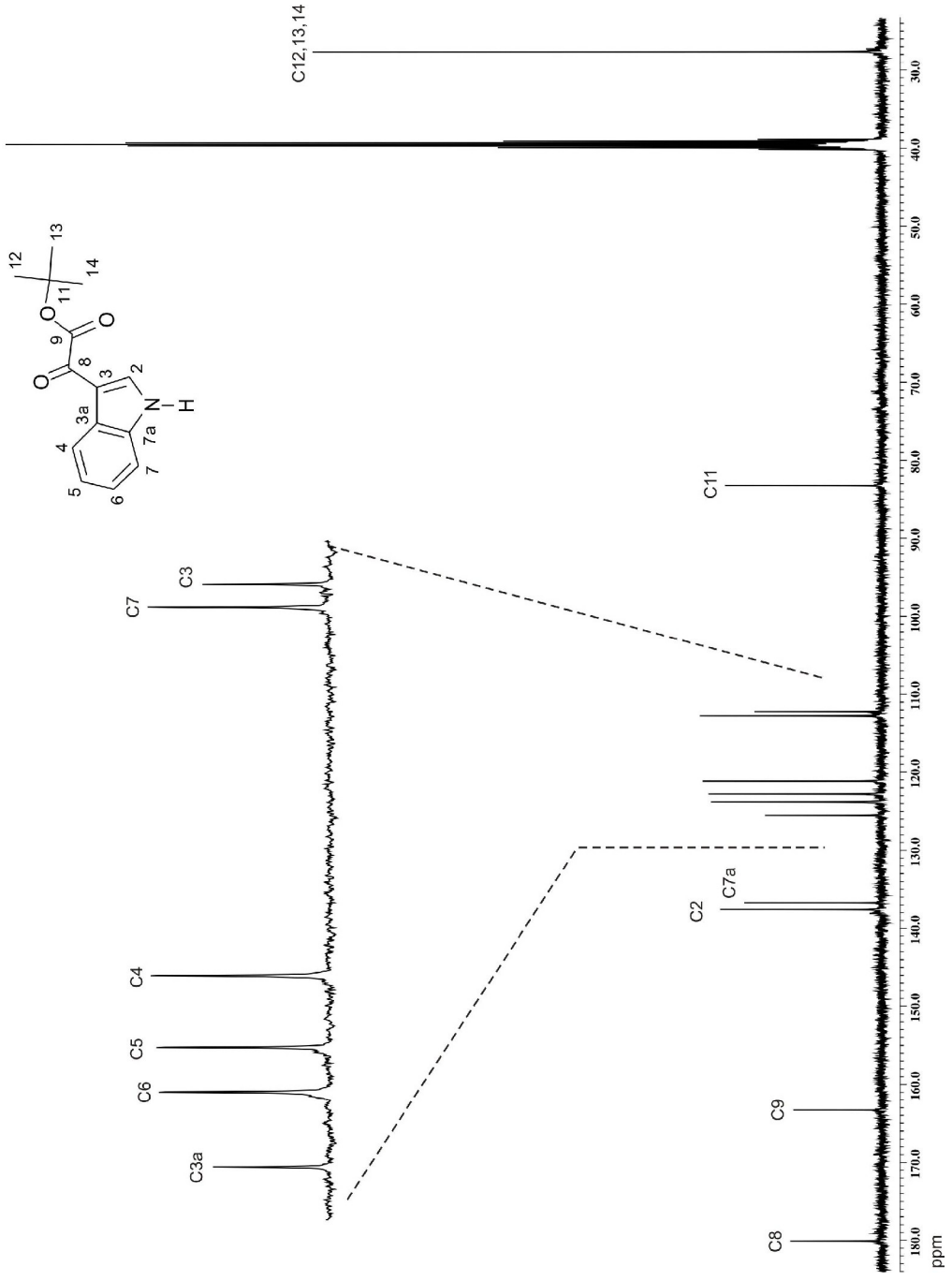


Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C de **50b** en DMSO-d_6 a 100 MHz.

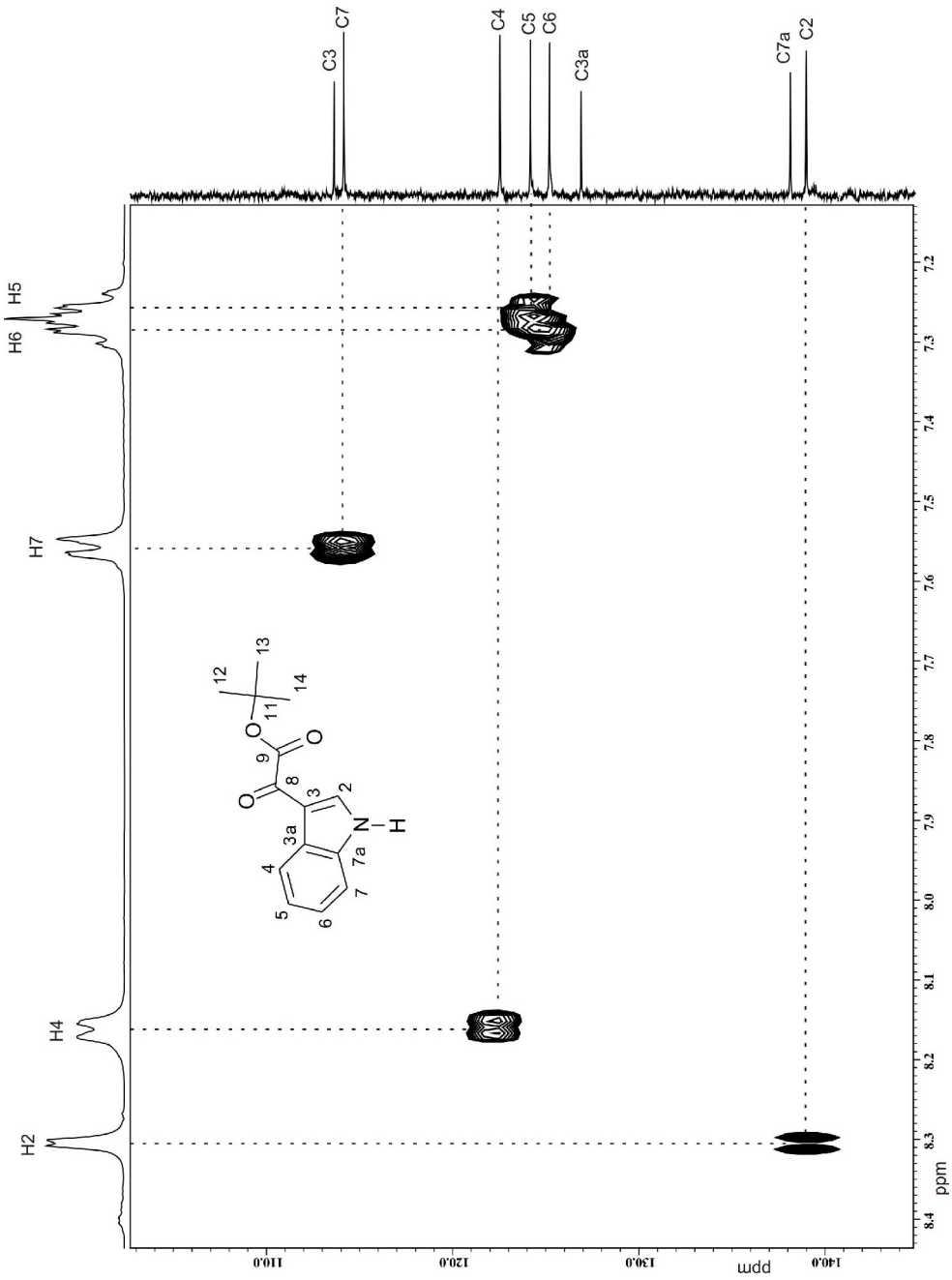


Figura 108. Fragmento del diagrama de correlación HMQC $^{1}H/^{13}C$ de **50b** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

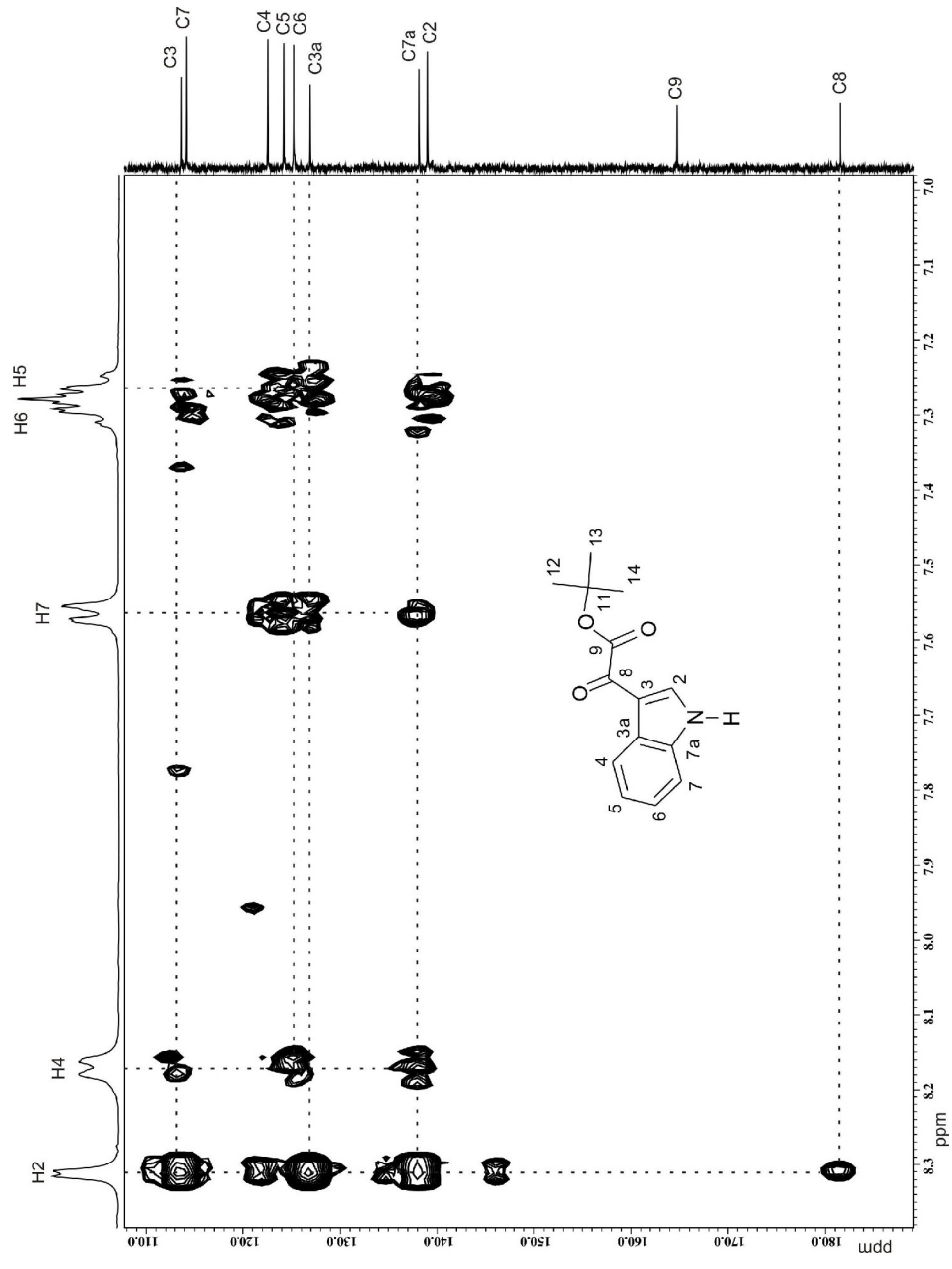


Figura 109. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^{1}H/^{13}C$ de **50b** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

Como se observa en la figura 106 el espectro de **50b** es de primer orden y las señales de los protones aromáticos H4 y H7 son anchas, lo que sugiere que un grupo más voluminoso como el *terc*-butilo en el fragmento glioxiléster afecta la eficiencia en la conjugación que da como resultado valores pequeños para las constantes de acoplamiento a larga distancia ^{5}J originando las señales anchas.

La estructura de mínima energía del glioxiléster **50b** (Figura 110) se calculó mediante mecánica molecular[47,48] y se reoptimizó con TFD a un nivel B3LYP.[23,47] En esta estructura el anillo de cinco miembros del indol es plano en donde N1 presenta una geometría trigonal plana como lo indica la suma de los ángulos de enlace alrededor de dicho átomo (Tabla 21). Los ángulos diedros calculados (Tabla 21) muestran que, comparado con los anteriores indolilglioxilésteres **46** y **50a**, el glioxiléster **50b** presenta mayor desviación del fragmento glioxilo con respecto al plano del anillo de cinco miembros del indol debido a la presencia del grupo *terc*-butoxilo más voluminoso, lo cual coincide con lo observado experimentalmente.

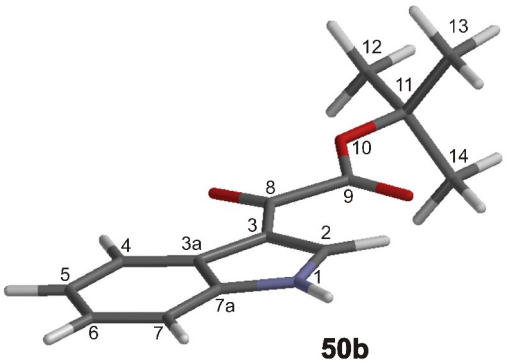


Figura 110. Estructura de mínima energía del glioxilato **50b** (E_{TFD} = −822.9586421 Hartrees).

Tabla 21. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento glioxilato en **50b** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
C7a-N1-C2-C3	0.12	C7a-N1-C2	110.11
C2-C3-C8-C9	0.15	C7a-N1-H1	125.22
C4-C3a-C3-C8	0.42	H1-N1-C2	124.67
C3-C8-C9-O9	9.71		
O8-C8-C9-O9	–170.09		
C8-C9-O10-C11	–178.31		
O9-C9-O10-C11	1.18		

5.4 ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 25, 27, 30 Y 52

Los resultados analizados hasta el momento indican que sustituyentes dicarbonílicos en posición C3 del indol como las glioxilamidas primarias y secundarias y los glioxilésteres no voluminosos favorecen los acoplamientos a larga distancia en el sistema indólico.

Para determinar si un sustituyente monocarbonílico también favorece dichos acoplamientos, se analizaron los espectros de RMN de ^{1}H y las estructuras de mínima energía de los derivados 3-indolcarbonílicos **25**, **27**, **30** y **52**.

5.4.1 1H-3-indolilcarboxaldehído (25)

El espectro de RMN de ^{1}H (Figura 111) del 3-indolilcarboxaldehído (**25**) muestra una señal simple en 10.08 ppm que se asignó al protón del grupo aldehído y una señal simple ancha en 8.75 ppm correspondiente al NH. La señal múltiple en 8.33 ppm se asignó a H4 considerando que en indoles C3 sustituidos con un grupo electroatractor como el formilo el desplazamiento químico para dicho protón aparece a frecuencias más altas que para el resto de los protones aromáticos,[45] y entonces la señal múltiple en 7.45 ppm se asignó a H7. Finalmente, las señales múltiples en 7.34 y 7.33 ppm se asignaron a H6 y H5, respectivamente y la señal doble ancha en 7.86 ppm (J = 3.3 Hz) se asignó a H2.

Como se observa en la figura 111, los protones H4-H7 presentan un patrón de acoplamiento de orden superior por lo que se realizó la simulación de un sistema de seis espines (NH, H2, H4, H5, H6 y H7) usando el programa MestReC.[46] El espectro teórico y el experimental se muestran en la figura 112 (valor de error de frecuencia, RMS = 0.4). Los datos de δ y J calculados se muestran en la tabla 22.

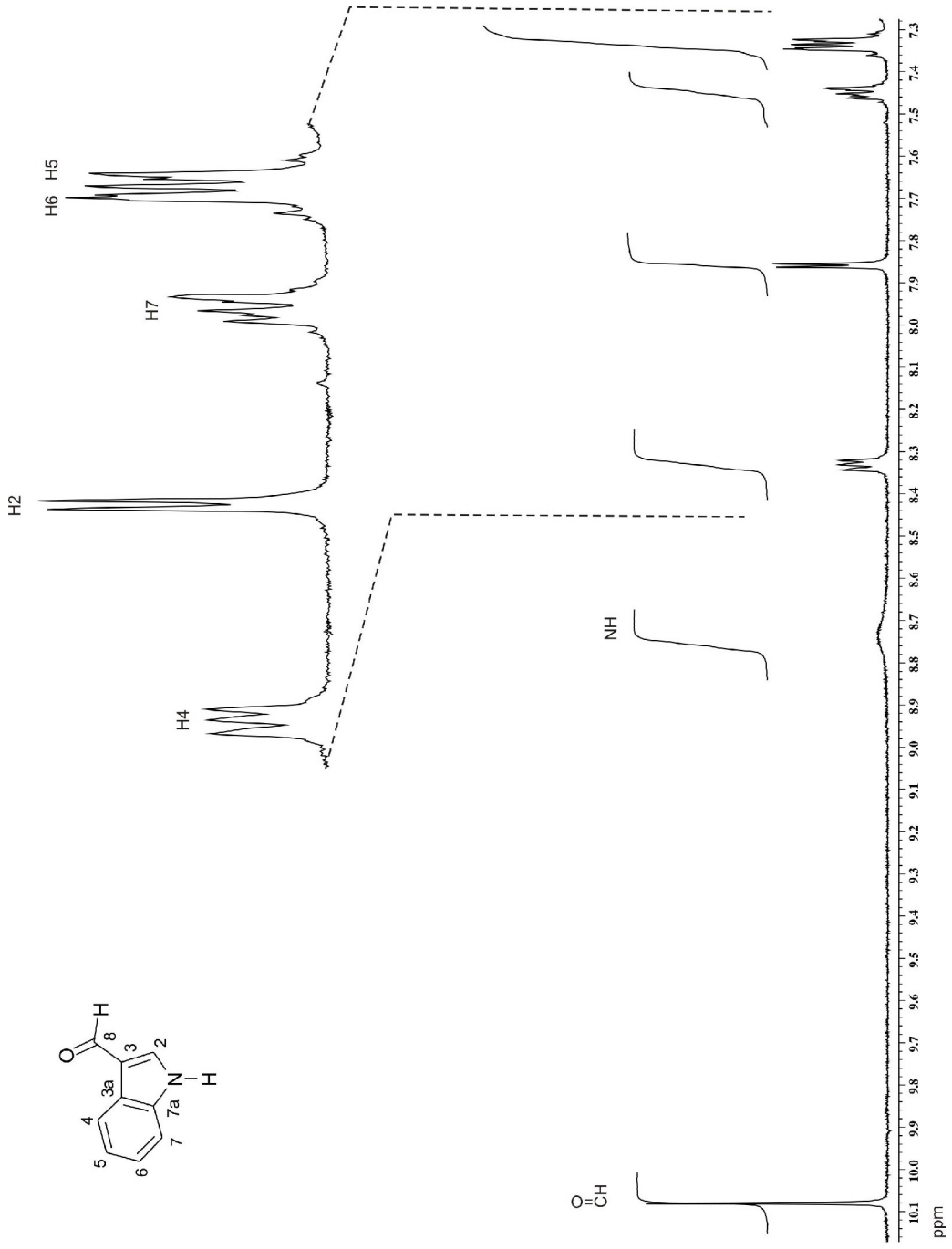


Figura 111. Espectro de RMN de ^{1}H de **25** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

Tabla 22. Constantes de acoplamiento (*J*) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **25**.

Protón	δ (ppm)	*J* (Hz)
NH	8.75	$^{3}J_{1,2} = 3.3$
		$^{5}J_{1,4} = -0.2$
		$^{6}J_{1,5} = -0.3$
		$^{6}J_{1,6} = -0.5$
		$^{4}J_{1,7} = -0.3$
H2	7.86	$^{5}J_{2,4} = -0.8$
		$^{6}J_{2,5} = 0.4$
		$^{6}J_{2,6} = 0.6$
		$^{5}J_{2,7} = 0.4$
H4	8.33	$^{3}J_{4,5} = 8.6$
		$^{4}J_{4,6} = 1.5$
		$^{5}J_{4,7} = 1.0$
H5	7.33	$^{3}J_{5,6} = 7.3$
		$^{4}J_{5,7} = 1.4$
H6	7.34	$^{3}J_{6,7} = 9.0$
H7	7.45	

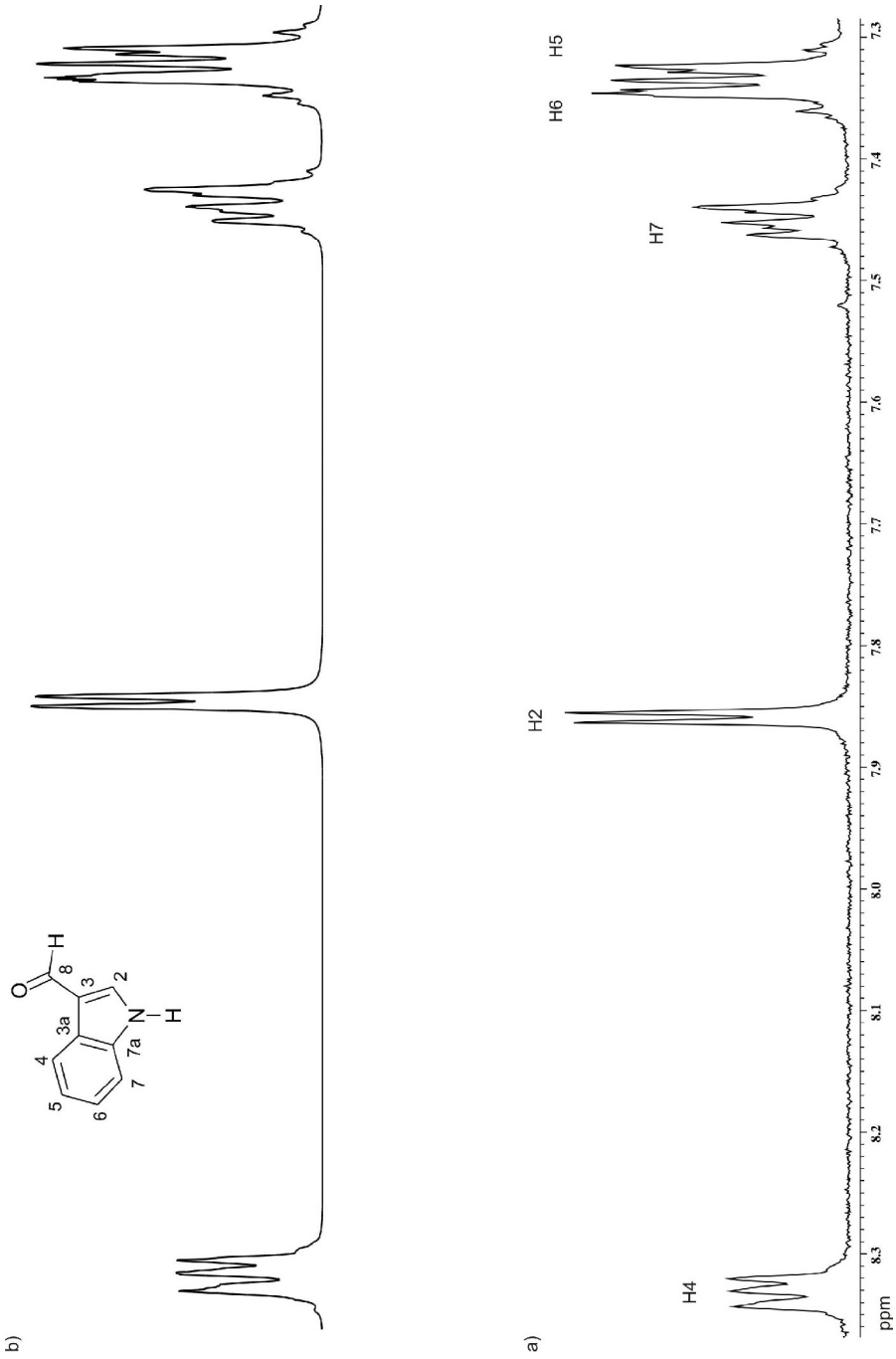
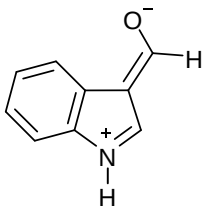


Figura 112. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en $CDCl_3$ a 400 MHz de **25**. b) Espectro simulado.

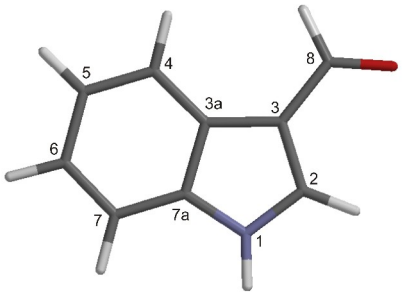
Al llevar a cabo la simulación del espectro de RMN de ^{1}H del aldehído **25** se encontraron valores importantes (0.5-1.0 Hz) para las constantes de acoplamiento a cinco enlaces entre los protones aromáticos H2, H4 y H7 ($^{5}J_{2,4}$, $^{5}J_{2,7}$, $^{5}J_{4,7}$), lo que indica que la presencia de un grupo monocarbonílico sustituido en posición C3 del indol también se conjuga con el sistema indólico. El grupo carbonilo del aldehído **25** atrae electrones por efecto de resonancia como se observa en la figura 113 y se conjuga con el indol originando la planaridad del anillo de cinco miembros y favoreciendo los acoplamientos a cinco enlaces antes mencionados.



25

Figura 113. Contribuyente de resonancia del aldehído **25**.

La estructura de mínima energía de **25** se obtuvo mediante cálculos de mecánica molecular (MMFF)[47,48] y posterior optimización de la geometría empleando la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) a un nivel B3LYP.[23,47]



25

Figura 114. Estructura de mínima energía del aldehído **25** (E_{TFD} = –477.1375665 Hartrees).

La estructura así obtenida se muestra en la figura 114 en donde se observa que el aldehído **25** tiene una estructura completamente plana.

Los valores de los ángulos diedros (Tabla 23) para el anillo de cinco miembros del indol y el grupo carbonilo en C3 tienen valores de 0° en todos los casos, lo cual confirma la planaridad del sistema. Los valores de los ángulos de enlace alrededor del átomo de nitrógeno del indol N1 (Tabla 23) suman 360° indicando que el átomo de nitrógeno tiene una geometría trigonal plana.

Tabla 23. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento carbonilo de **25** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
C7a-N1-C2-C3	0.00	C7a-N1-C2	109.82
C4-C3a-C3-C8	0.00	C7a-N1-H1	125.11
C2-C3-C8-O8	0.00	H1-N1-C2	125.07

5.4.2 1-metil-3-indolilcarboxaldehído (52)

El espectro de RMN de ^{1}H (Figura 115) del compuesto **52** muestra una señal simple en 9.83 ppm que se asignó al protón del aldehído, la señal múltiple en 8.26 ppm se asignó a H4 ya que es el más desplazado por efecto del grupo carbonilo, y la señal simple en 7.52 ppm se asignó a H2. La identificación de las señales para H5, H6 y H7 se logró con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 116). Así, al irradiar la señal de H4 la señal múltiple en 7.30 ppm que cambió a una triple se asignó a H6, la señal múltiple en 7.26 ppm que cambió a una doble de dobles se asignó a H5 y la señal múltiple en 7.28 ppm que no mostró cambios significativos se asignó a H7. Finalmente, la señal simple en 3.72 ppm se asignó a los protones del grupo metilo.

El espectro de RMN de ^{13}C $\{^{1}H\}$ (Figura 117) se asignó a partir del espectro de ^{1}H ya asignado con ayuda del diagrama HMQC (Figuras 118 y 119). Así, en la figura 117 se pueden observar las señales de los carbonos protonados, C2 en 139.5 ppm, C6 en 124.0 ppm, C5 en 122.8 ppm, C4 en 121.9 ppm, C7 en 109.9 ppm y C9 en 33.5 ppm.

Las señales de los carbonos cuaternarios y del carbono carbonílico del grupo aldehído se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figuras 120 y 121). La señal en 184.4 ppm se asignó a C8 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal de H2 en 7.52 ppm. La señal en 137.9 ppm se asignó a C7a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales de H4 (8.26 ppm) y H2 (7.52 ppm). La señal en 125.2 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal H4 (8.26 ppm) y a tres enlaces con la señal de H2 en 7.52 ppm y la del protón del grupo aldehído en 9.83 ppm. La señal en 117.9 ppm se asignó a C3 porque muestra correlación a tres enlaces con la señal de H4 (8.26 ppm) y a dos enlaces con la señal del protón del grupo aldehído (9.83 ppm) y con la señal de H2 (7.52 ppm).

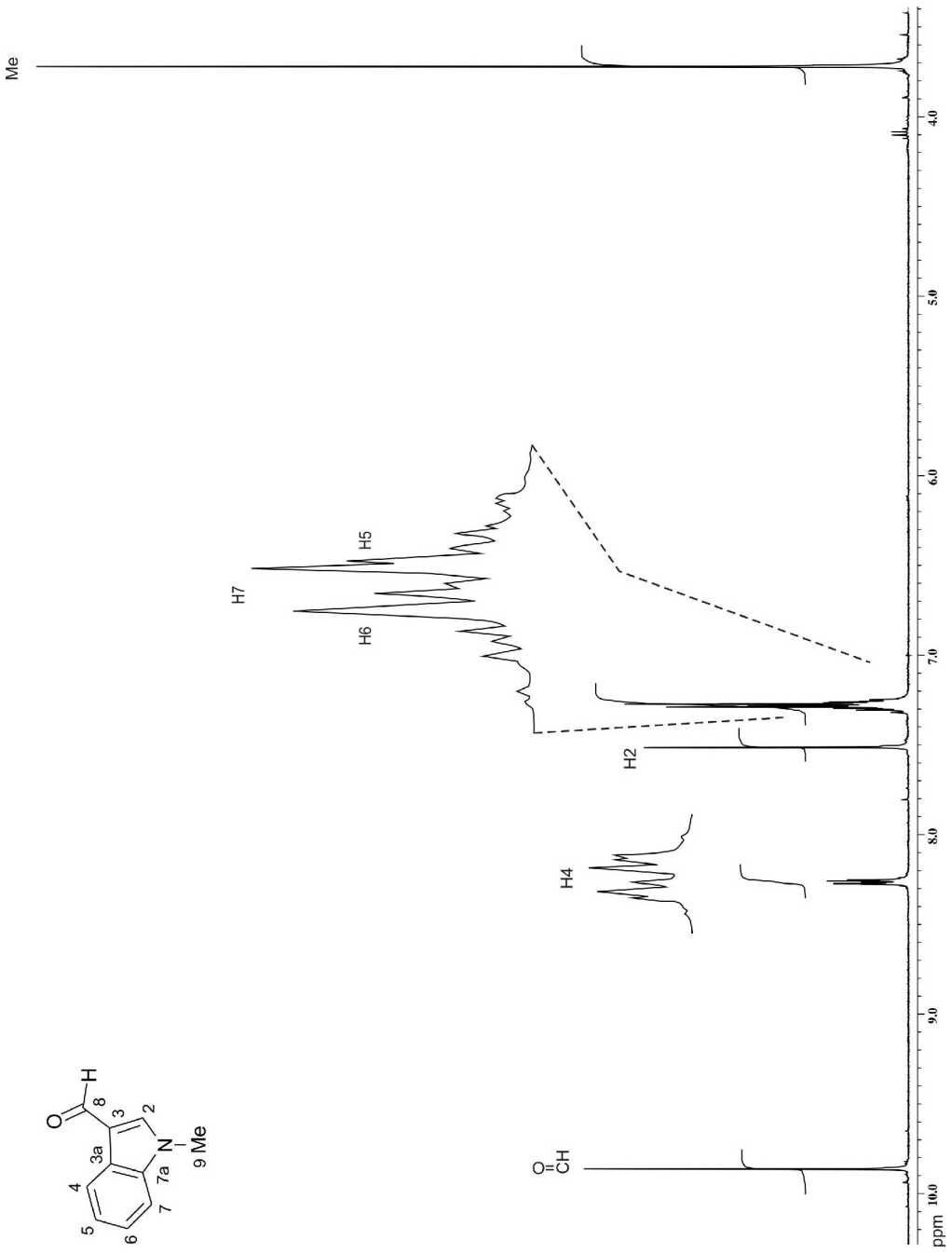


Figura 115. Espectro de RMN de ^{1}H de **52** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

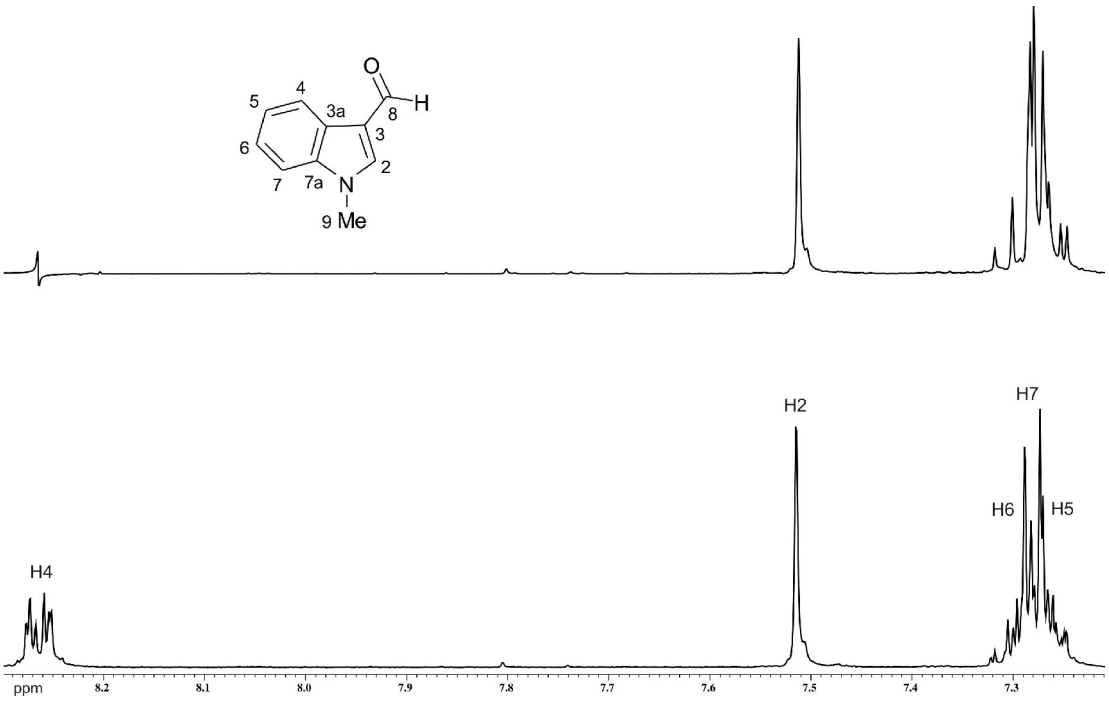


Figura 116. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **52**. Irradiación de la señal en 8.26 ppm de H4.

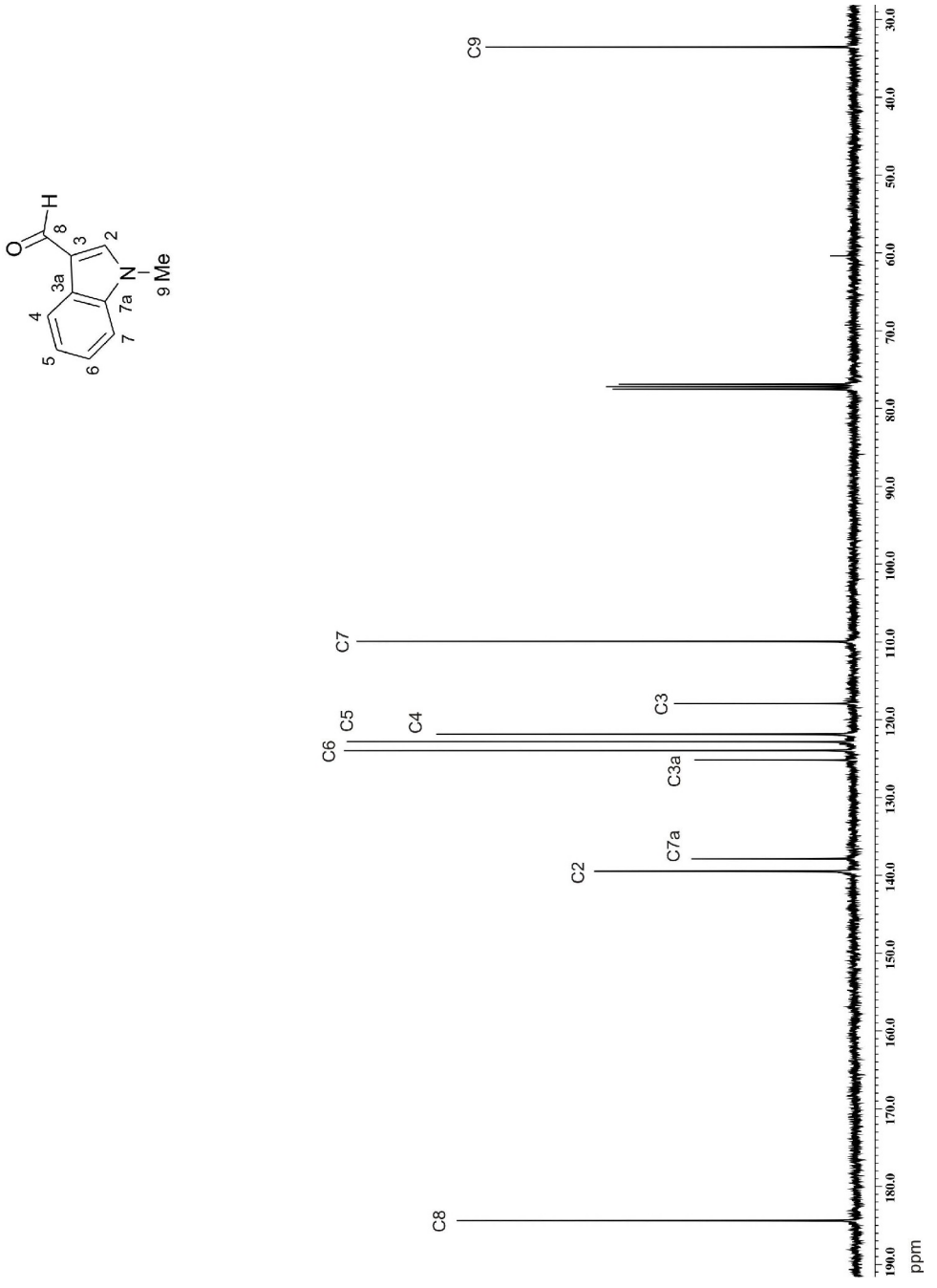


Figura 117. Espectro de RMN de ^{13}C de **52** en $CDCl_3$ a 100 MHz.

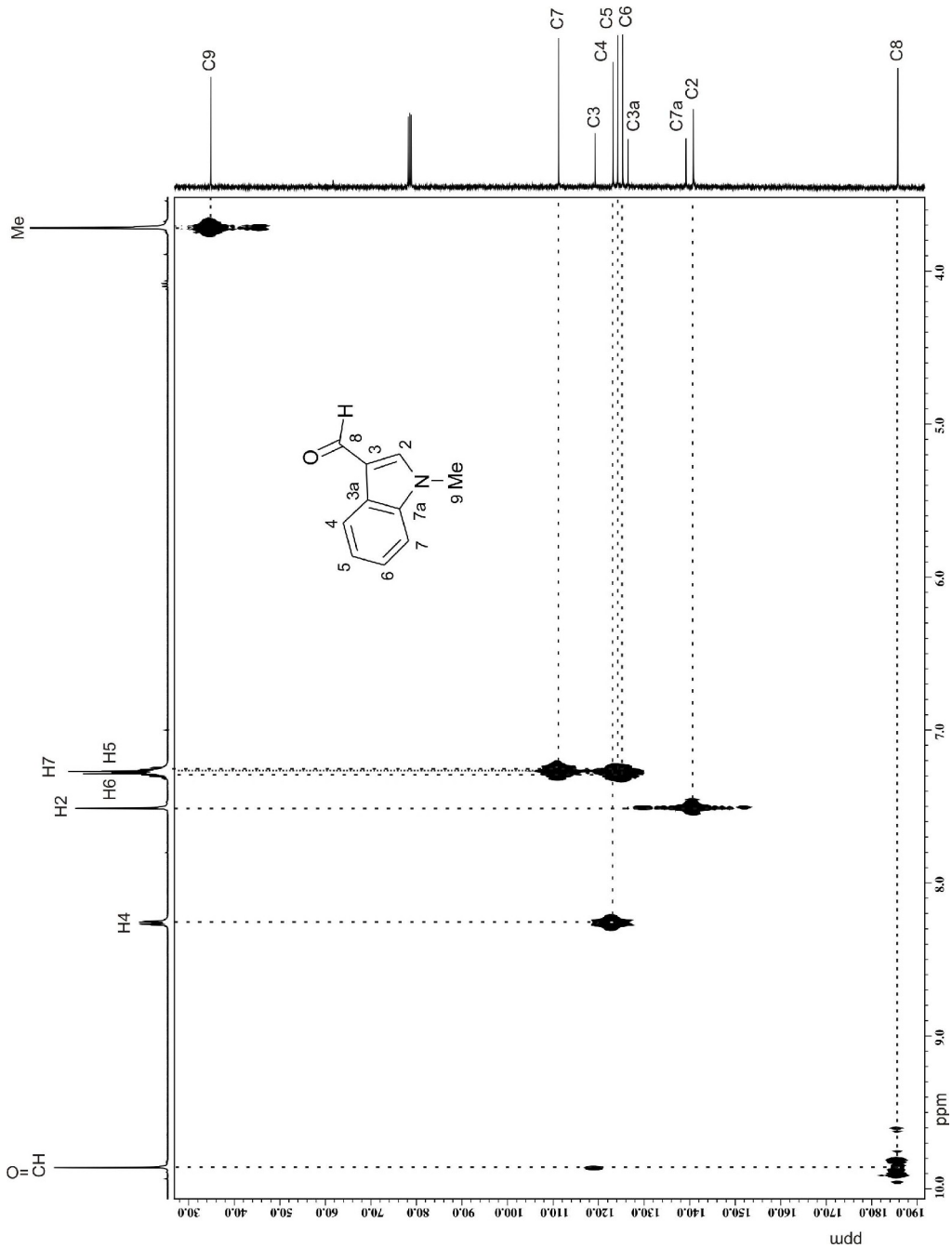


Figura 118. Diagrama de correlación HMQC $^{1}H/^{13}C$ de **52** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

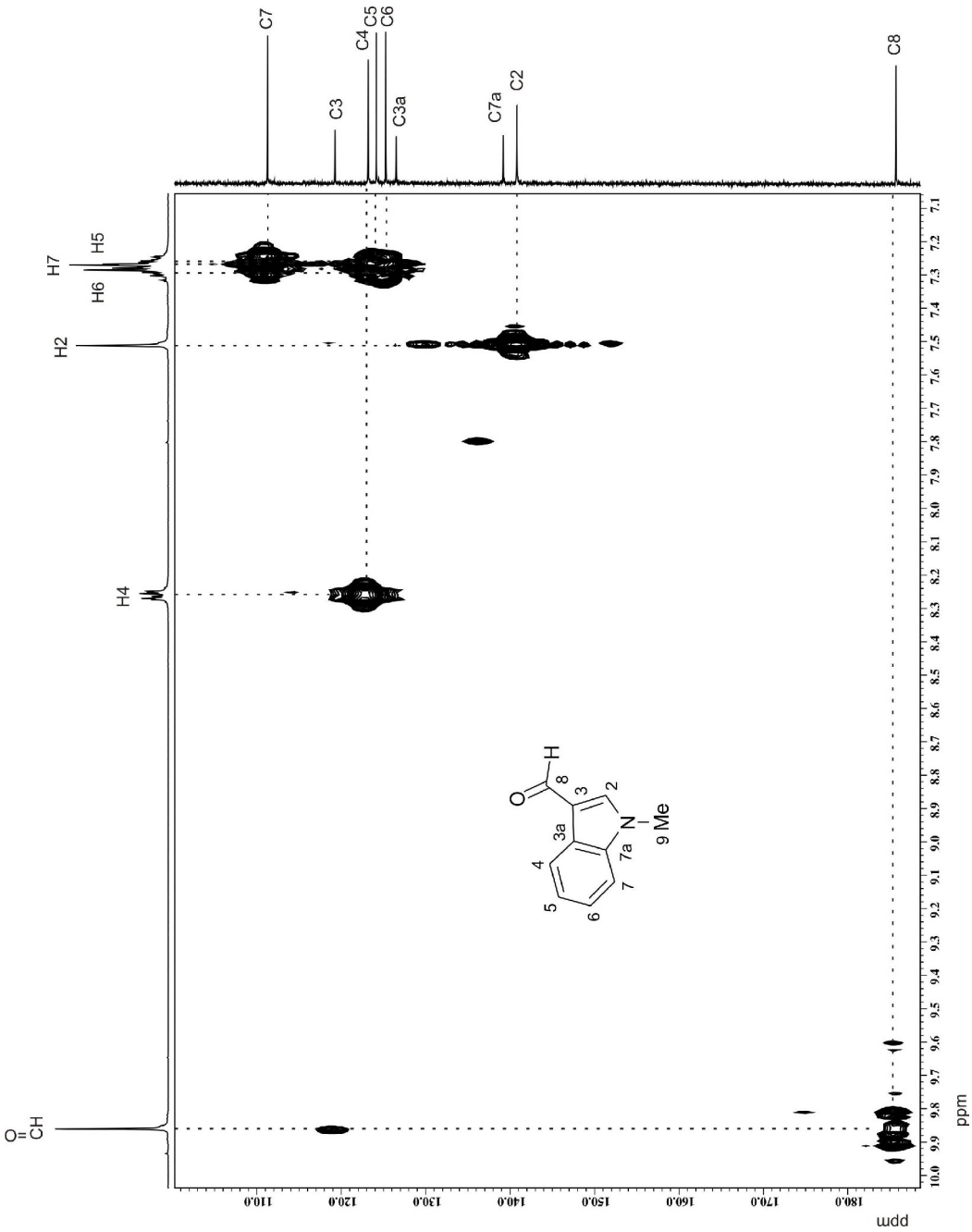


Figura 119. Fragmento del diagrama de correlación HMQC $^{1}H/^{13}C$ de **52** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

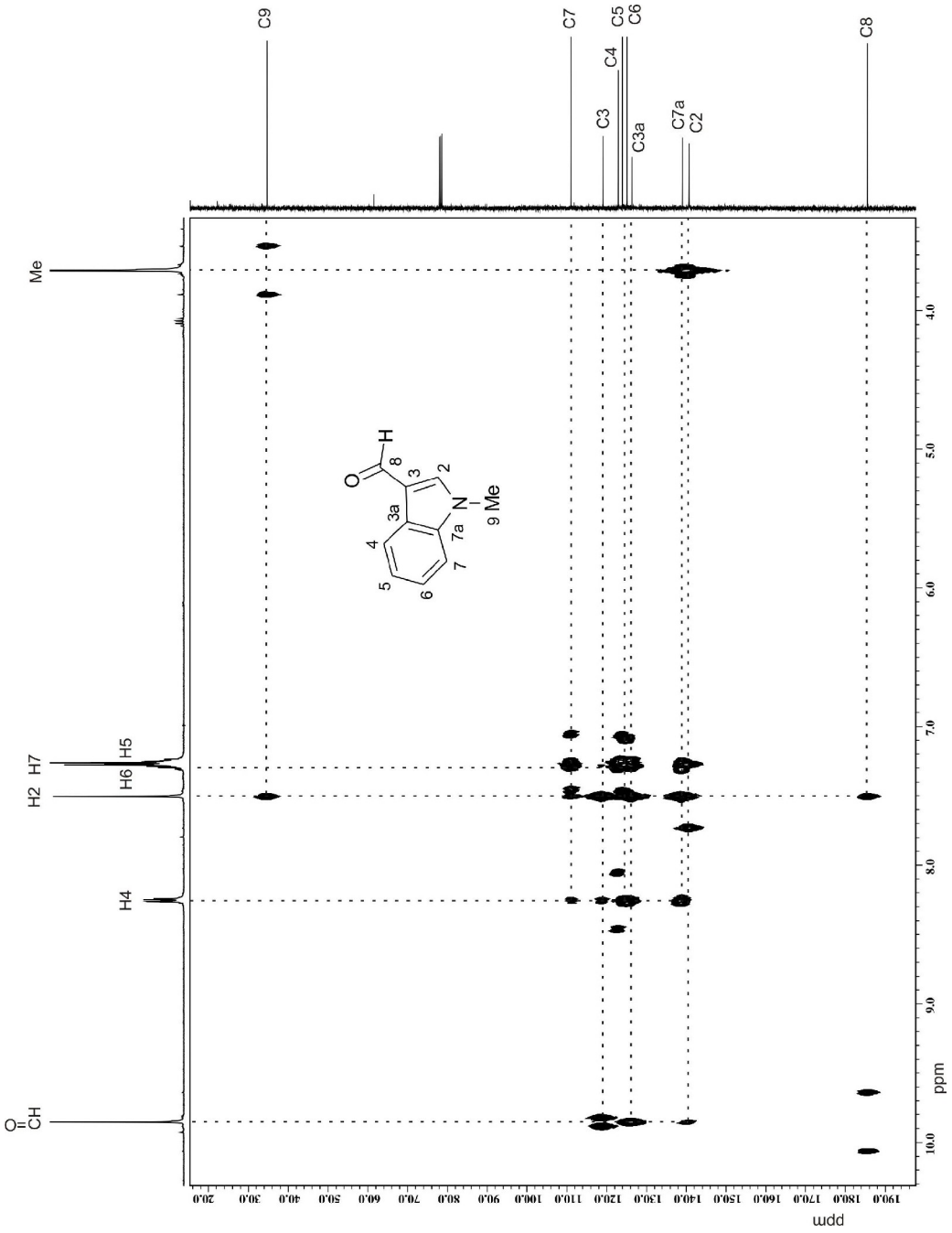


Figura 120. Diagrama de correlación HMBC $^{1}H/^{13}C$ de **52** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

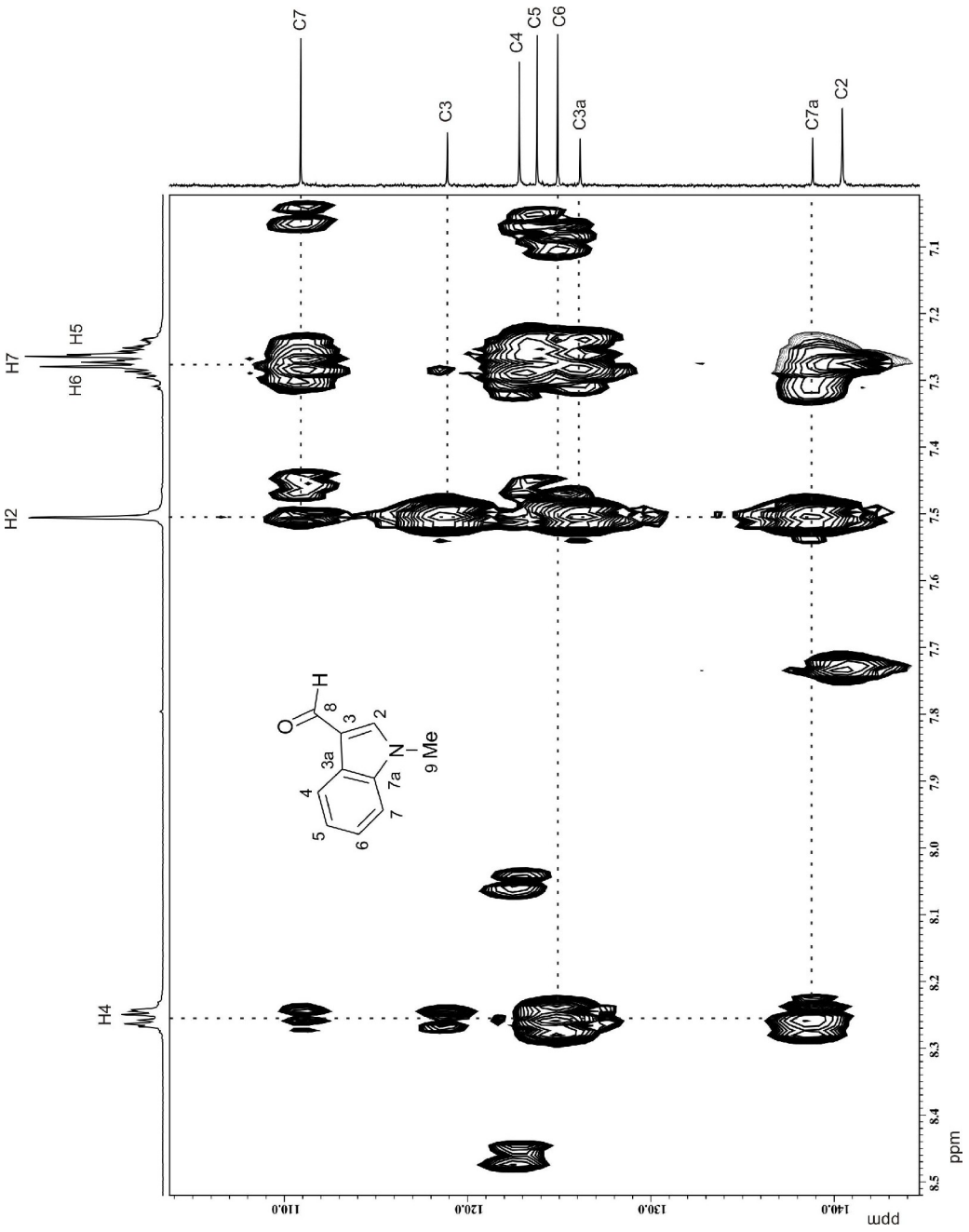
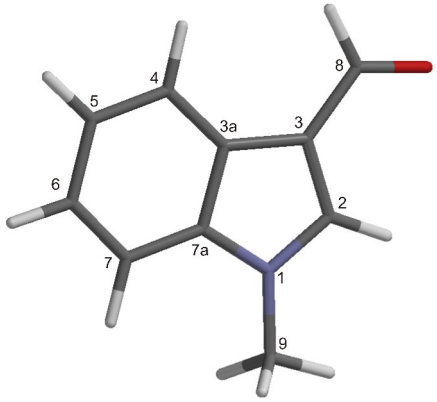


Figura 121. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^{1}H/^{13}C$ de **52** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

El espectro de RMN de ^{1}H (Figura 115) del aldehído **52** es de orden superior. La estructura de mínima energía de **52** que se muestra en la figura 122 se obtuvo mediante cálculos de mecánica molecular (MMFF)[47,48] y posterior reoptimización de la geometría con TFD (B3LYP).[23,47] Los valores de 0.00° de los ángulos diedros de los distintos fragmentos del aldehído **52** (Tabla 24) indican que el anillo de cinco miembros del indol y el grupo aldehído se encuentran en el mismo plano como se observa en la figura 122. La suma de los valores de los ángulos de enlace alrededor del N1 del indol (Tabla 24) indican que este átomo tiene una geometría trigonal plana.



52

Figura 122. Estructura de mínima energía del aldehído **52** (E_{TFD} = −516.4501519 Hartrees).

Tabla 24. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento carbonilo en **52** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
C7a-N1-C2-C3	0.00	C7a-N1-C2	108.77
C4-C3a-C3-C8	0.00	C7a-N1-C9	125.14
C2-C3-C8-O8	0.00	C9-N1-C2	126.09
C9-N1-C2-H2	0.00		

5.4.3 Ácido-1H-3-indolilcarboxílico (27)

En el espectro de RMN de ^{1}H del ácido **27** (Figura 123) se observa una señal simple en 10.08 ppm correspondiente al protón del ácido carboxílico, la señal simple ancha en 8.74 ppm se asignó al NH, la señal múltiple en 8.33 ppm se asignó a H4 y por lo tanto la señal múltiple en 7.45 ppm se asignó a H7. La señal doble en 7.86 ppm (J = 3.3 Hz) correspondió a H2. Finalmente, las señales múltiples en 7.34 y 7.33 ppm se asignaron a H6 y H5, respectivamente.

El patrón de acoplamiento de los protones aromáticos H4-H7 (Figura 123) de **25** es de orden superior. Para determinar los valores de los desplazamientos químicos y de las constantes de acoplamiento se llevó a cabo la simulación de un sistema de seis espines (NH, H2, H4, H5, H6 y H7) usando el programa MestReC.[46] El espectro teórico y el experimental se muestran en la figura 124 (valor de error de frecuencia, RMS = 0.4). Los datos de δ y J se indican en la tabla 25.

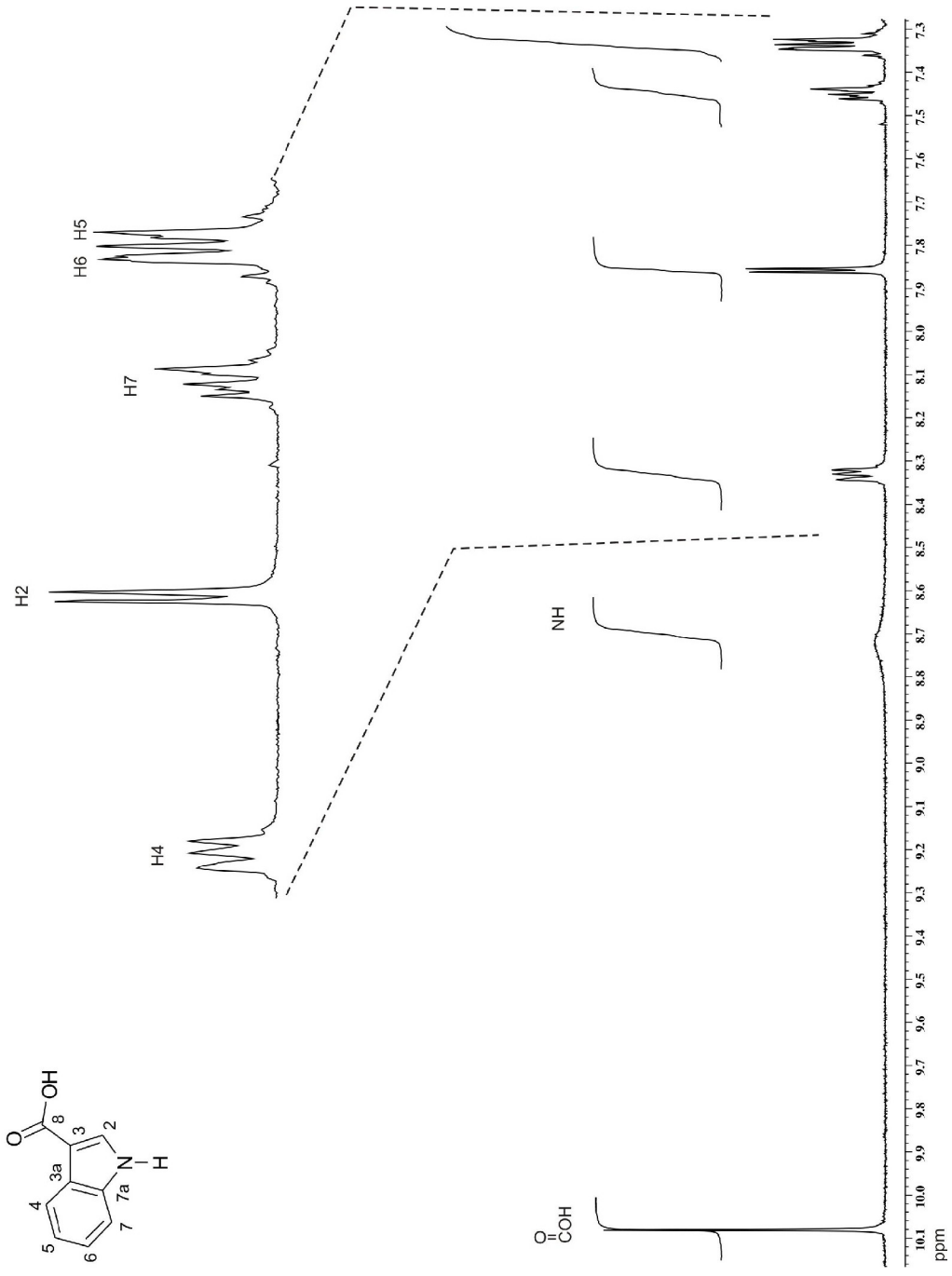


Figura 123. Espectro de RMN de ^{1}H de **27** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

Tabla 25. Constantes de acoplamiento (*J*) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **27**.

Protón	δ (ppm)	*J* (Hz)
NH	8.74	$^{3}J_{1,2} = 3.3$
		$^{5}J_{1,4} = -0.4$
		$^{6}J_{1,5} = -0.5$
		$^{5}J_{1,6} = -0.3$
		$^{4}J_{1,7} = -0.3$
H2	7.86	$^{5}J_{2,4} = -0.7$
		$^{6}J_{2,5} = 0.2$
		$^{6}J_{2,6} = 0.5$
		$^{5}J_{2,7} = 0.4$
H4	8.33	$^{3}J_{4,5} = 8.0$
		$^{4}J_{4,6} = 0.9$
		$^{5}J_{4,7} = 0.8$
H5	7.33	$^{3}J_{5,6} = 7.4$
		$^{4}J_{5,7} = 1.0$
H6	7.34	$^{3}J_{6,7} = 8.5$
H7	7.45	

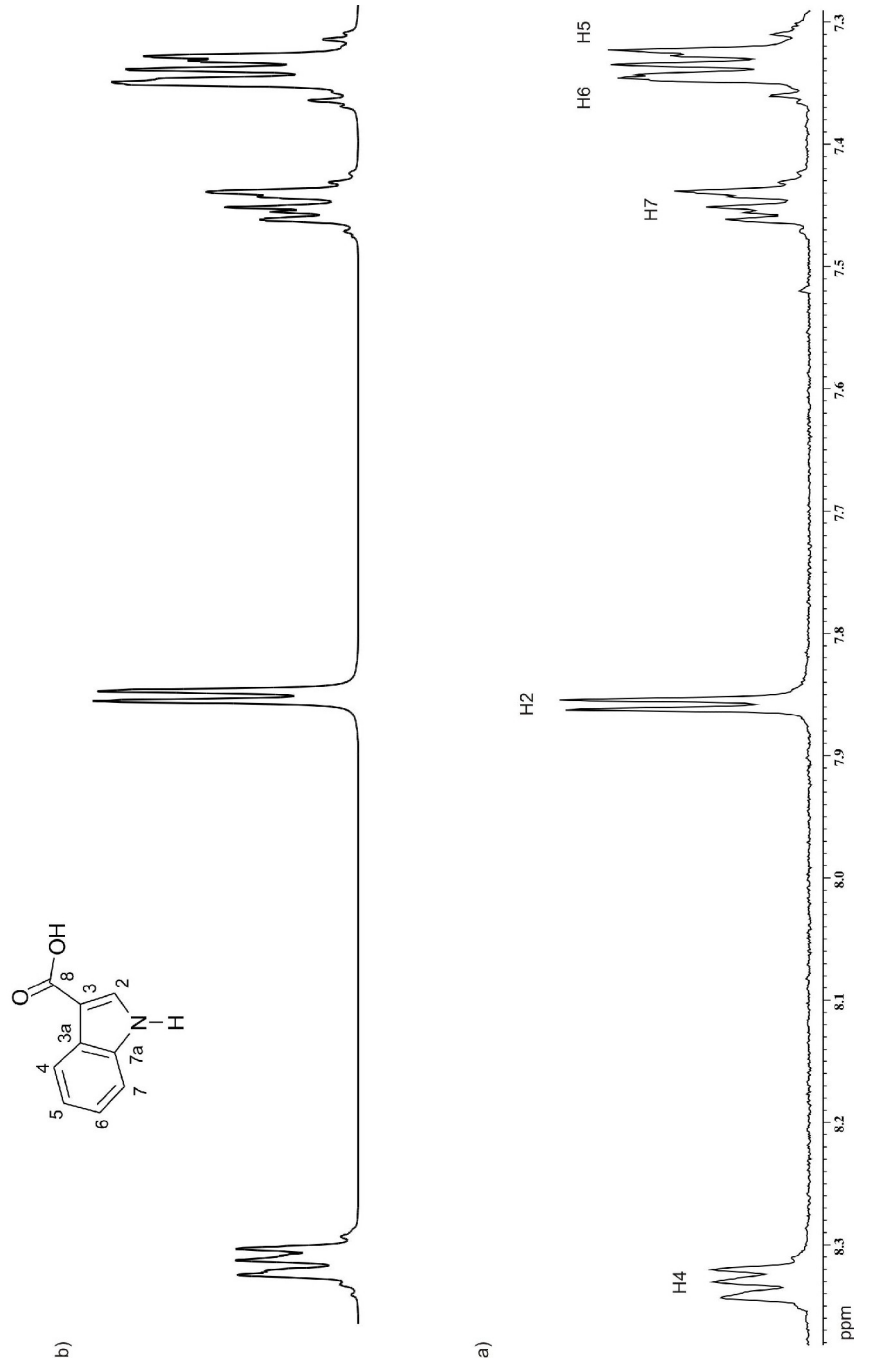
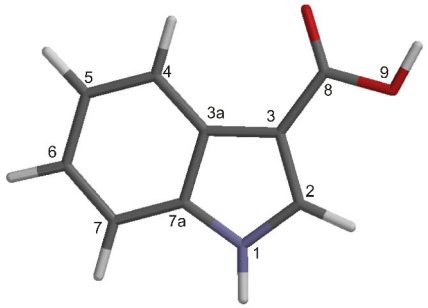


Figura 124. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en $CDCl_3$ a 400 MHz de **27**. b) Espectro simulado.

En la simulación del espectro de RMN de ^{1}H del ácido **27** también se encontraron valores importantes para las constantes de acoplamiento a cinco enlaces ($^{5}J_{2,4}$, $^{5}J_{2,7}$, $^{5}J_{4,7}$). Estos datos son congruentes con la estructura de mínima energía calculada para **27** (Figura 125), la cual es totalmente plana. Esta estructura se obtuvo usando cálculos de mecánica molecular[47,48] y reoptimizando la geometría con Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) a un nivel B3LYP.[23,47] Los ángulos diedros calculados mediante TFD (Tabla 26) son de 0° y 180° para el anillo de cinco miembros del indol y el fragmento carbonilo, lo cual confirma la planaridad del ácido **27**. Los ángulos de enlace alrededor del N1 suman 360° lo que indica que el átomo de nitrógeno tiene una geometría trigonal plana.



27

Figura 125. Estructura de mínima energía del ácido **27** (E_{TFD} = −552.3870411 Hartrees).

Tabla 26. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento carbonilo en **27** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
C7a-N1-C2-C3	0.00	C7a-N1-C2	109.77
C4-C3a-C3-C8	0.00	C7a-N1-H1	125.26
C2-C3-C8-O8	180.00	H1-N1-C2	124.97
O8-C8-O9-H10	0.00		

5.4.4 1H-3-indolilcarboxilato de metilo (30)

En el espectro de RMN de ^{1}H de **30** (Figura 126) se observa una señal simple en 8.91 ppm que se asignó al NH, una señal múltiple ancha en 8.19 ppm que se asignó a H4, una señal doble ancha en 7.91 ppm (J = 3.0) que se asignó a H2, una señal múltiple en 7.41 ppm que se asignó a H7. Las señales múltiples en 7.27 y 7.26 ppm se asignaron a H6 y H5, respectivamente. Finalmente, la señal simple en 3.93 ppm se asignó a los protones del grupo metilo.

Debido a que el patrón de acoplamiento de los protones aromáticos de **30** es de orden superior (Figura 126) se realizó la simulación de un sistema de seis espines (NH, H2, H4, H5, H6 y H7) usando el programa MestReC[46] para encontrar los valores de los desplazamientos químicos y de las constantes de acoplamiento. El espectro teórico y el experimental se muestran en la figura 127 (valor de error de frecuencia, RMS = 0.3). Los datos de δ y J se encuentran en la tabla 27.

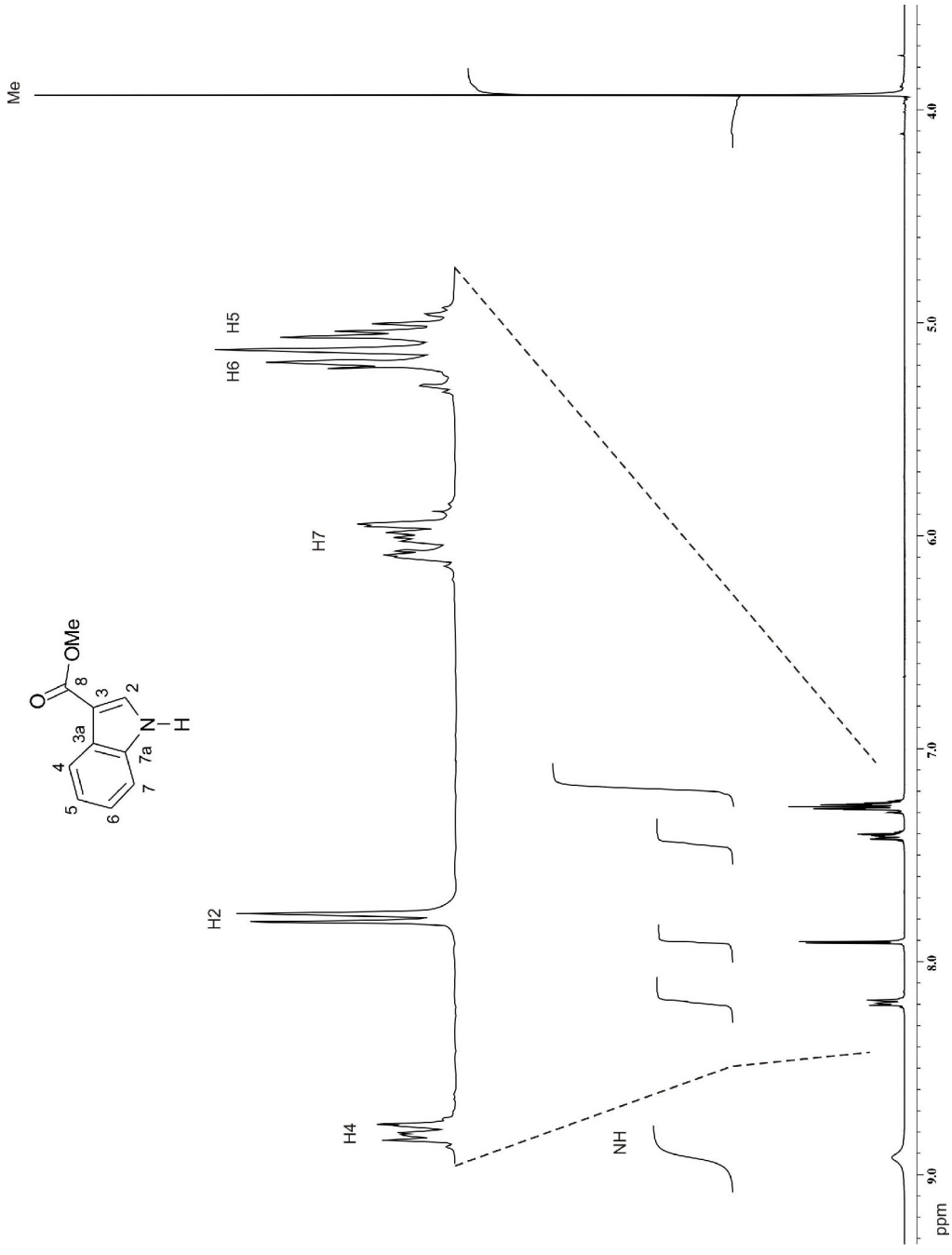


Figura 126. Espectro de RMN de ^{1}H de **30** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

Tabla 27. Constantes de acoplamiento (*J*) y desplazamientos químicos (δ) obtenidos mediante simulación espectral para los protones de **30**.

Protón	δ (ppm)	*J* (Hz)
NH	8.91	$^{3}J_{1,2} = 3.0$
		$^{5}J_{1,4} = 0.4$
H2	7.91	$^{5}J_{2,4} = -0.5$
		$^{6}J_{2,5} = 0.3$
H4	8.19	$^{3}J_{4,5} = 7.9$
		$^{4}J_{4,6} = 1.3$
		$^{5}J_{4,7} = -0.7$
H5	7.26	$^{3}J_{5,6} = 7.2$
		$^{4}J_{5,7} = 1.0$
H6	7.27	$^{3}J_{6,7} = 7.9$
H7	7.41	

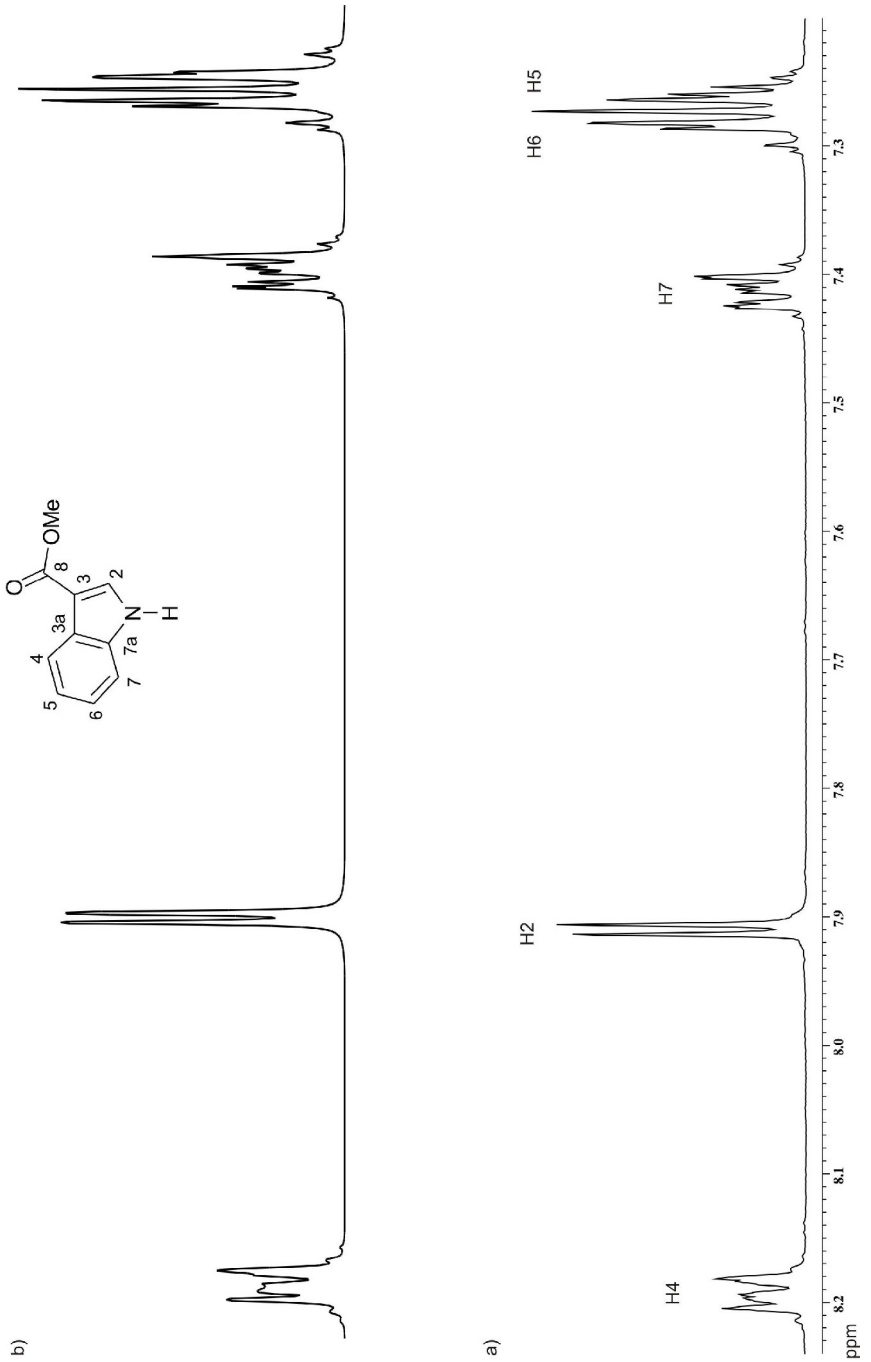
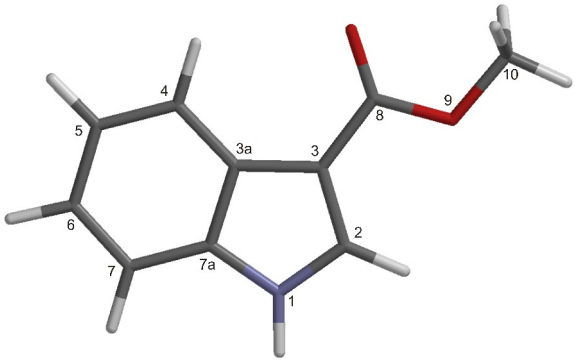


Figura 127. a) Fragmento de la región aromática del espectro de RMN de ^{1}H en $CDCl_3$ a 400 MHz de **30**. b) Espectro simulado.

La estructura de mínima energía del éster **30** (Figura 128) se obtuvo mediante cálculos de mecánica molecular (MMFF)[47,48] y posterior reoptimización de la geometría con TFD (B3LYP).[23,47] La estructura de **30** es totalmente plana, lo cual se comprueba por los valores de los ángulos diedros del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento éster que tienen valores de 0° y 180° (Tabla 28). El valor de 360° correspondiente a la suma de los ángulos de enlace alrededor del N1 del indol indica que tiene una geometría trigonal plana (Tabla 28). En la estructura de la figura 128 se observa que el éster **30** se encuentra en su conformación Z más estable. También se observa que los átomos del fragmento éster C8=O-O9-C10 se encuentran en el mismo plano, lo cual favorece las interacciones de los pares de electrones libres del oxígeno con el orbital σ* del grupo carbonilo.[49]



30

Figura 128. Estructura de mínima energía del éster **30** (E_{TFD} = −591.6925308 Hartrees).

Tabla 28. Ángulos diedros (°) y ángulos de enlace (°) del anillo de cinco miembros del indol y del fragmento carbonilo en **30** obtenidos mediante TFD (B3LYP).

TFD (B3LYP)			
Ángulo diedro	(°)	Ángulo de enlace	(°)
C7a-N1-C2-C3	0.00	C7a-N1-C2	109.73
C4-C3a-C3-C8	0.00	C7a-N1-H1	125.25
C2-C3-C8-O8	180.00	H1-N1-C2	125.02
O8-C8-O9-C10	0.00		

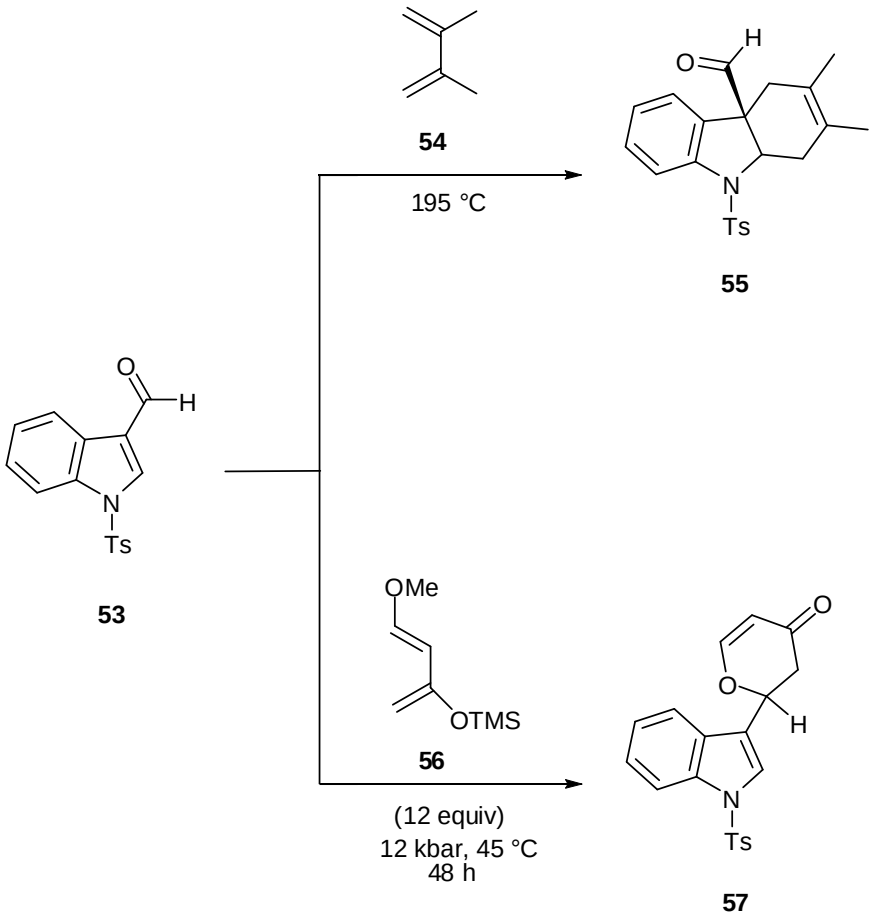
5.5 RELACIÓN ENTRE LA ESTRUCTURA Y LA REACTIVIDAD DE INDOLILGLIOXILAMIDAS EN REACCIONES DE DIELS-ALDER

Los indoles con un sustituyente electroatractor en C3, tal como un grupo carbonilo de aldehído, glioxilamida y glioxiléster participan como dienófilos en reacciones de Diels-Alder para producir aductos del tipo de **55**[50] (Esquema 5).

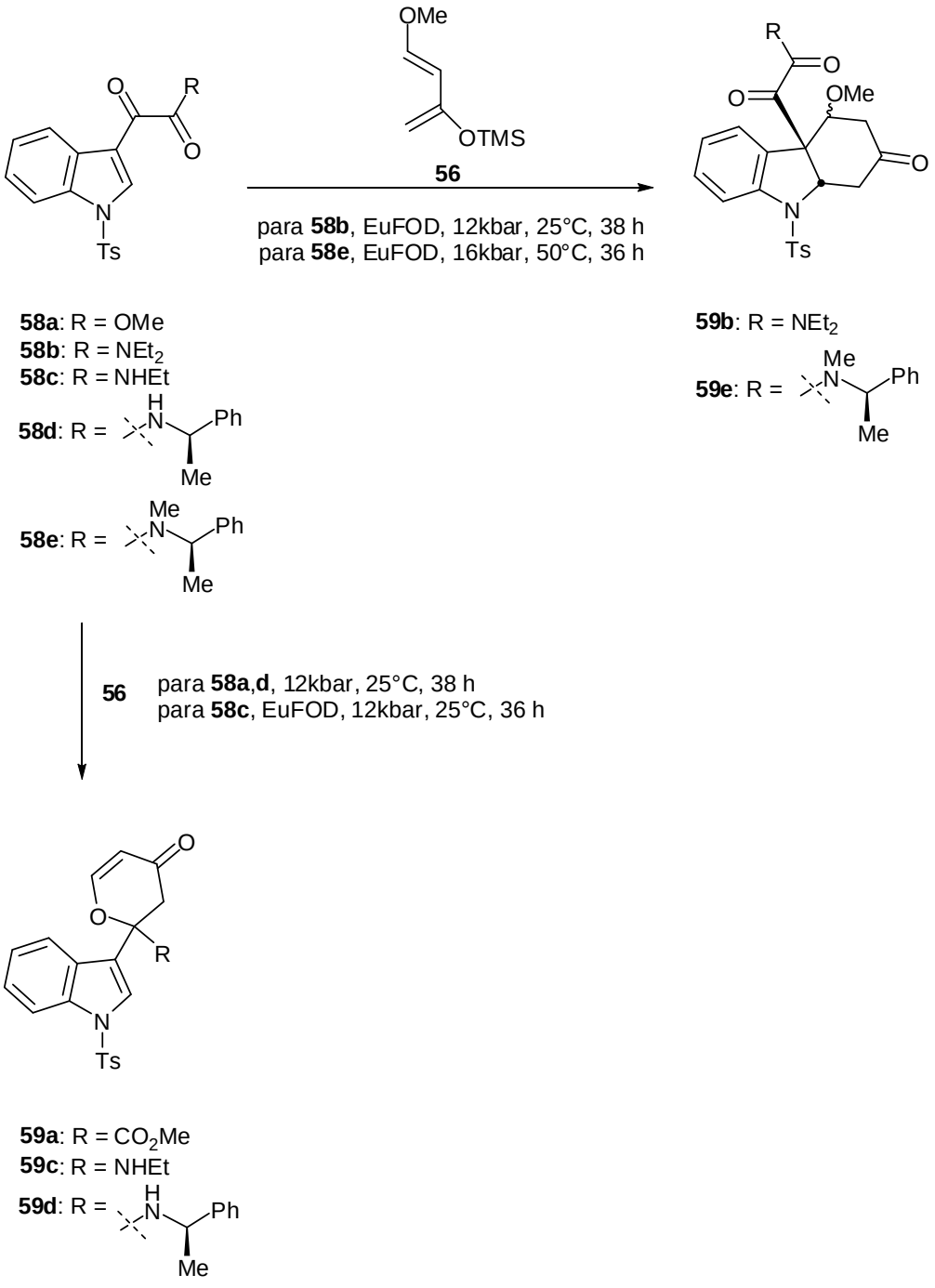
Chrétien y Chataigner[51] hicieron reaccionar el aldehído **53** con 2,3-dimetilbutadieno (**54**) para obtener el producto esperado de la reacción Diels-Alder **55** (Esquema 5). Sin embargo, cuando **53** se trató con 12 equivalentes del dieno de Danishefsky **56** a 12 kbar de presión y 45°C se obtuvo el producto de cicloadición **57** (Esquema 5), en el que el grupo carbonilo del aldehído participa en la reacción como heterodienófilo. Bajo estas condiciones de presión y temperatura la quimioselectividad del sistema indólico cambia obteniéndose productos de cicloadición diferentes. Los mismos autores aplicaron la metodología descrita a otros derivados indólicos como el indolilglioxiléster **58a** y las indolilglioxilamidas **58b**-**e** (Esquema 6). Cuando el dieno **56** se trató bajo condiciones de presión elevada y temperaturas moderadas con el glioxilato **58a** y las glioxilamidas secundarias **58c**,**d** se obtuvieron los correspondientes aductos **59a**,**c**,**d**, mientras que con las glioxilamidas terciarias **58b**,**e** los productos de cicloadición fueron los esperados para una reacción de Diels-Alder en la que el doble enlace C=C del indol participa como dienófilo (Esquema 6), obteniéndose los correspondientes aductos **59b**,**e**.

Los autores sugieren que la diferencia de reactividad de las glioxilamidas secundarias y terciarias se debe a que las primeras pueden formar un enlace por puente de hidrógeno con el grupo ceto del glioxilo y en el caso de las glioxilamidas terciarias éste enlace no puede formarse. La presencia del enlace por puente de hidrógeno de las amidas secundarias podría afectar la conjugación del sustituyente glioxilo con el enlace C=C del indol, conduciendo a la diferencia de quimioselectividad que se observó para estos compuestos. Sin embargo, de acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo, en el

glioxiléster **58a** y en las glioxilamidas **58c**,**d** es de esperar que el sistema indólico esté en conjugación con los fragmentos glioxiléster y glioxilamida, mientras que en las glioxilamidas terciarias esta conjugación no está presente siendo esto lo que conduciría a la diferencia de quimioselectividad en estos compuestos.



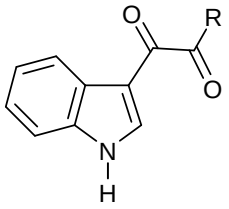
Esquema 5. Productos de cicloadición del aldehído **53** con diferentes dienos.



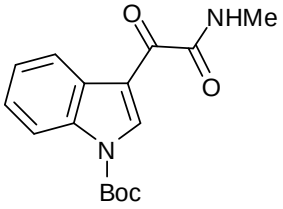
Esquema 6. Productos de cicloadición [4 + 2] de los compuestos **58a-e**.

6 CONCLUSIONES

Los espectros de RMN de ^{1}H de las glioxilamidas secundarias **41**, **42**, **45**, **49a**, **49g** y **51a-c** obtenidos en DMSO-d_6 son de orden superior. Las señales de los protones H5 y H6 aparecen sobrepuestas y adicionalmente al simular los espectros, se encontraron acoplamientos a larga distancia a cinco enlaces $^5J_{2,4}$, $^5J_{2,7}$ y $^5J_{4,7}$ con valores que van de 1.0 a 0.1 Hz, como resultado de una conjugación más efectiva en el sistema indólico originada por la conjugación del grupo glioxilamida en C3 con el indol. Los resultados obtenidos al optimizar la geometría de éstos compuestos mediante cálculos de mecánica molecular y Teoría de Funcionales de la Densidad a un nivel B3LYP/6-31G* coincidieron con lo observado experimentalmente en RMN de ^{1}H ya que en todos los casos las estructuras optimizadas muestran el sistema indol-glioxilamida completamente plano. Por lo tanto, según lo observado en solución y mediante cálculos de TFD (B3LYP) el tamaño del sustituyente alquilo en las glioxilamidas secundarias no afecta la planaridad del sistema.



41: R = NHMe
42: R = NH*sec*-Bu
45: R = NH*i*-Pr
49a: R = NHBn
49g: R = NH*t*-Bu
51a: R = NH_2
51b: R = NHEt

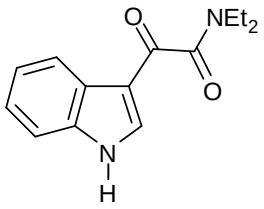


51c

Esto no se puede considerar en el estado sólido ya que la estructura de rayos X de **41** con un grupo NHMe es plana, mientras que la de **49a** con un grupo NHBn muestra que los grupos carbonilos C8=O y C9=O no son coplanares debido posiblemente al empaquetamiento molecular en dicho estado.

El efecto del disolvente en el desplazamiento químico se hizo evidente en la glioxilamida **42**, cuyo espectro de RMN de ^{1}H obtenido en $CDCl_3$ es de primer orden, mientras que el obtenido en DMSO-d_6 es de orden superior.

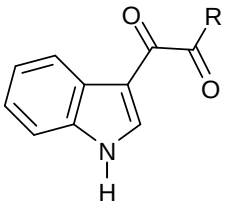
En el caso de la glioxilamida terciaria **44** con dos grupos etilo en el átomo de nitrógeno el espectro de RMN de ^{1}H en $CDCl_3$ es de primer orden indicando que el indol no está en conjugación con el grupo glioxilamida. Esto coincidió con la estructura de mínima energía de **44** obtenida mediante TFD (B3LYP/6-31G*) (Figura 84, pág.112) y con la estructura de rayos X (Figura 87, pág. 116) en donde el fragmento *N*,*N*-dietilamida está desviado del plano del indol.



44

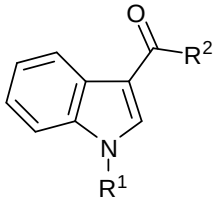
Los espectros de RMN de ^{1}H en DMSO-d_6 de los glioxilésteres **46**, **50a** y **50b** mostraron que en este caso el volumen del grupo alcoxilo en el glioxiléster tiene un mayor efecto y evita la conjugación eficiente de éste con el indol. Con grupos alcoxilo como OMe y O*i*-Pr en **46** y **50a**, respectivamente, los espectros de RMN de ^{1}H son de orden superior. Al llevar a cabo la simulación de los espectros, también se encontraron acoplamientos a larga distancia. A medida que se incrementa el tamaño del grupo

alcoxilo la conjugación se va perdiendo, de tal forma que el glioxiléster **50b** conteniendo un grupo *t*-Bu presenta un espectro de RMN de ^{1}H de primer orden. Esto también se observó en la estructura de mínima energía a nivel TFD (B3LYP/6-31G*) para estos compuestos.



46: R = OMe
50a: R = O*i*-Pr
50b: R = O*t*-Bu

Los compuestos **25**, **27**, **30** y **52** con solo un carboxilo en C3 también presentan espectros de RMN de ^{1}H de orden superior indicando la conjugación entre el indol y el grupo carboxilo en C3. Las estructuras de mínima energía calculadas usando TFD (B3LYP/6-31G*) para estos compuestos son totalmente planas, lo cual permite los acoplamientos a larga distancia, coincidiendo con lo observado experimentalmente en solución mediante RMN de ^{1}H.



25: $R^1 = R^2 = H$
52: $R^1 = Me$, $R^2 = H$
27: $R^1 = H$, $R^2 = OH$
30: $R^1 = H$, $R^2 = OMe$

7 GENERALIDADES

Todos los compuestos que se estudian en este trabajo fueron preparados previamente en el laboratorio, siguiendo una metodología establecida.[40,41,52] Los espectros de RMN de ^{1}H y de ^{13}C se obtuvieron a temperatura ambiente a 400 y 100 MHz respectivamente, en un espectrómetro JEOL Eclipse 400, empleando $CDCl_3$ ó DMSO-d_6 como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en ppm a frecuencias altas a partir del TMS y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Las reflexiones de los cristales de los compuestos **41**, **44** y **49a** fueron colectadas en un difractómetro Bruker Smart 6000 CCD, utilizando radiación de Mo (λ = 0.7073 Å) y fueron procesadas con el programa SAINT provisto en el equipo. Las estructuras fueron resueltas utilizando el programa SHELXS-97[53] incluido en el programa WINGX[54] 1.64.04. Los datos cristalográficos de **41**, **44** y **49a** se incluyen en el apéndice.

La simulación de la región aromática de los espectros de RMN de ^{1}H de los compuestos **25**, **27**, **30**, **45**, **46**, **49a**, **49g**, **50a** y **51a-c** se llevó a cabo usando el programa MestReC.[46]

Las geometrías de los compuestos que se presentan en este trabajo se optimizaron aplicando inicialmente cálculos de mecánica molecular con el campo de fueza Merck (MMFF)[48] implementado en el programa Spartan´04.[47] Posteriormente, las estructuras obtenidas sirvieron como base para hacer cálculos de Teoría de Funcionales de la Densidad a nivel B3LYP/6-31G*,[23] también implementado en el programa Spartan´04.[47]

Tabla 29. Desplazamientos químicos de RMN de ^{1}H en ppm (δ), multiplicidades y constantes de acoplamiento (*J*) en Hz de las glioxilamidas **41**, **42** y **45**.

Átomo	**41**[a, c]	**42**[b, c]	**45**[a]
1	12.25 *s* a	9.72 s a	12.21 *s* a
2	8.81 *s*	9.05 *d*	8.74 *s*
	(–0.3, 0.1)[d]	(3.3)	(–0.3, –0.2)[d]
4	8.24 *dddd*	8.43 *d*	8.27 *dddd*
	(7.6, 1.3, –0.7, 0.1)[d]	(7.7)	(8.4, 1.3, 0.7, –0.3)[d]
5	7.26 *ddd*	7.33 *td*	7.24 *ddd*
	(7.6, 7.5, 1.4)[d]	(7.9, 1.3)	(8.4, 7.2, 1.3)[d]
6	7.25 *ddd*	7.28 *td*	7.25 *ddd*
	(7.8, 7.5, 1.3)[d]	(7.4, 1.3)	(8.3, 7.2, 1.3)[d]
7	7.54 *dddd*	7.43 *d*	7.53 *dddd*
	(7.8, 1.4, –0.7, –0.3)[d]	(8.1)	(8.3, 1.3, 0.7, –0.2)[d]
10	8.70 *d* a	7.43 *d* a	8.55 *d* a
	(4.7)	(8.1)	(8.4)
11	2.76 *d*	3.97 *sept.* a	4.03 *o* a
	(4.7)		(6.9)
12		1.23 *d*	1.16 *d*
	–	(6.6)	(6.6)
13	–	1.58 *q*	1.16 *d*
		(7.3)	(6.6)
14	–	0.94 t	–
		(7.3)	

[a]Medidos en solución de DMSO-d_6 a 400 MHz. [b]Medido en solución de $CDCl_3$ a 400 MHz. [c]Caracterizados en un trabajo previo.[40] [d]Obtenido mediante simulación espectral usando el programa MestReC.[46]

Tabla 30. Desplazamientos químicos de RMN de ^{1}H en ppm (δ), multiplicidades y constantes de acoplamiento (*J*) en Hz de las glioxilamidas **44**, **49a** y **49g**.

Átomo	**44**[b]	**49a**[a]	**49g**[a]
1	9.77 *s* a	12.27 *s* a	12.22 *s* a
2	7.74 *d* a	8.80 *s*	8.70 *s* a
	(3.3)	(0.5, 0.1)[c]	(–0.8, –0.8, 0.6, –0.6)[c]
4	8.32 *d* a	8.28 *dddd*	8.23 *dddd*
	(7.7)	(7.3, 1.1, –0.6, 0.5)[c]	(8.1, 0.9, 0.8, –0.6)[c]
5	7.30 *td*	7.27 *ddd*	7.24 *dddd*
	(7.3, 1.3)	(7.3, 7.1, 0.7)[c]	(8.1, 7.0, 1.4, 0.6)[c]
6	7.26 *td*	7.26 *ddd*	7.25 *dddd*
	(7.3, 1.8)	(7.6, 7.1, 1.1)[c]	(7.5, 7.0, 0.9, –0.8)[c]
7	7.37 *dd* a	7.55 *dddd*	7.52 *dddd*
	(7.1, 1.3)	(7.6, 0.7, –0.6, 0.1)[c]	(7.5, 1.4, 0.8, –0.8)[c]
10	–	9.32 *t* a	8.00 *s* a
		(6.4)	
11	3.56 *c*	4.44 *d* a	–
	(7.5)	(6.6)	
12	1.26 *t*	–	1.38 *s*
	(7.5)		
13	3.36 *c*	7.34-7.31 (sobrepuesto)	1.38 *s*
	(7.5)		
14	1.18 *t*	7.34-7.31 (sobrepuesto)	1.38 *s*
	(7.5)		
15	–	7.29-7.21 (sobrepuesto)	–
16, 17	–	7.34-7.31 (sobrepuesto)	–

[a]Medidos en solución de DMSO-d_6 a 400 MHz. [b]Medido en solución de $CDCl_3$ a 400 MHz. [c]Obtenido mediante simulación espectral usando el programa MestReC.[46]

Tabla 31. Desplazamientos químicos de RMN de ^{1}H en ppm (δ), multiplicidades y constantes de acoplamiento (*J*) en Hz de las glioxilamidas **51a-c**.

Átomo	**51a**[a]	**51b**[a]	**51c**[b, c]
1	12.20 *s* a	12.22 *s* a	–
	(2.6, –0.9, 0.5)[d]		
2	8.71 *d* a	8.78 *s* a	9.36 *s* a
	(2.6, –0.5, 0.4, –0.4, –0.3)[d]	(–0.5, –0.3,–0.3,–0.3)[d]	(–0.4, –0.1)[d]
4	8.24 *ddddd*	8.24 *dddd*	8.36 *dddd*
	(7.6, 1.1, –0.6, 0.5, –0.3)[d]	(7.8, 1.1, 0.7, –0.3)[d]	(7.9, 1.7, 0.9, –0.1)[d]
5	7.24 *dddd*	7.24 *dddd*	7.37 *ddd*
	(7.6, 7.5, 1.1, –0.5)[d]	(7.8, 7.1, 1.2, –0.5)[d]	(7.9, 7.1, 1.5)[d]
6	7.23 *ddddd*	7.25 *dddd*	7.39 *ddd*
	(7.5, 7.5, 1.1, –0.9, –0.4)[d]	(8.1, 7.1, 1.1, –0.3)[d]	(8.4, 7.1, 1.7)[d]
7	7.53 *dddd*	7.52 *dddd*	8.22 *dddd*
	(7.5, 1.1, –0.6, 0.4)[d]	(8.1, 1.2, 0.7, –0.3)[d]	(8.4, 1.5, 0.9, –0.4)[d]
10	8.10 *s* a	8.74 *t* a	7.49 *s* a
	7.73 *s* a	(5.8)	
11	–	3.24 *q* a	2.98 *d*
		(6.6)	(5.1)
12	–	1.11 *t*	–
		(7.3)	

[a]Medidos en solución de DMSO-d_6 a 400 MHz. [b]Medido en solución de $CDCl_3$ a 400 MHz. [c]*terc*-butilo: (δ) 1.70 (*s*). [d]Obtenido mediante simulación espectral usando el programa MestReC.[46]

Tabla 32. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en ppm (δ) de las glioxilamidas **41**, **42**, **44**, **45**, **49a**, **49g y 51a-c**.

Átomo	**41**[a c]	**42**[b c]	**44**[b]	**45**[a]	**49a**[a]	**49g**[a]	**51a**[a]	**51b**[a]	**51c**[b]
2	138.5	138.5	135.9	138.3	138.5	138.2	138.3	138.5	138.8
3	112.2	113.4	114.3	112.2	112.3	112.0	112.2	112.2	115.4
3a	126.3	126.9	125.4	126.2	126.3	126.2	126.2	126.3	128.1
4	121.3	122.5	122.0	121.3	121.4	121.2	121.3	121.3	122.4
5	123.4	123.5	123.2	122.5	122.6	122.5	122.5	122.5	124.8
6	122.5	124.3	124.3	123.4	126.3	123.3	123.4	123.4	125.8
7	112.5	111.9	112.5	112.6	112.6	112.5	112.6	112.6	115.3
7a	136.3	136.0	137.0	136.3	136.3	136.3	136.3	136.3	135.3
8	182.1	181.1	186.3	182.7	182.1	182.9	183.0	182.4	182.0
9	164.1	162.2	168.1	162.9	163.7	163.4	166.1	163.4	162.3
11	25.6	47.1	42.8	40.6	42.1	50.6	–	33.5	26.1
12	–	20.3	14.4	22.0	139.0	28.2	–	14.5	148.9
13	–	29.7	39.4	22.0	127.4	28.2	–	–	–
14	–	10.5	13.0	–	128.4	28.2	–	–	85.7
15	–	–	–	–	126.9	–	–	–	28.2
16	–	–	–	–	128.4	–	–	–	28.2
17	–	–	–	–	127.4	–	–	–	28.2

[a]Medidos en solución de DMSO-d_6 a 100 MHz. [b]Medidos en solución de $CDCl_3$ a 100 MHz.
[c]Caracterizados en un trabajo previo.[40]

Tabla 33. Desplazamientos químicos de RMN de ^{1}H en ppm (δ), multiplicidades y constantes de acoplamiento (*J*) en Hz de los glioxilésteres **46**, **50a** y **50b**.

Átomo	**46**[a]	**50a**[a]	**50b**[a]
1	12.40 *s* a	12.38 *s* a	12.33 *s* a
	(3.3)		
2	8.42 *d*	8.38 *s*	8.30 *d* a
	(3.3, 0.4, –0.4)[b]	(–0.5, –0.4) [b]	(2.6)
4	8.15 *dddd*	8.17 *dddd*	8.16 *d* a
	(7.7, 1.3, 0.8, –0.4)[b]	(7.6, 1.8, 1.0, –0.5)[b]	(6.6)
5	7.25 *ddd*	7.25 *ddd*	7.25 *td*
	(7.7, 7.1, 1.2)[b]	(7.6, 7.1, 1.4)[b]	(7.1, 1.7)
6	7.28 *ddd*	7.28 *ddd*	7.28 *td*
	(7.5, 7.1, 1.3)[b]	(7.6, 7.1, 1.8)[b]	(7.2, 1.8)
7	7.53 *dddd*	7.55 *dddd*	7.55 *d* a
	(7.5, 1.2, 0.8, 0.4)[b]	(7.6, 1.4, 1.0, –0.4)[b]	(7.2)
11	3.90 *s*	5.17 *sept.*	–
		(6.2)	
12	–	1.33 *d*	1.56 s
		(6.2)	
13	–	1.33 *d*	1.56 s
		(6.2)	
14	–	–	1.56 s

[a]Medidos en solución de DMSO-d_6 a 400 MHz. [b]Obtenido mediante simulación espectral usando el programa MestReC.[46]

Tabla 34. Desplazamientos químicos de RMN de ^{1}H en ppm (δ), multiplicidades y constantes de acoplamiento (*J*) en Hz de los compuestos **25** y **52**.

Átomo	**25**[a]	**52**[a]
1	8.75 *s* a	–
	(3.3, –0.5, –0.3, –0.3, –0.2)[b]	
2	7.86 *d* a	7.52 *s*
	(3.3, –0.8, 0.6, 0.4, 0.4)[b]	
4	8.33 *ddddd*	8.26 *m*
	(8.6, 1.5, 1.0, –0.8 –0.2)[b]	
5	7.33 *ddddd*	7.26 *m*
	(8.6, 7.3, 1.4, 0.4, –0.3)[b]	
6	7.34 *ddddd*	7.30 *m*
	(9.0, 7.3, 1.5, 0.6, –0.5)[b]	
7	7.45 *ddddd*	7.28 *m*
	(9.0, 1.4, 1.0, 0.4, –0.3)[b]	
8	10.08 *s*	9.83 *s*
9	–	3.72 *s*
10	–	–

[a]Medidos en solución de $CDCl_3$ a 400 MHz. [b]Obtenido mediante simulación espectral usando el programa MestReC.[46]

Tabla 35. Desplazamientos químicos de RMN de ^{1}H en ppm (δ), multiplicidades y constantes de acoplamiento (*J*) en Hz de los compuestos **27** y **30**.

Átomo	**27**[a]	**30**[a]
1	8.74 *s* a	8.91 *s* a
	(3.3, –0.5, –0.4, –0.3, –0.3)[b]	(3.0, 0.4)[b]
2	7.86 *d* a	7.91 *d* a
	(3.3, –0.7, 0.5, 0.4, 0.2)[b]	(3.0, –0.5, 0.3)[b]
4	8.33 *ddddd*	8.19 *ddddd*
	(8.0, 0.9, 0.8, –0.7, –0.4)[b]	(7.9, 1.3, –0.7, –0.5, 0.4)[b]
5	7.33 *ddddd*	7.26 *dddd*
	(8.0, 7.4, 1.0, –0.5, 0.2)[b]	(7.9, 7.2, 1.0, 0.3)[b]
6	7.34 *ddddd*	7.27 *ddd*
	(8.5, 7.4, 0.9, 0.5, –0.3)[b]	(7.9, 7.2, 1.3)[b]
7	7.45 *ddddd*	7.41 *ddd*
	(8.5, 1.0, 0.8, 0.4, –0.3)[b]	(7.9, 1.0, –0.7)[b]
8	10.08 *s*	–
9	–	–
10	–	3.93 *s*

[a]Medidos en solución de $CDCl_3$ a 400 MHz. [b]Obtenido mediante simulación espectral usando el programa MestReC.[46]

Tabla 36. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en ppm (δ) de los glioxilésteres **46**, **50a**, **50b** y el aldehído **52**.

Átomo	**46**[a]	**50a**[a]	**50b**[a]	**52**[b]
2	138.4	138.0	137.6	139.5
3	112.5	112.4	112.2	117.9
3a	125.5	125.5	125.5	125.2
4	121.2	121.2	121.2	121.9
5	122.9	122.8	122.8	122.8
6	123.8	123.8	123.8	124.0
7	112.7	112.8	112.8	109.9
7a	136.7	136.7	136.7	137.9
8	178.7	179.5	180.1	184.4
9	164.0	163.2	163.3	33.5
11	52.5	69.7	83.3	–
12	–	21.5	27.6	–
13	–	21.5	27.6	–
14	–	_	27.6	–

[a]Medidos en solución de DMSO-d_6 a 100 MHz. [b]Medido en solución de $CDCl_3$ a 100 MHz.

8 REFERENCIAS

1. Brown T. L., LeMay H. E., Bursten B. E., Burdge J. R., en *Química. La Ciencia Central*; Pearson Education, México, Novena edición, Cap. 2. **2004**.
2. McMurry J., en *Química Orgánica*; Thomson Learning, México, D. F., Sexta edición, Cap. 4, 13. **2004**.
3. Macomber R. S., en *A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy*; John Wiley and Sons, U.S.A., Cap. 1. **1997**.
4. Breitmaier E., en *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry. A Practical Guide*; John Wiley and Sons, U.S.A., Third edition, Cap. 1. **2002**.
5. Joseph-Nathan P., Díaz E., en *Elementos de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno*; Grupo Editorial Iberoamérica, México, D. F., Segunda edición, Cap. 1. **1993**.
6. Hore P. J., en *Nuclear Magnetic Resonance*; Oxford University Press, Great Britain, Cap. 3. **1995**.
7. Vogel A. I., en *Vogel´s Textbook of Practical Organic Chemistry*; Longman Scientific and Technical, Great Britain, Fifth edition, Cap. 3. **1989**.
8. Friebolin H., en *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*; VCH, Federal Republic of Germany, Cap. 4. **1991**.
9. Juaristi E., en *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*; Editorial Cinvestav, México, D. F., Segunda edición, Cap. 14. **1998**.
10. Ariza A., Bakhmutov V., Contreras R., Farfán N., Flores A., Gordillo B., Juaristi E., Paz A., Rosales M., Santillán R., en *Ejemplos Prácticos del Uso de la Resonancia Magnética Nuclear en la Química*; Editorial Cinvestav, México, D. F., Cap. 1, 5. **2006**.
11. Karplus M., *J. Chem. Phys*., **1959**, *30*, 11.

12. March J., Smith M. B., en *March´s Advanced Organic Chemistry*; John Wiley and Sons, U.S.A., Fifth edition, Cap. 2. **2001**.
13. Carey F. A., Sundberg R. J., en *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*; Plenum Publishers, U.S.A., Fourth edition, Cap. 1. **2000**.
14. Hehre W. J., Stewart R. F., Pople J. A., *J. Chem. Phys*., **1971**, *51*, 2657.
15. Ditchfield R., Hehre W. J., Pople J. A., *J. Chem. Phys*., **1971**, *54*, 724.
16. Hehre W. J., Ditchfield R., Pople J. A., *J. Chem. Phys*., **1972**, *56*, 2257.
17. Dewar M. J. S., Zoebisch E. G., Healy E. F., Stewart J. J. P., *J. Am. Chem. Soc*., **1985**, *109*, 3902.
18. Stewart J. J. P., *J. Comput. Chem*., **1989**, *10*, 209.
19. Dewar M. J. S., Thiel W., *J. Am. Chem. Soc*., **1977**, *99*, 4907.
20. Bingham R. C., Dewar M. J. S., Lo D. H., *J. Am. Chem. Soc*., **1975**, *97*, 1285.
21. Parr R. G., Yang W., en *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press, Great Britain, **1989**.
22. Hohenberg P., Kohn W., *Phys. Rev. A.*, **1964**, *136*, 864.
23. Becke A. D., *Phys. Rev. A.*, **1988**, *38*, 3098.
24. Günther H., en *NMR Spectroscopy*; John Wiley and Sons, U.S.A., Second edition, Cap. 2. **1996**.
25. Román L. U., Del Río R. E., Hernández J. D., Cerda C. M., Cervantes D., Castañeda R., Joseph-Nathan P., *J. Org. Chem*., **1985**, *50*, 3965.
26. Silverstein R. M., Bassler G. C., Morrill T. C., en *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; John Wiley and Sons, Singapore, Fifth edition, Cap. 4. **1991**.
27. Dewick P. M., en *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*; John Wiley and Sons, U.S.A., Third edition, Cap. 2. **2008**.
28. a) Hupp C. D., Tepe J. J., *Org. Lett*., **2008**, *10*, 3737. b) Moquin C., Guyot M., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3445. c) Helbecque N., Moquin C., Bernier J. L., Morel E., Guyot M., Henichart J. P., *Cancer Biochem. Biophys.*, **1987**, *9*, 271. d) Loukaci A., Guyot M., Chiaroni A., Riche C., *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 519.

29. Lindquist N., Fenical W., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2521.

30. Carroll A. R., Avery V. M., *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72*, 696.

31. a) Primofiore G., Marini A. M., Da Settimo F., Martini C., Bardellini A., Giannaccini G., Lucacchini A., *J. Med. Chem*., **1989**, *32*, 2514. b) Bianucci A. M., Da Settimo A., Da Settimo F., Primofiore G., Martini C., Giannaccini G., Lucacchini A., *J. Med. Chem*., **1992**, *35*, 2214. c) Da Settimo A., Primofiore G., Da Settimo F., Marini A. M., Novellino E., Greco G., Martini C., Giannaccini G., Lucacchini A., *J. Med. Chem*., **1996**, *39*, 5083. d) Da Settimo A., Primofiore G., Da Settimo F., Marini A. M., Novellino E., Greco G., Gesi M., Martini C., Giannaccini G., Lucacchini A., *J. Med. Chem*., **1998**, *41*, 3821. e) Primofiore G., Da Settimo F., Taliani S., Marini A. M., Novellino E., Greco G., Lavecchia A., Besnard F., Trincavelli L., Costa B., Martini C., *J. Med. Chem*., **2001**, *44*, 2286. f) Primofiore G., Da Settimo F., Taliani S., Simorini F., Patrizi M. P., Novellino E., Greco G., Abignente E., Costa B., Chelli B., Martini C., *J. Med. Chem*., **2004**, *47*, 1852. g) Primofiore G., Da Settimo F., Marini A. M., Taliani S., La Motta C., Simorini F., Novellino E., Greco G., Cosimelli B., Ehlardo M., Sala A., Besnard F., Montali M., Martini C., *J. Med. Chem*., **2006**, *49*, 2489. h) Primofiore G., Taliani S., Da Settimo F., Marini A. M., La Motta C., Simorini F., Patrizi M. P., Sergianni V., Novellino E., Greco G., Cosimelli B., Calderone V., Montali M., Besnard F., Martini C., *J. Med. Chem*., **2007**, *50*, 1627.

32. a) Gardner C. R., *Drugs Future*, **1989**, *14*, 51. b) Hoyer D., Boddeke H. W. G. M., *Trends Pharmacol. Sci*., **1993**, *14*, 270.

33. Li W.-T., Hwang D.-R., Chen C.-P., Shen C.-W., Huang C.-L., Chen T.-W., Lin C.-H., Chang Y.-L., Chang Y.-Y., Lo Y.-K., Tseng H.-Y., Lin C.-C., Song J.-S., Chen H.-C., Chen S.-J., Wu S.-H., Chen C.-T., *J. Med. Chem*., **2003**, *46*, 1706.

34. Wall M. E., Taylor H., Perera P., Wani M. C., *J. Nat. Prod.*, **1988**, *51*, 129.

35. Lin C.-F., Huang Y.-L., Cheng L.-Y., Sheu S.-J., Chen C.-C., *J. Chin. Med.*, **2006**, *17*, 103.

36. Wratten S. J., Wolfe M. S., Andersen R. J., Faulkner D. J., *Antimicrob. Agents Chemother*., **1977**, *11*, 411.
37. Yue Q., Miller C. J., White J. F., Richardson M. D., *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, *48*, 4687.
38. Todd J. S., Gerwick W. H., *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 586.
39. Rasmussen T., Jensen J., Anthoni U., Christophersen C., Nielsen P. H., *J. Nat. Prod.*, **1993**, *56*, 1553.
40. Ángeles Martínez C., *Síntesis de N-carbometoxi-3-indolilglioxilato de metilo y su aplicación en la síntesis de 3-indolilglioxilamidas. Estudio por RMN de ^{1}H*; Tesis de Licenciatura, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Centro de Investigaciones Químicas, U.A.E.H., Pachuca, Hgo., **2004**.
41. Montiel Ortega A., *Metanólisis de grupos carbamato y transesterificaciones utilizando t-BuNH_2*; Tesis de Doctorado, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Centro de Investigaciones Químicas, U.A.E.H., Mineral de la Reforma, Hgo., **2008**.
42. Katritzky A. R., Pozharskii A. F., en *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Elsevier Science Ltd., Netherlands, Second edition, Cap. 4. **2000**.
43. Elguero J., Marzin C., Peek M. E., *Org. Magn. Reson*., **1975**, *6*, 445.
44. Morales-Ríos M. S., Joseph-Nathan P., *Magn. Reson. Chem*., **1987**, *25*, 911.
45. Morales-Ríos M. S., Espiñeira J., Joseph-Nathan P., *Magn. Reson. Chem*., **1987**, *25*, 377.
46. MestReC, 4.8.6.0, **2005**.
47. Spartan′ 04. Wavefunction, Inc. Irvine, CA.
48. Burkert U., Allinger N. L., en *Molecular Mechanics*; ACS Monograph, 177, American Chemical Society, Washington D. C., **1982**.
49. Carey F. A., en *Organic Chemistry*; Mc Graw Hill, U.S.A., Fourth edition, Cap. 20. **2000**.
50. Wenkert E., Moeller P. D. R., Piettre S. R., *J. Am. Chem. Soc*., **1988**, *110*, 7188.

51. Chrétien A., Chataigner I., L'Helias N., Piettre S. R., *J. Org. Chem*., **2003**, *68*, 7990.

52. Contreras Martínez Y. M. A., *Adición intermolecular del radical libre del 2-etoxi-2-oxoetilditiocarbonato de etilo a derivados indólicos*; Tesis de Maestría, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Centro de Investigaciones Químicas, U.A.E.H., Pachuca, Hgo., **2005**.

53. Sheldrick G. M., *Program for Crystal Structure Analysis*; Institut für Anorganische Chemie der Universität, University of Göttingen, Germany, **1998**.

54. Farrugia L. J., *J. Appl. Cryst*., **1999**, *32*, 837.

9 APÉNDICE

9.1 CRISTALOGRAFÍA DEL COMPUESTO 41

Tabla 37. Datos cristalográficos para el compuesto **41**.

Parámetros del cristal	**41**
Fórmula	$C_{11}\ H_{10}\ N_2\ O_2$
Tamaño (mm^3)	0.4 x 0.32 x 0.30
Sistema cristalográfico	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a (Å)	4.058(5)
b (Å)	11.6775(12)
c (Å)	20.141(2)
α	90
β	93.38(4)
γ	90
V ($Å^3$)	952.8(11)
$\rho_{calcd}(mg/m^3)$	1.410
Z	4
Colección de datos	
μ (mm^{-1})	0.818
T (K)	293(2)
Intervalo de 2θ (º)	5.81-59.94
Reflexiones colectadas	1448
Reflexiones únicas	1406
R_{int} (%)	0.0122
Parámetros	165
R(%), R_w (%)	R = 0.0428, 0.0435 R_w = 0.1231, 0.1223
$\rho_{max}(eÅ^{-3})$	–0.199

Tabla 38. Coordenadas atómicas ($x10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($Åx10^3$) para **41**.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)
C(2)	3427(5)	7802(2)	2948(1)	41(1)
C(3)	1930(4)	7887(2)	3547(1)	37(1)
C(3A)	638(4)	6758(2)	3680(1)	37(1)
C(4)	-1024(5)	6266(2)	4195(1)	46(1)
C(5)	-1844(5)	5120(2)	4151(1)	53(1)
C(6)	-1073(5)	4463(2)	3605(1)	52(1)
C(7)	555(5)	4922(2)	3090(1)	46(1)
C(7A)	1414(4)	6068(2)	3141(1)	38(1)
C(8)	1676(4)	8862(2)	3972(1)	39(1)
C(9)	3316(4)	10009(2)	3798(1)	39(1)
C(10)	4508(6)	11919(2)	4208(1)	58(1)
N(1)	3094(4)	6735(1)	2706(1)	44(1)
N(2)	3101(4)	10790(1)	4263(1)	46(1)
O(8)	207(4)	8832(1)	4489(1)	54(1)
O(9)	4672(4)	10165(1)	3276(1)	56(1)

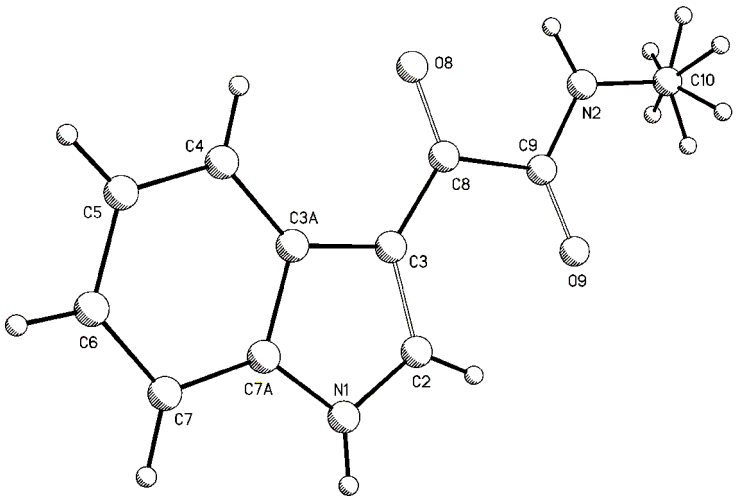


Tabla 39. Ángulos de enlace (°) para **41**.

Ángulo	(°)	Ángulo	(°)
N(1)-C(2)-C(3)	110.04(17)	O(8)-C(8)-C(3)	122.55(17)
C(2)-C(3)-C(8)	128.87(17)	O(8)-C(8)-C(9)	117.01(16)
C(2)-C(3)-C(3A)	106.10(16)	C(3)-C(8)-C(9)	120.43(16)
C(8)-C(3)-C(3A)	125.02(16)	O(9)-C(9)-N(2)	124.00(17)
C(4)-C(3A)-C(7A)	118.64(18)	O(9)-C(9)-C(8)	122.95(16)
C(4)-C(3A)-C(3)	135.08(17)	N(2)-C(9)-C(8)	113.05(16)
C(7A)-C(3A)-C(3)	106.26(16)	C(2)-N(1)-C(7A)	109.63(16)
C(5)-C(4)-C(3A)	118.5(2)	C(9)-N(2)-C(10)	122.41(18)
C(4)-C(5)-C(6)	121.4(2)	H(1)-N(1)-C(2)	127.17(1.55)
C(7)-C(6)-C(5)	121.5(2)	H(1)-N(1)-C(7A)	122.95(1.56)
C(6)-C(7)-C(7A)	116.8(2)	C(2)-N(1)-C(7A)	109.62(0.16)
N(1)-C(7A)-C(7)	128.95(18)	H(2)-N(2)-C(9)	117.56(1.61)
N(1)-C(7A)-C(3A)	107.96(16)	H(2)-N(2)-C(10)	120.03(1.52)
C(7)-C(7A)-C(3A)	123.09(18)	C(9)-N(2)-C(10)	122.40(0.17)

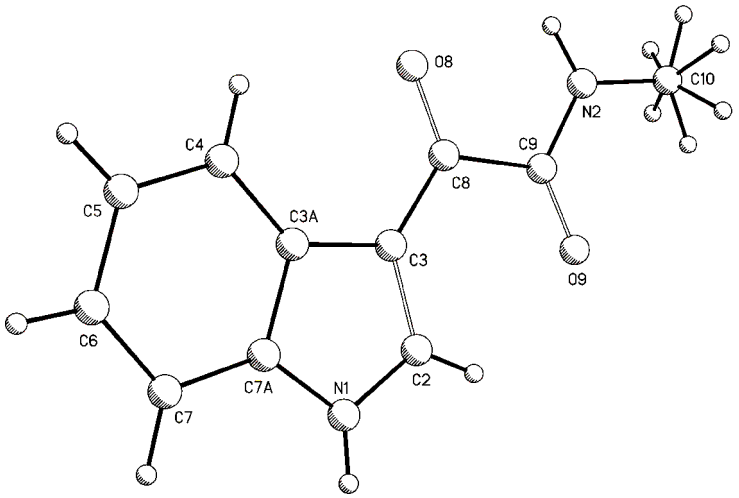


Tabla 40. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($Å^2$ x 10^3) para **41**.

	U11	**U22**	**U33**	**U23**	**U13**	**U12**
C(2)	50(1)	36(1)	39(1)	2(1)	11(1)	2(1)
C(3)	43(1)	34(1)	35(1)	1(1)	7(1)	3(1)
C(3A)	39(1)	36(1)	37(1)	1(1)	5(1)	4(1)
C(4)	53(1)	44(1)	42(1)	1(1)	11(1)	-2(1)
C(5)	57(1)	48(1)	55(1)	10(1)	10(1)	-8(1)
C(6)	51(1)	37(1)	68(1)	1(1)	1(1)	-3(1)
C(7)	47(1)	37(1)	55(1)	-7(1)	2(1)	4(1)
C(7A)	39(1)	37(1)	39(1)	-1(1)	3(1)	4(1)
C(8)	46(1)	38(1)	34(1)	1(1)	11(1)	2(1)
C(9)	47(1)	36(1)	35(1)	4(1)	11(1)	3(1)
C(10)	72(1)	38(1)	66(1)	-2(1)	20(1)	-8(1)
N(1)	55(1)	42(1)	38(1)	-5(1)	14(1)	5(1)
N(2)	59(1)	36(1)	45(1)	-3(1)	20(1)	-6(1)
O(8)	78(1)	43(1)	45(1)	-7(1)	30(1)	-10(1)
O(9)	84(1)	44(1)	44(1)	1(1)	28(1)	-7(1)

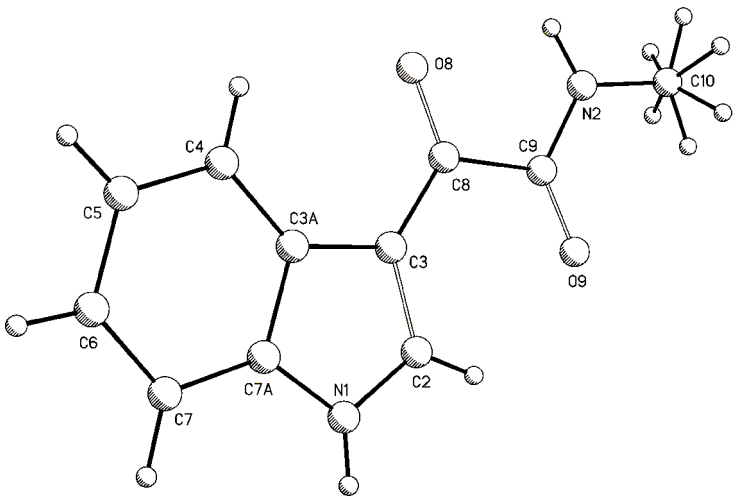


Tabla 41. Coordenadas de hidrógeno (x 10^4) y parámetros de desplazamientos isotrópicos (Å^2 x 10^3) para **41**.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)
H(1)	3980(60)	6450(20)	2335(13)	57(6)
H(2)	4550(60)	8400(20)	2724(11)	53(6)
H(2)	2080(60)	10598(19)	4623(13)	55(6)
H(4)	-1590(50)	6715(19)	4581(11)	49(6)
H(5)	-2970(60)	4780(20)	4504(13)	62(7)
H(6)	-1690(60)	3660(30)	3603(12)	68(7)
H(7)	1030(50)	4480(20)	2686(12)	52(6)
H(10A)	4085	12357	4598	87
H(10B)	3528	12295	3822	87
H(10C)	6848	11855	4169	87
H(10D)	5555	11981	3795	87
H(10E)	6113	12043	4571	87
H(10F)	279	12483	4223	87

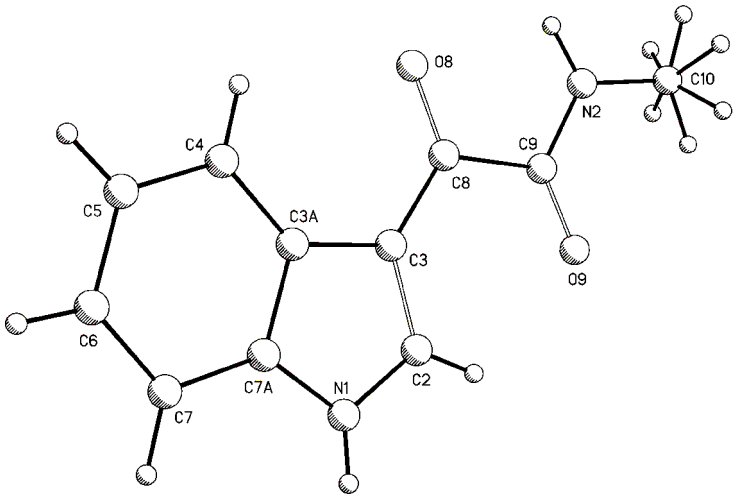


Tabla 42. Ángulos de torsión (°) para **41**.

Ángulo	**(°)**	
H2-C2-C3-C3A	-179.03	1.72
H2-C2-C3-C8	0.29	1.74
N1-C2-C3-C3A	1.11	0.21
N1-C2-C3-C8	-179.57	0.18
H2-C2-N1-H1	4.93	2.54
H2-C2-N1-C7A	179.11	1.63
C3-C2-N1-H1	-175.20	1.93
C3-C2-N1-C7A	-1.02	0.22
C2-C3-C3A-C4	178.08	0.21
C2-C3-C3A-C7A	-0.79	0.20
C8-C3-C3A-C4	-1.28	0.34
C8-C3-C3A-C7A	179.86	0.17
C2-C3-C8-C9	-2.51	0.29
C2-C3-C8-O8	178.34	0.19
C3A-C3-C8-C9	176.69	0.16
C3A-C3-C8-O8	-2.46	0.29
C3-C3A-C4-H4	0.59	1.56
C3-C3A-C4-C5	-178.99	0.21
C7A-C3A-C4-H4	179.35	1.53
C7A-C3A-C4-C5	-0.23	0.28
C3-C3A-C7A-C7	-179.72	0.18
C3-C3A-C7A-N1	0.20	0.20
C4-C3A-C7A-C7	1.19	0.28
C4-C3A-C7A-N1	-178.88	0.17
H4-C4-C5-H5	-0.09	2.33
H4-C4-C5-C6	179.86	1.52

C3A-C4-C5-H5	179.49	1.75
C3A-C4-C5-C6	-0.55	0.32
H5-C5-C6-H6	-0.83	2.50
H5-C5-C6-C7	-179.61	1.77
C4-C5-C6-H6	179.21	1.76
C4-C5-C6-C7	0.43	0.34
H6-C6-C7-H7	4.50	2.41
H6-C6-C7-C7A	-178.27	1.80
C5-C6-C7-H7	-176.75	1.59
C5-C6-C7-C7A	0.48	0.31
H7-C7-C7A-C3A	176.02	1.54
H7-C7-C7A-N1	-3.89	1.56
C6-C7-C7A-C3A	-1.30	0.29
C6-C7-C7A-N1	178.80	0.19
C3A-C7A-N1-H1	174.96	1.83
C3A-C7A-N1-C2	0.48	0.21
C7-C7A-N1-H1	-5.12	1.85
C7-C7A-N1-C2	-179.60	0.19
C3-C8-C9-N2	-174.55	0.17
C3-C8-C9-O9	5.47	0.27
O8-C8-C9-N2	4.64	0.24
O8-C8-C9-O9	-175.34	0.18
C8-C9-N2-H2	0.10	1.77
C8-C9-N2-C10	179.05	0.17
O9-C9-N2-H2	-179.92	1.76
O9-C9-N2-C10	-0.97	0.31
H10B-C10-H10A-H10E	-139.12	0.26
H10B-C10-H10A-H10F	19.11	0.13
H10C-C10-H10A-H10E	-19.11	0.13

H10C-C10-H10A-H10F	139.12	0.26
H10D-C10-H10A-H10E	-79.12	0.39
H10D-C10-H10A-H10F	79.11	0.39
H10E-C10-H10A-H10F	158.23	0.15
H10F-C10-H10A-H10E	-158.23	0.15
N2-C10-H10A-H10E	100.88	0.19
N2-C10-H10A-H10F	-100.89	0.19
H10A-C10-H10B-H10D	139.11	0.26
H10A-C10-H10B-H10F	-19.10	0.13
H10C-C10-H10B-H10D	19.11	0.13
H10C-C10-H10B-H10F	-139.11	0.26
H10D-C10-H10B-H10F	-158.21	0.15
H10E-C10-H10B-H10D	79.12	0.39
H10E-C10-H10B-H10F	-79.09	0.39
H10F-C10-H10B-H10D	158.21	0.15
N2-C10-H10B-H10D	-100.90	0.19
N2-C10-H10B-H10F	100.89	0.19
H10A-C10-H10C-H10D	-139.11	0.26
H10A-C10-H10C-H10E	19.11	0.13
H10B-C10-H10C-H10D	-19.11	0.13
H10B-C10-H10C-H10E	139.11	0.26
H10D-C10-H10C-H10E	158.22	0.15
H10E-C10-H10C-H10D	-158.22	0.15
H10F-C10-H10C-H10D	-79.13	0.39
H10F-C10-H10C-H10E	79.09	0.39
N2-C10-H10C-H10D	100.90	0.19
N2-C10-H10C-H10E	-100.88	0.19
H10A-C10-H10D-H10B	-79.11	0.39
H10A-C10-H10D-H10C	79.11	0.39

H10B-C10-H10D-H10C	158.22	0.15
H10C-C10-H10D-H10B	-158.22	0.15
H10E-C10-H10D-H10B	-139.11	0.26
H10E-C10-H10D-H10C	19.10	0.13
H10F-C10-H10D-H10B	-19.11	0.13
H10F-C10-H10D-H10C	139.10	0.26
N2-C10-H10D-H10B	100.89	0.19
N2-C10-H10D-H10C	-100.89	0.19
H10A-C10-H10E-H10C	-158.21	0.15
H10B-C10-H10E-H10A	79.09	0.39
H10B-C10-H10E-H10C	-79.12	0.39
H10C-C10-H10E-H10A	158.21	0.15
H10D-C10-H10E-H10A	139.11	0.26
H10D-C10-H10E-H10C	-19.10	0.13
H10F-C10-H10E-H10A	19.09	0.13
H10F-C10-H10E-H10C	-139.12	0.26
N2-C10-H10E-H10A	-100.90	0.19
N2-C10-H10E-H10C	100.90	0.19
H10A-C10-H10F-H10B	158.22	0.15
H10B-C10-H10F-H10A	-158.22	0.15
H10C-C10-H10F-H10A	-79.09	0.39
H10C-C10-H10F-H10B	79.13	0.39
H10D-C10-H10F-H10A	-139.11	0.26
H10D-C10-H10F-H10B	19.11	0.13
H10E-C10-H10F-H10A	-19.09	0.13
H10E-C10-H10F-H10B	139.12	0.26
N2-C10-H10F-H10A	100.89	0.19
N2-C10-H10F-H10B	-100.90	0.19
H10A-C10-N2-H2	-1.08	1.82

H10A-C10-N2-C9	179.99	0.19
H10B-C10-N2-H2	-121.07	1.81
H10B-C10-N2-C9	60.00	0.28
H10C-C10-N2-H2	118.92	1.81
H10C-C10-N2-C9	-60.01	0.28
H10D-C10-N2-H2	178.92	1.81
H10D-C10-N2-C9	-0.01	0.30
H10E-C10-N2-H2	58.92	1.82
H10E-C10-N2-C9	-120.01	0.22
H10F-C10-N2-H2	-61.06	1.82
H10F-C10-N2-C9	120.01	0.22
C10-H10A-H10E-H10C	22.21	0.16
H10F-H10A-H10E-C10	-22.20	0.16
H10F-H10A-H10E-H10C	0.01	0.05
C10-H10A-H10F-H10B	-22.20	0.16
H10E-H10A-H10F-C10	22.20	0.16
H10E-H10A-H10F-H10B	0.00	0.05
C10-H10B-H10D-H10C	-22.20	0.16
H10F-H10B-H10D-C10	22.21	0.16
H10F-H10B-H10D-H10C	0.01	0.05
C10-H10B-H10F-H10A	22.20	0.16
H10D-H10B-H10F-C10	-22.21	0.16
H10D-H10B-H10F-H10A	-0.01	0.05
C10-H10C-H10D-H10B	22.20	0.16
H10E-H10C-H10D-C10	-22.20	0.16
H10E-H10C-H10D-H10B	0.00	0.05
C10-H10C-H10E-H10A	-22.21	0.16
H10D-H10C-H10E-C10	22.20	0.16
H10D-H10C-H10E-H10A	-0.01	0.05

9.2 CRISTALOGRAFÍA DEL COMPUESTO 44

Tabla 43. Datos cristalográficos para el compuesto **44**.

Parámetros del cristal	**44**
Fórmula	$C_{14}\ H_{16}\ N_2\ O_2$
Tamaño (mm^3)	0.30 x 0.30 x 0.30
Sistema cristalográfico	Ortorrómbico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
a (Å)	5.3514(9)
b (Å)	12.1299(9)
c (Å)	19.8668(13)
α	90
β	90
γ	90
V ($Å^3$)	1289.6(3)
$\rho_{calcd}(mg/m^3)$	1.258
Z	4
Colección de datos	
μ (mm^{-1})	0.690
T (K)	293(2)
Intervalo de 2θ (º)	4.45-59.97
Reflexiones colectadas	1009
Reflexiones únicas	1009
R_{int} (%)	0.0000
Parámetros	171
R(%), R_w (%)	R = 0.0325, 0.0350 R_w = 0.0809, 0.0829
$\rho_{max}(eÅ^{-3})$	-0.191

Tabla 44. Coordenadas atómicas ($x10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($Åx10^3$) para **44**.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)
C(2)	3785(6)	1901(2)	4508(1)	43(1)
C(3)	5794(5)	1687(2)	4088(1)	38(1)
C(3A)	6814(5)	640(2)	4299(1)	36(1)
C(4)	8832(5)	-9(2)	4088(1)	42(1)
C(5)	9245(6)	-994(2)	4419(1)	52(1)
C(6)	7743(7)	-1332(2)	4948(1)	56(1)
C(7)	5774(6)	-705(2)	5167(1)	51(1)
C(7A)	5347(5)	289(2)	4839(1)	41(1)
C(8)	6626(6)	2381(2)	3548(1)	41(1)
C(9)	5346(5)	3486(2)	3449(1)	39(1)
C(10)	3349(5)	4819(2)	2723(1)	47(1)
C(11)	648(7)	4965(3)	2905(2)	66(1)
C(12)	3797(6)	2850(2)	2349(1)	51(1)
C(13)	5582(8)	2895(3)	1763(1)	69(1)
N(1)	3530(5)	1076(2)	4958(1)	46(1)
N(2)	4280(4)	3700(2)	2858(1)	41(1)
O(8)	8435(4)	2155(2)	3188(1)	58(1)
O(9)	5507(4)	4173(2)	3908(1)	51(1)

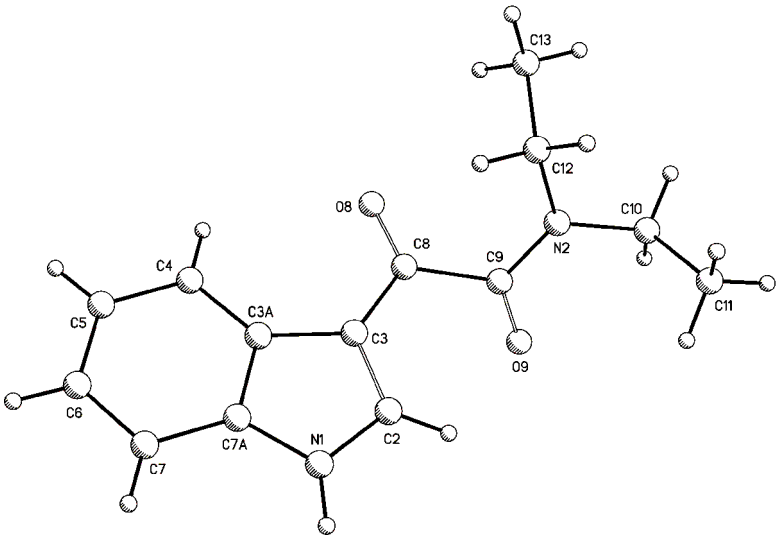


Tabla 45. Ángulos de enlace (°) para **44**.

Ángulo	(°)	Ángulo	(°)
N(1)-C(2)-C(3)	109.8(2)	C(3)-C(8)-C(9)	118.4(2)
C(2)-C(3)-C(8)	125.6(2)	O(9)-C(9)-N(2)	123.2(2)
C(2)-C(3)-C(3A)	106.5(2)	O(9)-C(9)-C(8)	117.84(19)
C(8)-C(3)-C(3A)	128.0(2)	N(2)-C(9)-C(8)	118.70(19)
C(7A)-C(3A)-C(4)	119.5(2)	N(2)-C(10)-C(11)	113.0(3)
C(7A)-C(3A)-C(3)	106.1(2)	N(2)-C(12)-C(13)	113.3(3)
C(4)-C(3A)-C(3)	134.4(2)	C(2)-N(1)-C(7A)	109.1(2)
C(5)-C(4)-C(3A)	117.8(2)	C(9)-N(2)-C(12)	123.2(2)
C(4)-C(5)-C(6)	121.6(3)	C(9)-N(2)-C(10)	119.10(19)
C(7)-C(6)-C(5)	121.5(3)	C(12)-N(2)-C(10)	117.56(19)
C(6)-C(7)-C(7A)	117.3(2)	H(1)-N(1)-C(2)	124.28(1.62)
N(1)-C(7A)-C(7)	129.3(2)	H(1)-N(1)-C(7A)	126.55(1.89)
N(1)-C(7A)-C(3A)	108.5(2)	C(2)-N(1)-C(7A)	109.05(0.18)
C(7)-C(7A)-C(3A)	122.2(3)	C(9)-N(2)-C(10)	119.13(0.17)
O(8)-C(8)-C(3)	123.2(2)	C(9)-N(2)-C(12)	123.29(0.15)
O(8)-C(8)-C(9)	118.3(2)	C(10)-N(2)-C(12)	117.41(0.17)

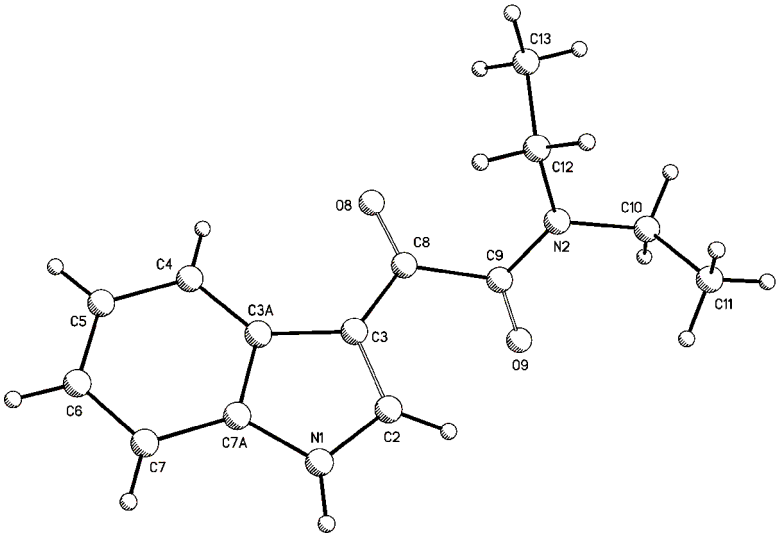


Tabla 46. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($Å^2$ x 10^3) para **44**.

	U11	**U22**	**U33**	**U23**	**U13**	**U12**
C(2)	45(2)	42(1)	43(1)	-2(1)	2(1)	2(1)
C(3)	41(2)	37(1)	35(1)	1(1)	0(1)	1(1)
C(3A)	40(2)	37(1)	33(1)	-1(1)	-4(1)	-3(1)
C(4)	42(2)	43(1)	41(1)	1(1)	-1(1)	3(1)
C(5)	54(2)	46(2)	57(1)	1(1)	-6(1)	8(2)
C(6)	72(2)	41(1)	55(1)	8(1)	-6(2)	2(2)
C(7)	67(2)	45(1)	42(1)	7(1)	2(1)	-10(2)
C(7A)	46(2)	41(1)	35(1)	-3(1)	0(1)	-7(1)
C(8)	44(2)	42(1)	36(1)	0(1)	-2(1)	3(1)
C(9)	37(2)	42(1)	38(1)	6(1)	0(1)	1(1)
C(10)	46(2)	43(1)	52(1)	13(1)	-7(1)	0(1)
C(11)	59(2)	59(2)	81(2)	8(2)	8(2)	13(2)
C(12)	52(2)	56(2)	44(1)	-5(1)	-5(1)	1(2)
C(13)	75(2)	88(2)	45(1)	0(1)	3(2)	16(2)
N(1)	50(1)	46(1)	42(1)	-2(1)	9(1)	-3(1)
N(2)	44(1)	40(1)	38(1)	6(1)	-3(1)	1(1)
O(8)	58(1)	58(1)	57(1)	16(1)	20(1)	17(1)
O(9)	63(1)	46(1)	45(1)	-4(1)	-11(1)	10(1)

Tabla 47. Coordenadas de hidrógeno (x 10^4) y parámetros de desplazamientos isotrópicos ($Å^2$ x 10^3) para **44**.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)
H(1)	2420(80)	1090(30)	5337(15)	83(10)
H(2)	2770(60)	2550(20)	4530(11)	40(7)
H(4)	9862	217	3737	51
H(5)	10564	-1441	4284	63
H(6)	8078	-2001	5158	67
H(7)	4765	-935	5521	61
H(10A)	3565	4982	2249	57
H(10B)	4341	5344	2976	57
H(11A)	143	5708	2808	99
H(11B)	425	4820	3376	99
H(11C)	-352	4461	2648	99
H(12A)	2105	2937	2183	61
H(12B)	3914	2130	2559	61
H(13A)	5172	2323	1447	104
H(13B)	7260	2790	1921	104
H(13C)	5452	3599	1545	104

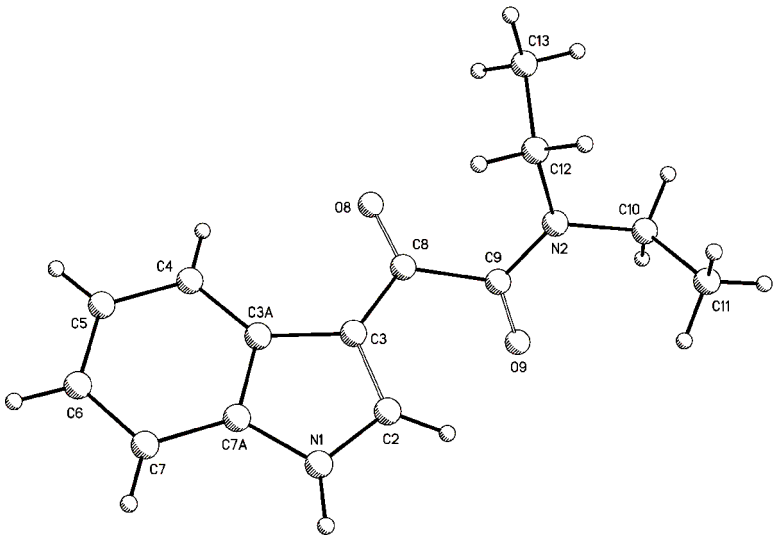


Tabla 48. Ángulos de torsión (°) para **44**.

Ángulo	**(°)**	
H2-C2-C3-C3A	175.14	1.81
H2-C2-C3-C8	-5.61	1.84
N1-C2-C3-C3A	0.48	0.24
N1-C2-C3-C8	179.73	0.20
H2-C2-N1-H1	0.32	2.77
H2-C2-N1-C7A	-175.85	1.64
C3-C2-N1-H1	175.50	2.22
C3-C2-N1-C7A	-0.66	0.25
C2-C3-C3A-C4	-178.98	0.23
C2-C3-C3A-C7A	-0.12	0.23
C8-C3-C3A-C4	1.79	0.38
C8-C3-C3A-C7A	-179.35	0.20
C2-C3-C8-C9	4.73	0.32
C2-C3-C8-O8	179.72	0.22
C3A-C3-C8-C9	-176.18	0.19
C3A-C3-C8-O8	-1.19	0.36
C3-C3A-C4-H4	0.19	0.39
C3-C3A-C4-C5	-179.81	0.22
C7A-C3A-C4-H4	-178.56	0.20
C7A-C3A-C4-C5	1.44	0.30
C3-C3A-C7A-C7	179.13	0.20
C3-C3A-C7A-N1	-0.27	0.23
C4-C3A-C7A-C7	-1.80	0.32
C4-C3A-C7A-N1	178.80	0.18
C3A-C4-C5-H5	179.38	0.22
C3A-C4-C5-C6	-0.62	0.34

H4-C4-C5-H5	-0.62	0.38
H4-C4-C5-C6	179.38	0.23
C4-C5-C6-H6	-179.90	0.24
C4-C5-C6-C7	0.09	0.38
H5-C5-C6-H6	0.10	0.41
H5-C5-C6-C7	-179.91	0.24
C5-C6-C7-H7	179.62	0.24
C5-C6-C7-C7A	-0.37	0.36
H6-C6-C7-H7	-0.39	0.42
H6-C6-C7-C7A	179.62	0.23
C6-C7-C7A-C3A	1.24	0.34
C6-C7-C7A-N1	-179.50	0.22
H7-C7-C7A-C3A	-178.75	0.22
H7-C7-C7A-N1	0.51	0.40
C3A-C7A-N1-H1	-175.48	2.28
C3A-C7A-N1-C2	0.58	0.24
C7-C7A-N1-H1	5.18	2.31
C7-C7A-N1-C2	-178.77	0.23
C3-C8-C9-N2	-122.26	0.22
C3-C8-C9-O9	62.62	0.27
O8-C8-C9-N2	62.49	0.28
O8-C8-C9-O9	-112.63	0.24
C8-C9-N2-C10	-171.58	0.18
C8-C9-N2-C12	13.23	0.29
O9-C9-N2-C10	3.26	0.31
O9-C9-N2-C12	-171.93	0.20
H10A-C10-C11-H11A	-58.86	0.31
H10A-C10-C11-H11B	-178.86	0.23
H10A-C10-C11-H11C	61.16	0.31

H10B-C10-C11-H11A	58.47	0.31
H10B-C10-C11-H11B	-61.53	0.31
H10B-C10-C11-H11C	178.48	0.23
N2-C10-C11-H11A	179.80	0.22
N2-C10-C11-H11B	59.80	0.30
N2-C10-C11-H11C	-60.18	0.30
H10A-C10-N2-C9	146.35	0.20
H10A-C10-N2-C12	-38.19	0.27
H10B-C10-N2-C9	29.02	0.29
H10B-C10-N2-C12	-155.51	0.19
C11-C10-N2-C9	-92.31	0.25
C11-C10-N2-C12	83.15	0.25
H12A-C12-C13-H13A	-58.55	0.31
H12A-C12-C13-H13B	-178.55	0.23
H12A-C12-C13-H13C	61.46	0.30
H12B-C12-C13-H13A	58.61	0.31
H12B-C12-C13-H13B	-61.39	0.30
H12B-C12-C13-H13C	178.62	0.23
N2-C12-C13-H13A	-179.97	0.21
N2-C12-C13-H13B	60.03	0.30
N2-C12-C13-H13C	-59.96	0.30
H12A-C12-N2-C9	133.75	0.21
H12A-C12-N2-C10	-41.51	0.27
H12B-C12-N2-C9	16.59	0.30
H12B-C12-N2-C10	-158.68	0.19
C13-C12-N2-C9	-104.83	0.24
C13-C12-N2-C10	79.91	0.25

9.3 CRISTALOGRAFÍA DEL COMPUESTO 49a

Tabla 49. Datos cristalográficos para el compuesto **49a**.

Parámetros del cristal	**49a**
Fórmula	$C_{17}\ H_{14}\ N_2\ O_2$
Tamaño (mm^3)	0.36 x 0.32 x 0.30
Sistema cristalográfico	Monoclínico
Grupo espacial	Pc
a (Å)	4.9683(10)
b (Å)	5.5542(11)
c (Å)	24.723(5)
α	90
β	91.31(3)
γ	90
V ($Å^3$)	682.0(2)
ρ_{calcd}(mg/m^3)	1.355
Z	2
Colección de datos	
μ (mm^{-1})	0.731
T (K)	293(2)
Intervalo de 2θ (º)	3.58-59.92
Reflexiones colectadas	1037
Reflexiones únicas	1037
R_{int} (%)	0.0000
Parámetros	202
R(%), R_w (%)	R = 0.0707, 0.0708 R_w = 0.1737, 0.1740
ρ_{max}($eÅ^{-3}$)	-0.340

Tabla 50. Coordenadas atómicas ($x10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($Åx10^3$) para **49a**.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)
C(2)	-441(11)	4855(11)	802(3)	48(1)
C(3)	1594(10)	6172(9)	572(2)	41(1)
C(3A)	2218(10)	4995(9)	70(2)	39(1)
C(4)	4032(11)	5410(11)	-346(3)	51(1)
C(5)	4069(14)	3797(13)	-775(3)	60(2)
C(6)	2331(14)	1831(11)	-804(3)	59(2)
C(7)	522(13)	1389(11)	-410(3)	55(2)
C(7A)	472(11)	3003(10)	20(2)	43(1)
C(8)	2980(10)	8200(9)	807(2)	39(1)
C(9)	2035(11)	9173(11)	1349(3)	49(1)
C(10)	3412(19)	10470(30)	2249(5)	126(5)
C(11)	5496(11)	12131(13)	2488(2)	56(2)
C(12)	6630(30)	11322(15)	3012(5)	116(5)
C(13)	8742(15)	13007(14)	3258(3)	68(2)
C(15)	9258(17)	14933(17)	2963(4)	76(2)
C(16)	8080(20)	15488(19)	2500(4)	97(3)
C(17)	6431(18)	14098(15)	2291(4)	80(2)
N(1)	-1103(10)	2968(9)	474(2)	49(1)
N(2)	3954(12)	9956(15)	1675(3)	78(2)
O(8)	4892(7)	9214(7)	592(2)	50(1)
O(9)	-359(8)	9150(9)	1472(2)	67(1)

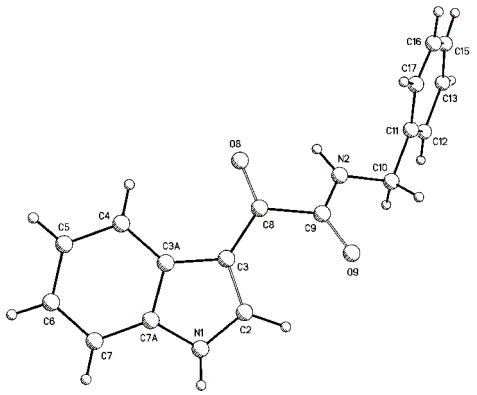


Tabla 51. Ángulos de enlace (°) para **49a**.

Ángulo	(°)	Ángulo	(°)
N(1)-C(2)-C(3)	109.4(5)	N(2)-C(9)-C(8)	115.1(5)
C(2)-C(3)-C(8)	126.7(5)	N(2)-C(10)-C(11)	111.0(8)
C(2)-C(3)-C(3A)	106.7(5)	C(17)-C(11)-C(12)	117.3(8)
C(8)-C(3)-C(3A)	126.4(5)	C(17)-C(11)-C(10)	128.7(10)
C(4)-C(3A)-C(7A)	118.0(5)	C(12)-C(11)-C(10)	114.0(10)
C(4)-C(3A)-C(3)	135.3(5)	C(11)-C(12)-C(13)	114.2(7)
C(7A)-C(3A)-C(3)	106.7(5)	C(15)-C(13)-C(12)	114.6(8)
C(5)-C(4)-C(3A)	118.3(6)	C(16)-C(15)-C(13)	125.7(9)
C(4)-C(5)-C(6)	121.8(6)	C(17)-C(16)-C(15)	119.9(10)
C(7)-C(6)-C(5)	121.4(6)	C(16)-C(17)-C(11)	128.0(10)
C(6)-C(7)-C(7A)	117.0(5)	C(2)-N(1)-C(7A)	109.8(5)
N(1)-C(7A)-C(7)	129.2(5)	C(9)-N(2)-C(10)	120.6(6)
N(1)-C(7A)-C(3A)	107.3(5)	C(2)-N(1)-C(7A)	109.83(0.49)
C(7)-C(7A)-C(3A)	123.4(5)	C(2)-N(1)-H(1)	128.75(4.83)
O(8)-C(8)-C(3)	123.4(5)	C(9)-N(2)-C(10)	121.41(4.84)
O(8)-C(8)-C(9)	118.1(5)	C(7A)-N(1)-H(1)	120.59(0.75)
C(3)-C(8)-C(9)	118.6(5)	C(9)-N(2)-H(2A)	110.09(4.89)
O(9)-C(9)-N(2)	123.0(6)	C(10)-N(2)-H(2A)	129.28(4.84)
O(9)-C(9)-C(8)	121.9(5)	-	-

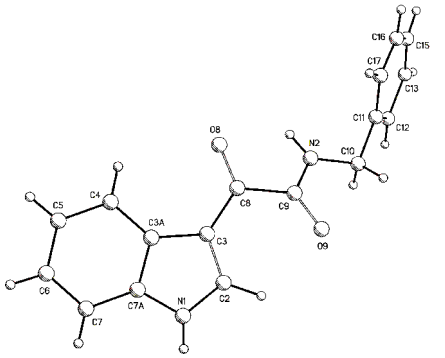


Tabla 52. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($Å^2$ x 10^3) para **49a**.

	U11	**U22**	**U33**	**U23**	**U13**	**U12**
C(2)	40(3)	51(3)	52(3)	6(3)	4(3)	-11(2)
C(3)	33(3)	40(3)	51(3)	7(2)	-1(2)	-9(2)
C(3A)	33(3)	37(2)	46(3)	5(2)	-4(2)	-6(2)
C(4)	40(3)	57(3)	55(3)	8(3)	0(3)	-8(3)
C(5)	56(3)	71(4)	52(3)	-1(3)	5(3)	2(3)
C(6)	68(4)	58(3)	51(3)	-8(3)	-5(3)	2(3)
C(7)	53(3)	43(3)	68(4)	-3(3)	-13(3)	-6(3)
C(7A)	39(3)	38(3)	50(3)	9(2)	-5(2)	-7(2)
C(8)	27(2)	42(3)	47(3)	5(2)	-4(2)	-2(2)
C(9)	31(3)	56(3)	60(3)	-10(3)	-3(2)	4(2)
C(10)	67(5)	186(11)	128(9)	-95(9)	36(5)	-41(6)
C(11)	45(3)	79(4)	43(3)	-26(3)	10(2)	-4(3)
C(12)	151(10)	63(5)	137(9)	15(6)	93(8)	34(6)
C(13)	69(4)	80(5)	56(4)	-12(4)	-13(3)	17(4)
C(15)	77(5)	78(5)	74(5)	-18(4)	7(4)	-2(4)
C(16)	117(8)	82(6)	94(7)	-12(5)	12(6)	-10(6)
C(17)	80(5)	73(5)	88(6)	13(4)	25(5)	16(4)
N(1)	42(3)	45(3)	61(3)	3(2)	0(2)	-17(2)
N(2)	33(3)	116(5)	85(4)	-53(4)	8(3)	-9(3)
O(8)	44(2)	52(2)	53(2)	2(2)	1(2)	-20(2)
O(9)	29(2)	90(3)	81(3)	-19(2)	5(2)	5(2)

Tabla 53. Coordenadas de hidrógeno (x 10^4) y parámetros de desplazamientos isotrópicos (Å^2 x 10^3) para **49a**.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)
H(1)	-2290(150)	1850(130)	520(30)	56(18)
H(2)	-1550(130)	5280(110)	1150(30)	48(16)
H(2A)	5530(160)	10050(120)	1500(30)	55(17)
H(4)	5181	6733	-335	61
H(5)	5288	4035	-1049	72
H(6)	2407	797	-1100	70
H(7)	-628	69	-428	65
H(10A)	3411	8970	2451	152
H(10B)	1645	11194	2276	152
H(12)	6103	9903	3179	139
H(13)	9602	12708	3590	82
H(15)	10573	15984	3095	92
H(16)	8486	16931	2330	117
H(17)	5781	14521	1949	96

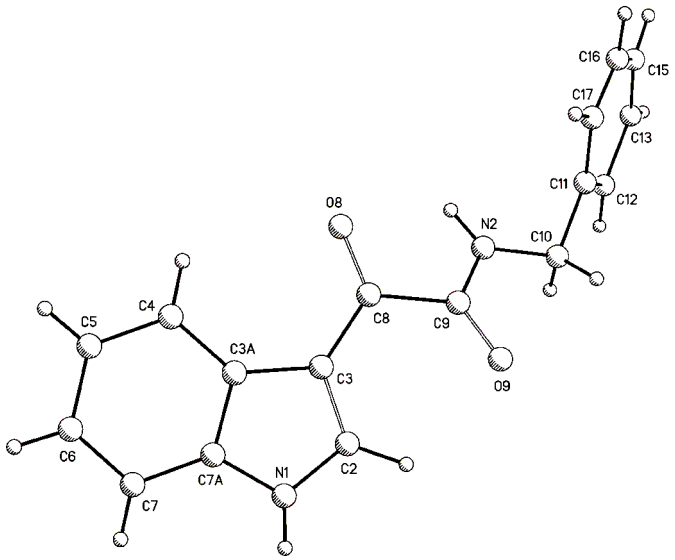


Tabla 54. Ángulos de torsión (°) para **49a**.

Ángulo	**(°)**	
N1-C2-C3-C3A	-0.21	0.64
N1-C2-C3-C8	-175.50	0.51
H2-C2-C3-C3A	-172.62	4.57
H2-C2-C3-C8	12.09	4.65
C3-C2-N1-C7A	-0.24	0.66
C3-C2-N1-H1	178.76	6.19
H2-C2-N1-C7A	172.74	4.23
H2-C2-N1-H1	-8.27	7.53
C2-C3-C3A-C4	179.72	0.63
C2-C3-C3A-C7A	0.56	0.60
C8-C3-C3A-C4	-4.97	1.01
C8-C3-C3A-C7A	175.87	0.51
C2-C3-C8-C9	-4.76	0.83
C2-C3-C8-O8	175.71	0.54
C3A-C3-C8-C9	-179.15	0.50
C3A-C3-C8-O8	1.31	0.86
C3-C3A-C4-H4	-1.14	1.10
C3-C3A-C4-C5	178.87	0.61
C7A-C3A-C4-H4	177.95	0.57
C7A-C3A-C4-C5	-2.04	0.83
C3-C3A-C7A-C7	-178.40	0.54
C3-C3A-C7A-N1	-0.70	0.59
C4-C3A-C7A-C7	2.27	0.84
C4-C3A-C7A-N1	179.97	0.49
C3A-C4-C5-H5	-178.74	0.62
C3A-C4-C5-C6	1.26	0.97

H4-C4-C5-H5	1.27	1.10
H4-C4-C5-C6	-178.73	0.64
C4-C5-C6-H6	179.48	0.64
C4-C5-C6-C7	-0.52	1.05
H5-C5-C6-H6	-0.53	1.11
H5-C5-C6-C7	179.47	0.66
C5-C6-C7-H7	-179.40	0.65
C5-C6-C7-C7A	0.60	0.96
H6-C6-C7-H7	0.60	1.11
H6-C6-C7-C7A	-179.40	0.61
C6-C7-C7A-C3A	-1.52	0.90
C6-C7-C7A-N1	-178.68	0.59
H7-C7-C7A-C3A	178.49	0.59
H7-C7-C7A-N1	1.32	1.07
C3A-C7A-N1-C2	0.59	0.63
C3A-C7A-N1-H1	-178.49	5.65
C7-C7A-N1-C2	178.11	0.60
C7-C7A-N1-H1	-0.97	5.71
C3-C8-C9-N2	143.92	0.59
C3-C8-C9-O9	-34.10	0.81
O8-C8-C9-N2	-36.52	0.78
O8-C8-C9-O9	145.46	0.57
C8-C9-N2-C10	-167.17	0.74
C8-C9-N2-H2A	10.84	5.02
O9-C9-N2-C10	10.83	1.15
O9-C9-N2-H2A	-171.16	4.97
H10A-C10-C11-C12	-10.74	1.34
H10A-C10-C11-C17	167.56	0.90
H10B-C10-C11-C12	107.49	1.10

H10B-C10-C11-C17	-74.21	1.35
N2-C10-C11-C12	-131.63	0.88
N2-C10-C11-C17	46.67	1.31
H10A-C10-N2-C9	79.68	1.23
H10A-C10-N2-H2A	-97.91	6.12
H10B-C10-N2-C9	-38.54	1.38
H10B-C10-N2-H2A	143.87	6.07
C11-C10-N2-C9	-159.43	0.74
C11-C10-N2-H2A	22.99	6.16
C10-C11-C12-H12	0.14	1.55
C10-C11-C12-C13	-179.87	0.82
C17-C11-C12-H12	-178.37	1.06
C17-C11-C12-C13	1.62	1.20
C10-C11-C17-C16	177.42	1.08
C10-C11-C17-H17	-2.58	1.43
C12-C11-C17-C16	-4.32	1.47
C12-C11-C17-H17	175.67	0.84
C11-C12-C13-H13	179.45	0.78
C11-C12-C13-C15	-0.55	1.20
H12-C12-C13-H13	-0.56	1.70
H12-C12-C13-C15	179.44	1.08
C12-C13-C15-H15	-178.31	0.85
C12-C13-C15-C16	1.68	1.39
H13-C13-C15-H15	1.69	1.40
H13-C13-C15-C16	-178.31	0.95
C13-C15-C16-H16	176.00	0.98
C13-C15-C16-C17	-3.99	1.69
H15-C15-C16-H16	-4.00	1.69
H15-C15-C16-C17	176.01	0.99

C15-C16-C17-C11	5.48	1.75
C15-C16-C17-H17	-174.51	0.95
H16-C16-C17-C11	-174.51	0.97
H16-C16-C17-H17	5.50	1.71

Tabla 55. Longitudes de enlace (Å) para **41** y **44**.

41	Longitud (Å)	**44**	Longitud (Å)
C(2)-N(1)	1.342(3)	C(2)-N(1)	1.348(3)
C(2)-C(3)	1.387(3)	C(2)-C(3)	1.385(4)
C(3)-C(8)	1.432(3)	C(3)-C(8)	1.434(3)
C(3)-C(3A)	1.449(3)	C(3)-C(3A)	1.445(3)
C(3A)-C(4)	1.394(3)	C(3A)-C(7A)	1.396(3)
C(3A)-C(7A)	1.403(3)	C(3A)-C(4)	1.400(4)
C(4)-C(5)	1.380(3)	C(4)-C(5)	1.382(4)
C(5)-C(6)	1.390(3)	C(5)-C(6)	1.384(4)
C(6)-C(7)	1.372(3)	C(6)-C(7)	1.371(4)
C(7)-C(7A)	1.385(3)	C(7)-C(7A)	1.390(4)
C(7A)-N(1)	1.382(3)	C(7A)-N(1)	1.383(3)
C(8)-O(8)	1.230(2)	C(8)-O(8)	1.235(3)
C(8)-C(9)	1.545(3)	C(8)-C(9)	1.518(3)
C(9)-O(9)	1.228(2)	C(9)-O(9)	1.239(3)
C(9)-N(2)	1.315(2)	C(9)-N(2)	1.330(3)
C(10)-N(2)	1.443(3)	C(10)-N(2)	1.471(3)
-	-	C(10)-C(11)	1.500(5)
-	-	C(12)-N(2)	1.467(3)
-	-	C(12)-C(13)	1.508(4)

Tabla 56. Longitudes de enlace (Å) para **49a**.

49a	Longitud (Å)
C(2)-N(1)	1.360(8)
C(2)-C(3)	1.381(8)
C(3)-C(8)	1.436(7)
C(3)-C(3A)	1.442(8)
C(3A)-C(4)	1.402(8)
C(3A)-C(7A)	1.410(7)
C(4)-C(5)	1.388(10)
C(5)-C(6)	1.393(10)
C(6)-C(7)	1.363(10)
C(7)-C(7A)	1.392(9)
C(7A)-N(1)	1.383(8)
C(8)-O(8)	1.235(6)
C(8)-C(9)	1.528(8)
C(9)-O(9)	1.235(7)
C(9)-N(2)	1.309(8)
C(10)-N(2)	1.478(13)
C(10)-C(11)	1.500(11)
C(11)-C(17)	1.287(11)
C(11)-C(12)	1.471(15)
C(12)-C(13)	1.522(16)
C(13)-C(15)	1.324(12)
C(15)-C(16)	1.309(14)
C(16)-C(17)	1.230(14)