



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**OXIDACIÓN DE DERIVADOS INDÓLICOS CON
DIMETILDIOXIRANO Y SU APLICACIÓN EN LA
SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES**

T E S I S

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

P R E S E N T A:

MARICRUZ SÁNCHEZ ZAVALA

ASESORES:

DR. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO

DR. PEDRO JOSEPH-NATHAN

Pachuca de Soto, Hidalgo

2007

Este trabajo esta dedicado con infinito amor, a mi hijo Gabriel.

Agradezco al Dr. Pedro Joseph-Nathan su asesoría en la realización del presente trabajo.

De manera muy especial agradezco al Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo por el tiempo dedicado en el desarrollo del presente trabajo y por los conocimientos compartidos.

Agradezco al comité tutorial y miembros del Jurado Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia y Dra. Susana Rojas Lima, por sus comentarios en cada uno de los seminarios presentados, así como las observaciones en la escritura de la tesis.

A la Dra. Myriam Meléndez Rodríguez agradezco sus acertados comentarios y sugerencias en el desarrollo del presente trabajo, así como en la escritura de la tesis.

A la Biol. Yolanda Marmolejo por la determinación de los espectros de IR y análisis elemental.

A la Q. Claudia Romo por la determinación de los espectros de masas.

Finalmente, agradezco con mucho cariño a todos los compañeros de laboratorio por haber compartido los momentos de satisfacción y frustración que pasé durante el desarrollo del presente trabajo.

Esta tesis se realizó en el laboratorio de Usos Especiales del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por los Doctores Oscar Rodolfo Suárez Castillo y Pedro Joseph-Nathan.

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

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

Esta Tesis Doctoral ha generado las siguientes publicaciones:

1. "Preparation of 3-hydroxyoxindoles with dimethyldioxirane and their use for the synthesis of natural products". Suárez-Castillo O. R., Sánchez-Zavala M., Meléndez-Rodríguez M., Castelán-Duarte, L. E., Morales-Ríos M. S. and Joseph-Nathan, P., *Tetrahedron*, **62**, 3040 (2006).
2. "First total synthesis of (±)-flustraminol B". Suárez-Castillo O. R., Sánchez-Zavala M., Meléndez-Rodríguez M., Aquino-Torres, E., Morales-Ríos M. S. and Joseph-Nathan, P., *Heterocycles*, en prensa.

Esta Tesis Doctoral dió lugar a cuatro participaciones en congresos:

1. “Síntesis del metabolito 2,3-dioxindol-3-acetato de metilo aislado del extracto metanol acuoso de la cáscara de arroz”. Suárez-Castillo O. R., Sánchez-Zavala M., Meléndez-Rodríguez M., Castelán-Duarte, L. E., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan, P., presentado en el XXXVIII Congreso Mexicano de Química, celebrado en la ciudad de Ixtapa, Gro., del 21 al 25 de septiembre de 2003. *Rev. Soc. Quim. Mex.* **47**, 78, Especial (2003).
2. “Síntesis del desbromoflustraminol B y síntesis formal de la donaxaridina”. Suárez-Castillo O. R., Sánchez-Zavala M., Meléndez-Rodríguez M., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan, P., presentado en la ciudad de Mérida, Yucatán, del 3 al 7 de octubre de 2004. *Rev. Soc. Quim. Mex.* **48**, 110, Especial (2004).
3. “Síntesis y análisis estructural de derivados indólicos”. Suárez-Castillo O. R., presentado en la 2ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica en la ciudad de Guanajuato, Gto. del 20 al 24 de febrero de 2006.
4. “Oxidación del doble enlace C2=C3 de derivados indólicos y su aplicación en la síntesis de productos naturales”. Suárez-Castillo O. R., Sánchez-Zavala M., Meléndez-Rodríguez M., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan, P., presentado en la 3ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica en la ciudad de Pachuca, Hgo., del 15 al 16 de marzo de 2007.

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido Acético
AEDT	Acido etilendiamino tetracético
AMCPB	Ácido metacloroperbenzoico
ATF	Ácido trifluoroacético
CSA	Ácido 10-camforsulfónico
d	doble
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-eno
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
desc	Descompone
DMD	Dimetildioxirano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetil sulfóxido hexadeuterado
EMAR	Espectrometría de masa de alta resolución
EMIE	Espectrometría de masa de impacto electrónico
Et ₂ O	Éter etílico
g	Gramos
h	Hora
Hz	Hertz
IR	Infrarojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Me ₂ CO ₃	Carbonato de dimetilo
MeOH	Metanol

mg	Miligramos
min	Minutos
mmol	Milimol
MoO ₅ ·HMPA	Oxidiperoxomolibdenato (VI) de hexametilfosforamida
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
Pb(OAc) ₄	Tetracetato de plomo
Red-Al	Dihidrobis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio
RMN de ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN de ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno uno
s	Simple
sa	Simple ancha
SAM	S-adenosilmetionina
t	Triple
ta	Triple ancha
TAS-F	Difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TBDMSOTf	Triflato de <i>tert</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> -BuOCl	Hipoclorito de <i>ter</i> butilo
td	Triple de dobles
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
TsOH	Acido <i>p</i> -toluensulfónico

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Importancia de los productos naturales	1
1.2	Síntesis total de productos naturales	2
1.3	Alcaloides derivados del triptofano	3
2	ANTECEDENTES	10
2.1	Síntesis de dioxindoles	10
2.1.1	A partir de isatinas	10
2.1.2	A partir de quinolonas	17
2.1.3	Por oxidación de indoles	19
3	JUSTIFICACIÓN	36
4	OBJETIVO	37
5	RESULTADOS Y DISCUSIONES	38
5.1	<i>N</i> -Carboximetilaciones	38
5.2	Obtención de los oxindoles 38 , 132-135	42
5.3	Oxidación de los <i>N</i> -carbometoxiindoles 127-130 y los oxindoles 38 , 132-135 empleando dimetildioxirano (DMD)	43
5.4	Síntesis del desbromoflustraminol B (149)	48
5.5	Síntesis total del flustraminol B (18)	50

5.6	Evidencias espectroscópicas por RMN y difracción de rayos X de los compuestos sintetizados	54
5.6.1	3-(2-Carbometoxietoxil)-1-carbometoxi-1 <i>H</i> -indol (127)	54
5.6.2	1-Carbometoxi-1 <i>H</i> -3-hidroxi-3-(2-carbometoxietoxil)-2-indolinona (136).	62
5.6.3	3a-Hidroxi-2-oxo-2,3,3a,8a-tetrahidro-8 <i>H</i> -furo-[2,3- <i>b</i>]indol-8-carboxilato de metilo (140).	66
5.6.4	2,6-Dibromoindoles 151a,b , 2,4-dibromoindoles 150a,b y 2,5-dibromoindol 150c .	76
5.6.5	Oxindoles 133 , 135 , 152a,b .	92
5.6.6	3-Hidroxioxindoles 14 , 153a,b	105
5.6.7	Oxindoles <i>N</i> -prenilados 145-147 y 154a-c	116
5.6.8	Pirroloindoles 148 , 149 , 155 y 18	129
6	CONCLUSIONES	142
7	PARTE EXPERIMENTAL	144
7.1	Generalidades	144
7.1.1	Preparación de gel de sílice impregnada con AgNO ₃	145
7.1.2	Preparación de las placas impregnadas con AgNO ₃	145
7.2	Obtención de los carbamatos 127-130	145
7.3	Preparación de los 3-hidroxioxindoles 10,14,42,136,137,153a , el furoindol 140 y los oxindoles 133-135 , 152a,b	148
7.4	Procedimiento general para la obtención de los derivados prenilados 145 , 146 , 154a,b	157
7.5	Preparación de las amidas 147 y 154c y los pirroloindoles 148 , 149 , 155 y 18	160
7.6	Procedimiento general para la obtención de los derivados bromados 150a-c y 151a,b	166

8	REFERENCIAS	170
9	APÉNDICE	175

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Importancia de los productos naturales

La química de los productos naturales se encarga del estudio de los compuestos que están presentes en la naturaleza. Estos estudios comprenden la biosíntesis, metabolismo, función en su medio ambiente, elucidación estructural y la síntesis química. Muchos productos naturales exhiben importantes propiedades farmacológicas, de hecho el 60% de los fármacos utilizados actualmente son productos naturales o son derivados de éstos.^{1a} Debido a ello se ha desarrollado una gran cantidad de métodos de síntesis para su obtención.

Para la obtención de productos naturales con actividad biológica se pueden utilizar dos alternativas. La primera involucra el aislamiento e identificación de los metabolitos secundarios presentes en una fuente natural que se evalúan para saber si alguno de ellos muestra actividad biológica. La segunda alternativa implica un estudio biodirigido que es el utilizado por los farmacognostas; esta consiste en identificar una especie vegetal que sea utilizada por una población con algún fin terapéutico, coleccionar esta especie y preparar extractos acuosos y orgánicos de la parte del vegetal que presenta la actividad biológica. Una vez que se tienen los extractos, éstos son sometidos a evaluación biológica. Los extractos que muestran una actividad biológica comparable con un estándar son sometidos a procesos de separación y purificación a fin de aislar e identificar los compuestos presentes en el extracto. Posteriormente se lleva a cabo la evaluación de la actividad biológica de los compuestos aislados.

Una vez que se ha logrado aislar e identificar el principio activo, la mayoría de las veces no se cuenta con la cantidad suficiente de éste para realizar las pruebas biológicas pertinentes^{1b} y surgen entonces dos alternativas: coleccionar nuevamente la fuente natural para aislar el principio activo o bien, llevar a cabo la síntesis total del compuesto identificado. La recolección de la fuente natural no es garantía de aislar nuevamente el compuesto de interés ya que la biosíntesis de éstos se ve afectada por diversos factores, como la época de colecta, la estación del año, la edad de la planta y, por supuesto, los factores climáticos. Debido a esto la síntesis del compuesto puede ser una alternativa más viable. Además, este método tiene la ventaja de que cuando se tiene una ruta de síntesis bien diseñada, se pueden obtener compuestos análogos a los productos naturales que también pueden ser evaluados biológicamente.

1.2 Síntesis total de productos naturales

La síntesis total de un producto natural consiste en obtener un compuesto, en la mayoría de los casos de estructura compleja, a partir de moléculas sencillas y constituye una de las disciplinas químicas más exigentes, ya que requiere y cultiva algunas de las virtudes y talentos más sofisticados de la labor humana, como son el conocimiento, la creatividad, la percepción geométrica y artística.²

Antes del desarrollo de las técnicas analíticas como la RMN y la cristalografía de rayos X, el propósito de una síntesis total era el de confirmar la estructura molecular de un producto natural por comparación directa. En la actualidad, la síntesis química de los productos naturales representa una maravillosa oportunidad para desarrollar nuevas tecnologías y estrategias químicas y está constantemente motivada por el continuo descubrimiento, en la naturaleza, de estructuras nuevas con un grado de complejidad muy amplio que fascinan y desafían a los químicos orgánicos

involucrados en la síntesis. La obtención de cada compuesto nuevo representa un problema de síntesis distinto que requiere de estrategias y tácticas, la mayoría de las veces únicas para su solución.

La síntesis total de un producto natural involucra y depende de las siguientes etapas:

1. Elección de una molécula objetivo: *producto natural o molécula diseñada*.
2. Diseño de la estrategia de síntesis: *análisis retrosintético*.
3. Selección de reactivos y condiciones de reacción: *táctica*.
4. Ejecución experimental: *destreza*.

Dependiendo del grado de dificultad encontrado en la ejecución de la síntesis, puede o no haber una interacción o reajuste de la estrategia y la táctica antes de tener éxito en la síntesis del producto natural que se desea obtener, por lo que en ocasiones resulta inevitable añadir una quinta etapa que consiste en rediseñar la estrategia y la táctica.

La síntesis química juega un papel muy importante en la química de los productos naturales o moléculas diseñadas y tiene un gran impacto en la biología y en la medicina. Así, en la química medicinal el principal objetivo en el desarrollo de un fármaco es encontrar precisamente una molécula adecuada que posea la actividad farmacológica deseada sin presentar efectos secundarios.³

1.3 Alcaloides derivados del triptofano

Dentro de los productos naturales, los alcaloides juegan un papel muy importante en el campo de la medicina ya que aproximadamente el 25% de los medicamentos comerciales son alcaloides o análogos de éstos. Se conocen más de 6000 alcaloides naturales que pueden ser clasificados de acuerdo a su estructura química⁴ en:

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

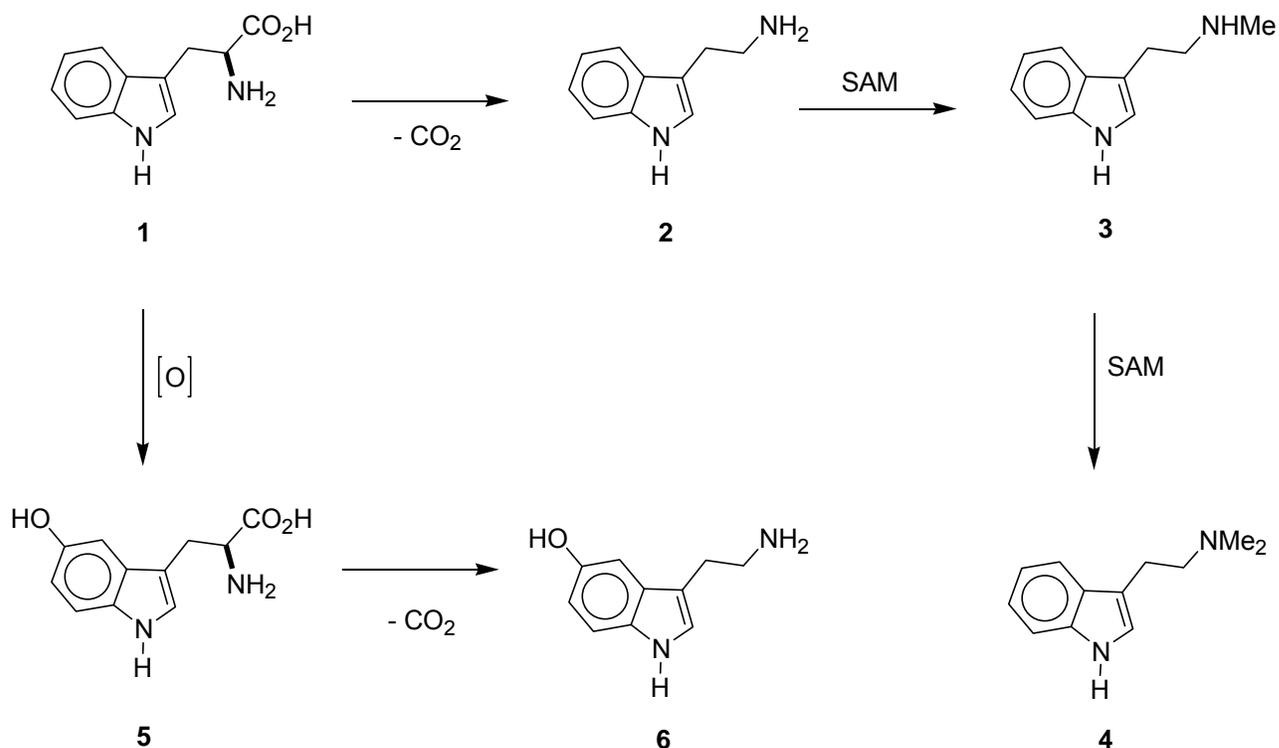
Los alcaloides son bases orgánicas nitrogenadas que se encuentran principalmente en plantas, pero también están presentes en menor cantidad en microorganismos y animales. El átomo de nitrógeno en los alcaloides proviene de un aminoácido. En general, el esqueleto carbonado del aminoácido precursor se mantiene intacto en la estructura del alcaloide y el grupo funcional de ácido carboxílico es eliminado mediante reacciones de descarboxilación. Los aminoácidos precursores de los alcaloides son pocos, los principales son la ornitina, la lisina, la tirosina, el ácido antranílico, la histidina y el triptofano. Además, frecuentemente se incorporan a la estructura del alcaloide parte de moléculas biosintetizadas de las rutas del acetato, shikimato y mevalonato.⁵

El L-triptofano (**1**) es el aminoácido precursor de los alcaloides del tipo:

- β -Carbolinas.
- Quinolínicos.
- Indólicos.
- Pirroloindólicos.

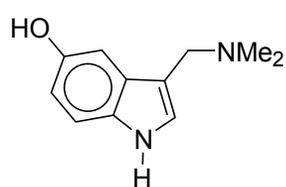
Dentro de los alcaloides indólicos simples destaca la triptamina (**2**), sus derivados *N*-metilados **3** y **4**, y sus derivados hidroxilados, tal como la 5-hidroxitriptamina (serotonina) (**6**) que están ampliamente distribuidos en plantas. Estos metabolitos se forman a partir de **1** mediante una serie de reacciones de descarboxilación, metilación e hidroxilación (Esquema 1). La serotonina (**6**) se encuentra también en

los tejidos de mamíferos, donde actúa como neurotransmisor, estimula la acción del músculo liso y es un poderoso vasoconstrictor.⁵

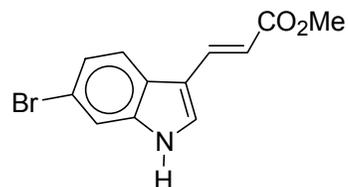


Esquema 1.

La gramina (7), otro alcaloide indólico simple, se ha aislado de *Hordeum vulgare* Gramínea⁵ comúnmente conocida como cebada y el derivado indólico bromado 8 del extracto orgánico de una esponja del género *Iotrochota*.⁶

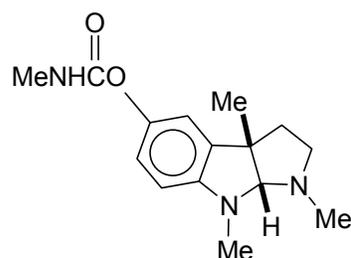


7



8

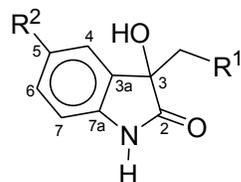
Dentro de los alcaloides pirroloindólicos destaca, entre muchos otros, la fisostigmina (**9**) que fue aislada por vez primera en 1864^{7,8} y sintetizada por Julián y colaboradores en 1935.⁹ Este alcaloide se aisló de las semillas de una enredadera tropical conocida como *Physostigma venenosum* Balf y tiene un potente efecto sobre el sistema nervioso debido a su acción sobre la enzima acetilcolinesterasa.¹⁰



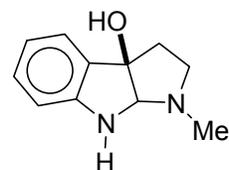
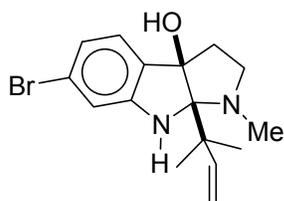
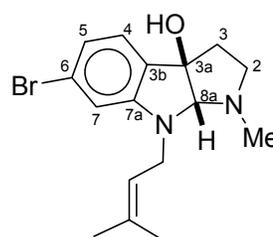
9

Existe una gran cantidad de oxindoles, pirroloindoles y furoindoles que contienen un grupo hidroxilo en las posiciones C3 y/o C3a que han sido aislados de fuentes naturales; algunos de ellos han mostrado actividades biológicas interesantes.¹¹ Ejemplos de éstos son los metabolitos **10-12** aislados del cereal de arroz,^{11a,b} los cuales son posibles intermediarios en la oxidación del ácido 3-indolilacético. Adicionalmente, **10** ha sido aislado de *Hibiscus moscheutos* L.^{11c} Otros ejemplos son la dioxibrasina (**13**) y el dioxindol **14** aislados de una col inoculada con *Pseudomonas cichorii*,^{11d} la donaxaridina (**15**) aislada del carrizo gigante *Arundo donax*,^{11e} la allina

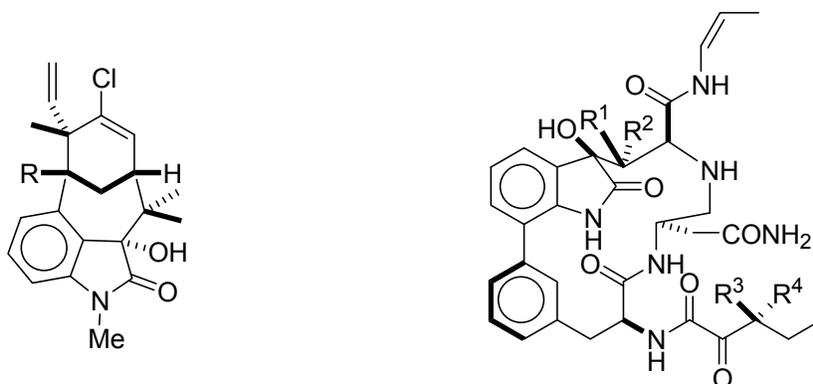
(**16**) aislada de *Allium odorum* L.^{11f} y los flustraminos A (**17**) y B (**18**) aislados del briozoano marino *Flustra foliacea*.^{11g} Como se observa, los compuestos tricíclicos **16-18** poseen un esqueleto similar al de la fisostigmina (**9**) y un grupo OH en la posición C3a.



- 10:** R¹ = CO₂Me, R² = H
11: R¹ = CO₂H, R² = OH
12: R¹ = CO₂Me, R² = OH
13: R¹ = NHCS₂Me, R² = H
14: R¹ = CN, R² = H
15: R¹ = CH₂NHMe, R² = H

**16****17****18**

De *Fisherella muscicola* y *F. major* se han aislado hidroxindoles de estructura mas compleja como las welwitindolinonas **19** y **20**¹² y del caldo de crecimiento de *Apiospora montagnei* se han aislado los compuestos TMC-95 A-D (**21-24**) que intervienen en el proceso de la proteólisis, lo cual puede ser aplicado en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes.¹³

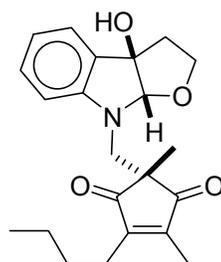


19 R = CN

20 R = SCN

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
21	H	OH	Me	H
22	H	OH	H	Me
23	OH	H	Me	H
24	OH	H	H	Me

Además de estos alcaloides, otros compuestos como la madindolina (**25**), aislada de *Streptomyces nitrosporeus* K93-0711,¹⁴ contienen el sistema hexahidrofuroindol con grupos hidroxilo en su esqueleto.



25

El que la mayoría de estos alcaloides que contienen un grupo hidroxilo en la posición C3 del indol presenten actividad biológica, los convierte en candidatos de interés para desarrollar métodos de síntesis que permitan su obtención. Además, en el diseño de nuevos fármacos, los productos naturales bioactivos han servido como modelos para el diseño de nuevos compuestos con actividad biológica, ya que al hacer pequeñas modificaciones en la estructura molecular de un compuesto se pueden inducir grandes cambios en las características fisicoquímicas de las moléculas y por lo tanto en su actividad biológica.³ Con esta finalidad, en el presente trabajo se desarrollaron métodos de síntesis que permitieron la obtención de intermediarios útiles en la síntesis total de productos naturales. Específicamente se llevaron a cabo reacciones para oxidar el enlace doble C2=C3 en el anillo indólico de diversos derivados con dimetildioxirano (DMD) para obtener los derivados dioxindólicos correspondientes. El DMD se generó *in situ* con KHSO₅ (oxono) y acetona. Este método de oxidación se aplicó en la síntesis de los productos naturales **10, 14, 15 y 18**.

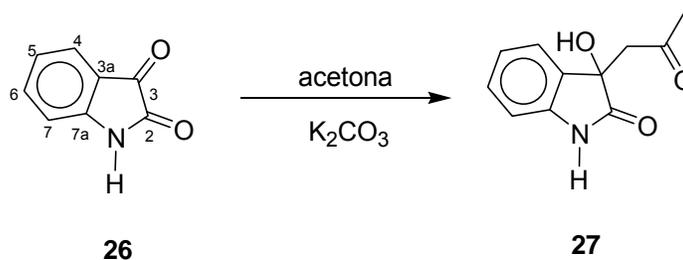
2 ANTECEDENTES

Como ya se mencionó, los hidroxindoles juegan un papel muy importante en la química y la bioquímica debido a que son compuestos intermediarios importantes para la síntesis de diversos productos naturales y de compuestos biológicamente activos. Debido a esto, se han desarrollado diversos métodos de síntesis para su obtención.

2.1 Síntesis de dioxindoles

2.1.1 A partir de isatinas

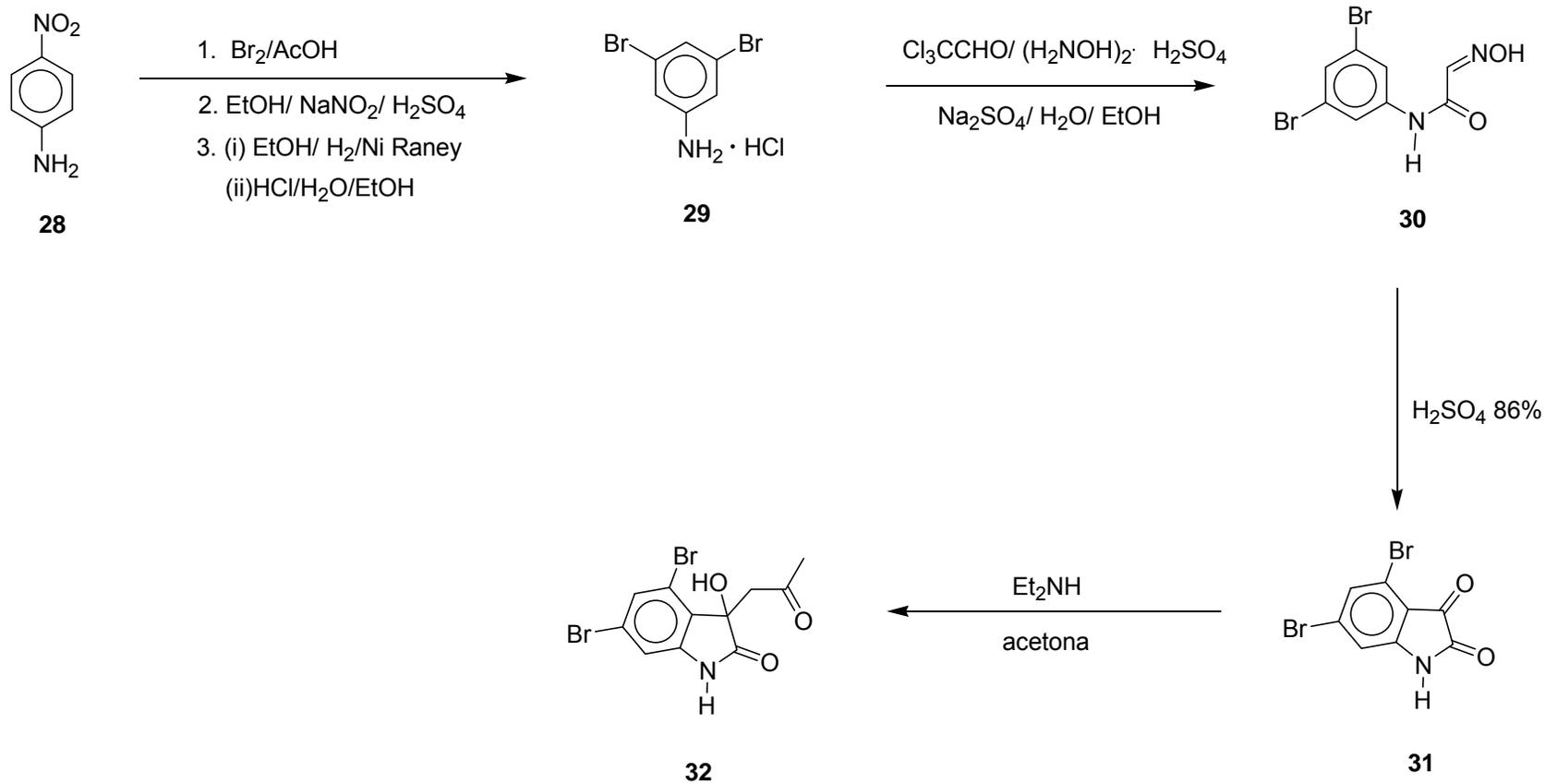
La 2,3-indolindiona (**26**), conocida como isatina, presenta dos grupos carbonilo con propiedades muy diferentes. El grupo carbonilo de la posición C2 tiene carácter amídico, en tanto que el de la posición C3 es cetónico, por lo que este último sufre reacciones de adición nucleofílica. Como ejemplo de esto podemos citar la obtención del dioxindol **27** que fue sintetizado mediante la adición nucleofílica de acetona a la posición C3 de la isatina (**26**)^{15a} (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis del dioxindol **27**.

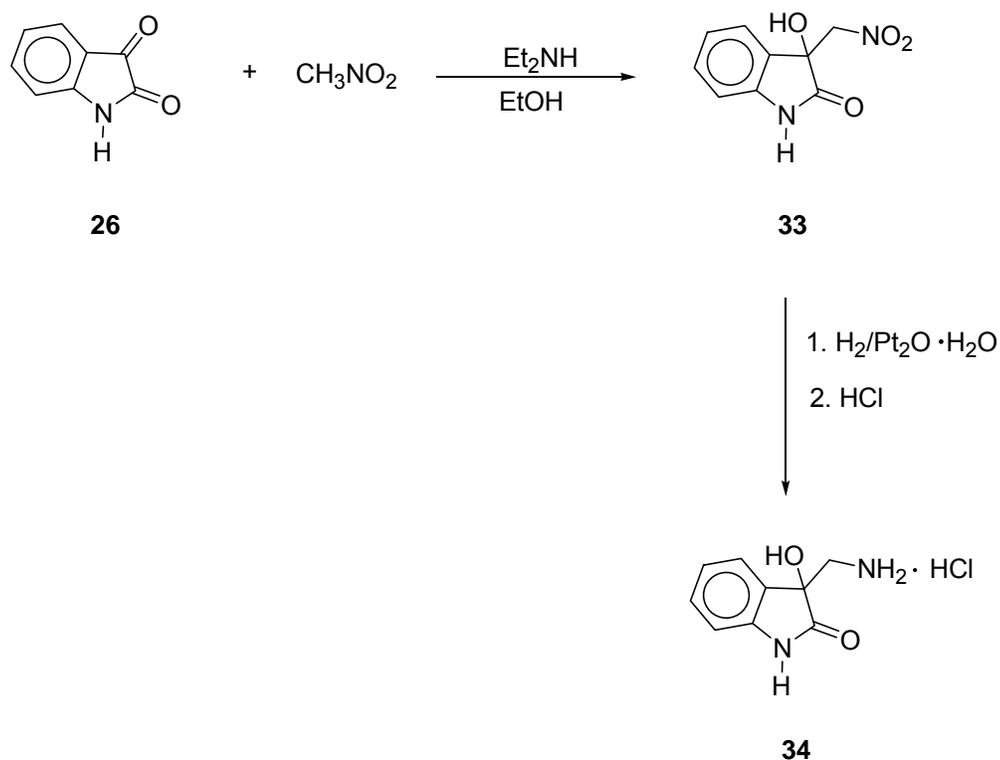
La convolutamidina A (**32**) es un producto natural que fue sintetizado por Garden y colaboradores^{15b} a partir de la *p*-nitroanilina (**28**) (Esquema 3). Así, cuando **28** se hizo reaccionar con Br₂/AcOH y posterior desaminación reductiva, empleando NaNO₂ y Ni-Raney, se obtuvo la 3,5-dibromoanilina (**29**), cuyo tratamiento con cloral y (H₂NOH)₂·H₂SO₄ dio la 3,5-dibromoisonitrosoacetanilida **30**. El tratamiento de **30** con H₂SO₄ dio la 4,6-dibromoisatina (**31**) que al reaccionar con acetona en presencia de cantidades catalíticas de Et₂NH condujo a la convolutamidina A (**32**) (Esquema 3).

Posteriormente, Jnaneshwara y colaboradores^{15c} modificaron el segundo y tercer paso de reacción (la obtención de la 3,5-dibromoisonitrosoacetanilida (**30**) y 3,5-dibromoisatina (**31**) respectivamente) de la síntesis de **32** (Esquema 3), empleando microondas, reduciendo los tiempos de reacción de horas a minutos.



Esquema 3. Síntesis de la convolutaminidina A (**32**).

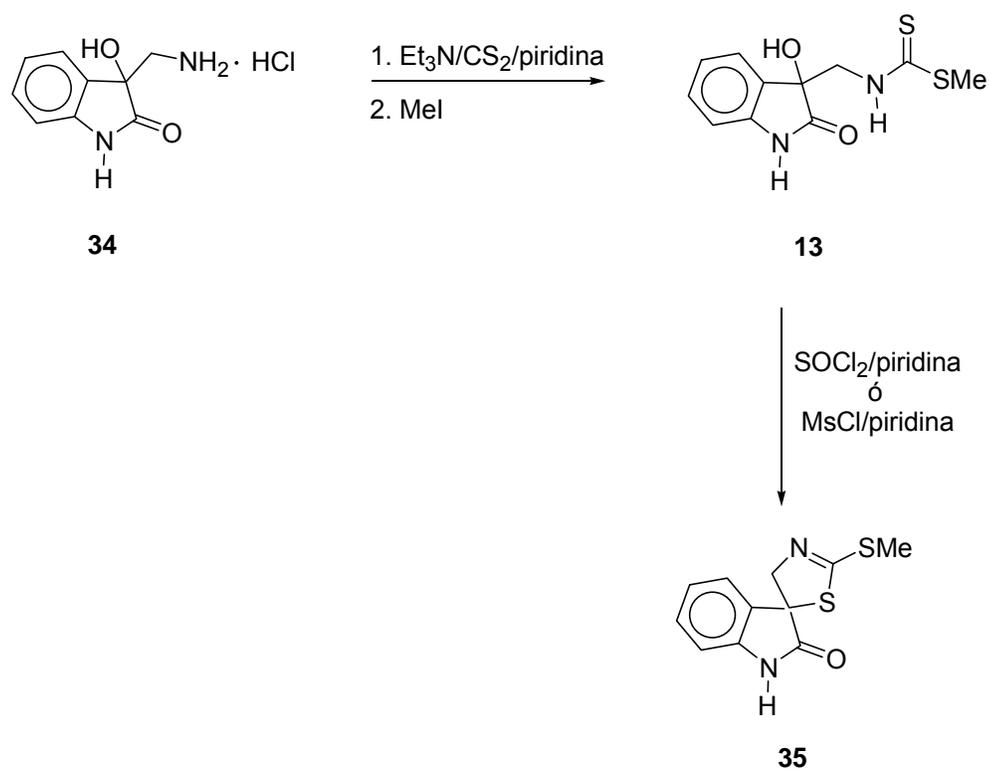
Utilizando esta misma estrategia, Conn y Lindwall^{15d} llevaron a cabo la síntesis del 3-hidroxi-3-(aminometil)-oxindol (**34**) como se muestra en el esquema 4. El tratamiento de la isatina (**26**) con nitrometano y Et₂NH condujo al 3-nitrometildioxindol **33** en 71% de rendimiento. La posterior reducción catalítica de **33**, empleando el catalizador de Adams, generó el clorhidrato de **34**.



Esquema 4. Síntesis del dioxindol **34**.

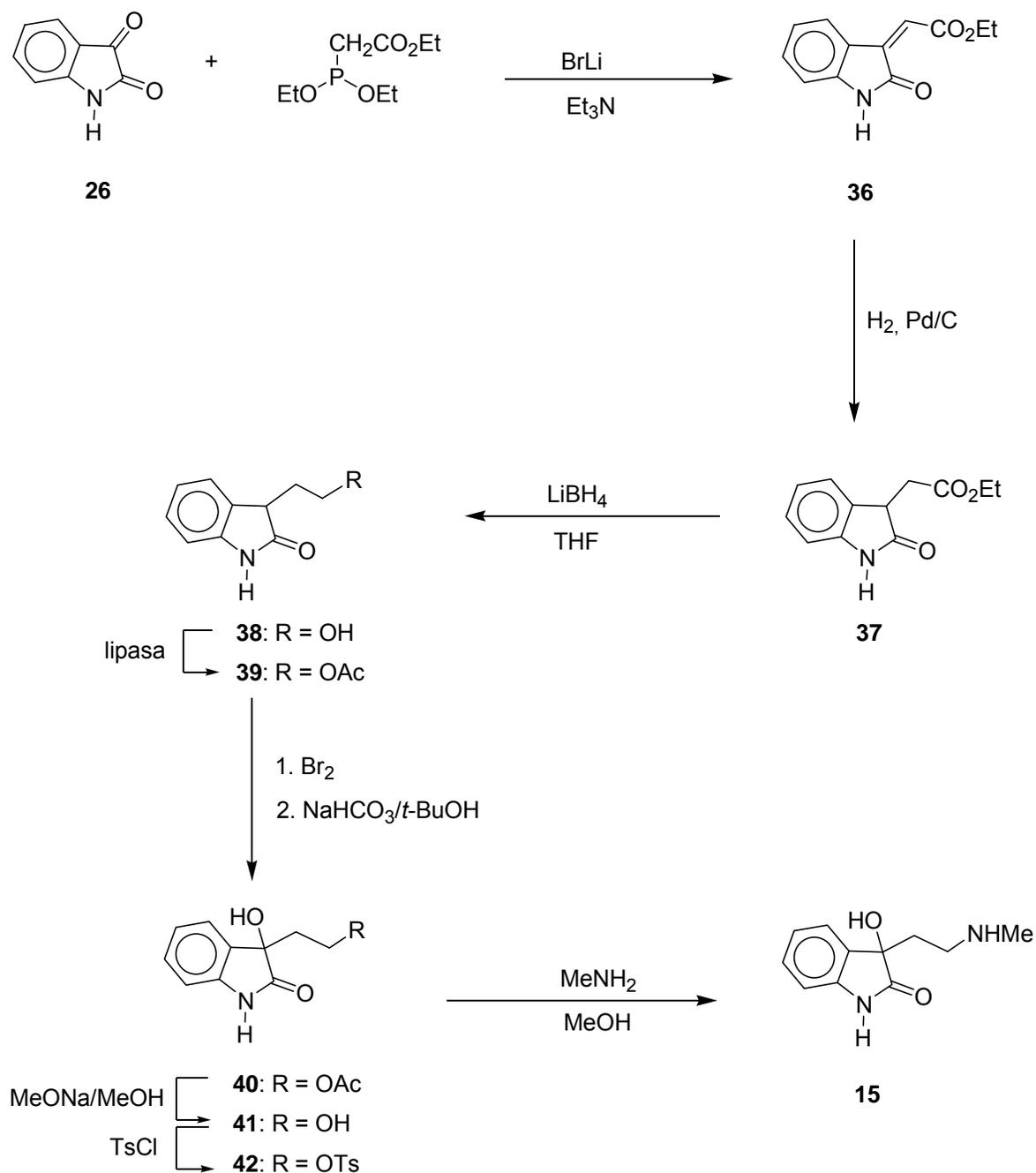
El dioxindol **34** es un claro ejemplo de la importancia de los dioxindoles como intermediarios útiles en la síntesis de productos naturales, ya que a partir de éste Monde y colaboradores^{15e} llevaron a cabo la síntesis de la dioxibrasina (**13**) (Esquema 5). Así, el tratamiento de **34** con Et₃N/CS₂ y posterior tratamiento con Mel

condujo a **13**. Por otra parte, Suchy y colaboradores^{15f} aplicaron esta metodología a la síntesis de la espirobrasina (**35**), que fue aislada de *Raphanus sativus* inoculado con *P. cichorii*. La ciclación de **13** con SOCl_2 o cloruro de metansulfonilo en piridina condujo a **35** (Esquema 5).



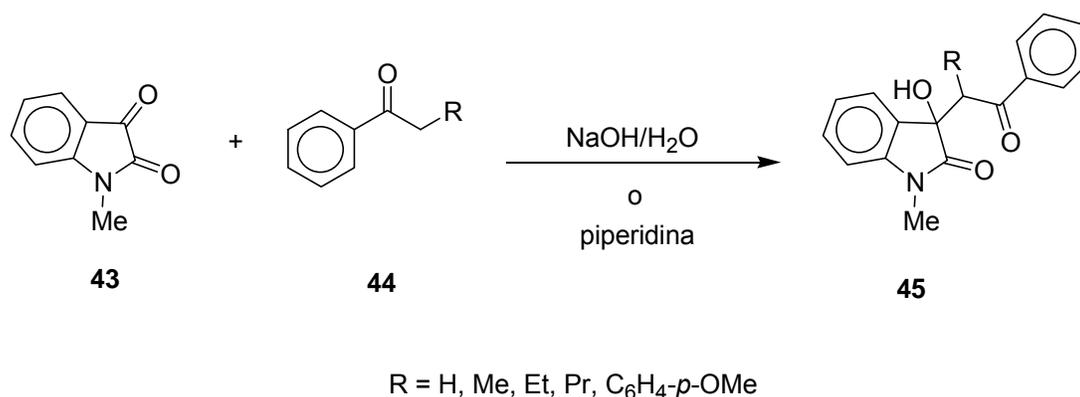
Esquema 5. Síntesis de la dioxibrasina (**13**) y la espirobrasina (**35**).

Rasmussen y MacLeod^{15g} llevaron a cabo la síntesis total de la donaxaridina (**15**) a partir de la isatina (**26**) (Esquema 6). El tratamiento de **26** con fosfonoacetato de etilo dio el 3-isatilidenacetato de etilo (**36**). La reducción catalítica de **36** con H₂, Pd/C condujo a **37**. La posterior reducción de **37** con LiBH₄/THF condujo al oxindol **38**, el cual fue protegido empleando la enzima lipasa acetato de vinilo para dar el compuesto acetilado **39**. El tratamiento de **39**, primero con bromo y después con NaHCO₃/*t*-BuOH, condujo al dioxindol **40** que fue desprotegido con MeONa/MeOH para dar el alcohol **41**. Este último se protegió selectivamente en el alcohol primario al ser tratado con TsCl para dar el derivado tosilado **42**. Finalmente, el tratamiento de **42** con MeNH₂/MeOH condujo a la donaxaridina (**15**) en 54% de rendimiento global a partir de **26**.



Esquema 6. Síntesis total de la donaxaridina (15).

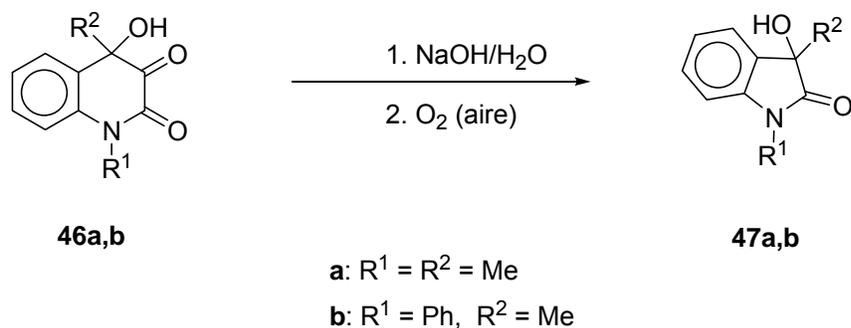
Recientemente, López-Alvarado y Avendaño^{15h} llevaron a cabo la síntesis de diversos derivados de 3-alkildioxindoles **45** a partir de la *N*-metilisatina (**43**) mediante la adición nucleofílica, en medio básico, de diversos derivados de la acetofenona **44** (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de los derivados 3-alkildioxindólicos **45**.

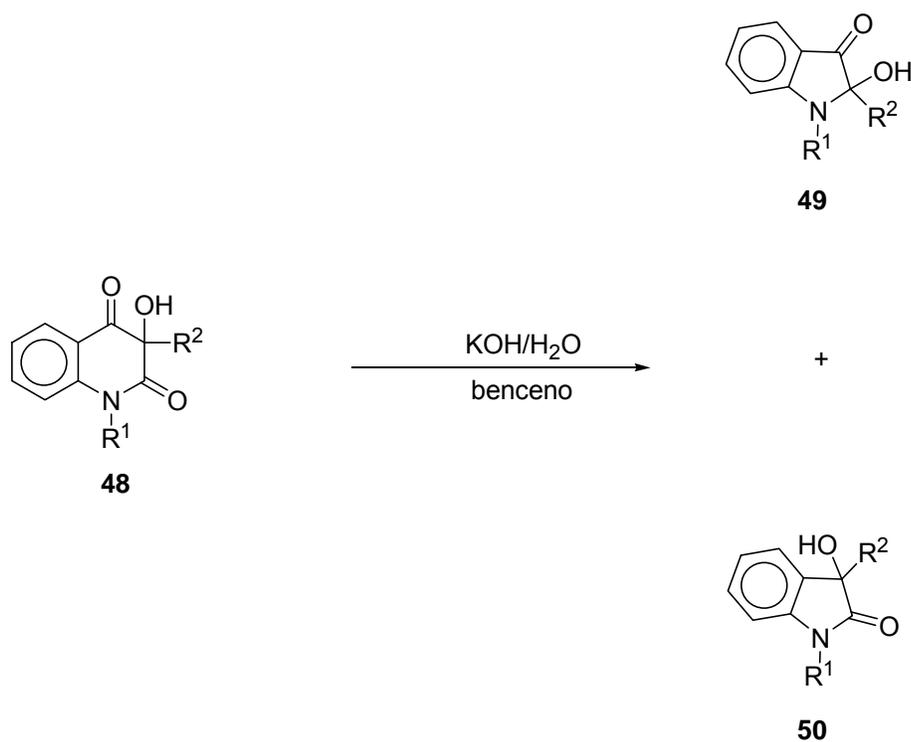
2.1.2 A partir de quinolonas

Batanero y Barba^{16a} llevaron a cabo la síntesis de los dioxindoles **47a,b** a partir de las 4-hidroxi-2,3-quinolinedionas **46a,b** (Esquema 8) por tratamiento de **46** con solución acuosa de NaOH al 5% y posterior oxidación con aire para dar los dioxindoles **47**.



Esquema 8. Síntesis de los dioxindoles **47a,b**.

Por otra parte, Kafka y colaboradores^{16b} llevaron a cabo la síntesis de dioxindoles a partir de la contracción del anillo de las 3-hidroxi-2,4-quinolinediones **48** mediante tratamiento con $\text{KOH/H}_2\text{O}$ (Esquema 9). Esta reacción permite la obtención de los productos isoméricos **49** y **50** en buenos rendimientos. La formación de **49** se ve favorecida cuando R^1 es un grupo Ph, mientras que la formación de **50** se favorece cuando R^1 es un grupo Me, Et o Bn.



R¹ = Me, Et, Bn, Ph

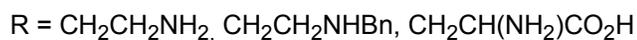
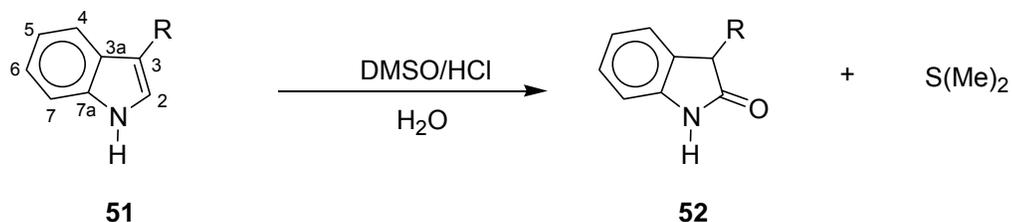
R² = Me, Et, Pr, Bu, Bn, Ph

Esquema 9. Síntesis de los dioxindoles **49** y **50**.

2.1.3 Por oxidación de indoles

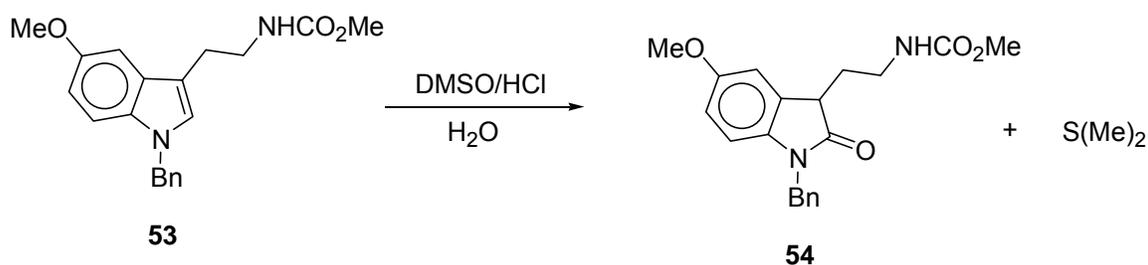
Existe una gran variedad de reactivos con los que el enlace doble C2=C3 de los indoles se oxida, aunque la mayoría de estos métodos están limitados a obtener solamente grupos carbonilo en la posición C2 ó C3. A continuación se presentan algunos ejemplos de estos métodos.

Szabó-Pusztay y Szabó^{17a} desarrollaron un método para efectuar la oxidación de los indoles **51** empleando DMSO en medio ácido, obteniendo los derivados oxindólicos **52** (Esquema 10).



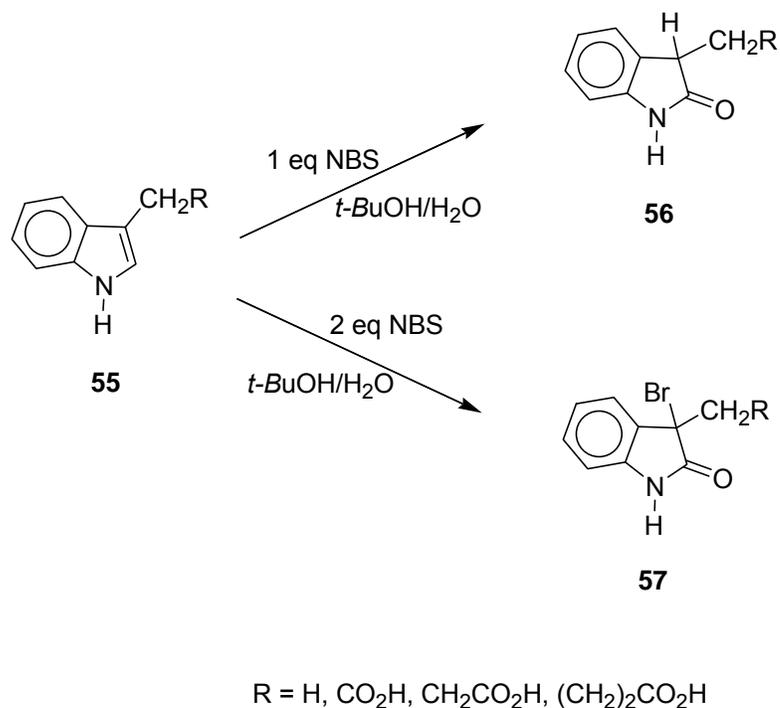
Esquema 10. Oxidación de indoles con DMSO.

El método resulta eficiente y atractivo por su bajo costo y el fácil manejo de los reactivos. Recientemente, Bossi y colaboradores^{17b} aplicaron este método para oxidar el indol **53** y así obtener el oxindol **54** en 76% de rendimiento (Esquema 11).



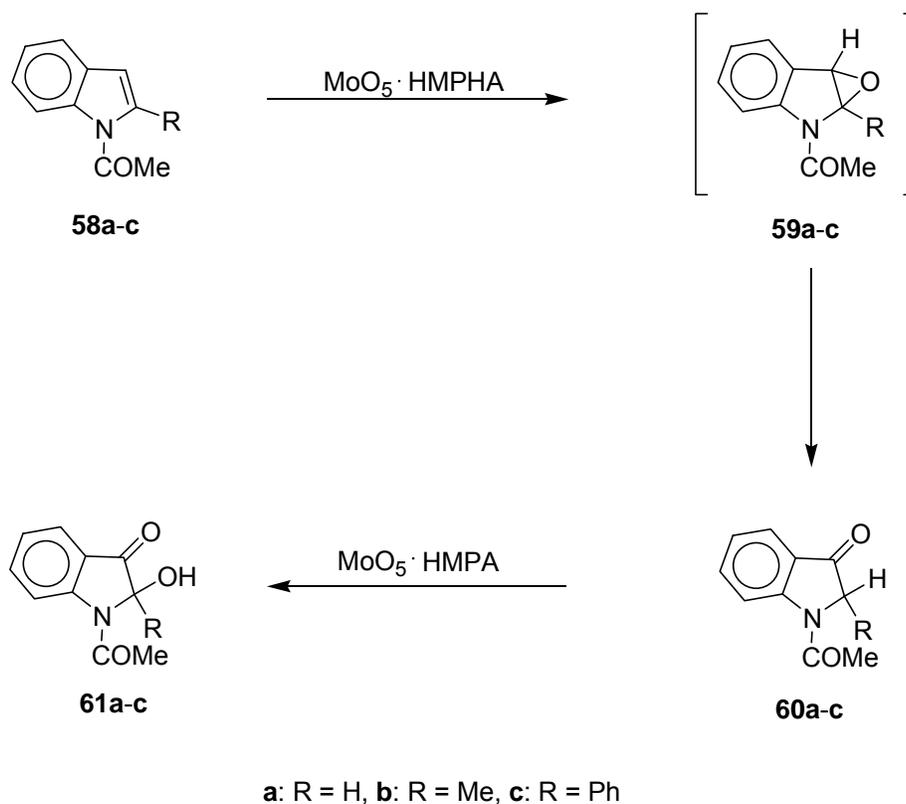
Esquema 11. Oxidación del indol **53** con DMSO.

Por otro lado, el empleo de NBS con disolventes práticos conduce también a oxindoles. Se ha observado que dependiendo del número de equivalentes de NBS que se utilicen para oxidar los derivados indólicos **55** (Esquema 12) se pueden obtener los oxindoles **56** o los 3-bromooxindoles **57**.¹⁸



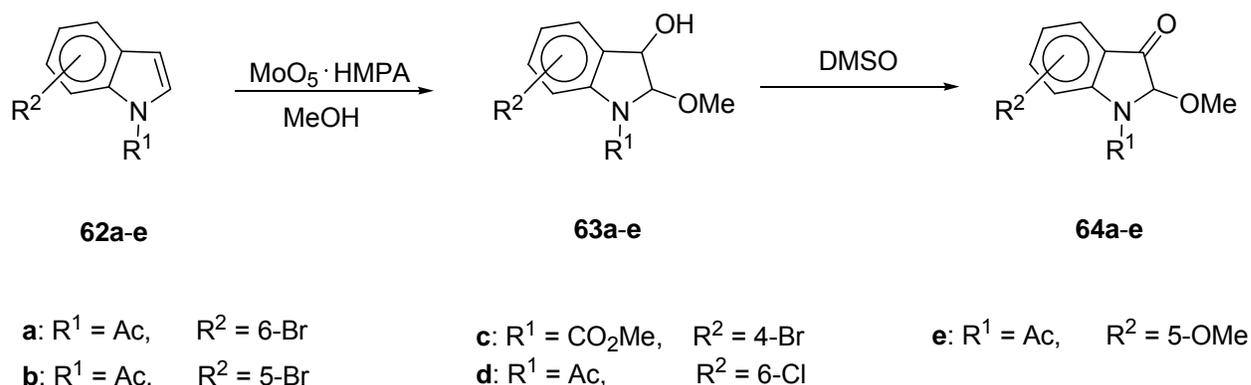
Esquema 12. Oxidación de indoles con NBS.

Otro reactivo que se ha utilizado para la oxidación de indoles es el oxidiperoxomolibdenato (VI) de hexametilfosforamida, MoO₅·HMPA. Chien y colaboradores^{19a} llevaron a cabo la oxidación de los indoles **58a-c** con este reactivo, lo que condujo a los epóxidos **59a-c** que se reordenaron para dar los indoxilos **60a-c**. Posteriormente, el tratamiento de éstos con más MoO₅·HMPA condujo a los hidroxindoxilos **61a-c** en rendimientos del 34, 55 y 60% respectivamente (Esquema 13).



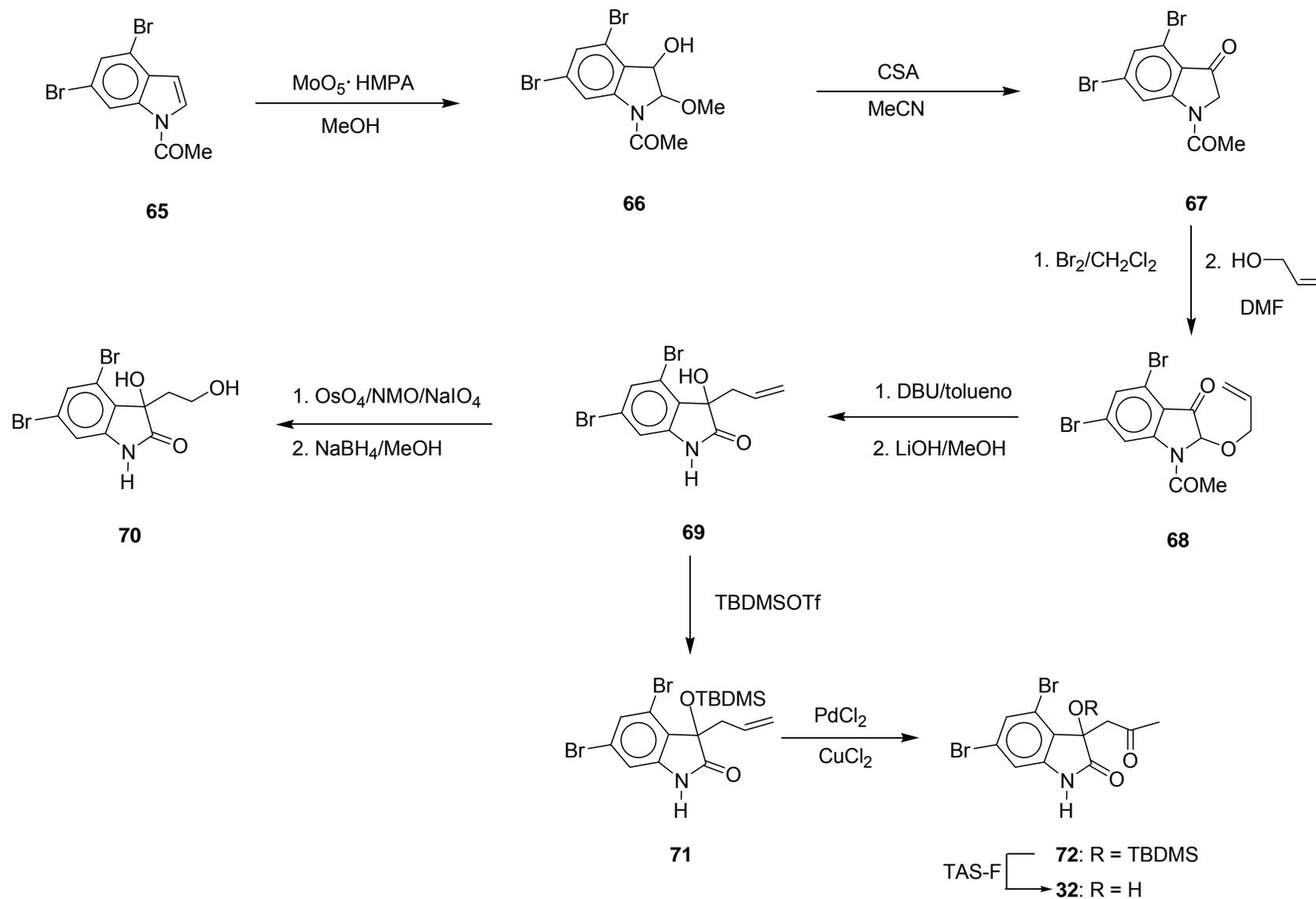
Esquema 13. Oxidación del enlace doble C2=C3 de los indoles **58a-c** con $\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA}$.

Kawasaki y colaboradores^{19b} llevaron a cabo la oxidación de los indoles **62a-e** con $\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA}$ y MeOH obteniendo los 3-hidroxi-2-metoxindoles correspondientes **63a-e**, que posteriormente se oxidaron con DMSO para obtener los indoxilos **64a-e** (Esquema 14).

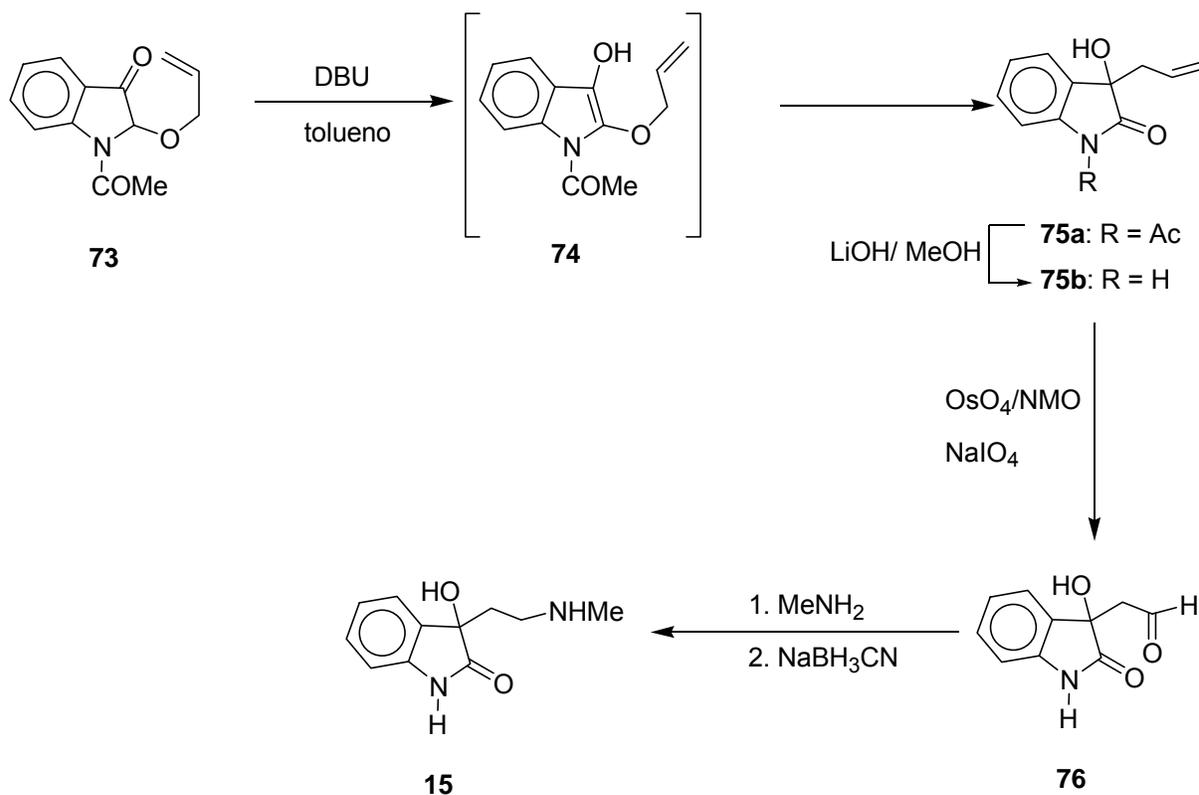


Esquema 14. Oxidación del enlace doble C2=C3 de los derivados indólicos **62a-e** con MoO₅·HMPA.

Kawasaki y colaboradores^{19c} desarrollaron un método para obtener dioxindoles y demostraron su utilidad en la síntesis de las convolutamidinas A y E (**32** y **70**) (Esquema 15) y de la donaxaridina (**15**) (Esquema 16). La oxidación del 1-acetil-4,6-dibromoindol (**65**) con MoO₅·HMPA/MeOH (esquema 15) dio el metoxihidroindol **66** que fue desmetoxilado cuando se trató con ácido 10-camforsulfónico (CSA) en MeCN, lo que condujo a la 3-indolinona **67**. La bromación de la indolinona **67** con Br₂ y posterior tratamiento con alcohol alílico condujo al compuesto **68** que experimenta el reordenamiento de Claisen al ser tratado primero con DBU/tolueno y luego con LiOH/MeOH, dando como resultado el dioxindol **69**. Para la síntesis de la convolutamidina E (**70**), el dioxindol **69** se trató primero con OsO₄-NaIO₄ y luego con NaBH₄. Para la síntesis de la convolutamidina A (**32**), el dioxindol **69** se trató con triflato de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSOTf) para proteger el grupo OH. El producto protegido **71** se oxidó empleando PdCl₂ acuso y CuCl como catalizador (reacción de Wacker) para obtener el compuesto **72**, que finalmente fue desprotegido con difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio (TAS-F) para dar la convolutamidina A (**32**).

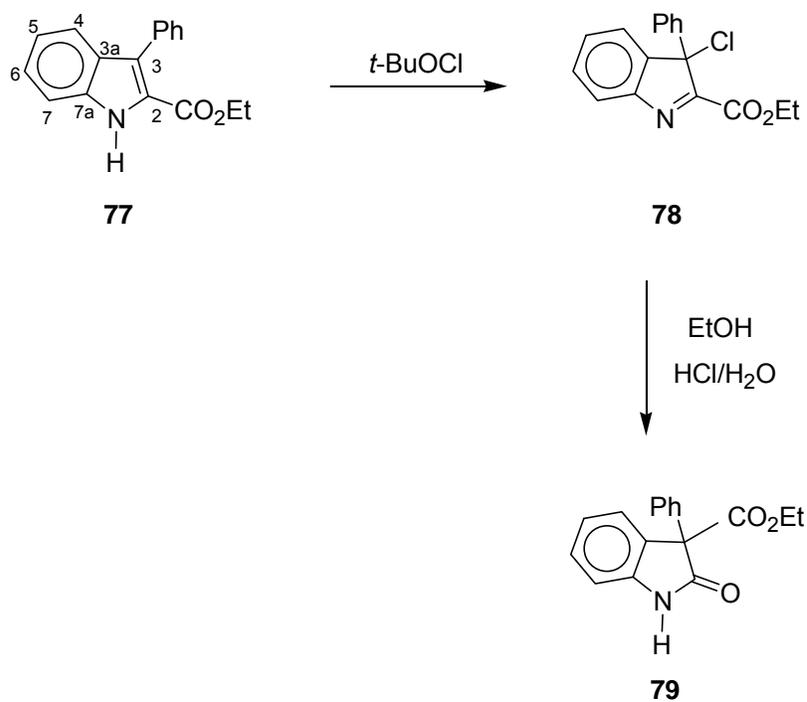
Esquema 15. Síntesis de las convolutamidinas A y E (**32** y **70**).

Para la síntesis de la donaxaridina (**15**)^{19c} se llevó a cabo un proceso similar, pero la síntesis inicia con la 2-aliloxindolin-3-ona **73** (Esquema 16). Así, la enolización de **73** y el posterior reordenamiento de Claisen en el enol **74** condujo al dioxindol **75a**. A continuación, el tratamiento de **75a** con LiOH/MeOH condujo a **75b** que se trató con OsO₄-NaIO₄ para dar el aldehído en **76**. La aminación reductiva de este último con MeNH₂·HCl y NaBH₃CN dio la donaxaridina (**15**) con rendimiento global del 24% a partir de **73** (Esquema 16).



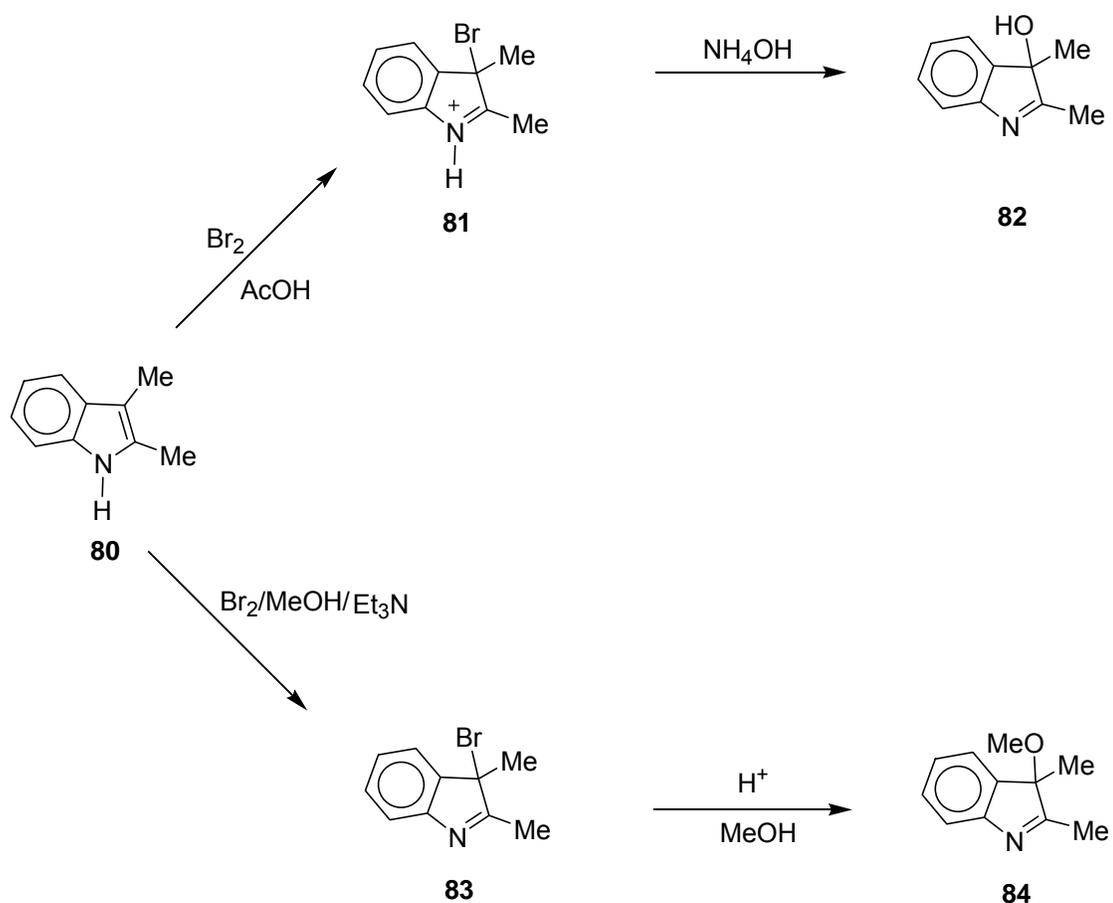
Esquema 16. Síntesis de la donaxaridina (**15**).

Se ha descrito que el hipoclorito de *terc*-butilo²⁰ reacciona con 2-carboxilindoles 3-sustituídos para dar 3-cloroindoleninas que se reordenan a oxindoles en disolventes próticos con migración del grupo carboxilo a la posición C3. Así, el indol **77** reaccionó con *t*-BuOCl para dar la 3-cloroindolina **78** que se trató con EtOH y HCl/H₂O al 5% para dar el oxindol **79** (Esquema 17).



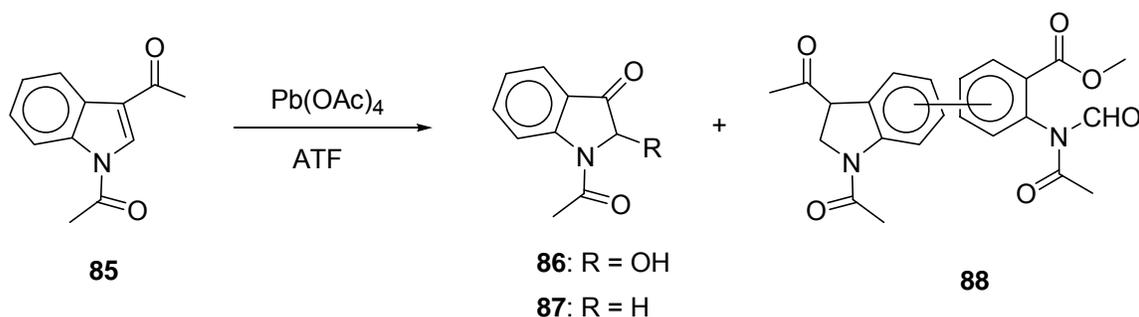
Esquema 17. Síntesis de oxindoles con *t*-BuOCl.

El bromo molecular también ha sido utilizado para oxidar el enlace doble C2=C3 del indol,²¹ generando 3-hidroxi o 3-alcóxindoles. Así, el tratamiento del 2,3-dimetilindol (**80**) primero con Br₂/AcOH para dar **81** y después con NH₄OH, condujo al derivado hidroxilado **82** (Esquema 18). De manera análoga, el tratamiento de **80** primero con Br₂/MeOH/Et₃N dio el compuesto **83** y posteriormente con H⁺/MeOH, condujo a la 3-metoxindolina **84**.



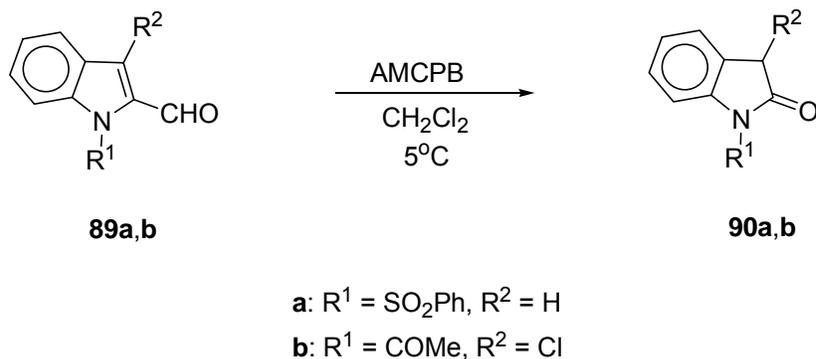
Esquema 18. Oxidación de indoles con bromo.

Hino y colaboradores²² llevaron a cabo la oxidación del 1,3-diacetilindol (85) con tetracetato de plomo en ácido trifluoroacético (ATF), lo que condujo a la 1-acetil-2-hidroxi-3-indolinona (86), la 1-acetil-3-indolinona (87) y al compuesto dimérico 88 con rendimientos del 15, 5 y 5% respectivamente (Esquema 19).



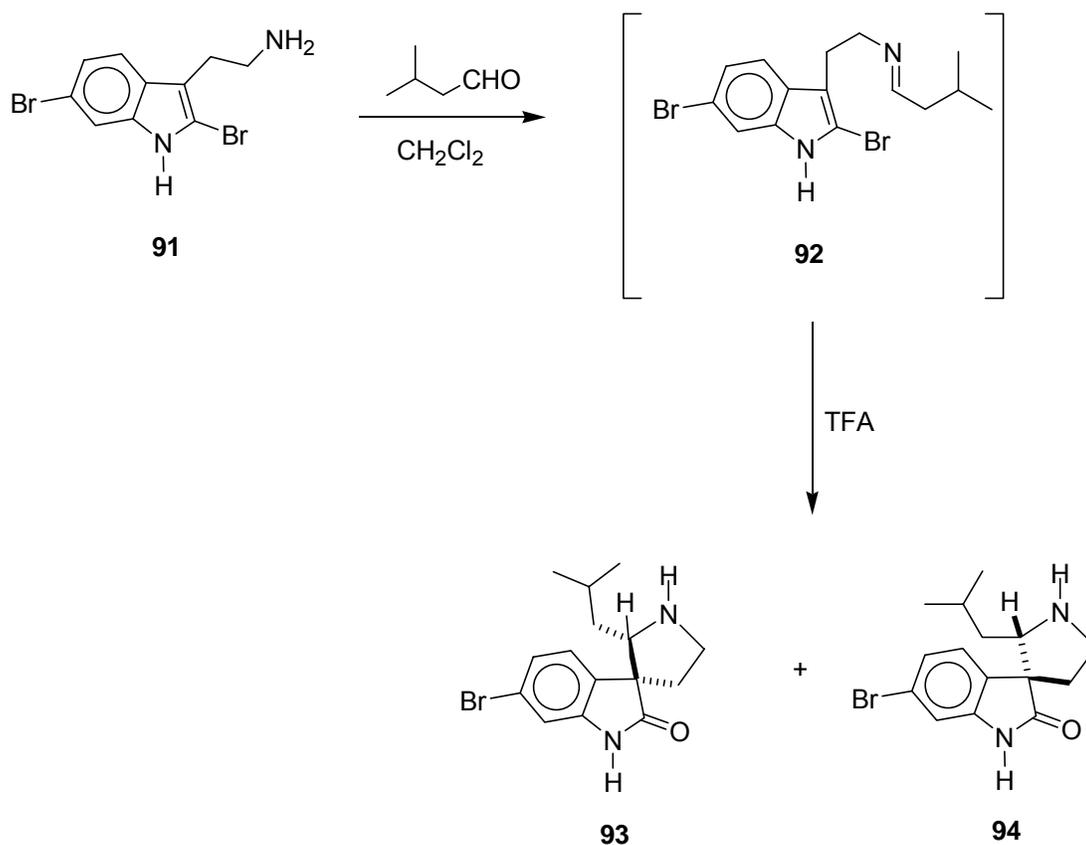
Esquema 19. Oxidación de indoles con $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{ATF}$.

Otro agente oxidante que también se ha utilizado en la oxidación del enlace doble $\text{C}2=\text{C}3$ en indoles es el ácido metacloroperbenzoico (AMCPB). Bourlot y colaboradores²³ llevaron a cabo la oxidación de los derivados indólicos 89a,b con AMCPB en CH_2Cl_2 a 5°C , lo cual condujo a los oxindoles 90a,b en 71 y 26% de rendimiento respectivamente (Esquema 20). El proceso oxidativo de estos compuestos ocurre según la oxidación de Baeyer y Villiger.²⁴



Esquema 20. Oxidación de indoles empleando AMCPB.

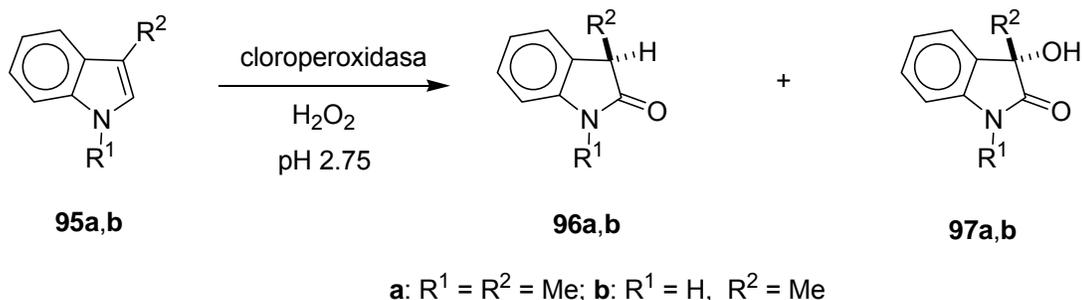
Fumiko y colaboradores²⁵ llevaron a cabo la oxidación de 2-halotriptaminas con ATF, lo que permitió la obtención de oxindoles (Esquema 21). Así, la condensación de la 2,6-dibromotriptamina (**91**) con isovaleraldehído condujo a la base de Schiff **92**, cuyo tratamiento con ATF condujo a los oxindoles diastereoméricos **93** y **94** en 97 y 3% de rendimiento respectivamente.



Esquema 21. Oxidación de indoles con ATF.

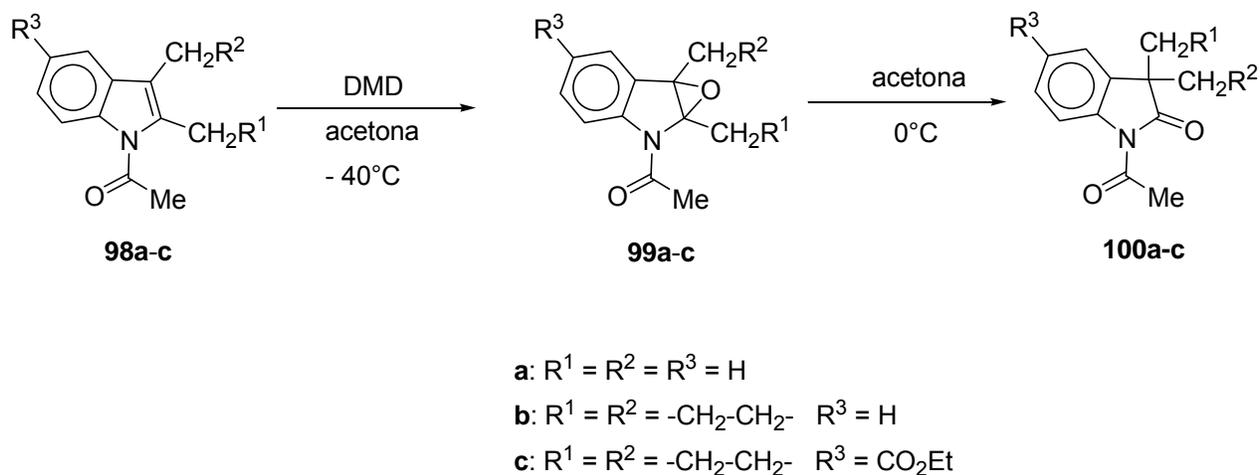
Como se puede observar, la mayoría de los métodos de oxidación anteriormente descritos generan únicamente oxindoles o indoxilos y no permiten la oxidación simultánea del enlace doble C2=C3 del indol para la obtención de dioxindoles.

La obtención directa de dioxindoles es poco común. Recientemente, Álvarez y colaboradores²⁶ llevaron a cabo la oxidación de benzofuranos, indoles y benzotiofenos empleando la enzima cloroperoxidasa aislada de *Caldiaromyces fumago*. El tratamiento de los derivados indólicos **95a,b** con esta enzima condujo a los derivados oxindólicos **96a,b** y dioxindólicos **97a,b** (Esquema 22).



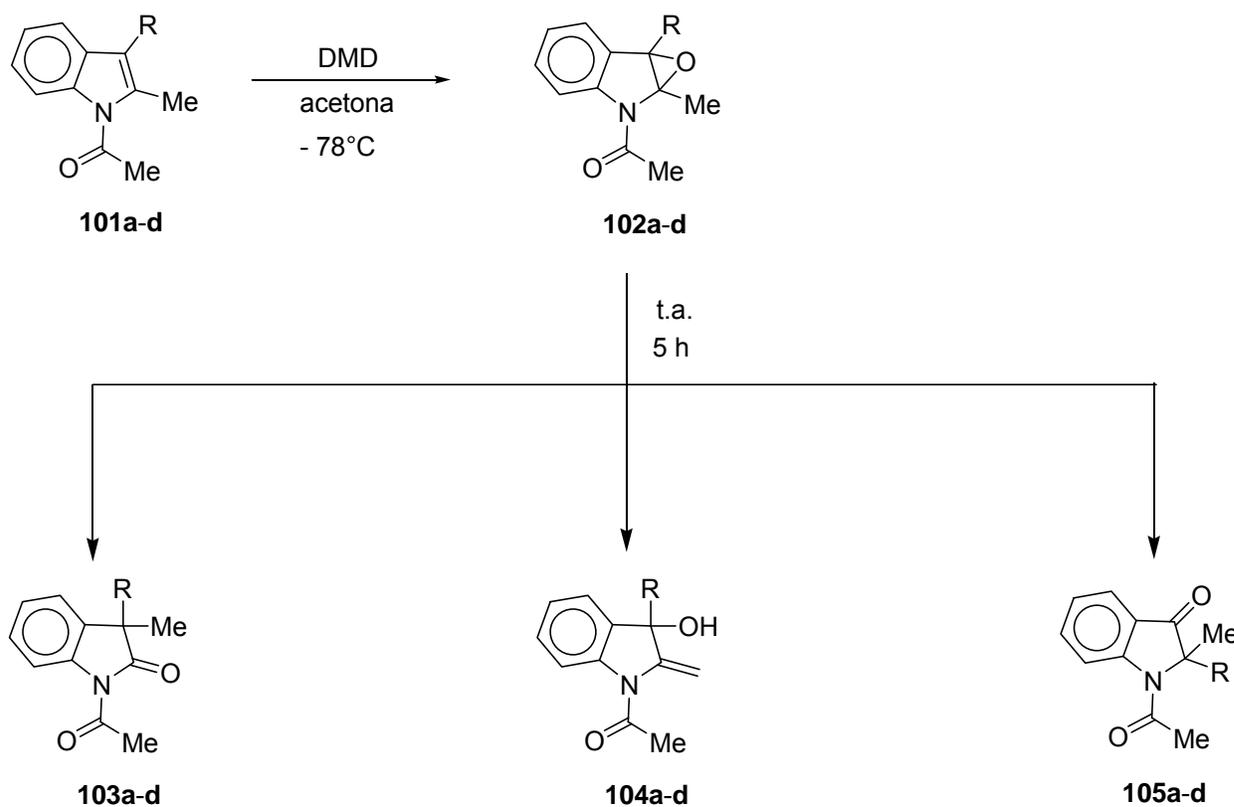
Esquema 22. Oxidación enzimática de indoles.

El DMD ha sido utilizado en la oxidación del enlace doble C2=C3 del núcleo indólico. Adam y colaboradores²⁷ llevaron a cabo la oxidación de los *N*-acilindoles **98a-c** con DMD a temperaturas bajas (-40°C) obteniendo los epóxidos correspondientes **99a-c** que se reordenaron a los oxindoles **100a-c** mediante la migración del grupo alquilo al incrementar la temperatura a más de 0°C (Esquema 23).



Esquema 23. Oxidación de indoles con DMD.

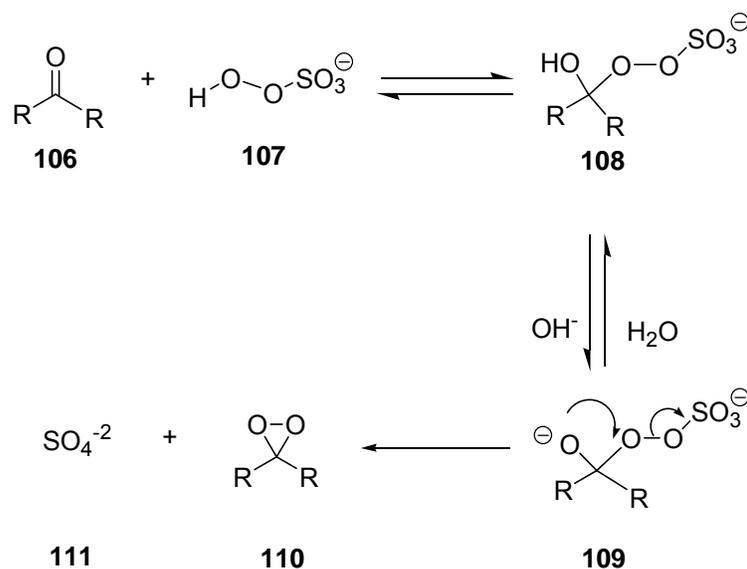
Zhang y Foote²⁸ llevaron a cabo la oxidación de los *N*-acilindoles **101a-d** con DMD a -78°C para dar los epóxidos **102a-d** que se reordenaron a los oxindoles **103a-d**, las 3-hidroxi-2-indoleninas **104a-d** y los indoxilos **105a-d** en los rendimientos indicados en el esquema 24.



	Rendimiento %		
	103	104	105
a: R = Me	92	8	0
b: R = Et	78	22	0
c: R = <i>i</i> -Pr	36	54	10
d: R = <i>t</i> -Bu	0	70	30

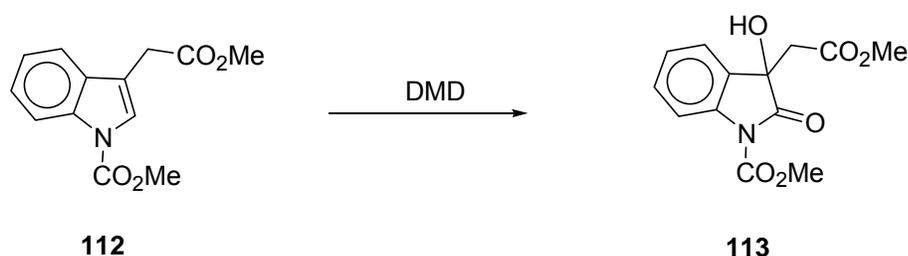
Esquema 24. Oxidación de *N*-acilindoles con DMD.

Los dioxiranos son agentes oxidantes muy versátiles y generalmente se preparan *in situ* empleando peroximonosulfato de potasio $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (oxono) y una cetona,²⁹⁻³¹ como se muestra en el esquema 25. Zeller y colaboradores²⁹ demostraron, mediante estudios de RMN con $\text{CH}_3^{13}\text{COCH}_3$ y $\text{DMD-}d_6$, que el DMD no se encuentra en equilibrio con la cetona durante su formación. El DMD se ha utilizado para oxidar alquenos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas, compuestos con azufre e hidrocarburos saturados.³⁰⁻³¹ Wang y colaboradores han demostrado que se puede llevar a cabo la epoxidación asimétrica en los alquenos empleando dioxiranos,³² en cantidades catalíticas, provenientes de cetonas quirales, lo que permite obtener un exceso enantiomérico en los productos de oxidación de alquenos.



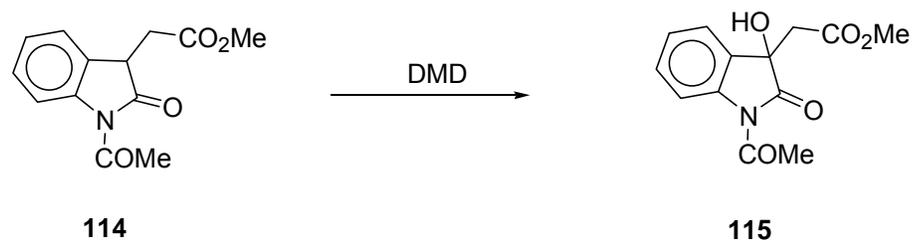
Esquema 25. Obtención de dioxiranos.

El grupo de investigación al que me he incorporado para llevar a cabo el presente trabajo de tesis ha desarrollado un método para la obtención de dioxindoles en un solo paso de reacción, empleando DMD como agente oxidante.³³ En el esquema 26 se muestra la oxidación del derivado indólico **112** utilizando dimetildioxirano, generado *in situ* con peroximonosulfato de potasio $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (oxono) y acetona. Como producto de reacción se obtuvo el dioxindol **113** en 80% de rendimiento.



Esquema 26. Obtención de dioxindoles empleando DMD.

Con la finalidad de explicar como se lleva a cabo la oxidación de los compuestos *N*-carboximetilados del indol con DMD, el derivado *N*-acetilado **114** previamente oxidado en C2 se trató con DMD, observándose la formación del derivado dioxindólico **115** (Esquema 27). Estos resultados sugieren que la oxidación de este tipo de compuestos empleando DMD involucra dos oxidaciones sucesivas, donde primero se forma el intermediario oxindólico y después el grupo hidroxilo de C-3 es introducido a partir del derivado enol.³³

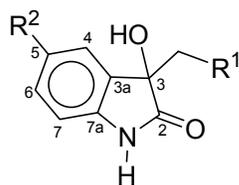


Esquema 27. Oxidación del oxindol **114** con DMD.

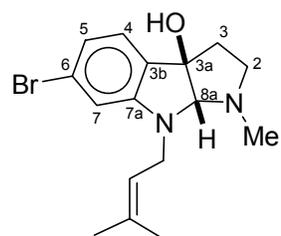
3 JUSTIFICACIÓN

En la naturaleza están presentes diversos alcaloides indólicos que contienen un grupo hidroxilo en la posición C3, algunos de los cuales han mostrado actividades biológicas interesantes. Considerando que estos compuestos se han aislado de las fuentes naturales en pequeñas cantidades y que muchos productos naturales bioactivos han servido como modelo en la síntesis de compuestos que se utilizan como fármacos, es importante desarrollar o implementar métodos de síntesis que permitan obtener productos naturales o compuestos intermediarios útiles en la síntesis total de productos naturales.

Por esto, en este trabajo se llevó a cabo la oxidación de diversos derivados indólicos y oxindólicos empleando DMD, lo que permitió obtener directamente productos naturales o compuestos intermediarios que se utilizaron en la síntesis total de productos naturales. Concretamente esta metodología se aplicó en la síntesis de los productos naturales **10**, **14**, **15** y **18**.



- 10:** $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R^2 = \text{H}$
14: $R^1 = \text{CN}$, $R^2 = \text{H}$
15: $R^1 = \text{CH}_2\text{NHMe}$, $R^2 = \text{H}$

**18**

4 OBJETIVO

Desarrollar una metodología eficiente y de fácil desarrollo experimental para la oxidación de indoles u oxindoles que conduzca en un solo paso de reacción a dioxindoles que sean productos naturales o compuestos intermediarios para la síntesis de éstos.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

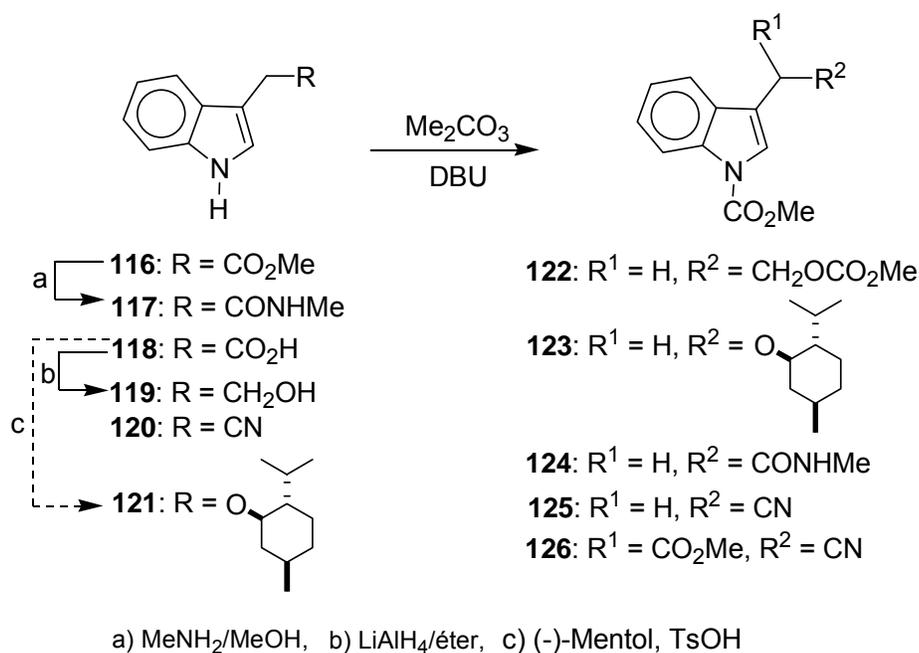
5.1 *N*-Carboximetilaciones

Se sabe que la sustitución electrofílica en los derivados indólicos ocurre preferentemente en la posición C3 y en menor grado en la posición C2, pero cuando un grupo electroattractor está unido al átomo de nitrógeno el sistema indólico se desactiva frente a las reacciones de sustitución electrofílica, favoreciéndose entonces las reacciones de adición electrofílica al enlace doble C2=C3.³⁴ Por lo anterior y tomando como base los antecedentes de Adam,²⁷ Zhang²⁸ y Castelán-Duarte,^{33a} quienes llevaron a cabo la oxidación de *N*-acil y *N*-carbometoxiindoles con DMD, fue necesario llevar a cabo la síntesis de los *N*-carbometoxiindoles **122-126** para su oxidación con DMD (Esquema 28). Los compuestos **122-126** están estratégicamente funcionalizados para conducir a los productos naturales **10**, **14**, **15** y **18**. Para sintetizar **122-126** se obtuvieron en primer lugar los derivados indólicos **116-121**. El tratamiento de **116** con MeNH₂ acuosa/MeOH dio la amida **117** en 99% de rendimiento. La reducción del ácido indolilacético (**118**)³⁵ con LiAlH₄/éter etílico condujo al triptofol (**119**) en 55% de rendimiento. El tratamiento de **118** con (-)-mentol bajo reflujo de tolueno, utilizando ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, condujo al éster del mentol **121** en 96% de rendimiento.

La *N*-carboximetilación de los compuestos **117**, **119** y **121** se llevó a cabo empleando Me₂CO₃ y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como catalizador,³⁶ lo que condujo a los derivados *N*-carbometoxilados **124**, **122** y **123** respectivamente, en

rendimientos del 99, 72 y 81% (Esquema 28). Cabe señalar que la protección del grupo hidroxilo en **119** conduce a un carbonato mixto.

Cuando el acetonitrilindol (**120**) se trató bajo las mismas condiciones (DBU/Me₂CO₃) se formaron dos compuestos, el *N*-carbometoxi-3-acetonitrilindol (**125**), y el compuesto **126** en rendimientos del 21 y 60% respectivamente (Esquema 28).



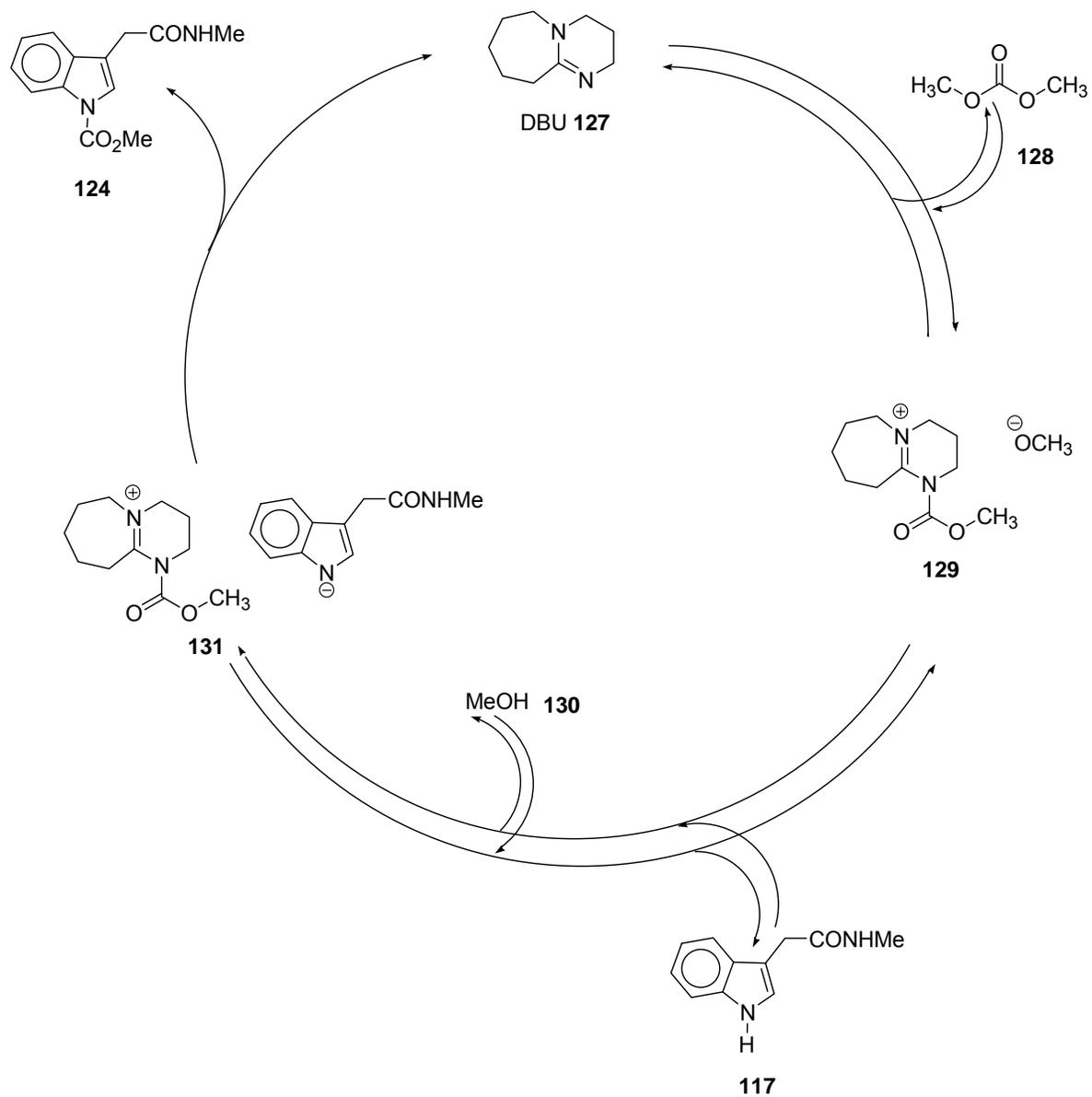
Esquema 28. Obtención de los *N*-carbometoxindoles **122-126**.

Con la finalidad de incrementar el rendimiento en la obtención de **125** se decidió modificar las condiciones de reacción. Así, el compuesto **120** se trató con Na/Me₂CO₃ obteniéndose nuevamente la mezcla de los compuestos **125** y **126** con rendimientos del 15 y 57% respectivamente. Como se puede observar estas condiciones no incrementaron el rendimiento de **125**, por lo que en un tercer intento

el compuesto **120** se trató con NaH y ClCO₂Me a temperatura de reflujo por 6 h, lo que condujo a **125** en 73% de rendimiento sin la formación de **126**.

La formación del compuesto **126** probablemente se debe a que los hidrógenos de la posición C8 en **120**, en comparación con los de **116-119** y **121**, son más ácidos (evidenciado por RMN de ¹H)³⁷ y están menos impedidos estéricamente para ser abstraídos, lo que favorece la entrada del carboxilo en esta posición. Las evidencias espectroscópicas de los compuestos obtenidos están en la sección 5.6.

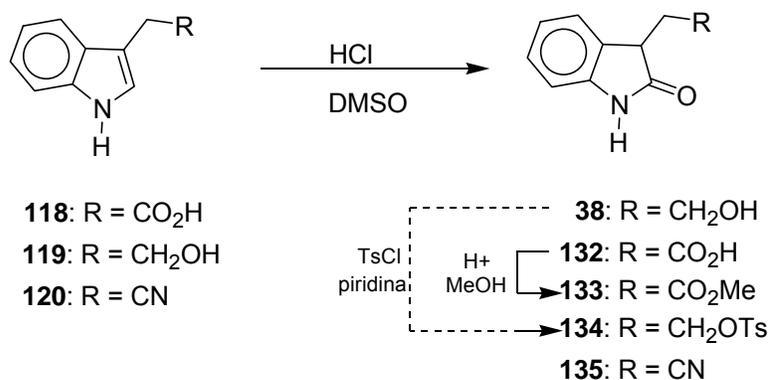
El mecanismo de reacción probable para la protección de indoles empleando DBU como catalizador se propone en el esquema 29.^{36a} El DBU actúa como un catalizador nucleofílico que reacciona con el Me₂CO₃ para generar el par iónico **129**. La desprotonación del indol **117** por el ión metóxido de **129** conduce a la formación del par iónico **131**, que permite la acilación del indol dando el producto **124** y liberando al catalizador DBU.



Esquema 29. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del carbamato **124** con Me_2CO_3 y DBU.

5.2 Obtención de los oxindoles 38, 132-135

Como ya se mencionó, para que la oxidación de derivados indólicos con DMD dé lugar a dioxindoles es necesario que el átomo de nitrógeno N1 esté unido a un grupo electroattractor. Sin embargo, debido a que los productos naturales **10**, **14**, **15** y **18** están desprotegidos en N1 y considerando que la oxidación de indoles con DMD involucra dos oxidaciones sucesivas, en donde la primera conduce a oxindoles y la segunda implica la oxidación de los oxindoles generados,³³ se decidió preparar los oxindoles **38**, **132-135**, para su posterior oxidación con DMD. Así, la oxidación del ácido indolilacético **118** con DMSO/HCl^{17a} a temperatura ambiente condujo al oxindol **132** en 75% de rendimiento, que se trató con MeOH y ácido *p*-toluensulfónico como catalizador para dar el éster **133** en rendimiento del 77% (Esquema 30). De manera similar, la oxidación del indol **119** con DMSO/HCl^{17a} condujo a **38** en rendimiento del 72% y su tratamiento posterior con cloruro de *p*-toluensulfonilo y piridina dió **134**^{15g} en rendimiento del 86%. Finalmente, el tratamiento del acetonitrilindol (**120**) con DMSO/HCl^{17a} dio el oxindol **135** en 78% de rendimiento (Esquema 30). Las evidencias espectroscópicas de los compuestos sintetizados están en la sección 5.6.



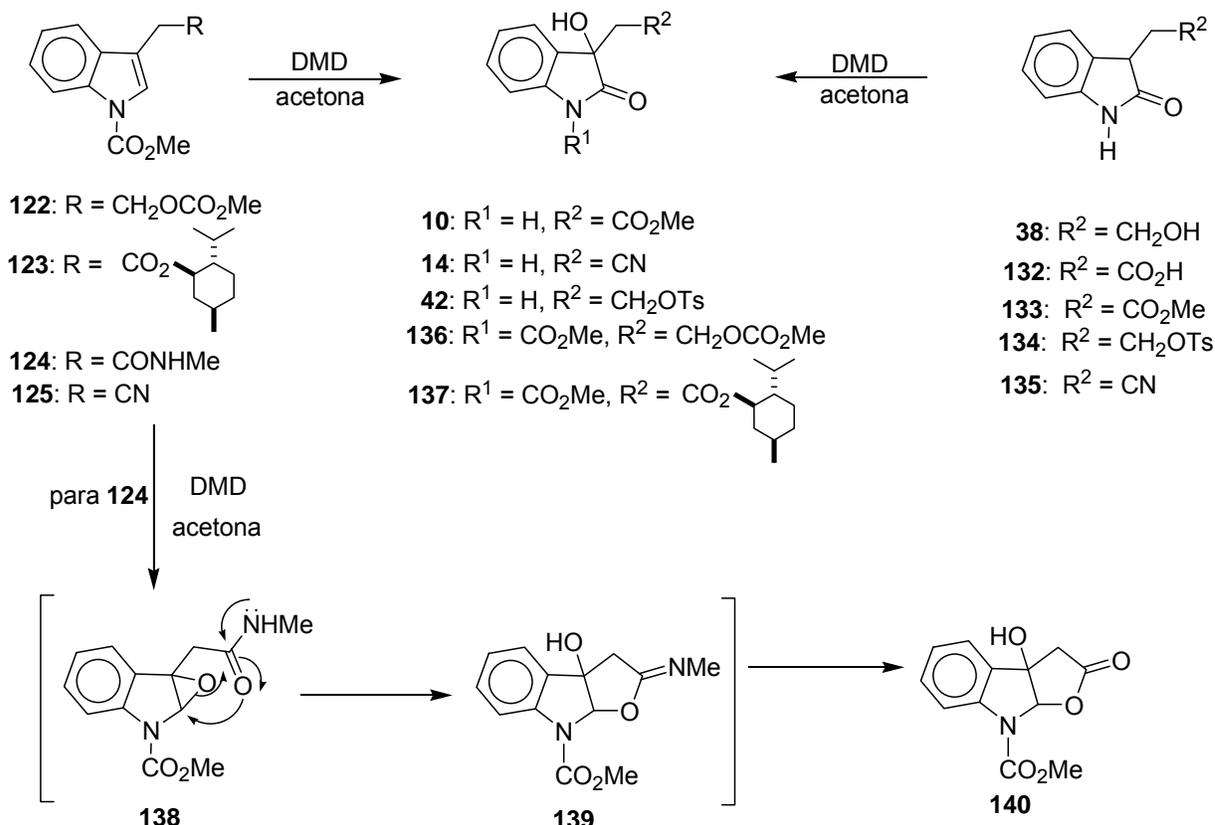
Esquema 30. Obtención de los oxindoles **38**, **132-135**.

5.3 Oxidación de los *N*-carbometoxiindoles **122-125** y los oxindoles **38, 132-135** empleando dimetildioxirano (DMD).

Con la finalidad de establecer una metodología fácil de desarrollar experimentalmente que permita obtener en un paso de reacción 3-hidroxioxindoles, se llevó a cabo la oxidación del enlace doble C2=C3 de los compuestos *N*-carbometoxilados **122-125** y los oxindoles **38, 132-135** (Esquema 31) usando DMD como agente oxidante, preparado *in situ* de acuerdo con la metodología establecida por Corey.³⁸

Así, la oxidación de los compuestos **122** y **123** con 5 equivalentes de DMD condujo a los dioxindoles **136** y **137** en 94% y 99% de rendimiento respectivamente. La oxidación con DMD del éster derivado del mentol **123** se llevó a cabo con la finalidad de obtener el dioxindol **137** enriquecido en alguno de sus diastereoisómeros. Sin embargo la inducción estereoselectiva no resultó satisfactoria, pues en el espectro de RMN de ¹H se pudo observar que los diastereómeros generados **137** se obtienen en proporción 1:1 (Figura 76, apéndice).

Cuando la amida **124** se oxidó con 2.5 equivalentes de DMD no se obtuvo el hidroxioxindol esperado, en su lugar se obtuvo el furoindol **140**. La formación de este compuesto se puede explicar por la influencia del grupo amida, ya que el oxígeno de este grupo asiste la ruptura del epóxido intermediario **138** para dar la iminolactona **139**, cuya hidrólisis posterior conduce a **140** (Esquema 31).



Esquema 31. Oxidación de los indoles **122-125** y los oxindoles **38, 132-135** con DMD.

El tratamiento del indol **125** con diferentes proporciones de DMD condujo en todos los casos, a una mezcla compleja de productos que no fue posible separar ni caracterizar.

Cuando el oxindol **38** se hizo reaccionar con DMD no se obtuvo el producto hidroxilado, aún después de 24 h de reacción. Sin embargo, el derivado tosilado **134** condujo al dioxindol **42** en 65% de rendimiento (Esquema 31). Cuando el ácido **132** se hizo reaccionar con DMD tampoco se obtuvo el producto hidroxilado, aún después de un tiempo prolongado de reacción. Por el contrario, la reacción del éster **133** con 5 equivalentes de DMD a temperatura ambiente durante 8 h condujo al producto natural **10** en 80% de rendimiento³³ (Esquema 31).

Probablemente los oxindoles **38** y **132** no se oxidan con DMD debido a la presencia de hidrógenos ácidos en dichas moléculas, lo cual no permite la formación del DMD.³⁰

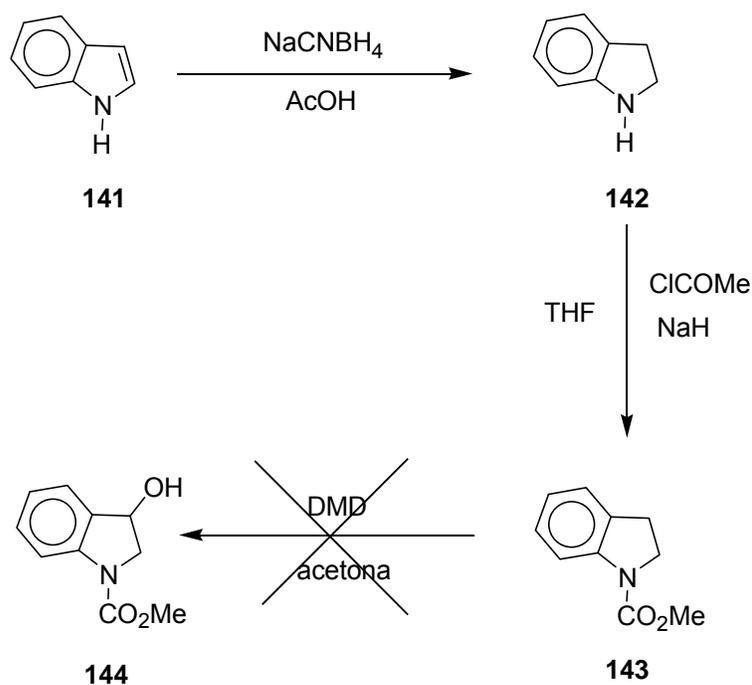
El dioxindol **42** ha sido utilizado para sintetizar el producto natural donaxaridina (**15**)^{15g} (Esquema 6), por lo que el procedimiento anteriormente descrito constituye una síntesis formal de **15**. Así, el producto natural **15** fue obtenido a partir de **38** en 50% de rendimiento global.

La síntesis del oxindol **135** resultó de gran importancia, ya que a partir de este compuesto se pudo obtener el producto natural **14**.^{11d} Así, al tratar a **135** con 2.5 equivalentes de DMD se completó la primera síntesis total del producto natural **14** en 94% de rendimiento (Esquema 31). El rendimiento global en la obtención de **14** a partir del acetonitrilindol (**120**) es del 73%. Es importante señalar que esta es la primera síntesis total de **14**.

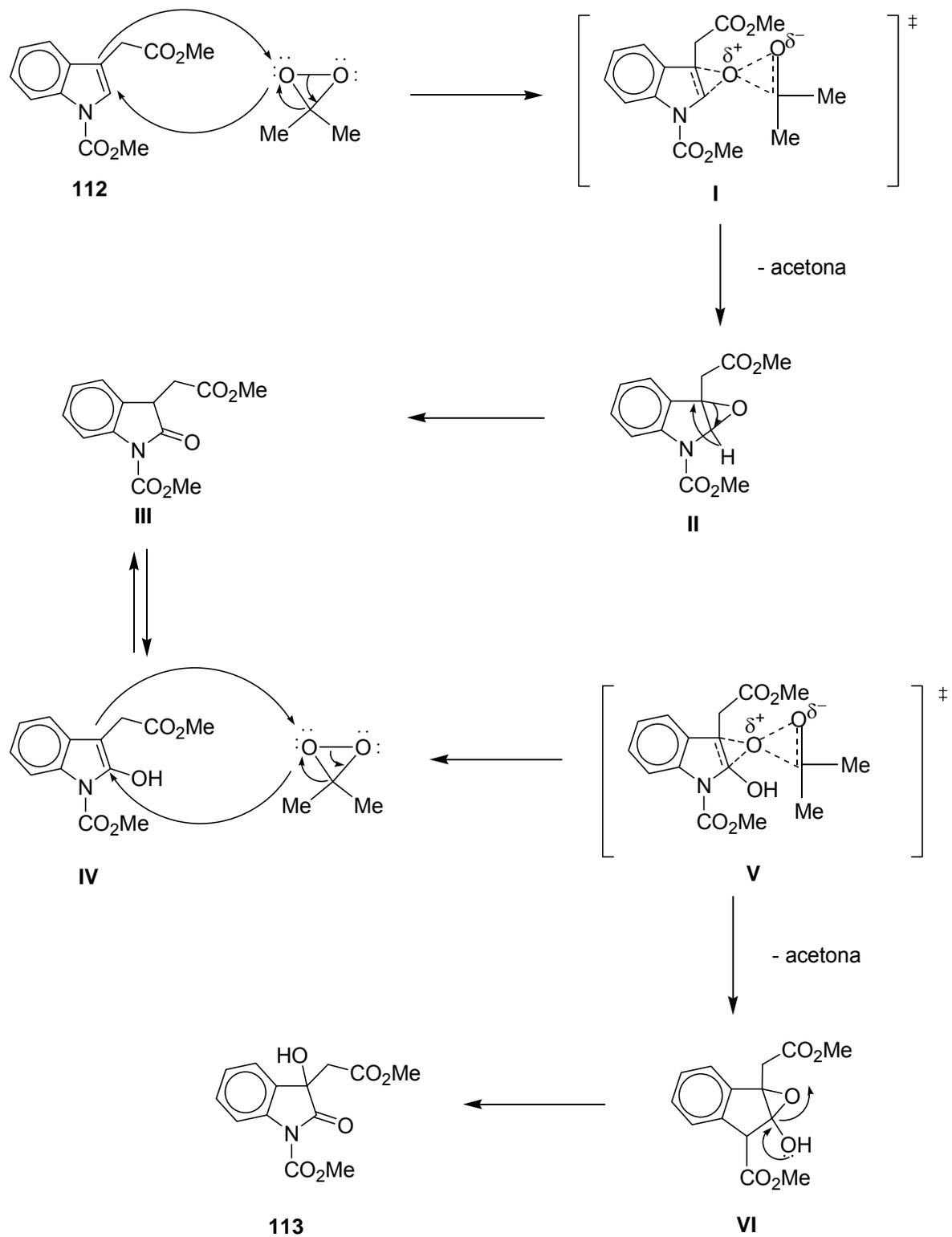
De estos resultados se deduce que a diferencia de los indoles, los oxindoles no requieren la presencia de un grupo electroattractor en la posición N1 para que puedan ser oxidados con DMD a los dioxindoles y que la presencia de dicho grupo reduce los tiempos de reacción.³³ Las evidencias espectroscópicas de los compuestos sintetizados están en la sección 5.6.

Finalmente, para evaluar si la oxidación de los compuestos **133-135** con DMD ocurre mediante oxidación bencílica^{39a,b} o a través de la oxidación del enlace doble C2=C3 por la enolización de estos compuestos, se llevó a cabo la síntesis de **143** (Esquema 32) para su posterior oxidación con DMD. Para ello, el indol (**141**) se hizo reaccionar con NaCNBH₄/AcOH para dar el 2,3-dihidroindol (**142**) en rendimiento del 94%,^{39c} el cual se trató con NaH/CICO₂Me para dar el *N*-carbometoxi-2,3-dihidroindol (**143**) en rendimiento del 98%. Al tratar a **143** con DMD bajo las mismas condiciones de reacción que para **133** no se observó la formación de **144**, aún después de 24 h de

reacción (Esquema 32). Estos resultados indican que el mecanismo de reacción para la oxidación de los 2-oxindoles **133-135** procede mediante oxidación del enlace doble C2=C3 del correspondiente derivado enol y no mediante oxidación bencílica, y apoyan a su vez el mecanismo propuesto para la oxidación de los derivados indólicos **112,122** y **123** por dos oxidaciones sucesivas³³ (Esquema 33).



Esquema 32. Obtención y reacción con DMD de la indolina **143**.

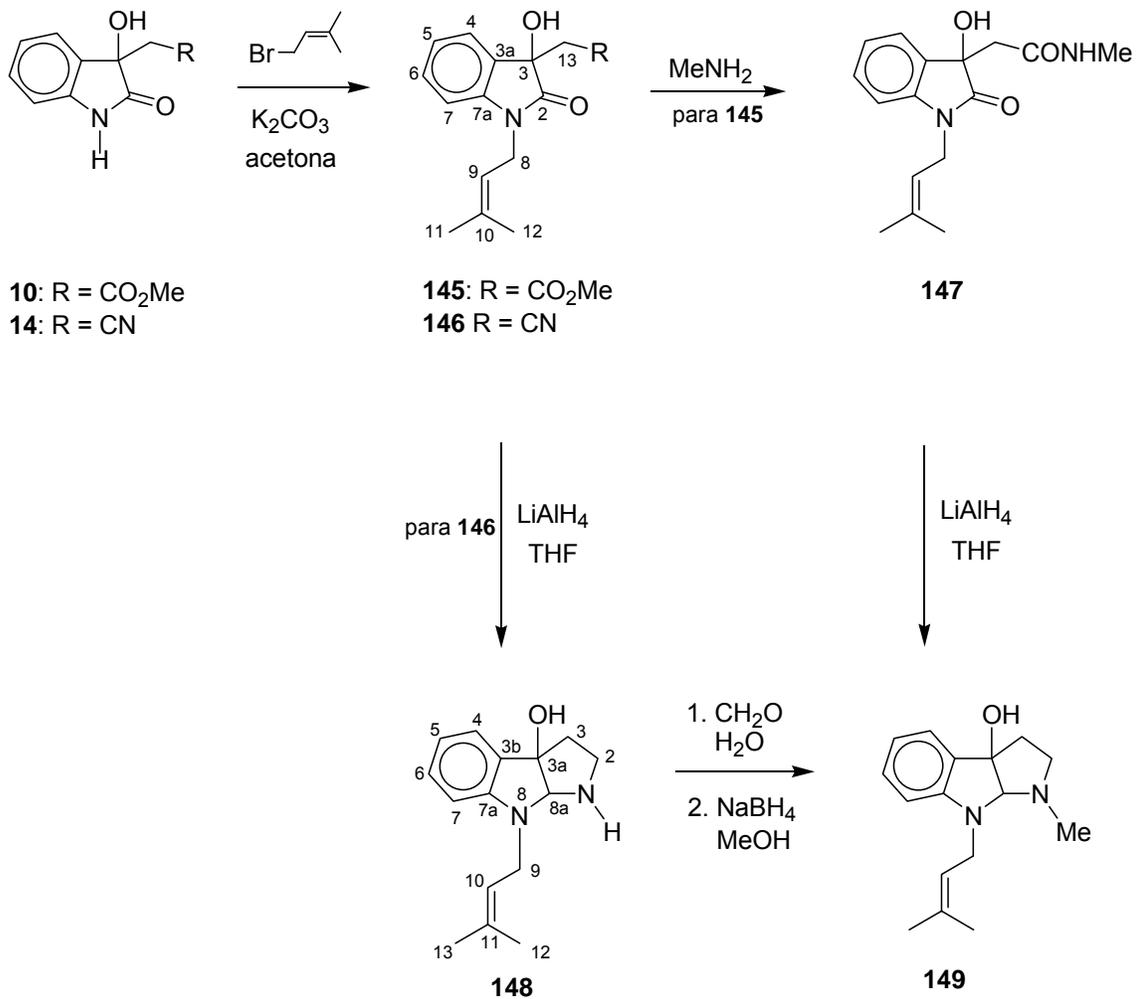
Esquema 33. Mecanismo de oxidación de *N*-carbometoxiindoles con DMD.

5.4 Síntesis del desbromoflustraminol B (149).

La síntesis de los productos naturales **10** y **14** resultó de gran relevancia ya que éstos se utilizaron para la síntesis de **149** (Esquema 34), compuesto análogo al producto natural flustraminol B (**18**) que tiene un núcleo similar al de la fisostigmina (**9**). Así, la *N*-alquilación de **10** y **14** con bromuro de prenilo/ K_2CO_3 bajo reflujo de acetona durante 4 h condujo, respectivamente, a los compuestos **145** y **146** en 97 y 96% de rendimiento. El tratamiento de **145** con $MeNH_2$ a temperatura ambiente por 16 h condujo a la amida **147** en 98% de rendimiento (Esquema 34). Finalmente, la reducción de **147** con $LiAlH_4/THF$ bajo reflujo condujo al desbromoflustraminol B (**149**) en rendimiento del 55%.

Por otro lado, la reducción de **146** con $LiAlH_4/THF$ condujo al pirroloindol **148** en 47% de rendimiento, cuya posterior aminación reductiva⁴⁰ también permitió obtener a **149** en 47% de rendimiento.

El rendimiento global en la síntesis de **149** a partir de **10** y **14** es del 52 y 22%, respectivamente. Las evidencias espectroscópicas de los compuestos obtenidos en esta ruta de síntesis se dan en la sección 5.6.

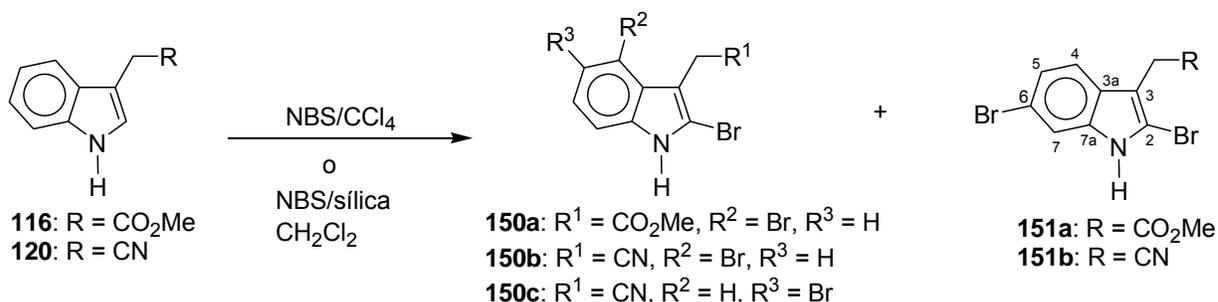


Esquema 34. Síntesis del desbromoflustraminol B (149).

5.5 Síntesis total del flustraminol B (18).

Como ya se mencionó, el flustraminol B (**18**) es un producto natural aislado del invertebrado marino *Flustra foliacea*.^{11g} Resulta interesante la estructura de este compuesto en virtud de que posee el mismo núcleo hexahidropirrolo indólico que la fisostigmina (**9**), la cual inhibe la enzima acetilcolinesterasa, provocando un fuerte efecto sobre el sistema nervioso.¹⁰ La síntesis del desbromoflustraminol B (**149**) (Esquema 34) sirvió como base para el planteamiento de la síntesis del flustraminol B (**18**) (Esquemas 35 y 36). Para ello fue necesario introducir el átomo de bromo en la posición C6 del núcleo indólico, por lo que primero se prepararon los 2,6-dibromoindoles **151a,b** (Esquema 35) como sintones convenientes para la construcción del núcleo 6-bromopirrolo indólico. Los compuestos **151a,b** fueron seleccionados como material de partida con base en la funcionalidad presente en el flustraminol B (**18**) y en analogía a los materiales de partida para la síntesis del desbromoflustraminol B (**149**).

Si bien es conocido que la bromación de derivados indólicos con NBS/AcOH conduce a la formación de 2,6-dibromoindoles,^{41a,b} cuando los compuestos **116** y **120** fueron tratados bajo esas condiciones de reacción se obtuvo una mezcla compleja de productos de difícil separación. Por ello la bromación en estos compuestos se llevó a cabo con dos equivalentes de NBS^{41c} en CH₂Cl₂ y CCl₄. Al tratar a **116** bajo estas condiciones de bromación se obtuvieron los 2,4- y 2,6-dibromoindoles **150a** y **151a** en 7 y 43% de rendimiento respectivamente. De igual manera, la bromación de **120** dió lugar a los 2,4- y 2,6-dibromoindoles **150b** y **151b**, en 5 y 81% de rendimiento respectivamente, pero además en este caso se obtuvo el 2,5-dibromoindol **150c** en 3% de rendimiento. (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis de los 2,6-dibromoindoles **151a,b**.

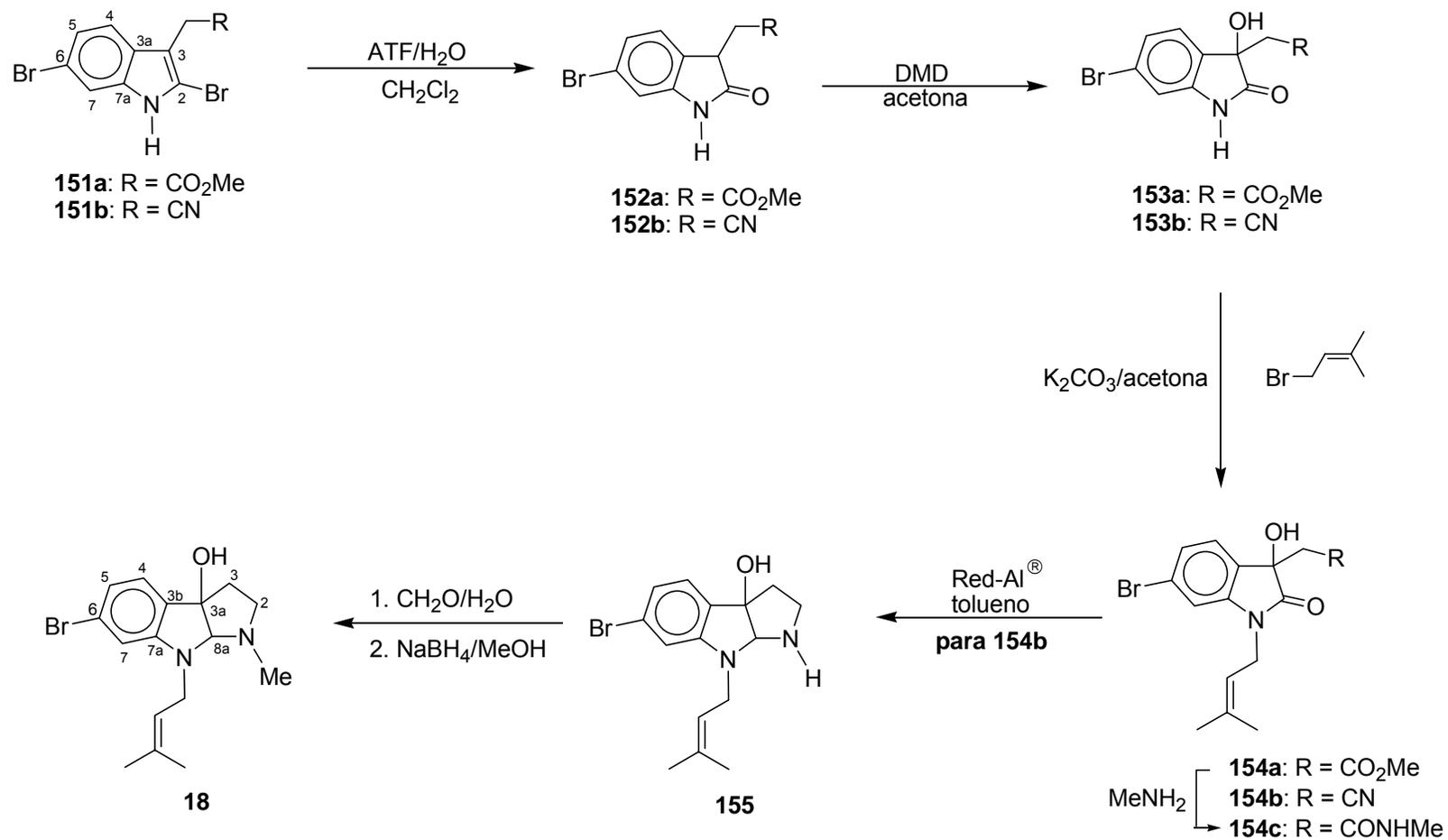
Una vez obtenidos los compuestos **151a,b** se procedió a llevar a cabo su oxidación empleando ATF²⁵ (Esquema 36) lo que condujo a los 6-bromooxindoles **152a,b** en 67% y 68% de rendimiento. El tratamiento de **152a,b** con DMD se llevó a cabo siguiendo la metodología establecida anteriormente para sus análogos no bromados **136** y **138**, lo que condujo a los correspondientes hidroxioxindoles **153a,b** en 99% y 97% de rendimiento.

La *N*-alquilación de los compuestos **153a,b** con bromuro de prenilo/K₂CO₃ bajo reflujo de acetona condujo a los derivados **154a,b** en 99 y 89% de rendimiento.

La transformación del grupo éster en **154a** al grupo amida en **154c** (Esquema 36) se llevó a cabo, en 85% de rendimiento, mediante la sustitución nucleofílica de acilo del grupo metoxilo con un exceso de MeNH₂ en solución acuosa.

Finalmente, de acuerdo con la ruta de síntesis del desbromoflustraminol B (**149**) (Esquema 34), para obtener el esqueleto del pirroloindol de **155** ó **18** (Esquema 36), es necesario llevar a cabo la reducción de **154b** ó **154c**. Sin embargo, el empleo de

LiAlH₄ para esta transformación está prohibido ya que se sabe que este agente reductor elimina el átomo de bromo de la posición C6 del núcleo indólico.^{11g, 42} Por tal motivo y con la finalidad de obtener directamente el producto natural **18**, la reducción de **154c** se llevó a cabo con alano^{43a} y dihidrobis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio (Red-Al),^{43b,c} pero en ambos casos se obtuvo una mezcla de productos que no fue posible separar ni identificar. Sin embargo el cambio de grupo funcional amida en **154c** por nitrilo en **154b** y su posterior tratamiento con Red-Al bajo reflujo de tolueno condujo al pirroloindol **55** en 69% de rendimiento, cuya aminación reductiva⁴⁰ con CH₂O/H₂O y después con NaBH₄/MeOH condujo a **18** en 53% de rendimiento. Así, el producto natural **18** se obtuvo en rendimiento del 16% a partir del acetonitrilindol (**120**). El compuesto **18** mostró las mismas propiedades físicas que las descritas para el producto natural.^{11g} Las evidencias espectroscópicas de los compuestos sintetizados están en la sección 5.6.



Esquema 36. Síntesis total del flustraminol B (18).

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

5.6.1 3-(2-Carbometoxietoxil)-1-carbometoxi-1H-indol (122).

La asignación del espectro de RMN de ^1H (Figura 1) del compuesto **122** se inició considerando que el desplazamiento químico para H7 en indoles sustituidos con un grupo carbonilo en N1 aparece a frecuencias más altas que para el resto de los hidrógenos aromáticos, debido a que dicho hidrógeno se encuentra en la zona de desprotección del grupo carbamato. El que la señal sea ancha indica que hay un equilibrio conformacional debido al giro libre del enlace N–CO₂Me dando lugar a los conformeros mayoritarios *Z* y *E*.^{37,44} Por lo anterior, la señal doble ligeramente ensanchada en 8.08 ppm ($J = 7.5$ Hz) se asignó a H7 y la señal doble en 7.64 ppm ($J = 7.7$ Hz) se asignó a H4, ya que son los únicos hidrógenos que pueden presentar esta multiplicidad. La señal simple en 7.56 ppm se asignó a H2 y las señales de H5 y H6 se asignaron con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines. Así, al irradiar la señal de H7 la señal triple de dobles en 7.34 ppm ($J = 7.3, 1.5$ Hz) cambió a una señal doble de dobles asignándose a H6 y la señal triple de dobles en 7.26 ppm ($J = 7.7, 1.3$ Hz) se convirtió en una señal triple, por lo que se asignó a H5. En 4.36 ppm se observa una señal triple ($J = 7.0$ Hz) que se asignó a H9. En 3.02 ppm se observa una señal triple de dobles ($J = 6.9, 1.1$ Hz) que se asignó a H8. Finalmente, las dos señales simples en 3.97 y 3.67 ppm se asignaron a los grupos metilo del carbamato y del carbonato respectivamente. Estas dos señales se asignaron con ayuda del experimento HMBC como se explica mas adelante.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 2) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado con ayuda del diagrama HMQC (Figuras 3 y 4). Así, en la figura 2 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos protonados, C6 en 124.6 ppm, C2 en 123.1 ppm, C5 en 122.7 ppm, C4 en 119.2 ppm, C7 en 114.6 ppm, C9 en 66.6 ppm, los carbonos de los metilos de los grupos carbonato y carbamato en 54.5 y 53.9 ppm respectivamente y la señal para C8 en 23.8 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figuras 5 y 6). La señal en 155.1 ppm se asignó al grupo carbonilo del carbonato ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 4.36 y en 3.67 ppm debidas a H9 y a los hidrógenos del grupo metilo del carbonato. Esta correlación permitió la asignación de la señal debida a los hidrógenos del grupo metilo del carbonato. La señal en 150.8 ppm se asignó al carbonilo del grupo carbamato ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 3.97 ppm debidas a los hidrógenos del grupo metilo del carbamato. La señal en 134.8 ppm se asignó a C7a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.64, 7.56 y 7.34 ppm debidas a H4, H2 y H6 respectivamente. La señal en 130.0 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 8.08, 7.56 y 7.26 ppm debidas a H7, H2 y H5 respectivamente y a dos enlaces con la señal en 7.64 ppm debida a H4. La señal en 117.1 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 7.56 y 3.02 ppm debidas a H2 y H8 respectivamente y a tres enlaces con las señales en 7.64 y 4.36 ppm debidas a H4 y H9 respectivamente.

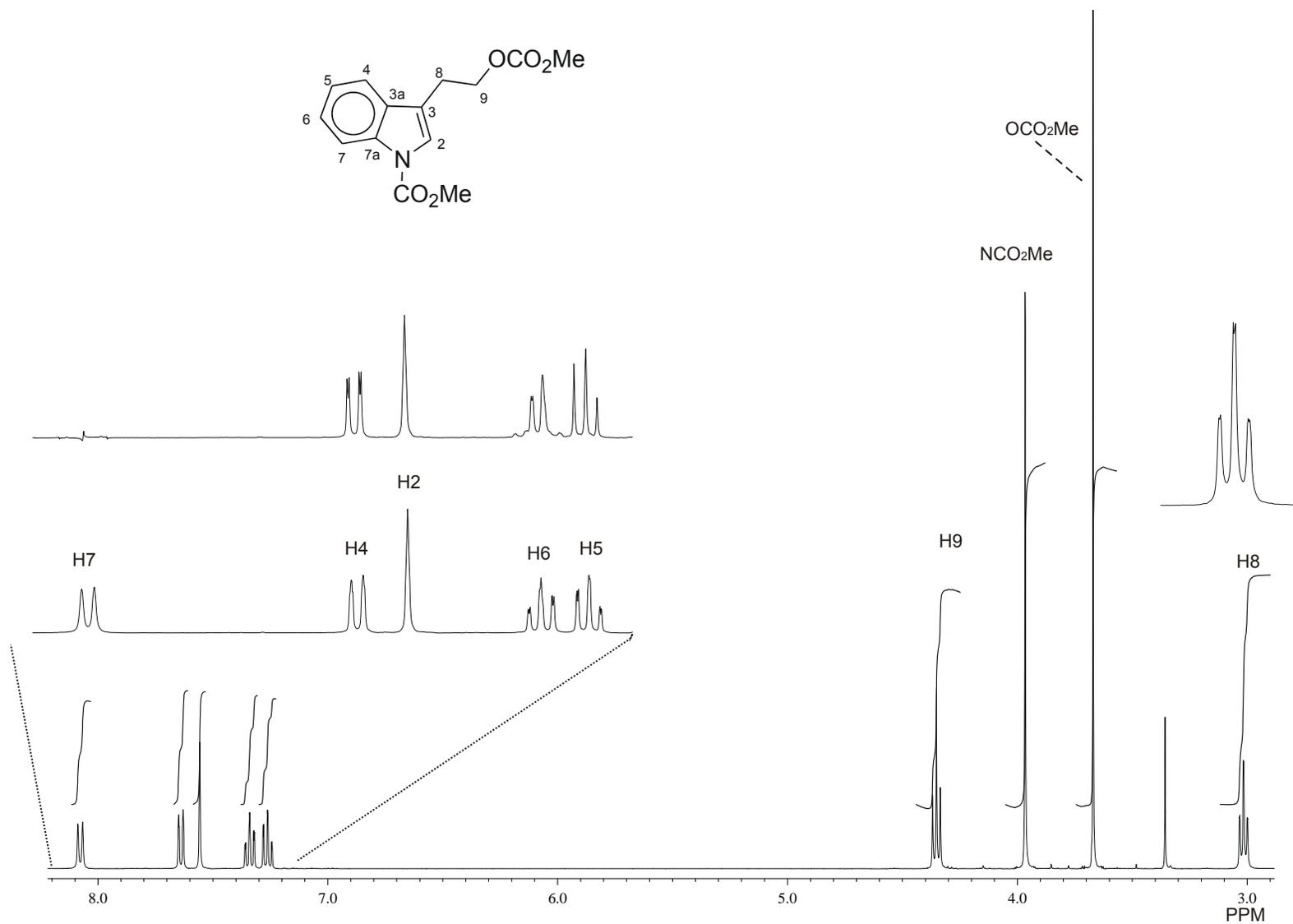


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H de **122** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

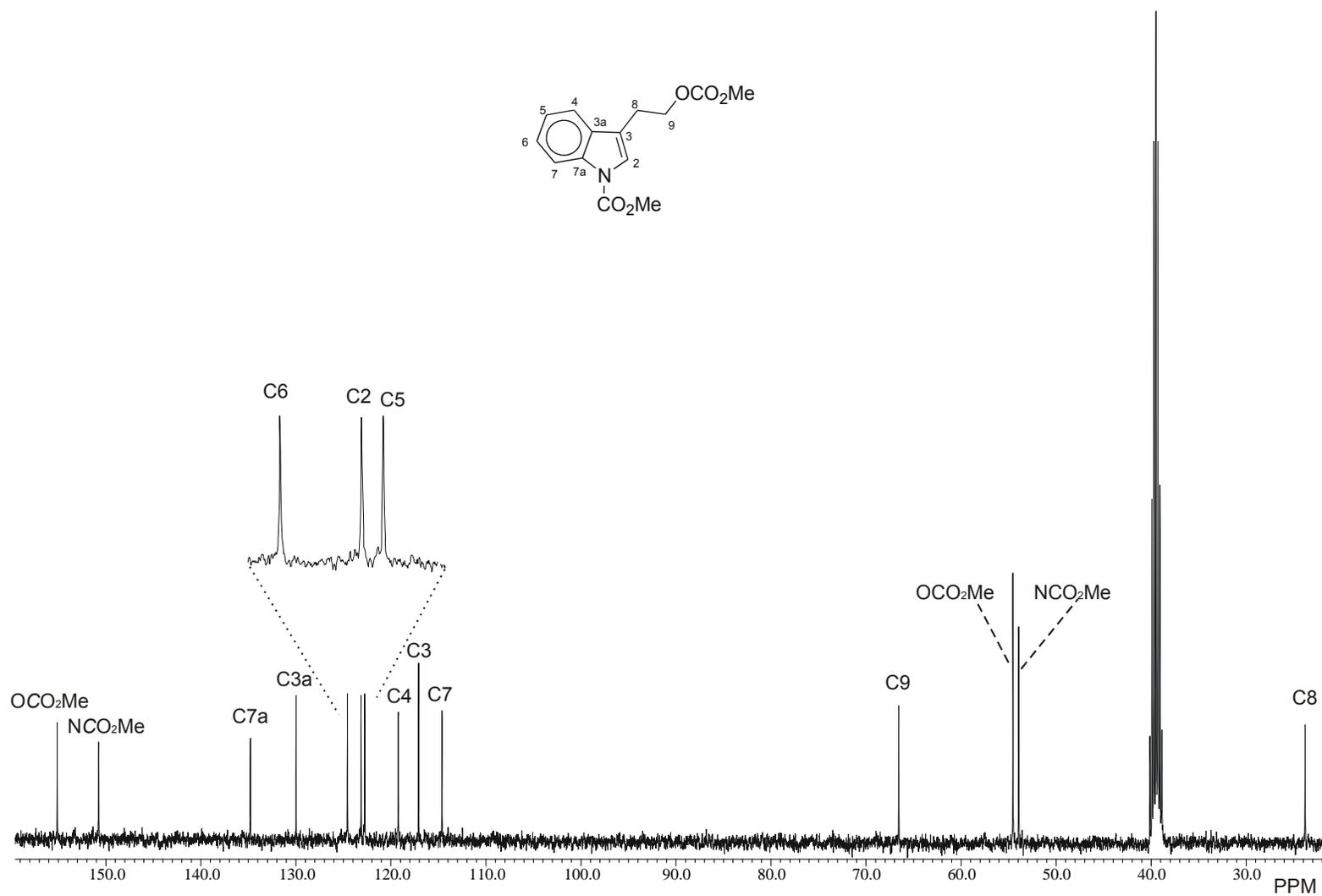


Figura 2. Espectro de RMN de ^{13}C de **122** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

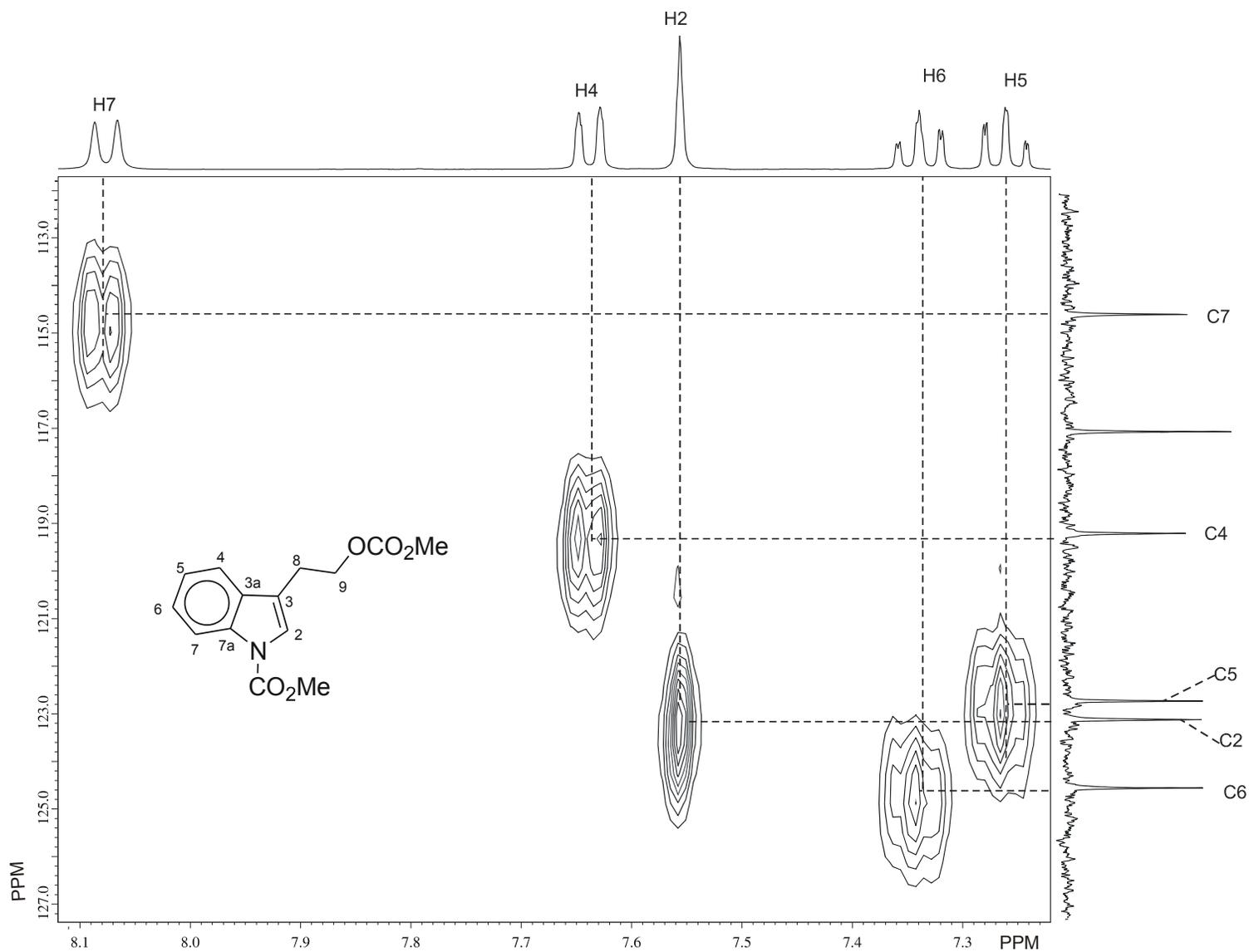


Figura 3. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **122** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

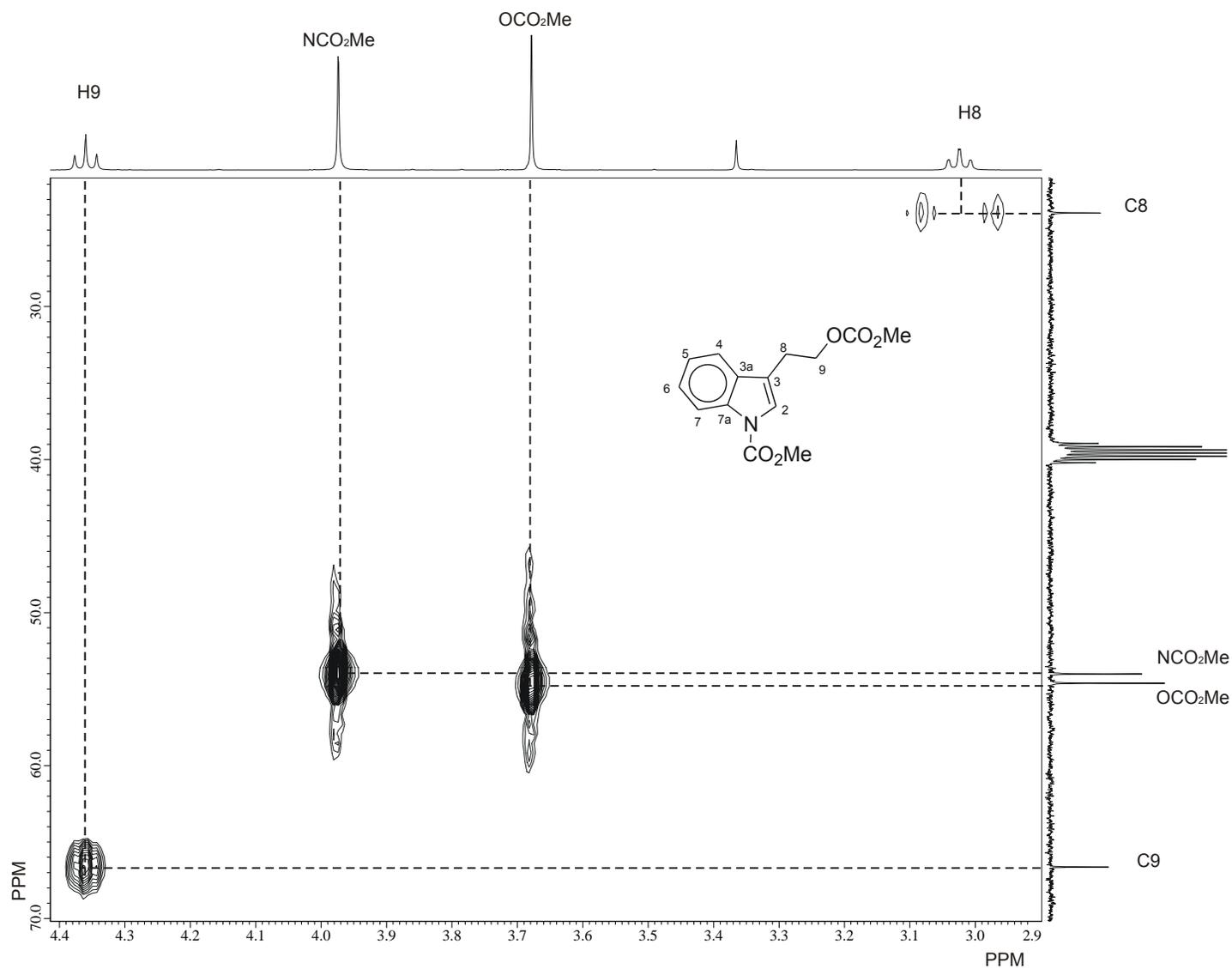


Figura 4. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **122** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

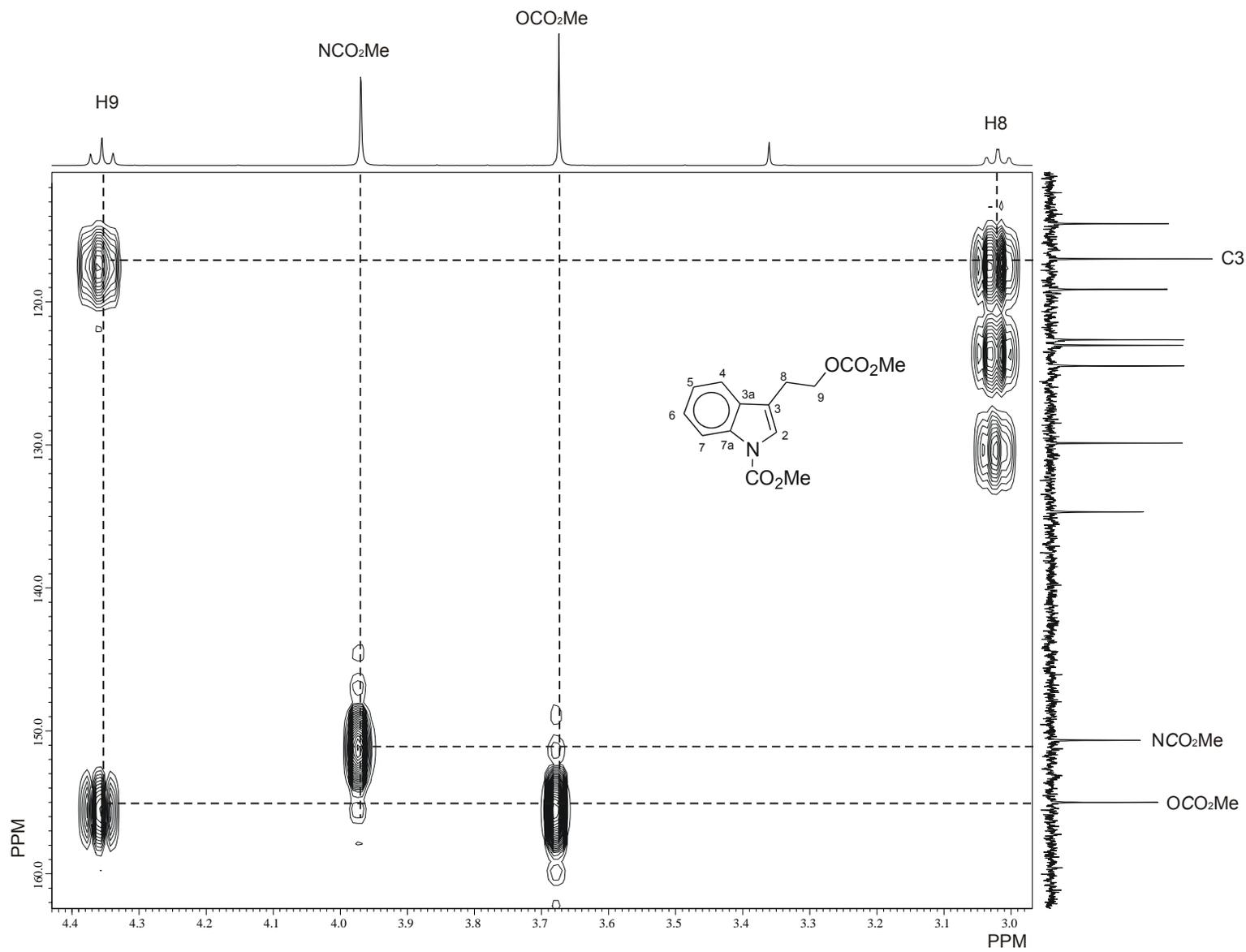


Figura 5. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **122** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

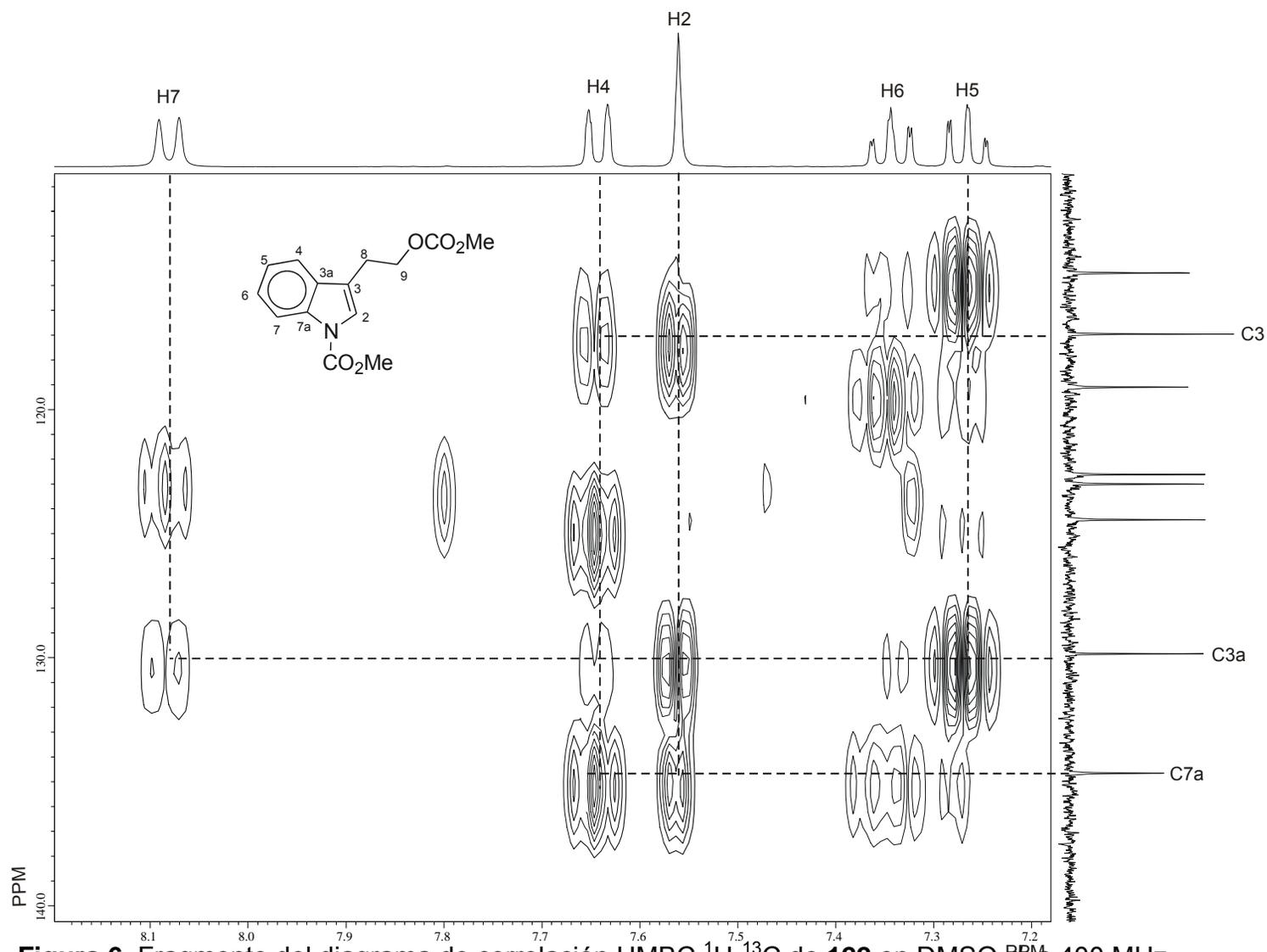


Figura 6. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **122** en $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

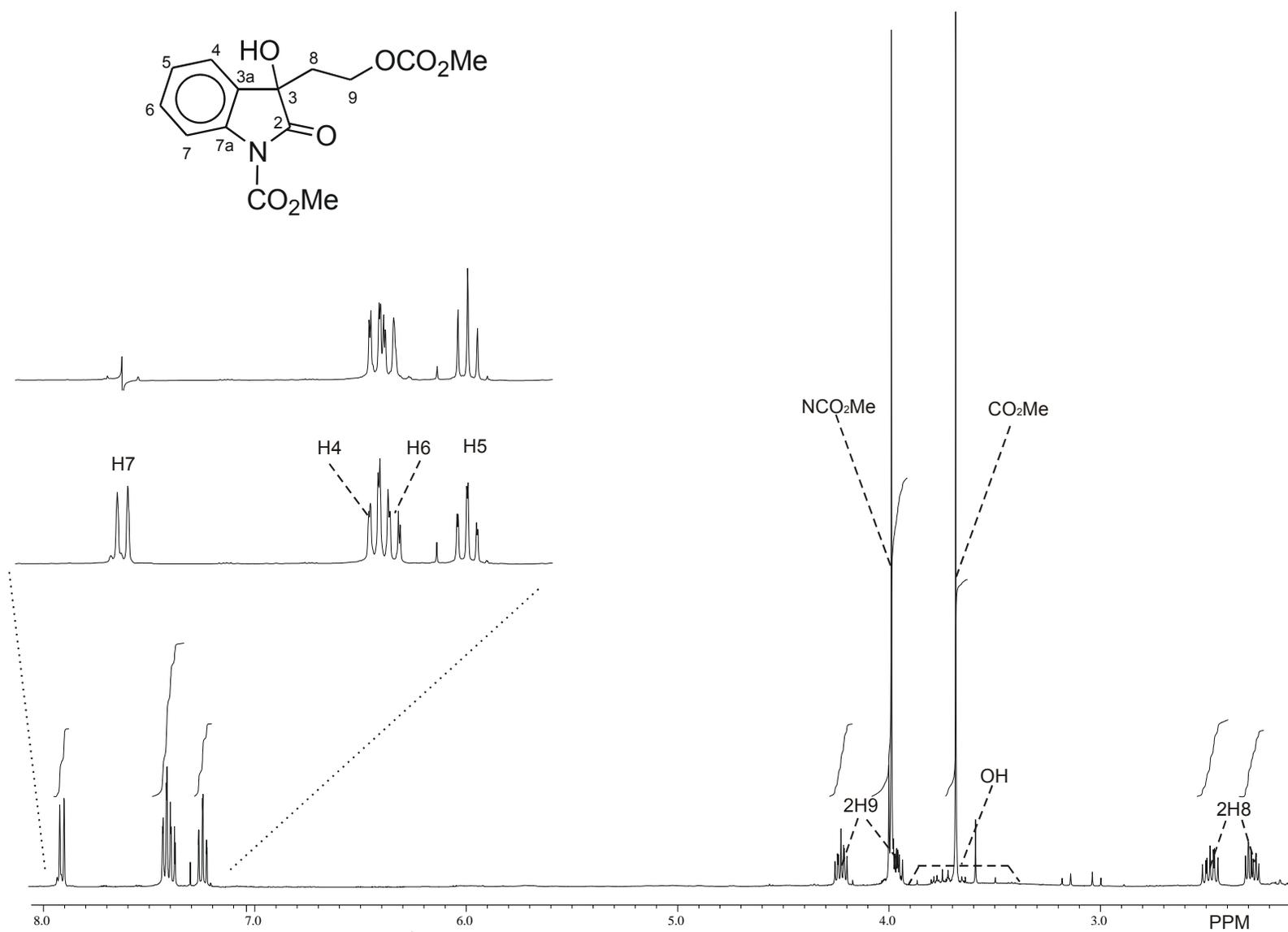
5.6.2 1-Carbometoxi-1H-3-hidroxi-3-(2-carbometoxietoxil)-2-indolinona (136).

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C (Figuras 7 y 8) para este compuesto se llevó a cabo partiendo de los mismos conocimientos que para el compuesto **122**. En el espectro de RMN de ^1H de **136** (Figura 7) se pueden observar solo cuatro hidrógenos aromáticos. En 7.92 ppm se observa una señal doble ($J = 8.0$ Hz) asignada a H7^{37, 44} y en 7.42 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 6.6, 1.0$ Hz) asignada a H4. Las señales de los otros dos hidrógenos aromáticos se asignaron con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines. Así, al irradiar la señal de H7, la señal triple de dobles en 7.40 ppm ($J = 6.2, 1.5$ Hz) cambió a una señal doble de dobles por lo que se asignó a H6 y la señal triple de dobles en 7.24 ppm ($J = 7.7, 1.1$ Hz) se convirtió en una señal triple por lo que se asignó a H5. En la zona de los hidrógenos alifáticos se observan cuatro señales dobles de dobles de dobles, asignándose aquellas en 4.24 ppm ($J = 11.3, 6.3, 4.8$ Hz) y 3.94 ppm ($J = 11.3, 8.8, 5.9$ Hz) a los hidrógenos en C9 y las señales en 2.48 ppm ($J = 14.3, 8.4, 6.3$ Hz) y 2.28 ppm ($J = 14.3, 5.9, 5.1$ Hz) a los de C8. Se observan también dos señales simples en 3.99 y 3.69 ppm que se asignaron respectivamente a los grupos metilo del carbamato y del carbonato. La señal ancha en 3.57 ppm se asignó al grupo hidroxilo, ya que intercambia con agua deuterada.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 8) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado con ayuda del diagrama HMQC (Figura 9). Así, en la figura 8 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos protonados, C6 en 130.5 ppm, C5 en 125.5 ppm, C4 en 124.1 ppm, C7 en 115.6 ppm, C9 en 63.2 ppm, los carbonos de los metilos de los grupos carbonato y carbamato en 55.0 y 54.1 ppm respectivamente y la señal para C8 en 37.7 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figuras 10 y 11). La señal en 176.2 ppm se asignó al

carbonilo de la lactama, ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 2.48 y 2.28 ppm debidas a los hidrógenos en C8. La señal en 155.3 ppm se asignó al grupo carbonilo del carbonato ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 4.24, 3.94 y 3.69 ppm debidas a H9,9' y a los hidrógenos del grupo metilo del carbonato respectivamente. Esta correlación permitió la asignación de la señal debida a los hidrógenos del grupo metilo del carbonato. La señal en 151.3 ppm se asignó al carbonilo del grupo carbamato ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 3.99 ppm debida a los hidrógenos del grupo metilo del carbamato. La señal en 139.0 ppm se asignó a C7a, ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 7.92 ppm debida a H7 y a tres enlaces con la señal en 7.42 ppm debida a H4. La señal en 128.3 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal 7.42 ppm debida a H4 y a tres enlaces con las señales en 7.92, 7.24, 2.48 y 2.28 ppm debidas a H7, H5 y los dos H8 respectivamente. La señal en 74.8 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 2.48 y 2.28 ppm debidas a H8,8' respectivamente y a tres enlaces con las señales en 7.42 y 4.24 ppm debidas a H4 y un H9 respectivamente.



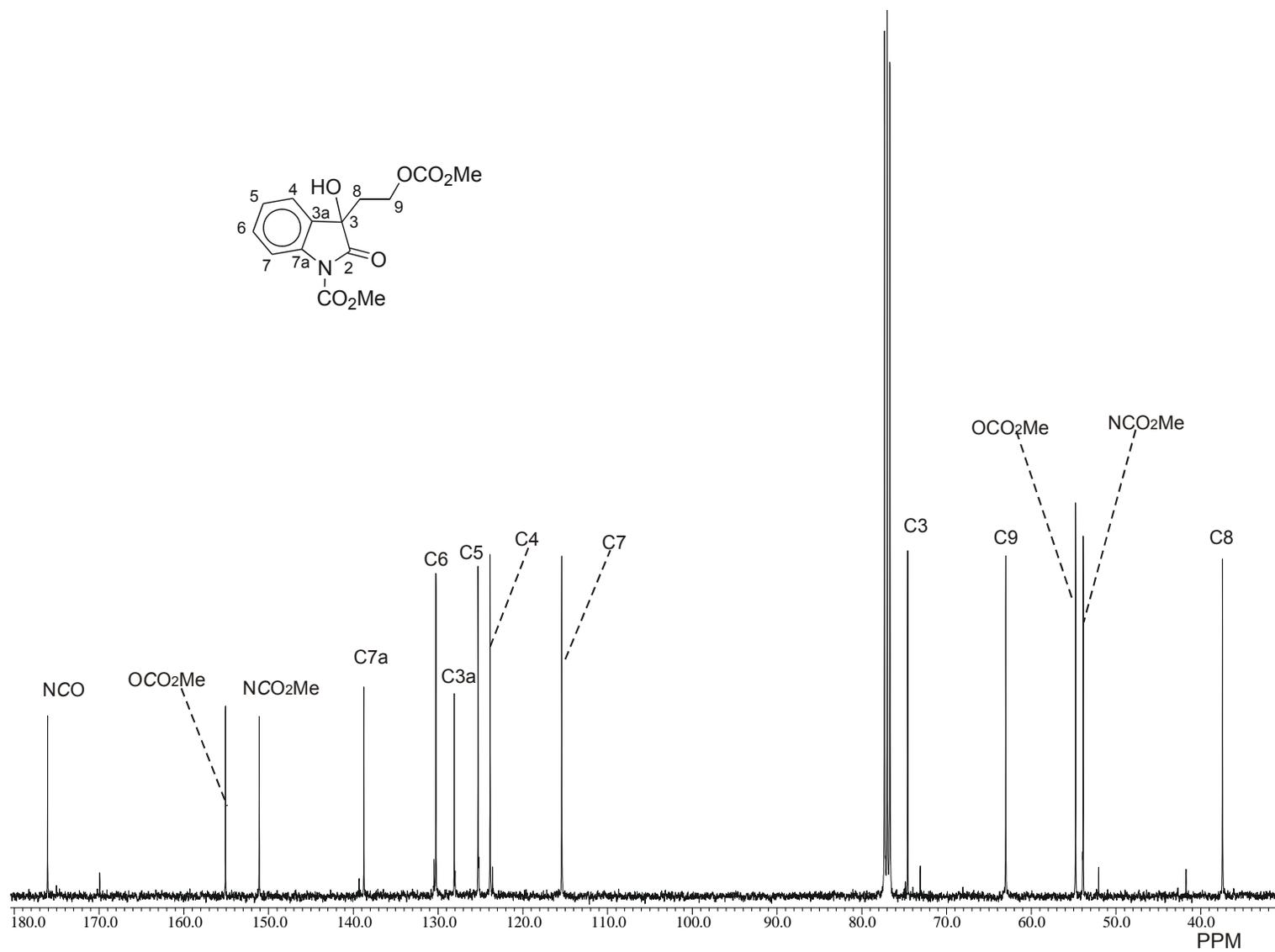


Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C de **136** en CDCl_3 a 100 MHz.

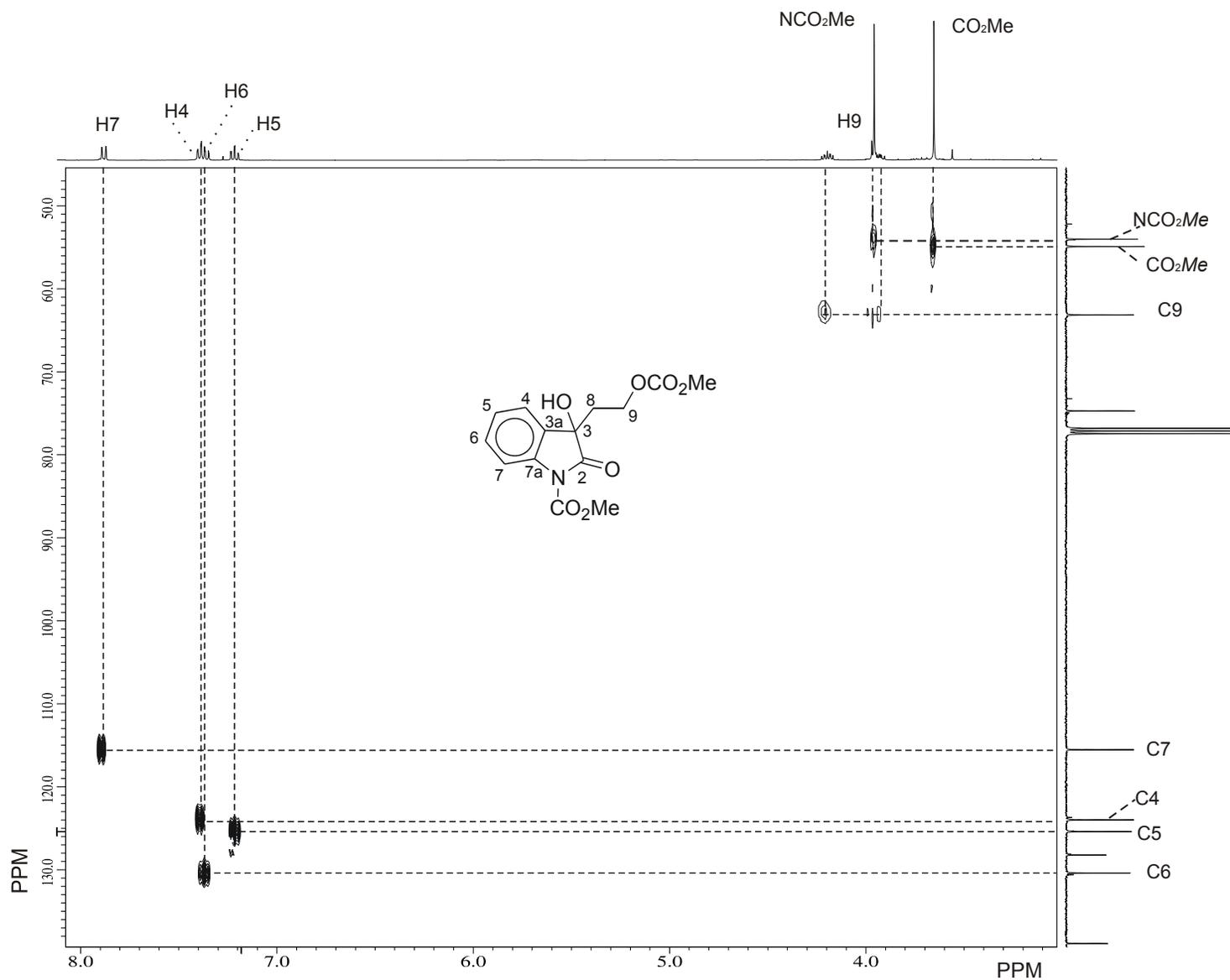


Figura 9. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **136** en CDCl_3 a 400 MHz.

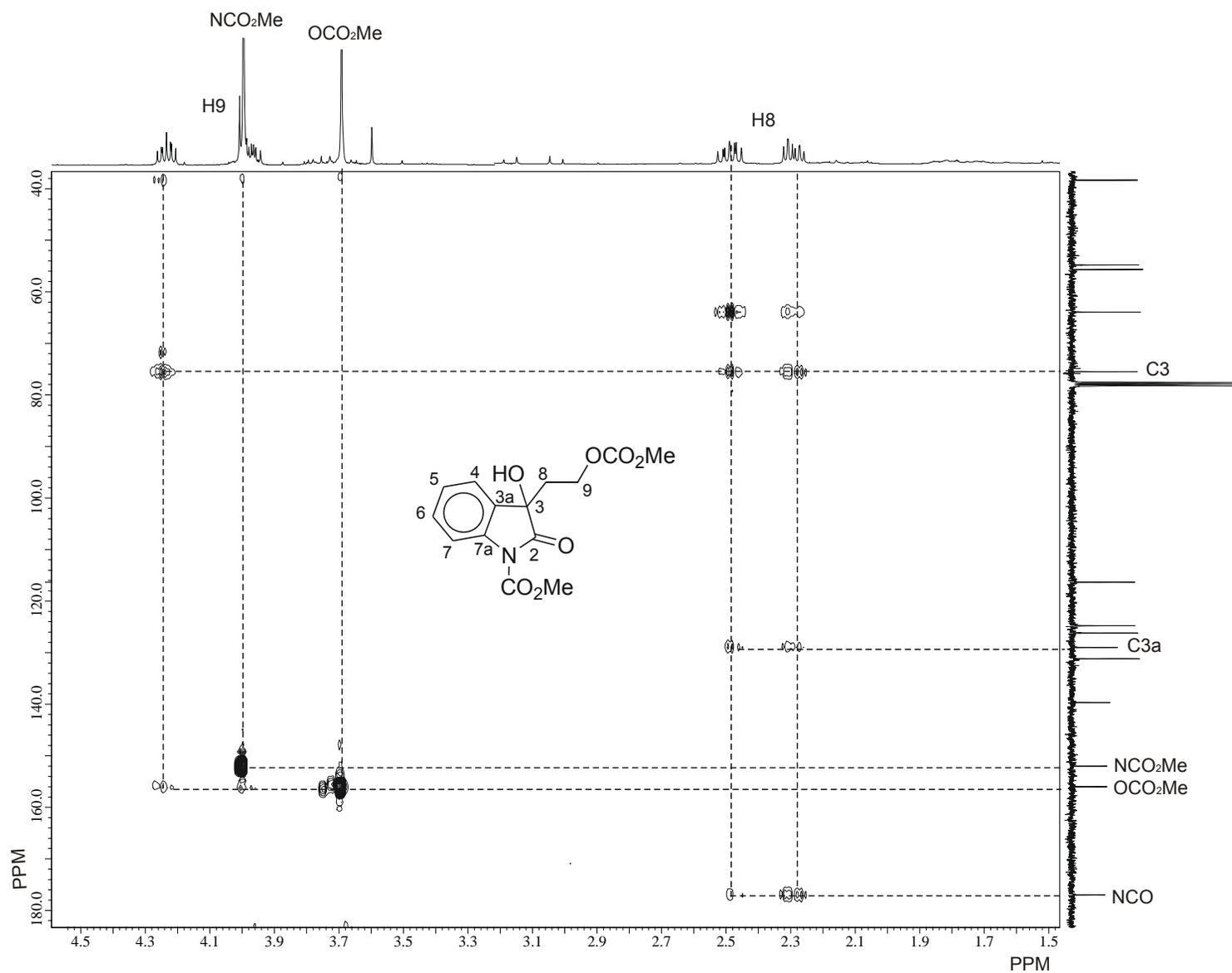


Figura 10. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **136** en CDCl_3 a 400 MHz.

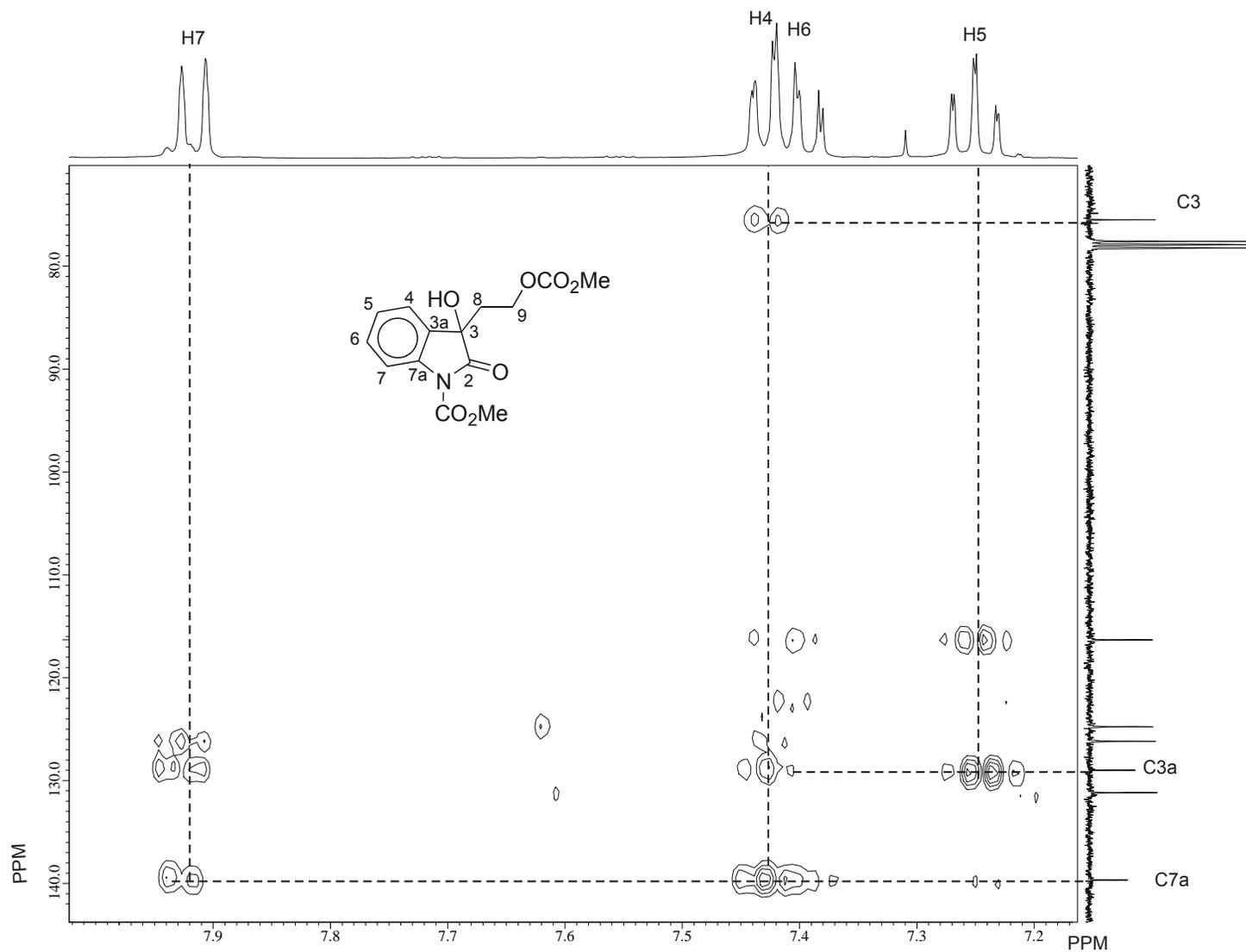


Figura 11. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **136** en CDCl_3 a 400 MHz.

5.6.3 3a-Hidroxi-2-oxo-2,3,3a,8a-tetrahidro-8H-furo-[2,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (140).

En el espectro de RMN de ^1H de **140** (Figura 12) se observaron cuatro señales en la región de los hidrógenos aromáticos. De ellas una señal ancha en 7.74 ppm fue asignada a H7^{37,44} y una señal doble en 7.54 ppm ($J = 7.7$ Hz) a H4. Las señales para los otros hidrógenos aromáticos se asignaron con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines. Así, al irradiar la señal de H7 la señal triple de dobles en 7.43 ppm ($J = 7.8, 1.1$ Hz) cambió a una señal doble de dobles por lo que se asignó a H6 y la señal triple de dobles en 7.19 ppm ($J = 7.3, 1.1$ Hz) se asignó a H5. En 6.56 ppm se observa una señal simple que se asignó al grupo OH, ya que intercambia con agua deuterada. En 6.17 ppm se observa una señal simple que se asignó a H8a. A frecuencias menores se observa una señal simple en 3.86 ppm que se asignó al grupo metilo del carbamato y en 3.29 y 3.23 se observa un sistema AB ($J = 18.0$ Hz) que se asignó a H3.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 13) se asignó a partir del espectro de RMN de ^1H con ayuda del diagrama HMQC (Figura 14). Así, en la figura 14 se observan las señales correspondientes a los carbonos protonados, C6 en 130.6 ppm, C4 en 125.3 ppm, C5 en 124.3 ppm, C7 en 114.9 ppm, C8a en 96.2 ppm, el grupo metilo del carbamato en 53.4 ppm y C3 en 40.6 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figuras 15 y 16). La señal en 172.6 ppm se asignó al grupo carbonilo de la lactona ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 6.17 ppm debida a H8a y a dos enlaces con las señales en 3.29 y 3.23 debidas a H3. La señal en 152.3 ppm se asignó al carbonilo del grupo carbamato ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 6.17 y 3.86 ppm debidas a H8a y los hidrógenos del grupo metilo respectivamente. La señal en 140.2 ppm se asignó a C7a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.54, 7.43 y 6.17

ppm debidas a H4, H6 y H8a respectivamente. La señal en 132.6 ppm se asignó a C3b ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.19, 6.56, 6.17 y 3.29, 3.23 ppm debidas a H5, al hidrógeno del grupo oxhidrilo, H8a y H3 respectivamente. La señal en 79.8 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 7.54 debida a H4 y a dos enlaces con las señales en 6.56, 6.17, 3.29 y 3.23 ppm debidas al hidrógeno del grupo oxhidrilo, H8a y los hidrógenos en C3 respectivamente.

.

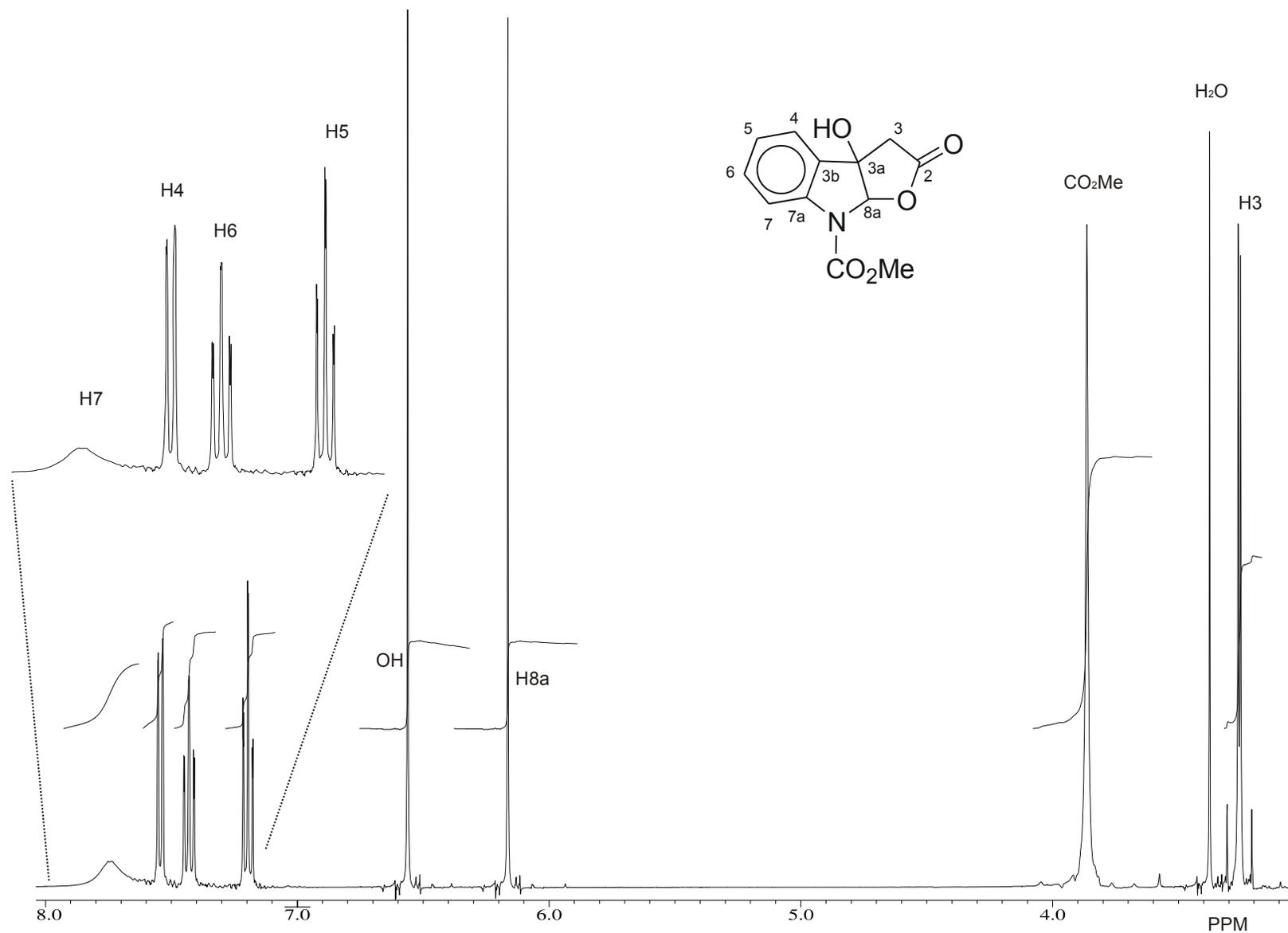


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H de **140** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

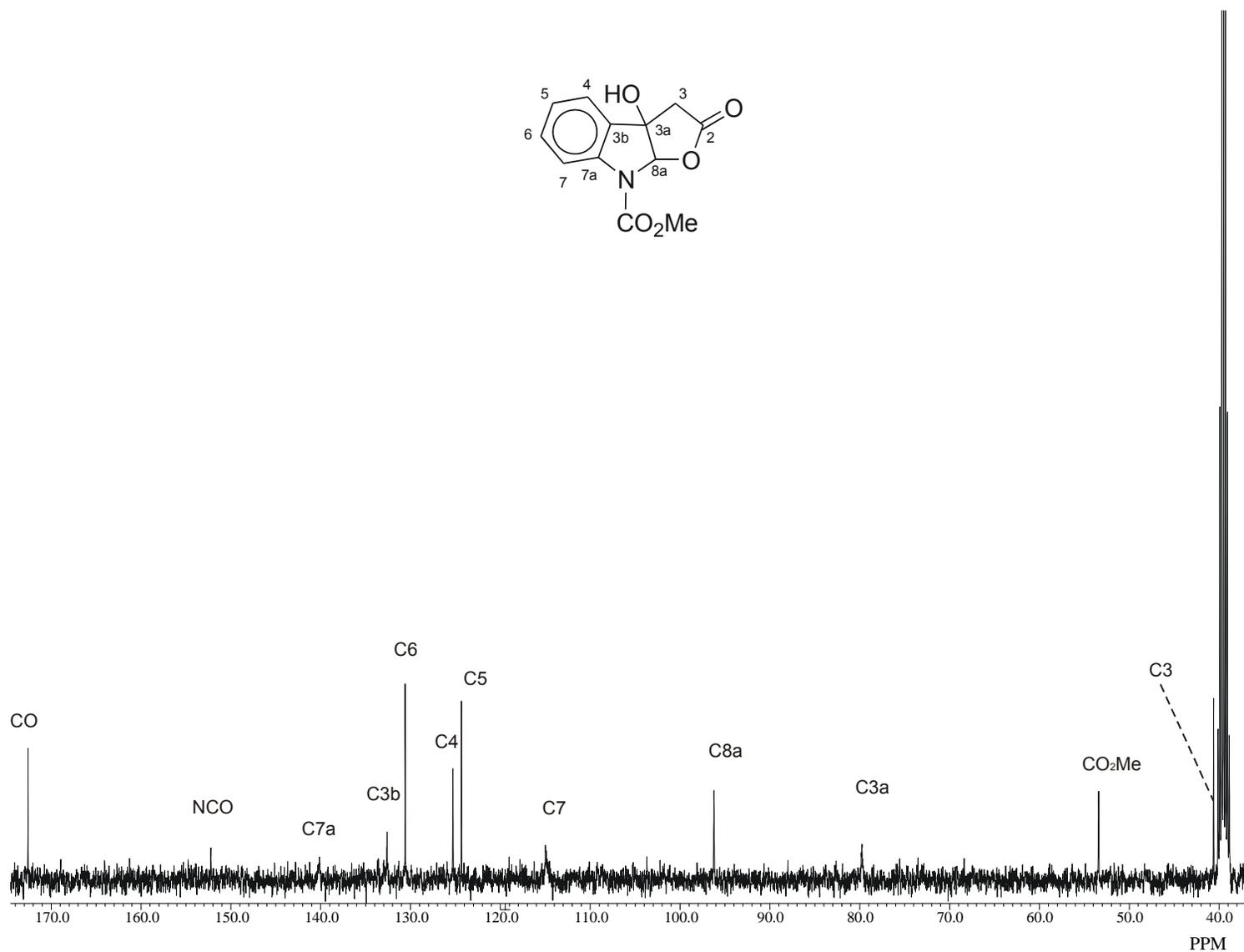


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C de **140** en $\text{DMSO}-d_6$ a 100 MHz.

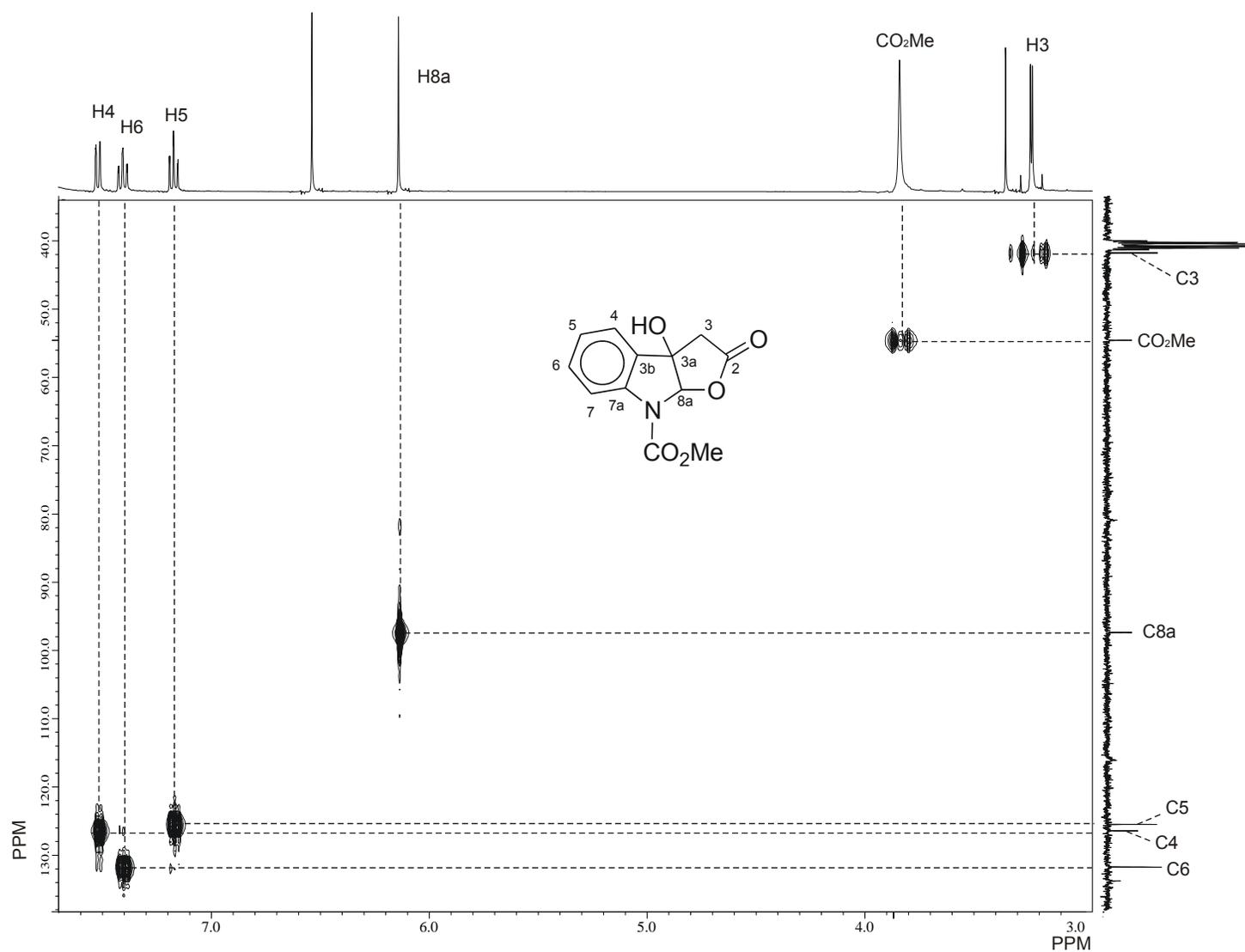


Figura 14. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **140** en DMSO- d_6 a 400 MHz.

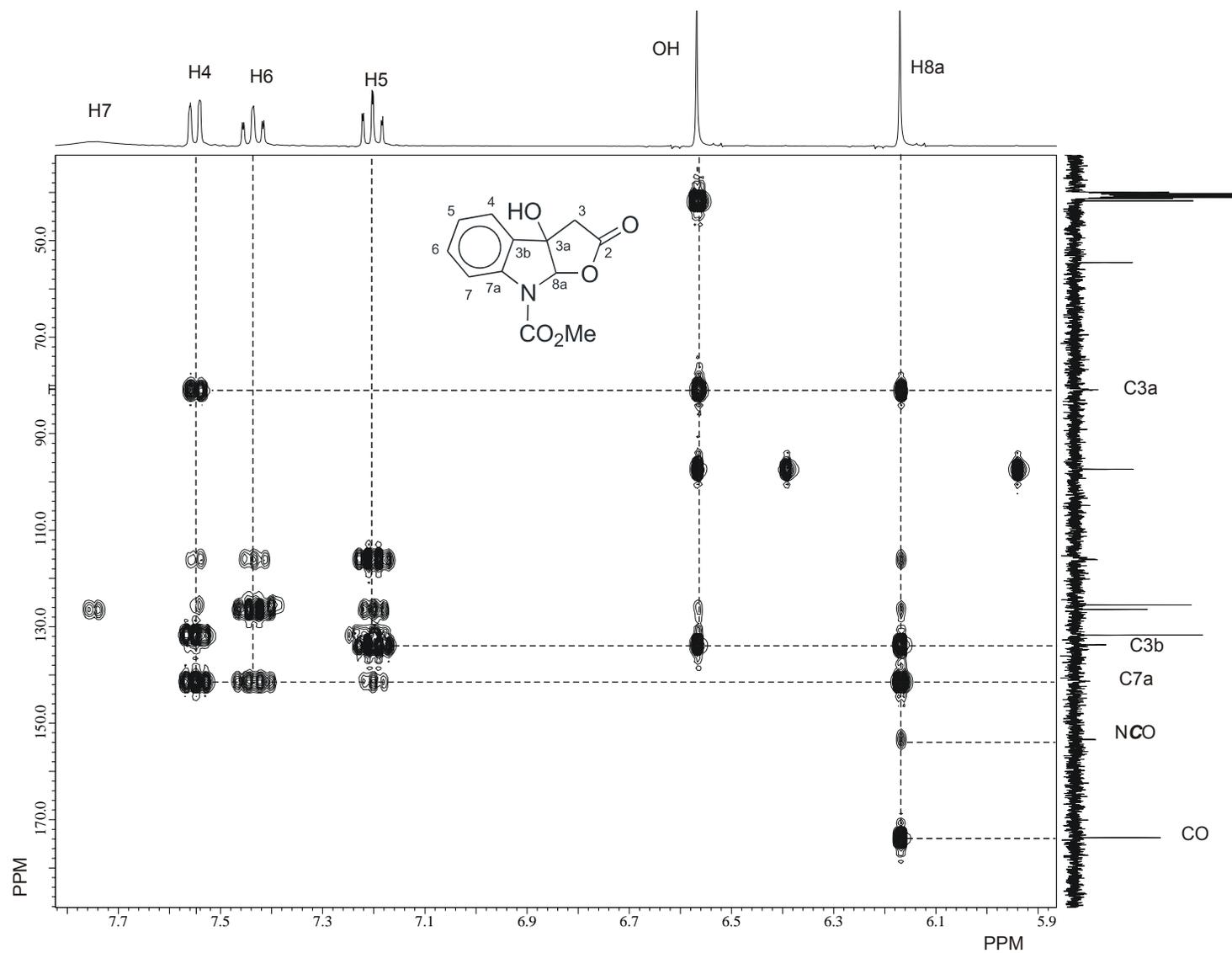


Figura 15. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **140** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

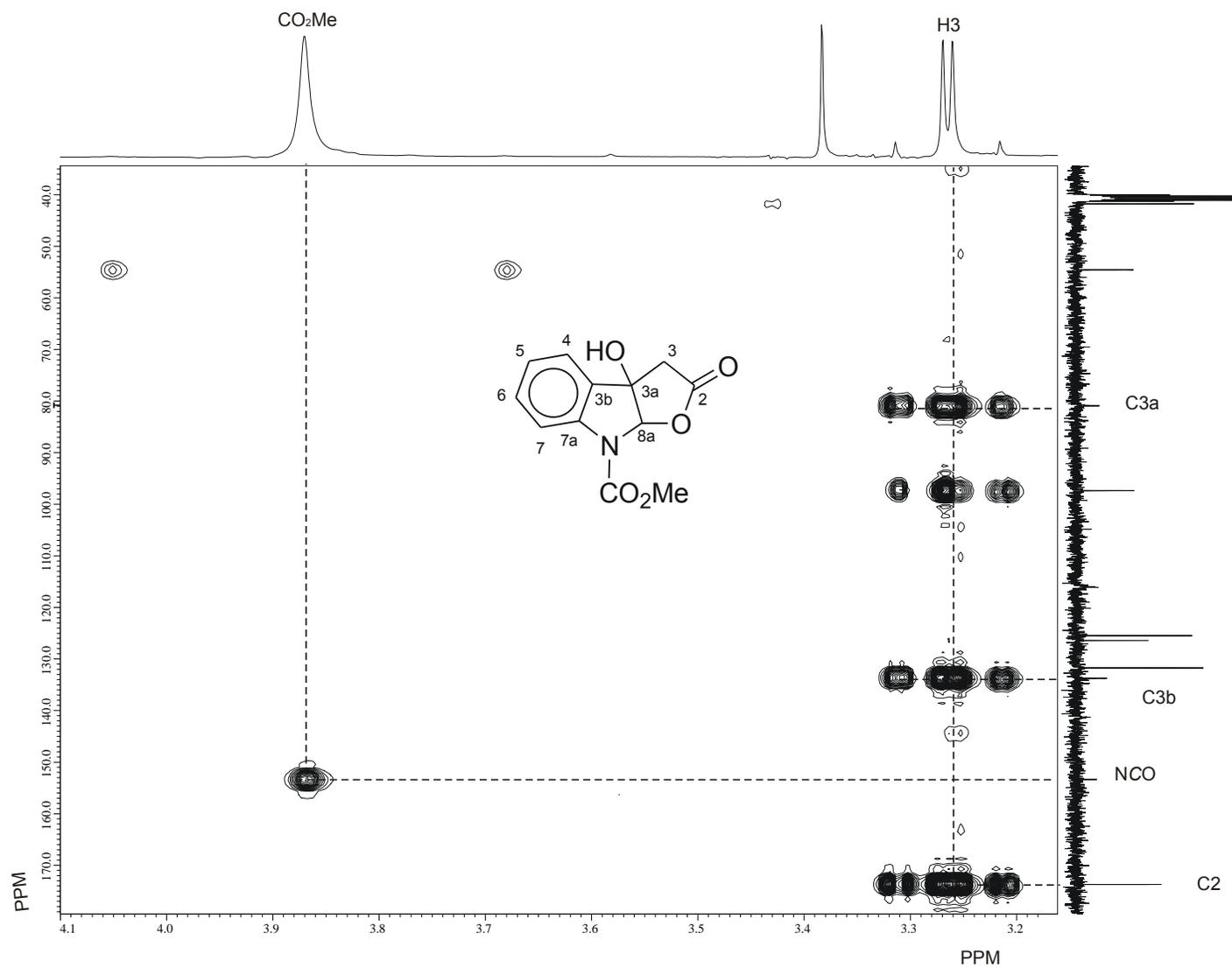


Figura 16. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **140** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

5.6.4 2,6-Dibromoindoles 151a,b, 2,4-dibromoindoles 150a,b y 2,5-dibromoindol 150c.

La región aromática del espectro de RMN de ^1H de **151a** (Figura 17) muestra tres señales para un anillo bencénico con sustitución asimétrica. Por ello el átomo de bromo debe estar en C5 ó C6 del indol. La asignación del átomo de bromo en C6 se logró por HMQC (Figura 18) donde se observa la correlación de la señal en 113.4 ppm, característica para C7 con la señal en 7.48 ppm ($J = 1.7$ Hz) por lo que se asignó a H7.^{37,44} La otra señal doble en 7.43 ppm ($J = 8.4$ Hz) se asignó a H4 y la señal doble de dobles en 7.16 ppm ($J = 8.4, 1.7$ Hz) se asignó a H5 (Figura 17). En 12.03 ppm se observa una señal simple asignada al NH y a frecuencias bajas se observan las señales simples correspondientes a H8 y al metilo del éster en 3.71 y 3.60 ppm respectivamente.

Las señales del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 19) se asignaron usando el diagrama HMQC: C5 en 122.4 ppm, C4 en 120.0 ppm, C7 en 113.4 ppm, el carbono del grupo metilo del carbonilo en 51.8 ppm y C8 en 30.0 ppm. Las señales de los carbonos cuaternarios se asignaron usando el diagrama de correlación HMBC (Figura 20). La señal en 136.7 ppm se asignó a C7a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.43 ppm debida a H4. La señal en 126.3 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.48, 7.16 y 3.71 ppm debidas a H7, H5 y H8 respectivamente, y a dos enlaces con la señal en 7.43 ppm debida a H4. La señal en 114.5 ppm se asignó a C6 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 7.43 ppm debida a H4 y a dos enlaces con las señales en 7.48 y 7.16 ppm debidas a H7 y H5 respectivamente. La señal en 111.1 ppm se asignó a C2 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 3.71 ppm debida a H8. La señal en 107.7 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 7.43 ppm debida a H4 y a dos enlaces con la señal en 3.71 ppm debida a H8.

La posición del átomo de bromo en C6 se confirmó por difracción de rayos X (Figura 21).

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de **151b** (Figuras 22 y 23) se hizo de manera análoga que para **151a**. Los datos espectroscópicos de **151b** se encuentran en la parte experimental.

Asignados los datos de los indoles **151a,b** resultó trivial deducir la posición del átomo de bromo en C5 para el compuesto **150c**, cuyos espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se muestran en las figuras 24 y 25 y sus datos espectroscópicos están en la parte experimental.

La posición de los átomos de bromo en C2 y C4 para los compuestos **150a,b** se dedujo a partir del espectro de RMN de ^1H (Figuras 26 y 28) donde se observa un sistema de acoplamiento espín-espín característico para indoles con un átomo de bromo en la posición C4 ó C7. La asignación del átomo de bromo en la posición C4 se llevó a cabo de manera similar que para los compuestos **151a,b**. En las figuras 26-29 se muestran los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **150a,b** y sus datos espectroscópicos están en la parte experimental. La posición del átomo de bromo en C4 para **150a** se confirmó por difracción de rayos X (Figura 30).

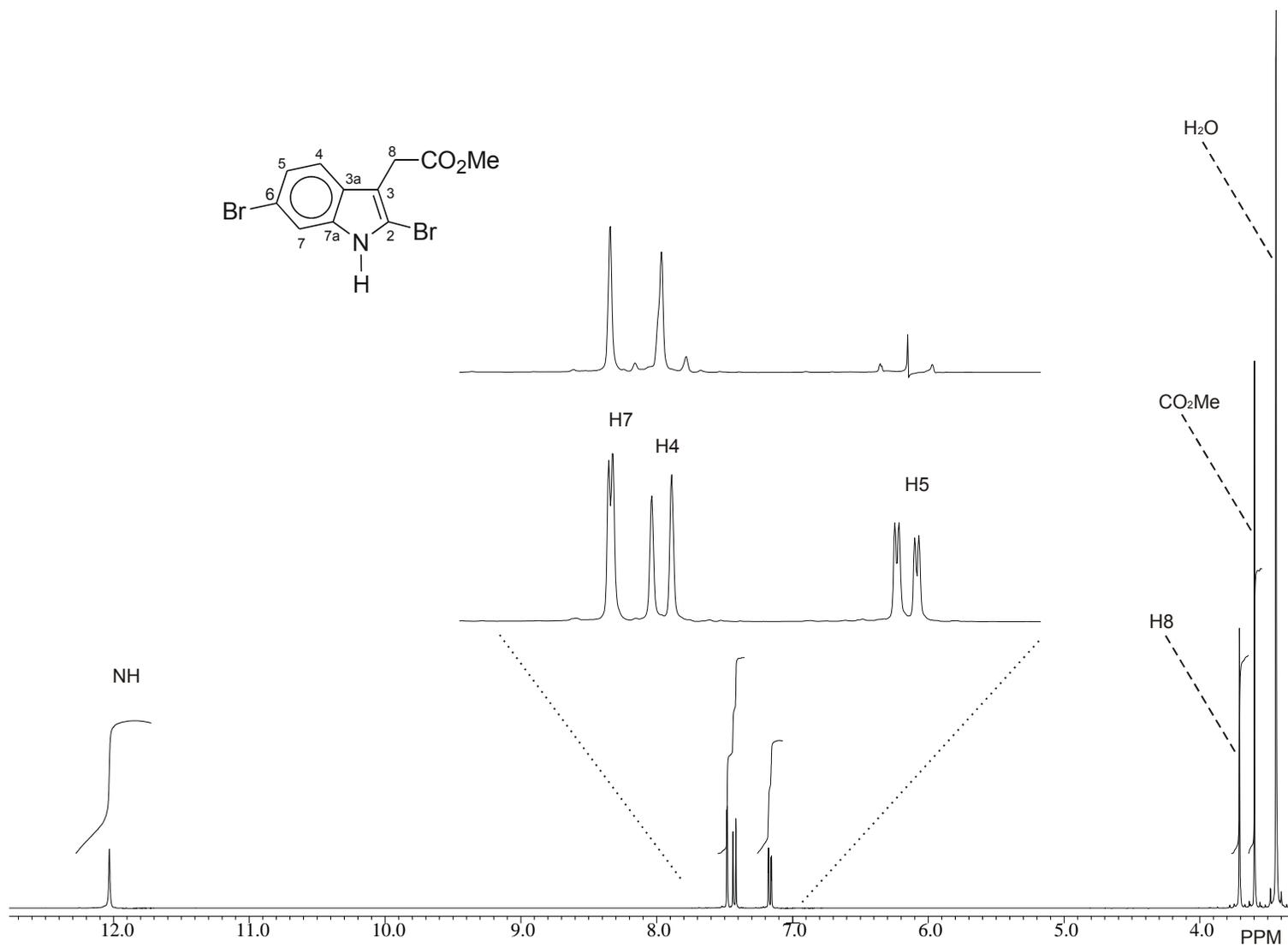


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H de **151a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

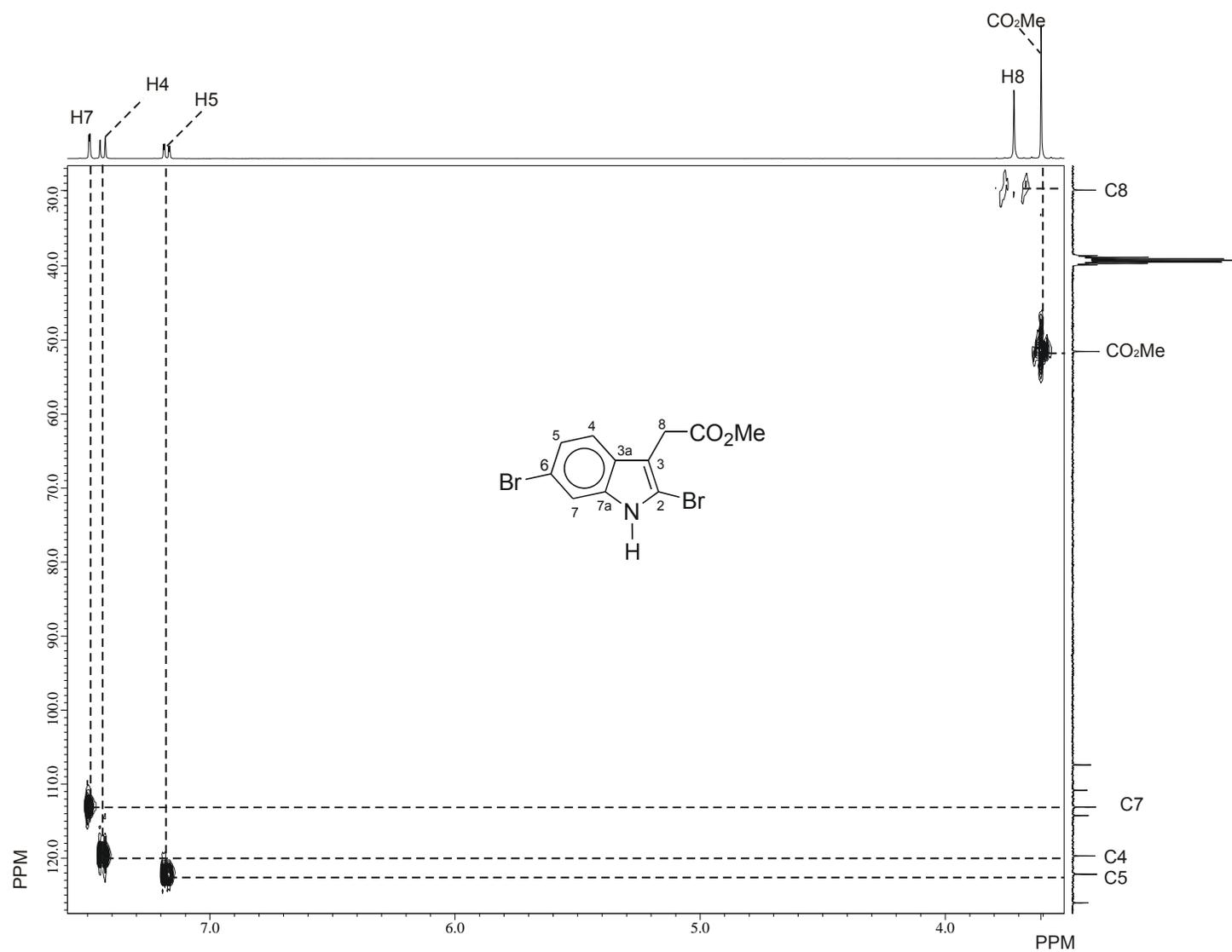


Figura 18. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **151a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

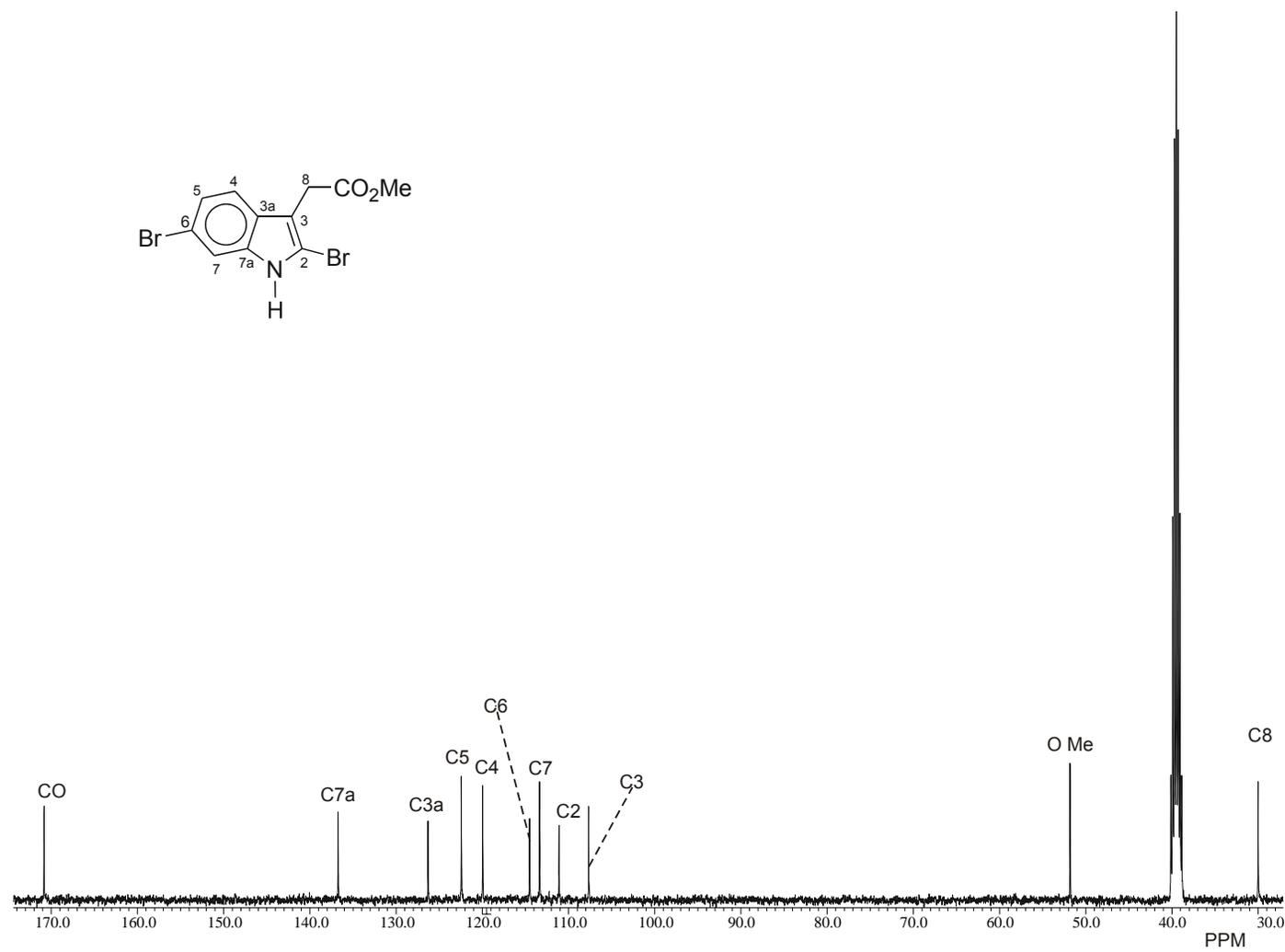


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C de **151a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

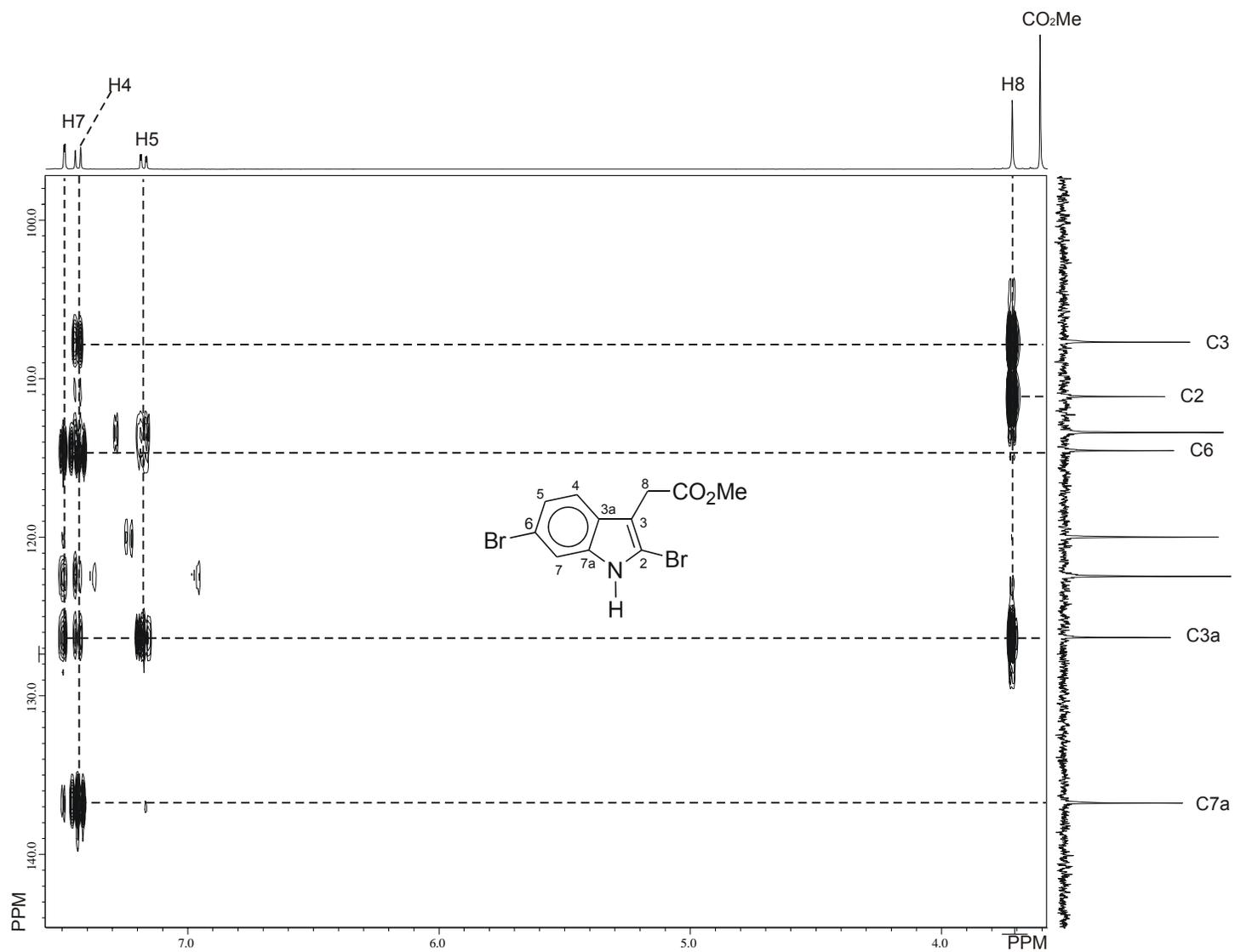


Figura 20. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **151a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

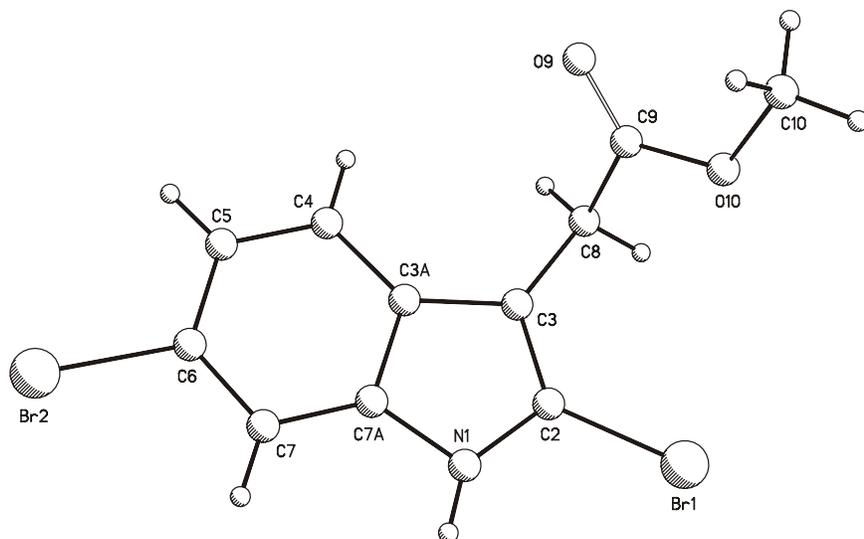
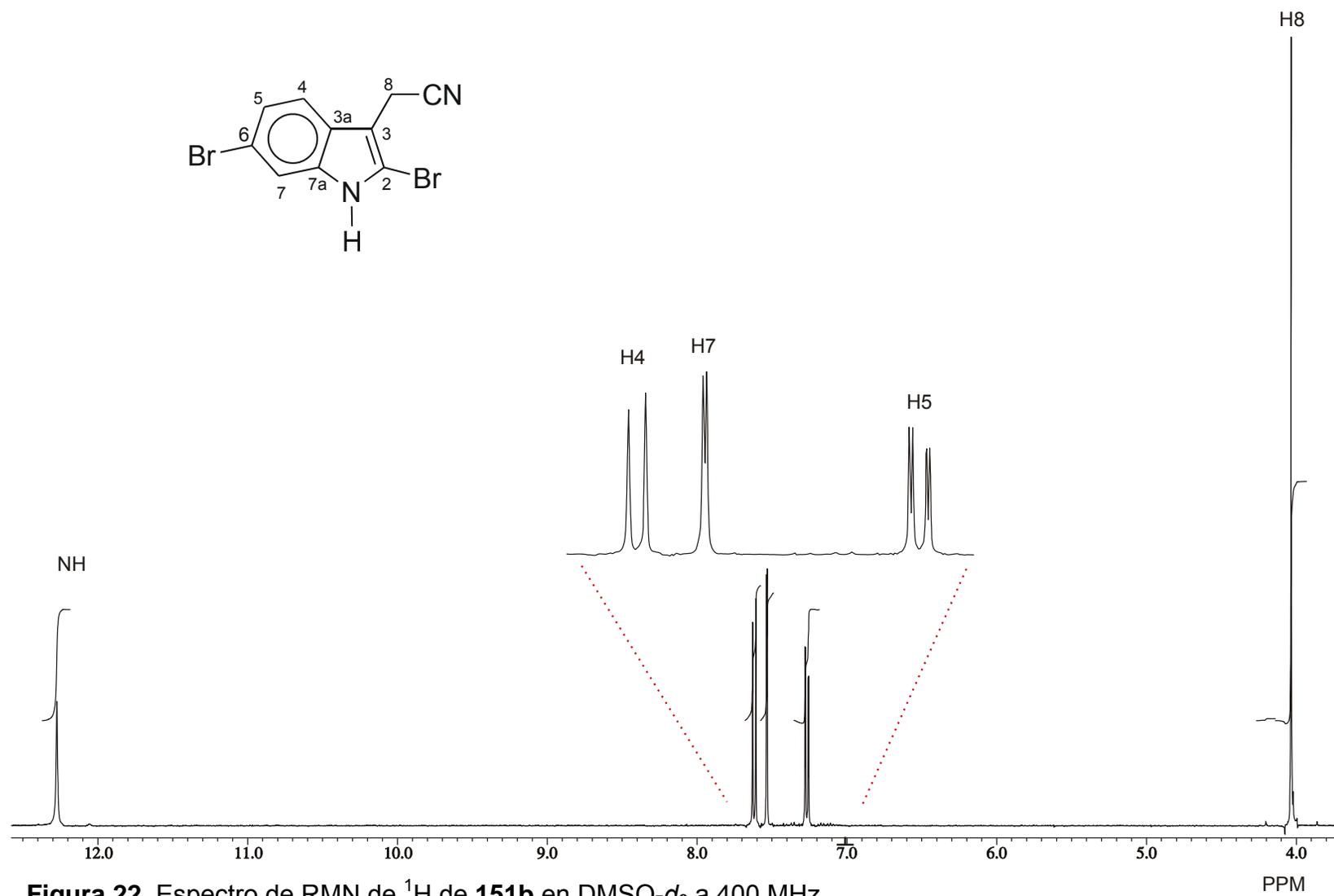
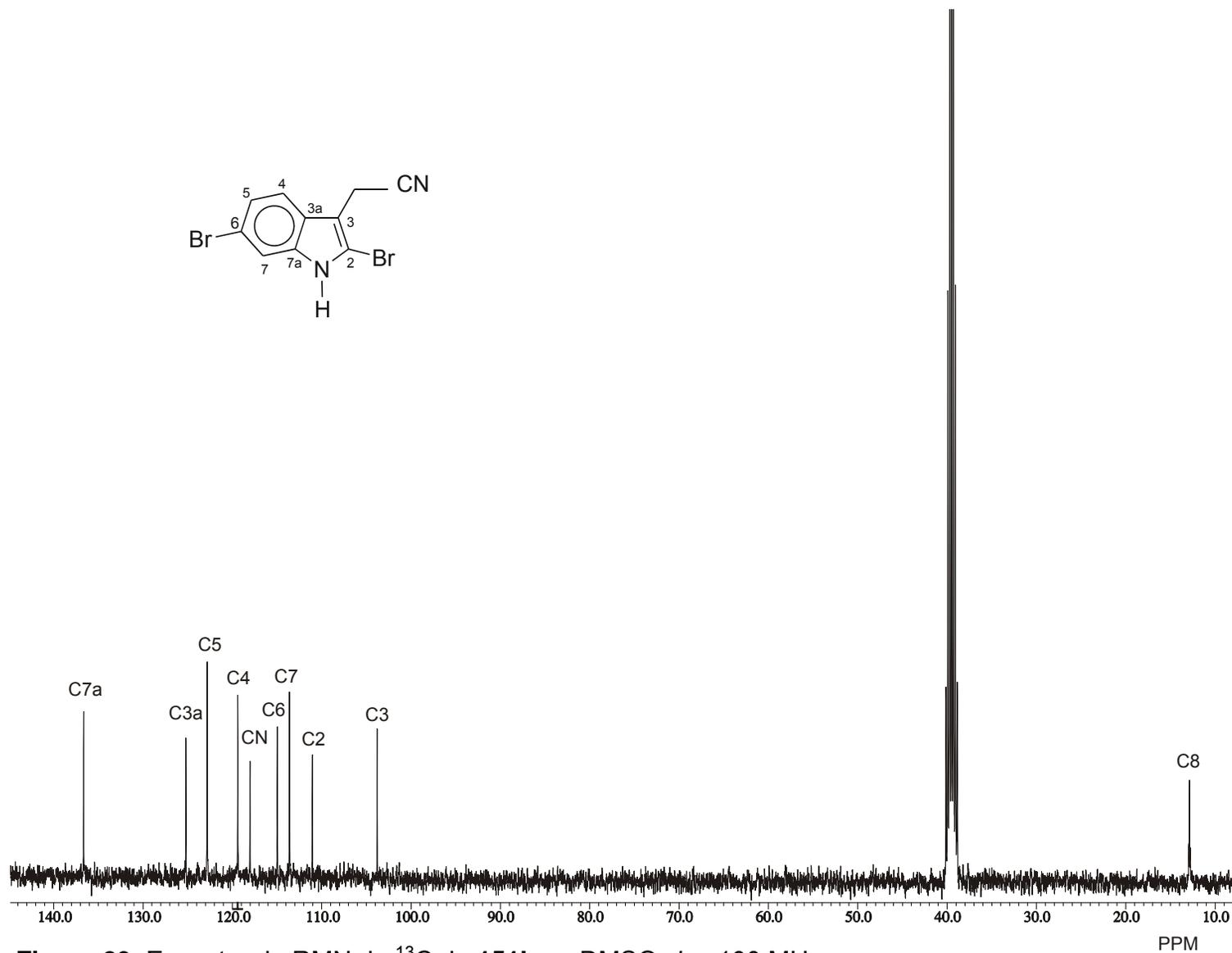


Figura 21. Estructura de difracción de rayos X de 151a.





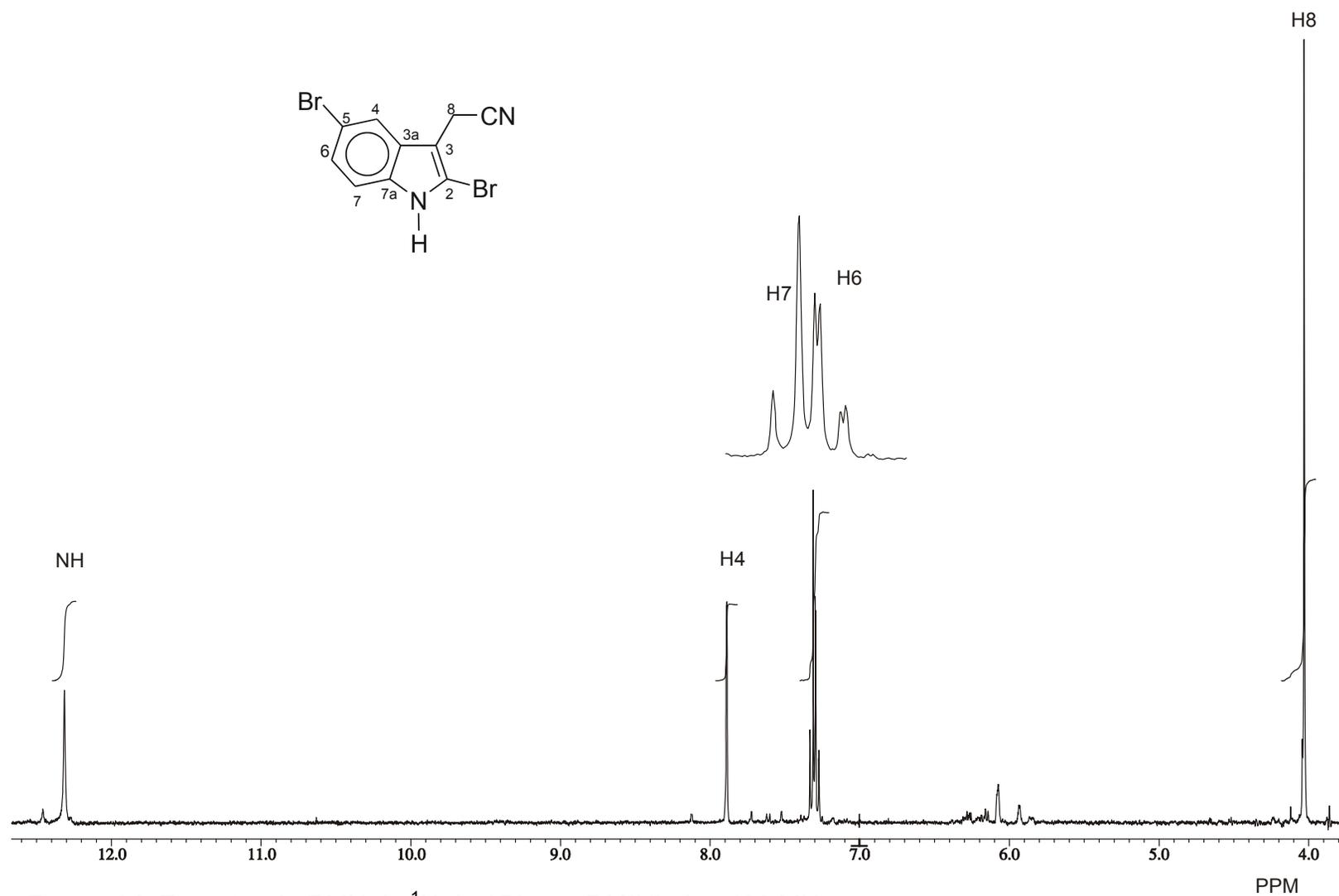


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H de **150c** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

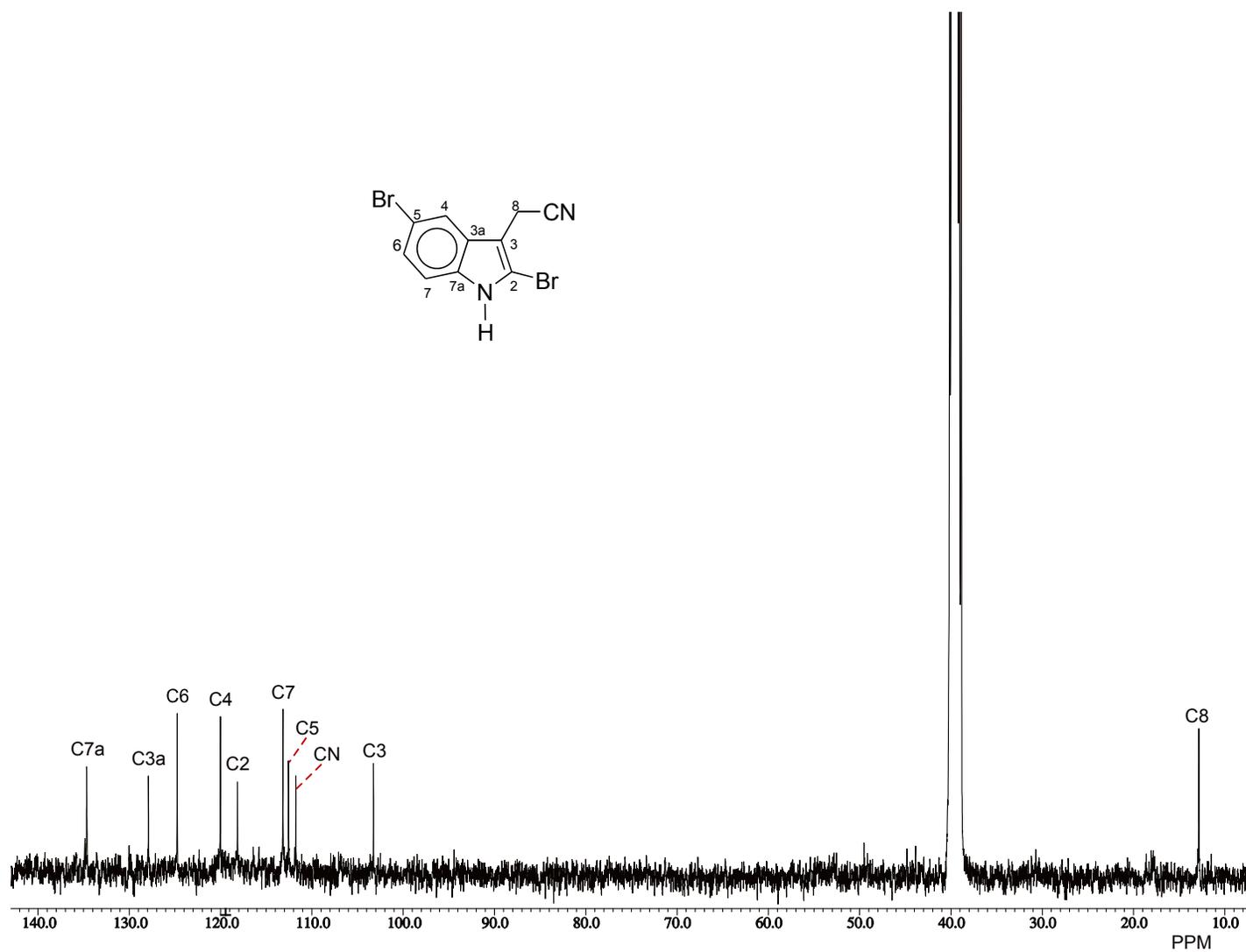


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C de **150c** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

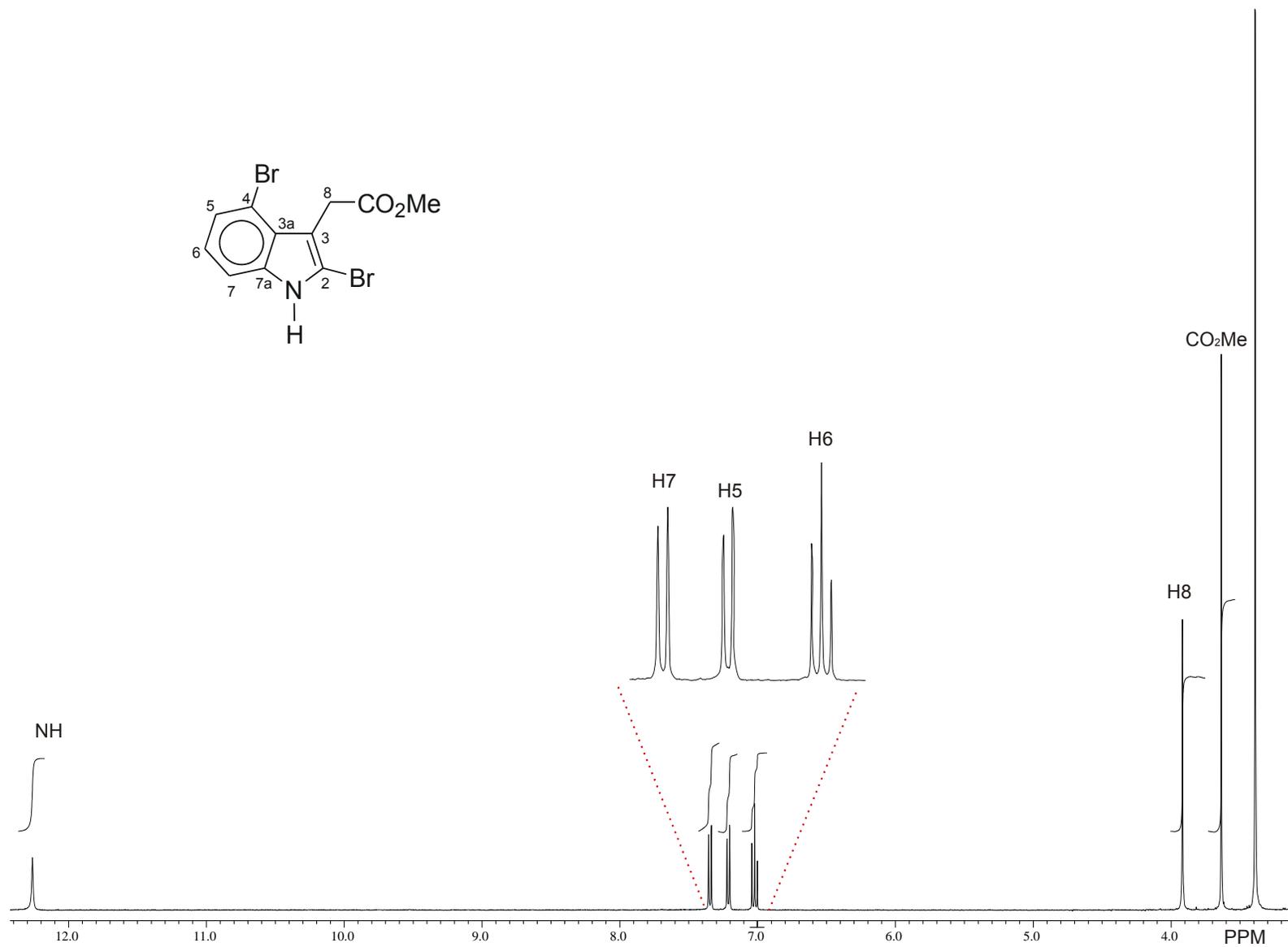
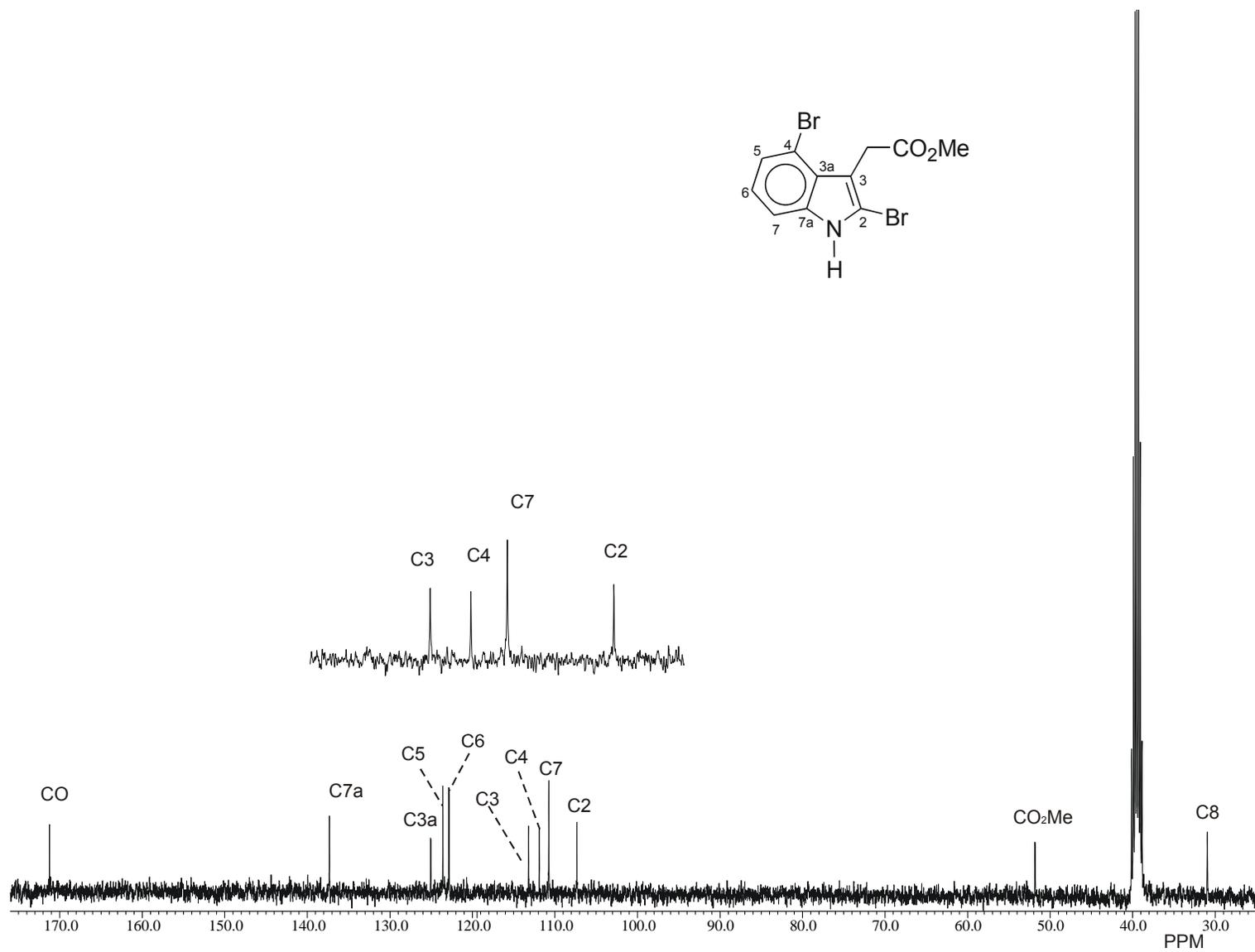


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H de **150a** en $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.



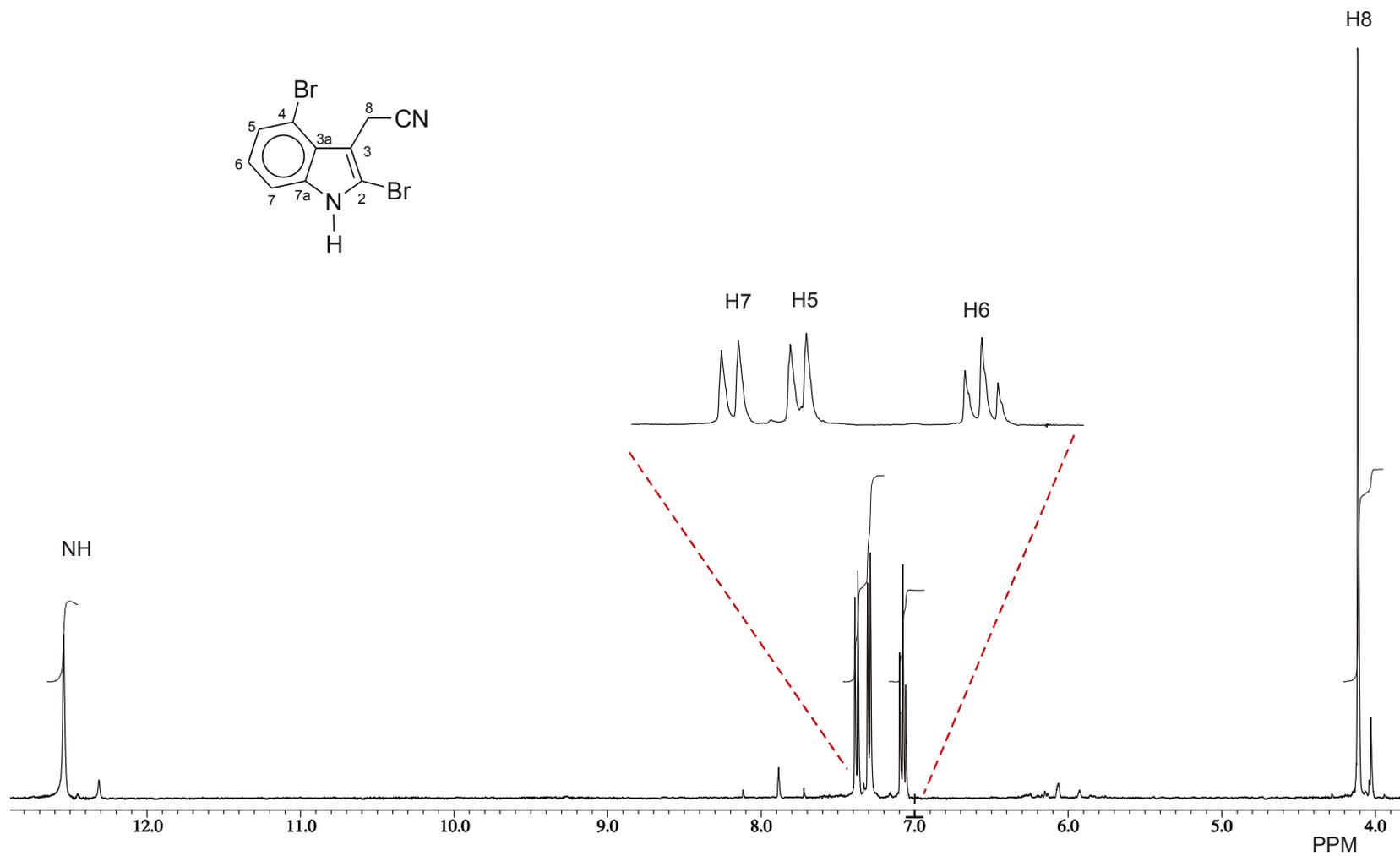


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H de **150b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

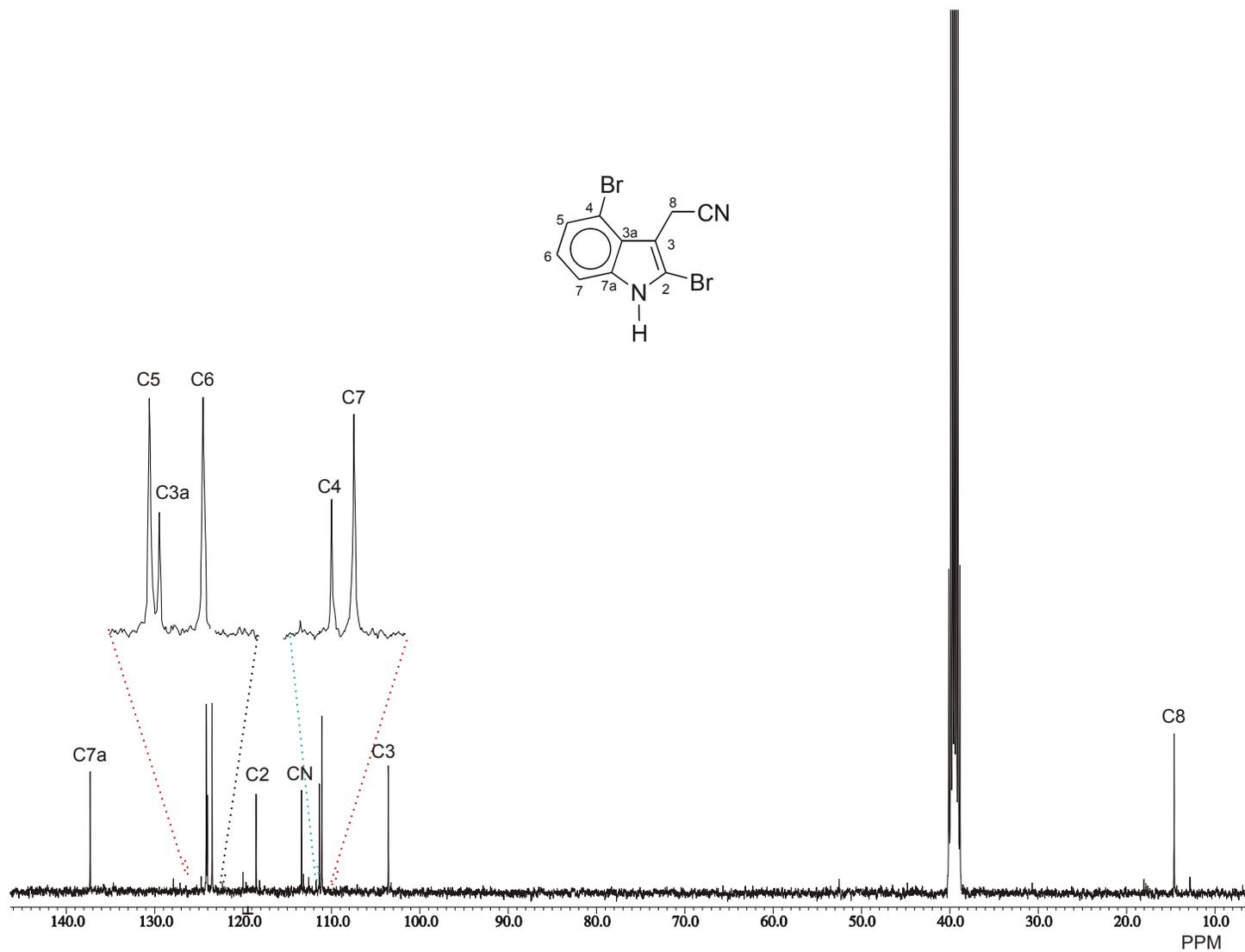


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C de **150b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

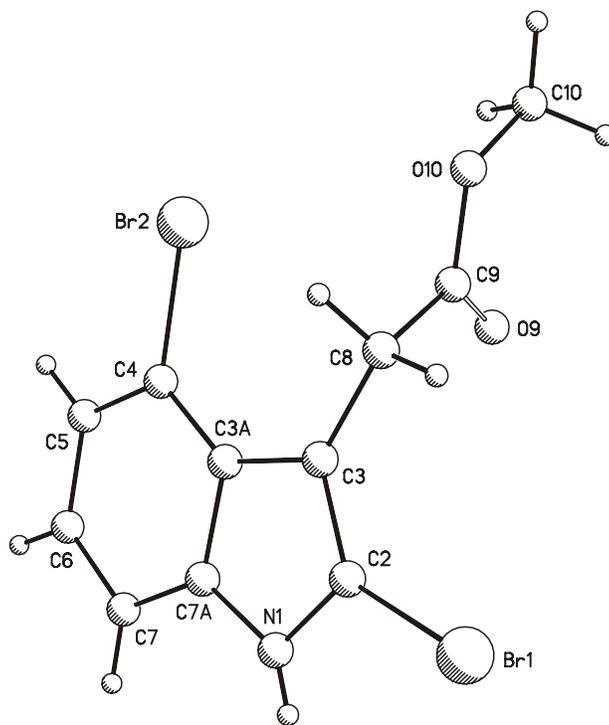


Figura 30. Estructura de difracción de rayos X de **150a**.

5.6.5 Oxindoles 133, 135, 152a,b.

Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C del oxindol **135** (Figuras 31 y 32) se asignaron sabiendo que el desplazamiento químico para C7 en indoles no sustituidos en el anillo bencénico aparece a frecuencias más bajas que los demás carbonos aromáticos^{37,44} y usando el diagrama HMQC (Figura 33). Una vez asignada la señal de H7 en 6.88 ppm ($J = 7.7$ Hz), la señal doble en 7.39 ppm ($J = 7.4$ Hz) se asignó a H4. Las señales de H5 y H6 se asignaron por desacoplamiento de espines. Así, al irradiar la señal de H7 la señal triple en 7.24 ppm ($J = 7.7$ Hz) cambió a una señal doble por lo que se asignó a H6 y la señal triple en 7.01 ppm ($J = 7.5$ Hz) se asignó a H5. La señal simple en 10.62 ppm se asignó al NH. En 3.82 ppm se observó una señal triple ($J = 5.9$ Hz) que se asignó a H3 y en 3.20 y 3.06 ppm se observaron dos señales dobles de dobles ($J = 17.2, 5.9$ Hz) que se asignaron a los hidrógenos de la posición C8.

Las señales del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 32) se asignaron usando el diagrama HMQC: C6 en 128.6 ppm, C4 en 124.2 ppm, C5 en 121.6 ppm, C7 en 109.6 ppm, C3 en 41.3 ppm y C8 en 17.6 ppm. Las señales de los carbonos cuaternarios se asignaron usando el diagrama de correlación HMBC (Figura 34) y por el desplazamiento químico característico. Tanto la señal del grupo carbonilo de la lactona como la del carbono del grupo ciano muestran correlación con las señales de los hidrógenos H3 y H8, sin embargo la diferencia de desplazamientos químicos para estos carbonos es considerable. Así la señal en 176.4 ppm se asignó al grupo carbonilo de la lactama y la señal en 118.2 ppm al grupo nitrilo. La señal en 142.8 ppm se asignó a C7a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.39, 7.24 y 3.82 ppm debidas a H4, H6 y H3 respectivamente. La señal en 127.1 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.01, 6.88 y 3.20, 3.06 ppm debidas a H5, H7 y a los hidrógenos H8 respectivamente y a dos enlaces con la señal en 3.82 ppm debida a H3. En la figura 35 se muestra la estructura obtenida por difracción de rayos X del compuesto **135**.

La asignación de las señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para **133** (Figuras 36 y 37) se hizo de manera análoga que para **135** y los espectros de **152a,b** (Figuras 38 y 40) se asignaron de manera análoga que para los compuestos **151a,b**. Todos sus datos espectroscópicos están en la parte experimental.

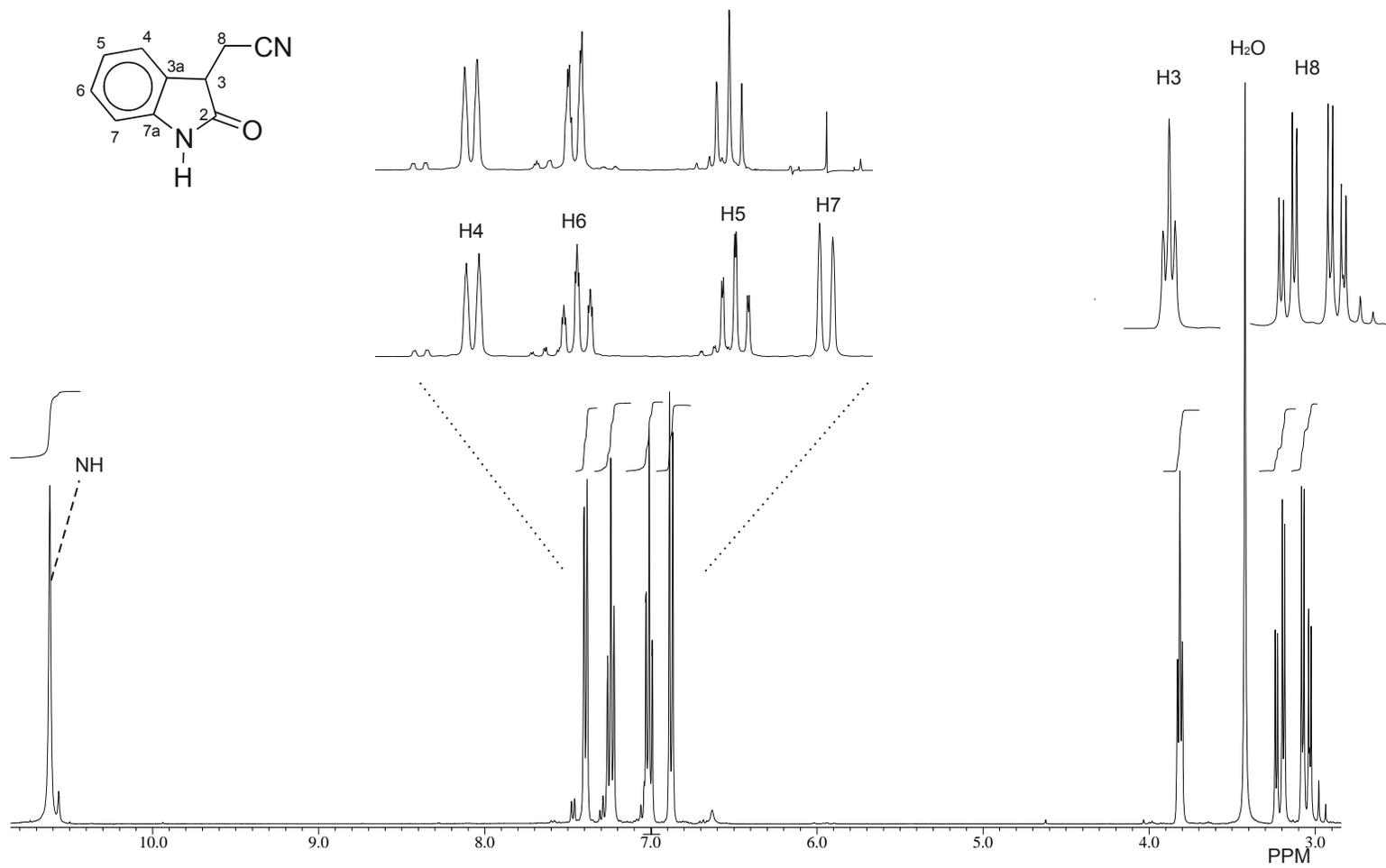


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H de **135** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

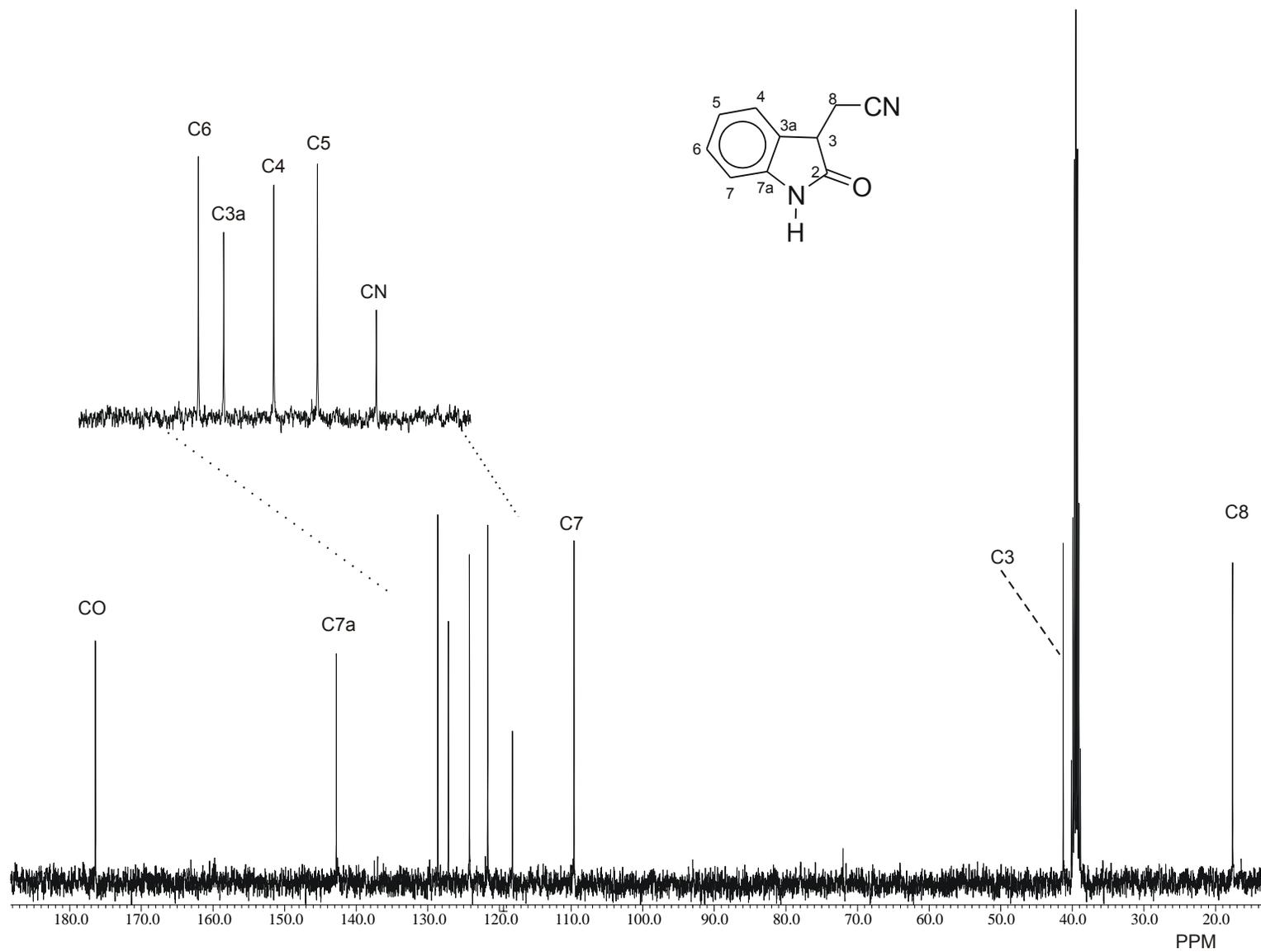


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C de **135** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

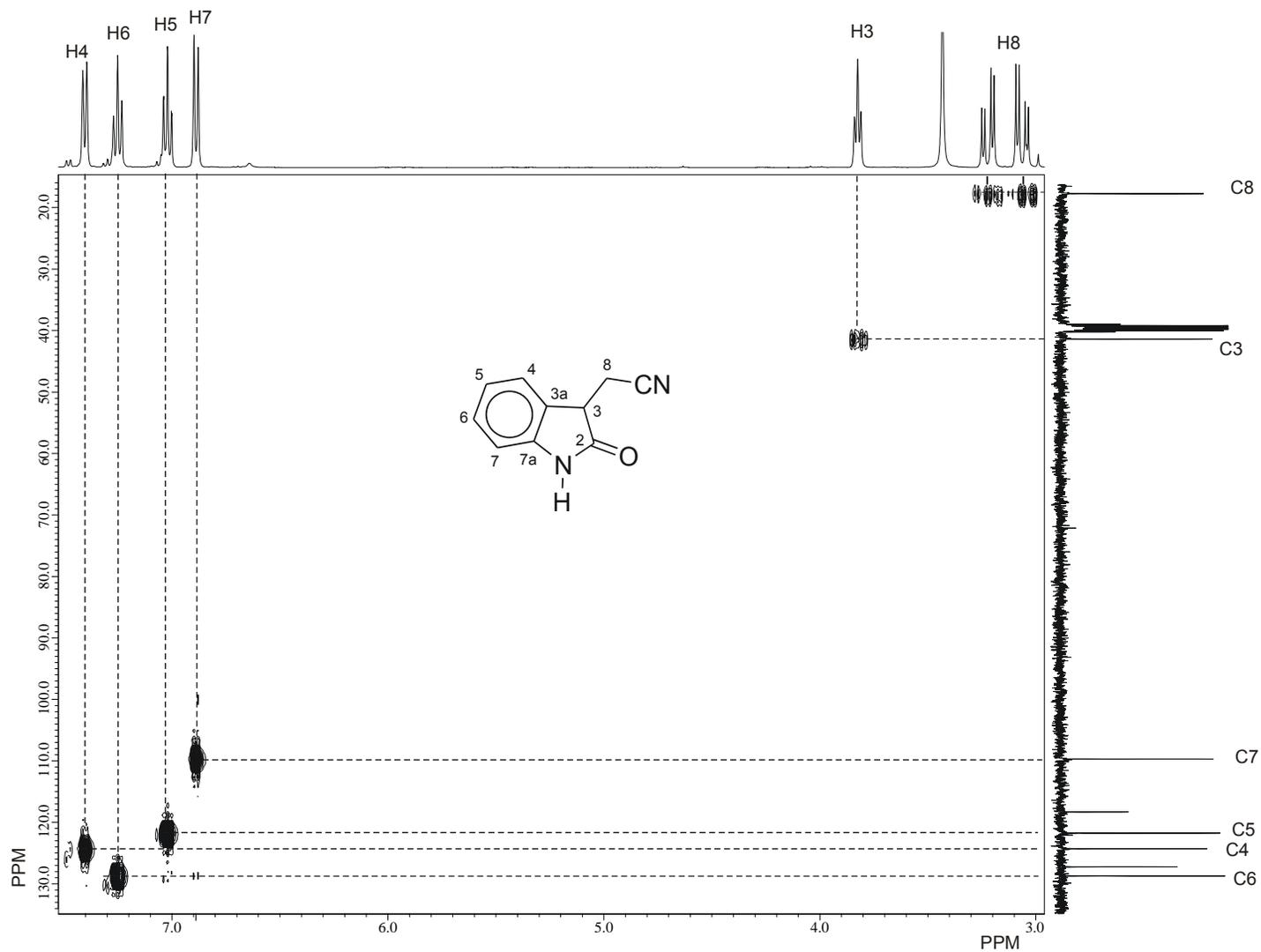


Figura 33. Fragmento del diagrama de correlación de HMQC ^1H - ^{13}C de **135** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

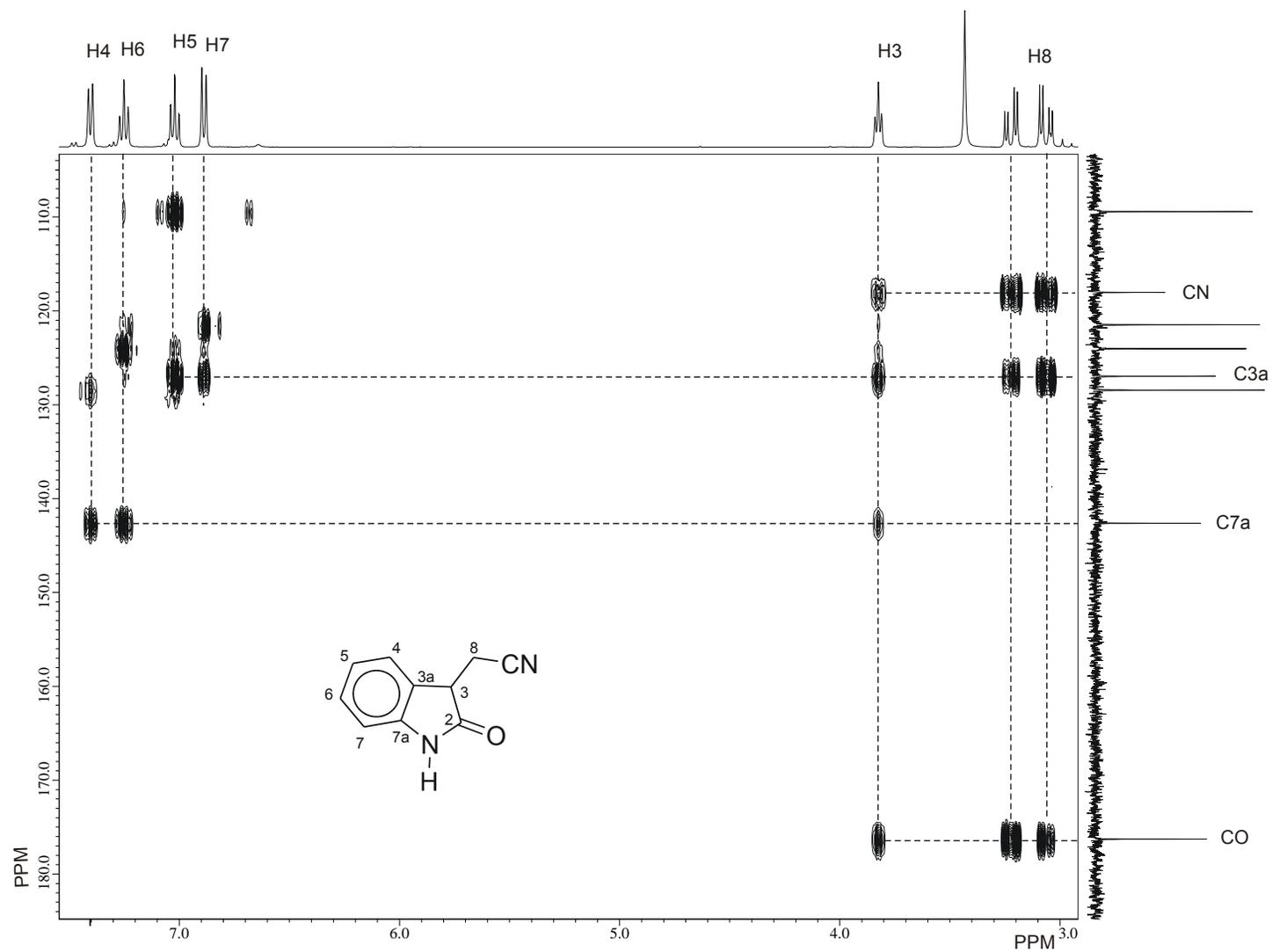


Figura 34. Fragmento del diagrama de correlación de HMBC ^1H - ^{13}C de **135** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

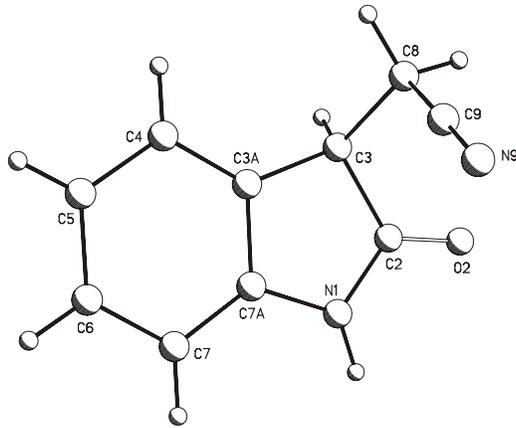


Figura 35. Estructura de difracción de rayos X de **135**.

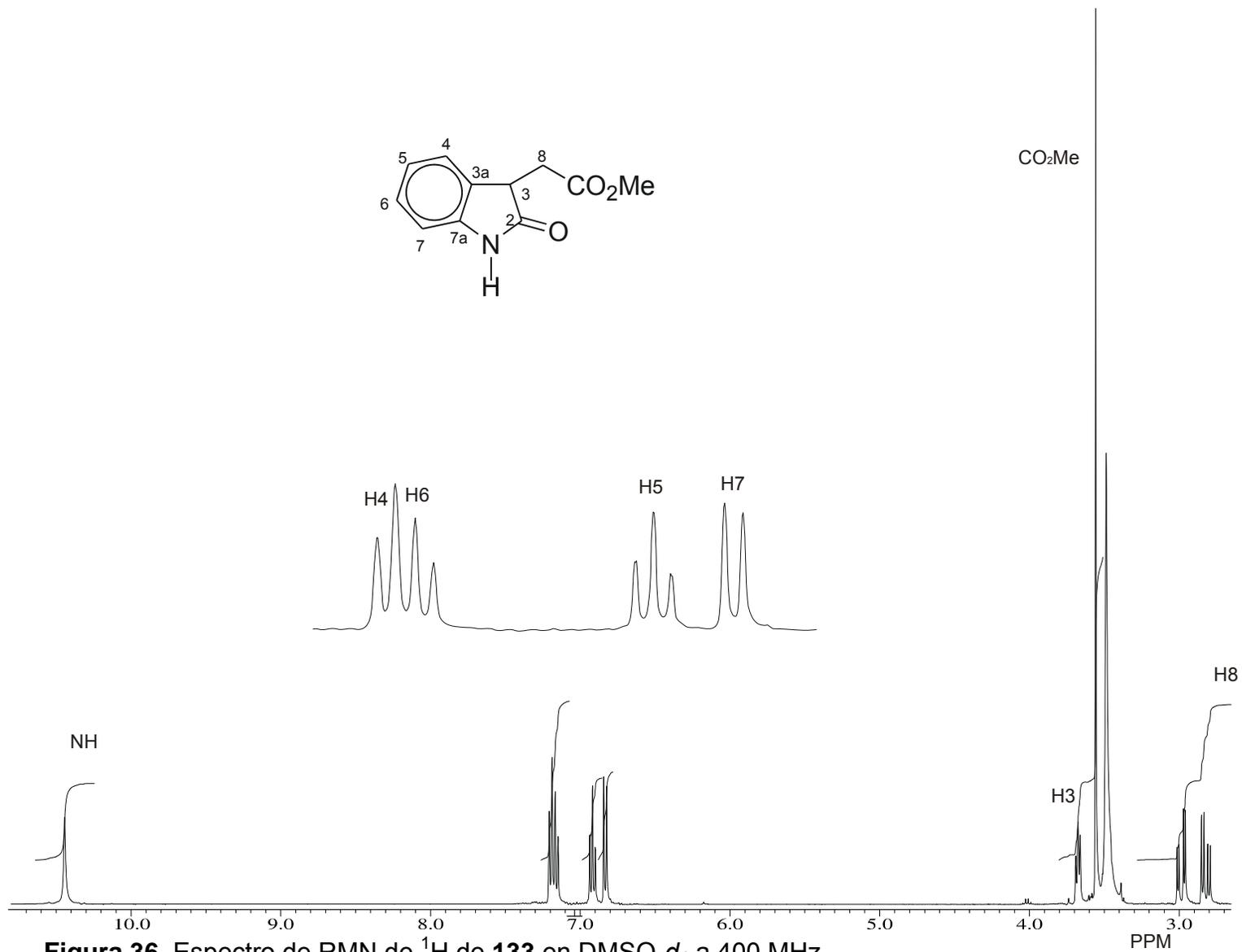


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H de 133 en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

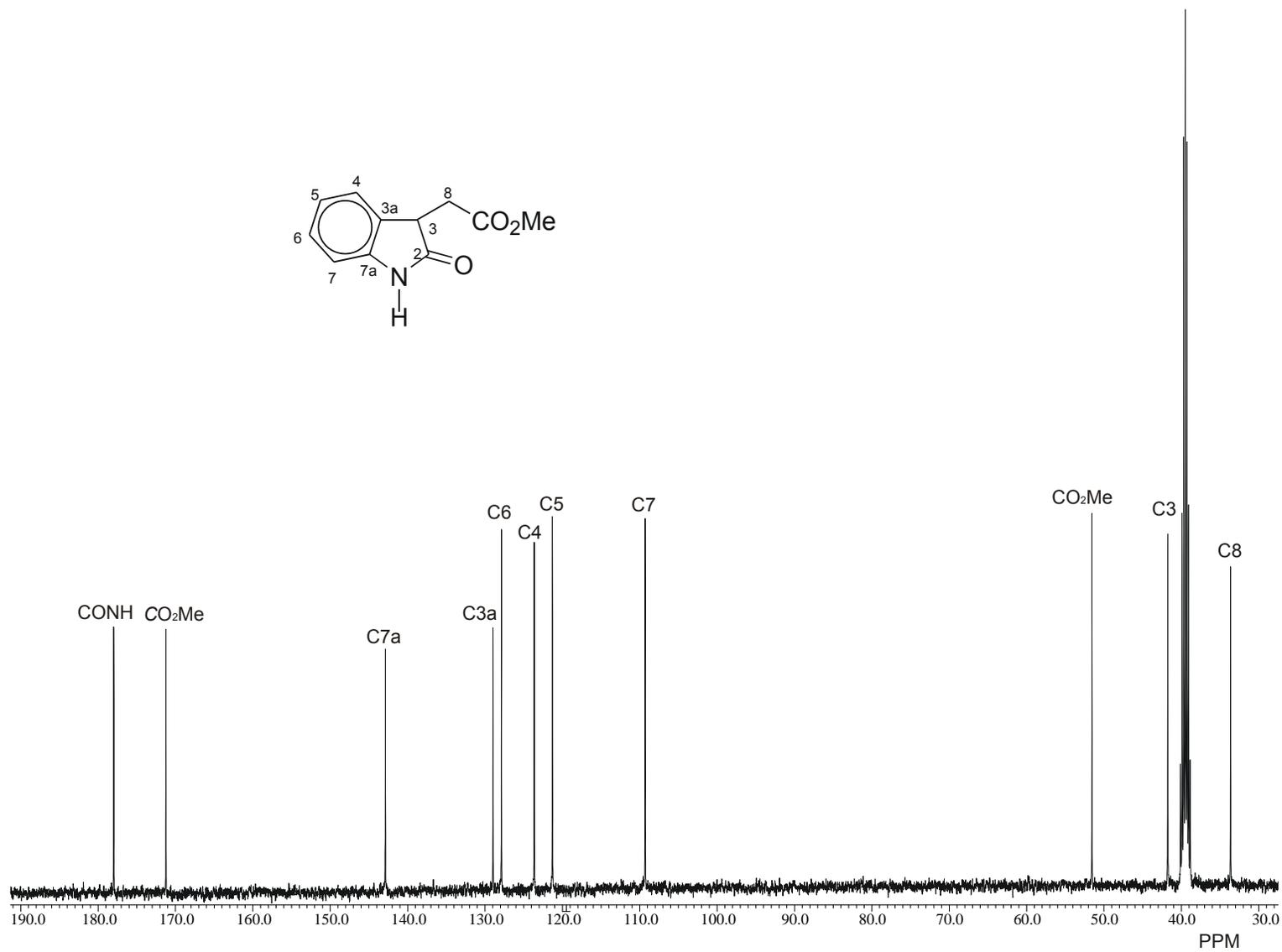


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C de 133 en DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

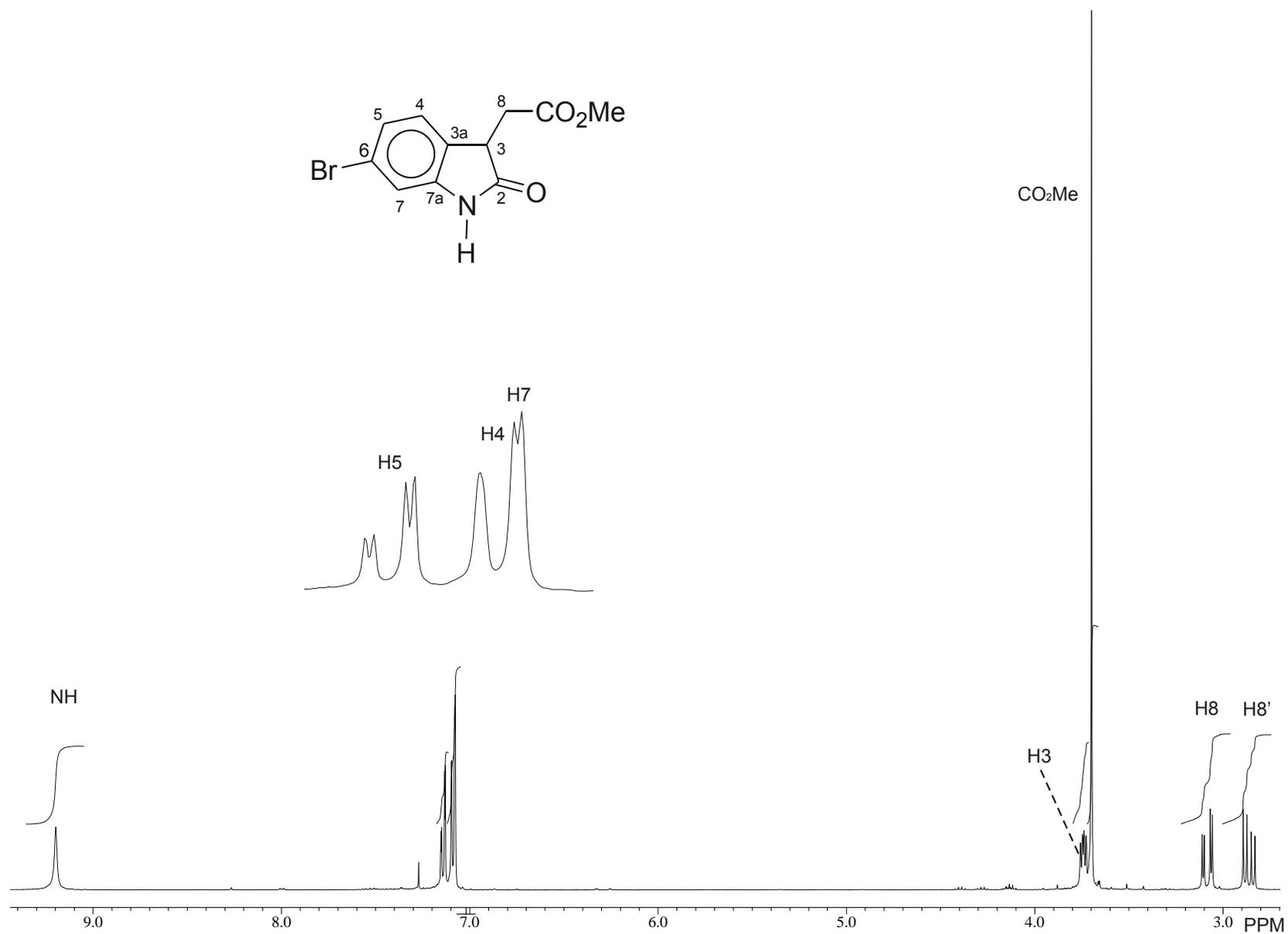


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H de **152a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

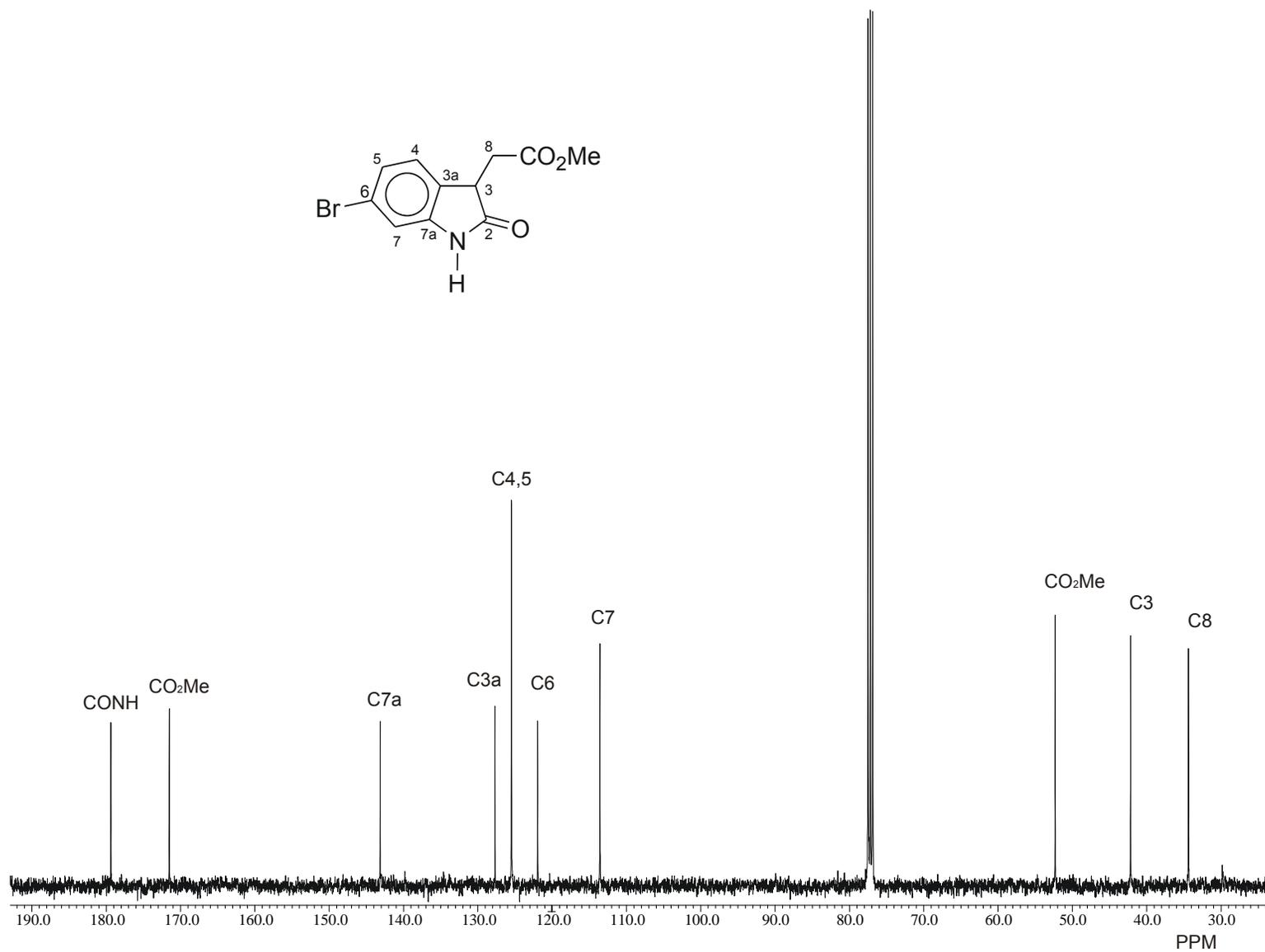


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C de 152a en DMSO- d_6 a 100 MHz.

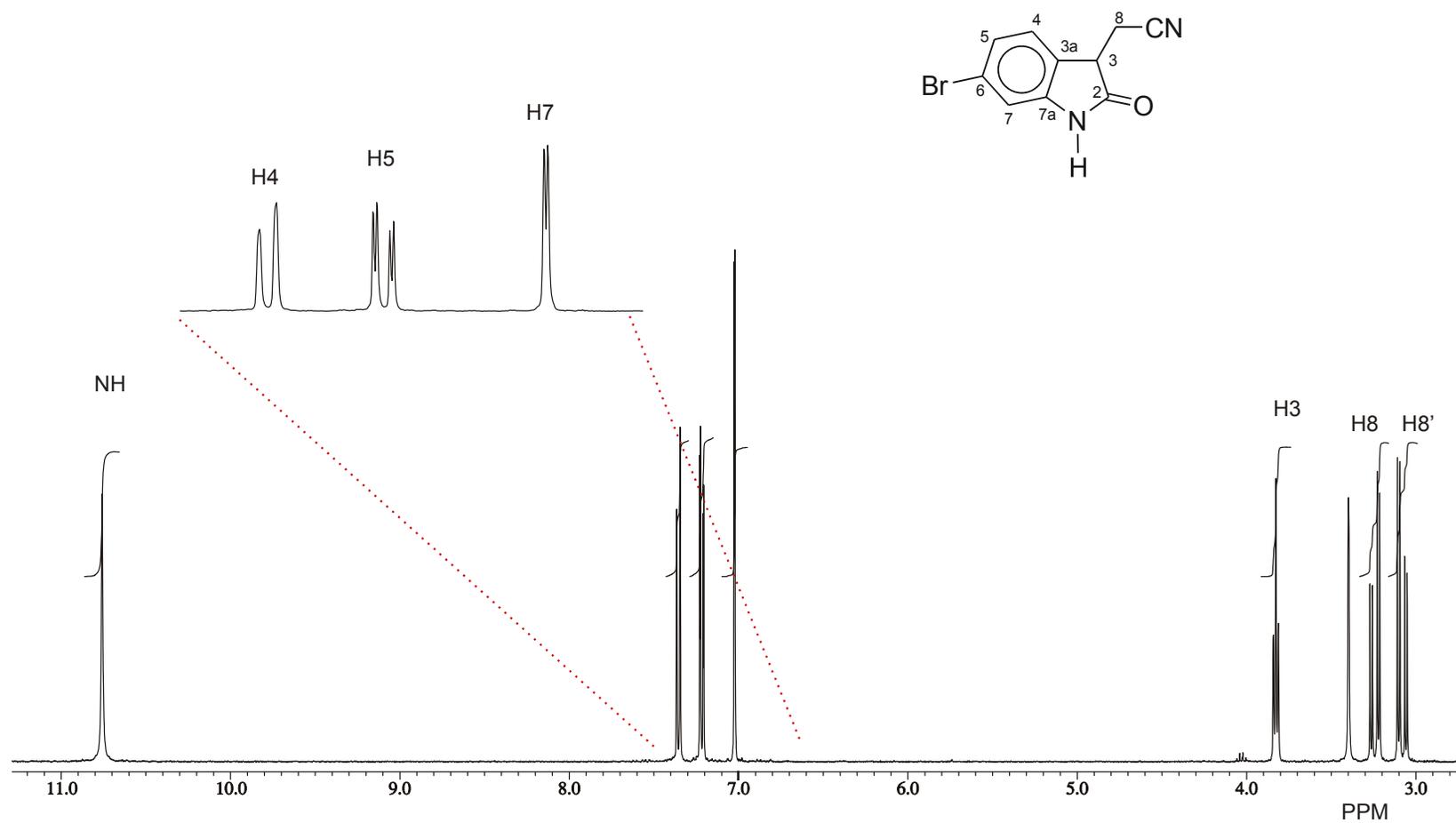


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H de **152b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

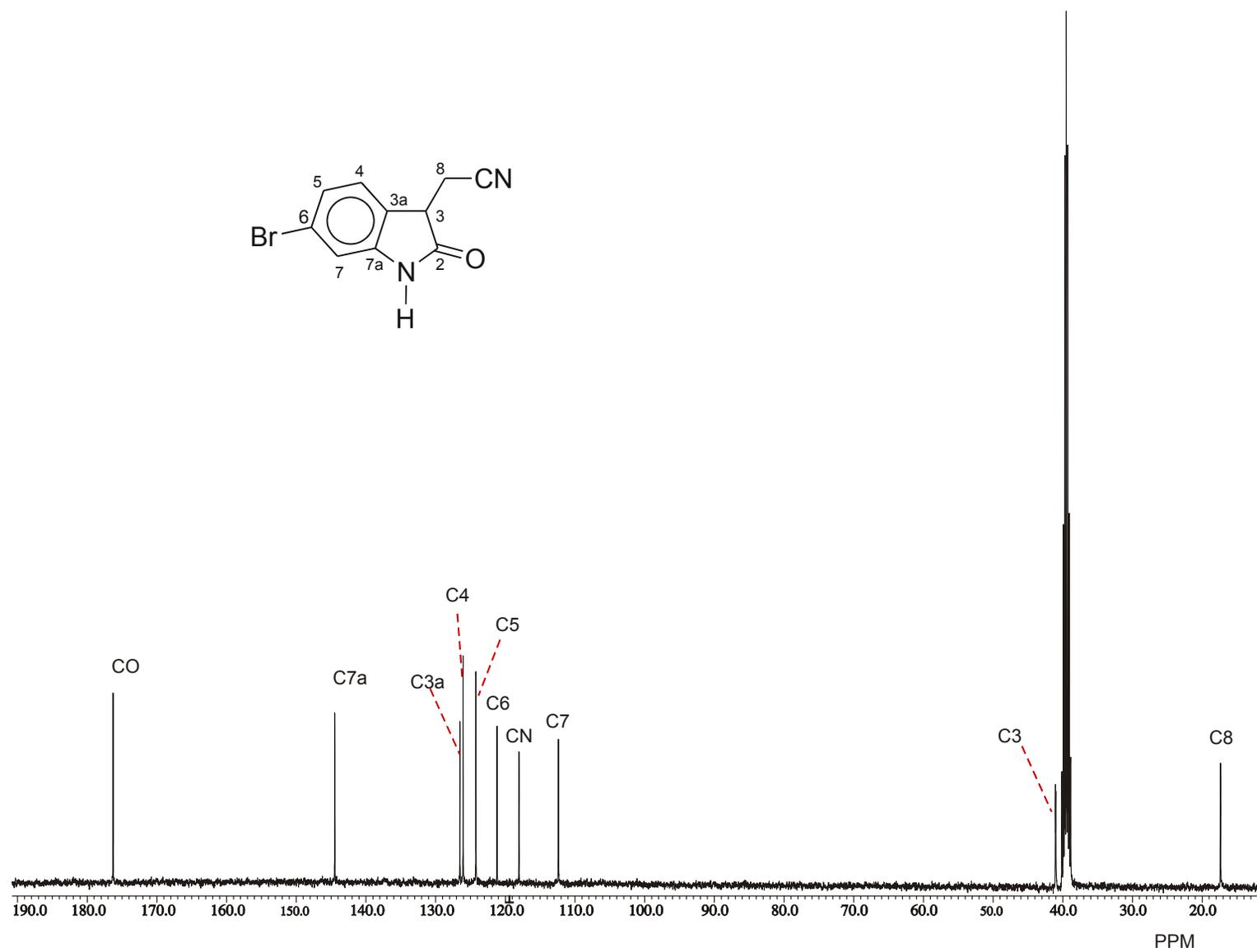


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C de **152b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

5.6.6 3-Hidroxioxindoles 14, 153a,b

Aún cuando el compuesto **14** es conocido^{11d} no está totalmente caracterizado, por lo que se procedió a su caracterización completa usando diagramas de correlación heteronuclear de ^1H - ^{13}C a un enlace (HMQC) y a larga distancia (HMBC).

A partir del desplazamiento químico de C7,^{15h,37} por HMQC, se asignó la señal doble en 7.02 ppm ($J = 8.1$ Hz) a H7 (Figura 42). La señal doble en 7.62 ppm ($J = 7.3$ Hz) se asignó a H4. Las señales de H5 y H6 se asignaron por desacoplamiento de espines. Así, al irradiar la señal de H4 la señal triple ($J = 7.7$ Hz) en 7.13 ppm cambió a una señal doble, por lo que se asignó a H5 y la señal triple ($J = 7.7$ Hz) en 7.36 ppm se asignó a H6. Las señales simples en 9.76 y 5.88 ppm se asignaron al NH y al OH, ya que intercambian con D_2O . En 3.19 y 2.98 ppm se observa un sistema AB ($J = 16.6$ Hz) que se asignó a los hidrógenos de la posición C8.

Las señales del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 43) se asignaron usando el diagrama HMQC (Figura 44): C6 en 131.8 ppm, C4 en 125.9 ppm, C5 en 124.0 ppm, C7 en 111.9 ppm y C8 en 27.8 ppm. Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron usando el diagrama de correlación HMBC (Figura 45) ya que la señal en 178.1 ppm debida al carbonilo de la lactama muestra correlación a tres enlaces con las señales en 3.19 y 2.98 ppm debidas a los hidrógenos en C8 y la señal en 143.1 ppm se debida a C7a muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.62 y 7.36 ppm debidas a H4 y H6 respectivamente. La señal en 130.8 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.13, 7.02, 3.19 y 2.98 ppm debidas a H5, H7 y los dos H8 respectivamente. La señal en 117.7 ppm se asignó al grupo CN ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.19 y 2.98 ppm debidas a los hidrógenos en C8. La señal en 74.0 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.19 y 2.98 ppm debidas a los hidrógenos en C8.

La estructura de **14** se verificó por difracción de rayos X y se muestra en la figura 46.

La asignación de señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de **153a,b** (Figura 47-50) se hizo de manera análoga que para **14** y los derivados bromados **151a,b**, estando los datos en la parte experimental.

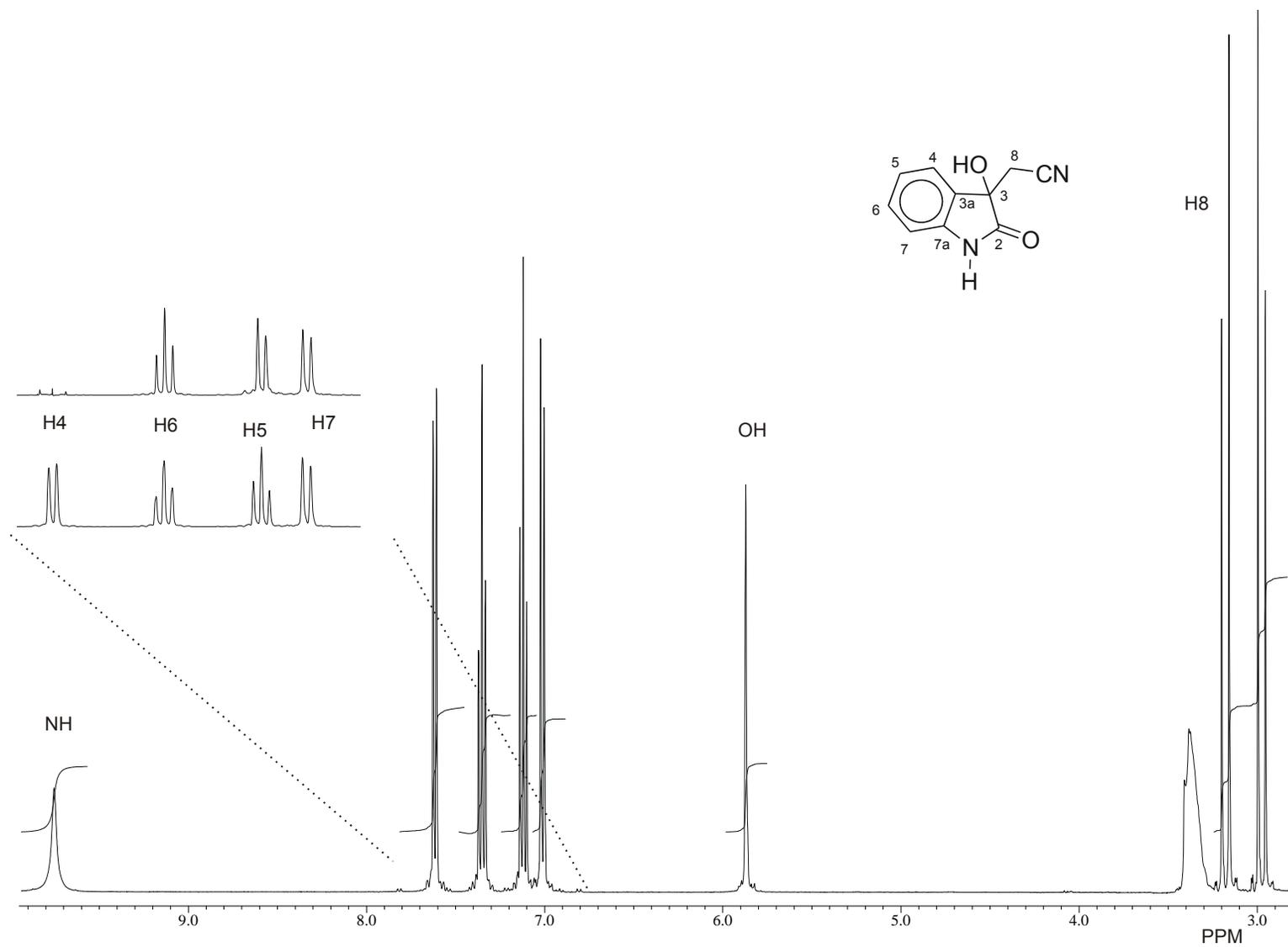


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H de **14** en acetona- d_6 a 400 MHz.

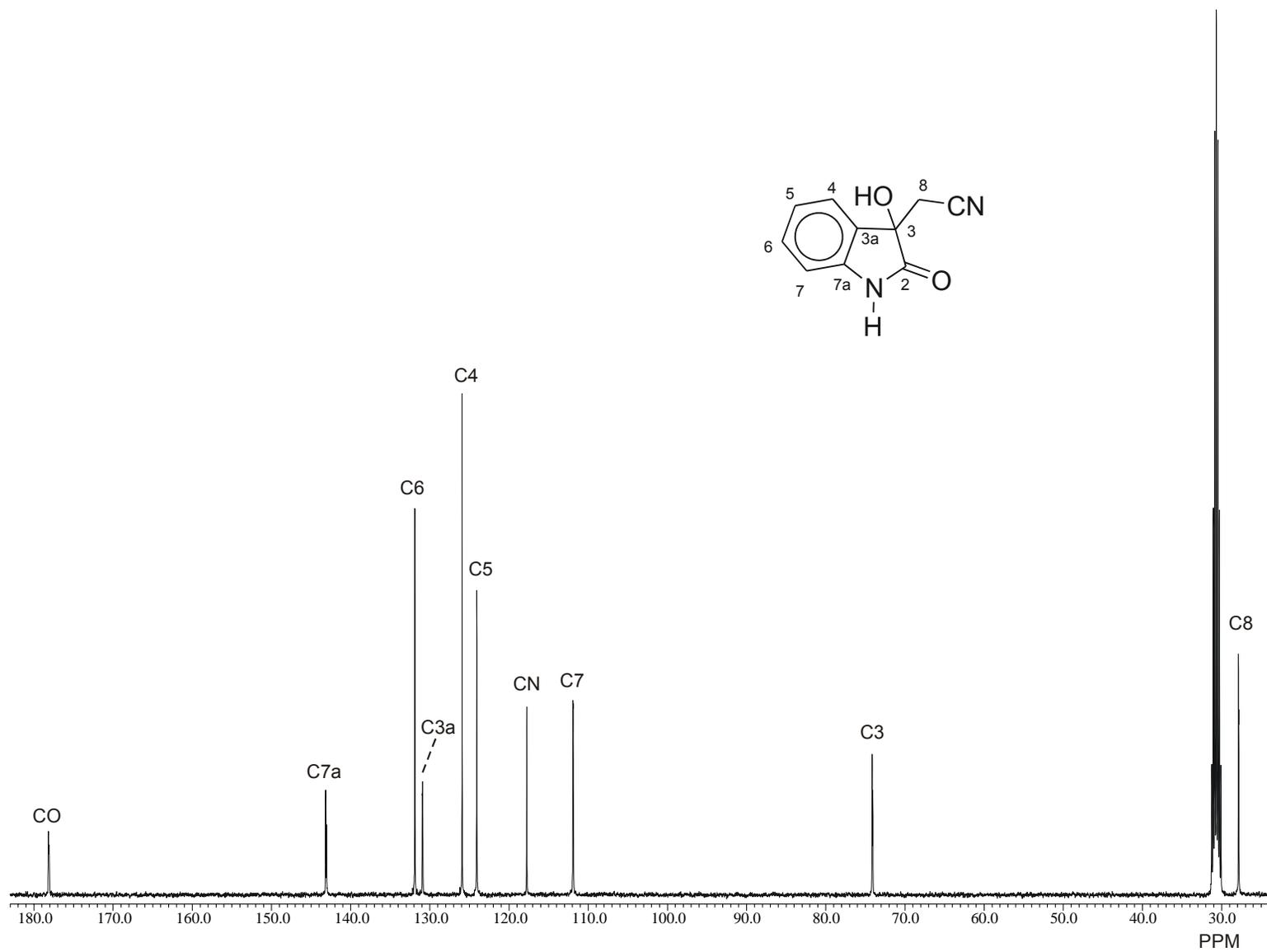


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C de **14** en acetona- d_6 a 100 MHz.

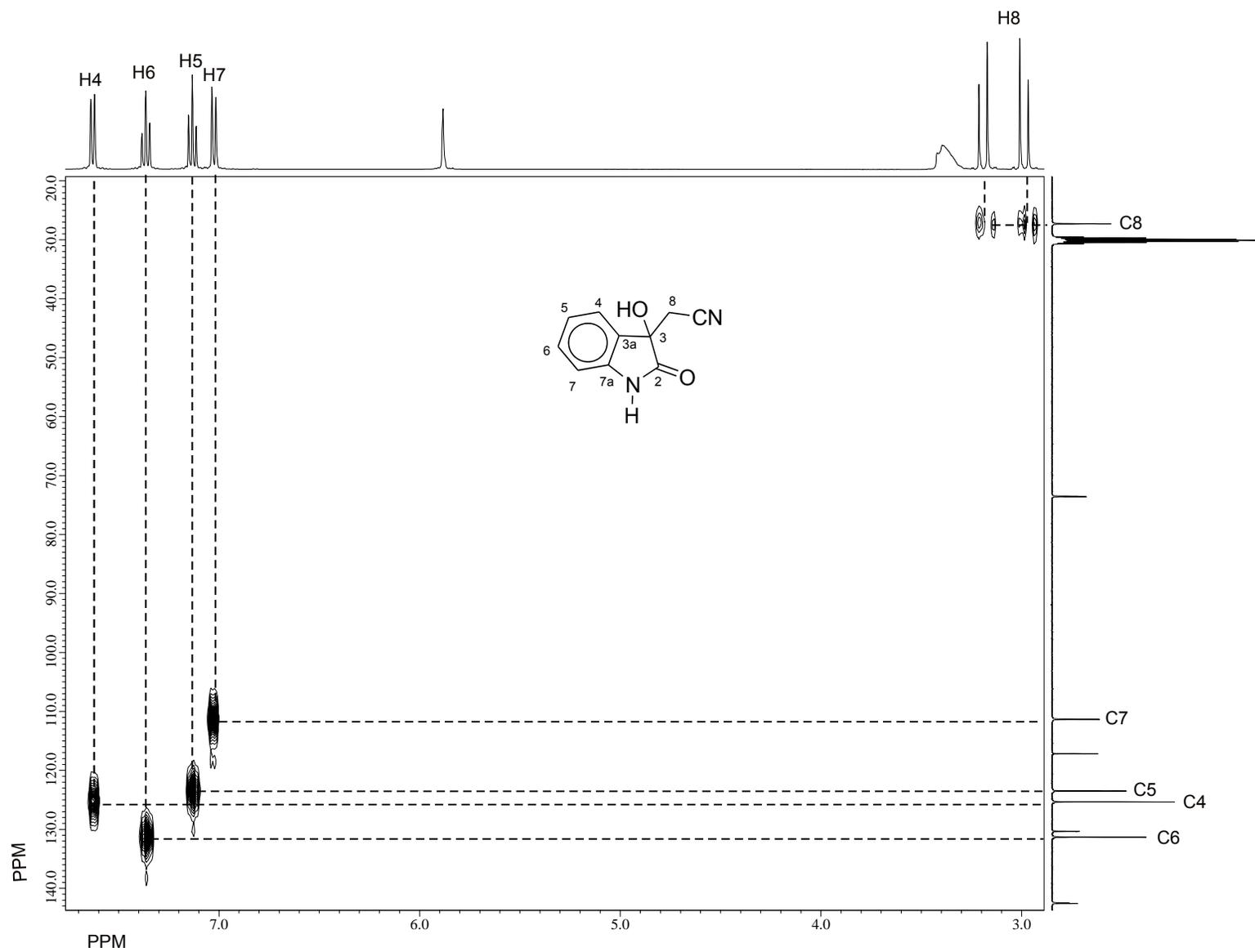


Figura 44. Fragmento del diagrama de correlación de HMQC ^1H - ^{13}C de **14** en acetona- d_6 a 400 MHz.

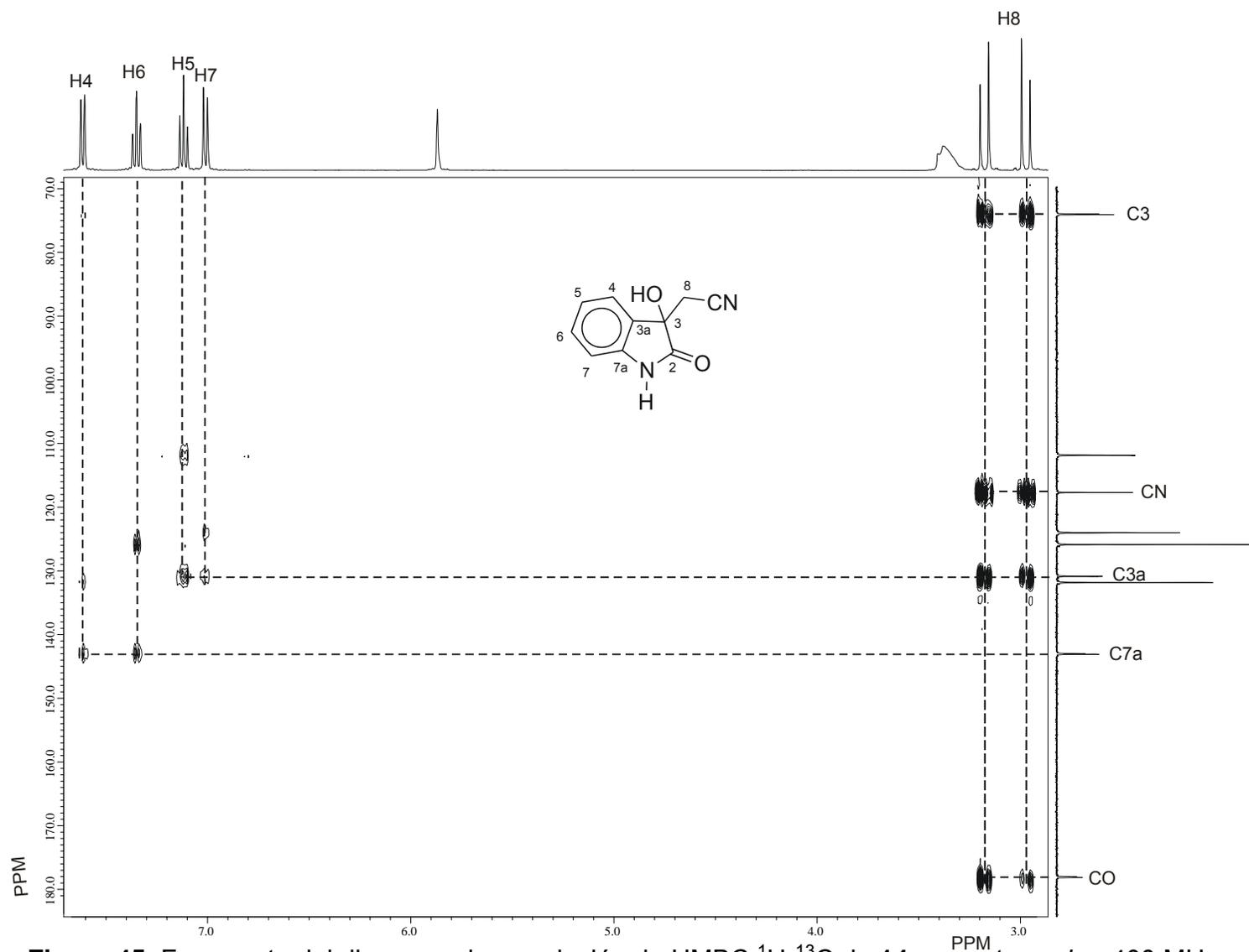


Figura 45. Fragmento del diagrama de correlación de HMBC ^1H - ^{13}C de **14** en acetona- d_6 a 400 MHz.

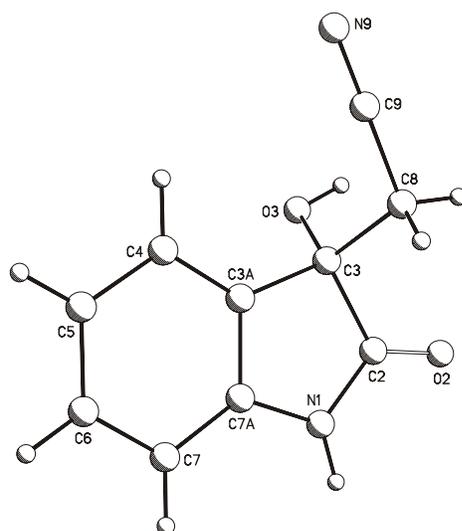


Figura 46. Estructura de difracción de rayos X de 14.

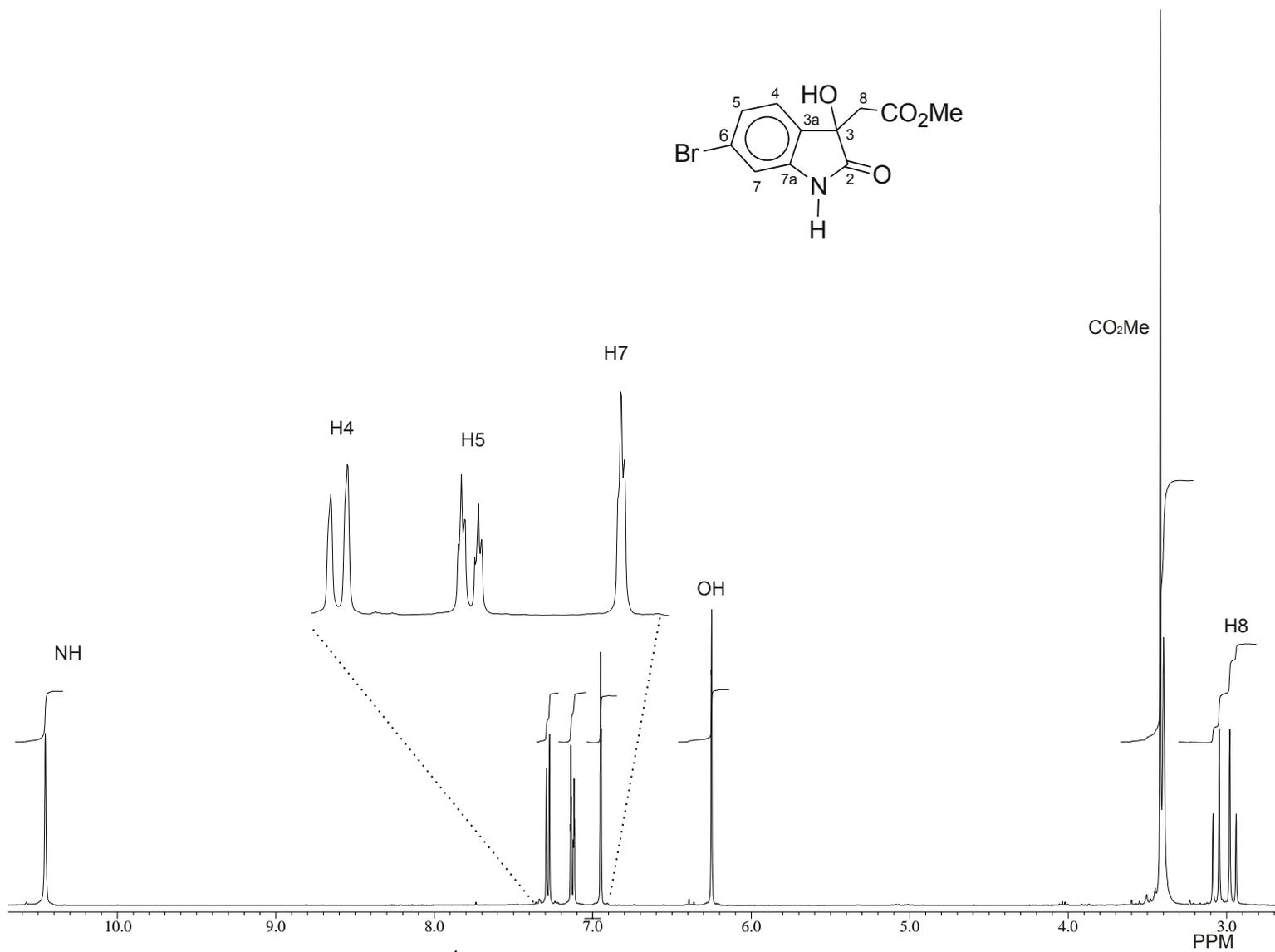


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H de **153a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

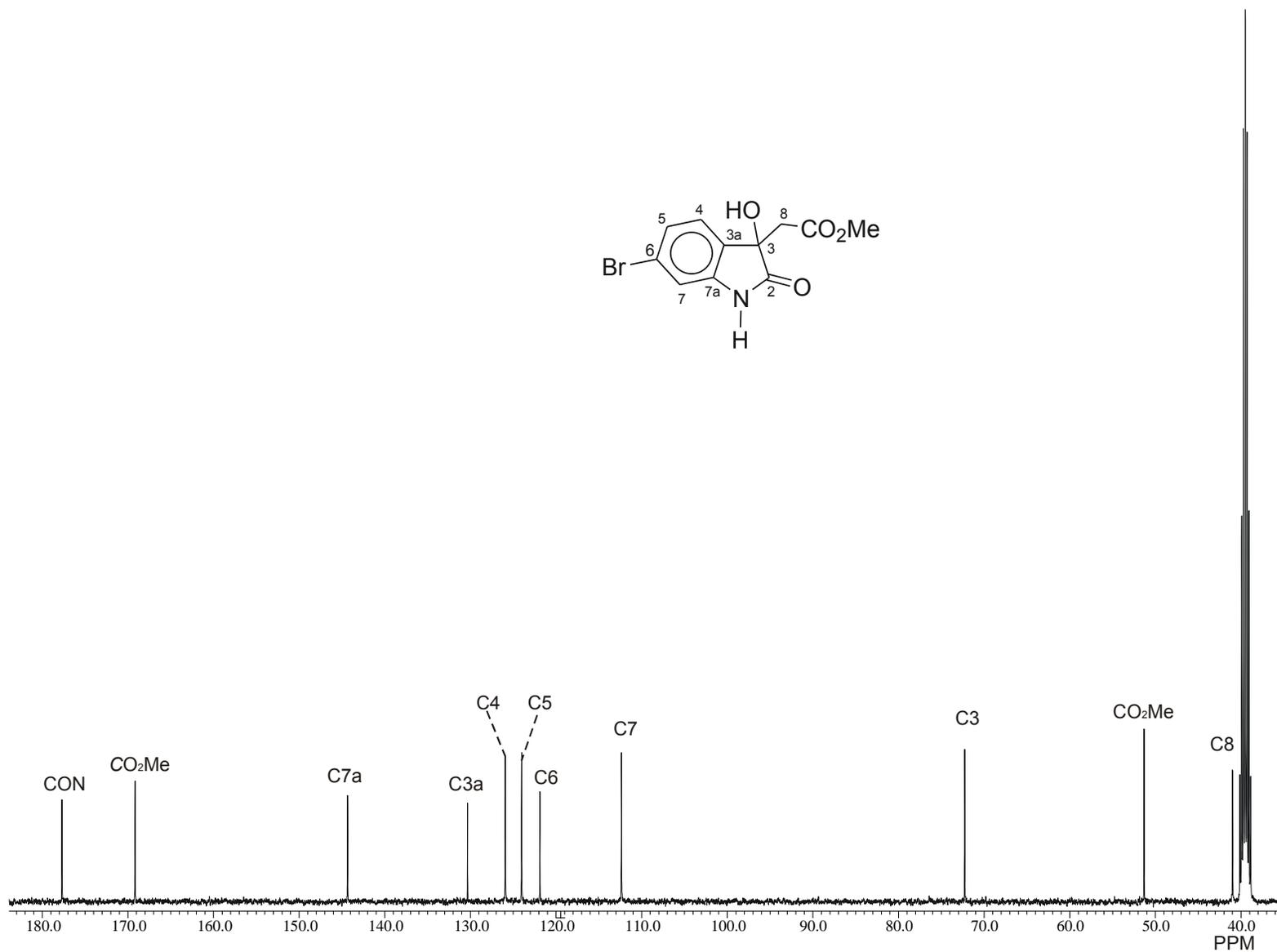


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C de **153a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

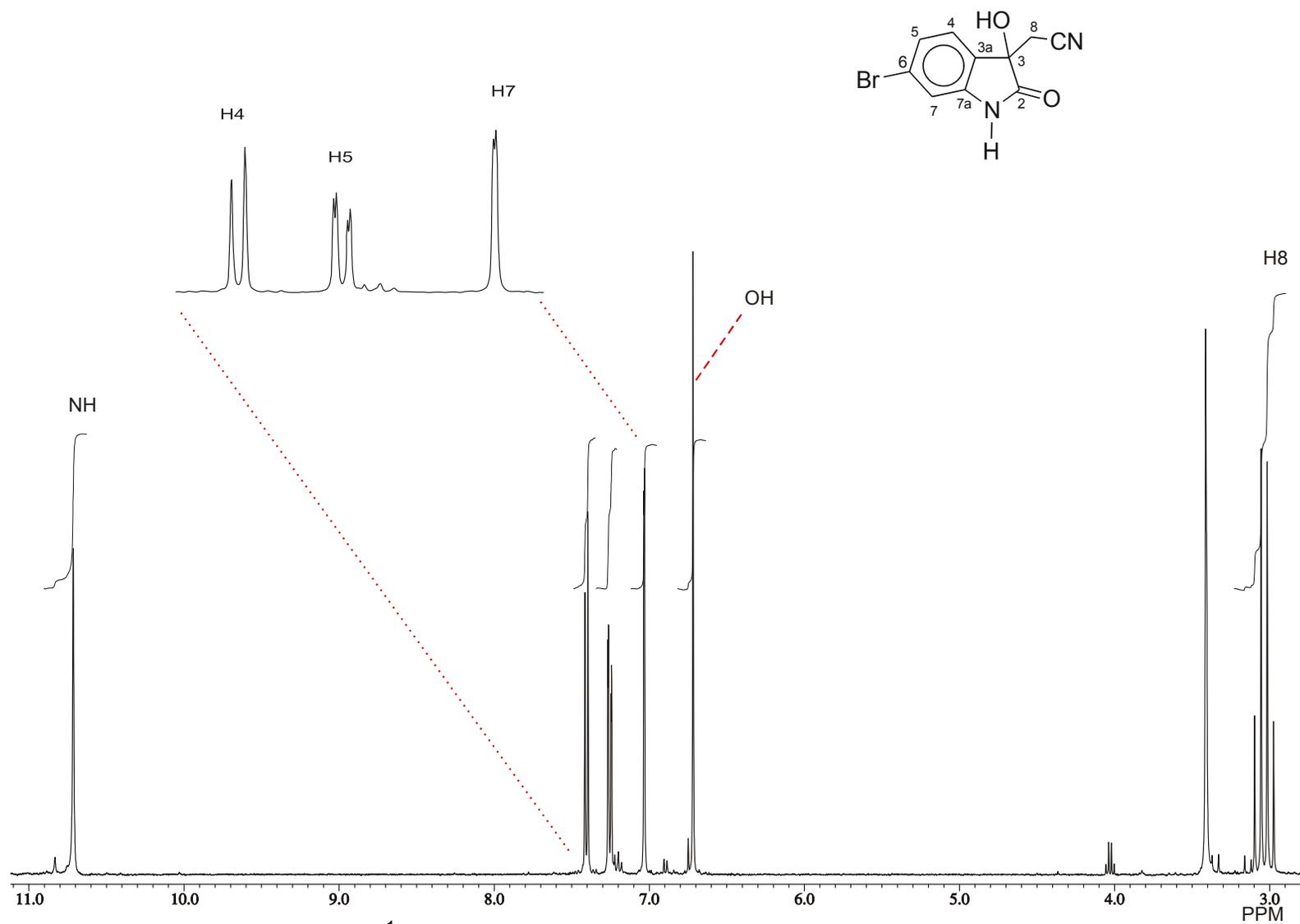


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H de **153b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

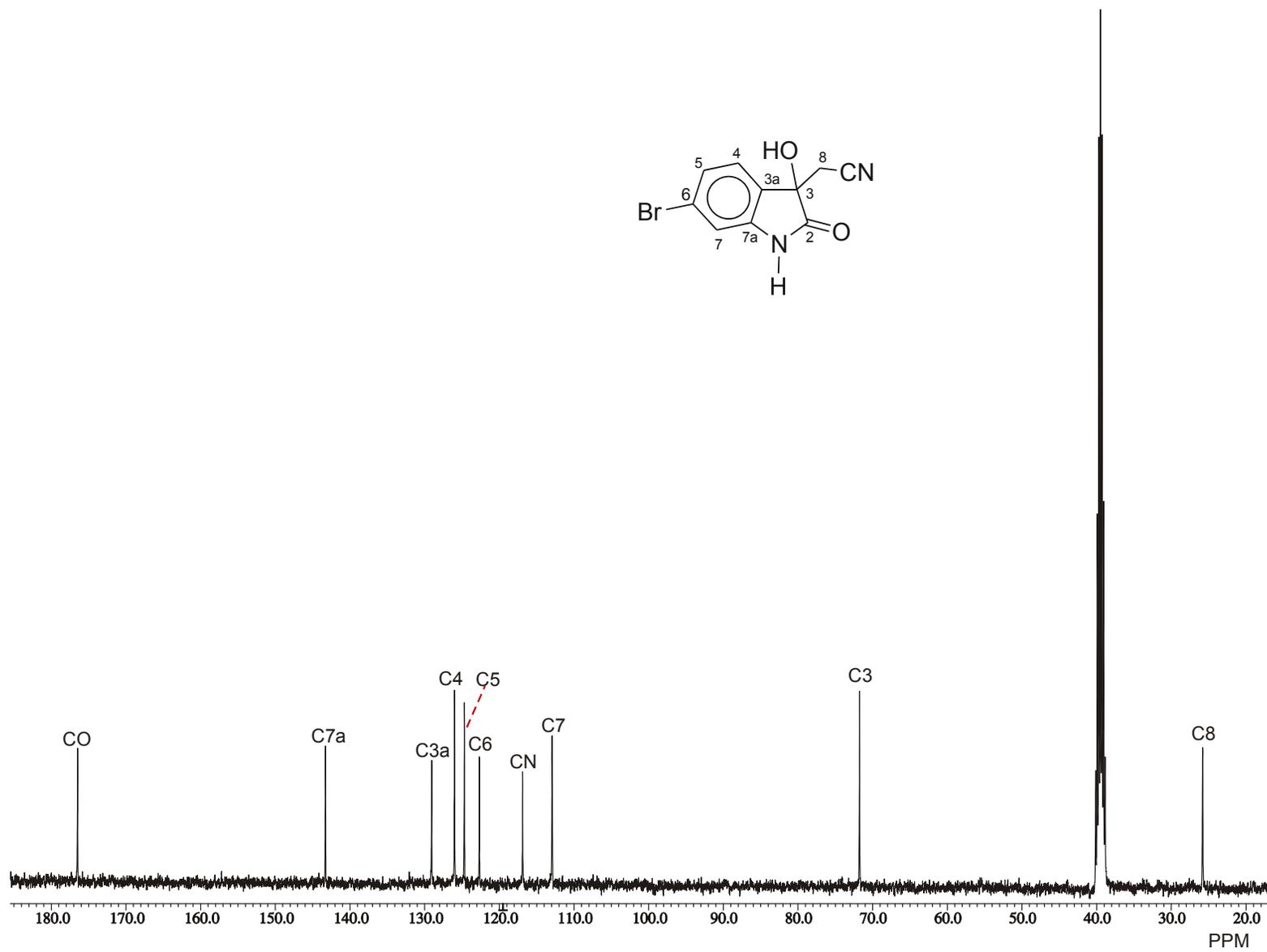


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C de **153b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

5.6.7 Oxindoles *N*-prenilados 145-147 y 154a-c

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 51) del compuesto **146** se observan señales dobles ($J = 8.0$ Hz) en 6.86 ppm asignada a H7 y en 7.64 ppm ($J = 7.3$ Hz) asignada a H4. Esta asignación se llevó a cabo de manera análoga que para los compuestos **14**, **135** y **151a**. Las señales de H5 y H6 se asignaron con el desacoplamiento de espines, por lo que la señal en 7.15 ppm ($J = 7.7$, 0.8 Hz) se asignó a H5 y la señal en 7.37 ppm se asignó a H6. En 5.13 ppm se observa una señal triple ancha ($J = 6.9$ Hz) que se asignó a H9, en 4.82 ppm se observa una señal simple que se asignó al hidrógeno del grupo OH, en 4.33 y 4.23 ppm se observan dos señales dobles de dobles ($J = 15.4$, 6.6 Hz) que se asignaron a los hidrógenos en C8, en 3.02 y 2.68 ppm se observa un sistema AB ($J = 16.6$ Hz) que se asignó a los hidrógenos de C13 y en 1.80 y 1.71 ppm se observaron dos señales simples que se asignaron a los hidrógenos de los grupos Me11 y Me12.

Las señales del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 52) se asignaron usando el diagrama HMQC (Figura 53): C6 en 130.7 ppm, C4 en 124.3 ppm, C5 en 123.8 ppm, C9 en 117.3 ppm, C7 en 109.9 ppm, C8 en 38.3 ppm, C13 en 27.4 ppm y Me11, Me12 en 25.6 y 18.2 ppm y las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron usando el diagrama de correlación HMBC (Figuras 54 y 55) usando los mismos razonamientos previamente detallados.

Los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **145** y **147** son similares al de **146**, para **145** la diferencia es la señal simple en 3.64 ppm correspondiente al grupo metilo del éster, mientras que para **147** la diferencia es la señal simple ancha en 6.65 ppm correspondiente al NH y la señal doble ($J = 5.1$ Hz) en 2.85 ppm correspondiente al grupo metilo de la amida. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **145** y **147** están en el apéndice (Figuras 79 – 82), así como la estructura de rayos X de **145** (tabla 4 del apéndice) y sus datos espectroscópicos están en la parte experimental.

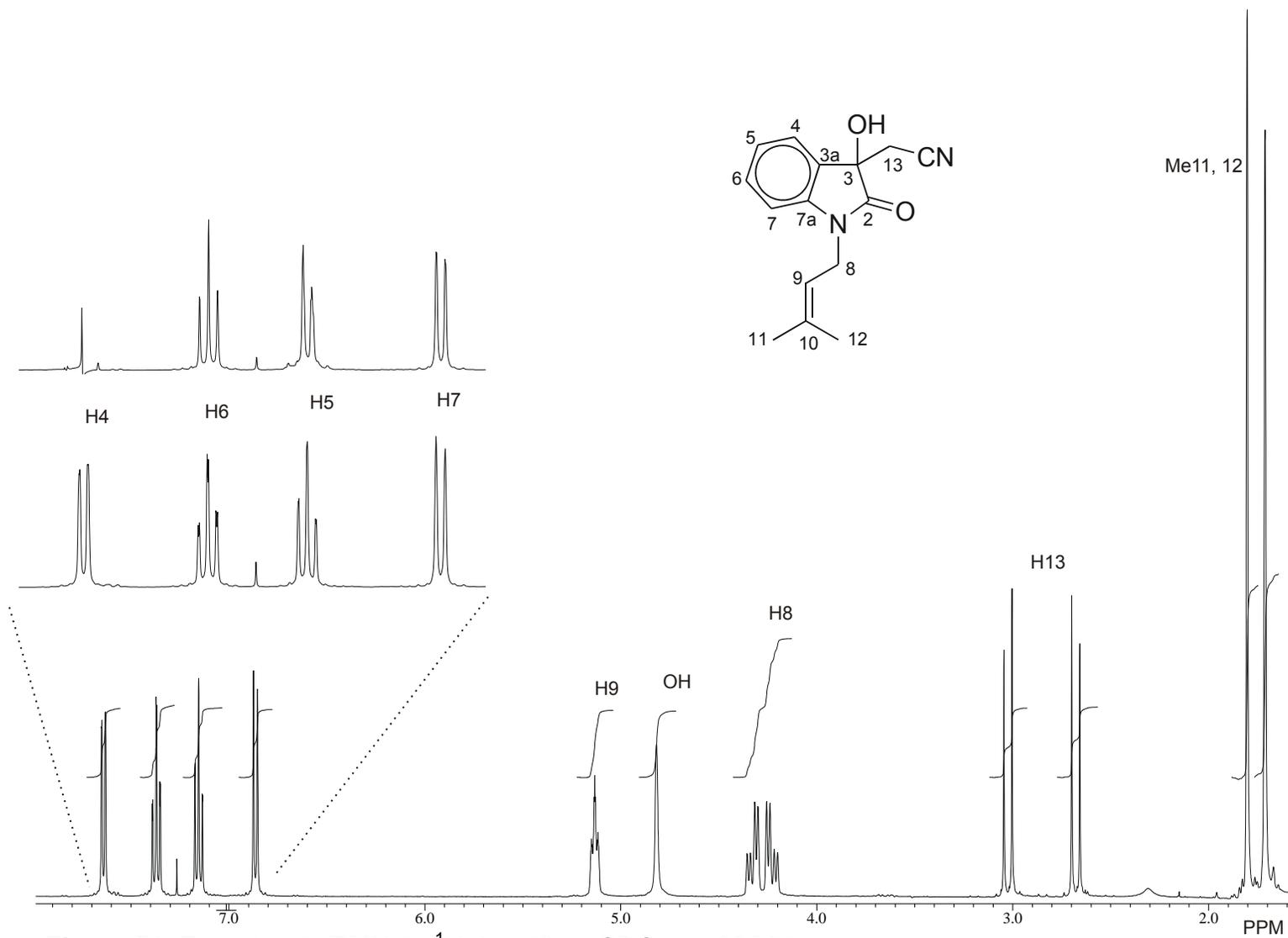


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H de **146** en CDCl_3 a 400 MHz.

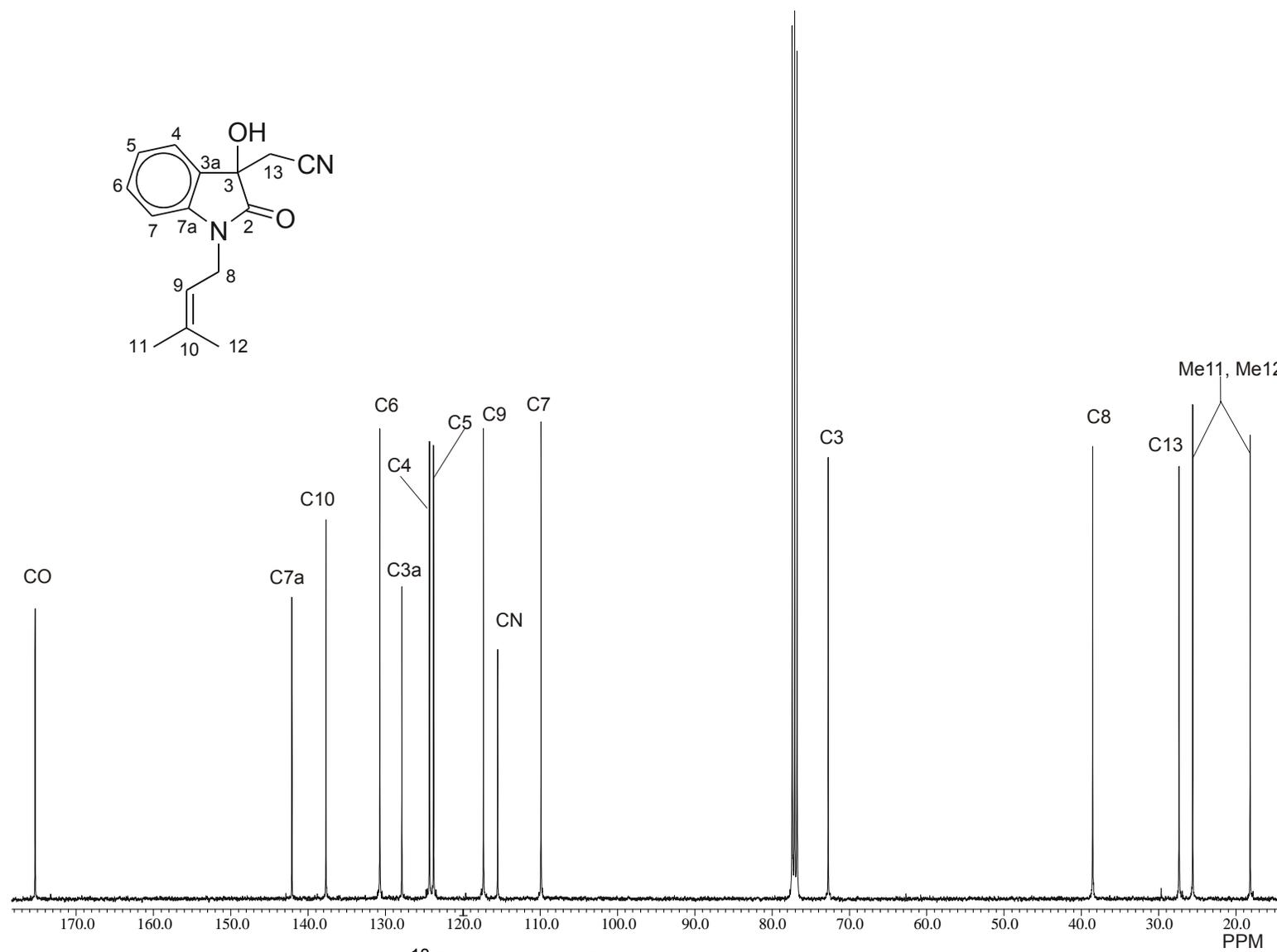


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C de **146** en CDCl_3 a 100 MHz.

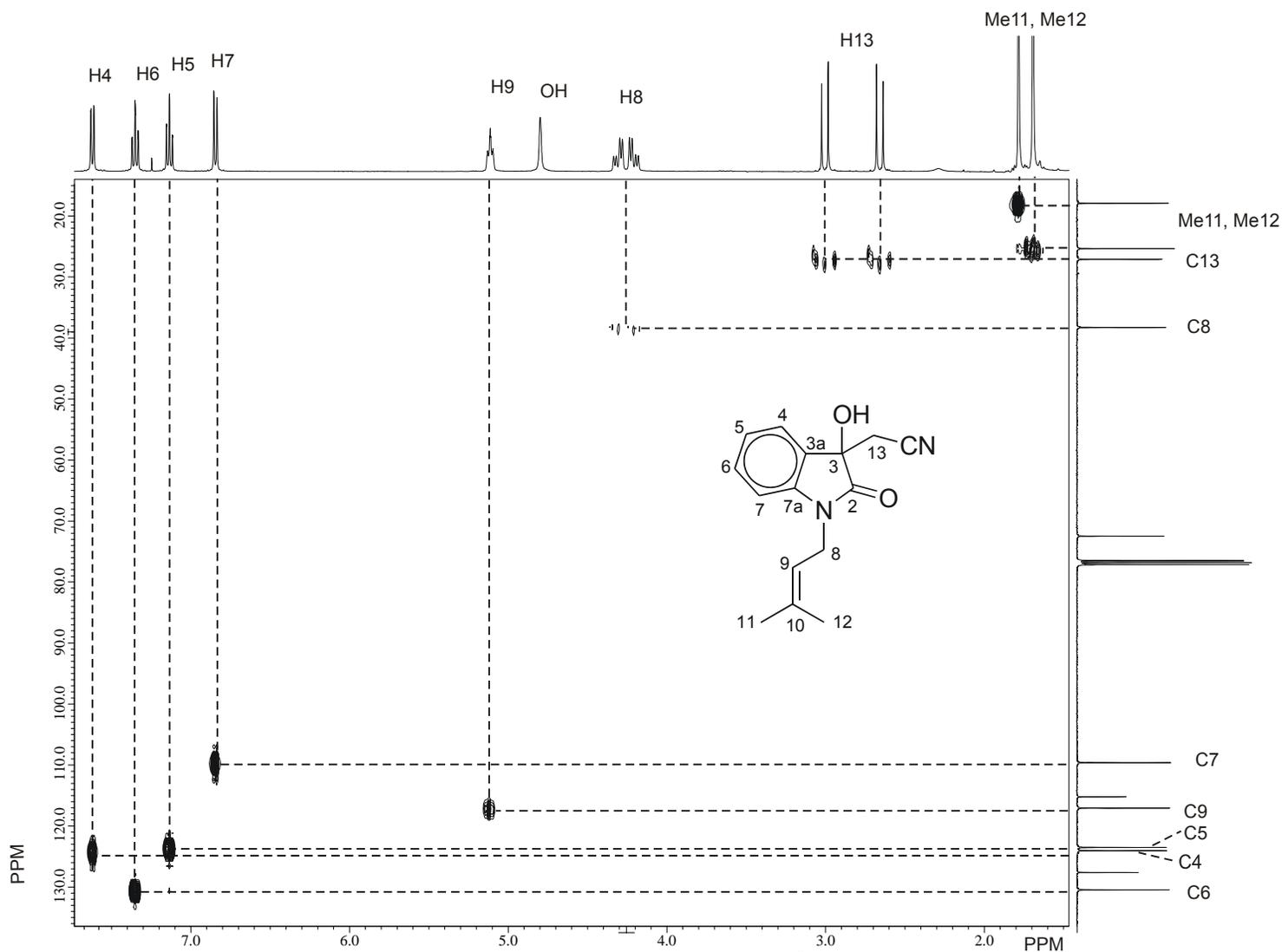


Figura 53. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **146** en CDCl_3 a 400 MHz.

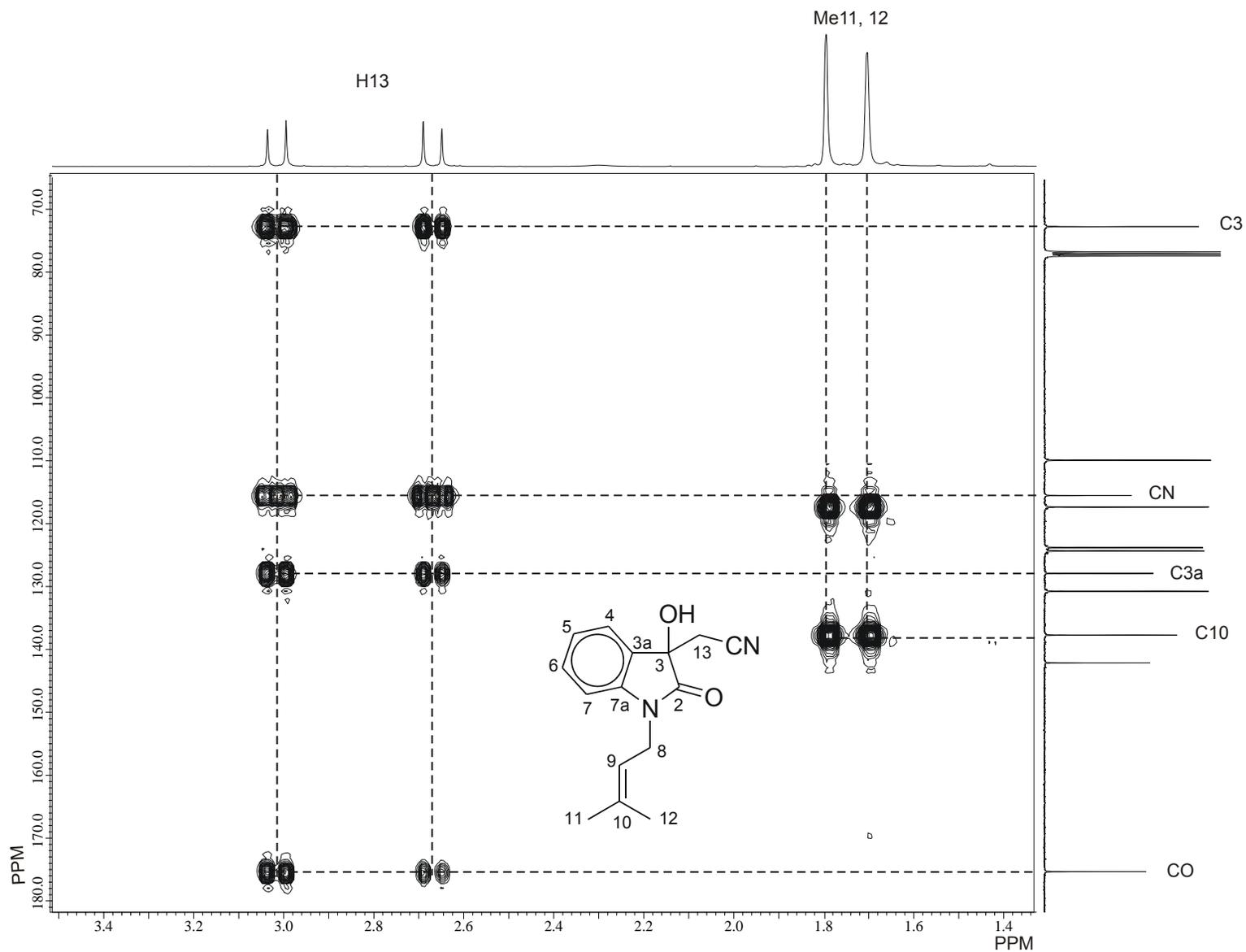


Figura 54. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **146** en CDCl_3 a 400 MHz.

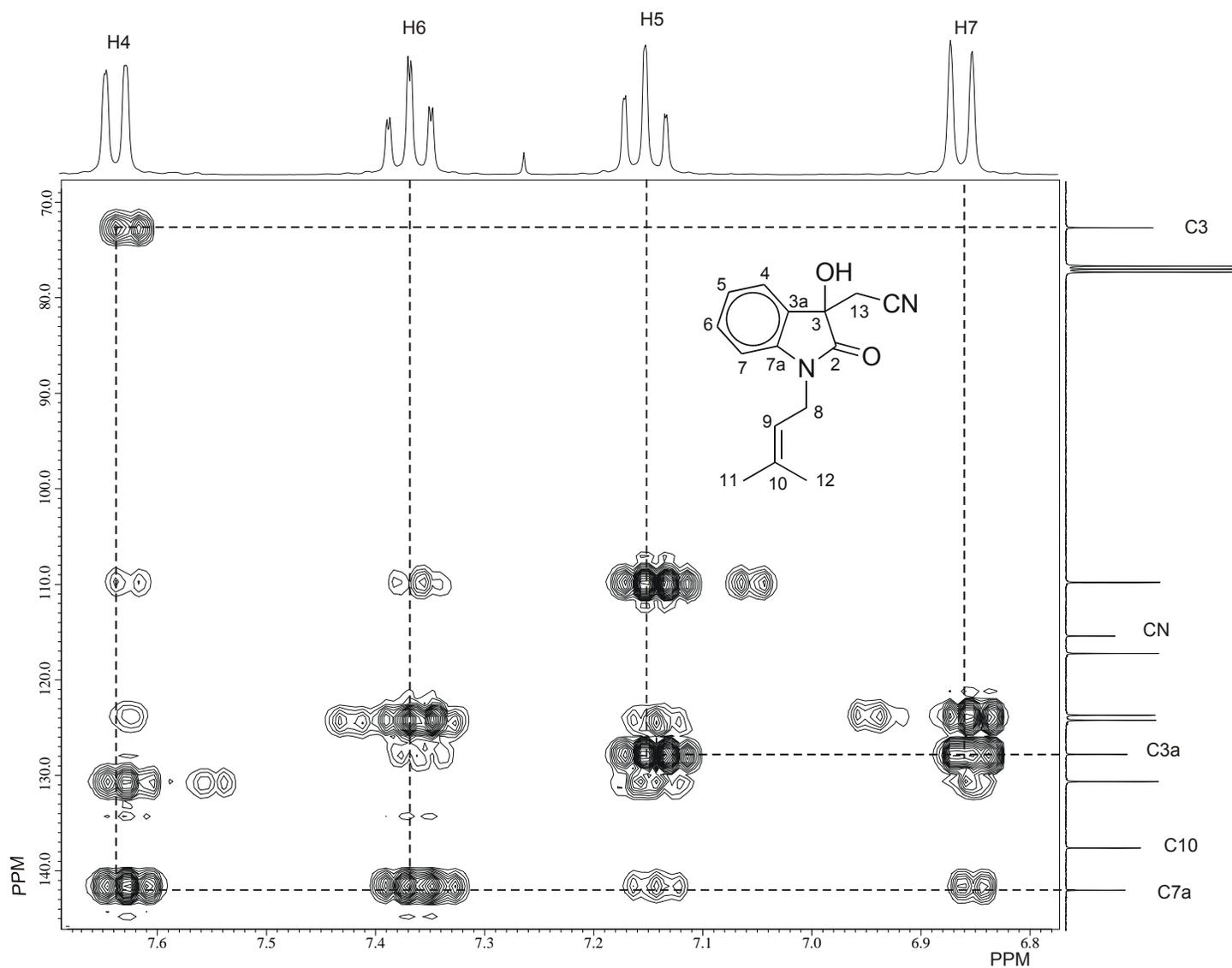


Figura 55. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **146** en CDCl_3 a 400 MHz.

Los hidrógenos aromáticos de **154a** (Figura 56) se asignaron usando los mismos conocimientos que para la asignación de los compuestos **151a,b**. Además, en 5.07 ppm se observa una señal triple ancha ($J = 6.6$ Hz) asignada a H9, en 4.46 ppm se observa una señal ancha que se asignó al grupo OH, ya que intercambia con agua deuterada, en 4.21 y 4.16 ppm se observan dos señales dobles de dobles ($J = 15.4, 6.6$ Hz) asignadas a H8, en 3.57 ppm se observa una señal simple asignada al grupo metilo del éster, en 2.89 y 2.86 ppm se observa un sistema AB ($J = 16.1$ Hz) asignado a los hidrógenos de C13. En 1.74 y 1.67 ppm se observan dos señales simples asignadas a los grupos Me11 y Me12.

Por su lado, el espectro de ^{13}C (Figura 57) se asignó de manera análoga a los casos previos y la asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de **154b,c** (Figuras 83-86, apéndice) se hizo siguiendo la misma metodología que para **154a**.

Las estructuras de los compuestos **154a,b** se verificaron por difracción de rayos X y se muestran en la figura 61. Los datos espectroscópicos de **154b,c** están en la parte experimental.

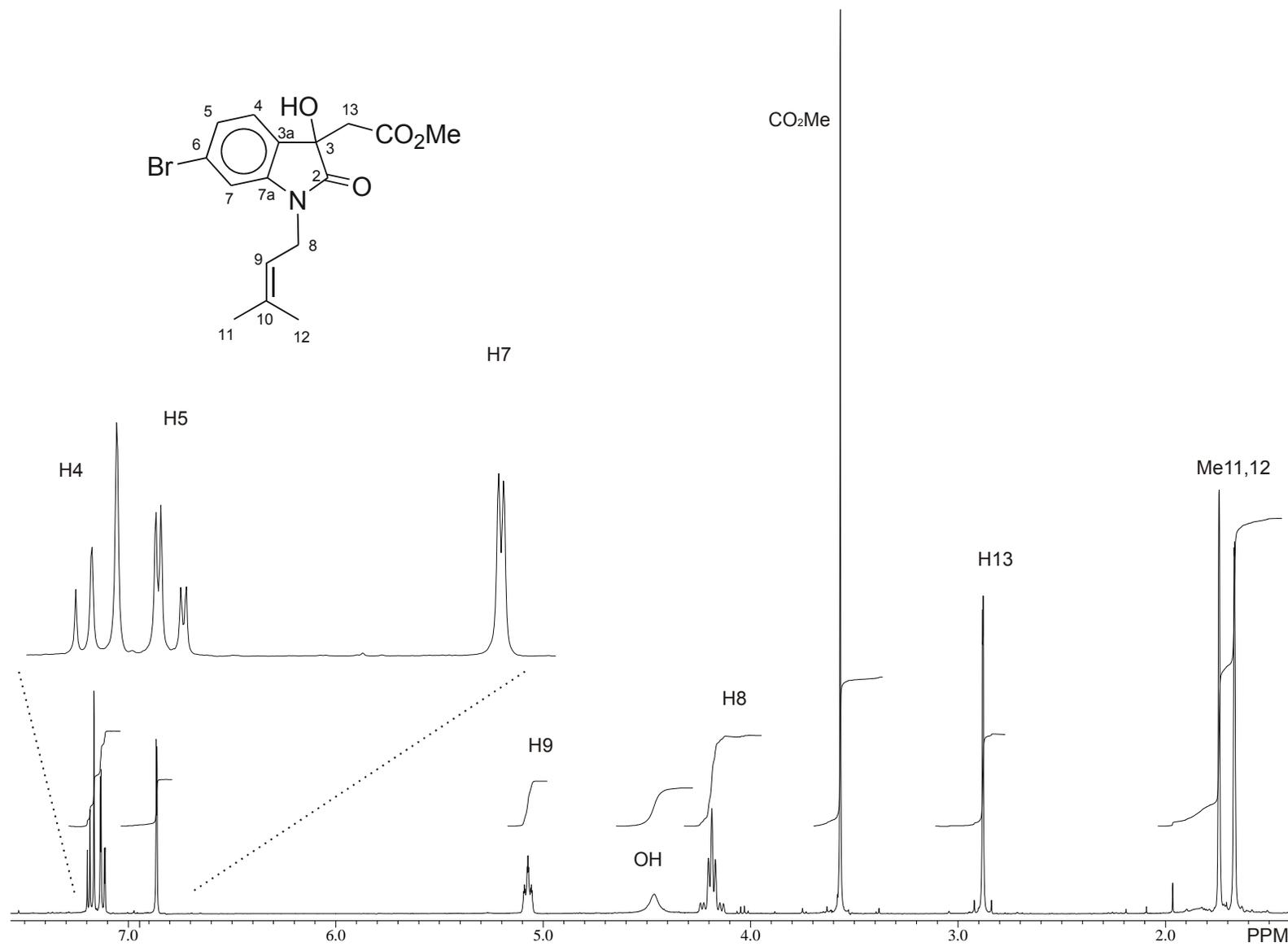
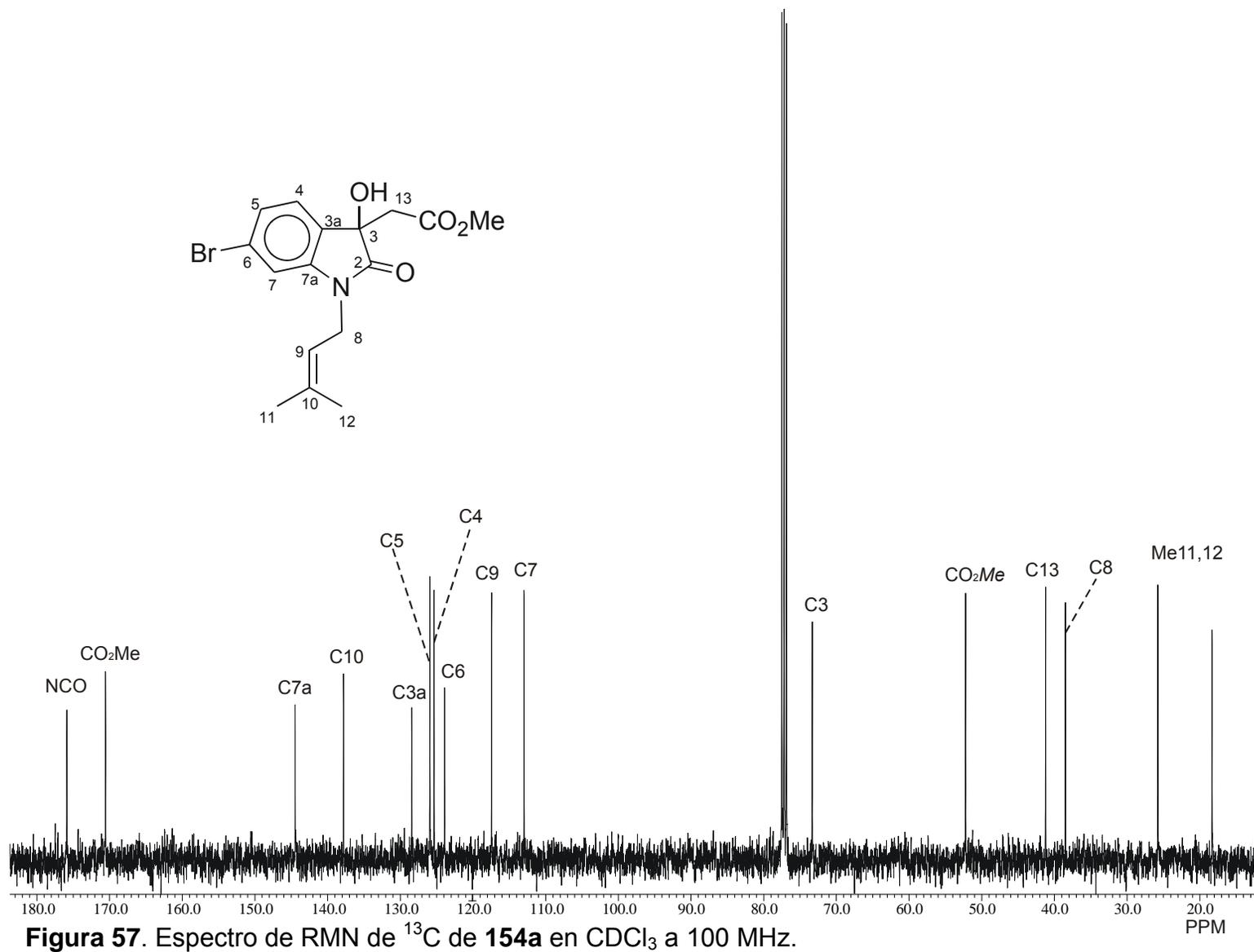


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H de **154a** en CDCl₃ a 400 MHz.



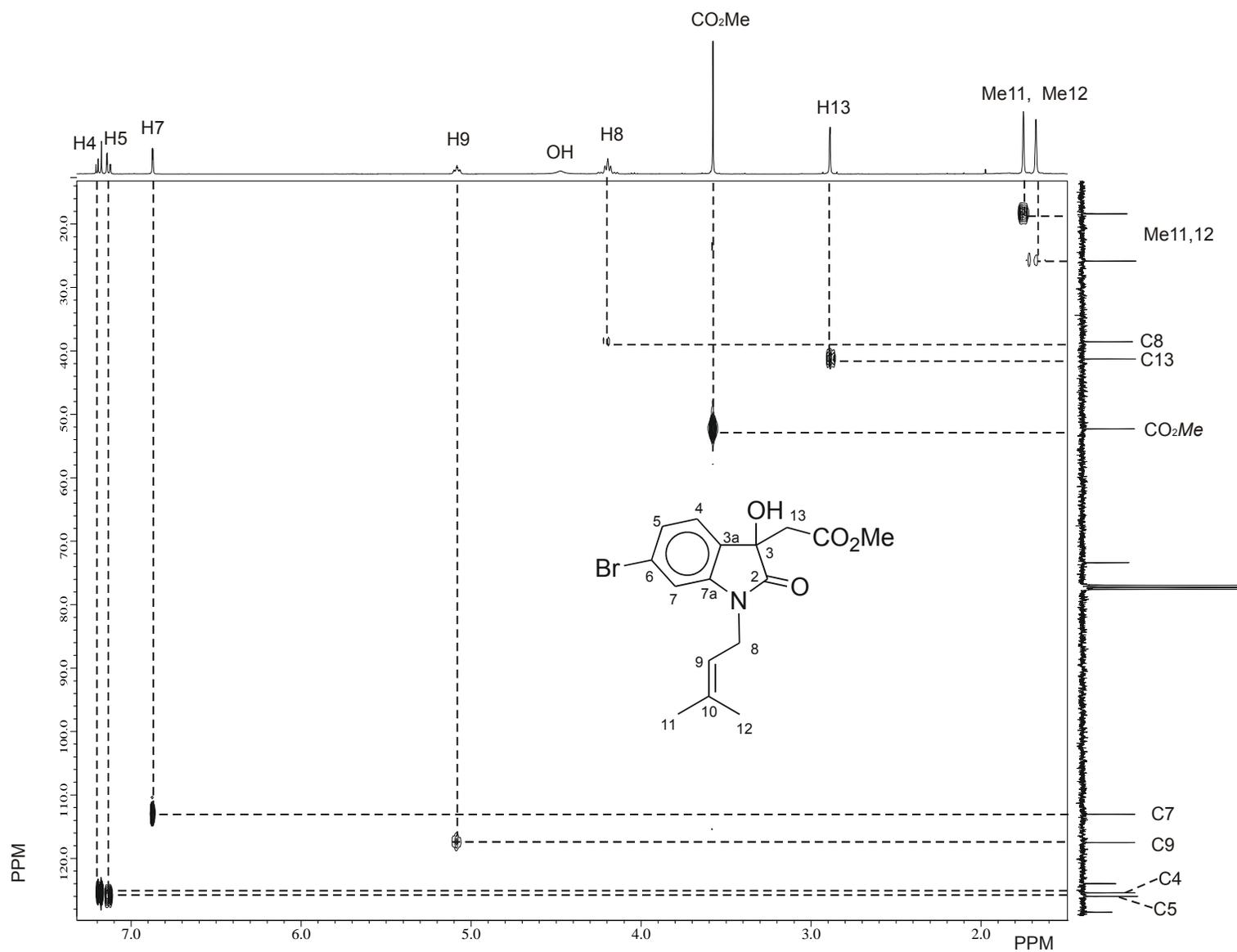


Figura 58. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **154a** en CDCl_3 a 400 MHz.

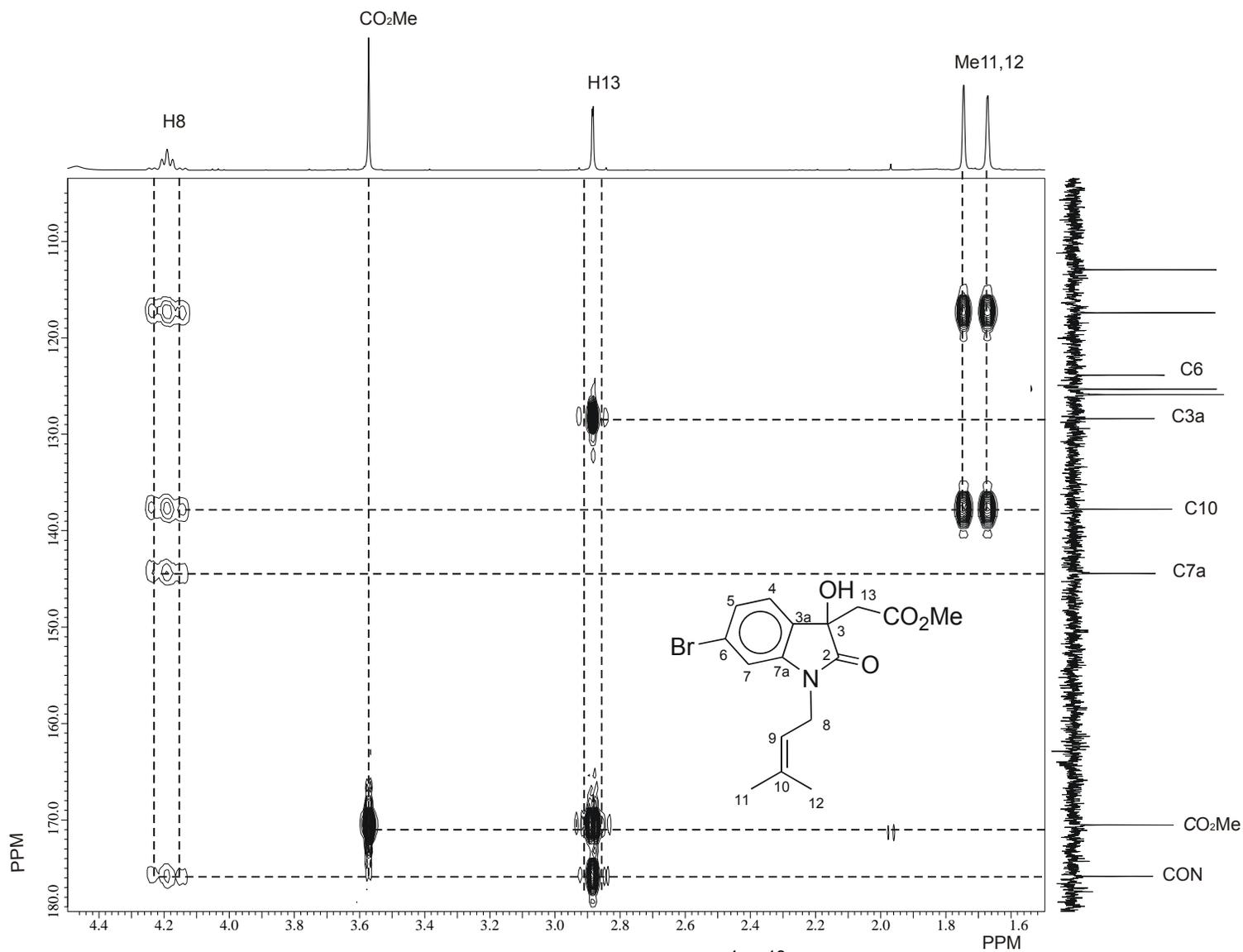


Figura 59. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ¹H-¹³C de **154a** en CDCl₃ a 400 MHz.

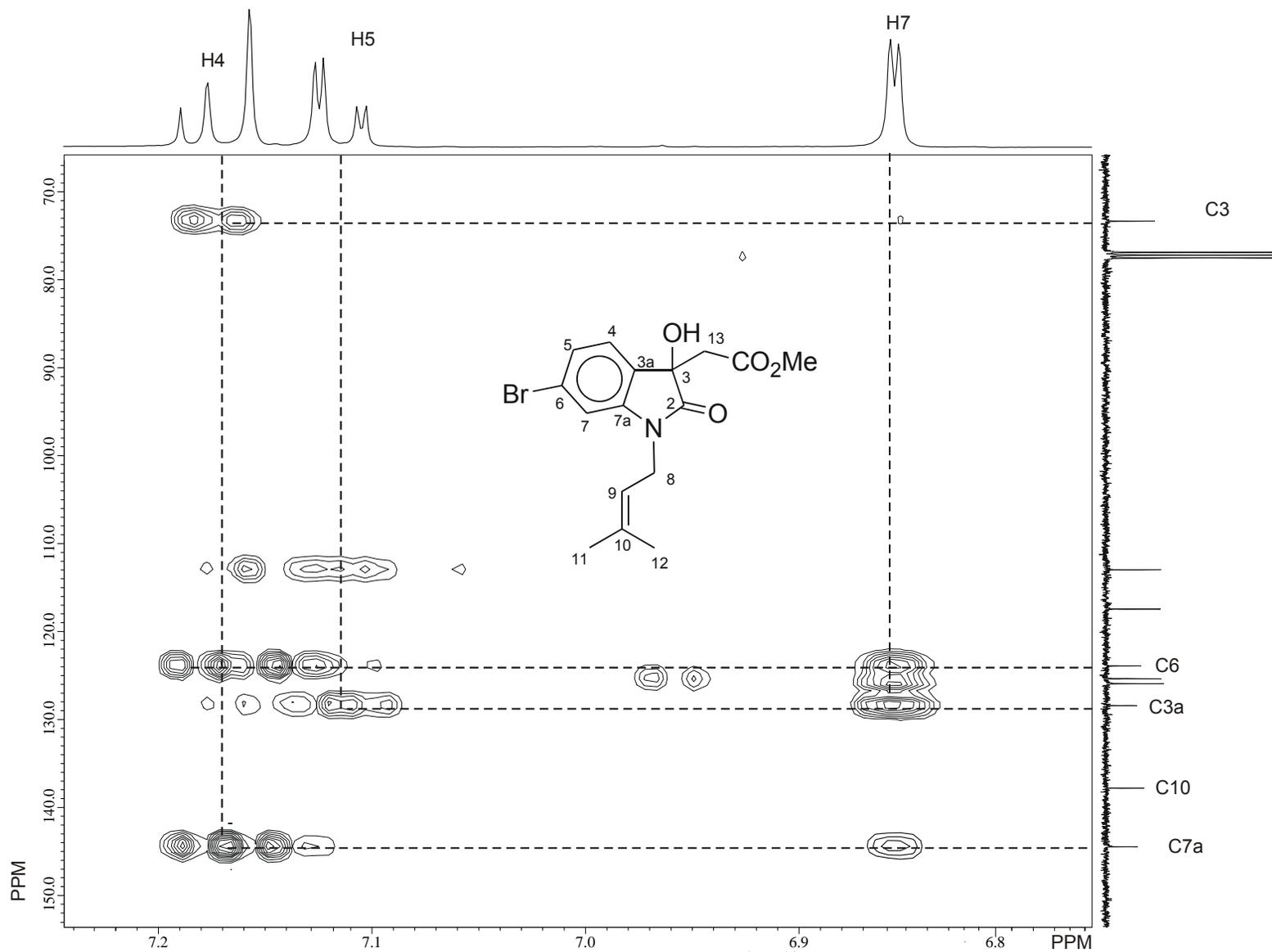
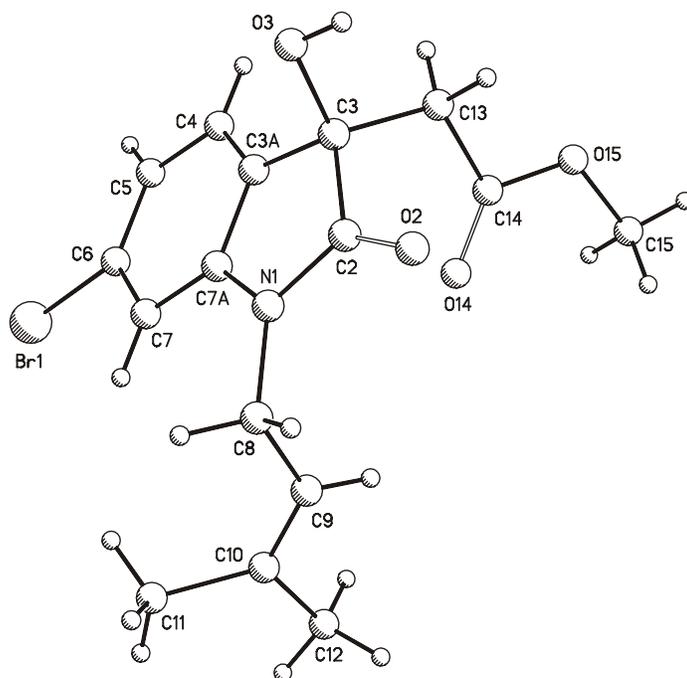
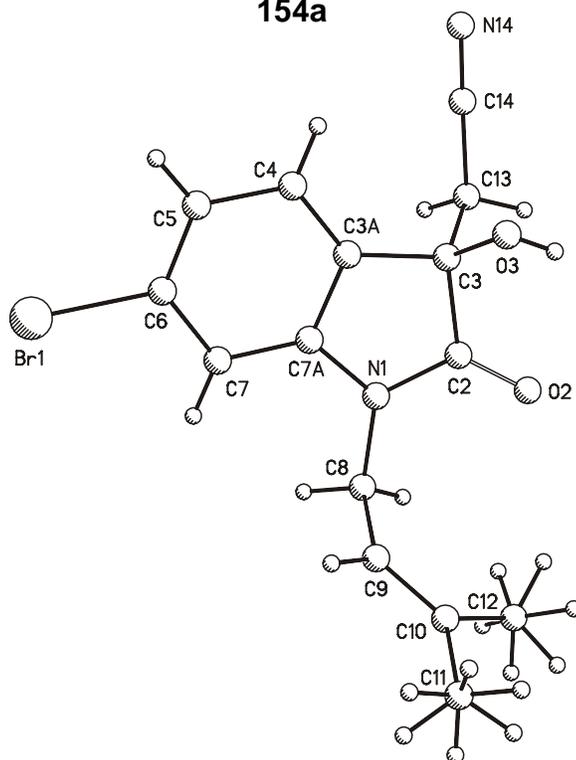


Figura 60. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **154a** en CDCl_3 a 400 MHz.

**154a****154b****Figura 61.** Estructuras de difracción de rayos X de **154a,b**.

5.6.8 Pirroloindoles 148, 149, 155 y 18.

El espectro de RMN de ^1H de **148** (Figura 62) mostró cuatro señales en la región de los hidrógenos aromáticos que fueron asignados como en los casos previos. Además, en 5.19 ppm se observa una señal triple ancha ($J = 6.2$ Hz) que se asignó a H10, en 4.63 ppm se observa una simple que se asignó a H8a. En 3.82 ppm ($J = 15.7, 7.3$ Hz) y 3.75 ppm ($J = 15.8, 6.2$ Hz) se observaron dos señales dobles de dobles asignadas a los hidrógenos C9. En 3.07 ppm se observó una señal simple ancha que se asignó a los grupos OH y NH. En 3.03 ppm ($J = 13.6, 7.0, 2.6$ Hz) y 2.76 ppm ($J = 14.6, 10.6$ y 6.3 Hz) se observaron dos señales dobles de dobles de dobles que se asignaron a los hidrógenos en C2. En 2.17 ppm ($J = 12.8, 6.6, 2.6$ Hz) y 2.11 ppm ($J = 12.8, 10.3, 6.9$ Hz) se observaron dos señales dobles de dobles de dobles que se asignaron a los hidrógenos en C3 y en 1.73 y 1.70 ppm se observaron dos señales simples que se asignaron a los grupos Me12 y Me13.

Las señales del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 63) se asignaron por correlación heteronuclear a uno y varios enlaces como se ha descrito previamente.

El caso del compuesto **149** es similar al del compuesto **148**; la diferencia es la presencia de la señal simple en 2.50 ppm debida a los hidrógenos del grupo metilo de la posición N1 de **149** (Figura 66). El espectro de RMN de ^{13}C de **149** se muestra en la figura 67. Los datos espectroscópicos de **149** se encuentran en la parte experimental.

Los espectros de **155** y **18** se asignaron de manera análoga y se en las figuras 69-73 y sus datos espectroscópicos en la parte experimental.

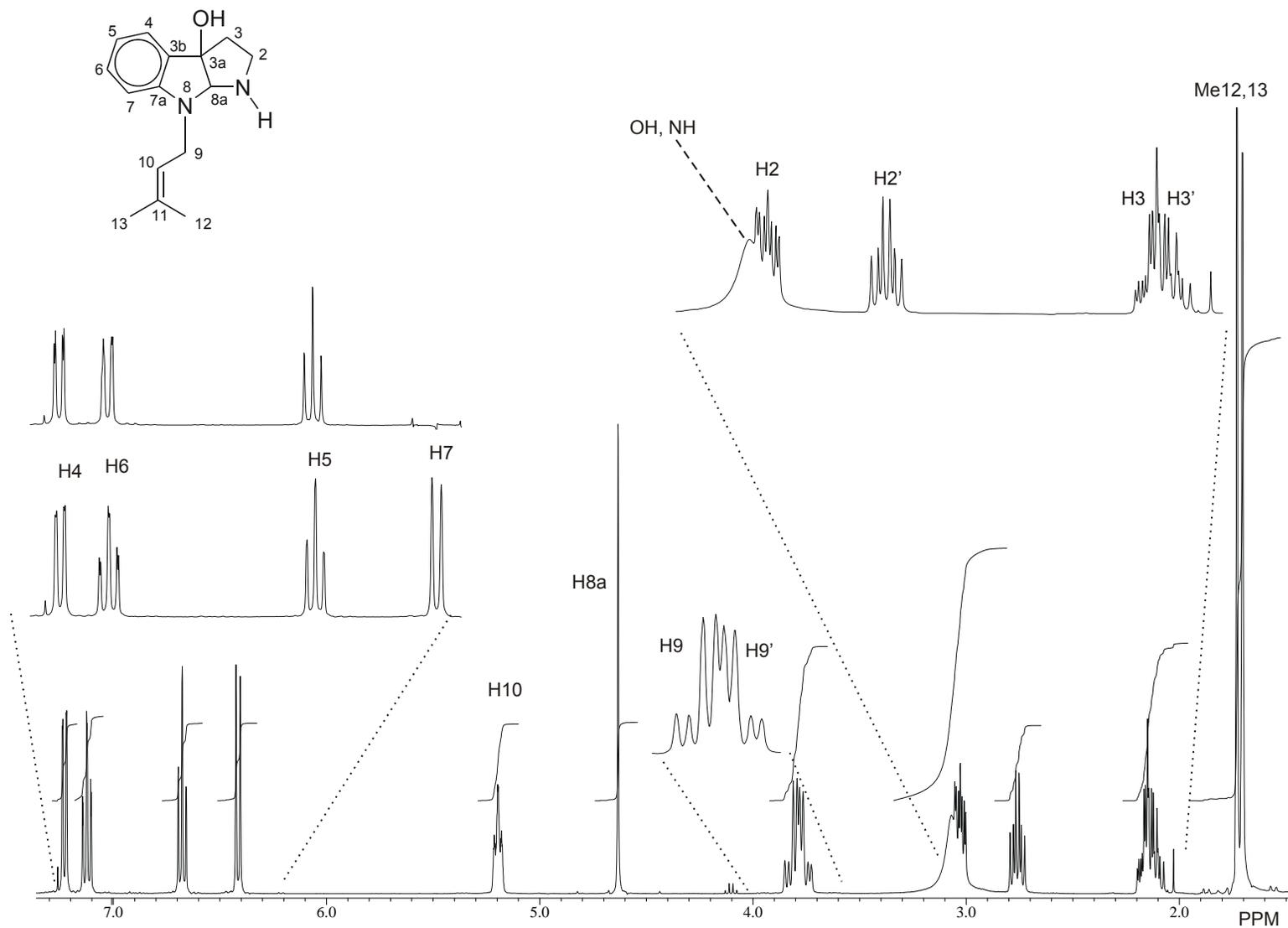


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H de **148** en CDCl_3 a 400 MHz.

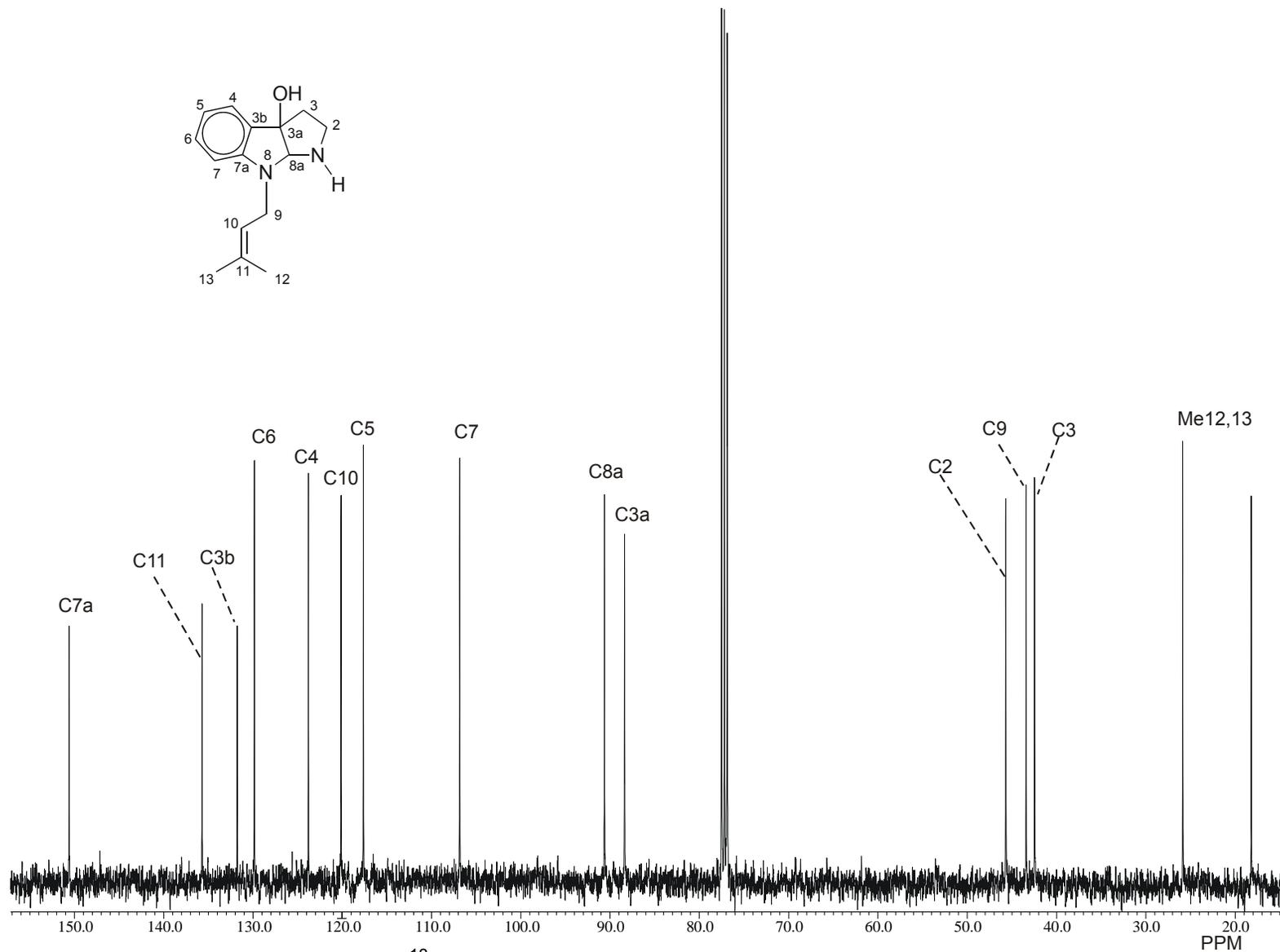


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C de **148** en CDCl_3 a 100 MHz.

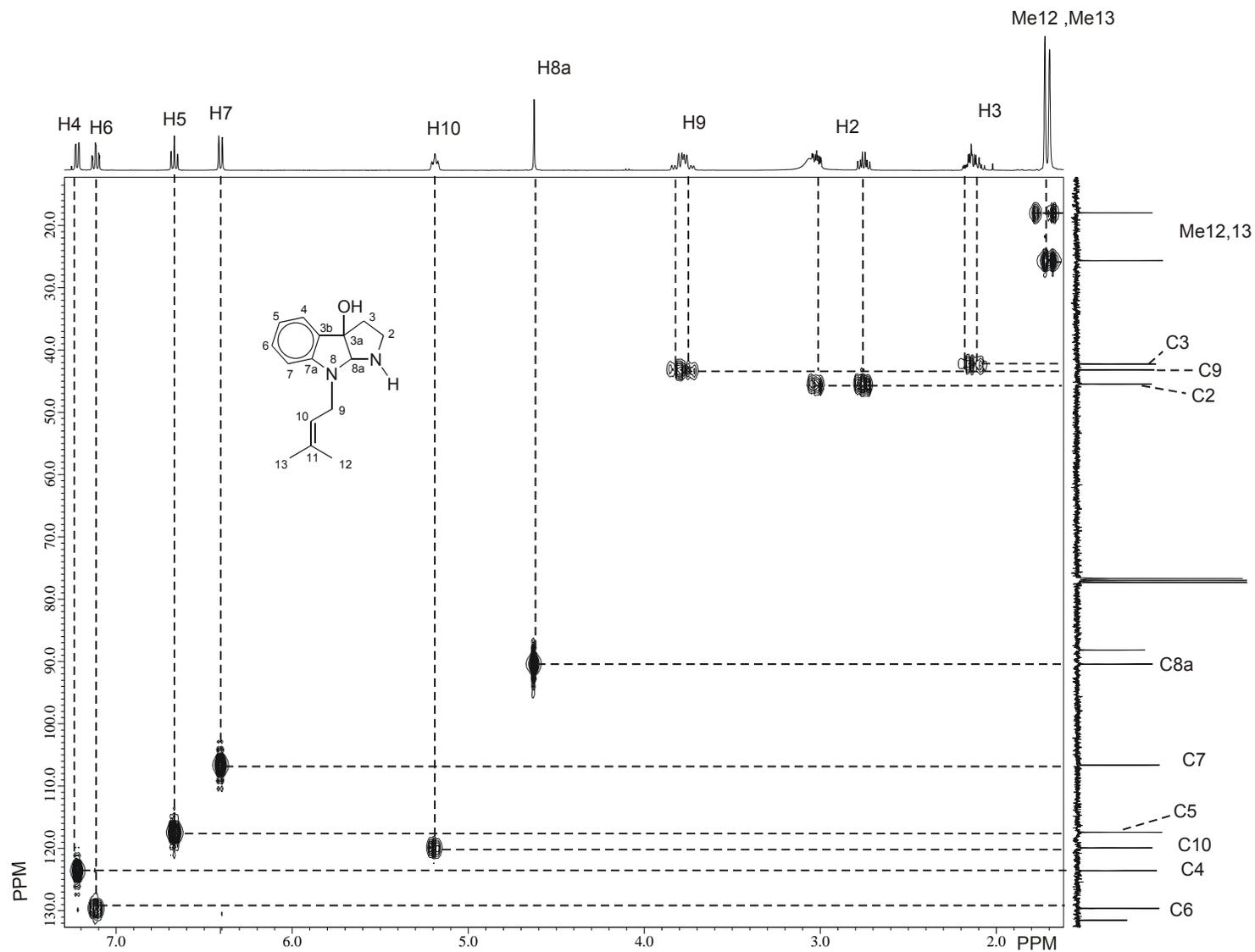


Figura 64. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **148** en CDCl_3 a 400 MHz.

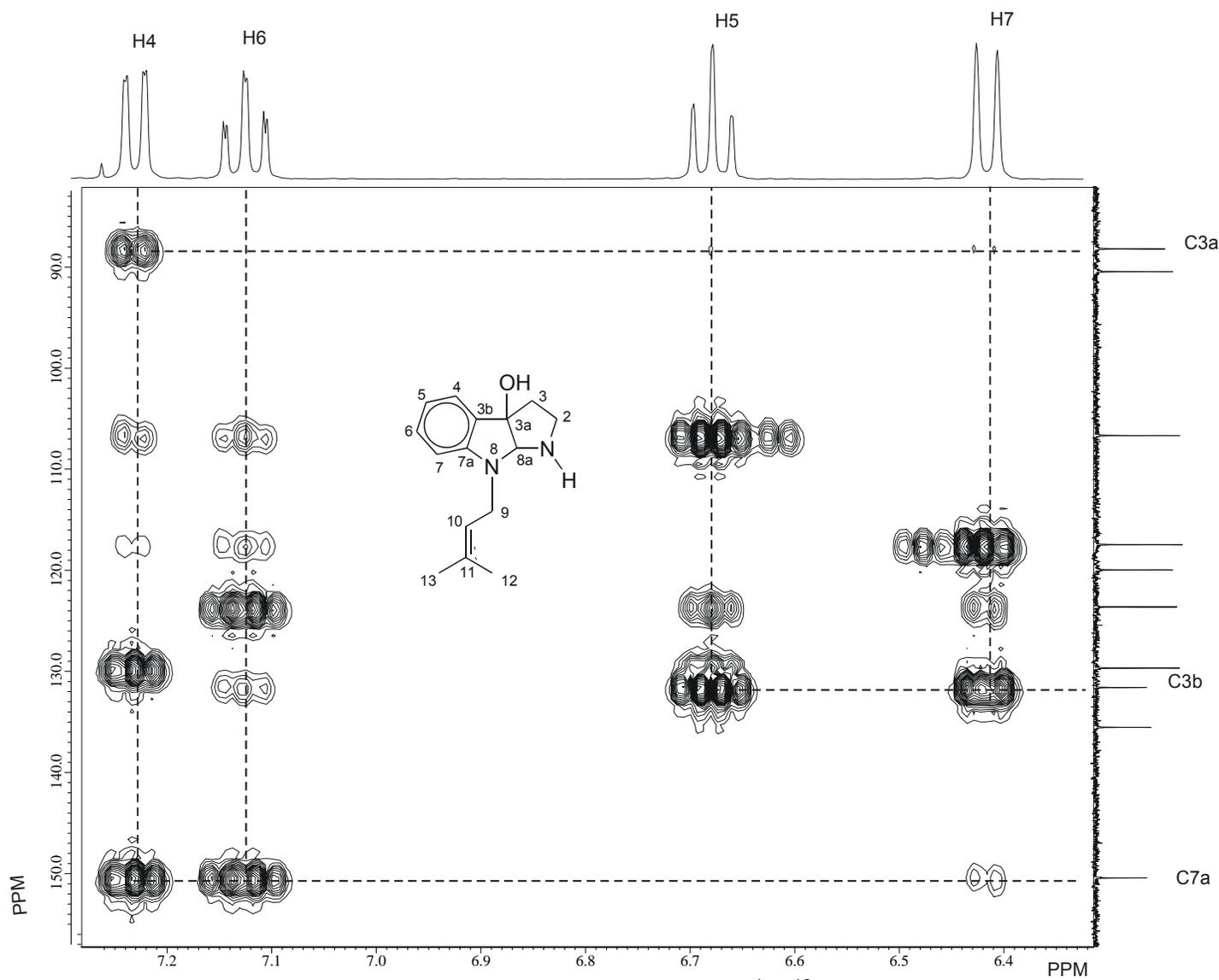


Figura 65. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **148** en CDCl_3 a 400 MHz.

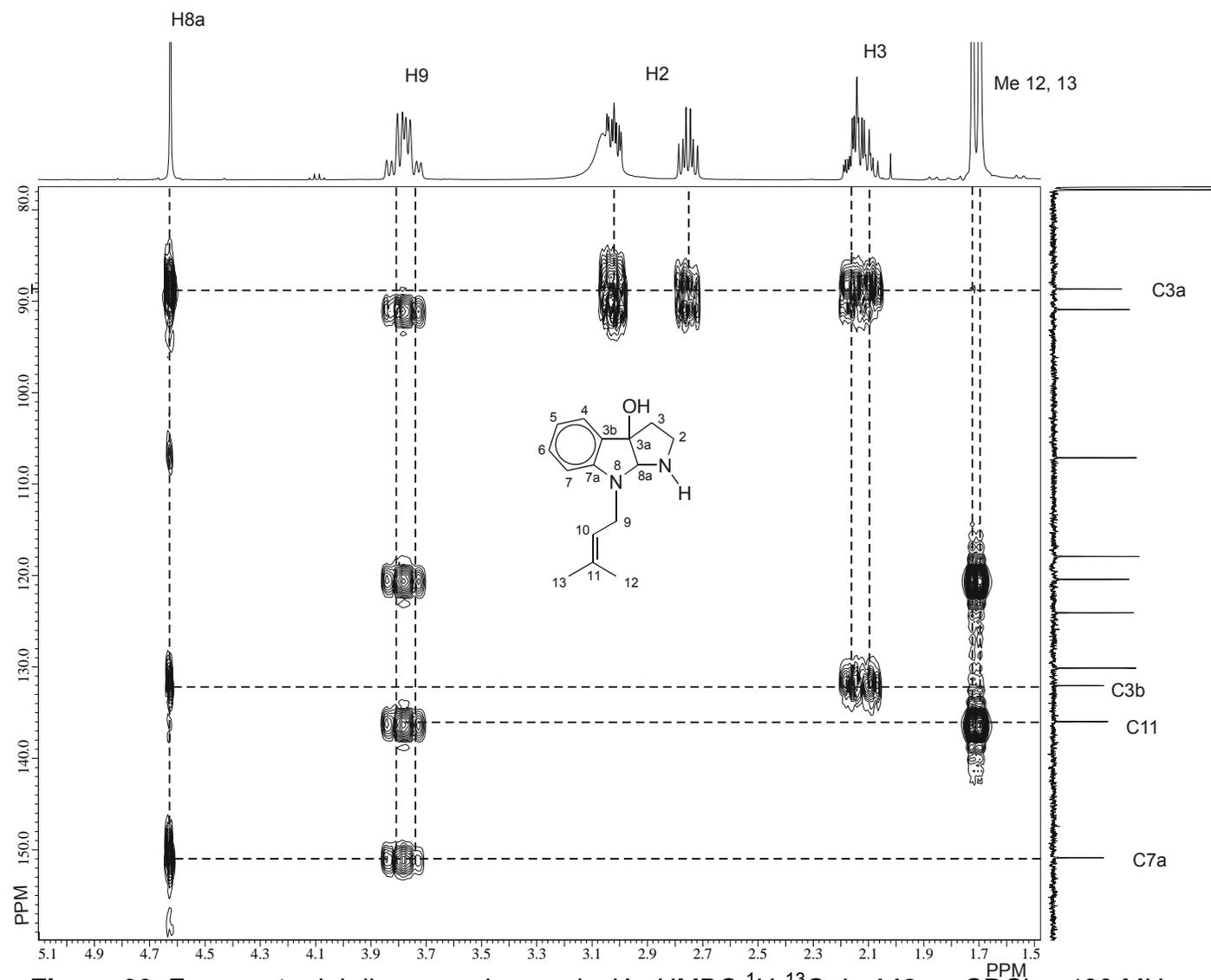


Figura 66. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **148** en CDCl_3 a 400 MHz.

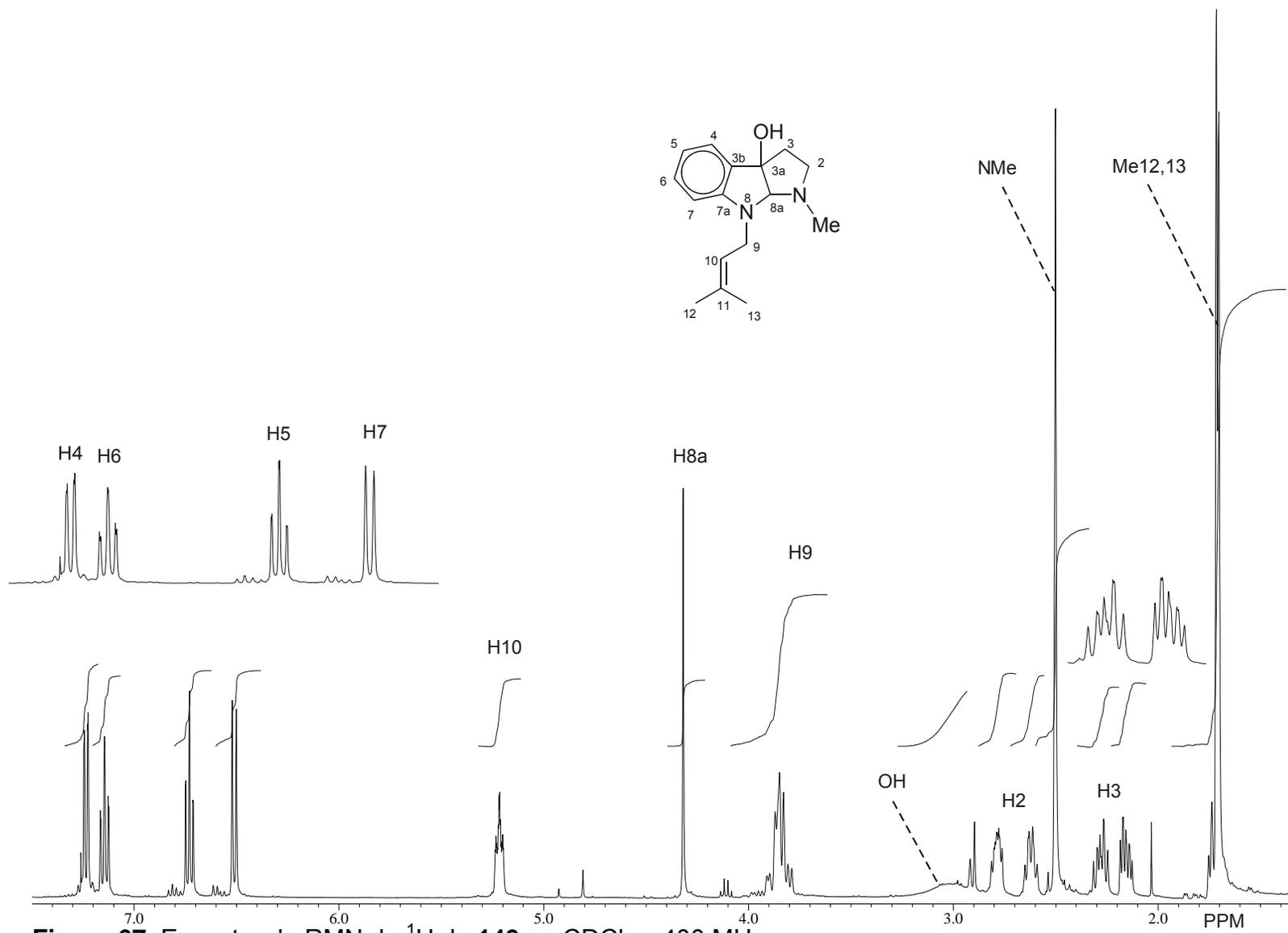
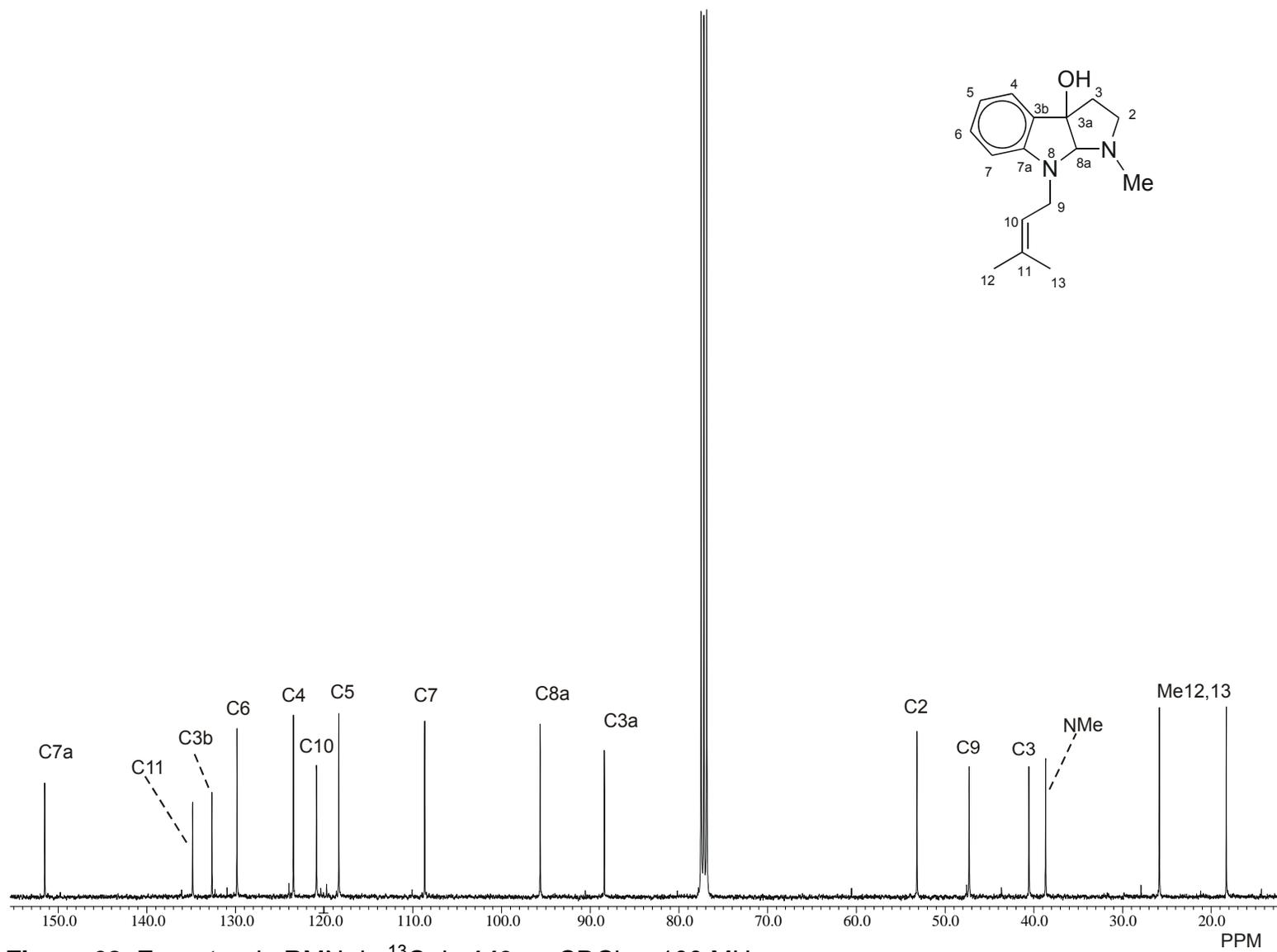


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H de **149** en CDCl_3 a 400 MHz.



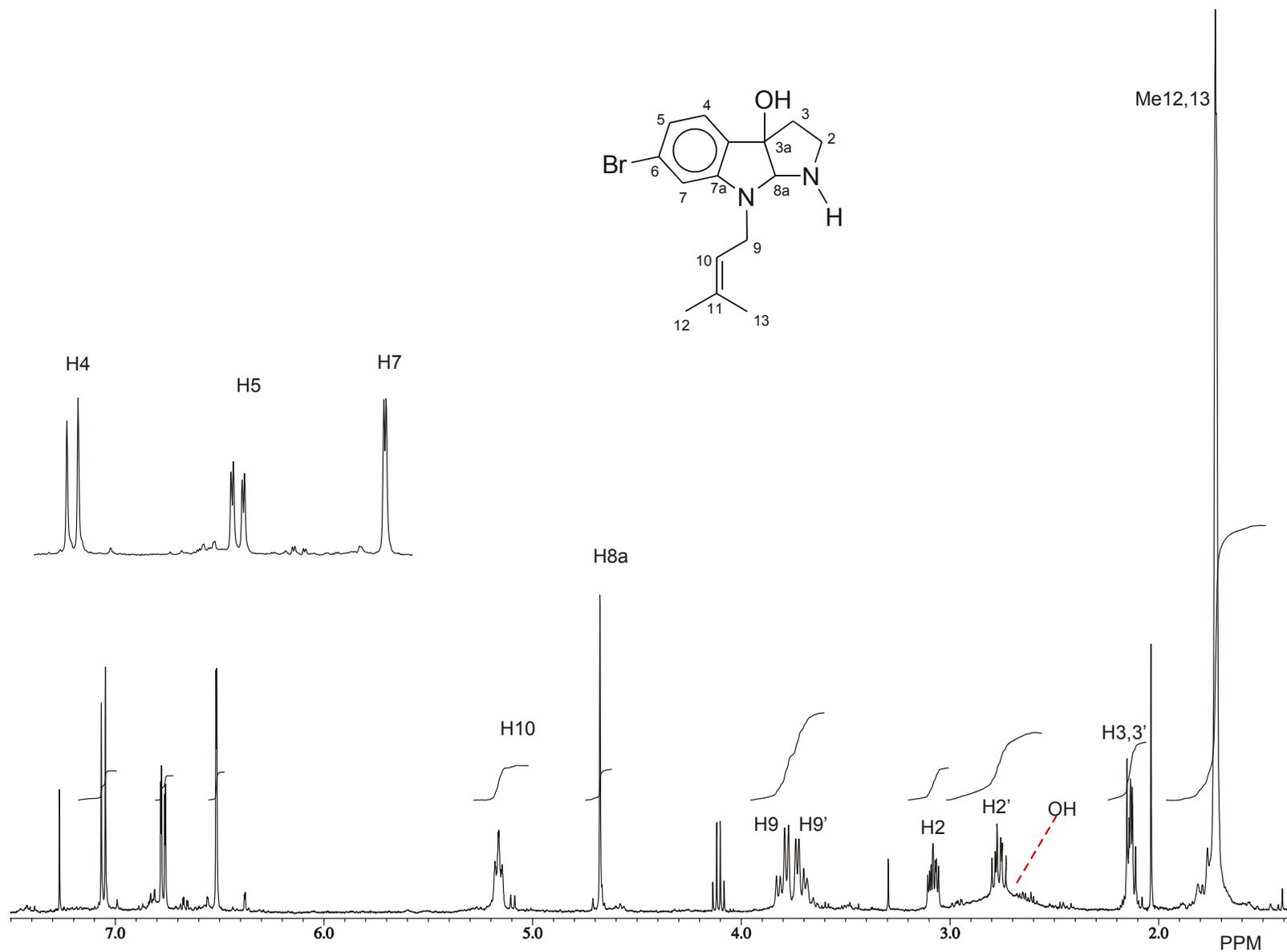


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H de **155** en CDCl_3 a 400 MHz.

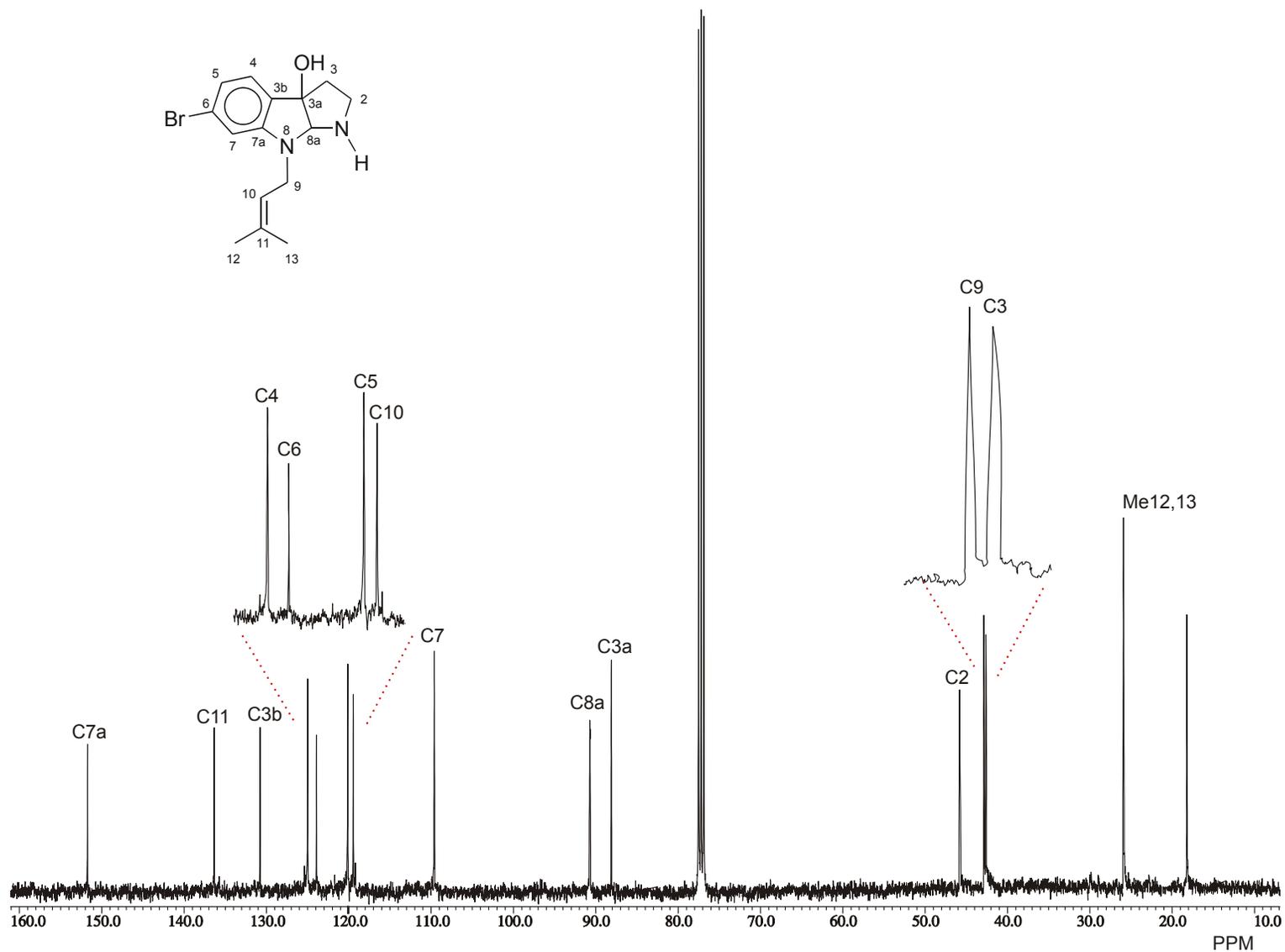


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C de 155 en CDCl_3 a 100 MHz.

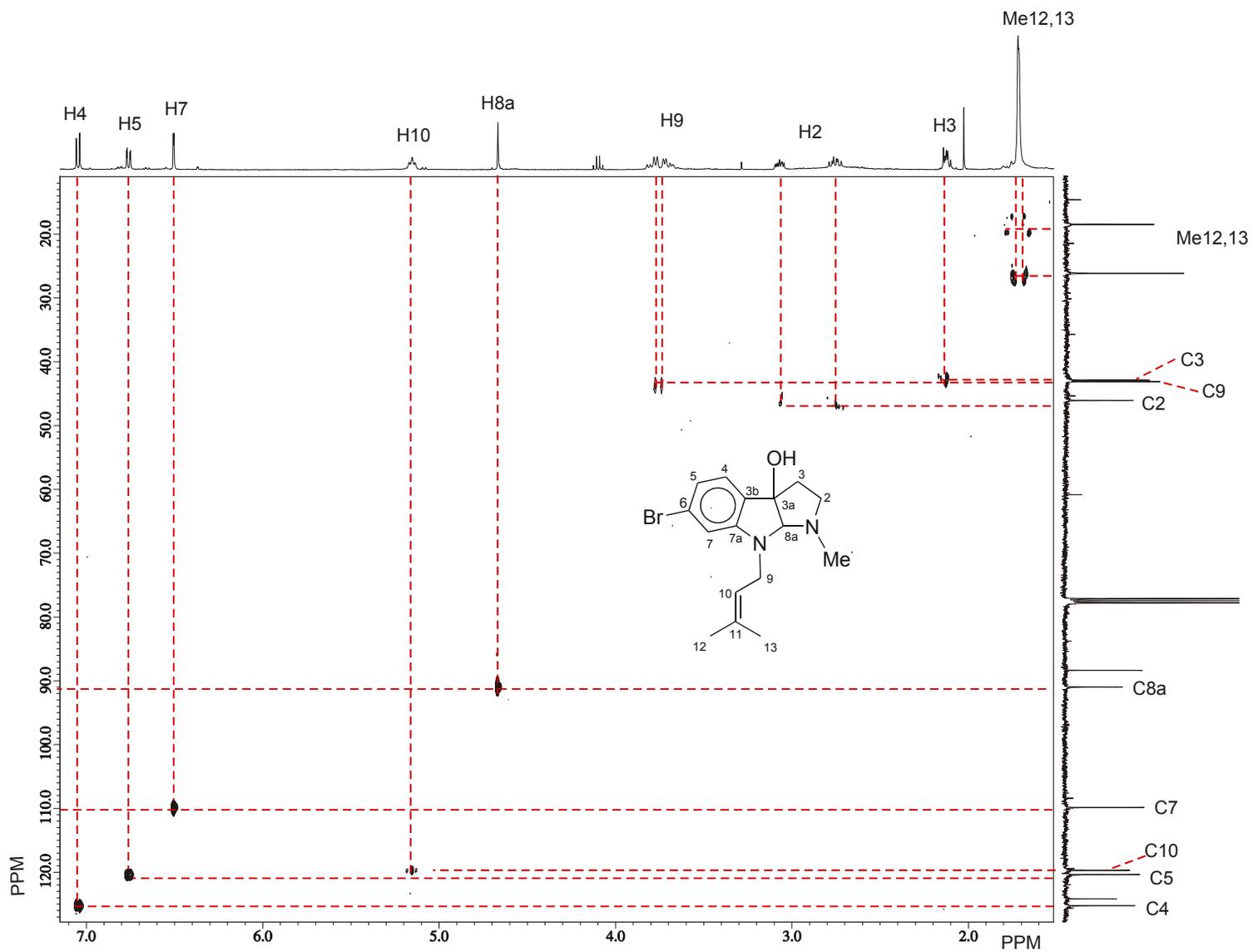


Figura 71. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de 155 en CDCl_3 a 400 MHz.

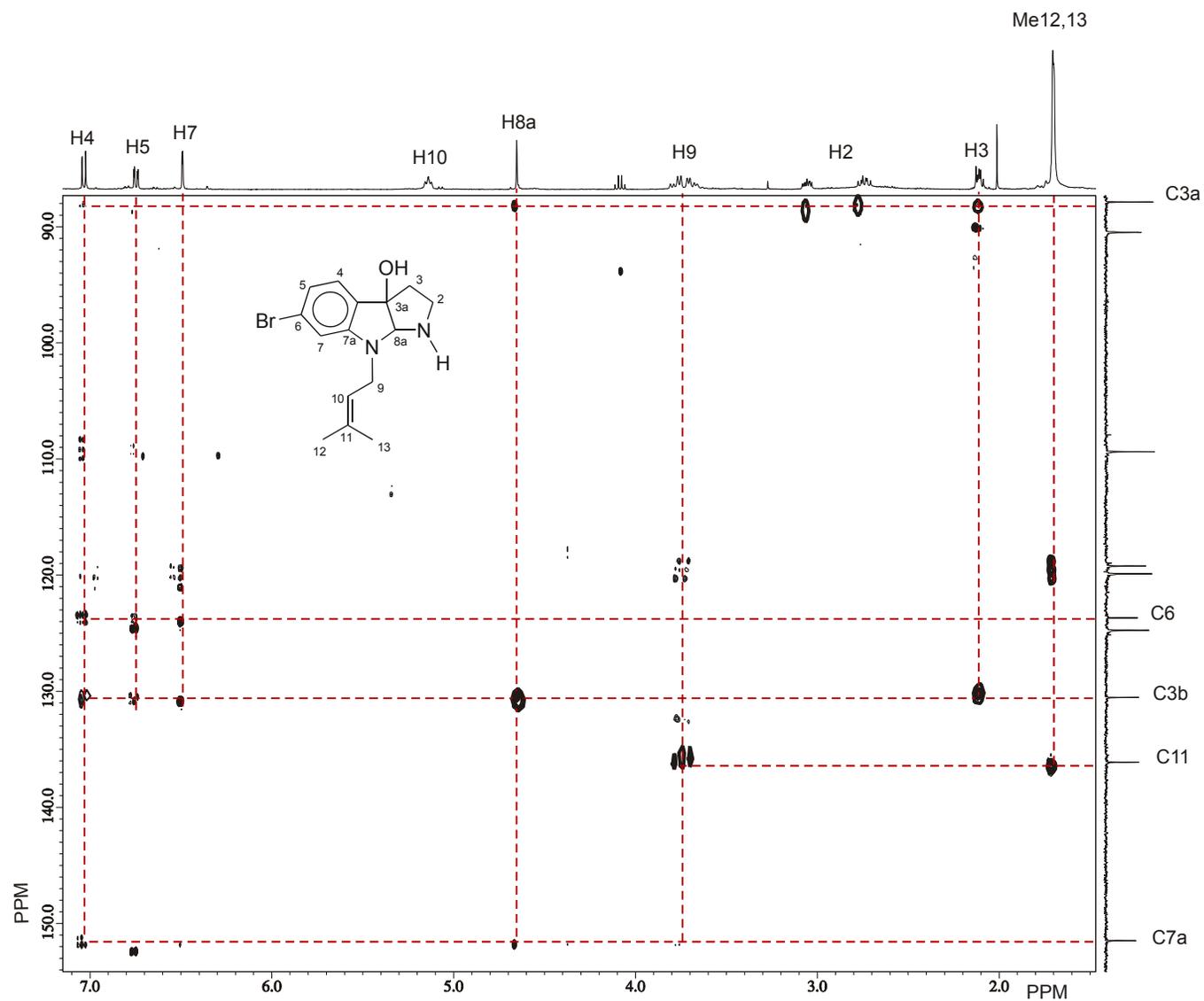


Figura 72. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **155** en CDCl_3 a 400 MHz.

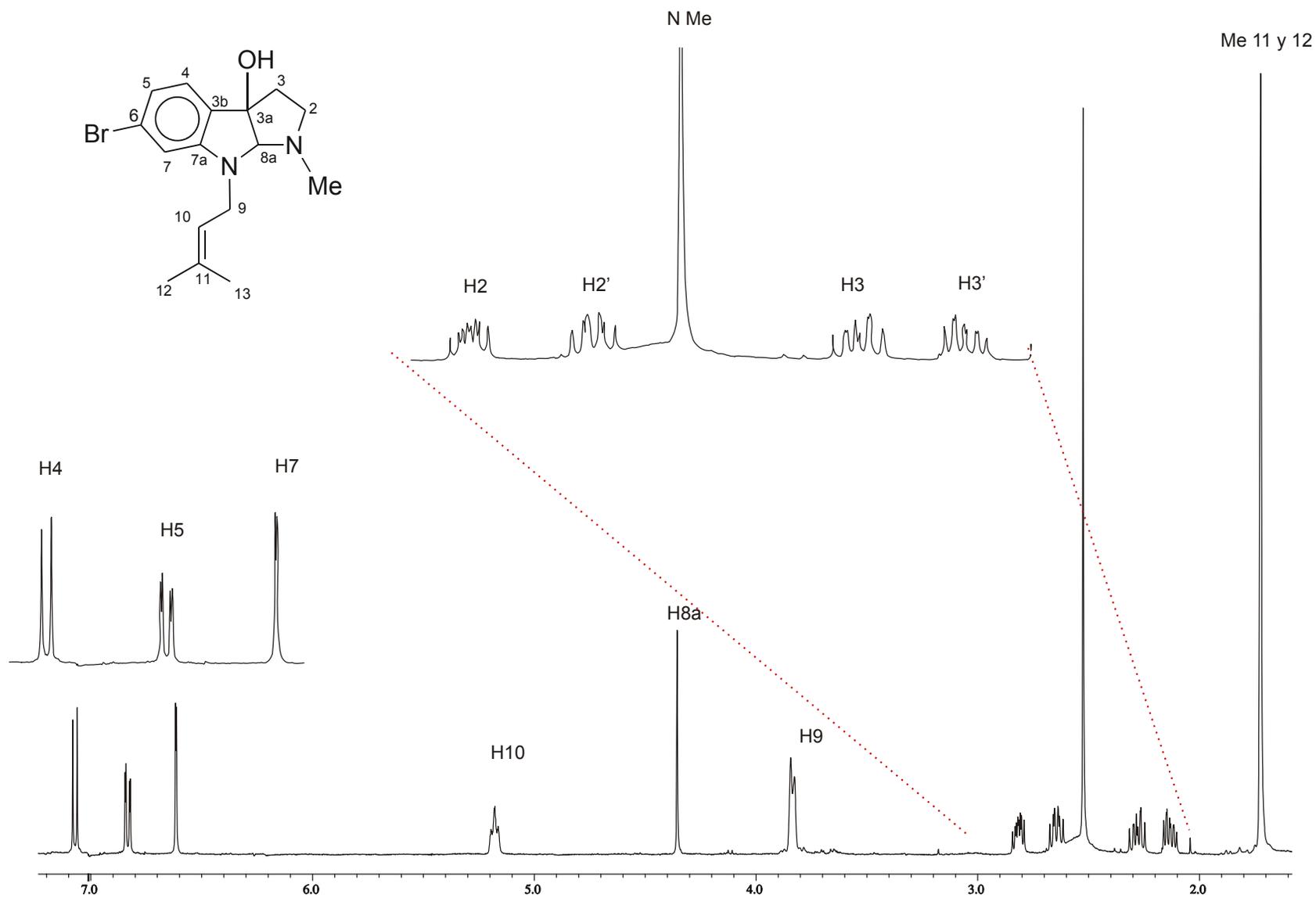
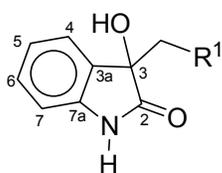


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H de **18** en CDCl_3 a 400 MHz.

6 CONCLUSIONES

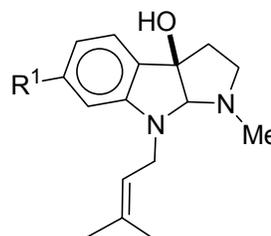
En el presente trabajo se desarrolló una metodología práctica para la obtención directa de 3-hidroxioxindoles, a partir de derivados indólicos u oxindólicos, empleando DMD generado *in situ*, como agente oxidante. Esta metodología permitió la síntesis total de los productos naturales **10**, **14** y **18**, de los cuales **14** y **18** fueron sintetizados por primera vez. Así mismo se llevó a cabo la síntesis formal de **15**.



10: R¹ = CO₂Me

14: R¹ = CN

15: R¹ = CH₂NHMe

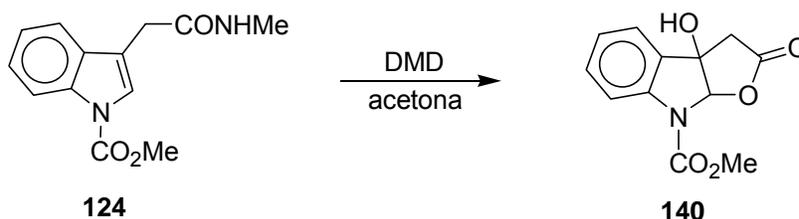


18: R¹ = Br

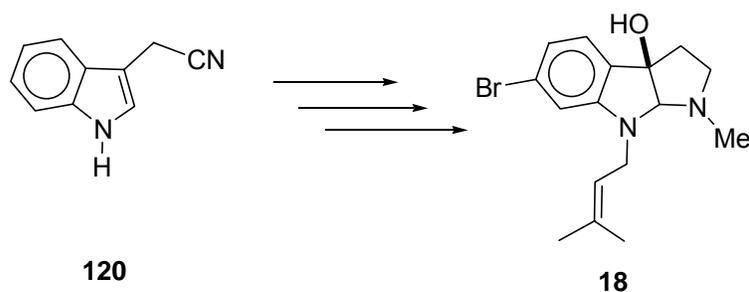
149: R¹ = H

La síntesis de **10** y **14** resultó de gran relevancia, ya que a partir de éstos se llevó a cabo la síntesis del compuesto **149**, el cual es análogo al producto natural **18**.

La oxidación de **124** permitió obtener directamente el compuesto **140** que contiene el esqueleto furoindólico y que podría utilizarse posteriormente como compuesto intermediario en la síntesis de otros productos naturales.



El planteamiento de esta metodología permitió llevar a cabo la primer síntesis total del (\pm)-flustraminol B (**18**) en 6 pasos reacción a partir del acetonitrilindol (**120**) en rendimiento global del 16%.



Se estableció el mecanismo de reacción de oxidación de los *N*-carbometoxindoles y los 2-oxindoles empleando DMD.

Se incluye la descripción espectroscópica de 21 compuestos nuevos.

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Generalidades

Los compuestos sintetizados se purificaron a través de columna cromatográfica rápida (flash)⁴⁵ utilizando sílica gel 60 de Merk de 230-400 mallas. La cromatografía analítica en capa fina (CCF) se hizo usando placas de aluminio con sílica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) con indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi B540 utilizando tubos capilares abiertos y no están corregidos. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 2000 FT-IR. Los espectros de masa se determinaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989A. Los espectros de masa de alta resolución se determinaron en un espectrómetro JEOL JMS-SX 102A. El análisis elemental se determinó en un analizador elemental Perkin Elmer 2400 Serie PCII. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrómetro JEOL Eclipse+ 400 a 400 y 100 MHz, respectivamente, empleando CDCl₃, DMSO-*d*₆, CD₃OD y acetona-*d*₆ como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en ppm a frecuencias altas a partir del TMS y las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz. La determinación estructural por difracción de rayos X de monocristal se realizó utilizando un difractorómetro Bruker Smart 6000 CCD. Se colectaron un total de 1321 marcos de reflexión con un barrido de 0.3° y un tiempo de exposición de 10 s por marco usando radiación de Mo ($\lambda = 0.7073 \text{ \AA}$) y los datos fueron procesados con el programa de computo SAINT provisto en el equipo. Las estructuras se resolvieron usando métodos directos con el programa SHELXS-97⁴⁶ para **14**, **135**, **145**, **150a** y **154a**, mientras que para **151a** y **154b** se utilizó el programa SIR02⁴⁷. Ambos programas están incluidos en el programa WINGX⁴⁸. Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de

hidrógeno fueron refinados isotrópicamente. Para la purificación de algunos de los compuestos se utilizó gel de sílice y cromatofolios impregnados con AgNO_3 ⁴⁹.

7.1.1 Preparación de gel de sílice impregnada con AgNO_3 .

Se disolvieron 1.5 g de AgNO_3 en 40 mL de CH_3CN , se adicionaron 8.5 g de gel de sílice y la mezcla se homogeneizó mediante agitación. El disolvente se evaporó a presión reducida hasta sequedad y el gel de sílice impregnado con AgNO_3 se guardó en frasco ámbar hasta su utilización. La columna empacada con esta sílice se protege de la luz visible con cartoncillo negro durante el proceso cromatográfico.

7.1.2 Preparación de las placas impregnadas con AgNO_3 .

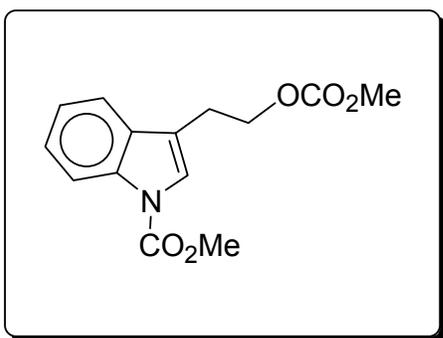
Se disuelven 850 mg de AgNO_3 en 6 mL de CH_3CN , las placas cromatográficas se impregnan empleando un aplicador de algodón humedecido con esta solución y se secan con aire caliente antes de aplicar la muestra.

7.2 Obtención de los carbamatos 122-126.

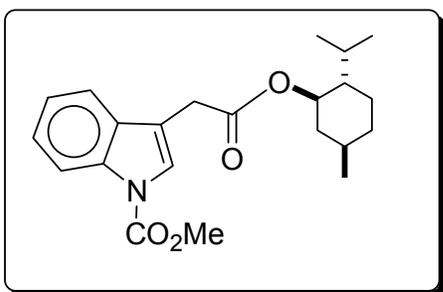
7.2.1 Procedimiento general para la obtención de 122-124.

Una solución del indol apropiado **117**, **119** ó **121** (16.4 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (246 μL , 0.250 g, 0.1 equivalentes) en Me_2CO_3 (50 mL) se agitó bajo reflujo durante 26 h para **117** y 33 h para **119** y **121**. Posteriormente la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se adicionaron 50 mL de AcOEt . La fase orgánica se lavó con solución saturada de

NH₄Cl (2 x 30 mL) y con solución saturada de NaCl (2 x 30 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los productos crudos resultantes de **122-124** se purificaron por cromatografía flash en sílica gel usando como eluyente hexano/AcOEt (3:2 v/v) para **122** y **123** y AcOEt para **124**.

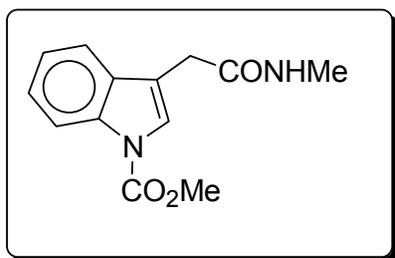


3-(2-Carbomethoxietoxil)-1-carbomethoxy-1H-indol (122). Obtenido a partir de **119** (2.64 g) como aceite amarillo (3.27 g, 72%). **RMN de ¹H**, DMSO-*d*₆, δ 8.08 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H7); 7.64 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H4); 7.56 (1H, s, H2); 7.34 (1H, td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, H6); 7.26 (1H, td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, H5); 4.36 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H9); 3.97 (3H, s, NCO₂CH₃); 3.67 (3H, s, OCO₂CH₃); 3.02 (2H, td, *J* = 6.9, 1.1 Hz, H8). **RMN de ¹³C**, DMSO-*d*₆, δ 155.1 (OCO₂Me); 150.8 (NCO₂Me); 134.8 (C7a); 130.0 (C3a); 124.6 (C6); 123.1 (C2); 122.7 (C5); 119.2 (C4); 117.1 (C3); 114.6 (C7); 66.6 (C9); 54.5 (OCO₂CH₃); 53.9 (NCO₂CH₃); 23.8 (C8). IR (película) ν_{\max} 2958, 1747, 1457, 1381, 1264 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 277 (M⁺, 12), 201 (100), 144 (22), 115 (39), 59 (32). Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₅NO₅: C 60.64; H 5.45. Encontrado: C 60.86; H 5.68.



(1-Carbomethoxy-1H-indol-3-yl)acetato de mentilo (123). Obtenido a partir de **121** (5.14 g) como sólido amorfo (4.73 g, 82%), p.f. 80-81 °C (AcOEt/hexano). **RMN de ¹H**, CDCl₃, δ 8.16 (1H, da, H7); 7.58 (1H, s, H2); 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H4); 7.33 (1H, td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, H6); 7.24 (1H, td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, H5); 4.41 (1H, td, *J* = 11.0, 4.4 Hz, H10); 3.99 (3H, s, CO₂CH₃); 3.68 (2H, s, H8); 1.99 (1H, dm, H15); 1.76 (1H, m, H16); 1.66 (1H, m, H13); 1.62 (1H, m, H12);

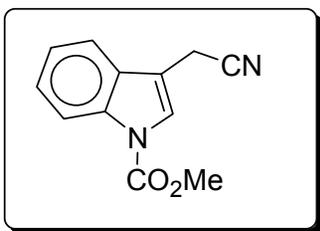
1.46 (1H, m, H14); 1.35 (1H, m, H11); 1.05 (1H, m, H12'); 0.97 (1H, da, H15'); 0.87 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me19); 0.85 (1H, m, H13'); 0.81 (3H, d, $J = 6.9$ Hz Me17 ó Me18); 0.69 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, Me17 ó Me18). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 170.5 (CO_2 mentilo); 151.4 (NCO_2Me); 135.5 (C7a); 130.2 (C3a); 124.8 (C6); 123.9 (C2); 122.9 (C5); 119.4 (C4); 115.2 (C7); 114.5 (C3); 75.5 (C10); 53.7 (NCO_2CH_3); 47.1 (C11); 40.9 (C15); 34.3 (C13); 31.5 (C14); 31.4 (C8); 26.3 (C12); 22.1 (C19); 20.7 (C17 ó C18); 16.3 (C17 ó C18). IR (CHCl_3) ν_{max} 3408, 2954, 2868, 1720, 1457, 1170, 741 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 313 (M^+ , 13), 175 (14), 130 (100), 83 (58), 55 (55).



(1-Carbomethoxy-1H-indol-3-il)metilacetamida (124).

Obtenido a partir de **117** (3.09 g) como cristales incoloros (2.55 g, 63%), p.f. 147-148 °C (Et_2O). **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 8.16 (1H, da, $J = 7.7$ Hz, H7); 7.55 (1H, s, H2); 7.51 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H4); 7.36 (1H, td, $J = 7.0, 1.1$ Hz, H6); 7.27 (1H, td, $J = 8.0, 1.1$ Hz, H5); 5.92 (1H, sa, NH), 3.98 (3H, s, CO_2CH_3); 3.63 (2H, s, H8); 2.74 (3H, d, $J = 5.1$ Hz, NCH_3). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 170.6 (CONHMe); 151.2 (NCO_2Me); 135.6 (C7a); 129.8 (C3a); 125.2 (C6); 124.4 (C2); 123.3 (C5); 119.1 (C4); 115.3 (C7); 114.9 (C3); 53.8 (NCO_2CH_3); 33.0 (C8); 26.4 (NCH_3). IR (KBr) ν_{max} 3437, 3275, 3126, 1745, 1650, 1555, 1456 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 246 (M^+ , 55), 188 (100), 144 (59), 102 (20), 58 (17). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C 63.40; H 5.73; N 11.38. Encontrado: C 63.51; H 5.93; N 11.41.

7.2.2 Preparación de (1-Carbometoxi-1H-indol-3-il)acetonitrilo (**125**).



A una solución de 1.5 g de **120** (9.62 mmol) en ClCO_2Me (15 mL) se adicionó NaH (1.73 g, 72.1 mmol) y se calentó bajo reflujo por 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 150 mL de AcOEt.

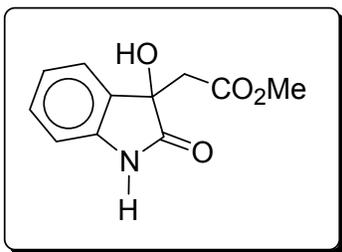
Se lavó con solución saturada de NH_4Cl (4 x 50 mL) y con solución saturada de NaCl (2 x 30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cristalización con AcOEt/hexano para obtener **125** como un sólido blanco (1.51 g, 73%), p.f. 121-123 °C. Lit.³⁷ 119-120 °C.

7.3 Preparación de los 3-hidroxindoles **10**, **14**, **42**, **136**, **137**, **153a,b**, el furoindol **140** y los oxindoles **133-135**, **152a,b**.

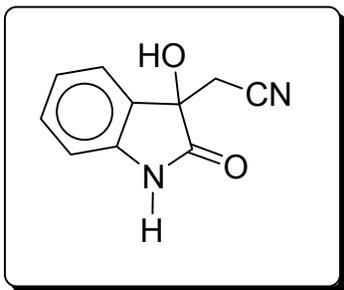
7.3.1 Procedimiento general para la preparación de **10**, **14**, **42**, **136**, **137**, **140** y **153a,b**.

A una solución del indol apropiado **122** (0.195 g, 0.7 mmol), **124** (0.50 g, 2.03 mmol) **123** (0.3 g, 0.8 mmol) u oxindol **133** (0.51 g, 2.49 mmol), **134** (0.239 g, 0.72 mmol), **135** (0.20 mg, 1.16 mmol), **152a** (0.140g, 0.49 mmol), **152b** (0.193 g, 0.77 mmol), en acetona (10-15 mL) se adicionó NaHCO_3 (3.5 equivalentes para **123**, **124**, **135** y **152b** 5.25 equivalentes para **134** y 7.0 equivalentes para **122**, **133** y **152a**). A la mezcla resultante se adicionó, lentamente y a temperatura ambiente, una solución de oxono (2.5 equivalentes de KHSO_5 para **123**, **124**, **135**, y **152b** 3.75 equivalentes

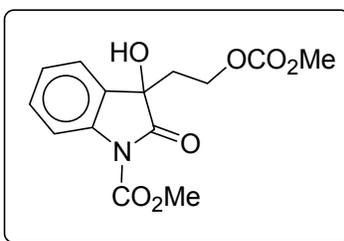
para **134** y 5.0 equivalentes para **122**, **133** y **152a**) y 5 mg de AETD disódico en agua (5-10 mL). Después de concluida la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h para **122**, 8 h para **123** y **133**, 30 h para **134**, 3.5 h para **135**, **152a** y **152b** y bajo reflujo por 2 h para **124**. Posteriormente, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente 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 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para **10**, **14**, **153a** y **153b**, hexano/AcOEt (4:1 v/v) para **136**, hexano/AcOEt (1:1 v/v) para **42** y AcOEt/MeOH (97:3 v/v) para **140**.



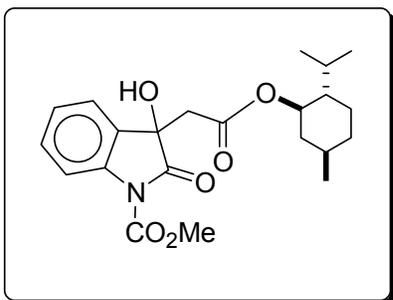
(3-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il)acetato de metilo (10). Obtenido a partir de **133** como cristales incoloros (0.440 g, 80%), p.f. 132-133 °C (AcOEt/hexano). **RMN de ¹H**, CD₃OD, δ 7.39 (1H, d, *J* = 7.3, H4); 7.28 (1H, td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H6); 7.05 (1H, td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H5); 6.92 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H7); 4.91 (2H, s, NH y OH); 3.50 (3H, s, CO₂Me); 3.12 y 3.10 (2H, sistema AB, *J* = 15.3 Hz, H8). **RMN de ¹³C**, CD₃OD, δ 180.9 (C=O lactama); 171.0 (CO₂Me); 143.6 (C7a); 131.7 (C3a); 131.0 (C6); 125.2 (C4); 123.6 (C5); 111.3 (C7); 74.8 (C3); 52.1 (CO₂CH₃); 42.6 (C8). IR (KBr) ν_{\max} 3388, 3322, 3042, 2964, 1718, 1622 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 221 (M⁺, 42), 161 (82), 148 (100), 133 (34), 120 (60), 92 (50), 65 (40). Análisis elemental calculado para C₁₁H₁₁NO₄: C 59.73; H 5.01; N 6.33. Encontrado: C 59.58; H 4.94; N 5.91.

**(3-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il)acetonitrilo (14).**

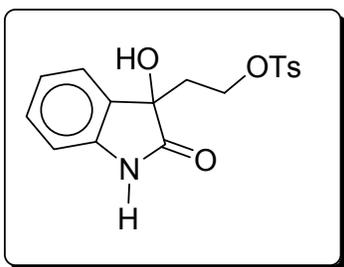
Obtenido a partir de **135** como cristales amarillo pálido (0.206 g, 94%), p.f. 162-164 °C (AcOEt/hexano). **RMN de ^1H** , acetona- d_6 , δ 9.76 (1H, sa, NH); 7.62 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H4); 7.36 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H6); 7.13 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H5); 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H7); 5.88 (1H, s, OH); 3.19 y 2.98 (2H, sistema AB, $J = 16.6$ Hz, H8). **RMN de ^{13}C** , acetona- d_6 , δ 178.1 (C=O lactama); 143.1 (C7a); 131.8 (C6); 130.8 (C3a); 125.9 (C4); 124.0 (C5); 117.7 (CN); 111.9 (C7); 74.0 (C3); 27.8 (C8). IR (KBr) ν_{max} 3352, 2964, 2850, 2254, 1726, 1244, 1619 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 188 (M^+ , 17), 170 (100), 148 (90), 115 (58). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: C 63.83; H 4.28; N 14.89. Encontrado: C 63.81; H 4.35; N 14.65.

**1-Carbometoxi-1H-3-hidroxi-3-(2-carbometoxietoxil)-2-indolinona (136).**

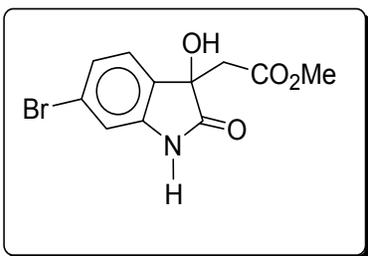
Obtenido a partir de **122** como un aceite amarillo pálido (0.204 g, 94%). **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 7.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H7); 7.42 (1H, dd, $J = 6.6, 1.0$ Hz, H4); 7.40 (1H, td, $J = 6.2, 1.5$ Hz, H6); 7.24 (1H, td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, H5); 4.24 (1H, ddd, $J = 11.3, 6.3, 4.8$ Hz, H9); 3.94 (1H, ddd, $J = 11.3, 8.8, 5.9$ Hz, H9'); 3.99 (3H, s, NCO_2CH_3); 3.69 (3H, s, CO_2CH_3); 3.57 (1H, sa, OH); 2.48 (1H, ddd, $J = 14.3, 8.4, 6.3$ Hz, H8); 2.28 (1H, ddd, $J = 14.3, 5.9, 5.1$ Hz, H8'). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 176.2 (C=O lactama); 155.3 (OCO_2Me); 151.3 (NCO_2Me); 139.0 (C7a); 130.5 (C6); 128.3 (C3a); 125.5 (C5); 124.1 (C4); 115.6 (C7); 74.8 (C3); 63.2 (C9); 55.0 (OCO_2CH_3); 54.1 (NCO_2CH_3); 37.7 (C8). IR (CHCl_3) ν_{max} 3550, 3030, 3022, 3010, 2356, 1802, 1748, 1440, 1276 cm^{-1} . EIMS m/z (intensidad relativa) 309 (M^+ , 25), 281 (7), 205 (40), 178 (26), 146 (100), 83 (11). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_7$: C 54.37; H 4.89; N 4.53. Encontrado: C 54.69; H 4.69; N 4.55.



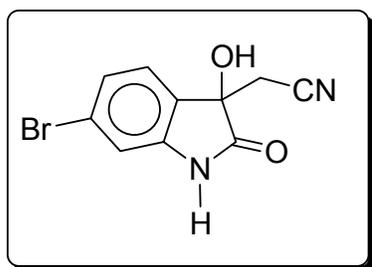
(3-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il)acetato de mentilo (137). Obtenido a partir de **123** como un sólido amorfo (0.282 g, 87.5%). **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 7.97 (1H, da, $J = 7.7$ Hz, H7), 7.42 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H4); 7.41 (1H, td, $J = 8.4, 1.8$ Hz, H6); 7.22 (1H, td, $J = 8.4, 1.8$ Hz, H5); 4.57 (1H, td, $J = 10.9, 4.4$ Hz, H10), 4.03 (3H, s, CO_2CH_3); 3.14 y 3.00 (2H, sistema AB, $J = 16.5$ Hz, H8); 1.75 (1H, dm, H15); 1.62 (1H, m, H16); 1.57 (1H, m, H13); 1.34 (1H, m, H12); 1.30 (1H, m, H14); 1.21 (1H, m, H11); 1.18 (1H, m, H12'); 0.93 (1H, da, H15'); 0.85 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me19); 0.69 (1H, m, H13'); 0.81 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, Me17 ó Me 18); 0.57 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, Me 17 ó Me18). IR (CHCl_3) ν_{max} 3470, 2951, 2927, 2865, 1788, 1729, 1713, 1481, 1255, 1154, 761 cm^{-1} . EIMS m/z (intensidad relativa) 585 ($\text{M}^+ - 18, 6$), 345 (12), 249 (30), 207 (38), 148 (52), 83 (100), 55 (92).



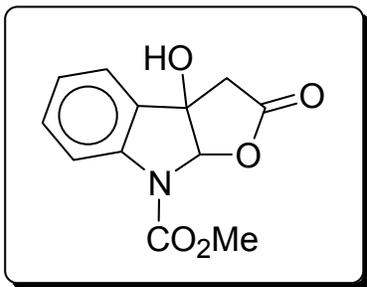
3-Hidroxi-3-[2-(tosiloxi)etil]-2-indolinona (42). Obtenido a partir de **134** como un sólido blanco (0.162 g, 65%), p.f. 142-143 °C (con descomposición) (AcOEt /hexano). Lit^{15g} 144-145 °C. Los datos de RMN de ^1H y ^{13}C de **134** ya han sido descritos,^{15g} sin embargo la asignación de las señales de H5 y H6 esta invertida y las señales de ^{13}C no están asignadas. **RMN de ^{13}C** , acetona- d_6 , δ 179.1 (C=O lactama); 145.7 (C4'); 142.2 (C7a); 133.8 (C1'); 131.5 (C3a); 130.8 (C3', C5'); 130.2 (C6); 128.5 (C2', C6'); 124.9 (C4); 122.9 (C5); 110.8 (C7); 74.8 (C3); 67.0 (C9); 37.4 (C8); 21.5 (CH_3).



(6-Bromo-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il)acetato de metilo (153a). Obtenido a partir de **152a** como un polvo blanco (0.147 g, 99%), p.f. 172-173 °C (CH₂Cl₂/hexano). **RMN de ¹H**, DMSO-*d*₆, δ 10.45 (1H, s, NH); 7.28 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H4); 7.13 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, H5); 6.95 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H7); 6.25 (1H, s, OH); 3.40 (3H, s, CO₂CH₃); 3.06 y 2.96 (2H, sistema AB, *J* = 16.1 Hz, H8). **RMN de ¹³C**, DMSO-*d*₆, δ 177.7 (CON); 169.2 (CO₂Me); 144.3 (C7a); 130.3 (C3a); 125.9 (C4); 124.0 (C5); 121.9 (C6); 112.4 (C7); 72.3 (C3); 51.3 (CO₂CH₃); 41.0 (C8). IR (KBr) ν_{\max} 3332, 2919, 1720, 1619, 1199, 1178 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 283/281 (M⁺-18, 100/97), 252/250 (51/51), 224/222 (78/59), 196/194 (51/52), 115 (62), 88 (48), 58 (53). EMAR *m/z* 298.9798 (calculado para C₁₁H₁₀BrNO₄, 298.9793).

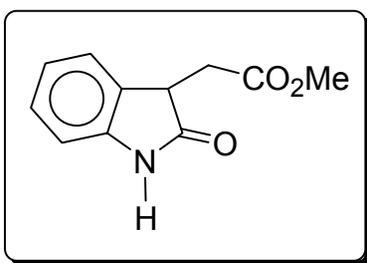


(6-Bromo-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il)acetato nitrilo (153b). Obtenido a partir de **152a** como un polvo blanco (0.198 g, 97%), p.f. 217-218 °C (AcOEt/hexano). **RMN de ¹H**, DMSO-*d*₆, δ 10.71 (1H, s, NH); 7.40 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H4); 7.26 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, H5); 7.03 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H7); 6.72 (1H, s, OH); 3.07 y 3.00 (2H, sistema AB, *J* = 16.6 Hz, H8). **RMN de ¹³C**, DMSO-*d*₆, δ 176.5 (CON); 143.3 (C7a); 129.1 (C3a); 126.0 (C4); 124.7 (C5); 122.7 (C6); 116.9 (CN); 112.9 (C7); 71.8 (C3); 25.8 (C8). IR (KBr) ν_{\max} 3286, 1717, 1612, 1446, 823 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 250/248 (M⁺ - 18, 100/92), 222/220 (38/30), 141 (62), 114 (93), 87 (33), 57 (47). EMAR *m/z* 266.9761 (calculado para C₁₀H₇BrN₂O₂, 266.9769). Análisis elemental calculado para C₁₀H₇BrN₂O₂: C 44.97; H 2.64; N 10.49. Encontrado: C 45.13; H 2.70; N 10.69.



(3a-Hidroxi-2-oxo-2,3,3a,8a-tetrahidro-8H-furo-[2,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (140). Obtenido a partir de **124** como un sólido blanco (0.486 g, 96%), p.f. 150-152 °C (Et₂O). **RMN de ¹H**, DMSO-*d*₆, δ 7.74 (1H, sa, H7); 7.54 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H4); 7.43 (1H, td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, H6); 7.19 (1H, td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, H5); 6.56 (1H, s, OH); 6.17 (1H, s, H8a); 3.86 (3H, s, NCO₂Me); 3.29 y 3.23 (2H, sistema AB, *J* = 18.0 Hz, H3). **RMN de ¹³C**, DMSO-*d*₆, δ 172.6 (C=O lactona); 152.3 (NCO₂Me); 140.2 (C7a); 132.6 (C3b); 130.6 (C6); 125.3 (C4); 124.3 (C5); 114.9 (C7); 96.2 (C8a); 79.8 (C3a); 53.4 (NCO₂Me); 40.6 (C3). IR (KBr) ν_{\max} 3408, 3018, 1792, 1706, 1604, 1488, 1450, 1396 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 249 (M⁺, 82), 221 (18), 204 (30), 193 (32), 176 (30), 161 (26), 146 (100), 132 (33), 77 (52), 59 (56). Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₁NO₅: C 57.83; H 4.45; N 5.62. Encontrado: C 58.02; H 4.44; N 5.27.

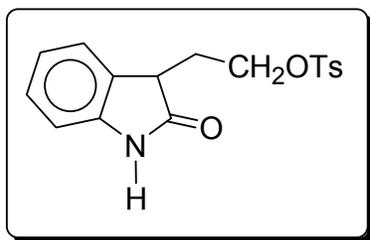
7.3.2 Preparación de (2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il)acetato de metilo (133).



A una solución de **132** (1.45 g, 7.58 mmol) en MeOH (20 mL) se adicionó ácido *p*-toluensulfónico (43 mg) y se calentó bajo reflujo por 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el MeOH se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió con AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL) y NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó en columna cromatográfica eluyendo con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **133** como cristales incoloros (1.20 g, 77%), p.f. 168-170 °C

(AcOEt/hexano). Lit.^{11a} 170-172 °C. Aunque **133** es un compuesto ya descrito^{1a} su caracterización espectroscópica no está completa. Así, los datos de RMN son los siguientes: **RMN de ¹H**, DMSO-*d*₆, δ 10.44 (1H, sa, NH); 7.19 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H4); 7.16 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H6); 6.91 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, H5); 6.83 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H7); 3.67 (1H, t, *J* = 5.9 Hz, H3); 3.55 (3H, s, CO₂CH₃); 2.98 (1H, dd, *J* = 16.9, 5.1 Hz, H8); 2.82 (1H, dd, *J* = 16.8, 7.0 Hz, H8'). **RMN de ¹³C**, DMSO-*d*₆, δ 178.0 (C=O lactama); 171.2 (CO₂Me); 142.9 (C7a); 129.0 (C3a); 127.9 (C6); 123.6 (C4); 121.3 (C5); 109.3 (C7); 51.6 (CO₂CH₃); 41.8 (C3); 33.6 (C8). IR (KBr) ν_{\max} 3150, 3026, 2947, 2880, 2821, 2731, 1726, 1702, 1622, 1488 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 205 (M⁺, 30), 173 (34), 145 (100), 128 (35), 117 (52), 90 (26), 77 (26). EMAR *m/z* 206.0822 (calculado para C₁₁H₁₁NO₃, 206.0817).

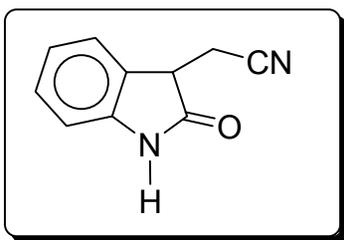
7.3.3 Preparación de 3-[2-(tosiloxi)etil]-2-indolinona (**134**).



A una solución de **38** (0.322 g, 1.8 mmol) en piridina (7 mL) se adicionó cloruro de *p*-toluenesulfonilo (0.416 g, 2.2 mmol) y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se adicionó a una solución fría de HCl acuoso al 10% y se extrajo con AcOEt (4 x 30 mL). Las fases orgánicas se reunieron y la fase orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexano/AcOEt (1:1 v/v) para dar **134** como cristales incoloros (0.516 g, 86%), p.f. 111-114 °C (AcOEt/hexano). Lit.⁴⁷ 115-116 °C. **RMN de ¹H**, CDCl₃, δ 9.40 (1H, sa, NH); 7.73 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H2', H6'); 7.31 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H3', H5'); 7.18 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H6); 7.09 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H4); 6.97 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H5); 6.89 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H7); 4.26 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H9); 3.50 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, H3); 2.41 (3H, s, CH₃); 2.24

(2H, m, H8). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 179.9 (C=O lactama); 144.9 (C4'); 141.7 (C7a); 132.6 (C1'); 129.9 (C3', C5'); 128.3 (C6); 128.1 (C3a); 127.8 (C2', C6'); 124.1 (C4); 122.4 (C5); 110.2 (C7); 67.3 (C9); 42.3 (C3); 29.7 (C8); 21.6 (CH_3). IR (CHCl_3) ν_{max} 3185, 3084, 1702, 1622, 1430, 1358, 1227 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 160 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_3$, 14), 159 (100), 144 (99), 130 (74), 77 (21), 51 (14).

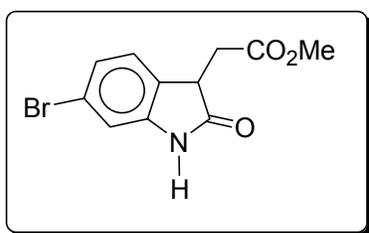
7.3.4 Preparación de (2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il)acetonitrilo (135).



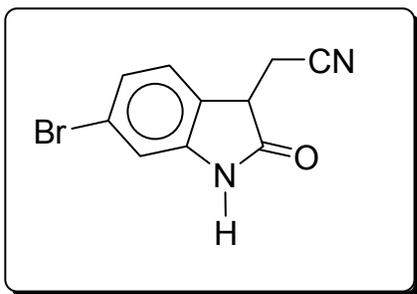
A una solución de **120** (1.5 g, 9.6 mmol) en DMSO (0.687 mL, 9.6 mmol) se adicionaron 1.9 mL (19.2 mmol) de HCl acuoso al 36% y se agitó por 10 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), se neutralizó con NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt (4 x 25 mL). Las fases orgánicas se reunieron y la fase orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cristalización para dar **135** como cristales amarillo pálido (1.3 g, 78%), p.f. 163-165 °C (AcOEt/hexano). **RMN de ^1H** , $\text{DMSO}-d_6$, δ 10.62 (1H, s, NH); 7.39 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H4); 7.24 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H6); 7.01 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H5); 6.88 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H7); 3.82 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, H3), 3.20 (1H, dd, $J = 17.2, 5.9$ Hz, H8), 3.06 (1H, dd, $J = 17.2, 5.9$ Hz, H8'). **RMN de ^{13}C** , $\text{DMSO}-d_6$, δ 176.4 (C=O lactama); 142.8 (C7a); 128.6 (C6); 127.1 (C3a); 124.2 (C4); 121.6 (C5); 118.2 (CN); 109.6 (C7); 41.3 (C3); 17.6 (C8). IR (KBr) ν_{max} 3137, 2966, 2897, 2249, 1708, 1247 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 172 (M^+ , 65), 132 (100), 77 (33), 51 (37). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$: C 69.76; H 4.68; N 16.27. Encontrado: C 69.87; H 4.74; N 15.91.

7.3.5 Procedimiento general para la obtención de 152a,b.

A una solución de **151a** (0.505 g, 1.45 mmol) ó de **151b** (0.456 g, 1.45 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se adicionaron 3.2 mL (37 mmol) de ATF acuoso al 90% y la mezcla resultante se agitó bajo reflujo por 28 h. Posteriormente, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL). La fase orgánica se lavó, primero, con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) y, después, con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexano/AcOEt (3:1 v/v).



(6-Bromo-2-oxo-2,3-dihydroindol-3-il)acetato de metilo (152a). Obtenido a partir de **151a** como un polvo blanco (0.275 g, 67%), p.f. 145-146 °C (CH₂Cl₂/hexano). **RMN de ¹H**, CDCl₃, δ 9.20 (1H, sa, NH); 7.14 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, H5); 7.09 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H4); 7.08 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, H7); 3.74 (1H, dd, *J* = 7.5, 4.5 Hz, H3); 3.70 (3H, s, CO₂CH₃); 3.08 (1H, dd, *J* = 17.2, 4.5 Hz, H8); 2.86 (1H, dd, *J* = 17.2, 7.5 Hz, H8'). **RMN de ¹³C**, CDCl₃, δ 179.4 (CONH); 171.5 (CO₂Me); 143.1 (C7a); 127.7 (C3a); 125.5 (C5); 125.5 (C4); 121.9 (C6); 113.6 (C7); 52.3 (CO₂CH₃); 42.2 (C3); 34.4 (C8). IR (KBr) ν_{\max} 3192, 3127, 1736, 1715, 1613, 1219 1202 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 285/283 (M⁺ 22/22), 253/251 (13/14), 225/223 (100/99), 197/195 (26/27), 145 (38), 116 (56), 89 (48). Análisis elemental calculado para C₁₁H₉BrNO₃: C 46.50; H 3.55; N 4.93. Encontrado: C 46.55; H 3.47; N 4.44.

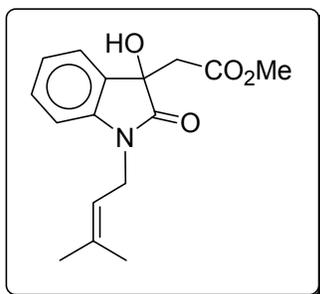


(6-Bromo-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il) acetonitrilo (152b). Obtenido a partir de **151b** como un polvo blanco (0.244 g, 68%), p.f. 169-170 °C (AcOEt/hexano). **RMN de ^1H** , DMSO- d_6 , δ 10.76 (1H, s, NH); 7.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H4); 7.22 (1H, dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, H5); 7.02 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H7); 3.83 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, H3); 3.24 (1H, dd, $J = 17.2, 5.9$ Hz, H8); 3.08 (1H, dd, $J = 17.2, 5.9$ Hz, H8'). **RMN de ^{13}C** , DMSO- d_6 , δ 176.3 (CONH); 144.5 (C7a); 126.5 (C3a); 126.1 (C4); 124.2 (C5); 121.2 (C6); 118.0 (CN); 112.4 (C7); 41.0 (C3); 17.4 (C8). IR (KBr) ν_{max} 3445, 3198, 1708, 1607, 1451 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 227/225 ($M^+ - 26, 60/61$), 199/197 (23/23), 146 (100), 117 (62), 91 (26), 59 (37). EMAR m/z 250.9817 (calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$, 250.9820). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$: C 47.84; H 2.81; N 11.16. Encontrado: C 48.15; H 2.82; N 10.69.

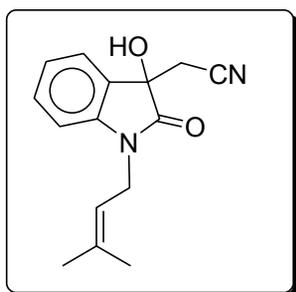
7.4 Procedimiento general para la obtención de los derivados prenilados 145, 146, 154a,b.

A una solución del hidroxindol apropiado **10** (0.205 g, 0.93 mmol), **14** (0.100 g, 0.57 mmol), **153a** (0.076 g, 0.253 mmol), **153b** (0.81 g, 3.03 mmol) en acetona (15 mL para **10** y **14**, 10 mL para **153a** y 50 mL para **153b**) se adicionaron 2.5 equivalentes de bromuro de prenilo y 2.5 equivalentes de K_2CO_3 . La mezcla se calentó bajo reflujo por 4 h para **10** y **14** y por 7 h para **153a,b**. Posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se filtró, se lavó con acetona (2 x 10 mL), el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre

Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para **145** y **146** y por cristalización para **154a,b**.

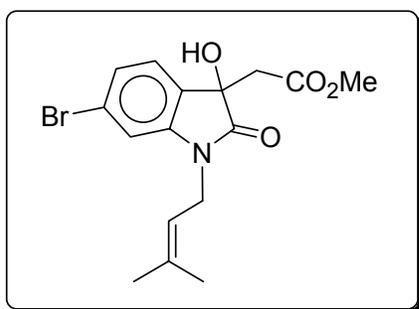


[3-Hidroxi-1-(3-metil-2-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il]acetato de metilo (145). Obtenido a partir de **10** como cristales incoloros (0.261 g, 97%), p.f. 172-174 °C (AcOEt/hexano). **RMN de ¹H**, CDCl₃, δ 7.39 (1H, dd, *J* = 7.2, 0.7 Hz, H4); 7.30 (1H, td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, H6); 7.06 (1H, td, *J* = 7.7, 0.7 Hz, H5); 6.80 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H7); 5.18 (1H, ta, *J* = 6.6 Hz, H9); 4.55 (1H, sa, OH); 4.32 (1H, dd, *J* = 16.9, 6.6 Hz, H8); 4.27 (1H, dd, *J* = 16.5, 6.6 Hz, H8'); 3.64 (3H, s, CO₂CH₃); 2.99 y 2.93 (2H, sistema AB, *J* = 16.1 Hz, H13); 1.82, 1.72 (6H, 2s, Me11, Me12). **RMN de ¹³C**, CDCl₃, δ 175.8 (CO lactama); 170.7 (CO₂Me); 142.9 (C7a); 136.9 (C10); 130.0 (C6); 129.3 (C3a); 123.9 (C4); 123.0 (C5); 118.0 (C9); 109.3 (C7); 73.5 (C3); 52.0 (CO₂Me); 41.4 (C13); 38.2 (C8); 25.6, 18.2 (Me11, Me12). IR (CHCl₃) *v*_{max} 3278, 3010, 2918, 1737, 1694, 1616, 1433, 1407 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 289 (M⁺, 43), 271 (21), 221 (28), 212 (30), 161 (81), 146 (100), 69 (38). Análisis elemental calculado para C₁₆H₁₉NO₄: C 66.42; H 6.62; N 4.84. Encontrado: C 66.39; H 6.67; N 4.44.



[3-Hidroxi-1-(3-metil-2-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il]acetoneitrilo(146). Obtenido a partir de **14** como cristales incoloros (0.141 g, 96%), p.f. 116-118 °C (AcOEt/hexano). **RMN de ¹H**, CDCl₃, δ 7.64 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H4); 7.37 (1H, td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H6); 7.15 (1H, td, *J* = 7.7, 0.8 Hz, H5); 6.86 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H7); 5.13 (1H, ta, *J* = 6.9 Hz, H9); 4.82 (1H, s, OH); 4.33 (1H, dd, *J* = 15.4, 6.6 Hz, H8); 4.23 (1H, dd, *J* = 15.4, 6.6 Hz, H8'); 3.02

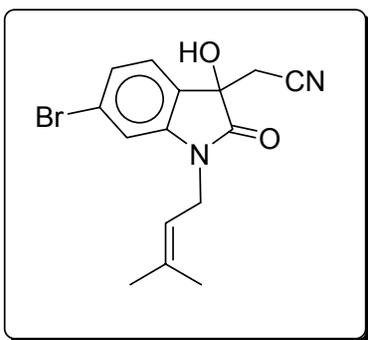
y 2.68 (2H, sistema AB, $J = 16.6$ Hz, H13); 1.80, 1.71 (6H, s, Me11, Me12). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 175.3 (CO lactama); 142.1 (C7a); 137.7 (C10); 130.7 (C6); 127.9 (C3a); 124.3 (C4); 123.8 (C5); 117.3 (C9); 115.5 (CN); 109.9 (C7); 72.7 (C3); 38.3 (C8); 27.4 (C13); 25.6, 18.2 (Me11, Me12). IR (KBr) ν_{max} 3282, 2968, 2850, 2251, 1702, 1243, 1617, 1107, 825 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 256 (M^+ , 26), 238 (7), 188 (29), 170 (20), 148 (85), 69 (100). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C 70.29; H 6.29; N 10.93. Encontrado: C 69.88; H 6.28; N 10.55.



[6-Bromo-3-hidroxi-1-(3-metil-2-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il]acetato de metilo (154a).

Obtenido a partir de **153a** como cristales incoloros (0.092 g, 99%), p.f. 130-131 °C (AcOEt/hexano).

RMN de ^1H , CDCl_3 , δ 7.17 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4); 7.12 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, H5); 6.86 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H7); 5.07 (1H, ta, $J = 6.6$ Hz, H9); 4.46 (1H, sa, OH); 4.21 (1H, dd, $J = 15.4, 6.6$ Hz, H8); 4.16 (1H, dd, $J = 15.4, 6.6$ Hz, H8'); 3.57 (3H, s, CO_2CH_3); 2.89 y 2.86 (2H, sistema AB, $J = 16.1$ Hz, H13); 1.74 y 1.67 (6H, 2s, Me11, Me12). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 175.9 (CON); 170.6 (CO_2Me); 144.5 (C7a); 137.8 (C10); 128.4 (C3a); 125.9 (C5); 125.4 (C4); 123.9 (C6); 117.4 (C9); 113.0 (C7); 73.3 (C3); 52.2 (CO_2CH_3); 41.2 (C13); 38.5 (C8); 25.8 y 18.3 (Me11, Me12). IR (KBr) ν_{max} 3358, 2982, 2970, 2958, 1737, 1698, 1610 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 369/367 (M^+ , 11/11), 351/349 (10/10), 292/290 (11/10), 226 (61), 241/239 (25/27), 69 (100). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$: C 52.19; H 4.93; N 3.80. Encontrado: C 52.17; H 4.96; N 3.46.



[6-Bromo-3-hidroxi-1-(3-metil-2-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-il]acetonitrilo (154b). Obtenido a partir de **153b** como cristales amarillo pálido (0.906 g, 89%), p.f. 142-143 °C (AcOEt/hexano). **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 7.50 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H4); 7.31 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H5); 7.0 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H7); 5.11 (1H, ta, $J = 6.6$ Hz, H9); 4.38 (1H, s, OH); 4.30 (1H, dd, $J = 15.4, 6.6$ Hz, H8);

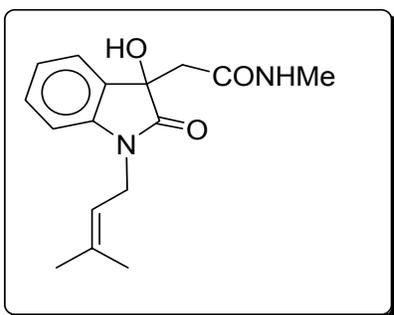
4.21 (1H, dd, $J = 15.4, 6.6$ Hz, H8'); 3.06, 2.71 (2H, sistema AB, $J = 16.4$, Hz, H13); 1.81 y 1.74 (6H, 2s, Me11, Me12). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 175.2 (NCO); 143.6 (C7a); 138.7 (C10); 126.8 (C5); 126.7 (C3a); 125.8 (C4); 124.8 (C6); 116.8 (C9); 115.3 (CN); 113.6 (C7); 72.6 (C3); 38.8 (C8); 27.5 (C13); 25.8 y 18.7 (Me11, Me12). IR (KBr) ν_{max} 3350, 1713, 1607, 1486, 1432 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 318/316 ($\text{M}^+ - 18$, 15/15), 250/248 (38/37), 69 (100). EMAR m/z 334.0327 (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$, 334.0317). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$: C 53.75; H 4.51; N 8.36. Encontrado: C 53.65; H 4.46; N 7.96.

7.5 Preparación de las amidas 147 y 154c y los pirroloindoles 148, 149, 155 y 18.

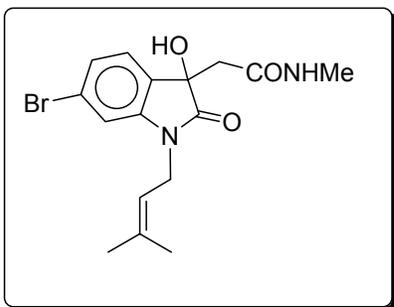
7.5.1 Procedimiento general para la obtención de las amidas 147 y 154c.

A una solución de **145** (0.5 g, 1.73 mmol) ó **154a** (0.150 g, 0.41 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionó MeNH_2 acuosa al 40% (3.3 mL para **145** y 0.6 mL para **154a**). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h para **145** y 84 h para **154a**. Posteriormente, se diluyó con AcOEt (100 mL) y se lavó con solución saturada de NH_4Cl (3 x 20 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre

Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando hexano/AcOEt (1:4 v/v) para **147** y AcOEt para **154c**.



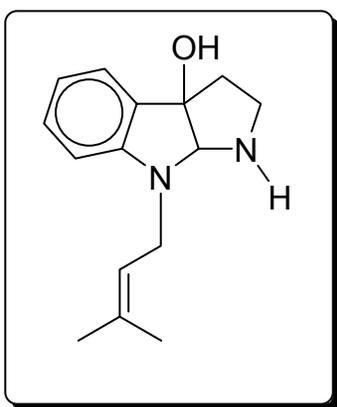
(3-Hidroxi-1-(3-metil-2-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il]metilacetamida (147). Obtenido a partir de **145** como un aceite amarillo (0.490 g, 98%). **RMN de ¹H**, CDCl₃, δ 7.38 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H4); 7.28 (1H, td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H6); 7.05 (1H, td, *J* = 7.3, 0.7 Hz, H5); 6.78 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H7); 6.65 (1H, sa, NH); 6.02 (1H, sa, OH); 5.13 (1H, ta, *J* = 6.6 Hz, H9); 4.28 (1H, dd, *J* = 16.4, 6.9 Hz, H8); 4.23 (1H, dd, *J* = 16.9, 6.6 Hz, H8'); 2.80 (3H, d, *J* = 5.1 Hz, NMe); 2.74 y 2.50 (2H, sistema AB, *J* = 15.0 Hz, H13); 1.80, 1.70 (6H, 2s, Me11, Me12). **RMN de ¹³C**, CDCl₃, δ 176.1 (CO lactama); 170.9 (CO amida); 142.2 (C7a); 137.1 (C10); 130.2 (C3a); 129.7 (C6); 124.1 (C4); 123.2 (C5); 118.0 (C9); 109.3 (C7); 74.4 (C3); 41.9 (C13); 38.2 (C8); 26.3 (NMe); 25.6, 18.15 (Me11, Me12). IR (KBr) *v*_{max} 3330, 2972, 2933, 1714, 1650, 1614, 1557, 1488, 1469 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 288 (M⁺, 50), 270 (63), 212 (95), 192 (24), 161 (100), 146 (53), 69 (29). EMAR *m/z* 289.1537 (calculado para C₁₆H₂₀N₂O₃, 289.1552).



[6-Bromo-3-hidroxi-1-(3-metil-2-buten-1-il)-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il]metilacetamida (154c). Obtenido a partir de **154a** como un aceite amarillo (0.129 g, 86%), el cual solidifica como un polvo blanco en tolueno, p.f. 119-121 °C (tolueno). **RMN de ¹H**, CDCl₃, δ 7.24 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H4); 7.18 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, H5); 6.91 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, H7); 6.17 (1H, ca, *J* = 4.8 Hz, NH); 5.10 (1H, ta, *J* = 6.8 Hz, H9); 4.23 (1H, dd, *J* = 16.3, 6.6 Hz, H8); 4.19 (1H, dd, *J* = 16.3, 7.0 Hz, H8');

2.83 (3H, d, $J = 4.8$ Hz, NHMe); 2.73 y 2.48 (2H, sistema AB, $J = 15.0$ Hz, H13); 1.80 y 1.72 (6H, 2s, Me11, Me12). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 175.7 (CO lactama); 170.7 (CONHMe); 143.6 (C7a); 137.8 (C10); 129.0 (C3a); 125.9 (C5); 125.4 (C4); 123.4 (C6); 117.2 (C9); 112.8 (C7); 74.0 (C3); 41.4 (C13); 38.3 (C8); 26.3 (CH_3N); 25.6, 18.2 (Me11, Me12); 18.2 (C12). IR (KBr) ν_{max} 3358, 2926, 1718, 1652, 1606, 1486, 1434, 1374 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 369/367 (M^+ , 6/6), 226 (50), 89 (18), 69 (100), 53 (25). EMAR m/z 367.0661 (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$, 367.0657).

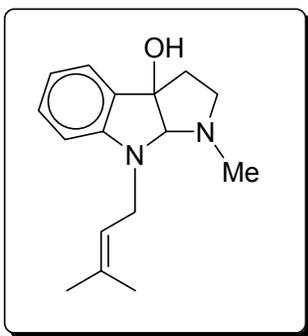
7.5.2 Preparación de 3a-Hidroxi-8-(3-metil-2-buten-1-il)-1,2,3,3a,8a-hexahidropirrolo[2,3-b]indol (148).



A una solución fría (5°C) de **146** (0.5 g, 1.95 mmol) en 20 mL de THF anhidro se adicionó LiAlH_4 (0.297 g, 7.8 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 0.25 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron, gota a gota, 25 mL de agua fría y 25 mL de AcOEt. El sólido resultante se filtró a través de celita y se lavó con 80 mL de AcOEt. La fase orgánica se separó y se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cristalización para dar **148** como cristales incoloros (0.222 g, 47%), p.f. $164\text{-}166^\circ\text{C}$ (AcOEt/hexano). **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 7.23 (1H, dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz, H4); 7.12 (1H, td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, H6); 6.68 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H5); 6.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H7); 5.19 (1H, ta, $J = 6.2$ Hz, H10); 4.63 (1H, s, H8a); 3.82 (1H, dd, $J = 15.7, 7.3$ Hz, H9); 3.75 (1H, dd, $J = 15.8, 6.2$ Hz, H9'); 3.07 (2H, sa, OH, NH); 3.03 (1H, ddd, $J = 13.6, 7.0, 2.6$ Hz, H2); 2.76 (1H, ddd, $J = 14.6, 10.6, 6.3$ Hz, H2'); 2.17 (1H, ddd, $J = 12.8, 6.6, 2.6$ Hz, H3); 2.11 (1H, ddd, $J = 12.8, 10.3, 6.9$ Hz, H3'); 1.73, 1.70 (6H, 2s, Me12, Me13). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 150.6

(C7a); 135.7 (C11); 131.8 (C3b); 129.9 (C6); 123.8 (C4); 120.1 (C10); 117.6 (C5); 106.8 (C7); 90.6 (C8a); 88.4 (C3a); 45.7 (C2); 43.7 (C9); 42.4 (C3); 25.7, 18.2 (Me12, Me13). IR (KBr) ν_{max} 3435, 3245, 3052, 3029, 2971, 2929, 2902, 2636, 1610, 1489, 1467 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 244 (M^+ , 50), 226 (22), 224 (22), 211 (26), 158 (100), 157 (96), 130 (39), 129 (24), 69 (43). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C 73.74; H 8.25; N 11.47. Encontrado: C 73.65; H 8.58; N 11.13.

7.5.3 Preparación de 3a-Hidroxi-1-metil-8-(3-metil-2-buten-1-il)-1,2,3,3a,8a-hexahidropirrolo [2,3-b]indol (149).

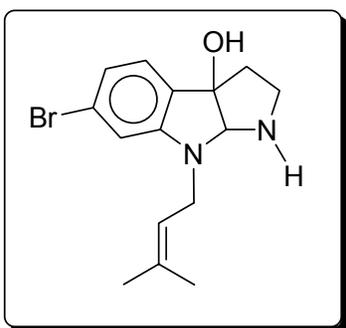


Método A. A una solución fría de **147** (0.362 g, 1.3 mmol) en THF anhidro (20 mL) se adicionó LiAlH_4 (0.143 mg, 3.8 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 5 h. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionaron 50 mL de AcOEt y 120 mL de agua fría. La mezcla se filtró sobre celita y la fase orgánica se separó y se lavó con solución saturada de NH_4Cl (3 x 30 mL) y con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano/AcOEt (1:4 v/v) para dar **149** (0.179 mg, 55%) como un aceite amarillo.

Método B. A una solución de **148** (0.255 g, 1.0 mmol) en 10 mL de MeOH se adicionó CH_2O (0.665 mL, 8.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se adicionó NaBH_4 (173.0 mg, 4.54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción el disolvente se evaporó y al residuo se le adicionaron 50 mL de agua fría y se extrajo con Et_2O (4 x 20 mL). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con solución

saturada de NaCl (2 x 25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por columna eluyendo con hexano/AcOEt (1:4 v/v) para dar **149** (0.127 g, 47%) como un aceite amarillo. **RMN de ¹H**, CDCl₃, δ 7.24 (1H, dd, *J* = 7.3, 0.7 Hz, H4); 7.14 (1H, td, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H6); 6.73 (1H, td, *J* = 7.3, 0.7 Hz, H5); 6.51 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H7); 5.22 (1H, ta, *J* = 6.0 Hz, H10); 4.32 (1H, s, H8a); 3.88 (1H, dd, *J* = 16.0, 8.4 Hz, H9); 3.82 (1H, dd, *J* = 16.1, 8.4 Hz, H9'); 3.02 (1H, sa, OH); 2.79 (1H, ddd, *J* = 9.2, 6.8, 4.8 Hz, H2); 2.62 (1H, ddd, *J* = 8.6, 8.5, 6.9 Hz, H2'); 2.50 (3H, s, NCH₃); 2.28 (1H, ddd, *J* = 12.4, 8.1, 6.9 Hz, H3); 2.16 (1H, ddd, *J* = 12.4, 5.9, 4.8 Hz, H3'); 1.72, 1.70 (6H, 2s, Me12, Me13). **RMN de ¹³C**, CDCl₃, δ 151.4 (C7a); 134.7 (C11); 132.5 (C3b); 129.7 (C6); 123.3 (C4); 120.7 (C10); 118.2 (C5); 108.5 (C7); 95.5 (C8a); 88.3 (C3a); 53.0 (C2); 47.1 (C9); 40.4 (C3); 38.5 (NCH₃); 25.7, 18.2 (Me12, Me13). IR (KBr) ν_{\max} 3354, 3050, 2964, 2928, 2856, 1673, 1608, 1488, 1465 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 258 (M⁺, 25), 238 (41), 169 (100), 146 (20), 69 (34). EMAR *m/z* 259.1816 (calculado para C₁₆H₂₂N₂O 259.1810).

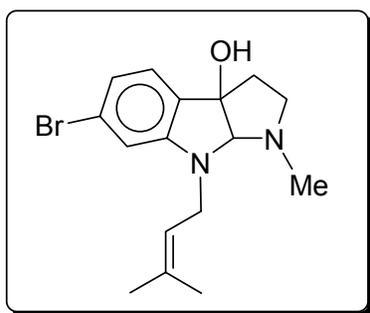
7.5.4 Preparación del 6-bromo-3a-hidroxi-8-(3-metil-2-buten-1-il)-1,2,3,3a,8a-hexahidropirrolo[2,3-*b*]indol (155).



A una solución fría de **154b** (0.6 g, 1.8 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) se adicionaron 1.1 mL (3.6 mmol) de una solución de Red-Al[®] en tolueno al 65%. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionaron 5 mL de solución acuosa de NaOH al 10% y 100 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna

eluyendo con hexano/AcOEt (9:1 v/v) para dar **155** (0.403 g, 70%) como un polvo blanco, p.f. 76-78 °C (EtOAc/MeOH). **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 7.05 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4); 6.77 (1H, dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, H5); 6.51 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H7); 5.16 (1H, ta, 6.9 Hz, H10); 4.68 (1H, s, H8a); 3.80 (1H, dd, $J = 15.7, 7.3$ Hz, H9); 3.71 (1H, dd, $J = 15.4, 6.4$ Hz, H9'); 3.08 (1H, ddd, $J = 11.3, 6.3, 3.7$ Hz, H2); 2.77 (1H, ddd, $J = 10.2, 9.9, 6.6$ Hz, H2'); 2.14 (2H, m, H3,3'); 1.73 (6H, s, Me12, Me13). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 151.7 (C7a); 136.3 (C11); 130.8 (C3b); 125.0 (C4); 124.0 (C6); 120.1 (C5); 119.5 (C10); 109.6 (C7); 90.7 (C8a); 88.1 (C3a); 45.8 (C2); 42.9 (C9); 42.6 (C3); 25.9 y 18.2 (Me12, Me13). IR (KBr) ν_{max} 3903, 2966, 2924, 2855, 1671, 1604, 1485, 1445 cm^{-1} . EMAR m/z 323.0750 (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$, 323.0759).

7.5.5 Preparación del 6-bromo-3a-hidroxi-1-metil-8-(3-metil-2-buten-1-il)-1,2,3,3a,8a-hexahidropirrolo[2,3-b]indol (**18**).

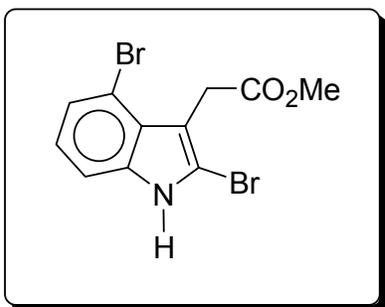


A una solución de **155** (0.135 g, 0.42 mmol) en 10 mL de MeOH se adicionó CH_2O (0.30 mL, 3.7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se adicionó NaBH_4 (70.0 mg, 1.84 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción el disolvente se evaporó y al residuo se le adicionaron 50 mL de agua fría y se extrajo con Et_2O (4 x 20 mL). Las fases orgánicas se reunieron y la fase orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 25 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/MeOH (9:1 v/v) para dar **18** (0.075 g, 53%) como un aceite café. Los datos espectroscópicos de **18** coinciden con los datos en la literatura.¹¹⁹ Aún cuando **18** es un compuesto ya descrito sus datos

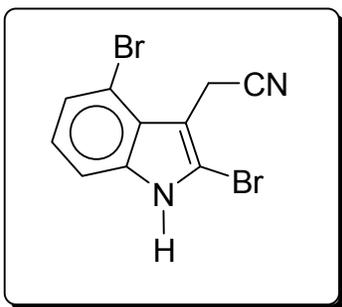
espectroscópicos no están completos, por lo que los datos de RMN de **18** son los siguientes: **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 7.07 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H4); 6.83 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.4 Hz, H5); 6.62 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H7); 5.18 (1H, ta, 6.9 Hz, H10); 4.36 (1H, s, H8a); 3.86 (1H, dd, $J = 17.1$, 5.9 Hz, H9); 3.81 (1H, dd, $J = 17.1$, 6.2 Hz, H9'); 2.82 (1H, ddd, $J = 9.5$, 6.6, 4.4 Hz, H2); 2.64 (1H, td, $J = 9.2$, 6.3 Hz, H2'); 2.54 (1H, sa, OH); 2.53 (3H, s, NMe); 2.28 (1H, ddd, $J = 11.5$, 8.1, 7.0 Hz, H3); 2.13 (1H, ddd, $J = 11.5$, 6.2, 4.8 Hz, H3'); 1.72 (6H, s, Me12, Me13). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 152.4 (C7a); 135.5 (C11); 131.5 (C3b); 124.6 (C4); 123.8 (C6); 120.9 (C5); 119.9 (C10); 111.4 (C7); 95.7 (C8a); 88.0 (C3a); 53.1 (C2); 47.6 (C9); 40.3 (C3); 38.7 (NMe); 25.8 y 18.3 (Me12, Me13).

7.6 Procedimiento general para la obtención de los derivados bromados **150a-c** y **151a,b**

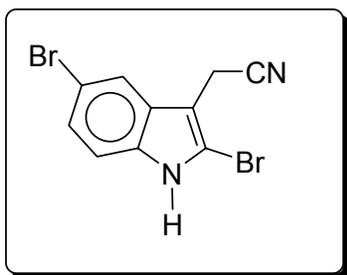
A una solución fría de **116** (0.302 g, 1.6 mmol) en CCl_4 (30 mL) o a una mezcla de **120** (0.250 g, 1.6 mmol) y sílica gel (62.5 mg, 1.04 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se adicionó lentamente NBS (0.576 g, 3.2 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min para **116** y por 20 min para **120**. El sólido formado se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para dar **150a** y **151a** en las fracciones eluidas con hexano/AcOEt (19:1 v/v) y una mezcla de **150b** y **150c** y **151b** puro, en las fracciones eluidas con hexano/AcOEt (9:1 v/v). Los compuestos **150b** y **150c** fueron separados mediante columna cromatográfica empleando sílica gel impregnada con AgNO_3 (sección 1.1.1 de este apartado) eluyendo con hexano/AcOEt (7:3 v/v).

**(2,4-Dibromo-1H-indol-3-il)acetato de metilo (150a).**

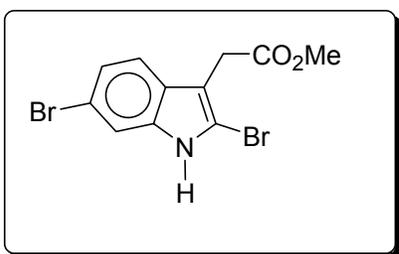
Obtenido a partir de **116** como cristales incoloros (0.037 g, 7%), p.f. 152-154 °C (AcOEt/hexano). **RMN de ^1H** , DMSO- d_6 , δ 12.26 (1H, s, NH); 7.34 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H7); 7.21 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H5); 7.02 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H6); 3.92 (2H, s, H8); 3.64 (3H, s, CO₂CH₃). **RMN de ^{13}C** , DMSO- d_6 , δ 171.2 (CO₂Me); 137.3 (C7a); 125.1 (C3a); 123.6 (C5); 122.8 (C6); 113.2 (C3); 111.9 (C4); 110.7 (C7); 107.3 (C2); 51.5 (CO₂CH₃); 30.9 (C8). IR (KBr) ν_{max} 3292, 1713, 1610, 1349, 1333 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 349/347/345 (M^+ , 13/28/13), 290/288/286 (49/100/55), 209/207 (12/13), 128 (17). EMAR m/z 346.8976 (calculado para C₁₁H₉Br₂NO₂, 346.8980). Análisis elemental calculado para C₁₁H₉Br₂NO₂: C 38.07; H 2.61; N 4.04. Encontrado: C 38.13; H 2.57; N 3.68.

**(2,4-Dibromo-1H-indol-3-il)acetonitrilo (150b).**

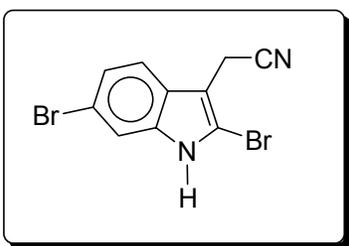
Obtenido a partir de **120** como un polvo blanco (0.027 g, 5%), p.f. 171-173 °C con descomposición. (AcOEt/hexano). **RMN de ^1H** , DMSO- d_6 , δ 12.54 (1H, s, NH); 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H7); 7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H5); 7.08 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H6); 4.11 (2H, s, H8). **RMN de ^{13}C** , DMSO- d_6 , δ 137.3 (C7a); 124.2 (C5); 124.0 (C3a); 123.5 (C6); 118.5 (C2); 113.4 (CN); 111.4 (C4); 111.1 (C7); 103.6 (C3); 14.6 (C8). IR (KBr) ν_{max} 2925, 2854, 1742, 1455 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 316/314/312 (M^+ , 48/100/44), 236/234 (65/55), 154 (13), 127 (12). EMAR m/z 313.8868 (calculado para C₁₀H₆Br₂N₂, 313.8877).



(2,5-Dibromo-1H-indol-3-il)acetonitrilo (150c). Obtenido a partir de **120** como un polvo amarillo pálido (0.017 g, 3%), p.f. 172-173 °C con descomposición (AcOEt/hexano). **RMN de ^1H** , DMSO- d_6 , δ 12.31 (1H, s, NH); 7.89 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H4); 7.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H7); 7.29 (1H, dd, $J = 8.1$, 1.5 Hz, H6); 4.03 (2H, s, H8). **RMN de ^{13}C** , DMSO- d_6 , δ 134.7 (C7a); 127.9 (C3a); 124.7 (C6); 120.0 (C4); 118.1 (C2); 113.2 (C7); 112.6 (C5); 111.8 (CN); 103.3 (C3); 12.7 (C8). IR (KBr) ν_{max} 2927, 1744, 1413, 1336, 1176 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 316/314/312 (M^+ , 48/100/47), 236/234 (54/47), 155 (8), 127 (8). EMAR m/z 313.8866 (calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2$, 313.8877).



(2,6-Dibromo-1H-indol-3-il)acetato de metilo (151a). Obtenido a partir de **116** como cristales incoloros (0.239 g, 43%), p.f. 127-128 °C (AcOEt/hexano). **RMN de ^1H** , DMSO- d_6 , δ 12.03 (1H, s, NH); 7.48 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H7); 7.43 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H4); 7.16 (1H, dd, $J = 8.4$, 1.7 Hz, H5); 3.71 (2H, s, H8); 3.60 (3H, s, CO_2CH_3). **RMN de ^{13}C** , DMSO- d_6 , δ 170.8 (CO_2Me); 136.7 (C7a); 126.3 (C3a); 122.4 (C5); 120.0 (C4); 114.5 (C6); 113.4 (C7); 111.1 (C2); 107.7 (C3); 51.8 (CO_2CH_3); 30.0 (C8). IR (KBr) ν_{max} 2946, 1714, 1615, 1436, 1407, 1332 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 349/347/345 (M^+ , 18/35/19), 290/288/286 (53/100/53), 209/207(16/16), 128 (22). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2$: C 38.07; H 2.61; N 4.04. Encontrado: C 38.33; H 2.54; N 3.71.



(2,6-Dibromo-1H-indol-3-il)acetonitrilo (151b). Obtenido a partir de **120** como un polvo blanco (0.404 g, 80%), p.f. 120-122°C (hexano/AcOEt). **RMN de ^1H** , DMSO- d_6 , δ 12.27 (1H, s, NH); 7.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H4); 7.53 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H7); 7.27 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, H5); 4.03 (2H, s, H8). **RMN de ^{13}C** , DMSO- d_6 , δ 136.6 (C7a); 125.2 (C3a); 122.8 (C5); 119.4 (C4); 118.0 (CN); 115.0 (C6); 113.6 (C7); 111.0 (C2); 103.8 (C3); 12.9 (C8). IR (KBr) ν_{max} 3441, 3280, 2921, 1611, 1445, 1408 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 316/314/312 (M^+ , 47/98/53), 235/233 (96/100), 154 (44), 127 (43), 100 (25). EMAR m/z 313.8882 (calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2$, 313.8877). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2$: C 38.25; H 1.93; N 8.92. Encontrado: C 38.15; H 1.96; N 8.42.

8 REFERENCIAS

1. (a) Liska K., en *Drugs and The Human Body with Implications for Society*, Macmillan Publishing Company, N. Y., Cap. 1 y 2 (1986). (b) Peters L., Wright A. D., Krick A. y König G. M. *J. Chem. Ecol.*, **30**, 1165 (2004).
2. Nicolaou K. y Sorensen E., en *Classics in Total Síntesis*, V. C. H. Publisher, INC., N. Y., Cap. 1 (1996).
3. Silverman R. B., en *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., N. Y. Cap 1 y 2 (1992).
4. Koshinen A., en *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, John Wiley and Sons, N. Y., Cap. 10 (1995).
5. Dewick P., *Medicinal Natural Products*, John Wiley and Sons, N. Y., Cap. 6 (1998).
6. Dellar G., Djura P. y Sargent M. V., *JCS Perkin I*, 1679 (1981).
7. Jobst J. y Hesse O., *Liebigs Ann. Chem.*, **129**, 115 (1864).
8. Hesse O., *Liebigs Ann. Chem.*, **141**, 82 (1867).
9. (a) Julián P. L. y Píkl J., *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 563 (1935). (b) Julián P. L. y Píkl J., *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 755 (1935).
10. (a) Witkop B., *Heterocycles*, **49**, 9 (1998). (b) Houghton P. J., Ren Y. y Howes M. J. *Nat. Prod. Rep.*, **23**, 181 (2006).
11. (a) Kinashi H., Suzuki Y., Takeuchi S. y Kawarada A. *Agr. Biol. Chem.* **40**, 2465 (1976), (b) Suzuki Y., Kinashi H., Takeuchi S. y Kawarada A. *Phytochemistry* **16**, 635 (1977). (c) Ohmoto T., Yamaguchi K. y Ikeda K. *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 578 (1988). (d) Monde K., Sasaki K., Shirata A. y Takasugi M. *Phytochemistry* **30**, 2915 (1991). (e) Ubaidullaev K., Shakirov R. y Yunosov S. *Khim. Prir. Soedin.* **12**, 553 (1976). (f) Tashkhodzhaev B., Samikov K., Yagudaev M. R., Antsupova T. P., Shakirov R. y Yunusov S. *Chem. Nat. Comp.* **21**, 645 (1985). (g) Carlé J. S. y Christophersen C. *J. Org.*

- Chem.* **46**, 3440 (1981). (h) Kato T., Tomita N., Hoshikawa M., Ehara K., Shima J., Takahashi N. y Sugiyama H. *Heterocycles* **47**, 497 (1998).
12. (a) Jiménez J. I., Huber U., Moore R. E. y Patterson G. M. L. *J. Nat. Prod.* **62**, 569 (1999). (b) Reisman S. E., Ready J. M., Hasouka A., Smith C. J. y Wood J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 1448 (2006).
13. Kohno J., Koguchi Y., Nishio M., Nakao K., Kuroda M., Shimizu R., Ohnuki T. y Komatsubara S. *J. Org. Chem.*, **65**, 990 (2000).
14. Sunazuka T., Hirose T., Shirahata T., Harigaya Y., Hayashi M., Komiyama K. y Omura S., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2122 (2000).
15. (a) Garden J.C., Silva R. B. y Pinto A. C., *Tetrahedron* **58**, 8399, (2002). (b) Garden S. J., Torres J. C., Ferreira A. A., Silva R. B. y Pinto A. C., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1501 (1997). (c) Jnaneshwara G. K., Bedekar A. V. y Deshpande V. H. *Synthetic comun.* **29**, 3627 (1999). (d) Conn W. R. y Lindwall H. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **29**, 136 (1936). (e) Monde K., Sasaki K., Shirata A. y Takasugi M., *Phytochemistry*, **30**, 2915 (1991). (f) Suchy M., Kutshy P., Kutschy P., Monde K., Goto H., Harada N., Takasugi M., Dzurilla M. y Balentová E. *J. Org. Chem.*, **66**, 3940, (2001). (g) Rasmussen H. B. y MacLeod J. K., *J. Nat. Prod.*, **60**, 1152 (1997). (h) López-Alvarado P., Avendaño C., *Synthesis*, 104, (2002).
16. a) Batanero B. y Barba F. *J. Org. Chem.*, **68**, 3706 (2003). (b) Kafka S., Klásek A. y Kosmrlj J. *J. Org. Chem.*, **66**, 6394 (2001).
17. a) Szabó-Pustay, K. y Szabó L., *Síntesis*, 276 (1979). (b) Yu Q., Pei X., Holloway H., Greig N., Brossi A., *J. Med. Chem.* **40**, 2895 (1997).
18. (a) Patrick J., Yahya A., Ijaz S. y Yizun J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2009 (1989). (b) Hinman R. L. y Bauman C. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **29**, 1206 (1964).
19. (a) Chien C., Suzuki T., Kawasaki T. y Sakamoto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3945 (1984). (b) Kawasaki T., Nonaka Y., Matsumura K., Monai M., y Sakamoto M. *Synthetic Comunn.* **29**, 3251, (1991). (c) Kawasaki T.,

- Nagaoka M., Satoh T., Okamoto A., Ukon R. y Ogawa A. *Tetrahedron* **60**, 3493, (2004).
20. Walser A., Blount J. F. y Fryer R. I., *J. Org. Chem.*, **38**, 3077 (1973).
 21. Dmitrenko G. I., Gross E. A. y Vice S. F., *Can. J. Chem.*, **58**, 808 (1980).
 22. Hino T., Torisawa Y. y Nakawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2349 (1982).
 23. Bourlot A. S., Desarbre E. y Mérour J. Y., *Synthesis*, 411 (1994).
 24. Carruthers W., Some modern methods of organic synthesis. Cambridge text in chemistry and biochemistry. Great Britain. Capítulo 6. (1992).
 25. Miyake F. Y., Yakushijin K. y Horne D. A. *Org. Lett.*, **6**, 711, (2004).
 26. Álvarez R. G., Hunter I. S., Sukling C. J., Thomas M. y Vitinus U. *Tetrahedron*, **57**, 8581 (2001).
 27. Adam W., Ahrwiler M., Sauter M. y Schmiedeskamp B., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5247 (1993).
 28. Zhang X. y Foote C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8867 (1993).
 29. Zeller, K.; Kowallik, M. y Shuler P. *Eur. J. Org. Chem.* 5151 (2005).
 30. Adam W., Curci R. y Edwards J. O., *Acc. Chem. Res.*, **22**, 205 (1989).
 31. Murray R. W., *Chem. Rev.*, **89**, 1187 (1989).
 32. (a) Wang Z. X., Tu Y., Frohn M., Zhang J. R. y Shi, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11224, (1997). (b) Wang Z., Miller S., Anderson P. y Shi Y., *J. Org. Chem.*, **66**, 521 (2001).
 33. (a) Castelán-Duarte, L. Reactividad del enlace doble C2=C3 de derivados indólicos frente al dimetildioxirano y su aplicación en la síntesis de productos naturales. Tesis. Centro de Investigaciones Químicas, UAEH. Pachuca Hgo., (2004). (b) 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).
 34. (a) Tani M., Ikewami H., Tashiro M., Hiura T., Tsukioka H., Kaneko C., Notota T., Shimizu M., Uchida M., Aida Y., Yokohama Y. y Murakami Y., *Heterocycles*, **34**, 2349 (1992). (b) Liu R., Zhang P., Gan T. y Cook J. M. *J. Org. Chem.* **62**, 7447, (1997). (c) Palmer M. H en The Structure and

- Reactions of Heterocyclic Compounds, Editorial Arnold LTd, London Cap. 12 (1967). (d) Katritzky A. R. En Physical Methods in heterocyclic Chemistry, Academic Press. N. Y. y London I. 140 (1963). (e) Suárez-Castillo O. R., Contreras-Martínez Y. M. A., Beiza-Granados, L., Meléndez-Rodríguez M., Villagómez-Ibarra J. R. Torres-Valencia J. M. Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P. *Tetrahedron*, **61**, 8809 (2005).
35. Snyder H. R. y Pilgrim F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3770, (1948).
36. (a) Shien, W., Dell, S., Bach, A., Repic, O., Blacklock T. *J. Org. Chem.* **68**, 1954 (2003). (b) Shien, W., Dell, S., Repic, O. *J. Org. Chem.* **67**, 2188 (2002).
37. Morales-Ríos, M. S. y Joseph-Nathan, P. *Magn. Res. Chem.* **25**, 911 (1987).
38. Corey, P. F. y Ward F. E. *J. Org. Chem.*, **51**, 1925 (1986).
39. (a) Murray, R. W., Jeyaraman, R. y Mohan L. *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 2470 (1986). (b) Murray R. W. *Chem. Rev.* **89**, 1187 (1989). (c) Gribble G. W. y Hoffman J. H. *Synthesis*, 859 (1977).
40. Pei, X., Greig, N. H. y Brossi, A. *Heterocycles*, **49**, 437, (1998).
41. (a) Miyake F. M., Yakushijin K y Horne D. A. *Org. Lett.* **6**, 711 (2004). (b) Miyake F. M., Yakushijin K. y Horne D. A. *Org. Lett.* **6**, 4249, (2004). (c) Mistry A. G., Smith K. y Bye M. R. *Tetrahedron Lett.* **27**, 1051 (1986).
42. (a) Peters L., Wrigth A. D., Krick A. y König, G. M. *J. Chem. Ecol.* **30**, 1165, (2004). (b) Hino T., Tanaka T., Matsuki K. y Nakagawa M. *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1806 (1983). (c) Holst P. Anthoni U., Christophersen C. y Nielsen P. *J. Nat. Prod.* **57**, 997 (1994).
43. (a) Morales-Ríos M. S., Suárez-Castillo O. R. y Joseph-Nathan P. *Tetrahedron* **58**, 1479 (2002). b) Kawasaki T., Terashima R., Sakaguchi K., Sekiguchi H. y Sakamaoto M. *Tetrahedron Lett.* **37**, 7525 (1996). c) Pei X. F. y Bi S. *Heterocycles* **39**, 357 (1994).
44. (a) Morales-Ríos, M. S., Espiñeira J. y Joseph-Nathan, P. *Magn. Reson. Chem.* **25**, 377 (1987). (b) Elguero J., Marzin C, y Peek, M. E. *Org. Magn. Reson.* **6**, 445, (1975).
45. Still W. C., Kahn M., y Mitra A. *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).

46. Sheldrick, G. M. *Programs for Crystal Structure Analysis*; Institut für Anorganische Chemie der Universität, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1988**.
47. Burla, M. C.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 1103.
48. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **32**, 837-383 (1999).
49. (a) Jin, Q., Williams, D., Hezari, M. Croteau R. y Coates, R. *J. Org. Chem.* **70**, 4667, (2005). (b) Joshep-Nathan P., Reyes-Trejo B., Morales-Rios, M. S. *J. Org. Chem.* **71**, 4411, (2006).

9 APÉNDICE

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **122**, **123**, **137**, **145**, **147**, **154b** y **154c**.

Datos cristalográficos de los compuestos **14**, **135**, **145**, **150a**, **151a**, **154a** y **154b**.

Coordenadas atómicas y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico para los compuestos **14**, **135**, **145**, **150a**, **151a**, **154a** y **154b**.

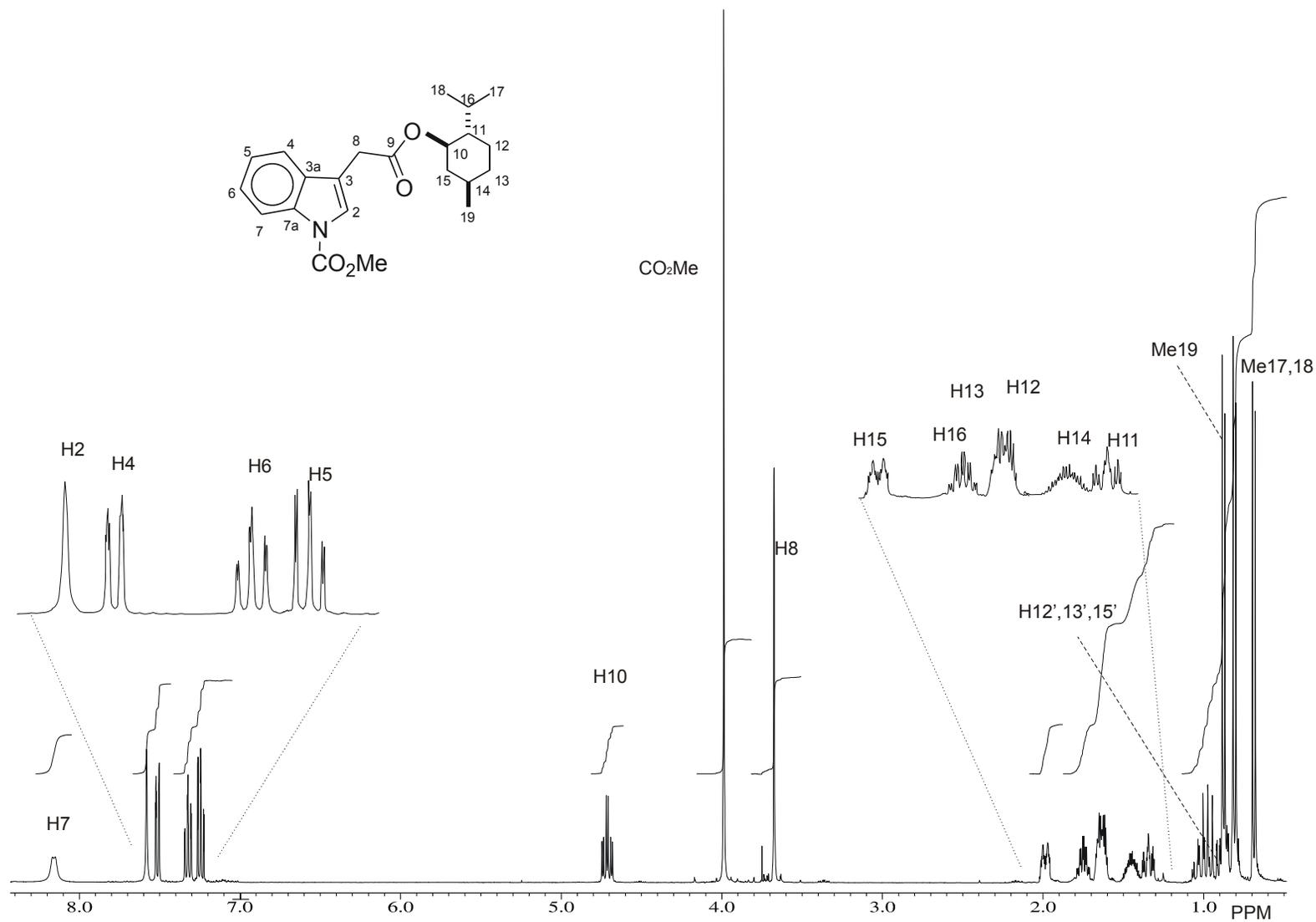


Figura 74. Espectro de RMN de ^1H de **123** en CDCl_3 a 400 MHz.

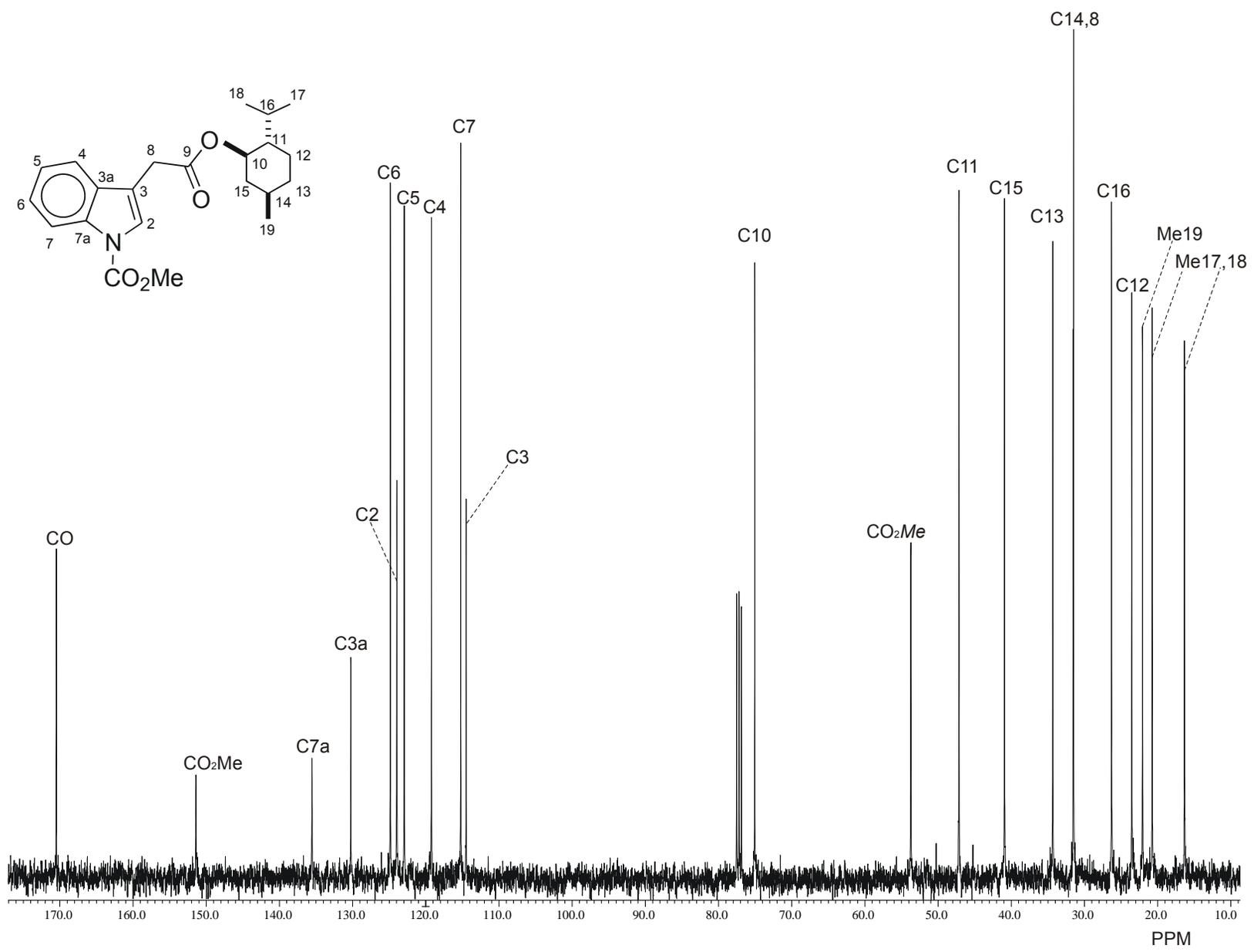


Figura 75. Espectro de RMN de ¹³C de **123** en CDCl₃ a 100 MHz.

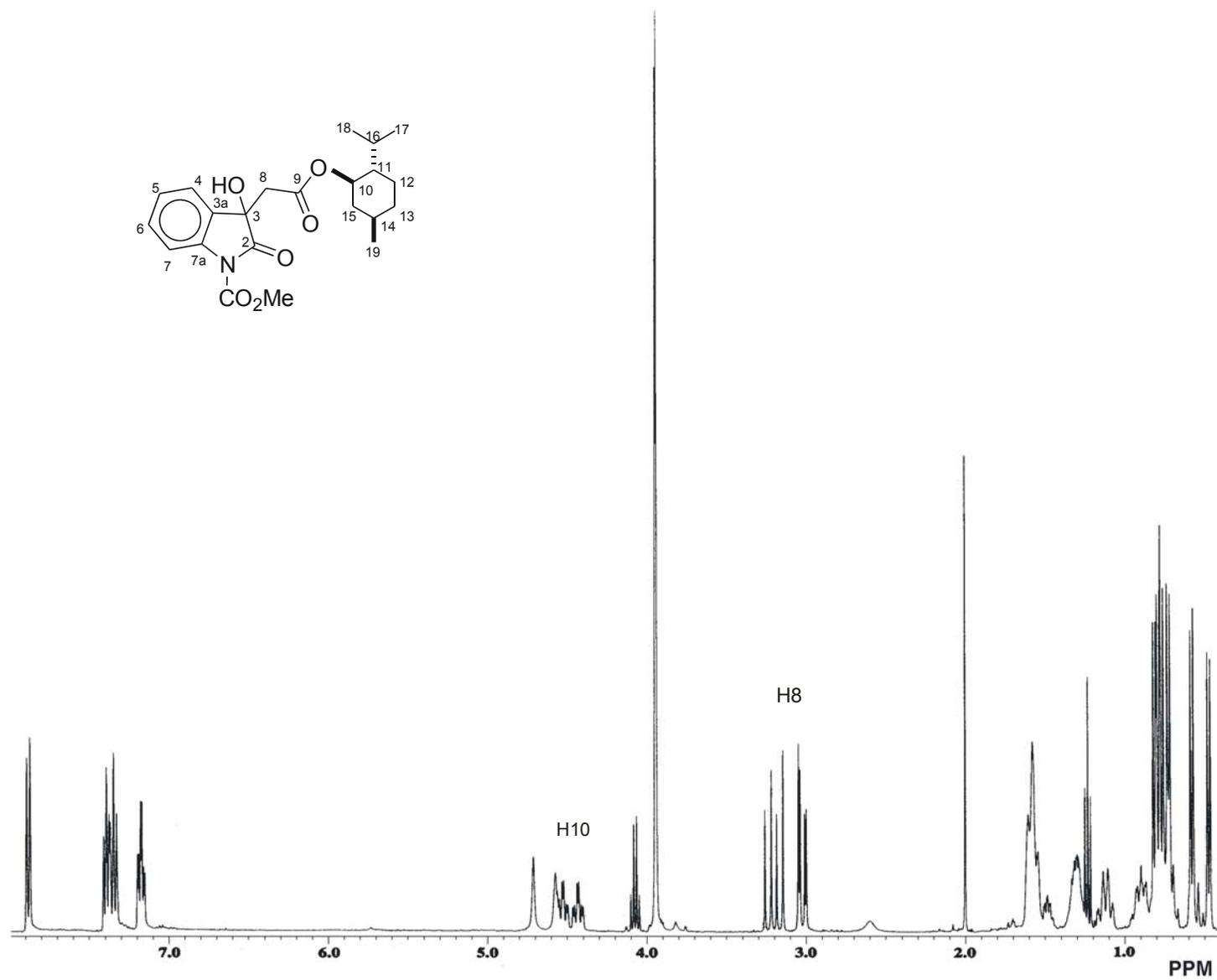


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H de la mezcla de diastéromeros **137** en CDCl_3 a 400 MHz.

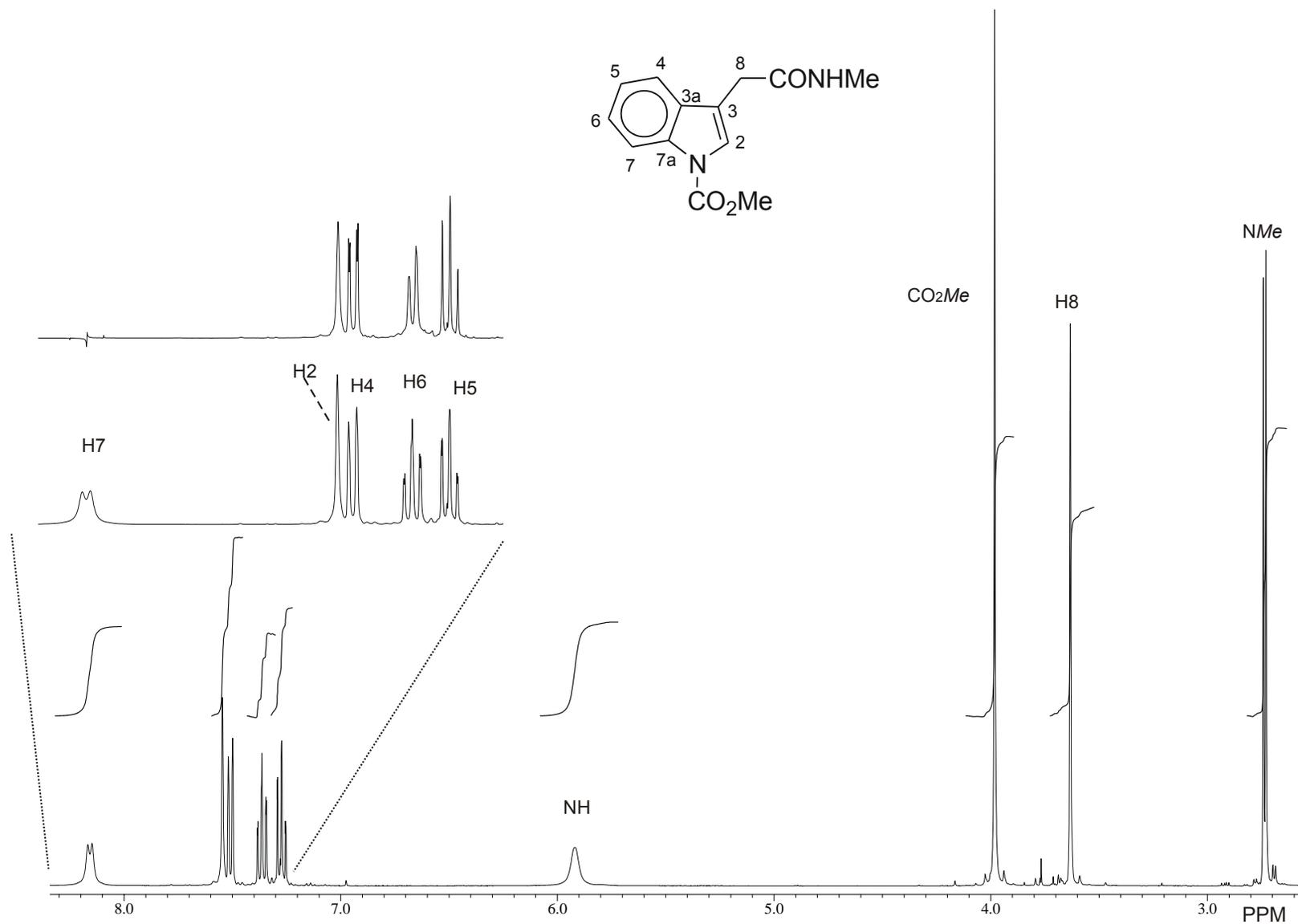


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H de **122** en CDCl_3 a 400 MHz.

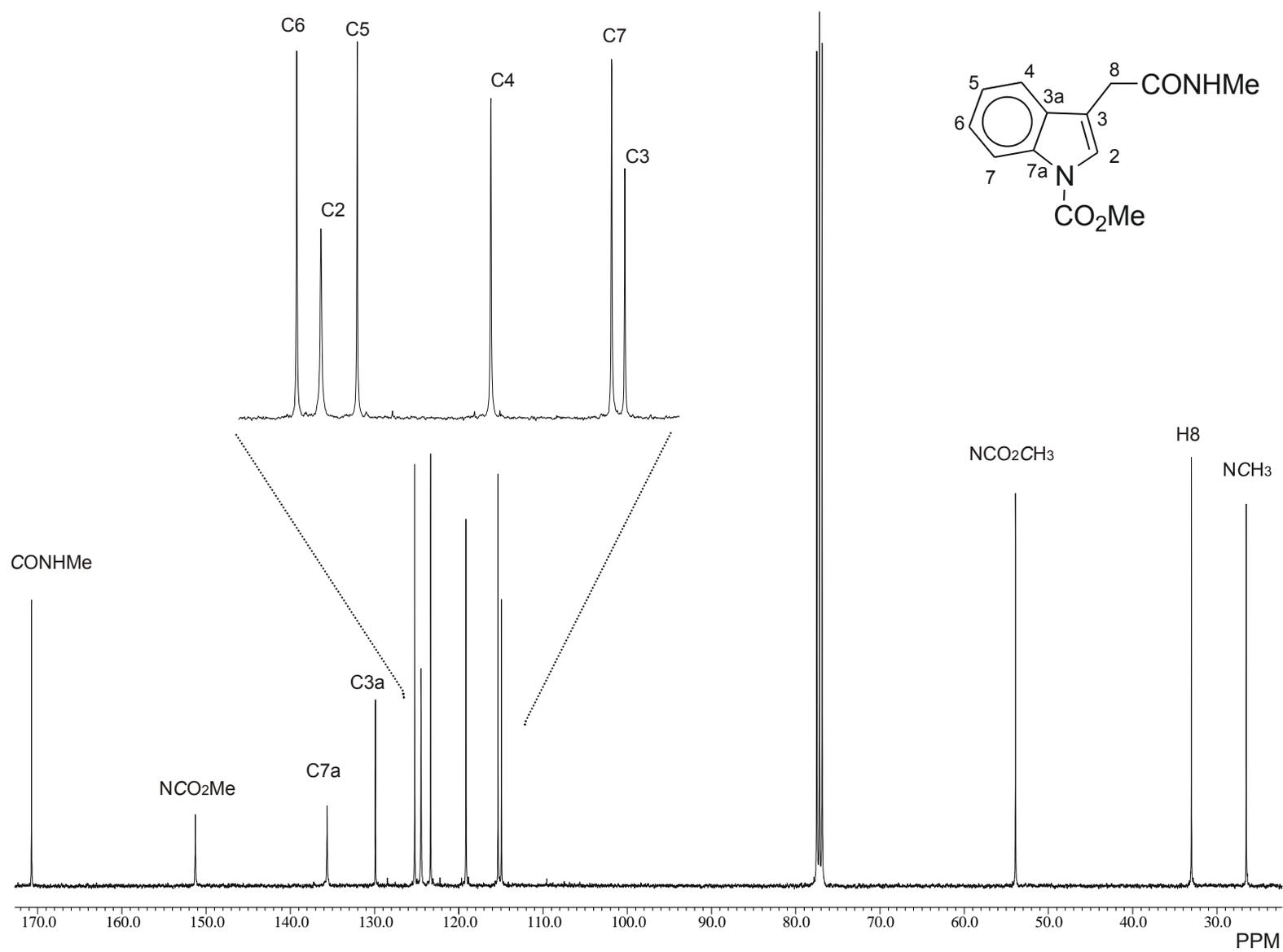


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C de **122** en CDCl_3 a 100 MHz.

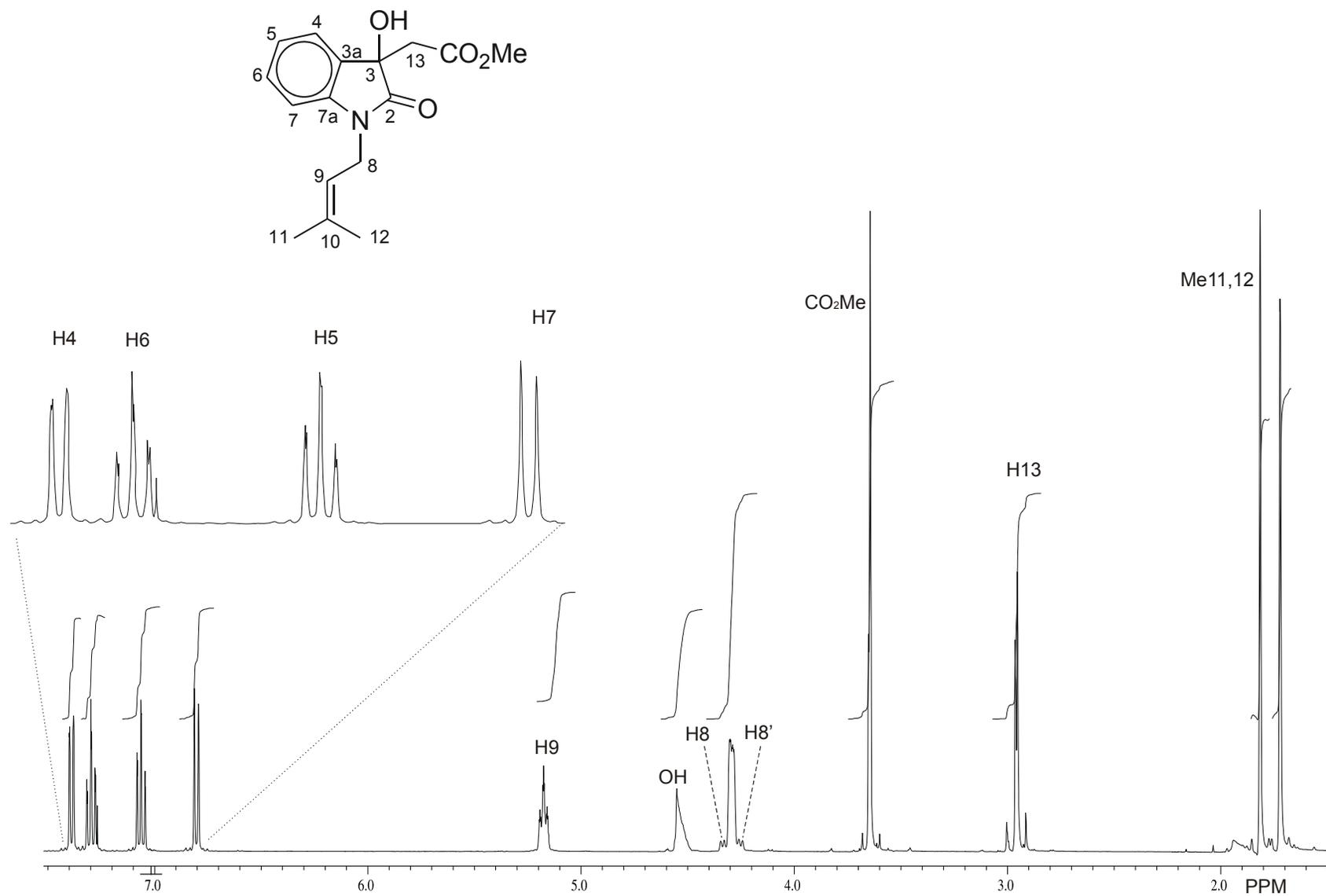


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H de **145** en CDCl_3 a 400 MHz.

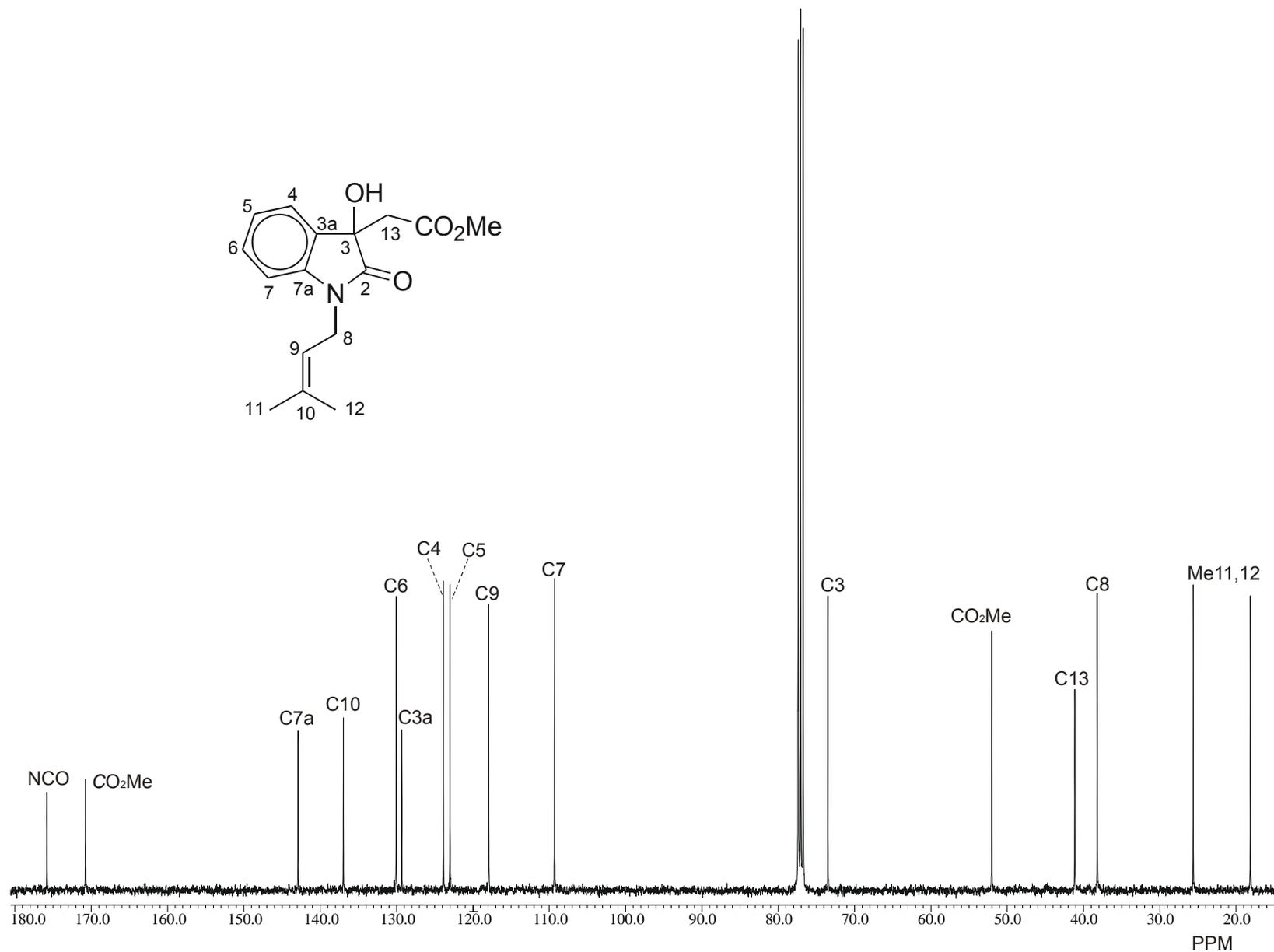


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C de 145 en CDCl₃ a 100 MHz.

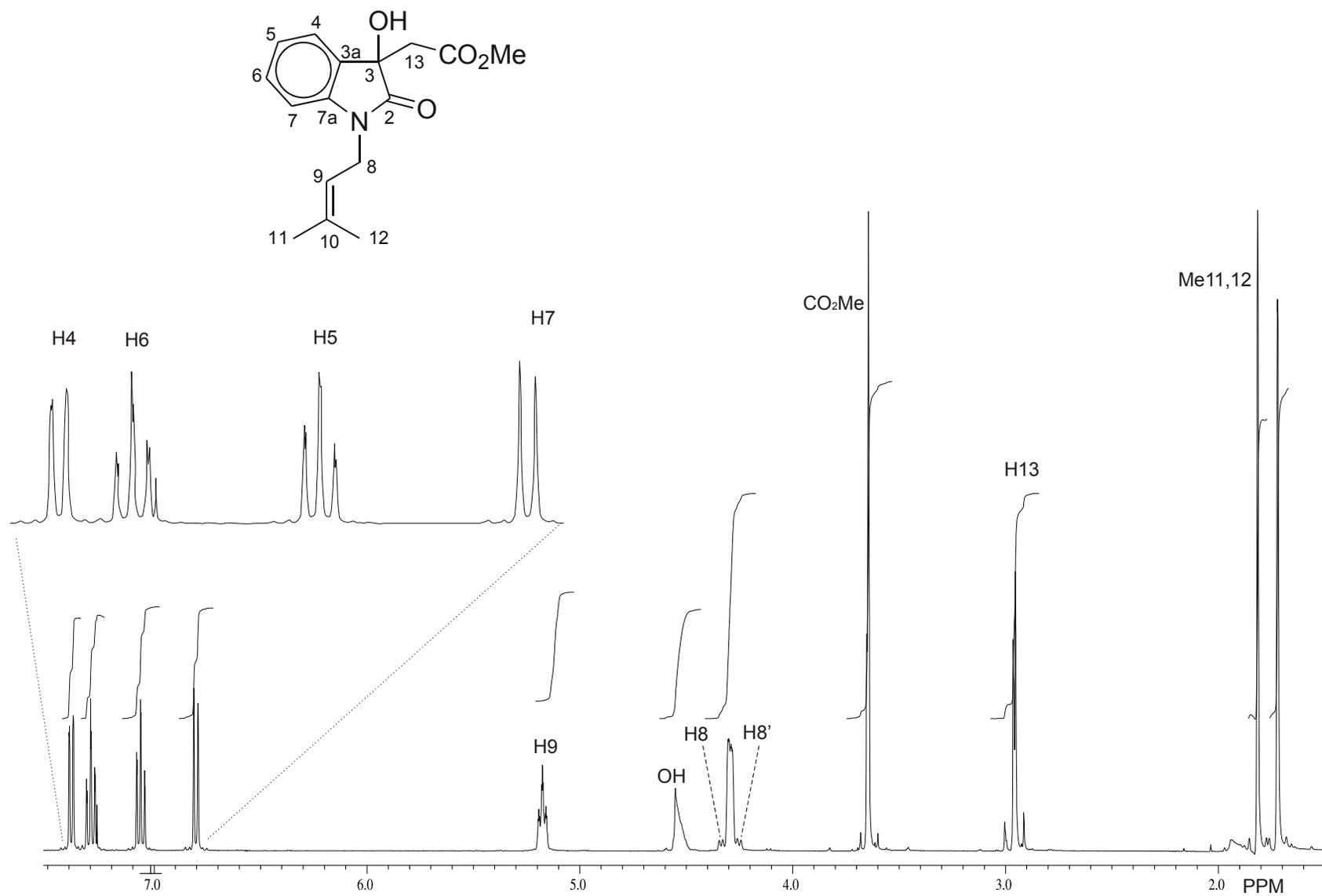


Figura 81. Espectro de RMN de ^1H de 147 en CDCl_3 a 400 MHz.

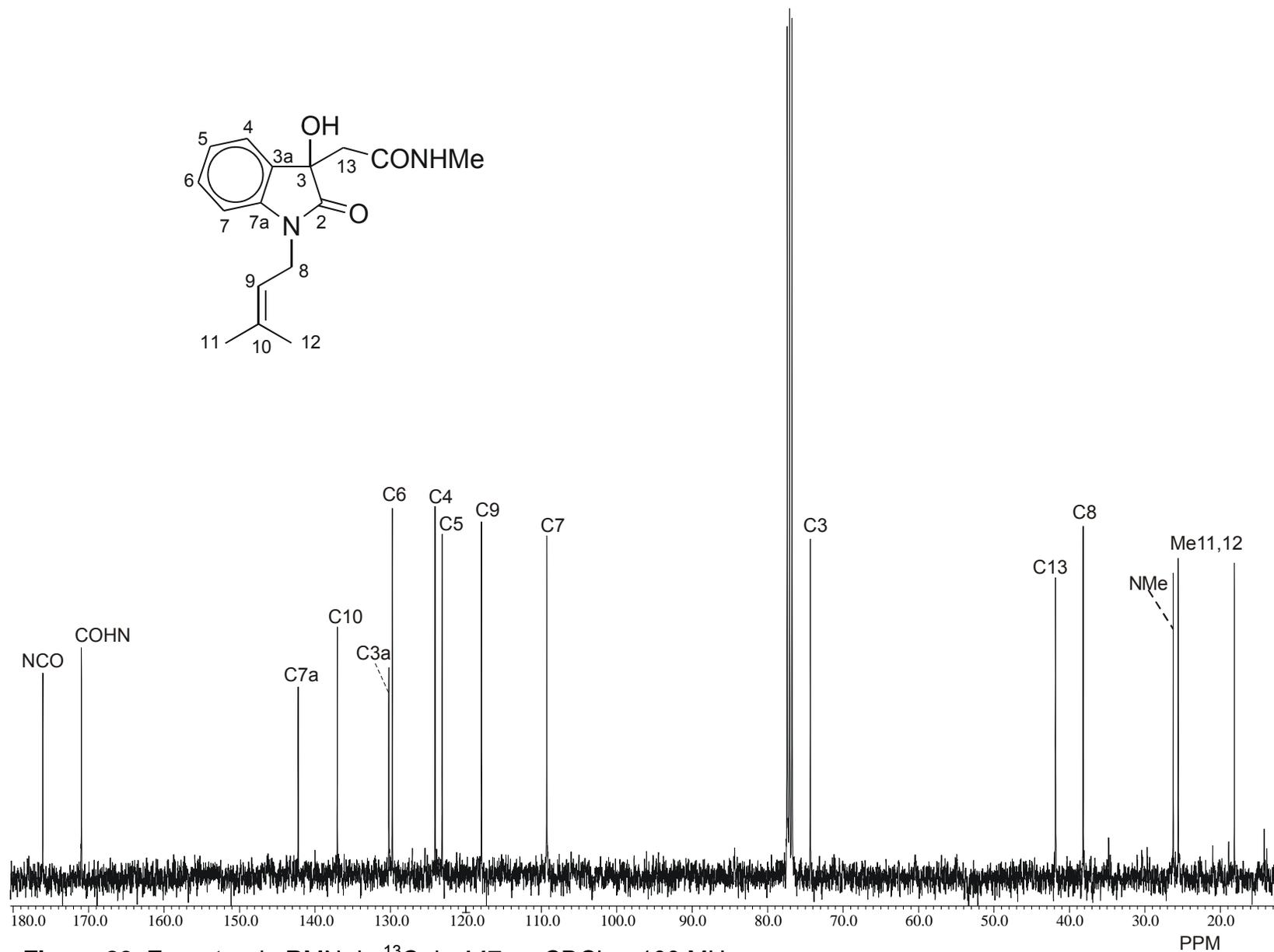


Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C de 147 en CDCl_3 a 100 MHz.

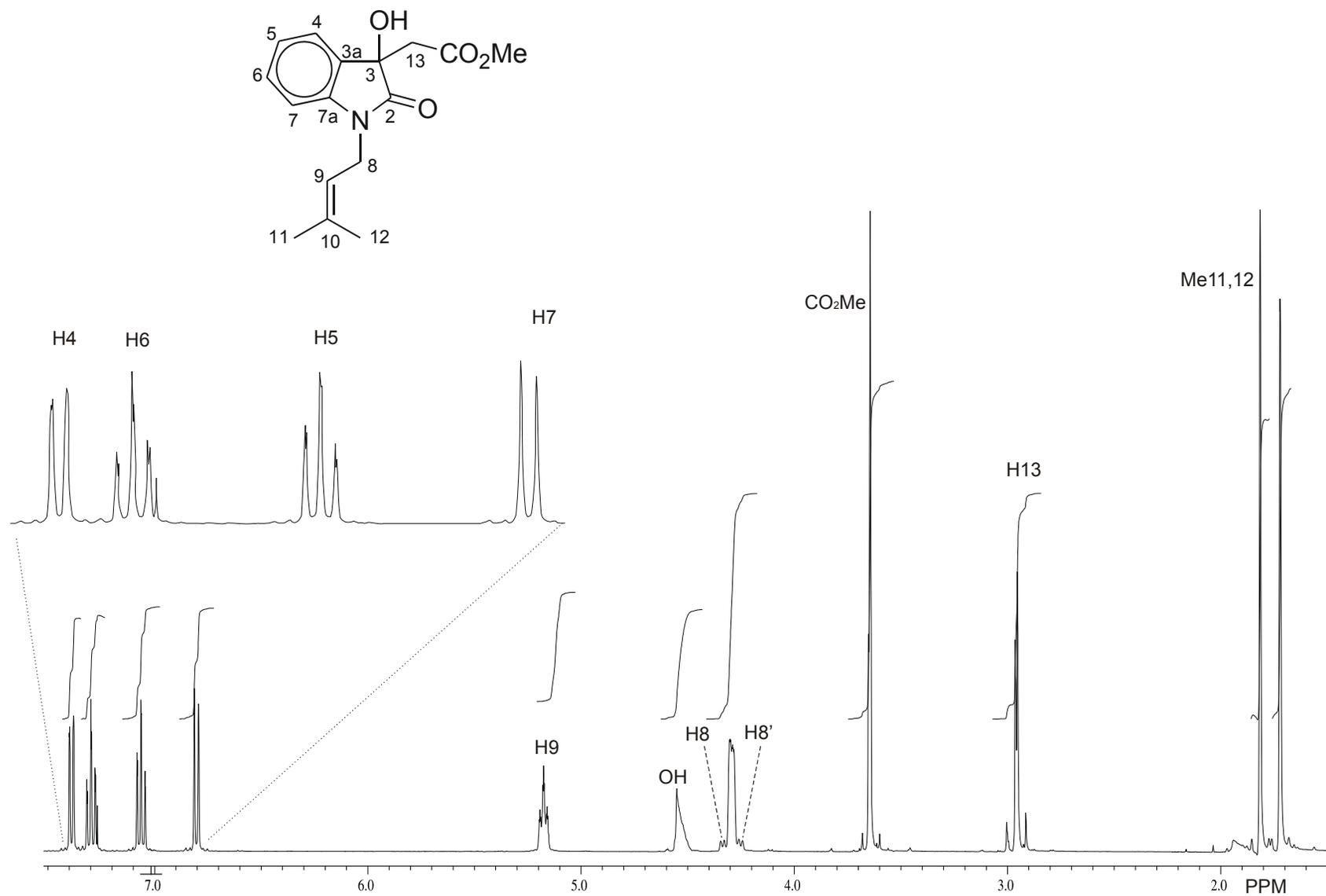


Figura 83. Espectro de RMN de ^1H de **154b** en CDCl_3 a 400 MHz.

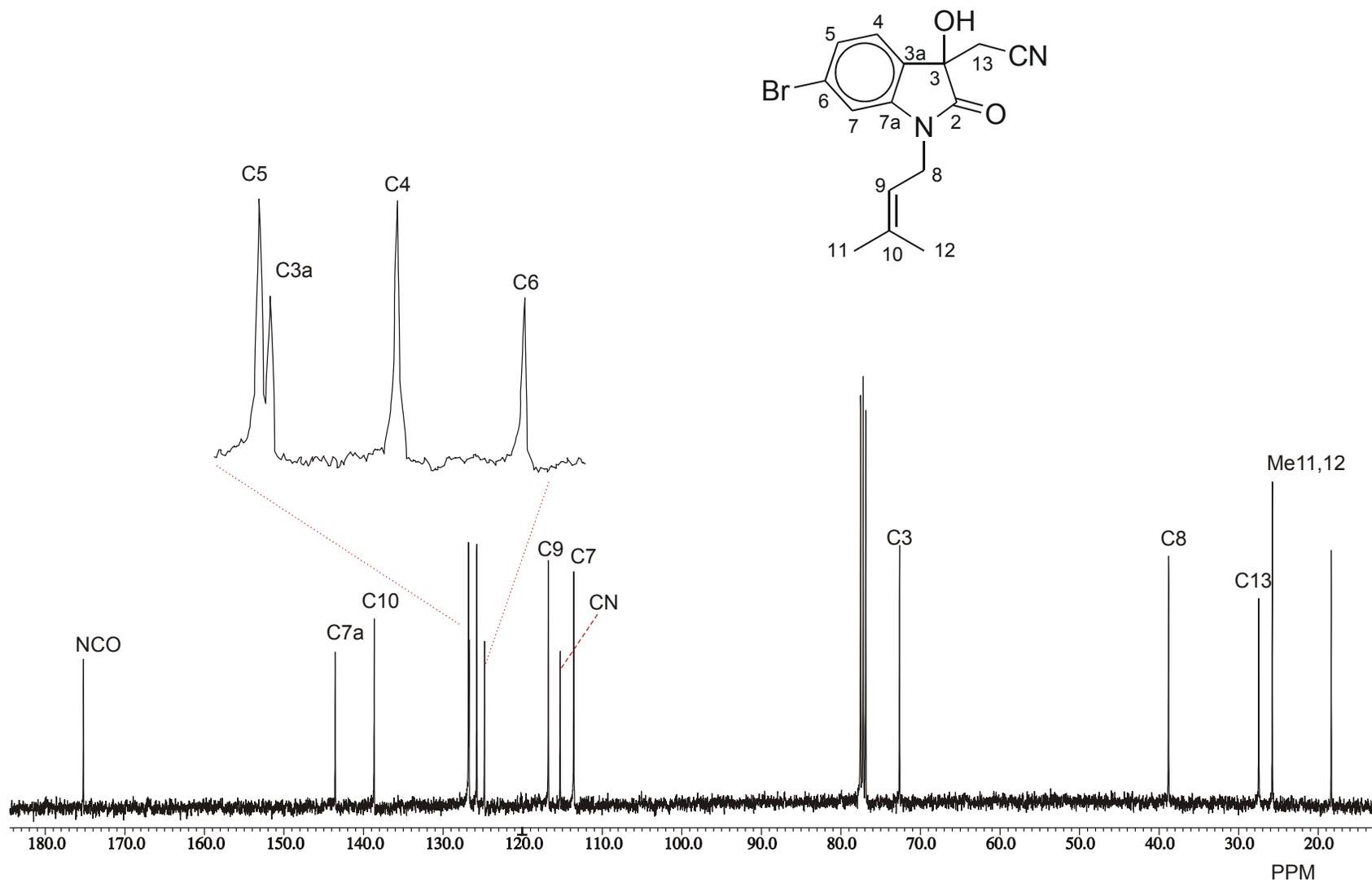


Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C de **154b** en CDCl_3 a 100 MHz.

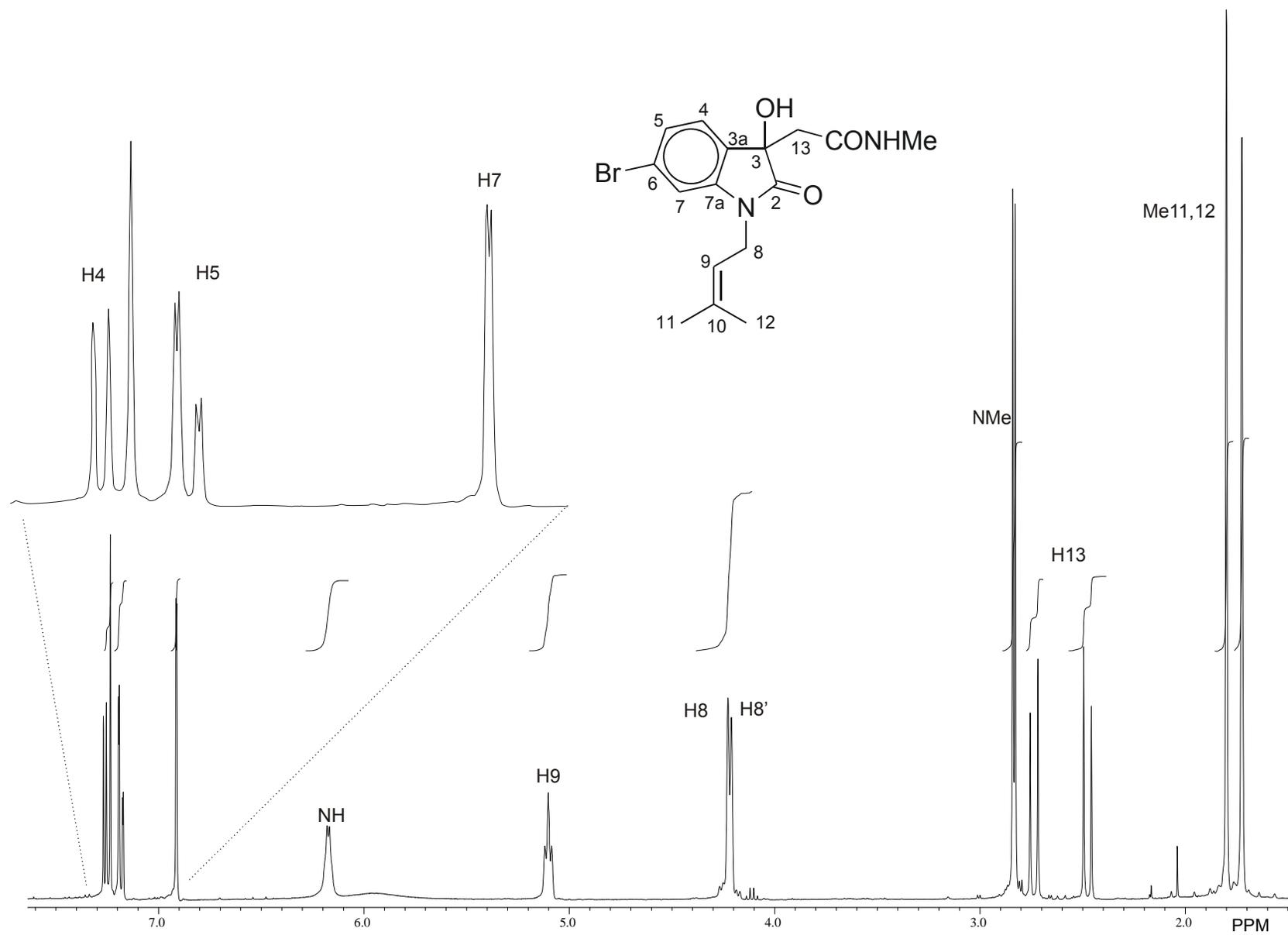


Figura 85. Espectro de RMN de ^1H de **154c** en CDCl_3 a 400 MHz.

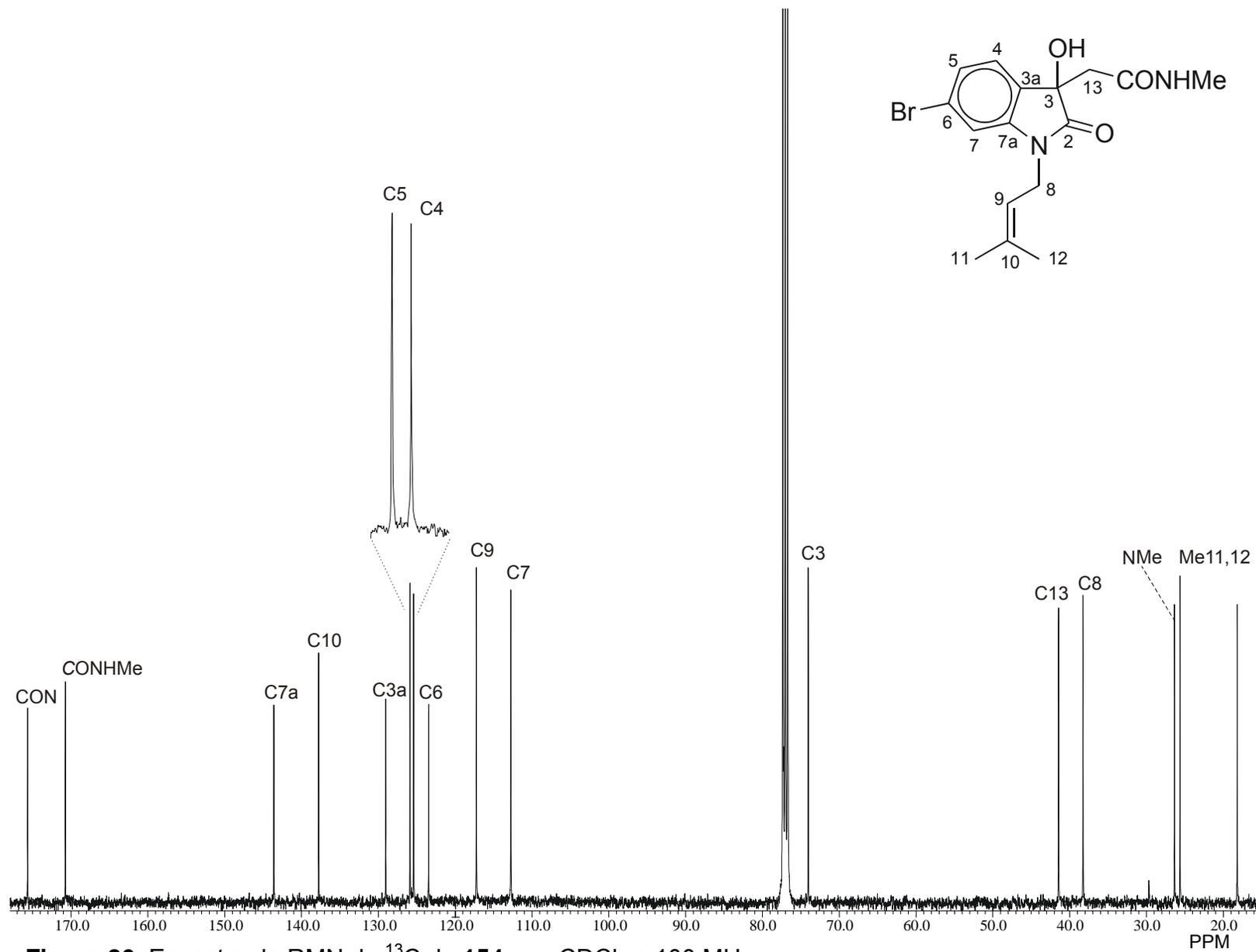


Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C de **154c** en CDCl_3 a 100 MHz.

Tabla 1. Datos cristalográficos para los compuestos 14, 135, 145 y 150a

Parámetro de cristal	14	135	145	150a
Fórmula	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂	C ₁₀ H ₈ N ₂ O	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	C ₁₁ H ₉ Br ₂ N ₂ O ₂
Tamaño (mm ³)	0.53x0.49x0.39	0.51x0.50x0.30	0.49x0.40x0.34	0.57x0.46x0.22
Sistema cristalográfico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/n</i>
<i>a</i> (Å)	5.839(1)	7.292(1)	8.767(3)	8.424(1)
<i>b</i> (Å)	12.119(2)	15.958(2)	22.314(7)	10.485(1)
<i>c</i> (Å)	12.566(3)	7.612(1)	8.942(3)	13.462(2)
α	90	90	90	90
β	92.06(3)	101.208(4)	114.168(8)	97.666(3)
γ	90	90	90	90
V (Å ³)	888.5(3)	869.0(2)	1595.9(9)	1178.3(2)
ρ_{calcd} (gcm ⁻³)	1.41	1.19	1.20	1.51
Z	4	4	4	4
Colección de datos				
μ (mm ⁻¹)	0.10(Mo K α)	0.07(Mo K α)	0.09(Mo K α)	3.5(Mo K α)
T (K)	293	293	293	298
Intervalo de 2 θ (°)	2.34 - 26.12	2.55 - 26.02	1.83 - 26.02	2.47 - 25.98
Reflexiones colectadas	5706	5830	10376	7503
Reflexiones únicas	1751	1701	3116	2316
R _{int} (%)	0.05	0.001	0.08	0.05
Reflexiones observadas	1351 $I \geq 4\sigma(I)$	1066 $I \geq 4\sigma(I)$	1367 $I \geq 4\sigma(I)$	1631 $I \geq 4\sigma(I)$
Parámetros	160	126	198	149
R(%), R _w (%)	4.2, 11.4	3.7, 7.6	5.9, 15.2	3.8, 8.7
ρ_{max} (e Å ⁻³)	0.20	0.16	0.32	0.70

Tabla 1 (Continuación) Datos cristalográficos para los compuestos **151a**, **154a** y **154b**.

Parámetro de cristal	151a	154a	154b
Fórmula	C ₁₁ H ₉ Br ₂ NO ₂	C ₁₆ H ₁₈ BrNO ₄	C ₁₅ H ₁₅ BrN ₂ O ₂
Tamaño (mm ³)	0.49x0.36x0.24	0.60x0.46x0.40	0.55x0.47x0.11
Sistema cristalográfico	Ortorrómbico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	<i>Pcab</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P-1</i>
<i>a</i> (Å)	8.106(2)	9.2538(8)	4.8849(7)
<i>b</i> (Å)	14.898(3)	20.093(2)	11.092(2)
<i>c</i> (Å)	19.751(4)	9.9130(8)	14.740(2)
α	90	90	72.779(4)
β	90	112.943(2)	82.389(4)
γ	90	90	86.001(4)
<i>V</i> (Å ³)	2385.2(9)	1697.4(3)	755.7(1)
ρ_{calcd} (gcm ⁻³)	1.93	1.44	1.47
<i>Z</i>	8	4	2
Colección de datos			
μ (mm ⁻¹)	6.8(Mo K α)	2.4(Mo K α)	1.47(Mo K α)
<i>T</i> (K)	298	298	298
Intervalo de 2θ (°)	2.06 – 26.01	2.56 – 25.99	2.05 – 25.92
Reflexiones colectadas	15970	11251	5026
Reflexiones únicas	2331	3323	1577
<i>R</i> _{int} (%)	0.0001	0.0001	0.0001
Reflexiones observadas	1052 $I \geq 4\sigma(I)$	2013 $I \geq 4\sigma(I)$	1573 $I \geq 4\sigma(I)$
Parámetros	150	208	189
<i>R</i> (%), <i>R</i> _w (%)	3.5, 7.5	3.6, 8.4	6.2, 16.3
ρ_{max} (e Å ⁻³)	0.30	0.31	0.88

Tabla 2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **14**

	x	y	z	U(eq)
C(2)	-1786(3)	3514(1)	652(1)	35(1)
C(3)	577(2)	3032(1)	341(1)	31(1)
C(4)	2093(3)	1042(1)	829(1)	39(1)
C(5)	1595(3)	66(1)	1369(1)	43(1)
C(6)	-460(3)	-38(1)	1880(1)	42(1)
C(7)	-2077(3)	805(1)	1876(1)	40(1)
C(7A)	-1547(3)	1767(1)	1346(1)	32(1)
C(8)	685(3)	3060(2)	-883(1)	38(1)
C(9)	2917(3)	2692(1)	-1244(1)	44(1)
N(1)	-2852(2)	2747(1)	1237(1)	39(1)
N(9)	4675(3)	2409(1)	-1518(2)	65(1)
O(2)	-2504(2)	4437(1)	431(1)	50(1)
O(3)	2390(2)	3651(1)	832(1)	36(1)

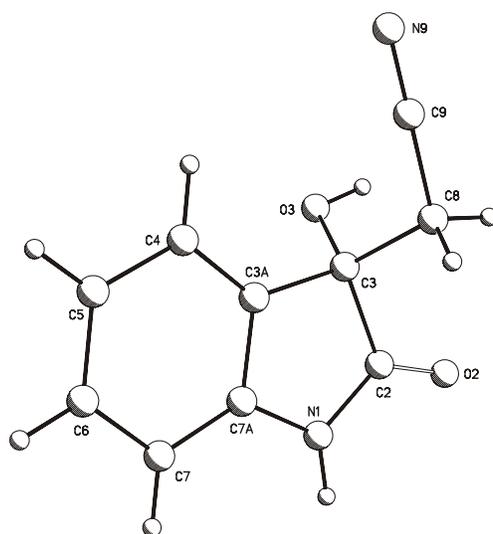


Tabla 3. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **135**

	x	y	z	U(eq)
C(9)	2334(2)	2739(1)	8133(3)	64(1)
N(9)	1873(3)	2881(1)	9440(2)	98(1)
C(2)	1759(2)	4006(1)	5204(2)	45(1)
C(3)	3404(2)	3396(1)	5551(2)	45(1)
C(3A)	4927(2)	3914(1)	6660(2)	44(1)
C(4)	6772(2)	3743(1)	7375(2)	56(1)
C(5)	7865(2)	4365(1)	8340(2)	66(1)
C(6)	7110(2)	5141(1)	8572(2)	62(1)
C(7)	5269(2)	5326(1)	7864(2)	53(1)
C(7A)	4196(2)	4705(1)	6907(2)	42(1)
C(8)	2895(2)	2580(1)	6429(2)	55(1)
N(1)	2318(2)	4735(1)	6053(2)	47(1)
O(2)	191(2)	3855(1)	4328(1)	60(1)

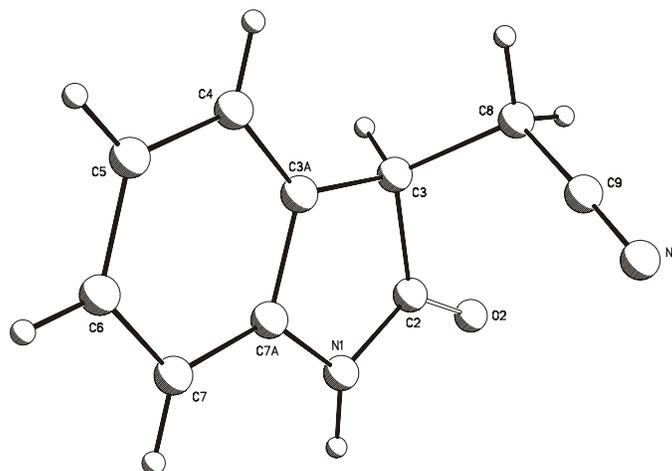


Tabla 4. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **145**

	x	y	z	U(eq)
C(2)	-336(4)	5519(1)	7588(4)	59(1)
C(3)	1534(4)	5487(1)	8758(3)	58(1)
C(3A)	2355(4)	5665(1)	7643(3)	55(1)
C(4)	4013(4)	5712(1)	7923(4)	71(1)
C(5)	4436(4)	5879(2)	6651(4)	85(1)
C(6)	3201(5)	5990(2)	5119(4)	85(1)
C(7)	1521(4)	5939(1)	4802(4)	69(1)
C(7A)	1130(4)	5772(1)	6090(3)	55(1)
C(8)	-2071(4)	5749(1)	4654(4)	68(1)
C(9)	-2616(4)	6391(2)	4426(4)	72(1)
C(10)	-2939(4)	6735(1)	3116(4)	74(1)
C(11)	-2792(7)	6538(2)	1591(5)	121(2)
C(12)	-3458(6)	7382(2)	3058(5)	115(2)
C(13)	1950(4)	5888(1)	10270(3)	67(1)
C(14)	1411(5)	6527(2)	9899(5)	75(1)
C(15)	1604(7)	7502(2)	11016(6)	146(2)
N(1)	-473(3)	5666(1)	6071(3)	59(1)
O(2)	-1514(3)	5407(1)	7956(3)	79(1)
O(3)	1946(3)	4876(1)	9254(3)	69(1)
O(14)	473(4)	6716(1)	8603(3)	115(1)
O(15)	2060(4)	6866(1)	11204(3)	110(1)

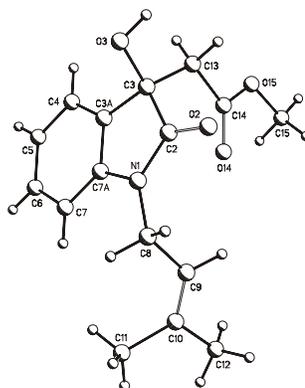


Tabla 5. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **150a**

	x	y	z	U(eq)
C(10)	2659(6)	10258(4)	9958(4)	68(2)
C(2)	1615(5)	4749(4)	9172(3)	37(1)
C(3)	2606(5)	5661(4)	9640(3)	35(1)
C(3A)	3092(5)	5158(4)	10642(3)	34(1)
C(4)	4071(5)	5566(4)	11505(3)	40(1)
C(5)	4270(6)	4821(5)	12358(3)	54(1)
C(6)	3483(6)	3646(5)	12372(4)	59(1)
C(7)	2506(6)	3200(4)	11555(4)	50(1)
C(7A)	2321(5)	3959(4)	10700(3)	40(1)
C(8)	3082(5)	6890(4)	9198(3)	38(1)
C(9)	2357(5)	8045(4)	9642(3)	36(1)
N(1)	1438(5)	3730(4)	9781(3)	43(1)
O(9)	1130(4)	8065(3)	10018(3)	51(1)
O(10)	3223(4)	9091(3)	9538(2)	48(1)
Br(1)	669(1)	4683(1)	7832(1)	57(1)
Br(2)	5154(1)	7161(1)	11530(1)	54(1)

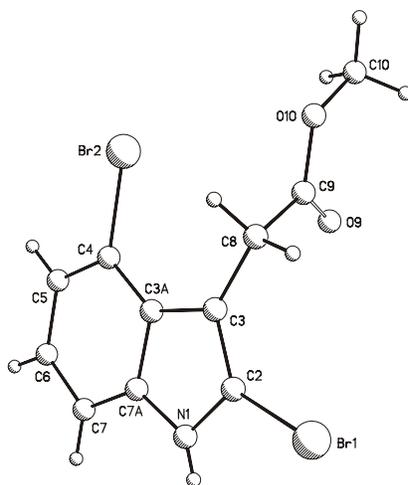


Tabla 6. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **151a**

	x	y	z	U(eq)
C(2)	-2229(7)	2486(3)	2445(3)	52(1)
C(3)	-2176(6)	1586(3)	2558(3)	47(1)
C(3A)	-3086(6)	1447(3)	3182(3)	58(2)
C(5)	-4417(7)	799(4)	4153(3)	60(2)
C(6)	-4937(7)	1652(4)	4347(3)	57(1)
C(7)	-4587(6)	2408(3)	3986(3)	51(1)
C(7A)	-3655(7)	2297(3)	3405(3)	52(1)
C(8)	-1371(7)	889(3)	2116(3)	60(2)
C(9)	-2567(6)	463(3)	1632(3)	52(1)
C(10)	-3756(8)	547(4)	548(3)	93(2)
N(1)	-3096(6)	2928(3)	1761(2)	73(1)
O(3)	-2646(5)	896(2)	1052(2)	67(1)
Br(1)	-1301(1)	3139(1)	1731(1)	69(1)
Br(2)	-6194(1)	1763(1)	5149(1)	78(1)

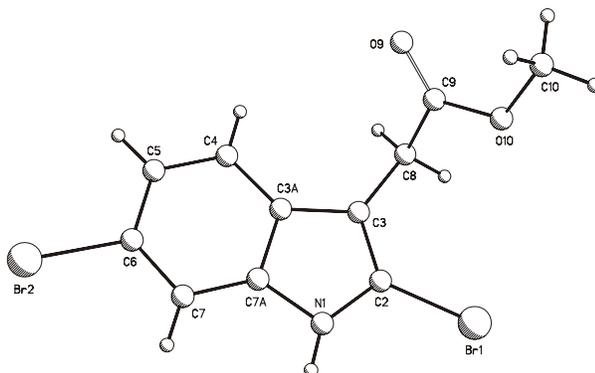


Tabla 7. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para **154a**

	x	Y	z	U(eq)
C(2)	-3218(3)	546(1)	-2929(3)	47(1)
C(3)	-2351(3)	389(1)	-3959(3)	44(1)
C(3A)	-666(3)	533(1)	-2974(3)	43(1)
C(4)	681(3)	538(1)	-3240(3)	48(1)
C(5)	2111(3)	679(1)	-2100(3)	51(1)
C(6)	2146(3)	814(1)	-729(3)	48(1)
C(7)	791(3)	822(1)	-418(3)	46(1)
C(7A)	-596(3)	682(1)	1576(3)	42(1)
C(8)	-2491(4)	889(2)	-321(3)	57(1)
C(9)	-2322(4)	1620(2)	-94(4)	62(1)
C(10)	-1452(4)	1951(2)	1104(4)	71(1)
C(11)	-379(5)	1621(2)	2500(4)	102(1)
C(12)	-1428(6)	2701(2)	1125(5)	113(2)
C(13)	-3026(4)	797(1)	-5366(3)	54(1)
C(14)	-3070(3)	1532(2)	-5129(3)	56(1)
C(15)	-3954(5)	2557(2)	-6362(5)	100(1)
N(1)	-2122(3)	673(1)	-1565(2)	47(1)
O(2)	-4636(2)	535(1)	-3279(2)	60(1)
O(3)	-2498(3)	-305(1)	-4297(2)	54(1)
O(14)	-2615(3)	1810(1)	-3968(3)	84(1)
O(15)	-3725(3)	1845(1)	-6404(2)	78(1)
Br(1)	4061(1)	1033(1)	826(1)	75(1)

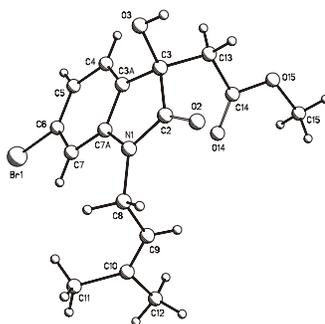


Tabla 8. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **154b**

	x	y	z	U(eq)
C(2)	7130(9)	-3489(4)	8728(3)	43(1)
C(3)	4938(9)	-2647(4)	9114(3)	42(1)
C(3A)	4804(9)	-1484(4)	8270(3)	44(1)
C(4)	3099(11)	-425(5)	8122(4)	57(1)
C(5)	3395(12)	497(5)	7236(4)	62(1)
C(6)	5435(12)	334(4)	6544(4)	58(1)
C(7)	7228(11)	-729(5)	6669(4)	53(1)
C(7A)	6824(9)	-1626(4)	7538(3)	45(1)
C(9)	9352(14)	-4004(7)	6679(5)	73(2)
C(11)	8480(30)	-5904(15)	6234(11)	264(12)
C(12)	11340(30)	-6115(8)	7622(9)	183(7)
C(13)	5975(9)	-2394(5)	9994(4)	52(1)
C(14)	3949(12)	-1665(6)	10442(4)	62(1)
N(1)	8216(8)	-2804(3)	7831(3)	47(1)
N(14)	2330(13)	-1098(6)	10791(5)	92(2)
O(2)	7718(6)	-4584(3)	9117(2)	54(1)
O(3)	2368(6)	-3212(4)	9374(3)	52(1)
Br(1)	5866(2)	1594(1)	5333(1)	90(1)

