



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

LICENCIATURA EN QUÍMICA

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

DIMERIZACIÓN Y OXIDACIÓN DE INDOLES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADO EN QUÍMICA

P R E S E N T A :

ANA LORENA MORALES GARCÍA

ASESOR: DR. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO

All that is gold does not glitter
Not all those who wander are lost
The old that is strong does not wither
Deep roots are not reached by frost



Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y forma parte del proyecto intitulado **“Oxidación de derivados indólicos para la obtención de compuestos intermediarios útiles en la síntesis total de productos naturales o moléculas previamente diseñadas con potencial actividad biológica”** (CONACYT-2002-C01-4064/A-1).

El CONACYT otorgó una beca de asistente de proyecto NIVEL I para la realización de este trabajo.

*La frase más excitante dentro del mundo de la ciencia
heraldo de nuevos descubrimientos
no es “Eureka!”,
sino “Esto es extraño”...
Isaac Asimov (1920-1992)*

G r a c i a s

A fuerza de parecer repetitiva, en los siguientes párrafos se hará abuso de la palabra “gracias”. La palabra no puede ser omitida en ningún caso, pues quiero enfatizar mi eterno agradecimiento a las personas que están citadas en éstas páginas.

Dedico este trabajo a mi familia que me ha forjado como la persona que soy hoy. Gracias Papá por hacer que la prioridad de tu vida seamos nosotras. Gracias por haberme enseñado muchas cosas de las que sé. Gracias Mamá por todo tu cariño, entrega y dedicación con el que siempre me tratas. Gracias por ser lo más lindo que existe. Gracias a los dos por los valores que me han inculcado y por la forma en que me impulsan a conseguir mis metas.

Gracias a mi hermanita, Melisa, quien es mi máximo orgullo en esta vida. Gracias por ser tan linda como eres y por llenarme de satisfacciones día tras día.

Gracias a mis abuelitos, quienes toda la vida se han preocupado por mí, me han consentido y han visto que nada me falte. Abi Lindo, gracias por darme un sólido ejemplo a seguir; Abi Linda, gracias por tu infinito cariño.

Agradezco también a todos los otros miembros de mi familia, que son muchos, y por ello no los enlisto.

***Aún tiene que probarse que la inteligencia
tenga algún valor para la
supervivencia humana
Arthur C. Clarke (1917-)***

Agradezco infinitamente a mi asesor, el Dr. Oscar R. Suárez Castillo, por su enorme paciencia y por todos los conocimientos que compartió conmigo. Gracias por haberme acompañado en los momentos importantes de estos últimos años y por haberme impulsado en todas las decisiones que he tomado. Gracias por ayudarme a ser una mejor química. Ojalá el tiempo y el esfuerzo constante permita que yo, como usted, me gane el título de Doctor.

Gracias a la Dra. Myriam Meléndez por apoyarme siempre en la realización de mi trabajo y mi servicio. Gracias por todo el tiempo dedicado a la presente tesis y por todas las sugerencias que para ésta aportó. Agradezco a la Dra. Maricruz Sánchez por haberme guiado en el laboratorio y por motivarme siempre. Gracias a tus consejos por fin la tesis está lista.

Agradezco las valiosas aportaciones al presente trabajo de la M. en C. Dora Luz Quintero, la Dra. Susana Rojas , la Dra. Noemí Andrade y la Dra. Margarita Tlahuextl. Gracias por su tiempo y dedicación al mejoramiento de mi tesis.

Agradezco a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, de la que me siento orgullosa de pertenecer. Gracias a todos los profesores de la Licenciatura en Química por darme más de 5 años de aprendizaje continuo. Gracias a todos ellos finalmente tengo un título universitario.

Agradezco de forma especial al Dr. Rafael Tapia quien desde mi primer día en la Universidad me brindó su apoyo y amistad. Gracias también al Dr. José Guadalupe Alvarado por su amistad, sus consejos y su apoyo en momentos difíciles. Gracias al Dr. Alberto Gordillo por su interés en mi desarrollo profesional y por tantas pláticas agradables. Gracias a la M. en C. Araceli Sierra por su constante presencia y ayuda durante toda la carrera.

***La ciencia es más que un simple conjunto
de conocimientos: es una manera de pensar.
Carl Sagan (1934-1996)***

Gracias a todos mis compañeros del grupo de investigación: Yaneth, John, Luis, Claudia, Erick, Indira, Alberto, Moisés y Jazmín. Gracias Yaneth por tantas y tantas veces que me ayudaste en el laboratorio y por ser una excelente compañera de mesa; hiciste que cada momento fuera divertido y no me dejara vencer por las frustraciones propias de la química. Muchas gracias John por tantas pláticas sobre “indoles y cosas peores” y por todas las cosas que me explicaste. Gracias Huicho por tu amistad y por tu ayuda incondicional en todos mis problemas químicos. Gracias Erick por tantas horas de plática, por tu confianza y tu comprensión. Gracias Indi por explicarme como hacer tantas cosas respecto a nuestros compuestos mutuos. Gracias Claus por tu amistad y por hacer del laboratorio un mejor lugar.

Gracias a todos mis compañeros del Centro de Investigaciones Químicas. Gracias Mica, Rosy y Chucho. Gracias a la Sra. Gloria Melo por su amistad. Agradezco también a la Lic. García y a la Biol. Yolanda Marmolejo.

Agradezco a todos mis amigos químicos que han estado conmigo durante aproximadamente la cuarta parte de mi vida. Gracias Marisol por ser mi amiga desde el primer día que entramos a la carrera, gracias por tantos días muy felices, felices, tristes y muy tristes que pasamos juntas y por resistir a los embates del tiempo. Gracias Eli por estar junto a mí y ser una persona leal y fuerte como la que más. Maris, Eli: son el mejor equipo que alguien podría pedir. Sin ustedes jamás lo hubiera logrado. Gracias Lidia por tu comprensión y tus consejos. Gracias también a mis amiguitos Martín, Edmundo, Arián y José Roberto. Gracias Mart por preocuparte por mí y por tu amistad incondicional. Gracias Mundo por tantas horas-banca y por ser un amigo tan bueno como el que más. Gracias por hacerme sonreír y por estar siempre conmigo. Gracias Arián por tantas risas y tantas buenas cosas que compartimos. Gracias Pio por hacer del 2006 un año memorable. Mis mejores deseos para todos ustedes. Agradezco de igual forma a mis compañeros del salón.

*«Si supiese que es lo que estoy haciendo,
no lo llamaría investigación, ¿verdad?»
Albert Einstein (1879-1955)*

Agradezco a todos mis amigos de la SAEHAC por tantos jueves divertidos y por estar juntos desde hace ya tantos años.

Gracias a ti, que hiciste a σ Cma sentir la mas bella del universo.

Gracias Isaac (†) por aquella pequeña ayuda.

Gracias también a mis amigos-no-químicos, que aunque estén lejos siempre están en mi corazón. Gracias Landy e Hilda, por toda una vida de locura. Gracias Jaimito, quien a pesar de estar tan lejos sigue siendo mi mejor amigo. A Marcos (K*), quien quiso estar en los agradecimientos; gracias por acompañarme mientras escribía la tesis y por todo lo demás. A Juli, mi ángel, todo mi afecto por siempre. Gracias por ser el pilar donde todo se cimienta y por quererme tanto. Y a J.R., mi amor por siempre...

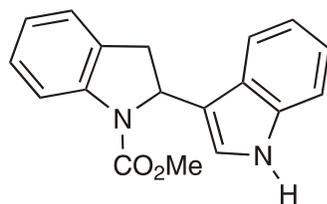
Lista de símbolos y abreviaturas

| | |
|-----------------------------|---|
| Å | Ångström |
| Ac | Acetilo |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AM1 | Austin model 1 |
| anh | Anhidro |
| Boc | Carbo- <i>terc</i> -butoxilo |
| Boc ₂ O | Carbonato de di- <i>terc</i> -butilo |
| c | Cuádruple |
| °C | Grados Celsius |
| δ | Desplazamiento químico |
| d | Doble |
| da | Doble ancha |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno |
| dd | Doble de dobles |
| ΔG [‡] | Barrera rotacional |
| ΔH _f | Entalpía de formación |
| DMD | Dimetildioxirano |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | Dimetilsulfóxido hexadeuterado |
| <i>E</i> | Del alemán <i>entgegen</i> , “opuestos” |
| EDTA | Sal del ácido etilendiaminotetracético |
| EMIE | Espectroscopía de masa de impacto electrónico |
| eq | Equivalentes |
| E _{rel} | Energía relativa |
| Et | Etilo |
| eV | Electrón volts |
| g | Gramos |
| (g) | Gaseoso |

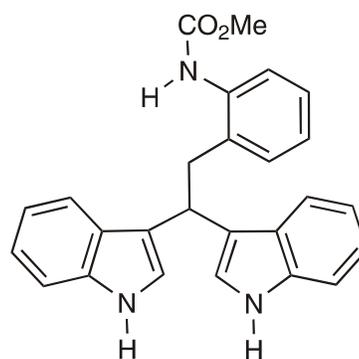
| | |
|--------------------------------------|---|
| h | Horas |
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| HMQC | Heteronuclear Multiple Quantum Coherence |
| hν | Constante de Planck por la frecuencia |
| Hz | Hertz |
| iPr | Isopropilo |
| IR | Infrarrojo |
| <i>J</i> | Constante de acoplamiento |
| ³ <i>J</i> _{H,H} | Constante de acoplamiento ¹ H- ¹ H a tres enlaces |
| K | Kelvin |
| <i>K</i> _α | Longitud de onda del monocromador |
| kcal | Kilocalorías |
| L | Litros |
| λ | Longitud de onda |
| LSD | Dietilamida del ácido lisérgico |
| M | Molar |
| [M] ⁺ | Ion molecular |
| μ | Coefficiente de absorción |
| Me | Metilo |
| mg | Miligramos |
| MHz | Megahertz |
| mL | Mililitros |
| mm | Milímetros |
| MMFF | Merck Molecular Force Field |
| mmol | Milimoles |
| m/z | Relación masa-carga |
| <i>v</i> _{max} | Frecuencia máxima |
| <i>o</i> | Orto |
| <i>p</i> | Para |
| ρ | Densidad |

| | |
|------------------------|--|
| p.f. | Punto de fusión |
| Ph | Fenilo |
| PKC | Proteína cinasa C |
| P.M. | Peso molecular |
| ppm | Partes por millón |
| RMN de ^1H | Resonancia Magnética Nuclear de protón |
| RMN de ^{13}C | Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece |
| RMND | Resonancia Magnética Nuclear Dinámica |
| s | Simple |
| sa | Simple ancha |
| sep | Séptuple |
| T | Temperatura |
| t | Triple |
| T.A. | Temperatura ambiente |
| <i>t</i> -Bu | <i>Terc</i> -butilo |
| td | Triple de dobles |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TMS | Tetrametilsilano |
| Ts | Tosilo |
| TsOH | Ácido <i>para</i> -toluensulfónico |
| U | Parámetro equivalente de desplazamiento isotrópico |
| UV | Ultravioleta |
| v | Volumen |
| v/v | Volumen a volumen |
| Z | Número de moléculas por celda unitaria |
| Z | Del alemán <i>zusammen</i> , “juntos” |

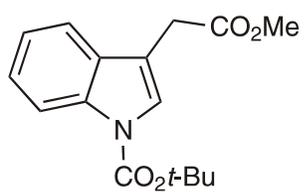
Compuestos sintetizados



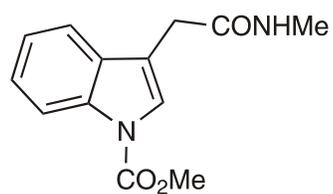
15h



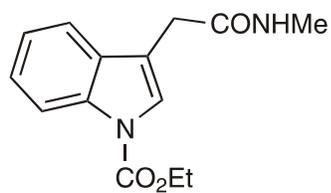
18p



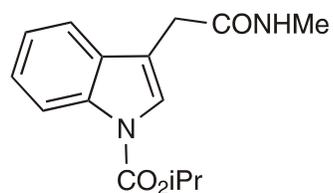
71b



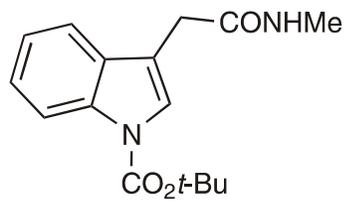
72a



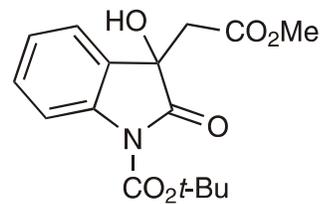
72b



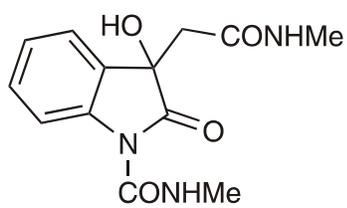
72c



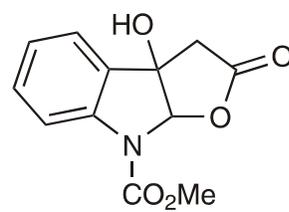
72d



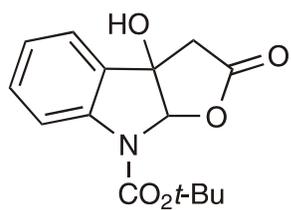
73b



74



77a



77b

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Introducción | 1 |
| 1.1. Importancia del esqueleto indólico | 1 |
| 1.2. Estructura y reactividad de los indoles | 3 |
| 1.3. Importancia de los dímeros del indol | 6 |
| 1.4. Otros alcaloides indólicos de importancia | 9 |
| 2. Antecedentes | 12 |
| 2.1. Síntesis de indolilindolinas | 12 |
| 2.1.1. Dimerización de indoles sustituidos en la posición C-3 | 15 |
| 2.1.2. Síntesis de dímeros mixtos | 16 |
| 2.1.3. Síntesis de indolilindolinas y trímeros de indol N-sustituidos | 17 |
| 2.2. Oxidación de derivados indólicos mediante distintos agentes oxidantes | 20 |
| 2.2.1. Oxidaciones con dimetildioxirano | 22 |
| 3. Justificación | 28 |
| 4. Objetivos | 30 |
| 5. Resultados y discusión | 31 |
| 5.1. Oligomerización de indoles mediante catálisis básica | 31 |
| 5.2. Síntesis y reactividad del dioxindol 73b | 35 |

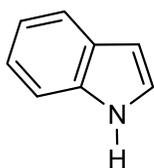
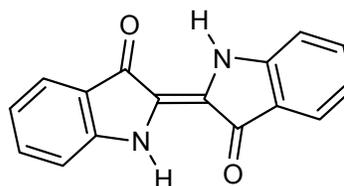
| | |
|---|-----|
| 5.3. Obtención de las <i>N</i> -carboalcoxiindolilacetamidas 72a-d | 39 |
| 5.4. Oxidación con DMD de 72a,d | 40 |
| 5.4.1. Estudio de RMND de los furoindoles 77a,b | 40 |
| 5.5. Evidencias espectroscópicas de los compuestos sintetizados | 50 |
| 5.5.1. <i>N</i> -Metoxicarbonil-2-(3'-indolil)indolina (15h) | 50 |
| 5.5.2. <i>N</i> -Metoxicarbonil-2-[2,2-bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]fenilamina (18p) | 63 |
| 5.5.3. <i>N</i> -Carbo- <i>terc</i> -butoxi-3-indolilacetato de metilo (71b) | 75 |
| 5.5.4. <i>N</i> -Carbo- <i>terc</i> -butoxicarbonil-3-hidroxi-2-oxo-(3-indolil)acetato de metilo (73b) | 83 |
| 5.5.5. <i>N</i> -Carboalcoxiindolilacetamidas 72b-d | 92 |
| 5.5.5.1. (<i>N</i> -Carboetoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilacetamida (72b) | 92 |
| 5.5.5.2. (<i>N</i> -Carboisopropoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilacetamida (72c) | 101 |
| 5.5.5.3. (<i>N</i> -Carbo- <i>terc</i> -butoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilacetamida (72d) | 110 |
| 5.5.6. 3a-Hidroxi-2-oxo-2,3,3a,8a-tetrahidro-8 <i>H</i> -furo-[2,3- <i>b</i>]indol-8-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (77b) | 119 |
| 6. Conclusiones | 128 |
| 7. Parte Experimental | 130 |
| 7.1. Generalidades | 130 |

| | |
|--|-----|
| 7.2. Oligomerización del indol (1) | 131 |
| 7.3. N-carboalcoxilaciones | 134 |
| 7.4. Oxidaciones con DMD | 137 |
| 7.5. Obtención de la <i>N</i> -metilaminocarbonil-3-hidroxicarbonil-2-oxo-(3-indolil)metilacetamida (74) | 139 |
| 8. Referencias | 140 |
| 9. Apéndice | 143 |
| 9.1. Cristalografía del compuesto 15h | 144 |
| 9.2. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos 77a,b en $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ | 151 |
| 9.1. Espectros de IR y masa de los compuestos 15h , 72b-d , 73b y 77b | 155 |

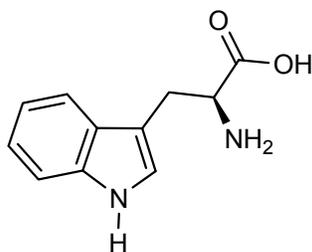
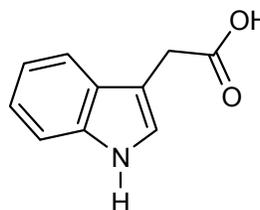
1. Introducción

1.1. Importancia del esqueleto indólico

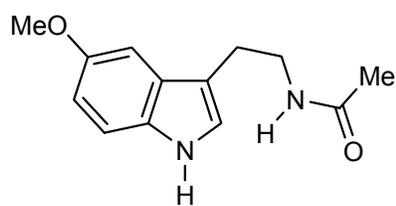
El interés por la química del indol (**1**) inició a mediados del siglo XIX con el estudio del índigo (**2**), que es un colorante natural azul empleado en alimentos y en el teñido de la mezclilla. Estas investigaciones llevaron al rápido desarrollo de un proceso industrial para la manufactura de **2**, así como a la primera preparación del indol, en 1866, mediante la destilación del oxindol con polvo de zinc.^{1,2}

**1****2**

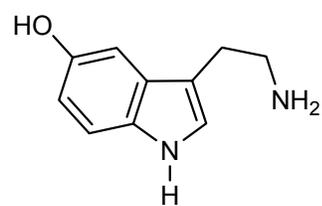
Durante la década de los años 30 del siglo XX se aisló una gran cantidad de productos naturales que contienen al núcleo indólico, hecho que contribuyó al desarrollo de sus métodos de síntesis. Fue durante esta época que se descubrieron el L-triptofano (**3**), un aminoácido esencial,³ y el ácido 3-indolilacético (**4**), que es una hormona de crecimiento vegetal.⁴

**3****4**

El L-triptofano está presente en muchas proteínas y actúa en los seres humanos y en los animales como precursor biosintético de una gran variedad de metabolitos que contienen el núcleo indólico, tales como la melatonina (**5**), hormona producida por la glándula pineal, que controla los ritmos del sueño y la vigilia, y la serotonina,⁵ (5-hidroxitriptamina) (**6**) hormona que actúa como neurotransmisor, estimula la acción del músculo liso, inhibe la producción de ácido clorhídrico en el tracto digestivo y es un poderoso vasoconstrictor.^{2,6}

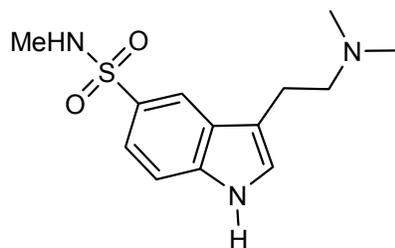


5

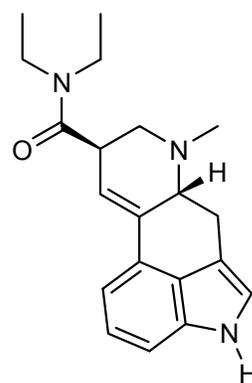


6

El estudio de la actividad biológica de la serotonina abrió las puertas para el diseño de muchos otros fármacos, por ejemplo el sumatriptano (**7**) auxiliar en el tratamiento de la migraña² y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) (**8**), que es un agente alucinógeno muy potente.⁷



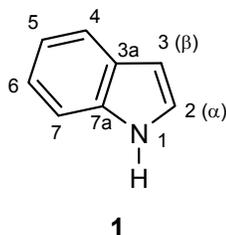
7



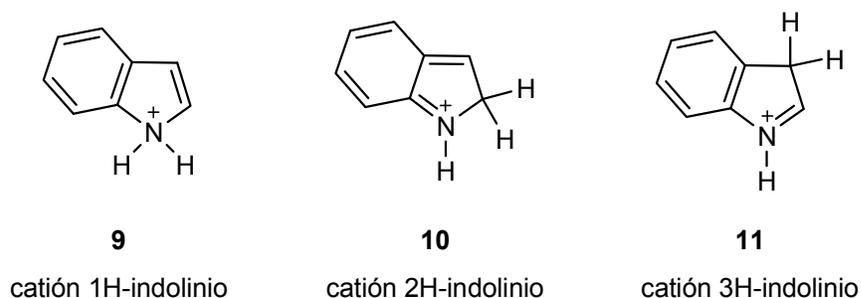
8

1.2. Estructura y reactividad de los indoles

El indol (**1**) es una molécula plana heteroaromática con un anillo de benceno fusionado a la cara *b* de un anillo de pirrol. La numeración de los átomos en **1** inicia en el átomo de nitrógeno.



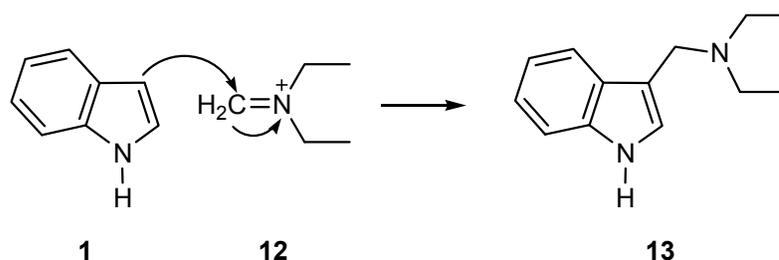
Debido a la deslocalización del par de electrones libre del átomo de nitrógeno, implicada en la aromaticidad del sistema, el indol es una base muy débil, con un $pK = 16.2$ ($pK = -3.63$ del ácido conjugado). Por ende, para protonarlo completamente se necesita una solución fuertemente ácida (H_2SO_4 12 M).^{2,8,9} De los tres posibles cationes que se forman **9-11**, el catión **11**, protonado en posición C-3, es el termodinámicamente más estable debido a que retiene la aromaticidad del benceno durante la resonancia. El menos estable es la especie **10**, protonada en posición C-2, en donde el anillo bencénico está involucrado en un sistema mesomérico de tipo *orto*-quinonoide. El catión 1H-indolinio (**9**) es el más favorecido cinéticamente, pero no tiene forma de estabilizarse al ser un catión localizado (Esquema 1).¹⁰



Esquema 1. Posibles cationes indolinio de acuerdo a los distintos sitios de protonación del indol.

Los estudios de deutерación en el indol confirman que la protonación en la posición C-3 está fuertemente favorecida. Se ha encontrado que los átomos de hidrógeno del grupo NH y de la posición C-3 se intercambian en el rango de pH 0.5–2.5 y que el átomo de hidrógeno en posición C-2 sólo comienza a intercambiarse a un pH menor a 0.5. La protonación del átomo de nitrógeno es la más fácil, incluso esta posición se deutera a pH neutro.¹⁰

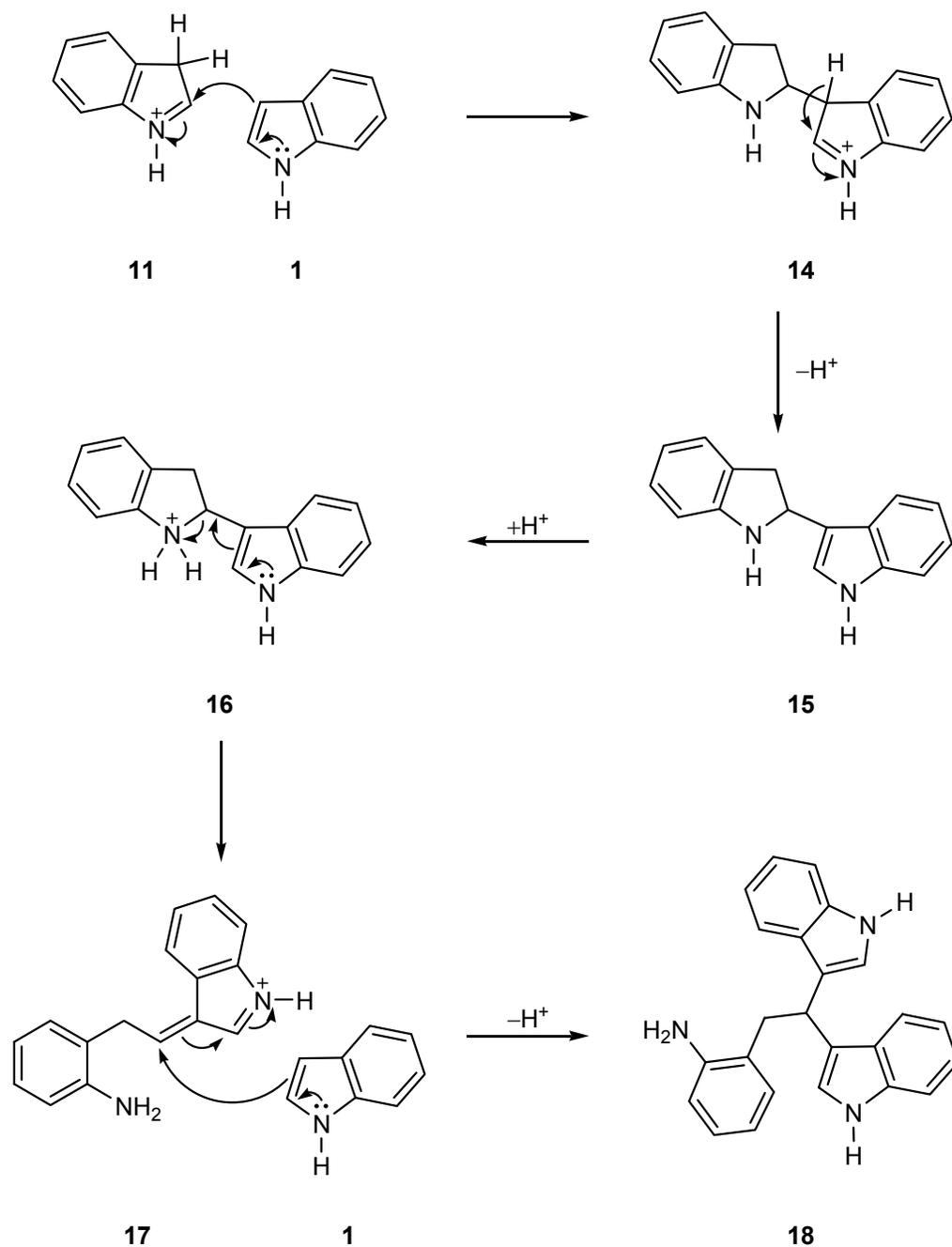
Debido al carácter rico en electrones del anillo pirrólico la química del indol está dominada por las reacciones de sustitución electrofílica en dicho anillo, particularmente en la posición C-3, dado que el catión 3H-indolinio (**11**) es el más estable. Para ejemplificar este tipo de sustitución se presenta la reacción de Mannich (Esquema 2), donde **1** reacciona con el ion iminio **12** que actúa como electrofílo, para formar la gramina (**13**).²



Esquema 2. Reacción de Mannich. Ejemplo de sustitución electrofílica aromática en el indol (**1**).

Sin embargo, no todas las reacciones de indoles llevan a sustituciones electrofílicas. Los cationes del tipo de **11** son especies electrofílicas y reaccionan como tales bajo condiciones favorables. En el medio de reacción, el catión 3H-indolinio (**11**) es atacado por una molécula de indol no protonada, llevando a la dimerización y a la trimerización del indol (Esquema 3).¹⁰ Este mecanismo fue propuesto por Smith en 1954.¹¹ Dado que el catión **11** contiene al fragmento $-\text{}^+\text{NH}=\text{CH}-$, que es un ion iminio o reactivo de Mannich, éste es un excelente electrofílo y por tanto reacciona en la posición C-2 con una molécula de indol neutro, dando lugar al dímero indólico **15** a través del catión intermediario **14**.

La trimerización comienza con la protonación de **15** para dar el catión reactivo **16**, el cual reacciona intramolecularmente a través de una apertura de anillo, para dar la especie intermediaria **17**, a la cual se adiciona otra molécula de indol (**1**) para dar el trímero **18**.^{8,10,11}



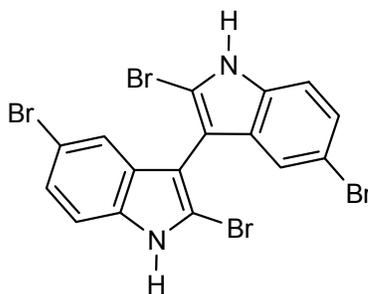
Esquema 3. Mecanismo de reacción que explica la formación del dímero **15** y del trímero **18** de indol (**1**).

1.3. Importancia de los dímeros del indol

Existe una gran diversidad de compuestos que contienen dos moléculas de indol unidas ya sea directamente o mediante algún grupo puente. Se conocen alrededor de 260 dímeros del indol en la naturaleza¹² y muchos otros han sido obtenidos por vía química. Entre los distintos tipos de dímeros del indol, se encuentran:

- Bisindoles unidos por el anillo pirrólico
- Bisindoles unidos por el anillo bencénico
- Indolilindolinas
- Bisindolilalcanos
- Indolocarbazoles

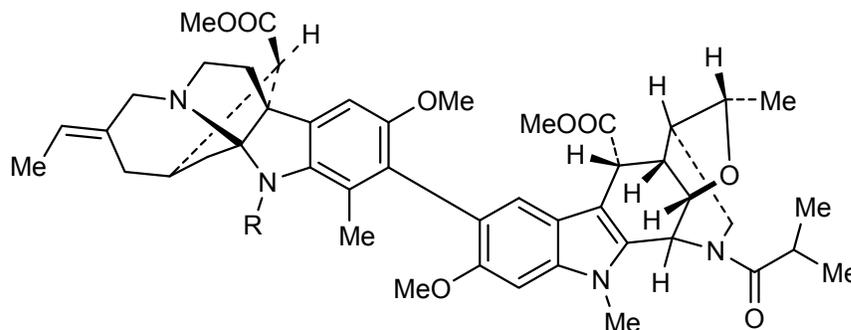
Entre los bisindoles unidos por el anillo de pirrol se encuentra el 2,2',5,5'-tetrabromo-3,3'-bis-1*H*-indol (**19**), aislado de la alga marina *Rivularia firma* Womersley.¹³ Algunos compuestos análogos a éste han demostrado tener actividad antiinflamatoria.¹⁴



19

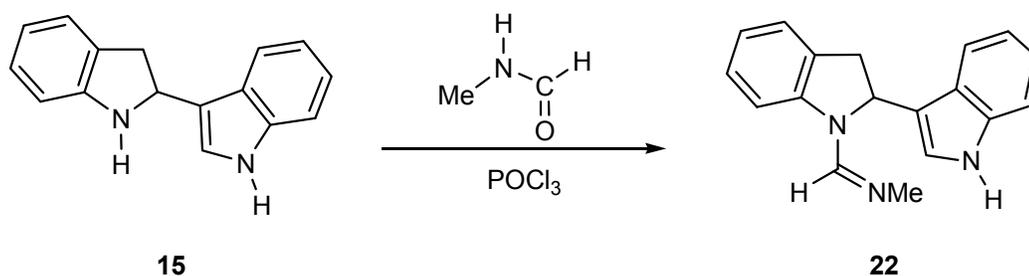
De la apocinácea *Catharanthus roseus* (L.) G. Don se han obtenido más de treinta bisindoles unidos a través de los anillos bencénicos. En general, este tipo de compuestos presentan semejanzas estructurales con la vinblastina, que es un fármaco anticancerígeno de amplio espectro, usado en la quimioterapia de diversos tumores sólidos y hematológicos y que es aislado de la misma planta.

Como ejemplo, de las semillas de *Catharanthus roseus* se aislaron la vingramina (**20**) y la metilvingramina (**21**).¹²



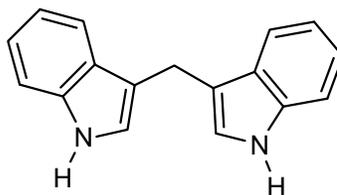
| | | |
|-----------------|------|--------|
| Vingramina | (20) | R = H |
| Metilvingramina | (21) | R = Me |

Las indolilindolinas constituyen otra clase común de dímeros del indol. Se han sintetizado sustancias con actividad diurética del tipo 1-imidoil-2-(3-indolil)indolina, como **22**, usando aductos de carboxamidas- POCl_3 (Esquema 4).¹⁵



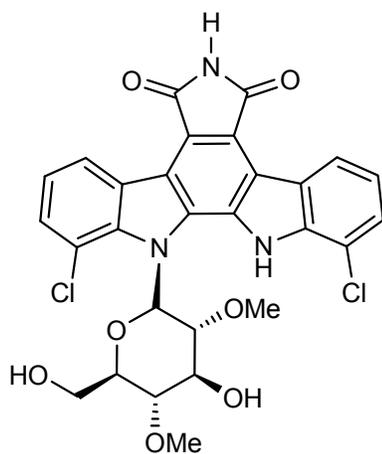
Esquema 4. Obtención de la 1-metilimidoil-2-(3-indolil)indolina (**22**).

Los dímeros de indol pueden estar unidos mediante grupos puente, como en el caso del bis(indolil)metano (**23**) que promueve el metabolismo de los estrógenos en mujeres y hombres y por lo tanto, podría ser aplicado en la prevención de cáncer de mama.¹⁶

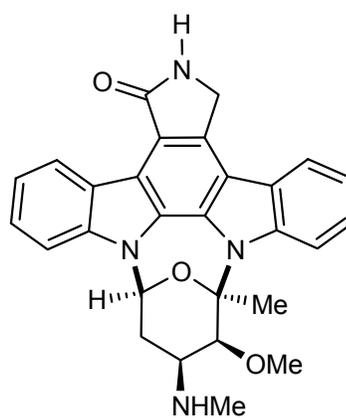


23

La última clase de dímeros de indol aquí presentada la constituyen los indolocarbazoles. El indolo[2,3-*a*]carbazol es un núcleo heterocíclico que contiene al esqueleto bisindólico y forma parte de varios productos naturales, tales como la rebeccamicina (**24**) y la staurosporina (**25**). La rebeccamicina (**24**) es un antibiótico aislado de *Saccharothrix aerocolonigeneses* que inhibe a la ADN topoisomerasa. La staurosporina (**25**) fue el primer indolo[2,3-*a*]carbazol aislado de la naturaleza y fue encontrado en *Streptomyces staurosporeus*. Hasta la fecha es el inhibidor más poderoso de la enzima proteína cinasa C (PKC).^{8,17}



24

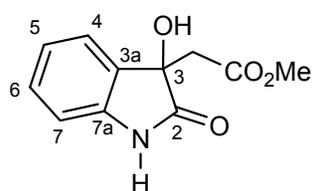
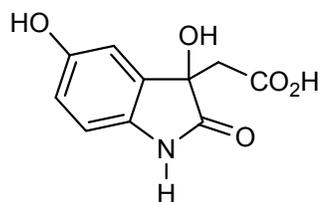


25

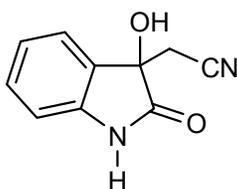
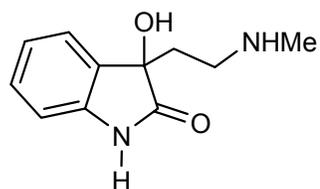
1.4. Otros alcaloides indólicos de importancia

Los alcaloides son un grupo importante de aminas biológicamente activas, que son sintetizadas por algunas plantas, animales y microorganismos como mecanismo de defensa. Son bases débiles derivadas de aminoácidos. El L-triptofano (**3**) es el aminoácido precursor de los productos naturales que poseen un núcleo indólico o pirroloindólico.

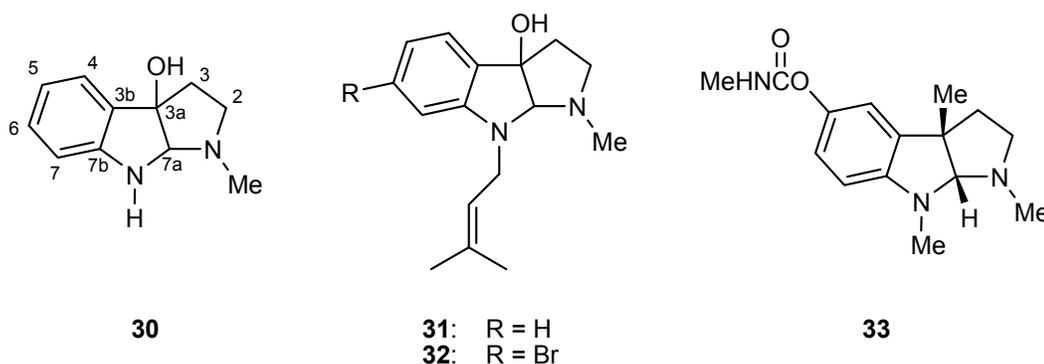
Numerosos alcaloides oxindólicos, pirroloindólicos o furoindólicos con sustituyentes hidroxilo en las posiciones C-3 o C-3a tienen actividades biológicas importantes. Ejemplos de éstos son los dioxindoles **26** y **27** que han sido aislados de la cáscara del arroz^{18,19} y de *Hibiscus moscheutos* L.,²⁰ y son intermediarios supuestos de la oxidación del ácido 3-indolilacético (**4**).

**26****27**

El dioxindol **28** fue aislado de una col inoculada con *Pseudomonas cichorii*,²¹ mientras que la donaxaridina (**29**) se aisló del carrizo gigante *Arundo donax*.²²

**28****29**

La allina (**30**) se obtuvo de la parte epigeal de *Allium odorum* L.²³ y el flustraminol B (**32**) del bryozoano marino *Flustra foliacea*.²⁴ El desbromoflustraminol B (**31**) es un análogo del producto natural **32** que no ha sido aislado de la naturaleza. Estos compuestos tricíclicos poseen un esqueleto similar al de la fisostigmina (**33**) pero con un grupo hidroxilo en la posición C-3a.



La fisostigmina (**33**) fue aislada de la enredadera *Physostigma venenosum* Balf.²⁵ y fue sintetizada por Julian y colaboradores en 1935.²⁶ Este alcaloide es un potente inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa, que en el cerebro elimina a la acetilcolina, sustancia encargada de la transmisión de impulsos nerviosos. La fisostigmina se ha empleado en el tratamiento de aquellas enfermedades derivadas de problemas en la neurotransmisión como el Alzheimer y la Miastenia Gravis.²⁷

La actividad biológica de los derivados oxindólicos y pirroloindólicos con sustituyentes –OH en las posiciones C-3 y/o C-3a y su relación estructural con los indoles, hace a estos compuestos importantes en el campo de la química medicinal y de la síntesis orgánica.²⁸

Con respecto a la síntesis de estos compuestos, en los indoles, la presencia de grupos electroattractores en el átomo de nitrógeno disminuye el grado de deslocalización del par de electrones libre en los anillos, impidiendo la formación de los cationes indolinio **9-11** mostrados en el esquema 1. Por lo tanto, bajo estas condiciones disminuye la probabilidad de que se lleve a cabo una reacción de sustitución electrofílica aromática. Sin embargo, esta situación es idónea para que el indol experimente reacciones en las posiciones C2=C3.

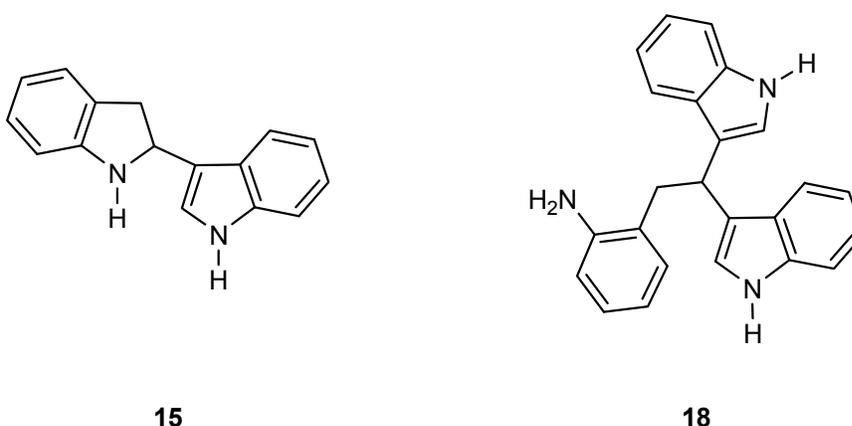
La oxidación del enlace doble C2=C3 se lleva a cabo, por ejemplo, mediante el uso de un agente oxidante versátil, el dimetildioxirano (DMD), que se genera *in situ* a partir de acetona y monopersulfato de potasio (KHSO₅).²⁹

La presente tesis se centra en la síntesis de derivados dioxindólicos y furoindólicos obtenidos a través de la oxidación con DMD del enlace doble C2=C3 del indol y en la síntesis de oligómeros N-sustituídos del indol, incluyendo un dímero del tipo indolilindolina, mediante una novedosa ruta de síntesis que involucra el uso de la *terc*-butilamina.

2. Antecedentes

2.1. Síntesis de indolilindolinas

Como se mostró en la introducción (Esquema 3), el indol (**1**) reacciona en medio ácido protonándose en la posición C-3 y adicionando una o dos moléculas de indol neutro para producir respectivamente, el dímero **15** o el trímero **18**.

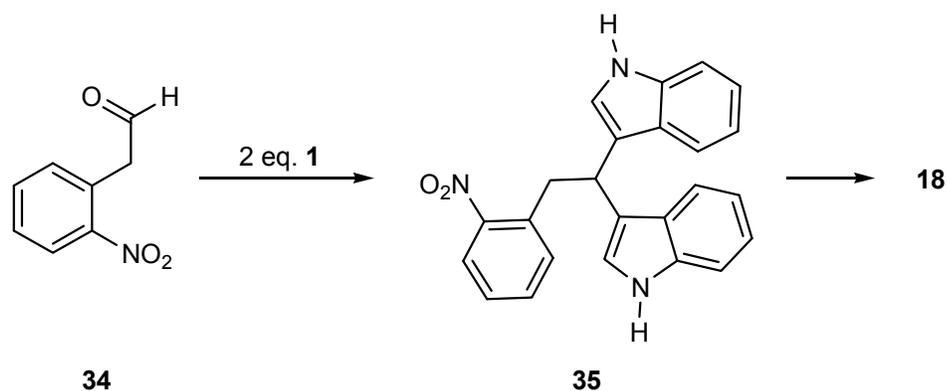


Las condiciones experimentales determinan el porcentaje de obtención de los productos, de tal manera que el hidrocloreto del dímero se forma en disolventes apróticos con HCl seco, mientras que el dímero y/o el trímero se obtienen en medio acuoso.

Schmitz-DuMont y colaboradores¹⁰ descubrieron que en ácido acuoso existe un equilibrio entre el indol, el dímero, el trímero y sus sales, determinado por las solubilidades relativas de dichas especies. Si se busca obtener el dímero de indol, con un mínimo de trimerización, debe usarse un disolvente que disuelva al indol, pero donde precipite inmediatamente el hidrocloreto del dímero, para así evitar la posterior transformación que lleva al trímero.¹⁵

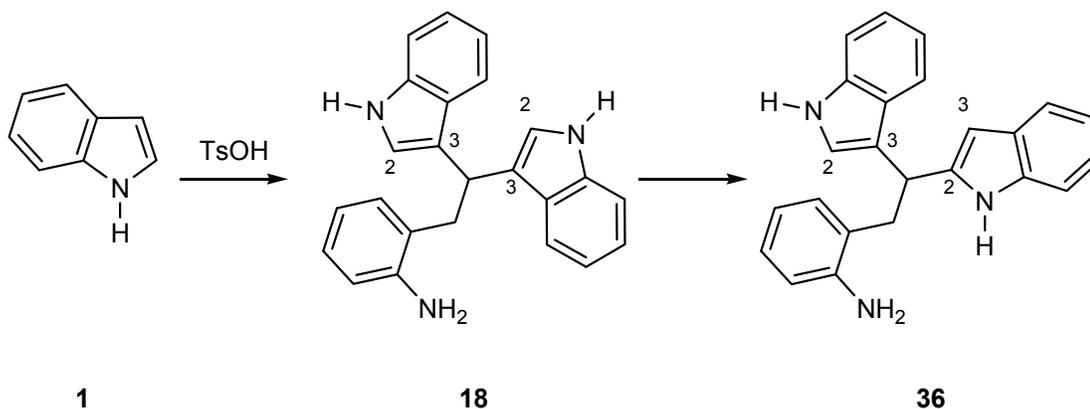
Chakrabarty y colaboradores³¹ obtuvieron los productos de la auto-adición tratando al indol (**1**) con HCOOH al 98% a temperatura ambiente, obteniendo **15** y **18** en 32 y 30% de rendimiento, respectivamente.

El trímero **18** fue sintetizado también por Noland y Kuryla³² haciendo reaccionar al *o*-nitrofenilacetaldehído (**34**) con 2 equivalentes de indol (**1**), seguido de la reducción del grupo nitro de **35** (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis del trímero **18**.

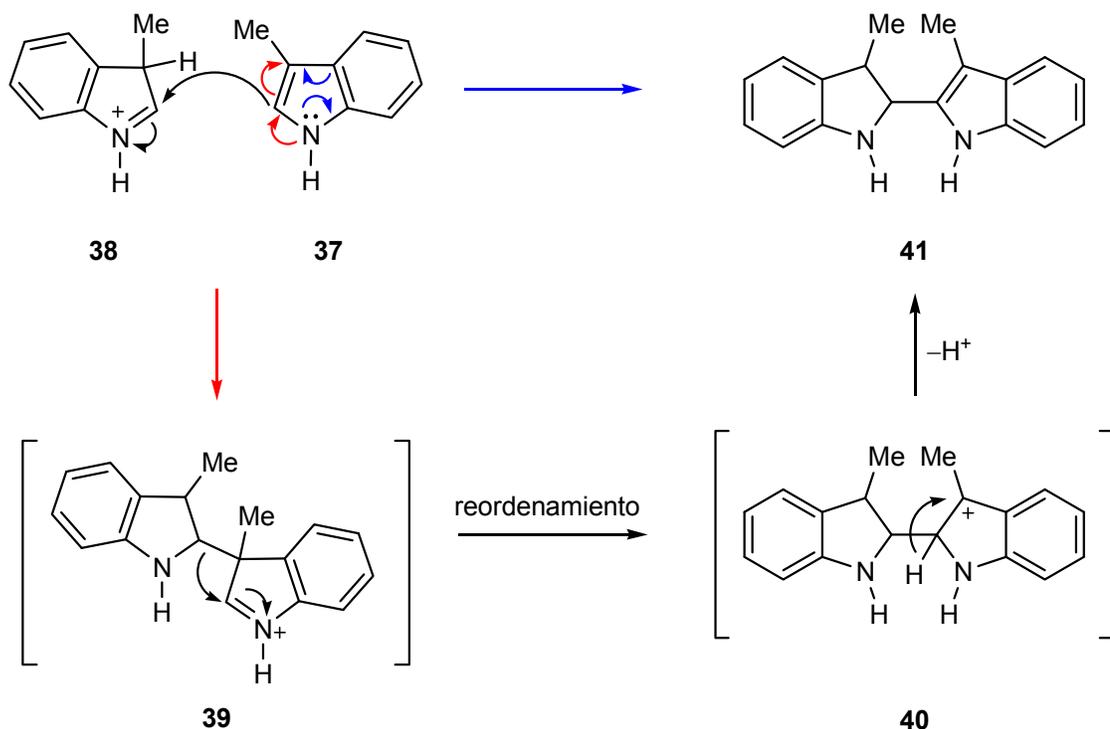
Asimismo, Ishii y colaboradores³³ obtuvieron el trímero **18** en un 93% de rendimiento a partir de indol (**1**) y HCl 0.5 M. Por otro lado, cuando trataron al indol con ácido *p*-toluensulfónico (TsOH) no se aisló el trímero **18**, sino el 2,3'-(*o*-aminofeniletíden)bi-indol (**36**) en un 40% de rendimiento, el cual se formó a partir de **18** mediante un reordenamiento de Plancher (Esquema 7).



Esquema 7. Obtención del trímero **36** a partir de **1** y TsOH.

2.1.1. Dimerización de indoles sustituidos en la posición C-3

Los indoles sustituidos en la posición C-3 dimerizan fácilmente cuando están sujetos a condiciones ácidas y en este caso el dímero resultante es un 2,2'-bisindolilo. Tal es el caso de la dimerización del 3-metilindol o escatol (**37**) para dar el dímero **41** (Esquema 8). El mecanismo de reacción para la dimerización involucra al ion iminio **38**, el cual es lo suficientemente reactivo para experimentar un ataque nucleofílico directo en la posición C-2 por parte de **37**. Existe aún controversia en la forma en la que estas dimerizaciones proceden, ya que se plantea un ataque nucleofílico directo de la posición C-2 de **37** a la posición C-2 de **38** (Esquema 1), o a través de una ruta indirecta que involucra ahora el ataque inicial de la posición C-3 de **37**, para dar **39**, seguido de un reordenamiento a la posición C-2 para obtener la especie **40** cuya aromatización conduce a **41** (Esquema 8).⁸



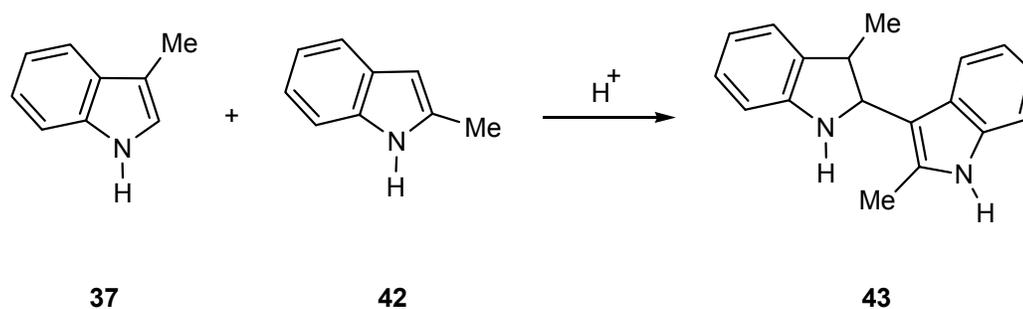
Esquema 8. Mecanismos posibles para la formación del 2,2'-bisindolilo **41**.

La dimerización está sujeta al impedimento estérico. Así, mientras el 3-metil, 3-etil y 3-propilindol dimerizan rápidamente, el 3-isopropil y el 3-*terc*-butilindol no dan la reacción de dimerización. Esto se debe a que cuando el nucleófilo se acerca a la posición C-2 del reactivo electrofílico, el sustituyente voluminoso en la posición C-3 de la molécula no protonada previene la formación del producto.¹⁰

2.1.2. Síntesis de dímeros mixtos

Los indoles sustituidos en la posición C-2 no se auto-adicionan bajo las condiciones que se han establecido previamente. La imposibilidad de formar un homodímero se debe a la reducción del carácter electrofílico del carbono del ion iminio, resultado de la donación electrónica por parte del sustituyente en C-2, y al impedimento que origina el sustituyente ya que bloquea dicha posición.¹⁰

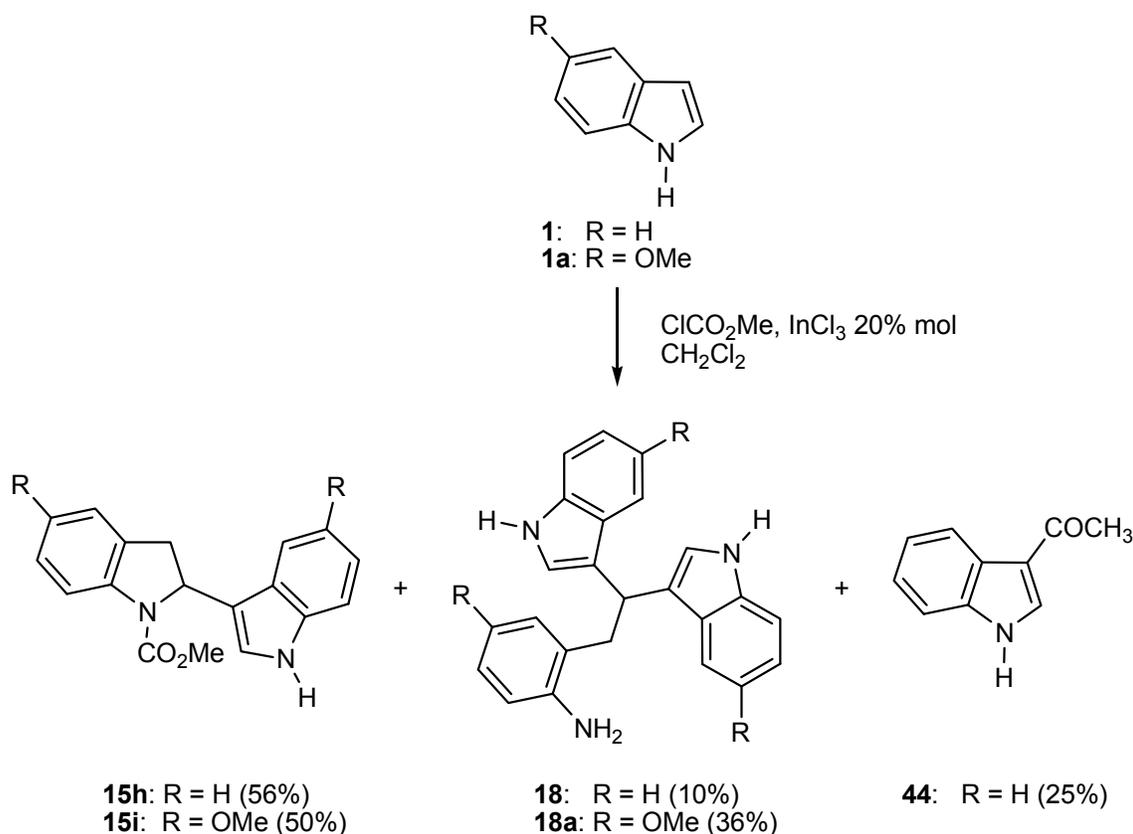
Sin embargo, es posible formar dímeros mixtos, en donde un indol C-3 sustituido protonado cuya posición C-2 esté libre reacciona con un indol C-2 sustituido con una posición nucleofílica libre, usualmente la posición C-3 (Esquema 9). El 2-metilindol (**42**) es más nucleofílico en la posición C-3 que el indol mismo, por lo que se ocupa en la síntesis de dímeros mixtos. Un dímero mixto que proviene de indoles con las características anteriormente especificadas es el de 2-metilindol-escatol (**43**).³⁴



Esquema 9. Formación del dímero mixto 2-metilindol-escatol (**43**).

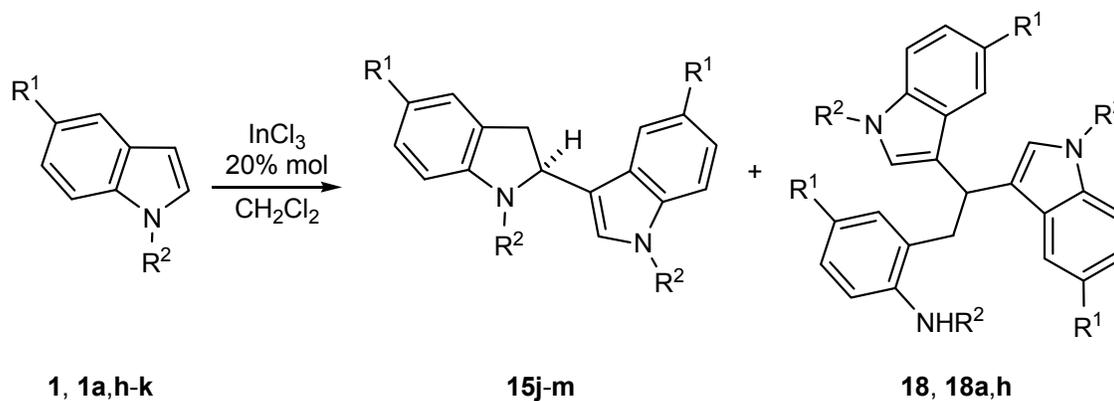
2.1.3. Síntesis de indolilindolinas y trímeros de indol N-sustituidos

Cuando el átomo de nitrógeno del indol está unido a sustituyentes electroattractores se inhibe el proceso de oligomerización. Sin embargo, recientemente Pal y colaboradores⁹ descubrieron un método que permite la formación de las *N*-metoxicarbonilindolilindolinas **15h,i** usando como catalizador InCl_3 (Esquema 10). Cuando los indoles **1**, **1a** se hicieron reaccionar por 12 h a temperatura ambiente con cloroformiato de metilo (ClCO_2Me) en CH_2Cl_2 seco y 20% mol de InCl_3 anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se obtuvieron respectivamente las indolilindolinas **15h,i** y los trímeros **18,18a**. En el caso de **1** también se obtuvo el 3-acetilindol (**44**).



Esquema 10. Obtención de los dímeros **15h,i**, los trímeros **18, 18a** y el 3-acetilindol (**44**).

La reacción también se llevó a cabo sin ClCO_2Me y con los indoles **1,1a,h-k** bajo las mismas condiciones de reacción obteniéndose los compuestos **15j-m**, **18,18a,h** y **44** (Esquema 11).

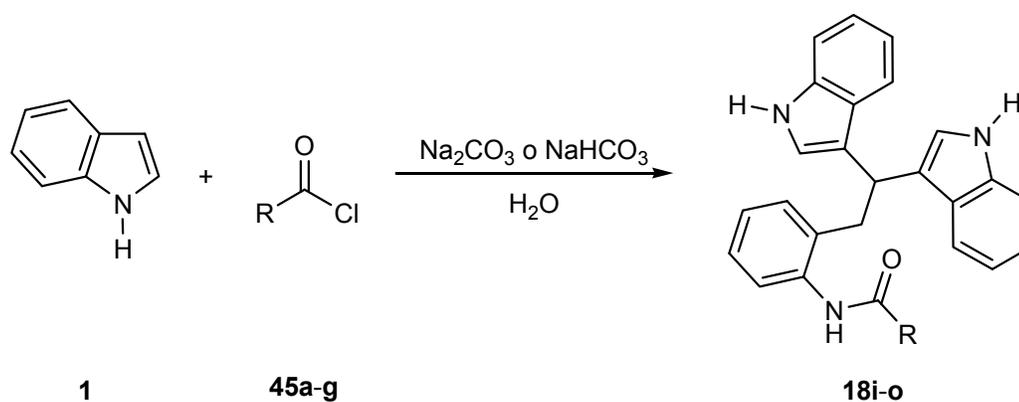


| R^1 | R^2 | Material de partida | Producto (rendimiento) |
|-------|-------|---------------------|------------------------------------|
| H | H | 1 | 18 (46%)* |
| OMe | H | 1a | 18a (74%) |
| H | Ts | 1h | 15j (61%) |
| H | Me | 1i | 15k (51%), 18h (34%) |
| OMe | Ts | 1j | 15l (71%) |
| OMe | Me | 1k | 15m (53%) |

*El 3-acetilindol (**44**) se obtuvo en un 40% de rendimiento.

Esquema 11. Obtención de los dímeros **15j-m** y los trímeros **18,18a,h**.

Bourgeois y colaboradores³⁵ llevaron a cabo la síntesis de los trímeros **18i-o** a partir de indol (**1**) con los cloruros de acilo **45a-f** y el cloroformiato de etilo **45g** en medio básico (agua y carbonato o bicarbonato de sodio) (Esquema 12). De acuerdo al mecanismo de oligomerización mostrado en el esquema 3, la síntesis de estos compuestos inicia con la formación del dímero **15** que se acila en el átomo de nitrógeno y posteriormente reacciona con otra molécula de **1** para dar los trímeros acilados **18i-o**. En estas condiciones de reacción no se obtuvo el dímero acilado.



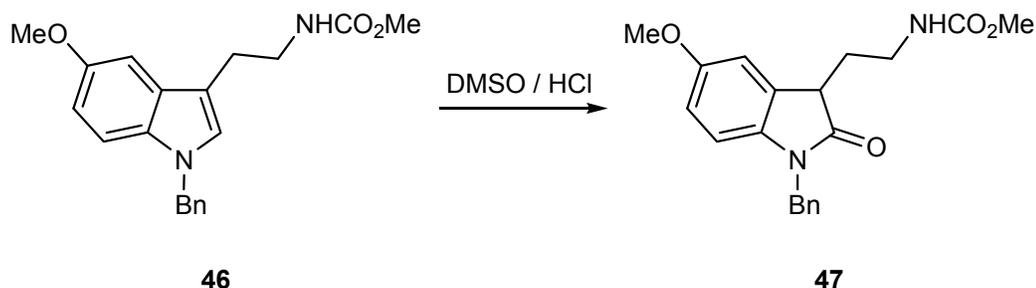
| <i>R</i> | <i>Reactivo</i> | <i>Producto</i> |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| Ph | 45a | 18i |
| <i>o</i> -PhOMe | 45b | 18j |
| <i>o</i> -PhNO ₂ | 45c | 18k |
| <i>o</i> -Ph- <i>t</i> -Bu | 45d | 18l |
| PhCH ₂ | 45e | 18m |
| <i>t</i> -Bu | 45f | 18n |
| OEt | 45g | 18o |

Esquema 12. Obtención de los trímeros acilados **18i-o** a partir del indol (**1**) y los cloruros de acilo **45a-f** y el cloroformiato de etilo (**45g**).

2.2. Oxidación de derivados indólicos mediante distintos agentes oxidantes

Existe una gran variedad de reactivos que oxidan el enlace C2=C3 del esqueleto indólico. Entre ellos se encuentran el ácido *meta*-cloroperbenzoico, el H₂O₂ con la enzima cloroperoxidasa, el peróxido de *tert*-butilo, la *N*-bromosuccinimida con SeO₂, y el FeCl₃ en MeOH/H₂O.²⁸

Otro método que es económico, sencillo y eficaz consiste en utilizar dimetilsulfóxido (DMSO) en ácido clorhídrico. Bossi y colaboradores³⁶ oxidaron la 5-metoxitriptamina **46** bajo este protocolo obteniendo el oxindol **47** con un 76% de rendimiento (Esquema 13).



Esquema 13. Oxidación del indol **46** con DMSO/HCl para obtener el oxindol **47**.

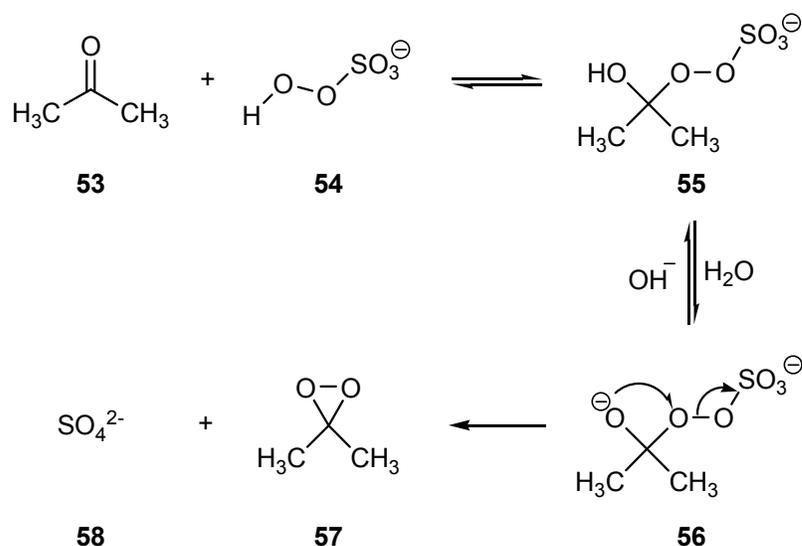
La autooxidación de indoles y la reacción de indoles con oxígeno molecular para formar 3-hidroxiindoleninas o 3-hidroperoxindoleninas ha sido motivo de gran atención, ya que estas reacciones son similares a las rutas metabólicas donde el triptofano se convierte en kynurenina.³⁷

La fotooxigenación sensibilizada con rosa de bengala de la *N*_b-metiltriptamina (**48**) en benceno-metanol a temperatura ambiente dió **52** como producto mayoritario, junto con una cantidad moderada de la allina (**30**). Cuando la reacción se llevó a

2.2.1. Oxidaciones con dimetildioxirano

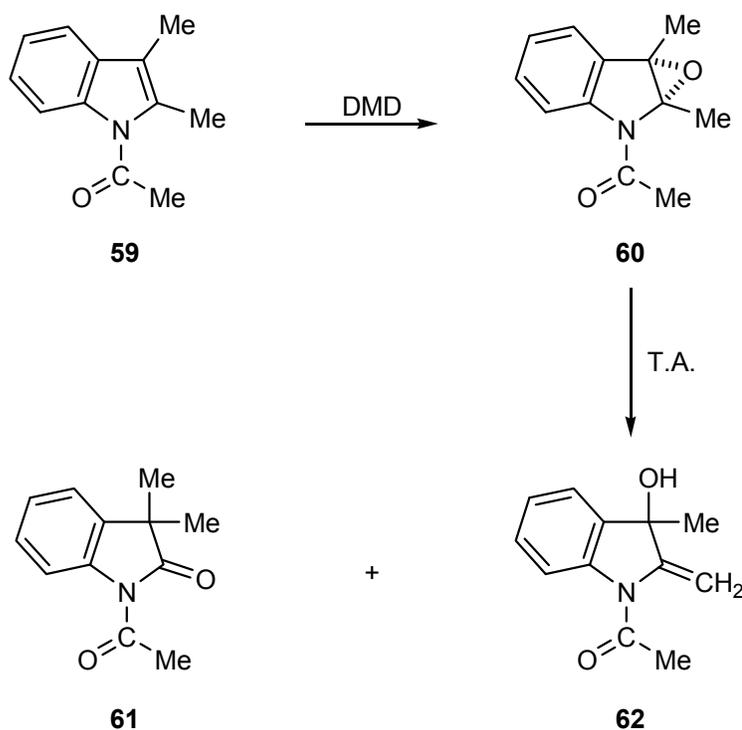
El Oxono[®], es una sal potásica triple cuyo componente activo es el monopersulfato de potasio (KHSO₅). Es un oxidante efectivo que se ha empleado en numerosas transformaciones que involucran compuestos con boro, nitrógeno, fósforo y azufre.³⁹ El oxono se utiliza también en la preparación de dimetildioxirano (DMD), mediante reacción con acetona, el cual se utiliza en la epoxidación de enlaces dobles y en la oxidación de diversos tipos de compuestos como hidrocarburos saturados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas, compuestos con azufre, etc.⁴⁰ Las aplicaciones del oxono han aumentado rápidamente, debido en parte a su alta estabilidad, facilidad de transporte, naturaleza no tóxica, subproductos no contaminantes, bajo costo y alta efectividad.³⁹ La reacción se lleva a cabo en una solución amortiguadora de NaHCO₃, que mantiene el medio de reacción a pH 7.5, para evitar la oxidación tipo Baeyer-Villiger que experimenta la acetona con oxono en condiciones ácidas.²⁹

El dimetildioxirano (**57**) se prepara *in situ* a partir del monopersulfato (**54**) y acetona (**53**), como se muestra en el esquema 15.⁴⁰



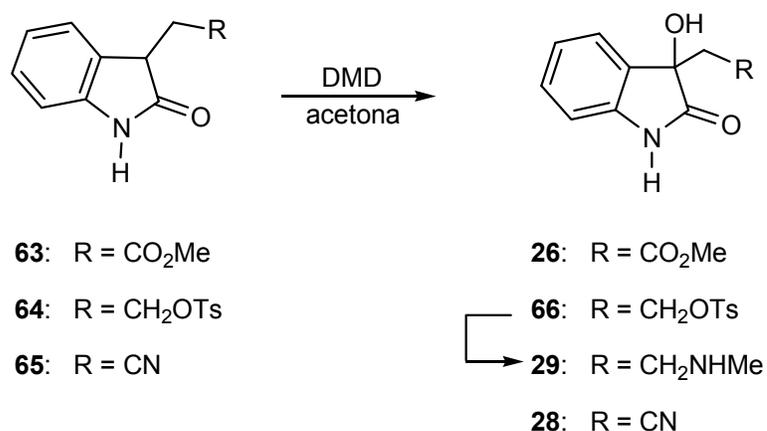
Esquema 15. Formación del dimetildioxirano (**57**).

El DMD ha sido utilizado exitosamente en la oxidación del enlace doble C2=C3 del núcleo indólico. Zhang y Foote⁴¹ han demostrado que los derivados indólicos con un grupo electroattractor en el átomo de nitrógeno pueden ser oxidados a oxindoles con DMD mediante epóxidos intermediarios. Así, en estas condiciones el indol **59** se oxida al oxindol **61** y al derivado hidroxilado **62** en 92% y 8% de rendimiento, respectivamente (Esquema 16).



Esquema 16. Oxidación del indol **59** con dimetildioxirano.

Suárez-Castillo y colaboradores²⁸ llevaron a cabo un amplio estudio de la oxidación de derivados indólicos con DMD, que se aplicó en la síntesis de los productos naturales **26**, **28** y **29** (Esquema 17).



Esquema 17. Oxidación de los indoles **63-65** con dimetildioxirano para la obtención de los productos naturales **26**, **28** y **29**.

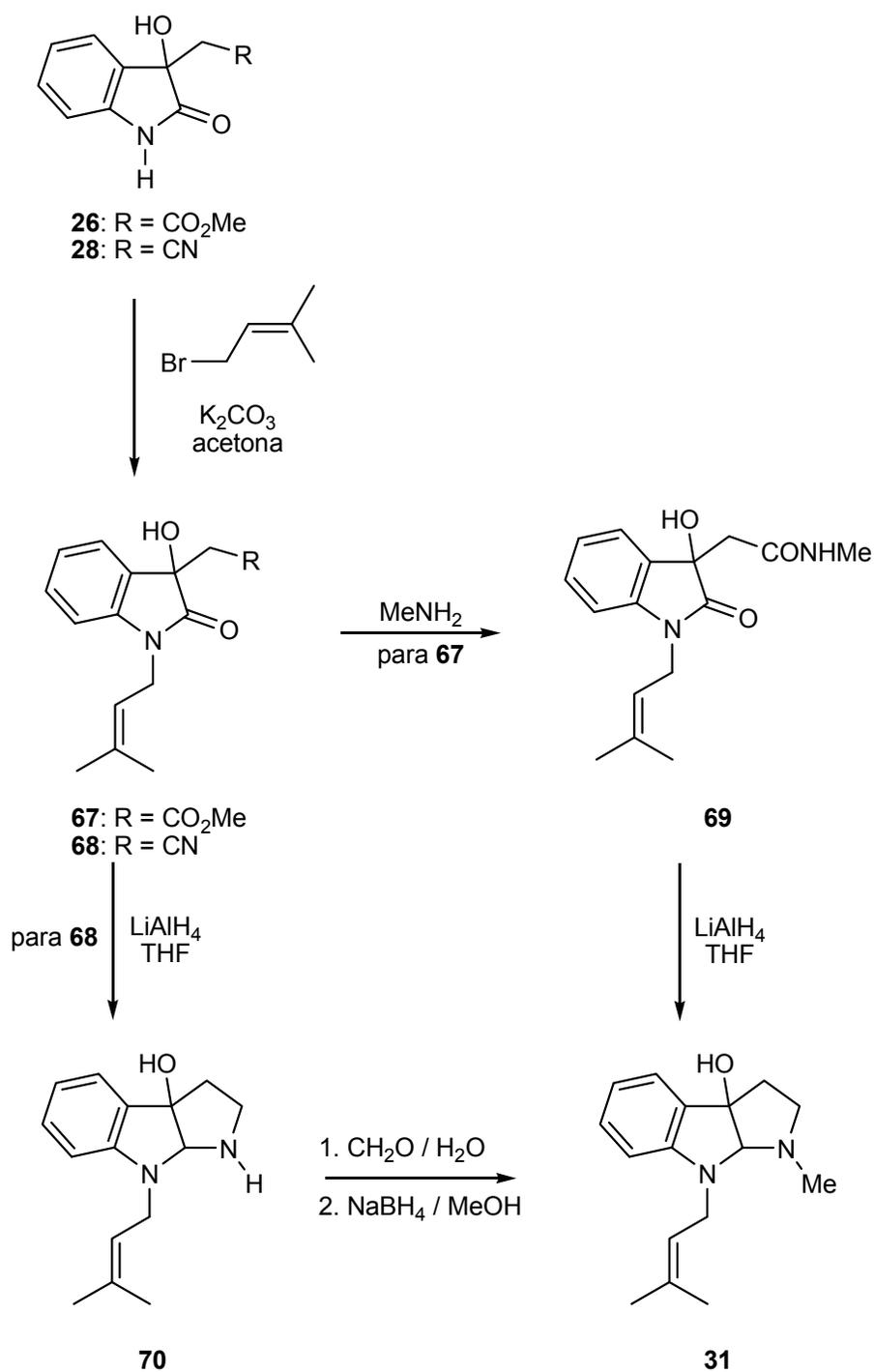
El compuesto **63** al ser tratado con 5 equivalentes de DMD condujo al producto natural **26** en un 80% de rendimiento. El derivado N-tosilado **64** se oxidó para dar el compuesto **66**. Dado que la donaxaridina (**29**) ha sido preparada previamente de **66**, el procedimiento anterior constituye una síntesis formal de **29**. La oxidación de **65** con 2.5 equivalentes de DMD completó la primera síntesis total del producto natural **28** en 94% de rendimiento.

Posteriormente, a partir de los compuestos **26** y **28** se obtuvo el pirroloindol **31** que es el análogo desbromado del producto natural flustraminol B (**32**) (Esquema 18). La N-alkilación de **26** y **28** con bromuro de prenilo dio **67** y **68** en 97 y 96% de rendimiento, respectivamente. El compuesto **67** reaccionó con MeNH₂ para dar la

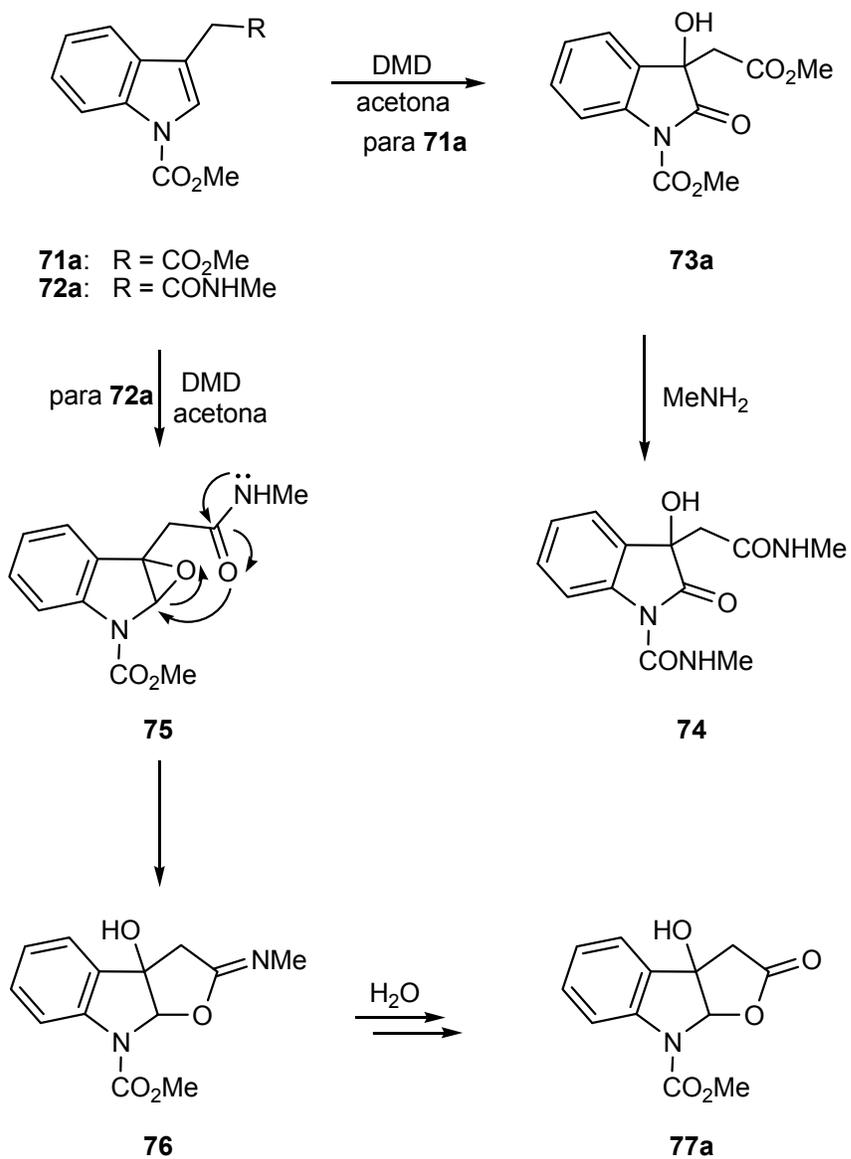
amida **69** en 98% de rendimiento. La reducción de **69** con LiAlH_4 en THF dio el debromoflustraminol **31** (55%) con un rendimiento global del 52% a partir de **26**. Por otra parte, la reducción de **68** con LiAlH_4 en THF dio el compuesto **70** en 47% de rendimiento. La alquilación reductiva de **70** se llevó a cabo con $\text{CH}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ seguido de $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ para obtener el desbromoflustraminol B (**31**) (47%) con un rendimiento global de 21% a partir de **28**.

Finalmente es importante remarcar dos transformaciones químicas importantes que el grupo de Suárez-Castillo observó durante el proceso de la preparación de derivados indólicos intermediarios en la síntesis de productos naturales. La primera de ellas es la obtención del derivado urea **74** a partir del tratamiento con metilamina del hidroxioindol **73a**. La segunda es la construcción de un esqueleto furoindólico a partir de la amida **72a**. Cuando **72a** se oxidó con 2.5 equivalentes de DMD no se formó el 3-hidroxioindol esperado, en cambio se formó el furoindol N-carbometoxilado **77a** en 96% de rendimiento. La estructura de **77a** puede ser racionalizada por una ruptura asistida por el oxígeno de la amida del epóxido intermediario **75**, seguido de la hidrólisis de la iminolactona intermediaria **76** (Esquema 19).

La obtención de **77a** a partir de **72a** es una metodología que reviste gran importancia en síntesis orgánica, ya que constituye una nueva forma de obtención del esqueleto furoindólico, presente en muchos compuestos bioactivos⁴². Asimismo, y dada su importancia biológica, la obtención de nuevos furoindoles también es relevante para acrecentar el conocimiento que se tiene sobre el estudio conformacional en este heterociclo. Como se verá más adelante, al analizar el espectro de RMN de ^1H de **77a** se evidencia la existencia de un equilibrio conformacional debido al giro restringido del grupo carbometoxilo. En este sentido resultó interesante llevar a cabo un estudio por RMND de **77a** y contrastarlo con el derivado carbo-*terc*-butoxilado **77b** para analizar la influencia que tiene el grupo alquilo del carbamato en la conformación de la molécula.



Esquema 18. Síntesis del desbromoflustraminol B (31).



Esquema 19. Síntesis del derivado urea **74** y del furoindol **77a**.

3. Justificación

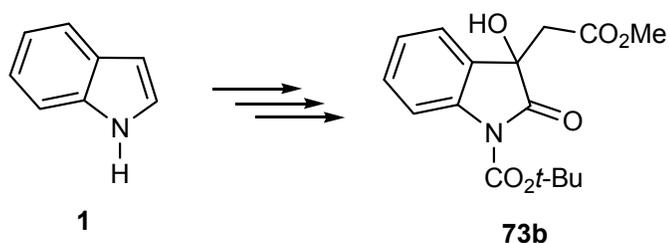
Los alcaloides bisindólicos son compuestos importantes desde el punto de vista farmacológico, ya que algunos han demostrado ser fármacos eficientes en el tratamiento de algunos tipos de cáncer¹² y otros poseen potencial actividad diurética¹⁵. A pesar de que existen muchas referencias en la literatura^{8-11,15-17} sobre la obtención de dímeros de indol, particularmente del tipo indolilindolina, hay pocos antecedentes sobre la síntesis de derivados N-carboalcoxilados⁹ y los métodos descritos no son eficientes, ya que son costosos y dan rendimientos moderados. En el presente trabajo se desarrolló una nueva metodología para la síntesis en una sola etapa de indolilindolinas N-carbometoxiladas, mediante catálisis básica, empleando *terc*-butilamina, con el objetivo de incrementar los rendimientos de reacción y reducir los costos de los métodos catalíticos disponibles (por ejemplo los que utilizan InCl_3).⁹

Por otro lado, los alcaloides furoindólicos son compuestos con potencial actividad biológica e intermediarios en la síntesis de productos naturales.⁴² Como pueden ser compuestos bioactivos, es importante llevar a cabo un análisis conformacional de los mismos, debido a que las interacciones con receptores moleculares en organismos vivos dependen en gran medida de la conformación de la molécula. Dado que en los espectros de RMN de ^1H de los furoindoles **77a,b** sintetizados en la presente tesis se hace evidente un equilibrio conformacional, se llevará a cabo un estudio de Resonancia Magnética Nuclear Dinámica (RMND) de los mismos. En trabajos previos⁴² se ha analizado el efecto de diferentes grupos alquilo en posición C-3a del esqueleto furoindólico en el comportamiento dinámico del furoindol. En el presente trabajo se investigó la influencia de diferentes alquilcarbamatos en posición N-1.

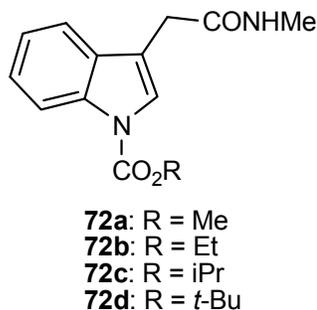
Finalmente, los alcaloides dioxindólicos y pirroloindólicos están presentes en numerosas fuentes naturales¹⁸⁻²⁵ por lo que resulta interesante diseñar nuevas rutas de síntesis para su obtención, así como explorar su reactividad. Por ello se sintetizó el dioxindol **73b**, derivado protegido con Boc (carbo-*tert*-butoxilo) del producto natural **26**, con miras a la preparación de derivados indólicos intermediarios en la síntesis de productos naturales con un esqueleto similar al de la fisostigmina (**33**), alcaloide pirroloindólico usado en el tratamiento de enfermedades causadas por problemas en la neurotransmisión, como el Alzheimer y la Miastenia Gravis.²⁷

4. Objetivos

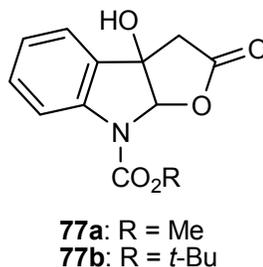
1. Desarrollar una metodología eficiente para la síntesis de dímeros y trímeros indólicos N-carbometoxilados.
2. Llevar a cabo la síntesis del dioxindol **73b** a partir de indol (**1**) y explorar su reactividad frente a la MeNH₂ acuosa.



3. Llevar a cabo la síntesis de las *N*-carboalcoxiindolilacetamidas **72a-d**.



4. Sintetizar los furoindoles **77a,b** mediante la oxidación con DMD de las *N*-carboalcoxiindolilacetamidas **72a,d** y llevar a cabo su estudio por Resonancia Magnética Nuclear Dinámica.



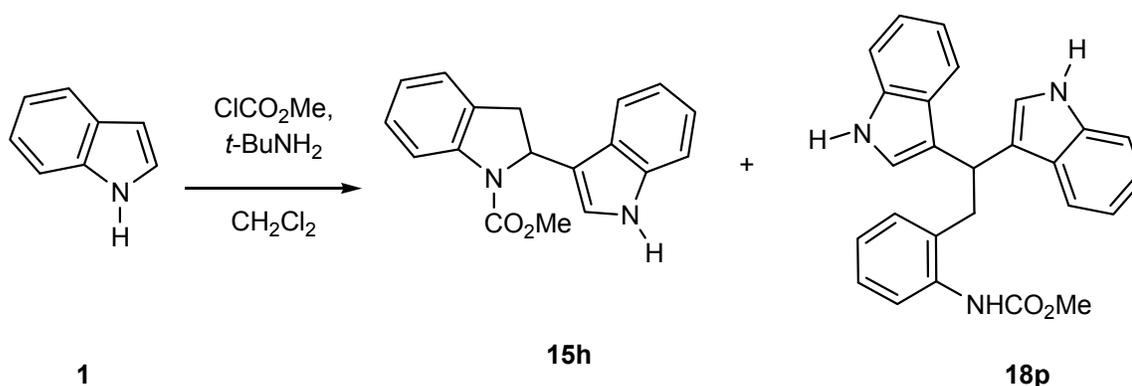
5. Resultados y discusión

5.1. Oligomerización de indoles mediante catálisis básica

En la introducción de la presente tesis se estableció que el indol se puede dimerizar en medio ácido, empleando HCl (g) anhidro; sin embargo, esta reacción es complicada desde el punto de vista experimental. Posteriormente, se analizó el trabajo de Pal y colaboradores⁹, que emplean ClCO₂Me y InCl₃ para obtener el dímero de indol N-carbometoxilado en un 56% de rendimiento. En este caso las desventajas del método radican en el costo del catalizador de indio y en las condiciones estrictamente anhidras bajo las cuales se lleva a cabo la reacción.

Con estos antecedentes, en el presente trabajo de investigación se buscó desarrollar un método más eficaz y económico que condujera a indolilindolinas N-carbometoxiladas, empleando ClCO₂Me y *terc*-butilamina*. La reacción se llevó a cabo agregando 10 equivalentes de *terc*-butilamina al indol (**1**), previamente disuelto en cloruro de metileno. Posteriormente, se agregaron gota a gota 8 equivalentes de cloroformiato de metilo (ClCO₂Me) en baño de hielo, produciéndose una reacción violenta que generó vapores corrosivos y un precipitado blanco. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se separó mediante cromatografía en columna y se obtuvo el dímero de indol **15h**, el trímero **18p** y el indol (**1**) en un 50%, 12% y 19% de rendimiento (Esquema 20).

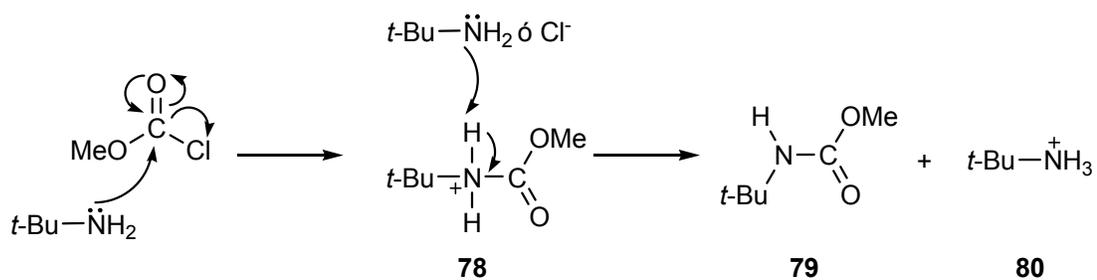
* 1 L de *terc*-butilamina al 98 % cuesta \$ 525.00, mientras que 5 g de InCl₃ al 99.9 % cuestan \$ 1432.00, de acuerdo a Sigma-Aldrich, durante el año 2007 (<http://www.sigmaaldrich.com>).



Esquema 20. Oligomerización de **1** con ClCO₂Me y *t*-BuNH₂ para dar el dímero **15h** y el trímero **18p**.

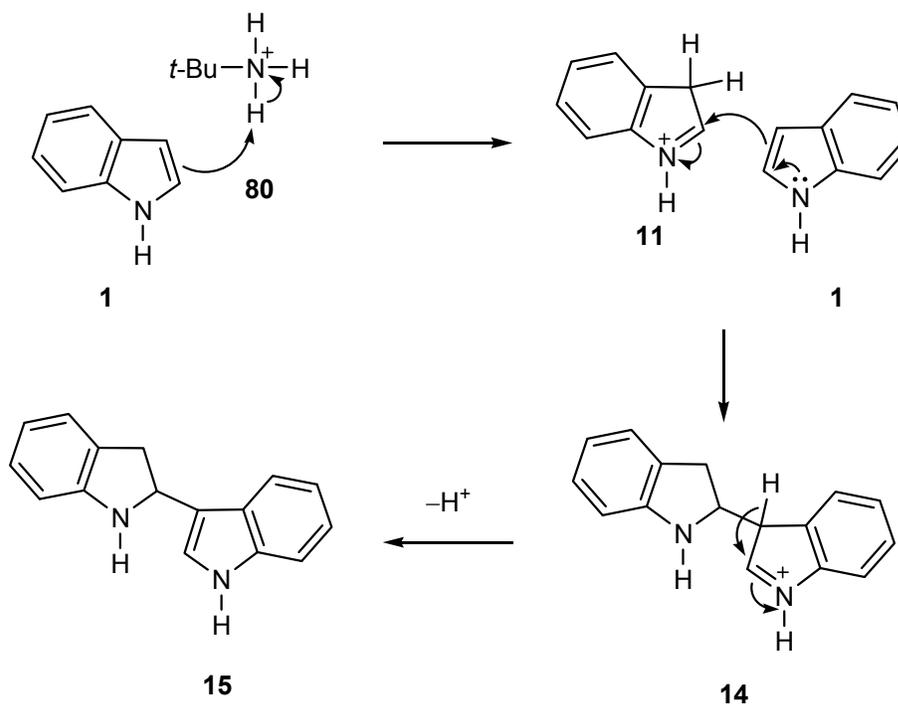
El mecanismo de reacción propuesto para la obtención del dímero **15h** se muestra en el esquema 21. La *tert*-butilamina reacciona en primera instancia con el cloroformiato de metilo para dar el catión intermediario **78**, el cual es desprotonado por la misma *tert*-butilamina o por el ion cloruro para dar el *tert*-butilcarbamato de metilo (**79**) y el catión *tert*-butilamonio (**80**). Posteriormente, el catión **80** protona al indol (**1**) para producir la especie catiónica 3H-indolinio (**11**), que reacciona con la posición C-3 del indol neutro para dar el intermediario dimérico **14**, que se desprotona para dar el dímero **15**. Finalmente, el átomo de nitrógeno de la indolina reacciona con una molécula de cloroformiato de metilo, para dar el derivado carbometoxilado **15h**.

Etapa 1: Formación del electrófilo

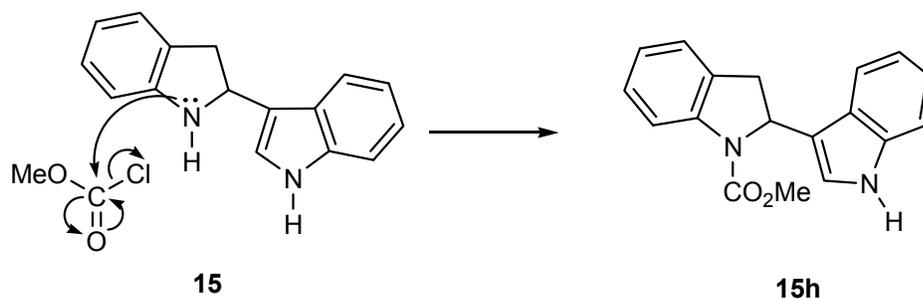


Esquema 21. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del dímero **15h**.

Etapa 2: Dimerización del indol



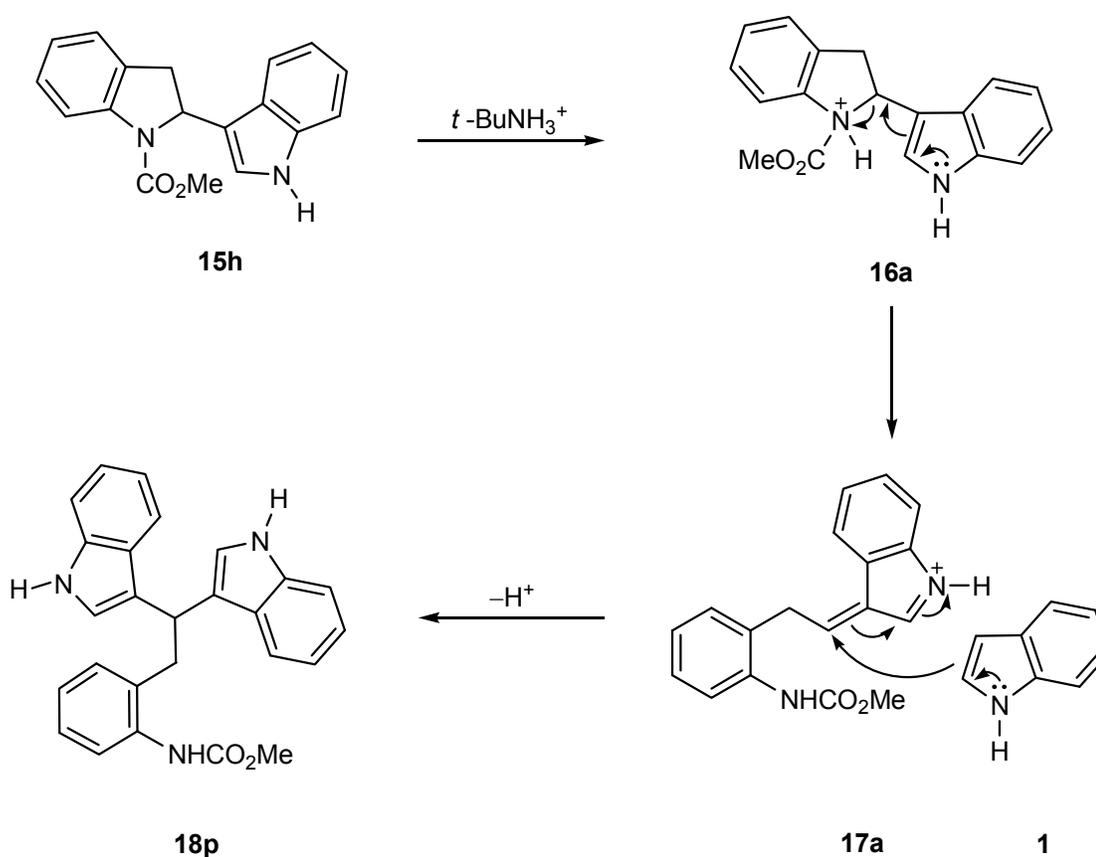
Etapa 3: Protección del nitrógeno de la indolina



Esquema 21. (Continuación) Mecanismo de reacción propuesto para la formación del dímero **15h**.

La presencia del *tert*-butilcarbamato de metilo (**79**) y del catión *tert*-butilamonio (**80**) en el medio de reacción ha sido comprobada mediante estudios de RMN por Cano-Escudero,⁴³ quien también ha incrementado el rendimiento de **15h** a cifras superiores al 80%, usando agua como disolvente.

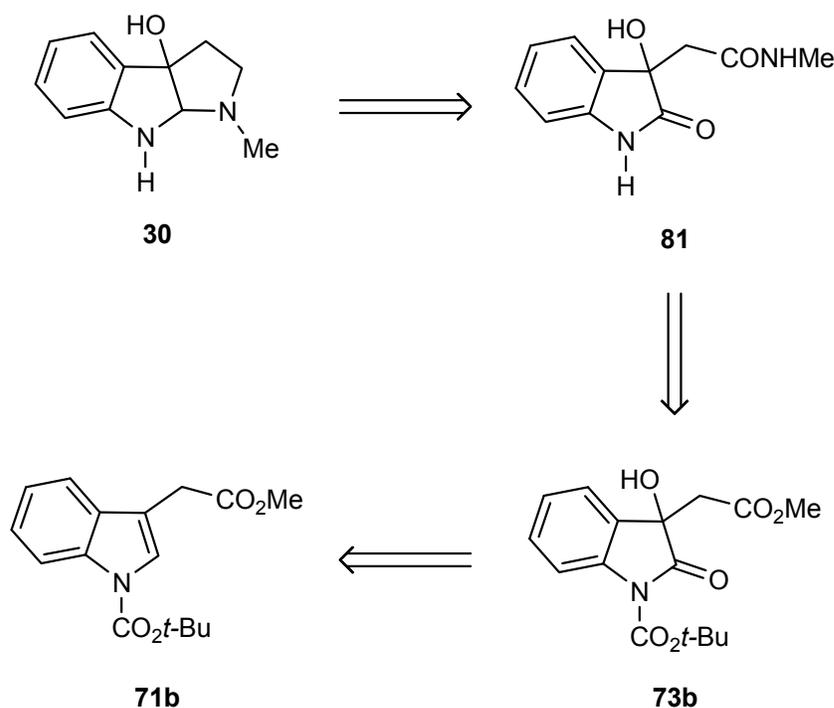
El mecanismo de reacción que explica la formación del trímero **18p** se presenta en el esquema 22. La indolilindolina **15h** se protona en el átomo de nitrógeno que porta el grupo carbometoxilo para dar el intermediario **16a**. Éste reacciona intramolecularmente, conduciendo a la apertura del anillo de la indolina, para dar el intermediario **17a** que reacciona con una molécula de indol neutro (**1**), obteniéndose el trímero **18p**.



Esquema 22. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del trímero **18p**.

5.2. Síntesis y reactividad del dioxindol 73b

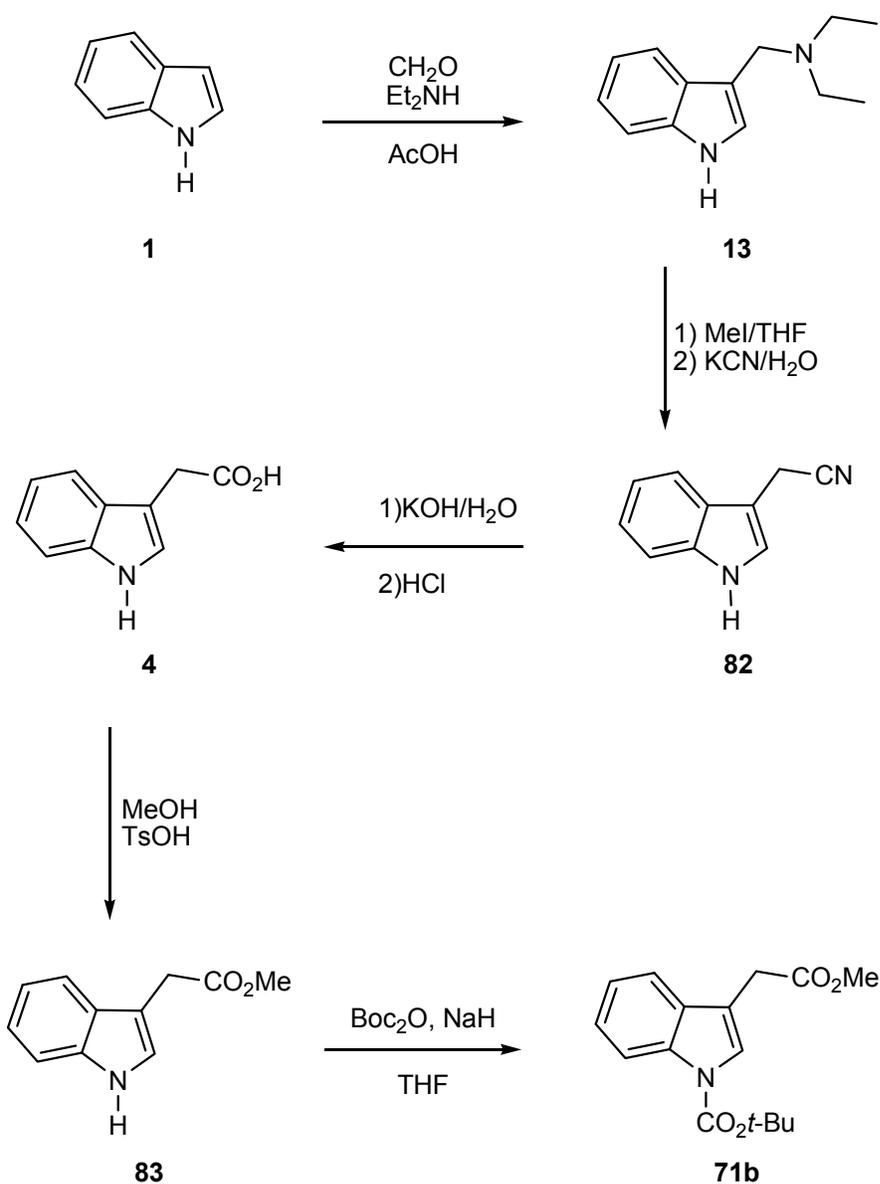
Con la finalidad de sintetizar la allina (**30**) se planteó una metodología que permitiera su obtención mediante la oxidación con DMD del *N*-carbo-*tert*-butoxi-3-indolilacetato de metilo (**71b**). En el esquema 23 se ilustra el análisis retrosintético para la síntesis de **30**.



Esquema 23. Análisis retrosintético para la síntesis de la allina (**30**).

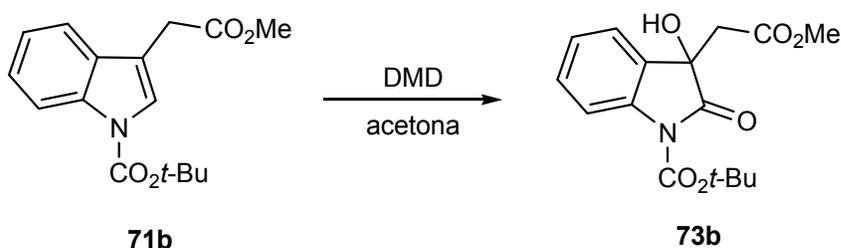
Con base en este esquema de reacción el compuesto **71b** se sintetizó a partir del indol (**1**) como se muestra en el esquema 24. Para ello **1** se trató con $\text{CH}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{NH}/\text{AcOH}$ lo que condujo a la gramina (**13**) con un rendimiento del 80%. Posteriormente, el tratamiento de **13**, primero con MeI/THF a temperatura ambiente y después con $\text{KCN}/\text{H}_2\text{O}$ a reflujo, condujo al acetonitrilindol (**82**) con un rendimiento del 90%. La hidrólisis básica de **82** con $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}$ y posterior acidificación con HCl condujo al producto natural ácido 3-indolilacético (**4**) con un

rendimiento del 80%. La esterificación de **4** con MeOH/TsOH dio el 3-indolilacetato de metilo (**83**) con un rendimiento del 89%. Finalmente, el tratamiento de **83** con Boc_2O (1.2 eq) e NaH (1 eq) en THF llevó a la formación del compuesto **71b** con un rendimiento del 84% (Esquema 24).



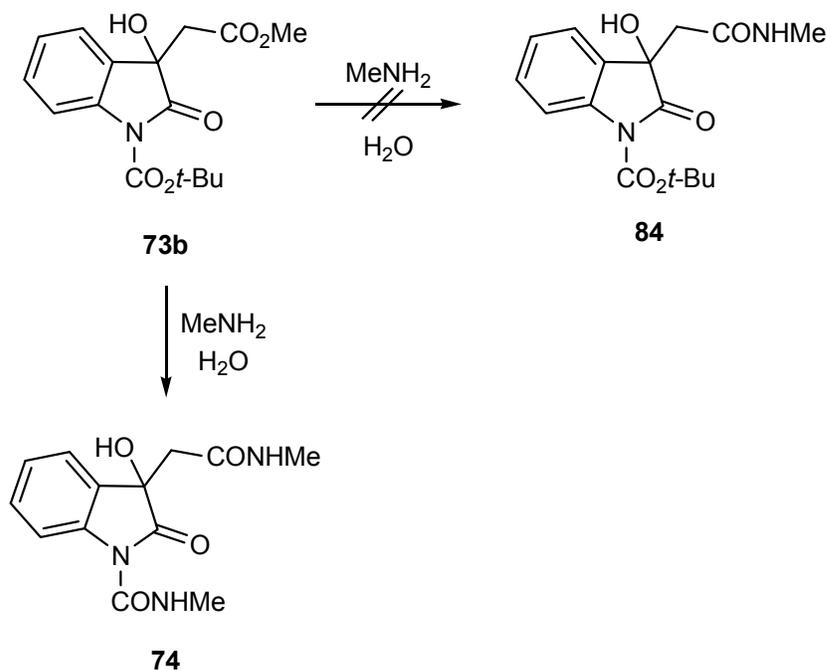
Esquema 24. Síntesis del *N*-carbo-*tert*-butoxi-3-indolilacetato de metilo (**71b**).

El compuesto **71b** se oxidó empleando dimetildioxirano (DMD), para dar el dioxindol **73b** con un rendimiento del 73%. El DMD se generó *in situ* a partir de acetona y KHSO_5 (oxono) manteniendo la reacción a pH 7.5 mediante la adición de una solución amortiguadora de NaHCO_3 (Esquema 25).²⁹



Esquema 25. Oxidación del *N*-carbo-*terc*-butoxi-3-indolilacetato de metilo (**71b**) con DMD para dar **73b**.

Posteriormente, el oxindol **73b** se trató con una solución de $\text{MeNH}_2/\text{H}_2\text{O}$ al 40% esperando obtener el compuesto **84**, sin embargo se obtuvo el derivado urea **74** en un rendimiento cuantitativo (Esquema 26).

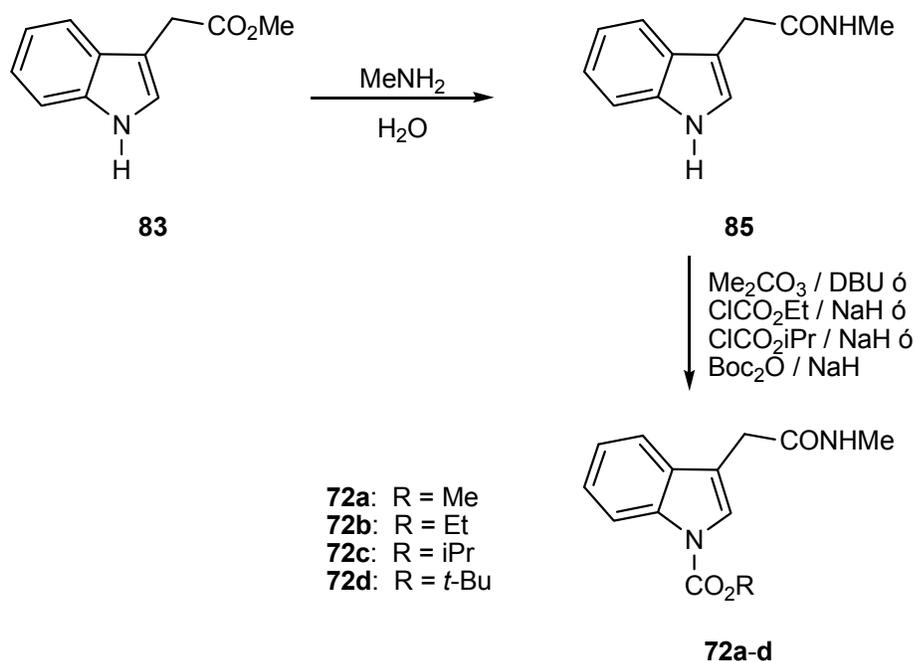


Esquema 26. Reacción de amidación de **73b**.

Como se indicó en los antecedentes, Suárez-Castillo y colaboradores²⁸ llevaron a cabo una ruta sintética similar a la propuesta pero usando el derivado carbometoxilado **71a** (Esquema 19), compuesto análogo al derivado carbo-*terc*-butoxilado **71b** aquí sintetizado. Cuando se oxidó **71a** al oxindol **73a** y se llevó a cabo el tratamiento de éste con MeNH₂, se obtuvo como producto el derivado urea **74**, y dada la imposibilidad de remover el grupo amida unido al nitrógeno oxindólico no se pudo continuar con la síntesis de **30**. En ese momento se planteó que al tener un grupo *terc*-butilo en lugar de un grupo metilo en el carbamato, éste se mantendría intacto durante el tratamiento con MeNH₂ y podría ser removido posteriormente para dar **81**, compuesto intermediario en la síntesis de **30** (Esquema 23). Sin embargo, con base en los resultados obtenidos se establece que tanto el grupo metilo como el grupo *terc*-butilo en el carbamato de **73a** y **73b**, respectivamente, dan lugar al derivado urea **74**.

5.3. Obtención de las *N*-carboalcoxiindolilacetamidas **72a-d**

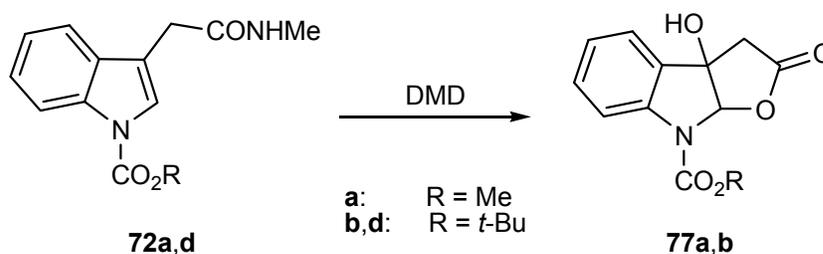
Para obtener las *N*-carboalcoxiindolilacetamidas **72a-d** se partió del 3-indolilacetato de metilo (**83**), que se agitó con MeNH₂/H₂O al 40% para dar la amida **85** en un 89% de rendimiento. Posteriormente, el compuesto **85** se protegió con los distintos carbamatos. El derivado de metilo se obtuvo tratando **85** con carbonato de dimetilo (Me₂CO₃) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en un 95% de rendimiento. El derivado de etilo se obtuvo tratando **85** con cloroformiato de etilo y NaH en THF a reflujo, obteniéndose el producto **72b** en un 78% de rendimiento. El derivado de isopropilo se obtuvo al tratar **85** con una solución 1 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno y con NaH en THF a reflujo, obteniéndose el producto **72c** en un 84% de rendimiento. El derivado de *tert*-butilo se obtuvo al tratar la amida **85** con carbonato de di-*tert*-butilo (Boc₂O) y NaH en THF, obteniéndose **72d** en un 90% de rendimiento (Esquema 27).



Esquema 27. Obtención de las *N*-carboalcoxiindolilacetamidas **72a-d**.

5.4. Oxidación con DMD de 72a,d

El furoindol **77a**, que ya había sido previamente sintetizado por Suárez-Castillo y colaboradores,^{6,28} se obtuvo al oxidar la (*N*-carbometoxi-1*H*-indol-3-il) metilacetamida (**72a**) con DMD en rendimiento del 96%. Siguiendo esta metodología el derivado con el carbamato de *tert*-butilo **77b** se obtuvo al oxidar la (*N*-carbo-*tert*-butoxi-1*H*-indol-3-il)metilacetamida (**72d**) con DMD en rendimiento del 94% (Esquema 28). Se obtuvieron los derivados furoindólicos de metilo y *tert*-butilo con el propósito de estudiar el efecto del giro de dos grupos carbamato con volúmenes estéricos muy diferentes, a través de la RMND, como se verá en la siguiente sección.



Esquema 28. Obtención de los furoindoles **77a,b**.

5.4.1. Estudio de RMND de los furoindoles **77a,b**

La Resonancia Magnética Nuclear Dinámica (RMND) se encarga de estudiar los procesos de intercambio químico y de determinar las constantes de velocidad de primer orden que los describen. Se puede definir al intercambio químico, o también llamado proceso dinámico, como el movimiento de núcleos al pasar de un ambiente magnético y químico a otro.

Para que un acoplamiento entre espines nucleares sea visible, la frecuencia de intercambio debe ser considerablemente menor que la magnitud del acoplamiento, en Hz. Así, un protón puede intercambiarse varias veces por segundo y mantener

su acoplamiento. Por el contrario, si la velocidad de intercambio es mayor que J , no se observa el acoplamiento. Un tercer caso comúnmente encontrado ocurre cuando la frecuencia de intercambio es similar a J y lo que se observa es entonces, una señal ancha. Cuando esto ocurre, se dice que el proceso dinámico ocurre en la “escala de tiempo de la RMN”.⁴⁴

Cuando se aumenta la temperatura, la velocidad del proceso dinámico se incrementa y como consecuencia, las señales anchas se vuelven agudas. Cuando se disminuye la temperatura, las señales también se vuelven agudas, pero se dividen en dos o más juegos de señales.⁴²

El efecto dinámico de interés en los furoindoles **77a,b** proviene de la rotación en torno al enlace N-(C=O) del grupo carbamato. A pesar de que hay muchos estudios sobre la rotación en torno a este enlace en los grupos amida, hay muy poca información respecto a los procesos dinámicos que involucran a grupos carbamato. Los carbamatos, al igual que las amidas, presentan un enlace N-(C=O); sin embargo, el oxígeno adicional de los primeros les confiere propiedades electrónicas y estéricas sustancialmente diferentes a las de las amidas. La barrera rotacional de los carbamatos, por ejemplo, es de 3-4 kcal/mol menor a la de las amidas.

En derivados indólicos se ha observado que el efecto anisotrópico del grupo carbonilo influencia los desplazamientos químicos de los protones vecinos, especialmente H-7. Cuando H-7 está en posición *syn*-periplanar cercano al oxígeno del carbonilo su señal se desplaza a frecuencias mayores que el resto de los protones aromáticos. También se ha observado que la conformación de estos compuestos depende, entre otros factores, de la coplanaridad del grupo N-alcoxicarbonilo con el sistema heteroaromático, de la interacción dipolo-dipolo entre el carbonilo y el sistema π y del impedimento estérico de los sustituyentes en C-2 y C-7 del sistema indólico. Cabe aclarar también que el disolvente en el que se encuentre el compuesto tiene influencia en su preferencia conformacional.⁴⁵

Para llevar a cabo el estudio de los efectos dinámicos en los furoindoles **77a,b** se adquirieron los espectros de RMN de ^1H en $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ en un rango de temperaturas que va de 293 K a 393 K, encontrándose en dichos espectros algunas semejanzas y diferencias (Figuras 1 y 2). Ambos presentan a temperatura ambiente señales simples anchas para los protones H7, H8a y para los protones del grupo alquilo del carbamato. El ensanchamiento de estas señales se debe al giro restringido del grupo carbamato, que da lugar a los confómeros mayoritarios *E* y *Z* denotados por el ángulo de torsión C7a-N-C=O (Esquemas 29 y 30).

Como puede observarse en las figuras 1 y 2 el giro del grupo carbamato tiene un efecto mayor en los protones cercanos a él. Tal es el caso de H8a, H7 y del sustituyente alquilo del mismo grupo. Para **77a,b** la señal de H8a se aprecia como una señal ancha a temperatura ambiente que al aumentar la temperatura se hace progresivamente aguda, mientras se desplaza ligeramente a mayor frecuencia. La señal para el grupo alquilo de ambos carbamatos es también ancha a temperatura ambiente, y se hace aguda al calentar la solución gradualmente, mientras se desplaza a frecuencias mayores. Al comparar las señales para el protón H7 se observa a 293 K una señal simple ancha para ambos compuestos **77a,b**. Al aumentar la temperatura a 333 K y comparar los espectros, se observa para el caso del derivado de metilo **77a** una señal doble ancha, mientras que para el caso del derivado de *terc*-butilo **77b**, una señal simple ancha. Lo anterior es indicativo de que a 333 K se sobrepasó la temperatura de coalescencia para **77a**, mientras que se está por debajo de ésta para **77b**. El que se deba calentar aún más la solución del derivado **77b** para llegar a la temperatura de coalescencia sugiere que el carbamato de *terc*-butilo tiene un giro más impedido que el carbamato de metilo de **77a** y por tanto tiene una barrera rotacional más alta.

Para comprobar dicha afirmación se estimó el valor de las barreras rotacionales (ΔG^\ddagger) para cada compuesto (Esquemas 29 y 30) y se compararon a través de los perfiles conformacionales de energía relativa (E_{rel}) a nivel de mecánica molecular (MMFF) (Figura 3) y cálculos semiempíricos (AM1) (Figura 4) realizados mediante

el programa Spartan 04'.⁴⁶ Al analizar los valores obtenidos se observa que no existe una diferencia importante entre el valor de las barreras rotacionales de los compuestos **77a,b**; de hecho el valor de la barrera rotacional para el derivado metilado **77a** es ligeramente superior a la del derivado *terc*-butilado **77b**, situación contraria a lo observado en la RMN. En los esquemas 29 y 30 también se incluye el valor de la energía teórica (ΔH_f) de los conformeros *E* y *Z* de los furoindoles **77a,b** y se observa que para ambos compuestos la conformación de mínima energía es la *E*, lo que está de acuerdo con lo observado experimentalmente en el espectro de RMN de ¹H, donde aparecen señales mayoritarias para el conformero *E*.*

Para poder calcular experimentalmente el valor de las barreras conformacionales en **77a,b** será necesario adquirir los espectros de RMN de ¹H a bajas temperaturas, para obtener una serie de espectros que se pueden simular mediante un programa de simulación espectral que nos de directamente el valor de dichas barreras.

* Como se verá mas adelante se determinó que el conformero *E* es el mayoritario con base en trabajos previos⁴² donde se ha observado que la señal de H7 se desplaza de 0.5 a 1 ppm a frecuencias mayores cuando este protón se encuentra en posición *syn*-periplanar cercano el átomo de oxígeno del carbonilo, situación encontrada en el conformero *E*.

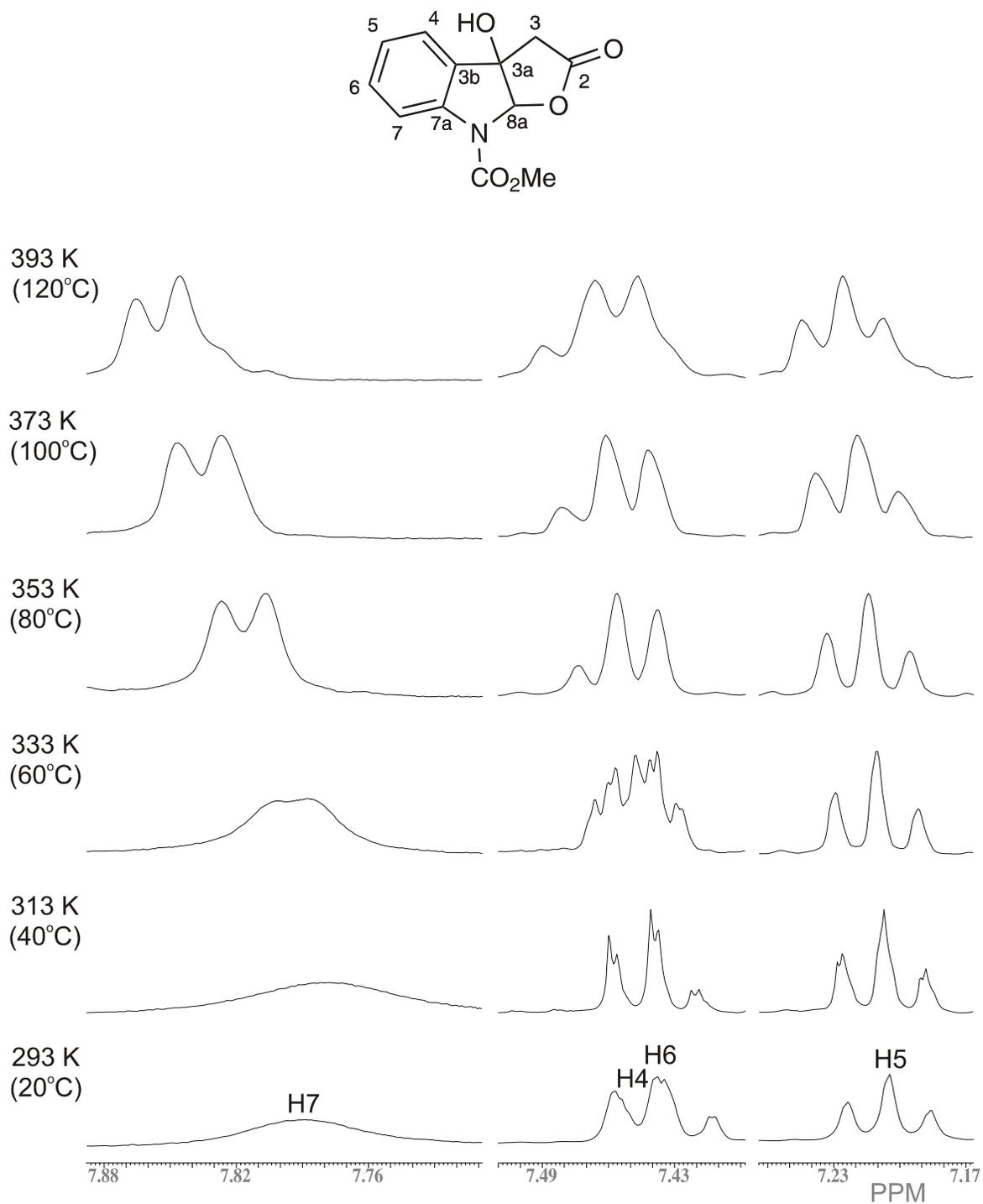


Figura 1. Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H a temperatura variable de **77a** en $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ a 400 MHz.

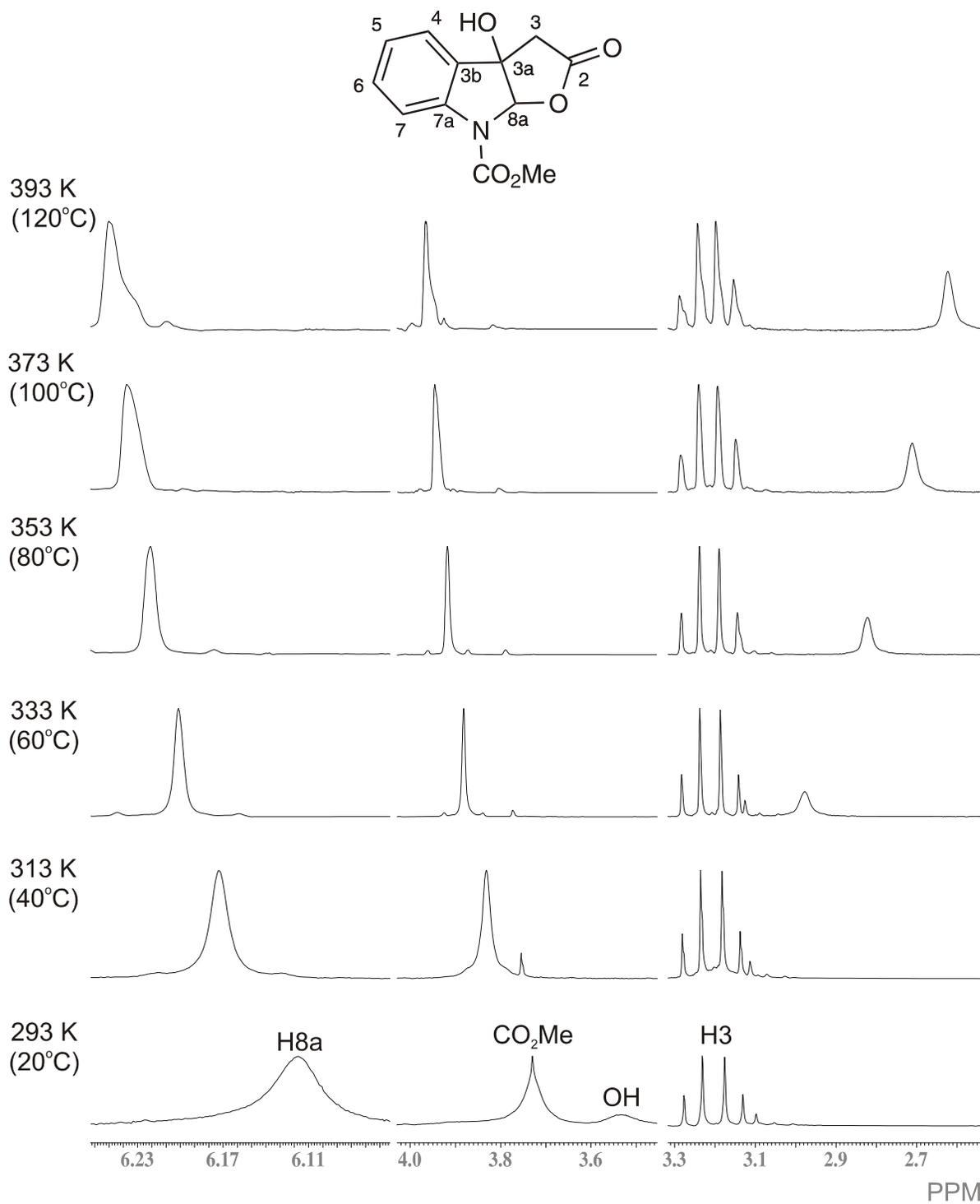


Figura 1. (Continuación) Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H a temperatura variable de **77a** en $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ a 400 MHz.

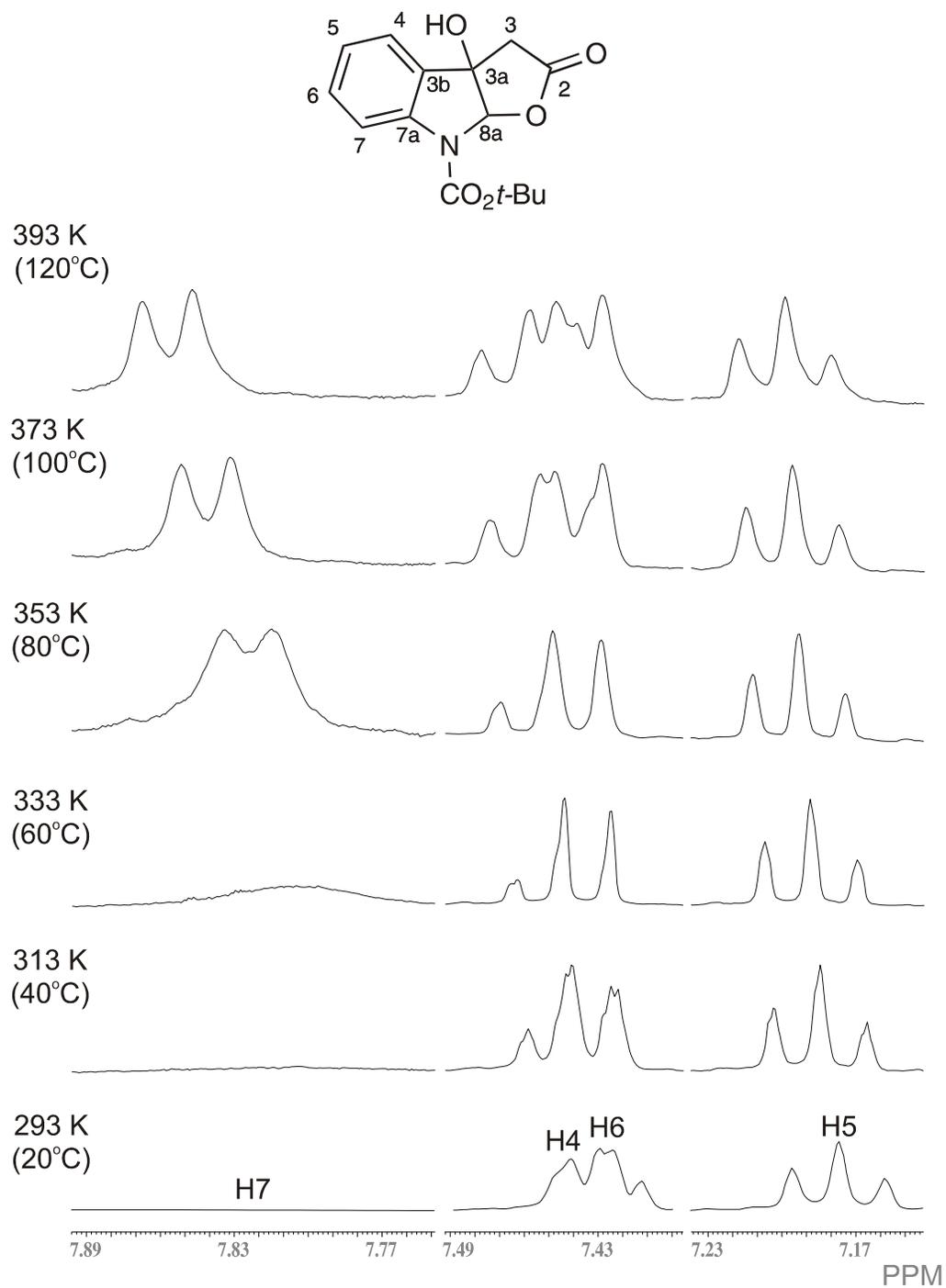


Figura 2. Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H a temperatura variable de **77b** en $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ a 400 MHz.

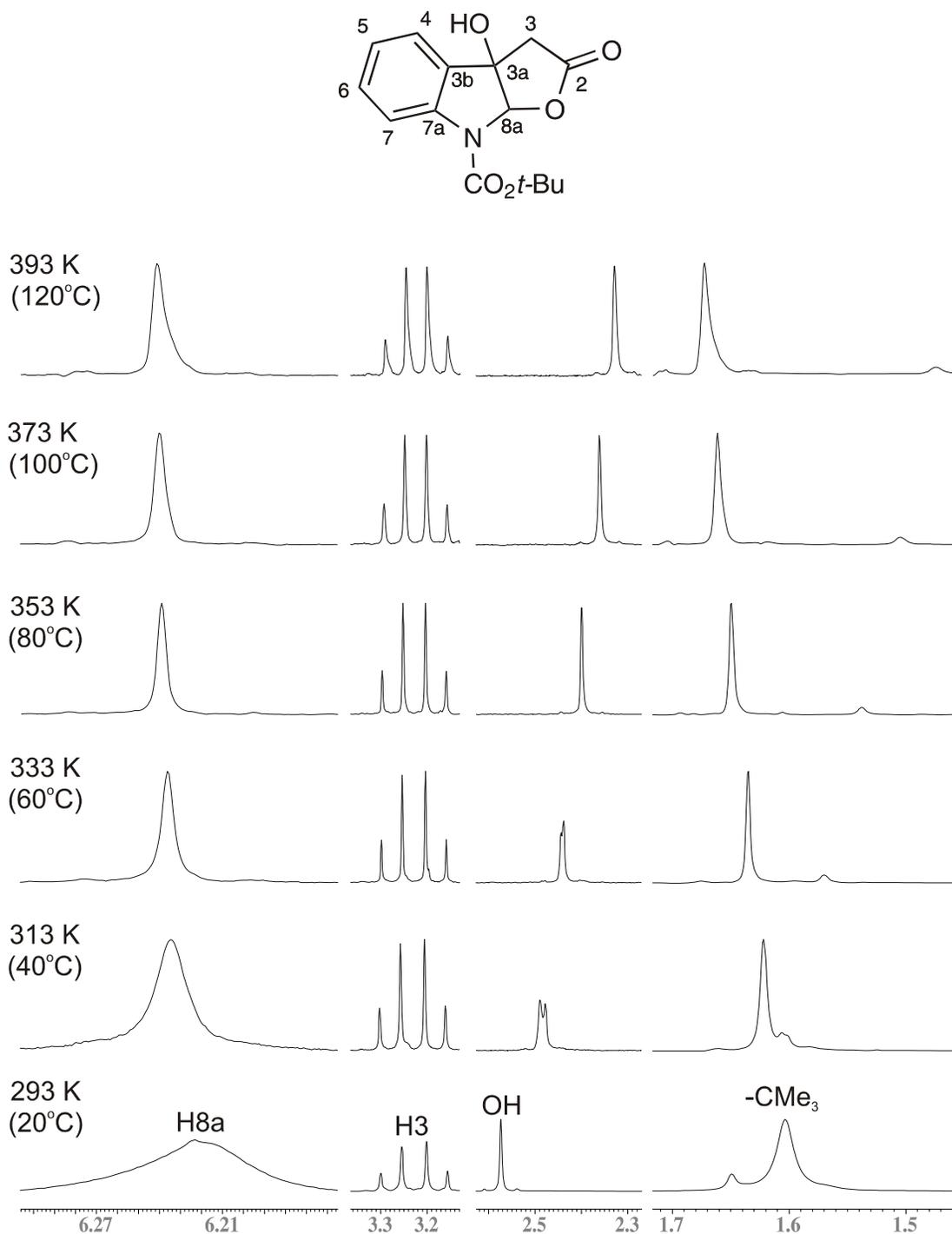
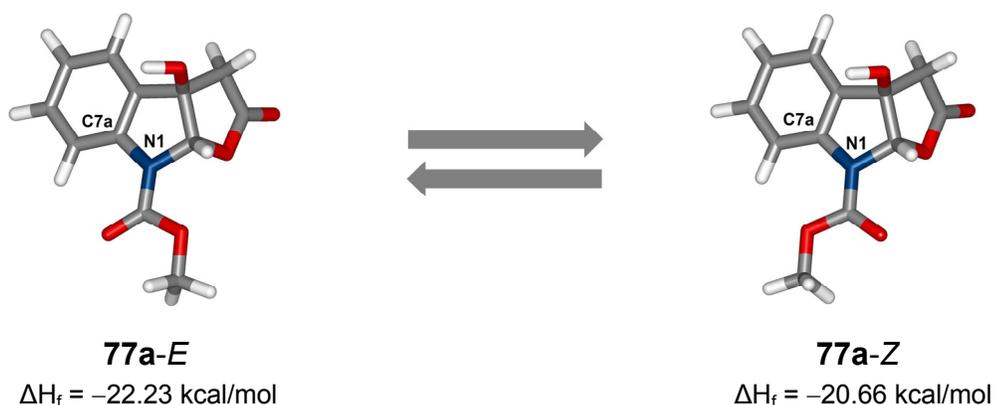
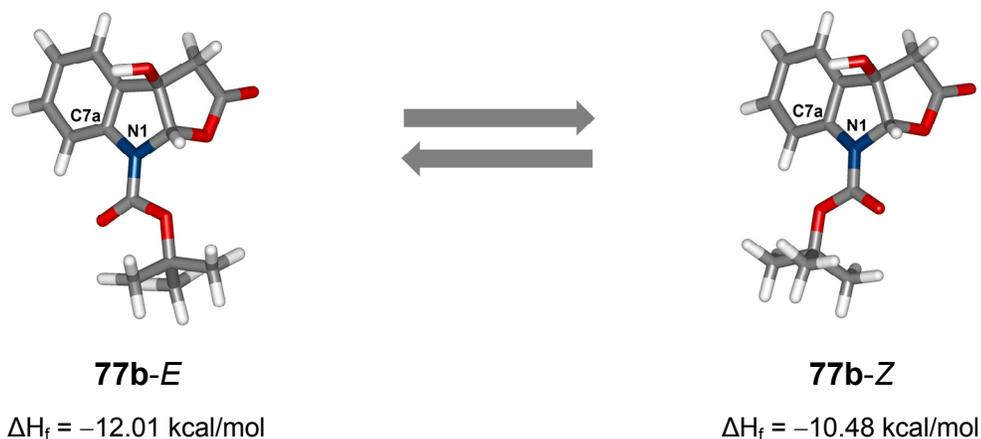


Figura 2. (Continuación) Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H a temperatura variable de **77b** en $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ a 400 MHz.



| Nivel de cálculo | Barrera rotacional ΔG^\ddagger (kcal/mol) | | E_{rel} (kcal/mol) |
|------------------|---|-------------------|----------------------|
| | $E \rightarrow Z$ | $Z \rightarrow E$ | Z |
| MMFF | 20.20 | 18.82 | 1.61 |
| AM1 | 8.03 | 8.91 | 1.30 |

Esquema 29. Equilibrio, energías teóricas (ΔH_f), energías relativas (E_{rel}) y barreras conformacionales (ΔG^\ddagger) de **77a**.



| Nivel de cálculo | Barrera rotacional ΔG^\ddagger (kcal/mol) | | E_{rel} (kcal/mol) |
|------------------|---|-------------------|----------------------|
| | $E \rightarrow Z$ | $Z \rightarrow E$ | Z |
| MMFF | 20.04 | 18.53 | 1.56 |
| AM1 | 7.93 | 8.81 | 1.37 |

Esquema 30. Equilibrio, energías teóricas (ΔH_f), energías relativas (E_{rel}) y barreras conformacionales (ΔG^\ddagger) de **77b**.

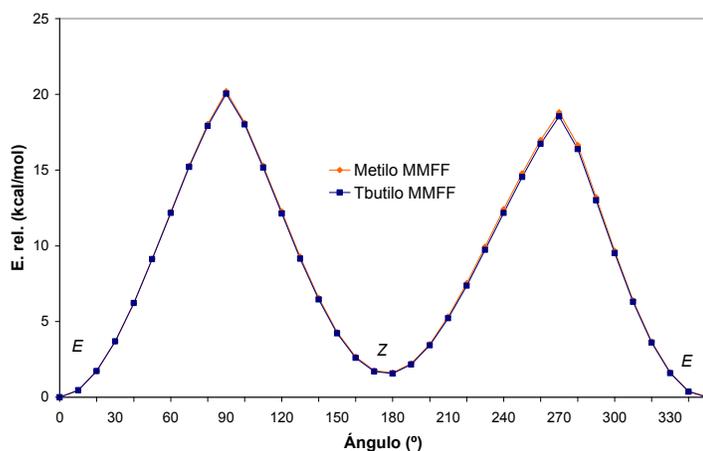


Figura 3. Perfiles conformacionales para **77a,b** obtenidos al nivel teórico de mecánica molecular, variando el ángulo diedro C7a-N-C=O.

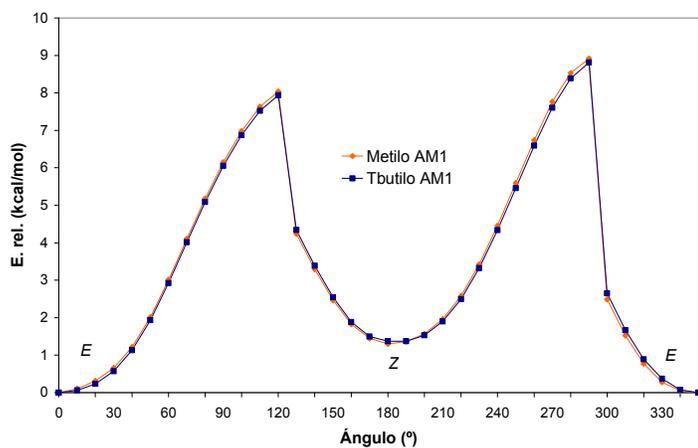


Figura 4. Perfiles conformacionales para **77a,b** obtenidos al nivel teórico de cálculos semiempíricos AM1, variando el ángulo diedro C7a-N-C=O.

5.5. Evidencias espectroscópicas de los compuestos sintetizados

5.5.1. *N*-Metoxicarbonil-2-(3'-indolil)indolina (15h)

Aún cuando los datos de RMN de ^1H y ^{13}C para **15h** están descritos en la literatura⁹ la mayoría de ellos son ambiguos. La asignación del espectro de RMN de ^1H (Figura 5) del compuesto **15h** se inició considerando que el desplazamiento químico para H7 en indoles sustituidos con un grupo carbonilo en el átomo de nitrógeno aparece a frecuencias más altas que para el resto de los protones aromáticos, debido a que dicho protón se encuentra en la zona de desprotección del grupo carbonilo.^{47,48} Así, la señal simple ancha en 7.74 ppm se asignó a H7. El que la señal sea ancha indica que este compuesto presenta un equilibrio conformacional debido al giro restringido del enlace N-CO₂Me.

La identificación de las señales para el protón H6 se logró con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 6). Así, la señal triple en 7.23 ppm ($J = 5.6$ Hz) se asignó a H6 ya que al irradiar la señal de H7, se convirtió en una señal doble.

En primera instancia, las irradiaciones de la señal doble en 7.36 ppm ($J = 8.1$ Hz) y de la señal triple en 6.86 ppm ($J = 7.4$ Hz) (Figura 7, A y B) permitieron determinar que estas dos señales y las señales doble en 7.11 ppm ($J = 7.7$ Hz) y triple en 7.04 ppm ($J = 7.7$ Hz) pertenecen al sistema indólico. En la literatura⁴⁸ se encuentra descrito que para los indoles que no tienen un sustituyente electroattractor en el átomo de nitrógeno, la señal para el átomo de carbono C7 se encuentra a menor frecuencia que la del átomo de carbono C4, lo que coincide con el espectro de RMN de ^{13}C para **15h** (Figura 8). Esta información sirvió para asignar las señales H4-H7 y H4'-H7' de manera inequívoca. Al analizar el diagrama de correlación HMQC (Figuras 9 y 10) se observa que la señal doble en 7.36 ppm correlaciona con la señal de carbono en 111.8 ppm, que es la señal a menor frecuencia de los átomos de carbono aromáticos (142.0-111.8 ppm). Por lo

anterior en el espectro de RMN de ^1H la señal doble en 7.36 ppm ($J = 8.1$ Hz) se asignó a H7' y la señal doble en 7.11 ppm ($J = 7.7$ Hz) a H4'. Cuando se irradió la señal de H7', la señal triple en 7.04 ppm ($J = 7.7$ Hz) se convirtió en una doble, asignándose a H6' (Figura 7, A). Posteriormente, cuando se irradió la señal triple en 6.86 ppm ($J = 7.4$ Hz), tanto la señal de H6' en 7.04 ppm como la de H4' en 7.11 ppm cambiaron su multiplicidad, en consecuencia la señal triple irradiada correspondió a H5' (Figura 7, B). De estas irradiaciones también se deduce que la señal doble en 7.24 ppm ($J = 5.1$ Hz) y la señal triple en 7.02 ppm ($J = 7.6$ Hz) pertenecen al sistema aromático de la indolina y se asignaron a H4 y H5, respectivamente. Para finalizar la asignación de los protones aromáticos la señal simple en 7.12 ppm se asignó a H2' al mantenerse intacta tras todas las irradiaciones de los protones de los anillos bencénicos. La señal doble de dobles que aparece en 5.76 ppm ($J = 10.2, 1.7$ Hz) se asignó a H2 y se determinó que la señal simple que integra para tres protones en 3.63 ppm correspondió a los protones del metilo del grupo carbamato. Las señales dobles de dobles que aparecen en 3.71 ppm ($J = 16.3, 10.4$ Hz) y 3.04 ppm ($J = 16.3, 1.7$ Hz) se asignaron a los protones H3 α y H3 β , respectivamente. Como se mostrará más adelante la asignación de estas señales se hizo al calcular las constantes de acoplamiento a partir de las estructuras de mínima energía de **15h** y compararlas con las experimentales. Finalmente, la señal simple ancha en 10.95 ppm se asignó al protón unido al átomo de nitrógeno del anillo de indol.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 8) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN ^1H previamente asignado y del diagrama de correlación HMQC (Figuras 9 y 10). En la figura 8 se observan las señales para los átomos de carbono aromáticos protonados del fragmento indol y del fragmento indolina, C6 en 127.4 ppm, C4 en 124.9 ppm, C5 en 122.8 ppm, C2' en 122.6 ppm, C6' en 121.1 ppm, C5' en 118.7 ppm, C4' en 118.6 ppm, C7 en 114.4 ppm, C7' en 111.8 ppm, C2 en 56.2 ppm, C3 en 36.2 ppm y la señal del átomo de carbono del metilo del grupo carbamato en 52.3 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figuras 11 y 12). La señal que aparece a 153.1 ppm se asignó al átomo de carbono del grupo carbonilo del carbamato con base en su desplazamiento químico característico y se confirmó su asignación mediante la correlación a tres enlaces con la señal del grupo metilo del mismo grupo, que aparece en 3.63 ppm. En 142.0 ppm aparece una señal en el espectro de RMN de ^{13}C que se asignó a C7a por su correlación a tres enlaces con la señal que aparece en 7.23 ppm asignada a H6, con la señal en 5.76 ppm debida a H2 y con las señales en 3.71 ppm y 3.04 ppm debidas a H3 α y H3 β , respectivamente. La señal que aparece en 136.7 ppm se asignó a C7a' al mostrar correlación a dos enlaces con el protón del grupo NH, que tiene un desplazamiento de 10.95 ppm y a tres enlaces con las señales en 7.11 ppm y 7.04 ppm que corresponden a los protones H4' y H6', respectivamente. La señal en 130.7 ppm se asignó a C3a con base en las correlaciones que presenta a dos enlaces con los protones H3 (3.71 y 3.04 ppm) y a tres enlaces con H5 (7.02 ppm) y H2 (5.76 ppm). La señal en 124.5 ppm se asignó a C3a' porque muestra correlación a tres enlaces con H7' (7.36 ppm), H2' (7.12 ppm), H5' (6.86 ppm) y H2 (5.76 ppm). Finalmente, la señal en 116.7 ppm se asignó a C3' al mostrar correlación a dos enlaces con la señal en 7.12 ppm, asignada al protón H2' y con la señal en 5.76 ppm correspondiente al protón H2 y a tres enlaces con el protón del grupo NH (10.95 ppm) y con los protones H3 α (3.71 ppm) y H3 β (3.04 ppm).

Las correlaciones a tres enlaces en el diagrama HMBC (Figuras 11 y 12) entre los protones H3 con C3' y a su vez C3' con NH confirman que el grupo carbamato se encuentra en el anillo de la indolina. De igual manera la correlación a tres enlaces entre C3a' y H2 confirma que la indolina y el indol están unidos por el enlace C2-C3'. Ambas son pruebas de que la estructura propuesta para el compuesto **15h** es la correcta y las señales para este compuesto se pueden asignar inequívocamente.

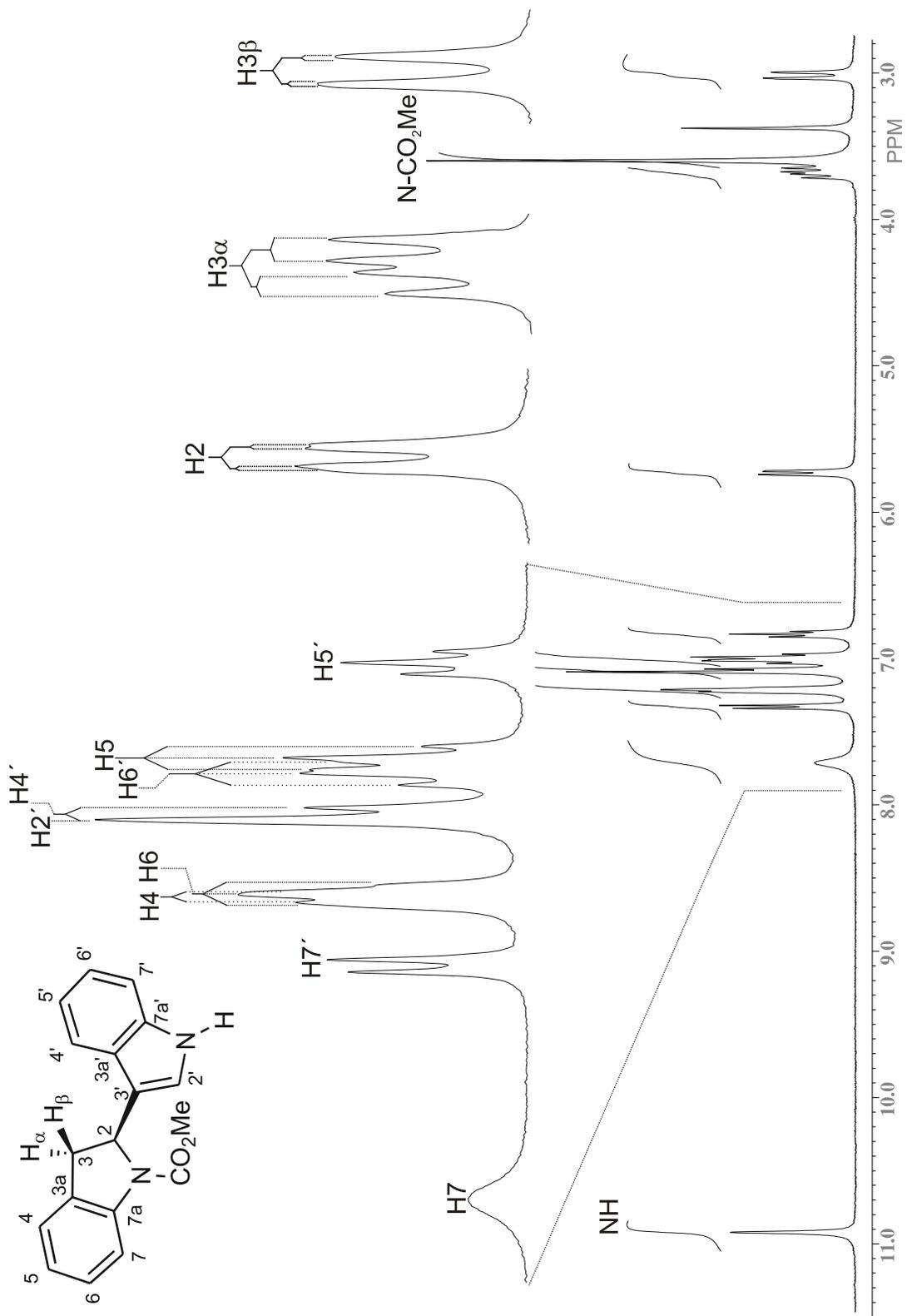


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H de **15h** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

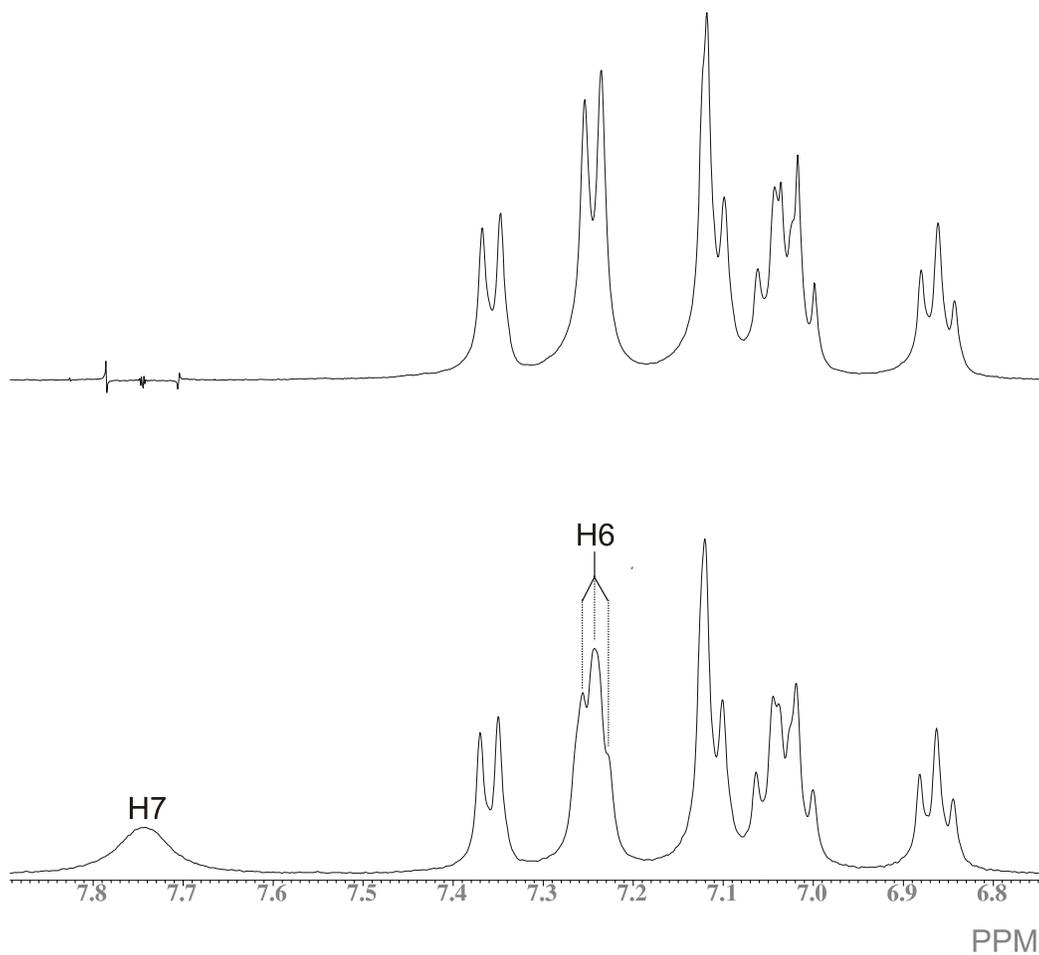


Figura 6. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **15h**. Irradiación de la señal en 7.74 ppm.

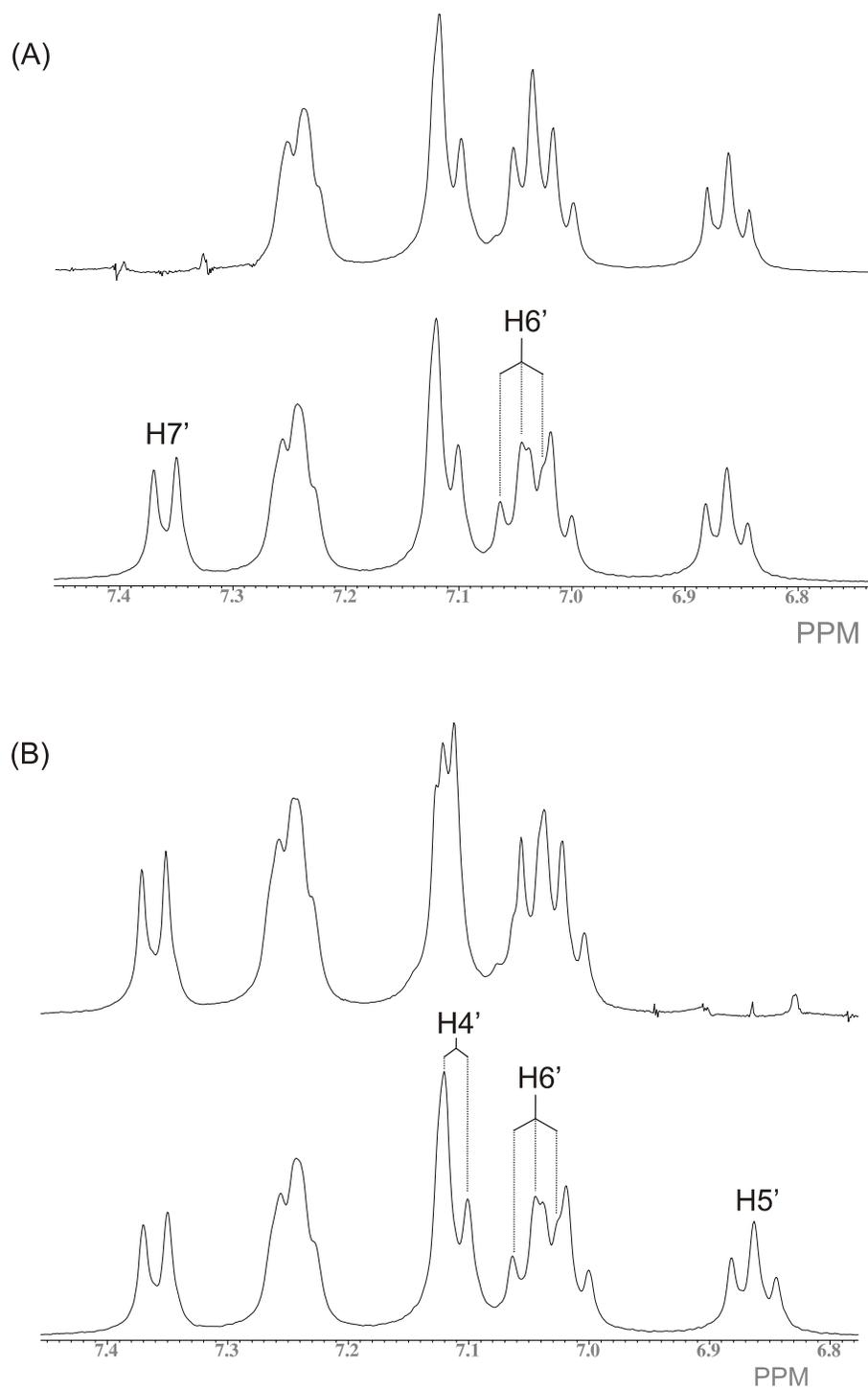


Figura 7. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **15h**.
(A) Irradiación de la señal en 7.36 ppm.
(B) Irradiación de la señal en 6.86 ppm.

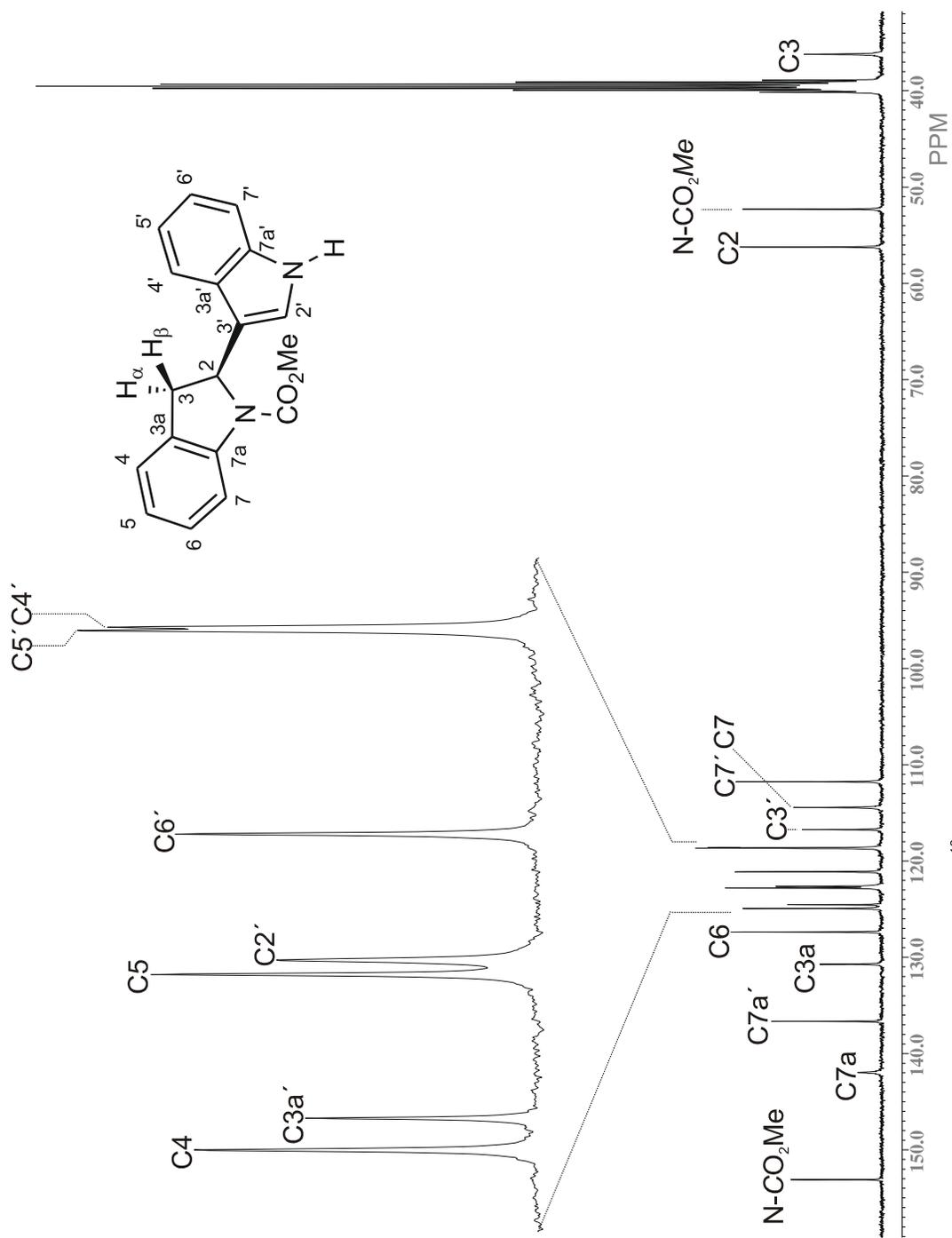


Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C de **15h** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

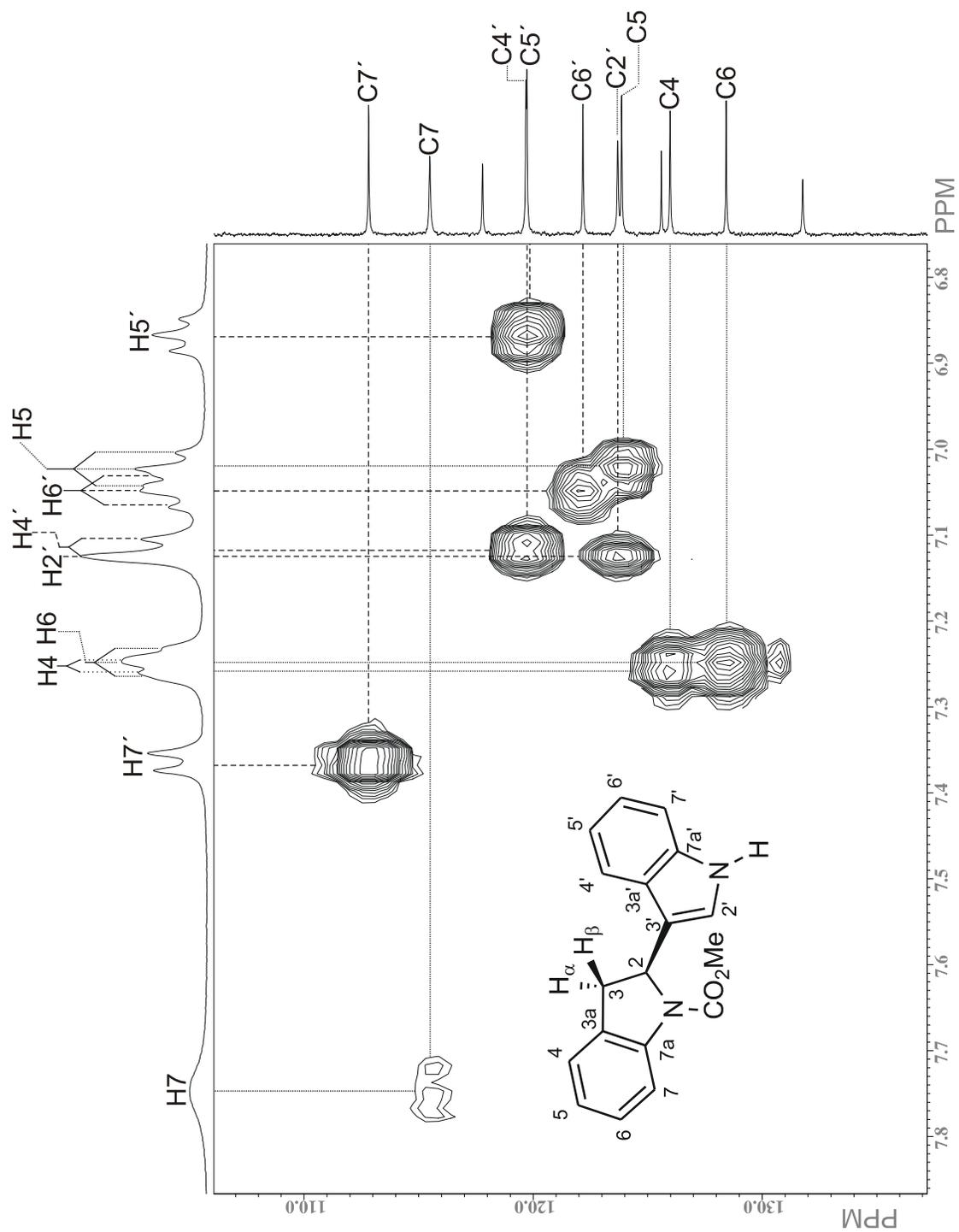


Figura 9. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **15h** en DMSO- d_6 a 400 MHz.

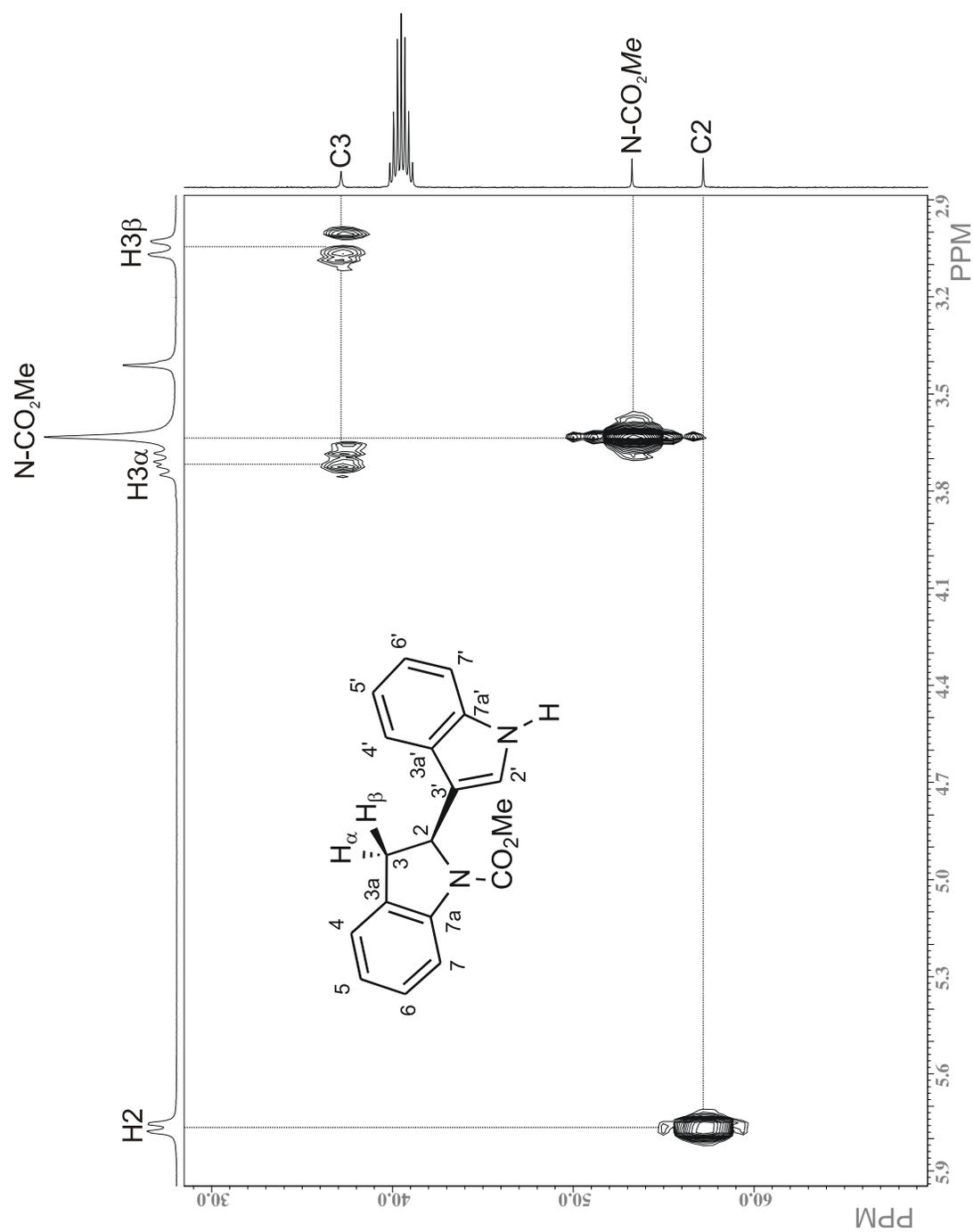


Figura 10. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **15h** en DMSO- d_6 a 400 MHz.

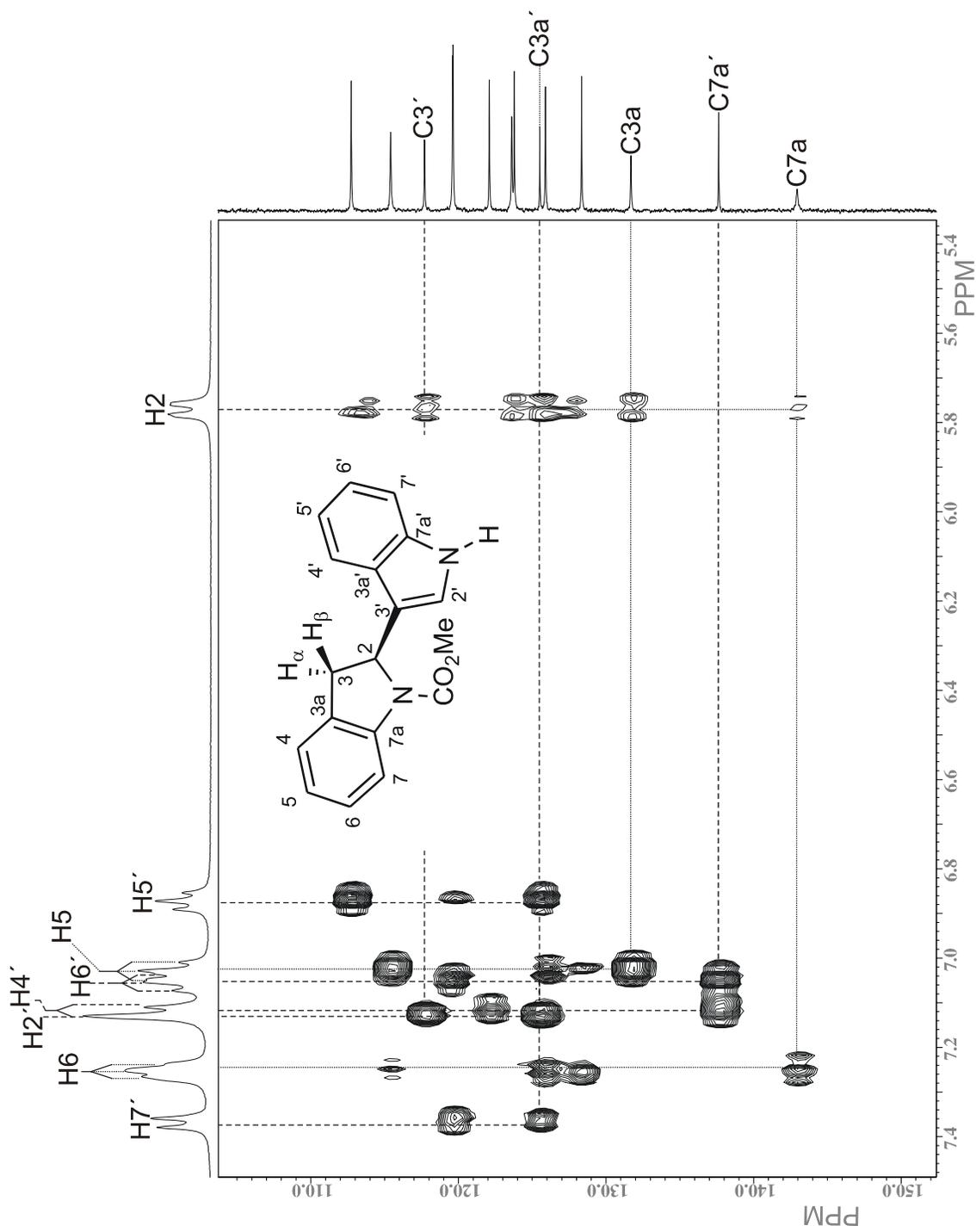


Figura 11. Fragmento del diagrama de correlación HMBC 1H - ^{13}C de **15h** en DMSO- d_6 a 400 MHz.

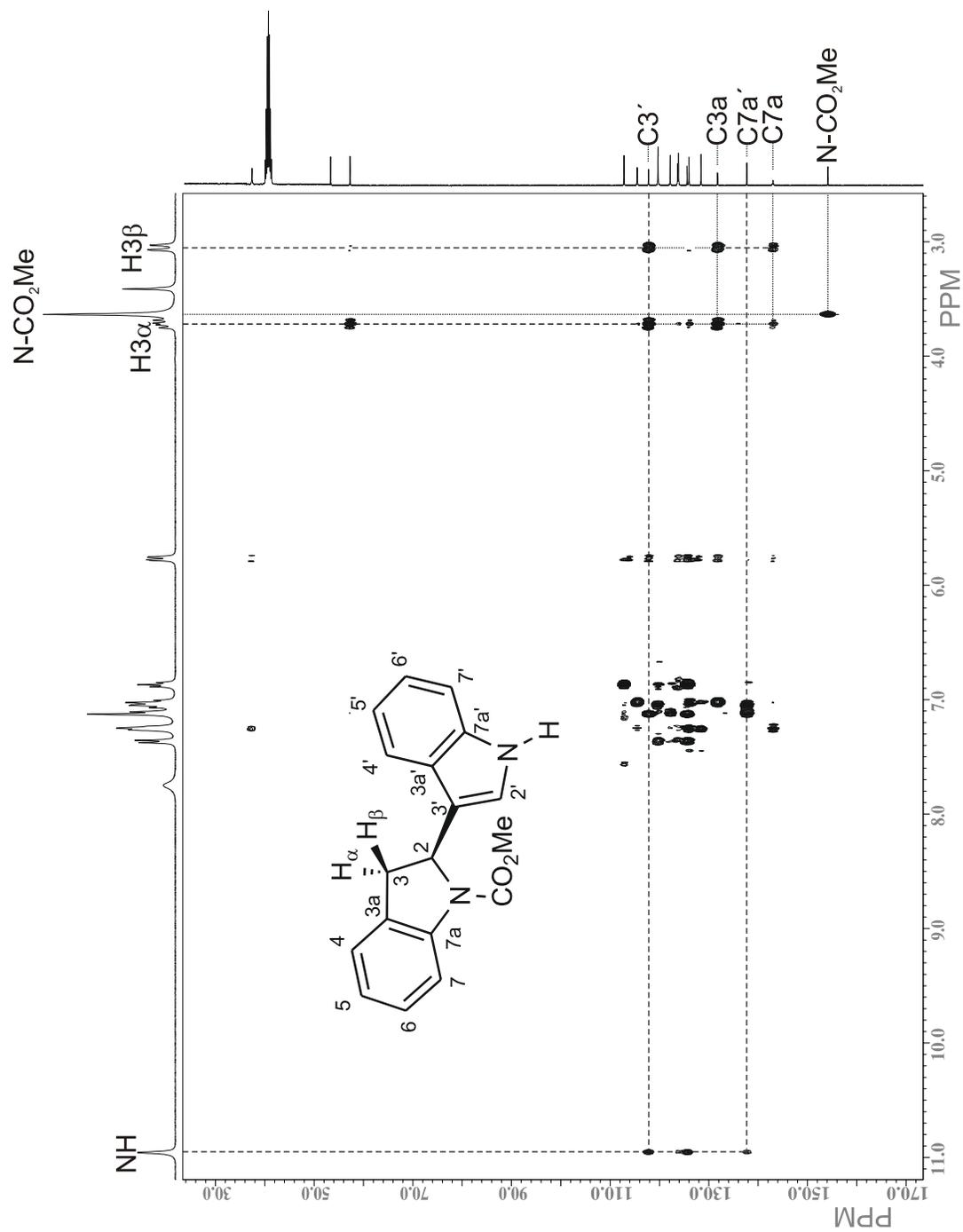


Figura 12. Diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **15h** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

Las estructuras de mínima energía de **15h** para sus dos isómeros conformacionales mayoritarios, *E* y *Z* (Figura 13), se calcularon mediante el programa Spartan 04' usando el nivel de cálculo de mecánica molecular tipo MMFF.⁴⁶ Los resultados obtenidos confirman lo observado experimentalmente ya que el compuesto más estable, **15h-Z** ($\Delta H_f = 9.93$ kcal/mol), es el que se observa en el espectro de RMN de ^1H .

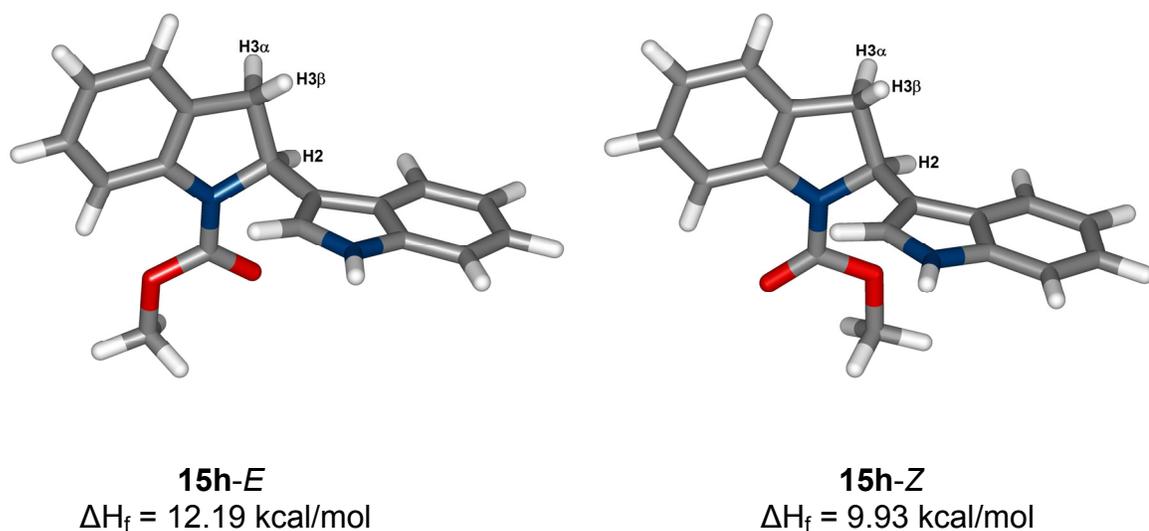


Figura 13. Estructuras de mínima energía para los conformeros *E* y *Z* del compuesto **15h**.

Mediante este programa y a partir de la estructura de mínima energía de cada isómero se calcularon los ángulos diedros H2-C2-C3-H3 α y H2-C2-C3-H3 β . Los valores de estos ángulos permiten estimar las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H,H}}$ para H2 y H3, mediante el programa Mestre-J, para así poder asignar las señales de los protones H3 α y H3 β . Los datos de los ángulos diedros calculados para cada conformero, así como las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H,H}}$ calculadas se muestran en la tabla 1, en donde se observa que para ambos conformeros *E* y *Z* la $J_{2,3\alpha}$ calculada es mayor a 10 Hz, mientras que la $J_{2,3\beta}$ es cercana a 2 Hz. Con base en los resultados obtenidos y dado que las constantes de acoplamiento experimentales son de 10.4 y 1.7 Hz, entonces el mayor acoplamiento corresponde a $J_{2,3\alpha}$ y el menor a $J_{2,3\beta}$. De esta manera la asignación de las señales

para los protones H3 α y H3 β en la figura 5 se hace inequívoca. En la tabla 1 se incluyen también los valores de los ángulos diedros H2-C2-C3-H3 α y H2-C2-C3-H3 β para la molécula de **15h** en estado sólido, obtenidos mediante la difracción de rayos X. Como puede observarse en la figura 14, en el estado sólido la molécula de **15h** se encuentra en la conformación Z, al igual que en solución. Los datos cristalográficos se encuentran en el apéndice.

Tabla 1. Ángulos diedros (Φ) y constantes de acoplamiento (J) para los rotámeros *E* y *Z* de **15h**.

| | Φ | | J (Hz) | |
|----------|--------------------------------|---------------------|-----------------|----------------|
| | H2-C2-C3-H3 α | H2-C2-C3-H3 β | $J_{2,3\alpha}$ | $J_{2,3\beta}$ |
| <i>E</i> | 16.68° | -106.76° | 10.9* | 1.7* |
| <i>Z</i> | 14.07° | -109.20° | 11.2* | 1.9* |
| Rayos X | 12.55° | -108.49° | 11.3* | 1.9* |
| | RMN ^1H , DMSO- d_6 | | 10.4 | 1.7 |

* Calculadas con el programa Mestre-J mediante la ecuación de Smith-Barfield⁴⁹

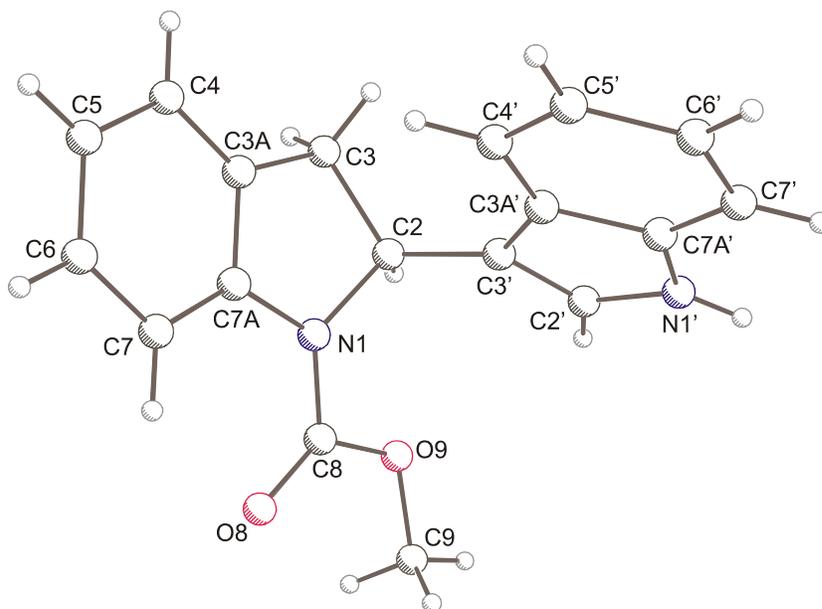


Figura 14. Estructura de difracción de rayos X de **15h**.

5.5.2. *N*-Metoxicarbonil-2-[2,2-bis-(1*H*-indol-3-il)-etil]fenilamina (18p)

El trómero **18p** consta de dos sistemas aromáticos distintos: el anillo de la anilina orto disustituida y dos anillos indólicos. Estos últimos son químicamente equivalentes por el giro libre alrededor del enlace sencillo C8-C9. En la región aromática del espectro de RMN de ^1H es posible discernir entre las señales pertenecientes a los dos tipos de anillos aromáticos a través de sus integrales y de los espectros de desacoplamiento homonuclear (Figuras 15-17).

La identificación de las señales pertenecientes a los anillos indólicos se hizo partiendo del hecho que el desplazamiento químico para C7 en indoles no sustituidos aparece a frecuencias más bajas en la RMN ^{13}C que los demás carbonos aromáticos, como se observa en la figura 18.⁴⁸ Por lo tanto, empleando el diagrama HMQC (Figuras 19 y 20) se determinó que la señal doble para el protón en 7.26 ppm ($J = 8.0$ Hz) corresponde a H7, ya que correlaciona con la señal de carbono en 111.3 ppm. Por lo tanto la señal doble que aparece a 7.50 ppm ($J = 8.1$ Hz) se asignó al protón H4. Las señales de H5 y H6 se asignaron empleando el desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 16, A). Al irradiar la señal en 7.50 ppm debida a H4, la señal triple en 6.85 ppm ($J = 7.5$ Hz) se convirtió en una señal doble, por lo que se asignó a H5 y la señal triple en 6.98 ppm ($J = 7.8$ Hz), que no mostró cambio, se asignó a H6. La señal en 10.70 ppm se asignó al NH del indol. Cuando ésta se irradió (Figura 16, B), la señal doble que aparece en 7.14 ppm ($J = 2.2$ Hz) se convirtió en simple, incrementando su intensidad, por lo que fue asignada a H2.

Posteriormente, se procedió a asignar los protones pertenecientes al anillo aromático de la anilina. La señal doble en 7.21 ppm ($J = 7.7$ Hz) se asignó a H12 porque al encontrarse dentro del cono de desprotección del grupo carbamato se desplaza a frecuencias más altas que los demás protones de la anilina. Cuando la señal de H12 se irradió (Figura 17), la señal triple en 7.04 ppm ($J = 7.6$ Hz) se

transformó en doble, asignándose a H13. En consecuencia, la señal triple en 6.86 ppm ($J = 7.4$ Hz) se asignó a H14 y la señal doble en 6.99 Hz ($J = 7.5$ Hz) se asignó a H15. La señal en 8.91 ppm se asignó al protón de la anilina NH-CO₂Me y se diferenció de los protones NH indólicos por el valor de su integral. La señal triple en 4.77 ppm ($J = 7.7$ Hz) se asignó a H8 y la señal doble en 3.48 ppm ($J = 7.7$ Hz) se asignó a H9. Finalmente, la señal simple para el grupo metilo en el grupo carbamato se localizó en 3.65 ppm.

La asignación del espectro de RMN de ¹³C (Figura 18) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ¹H ya asignado y con ayuda del diagrama HMQC (Figuras 19 y 20). Así, en la figura 18 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos protonados de los sistemas indólicos, C2 en 122.2 ppm, C6 en 120.6 ppm, C4 en 119.0 ppm, C5 en 117.9 ppm y C7 en 111.3 ppm. Para el anillo de la anilina, C15 en 129.9 ppm, C12 en 126.1 ppm, C13 en 126.0 ppm, C14 en 124.9 ppm, el metilo del grupo carbamato en 51.7 ppm, C9 en 36.8 ppm y C8 en 33.3 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figuras 21-23). La señal en 155.3 ppm se asignó al grupo carbonilo del carbamato porque muestra correlación a tres enlaces con la señal en 3.65 ppm debida al grupo metilo del carbamato. La señal en 136.4 ppm se asignó al carbono C7a ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 10.70 ppm asignada al NH del indol y a tres enlaces con las señales en 7.50, 7.14 y 6.98 ppm debidas a los protones H4, H2 y H6, respectivamente. La señal en 136.1 ppm se asignó al C11 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 7.04 ppm perteneciente a H13, con la señal en 6.99 ppm correspondiente a H15 y con la señal en 3.48 ppm asignada a los protones H9. La señal en 136.0 ppm fue asignada a C10 porque muestra correlación a tres enlaces con la señal del protón de la anilina en 8.91 ppm, con la señal de H14 en 6.86 ppm y con la señal de H8 en 4.77 ppm. La señal en 126.6 ppm fue asignada a C3a porque muestra correlación a dos enlaces con la señal de H4 en 7.50 ppm y a tres enlaces con la

señal del NH del indol que aparece en 10.70 ppm, con la señal de H7 que aparece en 7.26 ppm, con la señal de H2 que aparece en 7.14 ppm, con la señal de H5 que aparece en 6.85 ppm y con la señal de H8 que se encuentra en 4.77 ppm. Finalmente, la señal que aparece en 118.3 ppm se asignó a C3 al mostrar correlación a dos enlaces con la señal que aparece en 7.14 ppm perteneciente a H2 y con la señal en 4.77 ppm perteneciente a H8 y a tres enlaces con las señales en 10.70 ppm asignada al NH indólico y con la señal en 3.48 ppm que fue asignada a H9.

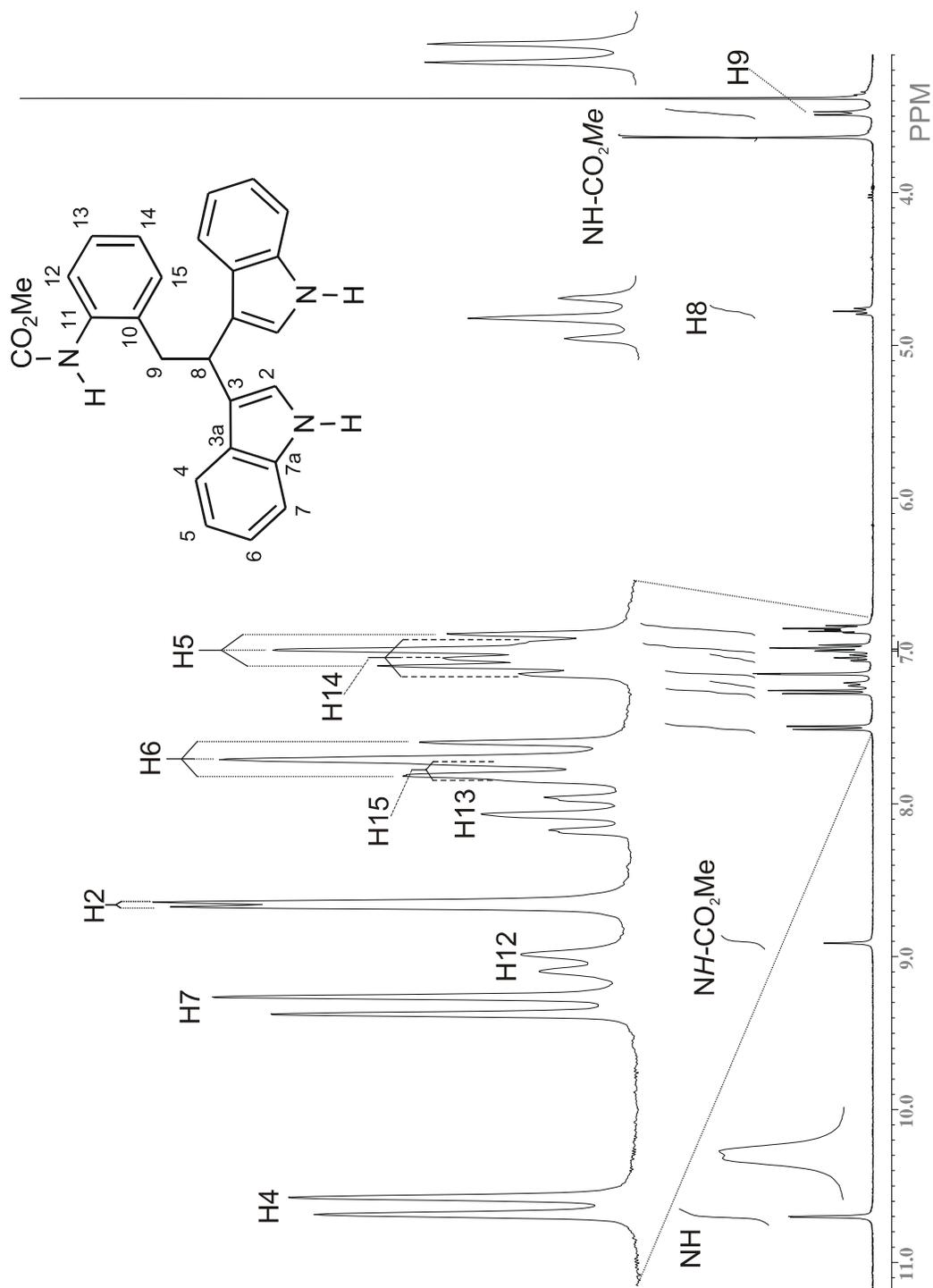


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H de **18p** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

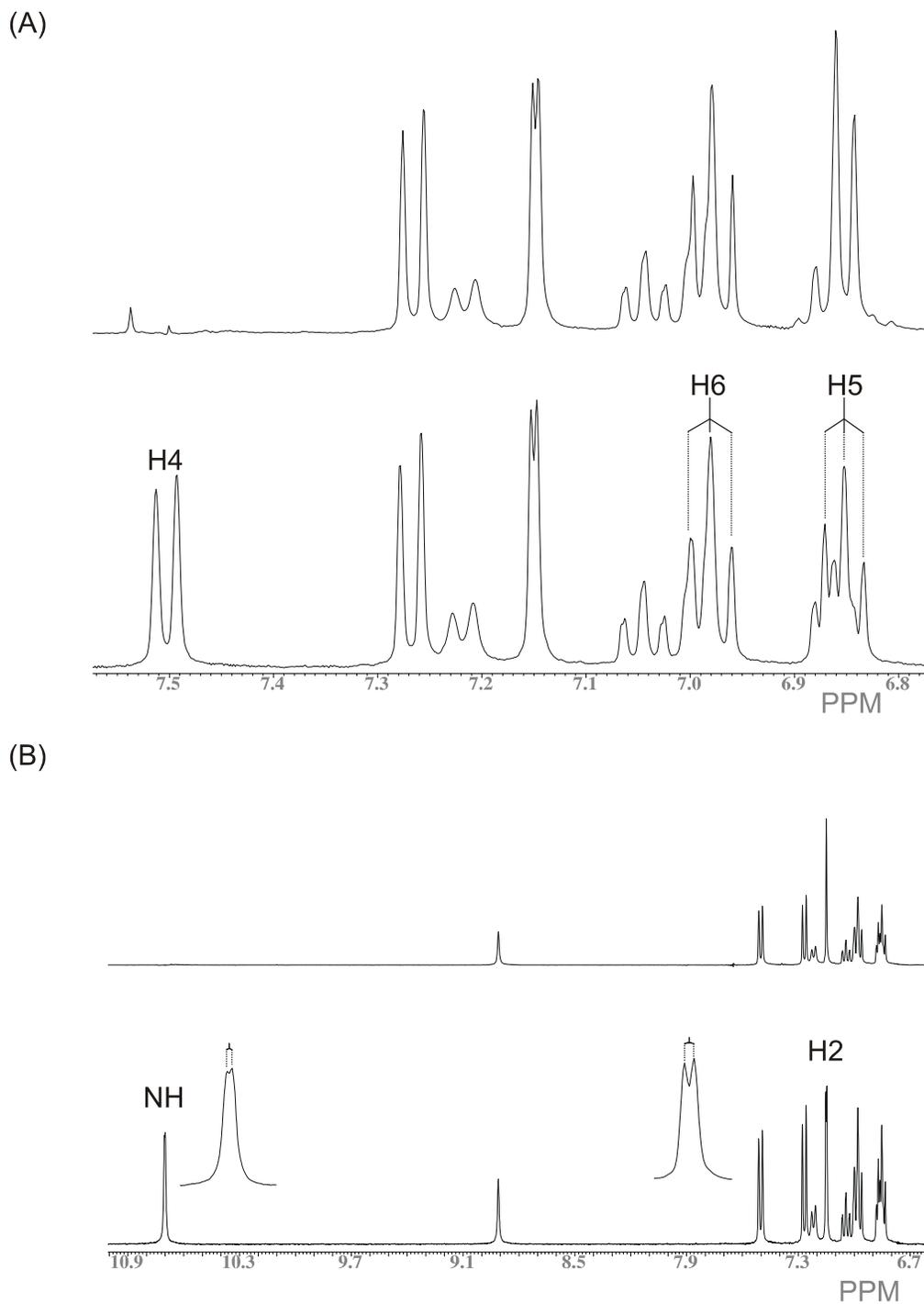


Figura 16. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **18p**.
(A) Irradiación de la señal en 7.50 ppm.
(B) Irradiación de la señal en 10.70 ppm.

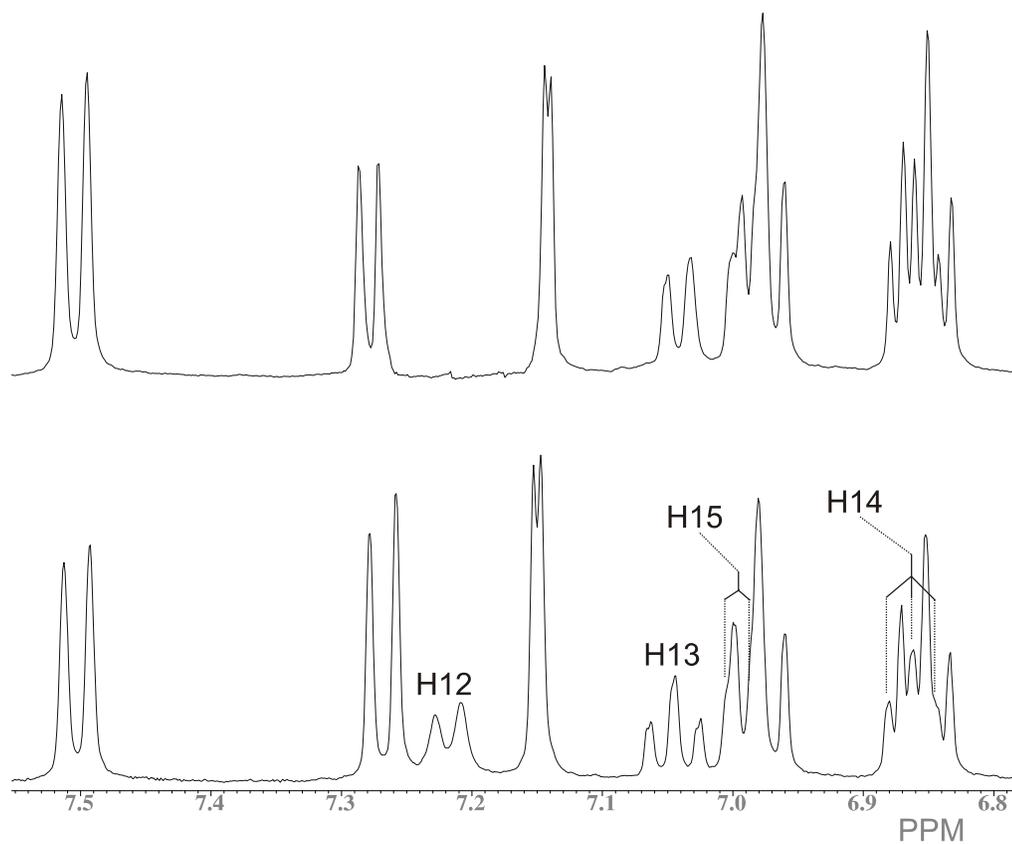


Figura 17. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **18p**. Irradiación de la señal en 7.21 ppm.

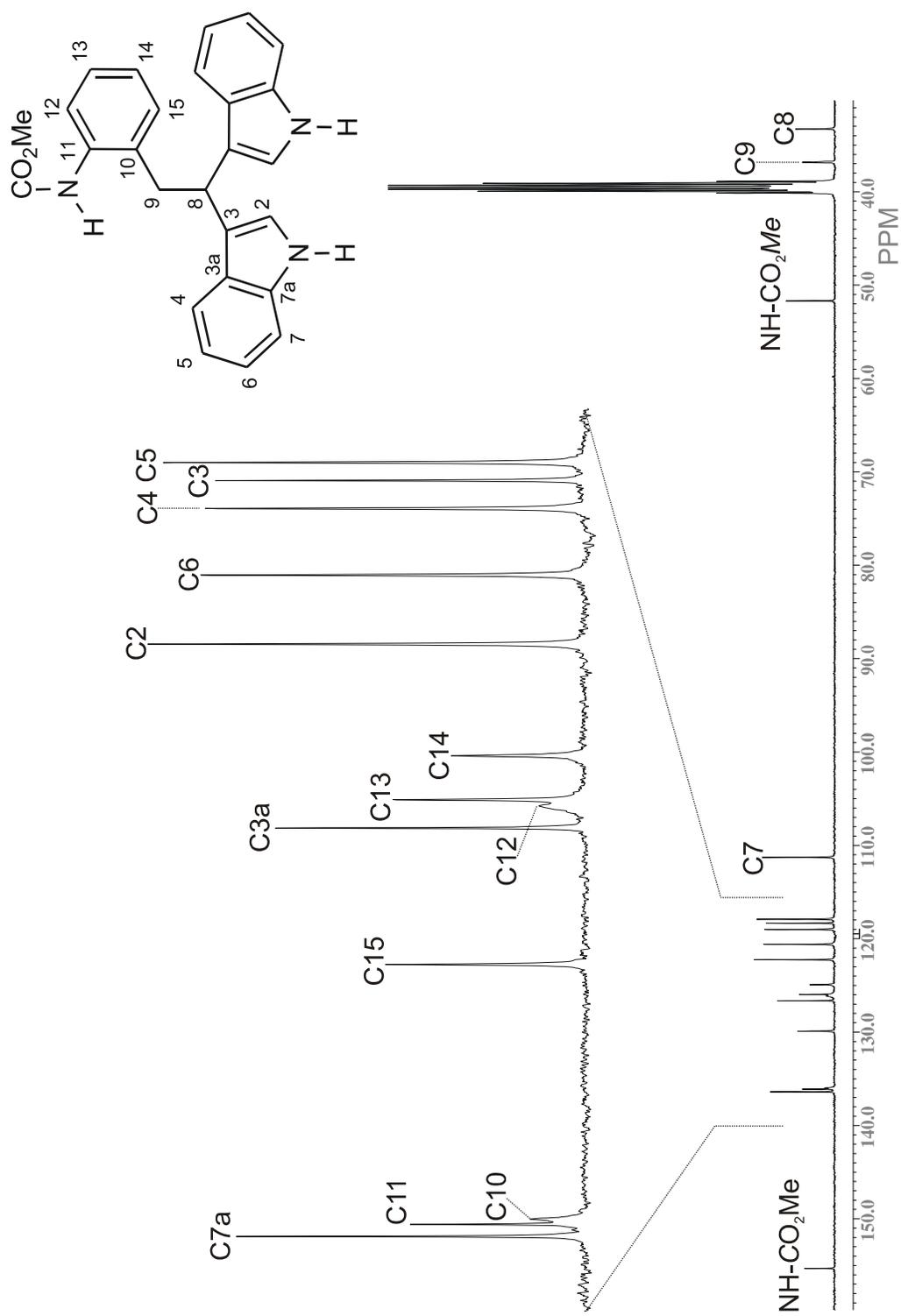


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C de **18p** en $\text{DMSO}-d_6$ a 100 MHz.

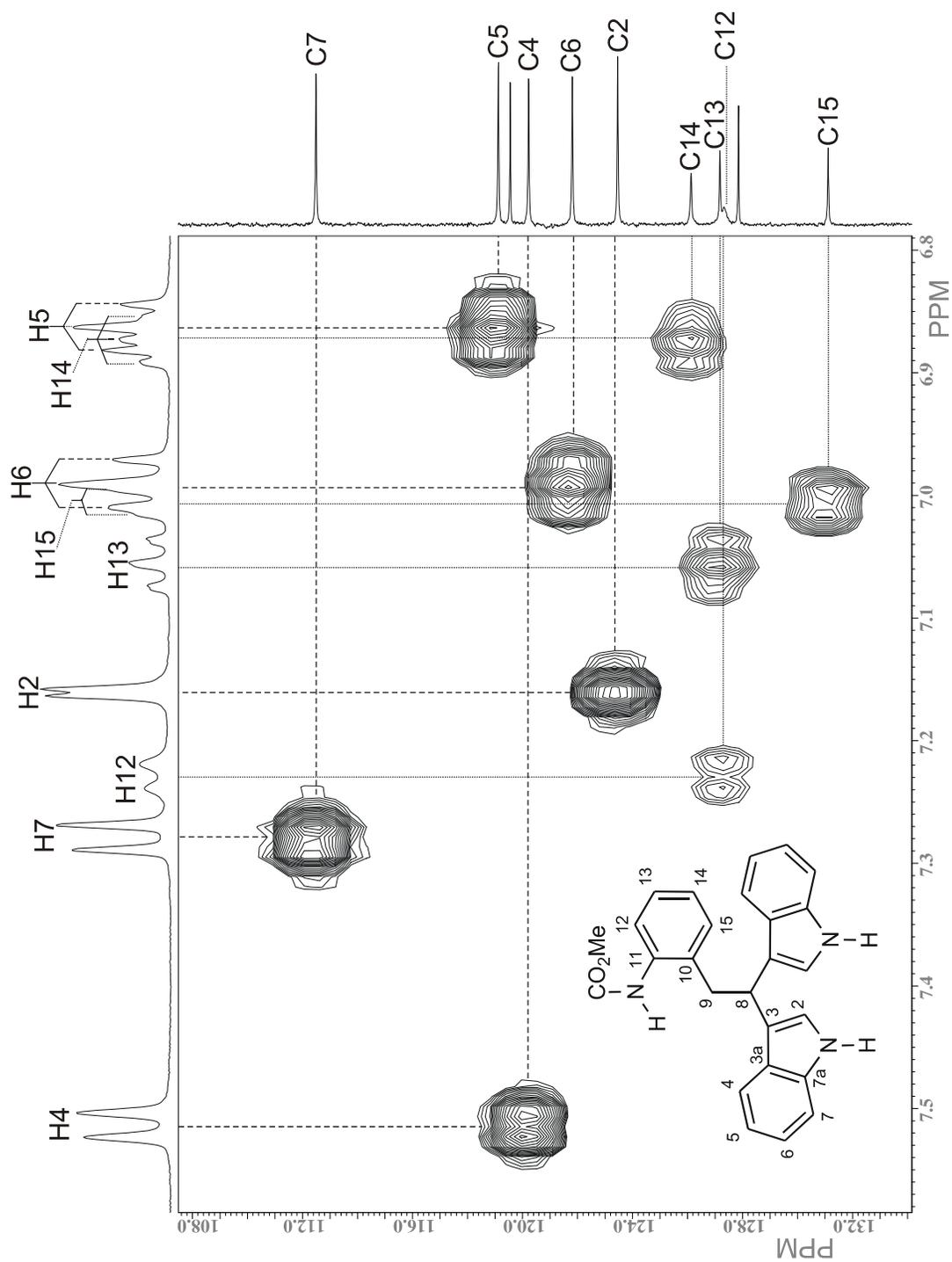


Figura 19. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **18p** en DMSO- d_6 a 400 MHz.

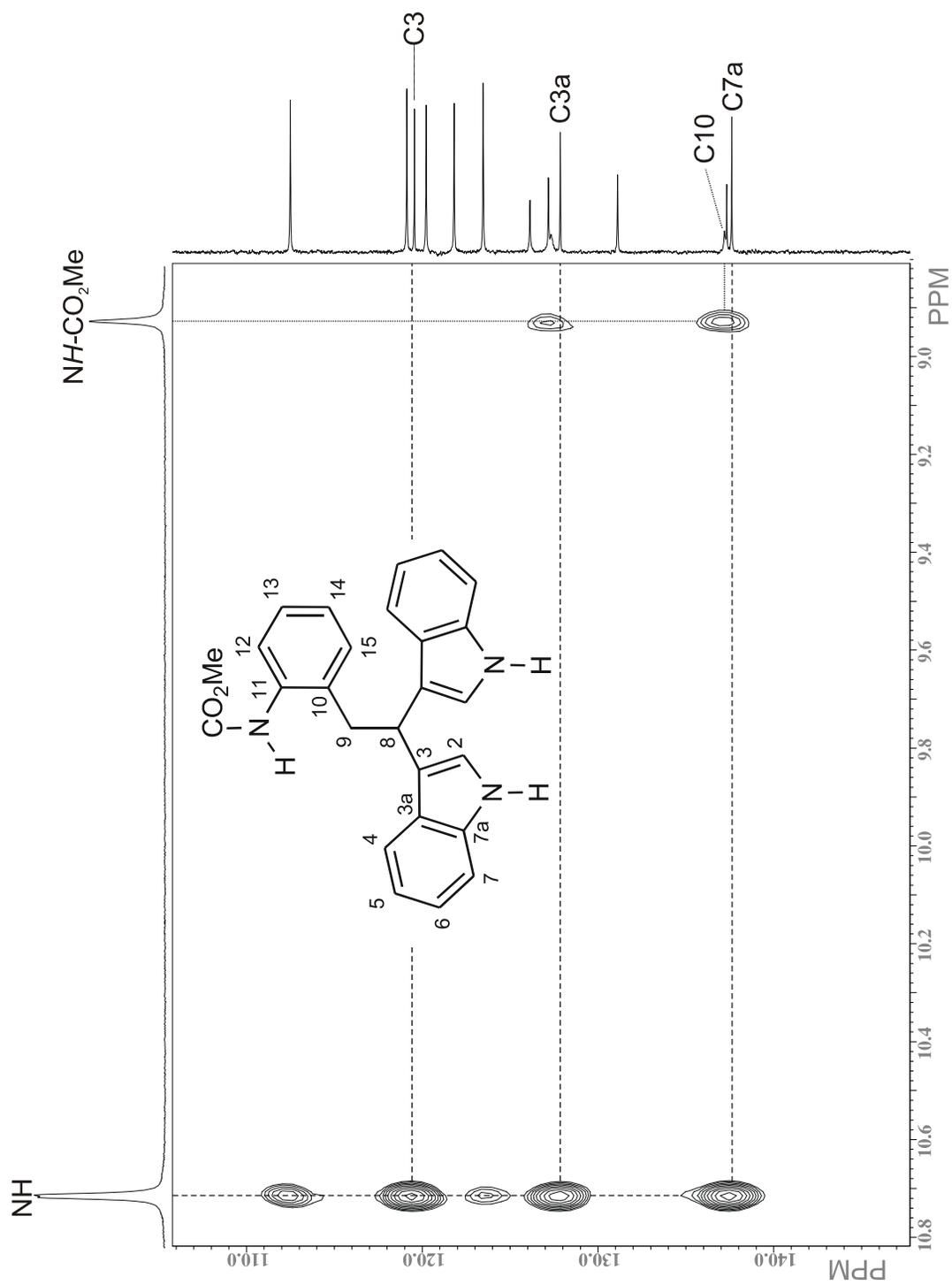


Figura 21. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ de **18p** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

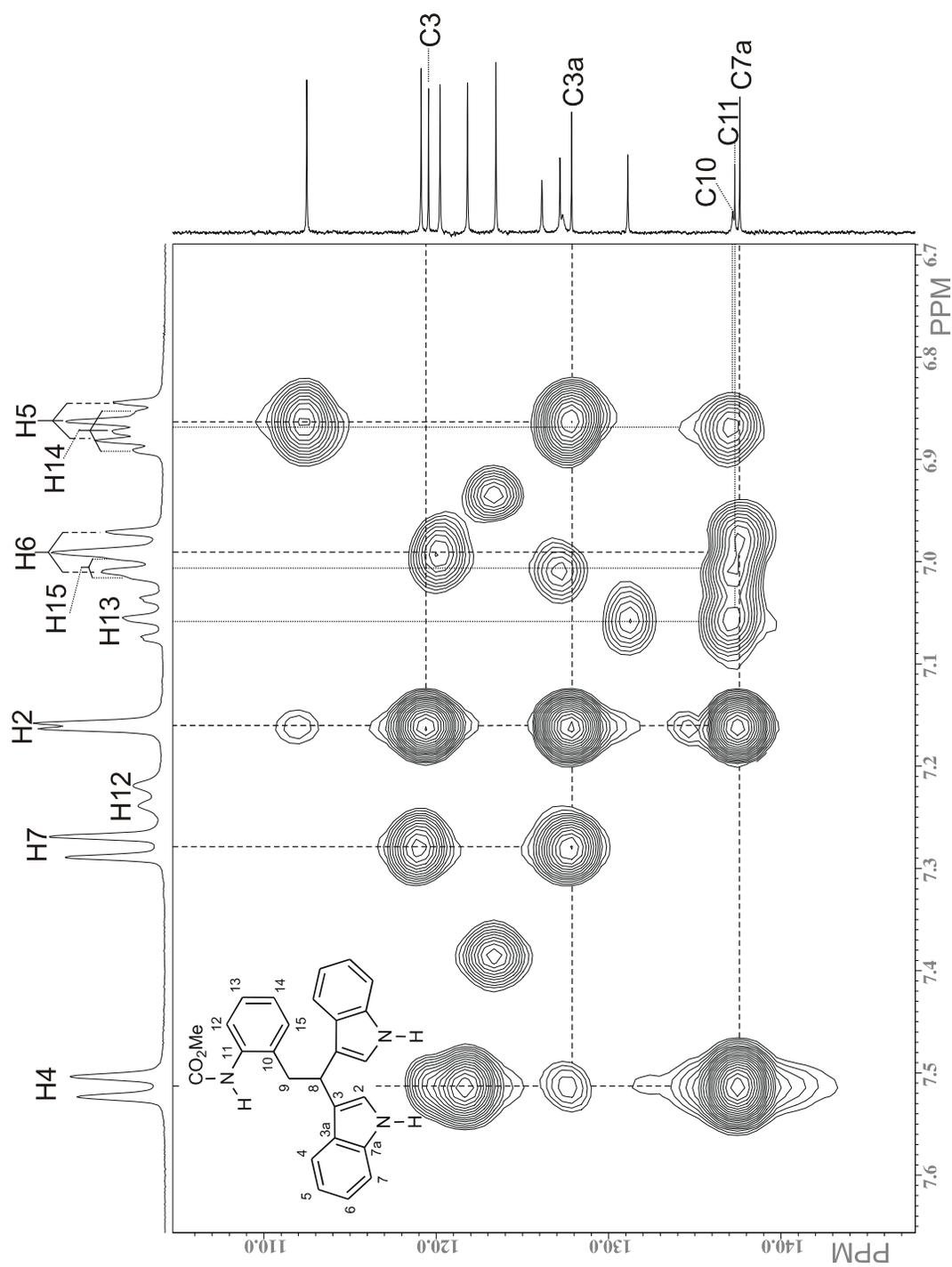


Figura 22. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **18p** en DMSO- d_6 a 400 MHz.

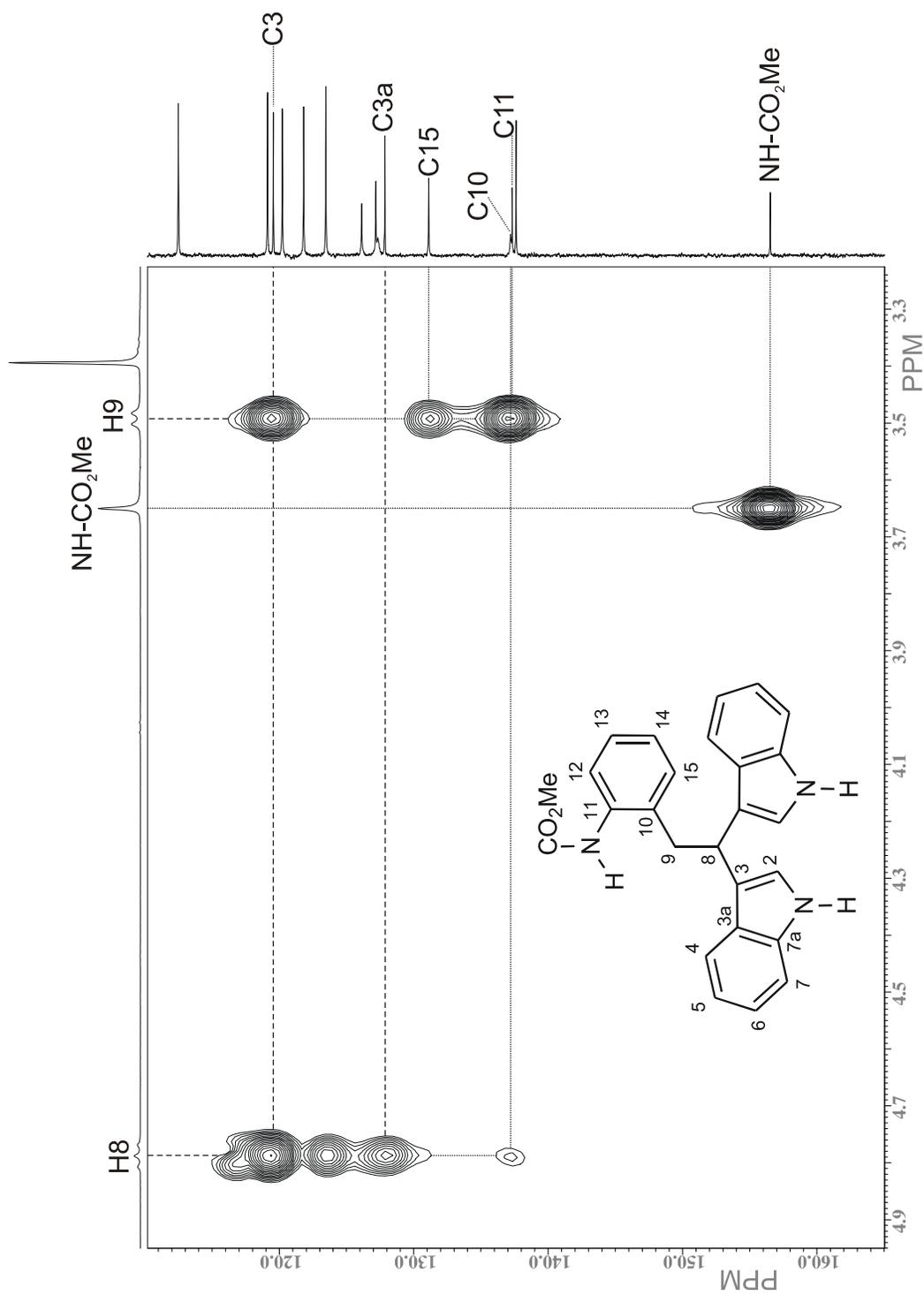


Figura 23. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ¹H-¹³C de **18p** en DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

5.5.3. *N*-Carbo-*tert*-butoxi-3-indolilacetato de metilo (**71b**)

En el espectro de RMN de ^1H de **71b** (Figura 24) se observan cinco señales con desplazamientos químicos en la región de los protones aromáticos: una señal doble ancha en 8.14 ppm asignada a H7, una señal simple en 7.57 ppm asignada a H2, una señal doble en 7.52 ppm ($J = 7.7$ Hz) asignada a H4, una señal triple de dobles en 7.32 ppm ($J = 7.7, 1.3$ Hz) asignada a H6 y otra señal triple de dobles en 7.24 ppm ($J = 7.5, 1.1$ Hz) que corresponde a H5. Para discernir la identidad de los protones H4 y H7 se consideró, como en los casos anteriores, el efecto del grupo carbonilo unido al átomo de nitrógeno del indol, que hace que H7 se desplace a mayor frecuencia. Por otro lado, para distinguir entre los protones H6 y H5 se recurrió al desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 24, trazo superior). Así, al irradiar la señal de H7 en 8.14 ppm, la señal en 7.32 ppm pasó de ser una señal triple de dobles a una doble de dobles, por lo que se asignó al protón vecino H6 y la señal en 7.24 ppm pasó de ser una triple de dobles a una triple y por lo tanto se asignó a H5. En el rango de los desplazamientos químicos para los protones alifáticos aparece en 3.71 ppm una señal doble ($J = 0.7$ Hz) que se asignó a H8. En 3.70 ppm se encuentra una señal simple que se asignó al grupo metilo del éster. Finalmente, en 1.66 ppm aparece la señal de los protones del grupo *tert*-butilo del carbamato.

A partir del espectro asignado de RMN de ^1H fue posible determinar las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 25) con ayuda del diagrama de correlación heteronuclear HMQC (Figuras 26 y 27). Así, C6 se encontró en 124.6 ppm, C2 en 124.5 ppm, C5 en 122.7 ppm, C4 en 119.0 ppm, C7 en 115.3 ppm, el átomo de carbono del grupo metilo del éster en 52.2 ppm, C8 en 31.0 ppm, y los átomos de carbono de los metilos del grupo carbamato en 28.2 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figuras 28 y 29). La señal en 171.6 ppm se asignó al grupo

carbonilo del éster por su correlación a dos enlaces con H8 (3.71 ppm). La señal en 135.4 fue asignada a C7a por su correlación a tres enlaces con las señales en 7.57 ppm (H2), 7.52 ppm (H4) y 7.32 ppm (H6). El carbono C3a se encontró en 130.1 ppm a través de sus correlaciones a tres enlaces con los protones H2 (7.57 ppm), H5 (7.24 ppm) y H8 (3.71 ppm). La señal en 113.1 ppm se asignó a C3 por su correlación a dos enlaces con H2 (7.57 ppm) y H8 (3.71 ppm) y a tres enlaces con H4 (7.52 ppm). El carbono cuaternario del grupo *terc*-butilo se encontró en 83.7 ppm por su correlación a dos enlaces con los metilos del mismo grupo en 1.66 ppm. Finalmente, la señal en 149.6 ppm se asignó, por eliminación, al grupo carbonilo del carbamato.

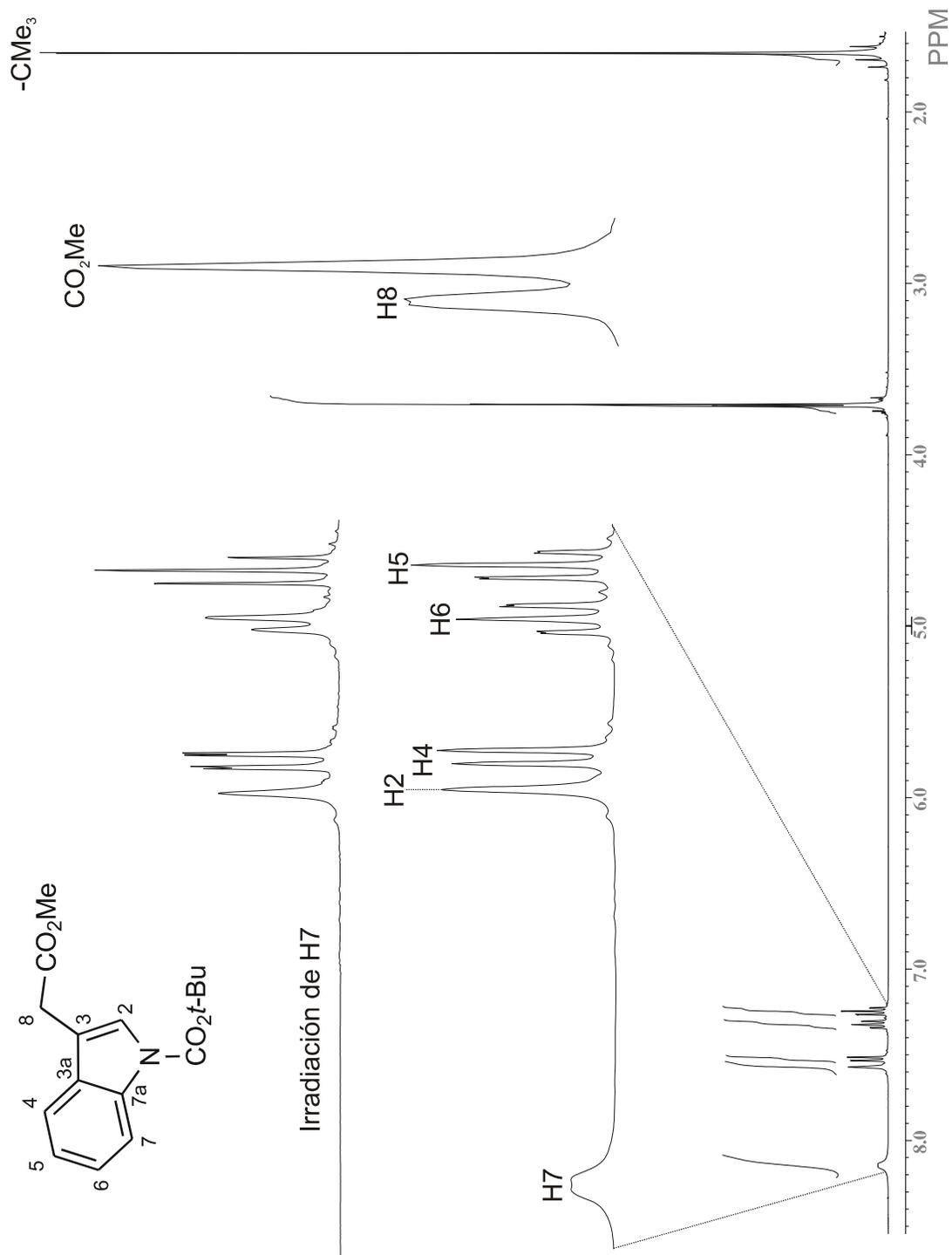


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H de **71b** en CDCl_3 a 400 MHz.

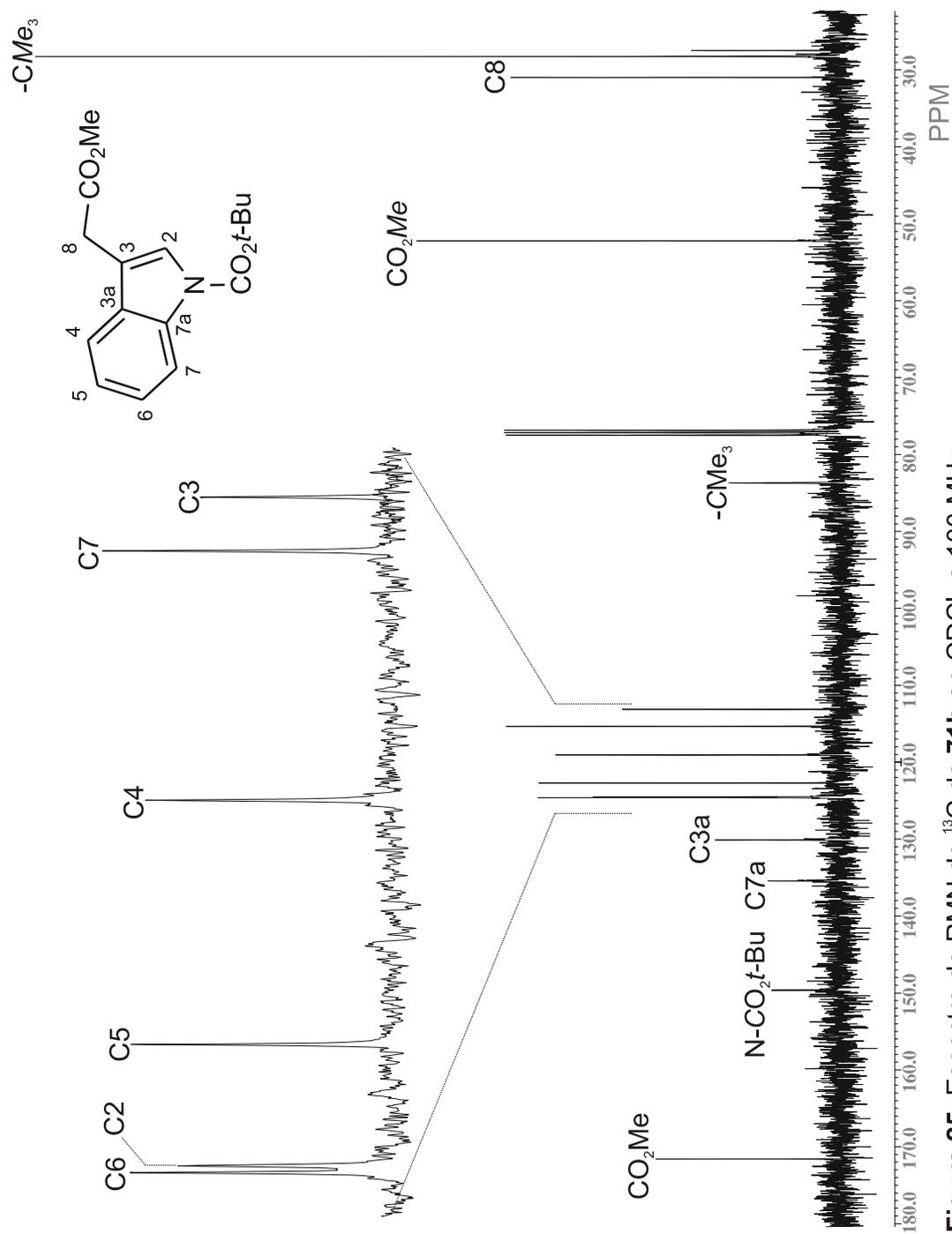


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C de **71b** en CDCl_3 a 100 MHz.

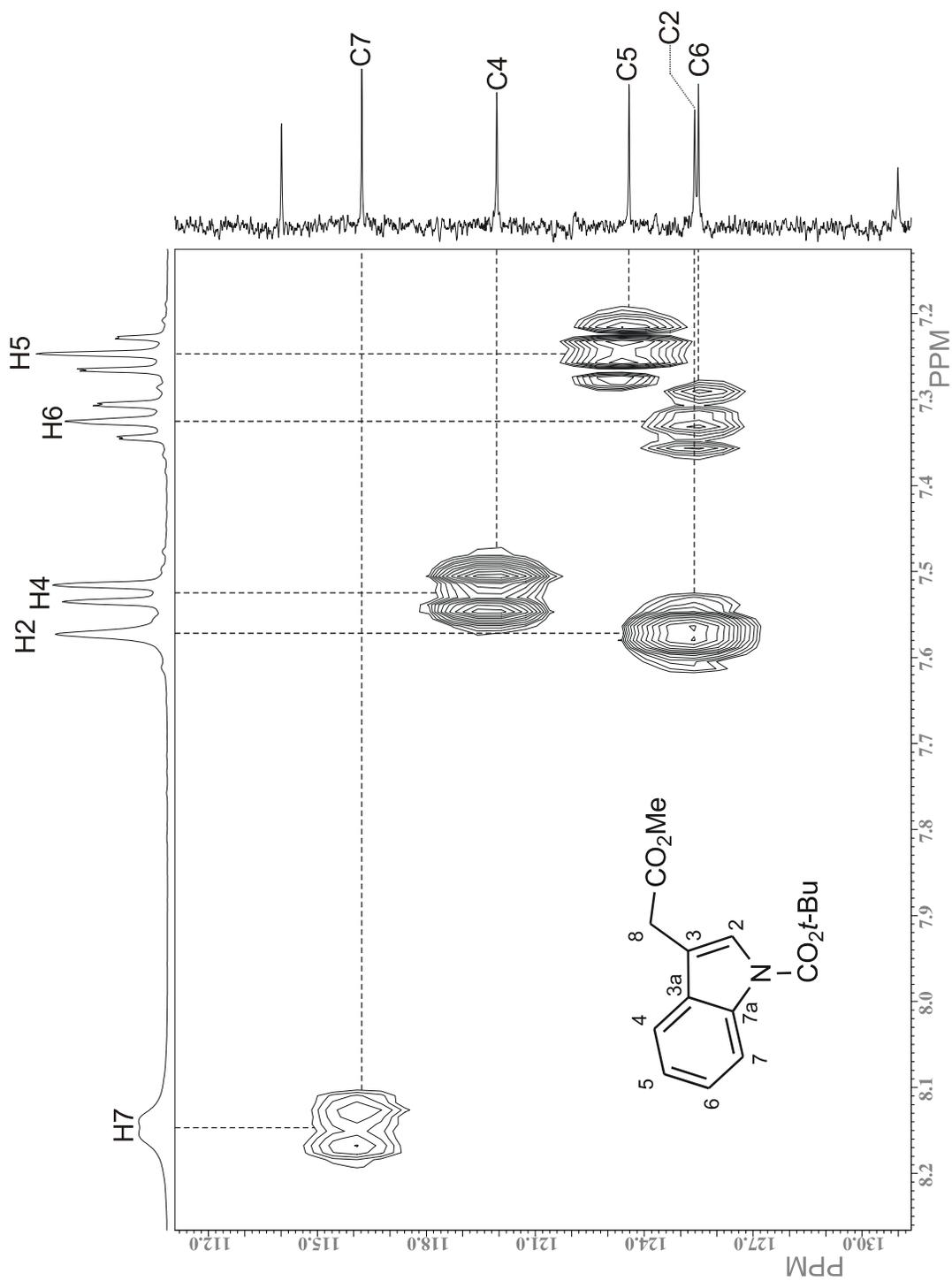


Figura 26. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **71b** en CDCl_3 a 400 MHz.

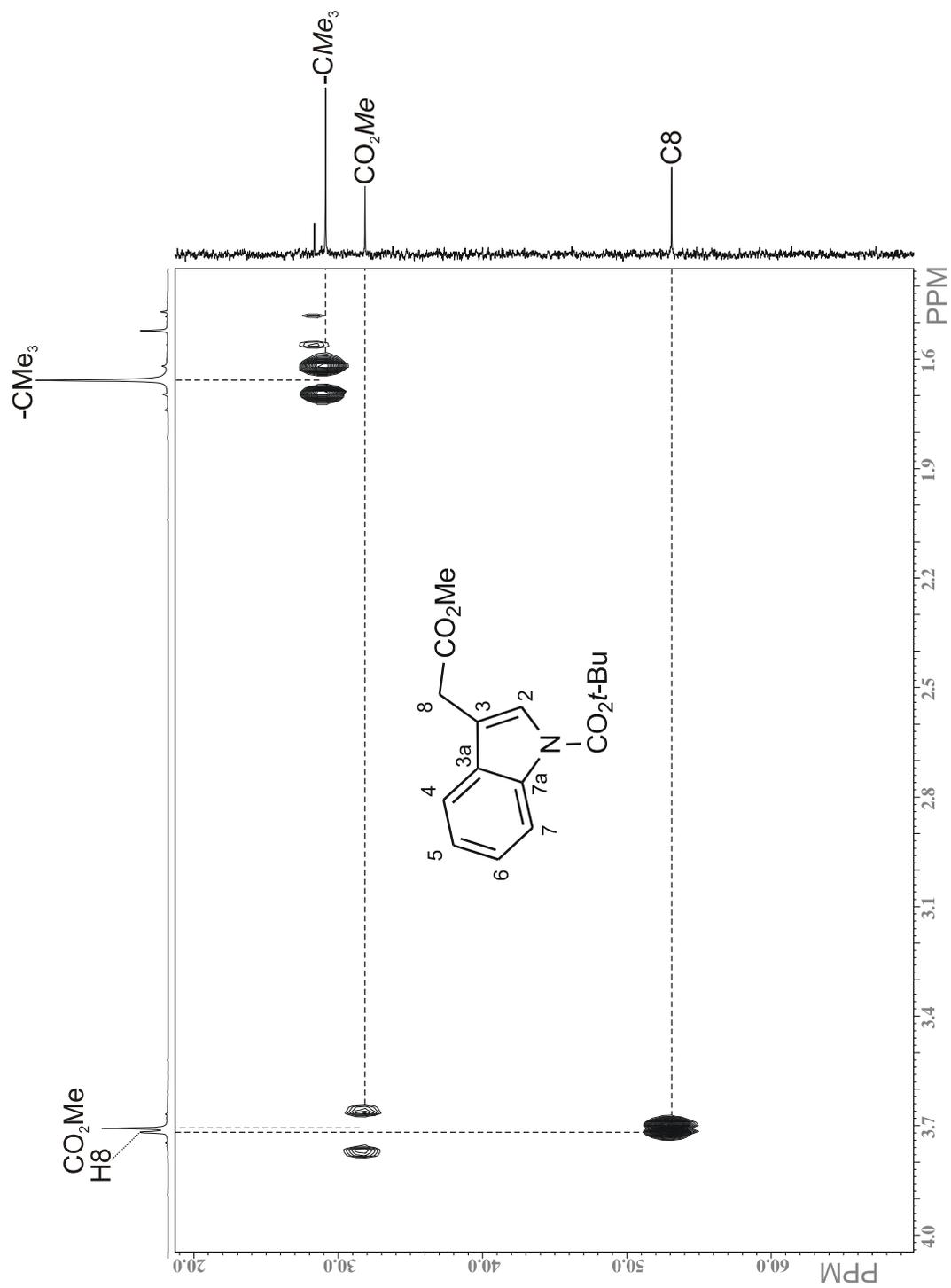


Figura 27. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **71b** en CDCl_3 a 400 MHz.

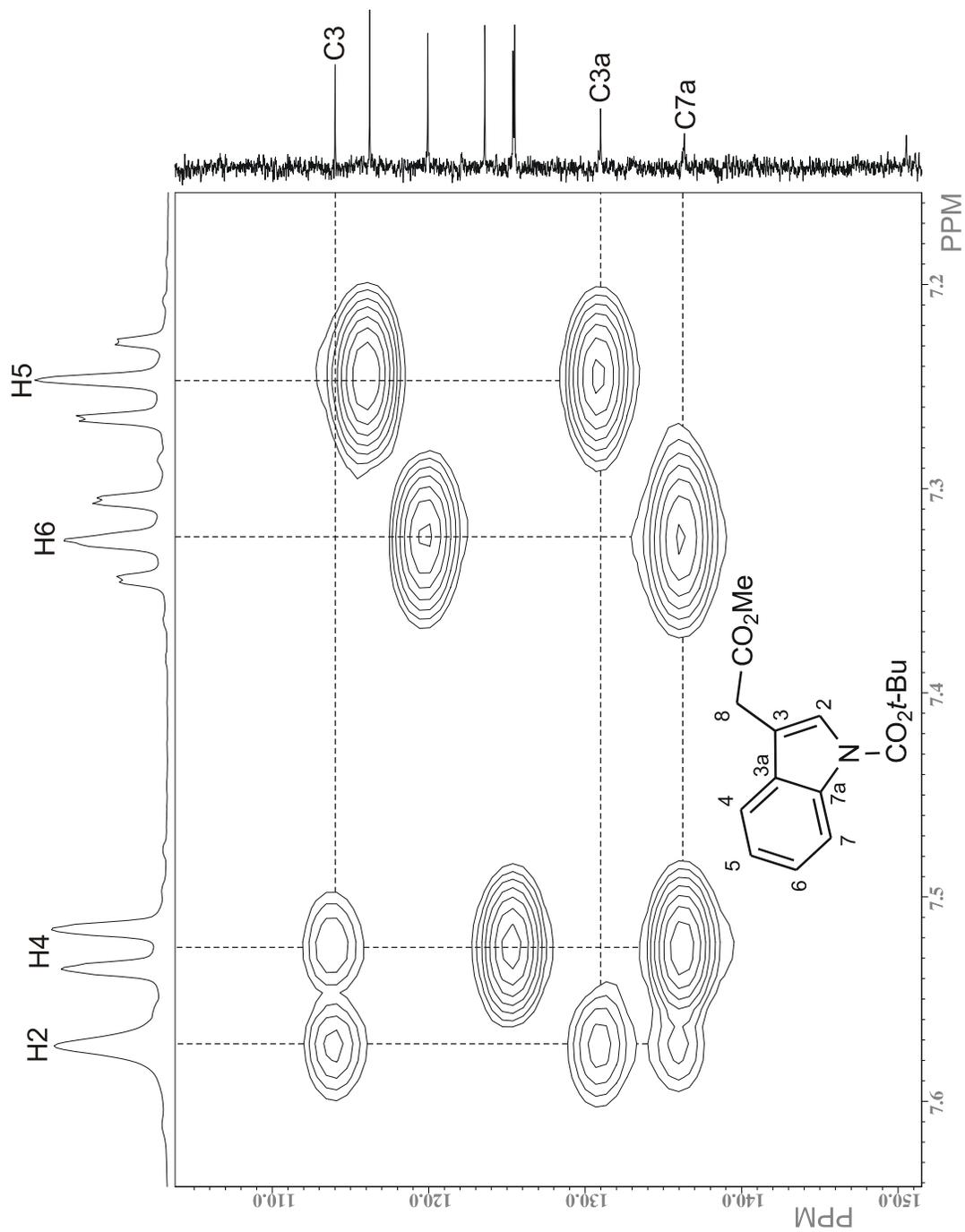


Figura 28. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **71b** en CDCl_3 a 400 MHz.

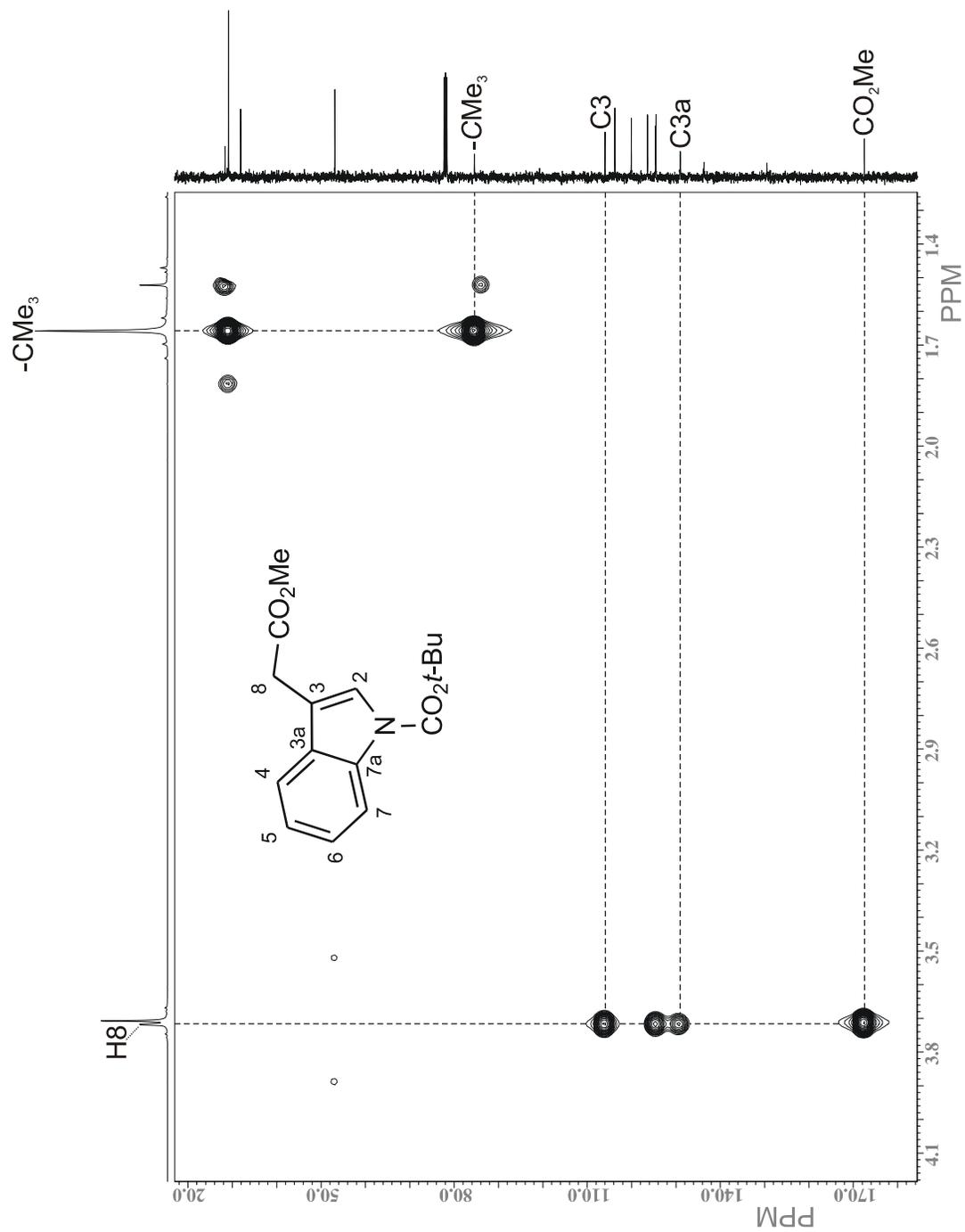
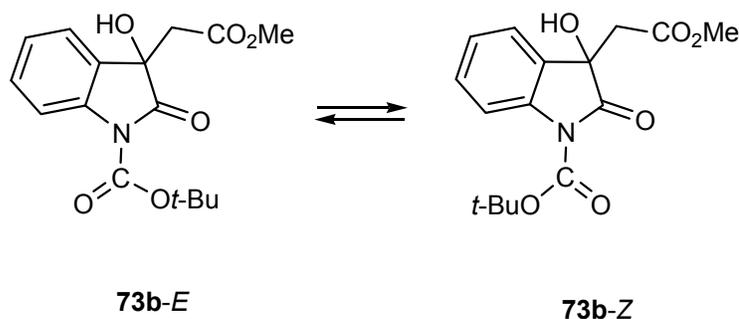


Figura 29. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **71b** en CDCl_3 a 400 MHz.

5.5.4. *N*-Carbo-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-2-oxo-(3-indolil) acetato de metilo (**73b**)

La asignación del espectro de RMN de ^1H del compuesto **73b** (Figura 30) comenzó considerando el equilibrio entre los dos conformeros mayoritarios *E* y *Z*, producto de la rotación impedida del grupo carbamato. Este giro tiene asociada una alta barrera rotacional que permite en el espectro de RMN de ^1H se distingan las señales para los dos conformeros, siendo el *E* el mayoritario (Esquema 31). El conformero *E* es 4 veces más abundante que el *Z*, de acuerdo a la medición de las integrales en el espectro de ^{13}C (Figura 31).



Esquema 31. Equilibrio conformacional del compuesto **73b**.

En el espectro de RMN de ^1H de **73b** (Figura 30) se observa en la región de los protones aromáticos, una señal doble en 7.85 ppm ($J = 8.0$ Hz) que se asignó a H7 con base en el razonamiento antes descrito para la asignación de los protones aromáticos en indoles *N*-sustituidos con grupos electroattractores. Por lo tanto, la señal doble de dobles en 7.40 ppm ($J = 6.2, 1.4$ Hz) se asignó a H4. La asignación de las señales de H5 y H6 se determinó mediante el desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 30, trazo superior). Así, al irradiar la señal de H7 en 7.85 ppm, la señal triple de dobles en 7.37 ppm ($J = 7.4, 1.4$ Hz) se convirtió en doble de dobles, por lo que se asignó a H6 y las dos señales triples de dobles en 7.19 ppm (7.6, 0.9 Hz) y 7.11 ppm (7.5, 0.9 Hz) se convirtieron a triples por lo que se asignaron a H5-*E* y H5-*Z*, respectivamente. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos se encuentra en 4.46 ppm

una señal ancha que se asignó al protón del hidroxilo, una señal simple en 3.64 ppm asignada a los protones del metilo del éster, dos señales simples en 1.64 y 1.58 ppm asignadas a los metilos del *terc*-butilo del carbamato para los conformeros *E* y *Z*, respectivamente, y dos sistemas AB correspondientes a los protones H8 de ambos conformeros; el primero de ellos, asignado a H8-*Z* en 3.26 y 3.15 ppm ($J = 18.2$ Hz), y el segundo en 3.05 y 2.94 ppm ($J = 15.9$ Hz), asignado al conformero mayoritario.

A partir del espectro de RMN de ^1H , ya asignado, fue posible determinar las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 31), mediante el diagrama de correlación heteronuclear HMQC (Figuras 32 y 33). Así, se encontró C6 en 130.6 ppm, C5-*E* en 125.1 ppm, C5-*Z* en 124.4 ppm, C4 en 123.8 ppm, C7 en 115.6 ppm, el grupo metilo del éster en 52.3 ppm, C8-*E* en 41.6 ppm, C8-*Z* en 41.3 ppm, los protones del grupo *terc*-butilo del conformero *Z* en 28.3 ppm y los del conformero mayoritario en 28.2 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figuras 34 y 35). La señal en 175.1 ppm se asignó al carbonilo en C2-*E* ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 3.05 y 2.94 ppm del sistema AB de H8-*E*. La señal en 172.5 ppm se asignó a C2-*Z* por su correlación a tres enlaces con las señales en 3.26 y 3.15 ppm del sistema AB de H8-*Z*. La señal en 170.5 ppm se asignó al grupo carbonilo del éster, al mostrar correlación a dos enlaces con el sistema AB de H8-*E* en 3.05 y 2.94 ppm y a tres enlaces con la señal en 3.64 ppm debida a los protones del grupo metilo del éster. La señal en 139.8 ppm se asignó a C7a ya que muestra correlación a dos enlaces con H7 (7.85 ppm) y a tres enlaces con H4 (7.40 ppm) y H6 (7.37 ppm). La señal de C3a se encontró en 131.5 ppm para el conformero *Z* y en 128.1 ppm para el conformero *E*. El primero muestra una correlación a tres enlaces con H5-*Z* (7.11 ppm) y con H8-*Z* (3.26 y 3.15 ppm), mientras que la señal de C3-*E* muestra una correlación a tres enlaces con la señal de H7 en 7.85 ppm, con la señal de H5-*E* en 7.19 ppm y con la señal de H8-*E* en 3.05 y 2.94 ppm. La señal en 84.9 ppm se

asignó al carbono cuaternario del grupo *terc*-butilo por su correlación a dos enlaces con los protones del mismo grupo, ubicados en 1.64 ppm. La señal en 73.3 ppm se asignó a C3 ya que muestra una correlación a dos enlaces con el sistema AB de H8-*E* (3.05 y 2.94 ppm) y a tres enlaces con H4 (7.40 ppm). Finalmente, la señal simple restante en 149.0 ppm se asignó al carbonilo del grupo carbamato.

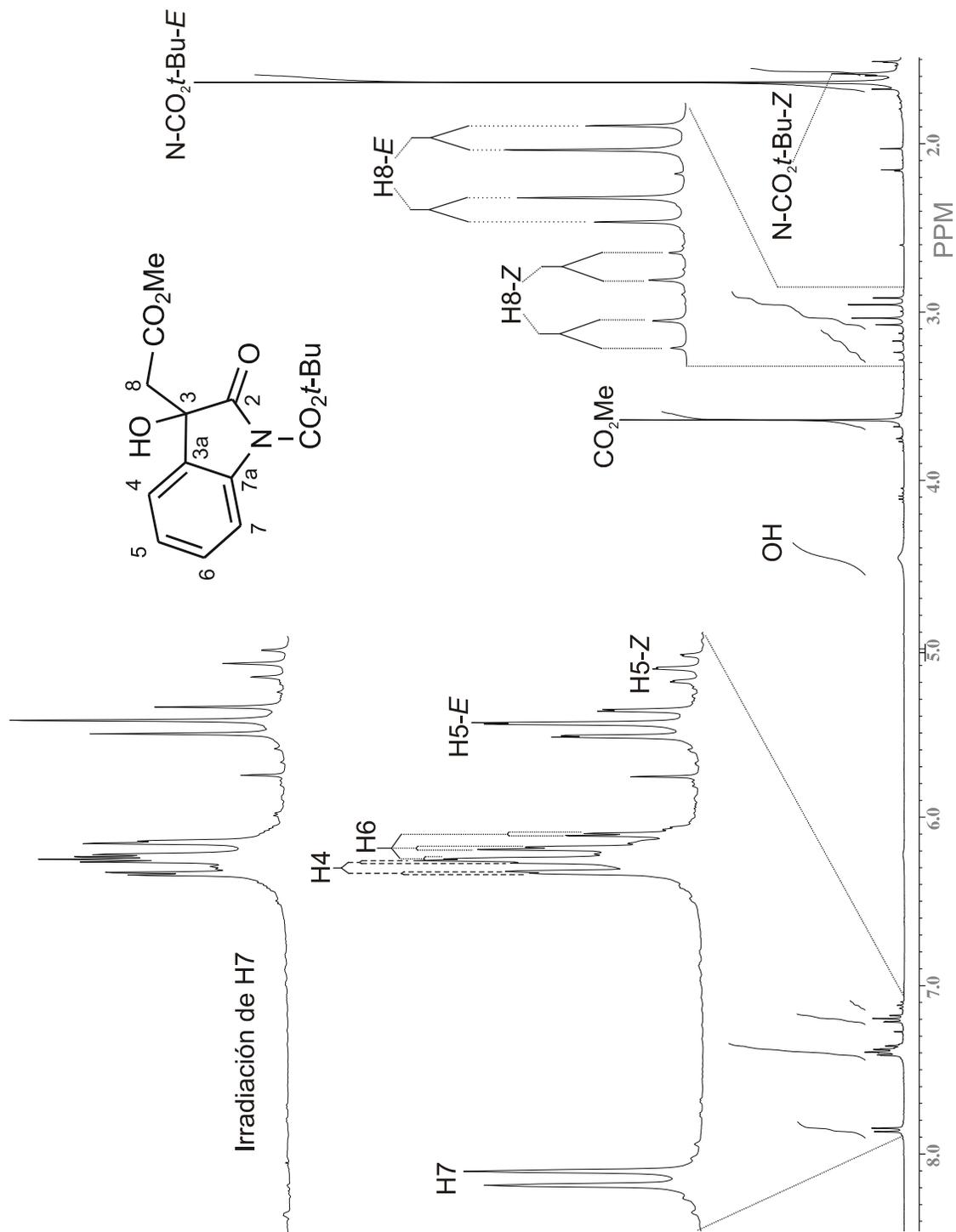


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H de **73b** en CDCl_3 a 400 MHz.

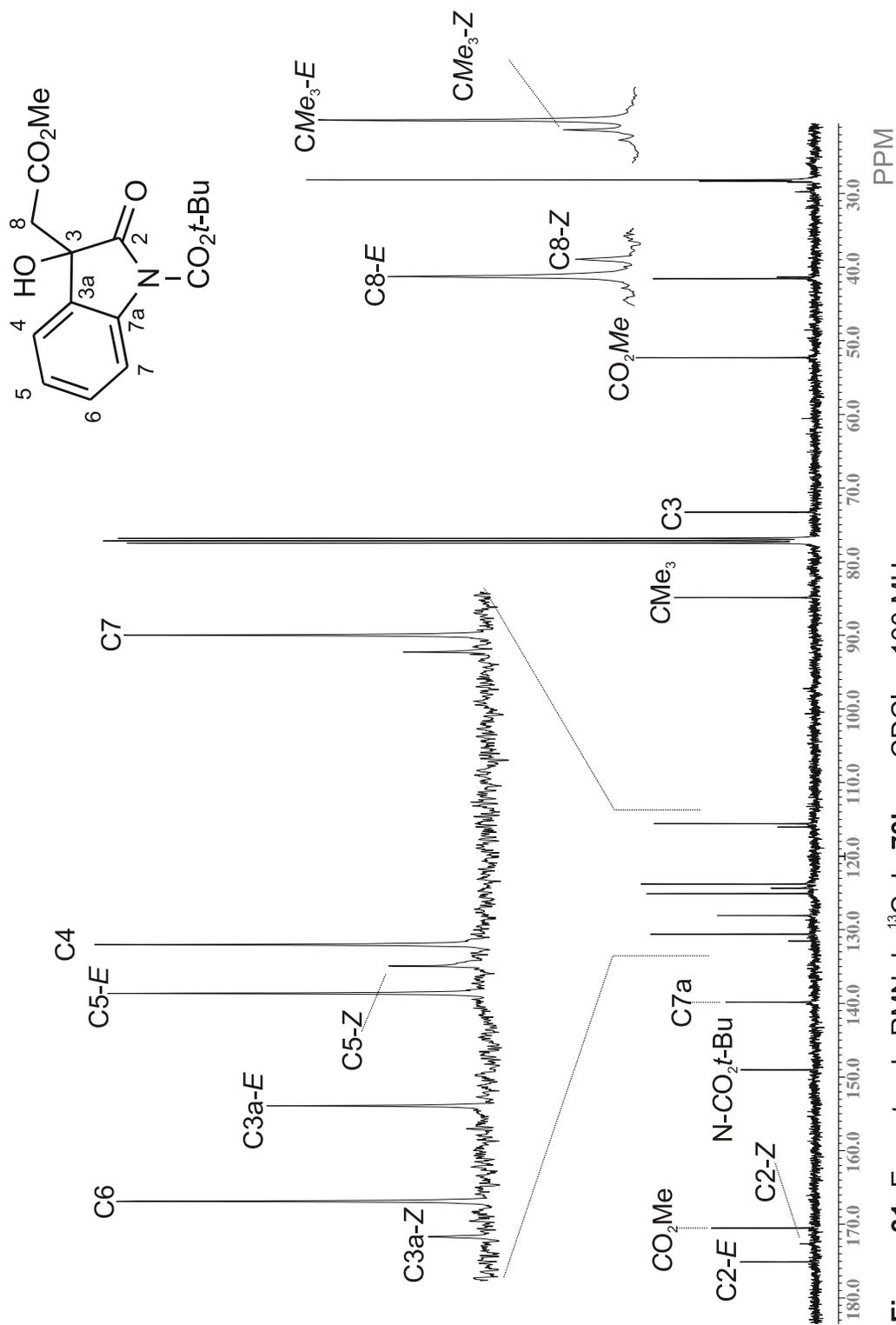


Figura 31. Espectro de RMN de ¹³C de **73b** en CDCl₃ a 100 MHz.

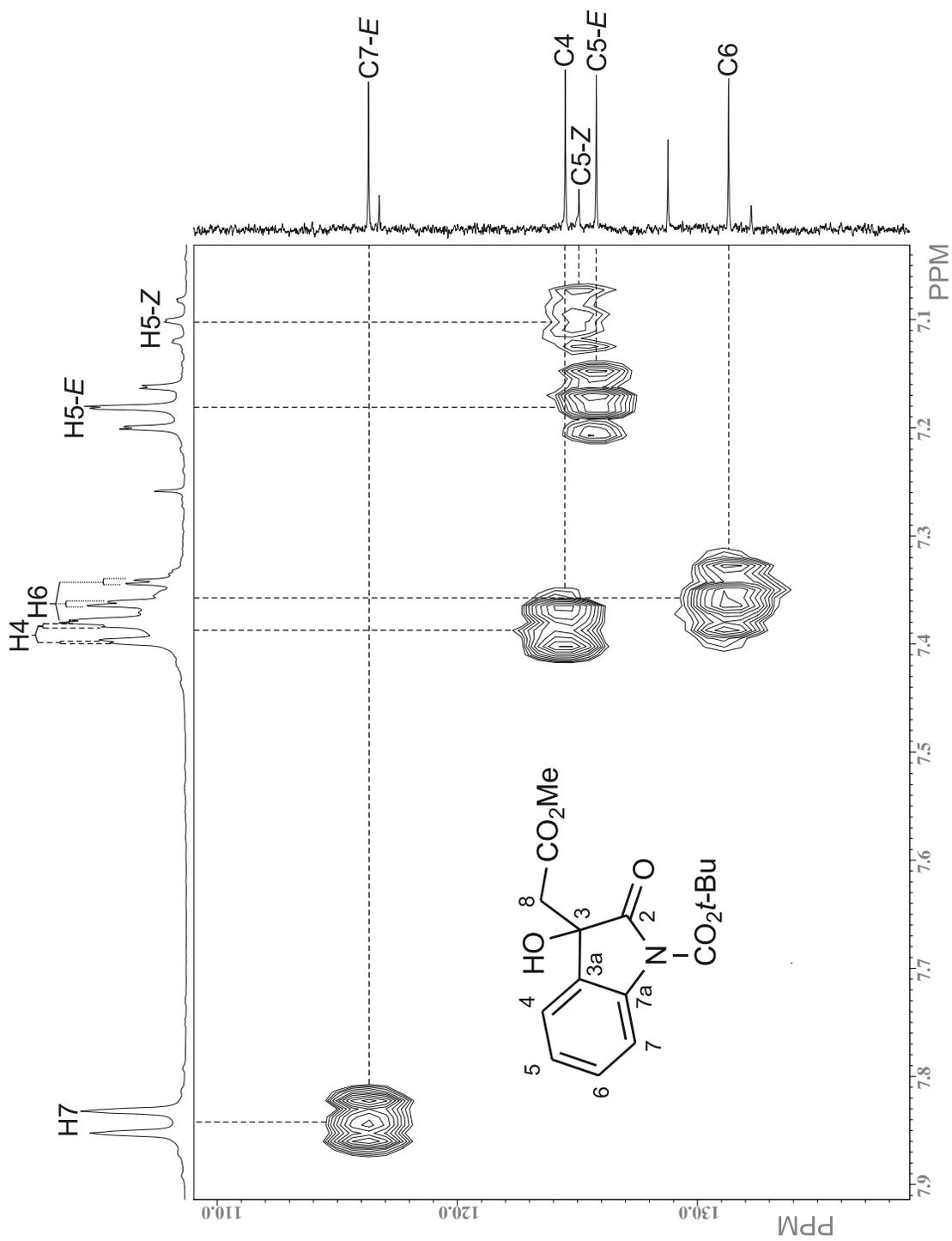


Figura 32. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **73b** en CDCl_3 a 400 MHz.

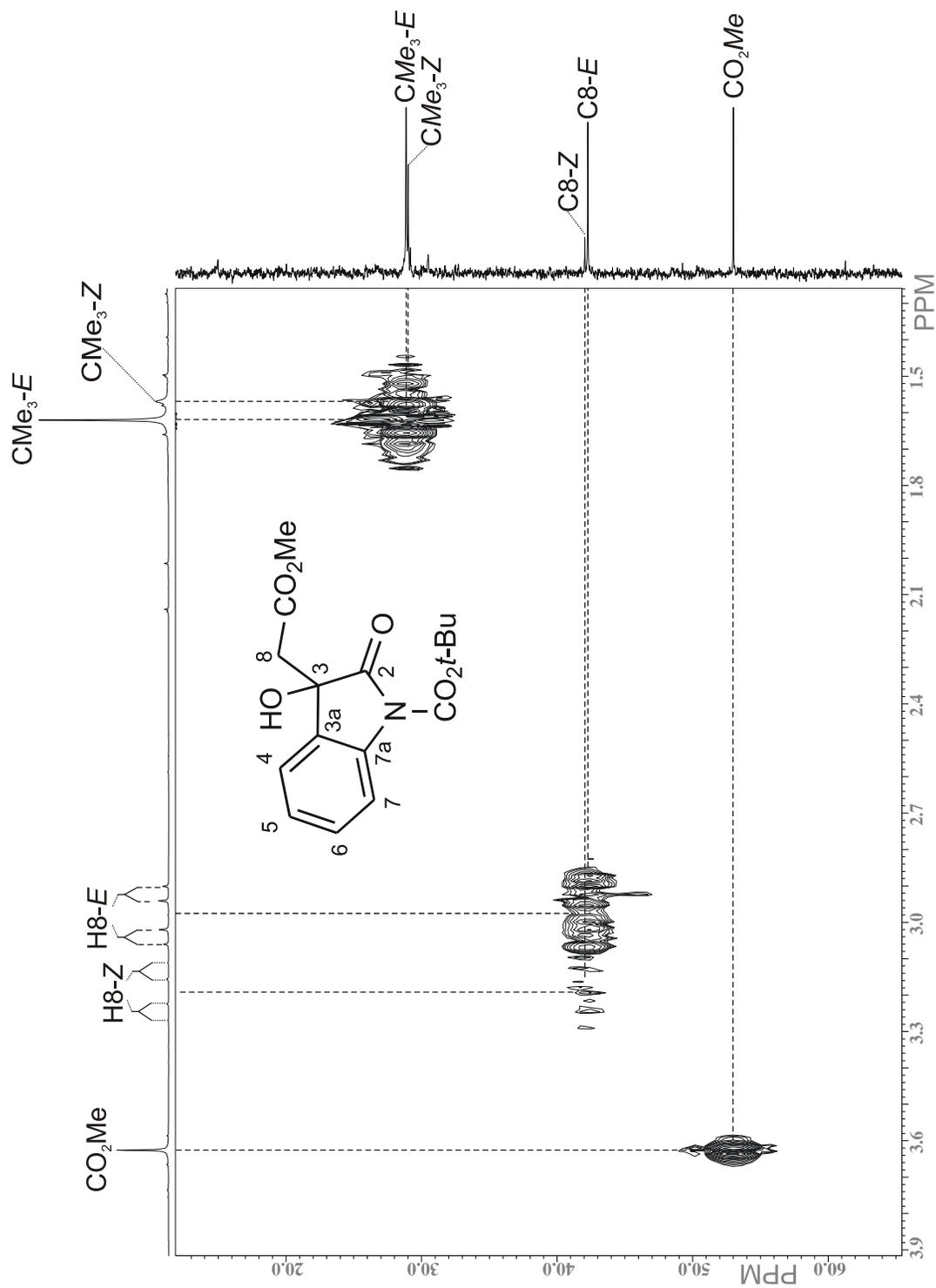


Figura 33. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ¹H-¹³C de **73b** en CDCl₃ a 400 MHz.

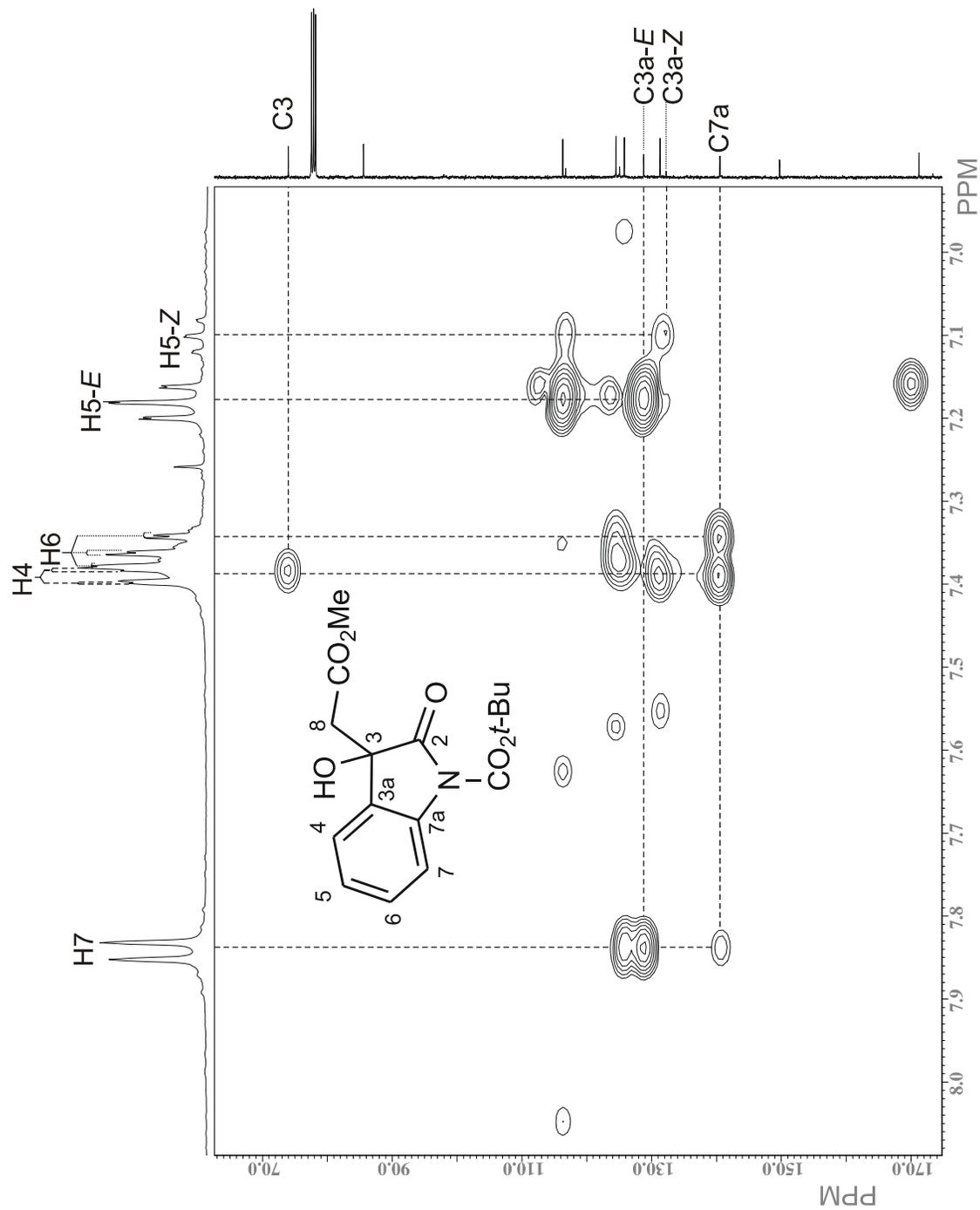


Figura 34. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **73b** en CDCl_3 a 400 MHz.

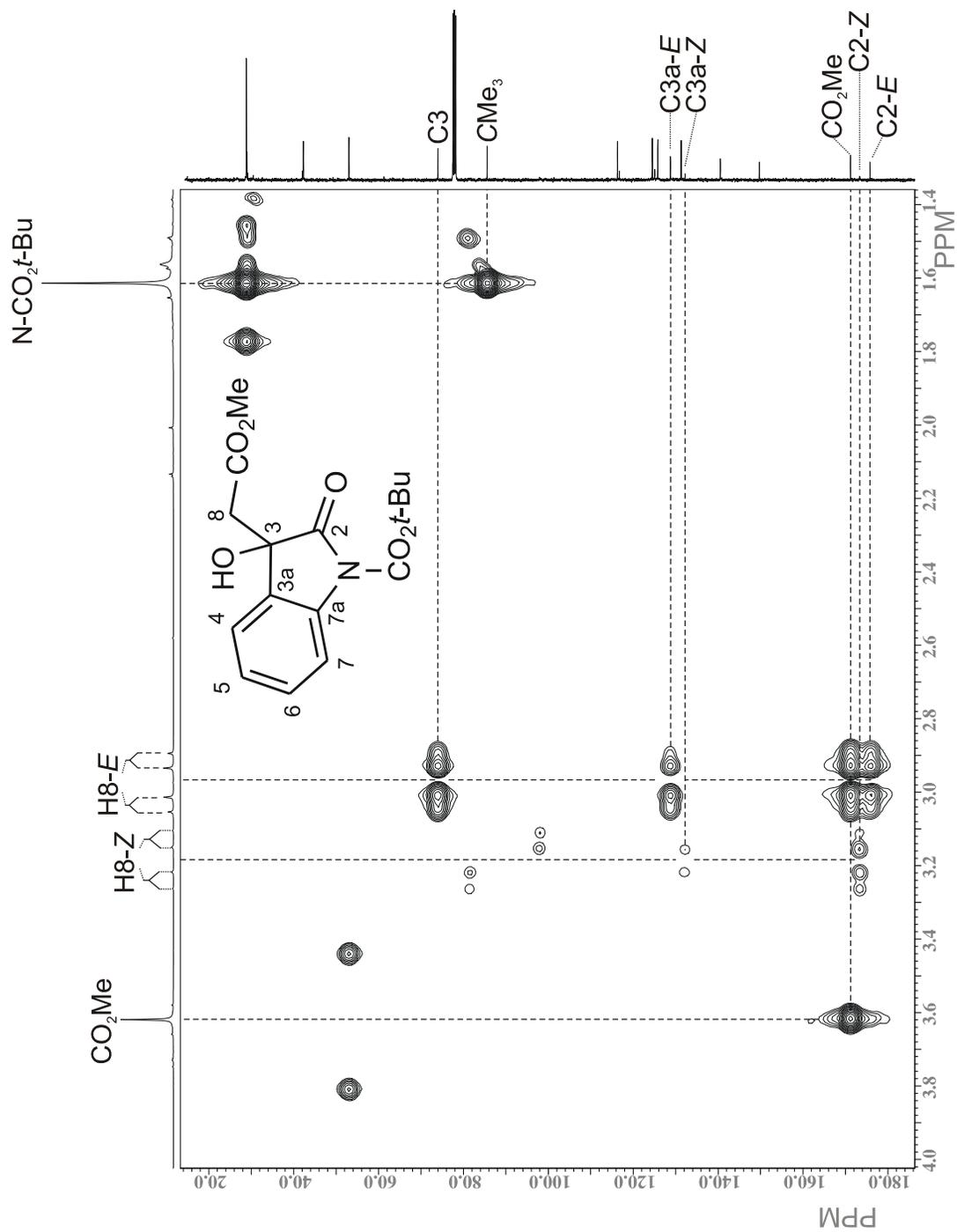


Figura 35. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **73b** en CDCl_3 a 400 MHz.

5.5.5. *N*-Carboalcoxiindolilacetamidas 72b-d

5.5.5.1. (*N*-Carboetoxi-1*H*-indol-3-il)metilacetamida (72b)

La asignación del espectro de RMN de ^1H del compuesto **72b** (Figura 36) se inició considerando que el protón H7 debe encontrarse más desplazado que el resto de los protones aromáticos, por el efecto desprotector del carbonilo del grupo carbamato. Así la señal doble en 8.19 ppm ($J = 7.7$ Hz) se asignó a dicho protón. Por lo tanto, la señal doble en 7.52 ppm ($J = 7.7$ Hz) corresponde a H4. La asignación de los protones H5 y H6 se llevó a cabo utilizando el desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 37, A). Así, al irradiar la señal de H7, la señal triple de dobles en 7.38 ppm ($J = 7.8, 1.3$ Hz) se convirtió en doble de dobles, por lo que se asignó a H6 y la señal triple de dobles en 7.29 ppm ($J = 7.8, 1.3$ Hz) se asignó a H5. La señal simple en 7.59 ppm corresponde al protón H2, mientras que la señal simple ancha en 5.61 ppm corresponde al NH de la amida. Dentro de los protones alifáticos se encuentra en 4.49 ppm ($J = 7.1$ Hz) una señal cuádruple que corresponde al metileno del grupo etilo, mientras que el metilo del mismo grupo se presenta como una señal triple en 1.48 ppm ($J = 7.1$ Hz). Los protones H8 aparecen como una señal simple en 3.68 ppm y el grupo metilo de la amida se encuentra en 2.74 ppm como una señal doble ($J = 5.1$ Hz). La asignación de esta señal se confirmó al irradiar la señal del NH de la amida en 5.61 ppm (Figura 37, B), ya que la señal doble del grupo metilo se convirtió en simple.

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **72b** (Figura 38) se asignó con ayuda del espectro de ^1H ya asignado y del diagrama de correlación HMQC (Figuras 39 y 40). Así, se encontraron las señales para los carbonos protonados, C6 en 125.3 ppm, C2 en 124.7 ppm, C5 en 123.5 ppm, C4 en 119.2 ppm, C7 en 115.6 ppm, el grupo metileno del etilo en 63.5 ppm, C8 en 33.2 ppm, el grupo metilo de la amida en 26.6 ppm y el CH_3 del grupo carbamato en 14.6 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron mediante el diagrama de correlación HMBC (Figuras 41 y 42). El carbonilo del grupo amida se asignó a la señal en 170.8 ppm dadas sus correlaciones a dos enlaces con la señal en 3.68 ppm debida a H8 y a tres enlaces con la señal en 2.74 ppm debida al grupo metilo de dicha amida. La señal del carbonilo del grupo carbamato se encontró en 150.9 ppm debido a su correlación a tres enlaces con el metileno del grupo etilo, que se encuentra en 4.49 ppm. La señal en 135.7 ppm se asignó a C7a, debido a su correlación a tres enlaces con H2 (7.59 ppm), H4 (7.52 ppm) y H6 (7.38 ppm). La señal en 129.9 ppm se asignó a C3a por su correlación a tres enlaces con la señal de H2 en 7.59 ppm, con la señal de H5 en 7.29 ppm y con la señal de H8 en 3.68 ppm. Finalmente, la señal de C3 se localizó en 114.7 ppm al correlacionar a dos enlaces con las señales en 7.59 y 3.68 ppm de H2 y H8, respectivamente y a tres enlaces con la señal en 7.52 ppm de H4.

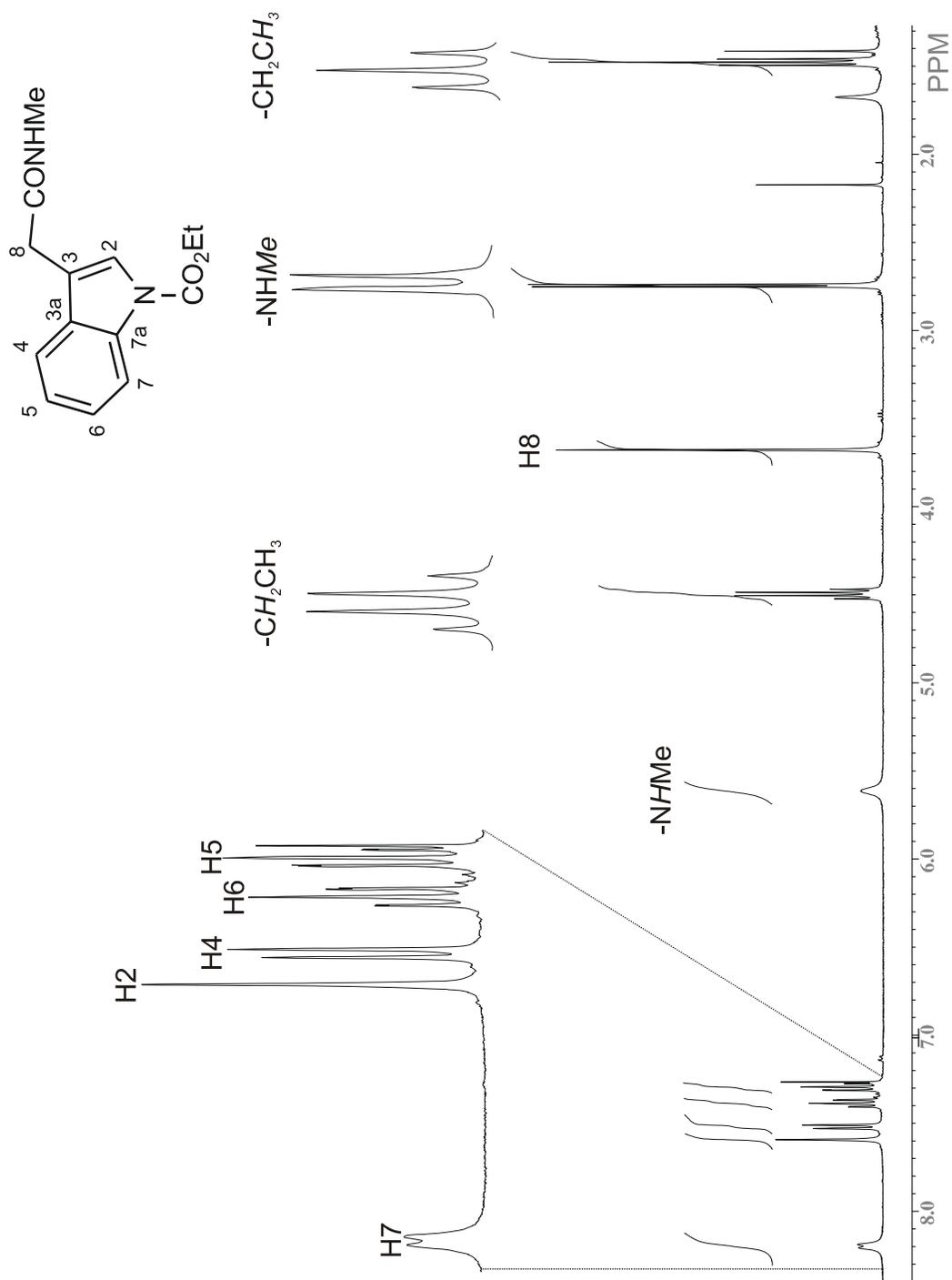


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H de **72b** en CDCl_3 a 400 MHz.

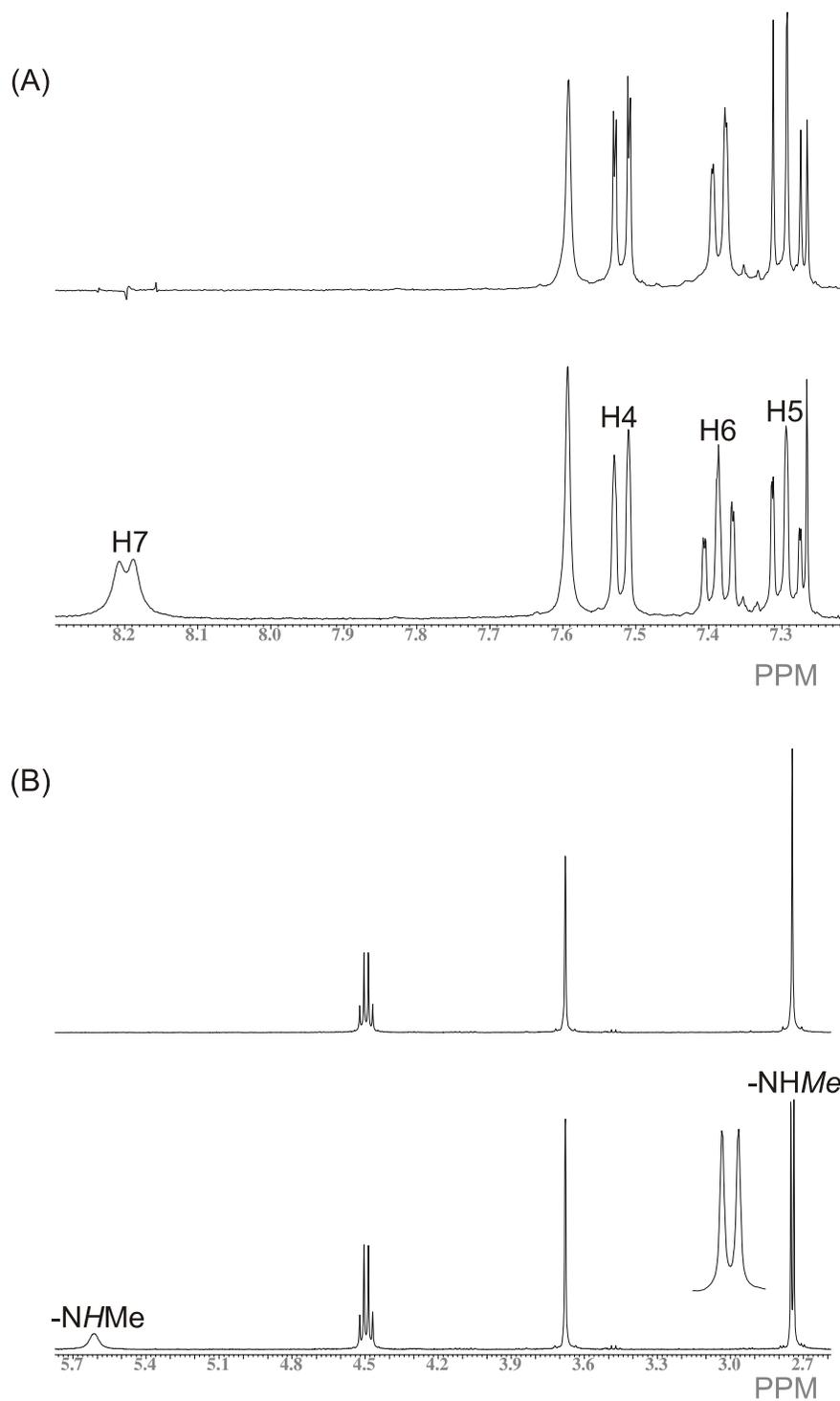


Figura 37. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **72b**.
(A) Irradiación de la señal en 8.19 ppm.
(B) Irradiación de la señal en 5.61 ppm.

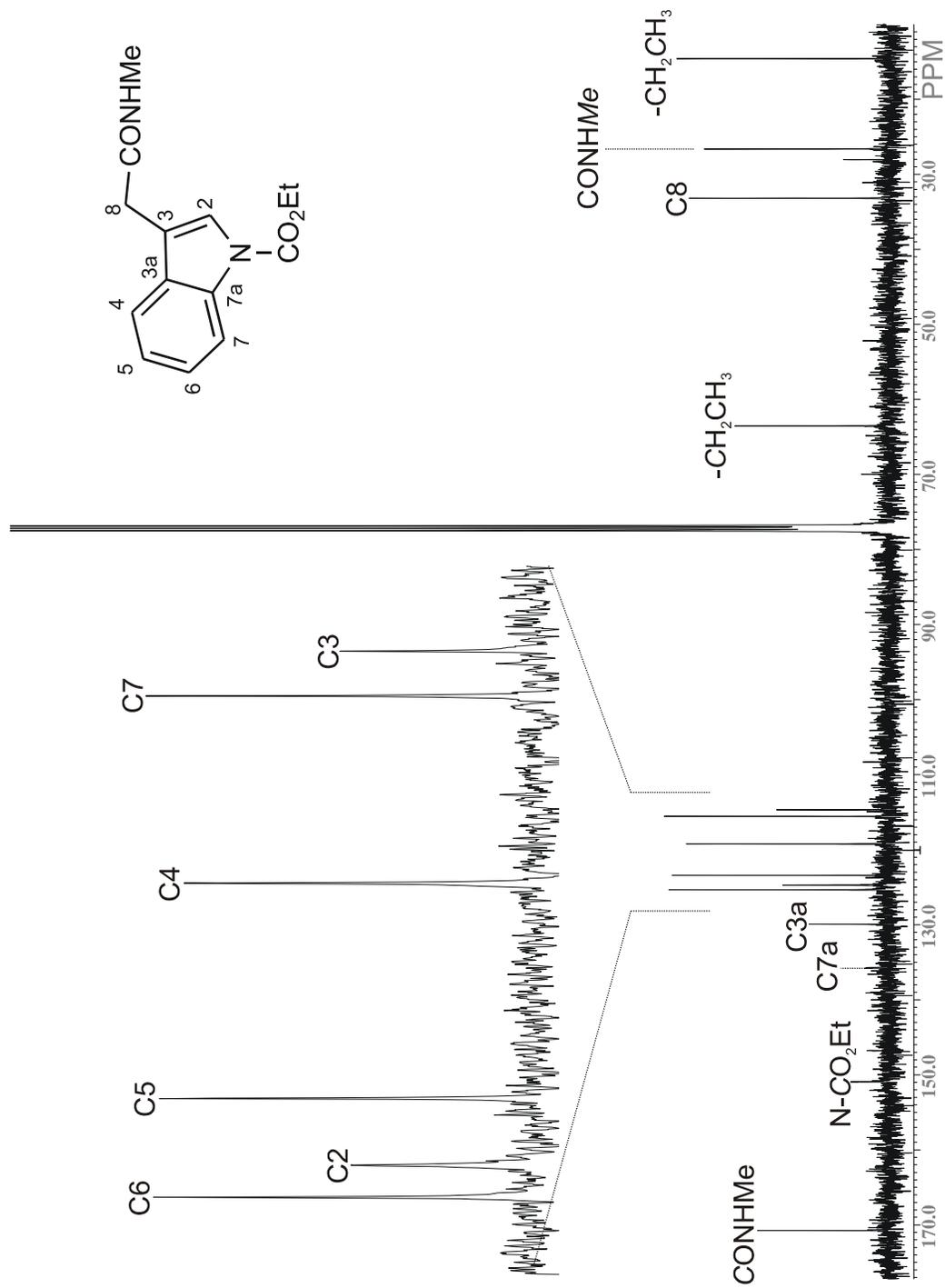


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C de **72b** en CDCl_3 a 100 MHz.

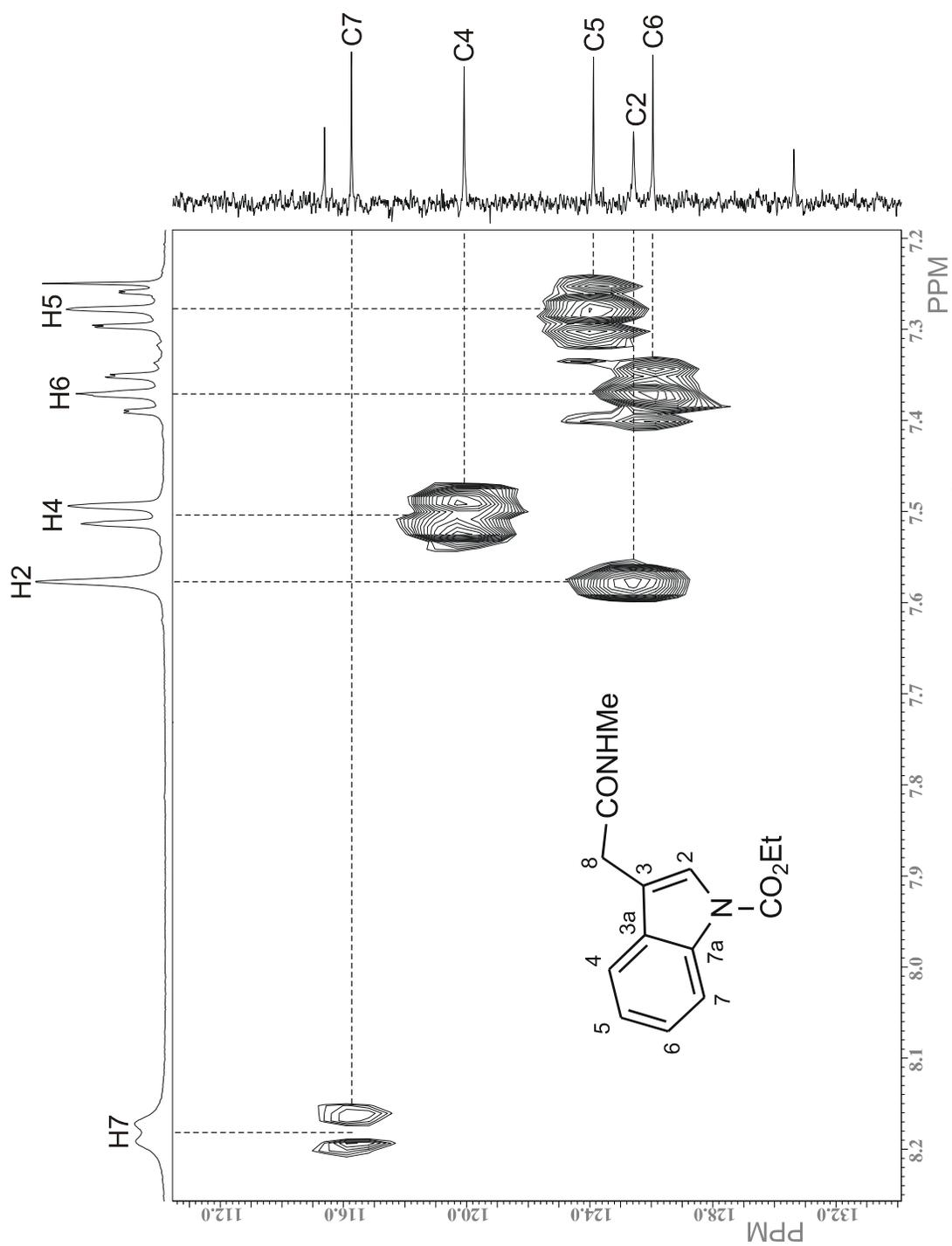


Figura 39. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **72b** en CDCl_3 a 400 MHz.

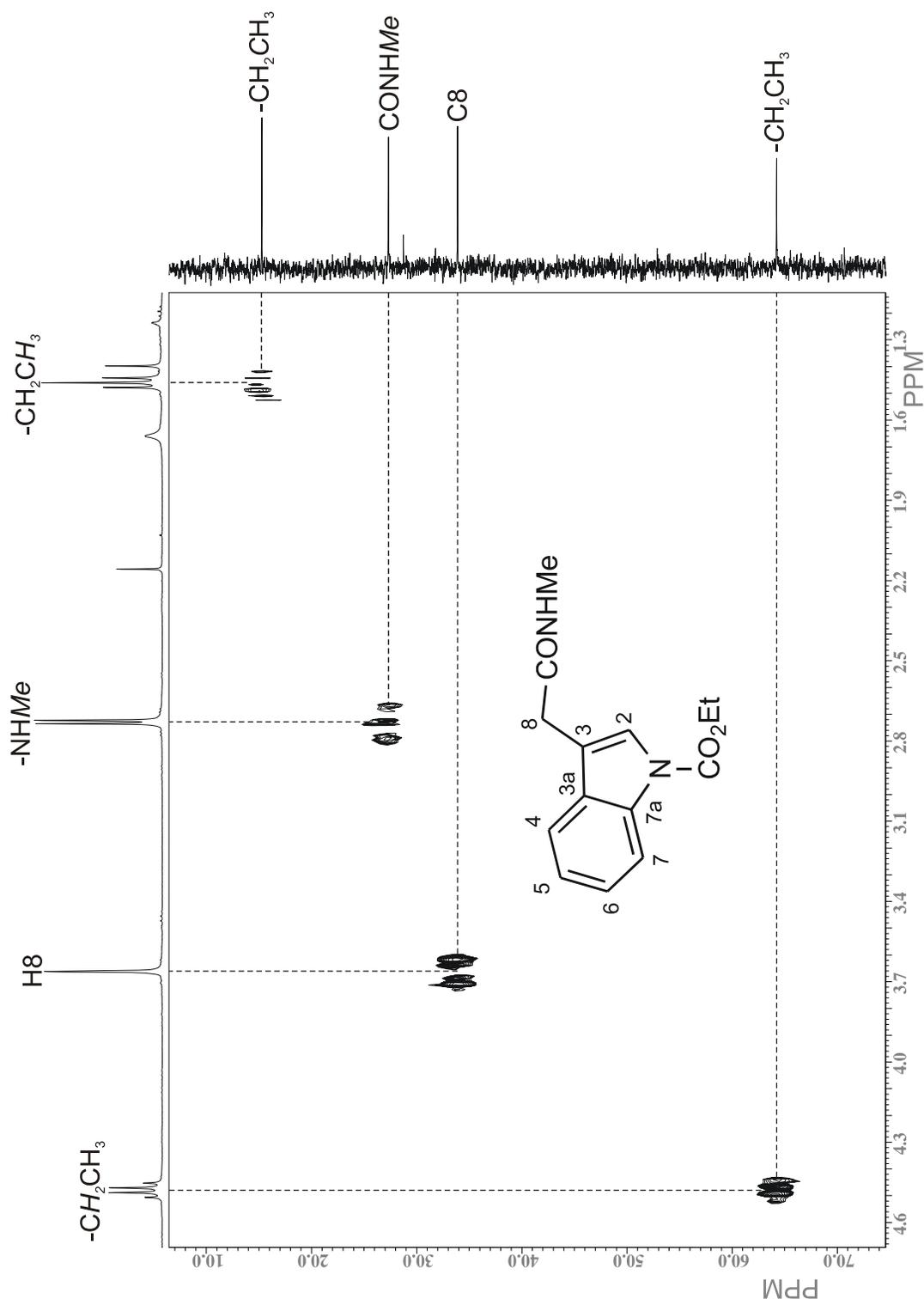


Figura 40. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **72b** en CDCl_3 a 400 MHz.

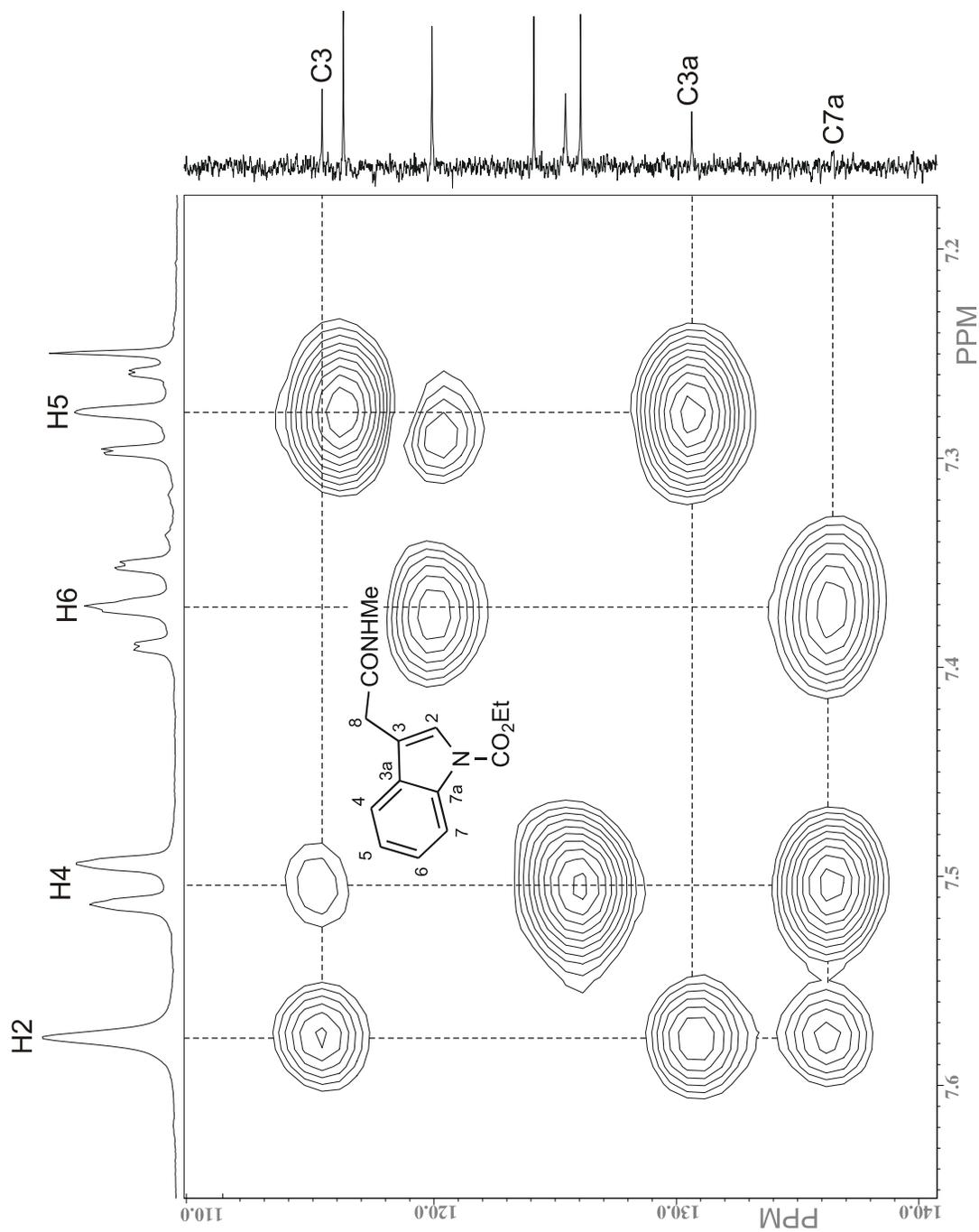


Figura 41. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **72b** en CDCl_3 a 400 MHz.

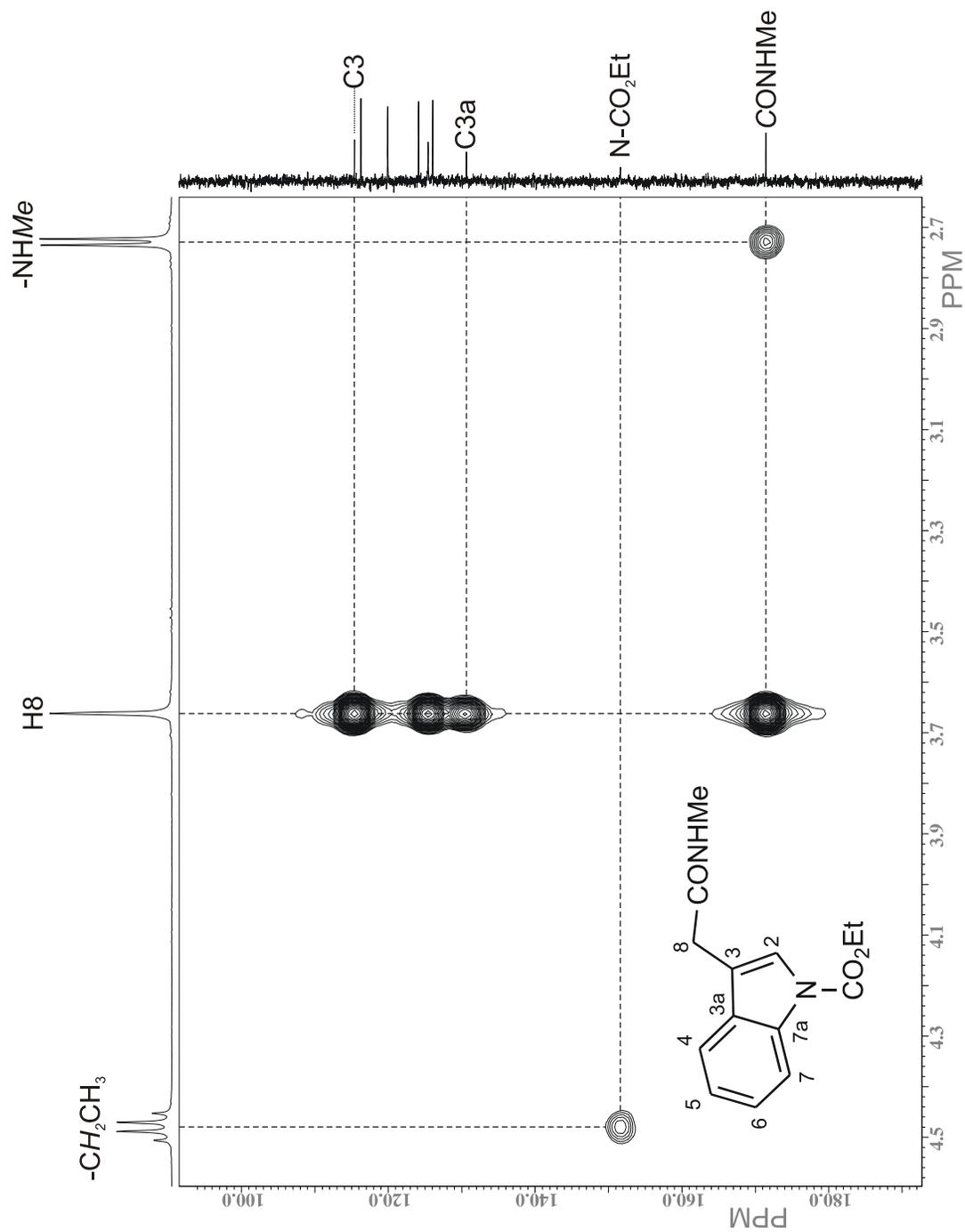


Figura 42. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ de **72b** en CDCl_3 a 400 MHz.

5.5.5.2. (*N*-Carboisopropoxi-1*H*-indol-3-il)metilacetamida (**72c**)

La asignación del espectro de RMN de ^1H del compuesto **72c** (Figura 43) se llevó a cabo de la misma manera que para el caso de **72b**. Así, la señal doble a mayor frecuencia, en 8.18 ppm ($J = 8.0$ Hz) se asignó a H7. Por lo tanto, la señal doble en 7.51 ppm ($J = 7.7$ Hz) corresponde a H4. La asignación de los protones H5 y H6 se llevó a cabo utilizando el desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 44, A). Así, al irradiar la señal de H7, la señal triple de dobles en 7.37 ppm ($J = 7.8, 1.2$ Hz) se convirtió en una señal doble ancha, por lo que se asignó a H6 y la señal triple de dobles en 7.28 ppm ($J = 7.5, 1.1$ Hz) se asignó a H5. La señal simple en 7.59 ppm le corresponde al protón H2, mientras que la señal simple ancha en 5.69 le corresponde al NH de la amida. Dentro de los protones alifáticos se encuentra en 5.27 ppm una señal séptuple ($J = 6.2$ Hz) que corresponde al metino del grupo isopropilo, mientras que los metilos del mismo grupo se presentan como una señal doble en 1.46 ppm ($J = 6.2$ Hz). Los protones H8 aparecen como una señal simple en 3.67 ppm y el grupo metilo de la amida se encuentra en 2.74 ppm como una señal doble ($J = 4.8$ Hz). La asignación de esta señal se confirmó al irradiar la señal del NH de la amida en 5.69 (Figura 44, B), con lo que la señal doble del grupo metilo se convirtió en simple.

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **72c** (Figura 45) se asignó con ayuda del espectro de ^1H ya asignado y del diagrama de correlación HMQC (Figuras 46 y 47). Así se encontraron las señales para los carbonos protonados, C6 en 125.2 ppm, C2 en 124.8 ppm, C5 en 123.3 ppm, C4 en 119.2 ppm, C7 en 115.5 ppm, el grupo metino del isopropilo en 71.8 ppm, C8 en 33.1 ppm, el grupo metilo de la amida en 26.6 ppm y los metilos del grupo carbamato en 22.1 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron mediante el diagrama de correlación HMBC (Figuras 48 y 49). El carbonilo del grupo amida se asignó a la señal en 170.8 ppm, dadas sus correlaciones a dos enlaces con la señal en 3.67

ppm debida a H8 y a tres enlaces con la señal en 2.74 ppm debida al grupo metilo de dicha amida. La señal en 135.8 ppm se asignó a C7a debido a su correlación a tres enlaces con H2 (7.59 ppm), H4 (7.51 ppm) y H6 (7.37 ppm). La señal en 129.9 ppm se asignó a C3a por su correlación a tres enlaces con la señal de H2 en 7.59 ppm, con la señal de H5 en 7.28 ppm y con la señal de H8 en 3.67 ppm. La señal de C3 se localizó en 114.4 ppm al correlacionar a dos enlaces con las señales en 7.59 y 3.67 ppm de H2 y H8, respectivamente y a tres enlaces con la señal en 7.51 ppm de H4. Finalmente, se determinó que la señal restante en 150.5 ppm corresponde al carbonilo del grupo carbamato.

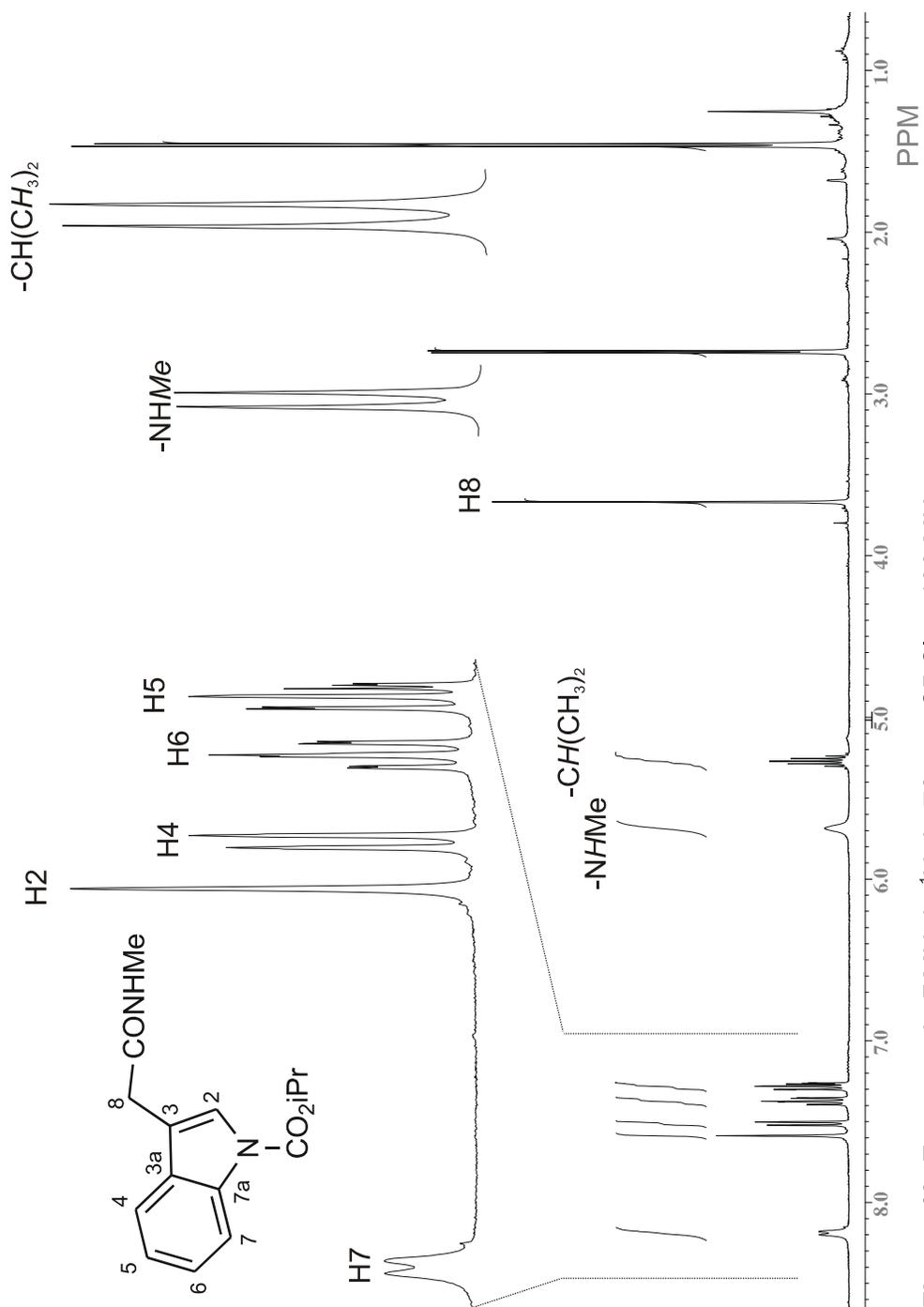


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H de **72c** en CDCl_3 a 400 MHz.

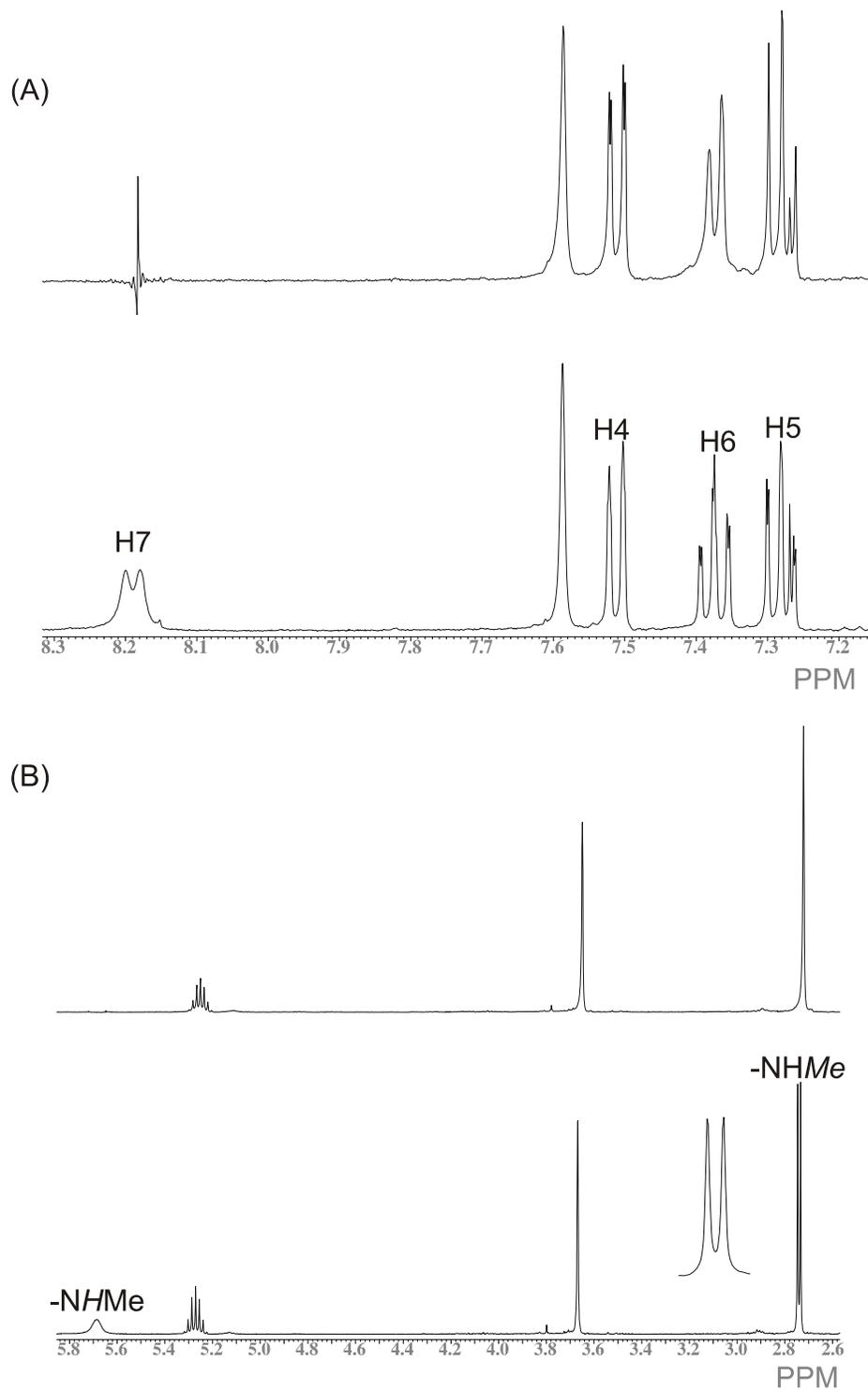


Figura 44. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **72c**. (A) Irradiación de la señal en 8.18 ppm. (B) Irradiación de la señal en 5.69 ppm.

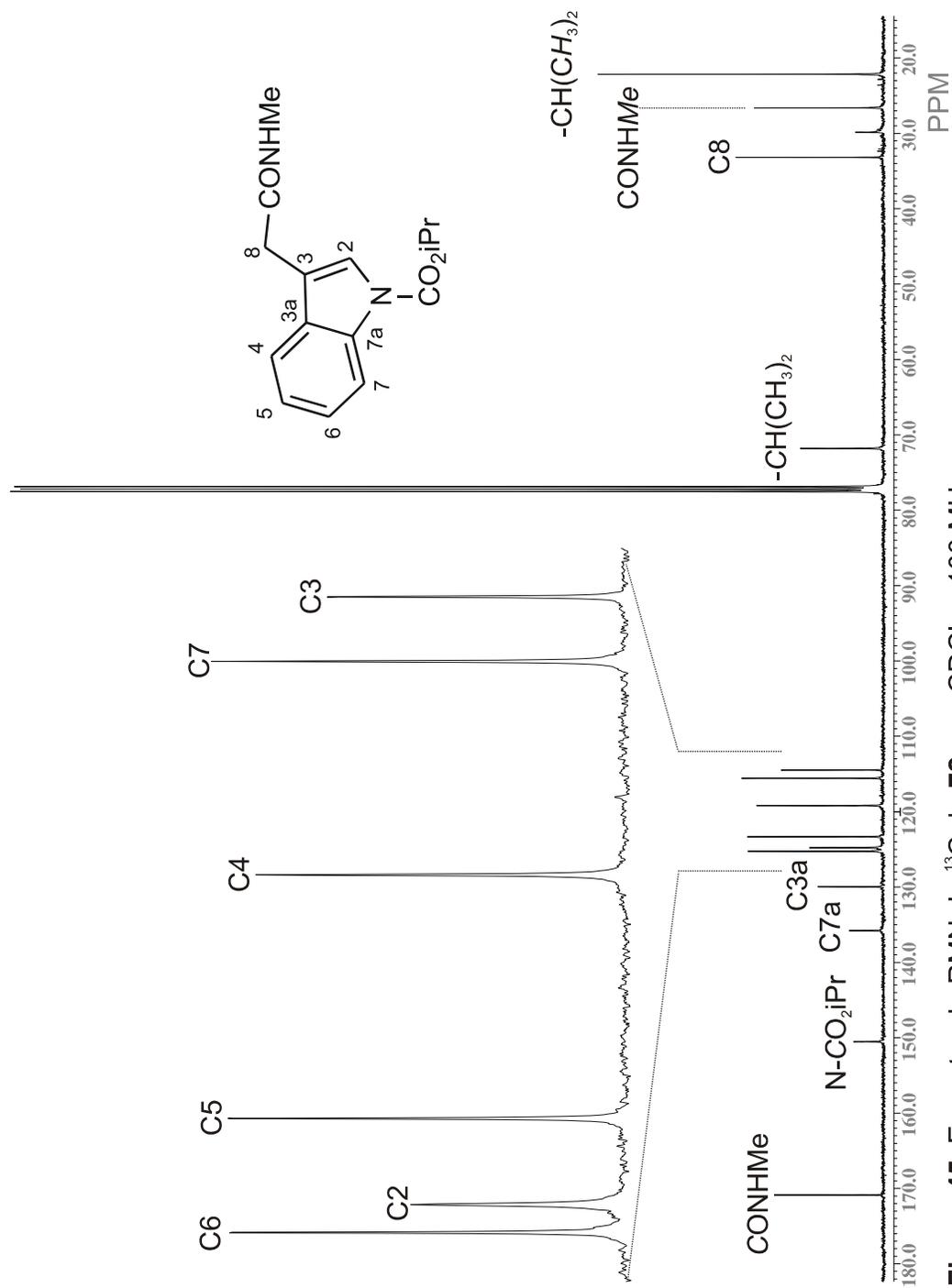


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C de **72c** en CDCl_3 a 100 MHz.

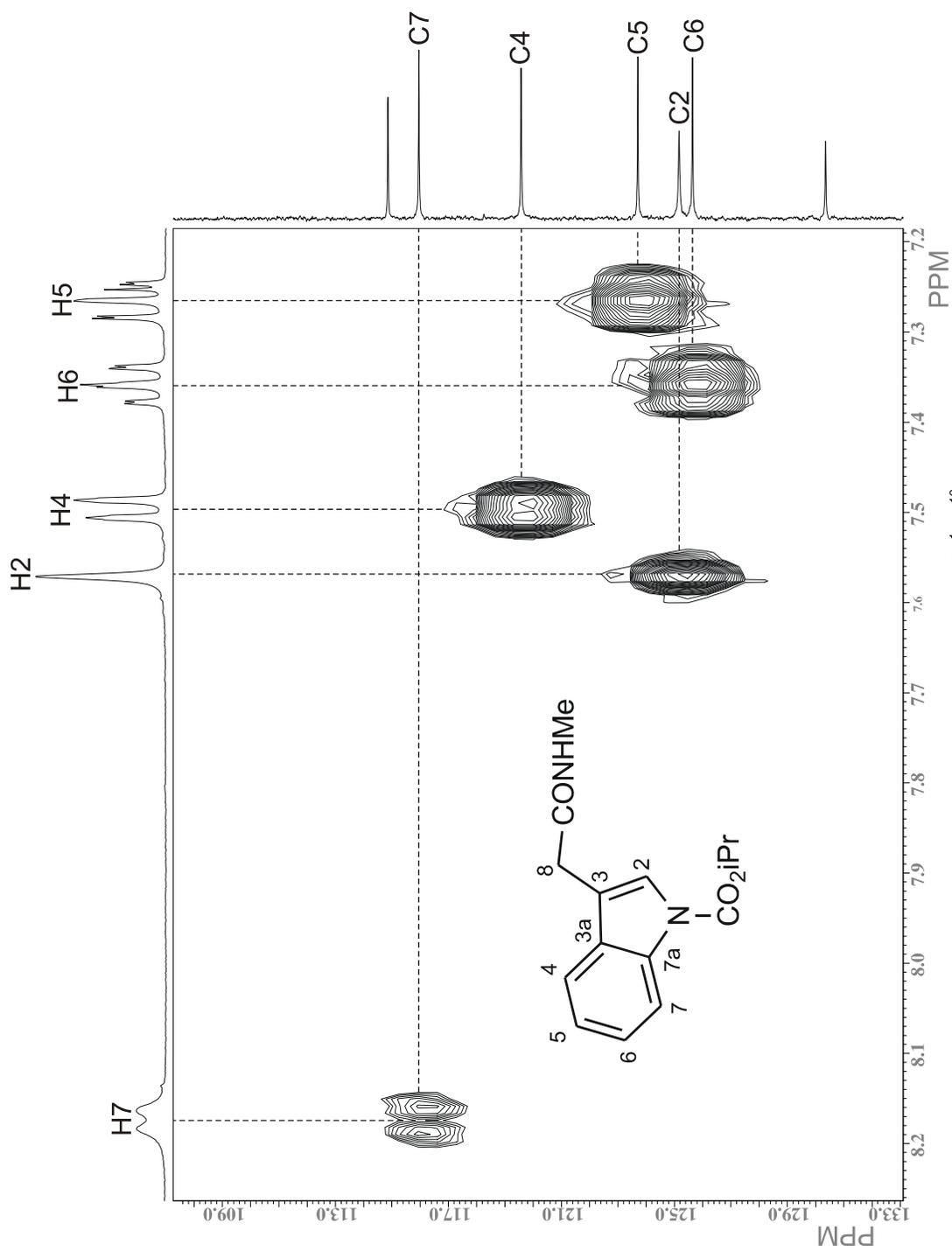


Figura 46. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **72c** en CDCl_3 a 400 MHz.

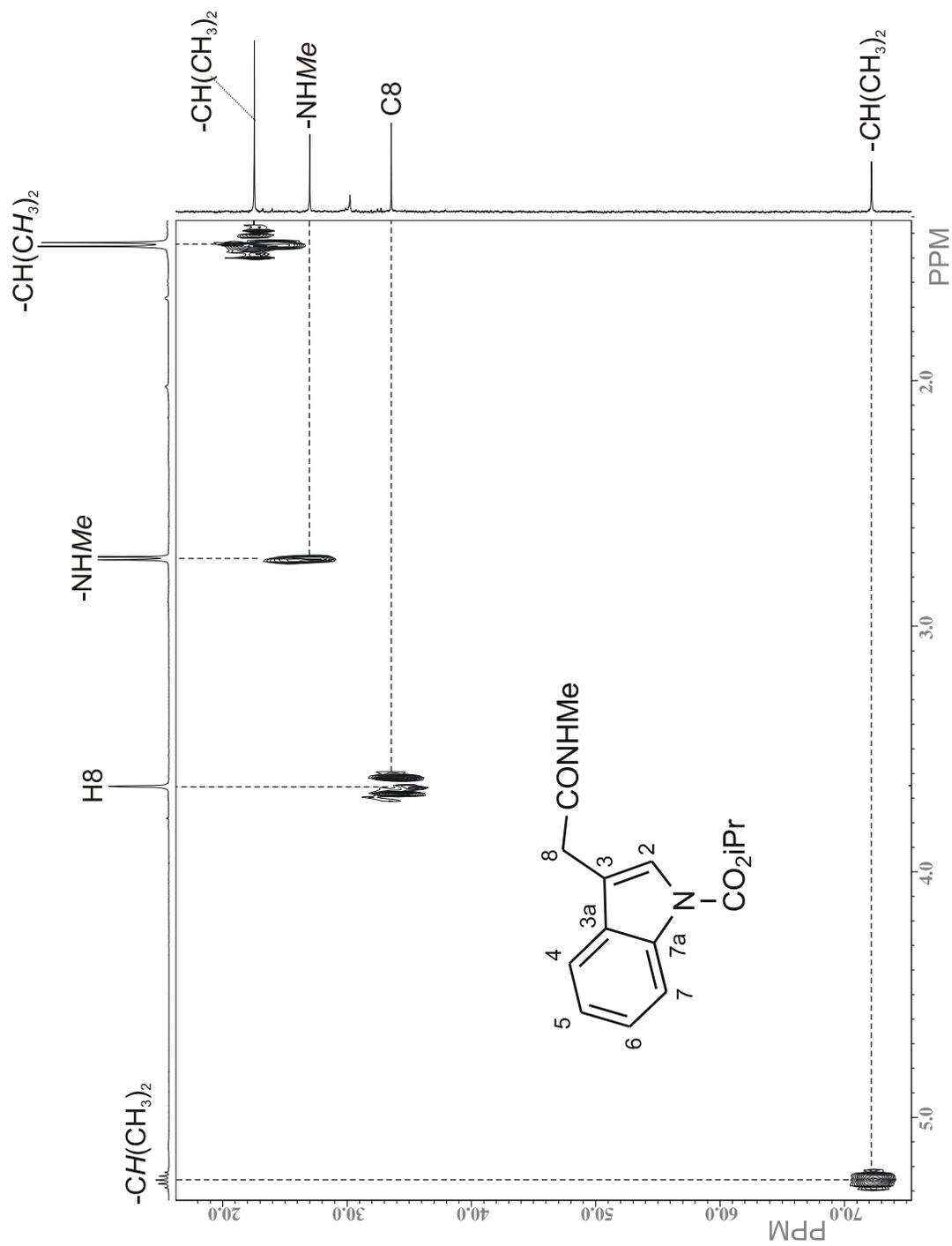


Figura 47. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **72c** en CDCl_3 a 400 MHz.

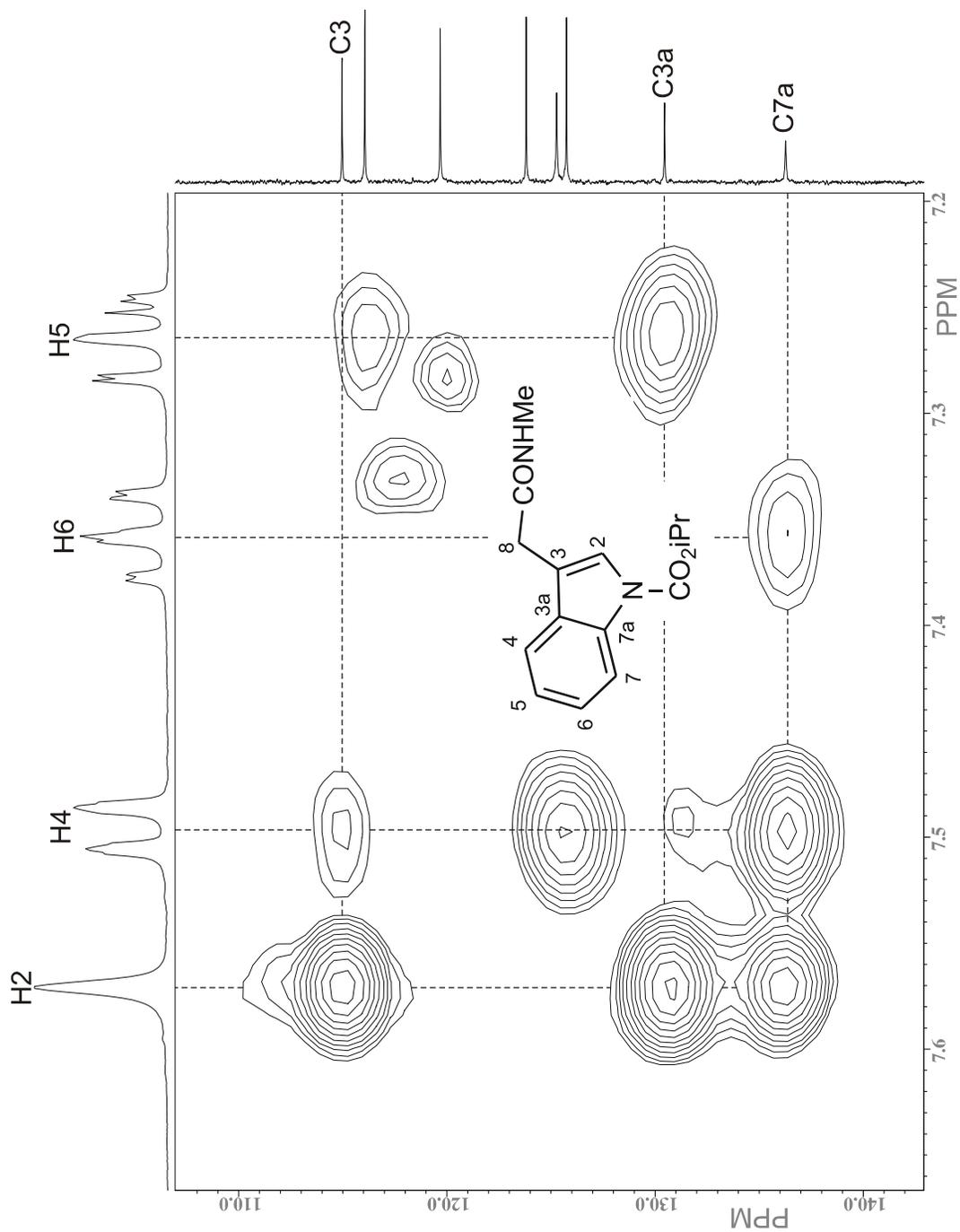


Figura 48. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **72c** en CDCl_3 a 400 MHz.

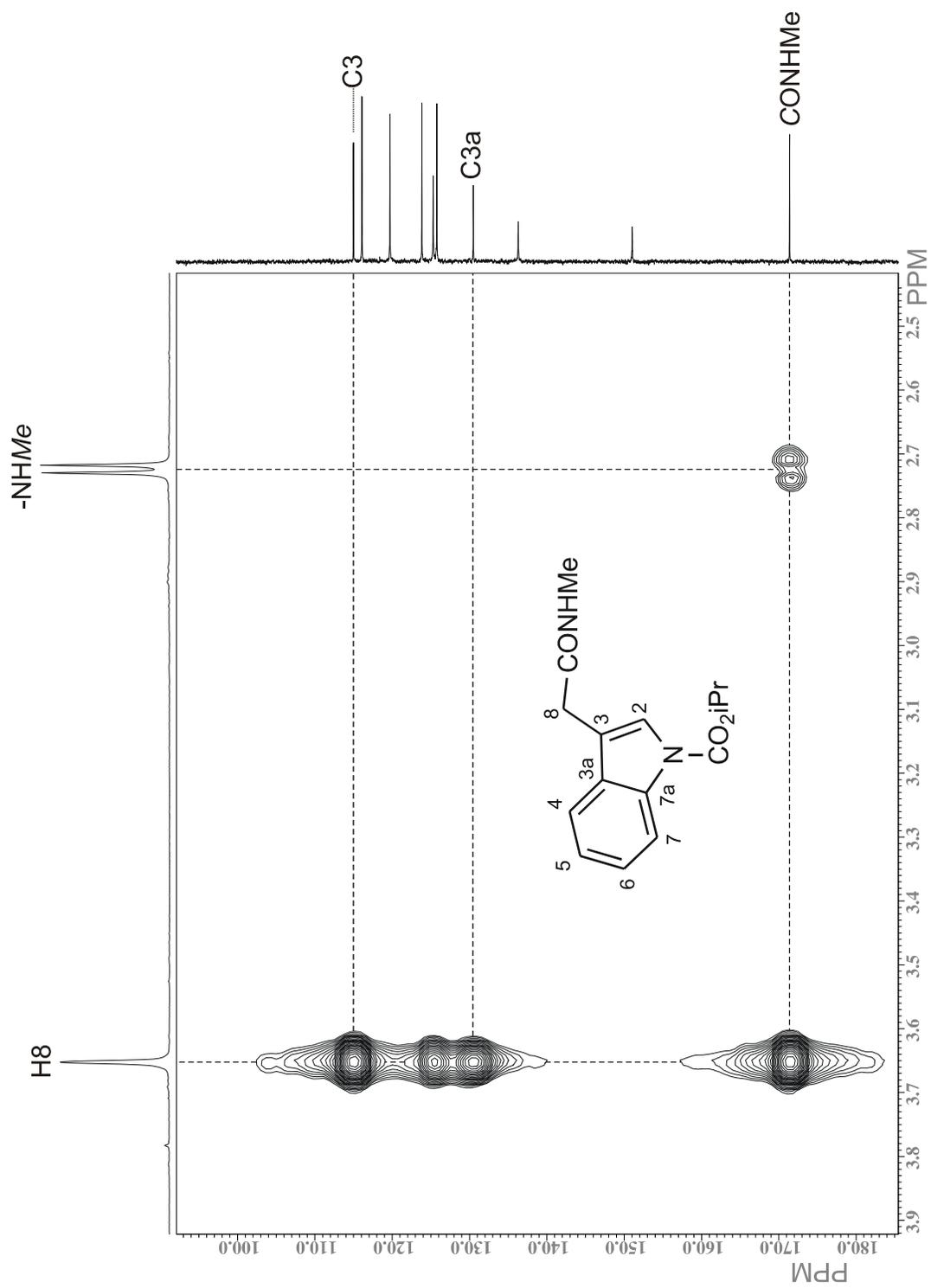


Figura 49. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **72c** en CDCl_3 a 400 MHz.

5.5.5.3. (*N*-Carbo-*tert*-butoxi-1*H*-indol-3-il)metilacetamida (**72d**)

La asignación del espectro de RMN de ^1H compuesto **72d** (Figura 50) se realizó de manera análoga al compuesto **72b**. Así, la señal doble en 8.16 ppm ($J = 7.7$ Hz) se asignó a H7, por estar a mayor frecuencia que el resto de los protones aromáticos. Al irradiar esta señal (Figura 51, A) se observó que la señal triple en 7.36 ppm ($J = 7.3$ Hz) perdió un acoplamiento orto, por lo que se asignó a H6. Por lo tanto, la señal triple en 7.26 ppm ($J = 7.5$ Hz) se asignó a H5 y la señal doble en 7.50 ppm ($J = 7.7$ Hz) se asignó a H4. La señal simple en 7.55 ppm le corresponde a H2, mientras que la señal simple ancha en 5.71 ppm le corresponde al NH de la amida. Los protones H8 aparecen como una señal simple en 3.67 ppm y el grupo metilo de la amida aparece en 2.73 ppm como una señal doble ($J = 4.7$ Hz) por su acoplamiento con el protón unido al átomo de nitrógeno. Dicho acoplamiento se confirmó cuando al irradiar la señal en 5.71 ppm del NH la señal doble del metilo de la amida pasó de ser una señal doble a una simple (Figura 51, B). Finalmente, la señal simple de los metilos del grupo *tert*-butilo se encontró en 1.68 ppm.

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **72d** (Figura 52) se asignó con ayuda del espectro de ^1H ya asignado y del diagrama de correlación HMQC (Figuras 53 y 54). Así se encontraron las señales para los carbonos protonados, C6 y C2 en 125.0 ppm, C5 en 123.1 ppm, C4 en 119.1 ppm, C7 en 115.5 ppm, C8 en 33.2 ppm, la señal de los metilos del grupo *tert*-butilo en 28.3 ppm y la señal del grupo metilo de la amida en 26.6 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron mediante el diagrama de correlación HMBC (Figuras 55 y 56). El carbonilo del grupo amida se asignó a la señal en 170.8 ppm debido a su correlación a dos enlaces con la señal en 3.67 ppm debida a H8 y a tres enlaces con la señal en 2.73 ppm debida al grupo metilo de dicha amida. La señal en 135.8 ppm se asignó a C7a debido a su correlación a tres enlaces con H2 (7.55 ppm), H4 (7.50 ppm) y H6 (7.36 ppm). La señal en 130.0 ppm se asignó a C3a por su correlación a tres enlaces con la señal de H7

en 8.16 ppm, con la señal de H2 en 7.55 ppm, con la señal de H5 en 7.26 ppm y con la señal de H8 en 3.67 ppm. La señal de C3 se localizó en 114.0 ppm al correlacionar a dos enlaces con las señales en 7.55 y 3.67 ppm de H2 y H8, respectivamente, y a tres enlaces con la señal en 7.50 ppm de H4. El carbono cuaternario del grupo *terc*-butilo se asignó a la señal en 84.1 ppm por su correlación a dos enlaces con la señal en 1.68 ppm perteneciente a los metilos del grupo *terc*-butilo. Finalmente, se determinó que la señal restante en 149.6 ppm corresponde al carbonilo del grupo carbamato.

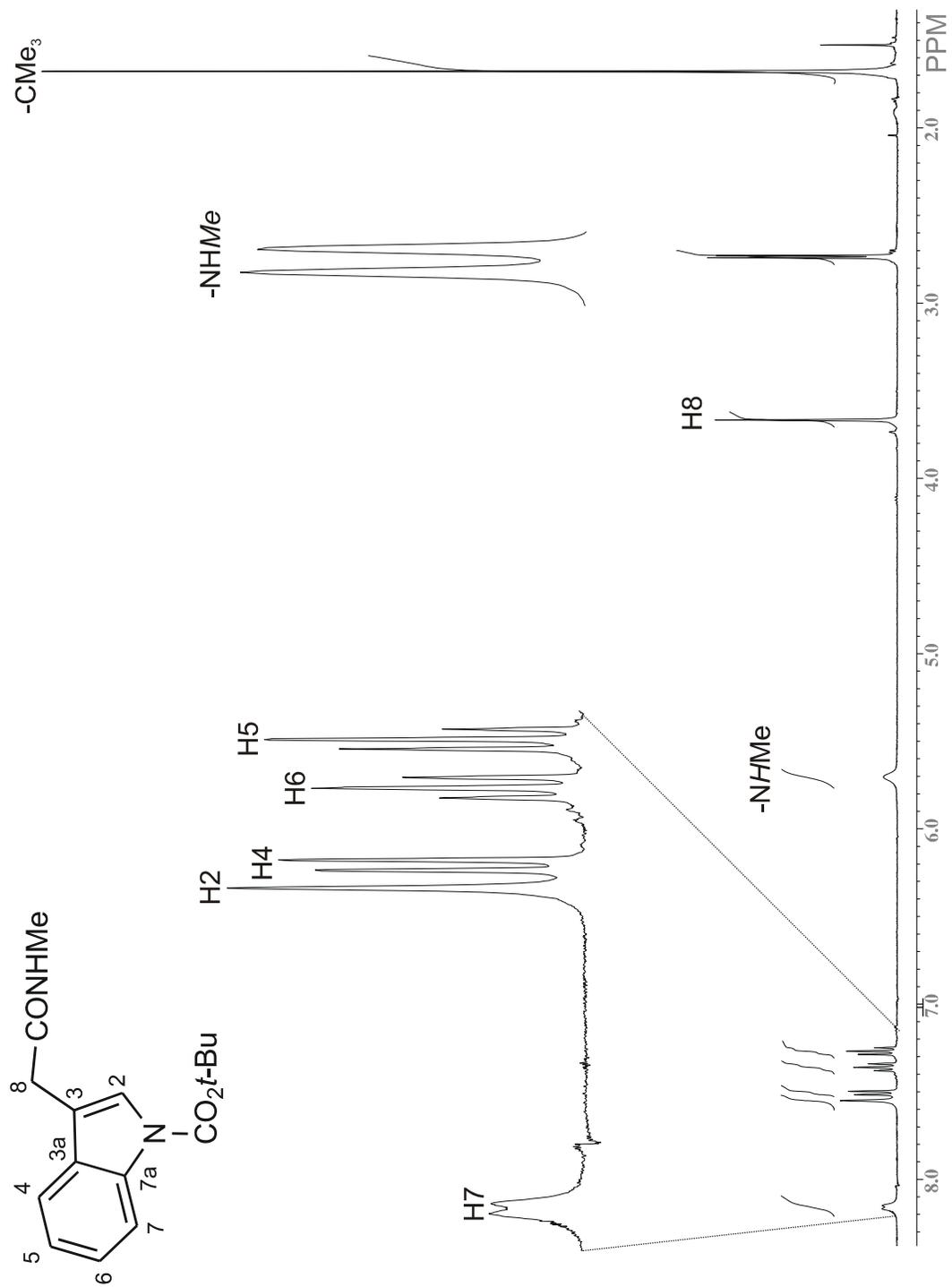


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H de **72d** en CDCl_3 a 400 MHz.

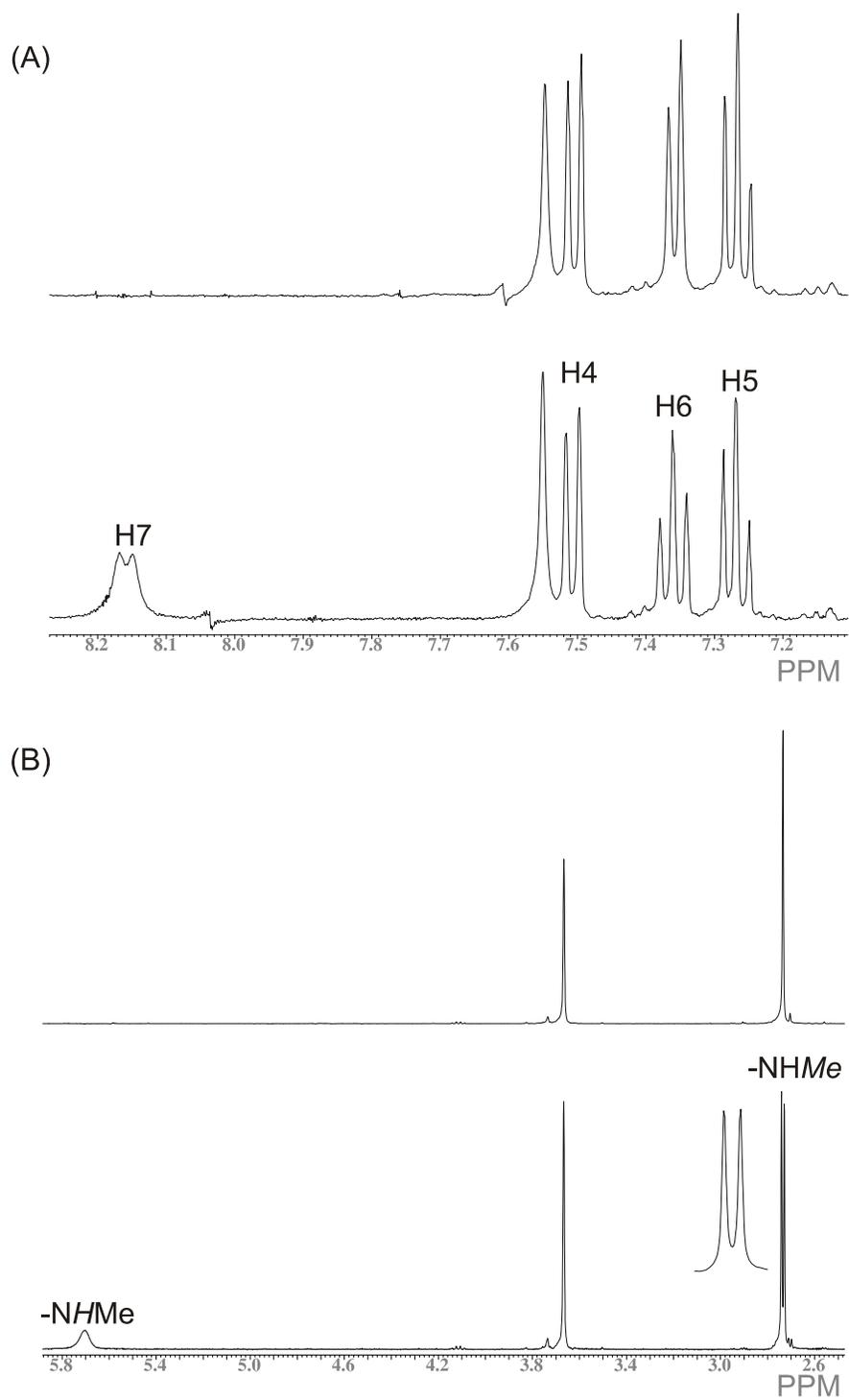


Figura 51. Desacoplamiento homonuclear del compuesto **72d**.
(A) Irradiación de la señal en 8.16 ppm.
(B) Irradiación de la señal en 5.71 ppm.

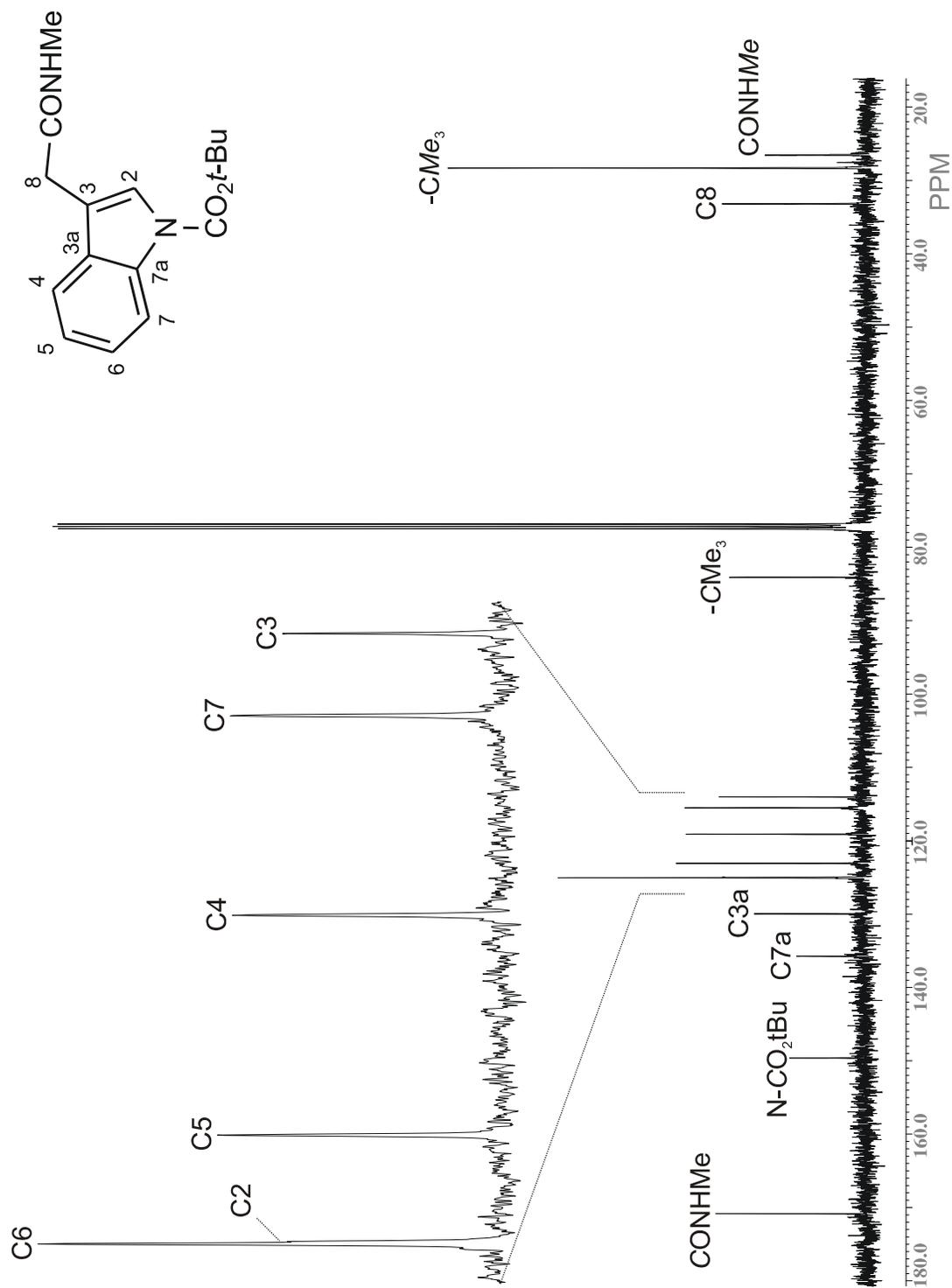


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C de **72d** en CDCl_3 a 100 MHz.

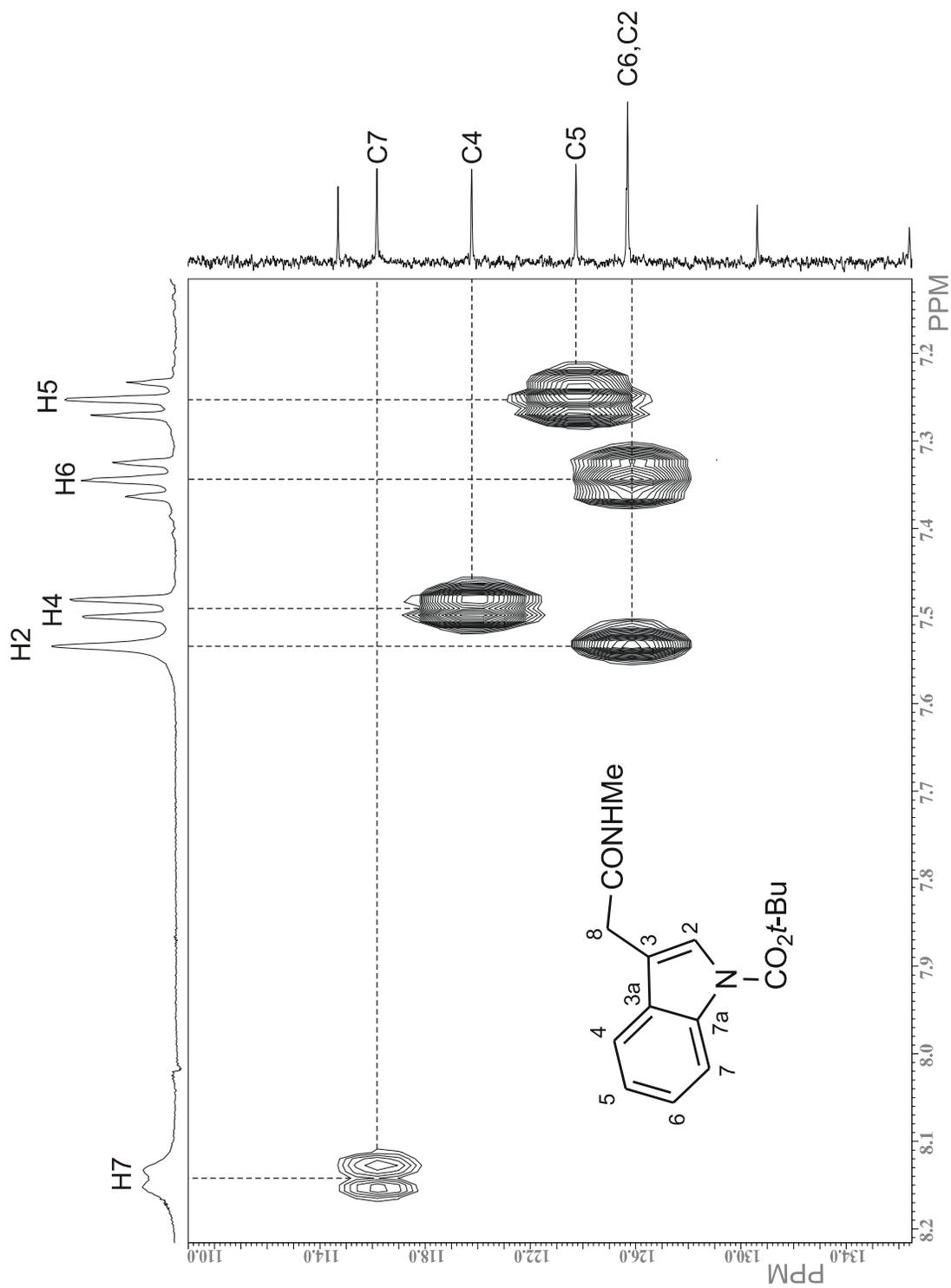


Figura 53. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **72d** en CDCl_3 a 400 MHz.

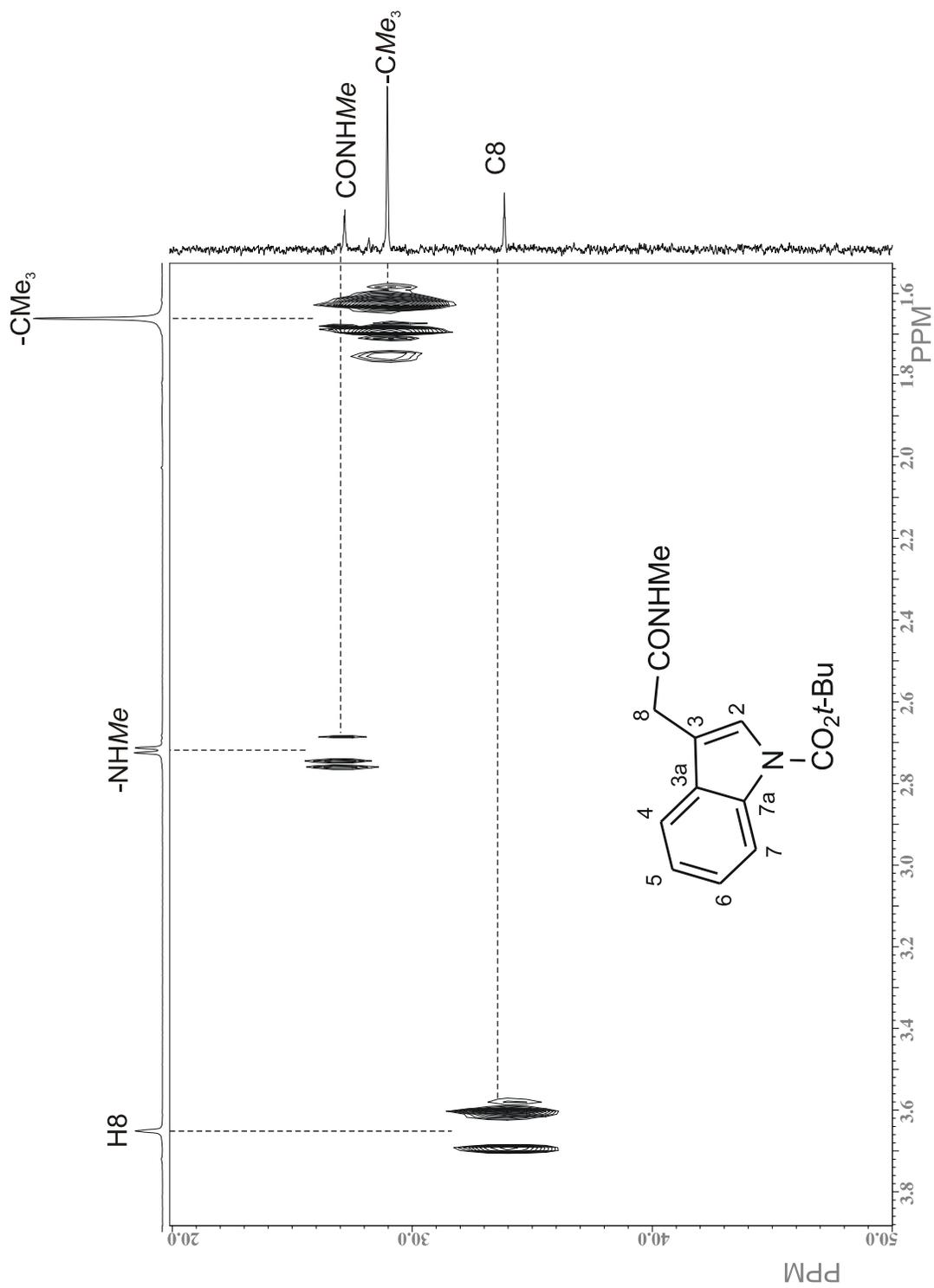


Figura 54. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **72d** en CDCl_3 a 400 MHz.

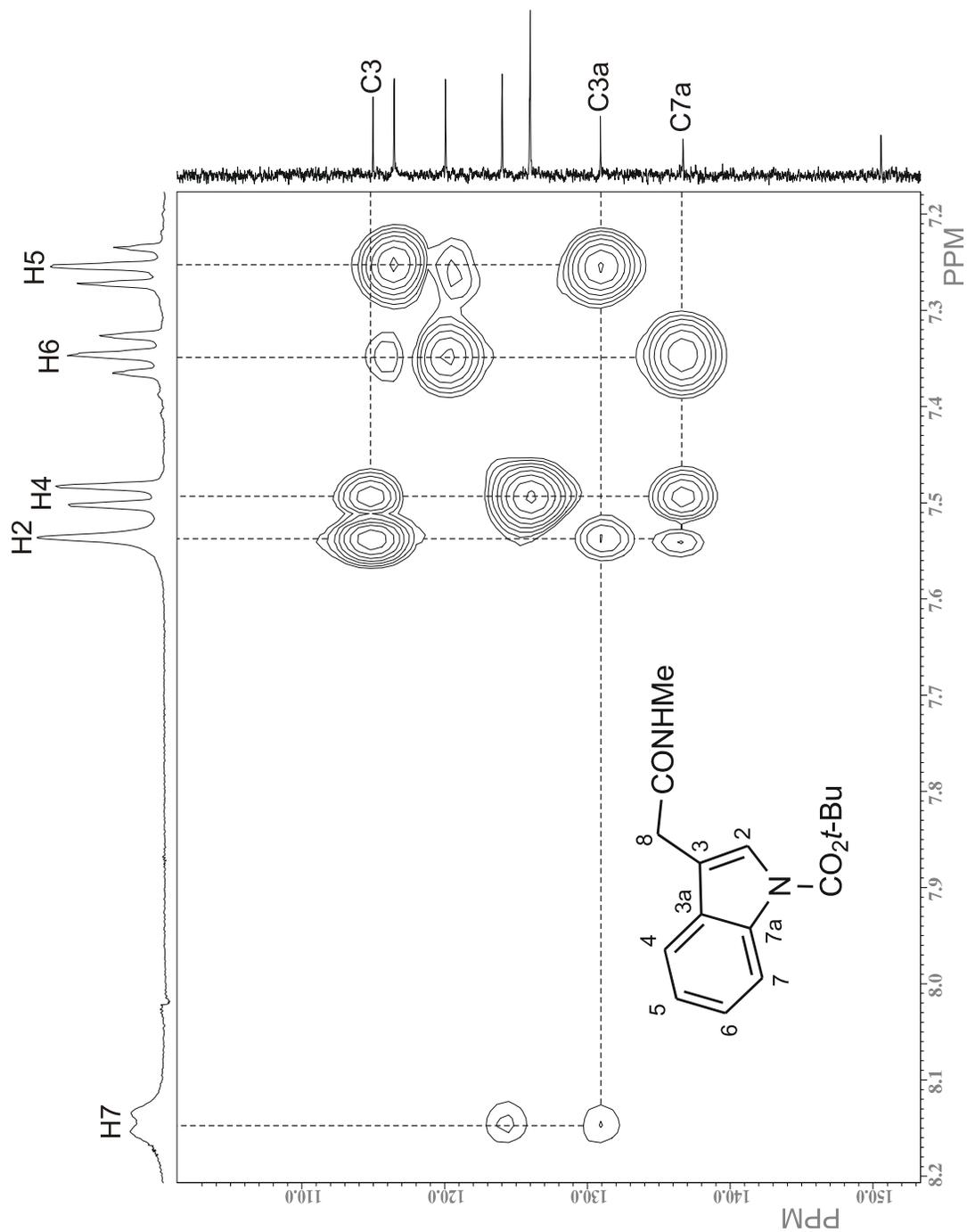


Figura 55. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **72d** en CDCl_3 a 400 MHz.

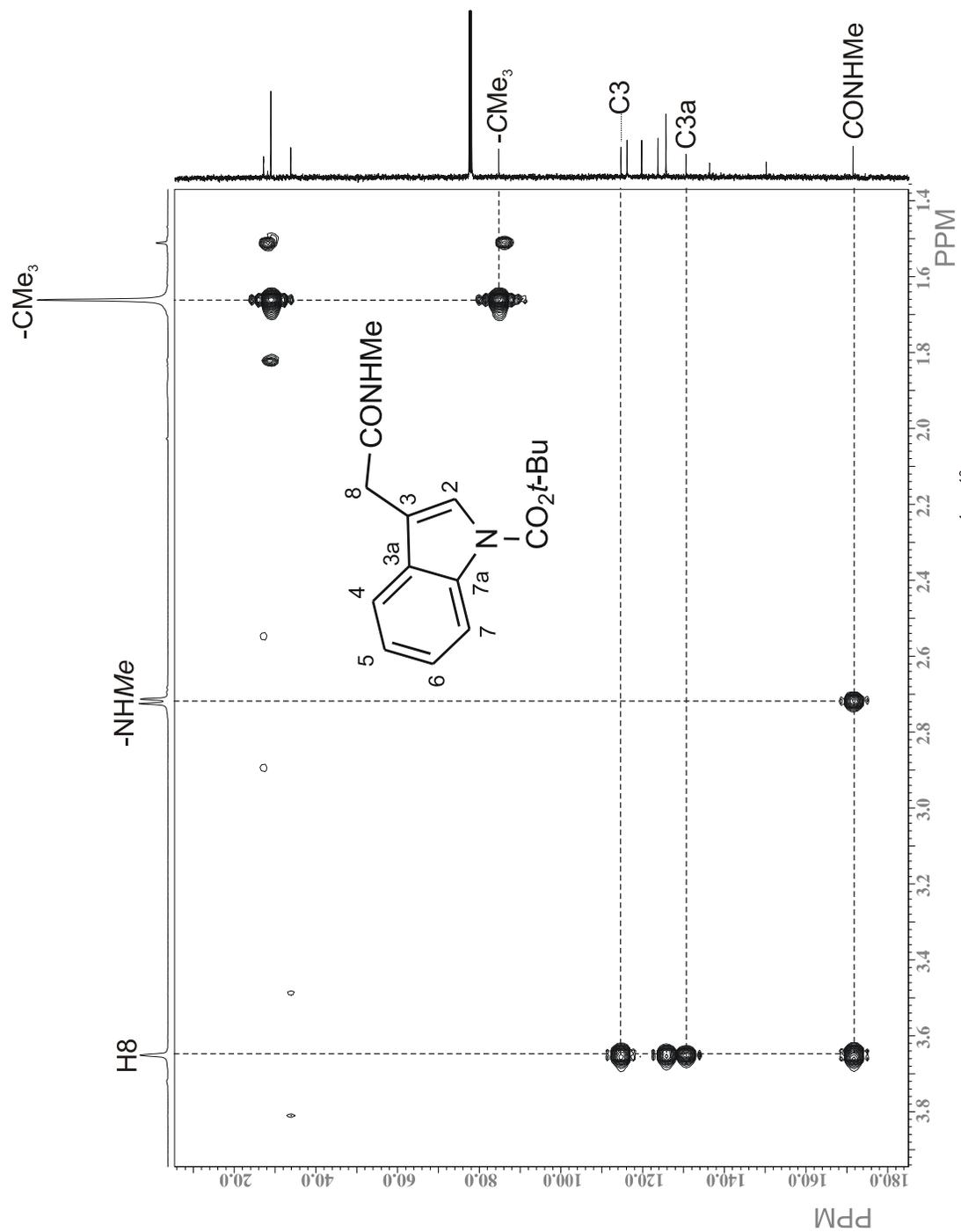
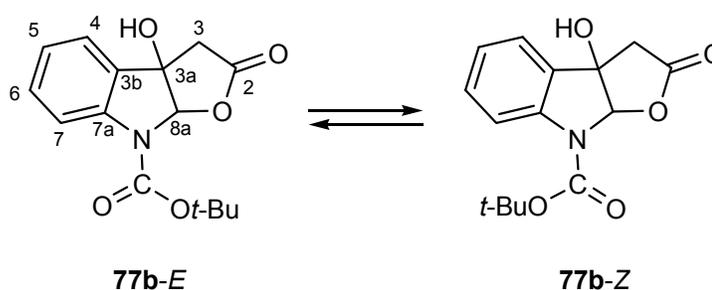


Figura 56. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **72d** en CDCl_3 a 400 MHz.

5.5.6. 3a-Hidroxi-2-oxo-2,3,3a,8a-tetrahidro-8H-furo-[2,3-b]indol-8-carboxilato de *terc*-butilo (**77b**)

La asignación del espectro de RMN de ^1H del compuesto **77b** (Figura 57) se inició como en el caso del oxindol **73b** considerando el equilibrio entre los conformeros mayoritarios *E* y *Z*, producto de la rotación impedida del grupo carbamato (Esquema 32). En el espectro de RMN de ^1H se distinguen señales para los dos conformeros, siendo el *E* el mayoritario con una abundancia nueve veces mayor que el conformero *Z*, de acuerdo a la medición de las integrales.



Esquema 32. Equilibrio conformacional del compuesto **77b**.

Para asignar las señales de los protones aromáticos de **77b-E** se consideró que la presencia del grupo carbamato provoca que el protón H7 se desplace a altas frecuencias, ya que se encuentra en el cono de desprotección del grupo carbonilo. Para estos casos se espera una señal ancha, dado el equilibrio conformacional antes mencionado. Así, la señal doble ancha en 7.84 ppm se identificó como H7. Por lo tanto, la señal doble en 7.37 ppm ($J = 7.6$ Hz) se asignó a H4. Para asignar los protones H6 y H5 se recurrió al desacoplamiento homonuclear de espines (Figura 57, trazo superior). De esta manera, al irradiar la señal de H7 en 7.84 ppm, la señal triple en 7.36 ppm ($J = 7.9$ Hz) se convirtió en doble, por lo que se asignó a H6 y la señal triple en 7.11 ppm ($J = 7.5$ ppm) se asignó a H5 (Figura 57, trazo superior).

La señal simple ancha en 6.16 ppm le corresponde al protón H8a y la señal simple ancha en 3.31 ppm se debe al grupo hidroxilo que se encuentra en la posición C-3a. El sistema AB en 3.18 y 3.10 ppm ($J = 18.0$ Hz) se asignó a los protones H3. Finalmente, la señal simple en 1.57 ppm se asignó a los protones del grupo *terc*-butilo.

La presencia del conformero minoritario Z se evidencia al encontrar en el espectro de RMN de ^1H de la figura 57 algunas señales iguales a las del conformero mayoritario pero en proporción *E*:*Z* 9:1 y con un desplazamiento hacia frecuencias menores. Las señales en 3.17 y 3.00 ppm ($J = 18.0$ Hz) características de un sistema de acoplamiento AB se asignaron a los protones H3 de este conformero y la señal simple en 1.50 ppm se asignó a los protones del grupo *terc*-butilo del carbamato. El valor de la integral de esta señal en ambos conformeros permitió determinar la relación *E*:*Z*.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 58) se asignó en base al espectro de RMN de ^1H ya asignado y al diagrama de correlación HMQC (Figuras 59 y 60). Así en la figura 58 se observan las señales para los carbonos unidos a hidrógeno, C6 en 131.7 ppm, C5 en 124.4 ppm, C4 en 124.2 ppm, C7 en 116.0 ppm, C8a en 97.2 ppm, C3 en 41.2 ppm y los carbonos de los metilos del grupo *terc*-butilo en 28.3 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figuras 61 y 62). La señal en 172.6 ppm se asignó al grupo carbonilo de lactona, por su desplazamiento químico característico y por sus correlaciones a dos enlaces con los protones H3-*E* (3.18 y 3.10 ppm) y a tres enlaces con el protón H8a en 6.16 ppm. La señal en 141.2 ppm se asignó a C7a por su correlación a tres enlaces con el protón H4 en 7.37 ppm y con el protón H8a en 6.16 ppm. La señal en 131.0 ppm se asignó a C3b, ya que muestra una correlación a dos enlaces con H4 (7.37 ppm) y a tres enlaces con H7 (7.84 ppm), H5 (7.11 ppm), H8a (6.16 ppm) y las señales de los protones H3-*E* (3.18 y 3.10 ppm). La señal

en 83.3 ppm se asignó a el carbono cuaternario del grupo *terc*-butilo, ya que muestra una correlación a dos enlaces con las señal de los metilos del grupo *terc*-butilo, que aparecen en 1.57 ppm para el confórmero *E*. La señal que aparece en 80.6 ppm se asignó a C3a por su correlación a dos enlaces con el sistema AB que aparecen en 3.18 y 3.10 ppm (H3-*E*) y a tres enlaces con la señal en 7.37 ppm (H4). Finalmente, el carbonilo del grupo carbamato se asignó a la señal que aparece en 151.3 ppm.

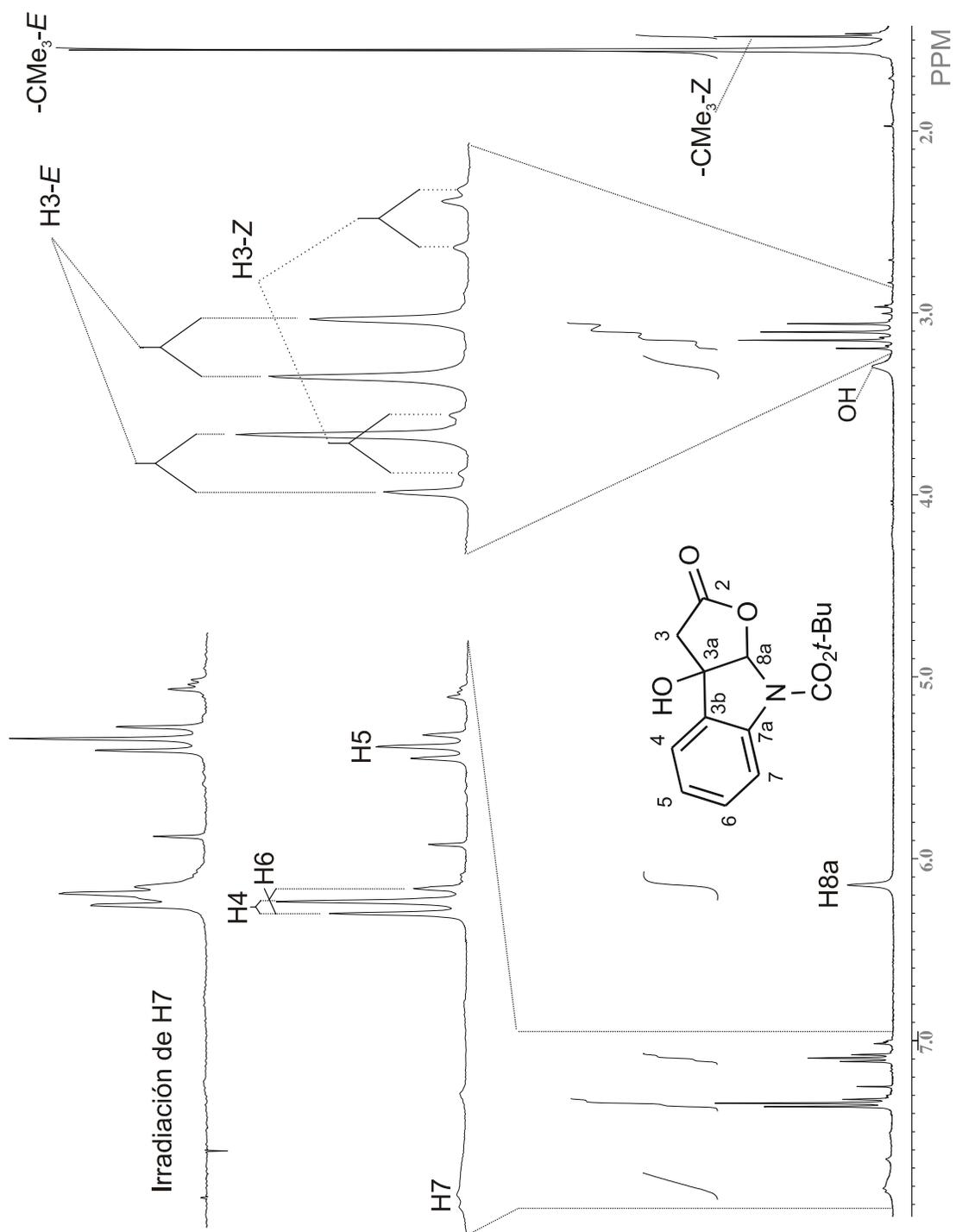


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H de **77b** en CDCl_3 a 400 MHz.

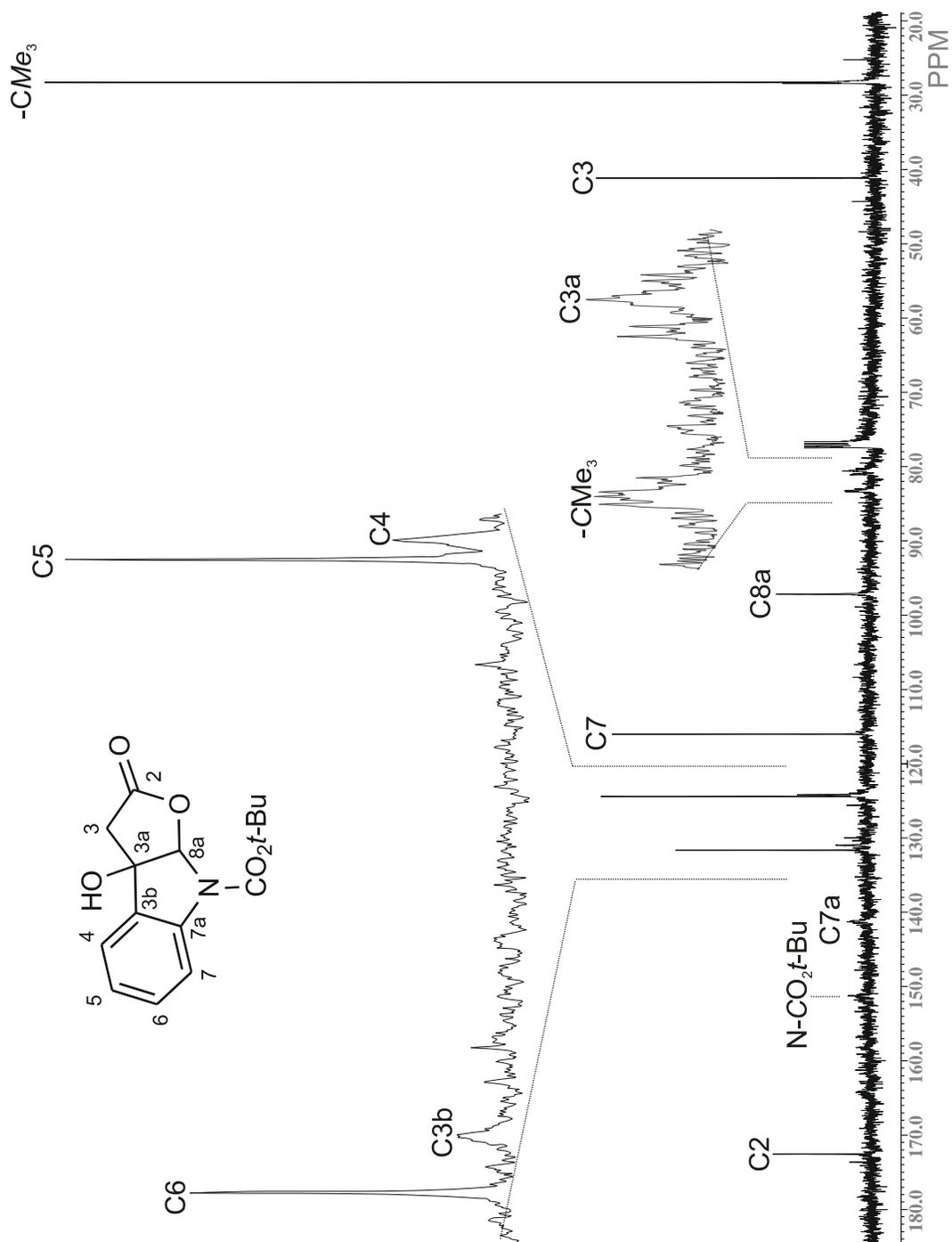


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C de **77b** en CDCl_3 a 100 MHz.

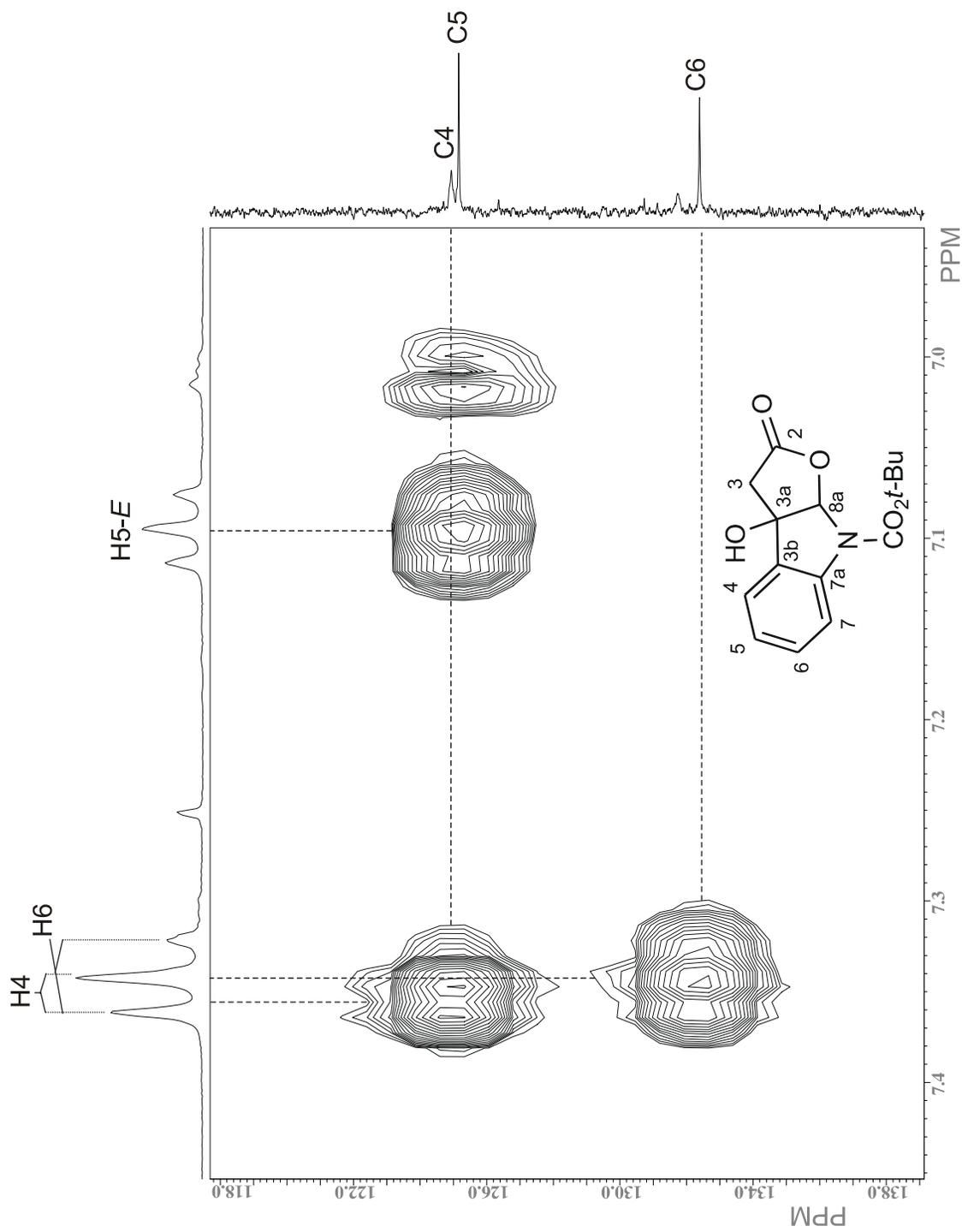


Figura 59. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **77b** en CDCl_3 a 400 MHz.

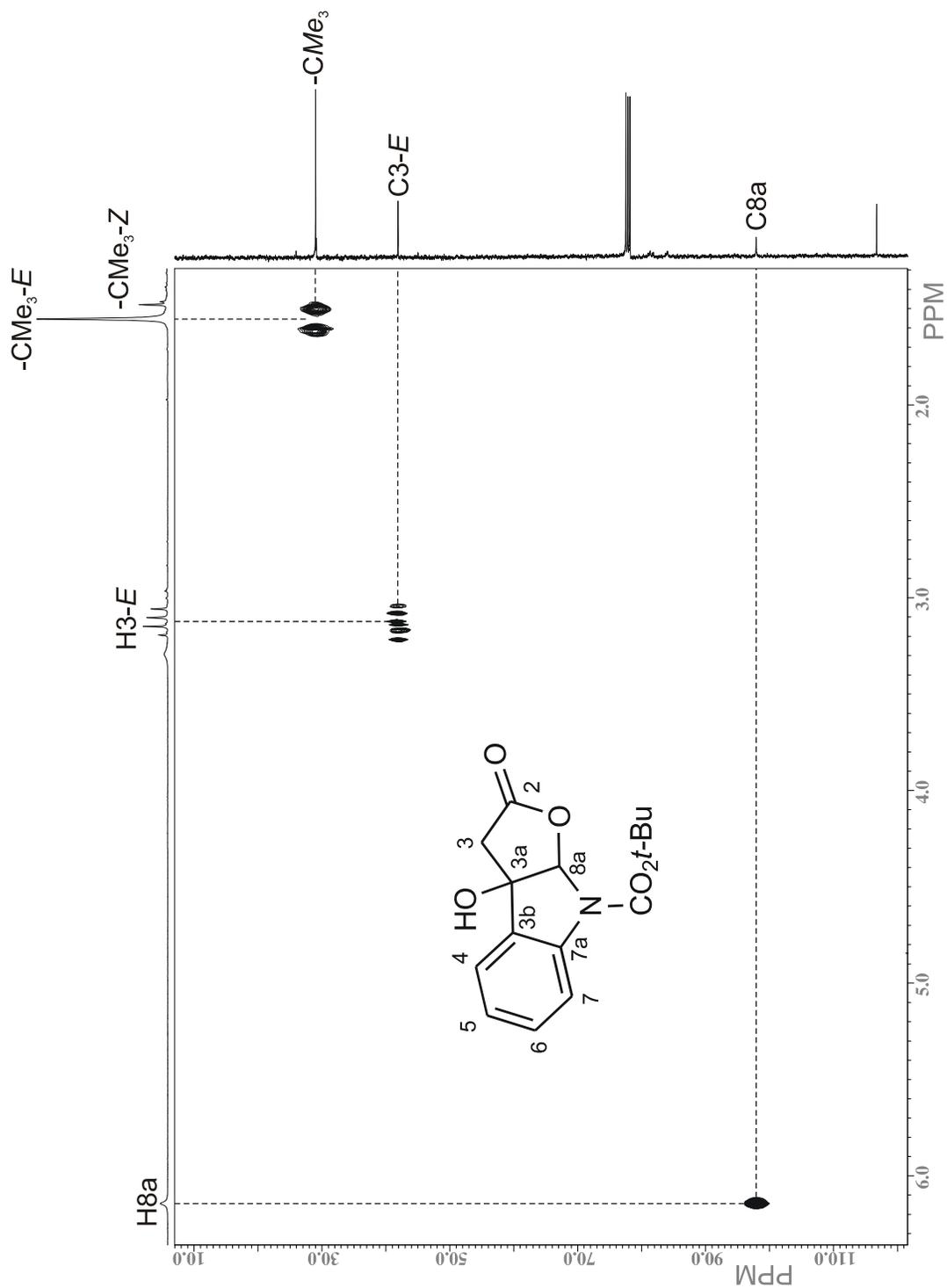


Figura 60. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **77b** en CDCl_3 a 400 MHz.

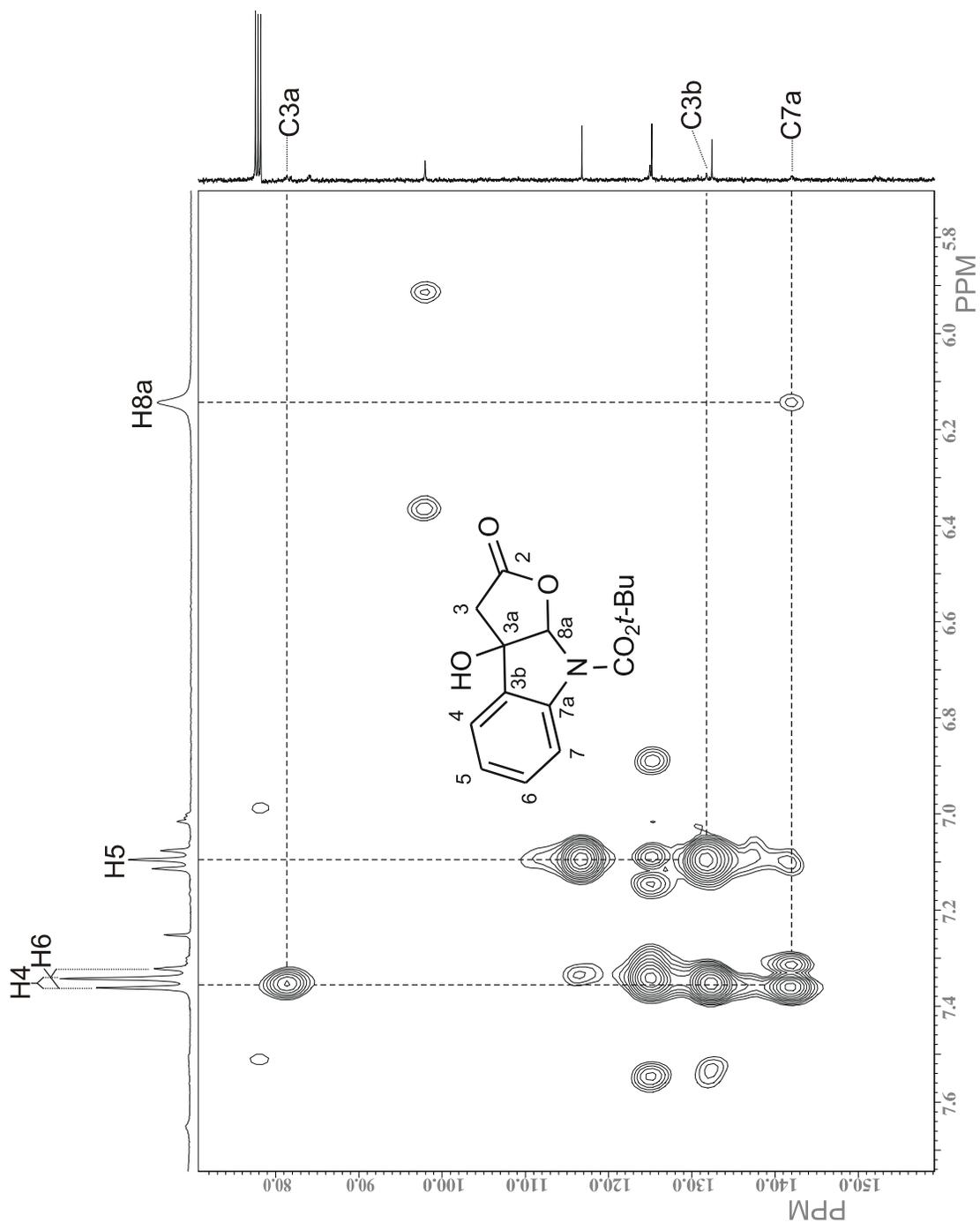


Figura 61. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **77b** en CDCl_3 a 400 MHz.

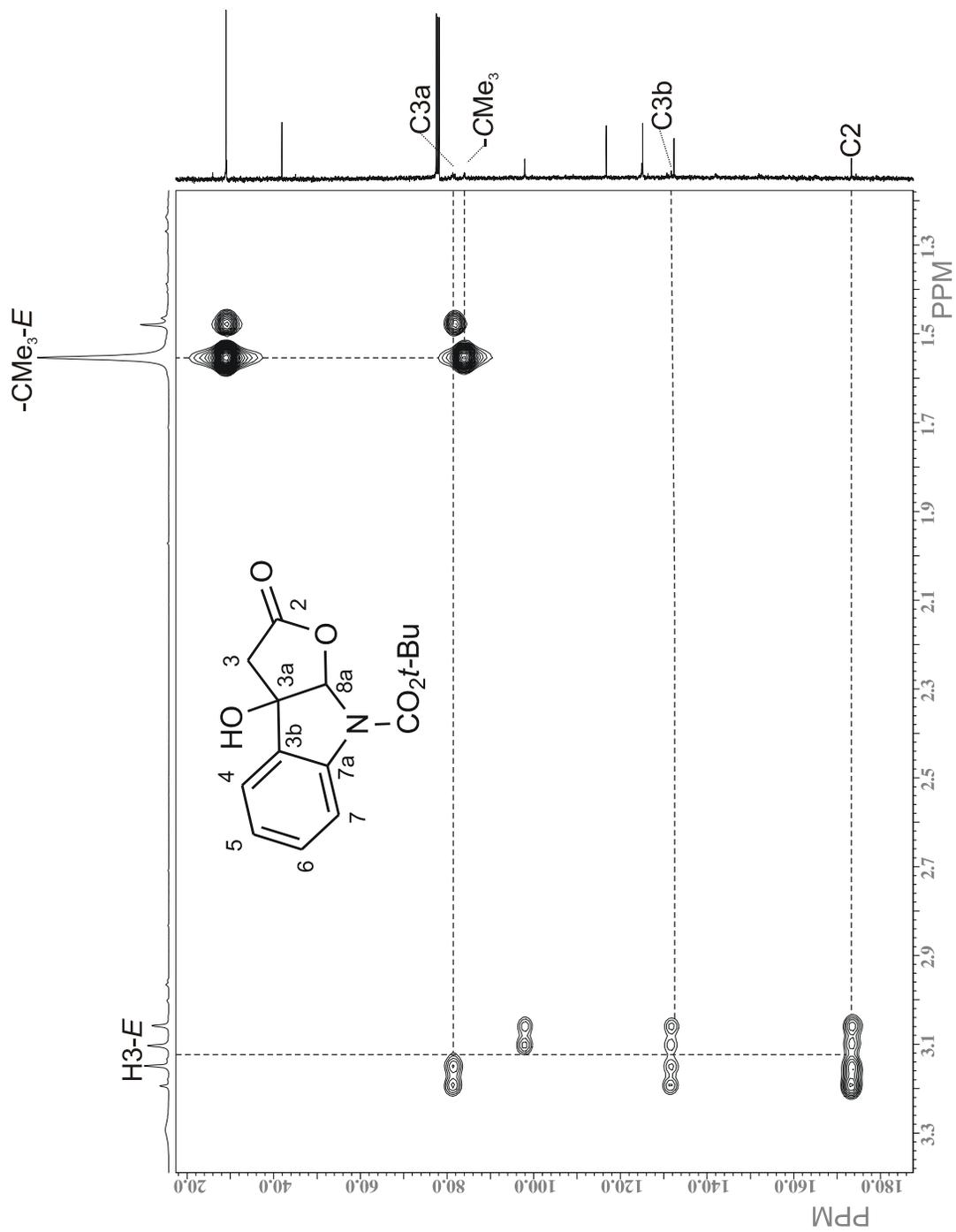


Figura 62. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **77b** en CDCl_3 a 400 MHz.

6. Conclusiones

En el presente trabajo de tesis se desarrolló una metodología sencilla, económica y en un solo paso para la síntesis de oligómeros de indol N-carbometoxilados, usando ClCO_2Me y $t\text{-BuNH}_2$, como catalizador básico. De esta forma se obtuvieron el dímero de indol **15h** (50%) en rendimiento similar al encontrado en la literatura,⁹ y el trímero de indol **18p**, del cual no se tienen antecedentes de su síntesis. Es posible que esta metodología sea eficiente, al emplear otros sustratos indólicos y diversos cloroformatos de alquilo, en la síntesis de dímeros de indol con potencial actividad biológica.

Se llevó a cabo la síntesis del derivado protegido con Boc **71b** a partir de indol (**1**) y posteriormente, se oxidó con DMD al oxindol **73b**. Cuando **73b** se trató con metilamina se obtuvo el derivado urea **74**. Al comparar la reactividad de **73b** con su análogo carbometoxilado **73a**, se establece que ambos compuestos dan lugar a la urea **74** en rendimiento cuantitativo, indicando que tanto el grupo metilo como el grupo *terc*-butilo más voluminoso son sustituidos por el grupo amino de la metilamina.

Asimismo, se llevó a cabo la síntesis de las *N*-carboalcoxiindolilacetamidas **72a-d**. Los derivados **72a,d** se oxidaron a los furoindoles correspondientes **77a,b** para estudiar el efecto de los sustituyentes metilo y *terc*-butilo en el grupo carbamato mediante la Resonancia Magnética Nuclear Dinámica, en donde se observa que el efecto dinámico es más lento para **77b**, debido al impedimento estérico que genera el grupo *terc*-butilo más voluminoso. Al llevar a cabo cálculos de la barrera rotacional de ambos furoindoles a nivel de mecánica molecular y cálculos semiempíricos, no se encontró una diferencia significativa entre el valor de las barreras, indicando que estos niveles de teoría no reproducen el efecto observado experimentalmente.

Finalmente, al llevar a cabo la caracterización de todos los compuestos obtenidos en este trabajo mediante espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C en una y dos dimensiones se concluye que en los compuestos con un grupo carbamato en el nitrógeno indólico existe un efecto dinámico debido a la rotación impedida de dicho grupo. En todos los casos se determinó que la conformación preferida es aquella donde el grupo carbonilo se encuentra en posición *syn* periplanar hacia el protón H7, hecho que se comprobó para **15h** mediante su difracción de rayos X.

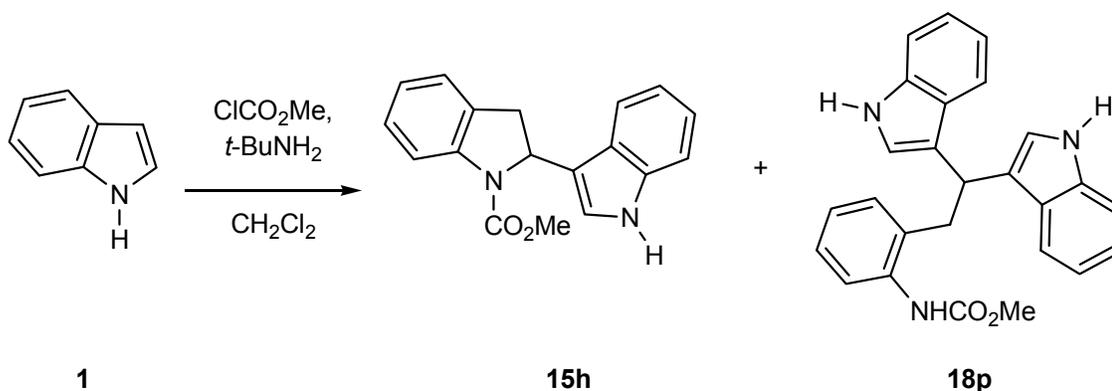
7. Parte Experimental

7.1. Generalidades

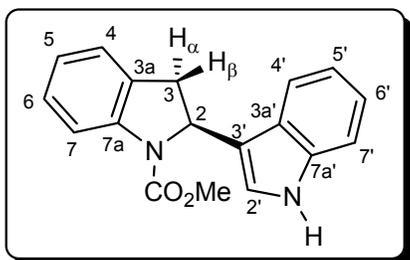
Los compuestos sintetizados se purificaron a través de columna cromatográfica rápida (flash)⁵⁰ utilizando sílica gel 60 de Merck de 230-400 mallas. La cromatografía analítica en capa fina se hizo usando placas de aluminio con sílica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) con indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV de 254 nm. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi B540 utilizando tubos capilares abiertos y no están corregidos. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 2000 FT-IR. Los espectros de masa de baja resolución se obtuvieron en un espectrómetro Varian Saturn 2000 IT a 20 y 70 eV y a una temperatura de 170 °C. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron a temperatura variable en un espectrómetro JEOL Eclipse 400 a 400 y 100 MHz, respectivamente, empleando CDCl₃, DMSO-*d*₆ y CDCl₂CDCl₂ como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) a frecuencias altas a partir del TMS y las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz. La difracción de Rayos X de monocristal se realizó en un difractómetro Nonius CAD4 usando radiación monocromática de Cu, K α ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$). Los datos de difracción fueron corregidos para la absorción usando el software RefDelf y las estructuras fueron resueltas por métodos directos usando el programa SIR-97, ambos incluidos en el paquete WINGX v1.6. El refinamiento estructural fue llevado a cabo por el método de mínimos cuadrados de matriz completa en F^2 . Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno fueron refinados isotrópicamente.

7.2. Oligomerización del indol (1)

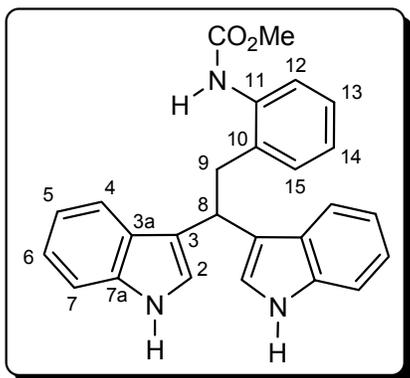
Procedimiento para la obtención y datos espectroscópicos de los compuestos **15h** y **18p**.



A una solución de 1 g (8.5 mmoles) de indol (**1**) en CH₂Cl₂ se agregaron 10 equivalentes de *tert*-butilamina (6.26 g, 9 mL). La mezcla se colocó en baño de hielo y se agregaron gota a gota 8 equivalentes de ClCO₂Me (5 mL, 6.11 g), formándose un precipitado blanco. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Posteriormente, se agregaron 50 mL de CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 × 20 mL), con solución saturada de NH₄Cl (2 × 20 mL) y con solución saturada de NaCl (2 × 20 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía rápida en sílica gel usando como eluyente hexano/AcOEt (4:1 v/v).

N-Metoxicarbonil-2-(3'-indolil)indolina (15h)

Obtenido a partir de **1** como cristales incoloros (0.62 g, 50%), p.f. 172-173 °C (CH₂Cl₂). P.M. 292.34 g/mol. **RMN de ¹H**, DMSO-*d*₆, δ 10.95 (1H, sa, NH); 7.74 (1H, sa, H7); 7.36 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, H7'); 7.24 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, H4); 7.23 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, H6); 7.12 (1H, s, H2'); 7.11 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H4'); 7.04 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H6'); 7.02 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H5); 6.86 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H5'); 5.76 (1H, dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, H2); 3.71 (1H, dd, *J* = 16.3, 10.4 Hz, H3_α); 3.63 (3H, s, CO₂Me); 3.04 (1H, dd, *J* = 16.3, 1.7, H3_β). **RMN de ¹³C**, DMSO-*d*₆, δ 153.1 (CO₂Me); 142.0 (C7_a); 136.7 (C7_a'); 130.7 (C3_a); 127.4 (C6); 124.9 (C4); 124.5 (C3_a'); 122.8 (C5); 122.6 (C2'); 121.1 (C6'); 118.7 (C5'); 118.6 (C4'); 116.7 (C3'); 114.4 (C7); 111.8 (C7'); 56.2 (C2); 52.3 (CO₂Me); 36.2 (C3). **IR** (KBr) ν_{\max} 3310 (N-H), 2961, 2920, 2852 (C-H), 1678 (C=O), 1599, 1485, 1453, 1430, 1397 (C=C aromáticos) cm⁻¹. **EMIE** *m/z* (intensidad relativa) 293 [M+1]⁺ (19), 292 [M]⁺ (100), 291 (14), 233 (41), 232 (12), 117 (25).

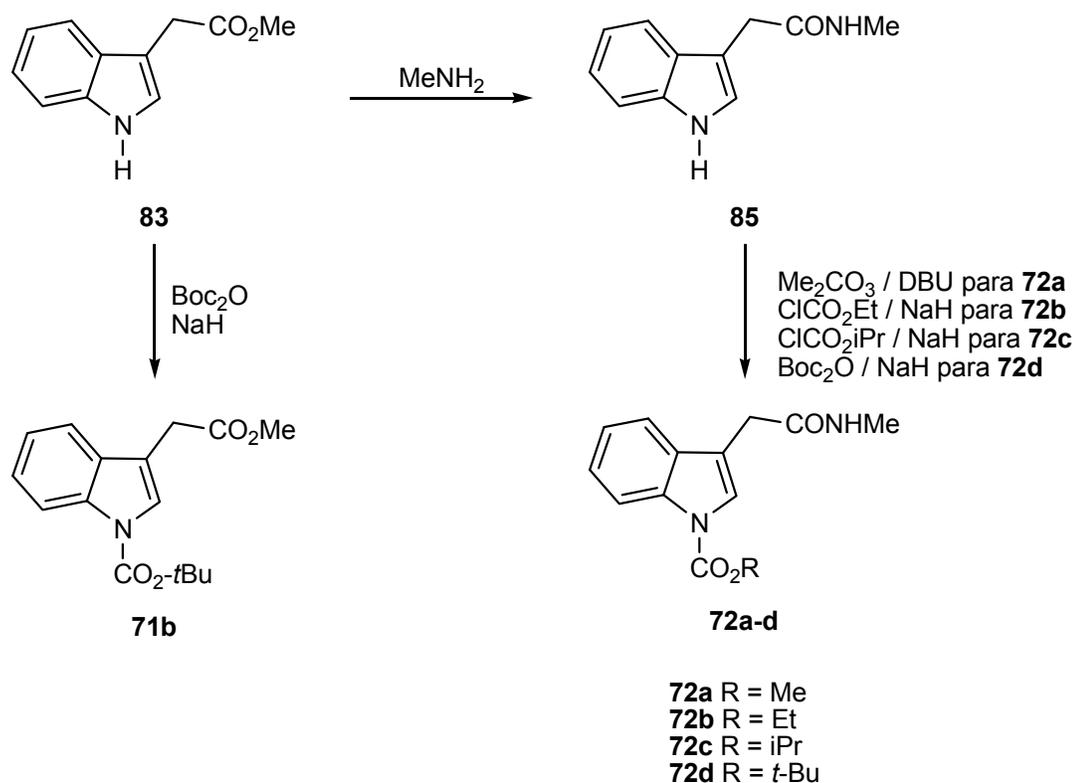
N-Metoxicarbonil-2-[2,2-bis-(1H-indol-3-il)-etil]fenilamina (18p)

Obtenido a partir de **1** como aceite amarillo (0.14 g, 12%). P.M. 409.49 g/mol. **RMN de ¹H**, DMSO-*d*₆, δ 10.70 ppm (2H, da, NH); 8.91 (1H, sa, NH-CO₂Me); 7.50 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H4); 7.26 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H7); 7.21 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H12); 7.14 (2H, d, *J* = 2.2 Hz, H2); 7.04 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H13); 6.99 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H15); 6.98 (2H, t, *J* = 7.8 Hz, H6); 6.86 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H14); 6.85 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H5); 4.77 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H8); 3.65 (3H, s, NH-CO₂Me); 3.48 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, H9). CDCl₃, δ 8.20 ppm (2H, sa, NH); 7.43 (1H, sa, H12); 7.40 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, H4); 7.30 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H7); 7.18 (1H,

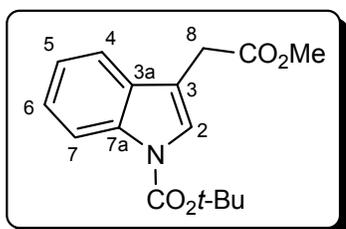
d, $J = 7.7$ Hz, H15); 7.12 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H13); 7.12 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H6); 7.00 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H14); 6.96 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H5); 6.94 (2H, d, $J = 1.9$ Hz, H2); 5.92 (1H, sa, NH-CO₂Me); 4.70 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H8); 3.54 (3H, s, NH-CO₂Me); 3.48 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H9). **RMN de ¹³C**, DMSO-*d*₆, δ 155.3 (NH-CO₂Me); 136.4 (C7a); 136.1 (C11); 136.0 (C10); 129.9 (C15); 126.6 (C3a); 126.1 (C12); 126.0 (C13); 124.9 (C14); 122.2 (C2); 120.6 (C6); 119.0 (C4); 118.3 (C3); 117.9 (C5); 111.3 (C7); 51.7 (NH-CO₂Me); 36.8 (C9); 33.3 (C8). CDCl₃, δ 154.8 (NH-CO₂Me); 136.8 (C7a); 136.0 (C11); 132.0 (C10); 130.5 (C15); 126.9 (C3a); 126.7 (C6); 124.7 (C14); 123.0 (C12); 122.0 (C2); 122.0 (C13); 119.6 (C4); 119.3 (C5); 118.9 (C3); 111.3 (C7); 52.2 (NH-CO₂Me); 37.5 (C9); 36.3 (C8).

7.3. N-carboalcoxilaciones

Procedimiento para la obtención y datos espectroscópicos de los compuestos **71b**, **72a-d**.

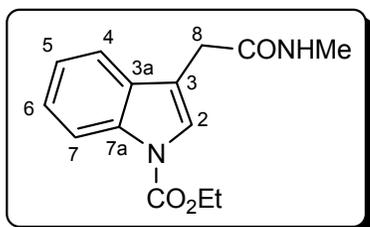


A una solución del indol apropiado **83** (1 g, 5.3 mmoles) u **85** (0.1 g, 0.53 mmoles) en 20 mL de THF seco se adicionó el cloroformiato o carbonato correspondientes: Boc_2O (1.2 eq, 1.5 mL, 1.4 g) para obtener **71b**, ClCO_2Et (1.5 eq, 0.09 g, 0.08 mL), para obtener **72b**, ClCO_2iPr 1M en tolueno (2 eq, 0.13 g, 1.1 mL) para obtener **72c** y Boc_2O (1.2 eq, 0.15 mL, 0.14 g) para obtener **72d**. La mezcla se colocó en baño de hielo y se agregó 1 eq. de NaH (0.13 g para **83** y 0.013 g para **85**). Para **72a** se disolvió 1g de **85** en 30 mL de Me_2CO_3 con 1.2 eq de DBU (0.15 mL). La reacción, en todos los casos, se llevó a reflujo por 4 h. Posteriormente, se agregaron 50 mL de AcOEt y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 × 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía rápida en sílica gel, eluyendo con hexano/AcOEt (4:1 v/v) para **71b** y **72a-c** y por cristalización con AcOEt para **72d**.

N-Carbo-*tert*-butoxi-3-indolilacetato de metilo (71b)

Obtenido a partir de **83** como un aceite amarillo (1.3 g, 88%), P.M. 321.33 g/mol. **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 8.14 (1H, da, H7); 7.57 (1H, s, H2); 7.52 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4); 7.32 (1H, td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, H6); 7.24 (1H, td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, H5), 3.71 (2H, d, $J = 0.7$ Hz, H8); 3.70 (3H, s, CO_2Me); 1.66 (9H, s, $\text{N-CO}_2t\text{-Bu}$).

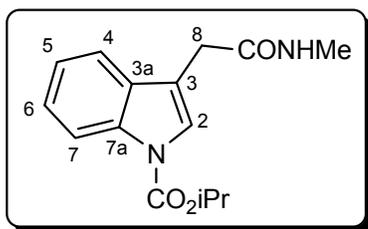
RMN de ^{13}C , CDCl_3 , δ 171.6 (CO_2Me), 149.6 ($\text{N-CO}_2t\text{-Bu}$), 135.4 (C7a), 130.1 (C3a), 124.6 (C6), 124.5 (C2), 122.7 (C5), 119.0 (C4), 115.3 (C7), 113.1 (C3), 83.7 (CMe_3), 52.2 (CO_2Me), 31.0 (C8), 28.2 (CMe_3).

(N-Carboetoxi-1H-indol-3-il)metilacetamida (72b)*

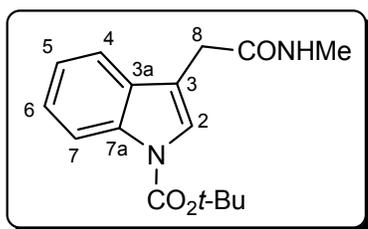
Obtenido de **85** como cristales incoloros (0.11 g, 78%), p.f. 149-150 °C. P.M. 260.29 g/mol. **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 8.19 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H7); 7.59 (1H, s, H2); 7.52 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4); 7.38 (1H, td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, H6); 7.29 (1H, td, $J = 7.8$ Hz, 1.3 Hz, H5); 5.61 (1H, sa, NHMe); 4.49 (2H, c, $J =$

7.1 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.68 (2H, s, H8); 2.74 (3H, d, $J = 5.1$ Hz, NHMe); 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 170.8 (CONHMe), 150.9 ($\text{N-CO}_2\text{Et}$), 135.7 (C7a), 129.9 (C3a), 125.3 (C6), 124.7 (C2), 123.5 (C5), 119.2 (C4), 115.6 (C7), 114.7 (C3), 63.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33.2 (C8), 26.6 (CONHMe), 14.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$). **IR** (KBr) ν_{max} 3440 (N-H), 3278, 2918, 2850 (C-H), 1734 (C=O), 1638, 1457, 1400 cm^{-1} (C=C aromáticos). **EMIE** m/z (intensidad relativa), 261 $[\text{M}+1]^+$ (19), 260 $[\text{M}]^+$ (73), 202 (36), 158 (29), 130 (100).

* Los datos espectroscópicos de **72a** se encuentran reportados en la referencia 28.

(N-Carboisopropoxi-1H-indol-3-il)metilacetamida (72c)

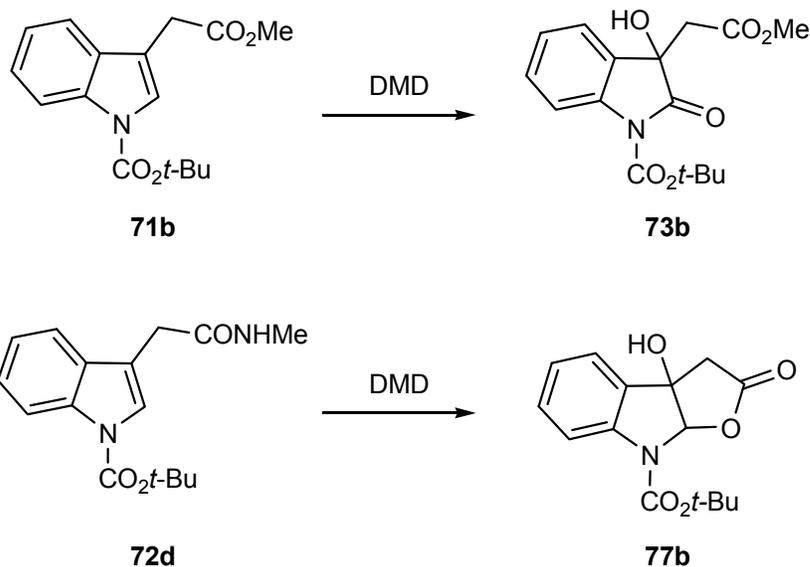
Obtenido de **85** como cristales incoloros (0.12 g, 84%), p.f. 153-155 °C. P.M. 274.32 g/mol. **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 8.18 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H7); 7.59 (1H, s, H2); 7.50 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4); 7.37 (1H, td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, H6); 7.28 (1H, td, $J = 7.5$ Hz, 1.1 Hz, H5); 5.69 (1H, sa, NHMe); 5.27 (1H, sep, $J = 6.2$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.67 (2H, s, H8); 2.74 (3H, d, $J = 4.8$ Hz, NHMe); 1.46 (6H, d, $J = 6.2$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 170.8 (CONHMe), 150.5 (N-CO₂iPr), 135.8 (C7a), 129.9 (C3a), 125.2 (C6), 124.8 (C2), 123.3 (C5), 119.2 (C4), 115.5 (C7), 114.4 (C3), 71.8 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.1 (C8), 26.6 (CONHMe), 22.1 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). **IR** (KBr) ν_{max} 3440 (N-H), 3279, 2984, 2924 (C-H), 1727 (C=O), 1640, 1574, 1455 cm^{-1} (C=C aromáticos). **EMIE** m/z (intensidad relativa), 274 $[\text{M}]^+$ (53), 188 (20), 174 (14), 172 (11), 131 (13), 130 (100), 129 (10).

(N-Carbo-*tert*-butoxi-1H-indol-3-il)metilacetamida (72d)

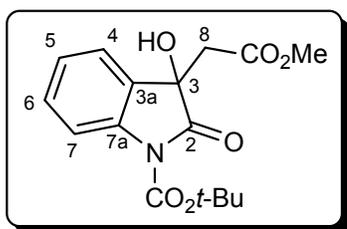
Obtenido de **85** como cristales incoloros (0.14 g, 90%), p.f. 169-170 °C. P.M. 288.35 g/mol. **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 8.16 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H7); 7.55 (1H, s, H2); 7.50 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4); 7.36 (1H, td, $J = 7.3, 0.7$ Hz, H6); 7.26 (1H, td, $J = 7.5$ Hz, 0.7 Hz, H5); 5.71 (1H, sa, NHMe); 3.67 (2H, s, H8); 2.73 (3H, d, $J = 4.7$ Hz, NHMe); 1.68 (9H, s, $-\text{CMe}_3$). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 170.8 (CONHMe), 149.6 (N-CO₂*t*-Bu), 135.8 (C7a), 130.0 (C3a), 125.0 (C6), 125.0 (C2), 123.1 (C5), 119.1 (C4), 115.5 (C7), 114.0 (C3), 84.1 ($-\text{CMe}_3$), 33.2 (C8), 28.3 ($-\text{CMe}_3$), 26.6 (CONHMe). **IR** (KBr) ν_{max} 3439 (N-H), 3282, 2919, 2850 (C-H), 1727 (C=O), 1642, 1572, 1456 cm^{-1} (C=C aromáticos). **EMIE** m/z (intensidad relativa), 288 $[\text{M}]^+$ (4), 232 (28), 189 (13), 188 (52), 131 (12), 130 (100), 129 (11), 57 (16).

7.4. Oxidaciones con DMD

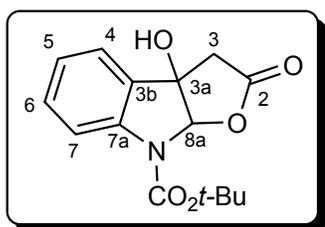
*Procedimiento para la obtención y datos espectroscópicos de los compuestos **73b** y **77b**.*



A una solución del indol apropiado **71b** (0.25 g, 0.86 mmol) ó **72d** (0.25 g, 0.87 mmol) en acetona (10 mL) se adicionaron 7 equivalentes de NaHCO_3 disueltos en la mínima cantidad de agua. A la mezcla resultante se adicionó, en un intervalo de 10 minutos y a temperatura ambiente, 5 equivalentes de oxono y 5 mg de EDTA disódico disueltos en la mínima cantidad de agua. Después de concluida la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h para **71b** y bajo reflujo por 3 h para **72d**. Una vez finalizada la reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, se filtraron los sólidos y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 50 mL de AcOEt. La fase orgánica se separó y se lavó con solución saturada de NaCl (2 × 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano/AcOEt (4:1 v/v) para **73b** y hexano/AcOEt (2:1 v/v) para **77b**.

N-Carbo-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-2-oxo-(3-indolil)acetato de metilo (73b)

Obtenido de **71b** como aceite amarillo (0.2 g, 73%), P.M. 353.33 g/mol. **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 7.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H7); 7.40 (1H, dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz, H4); 7.37 (1H, td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, H6); 7.19 (1H, td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, H5-*E*); 7.11 (1H, td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, H5-*Z*); 4.46 (1H, sa, OH); 3.64 (3H, s, CO_2Me); 3.26 y 3.15 (1H, AB, $J = 18$ Hz, H8-*Z*); 3.05 y 2.94 (1H, AB, $J = 15.9$ Hz, H8-*E*); 1.64 (3H, s, N- $\text{CO}_2\text{t-Bu-E}$); 1.58 (3H, s, N- $\text{CO}_2\text{t-Bu-Z}$). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 175.1 (C2-*E*), 172.5 (C2-*Z*), 170.5 (CO_2Me), 149.0 (N- $\text{CO}_2\text{t-Bu}$), 139.8 (C7a), 131.5 (C3a-*Z*), 130.6 (C6), 128.1 (C3a-*E*), 125.1 (C5-*E*), 124.4 (C5-*Z*), 123.8 (C4), 115.6 (C7), 84.9 (CMe), 73.3 (C3), 52.3 (CO_2Me), 41.6 (C8-*E*), 41.3 (C8-*Z*), 28.3 (CMe₃-*Z*), 28.2 (CMe₃-*E*). **IR** (KBr) ν_{max} 3442 (O-H), 2980, 2932 (C-H), 1790, 1731 (C=O), 1610, 1482, 1468, 1439 cm^{-1} (C=C aromáticos).

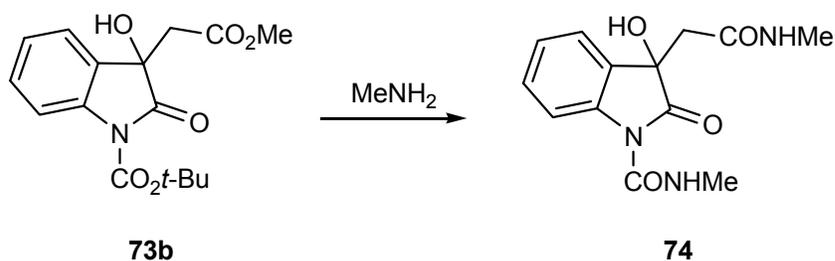
3a-Hidroxi-2-oxo-2,3-3a,8a-tetrahidro-8*H*-furo-[2,3-*b*]indol-8-carboxilato de *tert*-butilo (77b)*

Obtenido de **72d** como aceite amarillo (0.24 g, 94%), P.M. 291.30 g/mol. **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 7.84 (1H, da, $J = 7.7$ Hz, H7); 7.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H4), 7.36 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, H6); 7.11 (1H, t, $J = 7.5$ ppm, H5); 6.16 (1H, sa, H8a), 3.31 (1H, sa, OH), 3.18 y 3.10 (2H, AB, $J = 18.0$ Hz, H3-*E*); 3.17 y 3.00 (2H, AB, $J = 18$ Hz, H3-*Z*); 1.57 (9H, s, N- $\text{CO}_2\text{t-Bu-E}$); 1.50 (9H, s, N- $\text{CO}_2\text{t-Bu-Z}$). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 172.6 (C2-*E*), 151.3 (N- $\text{CO}_2\text{t-Bu}$), 141.2 (C7a), 131.7 (C6), 131.0 (C3b), 124.4 (C5), 124.2 (C4), 116.0 (C7), 97.2 (C8a), 83.3 (CMe₃), 80.6 (C3a), 41.2 (C3-*E*), 28.3 (CMe₃). **IR** (KBr) ν_{max} 3407 (O-H), 2986, 2930 (C-H), 1789 (C=O), 1608 (C=C aromáticos), 1483, 1387 cm^{-1} . **EMIE** m/z (intensidad relativa), 292 (4), 291 $[\text{M}]^+$ (8), 235 (11), 191 (52), 163 (21), 146 (13), 132 (36), 120 (9), 57 (100), 41 (14).

* Los datos espectroscópicos de **77a** se encuentran reportados en la referencia 28.

7.5. Obtención de la *N*-metilaminocarbonil-3-hidroxicarbonil-2-oxo-(3-indolil)metilacetamida (**74**)

Procedimiento para la obtención y datos espectroscópicos del compuesto 74.



Se disolvieron 0.25 g (0.78 mmoles) del oxindol **73b** en MeNH₂ al 40% en agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Pasado este tiempo se extrajo con 50 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl (2 × 20 mL) y con solución saturada de NaCl (2 × 20 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se cristalizó en Et₂O. *

* Los datos espectroscópicos del compuesto **74** se encuentran reportados en la referencia 28.

8. Referencias

1. Baeyer, A., *Ann. Chem.*, **140**, 295 (1866).
2. Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F. en "*Heterocyclic chemistry*", Chapman & Hall, 3a ed. (1996).
3. Rose, W. C., *Physiol. Rev.*, **18**, 109 (1938).
4. Kogl, F., Haagen-Smit, A. J. y Erxleben, Z., *Physiol.*, **214**, 241 (1933).
5. Speeter, M. E., Heinzleman, R. V. y Weisblat, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5515 (1951).
6. Sánchez-Zavala, M., Oxidación de derivados indólicos con dimetildioxirano y su aplicación en la síntesis de productos naturales. Tesis de doctorado. Centro de Investigaciones Químicas, U.A.E.H. Pachuca, Hidalgo (2007).
7. Stoll, A. y Hofmann, A., *Helv. Chim. Acta*, **26**, 944 (1943).
8. Koch, E., Bisindoles: Synthesis and reactions. Tesis de doctorado. Departamento de Química, The Royal Institute of Technology KTH, Estocolmo, Suecia (1999).
9. Pal, B., Sessa-Giri, V. y Jaisankar, P., *Cat. Comm.*, **6**, 711 (2005).
10. G. F. Smith, en "*Advances in Heterocyclic Chemistry*", Vol 2, Katritzky, A.R. y Boulton A.J. Eds. Academic Press, New York, p 300 (1963).
11. Smith, G. F., *Chem. Ind.*, 1451 (1954).
12. Jossang, A., Fodor, P., y Bodo, B., *J. Org. Chem.*, **63**, 7162 (1998).
13. Norton, R. S. y Wells, R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3628 (1982).
14. Hodder, A. R. y Capon, R. J., *J. Nat. Prod.*, **54**, 1661 (1991).
15. Wu, Y., Lobeck, W. G., Ryan, R. P. y Gomoll, A. W., *J. Med. Chem.* **15**, 529 (1972).
16. Pore, D. M., Desai, U. V., Thopate, T. S. y Wadgaonkar, P. P., *ARKIVOC*, **12**, 75 (2006).
17. Carter, D. S. y Van Vracken, D. L., *J. Org. Chem.*, **64**, 8537 (1999).
18. Kinashi, H., Suzuki, Y., Takeuchi, S. y Kawarada, A., *Agr. Biol. Chem.*, **40**, 2465 (1976).

19. Suzuki, Y., Kinashi, H., Takeuchi, S. y Kawarada, A., *Phytochemistry*, **16**, 635 (1977).
20. Ohmoto, T., Yamaguchi, K., e Ikeda, K., *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 578 (1988).
21. Monde, K., Sasaki, K., Shirata, A. y Takasugi, M., *Phytochemistry*, **30**, 2915 (1991).
22. Ubaidullaev, K., Shakirov, R. y Yunusov, S., *Khim. Prir. Soedin.* **12**, 553 (1976).
23. Tashkhodzhaev, B., Samikov, K., Yagudaev, M., Antsupova, T. P., Shakirov, R. y Yunusov, S., *Chem. Nat. Comp.*, **21**, 645 (1985).
24. Carlé, J. S., y Christophersen, C., *J. Org. Chem.*, **46**, 3440 (1981).
25. Jobst, J. y Hesse, O., *Liebigs Ann. Chem.*, **129**, 115 (1864).
26. Julian, P. L. y Pikel, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 563 (1935).
27. Witkop, B., *Heterocycles*, **49**, 9 (1998).
28. Suárez-Castillo, O. R., Sánchez-Zavala, M., Meléndez-Rodríguez, M., Castelán-Duarte, L. E., Morales-Ríos, M. S. y Joseph-Nathan, P., *Tetrahedron*, **62**, 3040 (2006).
29. Corey, P. F., y Ward, F. E., *J. Org. Chem.*, **51**, 1926 (1986).
30. Schmitz-DuMont, O. y Nicolajannis, B., *Ber. deut. chem. Ges.*, **63**, 323 (1930).
31. Chakrabarty, M., Khasnobis, S., Harigaya, Y. y Konda, Y., *Synth. Comm.*, **30**, 187 (2000).
32. Noland, W. E. C. y Kuryla, W. C., *J. Org. Chem.*, **25**, 486 (1960).
33. Ishii, H., Murakami, K., Saturada, E., Hosoya, K. y Murakami, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2377 (1988).
34. Noland, W. E. C. y Hammer, C. F., *J. Org. Chem.*, **25**, 1525 (1960).
35. Bourgeois, P., Mesdouze, J., y Philogène, E., *J. Het. Chem.*, **20**, 1043 (1983).
36. Yu, Q., Pei, X., Holloway, H., Greig, N. y Brossi, A., *J. Med. Chem.*, **40**, 2895 (1997).
37. Nakagawa, M., Kaneko, T., Yamaguchi, T., Kawashima, T., y Hino, T., *Tetrahedron*, **30**, 2591 (1974).

-
38. Saito, I., Matsuura, T., Nakagawa, M. y Hino, T., *Acc. Chem. Res.*, **10**, 346 (1977).
 39. Travis, B. R., Sivakumar, M., Hollist, G. O., y Borhan, B., *Org. Lett.*, **5**, 1031 (2003).
 40. Curci, R., Fiorentino, M. y Troisi, L., *J. Org. Chem.*, **45**, 4758 (1980).
 41. Zhang, X. y Foote, C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8867 (1993).
 42. Arellano-Pérez, O. G., Síntesis y estudio de los efectos dinámicos de furoindoles. Tesis de Licenciatura. Centro de Investigaciones Químicas, U.A.E.H. Pachuca, Hidalgo (2004).
 43. Cano-Escudero, I. Trabajo no publicado.
 44. Lambert, H. y Mazzola, E., en “*Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*”. Pearson, Prentice Hall, EUA, Cap.1 y 5 (2003).
 45. Suárez-Castillo, O. R., Contreras-Martínez, Y. M. A., Beiza-Grandos, L., Meléndez-Rodríguez, M., Villagómez-Ibarra, J. R., Torres-Valencia, J. M., Morales-Ríos, M. S. y Joseph-Nathan, P., *Tetrahedron*, **61**, 8809 (2005).
 46. Spartan '04, Wavefunction Inc., Irvine, CA (2003).
 47. Morales-Ríos, M. S. y Joseph-Nathan, P., *Magn. Res. Chem.*, **25**, 911 (1987).
 48. Morales-Ríos, M. S., Espiñeira, J. y Joseph-Nathan, P., *Magn. Res. Chem.*, **25**, 377 (1987).
 49. Smith, W. B. y Barfield, M., *Magn. Res. Chem.*, **31**, 696 (1993).
 50. Still, W. C., Kahn, M. y Mitra, A., *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (2003).

9. Apéndice

9.1. Cristalografía del compuesto **15h**

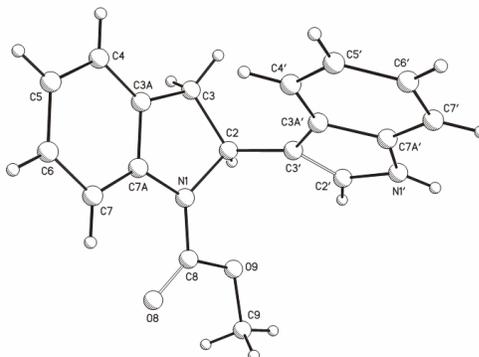
9.2. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **77a,b** en $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$.

9.3. Espectros de IR y masa de los compuestos **15h**, **72b-d**, **73b** y **77b**

9.1. Cristalografía del compuesto 15h

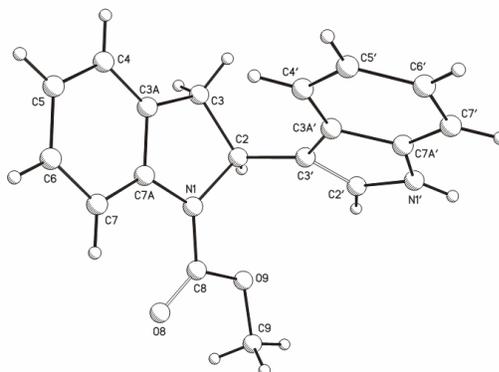
Tabla 2. Datos cristalográficos para el compuesto **15h**.

| Parámetro de cristal | |
|--|---|
| Fórmula | C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ |
| Tamaño (mm) | 0.42 x 0.24 x 0.18 |
| Sistema cristalográfico | Monoclínico |
| Grupo espacial | P2 ₁ /a |
| a (Å) | a = 7.736(4) |
| b (Å) | b = 24.096(3) |
| c (Å) | c = 7.989(5) |
| α | 90° |
| β | 101.71°(5) |
| γ | 90° |
| v (Å ³) | 1458.1(12) |
| ρ_{calcd} (gcm ⁻³) | 1.332 |
| Z | 4 |
| Colección de datos | |
| μ (mm ⁻¹) | 0.709 |
| T (K) | 293(2) |
| Intervalo de 2 θ (°) | 3.67-59.93 |
| Reflexiones colectadas | 2458 |
| Reflexiones únicas | 2124 |
| R _{int} (%) | 0.0001 |
| Reflexiones observadas | 2026 |
| Parámetros | 211 |
| R(%), R _w (%) | 4.8, 13.4 |
| ρ_{max} (e Å ⁻³) | 0.178 |

Tabla 3. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($\text{\AA} \times 10^3$) para **15h**

| Átomo | X | Y | Z | U (eq) |
|--------|----------|---------|----------|--------|
| C(2') | 1081(3) | 2075(1) | 4556(2) | 50(1) |
| C(2) | 2946(2) | 1517(1) | 6926(2) | 46(1) |
| C(3) | 3536(3) | 906(1) | 7138(2) | 52(1) |
| C(3') | 1318(2) | 1621(1) | 5588(2) | 42(1) |
| C(3A') | -277(2) | 1298(1) | 5140(2) | 40(1) |
| C(3A) | 2931(2) | 714(1) | 8713(2) | 45(1) |
| C(4') | -895(2) | 800(1) | 5699(2) | 46(1) |
| C(4) | 2784(3) | 186(1) | 9324(2) | 53(1) |
| C(5') | -2566(3) | 622(1) | 4986(2) | 55(1) |
| C(5) | 2153(3) | 116(1) | 10813(2) | 56(1) |
| C(6) | 1684(2) | 569(1) | 11663(2) | 52(1) |
| C(6') | -3664(3) | 928(1) | 3707(3) | 60(1) |
| C(7') | -3100(3) | 1413(1) | 3115(2) | 56(1) |
| C(7) | 1829(2) | 1103(1) | 11086(2) | 46(1) |
| C(7A) | 2460(2) | 1168(1) | 9590(2) | 41(1) |
| C(7A') | -1413(2) | 1594(1) | 3829(2) | 44(1) |
| C(9) | 2837(3) | 3124(1) | 8629(3) | 65(1) |
| O(8) | 2384(2) | 2298(1) | 10701(2) | 58(1) |
| O(9) | 2927(2) | 2554(1) | 8144(2) | 59(1) |
| N(1) | 2676(2) | 1659(1) | 8686(2) | 44(1) |
| N(1') | -543(2) | 2064(1) | 3502(2) | 52(1) |

Tabla 4. Distancias interatómicas en Å (sin incluir los átomos de H) para **15h**.



| Enlace | Distancia (Å) |
|---------------|----------------------|
| C(2')-C(3') | 1.361(3) |
| C(2')-N(1') | 1.363(3) |
| C(2)-C(3') | 1.498(3) |
| C(2)-N(1) | 1.503(2) |
| C(2)-C(3) | 1.539(3) |
| C(3)-C(3A) | 1.502(3) |
| C(3')-C(3A') | 1.441(3) |
| C(3A')-C(4') | 1.398(3) |
| C(3A')-C(7A') | 1.416(3) |
| C(3A)-C(4) | 1.377(3) |
| C(3A)-C(7A) | 1.386(3) |
| C(4')-C(5') | 1.371(3) |
| C(4)-C(5) | 1.384(3) |
| C(5')-C(6') | 1.399(3) |
| C(5)-C(6) | 1.373(3) |
| C(6)-C(7) | 1.380(3) |
| C(6')-C(7') | 1.365(3) |
| C(7')-C(7A') | 1.384(3) |
| C(7)-C(7A) | 1.388(3) |
| C(7A)-N(1) | 1.415(2) |
| C(7A')-N(1') | 1.369(2) |
| C(8)-O(8) | 1.215(2) |
| C(8)-O(9) | 1.334(2) |
| C(8)-N(1) | 1.349(2) |
| C(9)-O(9) | 1.434(3) |

Tabla 5. Ángulos de enlace (°) (sin incluir los átomos de H) para **15h**.

| Átomos | Ángulo (°) |
|---------------------|------------|
| C(3')-C(2')-N(1') | 110.61(18) |
| C(3')-C(2)-N(1) | 111.91(15) |
| C(3')-C(2)-C(3) | 115.17(16) |
| N(1)-C(2)-C(3) | 102.09(14) |
| C(3A)-C(3)-C(2) | 104.55(14) |
| C(2')-C(3')-C(3A') | 106.29(16) |
| C(2')-C(3')-C(2) | 123.83(17) |
| C(3A')-C(3')-C(2) | 129.86(16) |
| C(4')-C(3A')-C(7A') | 117.87(16) |
| C(4')-C(3A')-C(3') | 135.65(16) |
| C(7A')-C(3A')-C(3') | 106.47(16) |
| C(4)-C(3A)-C(7A) | 120.07(17) |
| C(4)-C(3A)-C(3) | 130.12(17) |
| C(7A)-C(3A)-C(3) | 109.80(16) |
| C(5')-C(4')-C(3A') | 119.37(17) |
| C(3A)-C(4)-C(5) | 119.05(18) |
| C(4')-C(5')-C(6') | 121.39(19) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 120.22(18) |
| C(5)-C(6)-C(7) | 121.93(18) |
| C(7')-C(6')-C(5') | 120.91(19) |
| C(6')-C(7')-C(7A') | 117.97(18) |
| C(6)-C(7)-C(7A) | 117.31(17) |
| C(3A)-C(7A)-C(7) | 121.43(17) |
| C(3A)-C(7A)-N(1) | 109.37(15) |
| C(7)-C(7A)-N(1) | 129.17(16) |
| N(1')-C(7A')-C(7') | 129.90(17) |
| N(1')-C(7A')-C(3A') | 107.60(16) |
| C(7')-C(7A')-C(3A') | 122.48(18) |
| O(8)-C(8)-O(9) | 124.15(17) |
| O(8)-C(8)-N(1) | 124.60(16) |
| O(9)-C(8)-N(1) | 111.25(15) |
| C(8)-O(9)-C(9) | 115.84(16) |
| C(8)-N(1)-C(7A) | 125.71(14) |
| C(8)-N(1)-C(2) | 124.42(14) |
| C(7A)-N(1)-C(2) | 109.87(14) |
| C(2')-N(1')-C(7A') | 109.03(16) |

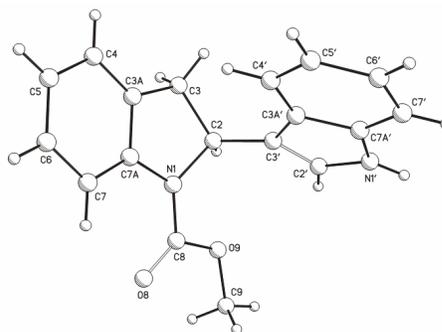


Tabla 6. Ángulos de torsión (incluyendo los átomos de H) para **15h**.

| Átomos | Ángulo (°) |
|-------------------|------------|
| N1'-C2'-C3'-C2 | -178.26 |
| N1'-C2'-C3'-C3A' | 0.30 |
| H2'-C2'-C3'-C2 | -0.79 |
| H2'-C2'-C3'-C3A' | 177.77 |
| C3'-C2'-N1'-C7A' | -0.01 |
| C3'-C2'-N1'-H1' | 177.69 |
| H2'-C2'-N1'-C7A' | -177.71 |
| H2'-C2'-N1'-H1' | 0.00 |
| C3'-C2-C3-H3A | 17.47 |
| C3'-C2-C3-H3B | 138.51 |
| C3'-C2-C3-C3A | -102.01 |
| N1-C2-C3-H3A | 138.96 |
| N1-C2-C3-H3B | -100.00 |
| N1-C2-C3-C3A | 19.48 |
| H2-C2-C3-H3A | -108.49 |
| H2-C2-C3-H3B | 12.55 |
| H2-C2-C3-C3A | 132.03 |
| C3-C2-C3'-C2' | -142.93 |
| C3-C2-C3'-C3A' | 38.86 |
| N1-C2-C3'-C2' | 101.07 |
| N1-C2-C3'-C3A' | -77.14 |
| H2-C2-C3'-C2' | -15.87 |
| H2-C2-C3'-C3A' | 165.93 |
| C3-C2-N1-C7A | -19.94 |
| C3-C2-N1-C8 | 160.48 |
| C3'-C2-N1-C7A | 103.76 |
| C3'-C2-N1-C8 | -75.82 |
| H2-C2-N1-C7A | -136.96 |
| H2-C2-N1-C8 | 43.46 |
| C2-C3-C3A-C4 | 165.70 |
| C2-C3-C3A-C7A | -13.59 |
| H3A-C3-C3A-C4 | 46.23 |
| H3A-C3-C3A-C7A | -133.06 |
| H3B-C3-C3A-C4 | -74.82 |
| H3B-C3-C3A-C7A | 105.89 |
| C2'-C3'-C3A'-C4' | -179.39 |
| C2'-C3'-C3A'-C7A' | -0.46 |
| C2-C3'-C3A'-C4' | -0.94 |
| C2-C3'-C3A'-C7A' | 177.98 |
| C3'-C3A'-C4'-H4' | -2.10 |
| C3'-C3A'-C4'-C5' | 177.90 |
| C7A'-C3A'-C4'-H4' | 179.06 |

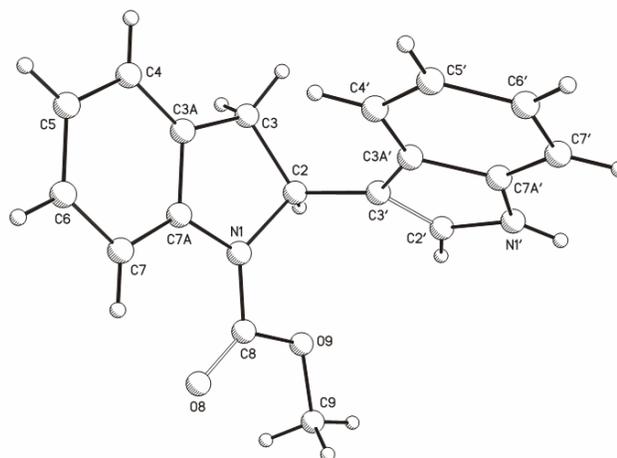
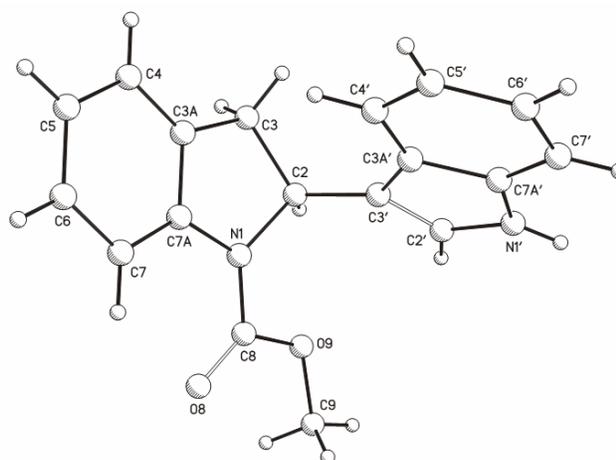
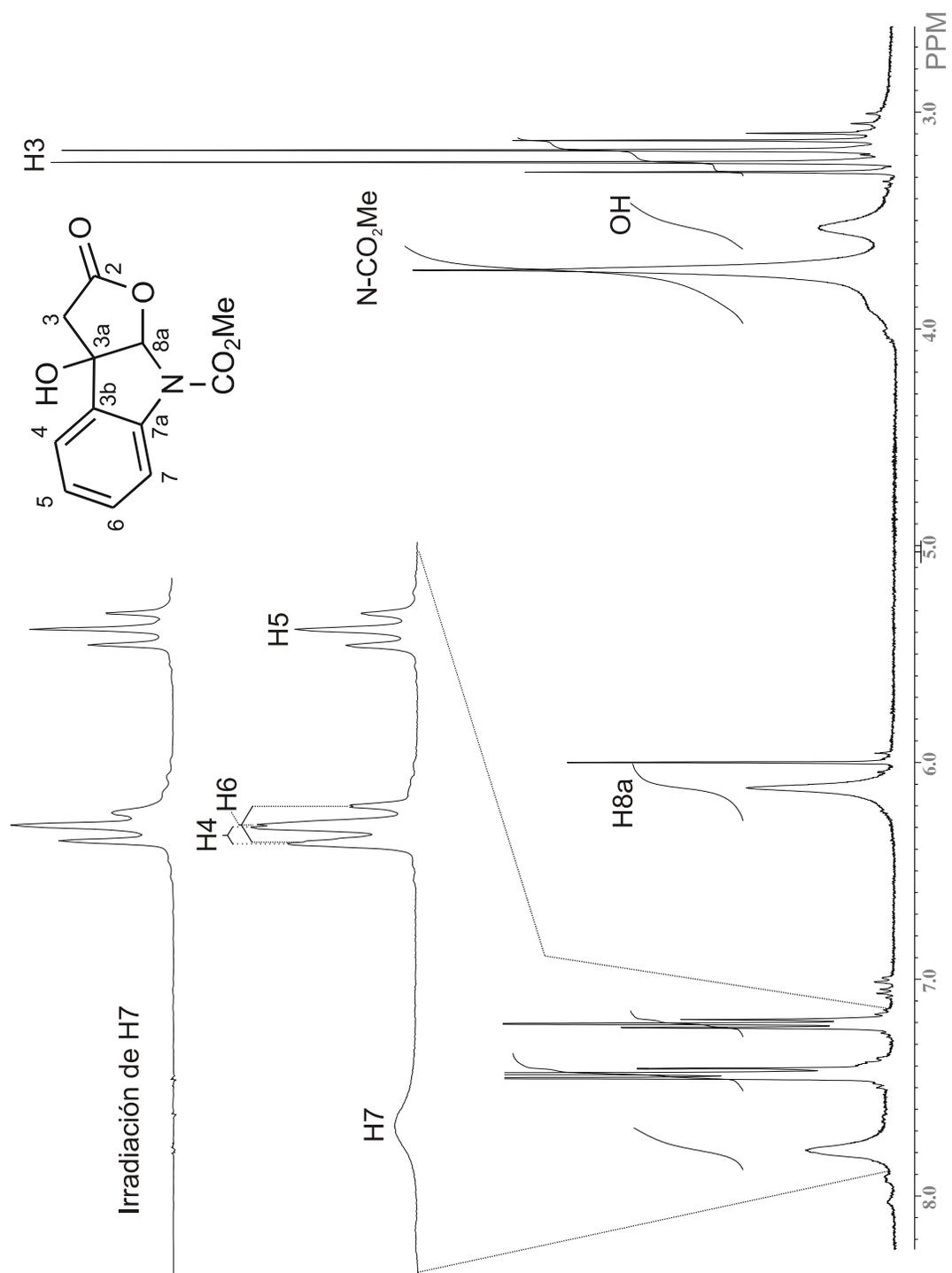


Tabla 6. (Continuación) Ángulos de torsión (incluyendo los átomos de H) para **15h**.

| Átomos | Ángulo (°) |
|-------------------|------------|
| C6-C7-C7A-N1 | 177.32 |
| H7-C7-C7A-C3A | 179.81 |
| H7-C7-C7A-N1 | -2.68 |
| C3A-C7A-N1-C2 | 12.42 |
| C3A-C7A-N1-C8 | -168.01 |
| C7-C7A-N1-C2 | -165.33 |
| C7-C7A-N1-C8 | 14.25 |
| C3A'-C7A'-N1'-C2' | -0.29 |
| C3A'-C7A'-N1'-H1' | -178.10 |
| C7'-C7A'-N1'-C2' | 178.19 |
| C7'-C7A'-N1'-H1' | 0.38 |
| O8-C8-O9-C9 | -3.17 |
| N1-C8-O9-C9 | 177.37 |
| O8-C8-N1-C2 | 178.47 |
| O8-C8-N1-C7A | -1.05 |
| O9-C8-N1-C2 | -2.08 |
| O9-C8-N1-C7A | 178.41 |
| H9A-C9-O9-C8 | -179.90 |
| H9B-C9-O9-C8 | 60.10 |
| H9C-C9-O9-C8 | -59.90 |



9.2. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **77a,b** en $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ Figura 63. Espectro de RMN de ^1H de **77a** en $\text{CDCl}_2/\text{CDCl}_2$ a 400 MHz.

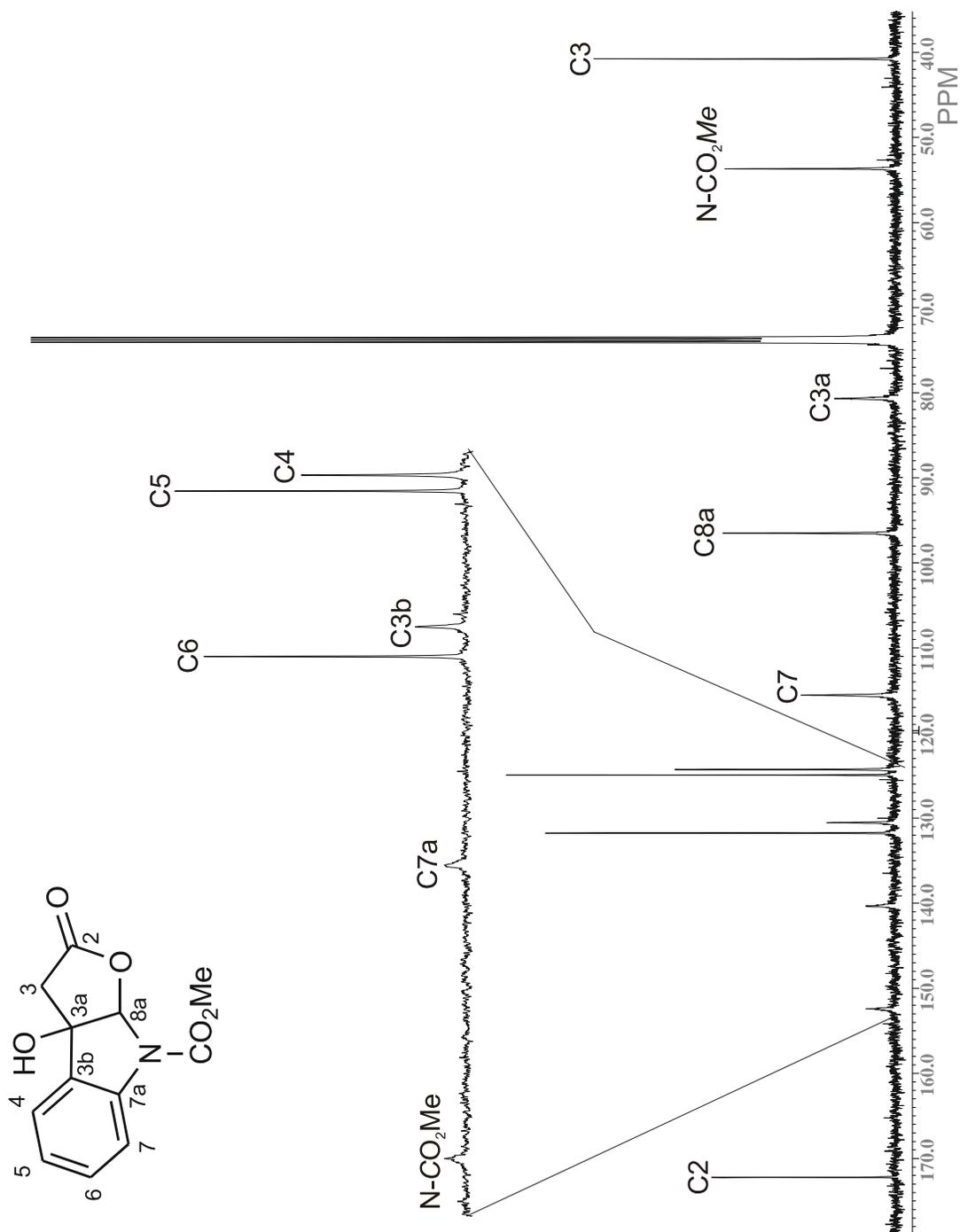


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C de 77a en CDCl_2 a 100 MHz.

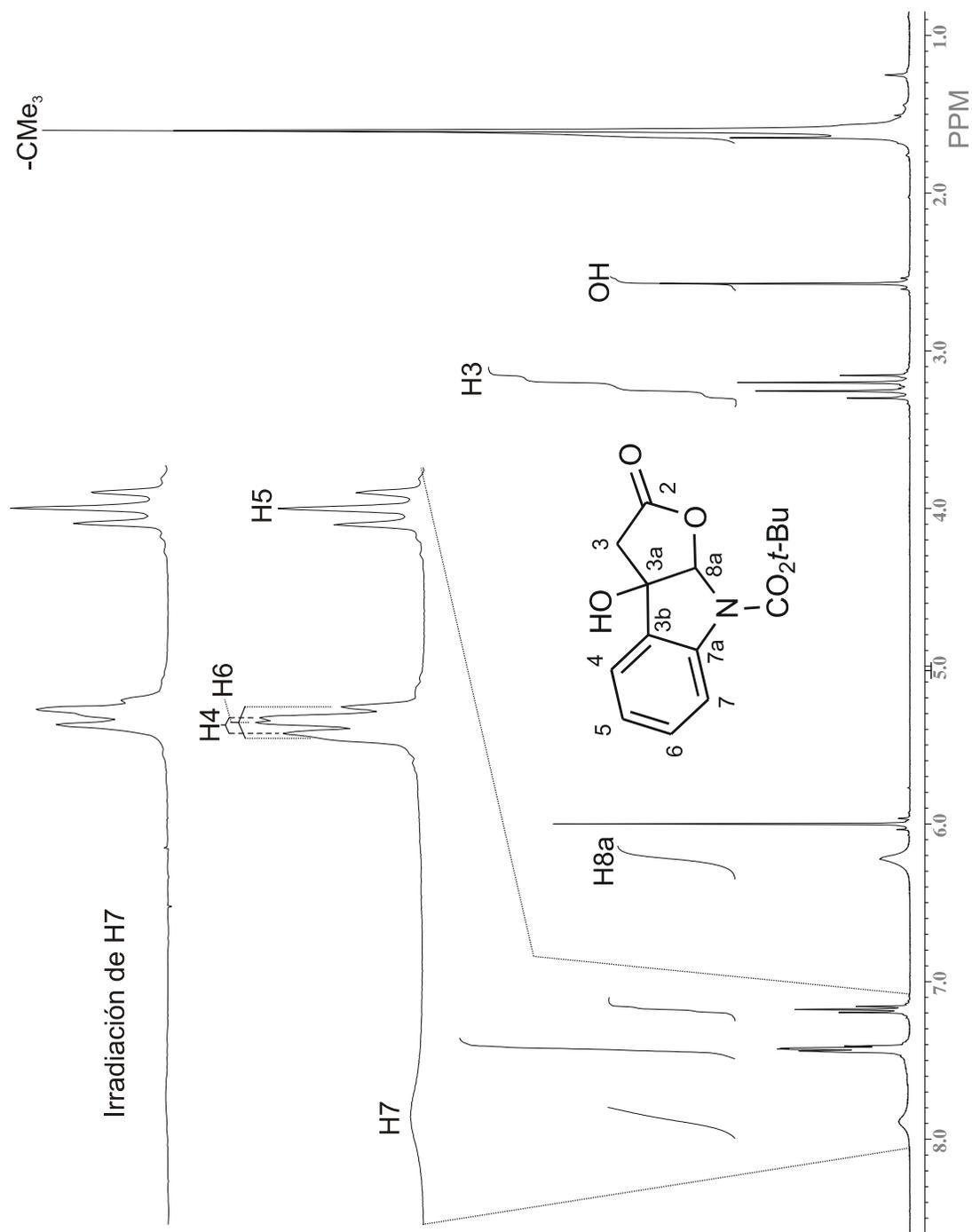


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H de **77b** en CDCl_2 a 400 MHz.

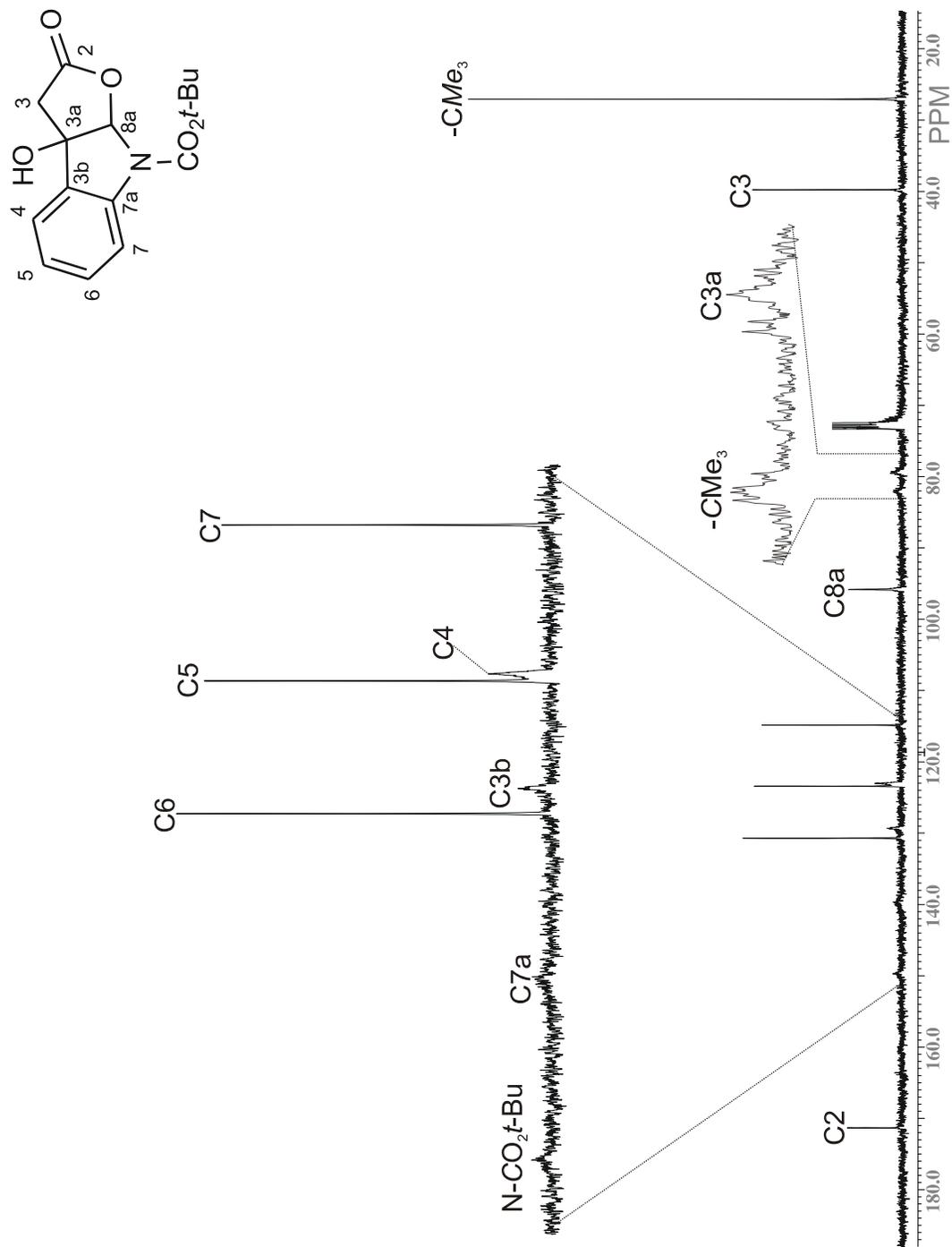


Figura 66. Espectro de ^{13}C de **77b** en CDCl_2 a 100 MHz.

9.3. Espectros de IR y masa de los compuestos 15h, 72b-d, 73b y 77b

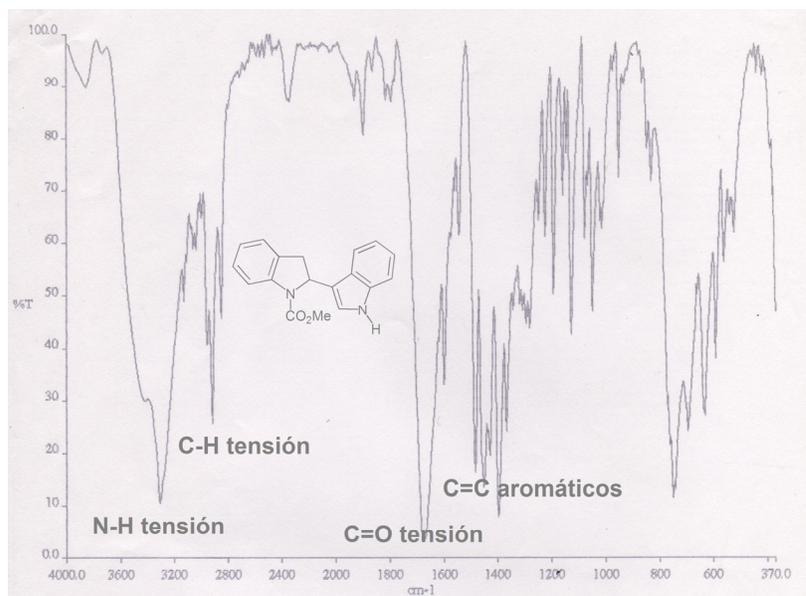


Figura 67. Espectro de IR de 15h.

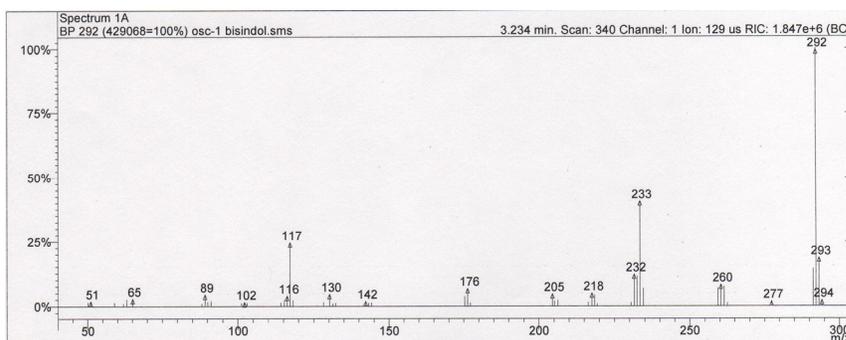


Figura 68. Espectro de masa de 15h.

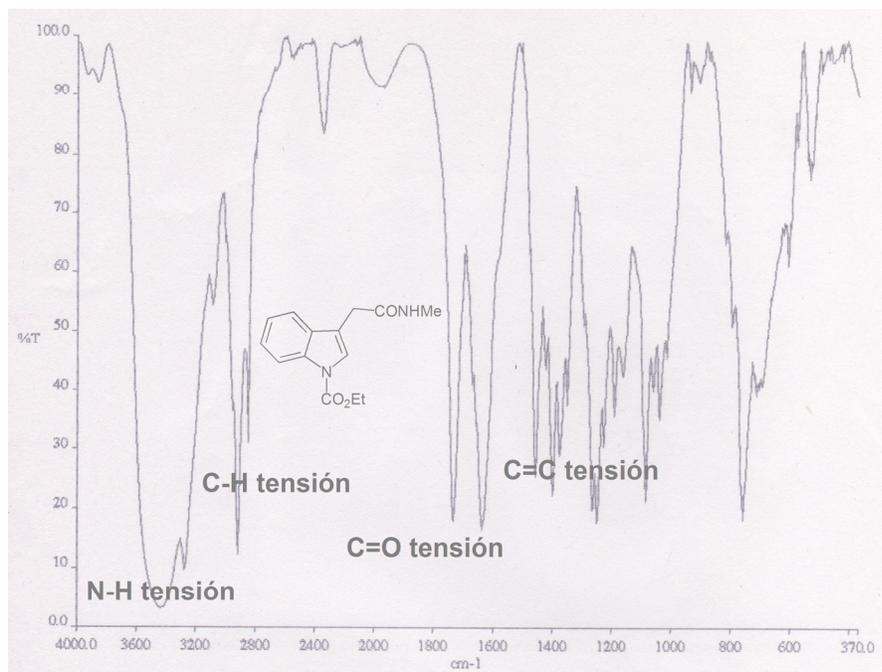


Figura 69. Espectro de IR de 72b.

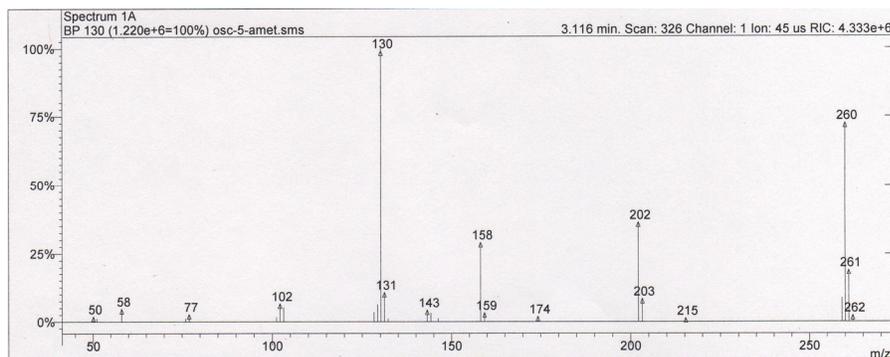


Figura 70. Espectro de masa de 72b.

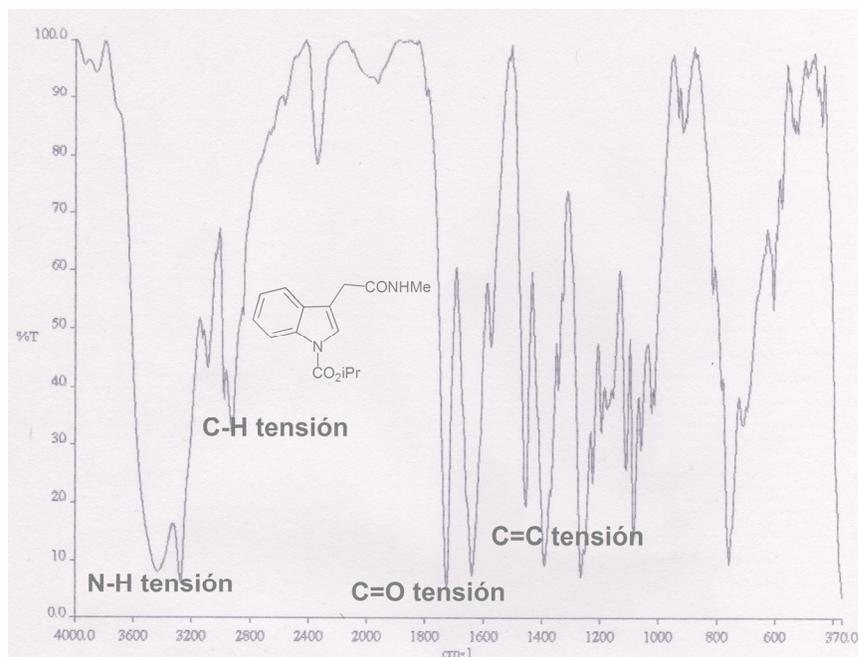


Figura 71. Espectro de IR de 72c.

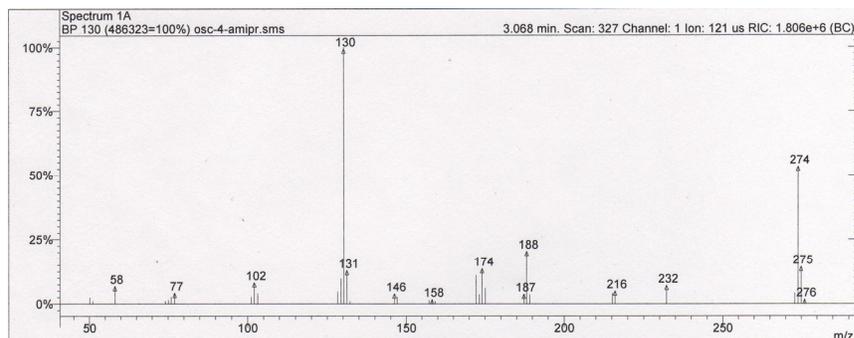


Figura 72. Espectro de masa de 72c.

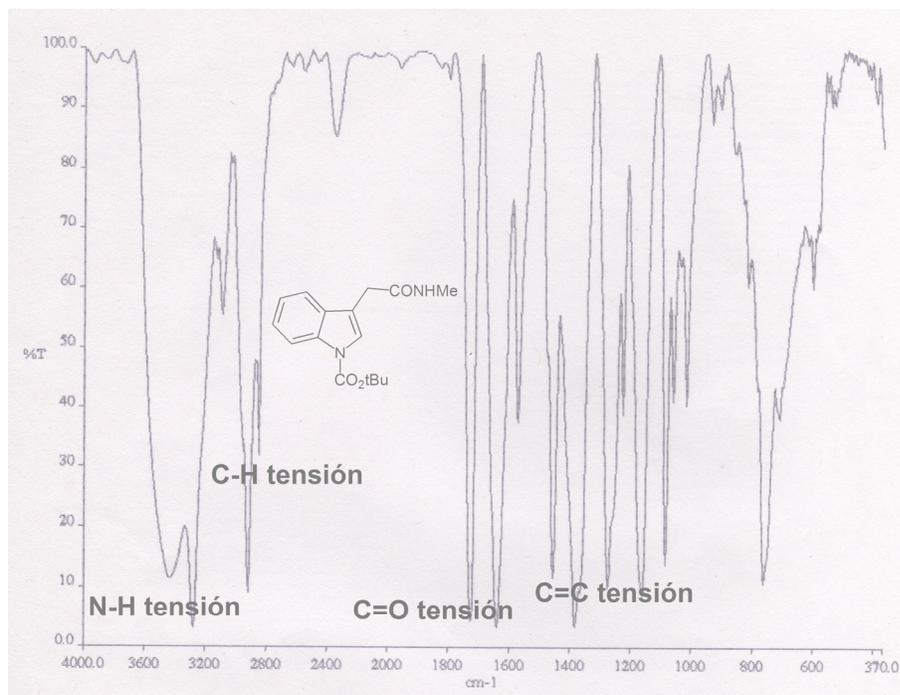


Figura 73. Espectro de IR de 72d.

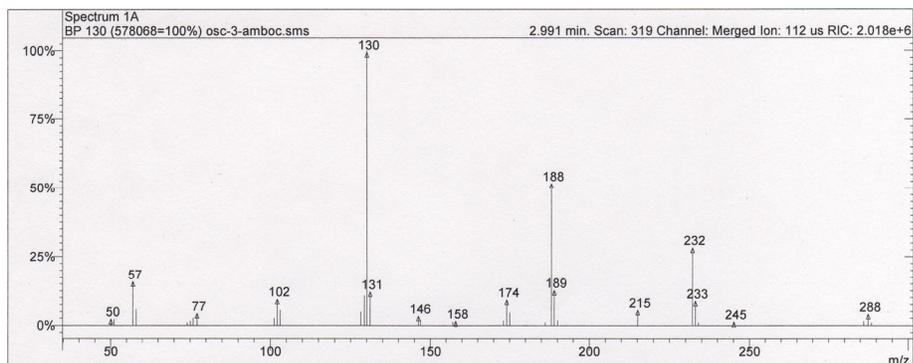


Figura 74. Espectro de masa de 72d.

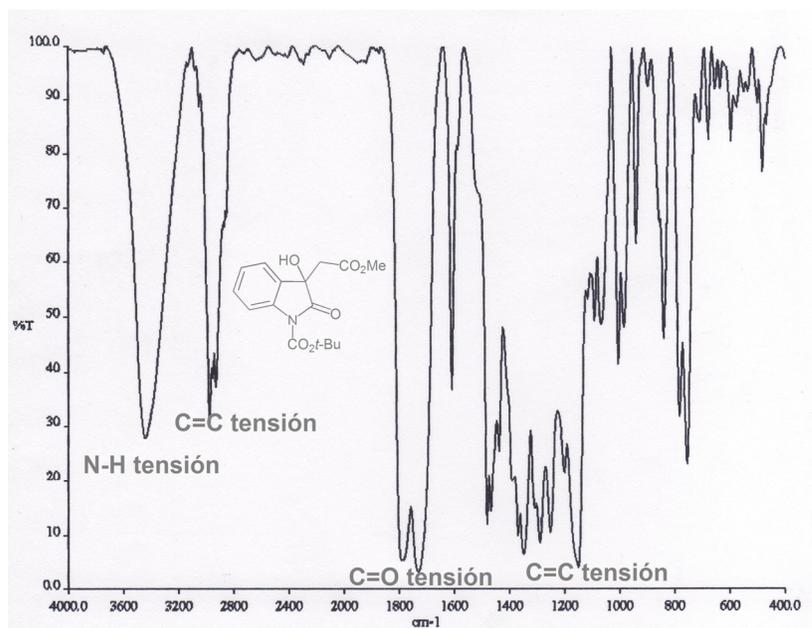


Figura 75. Espectro de IR de 73b.

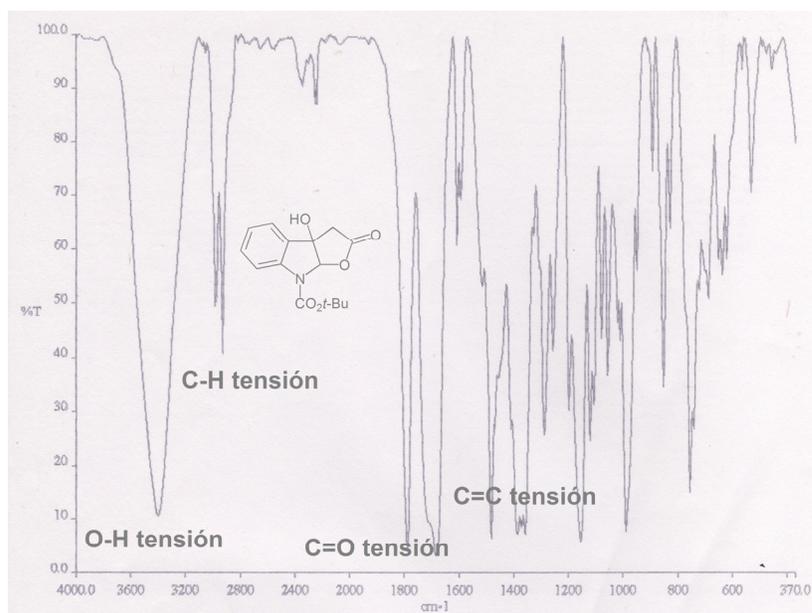


Figura 76. Espectro de IR de 77b.

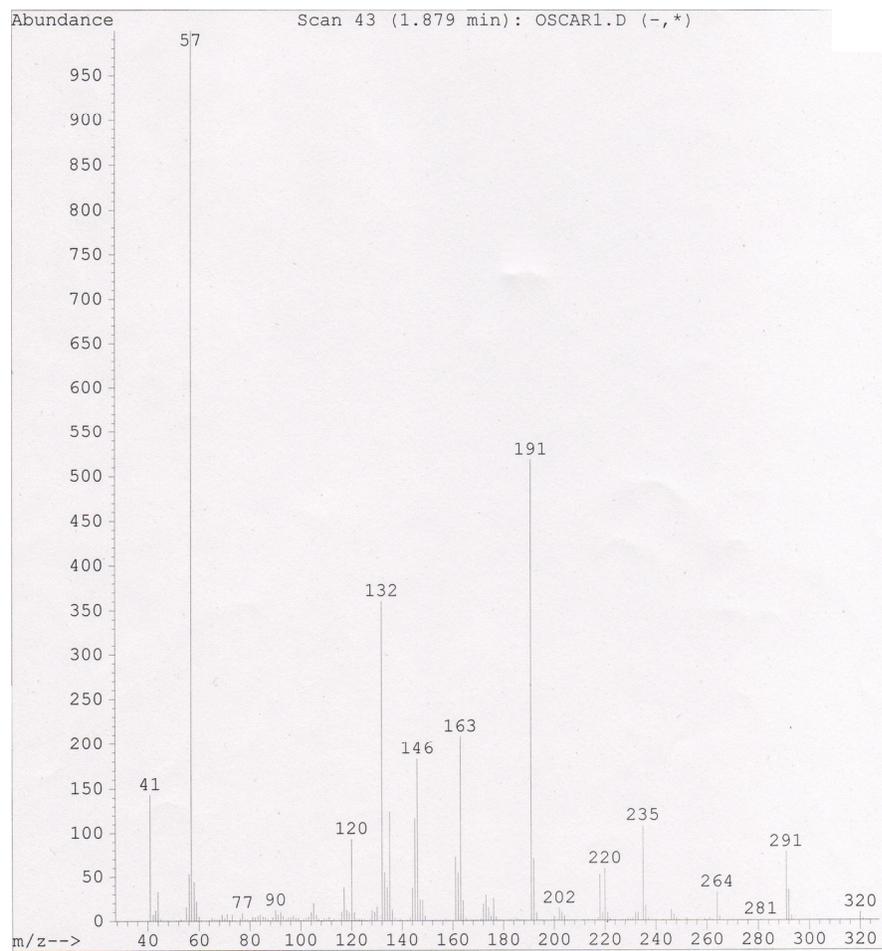


Figura 77. Espectro de masa de **77b**.