



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**ASIGNACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN
ABSOLUTA DE 1,3,3-TRIALQUILOXINDOLES
MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA
NUCLEAR DE PROTÓN CON EL USO DE (R)-1-
FENILETILAMINA Y (S)-4-FENIL-2-
OXAZOLIDINONA**

T E S I S

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

P R E S E N T A:

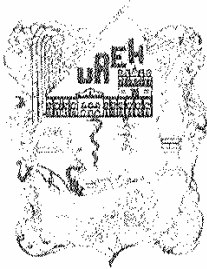
LUIS ENRIQUE CASTELÁN DUARTE

ASESORES:

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

Mineral de la Reforma, Hidalgo

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 candidata a Doctor en Química Luis Enrique Castelán Duarte, quien presenta el trabajo de titulación “Asignación de la configuración absoluta de 1,3,3-trialquinoxindoles mediante Resonancia Magnética Nuclear de Protón con el uso de (R)-1-feniletilamina y (S)-4-fenil-2-oxazolidinona”, 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	Dra. Rosa Angeles Vázquez García
VOCAL	Dra. Myriam Meléndez Rodríguez
SUPLENTE	Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo

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

ATENTAMENTE

“Amor, Orden y Progreso”

Mineral de la Reforma, Hgo., a 24 de junio de 2010.

M. en C. Octavio Castillo Acosta
Director del ICBI



Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y forma parte del proyecto intitulado **“Remoción de grupos funcionales carbamato mediante el uso de t-BuNH₂/MeOH/Ácido de Lewis y radiación de microondas”** (CONACYT-2008, No. de referencia 83723).

Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo financiero del programa de apoyos integrales para la formación de Doctores en ciencias del CONACYT.

Convocatoria 2006, No. de solicitud 58994.

Esta tesis se realizó en el Laboratorio 6 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por los Doctores Myriam Meléndez Rodríguez y Oscar Rodolfo Suárez Castillo y desarrollada con una beca (No. de registro 186031) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Esta Tesis Doctoral generó las siguientes publicaciones

1. **Absolute configuration determination of 2-(2-oxo-3-indolyl)acetamide derivatives.** Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez-Rodríguez, Luis Enrique Castelán-Duarte, Maricruz Sánchez-Zavala, Ernesto Rivera-Becerril, Martha S. Morales-Ríos, Pedro Joseph-Nathan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2374-2389. (ISSNI: 0957-4166).
2. **Resolution of β -phenyl and β -(4-chlorophenyl)- γ -butyrolatones: key intermediate for β -phenylGABA and Baclofen.** Myriam Meléndez-Rodríguez, Oscar R. Suárez-Castillo, Luis E. Castelán-Duarte, Manuel J. Fragoso-Vázquez, Erick López-Vázquez, Maricruz Sánchez-Zavala (enviado para su publicación).

Esta Tesis Doctoral dio lugar a la siguiente participación en congreso

“Determinación de la configuración absoluta de derivados de la 2-(2-oxo-3-indolil)acetamida mediante el uso de la (*R*)- α -feniletilamina como agente derivatizante quiral”, M. en Q. Luis Enrique Castelán Duarte, Dr. Oscar R. Suárez Castillo, Dra. Myriam Meléndez Rodríguez, Dra. Maricruz Sánchez Zavala, Dra. Martha S. Morales Ríos, Dr. Pedro Joseph-Nathan, presentado en el 44 Congreso Mexicano de Química, celebrado en Puebla, Puebla, del 26 al 30 de septiembre de 2009. *Bol. Soc. Quím. Méx.* **3** (Número especial), 99 (2009). Resumen 113. ISSN 1870-1809.

ÍNDICE

	Pág.
1. Introducción	1
1.1 La importancia de los productos naturales	1
1.2 La importancia del uso de compuestos enantiopuros	2
1.3 Métodos de análisis para la determinación de la configuración absoluta	3
2. Antecedentes	6
2.1 Determinación de la configuración absoluta en amidas	6
2.1.1 Determinación de la configuración absoluta de amidas α sustituidas	6
2.1.2 Determinación de la configuración absoluta de amidas β sustituidas	17
2.2 Importancia de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituidos en la síntesis total de productos naturales con el núcleo pirroloindol y espirooxindol	24
3. Justificación	29
4. Objetivos	31
5. Resultados y discusión	32
5.1 Uso de la (<i>R</i>)-1-feniletilamina como reactivo de derivación quiral (RDQ) en la determinación de la configuración absoluta de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituidos	32
5.2 Uso de la (<i>S</i>)-4-fenil-2-oxazolidinona como RDQ en la determinación de la configuración absoluta de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituidos	54
5.3 Uso del (<i>S</i>)-fenilglicinol como RDQ en la determinación de la configuración absoluta de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituidos	70
6. Conclusiones	79

7.	Parte experimental	81
8.	Referencias	113
9.	Apéndice	117

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

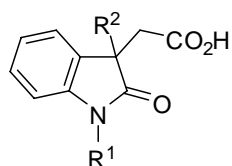
Å	Angstrom
<i>ap</i>	<i>anti</i> -periplanar
Ar	arilo
B3LYP	Beecker Three Parameter, Lee Yang, Parr
Bn	bencilo
n-Bu	n-butilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
c	cuádruple
°C	grado Celsius
CCF	Cromatografía en capa fina
cm ⁻¹	número de onda
δ	desplazamiento químico
δ ^R	desplazamiento químico del estereoisómero (<i>R</i>)
δ ^S	desplazamiento químico del estereoisómero (<i>S</i>)
Δδ	diferencia de desplazamiento químico
Δδ ^{RS}	diferencia de desplazamiento químico entre estereoisómeros [(<i>R</i>) – (<i>S</i>)]
Δδ ^{SR}	diferencia de desplazamiento químico entre estereoisómeros [(<i>S</i>) – (<i>R</i>)]
ΔE	diferencia de energía
ΔG	diferencia de energía libre de Gibbs
ΔH	diferencia de entalpía
ΔS	diferencia de entropía
-d ₆	hexadeuterado
d	doble

da	doble ancha
dd	doble de doble
ddd	doble de doble de doble
dt	doble de triple
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCV	dicroísmo circular vibracional
DFT	density functional theory
4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
E	energía
E_{rel}	energía relativa
<i>E</i>	entgegen (opuestos)
EDAC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
EMAR	espectometría de masa de alta resolución
EMIE	espectrometría de masa de impacto electrónico
Et	etilo
α -FEA	1-feniletilamina
g	gramo
h	hora
HETCOR	heteronuclear correlation
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherente
Hz	Hertz
HMPA	hexametilfosforamida
<i>i</i> -Pr	isopropilo
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
<i>K</i>	constante de equilibrio
K	grados kelvin
kcal	kilocaloría

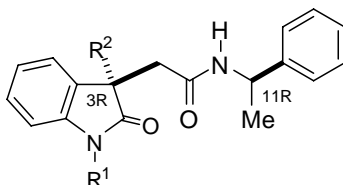
m	múltiple
Me	metilo
mg	miligramo
MHz	megahertz
mL	mililitro
MMFF94	mecánica molecular con campo de fuerza 94
m/z	relación masa-carga
OMe	metóxido
<i>P</i>	Población relativa
p. f.	punto de fusión
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
q	quintuple
R	constante universal de los gases ideales
<i>R</i>	rectus
RDQ	reactivo de derivación quiral
<i>R_f</i>	relación de frentes
RMN	resonancia magnética nuclear
RMN de ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
RMN de ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono trece
s	sencilla
<i>S</i>	sinister
sa	simple ancha
<i>sp</i>	<i>syn</i> -periplanar
T	temperatura
t	triple
ta	triple ancha
t.a.	tempertura ambiente
td	triple de doble
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
tsept	triple de séptuple

THF	tetrahidrofurano
tt	triple de triple
UV	ultravioleta
v/v	relación volumen-volumen
Z	zusammen (juntos)
v_{\max}	frecuencia máxima

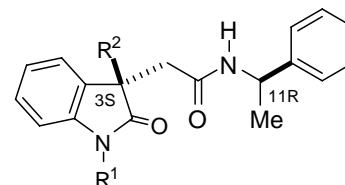
COMPUESTOS NUEVOS SINTETIZADOS EN ESTE TRABAJO



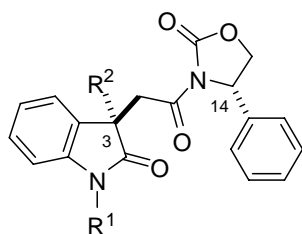
53a-e



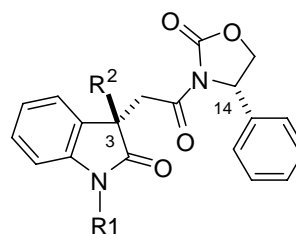
(3R,11R)-54a-e



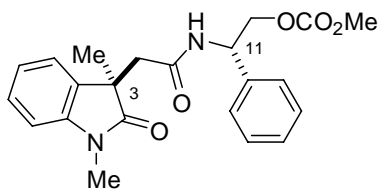
(3S,11R)-54a-e



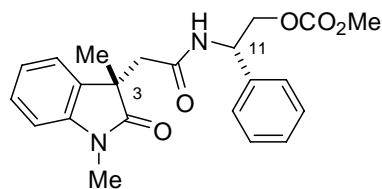
(3R,14S)-61a,c,f,g



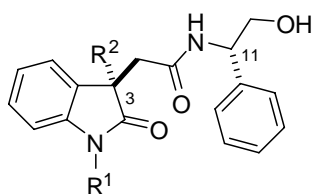
(3S,14S)-61a,c,f,g



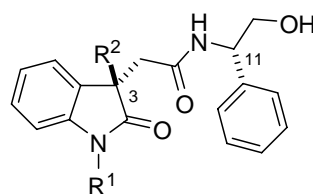
(3R,11S)-62a



(3S,11S)-62a



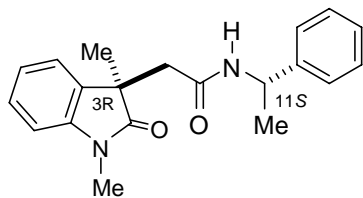
(3R,11S)-63a,f,g



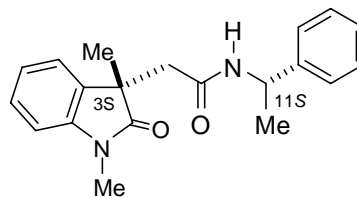
(3S,11S)-63a,f,g

a: R¹ = R² = Me; b: R¹ = Me, R² = Et; c: R¹ = Me, R² = Bn; d: R¹ = Et, R² = Me; e: R¹ = Bn, R² = Me

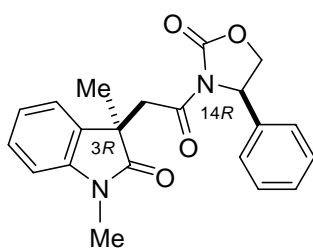
f: R¹ = R² = ; g: R¹ = Bn, R² =



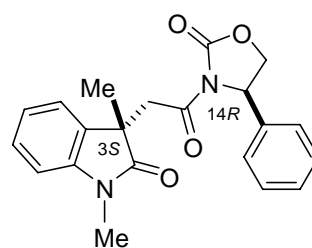
(3*R*,11*S*)-54a



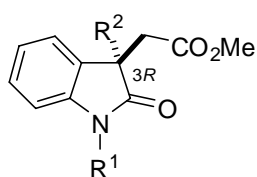
(3*S*,11*S*)-54a



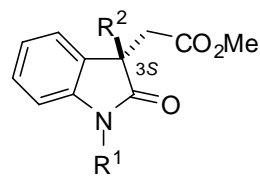
(3*R*,14*R*)-61a



(3*S*,14*R*)-61a



(3*R*)-55a,f,g



(3*S*)-55a,f,g

a: $R^1 = R^2 = \text{Me}$; **f:** $R^1 = R^2 = \text{---CH}_2\text{---CH=CHMe}$; **g:** $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{---CH}_2\text{---CH=CHMe}$

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La importancia de los productos naturales.

La investigación en el área de los productos naturales como fuente de novedosos agentes terapéuticos es actualmente una actividad académica e industrial de gran importancia. Históricamente, la mayoría de los fármacos han sido generados de productos naturales (metabolitos secundarios) y de compuestos derivados de éstos. Hoy en día, alrededor de la mitad de los fármacos en uso clínico provienen de productos naturales.¹

El descubrimiento de productos naturales nuevos y estructuralmente más complejos se ha favorecido por el uso de la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y mediante la difracción de rayos X al facilitar su determinación estructural. Una vez conocida su estructura, el compuesto se somete a estudios preclínicos y clínicos; sin embargo, es común que las cantidades aisladas del producto natural no sean suficientes. Una alternativa excelente para obtener cualquier producto natural en mayor cantidad es mediante su síntesis a partir de compuestos sencillos y económicos.¹

Un número significativo de productos naturales con importante actividad biológica son aquellos que contienen en su estructura el núcleo pirrololindolina y espirooxindol, los cuales representan una familia diversa de alcaloides estructuralmente complejos que han sido aislados de una gran diversidad de fuentes naturales, incluyendo anfibios, plantas y algas marinas.² Dentro de los alcaloides con el núcleo pirroloindolina se encuentra la (-)-fisostigmina (**1**) (Figura 1), que se utiliza para tratar la miastenia gravis, el glaucoma y actualmente se investiga su uso en el tratamiento del Alzheimer.³ La (-)-eserolina (**2**), análogo estructural de **1**, tiene potente efecto analgésico similar al de la morfina.⁴ Las (-)-flustraminas A (**3**) y B (**4**) exhiben actividad como relajante muscular sobre el músculo esquelético y liso.⁵ Dentro de los alcaloides que contienen el núcleo espirooxindol se encuentran la (-)-horsfilina (**5**) y la (-)-elacomina (**6**) que presentan actividad inhibidora en ciclos celulares.⁶ Estas familias de alcaloides indólicos incorporan en su estructura un átomo de carbono cuaternario estereogénico en la posición C3a y C3, respectivamente. La síntesis de este tipo de moléculas es de gran interés, pues la construcción

asimétrica de estereocentros cuaternarios de carbono es un reto en síntesis orgánica debido a la severa congestión estérica en estos átomos.⁷

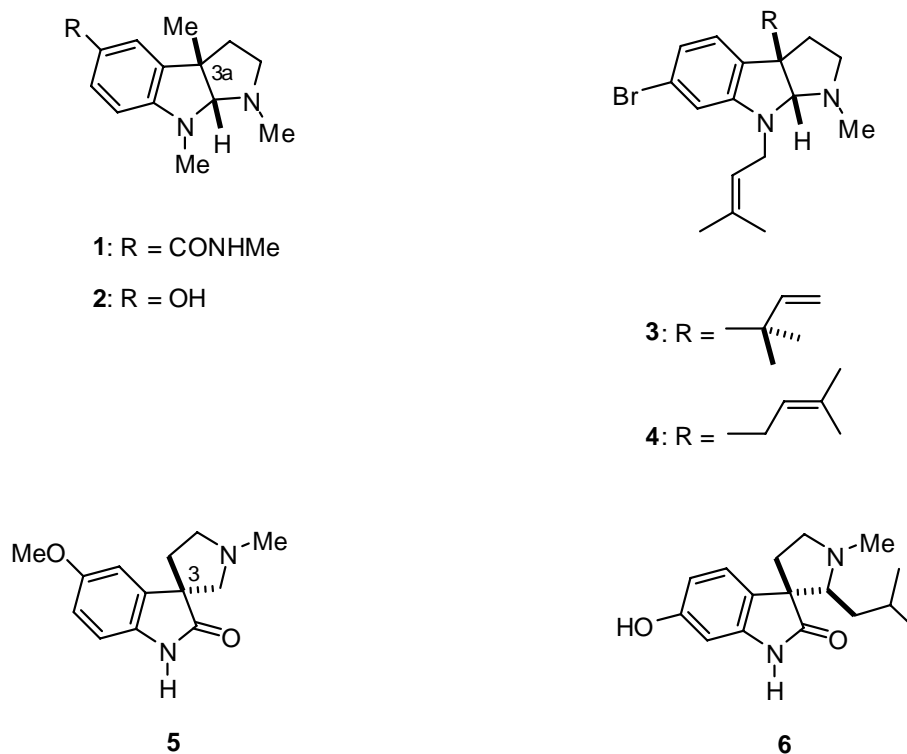


Figura 1. Alcaloides conteniendo el núcleo pirroloindolina y espirooxindol.

1.2 La importancia del uso de compuestos enantiopuros.

Al igual que los productos naturales **1–6**, la mayoría de los compuestos candidatos a fármacos contienen uno o más centros estereogénicos. En la mayoría de los casos la actividad farmacológica de un compuesto depende sólo de un enantiómero, mientras el otro no tiene efecto terapéutico, o bien, puede producir resultados totalmente contrarios.⁸ Por esta razón, existe una gran demanda en la industria farmacéutica por obtener compuestos enantioméricamente puros. Dos tercios de los medicamentos que se venden bajo prescripción médica son quirales y la mayoría de los fármacos nuevos son enantioméricamente puros. En el año 2002, los medicamentos enantioméricamente puros abarcaron el 37% (152 mil millones de dólares) del mercado total de 400 mil millones de dólares.⁹

La importancia económica de los compuestos enantioméricamente puros se ha extendido agudamente en otras áreas además de la farmacéutica, como la producción agrícola y la de saborizantes y fragancias.¹⁰ Debido a la relevancia de obtener compuestos enantioméricamente puros se incrementó la necesidad de desarrollar métodos simples, económicos, rápidos y confiables para la determinación de excesos enantioméricos y de pureza enantiomérica en síntesis asimétrica, así como para la asignación de la configuración absoluta de nuevos compuestos quirales.¹¹

1.3 Métodos de análisis para la determinación de la configuración absoluta.

Existen diversos métodos para la determinación de excesos enantioméricos y de la configuración absoluta en compuestos quirales.^{11,12}

- Métodos quirópticos como el dicroísmo circular vibracional (DCV), la dispersión rotatoria óptica (DRO) y la rotación óptica específica.
- Métodos cromatográficos y electroforesis capilar.
- Difracción de rayos X.
- Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).
- Métodos enzimáticos.

El uso de la RMN es un método atractivo, que tiene diversas ventajas, como son:¹²

- a) Disponibilidad de equipos en la gran mayoría de los laboratorios.
- b) No es necesario el conocimiento profundo de los fundamentos teóricos de esta técnica para poder aplicar el método.
- c) La cantidad de muestra que se utiliza es pequeña y puede ser recuperada.
- d) Las muestras se analizan en solución y en fase sólida.

Este método se fundamenta en la interacción covalente o no covalente entre el sustrato de configuración absoluta desconocida con un compuesto enantioméricamente puro de configuración conocida, generándose diastereoisómeros, que muestran diferencias en los valores

de desplazamiento químico ($\Delta\delta$) de determinados núcleos al ser analizados por RMN. Existen dos técnicas generales en el uso de esta metodología. En la primera, el sustrato es analizado en un ambiente quiral proporcionado por el disolvente o por la adición de un agente solvatante quiral. En esta técnica no existe una unión covalente entre el sustrato y el agente quiral, lo que origina una limitante importante. El ambiente quiral produce $\Delta\delta$ pequeños por lo que en ocasiones la determinación de la configuración absoluta no es clara.

En la segunda, el ambiente quiral es proporcionado por un reactivo de derivación quiral (RDQ), que es un compuesto enantioméricamente puro que se asocia de forma covalente con el sustrato, favoreciendo valores de $\Delta\delta$ más significativos. El RDQ contiene sustituyentes característicos que alteran de forma selectiva el desplazamiento químico de algunos núcleos en el sustrato, mientras que el desplazamiento químico de otros núcleos permanece inalterado. Si esta alteración y no alteración de los desplazamientos químicos se repite sistemáticamente en una serie de sustratos de la misma configuración, entonces se puede establecer un modelo conformacional empírico que permita correlacionar la estereoquímica absoluta conocida en el centro estereogénico del RDQ con aquella desconocida en el sustrato.

Para lograr esto, un RDQ debe cumplir con ciertos requisitos:¹²

- a) Contener un grupo polar o voluminoso para favorecer una conformación determinada en el diastereoisómero.
- b) Un grupo funcional que permita la unión covalente con el sustrato.
- c) Un grupo que genere un efecto anisotrópico importante de protección o desprotección.

Además, los RDQ deben ser de alta pureza enantiomérica, de fácil disponibilidad, económicos, altamente reactivos con el sustrato y no deben favorecer resoluciones cinéticas.^{11,12}

Dentro de los RDQ más conocidos y usados se encuentran los ácidos metoxitri fluorometilfenilacético (**7**) (ácido de Mosher) y metoxifenilacético (**8**) (ácido de Trost) (Figura 2), que han sido utilizados para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes, aminas, dioles, cianohidrinás, etc. La derivación de un sustrato con el ácido de

Mosher se denomina “método de Mosher” y con el ácido de Trost “método de Trost”. Estos ácidos contienen un grupo carboxilo que permite la unión covalente con el sustrato y un grupo fenilo que es el responsable del efecto anisotrópico de protección.¹²



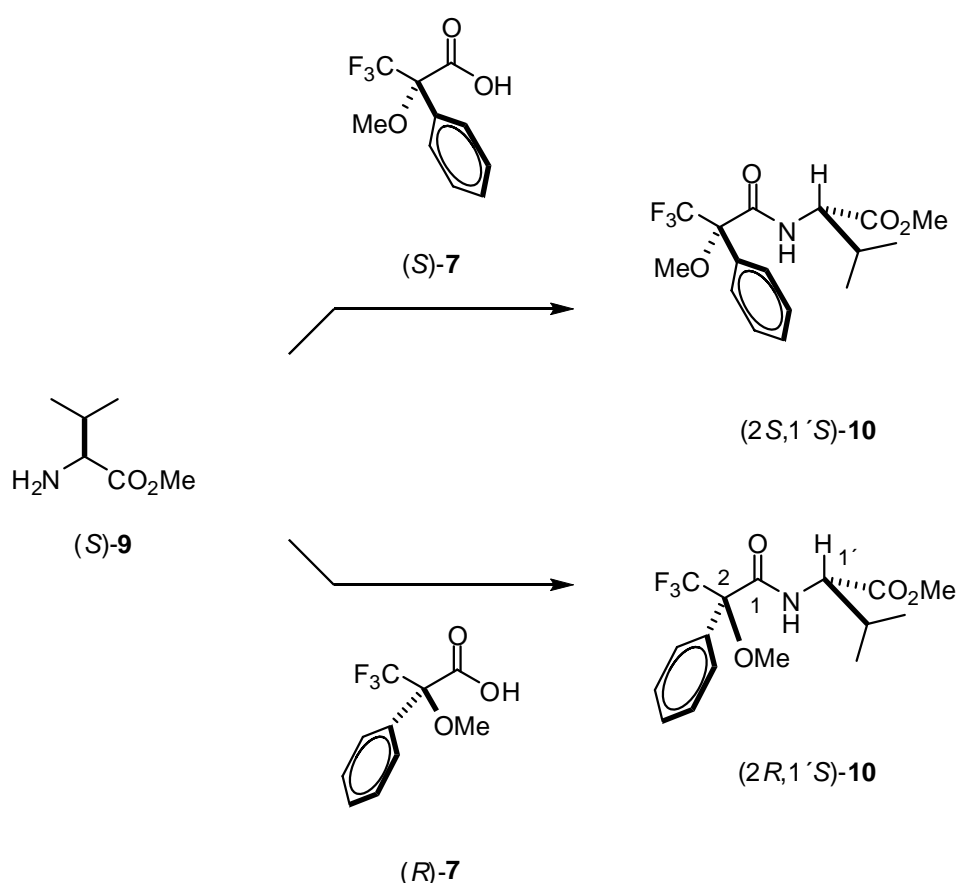
Figura 2. Ácidos de Mosher (**7**) y Trost (**8**).

2. ANTECEDENTES

2.1 Determinación de la configuración absoluta en amidas.

2.1.1 Determinación de la configuración absoluta de amidas α sustituidas.

Los ácidos de Mosher (**7**) y Trost (**8**) son los RDQ más usados en la determinación de la configuración absoluta de aminas quirales mediante RMN. Para lograr este objetivo, las aminas quirales se derivan en sus correspondientes amidas diastereoméricas con el par de enantiómeros de un RDQ. En el esquema 1 se ejemplifica la derivación del éster metílico de la *L*-valina [(*S*)-**9**] con los ácidos (*R*)- y (*S*)-**7**.¹³



Esquema 1. Derivación de aminas quirales primarias mediante el método de Mosher.

Una vez obtenidas las amidas (*2S,1'S*)- y (*2R,1'S*)-**10** se adquieren sus respectivos espectros de RMN de ¹H y se comparan entre ellos (Figura 3). El análisis y la interpretación de las

diferencias de desplazamientos químicos $\Delta\delta$ [$\Delta\delta^{SR} = \delta(S) - \delta(R)$] de los diferentes sustituyentes en las amidas (2*S*,1'*S*)- y (2*R*,1'*S*)-**10** permite que la configuración absoluta en el sustrato quiral (*S*)-**9** sea correlacionada de manera correcta con aquella en (*S*)- y (*R*)-**7**. Como puede observarse en la figura 3, siempre se deberán contar con los dos espectros para poder hacer dicha comparación.¹⁴

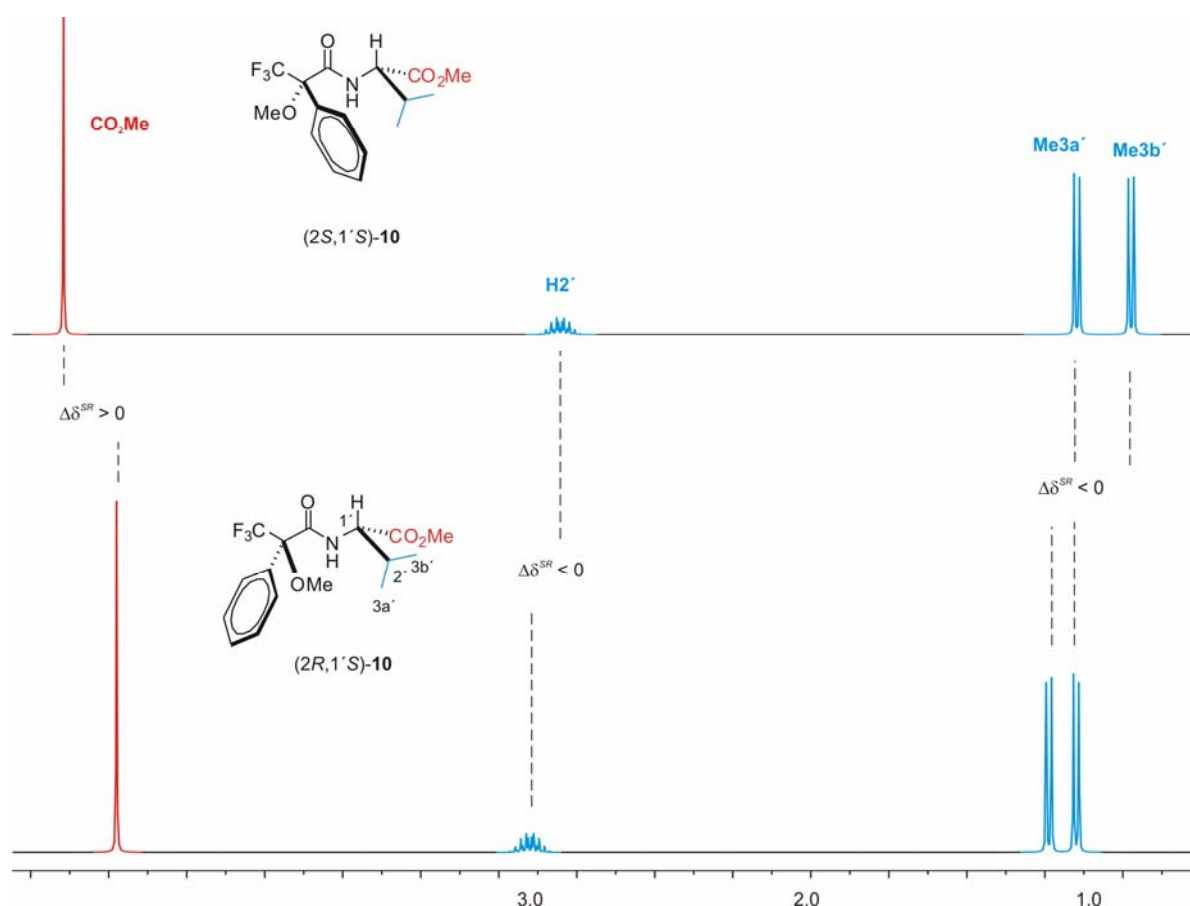


Figura 3. Porción del espectro de RMN de ¹H para las amidas diastereoméricas (2*S*,1'*S*)- y (2*R*,1'*S*)-**10**.

La interpretación de los signos (+ ó -) del parámetro $\Delta\delta^{SR}$ es la que proporciona información acerca de la configuración absoluta de los centros estereogénicos analizados. Para el hidrógeno H2' y los grupos Me3a', Me3b' y CO₂Me, el $\Delta\delta^{SR}$ se define como la diferencia del valor de los desplazamientos químicos de las señales de estos grupos en el diastereoisómero (2*S*,1'*S*)-**10** menos el valor de los desplazamientos químicos de dichas señales en el diastereoisómero (2*R*,1'*S*)-**10**. Debido a que el grupo CO₂Me en el diastereoisómero (2*R*,1'*S*)-**10** experimenta un efecto de protección anisotrópica por parte del

grupo fenilo, su desplazamiento químico será menor en comparación con aquel en el diastereoisómero (2*S*,1'*S*)-**10** y por lo tanto dicho grupo tendrá un valor de $\Delta\delta^{SR} > 0$ (Figura 3). Por el contrario, el grupo isopropilo (H2', Me3a' y Me3b') presenta el efecto de protección anisotrópica en el diastereoisómero (2*S*,1'*S*)-**10**, pero no en el diastereoisómero (2*R*,1'*S*)-**10** y por lo tanto presenta valores de $\Delta\delta^{SR} < 0$ (Figura 3). Cabe hacer mención que los signos de $\Delta\delta^{SR}$ en los diastereoisómeros (2*S*,1'*S*)- y (2*R*,1'*S*)-**10** son el resultado de las conformaciones más representativas en dichos compuestos.^{13,14}

Se sabe que en solución los compuestos derivados como (2*S*,1'*S*)- y (2*R*,1'*S*)-**10** presentan un equilibrio conformacional complejo como resultado de la rotación de varios enlaces sencillos y dicho equilibrio influye notablemente para que el grupo fenilo ejerza selectivamente su influencia anisotrópica de protección sobre determinados sustituyentes. En algunos conformeros, por lo tanto, los efectos anisotrópicos afectarán a determinados sustituyentes del sustrato, mientras que otros no se alterarán. La fuerza del efecto del grupo anisotrópico en cada diastereoisómero se verá reflejada en la afectación del desplazamiento químico en la RMN como resultado del promedio ponderado de conformeros considerando la distribución poblacional de cada uno de ellos.

Por lo tanto, el signo del parámetro $\Delta\delta^{SR}$ contiene la información necesaria para la asignación de la configuración absoluta en un sustrato, pues indica la posición relativa de los sustituyentes de la porción de amina con respecto al grupo anisotrópico en el RDQ. Es evidente entonces que el parámetro $\Delta\delta^{SR}$ debe ser claramente predecible en sustratos similares. Como ejemplo, en la figura 4 se muestran los valores de $\Delta\delta^{SR}$ para las amidas diastereoméricas (*S,S*)- y (*S,R*)-**10-13**, derivadas de α -aminoésteres de configuración conocida.

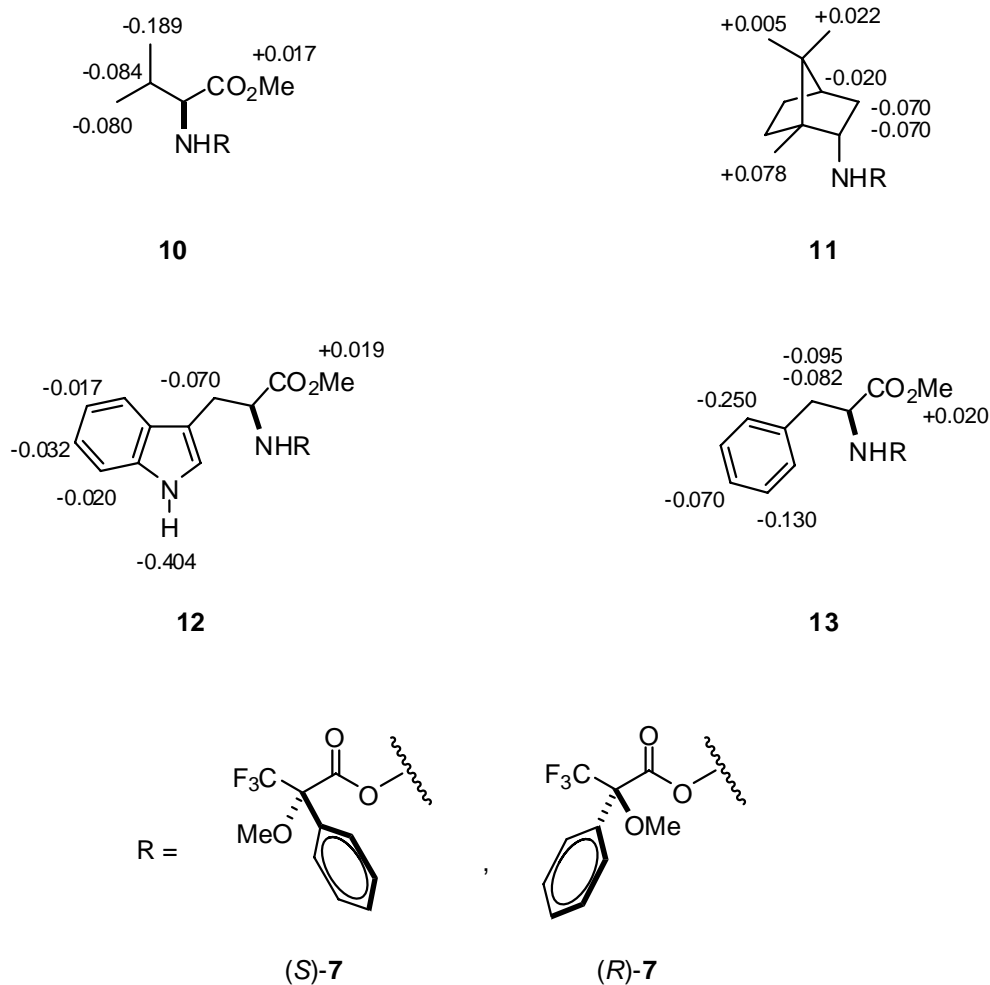


Figura 4. Diferencias de desplazamientos químicos en ppm ($\Delta\delta^{SR}$) para las amidas diastereoméricas (*S,S*)- y (*S,R*)-**10-13**.

De acuerdo con los signos de $\Delta\delta^{SR}$ presentados por los sustituyentes en la porción amina de (*2S,1'S*)- y (*2R,1'S*)-**10-13**, resulta evidente que todos estos diastereoisómeros presentan cierta preferencia por una conformación en particular, que debe ser representativa en ambos derivados, (*S*)-**7**---sustrato y (*R*)-**7**---sustrato, independientemente de la amina analizada. Por lo tanto, se puede representar de forma general a las amidas diastereoméricas (*2S,1'S*)- y (*2R,1'S*)-**10-13** de acuerdo con la figura 5. Así, la anisotropía magnética en el RDQ afectará de forma selectiva al sustituyente R^1 en un derivado y a R^2 en el otro.

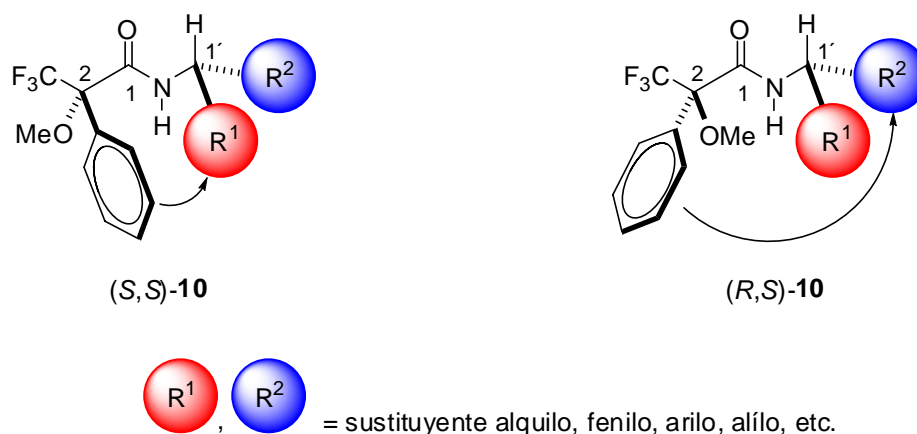


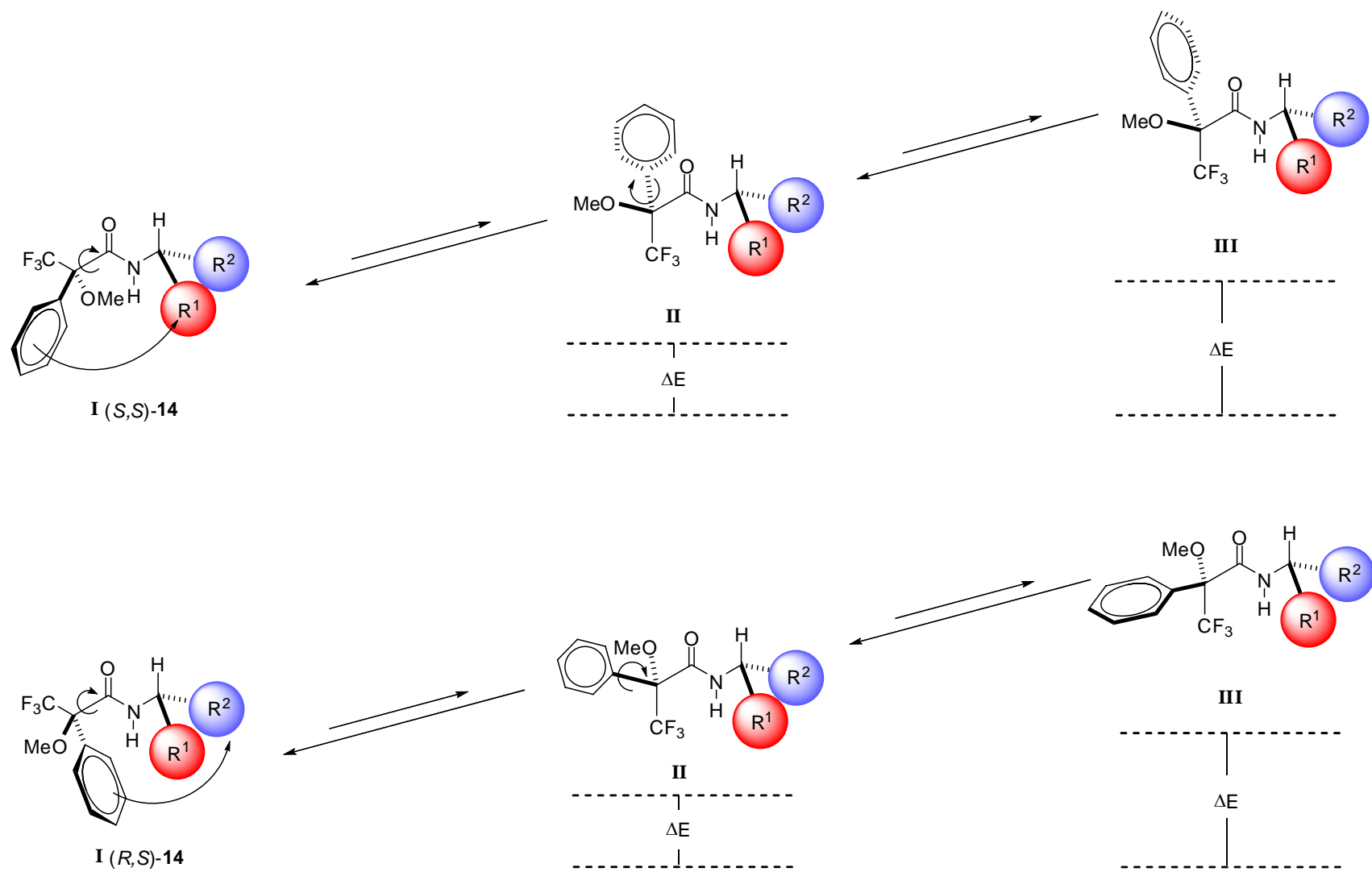
Figura 5. Conformación de las amidas (2*S*,1'*S*)- y (2*R*,1'*S*)-10-13

Hasta ahora se han comparado los signos de $\Delta\delta^{SR}$ de diferentes amidas y con base en dichos signos se ha corroborado la configuración absoluta en los centros estereogénicos del fragmento amina, tomando en cuenta la orientación del grupo fenilo del fragmento ácido con respecto a los sustituyentes en la amina. Por lo tanto, es importante explicar porque el ácido de Mosher se representa con la orientación que se muestra en la figura 5. Para esto, es esencial comprender la estructura molecular para establecer una correlación entre $\Delta\delta^{SR}$ con la configuración absoluta. En una primera etapa esto se logra mediante el análisis molecular con modelos de tipo Andre Dreiding, lo que obliga a un químico a usar su intuición química que le conducirá al o los conformeros más representativos con los que pueda establecer un modelo empírico. Esto es, el comportamiento en la RMN del RDQ con varios sustratos de configuración absoluta conocida se analiza y como resultado de dicho análisis se propone el modelo conformacional que pueda explicar los resultados experimentales obtenidos por RMN. Posteriormente, con el uso de los sistemas de cómputo se pueden confirmar los resultados del análisis previo y calcular la energía relativa de cada conformero principal, así como la fuerza y dirección del efecto anisotrópico sobre los grupos R¹ y R² en cada conformero.¹³

El avance en el estudio de los cálculos teóricos ha alcanzado tal grado de refinamiento que permiten obtener de manera precisa la estructura molecular y la energía de un compuesto, de tal forma que es fácil determinar la contribución de cada conformero involucrado y con esto tratar de interpretar teóricamente los resultados experimentales obtenidos mediante los estudios de RMN. Estos estudios no sólo han permitido explicar la forma en la cual los RDQ interaccionan con los sustratos, sino también han propiciado el desarrollo de nuevos y más

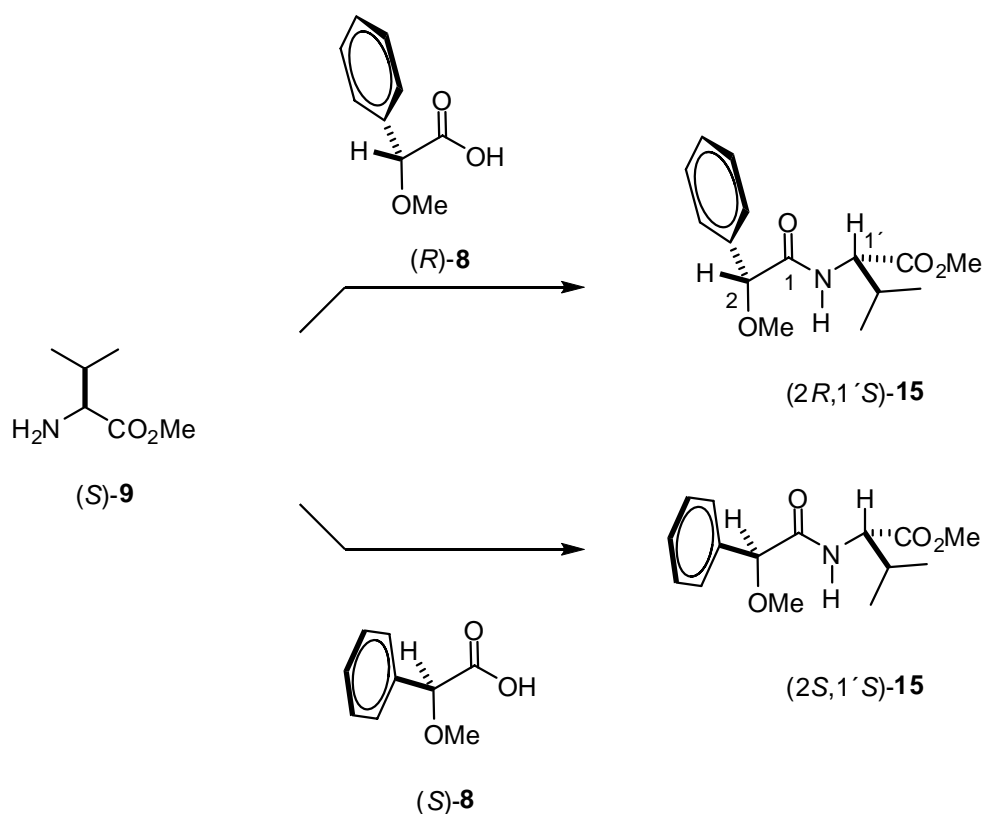
eficientes RDQ que hacen más confiable la determinación de la configuración absoluta al basarse en resultados empíricos y teóricos. Así, Riguera y colaboradores encontraron que para las amidas del tipo **10-13** los conformeros predominantes resultan de la rotación del enlace CO–C α (**I** y **II**) y C α –fenilo (**III**) y que el conformero predominante es aquel que contiene los grupos CF₃, C=O, NH y C(1')H en el mismo plano, con las unidades CF₃ y C=O en disposición *syn*-periplanar (**I**) (Esquema 2). En la representación de la amida con configuración *S,S*, en el conformero **I**, el anillo de fenilo se orienta frente al sustituyente R¹, protegiéndolo.

En los conformeros **II** y **III** el grupo –CF₃ está en una relación *anti*-periplanar con el grupo –C=O. En el conformero **II** el grupo fenilo desprotege al sustituyente R², mientras que en el conformero **III** lo protege. Por lo tanto, desde el punto de vista de la RMN, el sustituyente R¹ en el diastereoisómero *S,S* está protegido, mientras que el sustituyente R² no se afecta debido a la cancelación de los efectos de los conformeros **II** y **III**. De manera similar, en el diastereoisómero *R,S* el sustituyente R² queda protegido.¹³



Esquema 2. Análisis conformacional para las amidas de estructura (S,S)- y (R,S)-14.

El proceso para la derivación y análisis mediante RMN de ^1H de aminas primarias quirales mediante el método de Trost se explica de forma similar al método de Mosher. Los ácidos (*R*)- y (*S*)-**8** reaccionan con la amina **9** para generar las correspondientes amidas diastereoméricas (*2R,1'S*)- y (*2S,1'S*)-**15**, respectivamente (Esquema 3).¹³



Esquema 3. Derivación de aminas quirales primarias mediante el método de Trost.

Una vez obtenidas las amidas diastereoméricas (*2R,1'S*)- y (*2S,1'S*)-**15**, se adquieren los respectivos espectros de RMN de ^1H para compararlos y determinar los valores de $\Delta\delta^{RS}$, como los que se muestran en la figura 6.

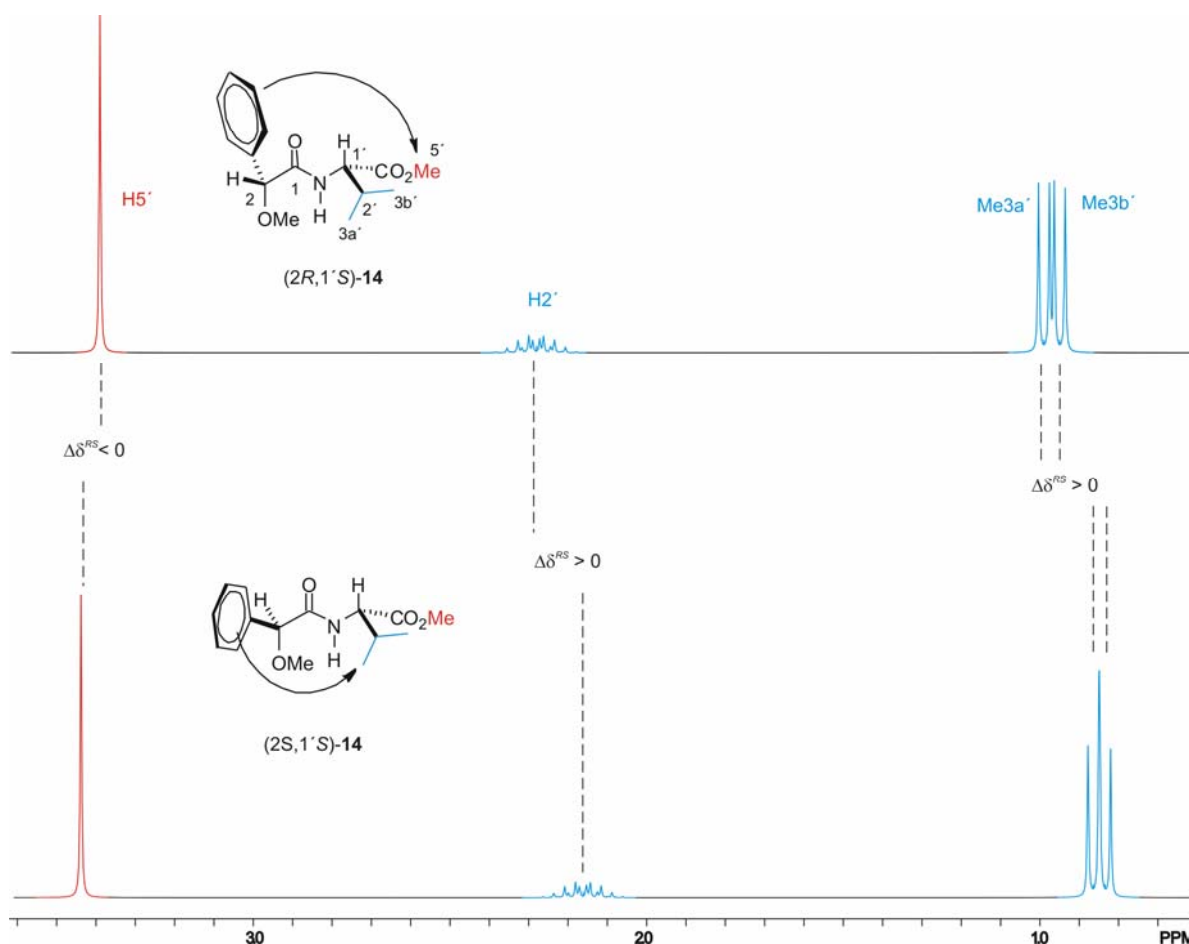
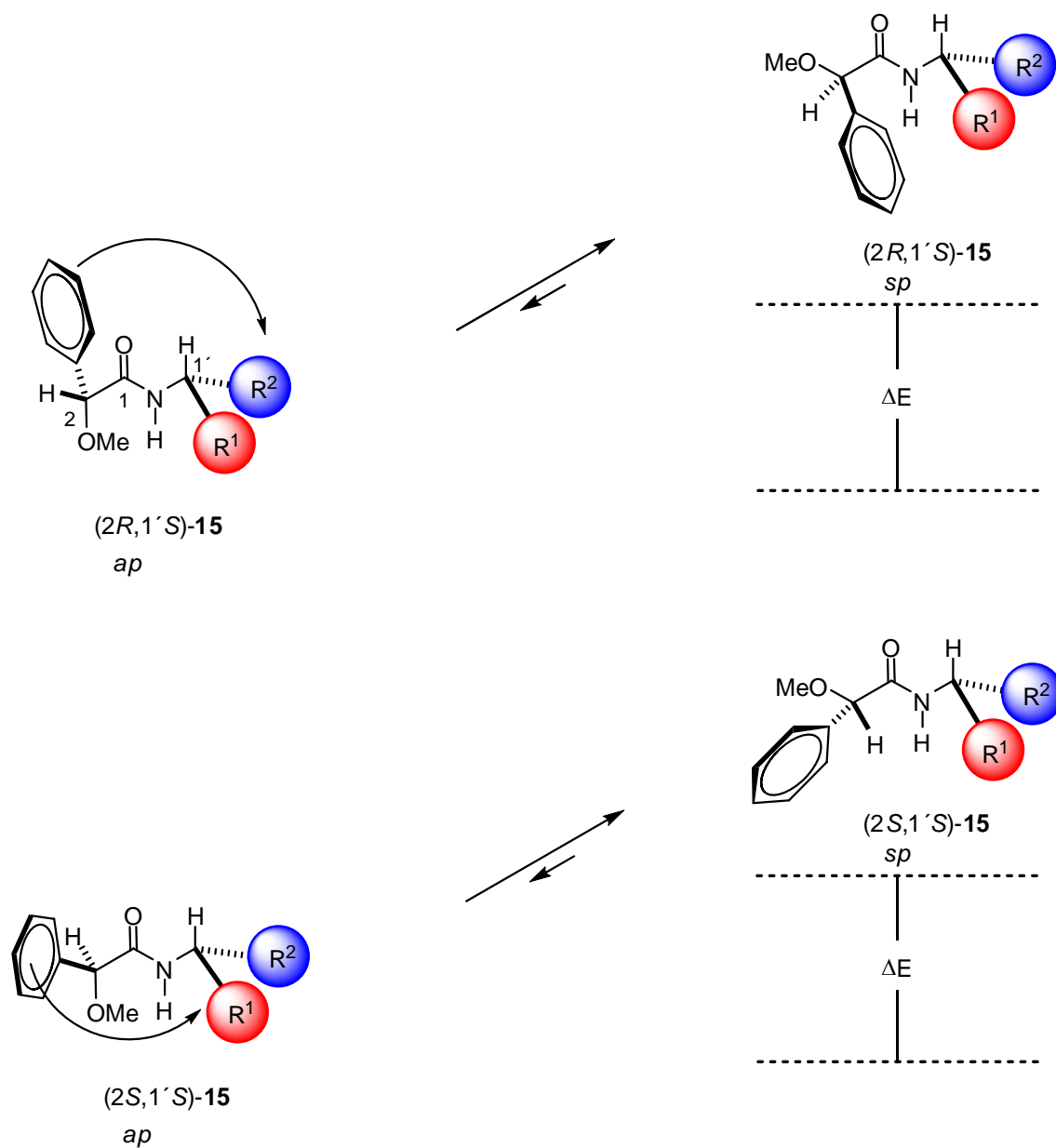


Figura 6. Porción de los espectros de RMN de ^1H para la amidas diastereoméricas (R,S)- y (S,S)-**15**.

En el esquema 4 se muestra el modelo conformacional propuesto que explica los valores de $\Delta\delta^{RS}$ que determinan la configuración absoluta en aminas quirales primarias. Los principales conformeros resultan de los giros alrededor de los enlaces sencillos CO-NH y $\text{C}\alpha\text{-CO}$. El giro alrededor del enlace CO-NH da lugar a los conformeros Z y E , de los cuales Z es el predominante.¹³

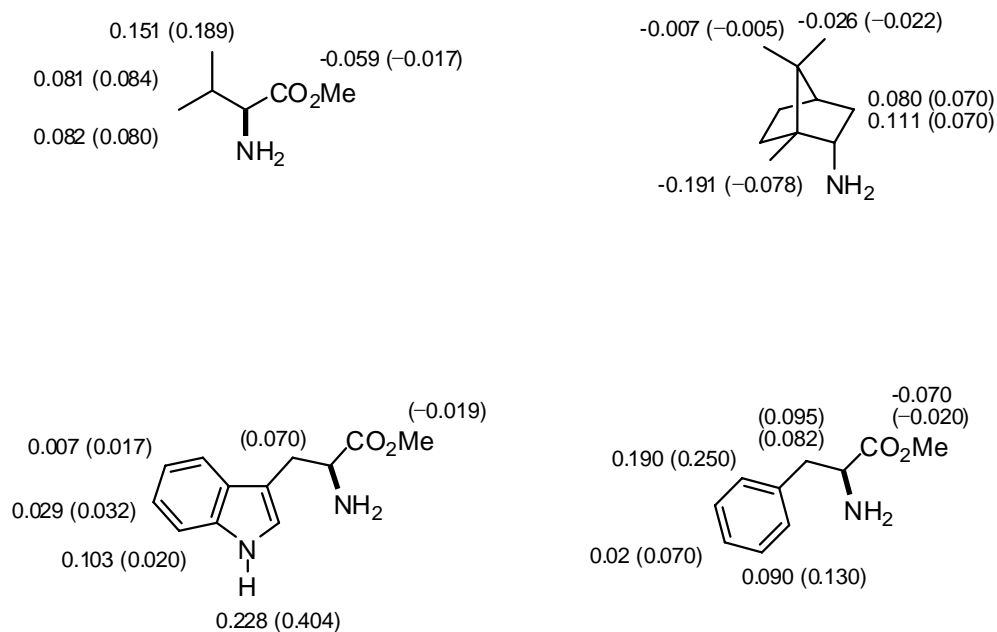
El giro del enlace $\text{C}\alpha\text{-CO}$ da lugar a los conformeros *anti*-periplanar (*ap*) y *syn*-periplanar (*sp*) en donde los grupos metoxilo, carbonilo y los enlaces N-H , $\text{C}\alpha\text{-H}$ están en el mismo plano. El conformero de menor energía y mayor población es el *ap*, con respecto a los grupos carbonilo y MeO . En la amida ($2R,1'S$)-**15** el sustituyente R^2 es protegido por el fenilo en la conformación *ap*, mientras que en la conformación *sp* el sustituyente R^1 es el protegido. Por el contrario, en la amida ($2S,1'S$)-**15** el sustituyente R^1 es protegido por el

fenilo en la conformación *ap*, mientras que en la conformación *sp* el sustituyente R^2 es el protegido.



Esquema 4. Análisis conformacional para las amidas (S,S) - y (R,S) -15.

Al comparar los valores absolutos de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos mediante los métodos de Mosher y de Trost para aminas quirales primarias (Figura 7),¹² se observa que no hay diferencias significativas y que ambas metodologías son adecuadas para la asignación de la configuración absoluta de dichos compuestos.¹³



Sin paréntesis: $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos mediante el método de Trost

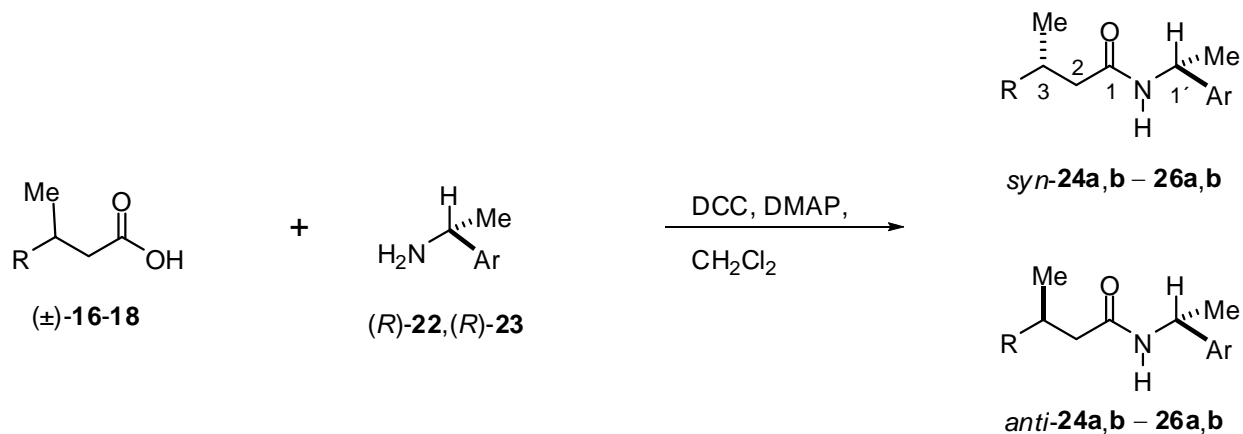
Entre paréntesis: $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos mediante el método de Mosher

Figura 7. Comparación entre los métodos de Mosher y Trost en derivación de aminas quirales.

2.1.2 Determinación de la configuración absoluta de amidas β sustituidas.

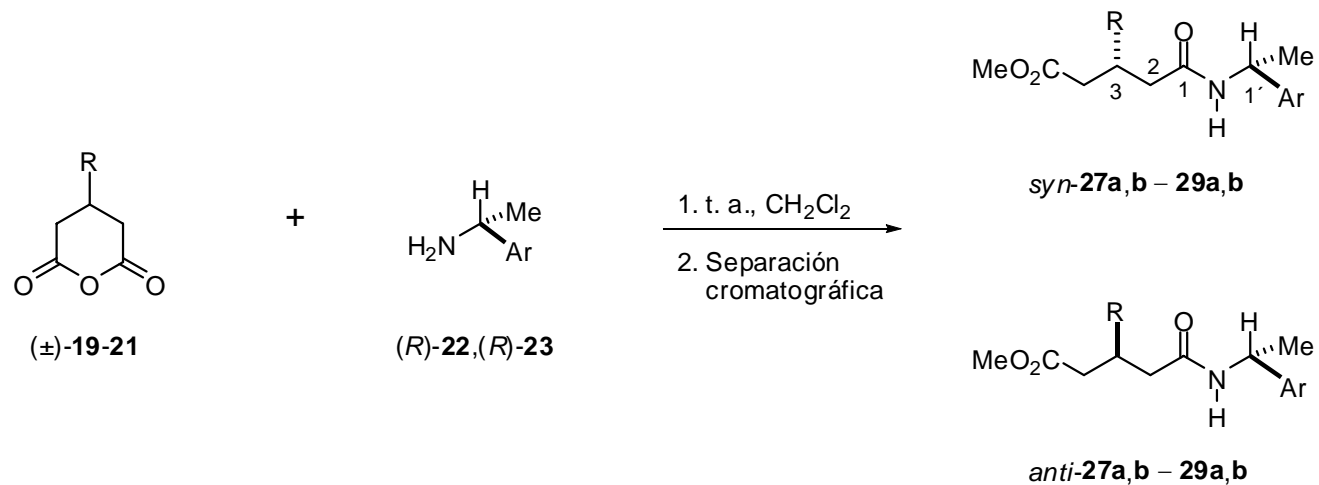
Es común encontrar trabajos relacionados con la asignación de la configuración absoluta de amidas quirales α -sustituidas mediante RMN de ^1H . Sin embargo, son pocos los trabajos que tratan acerca de la asignación de la configuración absoluta en amidas con centros estereogénicos en posición β . Hoye y colaboradores llevaron a cabo el estudio por RMN de ^1H de los ácidos **16-18** y los anhídridos **19-21** β -alquilsustituidos mediante su derivación con las (*R*)-ariletilaminas **22** y/o **23** dando lugar a los correspondientes derivados *syn*- y *anti*-**24a,b-26a,b** y *syn*- y *anti*-**27a,b-29a,b**; *syn*- y *anti*- aludiendo a la relación estereoquímica que guardan los grupos metilo en posición C3 y C1' (Esquemas 5 y 6).¹⁵

Los autores proponen un modelo empírico en el que en ambos diastereoisómeros los grupos C=O y N-H se encuentran en una conformación *Z* preferentemente (Esquema 7). Por lo tanto, la libertad conformacional en los diastereoisómeros *syn*- y *anti*-**24-29** (aludiendo a la relación estereoquímica que guardan los grupos metilo en posición C3 y C1') está dada por el giro libre del enlace C2-C3 dando lugar a los conformeros mayoritarios **I-III**, siendo el conformero **III**, en ambos casos, el menos abundante debido a las interacciones estéricas. En el diastereoisómero *syn* los conformeros **I** y **II** mantienen al grupo Me en C3 fuera del alcance del grupo arilo, pero el conformero **II** muestra el efecto de protección anisotrópica del grupo arilo sobre el grupo R. Para el caso del diastereoisómero *anti* el conformero **I** muestra el efecto de protección anisotrópica del grupo arilo sobre el grupo Me, mientras que en el conformero **II** dicho grupo está alejado y no se afecta. Por lo tanto, el grupo Me muestra valores positivos de $\Delta\delta$ ($\Delta\delta = \delta_{syn} - \delta_{anti}$), mientras que para el grupo R los valores son negativos (Esquema 7). Un análisis similar se hizo para los diastereoisómeros *syn*- y *anti*-**27a,b-29a,b**.



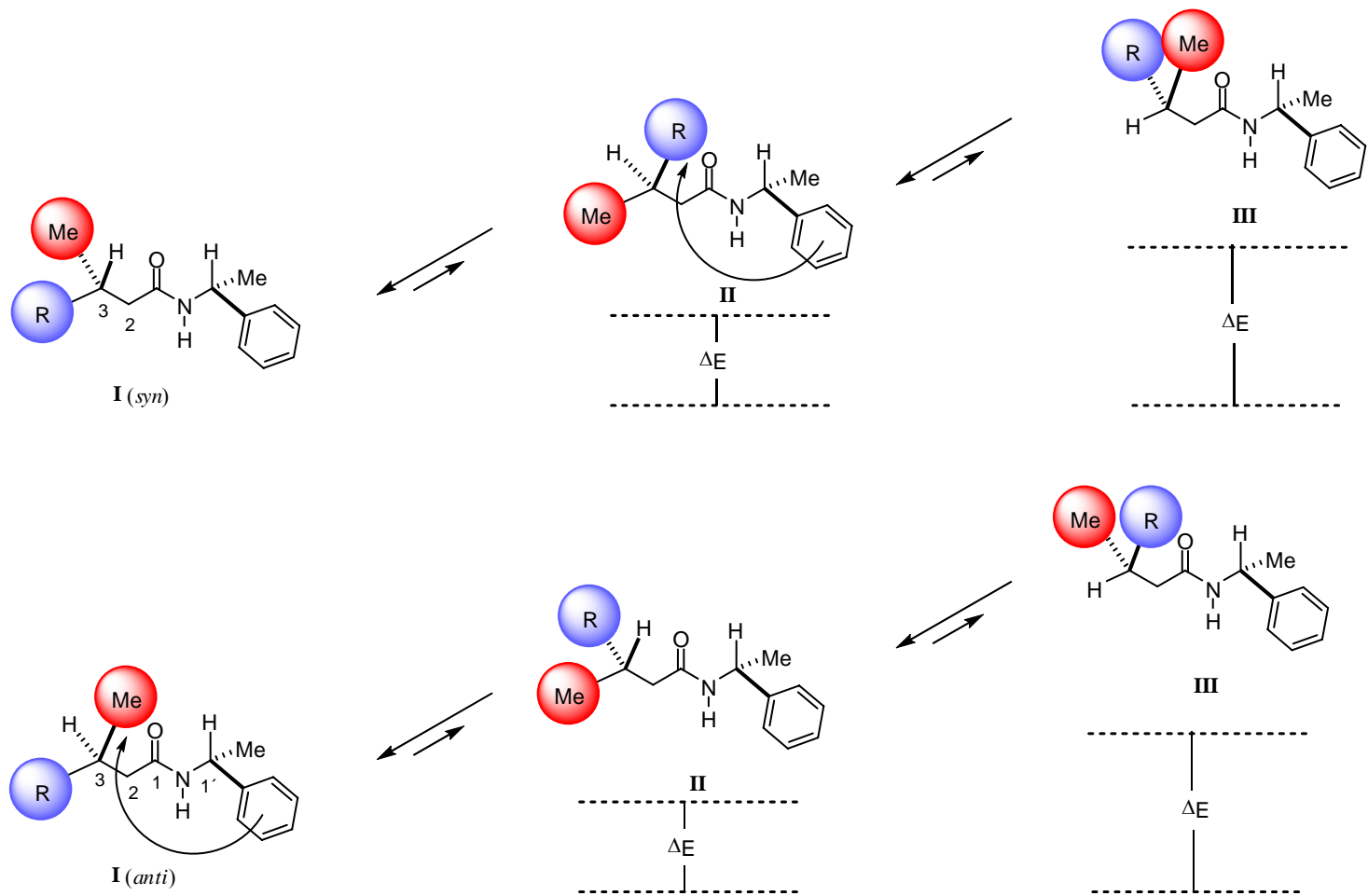
<i>Syn</i>	<i>anti</i>	Ar	R	$\Delta\delta$ (Me) = $\delta_{syn} - \delta_{anti}$	$\Delta\delta$ (R) = $\delta_{syn} - \delta_{anti}$
24a	24a	Ph		+0.032	-0.012 (Me)
24b	24b	1-Nf		+0.050	-0.024
25a	25a	Ph		+0.030	-0.019 (H4) -0.021 (H5E)
25b	25b	1-Nf		+0.41	-0.028 (H5Z) -0.028 (H4) -0.050 (H5E) -0.042 (H5Z)
26a	26a	Ph		+0.013	-0.020 (H4) -0.048 (Me5E)
26b	26b	1-Nf		+0.018	-0.117 (Me5Z) -0.020 (H4) -0.062 (Me5E) -0.154 (Me5Z)

Esquema 5. Diferencia de desplazamiento químico en ppm ($\Delta\delta$) de las amidas diastereoméricas **24a,b-26a,b**.



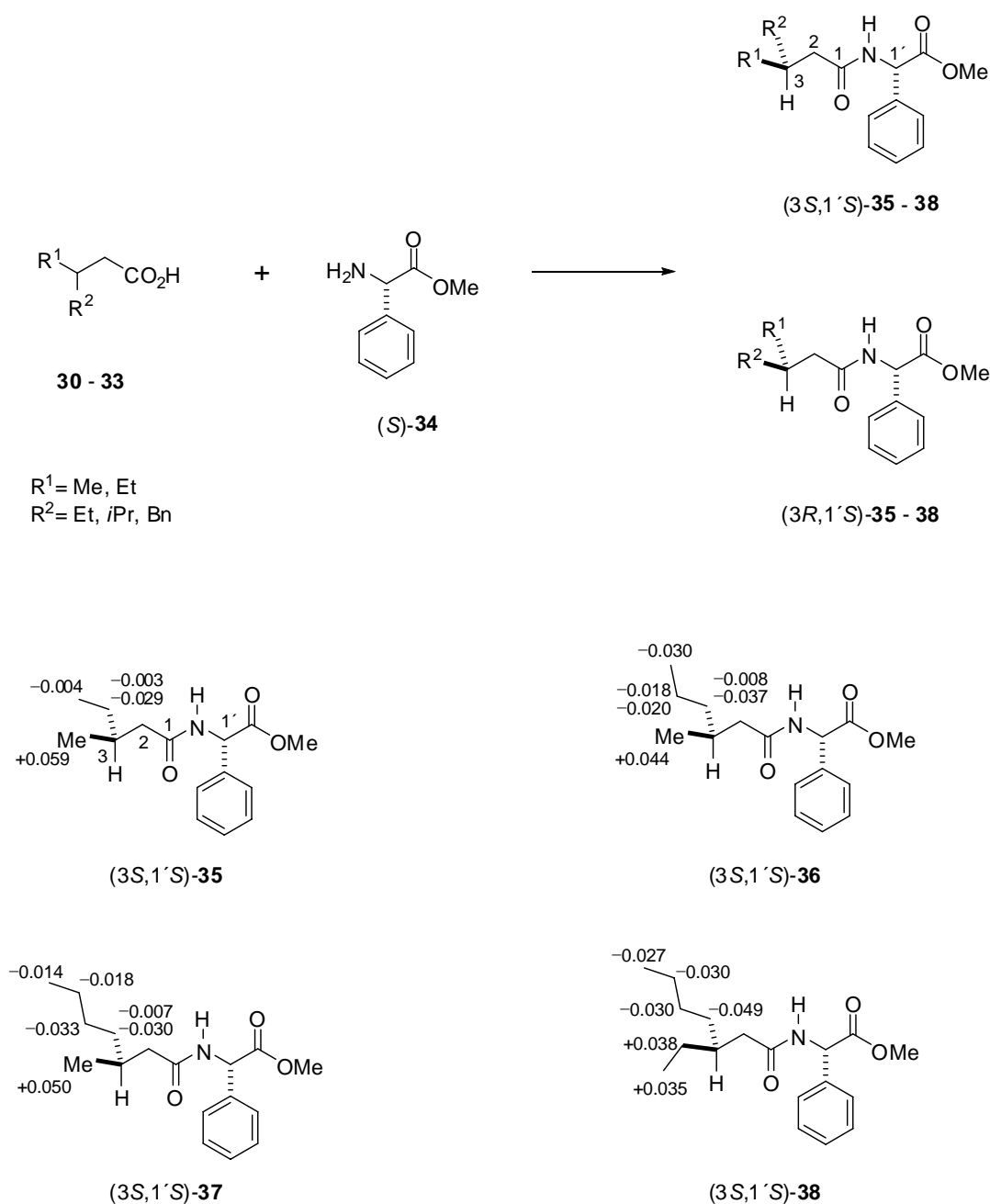
<i>Syn</i>	<i>anti</i>	Ar	R	$\Delta\delta$ (R) = $\delta_{syn} - \delta_{anti}$	$\Delta\delta$ (CO ₂ Me) = $\delta_{syn} - \delta_{anti}$
27a	27a	Ph	Me	+0.013	-0.015
27b	27b	1-Nf		+0.019	-0.032
28a	28a	Ph	Ph	No	-0.019
28b	28b	1-Nf		Resuelto	-0.070
29a	29a	Ph	CO ₂ Me	+0.034	-0.016
29b	29b	1-Nf		+0.062	-0.037

Esquema 6. Diferencia de desplazamiento químico en ppm ($\Delta\delta$) de las amidas diastereoméricas **27a,b-29a,b**.



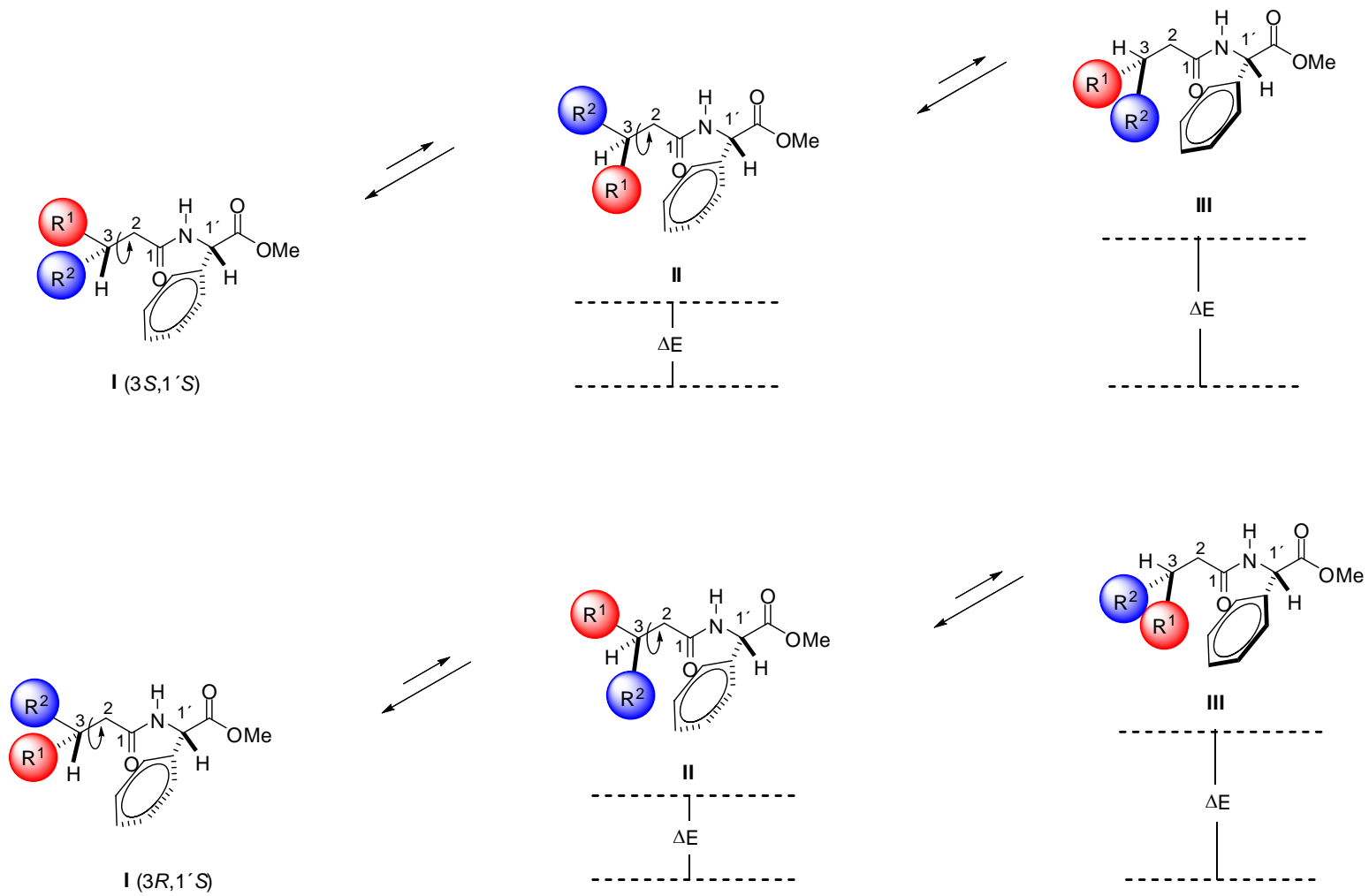
Esquema 7. Análisis conformacional para las amidas diastereoméricas *syn*- y *anti*-24-29.

Kusumi y colaboradores llevaron a cabo la determinación de la configuración absoluta de los racematos de ácidos carboxílicos alifáticos con un centro estereogénico en posición β **30-33**, utilizando como RDQ al éster de metilo de la (*S*)-fenilglicina (**34**), para obtener las amidas diastereoméricas (*3R,1'S*)- y (*3S,1'S*)-**35-38** (Esquema 8). Los valores de $\Delta\delta^{SR}$ ($\Delta\delta^{SR} = \delta_S - \delta_R$, aludiendo a la configuración de C3 en la porción ácido) muestran valores negativos para el sustituyente más voluminoso R^2 y valores positivos para el sustituyente menos voluminoso R^1 (Esquema 8).¹⁶



Esquema 8. Derivación de ácidos utilizando el éster metílico de la (*S*)-fenilglicina.

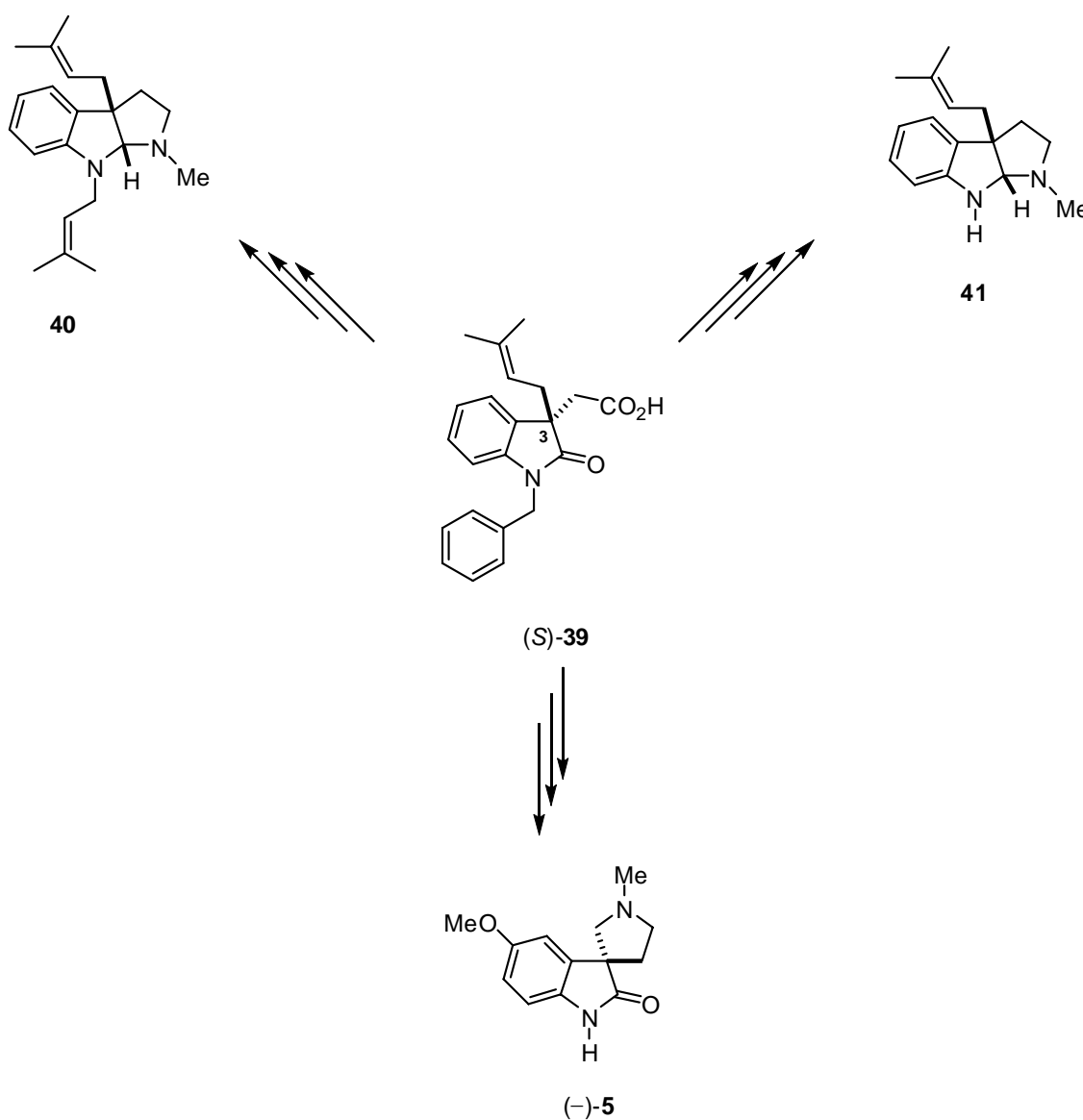
Para explicar los $\Delta\delta^{SR}$ se llevó a cabo el análisis conformacional de estos compuestos, donde la conformación principal para el fragmento amida es Z, por lo tanto los diferentes conformeros resultan del giro del enlace C2–C3. De este análisis se obtuvieron tres conformeros principales para cada amida diastereomérica, siendo **I** el mayoritario y el que define los efectos anisotrópicos de protección. En los diastereoisómeros con configuración 3*S*,1'*S*, el sustituyente más voluminoso (R^2) se protege anisotrópicamente por el grupo fenilo, mientras que el sustituyente menos voluminoso (R^1) no se afecta. Por el contrario, en los diastereoisómeros con configuración 3*R*,1'*S* el sustituyente menos voluminoso (R^1) se protege anisotrópicamente y el más voluminoso (R^2) no se afecta (Esquema 9). Por lo tanto, R^1 muestra valores de $\Delta\delta^{SR}$ positivos, mientras que R^2 muestra valores de $\Delta\delta^{SR}$ negativos.



Esquema 9. Análisis conformacional de las amidas (3*S*,1'*S*)- y (3*R*,1'*S*)-35-38.

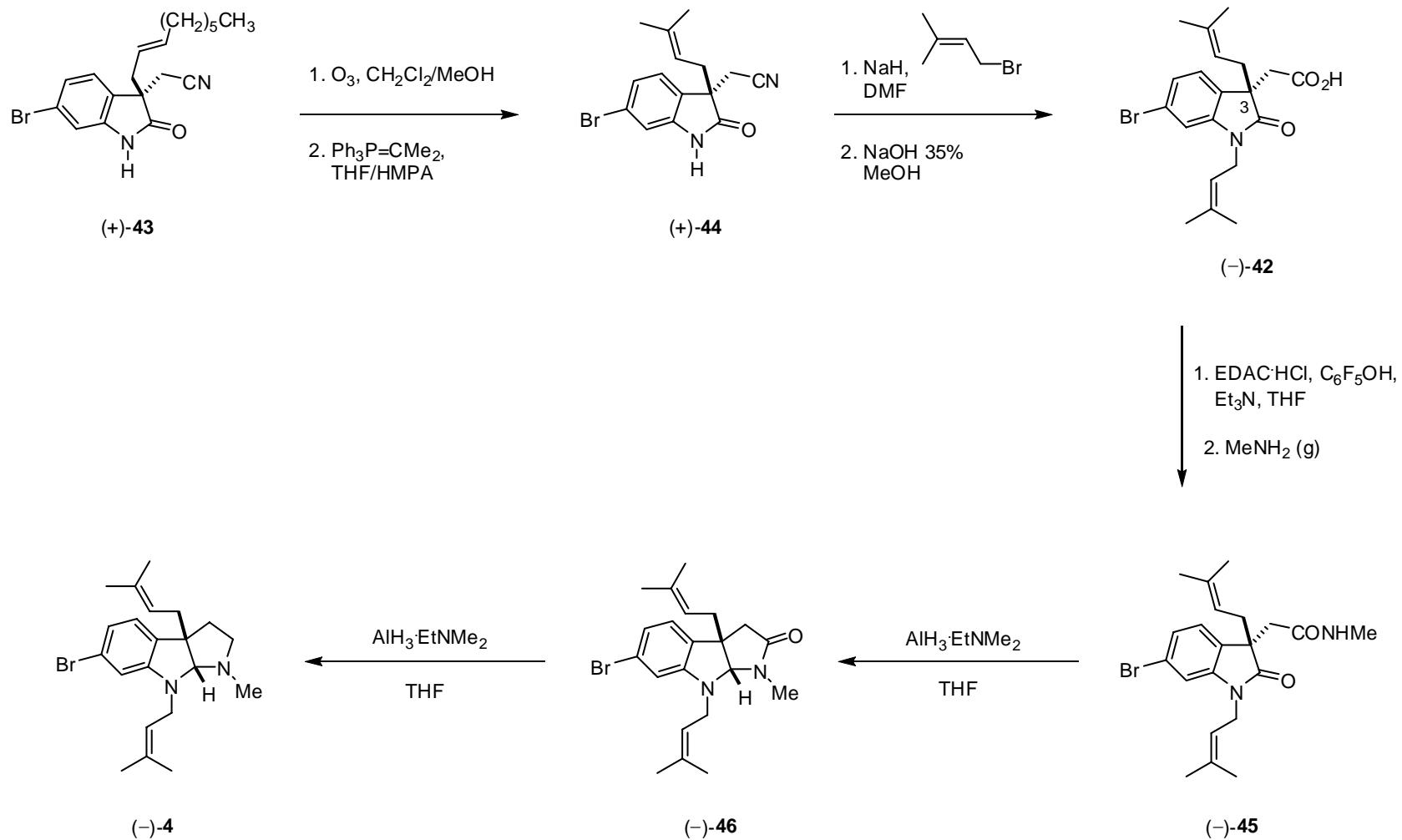
2.2 Importancia de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituidos en la síntesis total de productos naturales con el núcleo pirroloindol y espirooxindol.

Una cantidad importante de procesos de síntesis de productos naturales con el núcleo pirroloindol y espirooxindol describen oxindoles 1,3,3-trialquilsustituidos como importantes compuestos intermedios de síntesis totales o como productos finales. Por ejemplo, el ácido (*S*)-**39** es útil en la síntesis de la (-)-horsfilina (**5**)¹⁷, mientras que el racemato de **39** ha sido descrito como un intermediario potencial en la síntesis de la (±)-desbromoflustramina B (**40**) y (±)-desbromoflustramina E (**41**)¹⁸ (Esquema 10).



Esquema 10. El ácido oxindólico 1,3,3-trialquilsustituido **39** como intermediario en la síntesis de productos naturales.

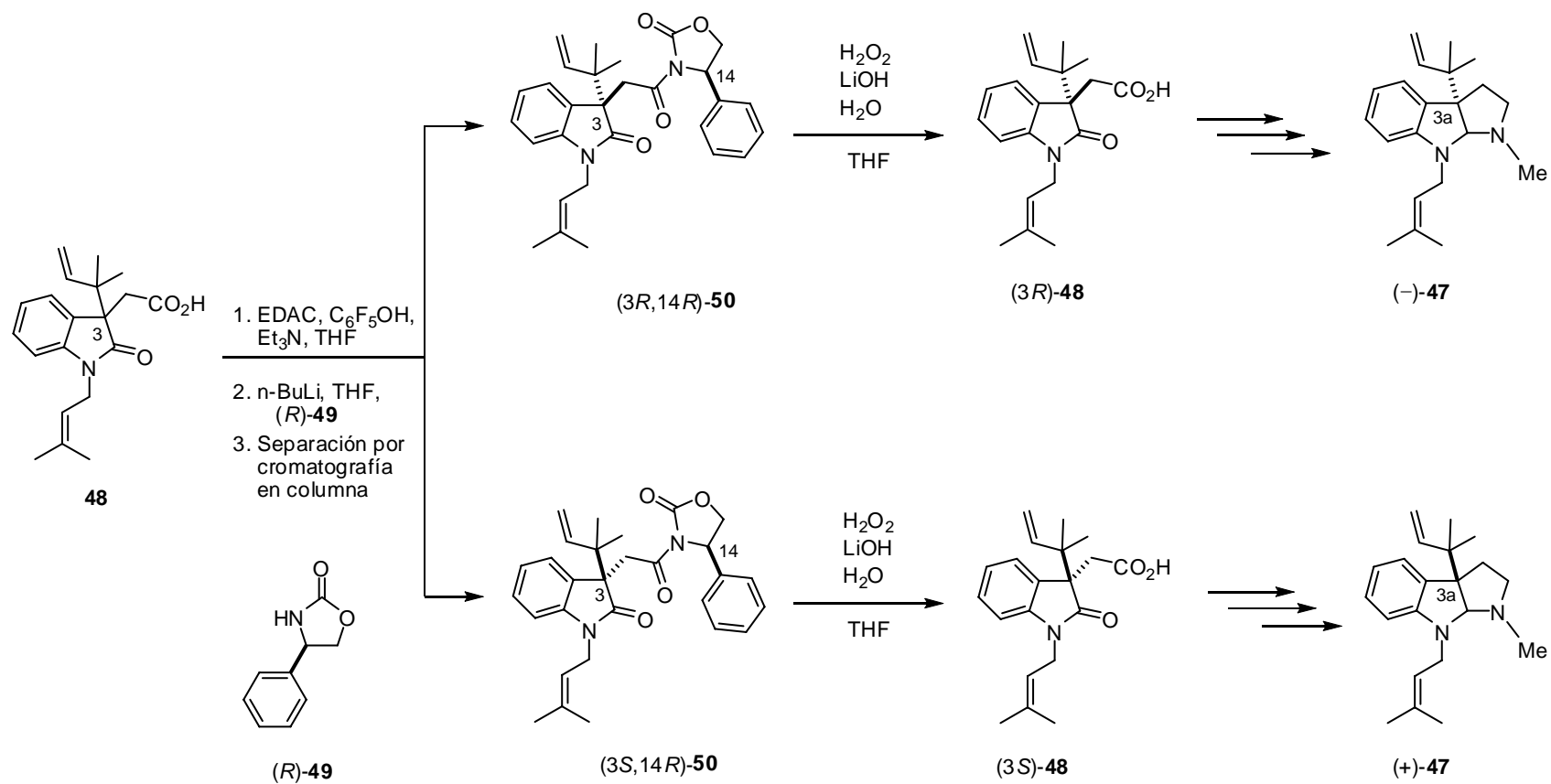
Otro ejemplo de ácido oxindólico 1,3,3-trialquilsustituido es el compuesto (–)-**42**, que se ha descrito como importante intermediario en la síntesis total de la (–)-flustramina B (**4**) desarrollada por Kawasaki y colaboradores⁵ (Esquema 11). El compuesto **43** se oxidó con ozono y después se condensó con el 2-propilidenfosforano para obtener el compuesto prenilado **44**. El oxindol **44** se *N*-preniló e hidrolizó para obtener el ácido (–)-**42**, el cual se convirtió a la amida (–)-**45** con metilamina. Finalmente, la reducción de la amida (–)-**45** con alano dio lugar a la (–)-flustramida B (**46**), cuya reducción posterior también con alano generó la (–)-flustramina B (**4**). Es importante observar que la configuración del carbono cuaternario en C3 del ácido (–)-**42** define la configuración absoluta de la (–)-flustramina B (**4**) (Esquema 11).⁵



Esquema 11. Síntesis de la (-)-flustramina B (**4**) que involucra como intermediario el ácido oxindólico 1,3,3-trialquilsustituido (-)-**42**.

Con base en la metodología anterior, Kawasaki y colaboradores llevaron a cabo la síntesis total de ambos enantiómeros de la desbromoflustramina A (**47**) (Esquema 12).¹⁹ El racemato del ácido oxindólico **48** se resolvió con la (*R*)-feniloxazolidinona (**49**) obteniéndose las amidas diastereoméricas (*3R,14R*)- y (*3S,14R*)-**50**. La remoción del asistente quiral de la amida (*3R,14R*)-**50** permitió obtener el ácido (*3R*)-**48**, del cual se obtiene la (-)-desbromoflustramina A (**47**) aplicando la metodología descrita en el esquema 11 para el ácido (-)-**42**. De manera análoga, a partir de la amida (*3S,14R*)-**50** se obtuvo el ácido (*3S*)-**48**, del cual se genera la (+)-desbromoflustramina A (Esquema 12). La configuración absoluta de ambos enantiómeros se determinó al comparar la rotación específica de cada uno con la de pirroloindoles conocidos como la (-)-fisostigmina y (-)-flustraminas.¹⁹

Con lo anteriormente expuesto, queda claro que los oxindoles 1,3,3-trialquilsustituídos son intermediarios sintéticos importantes y definen la configuración absoluta de productos naturales con el núcleo pirroloindol y espiroxindol, debido a esto resulta importante desarrollar un método sencillo, económico y confiable para determinar la configuración absoluta en C3 en estos compuestos.



Esquema 12. Síntesis de la desbromoflustramina A (**47**) mediante la resolución con la (*R*)-4-fenil-2-oxazolidinona (**49**).

3. JUSTIFICACIÓN

El núcleo oxindol es una unidad estructural muy importante, que forma parte del esqueleto de diversos productos naturales y compuestos biológicamente activos. Los derivados oxindólicos 1,3,3-trisustituídos con diversos grupos alquilo en C3 son importantes intermediarios en la síntesis de productos naturales con el núcleo furo-, pirrolo- y espirooxindol (Figura 8).^{20,21}

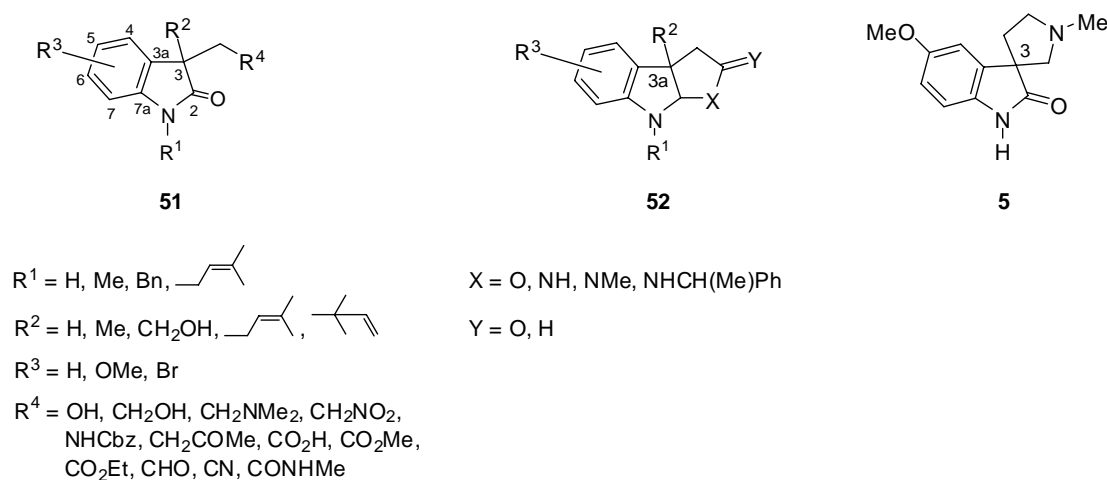


Figura 8. Productos naturales conteniendo los núcleos oxindol, pirroloindol y espirooxindol.

Además, la configuración en C3 de los oxindoles del tipo de **51** define la configuración absoluta en C3a y C3 de pirroloindoles y espirooxindoles, respectivamente (Figura 8). Por lo tanto, es importante desarrollar un método sencillo, económico y confiable para la determinación de la configuración absoluta en derivados de ácidos 2-(2-oxo-3-indolil)acéticos, pues en diferentes metodologías se describen como intermediarios importantes en la síntesis total de productos naturales con el núcleo pirroloindol y espirooxindol que presentan importante actividad farmacológica. En este tipo de ácidos oxindólicos el átomo de carbono estereogénico se encuentra en la posición β y debido a su lejanía se hace más difícil encontrar un RDQ eficiente para la asignación de la configuración absoluta en este estereocentro. En este trabajo se describe el uso de la (*R*)- α -feniletilamina [(*R*)- α -FEA] [(*R*)-**22**] y la (*S*)-feniloxazolidinona [(*S*)-**49**] (Figura 9) como RDQ para la determinación de la configuración absoluta del átomo de carbono

estereogénico en C3 de derivados amida de ácidos 2-(2-oxo-3-indolil)acético con diversos sustituyentes alquilo en N1 y C3.

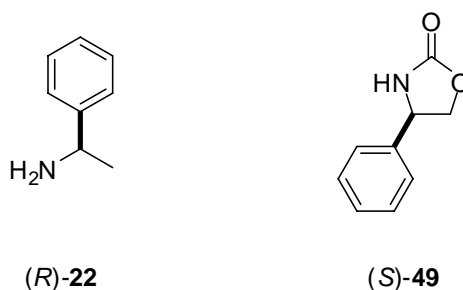


Figura 9. Reactivos de derivación quiral para la determinación de la configuración absoluta de ácidos 2-(2-oxo-3-indolil)acético.

Al analizar la estructura de las amidas sintetizadas en este trabajo (páginas *v*, *vi*) es importante señalar que algunas pueden ser utilizadas para la obtención enantiopura de intermediarios oxindólicos del tipo de **51**, importantes en la síntesis de productos naturales y de otros compuestos que pueden tener diversas aplicaciones. Además, los RDQ utilizados en este trabajo podrían funcionar como asistentes quirales en la alquilación asimétrica en la posición C3 e indirectamente, se podrían determinar los excesos enantioméricos en los productos generados.

4. OBJETIVOS

1. Sintetizar los ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituidos **53a-g** (Figura 10).
2. Desarrollar un método accesible, confiable y reproducible para la determinación de la configuración absoluta del átomo de carbono estereogénico en C3 de los ácidos (**53a-g**) utilizando como RDQ (*R*)-1-feniletilamina [(*R*)- α -FEA] [(*R*)-**22**] y (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona [(*S*)-**49**] (Figura 10).

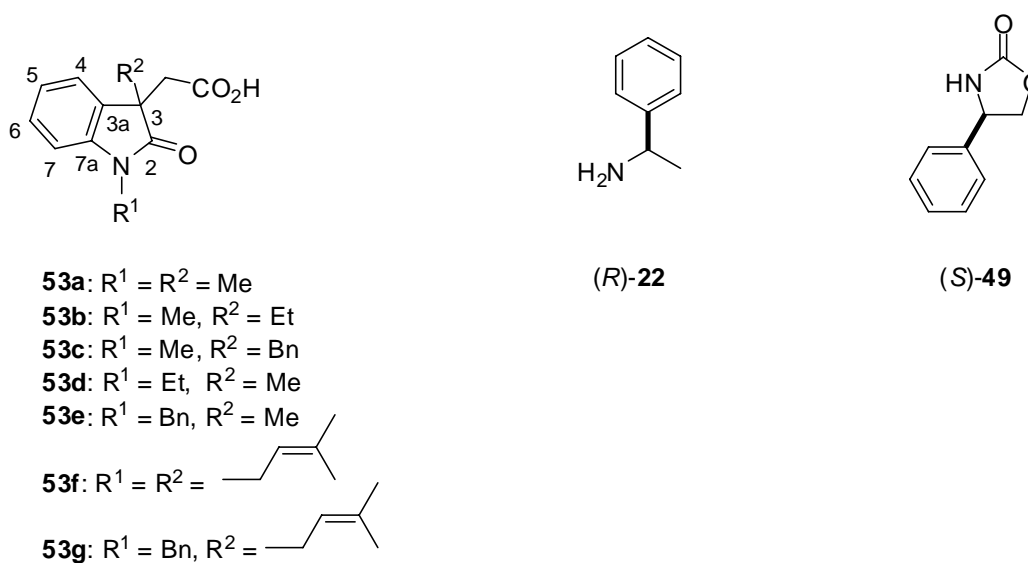
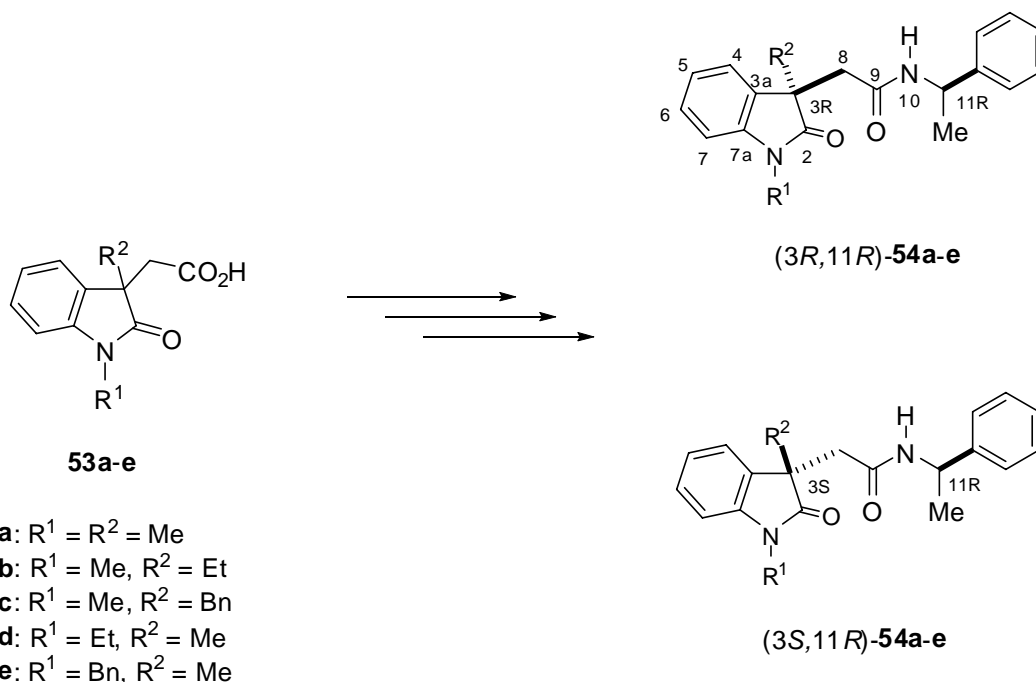


Figura 10. Ácidos oxindólicos (**53a-f**) para derivar con la (*R*)-1-feniletilamina [(*R*)-**22**] y la (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona [(*S*)-**49**].

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Uso de la (*R*)-1-feniletilamina como reactivo de derivación quiral (RDQ) en la determinación de la configuración absoluta de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquil sustituidos

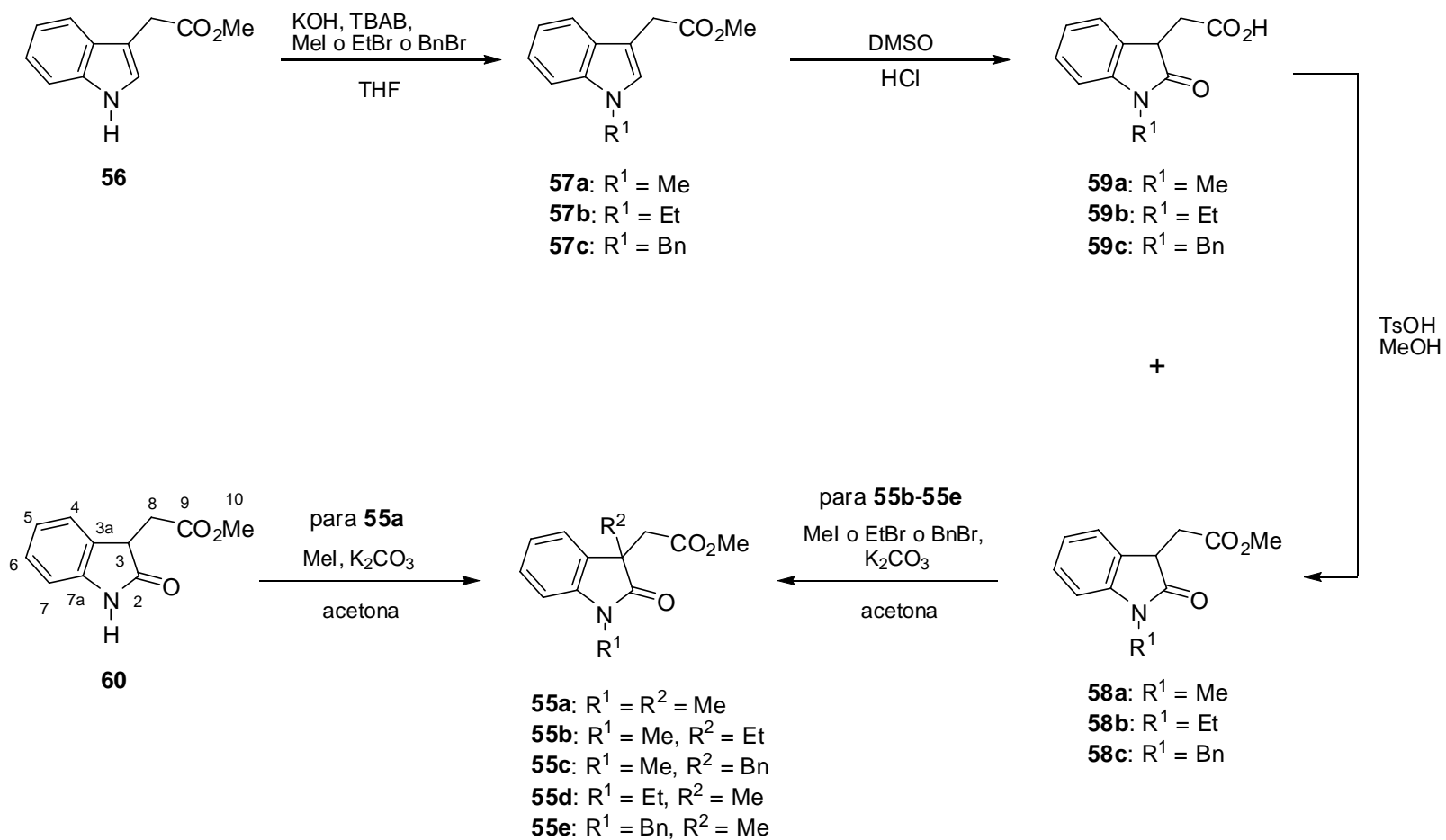
En este trabajo se planteó el uso de la (*R*)-1-feniletilamina [(*R*)- α -FEA] como RDQ para llevar a cabo la resolución quiral de los ácidos **53a-e** y asignar la configuración absoluta del centro estereogénico en C3 (Esquema 13).



Esquema 13. Determinación de la configuración absoluta de los ácidos oxindólicos **53a-e** mediante la formación de las amidas diastereoméricas (*3R,11R*)-**54a-e**.

La primera parte del trabajo consistió en la síntesis de los ésteres oxindólicos 1,3,3-trialquil sustituidos **55a-e** (Esquema 14). Así, la incorporación de los sustituyentes alquilo en la posición *N1* se llevó a cabo al tratar el éster indólico **56** con KOH, TBAB/THF y el correspondiente halogenuro de alquilo (MeI, EtBr o BnBr) obteniéndose los *N*-alquilindoles **57a-c** (87-92%), los cuales se oxidaron en la posición

C2 con DMSO y HCl generándose los ésteres oxindólicos **58a-c** (21-25%), así como los derivados hidrolizados **59a-c** (68-71%). La esterificación de los ácidos oxindólicos **59a-c** se logró bajo reflujo de MeOH y APTS (83-86%). Posteriormente, la alquilación de los ésteres oxindólicos **58a-c**, **60** permitió obtener los oxindoles **55a-e**. Así, el oxindol **58a** se trató bajo reflujo de acetona con K₂CO₃ y EtBr o BnBr para dar los C3 alquil oxindoles **55b** o **55c** (89 y 86%), respectivamente. Los oxindoles **58b** y **58c** se trataron por separado con MeI, bajo las mismas condiciones que **58a**, obteniéndose los C3 alquil oxindoles **55d** y **55e** (91 y 88%), respectivamente. La dimetilación en un solo paso de reacción del éster oxindólico **60** generó el N1,C3-dimetil oxindol **55a** (86%) (Esquema 14). Esta metodología resultó ser sencilla y eficiente para la preparación de ésteres oxindólicos con diversos sustituyentes alquilo en N1 y C3, y puede ser aplicada en la obtención de intermediarios para la síntesis de diversos productos naturales con el núcleo pirroloindol y espiroxindol. Otros métodos que describen la obtención de oxindoles del tipo de **55a-e** requieren de catalizadores^{21f} y materiales de partida costosos,^{21g} reacciones complejas o mayor cantidad de pasos de reacción.⁵



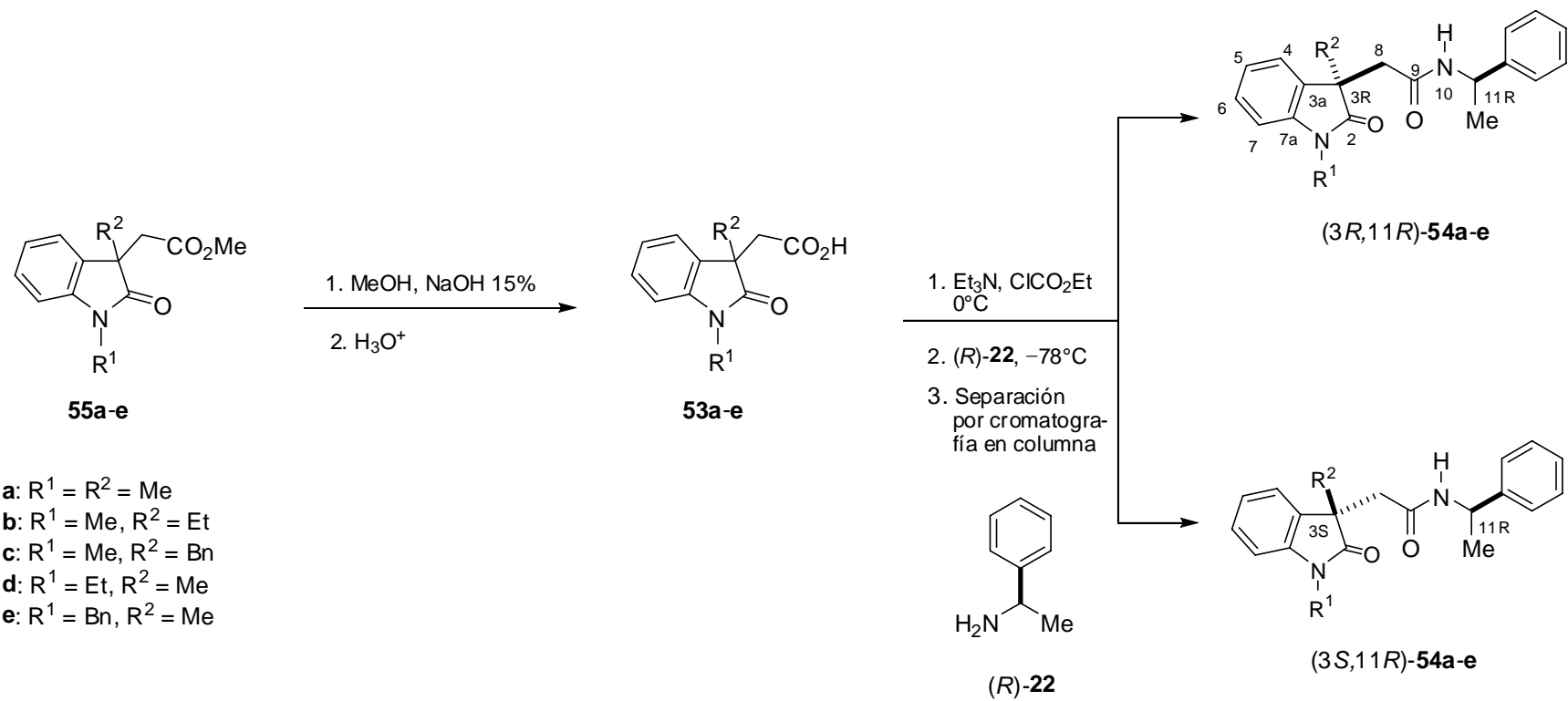
Esquema 14. Preparación de los esteres oxindólicos **55a-e**.

La hidrólisis de los ésteres racémicos **55a-e** se llevó a cabo mediante tratamiento con NaOH al 15% en MeOH seguida por la acidificación con HCl 1M, generándose los correspondientes ácidos **53a-e** (85-89%) (Esquema 15). Los racematos **53a-e** se resolvieron mediante el tratamiento, primero con Et₃N y cloroformiato de etilo a 0°C para activar el carbonilo de ácido y después, con (*R*)- α -FEA (*(R)*-**22**) a -78°C lo que condujo a las amidas diastereoméricas (*3R,11R*)-**54a-e** (41-43%) y (*3S,11R*)-**54a-e** (40-42%)²², las cuales se separaron y purificaron fácilmente mediante cromatografía en columna debido a su notoria diferencia en *R_f* (Tabla 1 y Esquema 15). En este proceso de derivación no ocurrió resolución cinética, característica importante que debe cumplir un RDQ.¹²

Tabla 1. Valores de *R_f* para las amidas diastereoméricas **54a-e**

Sustituyentes	Compuesto	<i>(3R,11R)</i> - 54		<i>(3S,11R)</i> - 54	
		<i>R_f</i>	(%)	<i>R_f</i>	(%)
a: R ¹ = R ² = Me	54a	0.34	42	0.18	42
b: R ¹ = Me, R ² = Et	54b	0.38	43	0.28	42
c: R ¹ = Me, R ² = Bn	54c	0.48	41	0.32	42
d: R ¹ = Et, R ² = Me	54d	0.44	41	0.24	41
e: R ¹ = Bn, R ² = Me	54e	0.58	41	0.40	40

Fase móvil 2:1 hexano/AcOEt



Esquema 15. Preparación de las amidas diastereoméricas (*3R*,11*R*)- y (*3S*,11*R*)-**54a-e**

Para determinar la configuración absoluta de las amidas diastereoméricas **54a-e**, se obtuvieron, analizaron y compararon los espectros de RMN de ^1H para cada par diastereomérico. De forma complementaria, se llevó a cabo el análisis conformacional para determinar la conformación o conformaciones de mínima energía que pudieran explicar los resultados de RMN de ^1H . Para este análisis se usó como modelo representativo el par diastereomérico **54a**.

La comparación de los espectros de las amidas ($3R,11R$)- y ($3S,11R$)-**54a** evidenció un $\Delta\delta^{RS}$ significativo ($\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$, donde R y S son los descriptores que aluden a la configuración del centro estereogénico en C3) para las señales de $N1\text{-Me}$ y $C3\text{-Me}$ (Figura 11). Estos valores de $\Delta\delta^{RS}$ se explican debido a la influencia diamagnética del grupo fenilo de la (R)-FEA sobre los grupos $N1\text{-Me}$ y $C3\text{-Me}$ en los diferentes diastereoisómeros (Figura 12). En el cono de protección que genera el grupo fenilo, la zona con signo (+) representa efecto anisotrópico de protección y la de signo (-) de desprotección.

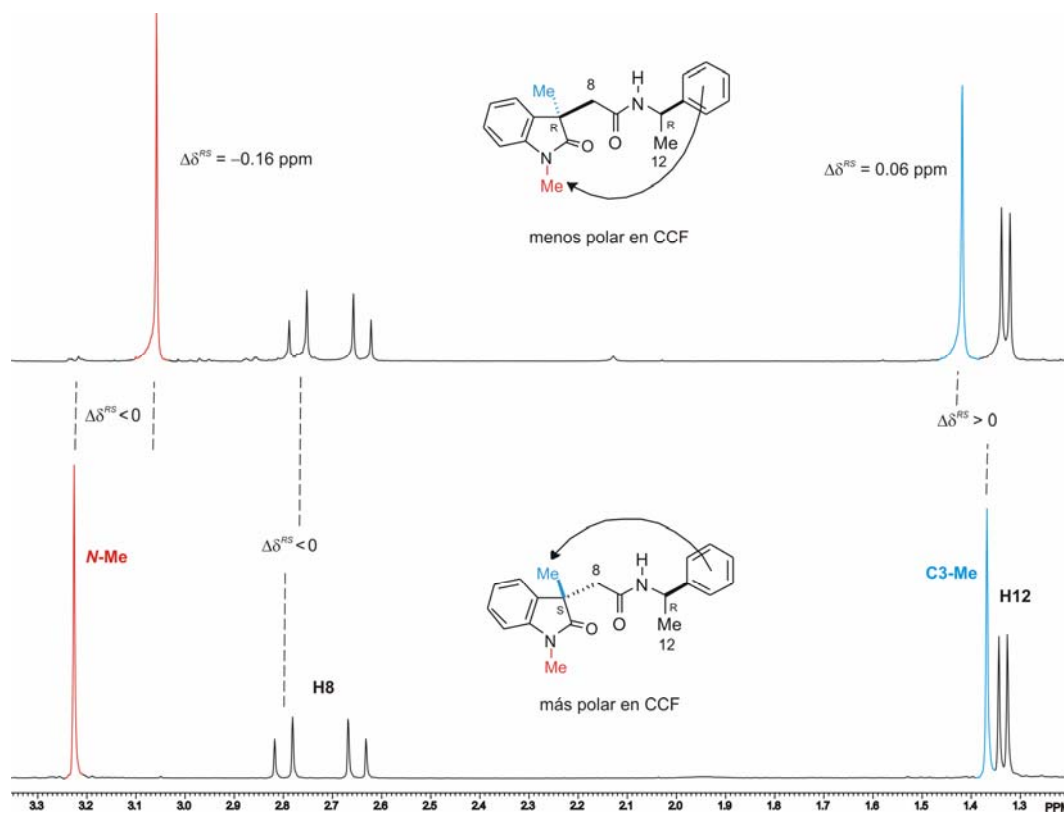


Figura 11. Porción del espectro de RMN de ^1H para las amidas ($3R,11R$)- y ($3S,11R$)-**54a**.

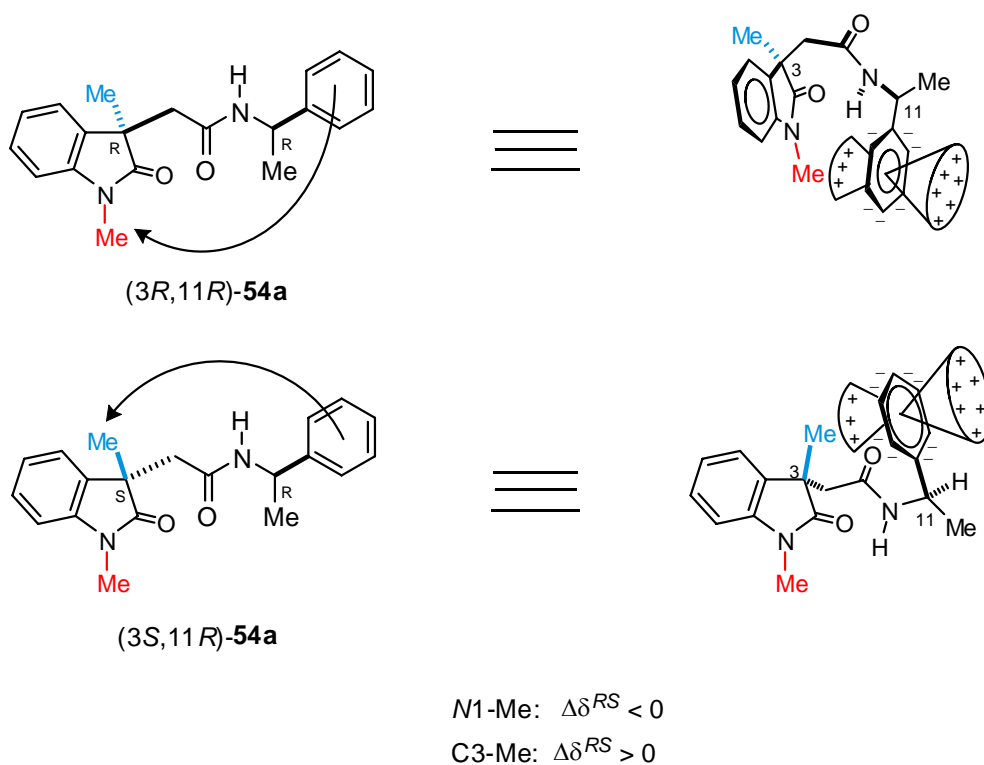


Figura 12. Efecto anisotrópico del grupo fenilo de la (*R*)-FEA sobre los grupos N1-Me y C3-Me para las amidas (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**54a**.

Considerando la polaridad de las amidas diastereoisoméricas **54a** (Esquema 15 y Tabla 1), se observa que la señal de N1-Me del diastereoisómero menos polar (3*R*,11*R*)-**54a** aparece a menor frecuencia que para el diastereoisómero más polar (3*S*,11*R*)-**54a** (Figura 11), mientras que la señal para los protones C3-Me en el diastereoisómero más polar (3*S*,11*R*)-**54a** aparece a menor frecuencia que para el diastereoisómero menos polar (3*R*,11*R*)-**54a**.

Es importante resaltar que las señales debidas a los protones diastereotópicos N1-Me, los cuales se encuentran alejados del carbono estereogénico en C3 (carbono β), muestran una mayor diferencia en desplazamiento químico [y de signo ($-\Delta\delta^{RS}$)] que aquellas debidas a los protones del grupo metilo en la posición C3 ($+\Delta\delta^{RS}$).

Los signos observados para los valores de $\Delta\delta^{RS}$ entre ambos diastereoisómeros de **54a** pueden ser explicados usando la representación conformacional propuesta en la figura 12. Para la amida con configuración (3*R*,11*R*)-**54a** el grupo fenilo del fragmento FEA

se orienta frente al grupo *N*1-Me generando el efecto anisotrópico de protección, mientras que el grupo C3-Me queda alejado del fenilo sin sufrir ningún efecto anisotrópico. Para la amida con configuración (3*S*,11*R*)-**54a** ocurre un efecto contrario, el grupo fenilo se orienta frente al grupo C3-Me protegiéndolo, mientras que el grupo *N*1-Me no es afectado. Por lo tanto, el grupo *N*1-Me debe estar más protegido en el diastereoisómero (3*R*,11*R*)-**54a** que en el (3*S*,11*R*)-**54a**, mientras que el grupo C3-Me debe estar más protegido en el diastereoisómero (3*S*,11*R*)-**54a** que en el (3*R*,11*R*)-**54a**.

En principio, la afirmación de que el grupo fenilo de la (*R*)- α -FEA es responsable de la diferencia en los desplazamientos químicos para las señales del grupo metilo en posición *N*1 y C3 en las amidas **54a** se comprueba al comparar los desplazamientos químicos del grupo *N*1-Me en compuestos oxindólicos dimetilados que no contienen el fragmento (*R*)- α -FEA (rango de 3.17 - 3.29 ppm) como los compuestos que se muestran en la figura 13.²³

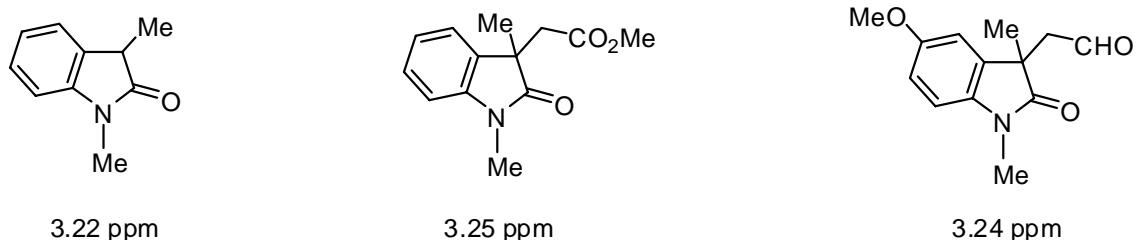
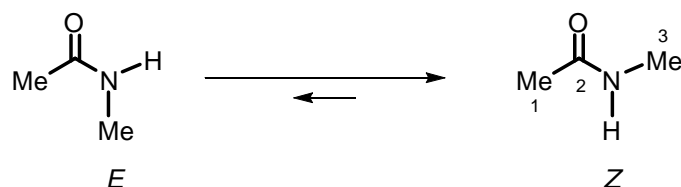


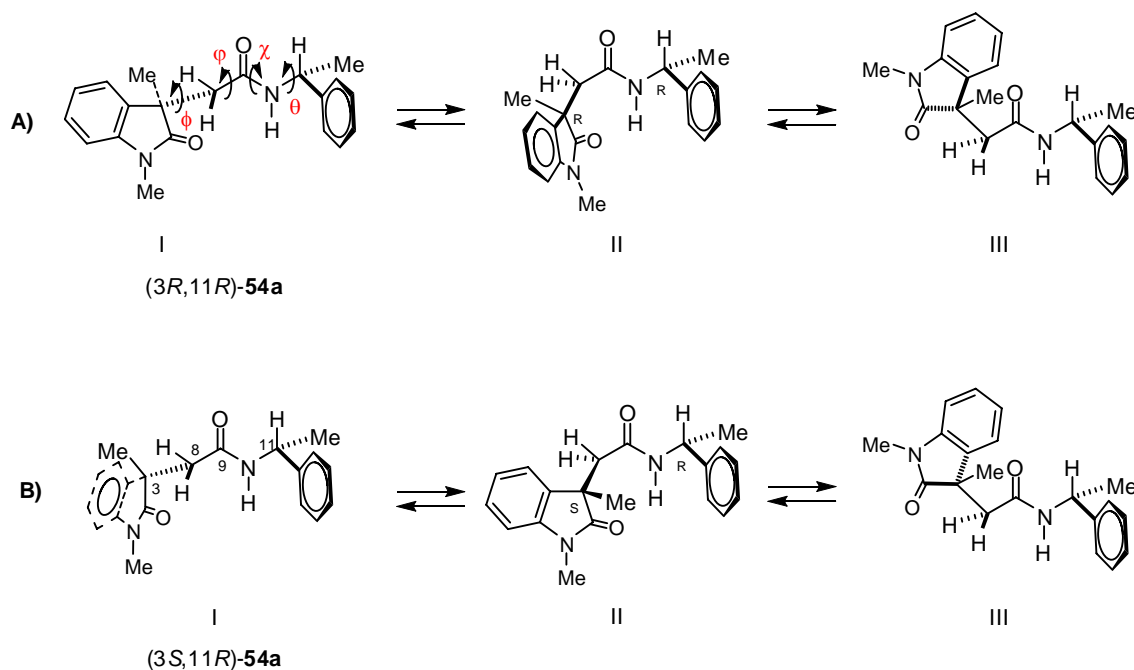
Figura 13. Oxindoles dimetilados que no contienen el fragmento (*R*)-FEA

Para dar más evidencias al hecho de que el grupo fenilo muestra efectos de protección sobre los grupos *N*1-Me y C3-Me en las amidas (3*R*,11*R*)-**54a** y (3*S*,11*R*)-**54a** se llevó a cabo el análisis conformacional de dichos compuestos, primero mediante el análisis con modelos tipo Andre Dreiding y posteriormente haciendo uso de la química computacional. Dicho análisis se inició considerando que en estudios conformacionales previos de amidas primarias el conformero *Z* se encuentra en mayor proporción que el *E* y que los grupos (C=O)-(NH)-(CH) mantienen una disposición antiperiplanar, encontrándose todos en un mismo plano.^{24a} En algunas de estas amidas se ha estimado una población mayor al 98% para el conformero *Z* y un ángulo de torsión aproximado de 180° para C1-C2-N-C3^{24b} (Esquema 16).



Esquema 16. Principales conforméromos en amidas primarias.

Por lo tanto, se pronosticó que para el fragmento amida en los diastereoisómeros (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**54a** el conforméromos en mayor proporción debe tener una conformación *Z* con una disposición antiperiplanar para los grupos (C=O)-(NH)-(C-H) (ángulos χ y θ). Como se muestra en el esquema 17, la libre rotación alrededor del enlace C8-C=O genera tres conforméromos principales **I-III**, para (3*R*,11*R*)-**54a** y para (3*S*,11*R*)-**54a** (Incisos A y B, respectivamente). Para ambos diastereoisómeros, el conforméromos **III** debe ser el de menor abundancia debido a la inestabilidad por efectos estéricos. Entre los conforméromos **I** y **II** para ambos diastereoisómeros, el **II** debe ser el más abundante debido a que muestra la orientación del grupo fenilo frente al grupo N1-Me para la amida (3*R*,11*R*)-**54a** y frente al grupo C3-Me para la amida (3*S*,11*R*)-**54a**, favoreciéndose así la protección anisotrópica observada en RMN.



Esquema 17. Análisis conformacional para las amidas (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**54a**.

La metodología de análisis espectral de RMN de ^1H aplicada a las amidas **54a** se extrapoló a las amidas **54b-e** con sustituyentes diferentes a grupos metilo en las posiciones N1 y C3 que se muestran en figura 15, lo que demuestra la reproducibilidad y aplicabilidad del método. Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para las amidas **54b-e** tienen el mismo signo para los grupos N1- $\text{CH}_2\text{-R}$, C3- $\text{CH}_2\text{-R}$ y el sistema AB en C8 (Figura 14-16), que el de las amidas **54a** (Figura 11). Este resultado sugiere que las amidas **54a-e** adoptan una conformación similar en el fragmento C3-C8-C(=O)-NH-C11 (ángulos ϕ , φ , χ y θ) (Esquema 17) y que dicha conformación es independiente de los sustituyentes en N1 y en C3. Los valores de $+\Delta\delta^{RS}$ (0.03-0.07 ppm) mostrados en la figura 14 para el grupo C3- $\text{CH}_2\text{-R}$ en las amidas oxindólicas **54a-e** son comparables a los de otro tipo de amidas que contienen 1-feniletamina como RDQ y un grupo metilo en la posición β . Sin embargo, los valores de $-\Delta\delta^{RS}$ (0.09-0.23 ppm) para el grupo N1- $\text{CH}_2\text{-R}$, que se encuentra a una mayor distancia del RDQ, son mayores que aquellos descritos para sustituyentes en posiciones diferentes a la posición β en ácidos carboxílicos β sustituidos¹⁵, lo cual sugiere que en nuestro caso la 1-feniletamina es un reactivo más confiable para asignar la configuración de las amidas diastereoméricas **54a-e**.

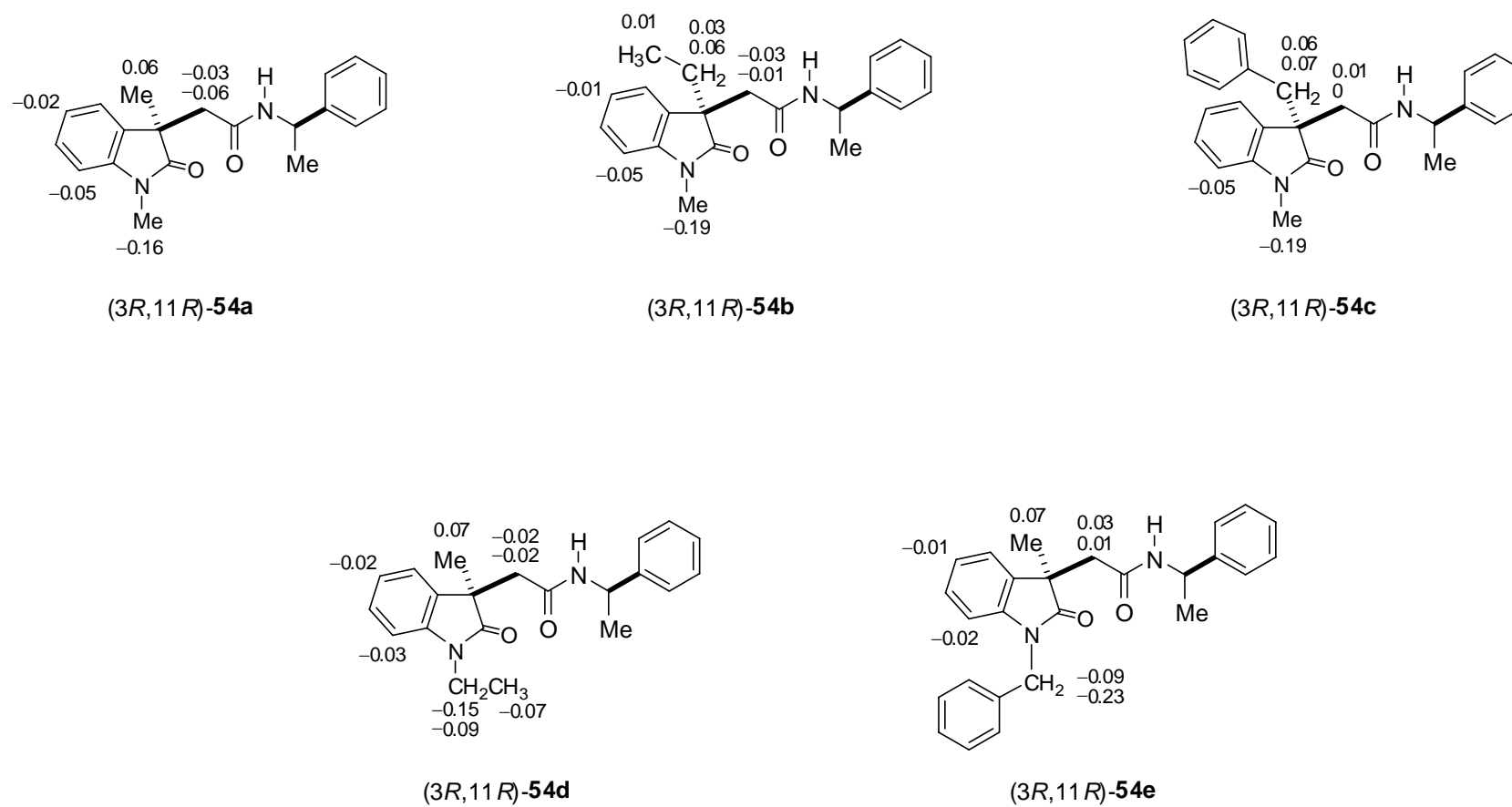


Figura 14. Diferencias de desplazamiento químico en ppm ($\Delta\delta^{RS}$) para las amidas diastereoméricas (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-54a-e.

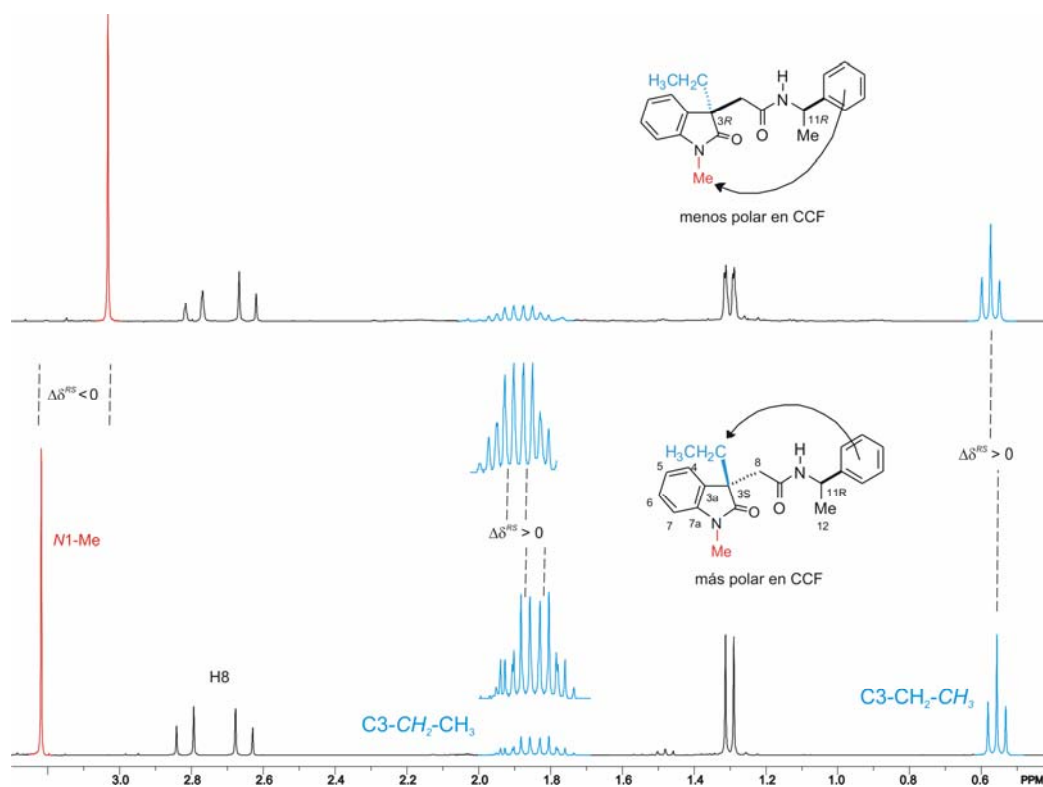


Figura 15. Porción de los espectros de RMN de ^1H para las amidas (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**54b**.

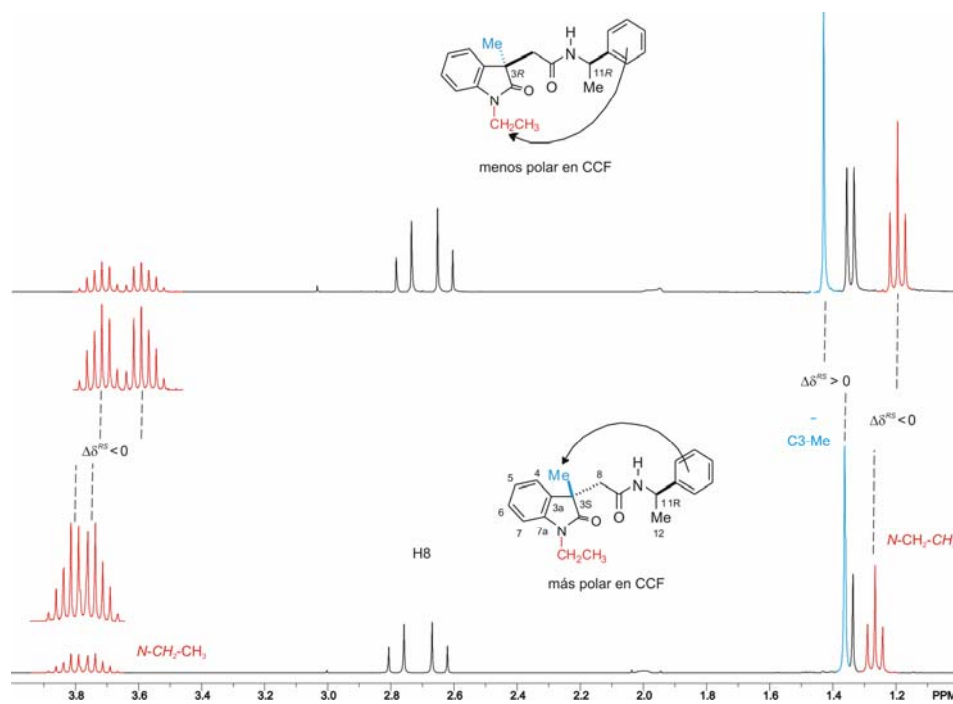


Figura 16. Porción de los espectros de RMN de ^1H para las amidas (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**54d**.

Una evidencia adicional para explicar los valores de $\Delta\delta^{RS}$ observados en las figuras 11, 14-16, se obtuvo cuando se llevó a cabo el modelado molecular sistemático de las amidas (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**54a** mediante el análisis conformacional usando el método Monte Carlo a nivel de mecánica molecular con el campo de fuerza MMFF94 implementado en el programa SPARTAN04. Mediante este protocolo se obtuvieron para ambas amidas diastereoméricas 14 conformeros con energías menores a 8.5 kcal/mol con respecto al mínimo global. Cada conformero fue optimizado en su geometría utilizando cálculos DFT (Teoría de Funcionales de la Densidad) a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) encontrándose que 9 conformeros constituyen el 99.8% en el caso de la amida (3*R*,11*R*)-**54a**, mientras que 8 conformeros corresponden el 99.9% para la amida (3*S*,11*R*)-**54a**, con diferencias de 3.0 y 2.0 kcal/mol con respecto al mínimo global, respectivamente. Además, se hizo una reoptimización de la geometría molecular a nivel de teoría B3LYP/DGDZVP implementado en el programa Gaussian 03W, obteniéndose el conjunto de 8 y 6 conformeros para las amidas diastereoméricas (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**54a**, respectivamente, en donde la población para cada conformero se estimó mediante parámetros termoquímicos en el equilibrio conformacional. Las poblaciones relativas fueron calculadas de acuerdo a las ecuaciones $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ y $\Delta G = -RT \ln K$. Para los equilibrios conformacionales de la amida (3*R*,11*R*)-**54a**, se usaron las ecuaciones; $K_{1,2} = n_2/n_1$, $K_{2,3} = n_3/n_2$, $K_{3,4} = n_4/n_3$, $K_{4,5} = n_5/n_4$, $K_{5,6} = n_6/n_5$, $K_{6,7} = n_7/n_6$, $K_{7,8} = n_8/n_7$, y $n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5 + n_6 + n_7 + n_8 = 1$, mientras que para la amida (3*S*,11*R*)-**54a** las ecuaciones; $K_{1,2} = n_2/n_1$, $K_{2,3} = n_3/n_2$, $K_{3,4} = n_4/n_3$, $K_{4,5} = n_5/n_4$, $K_{5,6} = n_6/n_5$, y $n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5 + n_6 = 1$, donde $K_{i,j}$ representa las constantes de equilibrio y n_i representa la fracción molar. De acuerdo con la contribución de conformeros, 5 fueron los mayoritarios (99.3%) y de menor energía para la amida (3*R*,11*R*)-**54a** y solo 4 conformeros (99.7%) para la amida (3*S*,11*R*)-**54a**, los cuales se muestran en las figuras 17 y 18, respectivamente.

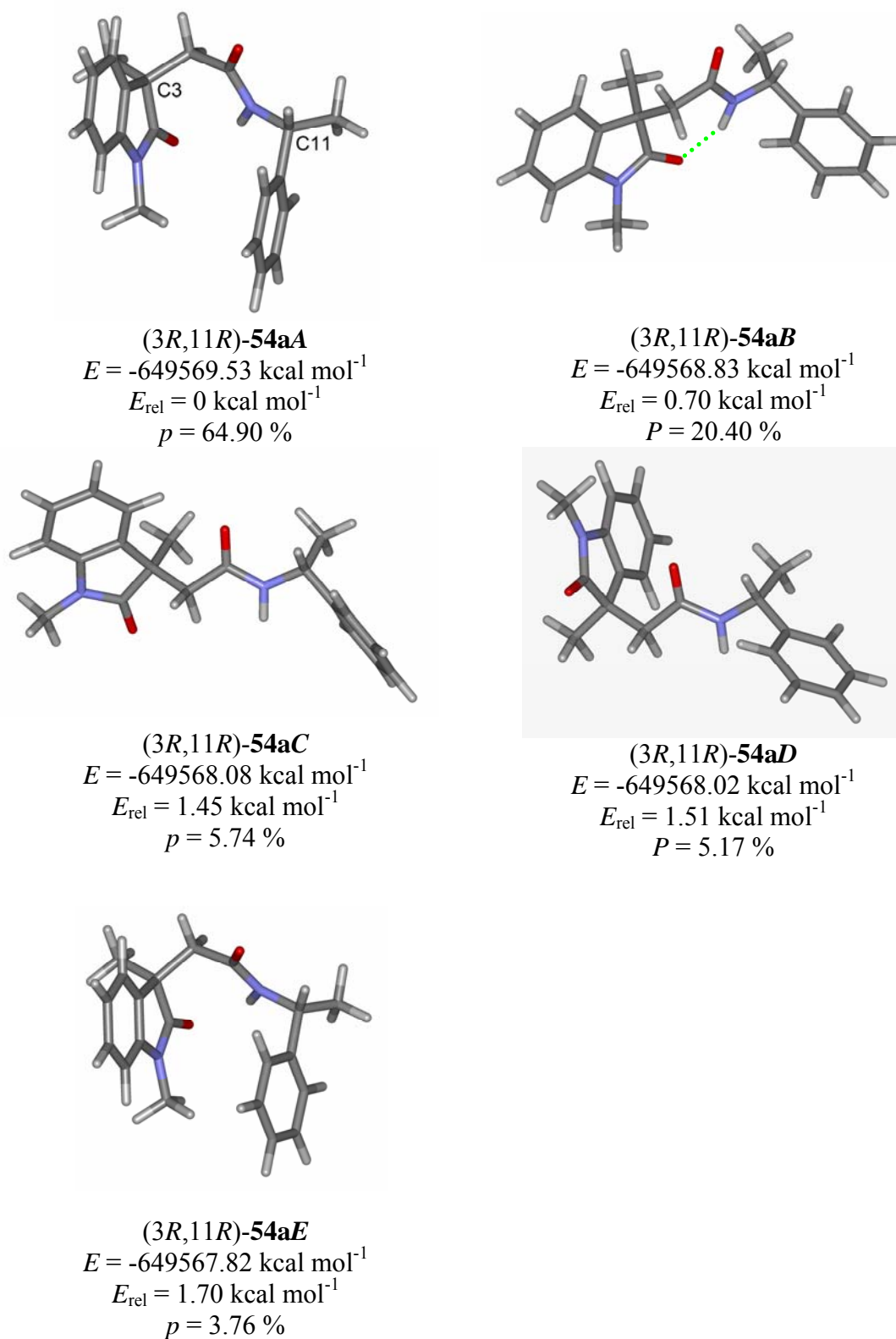


Figura 17. Conórmeros más estables obtenidos mediante cálculos a nivel de funcionales de la densidad (DFT) para (3R,11R)-54a.

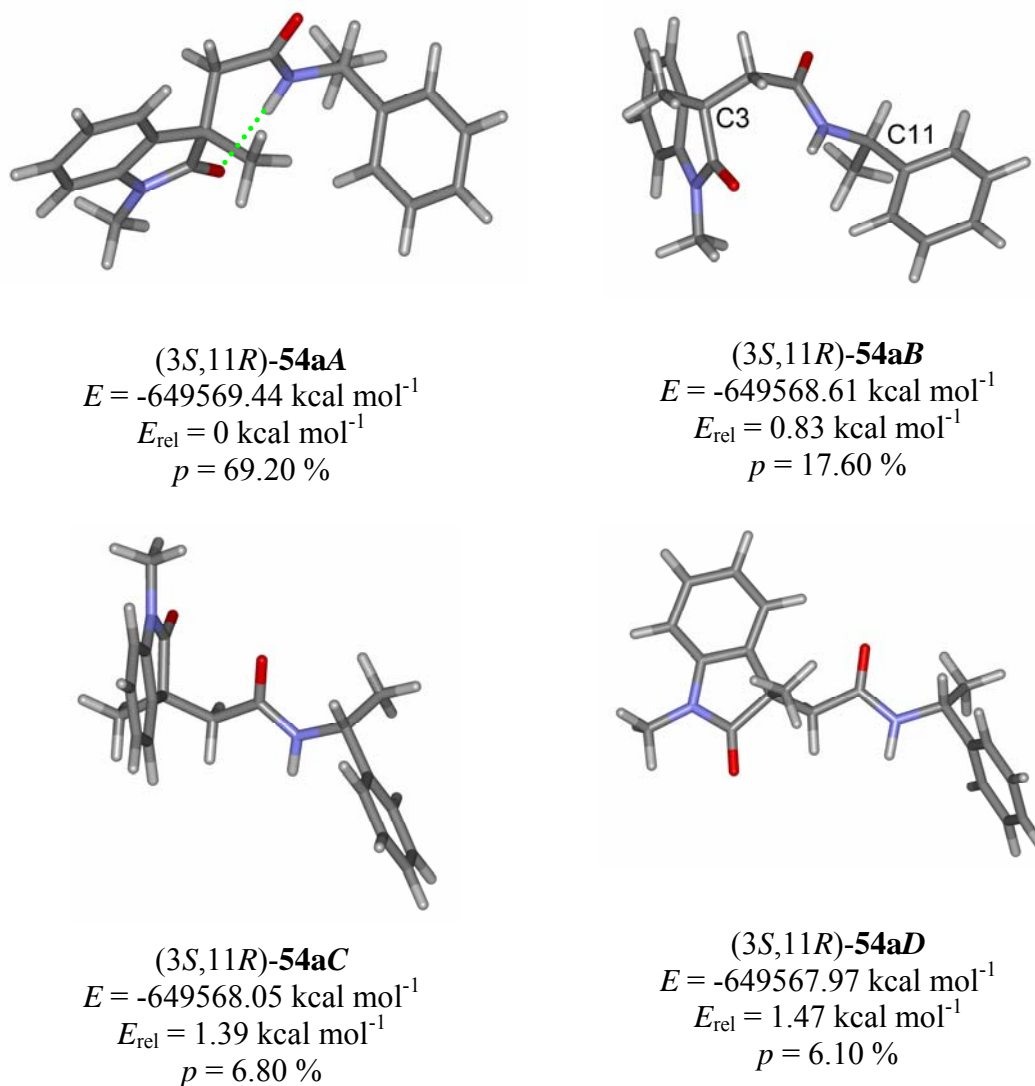


Figura 18. Conformeros más estables obtenidos mediante cálculos a nivel de funcionales de la densidad (DFT) para (3*S*,11*R*)-**54a**.

Es importante observar que se detectó invariablemente la disposición *anti* entre C11–H y N10–H como la conformación más estable del estudio de las amidas diastereoméricas (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**54a** mostrando valores del ángulo θ entre -135.7° y 172.6° para los conformeros (3*R*,11*R*)-**54aA–D** y entre -137.2° y 168.5° para los conformeros (3*S*,11*R*)-**54aA–D**. Este resultado implica que el conformero *Z* en el fragmento C=O–NHCH se prefiere siempre sobre el conformero *E* y el giro de los enlaces que generan los ángulos ϕ y φ son los responsables del proceso conformacional dominante en ambos diastereoisómeros (Esquema 17). Los conformeros **54aA** y **54aB** son representados como los de mayor población en el equilibrio conformacional para ambas amidas

diastereoméricas (*3R,11R*)-**54a** (64.9 y 20.4%) (Figura 17) y (*3S,11R*)-**54a** (69.2 y 17.6%) (Figura 18), mientras el resto de la población contribuye en menor proporción. Es interesante notar que para (*3R,11R*)-**54a** en la estructura global de mínima energía (**54aA**) (Figura 17) el grupo fenilo del fragmento feniletilamina se dirige frente a *N1*-Me, en coincidencia exacta con el conformero **II** que se muestra en el esquema 17. Con respecto a la amida (*3S,11R*)-**54a**, la estructura global de mínima energía (**54aA**) (Figura 18) tiene el grupo fenilo orientado próximo hacia C3-Me y también coincide con el conformero **II** mostrado en el esquema 17. En ambos casos el mínimo global de ambas amidas correspondió muy bien con los conformeros pronosticados en el esquema 17 y con los resultados obtenidos mediante RMN de ¹H. De esta forma, los resultados de química computacional refuerzan la asignación de la configuración absoluta en las amidas diastereoméricas (*3R,11R*)-**54a** y (*3S,11R*)-**54a**.

La estructura molecular de **54a** evidencia la posible formación de un puente de hidrógeno entre el átomo de hidrógeno de la amida y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo en C2. Sin embargo, el análisis detallado de los conformeros de mínima energía para la amida (*3R,11R*)-**54a** (Figura 17) reveló que sólo el conformero (*3R,11R*)-**54aB** lo presenta, pero no el conformero más abundante (*3R,11R*)-**54aA**. Con base en este análisis se planteó la hipótesis de que la polaridad del disolvente utilizado para adquirir los espectros de RMN de ¹H, además de las interacciones intermoleculares, debería influir notablemente en las diferencias de $\Delta\delta^{RS}$. Por lo tanto, se obtuvieron los espectros de RMN de ¹H para las amidas (*3R,11R*)-**54a** y (*3S,11R*)-**54a** utilizando diversos disolventes deuterados con diferente constante dieléctrica como Cl₂CDCDCl₂, CD₃OD, DMSO-*d*₆, CD₃CN y acetona-*d*₆ (Tabla 2). Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de las señales diagnóstico en ambas amidas diastereoméricas en Cl₂CDCDCl₂ coinciden con la tendencia observada en CDCl₃, aunque el desplazamiento químico disminuyó ligeramente. Sin embargo, en disolventes más polares que CDCl₃ no se observó ninguna diferencia significativa entre los desplazamientos químicos para los protones de *N1*-Me y C3-Me entre ambos diastereoisómeros. Un punto adicional de interés en la tabla 2 está relacionado con los desplazamientos químicos para los protones H8. Los desplazamientos químicos de este sistema AB varían sistemáticamente entre las amidas (*3R,11R*)-**54a** y (*3S,11R*)-**54a** cuando el espectro es adquirido en CD₃OD y CD₃CN (Tabla 2), y la misma tendencia se observa entre las amidas (*3R,11R*)-**54c-e** y (*3S,11R*)-**54c-e** (Tabla 3). En el caso de las amidas **54a,c-e** la diferencia en desplazamiento

químico para las señales H8A y H8B ($\Delta\delta$) fue siempre mayor en las amidas (3*S*,11*R*)-**54c-e** que en las amidas (3*R*,11*R*)-**54c-e** (Tablas 2 y 3). Además, en las amidas **54a-e** el promedio del desplazamiento químico para H8A y H8B fue siempre más alto en (3*S*,11*R*)-**54a-e** que en (3*R*,11*R*)-**54a-e**. Así entonces, se puede inicialmente predecir la configuración relativa de cada amida **54** por la inspección inicial de la diferencia de desplazamiento químico para el sistema AB ($\Delta\delta$) de los protones en C8 cuando son medidos en CD₃OD o en CD₃CN.

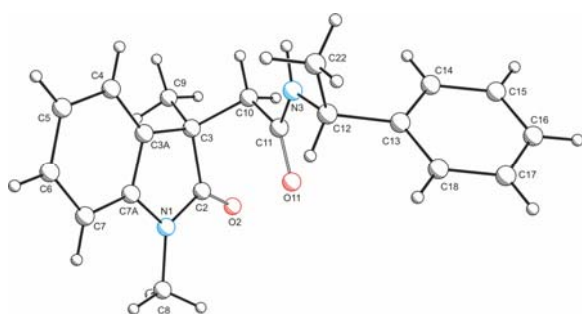
La confiabilidad del método desarrollado para la asignación de la configuración absoluta de derivados 1,3-dialquilados de 2-(2-oxo-3-indolil)acetamidas como **54a-e** por RMN de ¹H se confirmó por el análisis de difracción de rayos X de las amidas (3*R*,11*R*)-**54a**, (3*S*,11*R*)-**54a**, (3*S*,11*R*)-**54b**, (3*S*,11*R*)-**54c**, (3*R*,11*R*)-**54d** y (3*S*,11*R*)-**54d** de las cuales la configuración absoluta de cada estructura se muestra en la figura 19. Así, estos resultados validan el método para la asignación de la configuración absoluta de 1,3-dialquil 2-(2-oxo-3-indolil)acetamidas del tipo de **54a-e** mediante RMN de ¹H utilizando la (*R*)-FEA como RDQ.

Tabla 2. Desplazamientos químicos para (3*R*,11*R*)-**54a** y (3*S*,11*R*)-**54a** utilizando diversos disolventes deuterados.

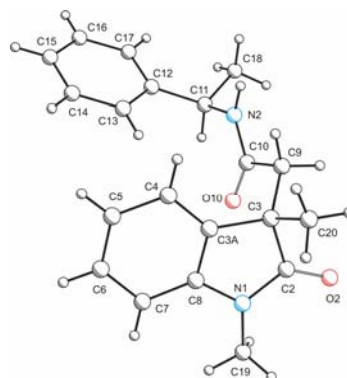
Disolvente	Desplazamiento químico, δ (ppm)							
	(3 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)- 54a				(3 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)- 54a			
	N1-Me	C3-Me	H8A, H8B	$\Delta\delta$	N1-Me	C3-Me	H8A, H8B	$\Delta\delta$
CDCl ₃	3.06	1.42	2.77, 2.64	0.13	3.22	1.36	2.80, 2.66	0.14
Cl ₂ CDCDCl ₂	3.01	1.32	2.71, 2.53	0.18	3.12	1.28	2.76, 2.54	0.22
CD ₃ OD	3.22	1.36	2.84	0	3.21	1.35	2.91, 2.88	0.03
DMSO- <i>d</i> ₆	3.06	1.20	2.76, 2.61	0.15	3.05	1.20	2.81, 2.68	0.13
CD ₃ CN	3.12	1.30	2.75	0	3.12	1.28	2.88, 2.81	0.07
(CD ₃) ₂ CO	3.13	1.30	2.79, 2.70	0.09	3.18	1.32	2.86, 2.79	0.07

Tabla 3. Desplazamientos químicos para (3*R*,11*R*)-**54b-e** y (3*S*,11*R*)-**54b-e** utilizando CD₃OD y CDCN como disolventes deuterados.

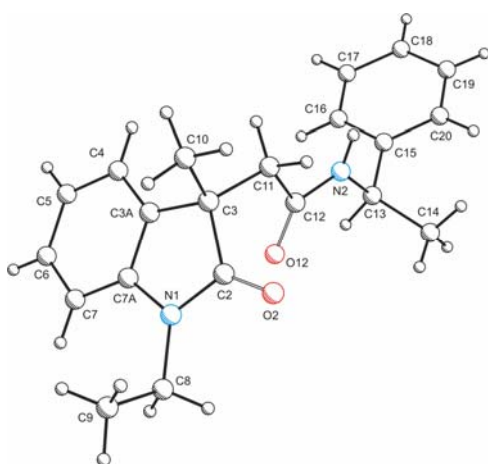
Compuesto	Desplazamiento químico, δ (ppm)			
	CD ₃ OD		CD ₃ CN	
	H8A, H8B	$\Delta\delta$	H8A, H8B	$\Delta\delta$
(3 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)- 54b	2.83	0	2.71	0
(3 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)- 54b	2.88	0	2.76, 2.74	0.02
(3 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)- 54c	3.00, 2.98	0.02	2.86, 2.84	0.02
(3 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)- 54c	3.06, 3.01	0.05	2.93, 2.86	0.07
(3 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)- 54d	2.83	0	2.72	0
(3 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)- 54d	2.88, 2.85	0.03	2.77, 2.74	0.03
(3 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)- 54e	2.90	0	2.80	0
(3 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)- 54e	2.96, 2.90	0.06	2.87, 2.82	0.05



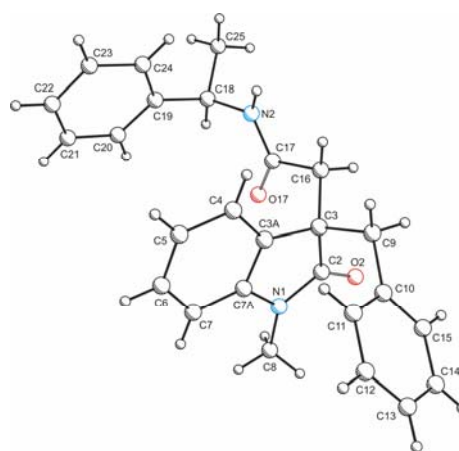
(3*R*,11*R*)-54a



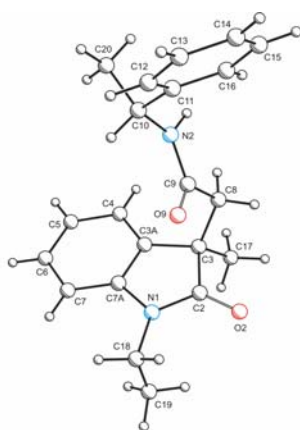
(3*S*,11*R*)-54a



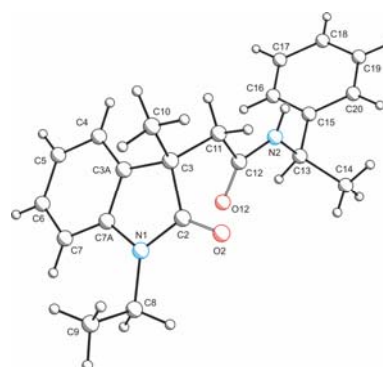
(3*S*,11*R*)-54b



(3*S*,11*R*)-54c



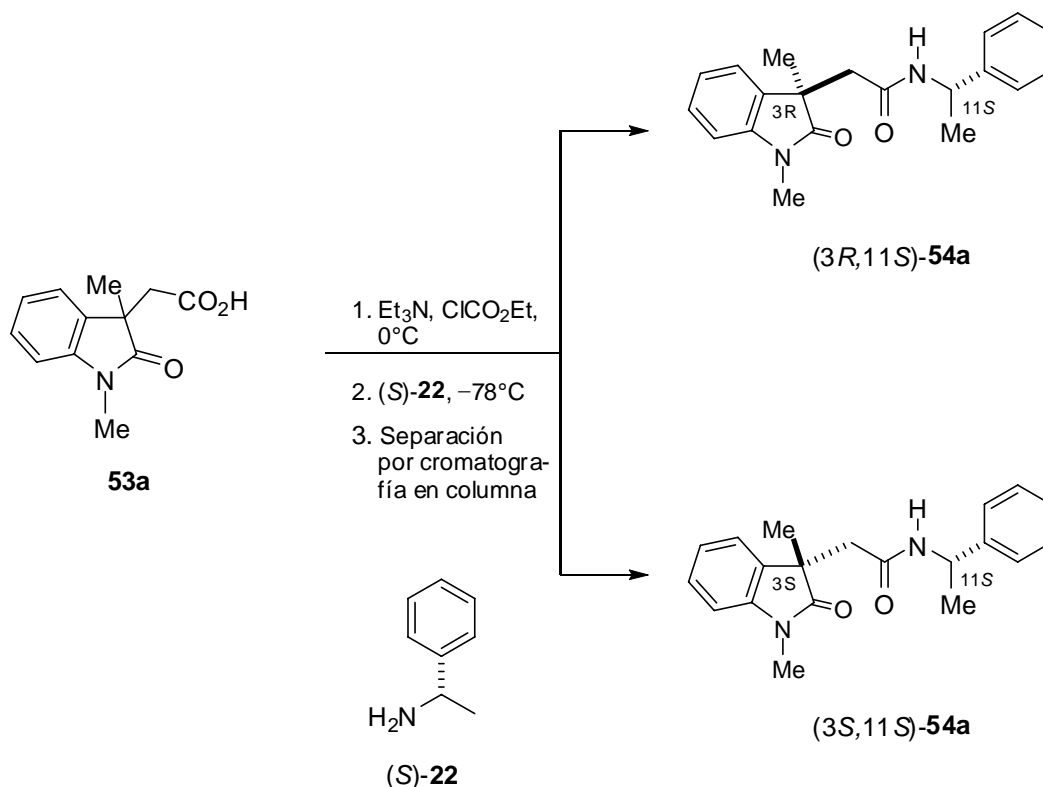
(3*R*,11*R*)-54d



(3*S*,11*R*)-54d

Figura 19. Estructuras de rayos X de las amidas (3*R*,11*R*)-54a, (3*S*,11*R*)-54a, (3*S*,11*R*)-54b, (3*S*,11*R*)-54c, (3*R*,11*R*)-54d y (3*S*,11*R*)-54d.

Para la determinación de la configuración absoluta en un compuesto ópticamente puro de configuración desconocida normalmente se emplean ambos enantiómeros de un mismo RDQ. Por lo tanto, para determinar la configuración de ácidos 1,3,3-trialquilxindólicos enantiopuros y generalizar el uso de ambos enantiómeros de la 1-feniletilamina como RDQ, fue importante hacer uso de la (*S*)-1-feniletilamina para derivar el racemato de **53a** y estudiar los efectos sobre el desplazamiento químico de los grupos *N*1-Me y C3-Me (Esquema 18). Como era de esperarse, la protección preferencial para el grupo *N*1-Me se observó en el diastereoisómero (*3S*,*11S*)-**54a** ($\Delta\delta^{SR} = -0.16$ ppm), mientras que la protección preferencial del grupo C3-Me se observó en la amida (*3R*,*11S*)-**54a** ($\Delta\delta^{SR} = 0.06$ ppm). De las amidas (*3S*,*11S*)-**54a** y (*3R*,*11S*)-**54a** se obtuvieron cristales adecuados para el análisis mediante difracción de rayos X y la configuración absoluta de cada estructura se muestra en la Figura 20, la cual coincide con la determinada mediante RMN.



Esquema 18. Preparación de las imidas diastereoméricas (*3R*,*11S*)- y (*3S*,*11S*)-**54a**.

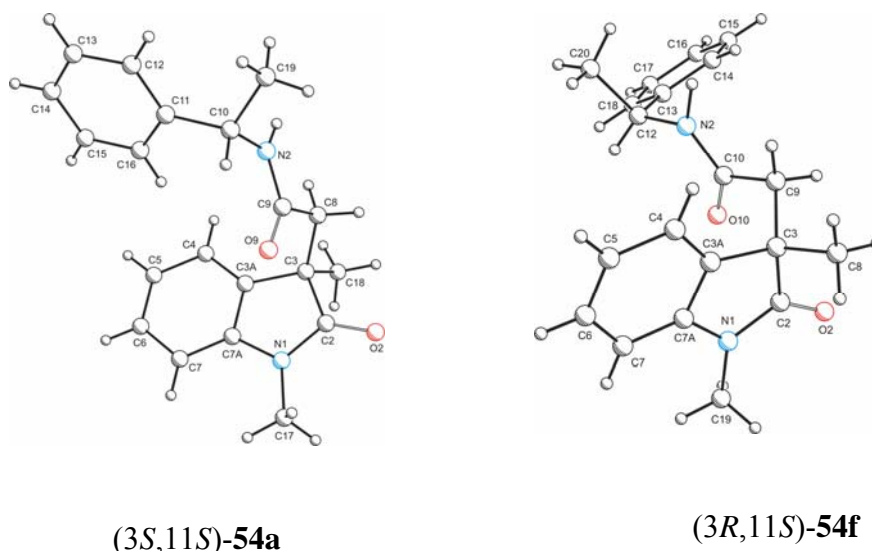


Figura 20. Estructuras de rayos X de las amidas (3*S*,11*S*)-**54a** y (3*R*,11*S*)-**54f**.

Aplicando la metodología desarrollada en este trabajo se logró establecer la configuración absoluta de las amidas (3*S*,11*S*)- y (3*R*,11*S*)-**54f** preparadas por el grupo de Morales-Ríos, las cuales pueden ser intermediarios importantes en la síntesis de la (-)- y (+)-desbromoflustramina B.²² En el diastereoisómero menos polar ($R_f = 0.60$, AcOEt/hexano 1:1 v/v) las señales para los sustituyentes del grupo *N*1-prenilo aparecen a frecuencias menores que las correspondientes al diastereoisómero más polar ($R_f = 0.27$ AcOEt/hexano 1:1 v/v). En sentido opuesto, en el diastereoisómero más polar las señales para el grupo *C*3-prenilo aparecen a frecuencias menores que aquellas en el diastereoisómero menos polar. Por lo tanto, la configuración absoluta para el diastereoisómero menos polar es (3*S*,11*S*)-**54f**, con signo negativo para los valores de $\Delta\delta^{SR}$ en los sustituyentes del grupo *N*1-prenilo y signo positivo para los de los sustituyentes del grupo *C*3-prenilo. Por eliminación se asigna la configuración (3*R*,11*S*)-**54f** al diastereoisómero más polar (Figura 21).

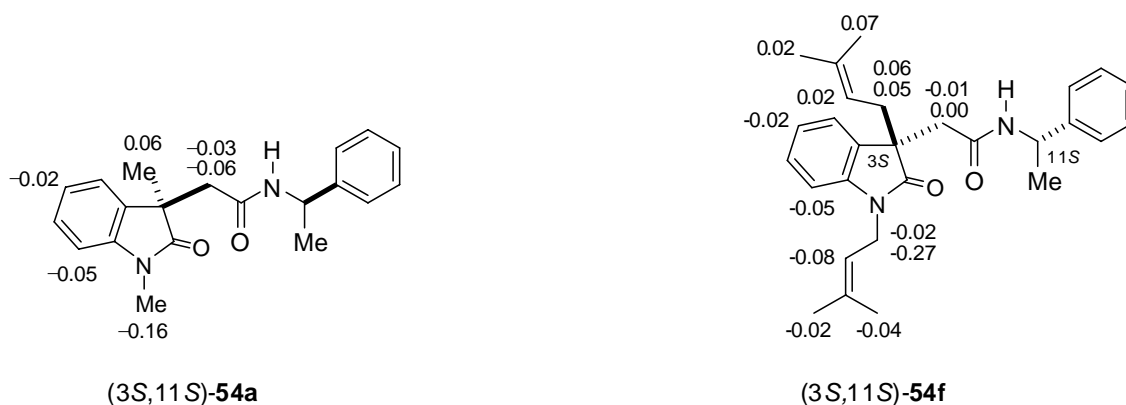


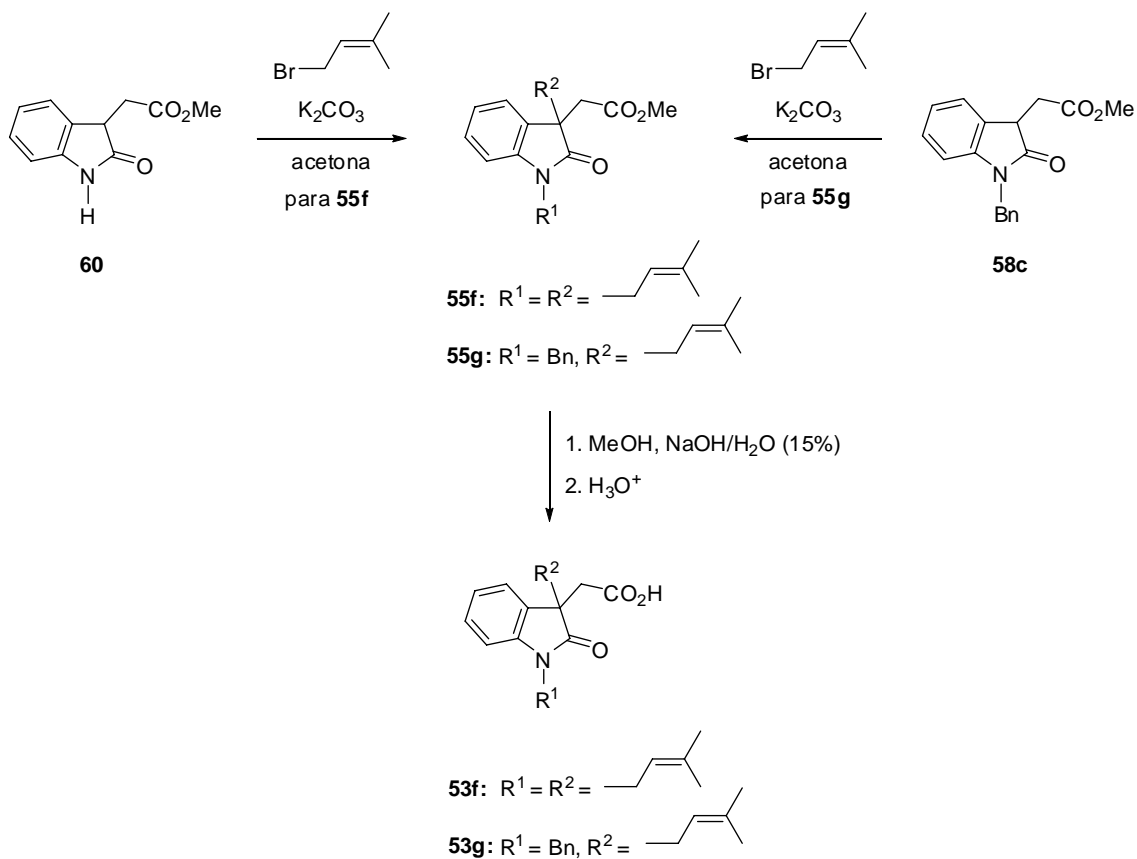
Figura 21. Diferencias de desplazamiento químico en ppm ($\Delta\delta^{SR}$) para las amidas (3S,11S)- y (3R,11S)-54a y 54f.

Con base en los resultados obtenidos, se puede demostrar que las (*R*)- ó (*S*)-1-feniletilaminas son RDQ confiables y económicos en la determinación de la configuración absoluta en ácidos 2-(2-oxo-3-indolil)acético 1,3-dialquilsustituidos mediante RMN de ^1H . De forma general, las amidas diastereoméricas menos polares, con configuración absoluta (3*R*,11*R*) o (3*S*,11*S*), presentan señales a frecuencias bajas para los grupos *N*1-CH₂-R, valores negativos en $\Delta\delta^{RS}$ o $\Delta\delta^{SR}$, y señales a frecuencias altas para los grupos C3-CH₂-R, valores positivos en $\Delta\delta^{RS}$ o $\Delta\delta^{SR}$. Las amidas diastereoméricas más polares, presentan señales a frecuencias altas para los grupos *N*1-CH₂-R y señales a frecuencias bajas para los grupos C3-CH₂-R.

5.2 Uso de la (S)-4-fenil-2-oxazolidinona como RDQ en la determinación de la configuración absoluta de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituidos

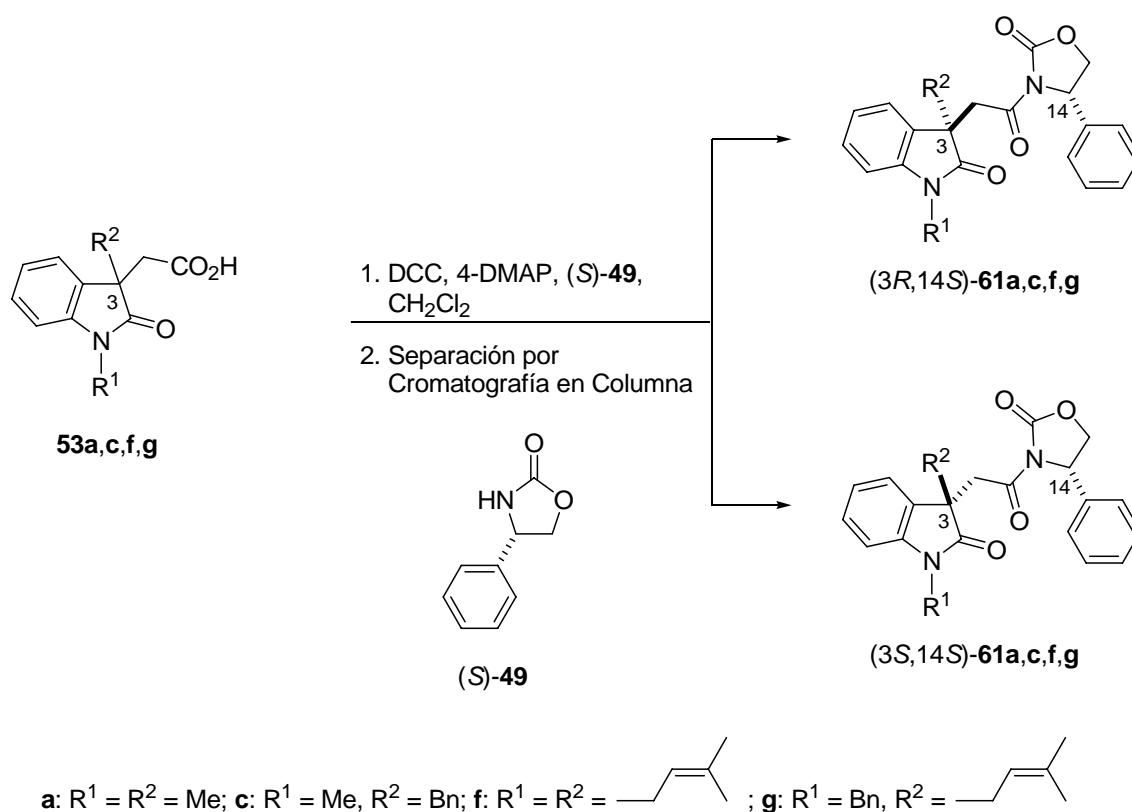
Las oxazolidinonas quirales son compuestos versátiles que se usan frecuentemente en síntesis asimétrica. Algunos ejemplos lo constituyen la síntesis de β -lactamas,²⁵ aminoácidos no proteinogénicos,^{25a} antibióticos,^{25b} etc. También han sido usados como inductores quirales en adiciones de Michael,^{25c} acetilación de alquenos,^{25d} ciclopropanaciones,^{25f} alilaciones^{25g} y en reacciones Diels-Alder.^{25h} Sin embargo, hasta la fecha no se ha descrito ningún trabajo donde se haga uso de oxazolidinonas quirales como RDQ. Debido a esto, en la segunda parte del trabajo se planteó el estudio de la (S)-feniloxazolidinona como RDQ en la determinación de la configuración absoluta del átomo de carbono estereogénico C3 de los ácidos 1,3,3-trialquinoxindólicos **53a,c,f,g**.

La preparación de los ácidos oxindólicos **53a,c** se describió en los esquemas 14 y 15. En el esquema 19 se describe la síntesis de los ácidos **53f** y **53g**. Los oxindoles **60** y **58c** se trataron por separado bajo reflujo de acetona con K_2CO_3 y bromuro de prenilo para dar los oxindoles **55f** y **55g** (89 y 86%, respectivamente), cuya hidrólisis mediante tratamiento con NaOH al 15% en MeOH seguida por la acidificación con HCl 1M condujo a los correspondientes ácidos **53f** y **53g** (85 y 89%, respectivamente).



Esquema 19. Preparación de los ácidos oxindólicos **53f,g**.

Finalmente, los ácidos racémicos **53a,c,f,g** se trataron por separado con diciclohexilcarbodiimida (DCC), 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP), como agentes activantes del carboxilo, y (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona [(*S*)-**49**] para obtener las correspondientes imidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**61a,c,f,g** (Esquema 20), las cuales se separaron fácilmente por cromatografía en columna debido a su notoria diferencia de R_f (Tabla 4). En este proceso de derivación no ocurrió resolución cinética, característica importante que debe cumplir un RDQ.



Esquema 20. Preparación de las imidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**61a,c,f,g**.

Tabla 4. Valores de R_f para las imidas diastereoméricas **61a,c,f,g**

Compuesto	(3 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)	(3 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)
	R_f	R_f
61a	0.49	0.23
61c	0.74	0.53
61f	0.72	0.55
61g	0.56	0.28

Fase móvil 1:1 AcOEt/hexano

Como se indicó en los antecedentes, la (*R*)-4-fenil-2-oxazolidinona se ha usado en la síntesis de productos naturales conteniendo el núcleo pirroloindol como asistente quiral

en la resolución de ácidos 1,3,3-trialquiloxindólicos (Esquema 12, página 29).¹⁹ Por lo tanto, algunos de los ácidos trialquiloxindólicos sintetizados en este trabajo son o podrían ser intermediarios en la síntesis de productos naturales conteniendo el núcleo pirroloindol y espiroxindol, por lo que su derivación con (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona como RDQ resulta de gran importancia.

La determinación de la configuración absoluta de las imidas diastereoméricas **61a,c,f,g** se llevó a cabo mediante la obtención, análisis y comparación de los espectros de RMN de ¹H para cada par diastereomérico. Adicionalmente, se llevó a cabo el análisis conformacional para determinar las conformaciones de mínima energía que expliquen los resultados obtenidos por RMN de ¹H. Para este análisis se usó como modelo el par diastereomérico **61a**.

La comparación de los espectros de las imidas (*3R,14S*)- y (*3S,14S*)-**61a** evidenció un $\Delta\delta^{RS}$ significativo ($\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$, donde *R* y *S* son los descriptores que aluden a la configuración del centro estereogénico en C3) de las señales de H4-H7, H16-H20 y H8 (Figuras 22 y 23), donde se aprecia un valor de $\Delta\delta^{RS}$ positivo para los protones aromáticos H16-H20, H4-H7 ya que las señales para el diastereoisómero (*3S,14S*)-**61a** aparecen a menores frecuencias que las correspondientes en el diastereoisómero (*3R,14S*)-**61a** (Figura 22). El valor de $\Delta\delta^{RS}$ se calculó para los protones H5, H7 y H16, H20 (+0.02, +0.12 y +0.32 ppm, respectivamente), las señales del resto de los protones aromáticos se encuentran traslapadas.

En la región de los protones alifáticos se observa la diferencia de desplazamientos químicos $\Delta\delta^{RS}$ para los protones H8, apreciándose con una mayor separación entre las señales dobles del sistema AB en el diastereoisómero más polar (*3S,14S*)-**61a** (Figura 23). El protón H8A tiene mayor valor de $\Delta\delta^{RS}$ que H8B (-0.12 y +0.02, respectivamente).

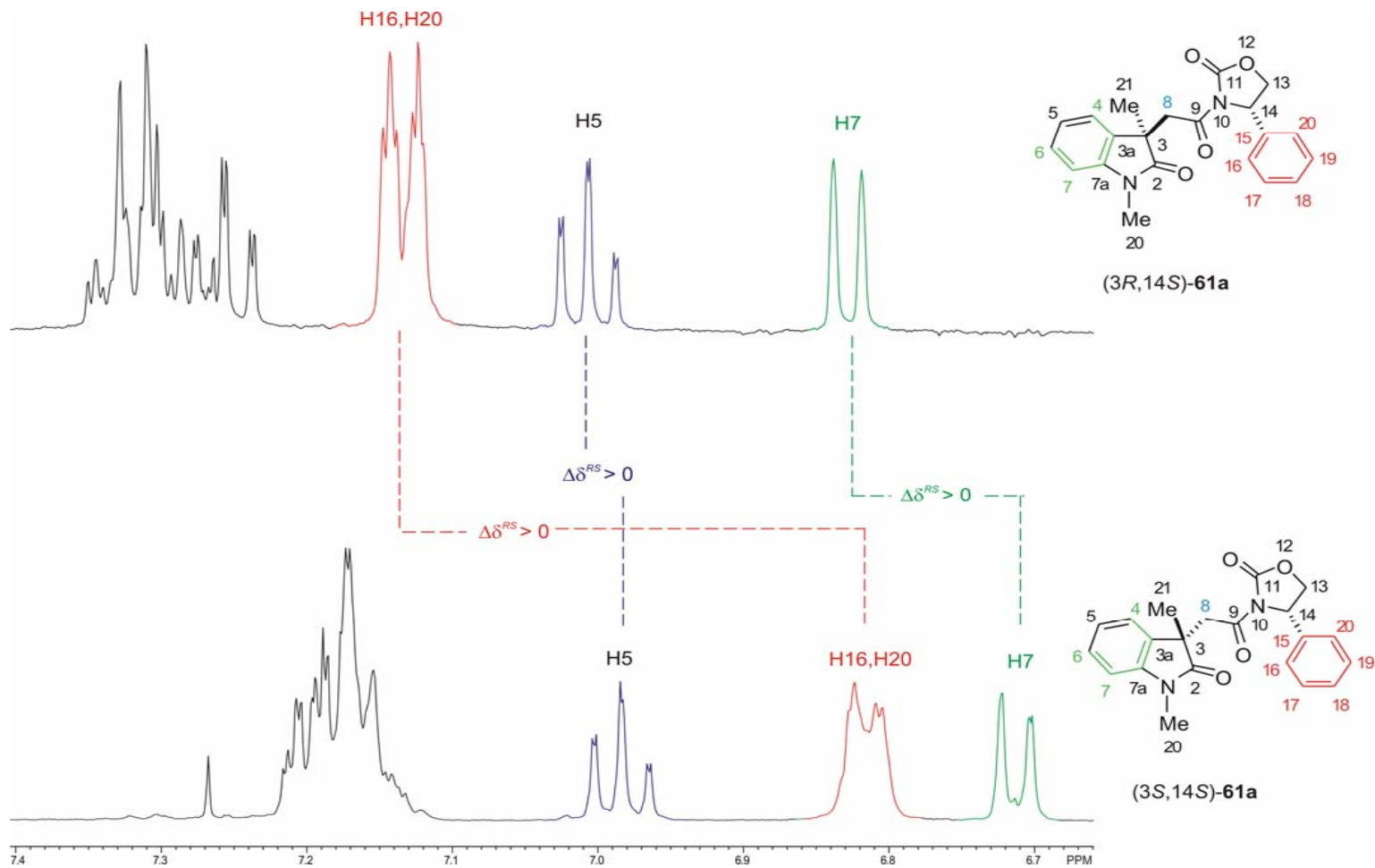


Figura 22. Porción aromática del espectro de RMN de ^1H para las amidas $(3R,14S)$ - y $(3S,14S)$ -**61a**.

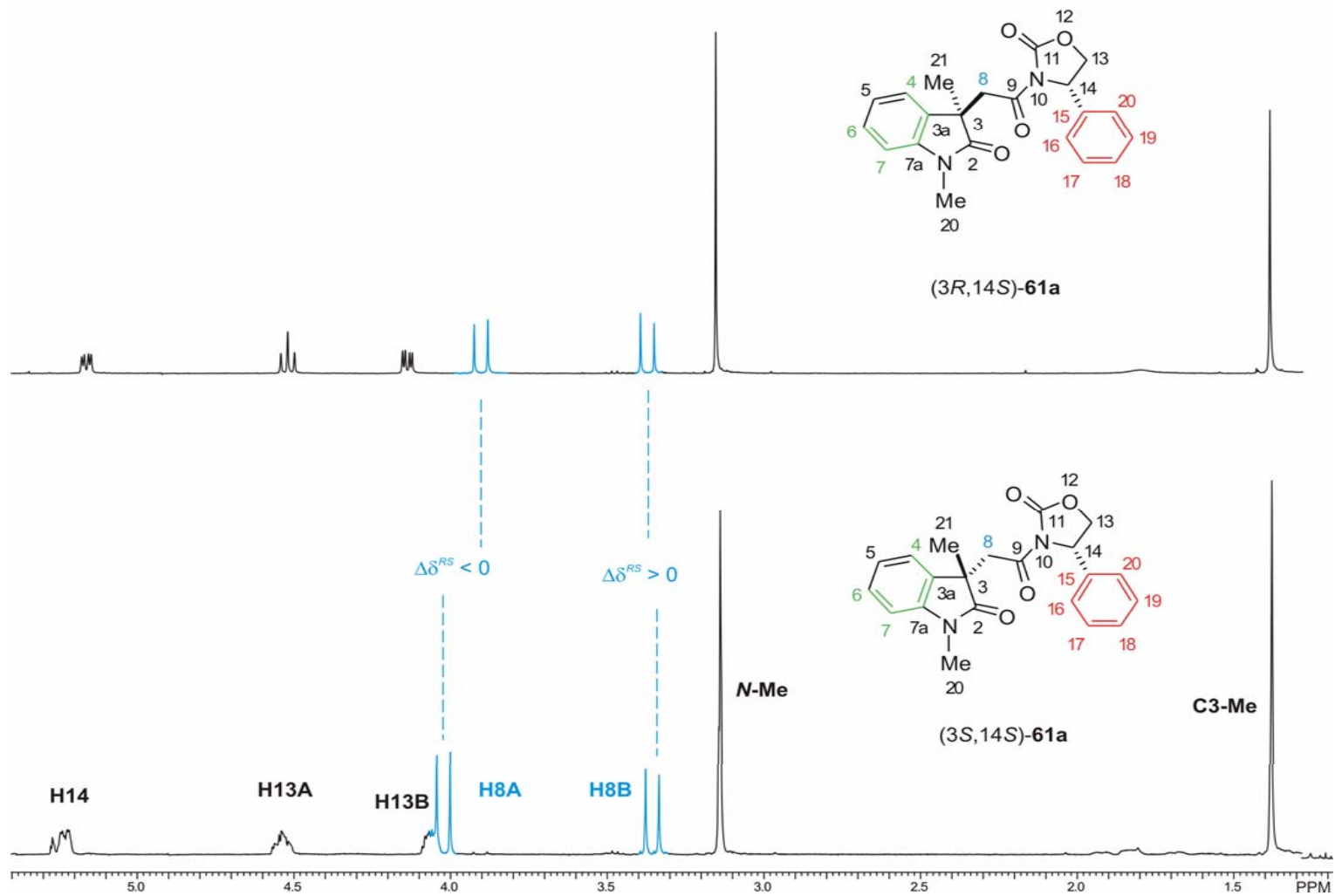


Figura 23. Porción alifática del espectro de RMN de ^1H para las amidas $(3R,14S)$ - y $(3S,14S)$ -**61a**.

El valor y signo de $\Delta\delta^{RS}$ que muestran los protones aromáticos se explica, para el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**61a** por la influencia diamagnética que el grupo fenilo de la (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona ejerce sobre los protones H4-H7 y que a su vez el anillo aromático del oxindol ejerce sobre los protones H16-H20, mientras que en el diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**61a** la orientación de los anillos de fenilo y oxindol no afecta anisotrópicamente el desplazamiento químico de algún protón en la molécula (Figura 24). Así también, el valor negativo de $\Delta\delta^{RS}$ para H8A podría deberse a que en (3*S*,14*S*)-**61a** H8A se encuentra en la zona de desprotección del grupo carbonilo en C11.

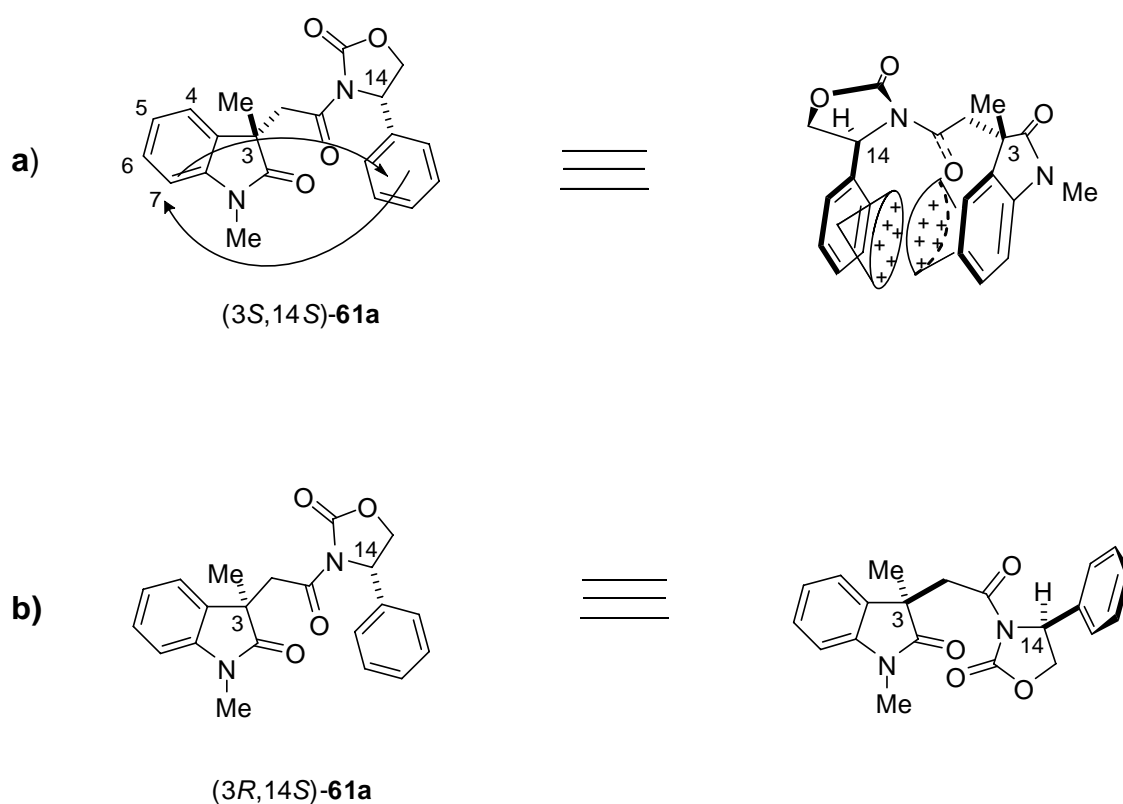


Figura 24. (a) Estructura de (3*S*,14*S*)-**61a** que muestra los efectos anisotrópicos de protección del grupo fenilo de la (*S*)-feniloxazolidinona y del anillo de oxindol sobre los protones H4-H7 y H16-H20, respectivamente; b) Estructura de (3*R*,14*S*)-**61a** sin los efectos anisotrópicos correspondientes debido a la orientación de los anillos de oxindol y fenilo.

De acuerdo a la polaridad de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**61a** (Tabla 4), en el diastereoisómero más polar (3*S*,14*S*)-**61a** se observan las señales de los protones H4-H7, H16-H20 a menor frecuencia en comparación con el diastereoisómero menos polar

(3*R*,14*S*)-**61a** (Figura 22). Además, en el diastereoisómero más polar (3*S*,14*S*)-**61a** la señal para el protón H8A se encuentra a mayor frecuencia que para el diastereoisómero menos polar (Figura 23).

Si se comparan los δ de los protones de las imidas diastereoméricas **61a** (Figuras 22 y 23) con los obtenidos en sistemas aromáticos como en **53a** y **53f**,^{22,23c} que no contienen el fragmento feniloxazolidinona, y con los de la 4-fenil-2-oxazolidinona²⁶ (**49**) (Figura 25), entonces en principio, se puede concluir que el efecto anisotrópico del fragmento oxindol y del grupo fenilo de la oxazolidinona son los responsables de la diferencia de desplazamientos químicos de las señales H16-H20, H8A y H4-H7 en los diastereoisómeros de **61a**.

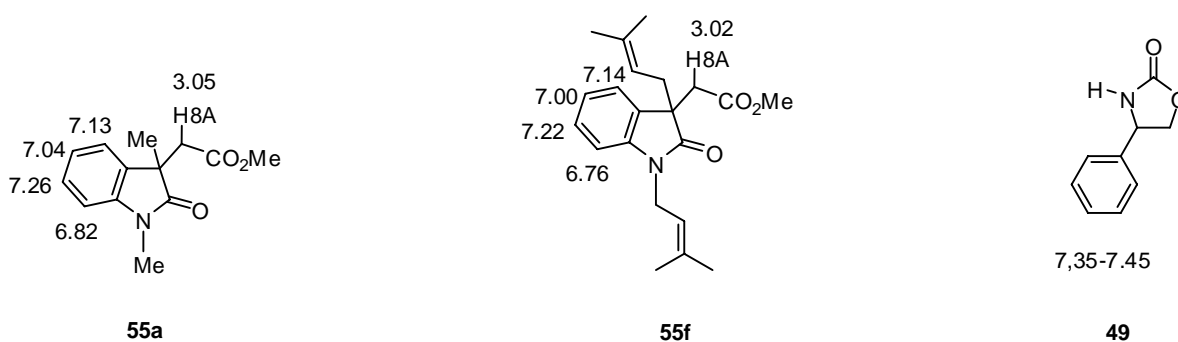
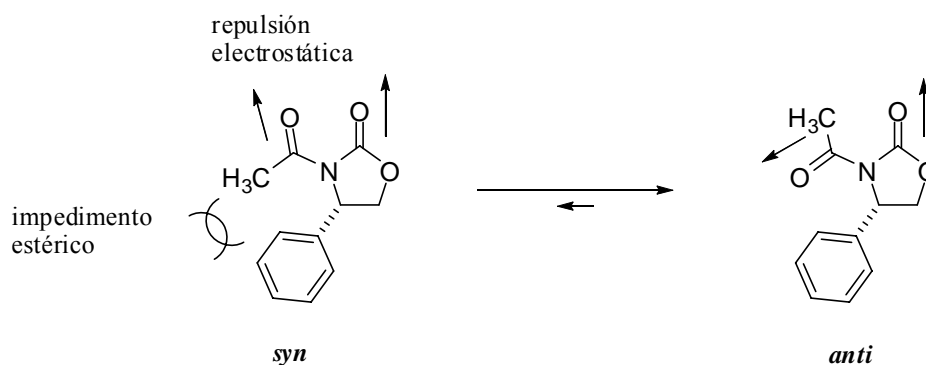


Figura 25. Desplazamientos químicos en **55a**, **55f** y **49**.

Para explicar la influencia de los anillos aromáticos en el desplazamiento químico de los diastereoisómeros de **61a** se llevó a cabo el análisis conformacional de dichos compuestos mediante el uso de modelos tipo Andre Dreiding. Dicho análisis se inició considerando que en estudios conformacionales²⁷ y rayos X²⁸ previos de oxazolidinonas *N*-carbonil sustituidas la conformación más estable en estos compuestos es aquella donde los grupos carbonilo C=O_{cíclico} y C=O_{exocíclico} se encuentran orientados en relación *anti*, donde se presenta una menor repulsión electrostática entre ambos grupos carbonilo y un menor efecto estérico entre el sustituyente unido al carbonilo exocíclico y el grupo fenilo de la oxazolidinona (Esquema 21).



Esquema 21. Preferencia conformacional en oxazolidinonas *N*-carbonil sustituidas.

Por lo tanto, se pronosticó que para el fragmento imida en los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**61a** los conformeros más abundantes deben tener una disposición *anti* entre los grupos C9=O y C11=O. Como se muestra en la figura 26, la libre rotación alrededor del enlace C8–C9=O (ángulo ϕ) genera tres conformeros principales **I-III** para (3*R*,14*S*)-**61a** y (3*S*,14*S*)-**61a** (Incisos A y B, respectivamente). Para ambos diastereoisómeros, el conformero **I** debe ser el más abundante debido a la menor repulsión estérica entre el oxindol y el anillo de la oxazolidinona. En el conformero **I** del diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**61a** se da la interacción anisotrópica entre el grupo fenilo y el anillo aromático del oxindol, mientras que el conformero **I** del diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**61a** dicha interacción no se observa, lo cual coincide con lo observado en RMN.

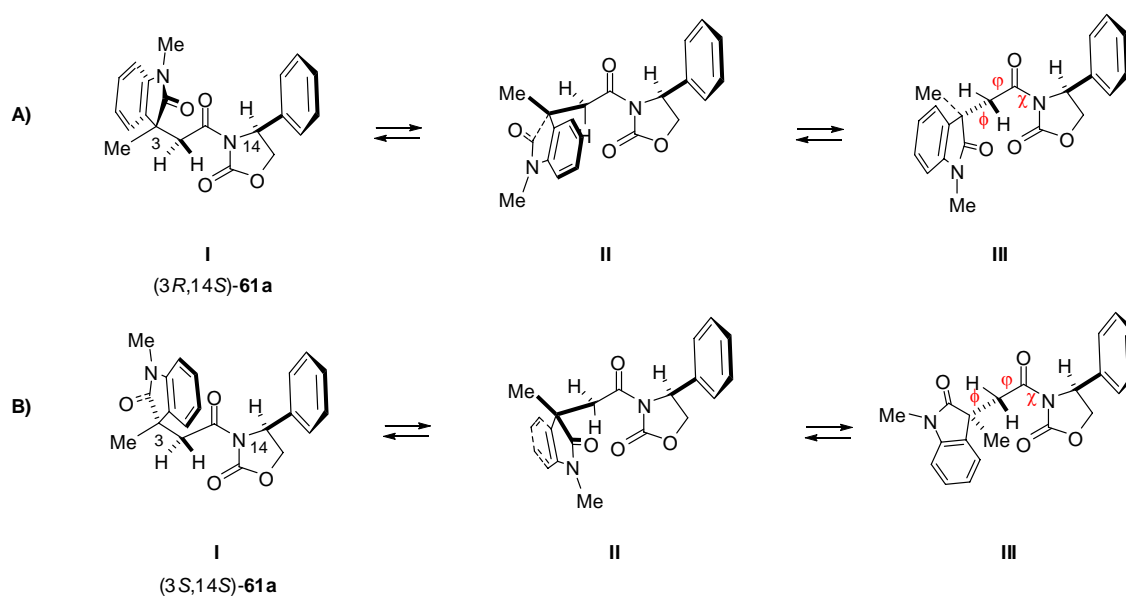


Figura 26. Análisis conformacional de las imidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**61a**.

La metodología de análisis espectral de RMN de ^1H aplicada a las imidas **61a** se extrapoló a imidas con sustituyentes diferentes a grupos metilo en las posiciones N1 y C3 como las que se muestran en el figura 27. Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para las amidas **61c,f,g** coinciden en signo para los protones H5,H7 y H16,H20 y el sistema AB en C8 (figura 27), con las de las imidas **61a** (Figuras 22 y 23). Por lo tanto, estos resultados sugieren que las imidas **61a,c,f,g** adoptan una conformación similar en el fragmento C8-C9(=O)-N-C11(=O) (ángulos ϕ , φ , χ) (Figura 26) y que dicha conformación es independiente de los sustituyentes en N1 y en C3.

Asimismo, en los diastereoisómeros de mayor polaridad (3*S*,14*S*)-**61c,f,g** se observan las señales de los protones H4-H7, H16-H20 a menor frecuencia en comparación con los diastereoisómeros de menor polaridad (3*R*,14*S*)-**61c,f,g**. Además, en los diastereoisómeros más polares (3*S*,14*S*)-**61c,f,g** la señal para el protón H8A se encuentra a mayor frecuencia que para los diastereoisómeros menos polares (3*S*,14*S*)-**61c,f,g**. En este tipo de compuestos el orden sistemático observado en cuanto al número de núcleos afectados y al tipo de efecto anisotrópico facilitan la comparación y el análisis de los espectros de RMN de ^1H entre los pares diastereoisoméricos, permitiendo asignar inequívocamente la configuración absoluta del carbono cuaternario estereogénico en C3 de las imidas diastereoméricas **61a,c,f,g** (Figura 27).

Para tener más evidencias que expliquen los valores de $\Delta\delta^{RS}$ observados en las figuras 22, 23 y 27 se llevó a cabo el modelado molecular sistemático de los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**61a** mediante el análisis conformacional usando el método Monte Carlo a nivel de mecánica molecular (MMFF94) implementado en el programa SPARTAN04.²⁹ Para el diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**61a** se obtuvieron 7 conformeros con energías menores a 4.4 kcal/mol con respecto al mínimo global, mientras que para el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**61a** se encontraron 8. Cada conformero fue optimizado en su geometría utilizando cálculos DFT (Teoría de Funcionales de la Densidad) a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) encontrándose nuevamente 7 conformeros para el caso de la amida (3*R*,14*S*)-**61a**, y sólo 4 conformeros para el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**61a**, con diferencias de 4.27 y 2.25 kcal/mol con respecto al mínimo global, respectivamente. Además, se hizo una reoptimización de la geometría molecular a nivel de teoría B3LYP/DGDZVP implementado en el programa Gaussian 03W, obteniéndose también el conjunto de 7 y 4 conformeros para los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**61a**, respectivamente, en donde las poblaciones para cada uno se estimaron mediante parámetros termóquímicos en el equilibrio conformacional.³⁰ En las

figuras 28 y 29 se muestran los conformeros mayoritarios de los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)-**61a** y (3*S*,14*S*)-**61a**, respectivamente, junto con su energía y población relativa.

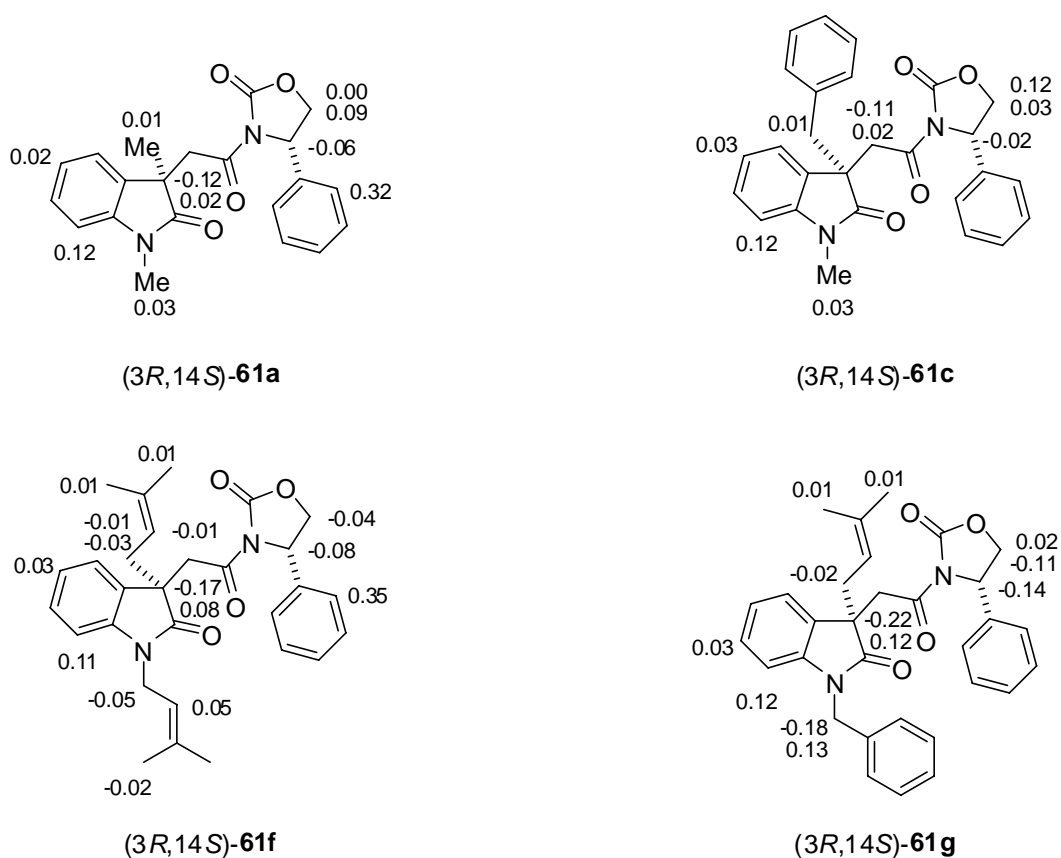
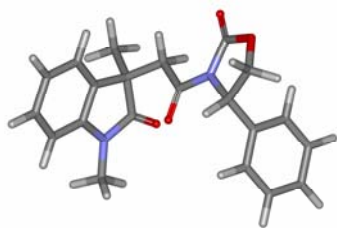
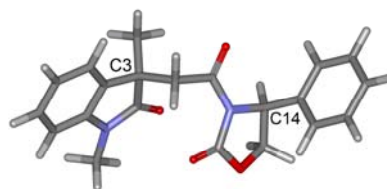


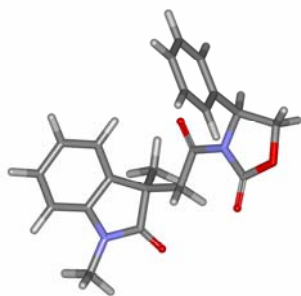
Figura 27. Diferencia de desplazamientos químicos en ppm $\Delta\delta^{RS}$ para las imidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**61a,c,f,g**.



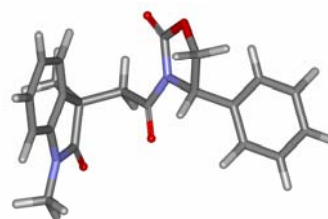
(3R,14S)-61aA
 $E = -767160.70 \text{ kcal mol}^{-1}$
 $E_{\text{rel}} = 0 \text{ kcal mol}^{-1}, p = 48.38 \%$



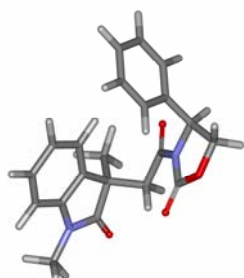
(3R,14S)-61aB
 $E = -767160.23 \text{ kcal mol}^{-1}$
 $E_{\text{rel}} = 0.47 \text{ kcal mol}^{-1}, P = 23.12 \%$



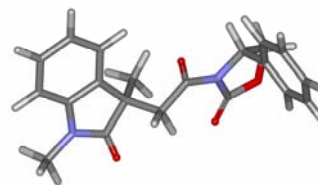
(3R,14S)-61aC
 $E = -767159.95 \text{ kcal mol}^{-1}$
 $E_{\text{rel}} = 0.75 \text{ kcal mol}^{-1}, p = 13.64 \%$



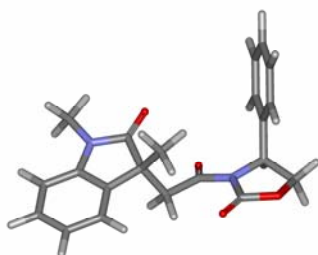
(3R,14S)-61aD
 $E = -767159.94 \text{ kcal mol}^{-1}$
 $E_{\text{rel}} = 0.76 \text{ kcal mol}^{-1}, P = 13.64 \%$



(3R,14S)-61aE
 $E = -767158.46 \text{ kcal mol}^{-1}$
 $E_{\text{rel}} = 2.24 \text{ kcal mol}^{-1}, p = 1.08 \%$



(3R,14S)-61aF
 $E = -767157.05 \text{ kcal mol}^{-1}$
 $E_{\text{rel}} = 3.65 \text{ kcal mol}^{-1}, p = 0.11 \%$



(3R,14S)-61aG
 $E = -767156.32 \text{ kcal mol}^{-1}$
 $E_{\text{rel}} = 4.38 \text{ kcal mol}^{-1}, p = 0.03 \%$

Figura 28. Conórmeros más estables obtenidos mediante cálculos a nivel de funcionales de la densidad (DFT) para (3R,14S)-61a.

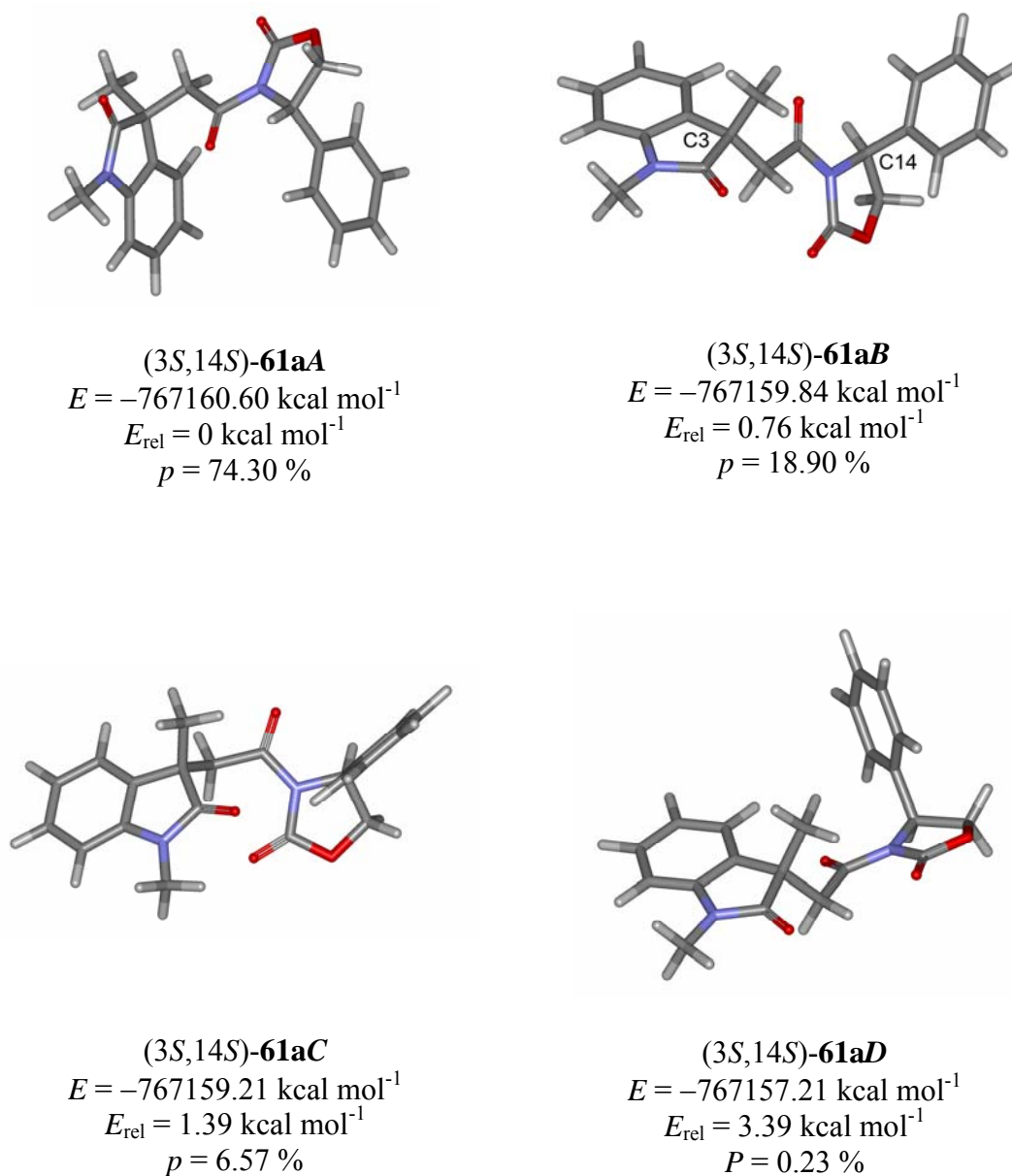


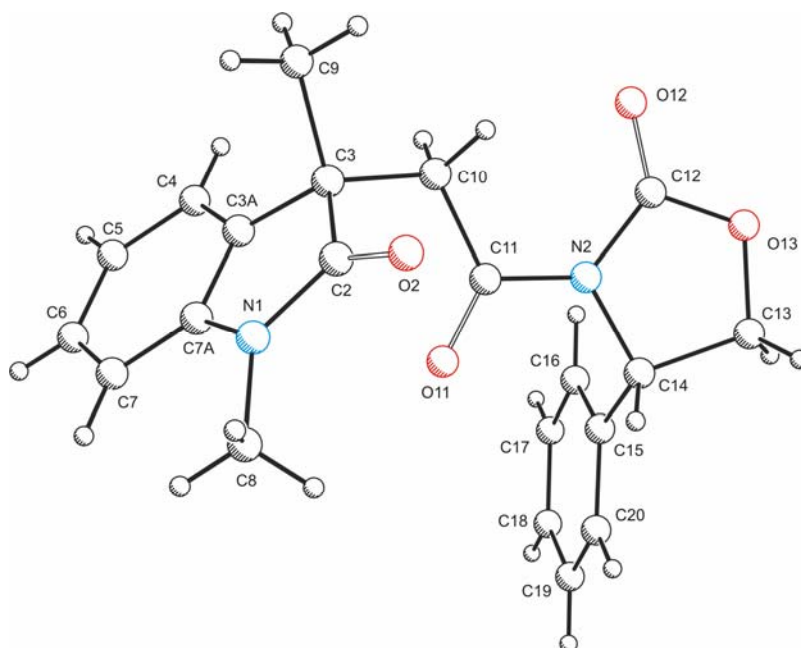
Figura 29. Conforméros más estables obtenidos mediante cálculos a nivel de funcionales de la densidad (DFT) para (3*S*,14*S*)-**61a**.

Es importante observar que se detectó invariablemente la disposición *anti* entre los grupos carbonilo C9=O y C11=O como la conformación más estable en el fragmento oxazolidinona en los conforméros de los diastereoisómeros (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**61a**. Este resultado implica que el giro de los enlaces que generan los ángulos ϕ y φ son los responsables del proceso conformacional dominante en ambos diastereoisómeros (Figuras 28, 29). Los conforméros **61aA-D** de la figura 28 son representados como los de mayor población en el equilibrio conformacional para la amida diastereomérica (3*R*,14*S*)-**61a** (48.4, 23.1, 13.6 y 13.6%, respectivamente), mientras que los conforméros **61aA-C** de la figura 29 son los más

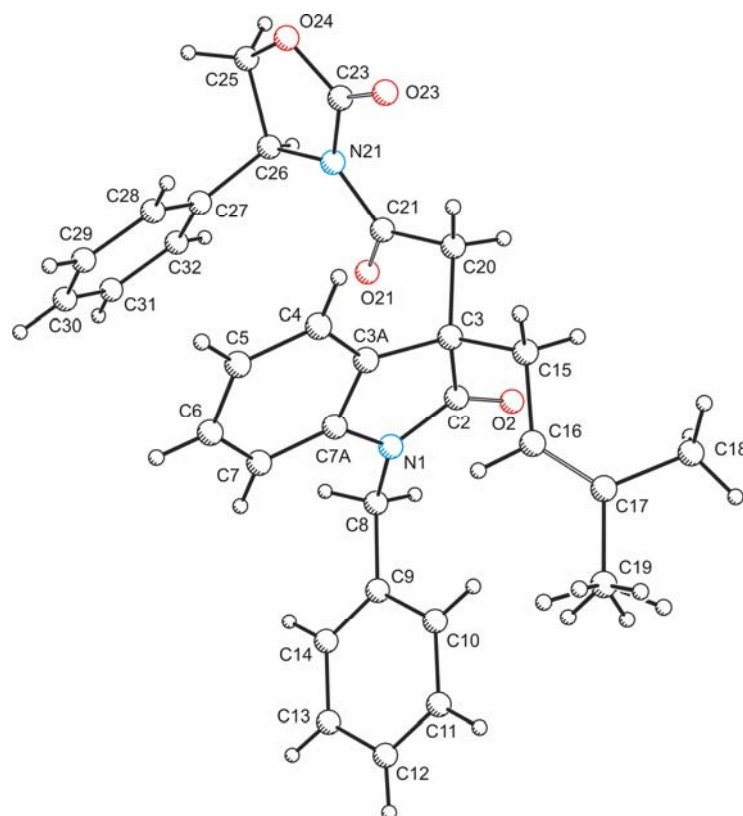
abundantes para el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**61a** (74.3, 18.9 y 6.6%, respectivamente). Es interesante notar que para (3*R*,14*S*)-**61a** en tres de los conformeros más abundantes (**61aA**, **61aB** y **61aC**; 85% de la población total), el anillo aromático del oxindol y el grupo fenilo de la 4-fenil-2-oxazolidinona se encuentran alejados uno del otro sin la posibilidad de afectarse mutuamente anisotrópicamente (Figura 28). En el caso del diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**61a** el conformero más abundante (3*S*,14*S*)-**61aA** (74.3 %), el anillo aromático del oxindol y el fenilo de la oxazolidinona se dirigen uno frente al otro, en coincidencia exacta con el conformero **I** que se muestra en la figura 26. En ambos casos el mínimo global de ambos diastereoisómeros de **61a** correspondió muy bien con los conformeros **I** pronosticados en la figura 26 y con los resultados obtenidos mediante RMN de ¹H. De esta forma, los resultados de química computacional refuerzan la asignación de la configuración absoluta en las amidas diastereoméricas (3*R*,14*S*)-**61a** y (3*S*,14*S*)-**61a**.

La confiabilidad de este método para la asignación de la configuración absoluta en C3 de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituídos como **61a,c,f,g** por RMN de ¹H fue confirmada por el análisis de difracción de rayos X de las imidas (3*S*,14*S*)-**61a** y (3*S*,14*S*)-**61g**, de las cuales la configuración absoluta de cada estructura se muestra en la figura 30. Estos resultados validan el uso de la (*S*)-feniloxazolidinona como RDQ en la determinación de la configuración absoluta de ácidos del tipo **61a,c,f,g** mediante RMN de ¹H.

Para llevar a cabo la determinación de la configuración absoluta en un compuesto ópticamente puro de configuración desconocida es común utilizar ambos enantiómeros del RDQ. Por lo tanto, para determinar la configuración de ácidos 1,3,3-trialquiloindólicos enantiopuros y generalizar el uso de ambos enantiómeros de la 4-fenil-2-oxazolidinona como RDQ, fue importante hacer uso de la (*R*)-4-fenil-2-oxazolidinona para derivar el racemato de **61a** (Esquema 22) y estudiar los efectos sobre el desplazamiento químico de los protones H4-H7, H16-H20 y H8A. Como era de esperar, la protección preferencial para los núcleos H4-H7, H16-H20 y desprotección de H8A se observó en el diastereoisómero (3*R*,14*R*)-**61a** (H5 $\Delta\delta^{SR} = 0.02$ ppm, H7 $\Delta\delta^{SR} = 0.12$ ppm y H8A $\Delta\delta^{SR} = -0.12$ ppm). La estructura de (3*R*,14*R*)-**61a** obtenida mediante difracción de rayos X se muestra en la figura 31.

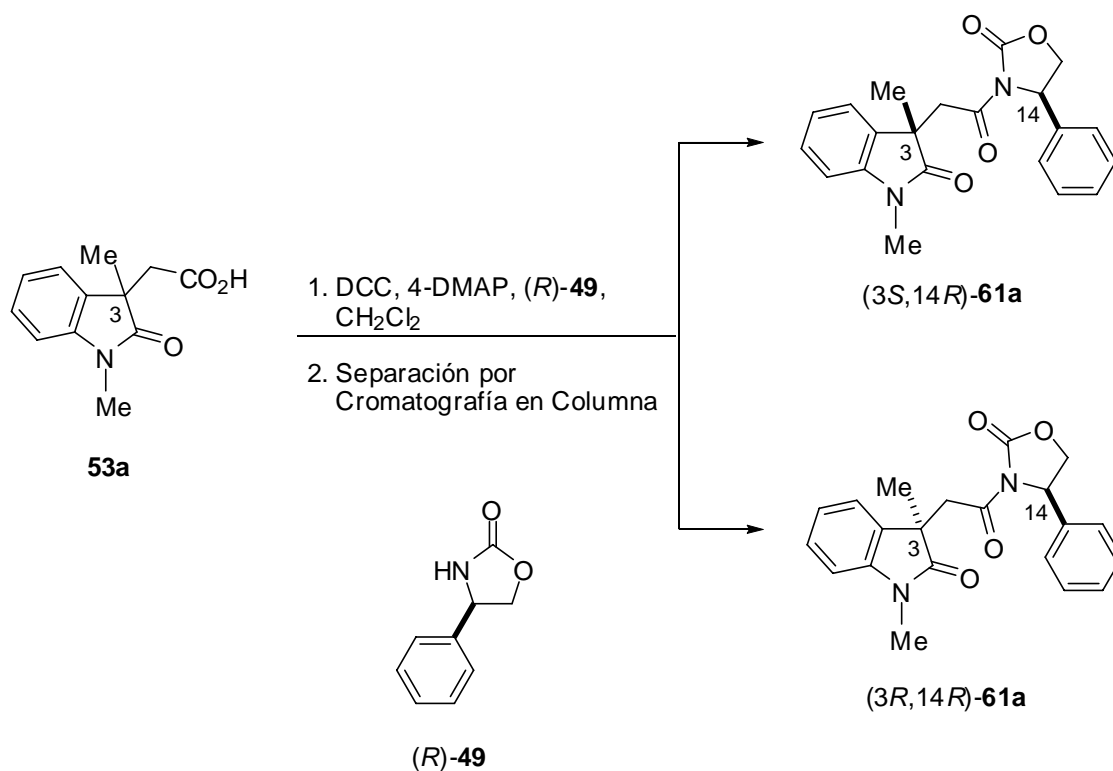


(3S,14S)-**61a**



(3S,14S)-**61g**

Figura 30. Estructuras de rayos X de las imidas diastereoméricas (3S,14S)-**61a** y (3S,14S)-**61g**.



Esquema 22. Preparación de las imidas diastereoméricas (3*S*,14*R*)- y (3*R*,14*R*)-**61a**.

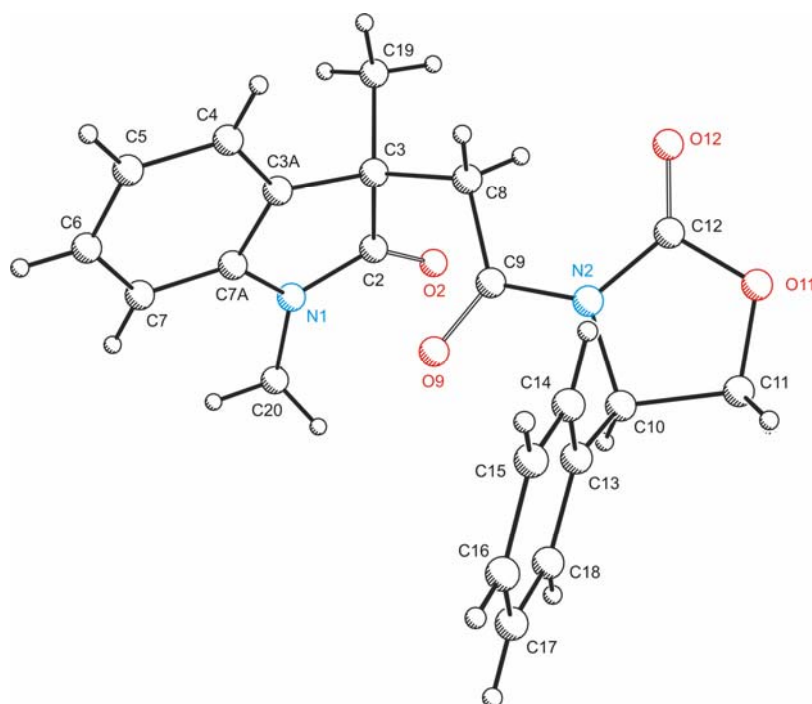
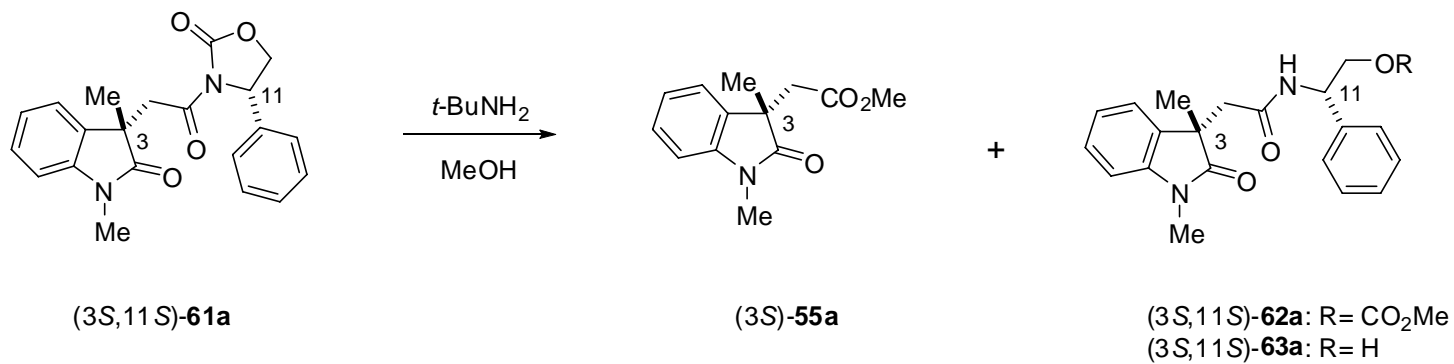
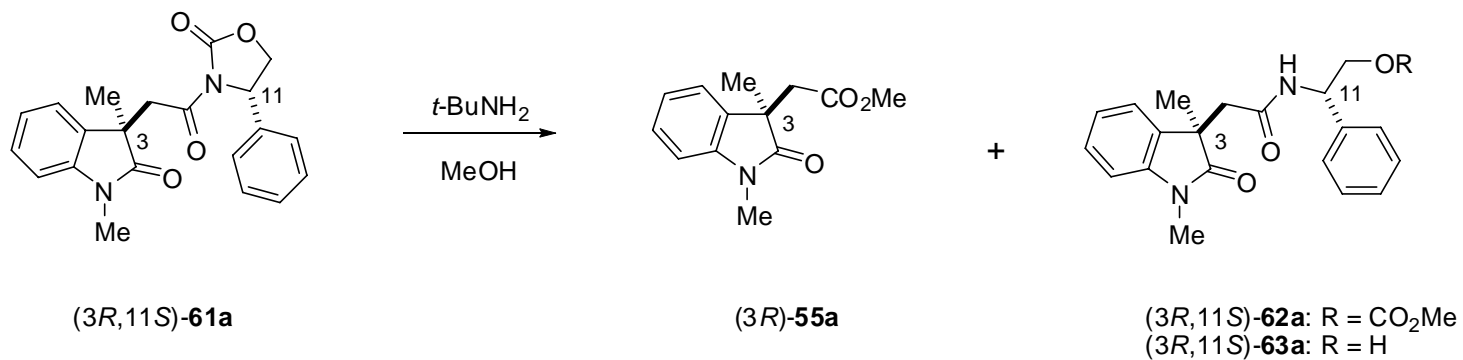


Figura 31. Estructura de rayos X de la imida (3*R*,14*R*)-**61a**.

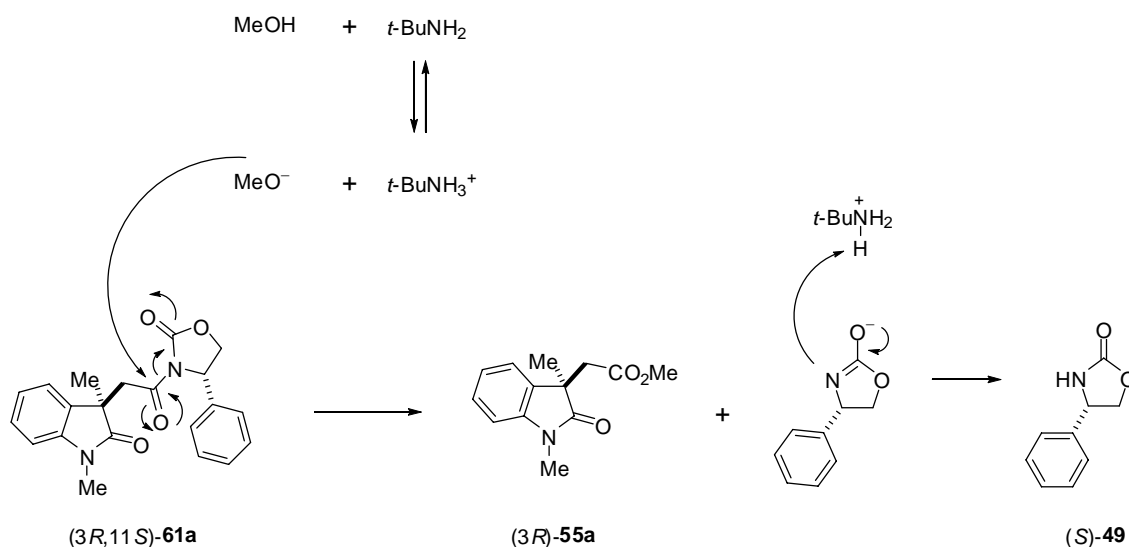
5.3 Uso del (*S*)-fenilglicinol como RDQ en la determinación de la configuración absoluta de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituídos.

Los resultados descritos con anterioridad demuestran que la (*R*)- α -FEA [(*R*)-**22**] y la (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona [(*S*)-**49**] son RDQ adecuados y fácilmente accesibles para establecer una metodología mediante RMN de ^1H , que sea confiable en la determinación de la configuración absoluta del átomo de carbono estereogénico en C3 de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituídos. Debido a que el parámetro de $\Delta\delta^{RS}$, cuando se usan (*R*)-**22** y (*S*)-**49** como RDQ, no depende del volumen de los sustituyentes en N1 y C3, entonces prácticamente cualquier ácido oxindólico del tipo de **53a** puede ser analizado mediante esta metodología para asignar su configuración absoluta. Debido a que en los derivados **54a-e** el fragmento C8-(C=O)-(N-H)-(C11-H) se encuentra prácticamente en un plano (Esquema 17, página 40 y Figuras 17 y 18, páginas 45 y 46), esto trae como consecuencia que el grupo fenilo de la FEA afecte selectivamente a los grupos N1-CH₂-R o C3-CH₂-R. Podría esperarse entonces que al utilizar compuestos estructuralmente similares a la (*R*)- α -FEA, como aminoalcoholes, aminoésteres u otros derivados de la fenilglicina, dicho fragmento no se afecte en su conformación y por lo tanto se tengan $\Delta\delta^{RS}$ de magnitud y signo similares a los obtenidos para la FEA. Por lo tanto, para obtener derivados de este tipo, las imidas diastereoméricas **61a** se sometieron a metanólisis con *t*-BuNH₂/MeOH³¹ a temperatura ambiente para llevar a cabo la apertura del anillo de oxazolidinona. A partir del diastereoisómero (3*R*,11*S*)-**61a** se generó el éster enantiopuro (3*R*)-**55a** (18%), el carbonato (3*R*,11*S*)-**62a** (20%) y la hidroxilamida (3*R*,11*S*)-**63a** (36%) y de forma análoga a partir del diastereoisómero (3*S*,11*S*)-**61a** las correspondientes antípodas (3*S*)-**55a** (12%), (3*S*,11*S*)-**62a** (25%) y (3*S*,11*S*)-**63a** (44%) (Esquema 23).



Esquema 23. Metanólisis de las imidas diastereoméricas (3*R*,11*S*)- y (3*S*,11*S*)-**61a**.

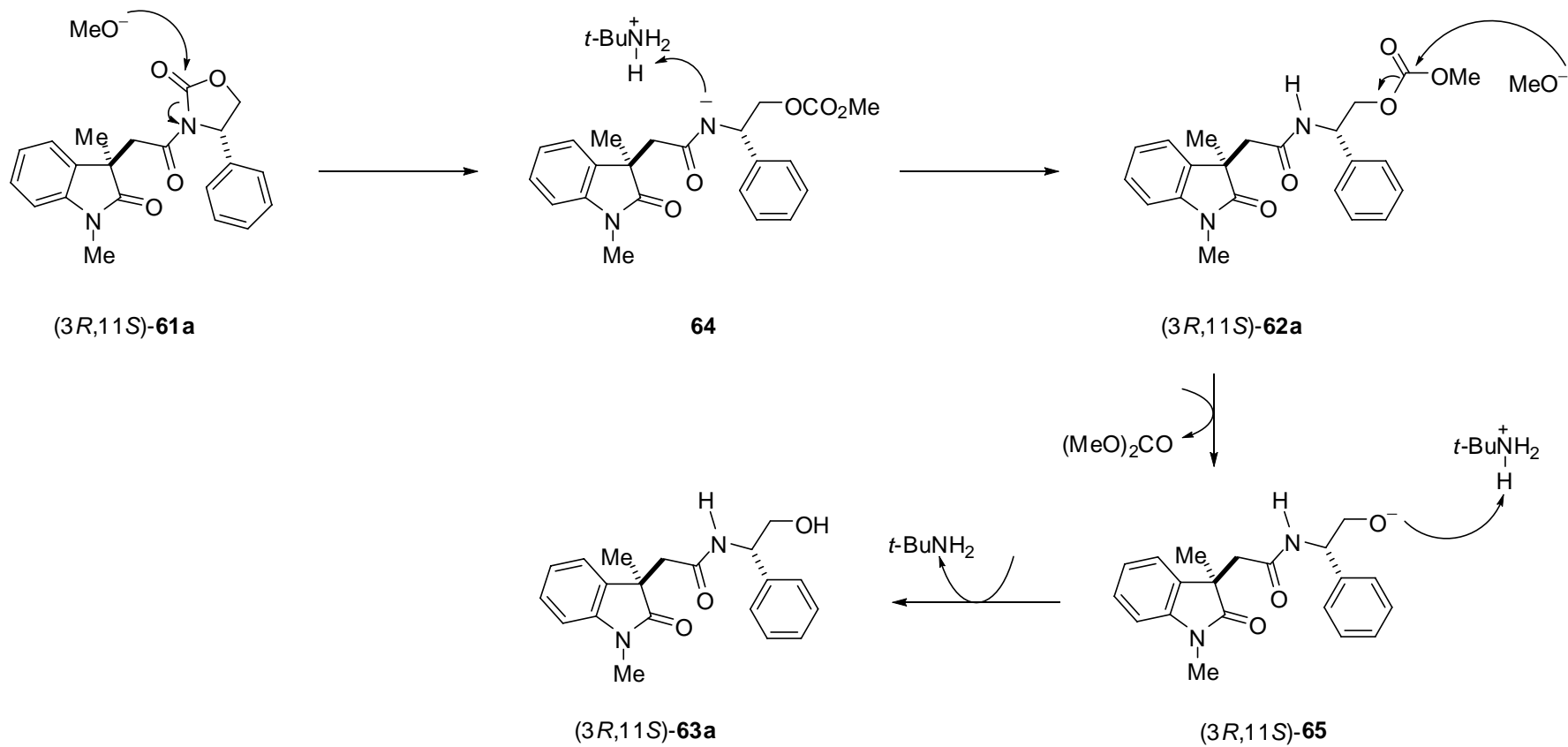
El mecanismo propuesto para la reacción de metanólisis de la imidas diastereoméricas (3*R*,11*S*)- y (3*S*,11*S*)-**61a** se explica en los esquemas 24 y 25. La obtención de los ésteres **55a** procede por la desprotección de **61a** con el ión metóxido y la liberación de la (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona (Esquema 24).



Esquema 24. Mecanismo propuesto para la obtención del éster (3*R*)-**55a**.

La formación del carbonato diastereomérico (3*R*,11*S*)-**62a** tiene lugar cuando una molécula de metóxido se adiciona nucleofílicamente al carbonilo de la (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona ocasionando la ruptura del enlace C11–N, formando el intermediario aniónico **64**, el cual se protona para generar al diastereoisómero (3*R*,11*S*)-**62a**. Posteriormente, el carbonato (3*R*,11*S*)-**62a** sufre una desprotección en el medio de reacción por el ataque de una molécula de metóxido sobre el carbonilo del carbonato, generando el alcóxido **65** que se protona para formar la hidroxilamida (3*R*,11*S*)-**63a** (Esquema 25). La metanólisis del diastereoisómero (3*S*,11*S*)-**61a** ocurre de forma similar.

En principio, con base en el mecanismo propuesto, es de esperar que tiempos prolongados de reacción favorezcan la obtención de las hidroxilamidas **63a**. Sin embargo, se decidió detener la reacción en el tiempo en donde también se obtuvieran los carbonatos **62a** para así también estudiar la influencia del grupo carbamato en el parámetro $\Delta\delta^{RS}$.



Esquema 25. Mecanismo propuesto para la obtención del carbonato (3R,11S)-62a y la hidroxilamida (3R,11S)-63a.

Así, al analizar los espectros de RMN de ^1H de los carbonatos diastereoméricos (3*R*,11*S*)- y (3*S*,11*S*)-**62a** (Figura 32), se observaron diferencias de desplazamientos químicos para las señales simples correspondientes a los protones de los grupos metilo en las posiciones *N1* y *C3* de ambos diastereoisómeros. Para el diastereoisómero menos polar (3*R*,11*S*)-**62a**, por cromatografía en capa fina $R_f = 0.38$, la señal de los protones de metilo en *N1* aparece a menor frecuencia ($\Delta\delta^{RS} = -0.11$ ppm) y la de los protones de metilo en *C3* aparece a mayor frecuencia ($\Delta\delta^{RS} = 0.08$ ppm) que para el diastereoisómero más polar (3*S*,11*S*)-**62a** ($R_f = 0.25$) (Figuras 32 y 33). Estos resultados son análogos a los obtenidos para las amidas diastereoméricas (3*S*,11*R*)- y (3*R*,11*R*)-**54a** derivadas de la (*R*)-FEA (Figura 11, página 37). Así la configuración absoluta para cada diastereoisómero de **62a** se asigna inequívocamente según la figura 32.

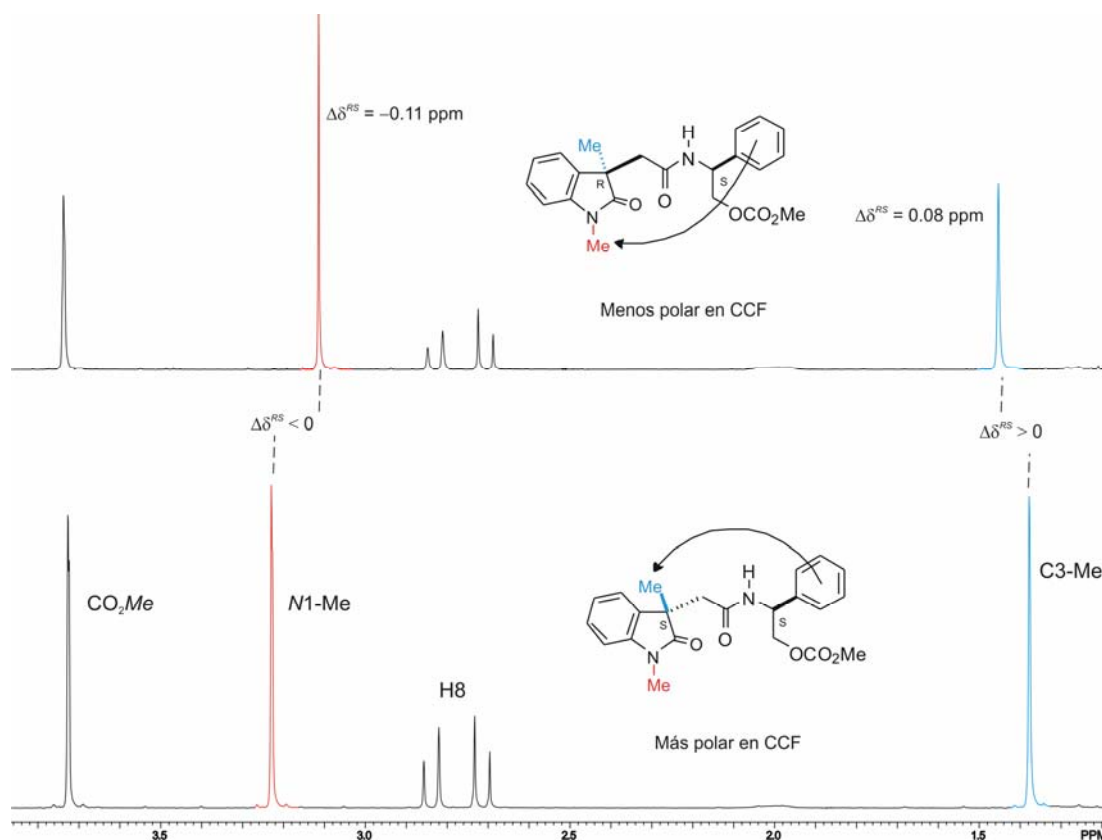


Figura 32. Porción del espectro de RMN de ^1H para las amidas (3*R*,11*S*)- y (3*S*,11*S*)-**62a**.

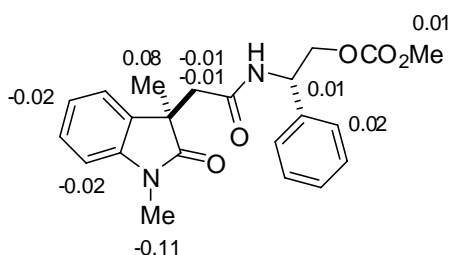


Figura 33. Diferencias de desplazamiento químico en ppm ($\Delta\delta^{RS}$) para (3*R*,11*S*)-**62a**.

Para las hidroxilamidas diastereoméricas (3*R*,11*S*)- y (3*S*,11*S*)-**63a** los resultados son similares. Para el diastereoisómero menos polar (3*R*,11*S*)-**63a**, por cromatografía en capa fina ($R_f = 0.06$), la señal de los protones del grupo metilo en *N*1 aparece a menor frecuencia ($\Delta\delta^{RS} = -0.09$ ppm) y la de los protones de metilo en C3 aparece a mayor frecuencia ($\Delta\delta^{SR} = +0.05$ ppm) que para el diastereoisómero más polar (3*S*,11*S*)-**63a** ($R_f = 0.10$). Por lo tanto, la configuración absoluta de las hidroxilamidas (3*R*,11*S*)- y (3*S*,11*S*)-**63a** se muestra en la figura 34. La configuración absoluta del carbonato (3*S*,11*S*)-**62a** y de la hidroxilamina (3*S*,11*S*)-**63a** se reafirmó a partir de la estructura obtenida mediante difracción de rayos X de la imida con fragmento de 4-fenil-2-oxazolidinona (3*S*,14*S*)-**61a** (Figura 30, página 68).

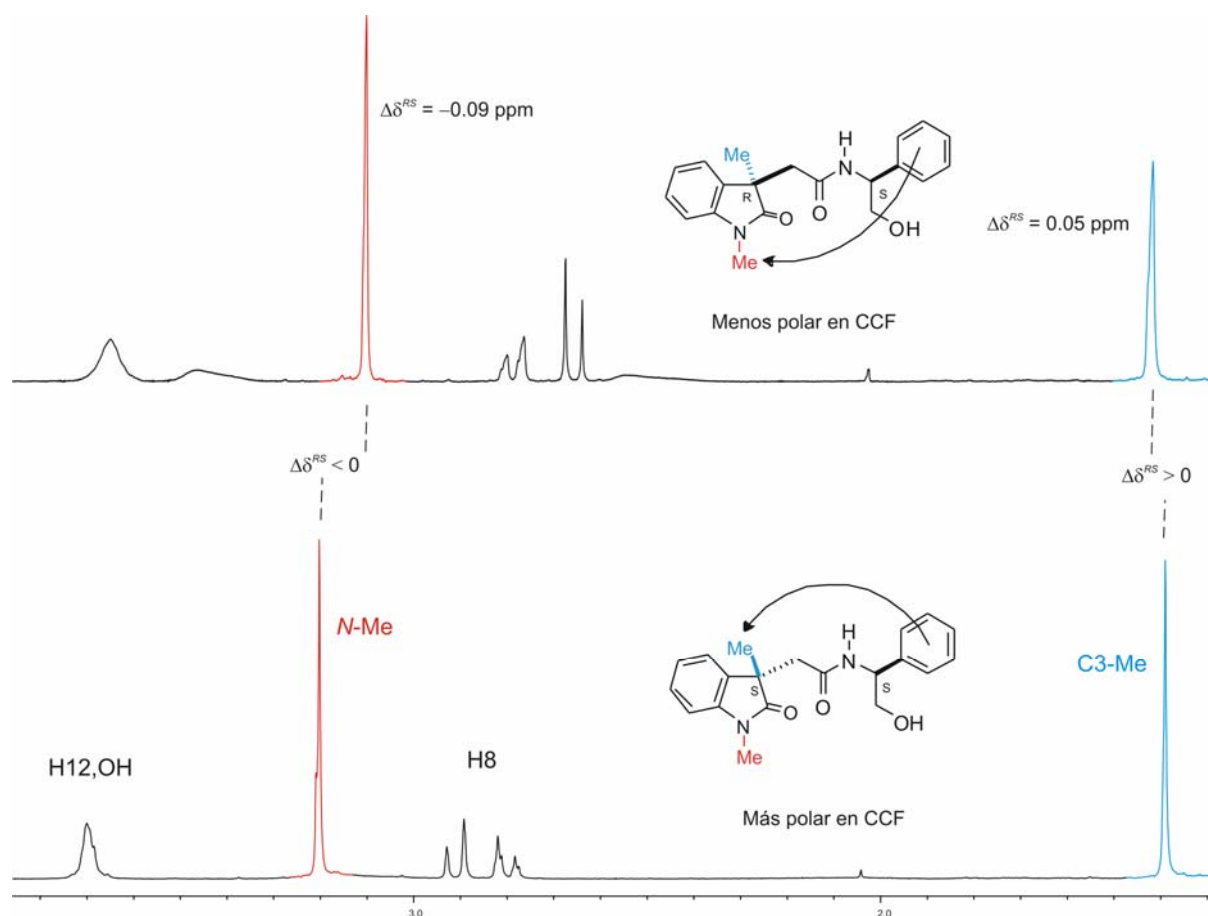
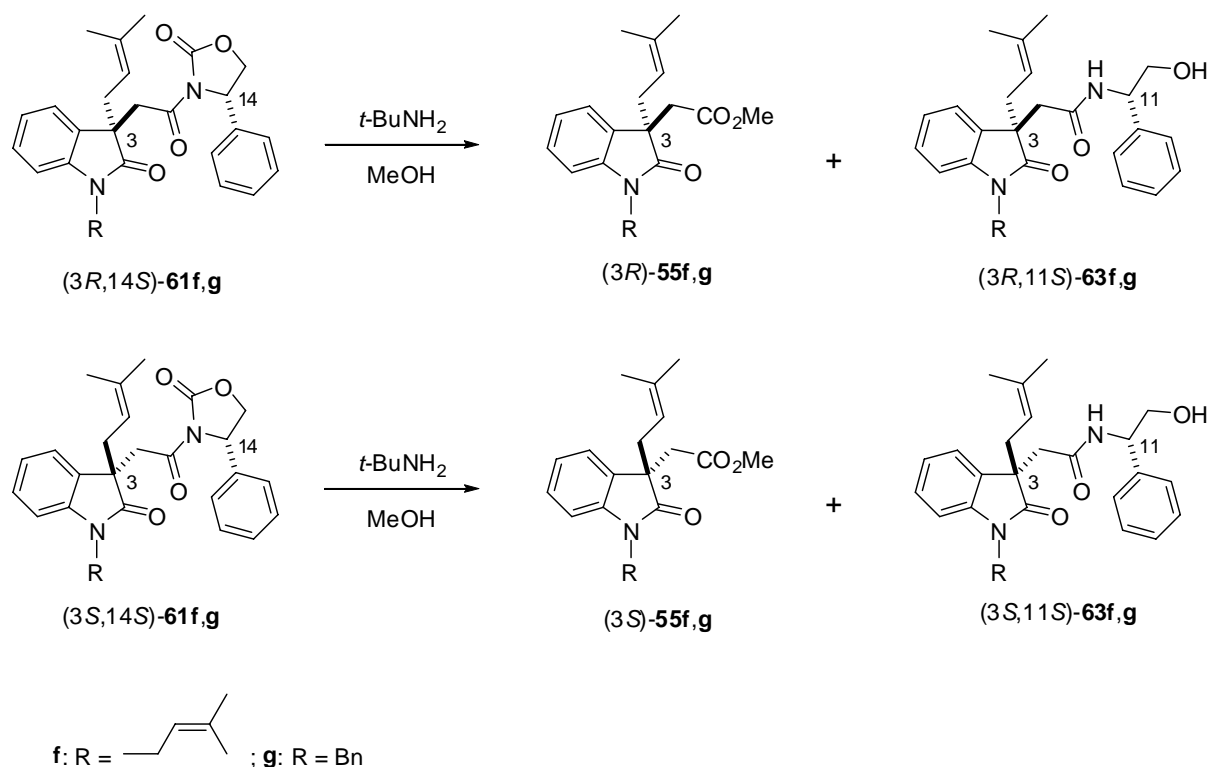


Figura 34. Porción del espectro de RMN de ^1H para las amidas (3*R*,11*S*)- y (3*S*,11*S*)-**63a**.

El modelo conformacional que explica los valores y signo de $\Delta\delta^{RS}$ para los diastereoisómeros (3*R*,11*S*)- y (3*S*,11*S*)-**62a** y (3*R*,11*S*)- y (3*S*,11*S*)-**63a**, es similar a los diastereoisómeros derivados de la (*R*)-FEA (Figura 12, página 38). Por lo tanto, se comprueba la hipótesis propuesta y se establece que las amidas análogas **54a**, **62a** y **63a** presentan equilibrios conformacionales similares debido a que el fragmento C8-(C9=O)-NH-C11H se encuentra conformacionalmente restringido a un mismo plano y que por lo tanto el fenilglicinol o sus derivados pueden ser usados como RDQ en este tipo de compuestos indólicos.

De forma análoga a lo obtenido para los diastereoisómeros (3*R*,11*S*)- y (3*S*,11*S*)-**61a**, al llevar a cabo la metanólisis con *t*-BuNH₂/MeOH de los diastereoisómeros (3*R*,11*S*)-**61f,g** se obtuvieron los correspondientes ésteres enantiopuros (3*R*)-**55f,g** (24 y 17%, respectivamente) y las

hidroxilamidas enantiopuras ($3R,11S$)-**63f,g** (61 y 70%, respectivamente), y a partir de los diastereoisómeros ($3S,11S$)-**61f,g** los correspondientes antípodas ($3S$)-**55f,g** (11 y 15%, respectivamente) y ($3S,11S$)-**63f,g** (68 y 74%, respectivamente) (Esquema 26).



Esquema 26. Metanólisis de las imidas diastereoméricas ($3R,14S$)- y ($3S,14S$)-**61f,g**

Los valores y signos de $\Delta\delta^{RS}$ de las hidroxilamidas ($3R,11S$)-, ($3S,11S$)-**63f,g** coinciden con los obtenidos para las hidroxilamidas ($3R,11S$)- y ($3S,11S$)-**63a**. Los resultados se muestran en la figura 35, donde se puede observar que para las hidroxilamidas ($3R,11S$)-**63f,g** menos polares ($R_f = 0.33$ y 0.27 , respectivamente) los sustituyentes alquilo en posición $N1$ se encuentran protegidos ($-\Delta\delta^{RS}$) y los sustituyentes alquilo en posición $C3$ desprotegidos ($+\Delta\delta^{RS}$) con respecto a los de las hidroxilamidas ($3S,11S$)-**63f,g** más polares ($R_f = 0.10$ y 0.13 , respectivamente). La configuración absoluta de la hidroxilamida ($3S,11S$)-**63g** se reafirmó con la estructura de rayos X de la imida diastereomérica ($3S,14S$)-**61g** (Figura 30). Por lo tanto, se confirma que se pueden utilizar compuestos estructuralmente similares a la (R)- α -FEA, como

son la fenilglicina o derivados de esta, ampliando el tipo de RDQ para determinar la configuración absoluta en C3 de ácidos 1,3,3-trialquiloxindólicos.

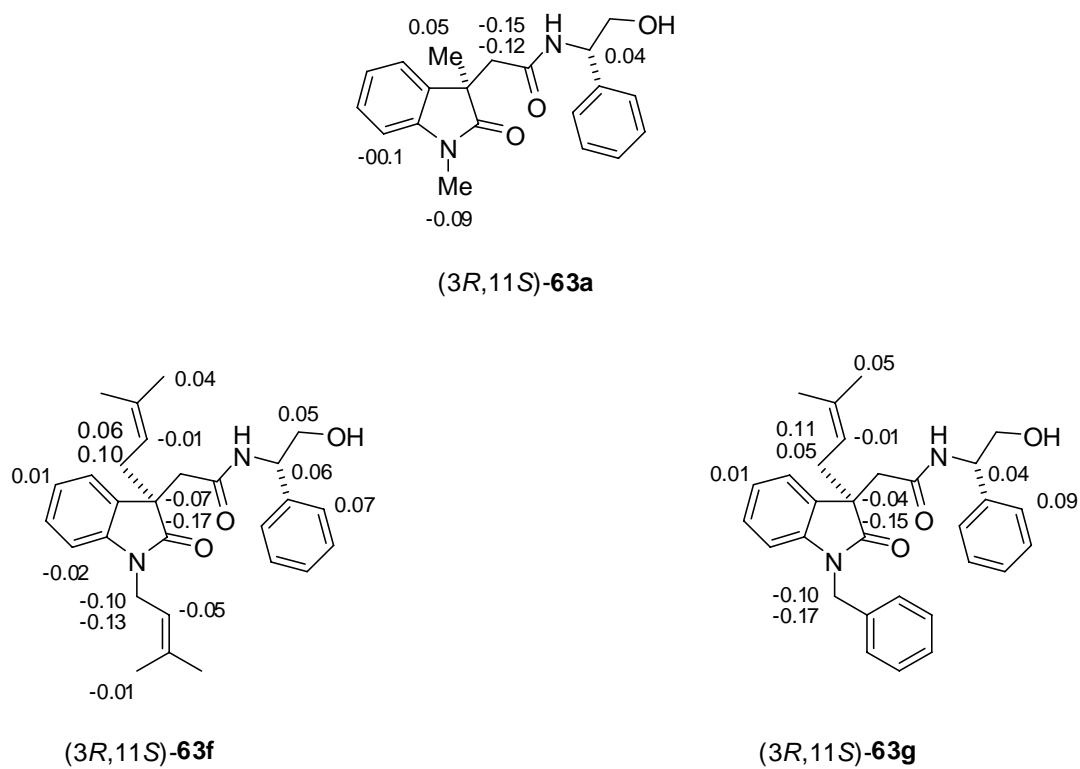


Figura 35. Diferencia de desplazamiento químico en ppm ($\Delta\delta^{RS}$) para los diastereoisómeros (3*R*,11*S*)- y (3*S*,11*S*)-**63a,f,g**.

6. CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología eficiente, confiable y reproducible para la asignación de la configuración absoluta en el carbono cuaternario estereogénico en C3 de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituídos, mediante RMN de ^1H con el uso de RDQ comercialmente disponibles.

Para las amidas diastereoméricas de menor polaridad ($3R,11R$)-**54a-54e**, la(s) señal(es) para los protones de $N1-R^1$ aparece(n) a menor frecuencia que para los diastereoisómeros de mayor polaridad ($3S,11R$)-**54a-54e** ($-\Delta\delta^{RS}$), mientras que la(s) señal(es) para los protones de $C3-R^2$ en los diastereoisómeros ($3S,11R$)-**54a-54e** aparece(n) a menor frecuencia que para los diastereoisómeros ($3R,11R$)-**54a-54e** ($+\Delta\delta^{RS}$).

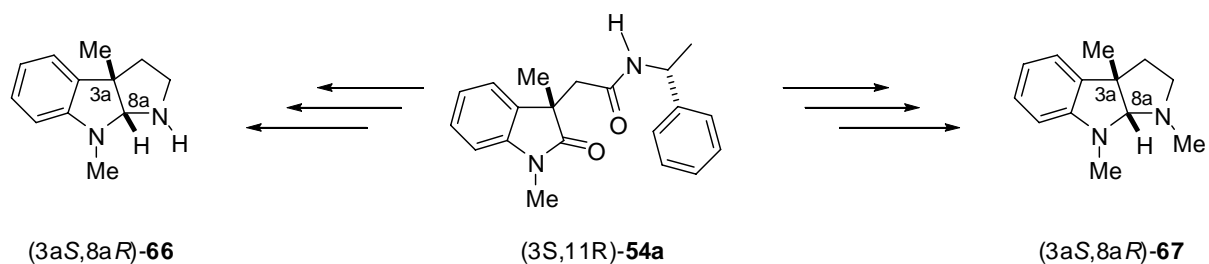
En las imidas diastereoméricas de mayor polaridad ($3S,14S$)-**61a, 61c, 61f y 61g** se observan las señales de los protones H4-H7, H13-H17 a menor frecuencia en comparación con los diastereoisómeros de menor polaridad ($3R,14S$)- **61a, 61c, 61f y 61g** ($+\Delta\delta^{RS}$). Además, en el diastereoisómero más polar la señal para el protón H8A se encuentra a mayor frecuencia que para el diastereoisómero menos polar ($-\Delta\delta^{RS}$).

Para el carbonato ($3R,11S$)-**62a** y las hidroxilamidas ($3R,11S$)-**63a, 63f y 63g**, de menor polaridad, la(s) señal(es) de los protones de $N1-R^1$ aparece(n) a menor frecuencia que para los diastereoisómeros de mayor polaridad ($3R,11S$)-**62a, 63a, 63f y 63g** ($-\Delta\delta^{RS}$), mientras que para el carbonato ($3S,11S$)-**62a** y las hidroxilamidas ($3S,11S$)-**63a, 63f y 63 g**, la(s) señal(es) de los protones de $C3-R^2$ aparece(n) a frecuencias más bajas ($+\Delta\delta^{RS}$).

En las tres metodologías se obtuvieron valores amplios de $\Delta\delta^{RS}$, con la protección o desprotección anisotrópica de diversos núcleos, lo que permite la asignación inequívoca de la configuración absoluta en C3 de ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituídos. Además, las configuraciones absolutas asignadas mediante RMN de ^1H se confirmaron mediante la difracción de rayos X de algunos de los compuestos, con lo cual se validan los métodos. Por lo tanto, se puede llevar a cabo la determinación de la configuración absoluta en C3 de una gran variedad de

ácidos oxindólicos 1,3,3-trialquilsustituidos mediante cualquiera de las tres metodologías desarrolladas en este trabajo.

Al analizar estructuralmente los compuestos obtenidos, algunos pueden ser intermediarios importantes en la síntesis de otros que tengan alguna aplicación biológica o en síntesis. Por ejemplo, de las amidas (3*S*,11*R*)- o (3*S*,11*S*)-**54a** se pueden obtener los pirroloindoles (3*aS*,8*aR*)-**66** y -**67**. El compuesto (3*aS*,8*aR*)-**66** puede ser un potencial asistente quiral en la adición nucleofílica a cetonas α,β -insaturadas. La obtención del compuesto (3*aS*,8*aR*)-**67** constituye la síntesis formal enantiomérica de la (-)-fisostigmina.



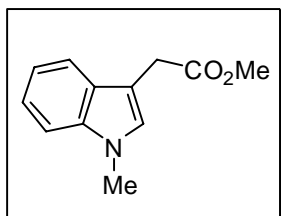
7. PARTE EXPERIMENTAL

Los compuestos sintetizados en este trabajo fueron purificados a través de columna cromatográfica rápida (flash)³² utilizando sílica gel 60 de Merck de 230-400 mallas. La cromatografía analítica de capa delgada se hizo en placas de aluminio con sílica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) con un indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melting-Point B-545 utilizando tubos capilares abiertos y no están corregidos. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 2000 FT-IR. La rotación óptica fue medida en un polarímetro Perkin-Elmer 341. Los espectros de EMIE se determinaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989A. Los espectros de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro JEOL JMS-SX 102A. El análisis elemental se determinó en un analizador elemental Perkin Elmer 2400 Serie PCII. Los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente en los espectrómetros JEOL Eclipse + 400 y Varian Mercury-300 trabajando a 400, 100 y 300, 75 MHz, respectivamente, empleando CDCl₃ y DMSO-*d*₆ como disolventes. Los desplazamientos químicos se dan en ppm a campo bajo a partir del tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hz. Los estudios por difracción de rayos X se hicieron en los difractómetros Bruker Smart 6000 CCD o Bruker-Nenius CAD4 usando radiación de Mo (*l* = 0.7073 Å) y Cu (*l* = 1.54184 Å), respectivamente. Las estructuras se resolvieron usando métodos directos en los programas SHELXS-97³³ y SIR02,³⁴ ambos incluidos dentro del paquete WING VI.6.³⁵ Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno fueron refinados isotrópicamente.

Procedimiento general para la preparación de los *N*-alquil indoles 57a-57c.

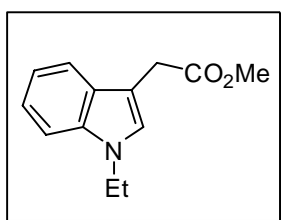
A una solución del éster indólico **56** (2g, 10.6 mmol) en THF seco (20 mL) se adicionó el halogenuro de alquilo correspondiente (MeI, 2.6 mL, EtBr, 3.2 mL o BnBr, 5.0 mL, 42 mmol), TBAB (212 mg, 0.66 mmol) y KOH (2.35 g, 42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h y se filtró sobre celita. El disolvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL), se lavó con H₂O (1 x 10 mL), con solución saturada de NaHCO₃ (1 x 10 mL), con solución saturada de NaCl (1 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El correspondiente crudo resultante **57a-57c** se purificó mediante

cromatografía en columna rápida sobre sílica gel con AcOEt/ hexano 1:10 para **57a** y **57b** y con AcOEt/ hexano 1:8 para **57c**.



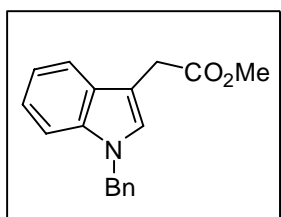
(1-metil-1H-3-indol-3-il)acetato de metilo (57a).

Preparado a partir de **56** como un aceite amarillo (1.98 g, 92%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (1H, da, $J = 7.7$ Hz, H4), 7.27 (1H, da, $J = 8.0$ Hz, H7), 7.21 (1H, td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, H6), 7.11 (1H, td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, H5), 7.00 (1H, s, H2), 3.75 (2H, s, H8), 3.70 (3H, s, H11), 3.67 (3H, s, H10); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 172.5 (C9), 136.8 (C7a), 127.6 (C2), 127.5 (C3a), 121.7 (C6), 119.1 (C5), 118.8 (C4), 109.2 (C7), 106.6 (C3), 51.8 (C10), 32.5 (C11), 31.0 (C8).



(1-etil-1H-3-indol-3-il)acetato de metilo (57b).

Preparado a partir de **56** como un aceite amarillo (2.06 g, 90%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (1H, ddd, $J = 7.8, 1.4, 0.8$ Hz, H4), 7.29 (1H, dt, $J = 8.3, 1.1$ Hz, H7), 7.20 (1H, ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, H6), 7.10 (1H, ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.4$ Hz, H5), 7.07 (1H, sa, H2), 4.08 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, H11), 3.75 (2H, d, $J = 0.8$ Hz, H8), 3.67 (3H, s, H10), 1.41 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, H12); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 172.5 (C9), 135.8 (C7a), 127.7 (C3a), 125.9 (C2), 121.5 (C6), 119.0 (C5), 118.9 (C4), 109.3 (C7), 106.7 (C3), 51.8 (C10), 40.7 (C11), 31.0 (C8), 15.3 (C12); IR (CHCl_3) ν_{max} 3056, 2953, 2920, 2850, 1730, 1613, 1467 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 217 (M^+ , 41), 158 (100), 130 (10). EMAR (IE) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 217.1103, encontrado: 217.1099.



(1-bencil-1H-3-indol-3-il)acetato de metilo (57c).

Preparado a partir de **56** como un aceite amarillo (2.56 g, 87%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (1H, da, $J = 6.8$ Hz, H4), 7.27-7.17 (4H, m, H7, H14-H16), 7.15 (1H, td, $J = 7.0, 1.5$ Hz, H6), 7.10 (1H, ta, $J = 7.3$ Hz, H5), 7.07 (2H, dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, H13, H17), 7.06 (1H, sa, H2), 5.19 (2H, s, H11), 3.75 (2H, s, H8), 3.65 (3H, s, H10); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 172.3 (C9), 137.3 (C12), 136.4 (C7a), 128.6 (C14,C16), 127.8 (C3a), 127.5 (C15), 127.0 (C2),

126.7 (C13,C17), 121.9 (C6), 119.3 (C5), 119.0 (C4), 109.7 (C7), 107.4 (C3), 51.8 (C10), 49.8 (C11), 31.0 (C8); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3059, 3030, 2950, 2918, 1736, 1615, 1467 cm⁻¹; EMIE *m/z* (intensidad relativa) 279 (M⁺, 65), 221 (100), 91 (38). Anal. calculado para C₁₈H₁₇NO₂: C 77.40; H 6.13; N 5.01, encontrado: C 77.05; H 6.19; N 5.41.

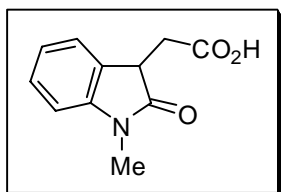
Procedimiento general para la preparación de los oxindoles 58a-58c y 59a-59c.

A una solución del indol apropiado **57a-57c** (20 mmol) en DMSO (7 mL, 10 mmol) se adicionó una solución acuosa de HCl (36%) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla se diluyó con agua (100 mL), se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt (6 x 70 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El correspondiente producto resultante **58a-58c** se purificó por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con AcOEt/ hexano 1:3.

La fase acuosa se acidificó hasta pH de 1 con HCl acuoso al 36% y se extrajo cuatro veces con AcOEt (4 x 30 mL). Las fases orgánicas se juntaron y la fase orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El correspondiente crudo resultante **59a-59c** se purificó por cromatografía en columna flash sobre sílica gel utilizando AcOEt/hexano 3:2 para **59a** y **59b** y con AcOEt/ hexano 1:1 para **59c**.

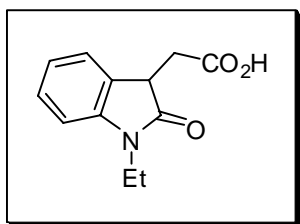
Procedimiento general para la preparación de los oxindoles 58a-58c.

A una solución del oxindol apropiado **59a-59c** (13.2 mmol) in MeOH (30 mL) se adicionó ácido *p*-toluensufónico (100 mg) y se calentó bajo reflujo por 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el MeOH se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL), solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío hasta sequedad. El correspondiente crudo resultante **58a-58c** se purificó por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con AcOEt/hexano 1:3.



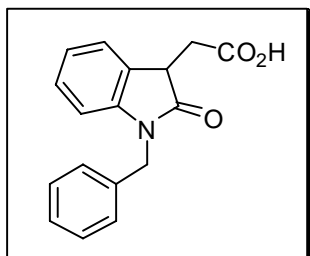
Ácido (1-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético (59a).

Preparado a partir de **57a** como cristales incoloros (2.91 g, 71%), p.f. 167-168°C (AcOEt/hexano). Lit. 168-170°C³⁶. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.0 (1H, sa, H10), 7.31 (1H, da, *J* = 7.3 Hz, H4), 7.30 (1H, ta, *J* = 8.1 Hz, H6), 7.04 (1H, ta, *J* = 7.4 Hz, H5), 7.00 (1H, da, *J* = 7.7 Hz, H7), 3.72 (1H, dd, *J* = 6.6, 5.1 Hz, H3), 3.15 (3H, s, H11), 2.97 (1H, dd, *J* = 17.1, 4.6 Hz, H8A), 2.77 (1H, dd, *J* = 17.2, 6.9 Hz, H8B); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 177.4 (C2), 173.2 (C9), 145.4 (C7a), 129.6 (C3a), 128.9 (C6), 124.4 (C4), 122.9 (C5), 109.3 (C7), 42.4 (C3), 35.2 (C8), 27.1 (C11); IR (KBr) ν_{\max} 3440, 2923, 2889, 2595, 2525, 1725, 1671, 1611, 1200, 1177 cm⁻¹; EMIE *m/z* (intensidad relativa) 205 (M⁺, 47), 159 (100).



Ácido (1-Etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético (59b).

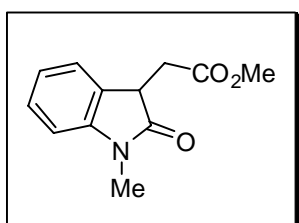
Preparado a partir de **57b** como cristales incoloros (3.10 g, 71%), p.f. 182-184°C (AcOEt/hexano). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.00 (1H, sa, H10), 7.31 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H4), 7.28 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H6), 7.02 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H7), 7.01 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H5), 3.75-3.61 (3H, m, H3 y H11), 2.94 (1H, dd, *J* = 16.9, 4.4 Hz, H8A), 2.76 (1H, dd, *J* = 16.9, 6.6 Hz, H8B), 1.12 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H12); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 176.2 (C2), 172.2 (C9), 143.5 (C7a), 128.8 (C3a), 128.0 (C6), 123.6 (C4), 121.8 (C5), 108.4 (C7), 41.4 (C3), 34.2 (C8, C11), 12.5 (C12); IR (KBr) ν_{\max} 3434, 3030, 2970, 2927, 1728, 1654, 1609, 1467 cm⁻¹; EMIE *m/z* (intensidad relativa) 219 (M⁺, 35), 173 (100), 160 (28), 159 (62), 158 (92). Análisis calculado para C₁₂H₁₃NO₃: C 65.74; H 5.98; N 6.39, encontrado: C 65.56; H 5.98; N 6.34.



Ácido (1-Bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético (59c).

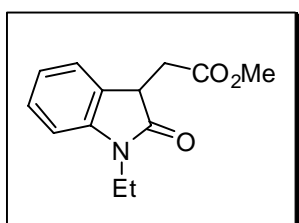
Preparado a partir de **57c** como un sólido amorfo (3.85 g, 68%), p.f. 126-127°C (AcOEt/hexano). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10.69 (1H, sa, H10), 7.32-7.20 (6H, m, H4, H13-H17), 7.16 (1H, ta, *J* = 7.6 Hz, H6), 7.00 (1H, td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, H5), 6.71 (1H, da, *J* = 7.8 Hz, H7), 4.99, 4.85 (2H, sistema AB, *J* = 15.7 Hz, H11), 3.87 (1H, dd, *J* = 7.5, 4.7 Hz, H3), 3.16 (1H, dd, *J* = 17.3, 4.7 Hz, H8A), 2.95 (1H, dd, *J* = 17.3, 7.5 Hz, H8B); RMN ¹³C (75 MHz,

CDCl₃): δ 177.0 (C2), 176.1 (C9), 143.2 (C7a), 135.5 (C12), 128.7 (C14,C16), 128.3 (C6), 127.7 (C15), 127.6 (C3a), 127.2 (C13, C17), 123.8 (C4), 122.7 (C5), 109.3 (C7), 43.9 (C11), 41.6 (C3), 34.5 (C8); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3061, 3031, 2928, 1712, 1614, 1490, 1467 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 281 (M⁺, 69), 235 (94), 91 (100). EMAR (IE) m/z calculado para C₁₇H₁₄NO₃ (M-H⁺): 280.0974, encontrado: 280.097.



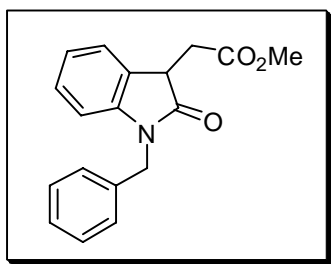
(1-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de metilo (58a).

Preparado a partir de **57a** (0.92g, 21%) y de **59a** (2.46 g, 85%) como un sólido blanco, p.f. 70-72 °C (Et₂O/hexano). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (1H, ta, J = 7.4 Hz, H6), 7.28 (1H, da, J = 6.6 Hz, H4), 7.05 (1H, ta, J = 7.3 Hz, H5), 6.87 (1H, da, J = 8.0 Hz, H7), 3.77 (1H, dd, J = 8.1, 4.4 Hz, H3), 3.70 (3H, s, H10), 3.23 (3H, s, H11), 3.09 (1H, dd, J = 16.9, 4.4 Hz, H8A), 2.78 (1H, dd, J = 16.8, 8.0 Hz, H8B); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 175.8 (C2), 170.9 (C9), 143.7 (C7a), 127.7 (C6), 127.6 (C3a), 123.1 (C4), 121.8 (C5), 107.5 (C7), 51.3 (C10), 41.1 (C3), 34.0 (C8), 25.6 (C11); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3056, 2953, 1737, 1712, 1614 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 219 (M⁺, 59), 159 (100). Análisis calculado para C₁₂H₁₃NO₃: C 65.75; H 5.94; N 6.39, encontrado: C 65.72; H 6.01; N 6.32.



(1-Etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de metilo (58b).

Preparado a partir de **57b** (1.03 g, 22%) y de **59b** (2.56 g, 83%) como un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (1H, t, J = 7.7 Hz, H6), 7.25 (1H, d, J = 7.7 Hz, H4), 7.02 (1H, t, J = 7.3 Hz, H5), 6.87 (1H, d, J = 7.7 Hz, H7), 3.85-3.71 (3H, m, H3, H11), 3.67 (3H, s, H10), 3.08 (1H, dd, J = 16.8, 4.4 Hz, H8A), 2.80 (1H, dd, J = 16.9, 8.1 Hz, H8B), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz, H12); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 176.3 (C2), 171.5 (C9), 143.4 (C7a), 128.4 (C3a), 128.3 (C6), 124.0 (C4), 122.3 (C5), 108.3 (C7), 52.0 (C10), 41.8 (C3), 34.8 (C11), 34.7 (C8), 12.6 (C12); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3056, 2977, 2953, 2935, 1739, 1715, 1614, 1468 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 233 (M⁺, 64), 174 (54), 173 (100), 158 (56). EMAR (IE) m/z calculado para C₁₃H₁₅NO₃: 233.1052, encontrado: 233.1050.



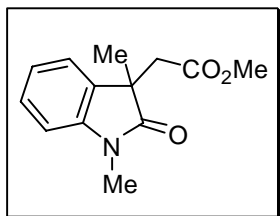
(1-Bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de metilo (58c).

Preparado a partir de **57c** (1.48 g, 25%) y de **59c** (3.35 g, 86%) como un sólido blanco, p.f. 107-108°C (Et₂O/hexano). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.22 (5H, m, H13-H17), 7.24 (1H, da, *J* = 7.0 Hz, H4), 7.15 (1H, ta, *J* = 7.7 Hz, H6), 6.98 (1H, ta, *J* = 7.3 Hz, H5), 6.72 (1H, da, *J* = 7.7 Hz, H7), 4.93, 4.91 (2H, sistema AB, *J* = 15.8 Hz, H11), 3.87 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, H3), 3.65 (3H, s, H10), 3.13 (1H, dd, *J* = 16.8, 4.7 Hz, H8A), 2.88 (1H, dd, *J* = 16.8, 8.0 Hz, H8B); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8 (C2), 171.5 (C9), 143.6 (C7a), 135.9 (C12), 128.8 (C14,C16), 128.3 (C6), 128.2 (C3a), 127.7 (C15), 127.4 (C13,C17), 123.9 (C4), 122.6 (C5), 109.2 (C7), 52.0 (C10), 44.0 (C11), 42.0 (C3), 34.8 (C8); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3032, 2951, 1737, 1712, 1614, 1489, 1467, 1211 cm⁻¹; EMIE *m/z* (intensidad relativa) 295 (M⁺, 100), 235 (74), 158 (12), 91 (79). Análisis calculado para C₁₈H₁₇NO₃: C 73.20; H 5.80; N 4.74, encontrado: C 73.11; H 5.70; N 4.76.

Procedimiento general para alquilación en C3 de los oxindoles 58a-58c y dialquilación en N1 y C3 del oxindol 60.

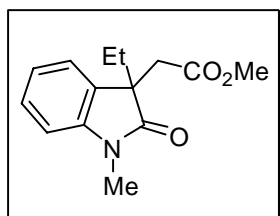
A una solución de 4.88 mmol del oxindol apropiado **58a-58c** (4.57 mmol) en acetona (20 mL) se adicionó K₂CO₃ (4.70 g, 34 mmol) y la mezcla se agitó por 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó MeI (4.6 mL, 73.2 mmol) a **58b**, **58c** y **60**, EtBr (5.5 mL, 73.2 mmol) o BnBr (8.7 mL, 73.2 mmol) a **58a** y bromuro de prenilo (1.6 mL, 13.0 mmol) a **58c** y **60** y se calienta bajo reflujo por 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se adicionaron MeI (4.6 mL) para **58b**, **58c** y **60**, y EtBr (5.5 mL) para **58a** y las mezclas de reacción fueron calentadas hasta reflujo por 8 h más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la acetona se evaporó a presión reducida y la mezcla se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con AcOEt (25 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 25 mL). Las fases orgánicas se juntaron y la fase orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 25 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El correspondiente crudo de reacción **58a-58g** se

purificó por cromatografía en columna flash sobre sílica gel con AcOEt/ hexano 1:3 para **55a**, AcOEt/ hexano 1:4 para **55b**, **55c** y **55f** y con AcOEt/ hexano 1:5 para **55d**, **55e** y **55g**.



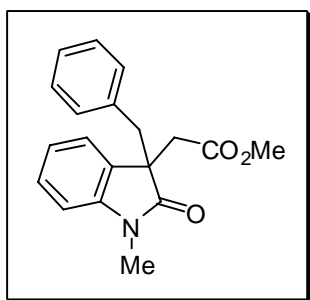
2-[1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55a).

Preparado a partir de **60** como un aceite amarillo (0.92 g, 86%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.^{23c}



2-[1-metil-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55b).

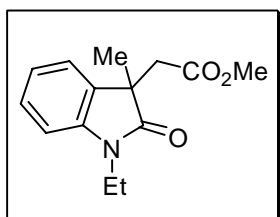
Preparado a partir de **58a** como un aceite amarillo (1.01 g, 89%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (1H, ta, *J* = 7.7 Hz, H6), 7.16 (1H, da, *J* = 7.3 Hz, H4), 7.04 (1H, ta, *J* = 7.4 Hz, H5), 6.86 (1H, da, *J* = 7.3 Hz, H7), 3.41 (3H, s, H10), 3.25 (3H, s, H11), 3.00, 2.87 (2H, sistema AB, *J* = 16.2 Hz, H8), 1.88 (1H, dc, *J* = 13.2, 7.3 Hz, H12A), 1.80 (1H, dc, *J* = 13.2, 7.3 Hz, H12B), 0.58 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H13); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 179.1 (C2), 170.2 (C9), 144.5 (C7a), 130.8 (C3a), 128.1 (C6), 122.4 (C4), 122.2 (C5), 107.8 (C7), 51.4 (C10), 50.1 (C3), 40.8 (C8), 31.0 (C12), 26.1 (C11), 8.0 (C13); IR (CHCl₃) ν_{max} 3055, 2966, 2936, 1740, 1715, 1614, 1494 cm⁻¹; EMIE *m/z* (intensidad relativa) 247 (M⁺, 100), 232 (20), 219 (20), 176 (46), 159 (54), 130 (21). EMAR (IE) *m/z* calculado para C₁₄H₁₇NO₃: 247.1208, encontrado: 247.1209.



2-[1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55c).

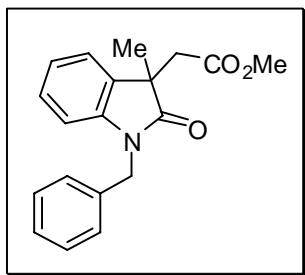
Preparado a partir de **58a** como cristales incoloros (1.21 g, 86%), p.f. 105-107 °C (AcOEt/hexano). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (1H, td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, H6), 7.11-7.02 (4H, m, H4, H15-H17), 6.99 (1H, td, *J* = 7.3, 0.7 Hz, H5), 6.80 (2H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, H14, H18), 6.59 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H7), 3.43 (3H, s, H10), 3.16, 2.96 (2H, sistema AB, *J* = 16.7 Hz, H8), 3.03 (2H, s, H12), 2.99 (3H, s, H11); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 178.5 (C2), 170.2 (C9), 144.2 (C7a), 134.9 (C13), 130.3 (C3a), 130.1 (C14,C18), 128.3 (C6), 127.6 (C15,C17),

126.8 (C16), 123.3 (C4), 122.0 (C5), 107.9 (C7), 51.7 (C10), 51.3 (C3), 44.0 (C12), 40.3 (C8), 26.1 (C11); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3057, 3030, 2952, 1740, 1713, 1614 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 309 (M⁺, 69), 233 (32), 218 (34), 176 (100), 91 (32). Análisis calculado para C₁₉H₁₉NO₃: C 73.77; H 6.19; N 4.53, encontrado: C 73.69; H 6.26; N 4.56.



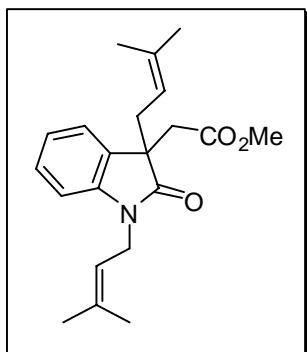
2-[1-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55d).

Preparado a partir de **58b** como un aceite amarillo (1.03 g, 91%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (1H, td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, H6), 7.20 (1H, dd, $J = 7.4, 0.6$ Hz, H4), 7.02 (1H, td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, H5), 6.88 (1H, da, $J = 7.7$ Hz, H7), 3.86 (1H, dc, $J = 14.1, 7.1$ Hz, H11A), 3.74 (1H, dc, $J = 14.1, 7.1$ Hz, H11B), 3.44 (3H, s, H10), 3.02, 2.85 (2H, sistema AB, $J = 16.2$ Hz, H8), 1.37 (3H, s, H13), 1.29 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, H12); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179.4 (C2), 170.1 (C9), 142.5 (C7a), 133.0 (C3a), 128.0 (C6), 122.3 (C4), 122.1 (C5), 108.2 (C7), 51.4 (C10), 45.3 (C3), 41.3 (C8), 34.6 (C11), 24.3 (C13), 12.3 (C12); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3055, 2976, 2952, 1741, 1713, 1613 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 247 (M⁺, 97), 232 (20), 204 (28), 188 (19), 174 (100), 146 (19), 130 (17). EMAR (IE) m/z calculado para C₁₄H₁₇NO₃: 247.1208, encontrado: 247.1213.



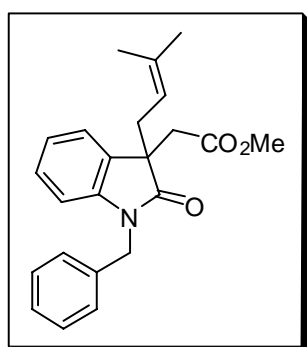
2-[1-bencil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55e).

Preparado a partir de **58c** como un aceite amarillo (1.24 g, 88%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.22 (5H, m, H13-H17), 7.20 (1H, dda, $J = 7.4, 1.1$ Hz, H4), 7.15 (1H, td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, H6), 7.00 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H5), 6.74 (1H, da, $J = 7.7$ Hz, H7), 4.97, 4.94 (2H, sistema AB, $J = 15.8$ Hz, H11), 3.42 (3H, s, H10), 3.10, 2.91 (2H, sistema AB, $J = 16.3$ Hz, H8), 1.44 (3H, s, H18); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179.9 (C2), 170.2 (C9), 142.5 (C7a), 136.0 (C12), 132.8 (C3a), 128.6 (C14, C16), 128.0 (C6), 127.4 (C15), 127.3 (C13, C17), 122.4 (C5), 122.2 (C4), 109.1 (C7), 51.5 (C10), 45.5 (C3), 43.9 (C11), 41.2 (C8), 24.8 (C18); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3059, 3032, 2952, 2927, 1740, 1714, 1613 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 309 (M⁺, 96), 250 (15), 236 (22), 208 (30), 207 (100), 130 (25), 91 (66). EMAR (IE) m/z calculado para C₁₉H₁₉NO₃: 309.1365, encontrado: 309.1366.



2-[1,3-Bis(3-metilbut-2-enil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55f).

Preparado a partir de **60** como aceite amarillo (1.41 g, 91%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.²²

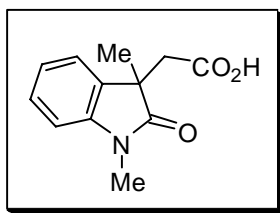


2-[1-bencil-3-(3-metilbuten-2-enil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55g).

Preparado a partir de **58c** como cristales incoloros (1.45 g, 88%), p.f. 79-80°C. Los datos espectroscópicos coinciden con los de la literatura.³⁷

Procedimiento general de la hidrólisis de los oxindoles 55a-55g.

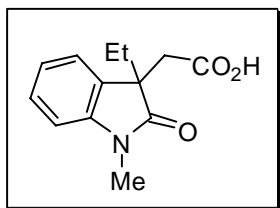
A una solución del oxindol apropiado **55a-55g** (3.24 mmol) en MeOH (12 mL) se adicionó una solución acuosa de NaOH (15%, 3.4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C por 1.5 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se trató con una solución de HCl acuoso (1 M) hasta pH de 1 y se extrajo tres veces con AcEot (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se juntaron y la fase orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El correspondiente crudo de reacción resultante **53a-53g** se purificó por cromatografía en columna flash sobre sílica gel con AcOEt/hexano 2:1 para **53a,53b,53d** y con AcOEt/ hexano 3:2 para **53c, 53e-53g**.



Ácido 2-[1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético (53a).

Preparado a partir del éster **55a** como cristales incoloros (EtOAc/hexano) (1.49g, 90%), p.f. 181-182 °C, lit.^{21b} 179-180.5 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la

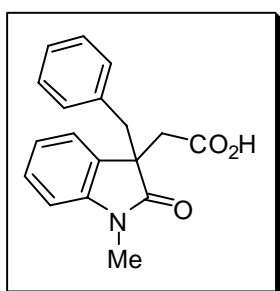
literatura.^{21b}



Ácido 2-[1-metil-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético (53b).

Preparado a partir del oxindol **55b** como sólido café (0.64 g, 85%), p.f. 109-110 °C (EtOAc/hexano). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9.64 (1H,

sa, H10), 7.26 (1H, td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, H6), 7.13 (1H, da, *J* = 7.3 Hz, H4), 7.04 (1H, t, *J* = 7.5, H5), 6.82 (1H, da, *J* = 7.7 Hz, H7), 3.17 (3H, s, H11), 2.94, 2.78 (2H, sistema AB, *J* = 16.3 Hz, H8), 1.84 (1H, dc, *J* = 13.7, 7.3 Hz, H12A), 1.76 (1H, dc, *J* = 13.7, 7.3 Hz, H12B), 0.54 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, H13); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 179.8 (C2), 174.3 (C9), 144.3 (C7a), 130.9 (C3a), 128.4 (C6), 122.8 (C4), 122.7 (C5), 108.3 (C7), 50.3 (C3), 40.9 (C8), 31.0 (C12), 26.4 (C11), 8.1 (C13); IR (KBr) ν_{\max} 3432, 2985, 2931, 1737, 1722, 1674, 1610 cm⁻¹; EMIE *m/z* (intensidad relativa) 233 (M⁺, 100), 188 (36), 174 (22), 160 (80), 159 (40), 146 (43), 130 (26). Análisis calculado para C₁₃H₁₅NO₃: C 66.94; H 6.48; N 6.00, encontrado: C 66.65; H 6.51; N 5.86.

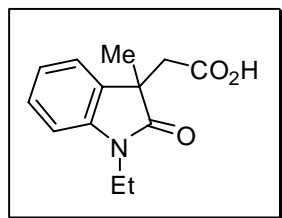


Ácido 2-[1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético (53c).

Preparado a partir del indol **55c** como cristales incoloros (0.85 g, 89%), p.f. 90-91 °C (Et₂O/hexano). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9.52 (1H,

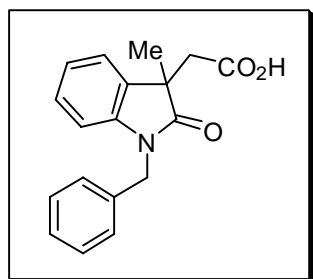
sa, H10), 7.16 (1H, td, *J* = 7.8, 0.9 Hz, H6), 7.10 (1H, da, *J* = 7.3 Hz, H4), 7.07-6.98 (4H, m, H5, H15-H17), 6.73 (2H, dda, *J* = 8.0, 1.8 Hz, H14, H18), 6.54 (1H, da, *J* = 7.8 Hz, H7), 3.11, 2.89 (2H, sistema AB, *J* = 16.5 Hz, H8), 2.99 (2H, sa, H12), 2.89 (3H, s, H11); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 178.8 (C2), 174.0 (C9), 143.7 (C7a), 134.5 (C13), 129.8 (C3a,C14,C18), 128.2 (C6), 127.4 (C15,C17), 126.7 (C16), 123.1 (C4), 122.2 (C5), 108.0 (C7), 51.0 (C3), 43.7 (C12), 40.0 (C8), 26.0 (C11); IR (KBr) ν_{\max} 3436, 3033, 2919, 1733, 1665 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 295 (M⁺, 26), 277 (25), 262 (18),

237 (20), 221 (18), 105 (17), 91 (100), 44 (50). Análisis calculado para C₁₈H₁₇NO₃: C 73.20; H 5.80; N 4.74, para: C 72.85; H 5.82; N 4.61.



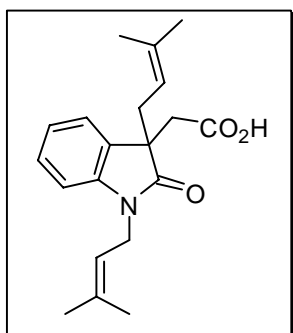
Ácido 2-[1-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético (53d).

Preparado a partir de **55d** como sólido café (0.66 g, 87%) p.f. 250 °C con descomposición. (EtOAc/hexano). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10.53 (1H, sa, H10), 7.25 (1H, td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, H6), 7.16 (1H, dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, H4), 7.02 (1H, td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H5), 6.84 (1H, da, *J* = 7.7 Hz, H7), 3.83 (1H, dc, *J* = 14.3, 7.2 Hz, H11A), 3.63 (1H, dc, *J* = 14.3, 7.2 Hz, H11B), 2.97, 2.78 (2H, sistema AB, *J* = 16.7 Hz, H8), 1.31 (3H, s, H13), 1.18 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H12); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179.7 (C2), 174.7 (C9), 142.2 (C7a), 132.9 (C3a), 128.1 (C6), 122.4 (C5), 122.3 (C4), 108.4 (C7), 45.1 (C3), 41.2 (C8), 34.6 (C11), 24.0 (C13), 11.9 (C12); IR (CHCl₃) *v*_{max} 3056, 2978, 2935, 2876, 1712, 1612 cm⁻¹; EMIE *m/z* (intensidad relativa) 233 (M⁺, 100), 188 (53), 174 (48), 146 (25), 130 (16). Análisis calculado para C₁₃H₁₅NO₃: C 66.94; H 6.48; N 6.00, encontrado: C 66.73; H 6.56; N 5.72.



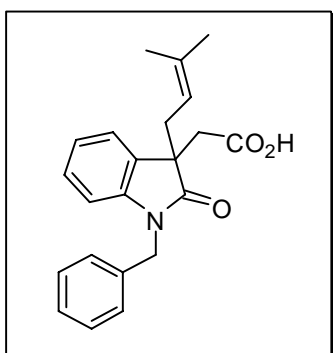
Ácido 2-[1-bencil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético (53e).

Preparado a partir de **55e** como cristales incoloros (0.84 g, 88%), p.f. 154-155 °C (EtOAc/hexano). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (1H, sa, H10), 7.30 - 7.22 (5H, m, H13-H17), 7.17 (1H, dd, *J* = 7.3, 0.7 Hz, H4), 7.12 (1H, td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, H6), 6.99 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, H5), 6.67 (1H, da, *J* = 7.5 Hz, H7), 4.98, 4.83 (2H, sistema AB, *J* = 15.8 Hz, H11), 3.08, 2.88 (2H, sistema AB, *J* = 16.8 Hz, H8), 1.40 (3H, s, H18); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 180.0 (C2), 175.0 (C9), 142.3 (C7a), 135.7 (C12), 132.6 (C3a), 128.7 (C14,C16), 128.1 (C6), 127.5 (C15), 127.1 (C13,C17), 122.6 (C5), 122.2 (C4), 109.5 (C7), 45.3 (C3), 43.9 (C11), 40.9 (C8), 24.9 (C18); IR (KBr) *v*_{max} 3420, 3208, 3058, 2971, 2925, 2909, 1742, 1677, 1614, 1494, 1469 cm⁻¹; EMIE *m/z* (intensidad relativa) 295 (M⁺, 100), 236 (17), 222 (20), 207 (25), 130 (15), 91 (49). Análisis calculado para C₁₈H₁₇NO₃: C 73.20; H 5.80; N 4.74, encontrado: C 72.88; H 5.63; N 4.64.



Ácido 2-[1,3-Bis(3-metilbut-2-enil) -2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético (53f).

Preparado a partir de **55f** como cristales incoloros (0.92 g, 87%) p.f. 76-77°C (éter).²²

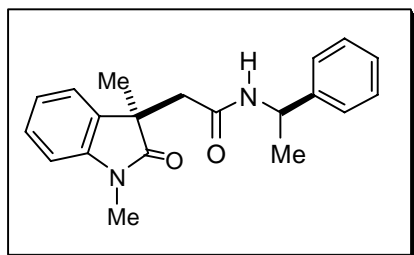


Ácido 2-[1-bencil-3-(3-metilbuten-2-enil) -2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético (53g).

Preparado a partir de **55g** como un aceite amarillo (0.88 g, 84%).¹⁷

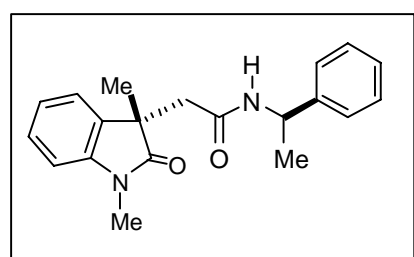
Procedimiento general para la preparación de las amidas diastereoméricas (3R,11R)- y (3S,11R)-54a-54e.

Una solución previamente enfriada (0°C) del ácido apropiado **53a-53e** (2.36 mmol) en THF (20 mL) se trató gota a gota con Et₃N (0.32 mL, 2.3 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min y posteriormente se adicionó gota a gota ClCO₂Et (0.32 mL, 3.3 mmol) y se agitó por 1 h más. Después, la mezcla se enfrió a -60°C, se adicionó (*R*)- o (*S*)- α -FEA (0.64 mL, 5.0 mmol) y se agitó por 1 h. Concluido este tiempo la reacción se llevó a temperatura ambiente, se adicionó AcOEt (20 mL) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El correspondiente crudo de reacción **54a-54e** se purificó por cromatografía en columna flash sobre sílica gel con AcOEt/hexano 2:3 para **54a**, **54b** y **54d**, y con AcOEt/hexano 1:2 para **54c** y **54e**.



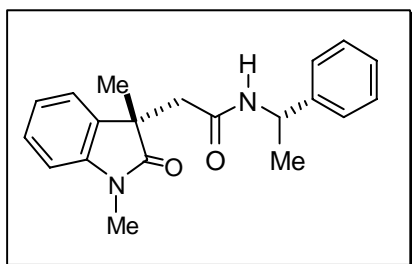
(3R,11R)-N-(1'-feniletil)-2-[1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3R,11R)-54a].

Preparado a partir del ácido **53a** como cristales incoloros (0.32 g, 42%), p.f.: 157-159 °C (EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{20} = +87.3$ ($c = 1$, EtOH). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.19 (5H, m, H4, H6, H15-H17), 7.15 (2H, da, $J = 7.7$ Hz, H14, H18), 7.05 (1H, td, $J = 7.5$, 1.0 Hz, H5), 6.79 (1H, da, $J = 7.7$ Hz, H7), 6.64 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H10), 4.96 (1H, q, $J = 7.3$ Hz, H11), 3.06 (3H, s, H19), 2.77, 2.64 (2H, sistema AB, $J = 14.3$ Hz, H8), 1.42 (3H, s, H20), 1.33 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H12); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 180.3 (C2), 167.8 (C9), 143.0 (C13), 142.6 (C7a), 132.9 (C3a), 128.4 (C15,C17), 128.0 (C6), 127.0 (C16), 126.1 (C14, C18), 122.8 (C4), 122.7 (C5), 108.2 (C7), 48.2 (C11), 46.3 (C3), 43.8 (C8), 26.1 (C19), 23.7 (C20), 21.4 (C12); IR (CHCl_3) ν_{max} 3300, 3059, 2970, 2927, 1701, 1652, 1614, 1542, 1471 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 322 (M^+ , 17), 174 (31), 160 (21), 130 (10), 120 (100). Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C 74.51; H 6.88; N 8.69, encontrado: C 74.23; H 6.93; N 8.49.



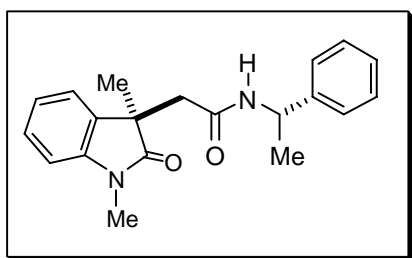
(3S,11R)-N-(1'-feniletil)-2-[1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3S,11R)-54a].

Preparado a partir del ácido **53a** como cristales incoloros (0.32 g, 42%), p.f. 126-127 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20} = +160.2$ ($c = 1$, EtOH). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.18 (5H, m, H4, H6, H15-H17), 7.14 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H14, H18), 7.07 (1H, td, $J = 7.5$, 0.8 Hz, H5), 6.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H7), 6.67 (1H, da, $J = 6.2$ Hz, H10), 4.93 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H11), 3.22 (3H, s, H19), 2.80, 2.66 (2H, sistema AB, $J = 14.6$ Hz, H8), 1.36 (3H, s, H20), 1.33 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H12); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 180.5 (C2), 167.9 (C9), 142.9 (C13), 142.7 (C7a), 133.0 (C3a), 128.4 (C15, C17), 128.1 (C6), 127.0 (C16), 126.0 (C14, C18), 122.7 (C5), 122.6 (C4), 108.2 (C7), 48.4 (C11), 46.3 (C3), 43.9 (C8), 26.3 (C19), 23.6 (C20), 21.6 (C12); IR (CHCl_3) ν_{max} 3301, 3059, 2970, 2928, 1704, 1651, 1614, 1471 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 322 (M^+ , 17), 174 (10), 130 (11), 120 (100), 105 (11). EMAR (IE) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 323.1760, encontrado: 323.1760.



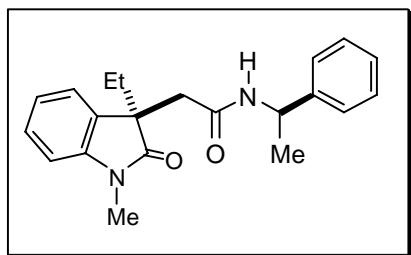
(3S,11S)-N-(1'-feniletil)-2-[1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3S,11S)-54a].

Preparado a partir del ácido **53a** como cristales incoloros (0.31 g, 41%), p.f. 157-158 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{20} = -87.9$ ($c = 1$, EtOH). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.19 (5H, m, H4, H6, H15-H17), 7.15 (2H, da, $J = 7.2$ Hz, H14, H18), 7.05 (1H, td, $J = 7.5, 0.7$ Hz, H5), 6.79 (1H, da, $J = 7.5$ Hz, H7), 6.68 (1H, da, $J = 7.6$ Hz, H10), 4.94 (1H, qa, $J = 7.2$ Hz, H11), 3.06 (3H, s, H19), 2.77, 2.64 (2H, sistema AB, $J = 14.3$ Hz, H8), 1.42 (3H, s, H20), 1.32 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H12); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 180.3 (C2), 167.8 (C9), 143.0 (C13), 142.6 (C7a), 132.9 (C3a), 128.4 (C15, C17), 128.0 (C6), 127.0 (C16), 126.0 (C14, C18), 122.8 (C4), 122.6 (C5), 108.2 (C7), 48.2 (C11), 46.3 (C3), 43.8 (C8), 26.1 (C19), 23.7 (C20), 21.4 (C12). IR (CHCl_3) ν_{max} 3301, 3059, 3029, 2970, 2927, 2870, 1702, 1651, 1614 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 322 (M^+ , 16), 174 (28), 160 (21), 130 (9), 120 (100). Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C 74.51; H 6.88; N 8.69, encontrado: C 74.10; H 6.89; N 8.59.



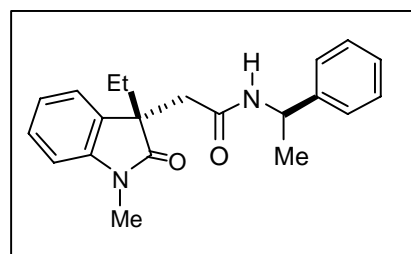
(3R,11S)-N-(1'-feniletil)-2-[1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3R,11S)-54a].

Preparado a partir del ácido **53a** como cristales incoloros (0.32 g, 42%), p.f. 126-127 °C (EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{20} = -159.5$ ($c = 1$, EtOH). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.20 (5H, m, H4, H6, H15-H17), 7.15 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, H14, H18), 7.07 (1H, td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, H5), 6.84 (1H, da, $J = 7.6$ Hz, H7), 6.64 (1H, da, $J = 7.8$ Hz, H10), 4.94 (1H, q, $J = 7.2$ Hz, H11), 3.22 (3H, s, H19), 2.80, 2.66 (2H, sistema AB, $J = 14.6$ Hz, H8), 1.36 (3H, s, H20), 1.33 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H12); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 180.5 (C2), 167.9 (C9), 142.9 (C13), 142.8 (C7a), 133.1 (C3a), 128.4 (C15, C17), 128.1 (C6), 127.0 (C16), 126.0 (C14, C18), 122.8 (C5), 122.7 (C4), 108.2 (C7), 48.4 (C11), 46.3 (C3), 44.0 (C8), 26.3 (C19), 23.6 (C20), 21.6 (C12); IR (CHCl_3) ν_{max} 3300, 3059, 2969, 2925, 1702, 1652, 1614 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 322 (M^+ , 17), 174 (25), 160 (18), 120 (100). EMAR (IE) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 323.1760, encontrado: 323.1753.



(3R,11R)-N-(1'-feniletil)-2-[1-metil-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3R,11R)-54b].

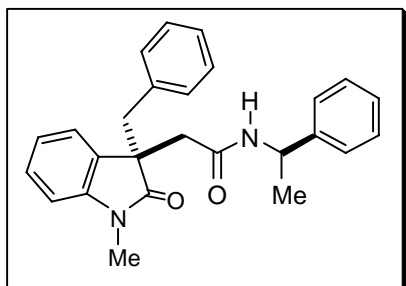
Preparado a partir del ácido **53b** como cristales incoloros (0.34 g, 43%), p.f. 131-132 °C (Et₂O/hexano). $[\alpha]_D^{20} = +73.0$ ($c = 1$, EtOH). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.18 (5H, m, H4, H6, H15-H17), 7.12 (2H, dda, $J = 8.3, 1.6$ Hz, H14, H18), 7.06 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H5), 6.78 (1H, da, $J = 7.9$ Hz, H7), 6.50 (1H, da, $J = 7.0$ Hz, H10), 4.92 (1H, qa, $J = 7.3$ Hz, H11), 3.03 (3H, s, H19), 2.79, 2.64 (2H, sistema AB, $J = 14.2$ Hz, H8), 1.92 (1H, dc, $J = 13.6, 7.3$ Hz, H20A), 1.85 (1H, dc, $J = 13.6, 7.3$ Hz, H20B), 1.30 (3H, da, $J = 7.0$ Hz, H12), 0.57 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H21); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179.7 (C2), 167.8 (C9), 143.6 (C7a), 143.0 (C13), 130.7 (C3a), 128.4 (C15, C17), 128.0 (C6), 127.0 (C16), 126.1 (C14, C18), 123.1 (C4), 122.6 (C5), 108.0 (C7), 51.3 (C3), 48.1 (C11), 43.3 (C8), 30.7 (C20), 25.9 (C19), 21.3 (C12), 8.1 (C21); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3303, 3059, 3030, 2969, 2932, 2878, 1699, 1648 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 336 (M⁺, 20), 321 (8), 200 (21), 188 (28), 146 (21), 120 (100), 105 (16). EMAR (IE) m/z calculado para C₂₁H₂₅N₂O₂ (M + H⁺): 337.1916, encontrado: 337.1909.



(3S,11R)-N-(1'-feniletil)-2-[1-metil-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3S,11R)-54b].

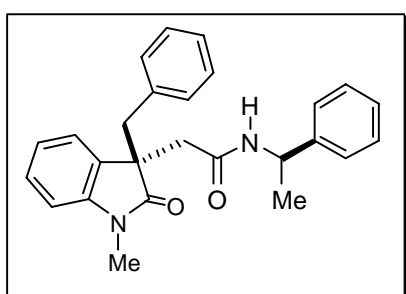
Preparado a partir del ácido **53b** como cristales incoloros (0.33 g, 42%), p.f. 111-112 °C (Et₂O/hexano). $[\alpha]_D^{20} = +143.1$ ($c = 1$, EtOH). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.17 (5H, m, H4, H6, H15-H17), 7.12 (2H, dda, $J = 8.0, 1.8$ Hz, H14, H18), 7.07 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H5), 6.83 (1H, da, $J = 7.8$ Hz, H7), 6.47 (1H, da, $J = 7.8$ Hz, H10), 4.91 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H11), 3.22 (3H, s, H19), 2.82, 2.65 (2H, sistema AB, $J = 14.4$ Hz, H8), 1.89 (1H, dc, $J = 13.5, 7.3$ Hz, H20A), 1.79 (1H, dc, $J = 13.5, 7.3$ Hz, H20B), 1.30 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H12), 0.56 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, H21); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179.8 (C2), 167.8 (C9), 143.7 (C7a), 142.9 (C13), 130.9 (C3a), 128.4 (C15, C17), 128.1 (C6), 127.0 (C16), 126.0 (C14, C18), 123.0 (C4), 122.6 (C5), 108.0 (C7), 51.2 (C3), 48.3 (C11), 43.5 (C8), 30.6 (C20), 26.1 (C19), 21.5 (C12), 8.1 (C21); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3307, 3058, 3029, 2968, 2932, 1702, 1651 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 336 (M⁺, 24),

321 (10) 200 (24), 188 (33), 146 (21), 120 (100). EMAR m/z calculado para $C_{21}H_{25}N_2O_2$ ($M + H^+$): 337.1916, encontrado: 337.1912.



(3R,11R)- N-(1'-feniletil)-2-[1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3R,11R)-54c].

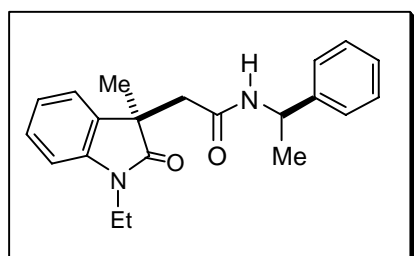
Preparado a partir del ácido **53c** como cristales incoloros (0.39 g, 41%), p.f. 137-138 °C (EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{20} = +29.1$ ($c = 1$, EtOH). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.14 (5H, m, H4, H6, H16, H23, H25), 7.11 (2H, dda, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H14, H18), 7.08-6.99 (5H, m, H5, H15, H17, H21, H24), 6.77 (2H, dda, $J = 7.8, 1.7$ Hz, H22, H26), 6.51 (1H, da, $J = 7.8$ Hz, H7), 6.41 (1H, da, $J = 7.6$ Hz, H10), 4.96 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H11), 3.13, 3.09 (2H, sistema AB, $J = 12.9$ Hz, H20), 2.96, 2.76 (2H, sistema AB, $J = 14.3$ Hz, H8), 2.76 (3H, s, H19), 1.35 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H12); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179.0 (C2), 167.7 (C9), 143.2 (C7a), 143.0 (C13), 134.9 (C21), 130.0 (C3a), 129.9 (C22, C26), 128.5 (C15, C17), 128.2 (C6), 127.4 (C23, C25), 127.1 (C16), 126.7 (C24), 126.1 (C14, C18), 123.9 (C4), 122.4 (C5), 108.0 (C7), 52.4 (C3), 48.3 (C11), 43.8 (C20), 42.8 (C8), 25.7 (C19), 21.4 (C12); IR ($CHCl_3$) ν_{max} 3301, 3060, 3030, 2972, 2927, 1698, 1649 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 398 (M^+ , 14), 321 (13), 276 (29), 236 (100), 160 (55), 105 (32). EMAR (IE) m/z calculado para $C_{26}H_{27}N_2O_2$ ($M + H^+$): 399.2073, encontrado: 399.2066.



(3S,11R)- N-(1'-feniletil)-2-[1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3S,11R)-54c].

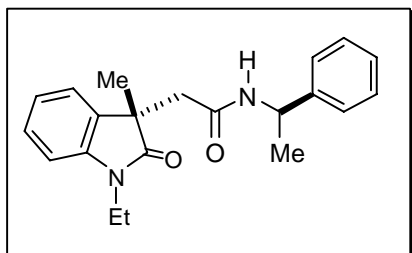
Preparado a partir del ácido **53c** como cristales incoloros (0.40 g, 42%), p.f. 182-183 °C (CH_2Cl_2 /hexano). $[\alpha]_D^{20} = +177.7$ ($c = 1$, EtOH). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-6.98 (11H, m, H4-H6, H14-H18, H23-H25), 6.74 (2H, dda, $J = 7.7, 1.3$ Hz, H22, H26), 6.64 (1H, da, $J = 8.1$ Hz, H10), 6.56 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H7), 4.94 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H11), 3.06, 3.03 (2H, sistema AB, $J = 12.9$ Hz, H20), 2.95 (3H, s, H19), 2.95, 2.76 (2H, sistema AB, $J = 14.5$ Hz, H8), 1.32 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H12); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179.0 (C2), 167.7

(C9), 143.3 (C7a), 142.9 (C13), 134.8 (C21), 130.1 (C3a), 129.8 (C22, C26), 128.4 (C15, C17), 128.2 (C6), 127.4 (C23, C25), 127.0 (C16), 126.6 (C24), 126.0 (C14, C18), 123.7 (C4), 122.2 (C5), 107.9 (C7), 52.1 (C3), 48.3 (C11), 43.4 (C20), 42.7 (C8), 25.9 (C19), 21.5 (C12); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3288, 3061, 3030, 2959, 2925, 2854, 1702, 1648 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 398 (M⁺, 17), 277 (14), 236 (100), 160 (67), 120 (34), 105 (37). EMAR (IE) m/z calculado para C₂₆H₂₇N₂O₂ (M + H⁺): 399.2073, encontrado: 399.2072.



(3R,11R)- N-(1'-feniletil)-2-[1-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3R,11R)-54d].

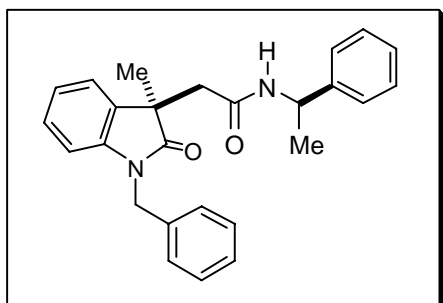
Preparado a partir del ácido **53d** como cristales incoloros (0.33 g, 41%), p.f. 126-127 °C (Et₂O/hexano). $[\alpha]_D^{20} = +74.8$ ($c = 1$, EtOH). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.19 (5H, m, H4, H6, H15-H17), 7.17 (2H, dda, $J = 7.2, 2.2$ Hz, H14, H18), 7.04 (1H, td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, H5), 6.83 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, H7), 6.68 (1H, da, $J = 7.3$ Hz, H10), 4.98 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H11), 3.73 (1H, dc, $J = 14.1, 7.2$ Hz, H19A), 3.58 (1H, dc, $J = 14.2, 7.2$ Hz, H19B), 2.76, 2.63 (2H, sistema AB, $J = 14.4$ Hz, H8), 1.43 (3H, s, H21), 1.35 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H12), 1.20 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H20); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 180.0 (C2), 167.9 (C9), 143.1 (C13), 141.7 (C7a), 133.3 (C3a), 128.4 (C15, C17), 128.0 (C6), 127.0 (C16), 126.1 (C14, C18), 123.1 (C4), 122.6 (C5), 108.4 (C7), 48.4 (C11), 46.2 (C3), 43.8 (C8), 34.6 (C19), 23.6 (C21), 21.5 (C12), 12.5 (C20); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3310, 3059, 3030, 2973, 2928, 1698, 1652 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 336 (M⁺, 23), 188 (33), 174 (21), 128 (11), 120 (100). Análisis calculado para C₂₁H₂₄N₂O₂: C 74.97; H 7.19; N 8.33, encontrado: C 74.90; H 7.18; N 8.20.



(3S,11R)- N-(1'-feniletil)-2-[1-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3S,11R)-54d].

Preparado a partir del ácido **53d** como cristales incoloros (0.33 g, 41%), p.f. 152-153 °C (Et₂O/hexano). $[\alpha]_D^{20} = +145.8$

(*c* = 1, EtOH). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.20 (5H, m, H4, H6, H15-H17), 7.17 (2H, dda, *J* = 7.3, 1.8 Hz, H14, H18), 7.06 (1H, td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, H5), 6.86 (1H, da, *J* = 7.6 Hz, H7), 6.71 (1H, da, *J* = 7.6 Hz, H10), 4.96 (1H, q, *J* = 7.0 Hz, H11), 3.82 (1H, dc, *J* = 14.1, 7.3 Hz, H19A), 3.73 (1H, dc, *J* = 14.1, 7.3 Hz, H19B), 2.78, 2.65 (2H, sistema AB, *J* = 14.6 Hz, H8), 1.36 (3H, s, H21), 1.35 (3H, d, *J* = 7.9 Hz, H12), 1.27 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H20); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 180.1 (C2), 167.9 (C9), 143.0 (C13), 141.8 (C7a), 133.4 (C3a), 128.4 (C15, C17), 128.0 (C6), 127.0 (C16), 126.1 (C14, C18), 123.0 (C4), 122.5 (C5), 108.4 (C7), 48.5 (C11), 46.2 (C3), 43.9 (C8), 34.7 (C19), 23.6 (C21), 21.7 (C12), 12.6 (C20); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3307, 3057, 3030, 2968, 2932, 2878, 1704, 1651 cm⁻¹; EMIE *m/z* (intensidad relativa) 336 (M⁺, 24), 321 (10), 200 (23), 188 (33), 146 (22), 120 (100), 105 (16). Análisis calculado para C₂₁H₂₄N₂O₂: C 74.97; H 7.19; N 8.33, encontrado: C 74.74; H 7.31; N 8.27.

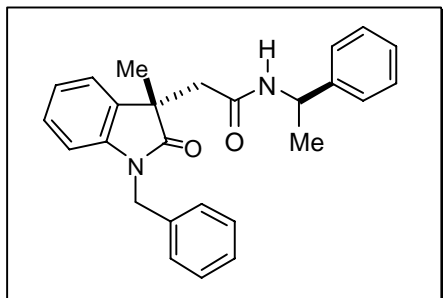


(3R,11R)- N-(1'-feniletil)-2-[1-bencil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3R,11R)-54e].

Preparado a partir del ácido **53e** como sólido amarillo (0.39 g, 41%), p.f. 64-65 °C (solidificó en reposo). $[\alpha]_D^{20} = +66.7$

(*c* = 1, EtOH). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.22 (8H, m, H4, H15-H17, H21-H25), 7.22 (2H, dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, H14-H18), 7.14 (1H, td, *J* = 7.6, 0.7 Hz, H6), 7.00 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, H5), 6.67 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H7), 6.55 (1H, da, *J* = 7.9 Hz, H10), 4.99 (1H, q, *J* = 8.2 Hz, H11), 4.97 y 4.57 (2H, AB, *J* = 16.0 y 15.8 Hz, H19), 2.83 y 2.69 (2H, AB, *J* = 14.5 Hz, H8), 1.50 (3H, s, H26), 1.33 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H12); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 180.6 (C2), 167.9 (C9), 143.0 (C13), 141.8 (C7a), 135.7 (C20), 133.1 (C3a), 128.7 (C22-24), 128.5 (C15-C17), 128.0 (C6), 127.5 (C23), 127.1 (C16), 127.1 (C21-25), 126.2 (C14-C18), 122.9 (C4), 122.8 (C5), 109.3 (C7), 48.4 (C11), 46.3 (C3), 43.9 (C8), 43.6 (C19), 23.9 (C26), 21.5 (C12); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3316, 3060, 3029, 3005,

2971, 2927, 1702, 1656, 1613 y 1468 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 398 (21), 250 (24), 120 (100), 77 (13). EMAR (IE) m/z 398.1993 (calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, (M^+) 398.1994).

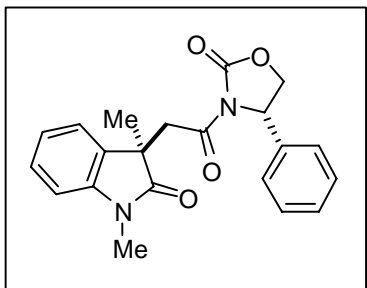


(3S,11R)- N-(1'-feniletil)-2-[1-bencil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3S,11R)-54e].

Preparado a partir del ácido **53e** como sólido blanco (0.38 g, 40%), p.f. 125-126 °C (solidificó en reposo). $[\alpha]_D^{20} = +146.3$ ($c = 1$, EtOH). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.11 (12H, m, H4, H6, H14-H18, H21-H25), 7.01 (1H, td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, H5), 6.69 (1H, da, $J = 7.5$ Hz, H7), 6.57 (1H, da, $J = 7.8$ Hz, H10), 5.06 y 4.79 (2H, AB, $J = 15.7$ y 15.8 Hz, H19), 4.97 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H11), 2.85 y 2.71 (2H, AB, $J = 14.5$ Hz, H8), 1.43 (3H, s, H26), 1.35 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H12); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 180.6 (C2), 167.9 (C9), 143.0 (C13), 141.9 (C7a), 135.7 (C20), 133.1 (C3a), 128.7-128.5 (C6, C15-C17, C22-C24), 127.1 (C21, C25), 126.1 (C14, C18), 122.8 (C4), 122.7 (C5), 48.5 (C11), 46.3 (C3), 43.9 (C8), 43.7 (C19), 24.0 (C26), 21.6 (C12); IR (CHCl_3) ν_{max} 3318, 3061, 3030, 2970, 2927, 2870, 1702, 1649, 1613, 1468 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 398 (36), 250 (30), 208 (11), 120 (100), 91 (48). EMAR (IE) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): 399.2073, encontrado: 399.2064.

Procedimiento general para la preparación de las imidas diastereoméricas (3R,11S)- y (3S,11S)-61a,61c,61f y 61g.

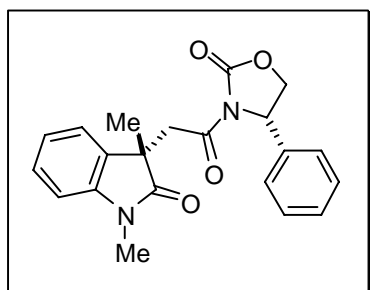
A una solución del ácido correspondiente (3.20 mmol) **53a**, **53c**, **53f** o **53g** en CH_2Cl_2 (20 mL) se adicionó (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona (0.52 g, 3.2 mmol), 4-DMAP (0.17 g, 1.4 mmol) y DCC (0.76 g, 3.68 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 horas y se calentó bajo reflujo por 2.5 h. Posteriormente, se enfrió, se filtró y se concentró. El correspondiente crudo de reacción **61a**, **61c**, **61f** o **61g** se purificó por cromatografía en columna flash sobre sílica gel con AcOEt/ hexano 2:3 para **61a** y **61c**, con AcOEt/ hexano 1:2 para **61f** y **61g**.



***N*-[(3*R*)-(1-metil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)-61a].**

Preparado a partir del ácido **53a** como sólido blanco (0.23 g, 45%), p.f. 197-198°C (MeOH). $[\alpha]_D^{20} = +118.7$ ($c = 1$, CHCl₃).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.26 (3H, señales traslapadas, H17-H19), 7.26 (1H, td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, H6), 7.13 (3H, señales traslapadas, H4, H16, H20), 7.00 (1H, td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, H5), 6.83 (1H, da, $J = 7.7$ Hz, H7), 5.16 (1H, dd, $J = 8.8, 3.3$ Hz, H14), 4.52 (1H, t, $J = 8.8$ Hz, H13A), 4.14 (1H, dd, $J = 8.8, 3.3$ Hz, H13B), 3.90 y 3.37 (2H, AB, $J = 17.4$ Hz, H8), 3.16 (3H, s, H21), 1.39 (3H, s, H22); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 179.6 (C2), 168.7 (C9), 153.8 (C11), 143.6 (C7a), 138.4 (C15), 133.2 (C3a), 129.1 (C17, C19), 128.5 (C18), 127.9 (C6), 125.5 (C16, C20), 122.1 (C5), 121.7 (C4), 108.1 (C7), 70.0 (C13), 57.1 (C14), 45.4 (C3), 42.0 (C8), 26.3 (C21), 24.6 (C22); IR (KBr) ν_{\max} 3053, 3034, 2972, 2926, 1787, 1719, 1613, 1495, 1472, 1454 cm⁻¹; EMAR (FAB+) m/z calculado para C₂₁H₂₀N₂O₄ (M⁺): 364.1423, encontrado: 364.1416.

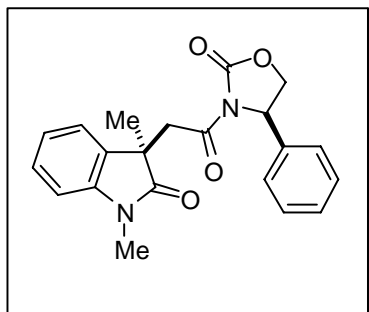


***N*-[(3*S*)-(1-metil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)-61a].**

Preparado a partir del ácido **53a** como cristales incoloros (0.23 g, 45%), p.f. 172-173°C (MeOH). $[\alpha]_D^{20} = +184.3$ ($c = 1$, CHCl₃).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.22-7.10 (5H, señales traslapadas, H4, H6, H17-H19), 6.98 (1H, td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, H5), 6.81 (2H, m, H16, H20), 6.71 (1H, dd, $J = 8.2, 0.7$ Hz, H7), 5.22 (1H, dda, $J = 8.5, 3.5$ Hz, H14), 4.52 (1H, ta, $J = 8.7$ Hz, H13A), 4.05 (1H, m, H13B), 4.02 y 3.35 (2H, AB, $J = 17.1$ Hz, H8), 3.13 (3H, s, H21), 1.38 (3H, s, H22); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179.9 (C2), 168.6 (C9), 153.6 (C11), 143.5 (C7a), 138.2 (C15), 132.8 (C3a), 128.8 (C17, C19), 128.0 (C18), 127.9 (C6), 125.0 (C16, C20), 122.0 (C5), 121.8 (C4), 108.1 (C7), 69.9 (C13), 57.0 (C14), 45.6 (C3), 41.7 (C8), 26.2 (C21), 24.6 (C22); IR (en película) ν_{\max} 3057, 3009, 2969, 2928, 1779, 1710, 1614, 1495, 1472, 1453

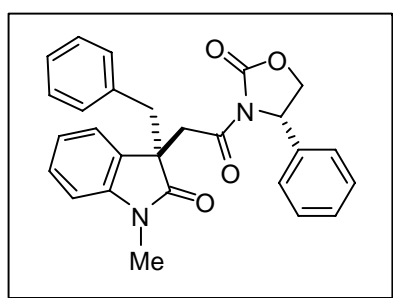
cm⁻¹; EMIE *m/z* (intensidad relativa) 364 (M⁺, 100), 186 (22), 174 (18), 160 (16); EMAR (FAB+) *m/z* calculado para C₂₁H₂₀N₂O₄ (M⁺): 364.1423, encontrado: 364.1415.



***N*-[(3*R*)-(1-metil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*R*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*R*)- 61a].**

Preparado a partir del ácido **53a** como cristales incoloros (0.23 g, 45%), p.f. 172-173°C (MeOH). $[\alpha]_D^{20} = -183.5$ ($c = 1$, EtOH). RMN de ¹H, (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21-7.12 (5H, señales traslapadas, H4, H6, H17-H19), 6.98 (1H, td, $J = 7.5, 1.1$ Hz,

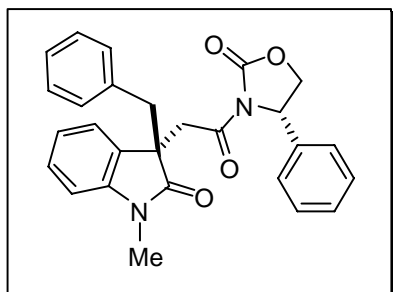
H5), 6.83 (2H, m, H16, H20), 6.71 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H7), 5.25 (1H, dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz, H14), 4.56 (1H, t, $J = 8.7$ Hz, H13A), 4.09 (1H, dd, $J = 8.8, 3.5$ Hz, H13B), 4.02 y 3.36 (2H, AB, $J = 17.1$ Hz, H8), 3.15 (3H, s, H21), 1.39 (3H, s, H22); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179.9 (C2), 168.7 (C9), 154.0 (C11), 143.6 (C7a), 138.2 (C15), 132.8 (C3a), 128.8 (C17, C19), 128.0 (C18), 127.9 (C6), 125.0 (C16, C20), 122.1 (C5), 121.9 (C4), 108.2 (C7), 70.0 (C13), 57.1 (C14), 45.7 (C3), 41.8 (C8), 26.3 (C21), 24.7 (C22); IR (en película) ν_{\max} 3011, 2969, 2927, 1779, 1709, 1614, 1495, 1472, 1453 cm⁻¹; EMIE *m/z* (intensidad relativa) 364 (M⁺, 100), 186 (29), 174 (30), 160 (27), 132 (11), 130 (12).



***N*-[(3*R*)-(1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)- 61c].**

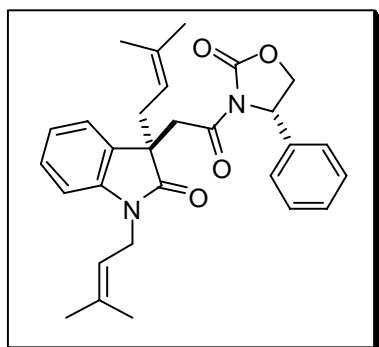
Preparado a partir del ácido **53c** como cristales blancos (0.26 g, 42%), p.f. 190-191°C (CH₂Cl₂/MeOH). $[\alpha]_D^{20} = 138.9^\circ$ ($c=1$, EtOH). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.00 (10H, señales traslapadas, H4, H6, H17-H19, H24-H28), 6.97 (1H, td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, H5), 6.78 (2H, dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, H24, H28), 6.54 (1H, da, $J = 7.6$ Hz, H7), 5.18 (1H, dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz, H14), 4.53 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, H13A), 4.15 (1H, dd, $J = 8.8, 3.5$ Hz, H13B), 4.03 y 3.53 (2H, AB, $J = 17.4$ Hz, H8), 3.07 (2H, s, H22), 2.87 (3H, s, H21); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 178.2 (C2), 168.6 (C9), 153.9 (C11), 144.2 (C7a), 138.4 (C15), 134.7 (C23), 130.4 (C3a), 130.0 (C24, C28) 129.1 (C17, C19), 128.6 (C18), 128.1 (C6), 127.4 (C25, C27), 126.6 (C26), 125.5 (C16, C20), 122.7 (C4), 121.7 (C5), 107.8 (C7), 70.1 (C13), 57.1 (C14), 51.2 (C3), 44.1 (C22),

41.0 (C8), 25.9 (C21); IR (en película) ν_{\max} 3060, 3031, 2921, 1780, 1708, 1613, 1495, 1471, 1455 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 440 (M^+ , 18), 186 (100).



***N*-[(3*R*)-(1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-yl)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)-61c].**

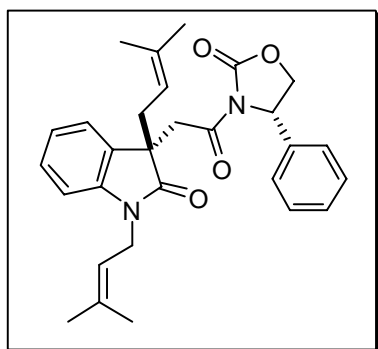
Preparado a partir del ácido **53c** como cristales incoloros (0.26 g, 42%), p.f. 168-169°C (AcOEt/hexano). $[\alpha]_D^{20} = +183.7^\circ$ ($c = 1$, EtOH). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.15-7.00 (8H, señales traslapadas, H4, H6, H17-H19, H25-H27), 6.94 (1H, ta, $J = 7.4$ Hz, H5), 6.81-6.74 (4H, señales traslapadas, H16, H20, H24, H28), 6.42 (1H, da, $J = 7.6$ Hz, H7), 5.20 (1H, dda, $J = 8.4, 3.3$ Hz, H14), 4.50 (1H, ta, $J = 8.0$ Hz, H13A), 4.14 y 3.51 (2H, AB, $J = 17.2$ Hz, H8), 4.03 (1H, dd, $J = 8.8, 3.5$ Hz, H13B), 3.06 (2H, s, H22), 2.84 (3H, s H21); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 178.4 (C2), 168.5 (C9), 153.7 (C11), 144.0 (C7a), 138.1 (C15), 134.6 (C23), 130.0 (C3a), 129.9 (C24, C28) 128.7 (C17, C19), 127.9 (C6, C18), 127.3 (C25, C27), 126.5 (C26), 124.9 (C16, C20), 122.6 (C4), 121.5 (C5), 107.7 (C7), 69.9 (C13), 57.0 (C14), 51.3 (C3), 44.2 (C22), 40.8 (C8), 25.8 (C21); IR (en película) ν_{\max} 3060, 3030, 2918, 1780, 1709, 1614, 1495, 1471, 1455 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 440 (M^+ , 13), 186 (100), 91 (10).



***N*-[(3*R*)-1,3-bis(3-metil-2-butenil)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)-61f].**

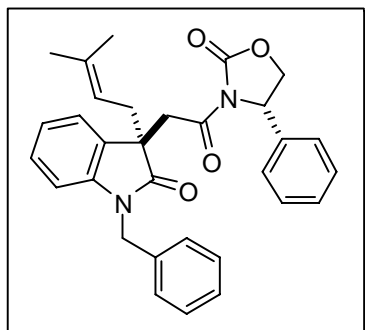
Preparado a partir del ácido **53f** como sólido blanco (0.28g, 42%), p.f. 122-123 °C (éter/hexano). $[\alpha]_D^{20} = +90.0^\circ$ ($c = 1$, EtOH). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.25 (3H, señales traslapadas, H17-H19), 7.20 (1H, ta, $J = 7.7$ Hz, H6), 7.14 (2H, da, $J = 8.0$ Hz, H16, H20), 7.11 (1H, dd, $J = 7.3, 0.7$ Hz, H4), 6.96 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H5), 6.74 (1H, da, $J = 7.7$ Hz, H7), 5.15 (1H, dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz, H14), 5.02 (1H, tm, $J = 6.6$ Hz, H22), 4.81 (1H, tm, $J = 7.7$ Hz, H27), 4.51 (1H, ta, $J = 8.8$ Hz, H13A), 4.33 (1H, dd, $J = 15.8, 6.6$ Hz, H21A), 4.18-4.10 (2H, señales traslapadas, H13B, H21B), 3.93 y 3.40 (2H, AB, $J = 17.6$ Hz, H8), 2.49 (1H, dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, H26A), 2.44 (1H, dd, $J = 13.7, 7.5$ Hz, H26B), 1.74 (3H, s, H24), 1.65 (3H, s, H25), 1.57 (3H, s, H29), 1.47 (3H,

s, H30); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 178.4 (C2), 168.7 (C9), 153.8 (C11), 143.5 (C7a), 138.5 (C15), 136.1 (C28), 135.7 (C23), 131.6 (C3a), 128.5 (C17, C19) 127.7 (C18), 127.7 (C6), 125.6 (C16, C20), 122.2 (C4), 121.6 (C5), 118.8 (C22), 116.9 (C27), 108.3 (C7), 70.0 (C13), 57.1 (C14), 49.6 (C3), 40.8 (C8), 37.9 (C21), 36.7 (C26), 25.8 (C29), 25.8 (C25), 18.0 (C24), 17.9 (C30); IR (KBr) ν_{max} 3036, 2965, 2919, 2855, 1793, 1724, 1611, 1489, 1467, 1436 cm^{-1} ; EMAR (FAB+) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+): 472.2362, encontrado: 472.2361.



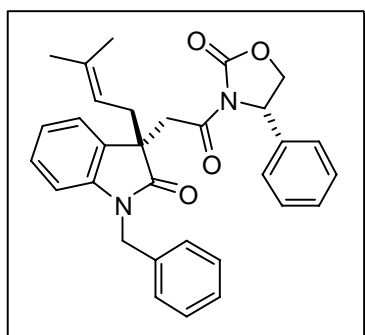
***N*-[(3*S*)-1,3-bis(3-metilbut-2-enil)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)- 61f].**

Preparado a partir del ácido **53f** como un aceite incoloro (0.28g, 42%), $[\alpha]_D^{20} = -4.4$ ($c = 1$, EtOH). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.18 (1H, ddd, $J = 7.3, 1.2, 0.5$ Hz, H4), 7.17-7.10 (4H, señales traslapadas, H6, H17-H19), 6.93 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H5), 6.79 (2H, m, H16, H20), 6.63 (1H, ddd, $J = 7.7, 1.0, 0.5$ Hz, H7), 5.23 (1H, dd, $J = 8.6, 3.6$ Hz, H14), 4.97 (1H, tsept, $J = 6.5, 1.4$ Hz, H22), 4.82 (1H, tsept, $J = 7.6, 1.4$ Hz, H27), 4.55 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, H13A), 4.38 (1H, dda, $J = 15.8, 6.2$ Hz, H21A), 4.10 (1H, dda, $J = 15.5, 6.3$ Hz, H21B), 4.07 (1H, dd, $J = 8.4, 4.1$ Hz, H13B), 4.10 y 3.32 (2H, AB, $J = 16.9$ Hz, H8), 2.50 (1H, dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, H26A), 2.47 (1H, dd, $J = 13.7, 7.7$ Hz, H26B), 1.76 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H24), 1.65 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H25), 1.56 (3H, d, $J = 1.0$ Hz, H29), 1.46 (3H, d, $J = 1.2$ Hz, H30); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 178.6 (C2), 168.7 (C9), 153.7 (C11), 143.5 (C7a), 138.3 (C15), 136.0 (C28), 135.4 (C23), 131.0 (C3a), 128.8 (C17, C19) 127.9 (C18), 127.7 (C6), 125.0 (C16, C20), 122.5 (C4), 121.6 (C5), 119.0 (C22), 116.9 (C27), 108.5 (C7), 69.9 (C13), 57.2 (C14), 50.0 (C3), 40.3 (C8), 38.0 (C21), 36.8 (C26), 25.8 (C29), 25.5 (C25), 18.0 (C24), 17.9 (C30); IR (en película) ν_{max} 3057, 3033, 2917, 2856, 1781, 1709, 1611, 1489, 1467, 1456 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 472 (M^+ , 8), 404 (100), 267 (49), 241 (51), 185 (16), 172 (14), 158 (12), 145 (13); EMAR (FAB+) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+): 472.2362, encontrado: 472.2361.



***N*-[(3*R*)-1-bencil-3-(3-metil-2-butenil)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*R*,14*S*)- 61g].**

Preparado a partir del ácido **53g** como sólido amarillo (0.30 g, 43%), p.f. 74-75 °C (solidifica en reposo), $[\alpha]_D^{20} = +119.8^\circ$ ($c = 1$, EtOH). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.10 (11H, señales traslapadas, H4, H16-H20, H23-H27), 7.08 (1H, td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, H6), 6.93 (1H, td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, H5), 6.60 (1H, da, $J = 7.6$ Hz, H7), 5.12 (1H, dd, $J = 8.6, 3.6$ Hz, H14), 4.88 y 4.77 (2H, AB, $J = 15.9$ Hz, H21), 4.84 (1H, tsept, $J = 7.8, 1.4$ Hz, H29), 4.46 (1H, ta, $J = 8.7$ Hz, H13A), 4.11 (1H, dda, $J = 8.9, 3.7$ Hz, H13B), 3.95 y 3.49 (2H, AB, $J = 17.7$ Hz, H8), 2.53 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, H28), 1.58 (3H, d, $J = 0.7$ Hz, H31), 1.50 (3H, d, $J = 1.0$ Hz, H32); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 179.0 (C2), 168.7 (C9), 153.8 (C11), 143.4 (C7a), 138.4 (C15), 136.3 (C30), 136.0 (C22), 131.4 (C3a), 129.0 (C17, C19), 128.5 (C18), 128.4 (C24, C26), 127.7 (C6), 127.2 (C23, C27), 127.1 (C25), 125.6 (C16, C20), 122.1 (C4), 121.8 (C5), 116.9 (C29), 108.8 (C7), 69.9 (C13), 57.1 (C14), 49.7 (C3), 43.7 (C21), 41.2 (C8), 36.9 (C28), 25.8 (C31), 17.9 (C32); IR (en película) ν_{max} 3061, 3031, 2972, 2917, 2857, 1780, 1710, 1614, 1490, 1466, 1456 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 494 (M^+ , 1), 428 (28), 426 (100), 290 (35), 264 (34), 263 (20), 236 (19), 91 (34); EMAR (FAB+) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+): 494.2206, encontrado: 494.2197.



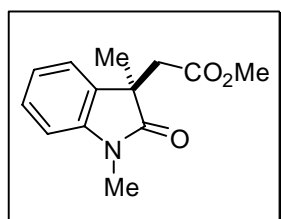
***N*-[(3*S*)-1-bencil-3-(3-metil-2-butenil)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*S*,14*S*)-61g].**

Preparado a partir del ácido **53f** como cristales incoloros (0.30 g, 43%), p.f. 173-174 °C (AcOEt/hexano). $[\alpha]_D^{20} = +63.7^\circ$ ($c = 1$, EtOH). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.24-7.09 (9H, señales traslapadas, H4, H17-H19, H23-H27), 7.05 (1H, td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, H6), 6.93 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H5), 6.79 (2H, m, H16, H20), 6.48 (1H, da, $J = 7.5$ Hz, H7), 5.26 (1H, dd, $J = 8.6, 3.7$ Hz, H14), 5.06 y 4.64 (2H, AB, $J = 16.0$ Hz, H21), 4.84

(1H, tsept, $J = 7.6, 1.4$ Hz, H29), 4.57 (1H, t, $J = 8.7$ Hz, H13A), 4.17 y 3.37 (2H, AB, $J = 16.7$ Hz, H8), 4.09 (1H, dd, $J = 8.8, 3.7$ Hz, H13B), 2.55 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, H28), 1.57 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H31), 1.49 (3H, d, $J = 1.2$ Hz, H32); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 179.2 (C2), 168.8 (C9), 153.7 (C11), 143.4 (C7a), 138.2 (C15), 136.3 (C30), 136.0 (C22), 130.8 (C3a), 128.8 (C17, C19), 128.5 (C24, C26), 128.0 (C18), 127.8 (C6), 127.1 (C25), 127.0 (C23, C27), 125.0 (C16, C20), 122.5 (C4), 121.8 (C5), 116.9 (C29), 109.0 (C7), 69.9 (C13), 57.2 (C14), 50.2 (C3), 43.7 (C21), 40.6 (C8), 37.0 (C28), 25.8 (C31), 18.0 (C32); IR (en película) ν_{max} 3060, 3034, 2919, 1780, 1712, 1489, 1467, 1456 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 494 (M^+ , 7), 426 (100), 290 (32), 289 (33), 263 (36), 262 (20), 235 (44), 91 (51); EMAR (FAB+) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+): 494.2206, encontrado: 494.2206.

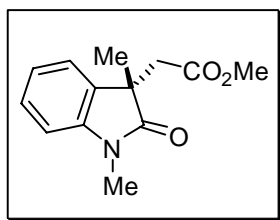
Procedimiento general de metanólisis de las imidas diastereoméricas (3R,14S)- y (3S,14S)-**61a**, **61f** y **61g**.

A una solución de la imida (3R,14S)- o (3S,14S)-**61a**, **61f** y **61g** (0.82 mmol) en metanol (15 mL) se adicionó lentamente *tert*-butilamina (1.3 mL, 12.4 mmol) y se dejó en agitación por 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL), se lavó con H_2O (1 x 10 mL), con solución saturada de NaHCO_3 (1 x 10 mL), con solución saturada de NaCl (1 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El correspondiente crudo resultante de la metanólisis de **61a**, **61f** y **61g** se purificó mediante cromatografía en columna rápida sobre sílica gel con AcOEt/hexano 1:3 para **55a**, con AcOEt/hexano 1:3 para **62a** y con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{MeOH}$ 600:400:1 para **63a**; con AcOEt/hexano 1:4 para **55f** y con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{MeOH}$ 800:200:1 para **63f**; con AcOEt/hexano 1:5 para **55g** y con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{MeOH}$ 400:600:1 para **63g**.



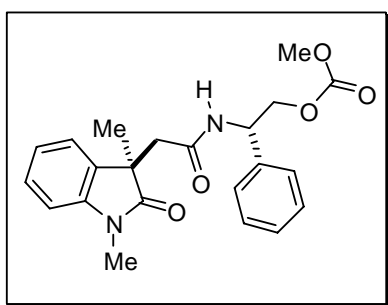
(*R*)-2-[1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetato de metilo (**55a**).

Preparado a partir de la imida (3R,14S)-**61a** como un aceite amarillo (34 mg, 18%), p.f. 173-174 °C (AcOEt/hexano). $[\alpha]_D^{20} = -19.5^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.²³



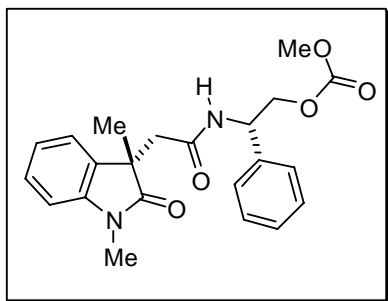
(S)-2-[1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55a).

Preparado a partir de la imida (3*S*,14*S*)-**61a** como un aceite amarillo (23 mg, 12%), p.f. 173-174 °C (AcOEt/hexano). $[\alpha]_D^{20} = +18.4$ ($c = 1$, CHCl₃). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.²³



(3*R*,11*S*)- N-(1'-feniletil metil carbonato)-2-[1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3*R*,11*S*)-62a].

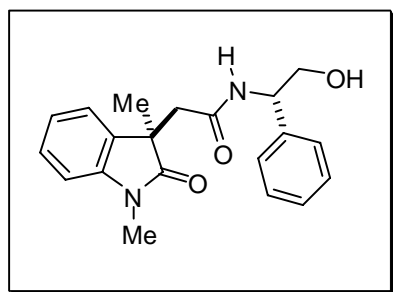
Preparado a partir de la imida (3*R*,14*S*)-**61a** como sólido blanco (55 mg, 20%), p.f. 104-105°C (éter). $[\alpha]_D^{20} = +55.4^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.17 (6H, señales traslapadas, H4, H6, H10, H17-H19), 7.20 (2H, dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, H16, H20), 7.04 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H5), 6.81 (1H, da, $J = 7.8$ Hz, H7), 5.18 (1H, dt, $J = 8.3, 5.7$ Hz, H11), 4.25 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, H12), 3.73 (3H, s, H14), 3.11 (3H, s, H21), 2.82 y 2.71 (2H, AB, $J = 14.6$ Hz, H8), 1.45 (3H, s, H22); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 180.4 (C2), 168.5 (C9), 155.4 (C13), 142.6 (C7a), 137.8 (C15), 133.0 (C3a), 128.6 (C17, C19), 128.1 (C6), 127.8 (C18), 126.7 (C16, C20), 122.8 (C4, C5), 108.2 (C7), 69.3 (C12), 54.8 (C14), 51.8 (C11), 46.2 (C3), 43.7 (C8), 26.2 (C21), 23.5 (C22); IR (en película) ν_{\max} 3316, 3060, 3031, 3008, 2960, 2927, 1750, 1704, 1614, 1539, 1495, 1471, 1452 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 396 (M⁺, 1), 364 (100), 321 (13), 320 (11), 186 (34), 174 (61), 160 (70), 130 (18); EMAR (FAB+) m/z calculado para C₂₂H₂₄N₂O₅ (M⁺): 396.1685, encontrado: 396.1689.



(3*S*,11*S*)- N-(1'-feniletil metil carbonato)-2-[1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3*S*,11*S*)-62a].

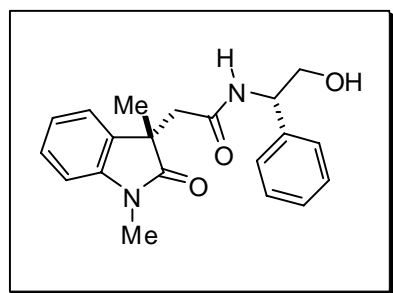
Preparado a partir de la imida (3*S*,14*S*)-**61a** como sólido blanco (69 mg, 25%), p.f. 148-149°C (éter). $[\alpha]_D^{20} = +5.8^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 - 7.20 (5H, señales traslapadas, H4, H6, H17-H19), 7.18 (2H, dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, H16, H20), 7.18 (1H, señal traslapada, H10), 7.06 (1H, td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, H5), 6.83 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H7), 5.17 (1H, dt, $J = 8.0, 5.7$ Hz, H11), 4.25 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, H12),

3.72 (3H, s, H14), 3.22 (3H, s, H21), 2.83 y 2.72 (2H, AB, $J = 14.7$ Hz, H8), 1.37 (3H, s, H22); RMN de ^{13}C , (75 MHz, CDCl_3): δ 180.4 (C2), 168.5 (C9), 155.5 (C13), 142.7 (C7a), 137.8 (C15), 133.1 (C3a), 128.6 (C17, C19), 128.1 (C6), 127.7 (C18), 126.7 (C16, C20), 122.7 (C4, C5), 108.3 (C7), 69.4 (C12), 54.8 (C14), 52.0 (C11), 46.2 (C3), 43.8 (C8), 26.3 (C21), 23.5 (C22); IR (en película) ν_{max} 3313, 3060, 3032, 3006, 2959, 2934, 1750, 1702, 1679, 1614, 1495, 1471, 1451 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 396 (M^+ , 1), 364 (100), 186 (28), 174 (27), 160 (24), 130 (10); EMAR (FAB+) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+): 396.1685, encontrado: 396.1689.



(3R,11S)- N-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)-2-[1-metil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3R,11S)-63a].

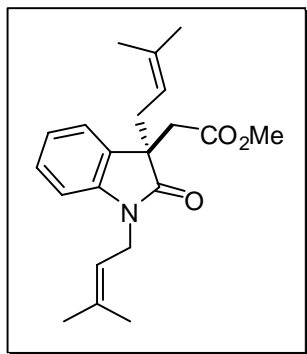
Preparado a partir de la imida (3R,14S)-61a como aceite incoloro (0.12 g, 36%), $[\alpha]_D^{20} = +38.4^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.20 (5H, señales traslapadas, H4, H6, H16-H18), 7.15 (2H, dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, H15, H19), 7.06 (1H, da, $J = 7.5$ Hz, H10), 7.05 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H5), 6.81 (1H, da, $J = 7.8$ Hz, H7), 4.89 (1H, ca, $J = 6.1$ Hz, H11), 3.66 (2H, sa, H12), 3.33 (1H, sa, H13), 3.10 (3H, s, H20), 2.79 y 2.66 (2H, AB, $J = 14.3$ Hz, H8), 1.43 (3H, s, H21); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 180.4 (C2), 169.3 (C9), 142.6 (C7a), 138.8 (C14), 133.0 (C3a), 128.5 (C16, C18), 128.1 (C6), 127.4 (C17), 126.7 (C15, C19), 122.8 (C4, C5), 108.3 (C7), 65.8 (C12), 55.4 (C11), 46.3 (C3), 43.6 (C8), 26.2 (C20), 23.4 (C21); IR (en película) ν_{max} 3321, 3060, 3031, 3006, 2966, 2928, 1698, 1660, 1614, 1543, 1495, 1471, 1453 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 339 ($[\text{M}^+ + 1]$, 81), 322 (17), 321 (72), 308 (44), 307 (100), 174 (52), 160 (17), 146 (13), 132 (12), 130 (15), 117 (12), 106 (39), 103 (12); EMAR (FAB+) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 339.1709, encontrado: 339.1700.



(3S,11S)- N-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)-2-[1-metil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3S,11S)-63a].

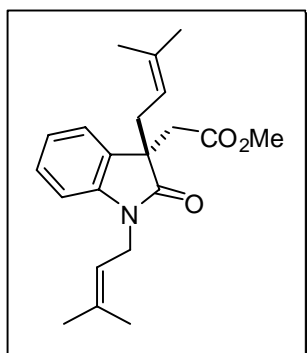
Preparado a partir de la imida (3S,14S)-61a como aceite incoloro (0.14 g, 44%), $[\alpha]_D^{20} = +20.2^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). RMN de

^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.12 (6H, señales traslapadas, H4, H6, H10, H16-H18), 7.10-7.02 (3H, señales traslapadas, H5, H15, H19), 6.82 (1H, dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, H7), 4.85 (1H, ca, $J = 6.0$ Hz, H11), 3.75-3.60 (2H, señales traslapadas, H12), 3.40 (1H, sa, H13), 3.19 (3H, s, H20), 2.91 y 2.81 (2H, AB, $J = 14.6$ Hz, H8), 1.38 (3H, sa, H21); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 180.7 (C2), 169.4 (C9), 142.9 (C7a), 138.8 (C14), 133.1 (C3a), 128.4 (C16, C18), 128.1 (C6), 127.3 (C17), 126.6 (C15, C19), 122.7 (C5), 122.6 (C4), 108.4 (C7), 65.8 (C12), 55.3 (C11), 46.3 (C3), 43.8 (C8), 26.4 (C20), 24.0 (C21); IR (em película) ν_{max} 3306, 3059, 3032, 2965, 2928, 1698, 1660, 1614, 1545, 1495, 1471, 1452 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 339 (M^+ , 67), 308 (40), 307 (100), 174 (54), 146 (13), 130 (14), 106 (34); EMAR (FAB+) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 338.1630, encontrado: 338.1634.



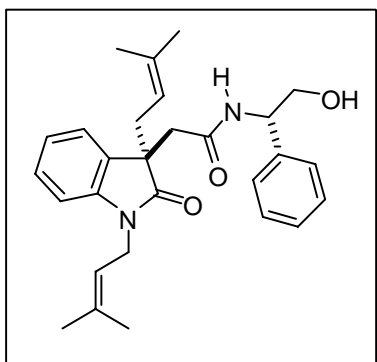
(R)-2-[1,3-Bis(3-metil-2-butenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55f).

Preparado a partir de la imida (3*R*,14*S*)-**61f** como aceite amarillo (67 mg, 24%), $[\alpha]_D^{20} = -2.7^\circ$ ($c = 1$ CHCl_3). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.²²



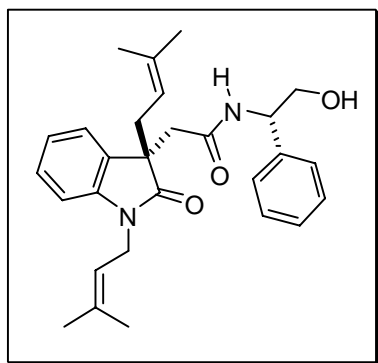
(S)-2-[1,3-Bis(3-metil-2-butenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55f).

Preparado a partir de la imida (3*S*,14*S*)-**61f** como aceite amarillo (31 mg, 11%), $[\alpha]_D^{20} = +1.8^\circ$ ($c = 1$, EtOH). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.²²



(3*R*,11*S*)- N-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-2-[1,3-bis(3-metil-2-butenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3*R*,11*S*)-63f].

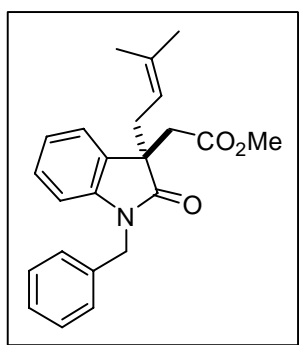
Preparado a partir de la imida (3*R*,14*S*)-**61f** como aceite incoloro (0.22 g, 61%), $[\alpha]_D^{20} = +6.6^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.19 (5H, señales traslapadas, H4, H6, H16-H18), 7.16 (2H, dda, $J = 7.6, 1.5$ Hz, H15, H19), 7.03 (1H, td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, H5), 6.96 (1H, da, $J = 7.5$ Hz, H10), 6.73 (1H, dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, H7), 5.00 (1H, tm, $J = 6.6$ Hz, H21), 4.92 (1H, ca, $J = 6.1$ Hz, H11), 4.72 (1H, tm, $J = 7.0$ Hz, H26), 4.38 (1H, dd, $J = 15.5, 6.1$ Hz, H20A), 3.95 (1H, dd, $J = 15.6, 6.8$ Hz, H20B), 3.77-3.64 (2H, señales traslapadas, H12), 3.09 (1H, sa, H13), 2.86 y 2.69 (2H, AB, $J = 14.3$ Hz, H8), 2.63 (1H, dd, $J = 13.9, 8.2$ Hz, H25A), 2.53 (1H, dd, $J = 13.9, 7.0$ Hz, H25B), 1.79 (3H, s, H23), 1.68 (3H, d, $J = 0.7$ Hz, H24), 1.53 (3H, s, H28), 1.46 (3H, s, H29); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179.2 (C2), 169.4 (C9), 142.6 (C7a), 138.8 (C14), 136.2 (C22), 136.0 (C27), 131.2 (C3a), 128.6 (C16, C18), 128.0 (C6), 127.5 (C17), 126.7 (C15, C19), 123.3 (C4), 122.4 (C5), 118.4 (C21), 116.9 (C26), 108.7 (C7), 66.2 (C12), 55.7 (C11), 50.7 (C3), 42.6 (C8), 37.9 (C20), 35.9 (C25), 25.7 (C28), 25.5 (C24), 18.0 (C23), 17.9 (C29); IR (en película) ν_{\max} 3319, 3060, 3031, 2969, 2915, 1695, 1661, 1612, 1540, 1489, 1467, 1453 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 446 (M⁺, 26), 429 (59), 428 (63), 360 (34), 310 (18), 309 (19), 304 (31), 269 (23), 268 (100), 254 (23), 213 (24), 212 (52), 184 (18), 158 (27), 103 (16), 69 (24), 41 (40); EMAR (FAB+) m/z calculado para C₂₈H₃₄N₂O₃: 446.2569, encontrado: 446.2567.



(3*S*,11*S*)- N-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)-2-[1,3-bis(3-metil-2-butenil) 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetamida, [(3*S*,11*S*)-63f].

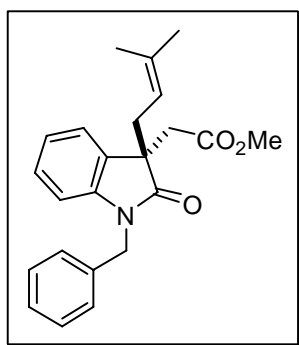
Preparado a partir de la imida (3*S*,14*S*)-**61f** como aceite incoloro (0.25 g, 68%), $[\alpha]_D^{20} = +32.6^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.14 (5H, señales traslapadas, H4, H6, H16-H18), 7.15 (1H, da, $J = 7.6$ Hz, H10), 7.09 (2H, dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, H15, H19), 7.02 (1H, td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, H5), 6.75 (1H, da, $J = 7.6$ Hz, H7), 5.05 (1H, tm, $J = 6.5$ Hz, H21), 4.86 (1H, ca, $J = 6.0$ Hz, H11), 4.73 (1H, tsept, $J = 7.5, 1.3$ Hz, H26), 4.48 (1H, dda, $J = 15.6, 6.1$ Hz, H20A), 4.08 (1H, dda, $J = 15.5, 6.9$ Hz, H20B), 3.72-3.60 (2H, señales traslapadas, H12), 3.34 (1H, sa, H13), 2.93 y 2.86 (2H, AB, $J = 14.6$ Hz, H8), 2.53 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz, H25A), 2.47 (1H, dd, $J = 13.9, 7.6$ Hz, H25B), 1.79 (3H, s, H23), 1.69 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H24), 1.53 (3H, s, H28), 1.42 (3H, d, $J = 1.2$ Hz, H29); RMN de ¹³C

(75 MHz, CDCl₃): δ 179.5 (C2), 169.5 (C9), 142.8 (C7a), 138.9 (C14), 136.1 (C22), 135.9 (C27), 131.2 (C3a), 128.5 (C16, C18), 127.9 (C6), 127.3 (C17), 126.7 (C15, C19), 123.1 (C4), 122.3 (C5), 118.6 (C21), 116.9 (C26), 108.7 (C7), 65.9 (C12), 55.5 (C11), 50.8 (C3), 42.5 (C8), 38.1 (C20), 36.4 (C25), 25.7 (C28), 25.5 (C24), 18.1 (C23), 17.9 (C29); IR (en película) ν_{\max} 3306, 3058, 3030, 2968, 2914, 1697, 1653, 1649, 1612, 1546, 1490, 1467, 1451 cm⁻¹; EMIE m/z (intensidad relativa) 446 (M⁺, 21), 430 (21), 429 (74), 428 (78), 360 (27), 359 (18), 304 (30), 268 (100), 252 (23), 213 (21), 212 (46), 184 (16), 162 (15), 158 (22), 145 (15), 103 (14), 69 (25), 41 (33); EMAR (FAB+) m/z calculado para C₂₈H₃₄N₂O₃ (M⁺): 446.2569, encontrado: 446.2567.



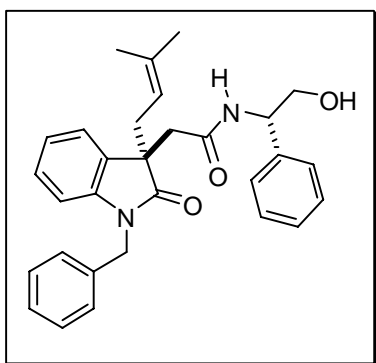
(R)-2-[1-bencil-3-(3-metil-2-butenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55g).

Preparado a partir de la imida (3*R*,14*S*)-**61g** como aceite amarillo (51 mg, 17%), $[\alpha]_D^{20} = -25.0^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). Los datos espectroscópicos coinciden con los de la literatura.³⁷



(S)-2-[1-bencil-3-(3-metil-2-butenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (55g).

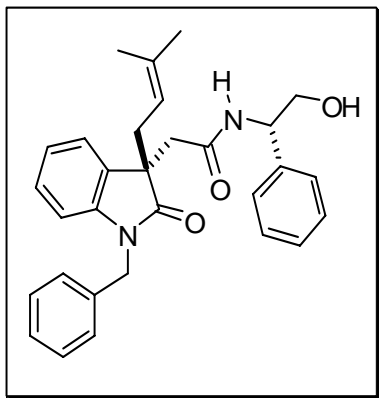
Preparado a partir de la imida (3*S*,14*S*)-**61g** como aceite amarillo (45 mg, 15%), $[\alpha]_D^{20} = +23.8^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). Los datos espectroscópicos coinciden con los de la literatura.³⁷



(3*R*,11*S*)- N-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)-2-[1-bencil-3-(3-metil-2-butenil)2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3*R*,11*S*)-63g].

Preparado a partir de la imida (3*R*,14*S*)-**61g** como aceite amarillo (0.27 g, 70%), $[\alpha]_D^{20} = -6.8^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). RMN de

^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.16 (9H, señales traslapadas, H4, H16-H18, H22-H26), 7.19 (2H, dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, H15, H19), 7.15 (1H, td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, H6), 7.03 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H5), 6.81 (1H, da, $J = 7.6$ Hz, H10), 6.63 (1H, ddd, $J = 7.8, 1.0, 0.5$ Hz, H7), 5.13 y 4.39 (2H, AB, $J = 15.8$ Hz, H20), 4.94 (1H, dt, $J = 7.5, 5.3$ Hz, H11), 4.76 (1H, tm, $J = 7.6$ Hz, H28), 3.72 (2H, da, $J = 5.3$ Hz, H12), 2.93 y 2.73 (2H, AB, $J = 14.4$ Hz, H8), 2.81 (1H, sa, H13), 2.76 (1H, dd, $J = 14.2, 8.4$ Hz, H27A), 2.59 (1H, dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz, H27B), 1.55 (3H, s, H30), 1.51 (3H, s, H31); RMN de ^{13}C , (75 MHz, CDCl_3): δ 179.8 (C2), 169.4 (C9), 142.6 (C7a), 138.7 (C14), 136.3 (C29), 135.6 (C21), 131.1 (C3a), 128.8 (C16, C18 o C23, C25), 128.7 (C16, C18 o C23, C25), 128.2 (C6), 127.8 (C17 o C24), 127.4 (C17 o C24), 127.0 (C22, C26), 126.8 (C15, C19), 123.2 (C4), 122.6 (C5), 117.1 (C28), 109.3 (C7), 66.4 (C12), 55.8 (C11), 50.9 (C3), 43.7 (C20), 43.3 (C8), 35.8 (C27), 25.9 (C30), 18.0 (C31); IR (em película) ν_{max} 3315, 3061, 3031, 2968, 2926, 1698, 1658, 1614, 1490, 1467, 1455 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 468 (M^+ , 6), 452 (41), 450 (72), 382 (33), 331 (25), 290 (49), 274 (72), 161 (36), 91 (100), 65 (19), 39 (17); EMAR (FAB+) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 468.2413, encontrado: 468.2417.



(3R,11S)- N-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)-2-[1-bencil-3-(3-metil-2-butenil)2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, [(3S,11S)-63g].

Preparado a partir de la imida (3S,14S)-61g como aceite amarillo (0.28 g, 74%), $[\alpha]_D^{20} = +79.3^\circ$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$). RMN de ^1H , (300 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.20 (9H, señales traslapadas, H4, H16-H18, H22-H26), 7.14 (1H, td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, H6), 7.10 (2H, dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, H15, H19), 7.08 (1H, señal traslapada, H10), 7.02 (1H, td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, H5), 6.63 (1H, da, $J = 7.5$ Hz, H7), 5.23 y 4.56 (2H, AB, $J = 16.0$ Hz, H20), 4.90 (1H, ca, $J = 6.1$ Hz, H11), 4.77 (1H, tm, $J = 7.6$ Hz, H28), 3.76-3.64 (2H, señales traslapadas, H12), 2.97 y 2.88 (2H, AB, $J = 14.5$ Hz, H8), 2.65 (1H, dd, $J = 13.8, 8.3$ Hz, H27A), 2.54 (1H, dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, H27B), 1.55 (3H, s, H30), 1.46 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H31); RMN de ^{13}C , (75 MHz, CDCl_3): δ 180.0 (C2), 169.6 (C9), 142.8 (C7a), 138.6 (C14), 136.3 (C29), 135.7 (C21), 131.1 (C3a), 128.7 (C16, C18 o C23, C25), 128.6 (C16, C18 o C23, C25), 128.1 (C6), 127.5 (C17 o C24), 127.4 (C17 o C24), 127.0 (C22, C26),

126.7 (C15, C19), 123.2 (C4), 122.6 (C5), 117.0 (C28), 109.3 (C7), 66.1 (C12), 55.6 (C11), 51.0 (C3), 43.8 (C20), 43.1 (C8), 36.3 (C27), 25.8 (C30), 18.0 (C31); IR (en película) ν_{\max} 3315, 3060, 3031, 2957, 2926, 1698, 1658, 1614, 1491, 1467, 1455 cm^{-1} ; EMIE m/z (intensidad relativa) 468 (M^+ , 6), 450 (67), 382 (30), 331 (14), 290 (76), 274 (65), 262 (22), 261 (20), 235 (26), 162 (20), 161 (34), 91 (100), 65 (19), 39 (18). EMAR (FAB+) m/z calculado para $C_{30}H_{32}N_2O_3$: 468.2413, encontrado: 468.2417.

8. REFERENCIAS

1. a) Koehn F. E. y Carter G. T., *Nature*, **2005**, *4*, 206-220, b) Vederas J. C. y Li J. W.-H., *Science*, **2009**, *325*, 161-165, c) Paterson I. y Anderson E. A., *Science*, **2005**, *310*, 451-453, d) Butler M., *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, *22*, 162-195.
2. Austin J. F., Kim S.-G., Sinz C. J., Xiao W.-J. y MacMillan D. W. C., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **2004**, *101*, 5482-5487.
3. Lee T. B. K. y Wong G. S. K., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 872-875.
4. Mekhael M. K. G. y Heimgartner H., *Helvetica Chimica Acta*, **2003**, *86*, 2805-2813.
5. Kawasaki T., Shinada M., Kamimura D., Ohzono M. y Ogawa A., *Chem. Commun.*, **2006**, 420-422.
6. Stevens C. V., Meenen E. V., Eeckhout Y., Vanderhoydonk B. y Hooghe W., *Chem. Commun.*, **2005**, 4827-4829.
7. a) Corey E. J. y Guzmán-Pérez A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 388-401, b) Douglas C. J. y Overman L. E., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **2004**, *101*, 5363-5367.
8. a) Gaunt M. J., Johansson C. C. C., McNally A. y Vo N. T., *Drug Discover Today*, **2007**, *12*, 8-27, b) Amato I., *Science*, **1992**, *256*, 964-966, c) Nugent W. A., RajanBabu T. V. y Burk M. J., *Science*, **1993**, *259*, 479-483.
9. Thadani A. N., Stankovic A. R. y Rawal V. H., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **2004**, *101*, 5846-5850.
10. Halpern J. y Trost B., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **2004**, *101*, 5347.
11. a) Wenzel T. y Wilcox J., *Chirality*, **2003**, *15*, 256-270, b) McConell O., Bach II A., Balibar C., Byrne N., Cai Y., Carter C., Chlenov M., Di L., Fan K., Goljer I., He Y., Herold D., Kagan M., Kerns E., Koehn F., Kraml C., Marathias V., Marquez B., McDonald L., Nogle L., Petucci C., Schlingmann G., Tawa G., Tischler M., Williamson R. T., Sutherland A., Watts W., Young M., Zhang M.-I., Zhang Y., Zhou D. y Ho D., *Chirality*, **2007**, *19*, 658-682.
12. Seco J. M., Quiñoa E. y Riguera R., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 17-117.
13. Seco J. M., Latypov S. K., Quiñoa E. y Riguera R., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7569-7574.
14. Kusumi T., Fukushima T., Ohtani I. y Kakisawa H., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2939-2942.

-
15. a) Hoye T. R. y Koltun D. O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4638-4643, b) Hoye T., Hammad Abdel-Sattar S., Koltun D. O. y Tennakoon M. A., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2289-2293.
16. Yabuuchi T. y Kusumi T., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 397-404.
17. Lakshmaiah G., Kawabata T., Shang M. y Fuji K., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1699-1704.
18. Miyamoto H., Okawa Y., Nakazaki A. y Kobayashi S., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 1805.
19. Kawasaki T., Shinada M., Ohzono M., Ogawa A., Terashima R. y Sakamoto M., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5959-5964.
20. (a) Kinashi H., Suzuki Y., Takeuchi, S. y Kawarada A., *Agr. Biol. Chem*, **1976**, *40*, 2465-2470, (b) Suzuki Y., Kinashi H., Takeuchi S. y Kawarada A., *Phytochemistry*, **1977**, *16*, 635-637, (c) Ohmoto T., Yamaguchi K. y Ikeda K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 578-581, (d) Dekker T. G., Fourie T. G., Matthee E. y Snyckers F. O., *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 1845-1846, e) Monde K., Sasaki K., Shirata A. y Takasugi M., *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 2915-2917, (f) Ubaidullaev K. A., Shakirov R. y Yunosov S. Y., *Khim., Prir. Soedin.*, **1976**, *12*, 553-554, (g) Zhang H.-p., Kamano Y., Ichiharra Y., Kizu H., Komiyama K., Itokawa H., Itokawa H. y Pettit G. R., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5523-5528, (h) Fréchard A., Fabre N., Péan C., Montaut S., Fauvel M.-T., Rollin P. y Fourasté I., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 9015-9017, (i) Zhou L., Yang J.-S., Wu X., Zou J.-H., Xu X.-D. y Tu G.-Z., *Heterocycles*, **2005**, *65*, 1409-1414, (j) Bramson H. N., Corona J., Davis S. T., Dickerson S. H., Edelstein M., Frye S. V., Gampe R. T., Harris J. P. A., Hassell A., Holmes W. D., Hunter R. N., Lackey K. E., Lovejoy B., Luzzio M. J., Montana V., Rocque W. J., Rusnak D., Shewchuk L., Veal J. M., Walker D. H. y Kuyper, L. F., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4339-4358, (k) Woodard C. L., Li Z., Katchcart A. K., Terrell J., Gerena L., Lopez-Sanchez M., Kyle D. E., Bhattacharjee A. K., Nichols D. A., Ellis W., Prigge S. T. y Geyer J. A., Waters N. C., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 3877-3882, (l) Tokunaga T., Hume W. E., Umezome T., Okazaki K., Ueki Y., Kumagai K., Hourai S., Nagamine J., Seki H., Taiji M., Noguchi H. y Nagata R., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4641-4649, (m) Emura T., Esaki T., Tachibana K. y Shimizu M., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8559-8564.
21. (a) Morales-Ríos M. S., Suárez-Castillo O. R. y Joseph-Nathan P., *Trends in Heterocyclic Chemistry*, **1999**, *6*, 111-124, y referencias ahí citadas, (b) Horne S., Taylor N., Collins S. y Rodrigo R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 3047-3051, (c) Yu Q.-s., Luo W.-m. y Li

- Y.-q., *Heterocycles*, **1993**, *36*, 1279-1285, (d) Pallavicini M., Valoti E., Villa L. y Resta I., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 363-370, (e) Pei X.-F. y Bi S., *Heterocycles*, **1994**, *39*, 357-360, (f) Matsuura T., Overman L. E. y Poon D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6500-6503, (g) Kawasaki T., Ogawa A., Terashima R., Saheki T., Ban N., Sekiguchi H., Sakaguchi K. y Sakamoto M., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2957-2966, (h) Morales-Ríos M. S. y Suárez-Castillo O. R., *Nat. Prod. Commun.*, **2008**, *3*, 629-642, y referencias ahí citadas.
22. Morales-Ríos M. S., Rivera-Becerril E. y Joseph-Nathan P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2493-2499.
23. (a) Alvarez R. G., Hunter I. S., Suckling C. J., Thomas M. y Vitinius U., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8581-8587, (b) Huang A., Kodanko J. J. y Overman L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 14043-14053, (c) Osman F. H. y El-Samahy F. A., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1998**, *134/135*, 437-446.
24. (a) Saito S., Toriumi Y., Tomioka N. y Itai A., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4715-4720. (b) Radzicka A., Pedersen L. y Wolfenden R., *Biochemistry*, **1988**, *27*, 4538-4541.
25. (a) Palomo C., Aizpurua J. M., Mielgo A. y Linden A., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9186-9201, (b) Quian X., Russell K. C., Boteju L. W. y Hruby V. J., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1033-1054, (c) McKillop A., McLaren L., Taylor R. J. K., Watson R. J. y Lewis N. J., *J. Chem., Soc. Perkin Trans. 1*, **1996**, 1385-1393, (d) Draheim S. E., Bach N. J., Dillard R. D., Berry D. R., Carlson D. G., Chirdadze N. Y., Clawson D. K., Hartley L. W., Johnson L. M., Jones N. D., McKinney E. R., Mihelich E. D., Olkowski J. L., Schevitz R. W., Smith A. C., Snyder D. W., Sommers C. D. y Wery J. P., *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 5159-5175, (e) McCann E. E., Janes G., Ortsey C. y Wood J. L., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 303-304, (f) Davies S. G., Sanganee H. J., *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 671-674, (g) Hosokawa T., Yamanaka T., Itotani M. y Murahashi S.-I., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6159-6167, (h) Akiba T., Tamura O., Hashimoto M., Kobayashi Y., Katoh T., Nakatani K., Kamada M., Hayakawa I. y Terashima S., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3905-3914, (i) Ghosh A. K. y Liu W., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6175-6182, (j) Davies I. W., Senanayake C. H., Castonguay L., Larsen R. D., Verhoeven R. y Reider P. J., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7619-7622.
26. Aldrich/ACD Library of FT NMR Spectra Pro. Advance Chemistry Development, Inc. aldrichchemicalcompany, Inc. version 1.00 (1998).
27. Taaning R. H., Lindsay K. B., Schiøtt B., Daasbjerg K. y Skrydstrup T., *J. Am. Chem. Soc.*,

- 2009, 131, 10253-10262.
28. Marsh R., Schaefer W. P., Kukkola P. J. y Myers A. G., *Acta Cryst.*, **1992**, C48, 1622-1624.
29. (a) Chang G. y Guida W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4379-4386, (b) Halgren T. J., *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 490-519, (c) Halgren T., *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 520-552, (d) Halgren T., *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 553-586, (e) Halgren T., Nachbar R. B., *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 587-615, (f) Halgren T., *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 616-641, (g) implementado en el programa Spartan004, Windows v 1.0.1; Wavefunction Inc. Irvine, CA, USA, 2004.
30. Las poblaciones relativas fueron calculadas de acuerdo a las ecuaciones $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ y $\Delta G = -RT \ln K$. Para los equilibrios conformacionales de la imida (3R,14S)-**61a**, se usaron las ecuaciones; $K_{1,2} = n_2/n_1$, $K_{2,3} = n_3/n_2$, $K_{3,4} = n_4/n_3$, $K_{4,5} = n_5/n_4$, $K_{5,6} = n_6/n_5$, $K_{6,7} = n_7/n_6$, y $n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5 + n_6 + n_7 = 1$, mientras que para la imida (3S,14S)-**61a** las ecuaciones; $K_{1,2} = n_2/n_1$, $K_{2,3} = n_3/n_2$, $K_{3,4} = n_4/n_3$, y $n_1 + n_2 + n_3 + n_4 = 1$, donde $K_{i,j}$ representa las constantes de equilibrio y n_i representa la fracción molar.
31. Suárez-Castillo O. R., Montiel-Ortega L. A., Meléndez-Rodríguez M. y Sánchez-Zavala M., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 17-20.
32. Still W. C., Kahn M. y Mitra A., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923-2925.
33. Sheldrick G. M., Programs for Crystal Structure Analysis; Institut für Anorganische Chemie der Universität, University of Gottingen : Gottingen, Germany, **1988**.
34. Burla M. C., Carrozzini B., Cascarano G. L., Giacovazzo C., Polidori G. y Spagna R. S., *J. Appl. Crystallogr.*, **2003**, 32, 837-838.
35. Farroglá L. J., *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, 32, 837-838.
36. Amat-Guerri F., Martínez-Utrilla R. y López-González M. M. C., *J. Photochem. Photobiol.*, A, **1990**, 50, 361-375.
37. Rivera-Becerril E., Tesis doctoral "Síntesis y Actividad Anticolinéstrásica de análogos de la desbromoflustramina B", Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N., México D. F., **2008**.

9. APÉNDICE

Contenido:

1. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de **57c**, **58b**, **59c**, **55c**, (3*S*,11*R*)-**54a**, (3*R*,11*R*)-**54b**, (3*R*,14*S*)-**61a**, (3*R*,14*S*)-**61f**, (3*S*,14*S*)-**61g**, (3*R*,11*S*)-**62a**, (3*R*,11*S*)-**63a**, (3*S*,11*S*)-**63f** y diagramas de correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enlace (HMQC) y a dos o tres enlaces (HMBC) para (3*S*,11*R*)-**54a** y (3*R*,14*S*)-**61a**.
2. Datos cristalográficos y coordenadas atómicas de (3*R*,11*R*)-**54a**, (3*S*,11*R*)-**54a**, (3*S*,11*R*)-**54b**, (3*S*,11*R*)-**54c**, (3*R*,11*R*)-**54d**, (3*S*,11*R*)-**54d**, (3*S*,11*S*)-**54a**, (3*R*,11*S*)-**54a**, (3*S*,14*S*)-**61a**, (3*S*,14*S*)-**61g**, (3*R*,14*R*)-**61a**.

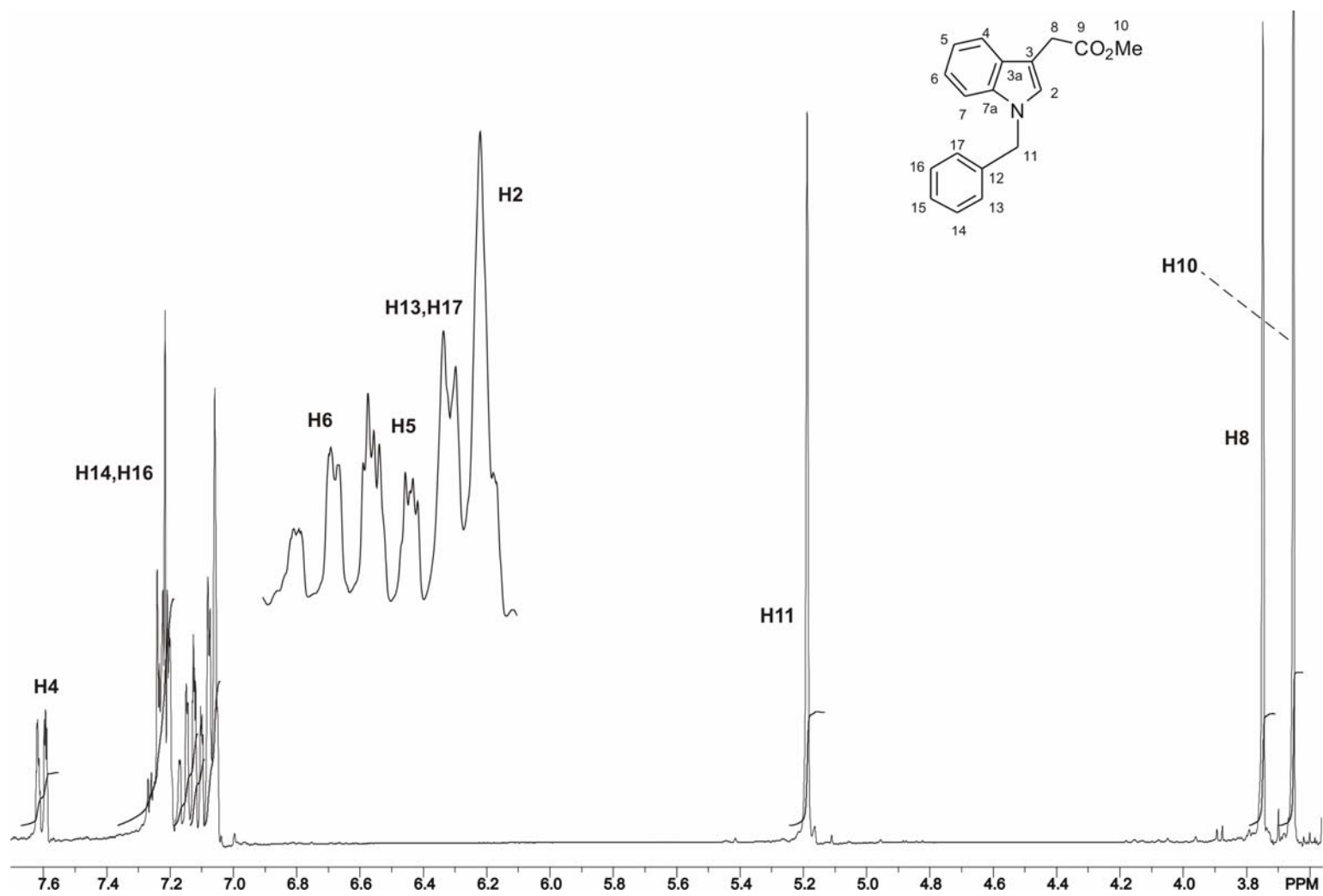


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H de **57c** a 300 MHz en CDCl_3 .

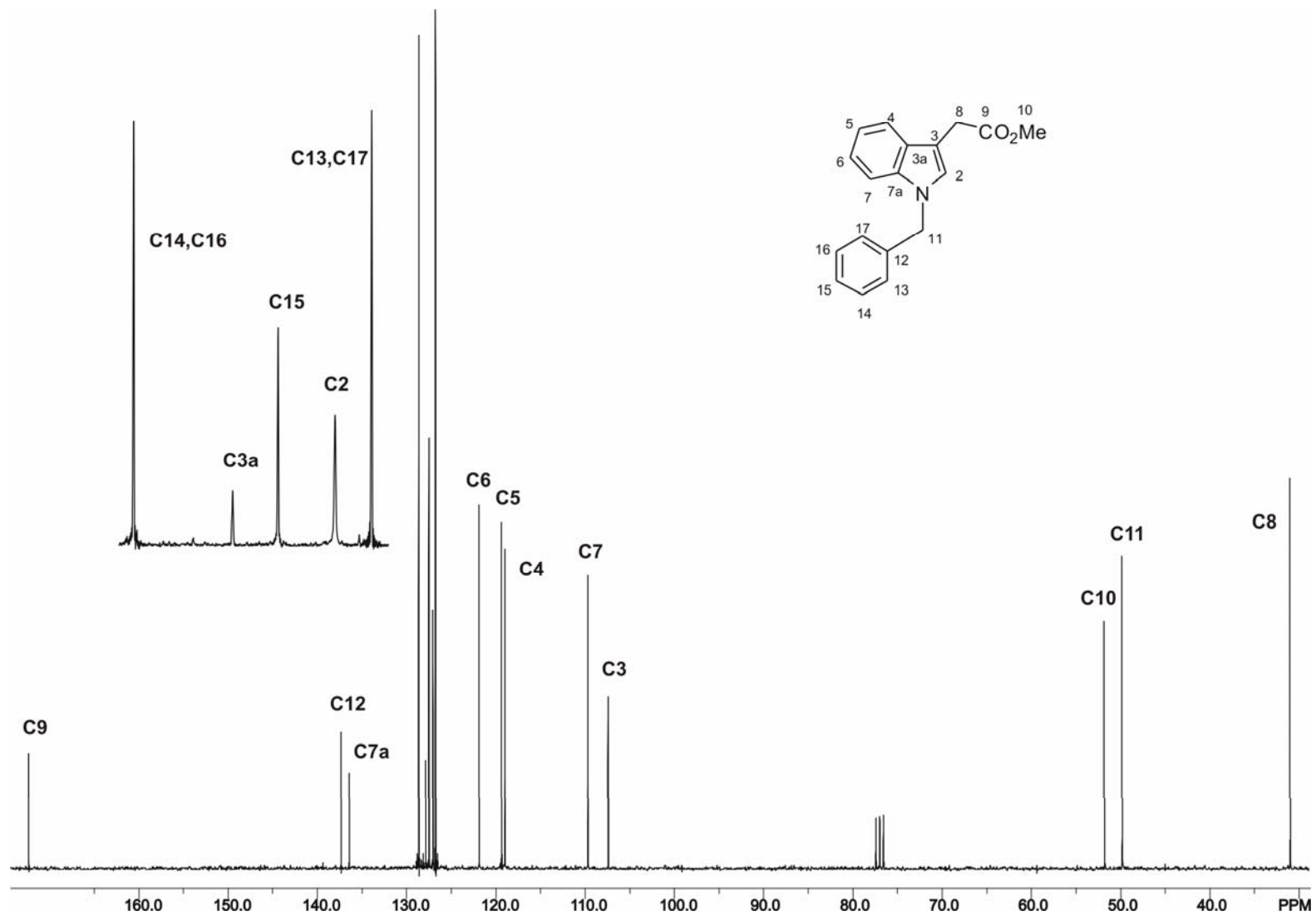


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C de **57c** a 75 MHz en CDCl_3 .

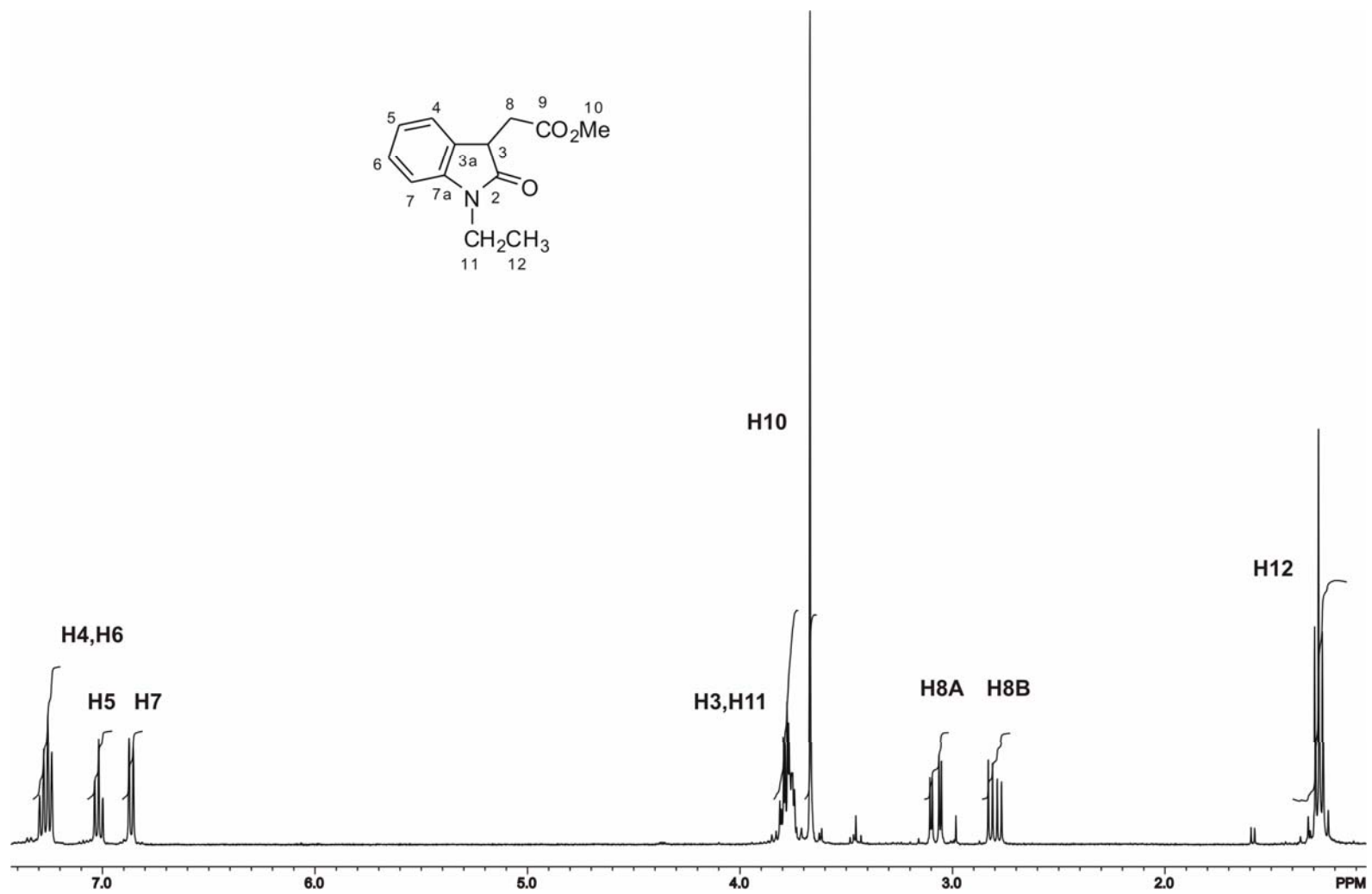


Figura 38. Espectro de RMN de ¹H de **58b** a 400 MHz en CDCl₃.

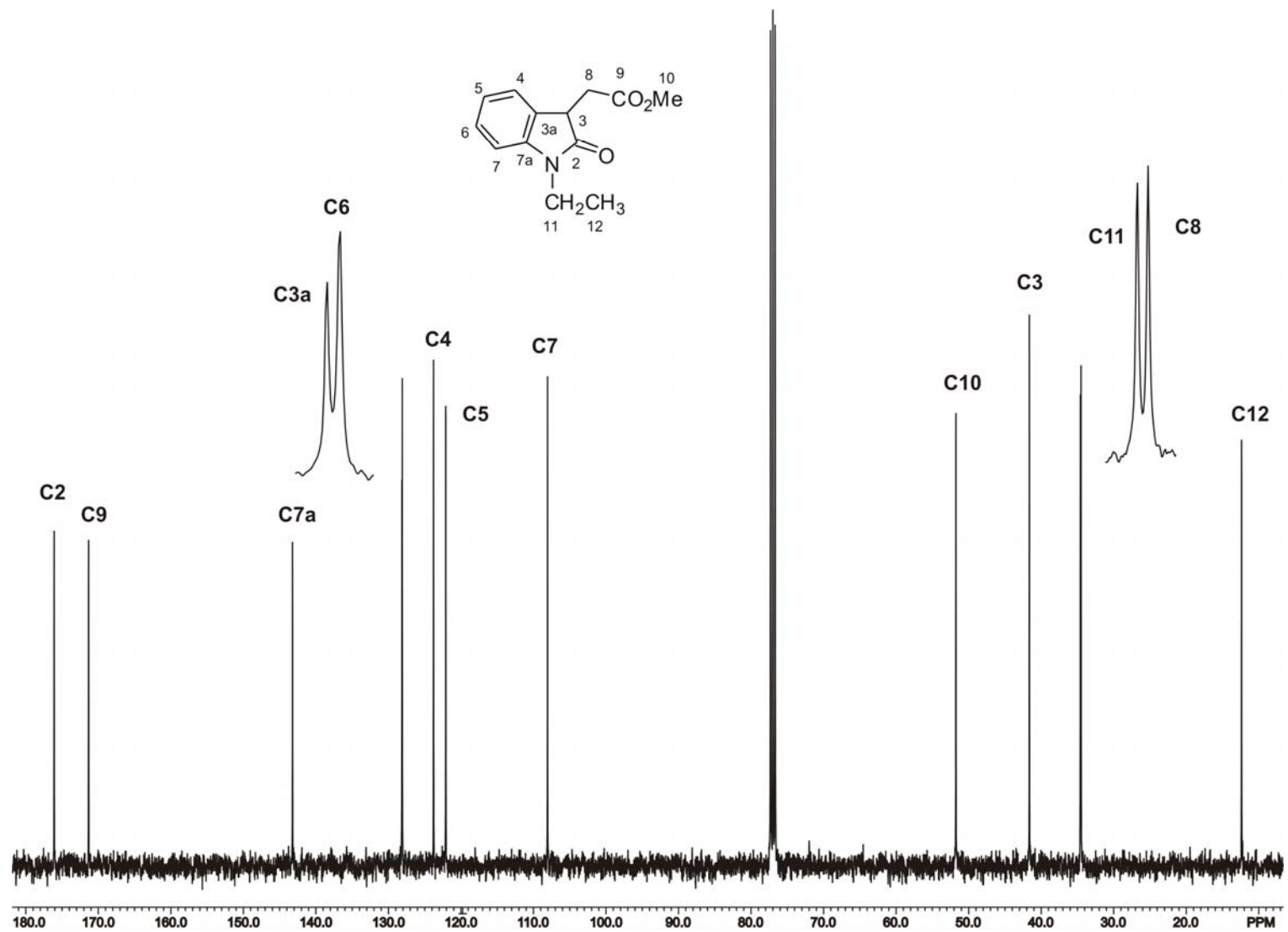


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C de **58b** a 100 MHz en CDCl_3 .

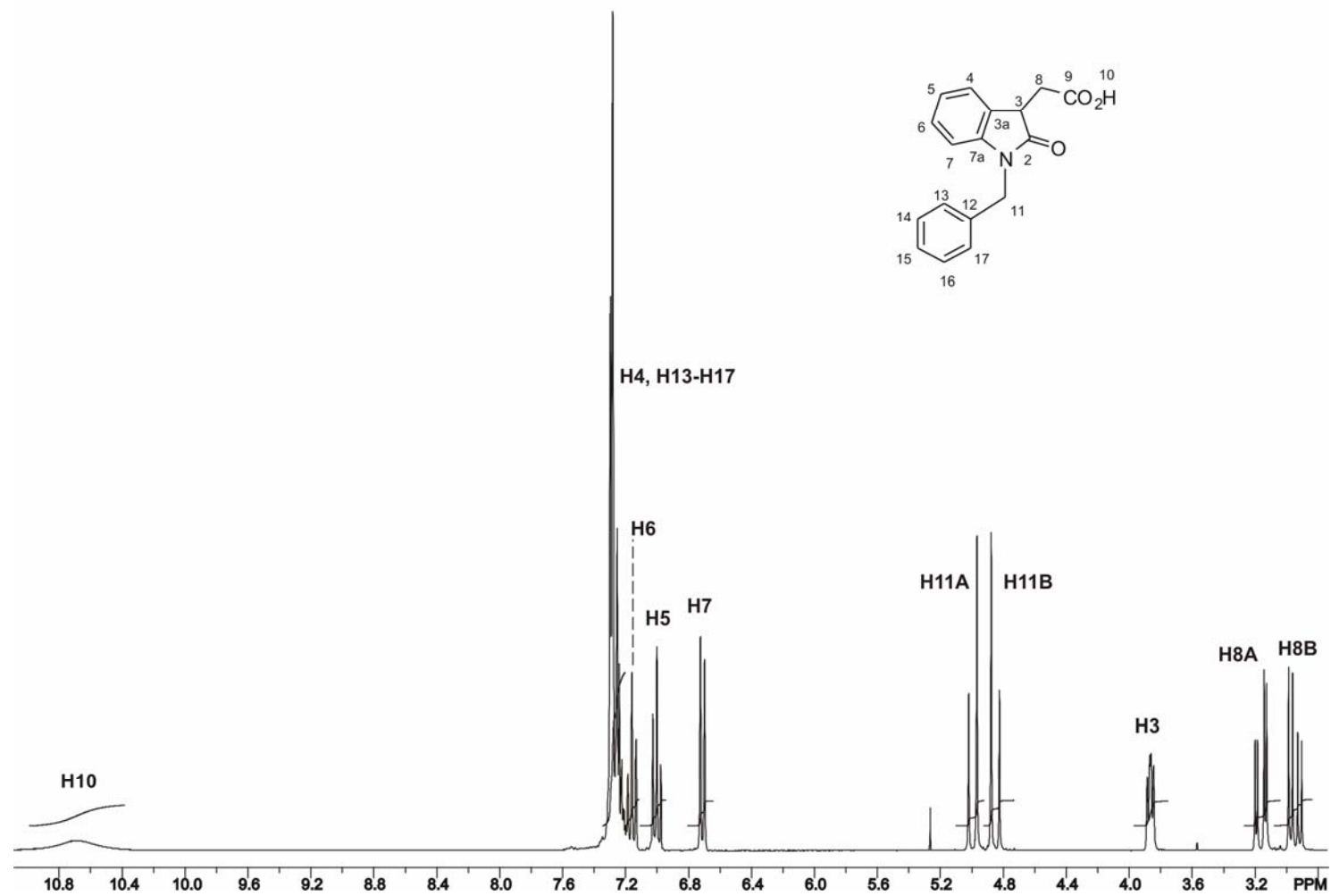


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H de **59c** a 300 MHz en CDCl_3 .

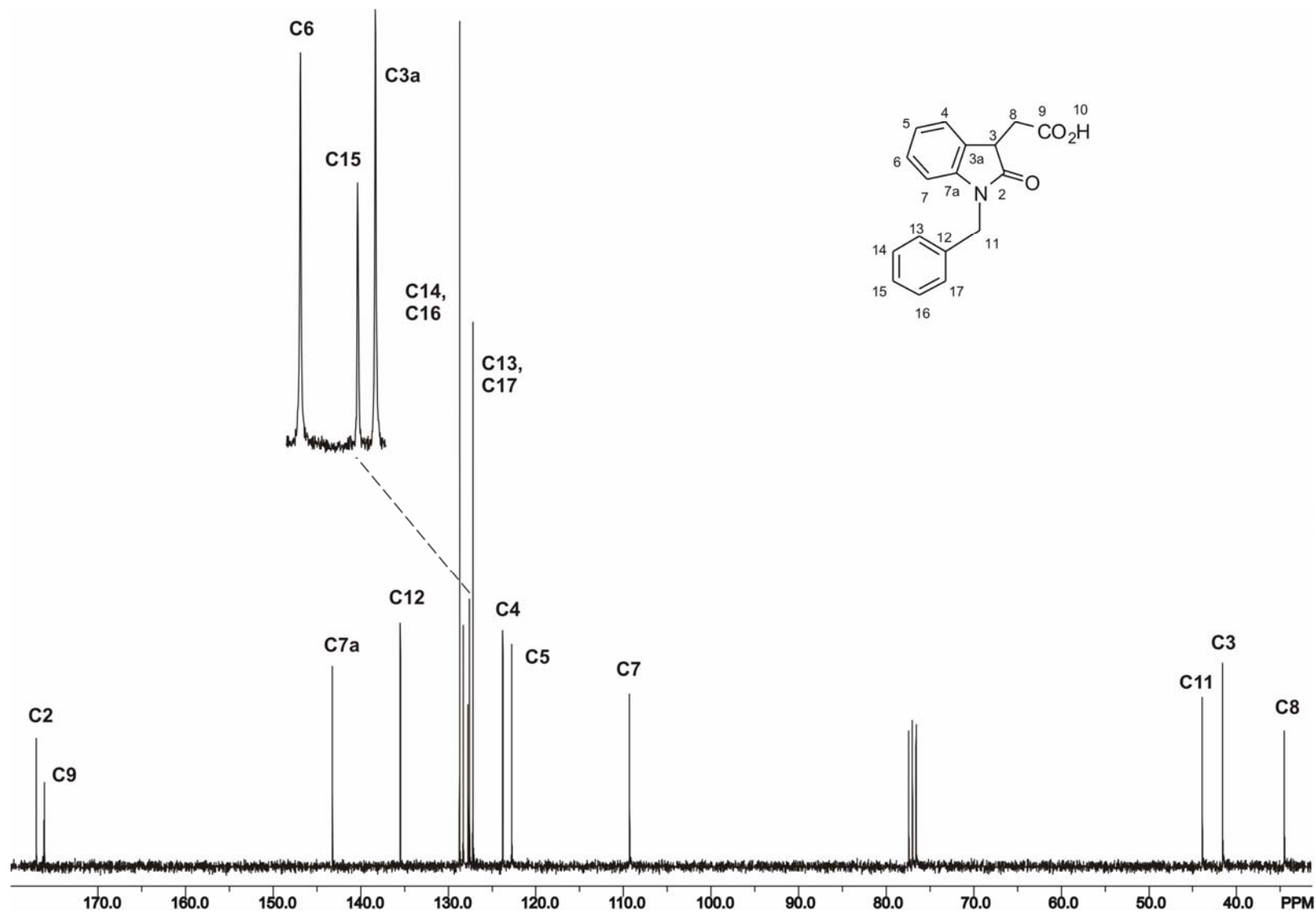


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C de **59c** a 75 MHz en CDCl_3 .

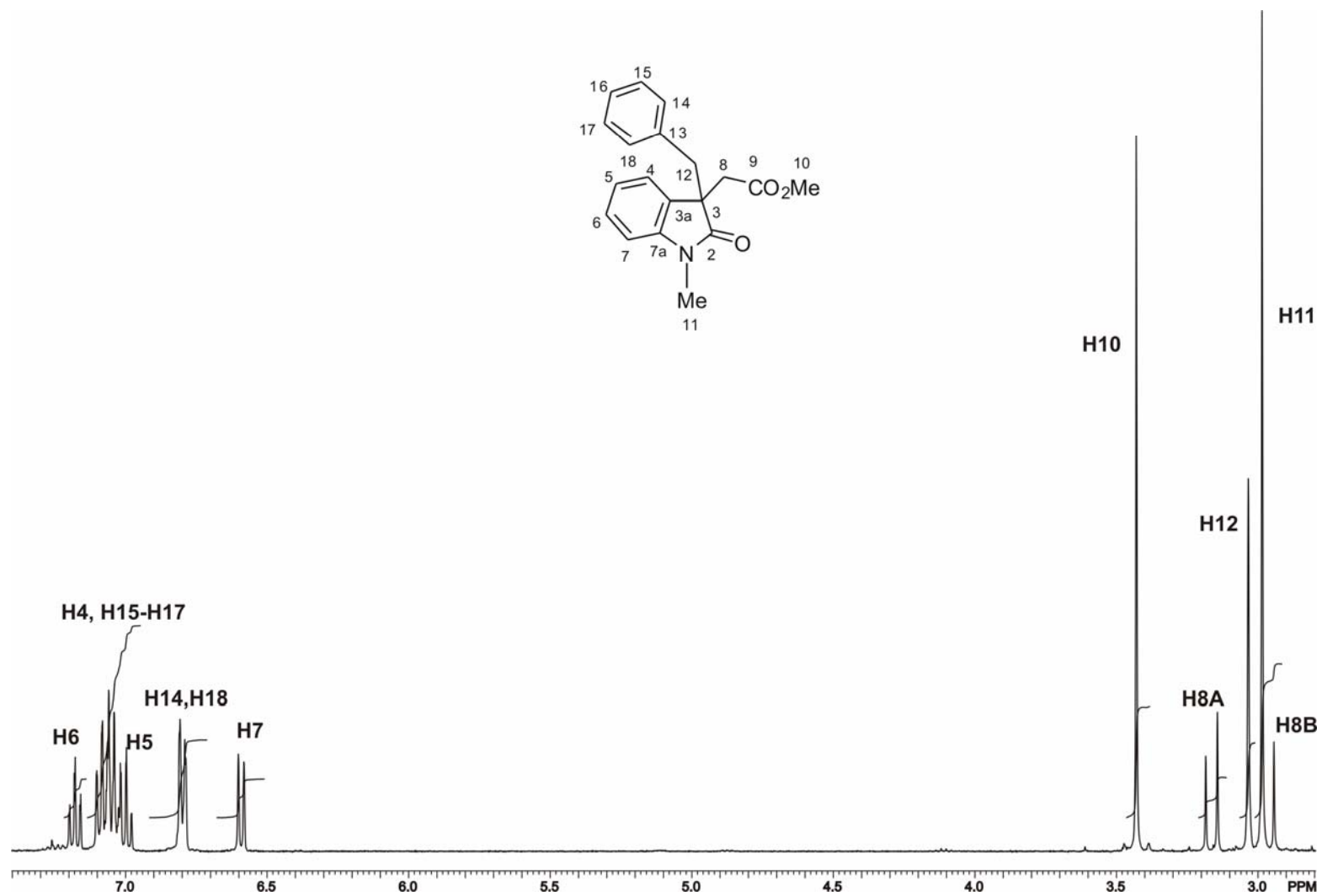


Figura 42. Espectro de RMN de ¹H de **55c** a 400 MHz en CDCl₃.

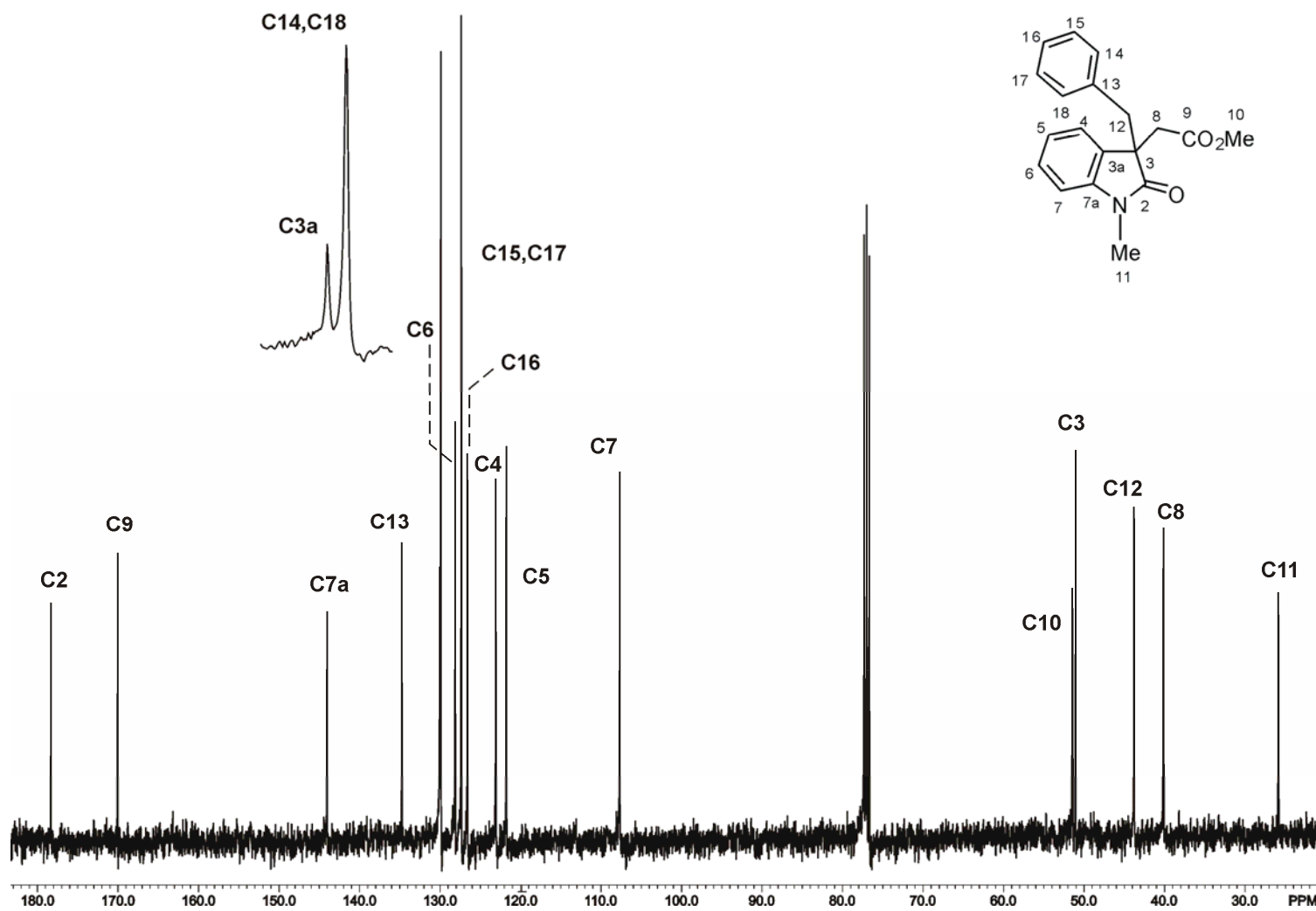


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C de **55c** a 100 MHz en CDCl_3 .

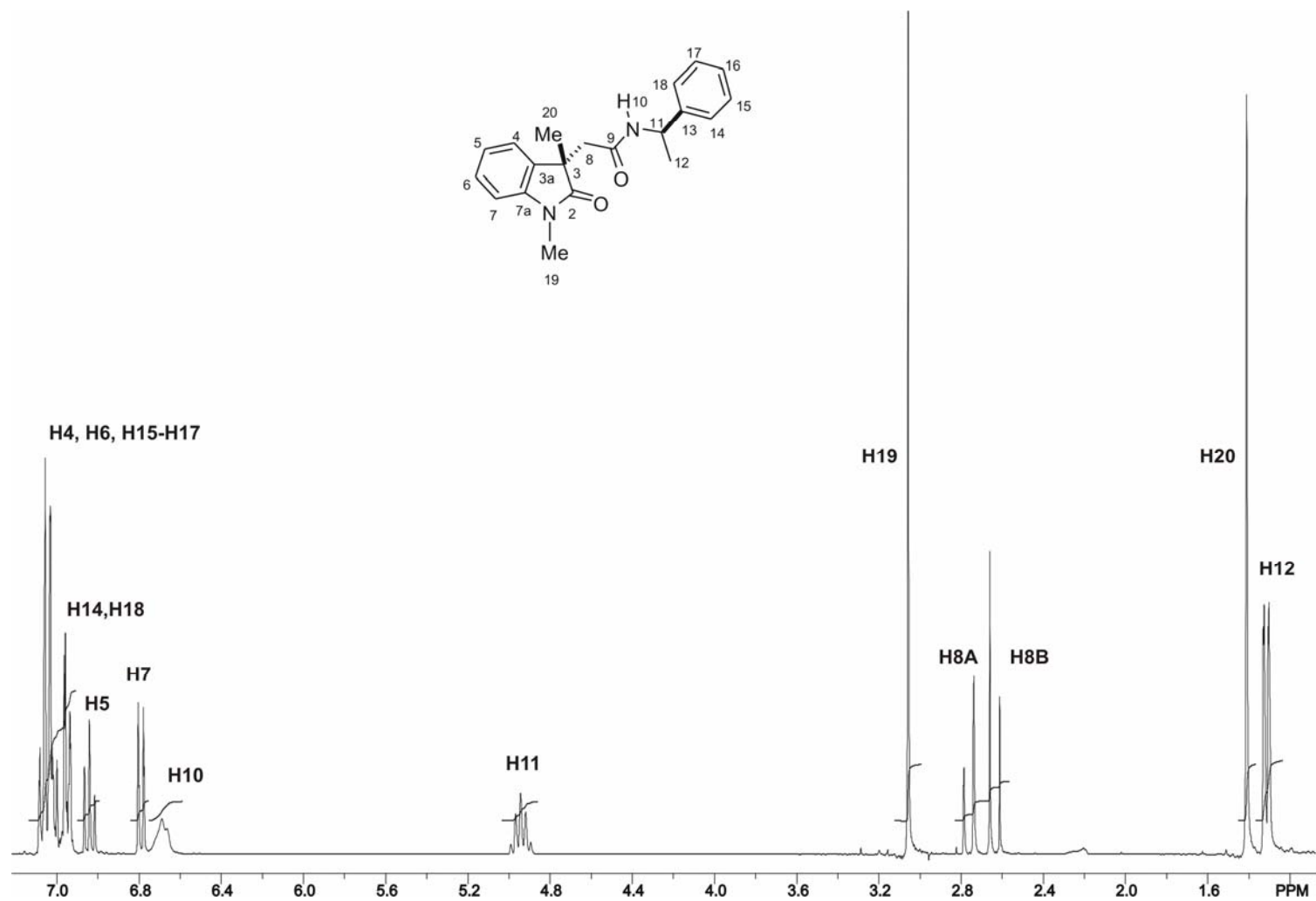


Figura 44. Espectro de RMN de ¹H de (3*S*,11*R*)-**54a** a 300 MHz en CDCl₃.

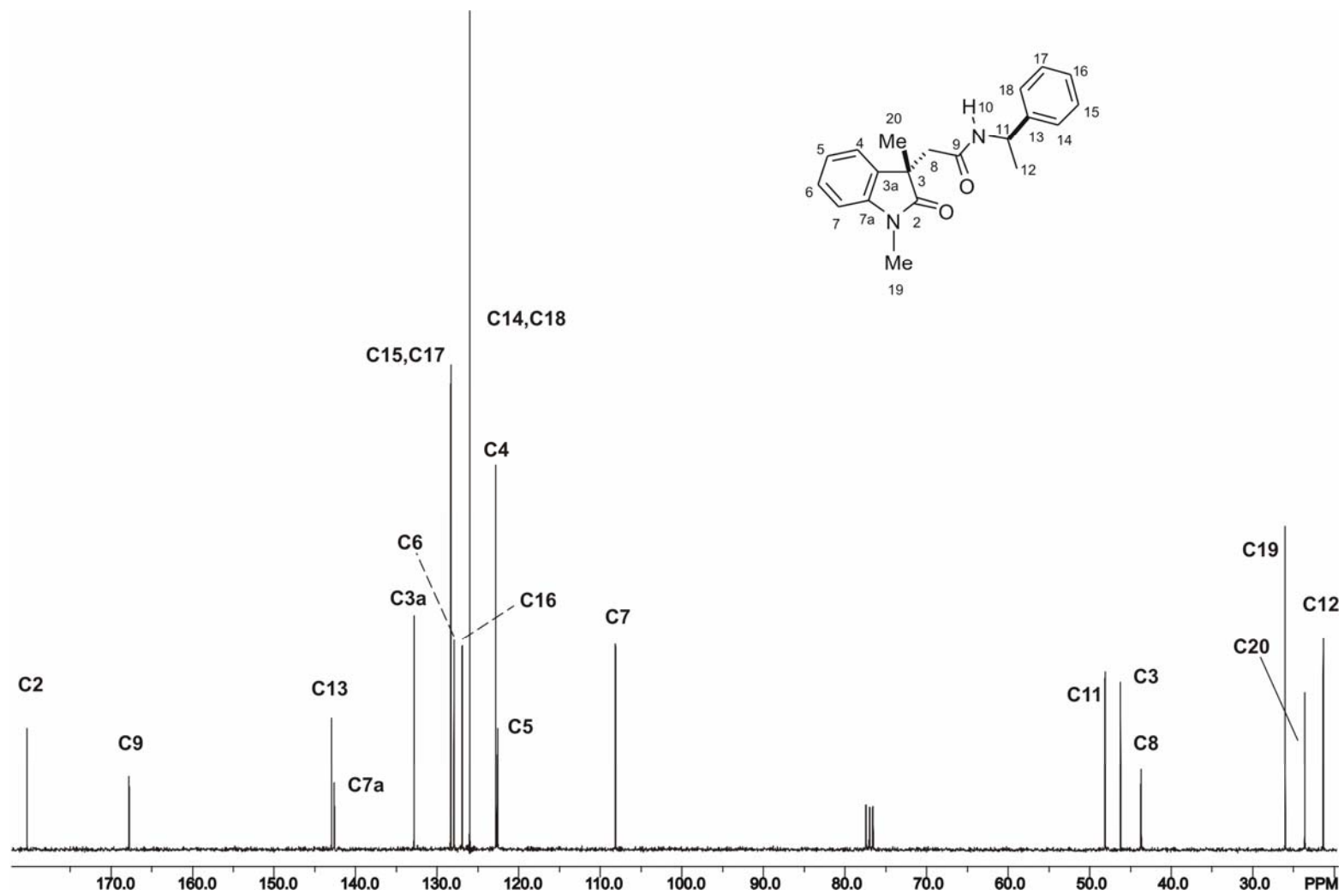


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C de (3*S*,11*R*)-**54a** a 75 MHz en CDCl_3 .

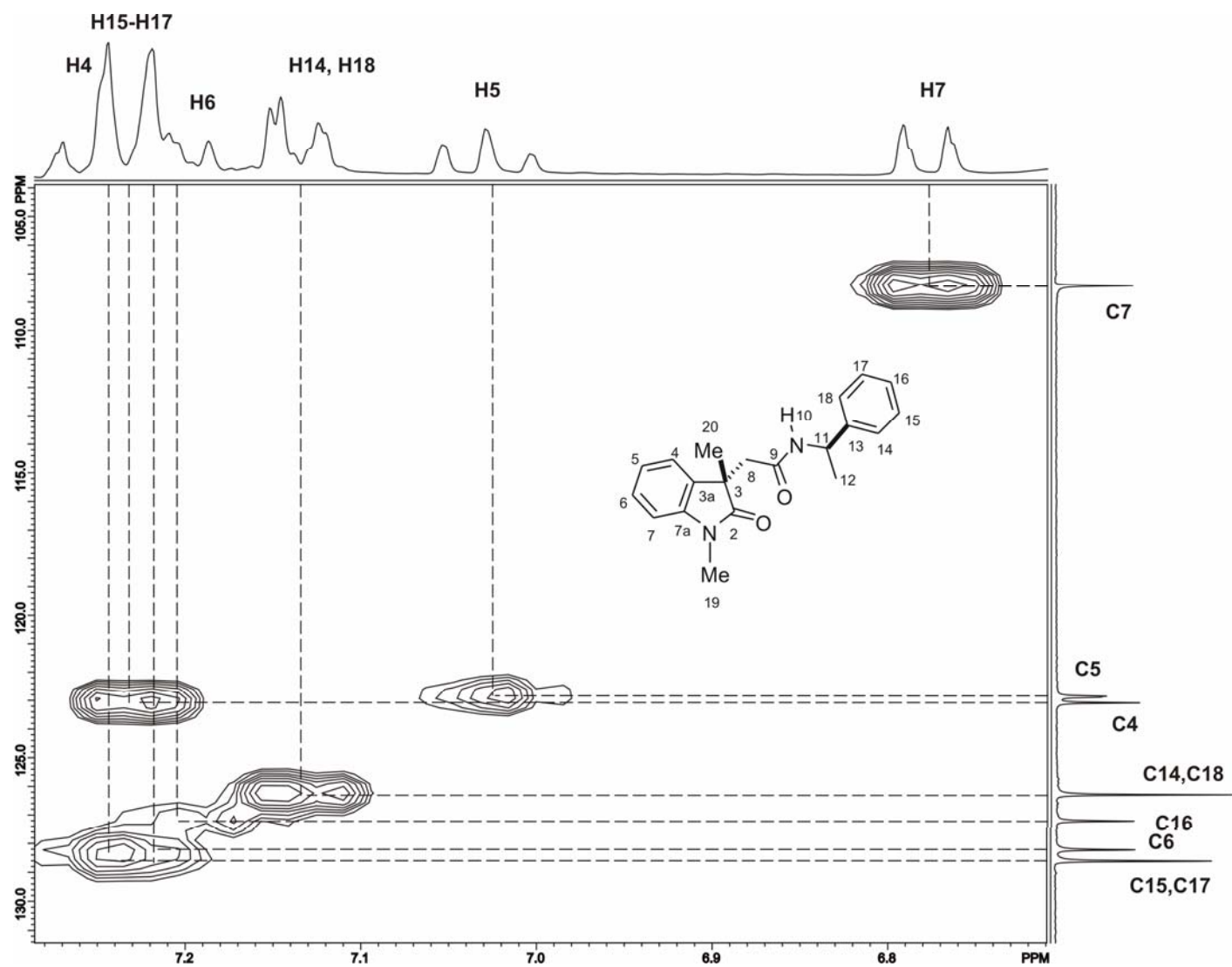


Figura 46. Porción aromática del diagrama de correlación heteronuclear HMBC de (3*S*,11*R*)-**54a** a 300 MHz en CDCl₃.

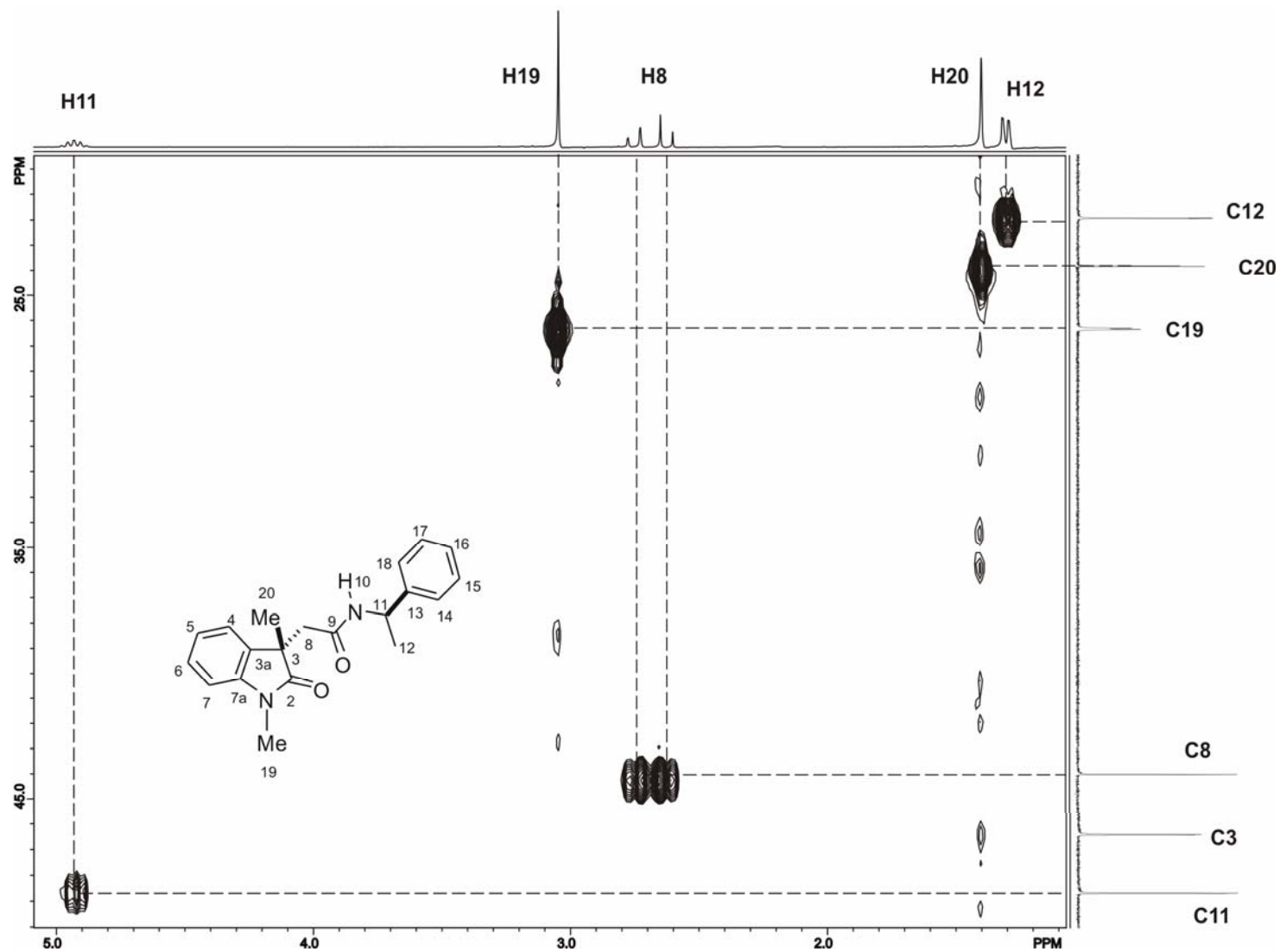


Figura 47. Porción aromática del diagrama de correlación heteronuclear HMQC de (3*S*,11*R*)-**54a** a 300 MHz en CDCl₃.

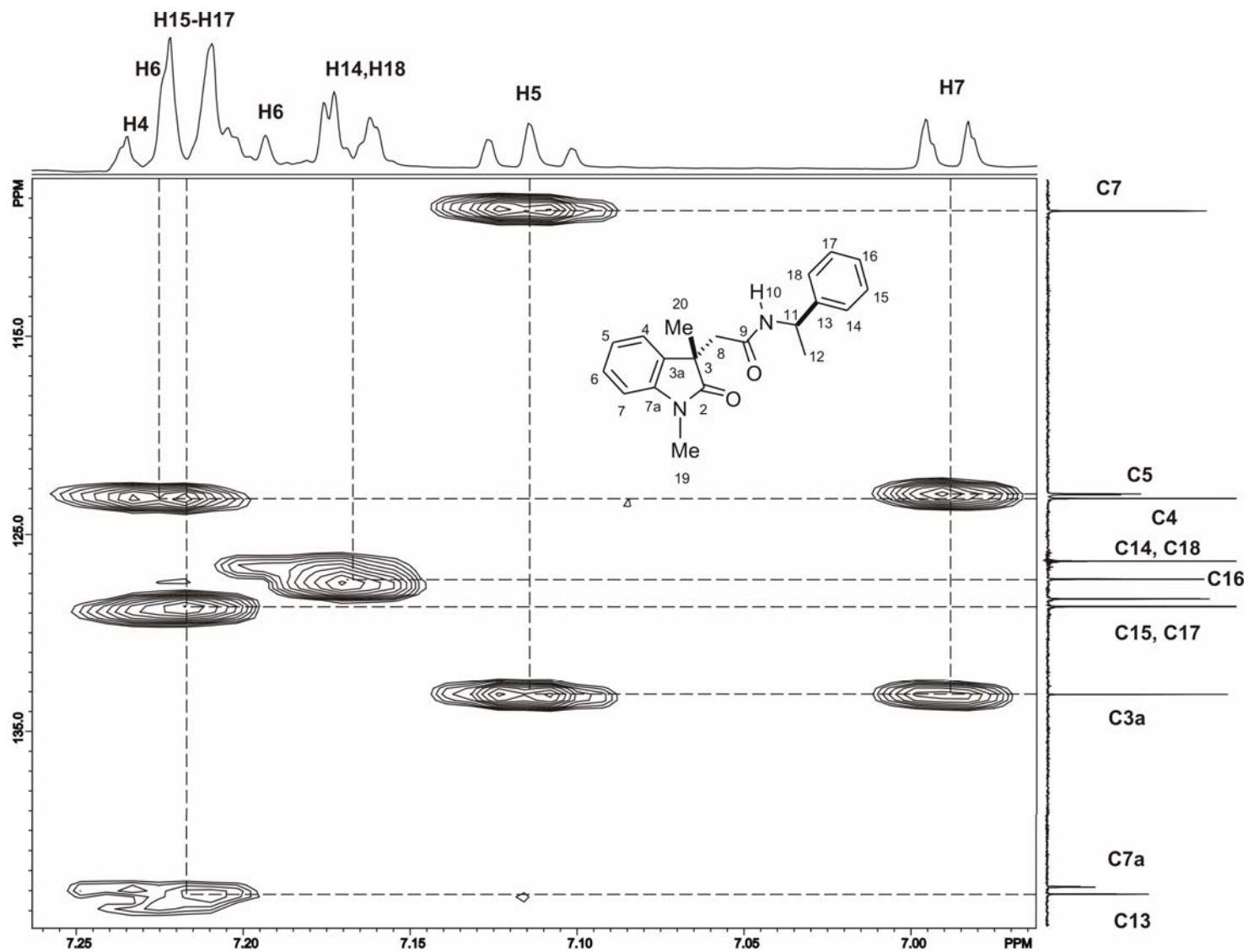


Figura 48. Porción aromática del diagrama de correlación heteronuclear HMBC de (3*S*,11*R*)-**54a** a 300 MHz en CDCl₃.

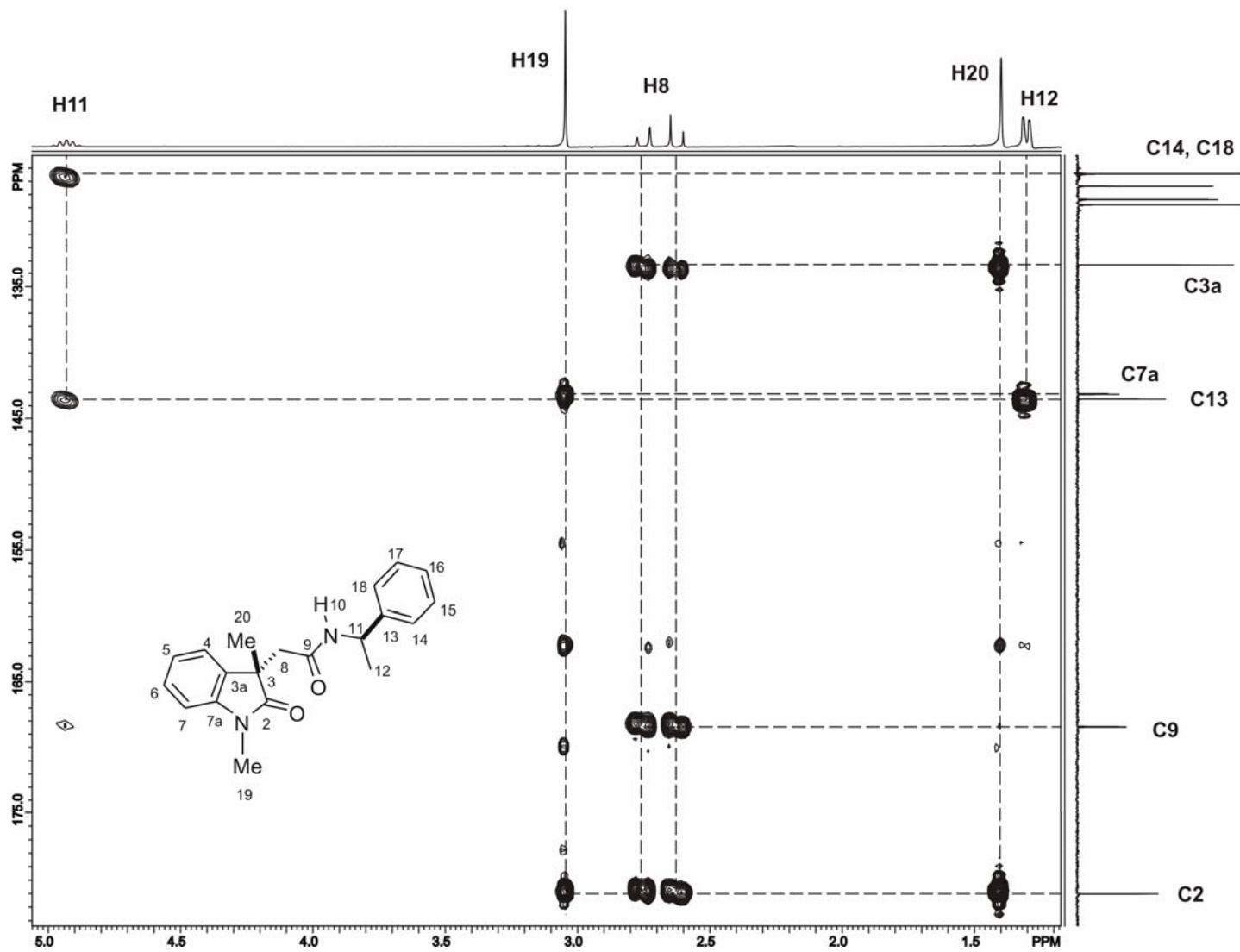


Figura 49. Porción alifática del diagrama de correlación heteronuclear HMBC de (3S,11R)-54a a 300 MHz en CDCl₃.

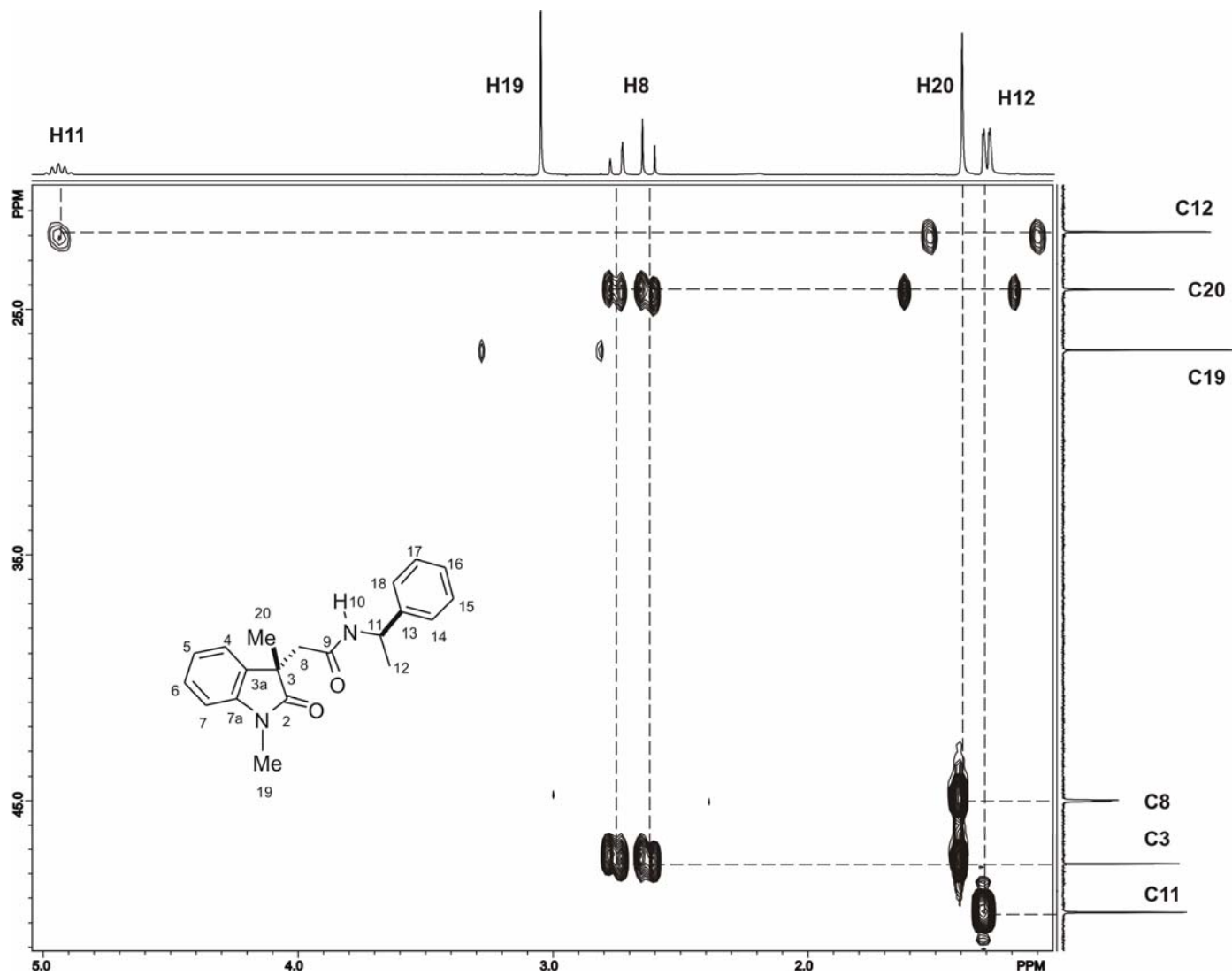


Figura 50. Porción alifática del diagrama de correlación heteronuclear HMBC de (3*S*,11*R*)-54a a 300 MHz en CDCl₃.

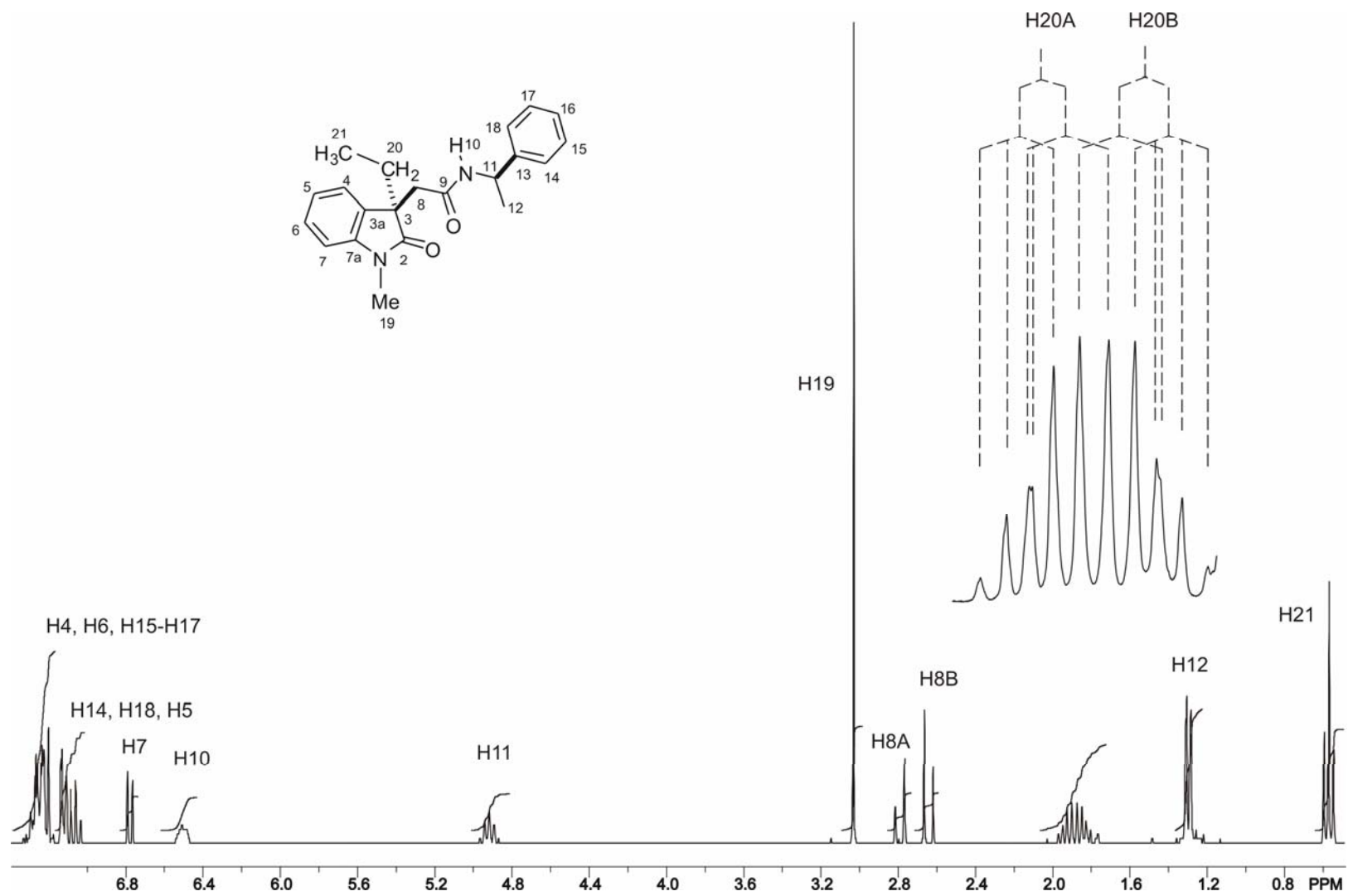


Figura 51. Espectro de RMN de ¹H de (3R,11R)-54b a 300 MHz en CDCl₃.

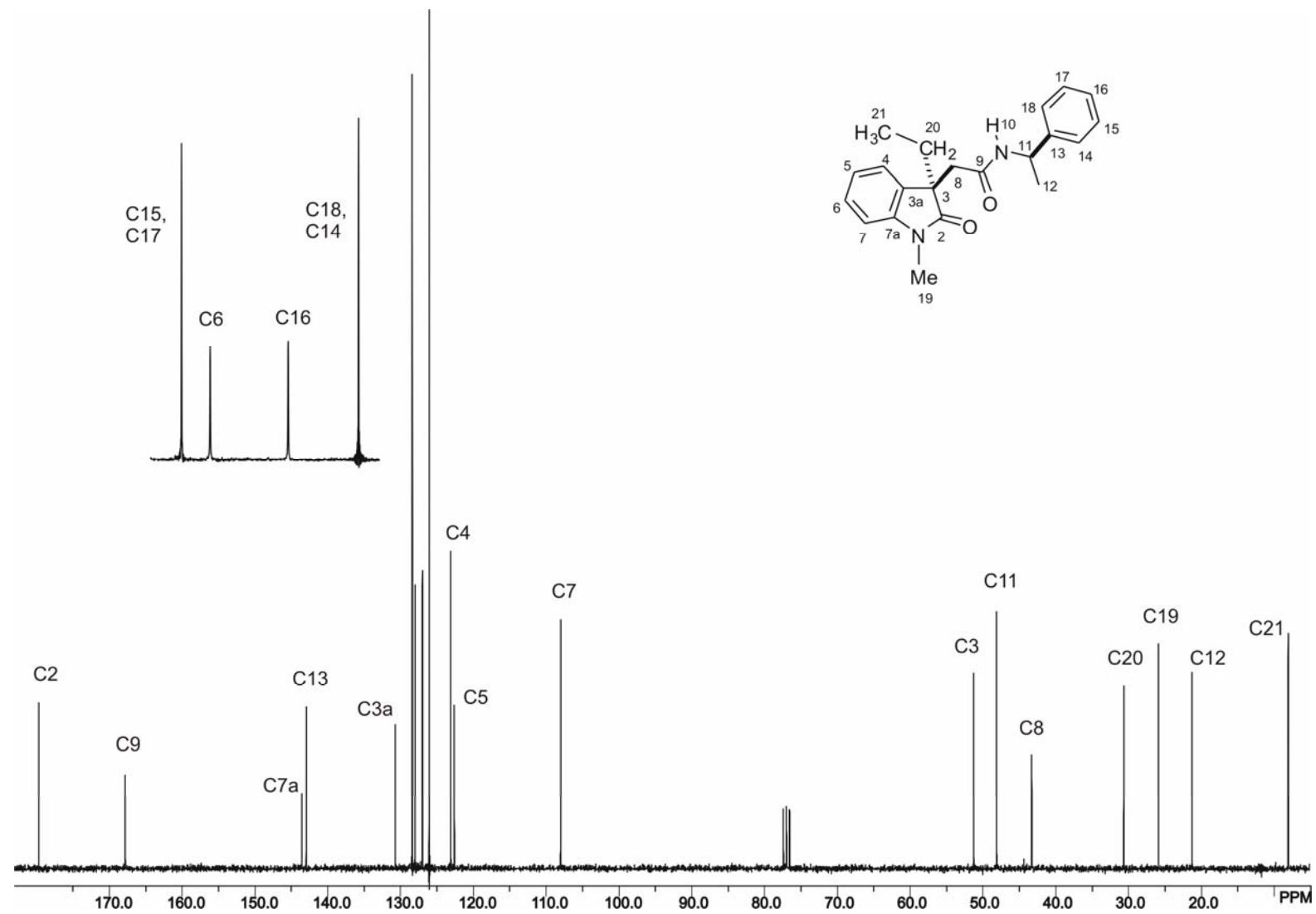


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C de (3R,11R)-54b a 75 MHz en CDCl_3 .

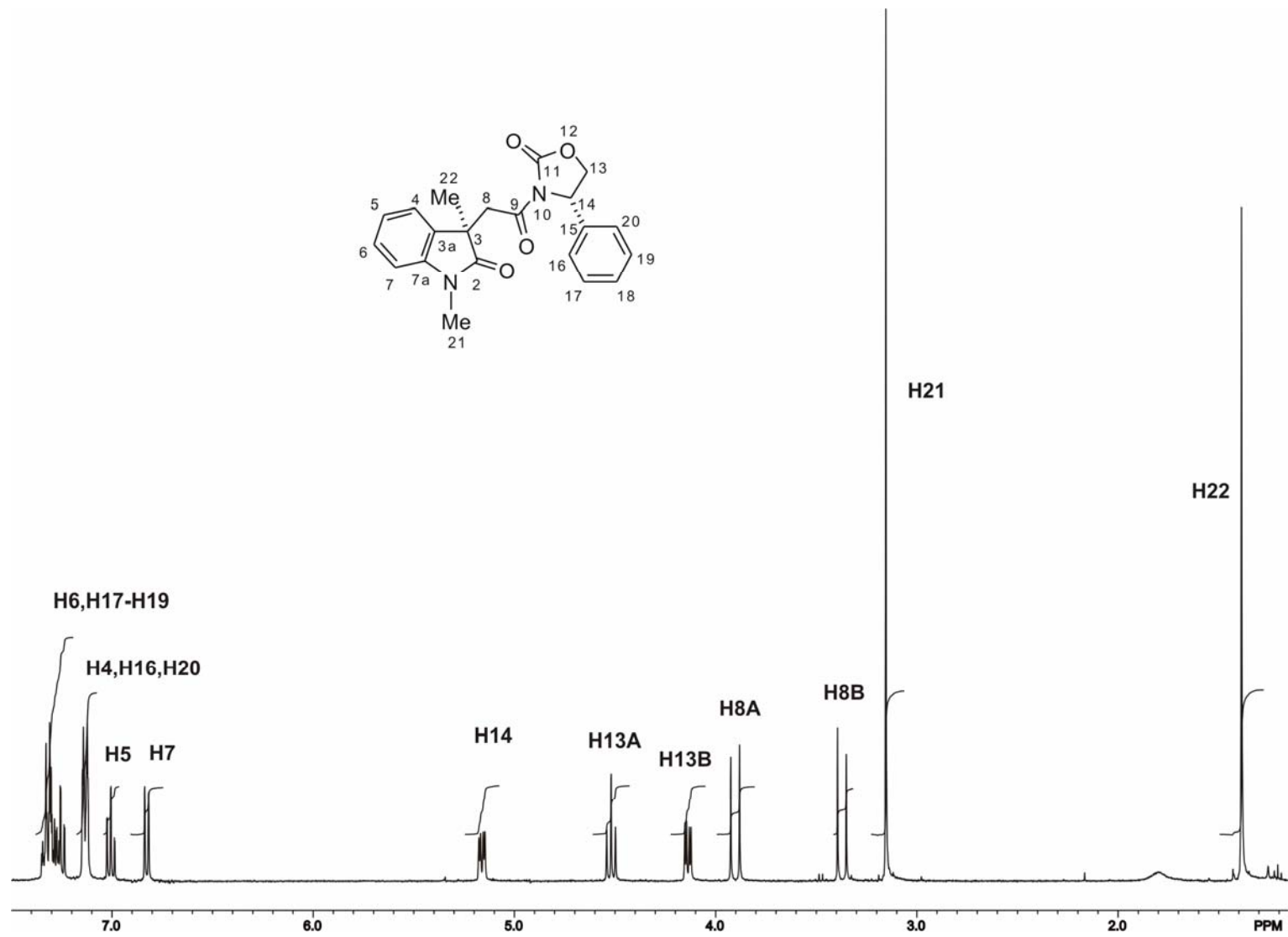


Figura 53. Espectro de RMN de ¹H de (3R,14S)-61a a 400 MHz en CDCl₃.

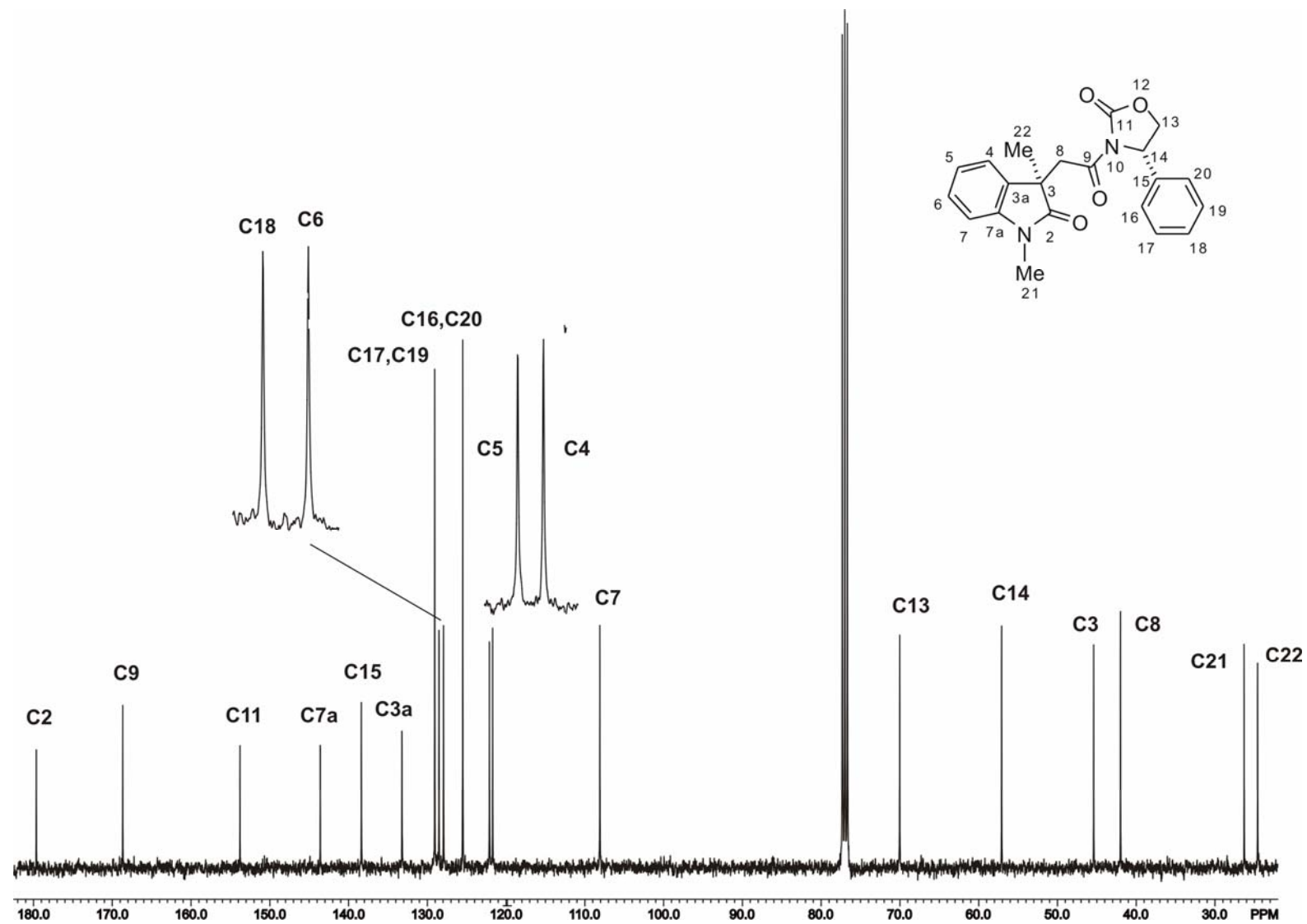


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C de (3R,14S)-61a a 100 MHz en CDCl_3 .

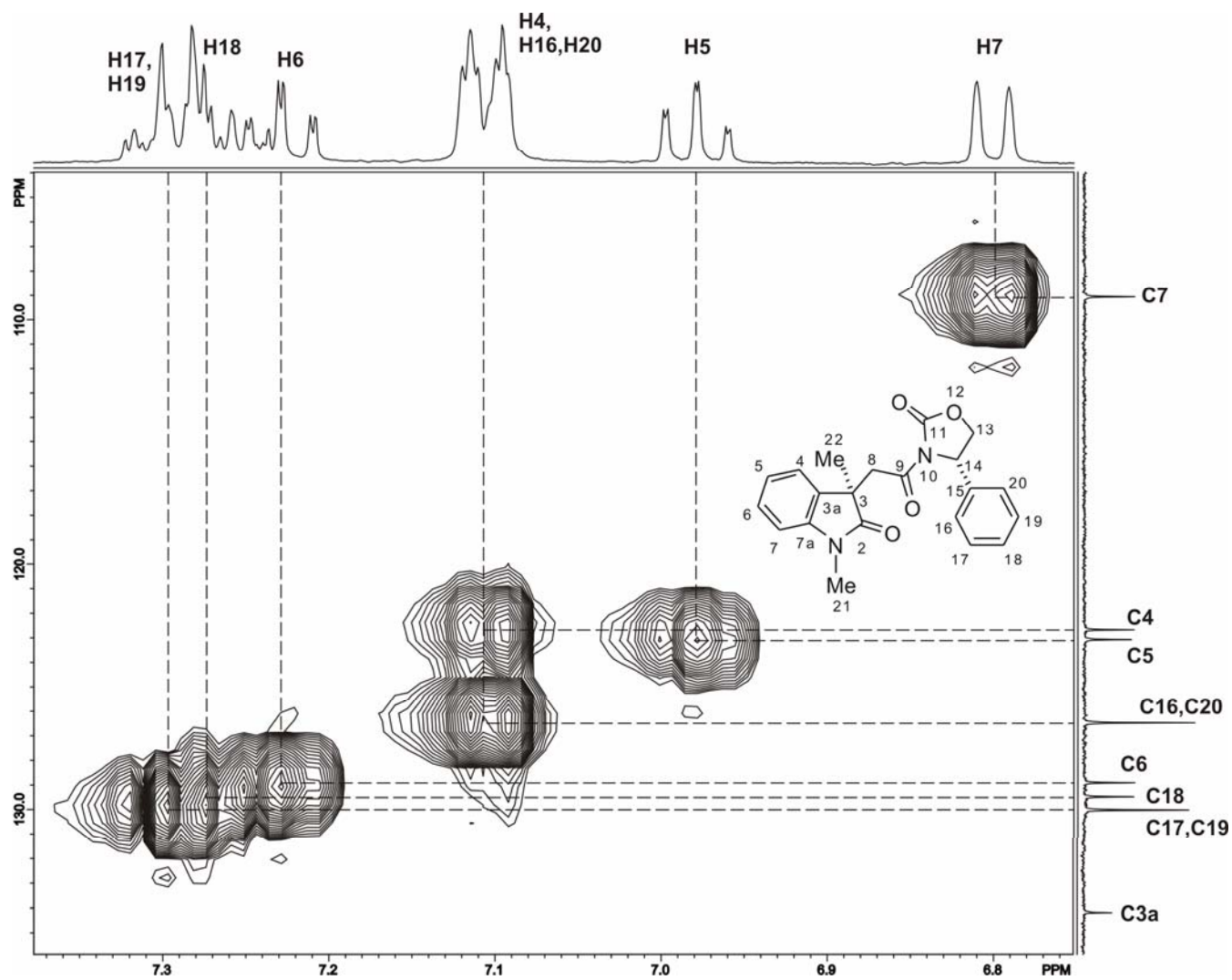


Figura 55. Porción aromática del diagrama de correlación heteronuclear HMQC de (3R,14S)-61a a 400 MHz en CDCl₃.

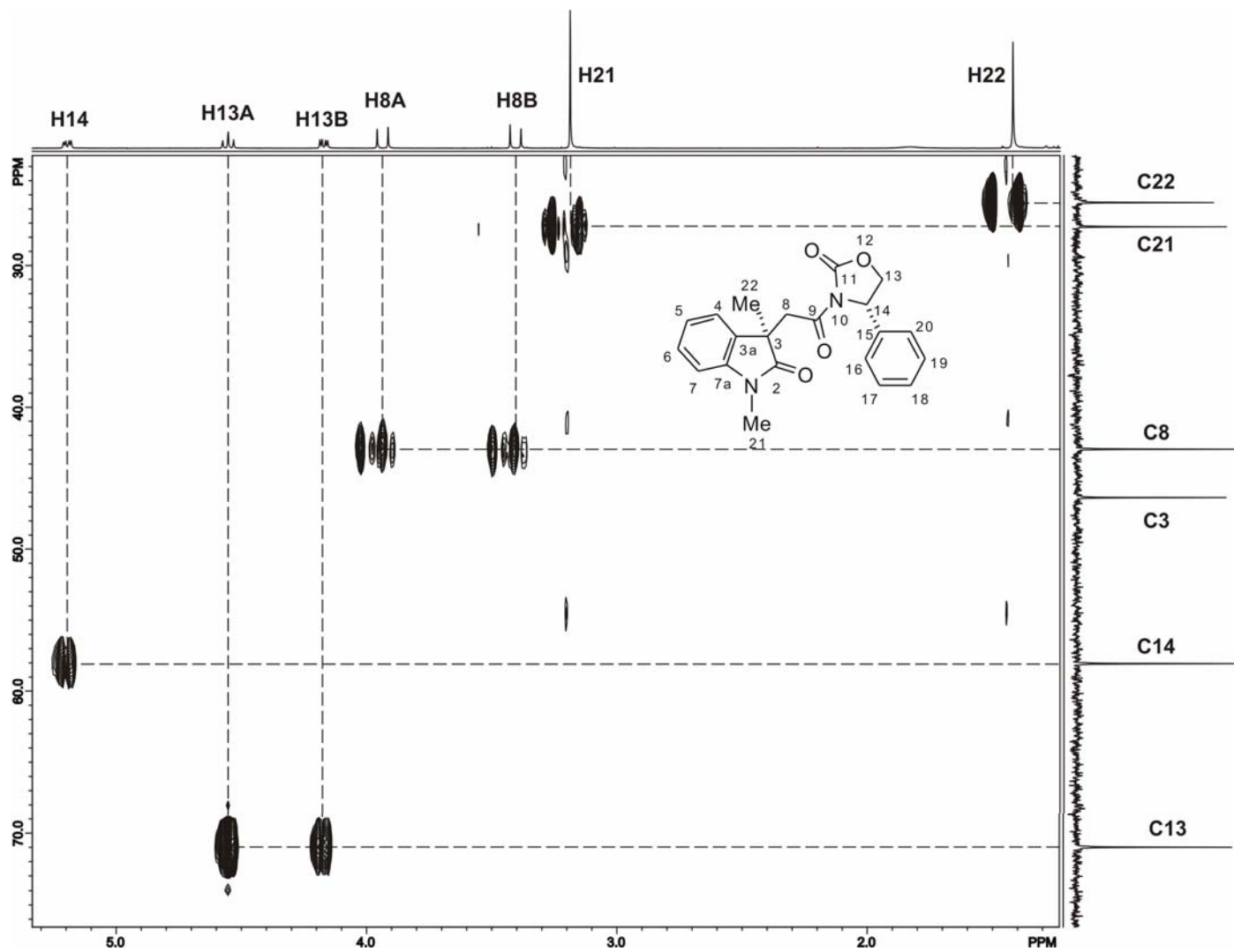


Figura 56. Porción alifática del diagrama de correlación heteronuclear HMQC de (3R,14S)-**61a** a 400 MHz en CDCl₃.

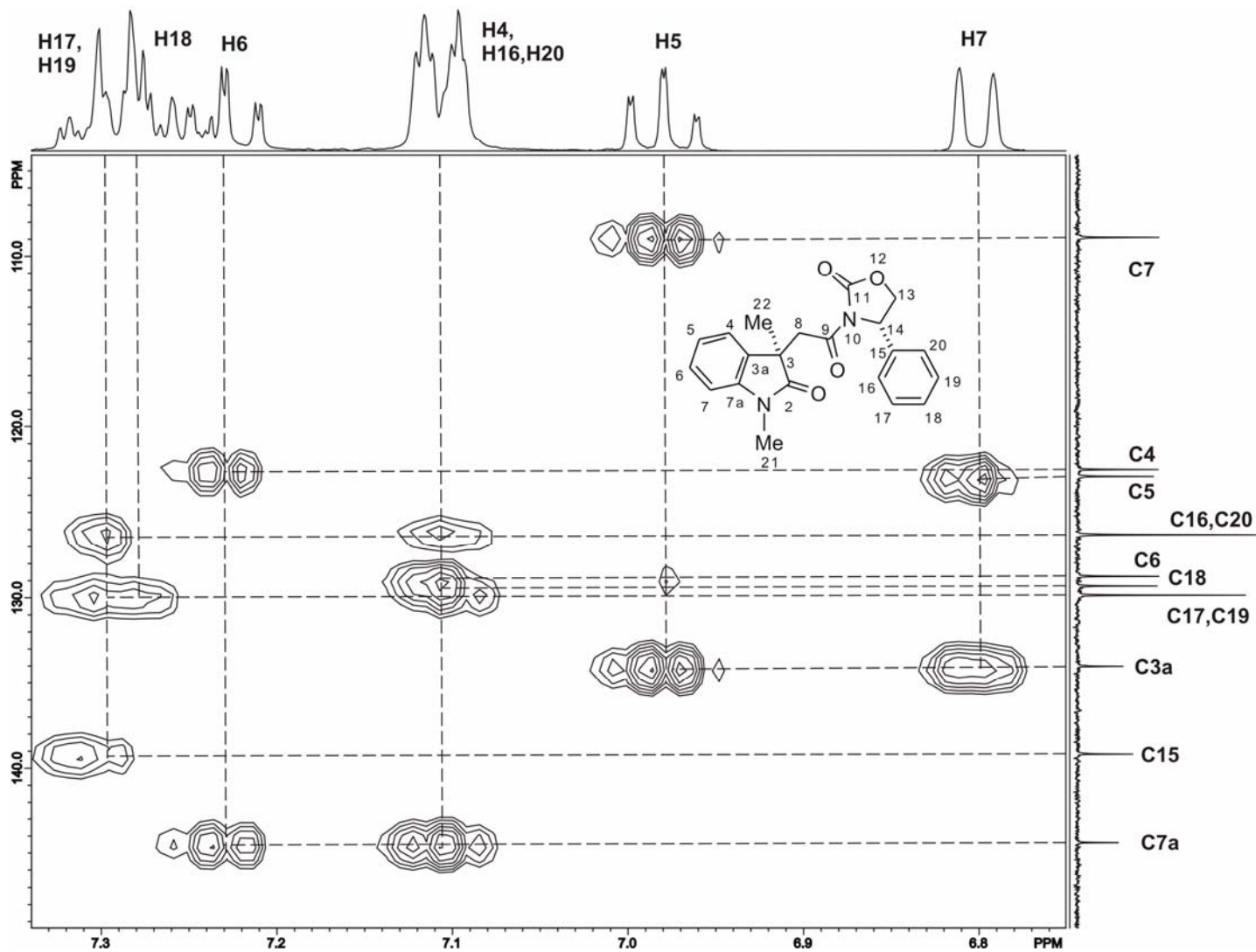


Figura 57. Porción aromática del diagrama de correlación heteronuclear HMBC de (3R,14S)-61a a 400 MHz en CDCl₃.

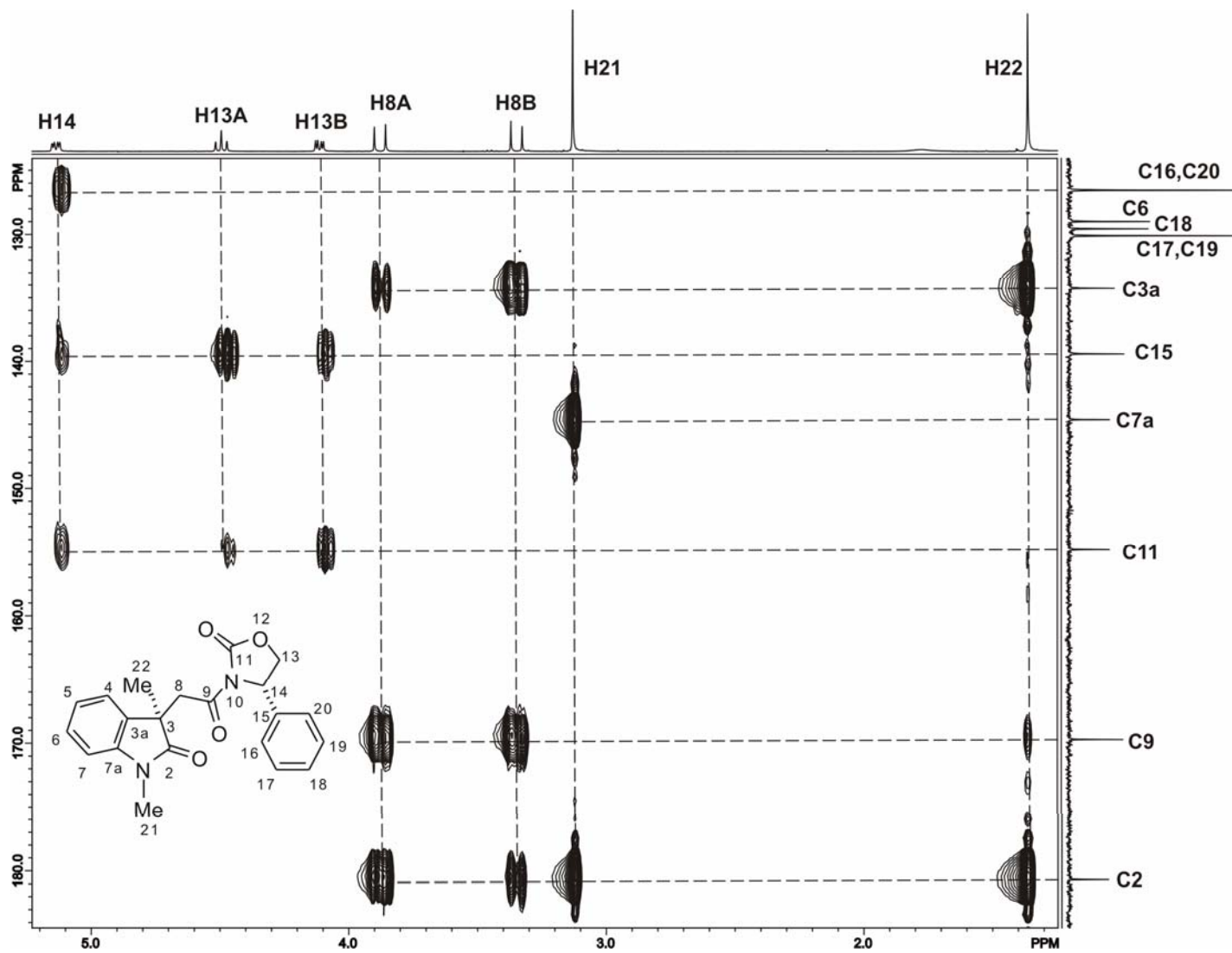


Figura 58. Porción alifática del diagrama de correlación heteronuclear HMBC de (3R,14S)-61a a 400 MHz en CDCl₃.

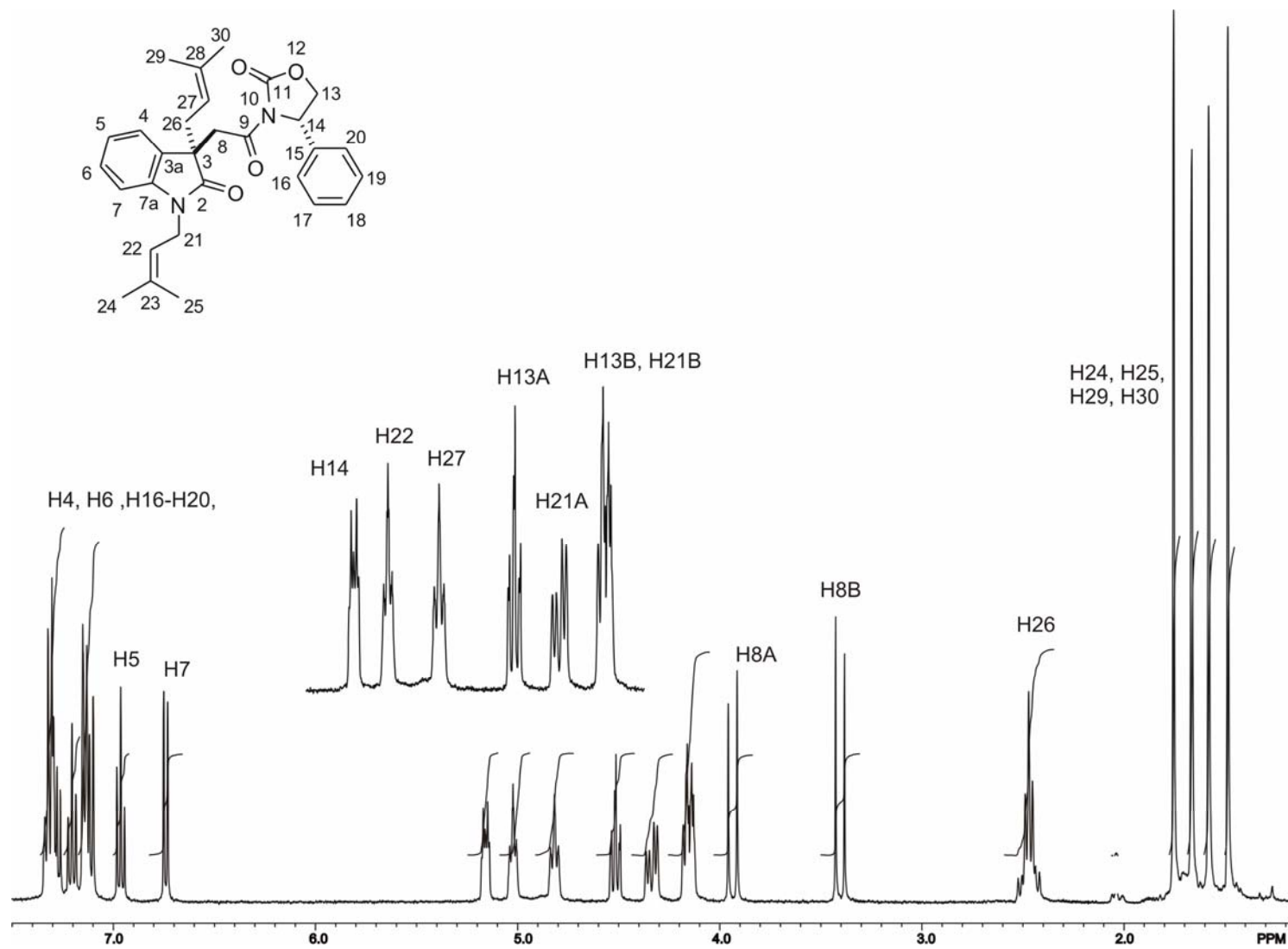


Figura 59. Espectro de RMN de ¹H de (3R,14S)-61f a 300 MHz en CDCl₃.

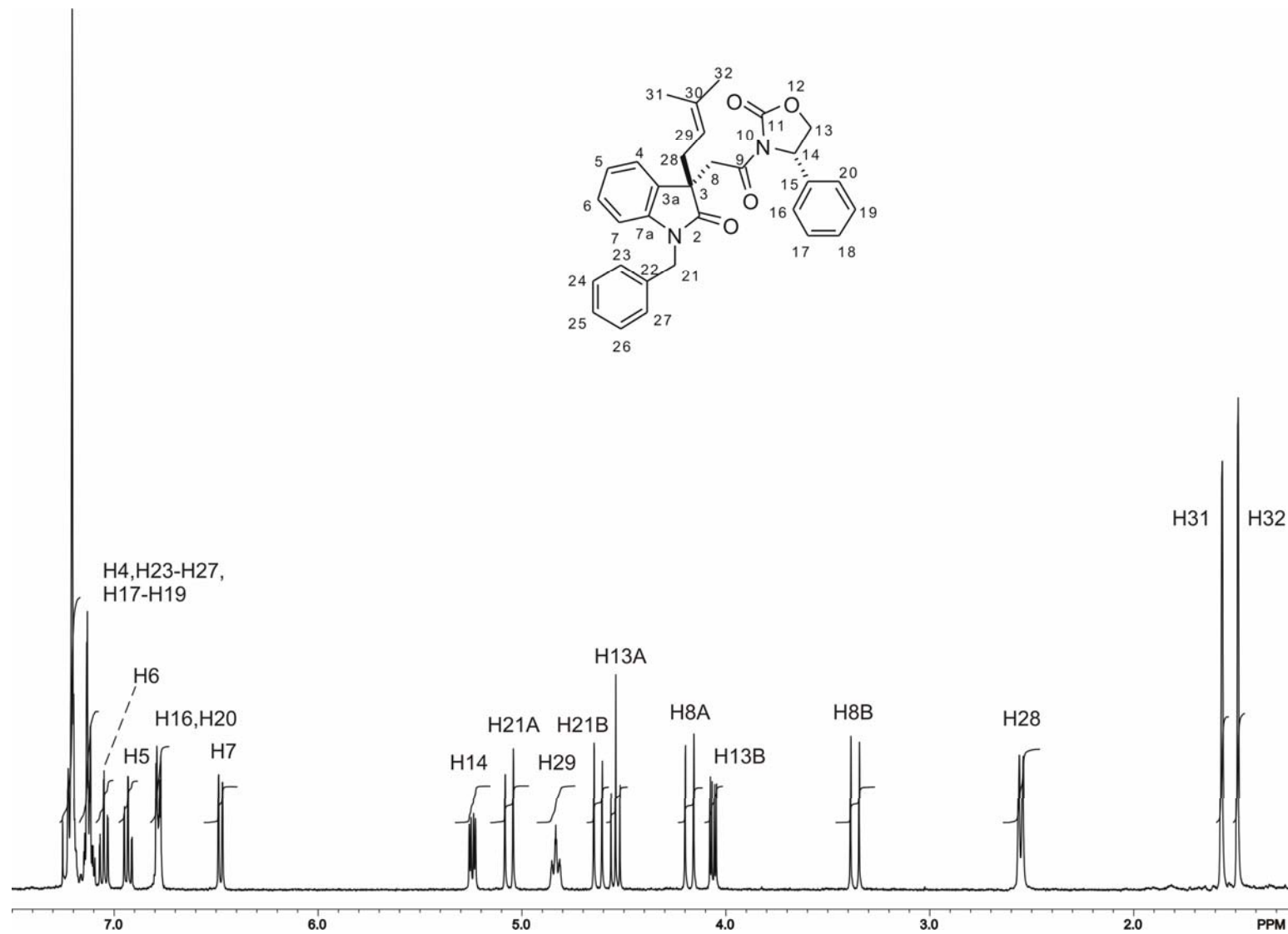


Figura 60. Espectro de RMN de ¹H de (3*S*,14*S*)-**61g** a 300 MHz en CDCl₃.

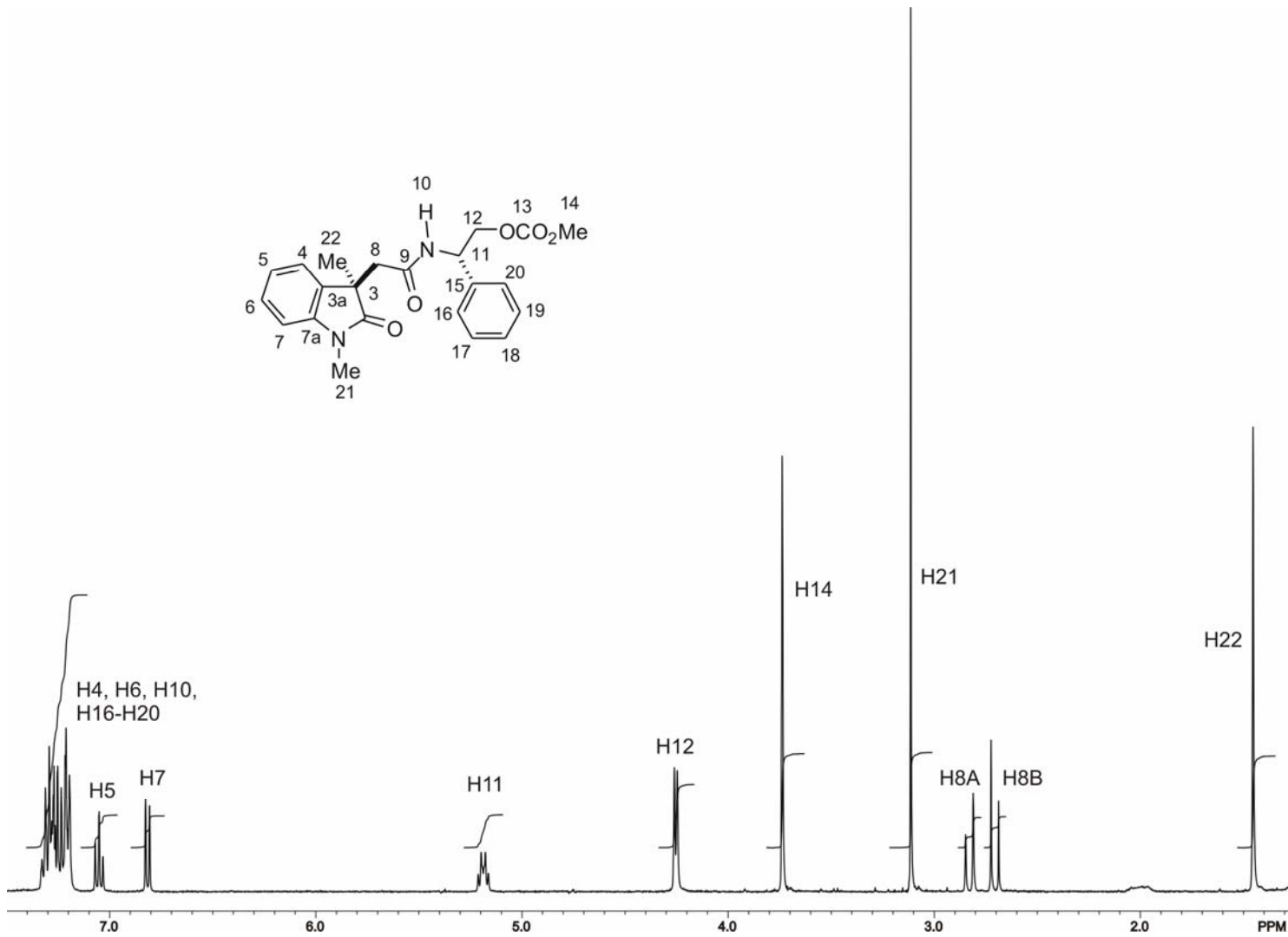


Figura 61. Espectro de RMN de ¹H de (3R,11S)-62a a 300 MHz en CDCl₃.

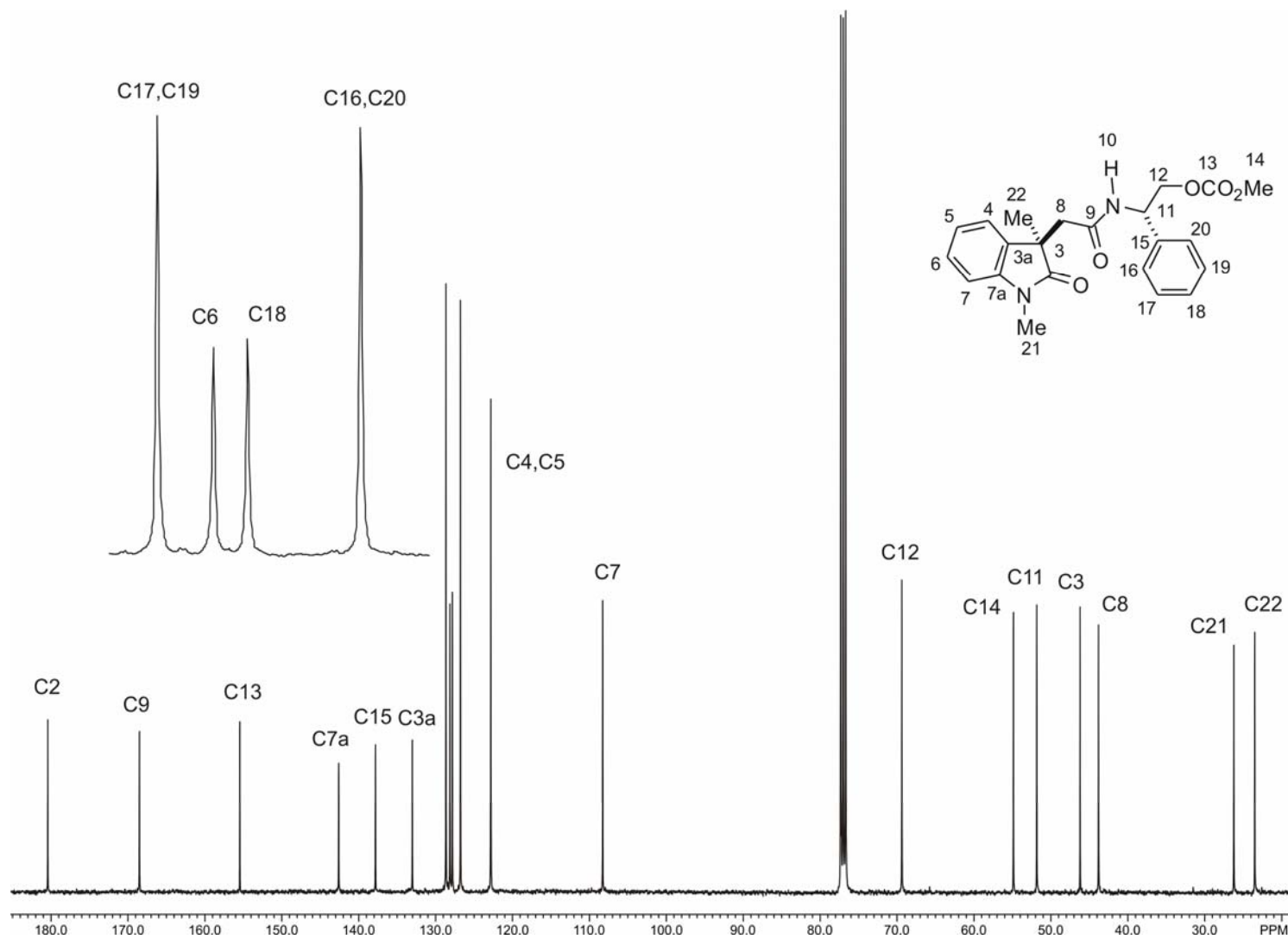


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C de (3*R*,11*S*)-**62a** a 75 MHz en CDCl_3 .

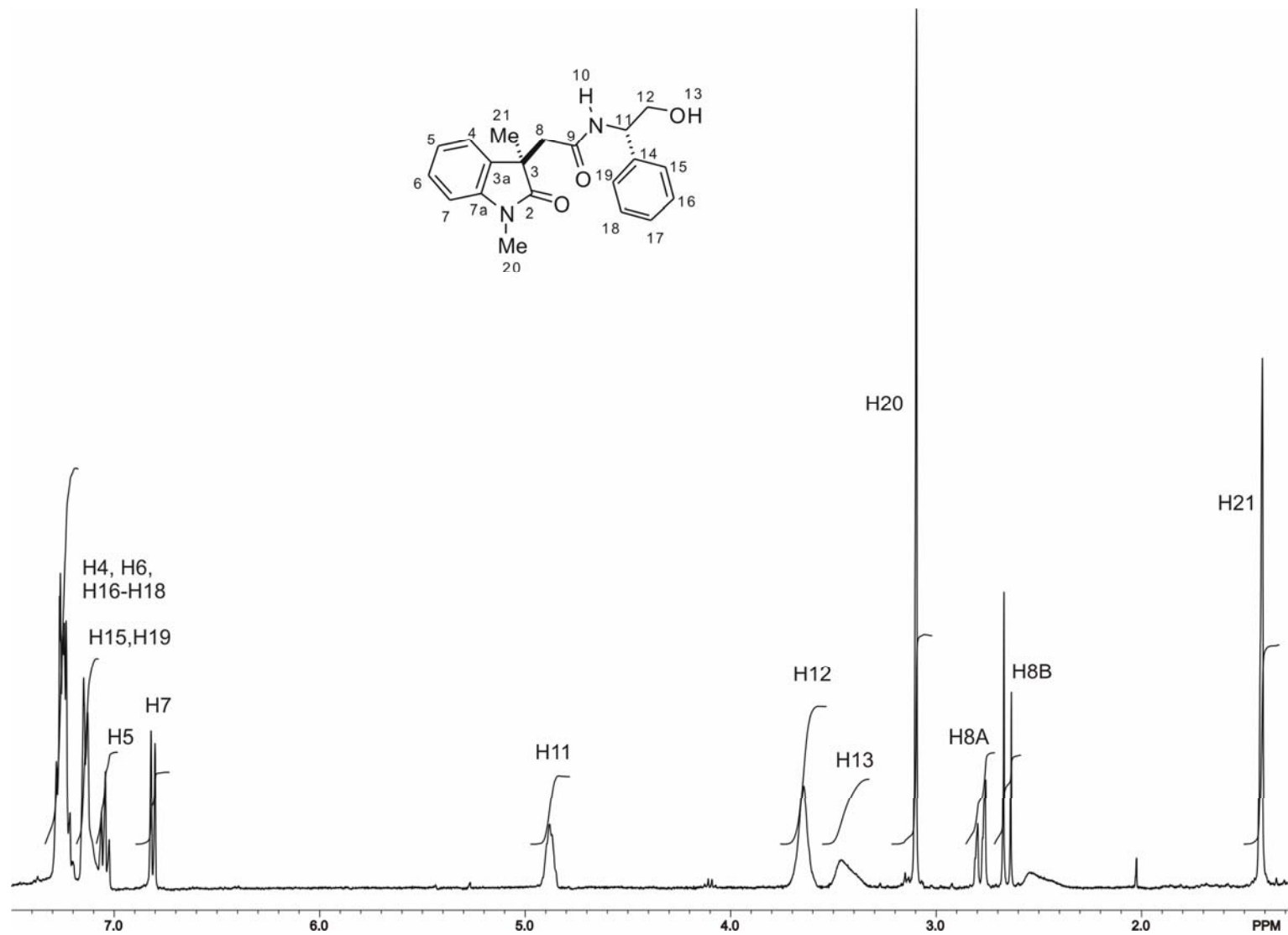


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H de (3*R*,11*S*)-**63a** a 300 MHz en CDCl_3 .

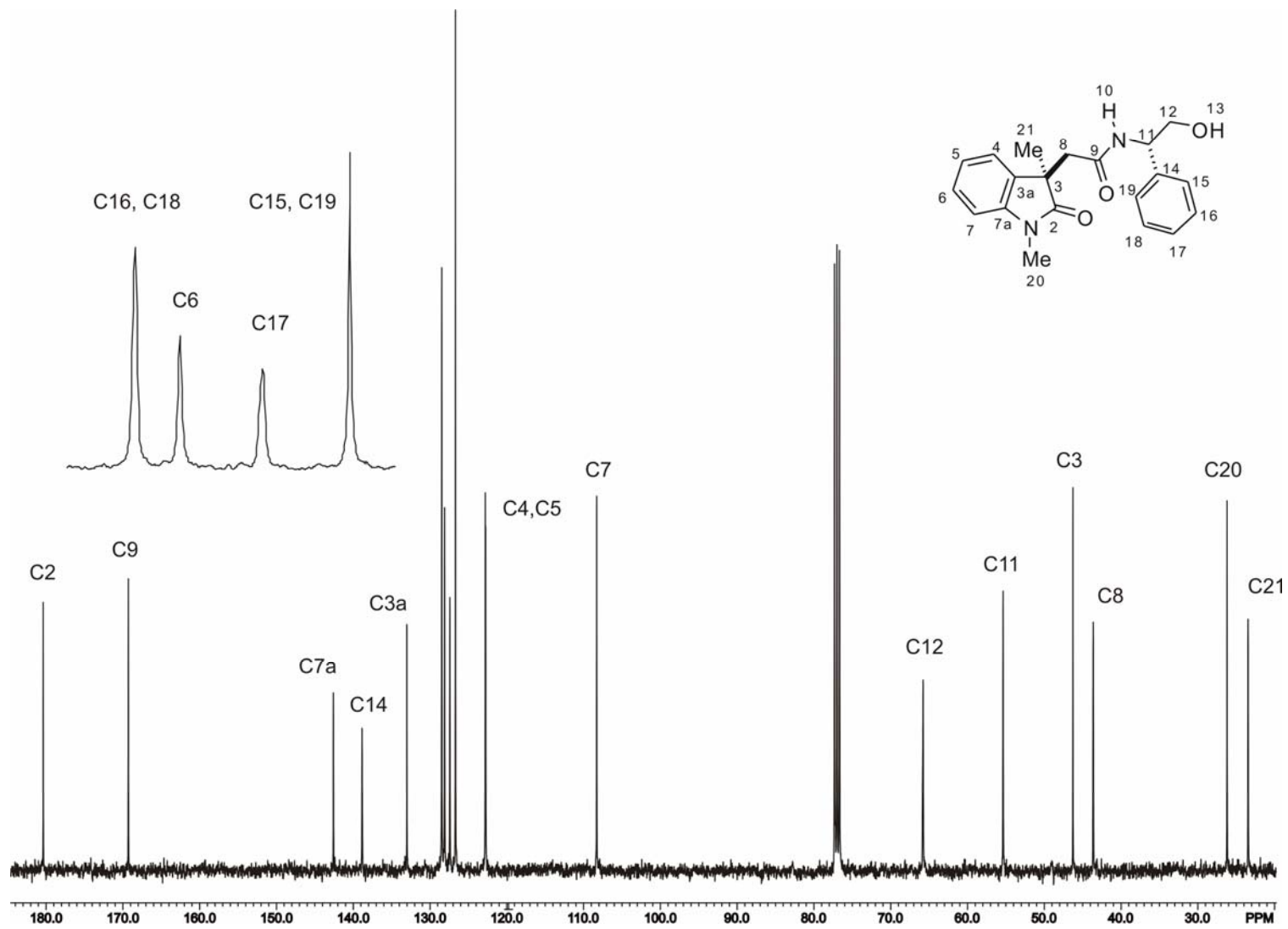


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C de (3*R*,11*S*)-**63a** a 75 MHz en CDCl_3 .

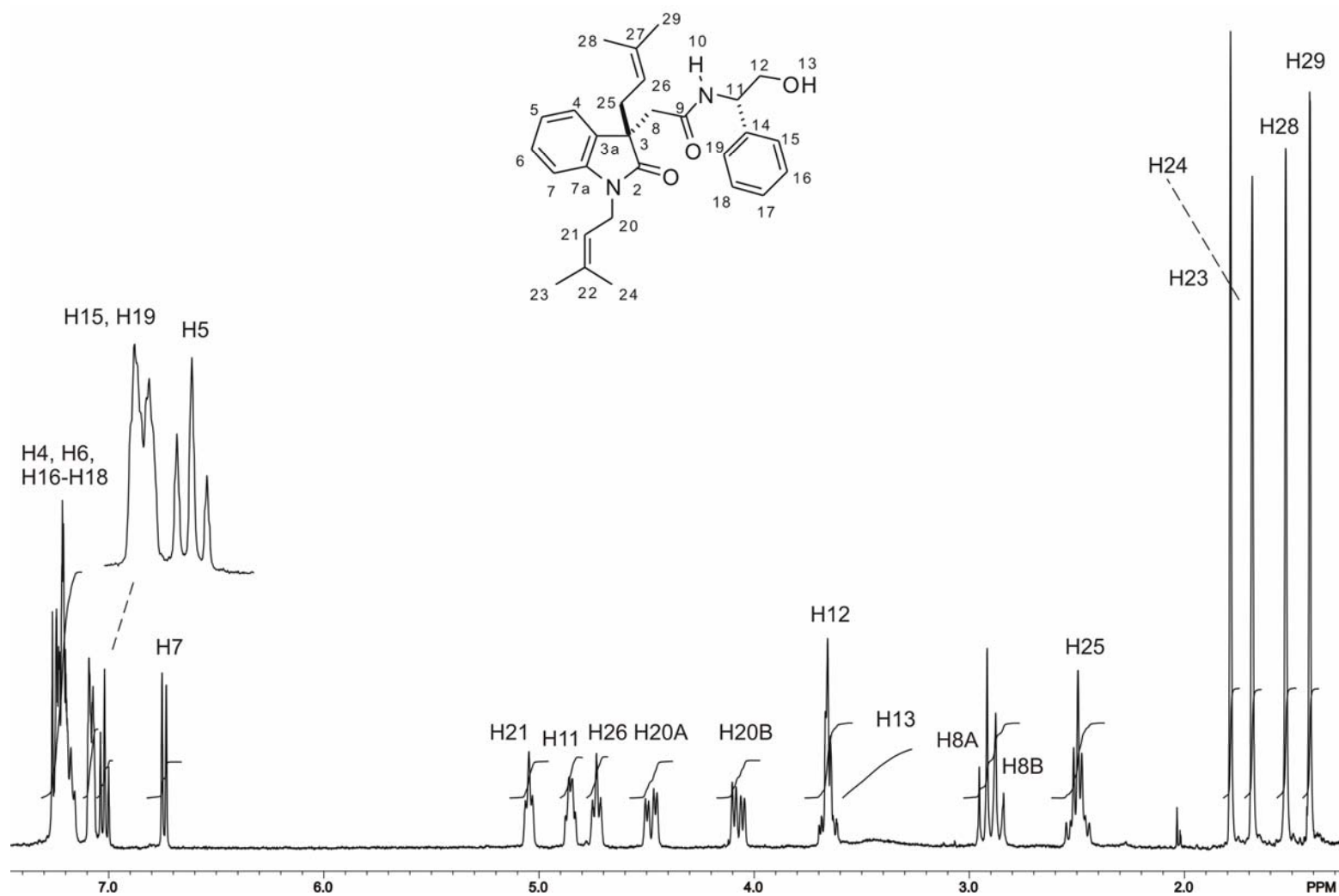


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H de (3*S*,11*S*)-**63f** a 300 MHz en CDCl_3 .

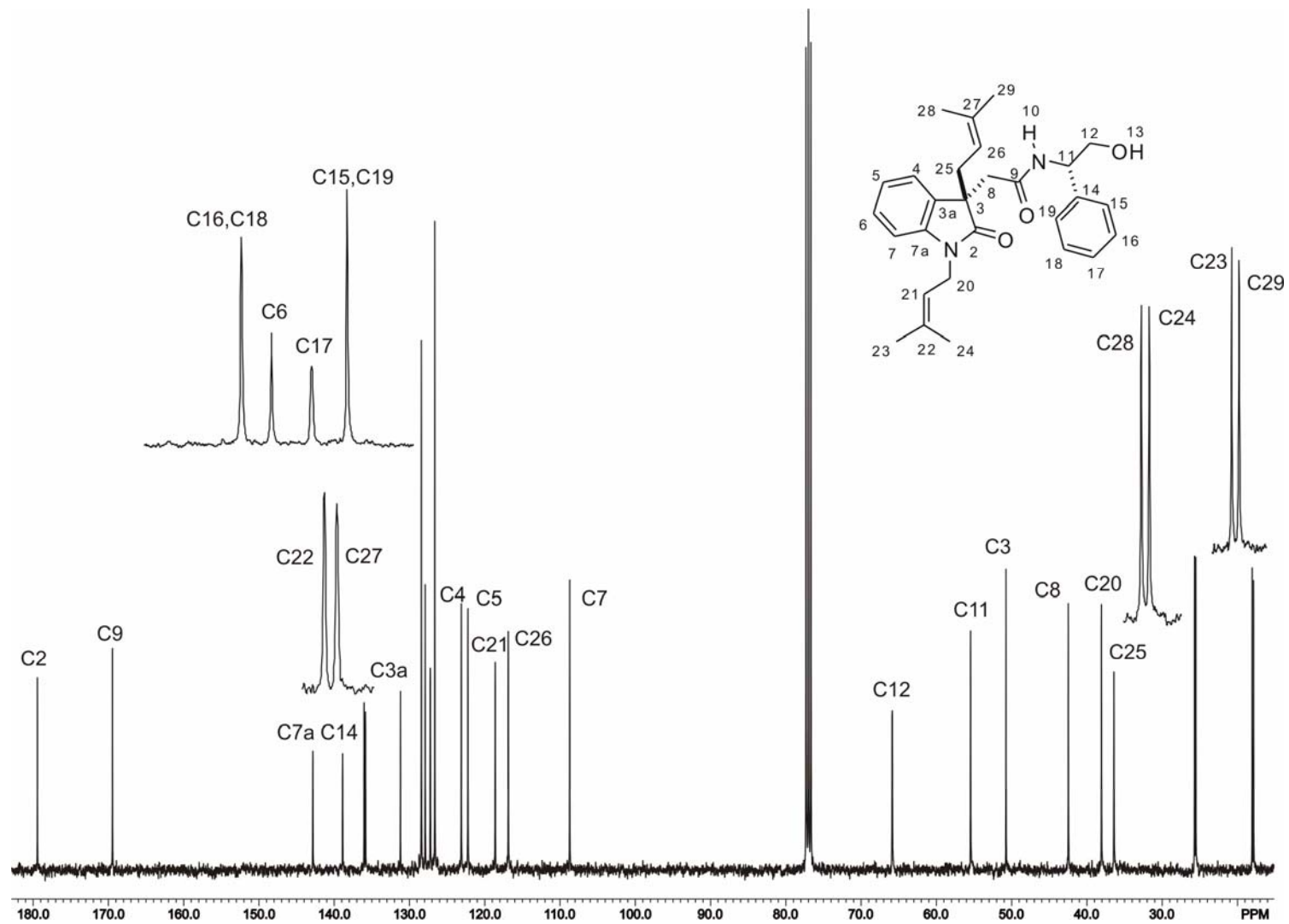


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C de (3*S*,11*S*)-**63f** a 75 MHz en CDCl_3 .

Tabla 5. Datos cristalográficos para (3*R*,11*R*)-**54a**, (3*S*,11*R*)-**54a**, (3*S*,11*S*)-**54a**, (3*R*,11*S*)-**54a**

	(3 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)- 54a	(3 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)- 54a	(3 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)- 54a	(3 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)- 54a
Fórmula empírica	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ · H ₂ O	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ · H ₂ O
Peso molecular	322.40	322.40 + 18.02	322.40	322.40 + 18.02
Tamaño de Cristal	0.30 x 0.26 x 0.22 mm	0.38 x 0.28 x 0.70 mm	0.40 x 0.34 x 0.30 mm	0.36 x 0.32 x 0.63 mm
Longitud de onda	1.54184 Å	0.71073 Å	1.54184 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo cristalino	Ortorrómbico, P ₂ 1 ₂ 1 ₂	ortorrómbico, P ₂ 1 ₂ 1 ₂	ortorrómbico, P ₂ 1 ₂ 1 ₂	ortorrómbico, P ₂ 1 ₂ 1 ₂
Unit cell dimensions				
<i>a</i>	8.4402(8) Å	12.7641(6) Å	8.439(1) Å	12.7741(7) Å
<i>b</i>	10.323(3) Å	16.7665(9) Å	10.325(3) Å	16.7934(8) Å
<i>c</i>	21.631(2) Å	17.6059(8) Å	21.636(2) Å	17.6281(9) Å
Volumen	1884.7(5) Å ³	3767.8(3) Å ³	1885.2(6) Å ³	3781.6(3) Å ³
Z, Z', densidad calculada	4, 1, 1.136 mg/mm ³	4, 2, 1.168 mg/mm ³	4, 1, 1.136 mg/mm ³	4, 2, 1.164 mg/mm ³
Coefficiente de absorción	0.587 mm ⁻¹	0.077 mm ⁻¹	0.587 mm ⁻¹	0.077 mm ⁻¹
F(000)	688	1416	688	1416
Rango de teta para la colección de datos	4.09 a 59.93	4.28 a 72.22	4.09 a 59.91	2.31 a 25.98
Límite de índices	0 ≤ h ≤ 9, 0 ≤ k ≤ 11, 2 ≤ l ≤ 23	-15 ≤ h ≤ 15, -17 ≤ k ≤ 20, -21 ≤ l ≤ 21	0 ≤ h ≤ 9, 0 ≤ k ≤ 11, 2 ≤ l ≤ 23	-15 ≤ h ≤ 15, 0 ≤ k ≤ 20, 0 ≤ l ≤ 21
Reflecciones colectadas / únicas	1462 / 1445 [R(int) = 0.0001]	25267 / 7417 [R(int) = 0.0645]	1462 / 1441 [R(int) = 0.0001]	25278 / 7400 [R(int) = 0.0001]
Finalización para teta = 59.93	88.7 %	99.7 %	88.4 %	99.7 %
Datos / alojamientos / parametros	1365 / 0 / 226	3212 / 0 / 459	1392 / 0 / 226	3732 / 0 / 465
Calidad de ajuste de F ²	1.108	0.773	1.098	0.828
Índice final de R [I > 2σ(I)]	R ₁ = 3.2%, wR ₂ = 9.5%	R ₁ = 3.7%, wR ₂ = 6.4%	R ₁ = 5.0%, wR ₂ = 14.8%	R ₁ = 3.8%, wR ₂ = 8.0%
Índice de R (todos los datos)	R ₁ = 3.4%, wR ₂ = 9.6%	R ₁ = 12.4%, wR ₂ = 7.9%	R ₁ = 5.2%, wR ₂ = 15.5%	R ₁ = 9.0%, wR ₂ = 9.5%
Diferencia del pico más largo y profundo	0.112 y -0.092 e Å ⁻³	0.108 y -0.118 e Å ⁻³	0.144 y -0.146 e Å ⁻³	0.133 y -0.162 e Å ⁻³

Tabla 6. Datos cristalográficos para (3*S*,11*R*)- **54d**, (3*S*,11*R*)- **54c**, (3*R*,11*R*)-**54d**, (3*S*,11*R*)-**54d**

	(3 <i>S</i> , 11 <i>R</i>)- 54b	(3 <i>S</i> , 11 <i>R</i>)- 54c	(3 <i>R</i> , 11 <i>R</i>)- 54d	(3 <i>S</i> , 11 <i>R</i>)- 54d
Fórmula empírica	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂
Peso molecular	336.42	398.49	336.42	336.42
Tamaño de Cristal	0.38 x 0.34 x 0.34 mm	0.30 x 0.12 x 0.10 mm	0.42 x 0.40 x 0.36 mm	0.40 x 0.34 x 0.34 mm
Longitud de onda	1.54184 Å	0.71073 Å	1.54184 Å	1.54184 Å
Sistema cristalino, grupo cristalino	Ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	tetragonal, P4 ₃ 2 ₁ 2	ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions				
<i>a</i>	12.421(3) Å	10.235(1) Å	8.639(1) Å	10.179(4) Å
<i>b</i>	16.391(3) Å	10.235(1) Å	10.190(5) Å	18.122(9) Å
<i>c</i>	18.089(3) Å	45.036(9) Å	22.383(3) Å	20.578(4) Å
Volumen	3682.9(13) Å ³	4717.9(13) Å ³	1970.4(11) Å ³	3796(3) Å ³
Z, Z', densidad calculada	4, 2, 1.213 mg/mm ³	8, 1, 1.122 mg/mm ³	4, 1, 1.134 mg/mm ³	4, 2, 1.177 mg/mm ³
Coefficiente de absorción	0.621 mm ⁻¹	0.071 mm ⁻¹	0.580 mm ⁻¹	0.602 mm ⁻¹
F(000)	1440	1696	720	1440
Rango de teta para la colección de datos	4.89 a 60.01 deg.	2.96 a 27.47 deg.	3.95 a 59.91 deg.	4.30 a 60.00 deg.
Límite de índices	0<=h<=13, 0<=k<=18, 2<=l<=20	-13<=h<=12, -13<=k<=12, -57<=l<=49	0<=h<=9, 0<=k<=11, 2<=l<=24	0<=h<=11, 0<=k<=20, 2<=l<=22
Reflecciones colectadas / únicas	2774 / 2661 [R(int) = 0.0001]	21984 / 5214 [R(int) = 0.0001]	1589 / 1514 [R(int) = 0.0001]	2804 / 2790 [R(int) = 0.0001]
Finalización para teta = 59.93	86.4 %	96.9 %	89.1 %	87.5 %
Datos / alojamientos / parametros	2522 / 0 / 467	2314 / 0 / 276	1350 / 0 / 234	2464 / 0 / 467
Calidad de ajuste de F ²	1.029	0.990	0.993	1.039
Índice final de R [I>2sigma(I)]	R ₁ = 3.2%, wR ₂ = 8.7%	R ₁ = 5.5%, wR ₂ = 10.3%	R ₁ = 5.8%, wR ₂ = 16.8%	R ₁ = 3.2%, wR ₂ = 8.4%
Índice de R (todos los datos)	R ₁ = 3.5%, wR ₂ = 8.9%	R ₁ = 17.6%, wR ₂ = 12.8%	R ₁ = 6.4%, wR ₂ = 17.3%	R ₁ = 3.9%, wR ₂ = 8.7%
Diferencia del pico más largo y profundo	0.093 and -0.110 e.Å ⁻³	0.123 and -0.091 e.Å ⁻³	0.219 and -0.228 e.Å ⁻³	0.096 and -0.100 e.Å ⁻³

Tabla 7. Datos cristalográficos para (3*S*,14*S*)- **61a**, (3*S*,14*S*)-**61g** y (3*R*,14*R*)-**61a**

	(3 <i>S</i> , 11 <i>S</i>)- 61a	(3 <i>S</i> , 11 <i>S</i>)- 61g	(3 <i>R</i> , 14 <i>R</i>)- 61a
Fórmula empírica	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₄	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄
Peso molecular	364.39	494.57	364.39
Tamaño de Cristal	0.40 x 0.38 x 0.20 mm	0.30 x 0.12 x 0.10 mm	0.36 x 0.28 x 0.16 mm
Longitud de onda	1.54184 Å	1.54184 Å	1.54184 Å
Sistema cristalino, grupo cristalino	ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	monoclínico, P2 ₁	ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions			
<i>a</i>	6.874(1) Å	7.1305(9) Å	6.862(5) Å
<i>b</i>	13.117(3) Å	11.015(1) Å	13.123(2) Å
<i>c</i>	20.458(4) Å	16.860(4) Å	20.4839(13) Å
Volumen	1844.7(6) Å ³	1321.3(4) Å ³	1844.6(14) Å ³
Z, densidad calculada	4, 1.312 mg/mm ³	2, 1.243 mg/mm ³	4, 1.312 mg/mm ³
Coefficiente de absorción	0.751 mm ⁻¹	0.661 mm ⁻¹	0.751 mm ⁻¹
F(000)	768	524	768
Rango de teta para la colección de datos	4.32 a 59.87	2.63 a 59.95	4.32 a 59.97
Límite de índices	0 ≤ h ≤ 7, 0 ≤ k ≤ 14, 2 ≤ l ≤ 22	-8 ≤ h ≤ 7, 0 ≤ k ≤ 12, -2 ≤ l ≤ 18	-7 ≤ h ≤ 7, 0 ≤ k ≤ 14, 2 ≤ l ≤ 22
Reflecciones colectadas / únicas	1477 / 1411 [R(int) = 0.0001]	2223 / 2064 [R(int) = 0.0001]	1422 / 1422 [R(int) = 0.0000]
Finalización para teta = 59.93	87.9 %	100.0 %	88.2 %
Datos / alojamientos / parametros	1356 / 0 / 248	2314 / 0 / 276	1422 / 0 / 248
Calidad de ajuste de F ²	1.058	1.048	1.060
Índice final de R [I > 2σ(I)]	R ₁ = 3.4%, wR ₂ = 8.9%	R ₁ = 3.1%, wR ₂ = 8.9%	R ₁ = 0.0350, wR ₂ = 0.0924
Índice de R (todos los datos)	R ₁ = 3.6%, wR ₂ = 9.0%	R ₁ = 3.3%, wR ₂ = 9.0%	R ₁ = 4.0%, wR ₂ = 9.0%
Diferencia del pico más largo y profundo	0.111 and -0.115 e Å ⁻³	0.097 y -0.083 e Å ⁻³	0.109 and -0.121 e Å ⁻³