



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS**

**“SÍNTESIS DE AZEPINO[4,5-*b*]INDOLONAS VÍA UNA SUSTITUCIÓN
RADICAL-OXIDATIVA AROMÁTICA”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. PAUL EDUARDO REYES GUTIÉRREZ



TUTOR: Dr. ROBERTO MARTÍNEZ

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo se realizó en el laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez, con el apoyo económico de la DGAPA, UNAM (PAPIIT-IN213407), y de la beca de Doctorado otorgada por el CONACyT (registro 185958).

*A mis padres Alfonso Reyes y Magdalena Gutiérrez.
A mis hermanos Alfonso, Mayra y Gerardo.
A Jorge Torres Nieto.*

AGRADECIMIENTOS

Con especial y profundo agradecimiento al **Dr. Roberto Martínez** por su apoyo, paciencia e interés en cada aspecto a través de mis estudios de maestría y doctorado.

Quiero agradecer de forma muy especial al **Dr. Luis Demetrio Miranda** por colaboración y asesoría en el desarrollo del presente trabajo de investigación.

Al **H. Jurado** por todas sus atenciones y valiosos comentarios que ayudaron a enriquecer este trabajo.

A los Drs. Mario Ordoñez, Gustavo Ávila, David Morales y Juventino García.

Se agradece al personal técnico–académico del Instituto de Química, UNAM por las facilidades brindadas, de forma especial a Alfredo Toscano (Cristalografía de rayos-X), Ángeles Peña (RMN), Elizabeth Huerta (RMN), Erendida García (Análisis Elemental), Javier Pérez (EM), L. Velasco (EM) y Rocío Patiño (IR y RO).

Al personal administrativo del Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM y del Instituto de Química, UNAM.

A mis compañeros del laboratorio 2-11 por sus consejos y amistad: Rubén Torres, Raúl Gómez, Lizbeth Triana, Canché Cruz, Carlos Villareal, Salomón Jacinto, Ismael y Ever.

A **Jorge Torres** por su apoyo y compañía.

A mis compañeros del posgrado por su gran amistad.

Índice

Abreviaturas, símbolos y fórmulas	i
Resumen	iv
Summary	vi
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. Triptamina	3
2.2. Azepino[4,5- <i>b</i>]indolona	8
2.2.1. Metodologías descritas para la síntesis de azeplino[4,5- <i>b</i>]indolonas	9
2.3. Los radicales libres	17
2.3.1. Formación de radicales libres	18
2.3.2. Radicales libres a partir de xantatos	21
2.3.2.1. Reaccion de Barton-McCombie	22
2.3.2.2. Una nueva perspectiva para la reacción de xantatos	23
2.4. Reactividad del indol y sus derivados C-3 sustituidos	26
3. Objetivos	
3.1. Objetivo general	30
3.2. Objetivos específicos	30
4. Análisis retrosintético y metodología	31
5. Discusión de resultados	32
5.1. Estudios preliminares	32
5.1.1. Síntesis del tetraciclo ABCD de la arboflorina	35
5.2. Sustitución radical-oxidativa aromática en C-2 de la <i>N</i> -Boc triptamina	42

5.2.1. Obtención de centros cuaternarios a partir de la <i>N</i> -Boc triptamina	
C-2 sustituida	47
5.2.2. Generación de centros estereogénicos de la <i>N</i> -Boc triptamina	
utilizando xantatos quirales derivados de la (<i>R</i>)-4-feniloxazolidin-2-ona	49
5.3. Síntesis de análogos de la azepino[4,5- <i>b</i>]idolona a partir de derivados	
C-2 sustituidos de la <i>N</i> -Boc triptamina	54
6. Conclusiones	66
7. Parte Experimental	68
7.1. Datos generales	68
7.2. Metodologías y datos espectroscópicos	70
7.2.1. Procedimiento general para la obtención de las (<i>R</i>)-Aril y (<i>S</i>)-3-(2-Cloro	
acetil)-4-alkiloxazolidin-2-onas (92d-e)	70
7.2.2. Procedimiento general para la obtención de las (<i>R</i>)-3-(2-Bromo	
alcanoil)-4-feniloxazolidin-2-onas (83l-l' y 83m-m')	71
7.2.3. Procedimiento general para la obtención de los xantatos (65a-e y 65g-h)	73
7.2.4. Procedimiento general para la obtención de los xantatos quirales	
(65l-l' y 65m-m')	76
7.2.5. Procedimiento para la obtención del 2-(Etoxitiocarbonil)butirato	
de metilo (65f)	78
7.2.6. Procedimiento general para la obtención de los xantatos cuaternarios (65i-j)	
y del monotioacetal 80k	79
7.2.7. Procedimiento general para la sustitución radical-oxidativa aromática en la	
posición C-2 del triptofol (67a-e)	80
7.2.8. Procedimiento general para la bromación de los derivados del triptofol C-2	

sustituidos (68a y 68c-d)	83
7.2.9. Preparación del 3-(2-Bromoetil)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (68f)	85
7.2.10. Obtención del 1-(Piridin-3-il)etilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (72)	86
7.2.11. Procedimiento general para la obtención de los bromuros de piridonio (69a , 69c-d y 69f)	87
7.2.12. Preparación del 3-(1-(<i>tert</i> -Butoxicarbonilamino)etil)-1-(2-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piridonio (69g)	89
7.2.13. Procedimiento general para la sustitución radical-oxidativa aromática de la <i>N</i> -Boc triptamina (64a-c y 64f-i)	90
7.2.14. Obtención de los derivados quirales C-2 sustituidos de la <i>N</i> -Boc triptamina (64l-l' y 64m-m')	94
7.2.15. Procedimiento general para obtener los 2-(3-(2-(<i>tert</i> -Butoxicarbonilamino)etil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)alcanoatos de metilo (94l-l' y 94m-m')	97
7.2.16. Procedimiento general para la alquilación de 64c (64i-k)	100
7.2.17. Procedimiento general para la obtención de los análogos de la azepino[4,5- <i>b</i>]indolona (19a-b y 19f-j)	101
7.2.18. Procedimiento general para obtener los azepino[4,5- <i>b</i>]indol-5-carboxilatos de alquilo (19c y 19c')	106
7.2.19. Procedimiento general para obtener los derivados azepino[4,5- <i>b</i>]indol-5-hidroxilados (19n y 19ñ)	108
8. Anexo	111

Abreviaturas, símbolos y fórmulas

AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
AcOEt	Acetato de etilo
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Boc	Carbonato de <i>tert</i> -butilo
(Boc) ₂ O	Carbonato de <i>ditert</i> -butilo
BnBr	Bromuro de bencilo
Bn	Bencilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butilitio
<i>n</i> -Bu ₃ SnH	Hidruro de tri <i>n</i> -butilestaño
CCF	Cromatografía en capa fina
C ₆ H ₅	Fenilo
DCE	1,2-Dicloroetano
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
cm ⁻¹	1/cm (cm= centrimetros)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DLP	Peróxido de dilaurilo
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DMSO _{d6}	Sulfóxido de dimetilo deuterado
eq	Equivalente
Et	Etilo

EtI	Yodoetano
EtOH	Etanol
eV	Elctronvoltz
IE	Impacto electrónico
IR	Espectrofotometría de infrarrojo
<i>J</i>	Contante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
M ⁺	Ión molecular
Me	Metilo
MeI	Yodometano
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mmol	Milimoles
MS	Espectroscopía de masas
m/z	Relación masa/carga
NaCl	Cloruro de sodio
NaCN	Cianuro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
PBr ₃	Tribromuro de fósforo
p.f.	Punto de fusión
rd	Relación diastereoisomérica

pKa	Constante de acidez
ppm	Partes por millón
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
S _H 2	Sustitución homolítica bimolecular
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -Butóxido de potasio
TFA	Ácido trifluoroacético
TMS	Tetrametilsilano
THF	Tetrahidrofurano

Resumen

El esqueleto de la azepino[4,5-*b*]indolona forma parte de algunos compuestos naturales tales como la tronocarpina y los malassezindoles, y es un intermediario clave en la síntesis tanto de algunos alcaloides de la familia *aspidosperma*, como de los azepino[4,5-*b*]indoles, fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central. Lo antes mencionado hace que la búsqueda de metodologías eficientes y prácticas para la síntesis de este esqueleto sea todavía un reto.

El presente trabajo describe el desarrollo de una metodología de síntesis para la obtención de análogos sustituidos en la posición C-5 de la azepino[4,5-*b*]indolona. En un primer acercamiento, se realizó la sustitución radical-oxidativa aromática en la posición C-2 del triptofol usando una variedad de xantatos y peróxido de dilauroilo como iniciador y agente oxidante. Es importante mencionar que los productos obtenidos a partir del triptofol, inspiraron una propuesta de síntesis del alcaloide arboflorina; sin embargo, pese a los esfuerzos realizados no se logró el objetivo; no obstante, la metodología de sustitución en C-2 se extrapoló a la *N*-Boc triptamina, lo que condujo a la obtención de la azepino[4,5-*b*]indolona, en una síntesis de tres pasos. Una vez obtenido el derivado alquilado en la posición C-2 de la *N*-Boc triptamina, se prosiguió a la desprotección del mismo y su posterior lactamización para obtener el anillo azepínico. Después, la metodología fue optimizada mediante una secuencia de desprotección-lactamización, y de esta manera la azepinoindolona fue preparada en sólo dos pasos de síntesis.

En la última parte se describe la utilidad de esta metodología para la síntesis de una amplia variedad de análogos de la azepino[4,5-*b*]indolona sustituidos en la posición C-5, donde además se efectuaron comparaciones respecto a la reactividad y estructura química,

lo que permitió su aplicación en el desarrollo de estrategias de síntesis para obtener estructuras de mayor complejidad y que posean en su esqueleto una azepino[4,5-*b*]indolona.

Summary

The azepino[4,5-*b*]indolone core is found in several natural products such as the indole, tronocarpine alkaloid and the malassezindoles. These compounds have found widespread use in the chemical synthesis of the *aspidosperma* alkaloids and azepino[4,5-*b*]indoles, which have shown significant activity against multiple central nervous system diseases. Despite their biological importance, the development of new synthetic methodologies for the azepino[4,5-*b*]indolone skeleton remains a challenge. In this work a novel, straightforward and efficient synthesis of C-5 substituted analogues of azepino[4,5-*b*]indolone is described.

Preliminary results found that C-2 radical-oxidative substitution of tryptophol generates key intermediates for the synthesis of the alkaloid arboflorine. However, after several trials, the desired ABCD tetracycle of the arboflorine was not obtained. Employing the same methodology with triptamine derivative as the substrate successfully led to the synthesis of the azepino[4,5-*b*]indolone in a three step sequence: radical-oxidative substitution at C-2 of the *N*-Boc triptamine, deprotection and lactamization. Optimization of the deprotection-lactamization step allowed the synthesis of the azepinoindolone in only two steps.

Finally, the utility of this novel methodology in the synthesis of a broad range of azepino[4,5-*b*]indolone derivatives is described. It is now feasible to apply this chemistry toward the development of synthetic routes leading to more complex structures.

1. Introducción

Las reacciones de radicales libres son parte del armario de herramientas de la síntesis orgánica y representan desde hace algunos años, una alternativa tanto para la manipulación de una amplia variedad de grupos funcionales como para la construcción de enlaces carbono-carbono (C-C).¹ En este contexto, los xantatos y sus análogos han demostrado ser una herramienta importante para llevar a cabo reacciones *vía* radicales libres de tipo *intra-* e *inter-*moleculares.² La aplicación de este tipo de intermediarios radica en la versatilidad que tienen para efectuar adiciones a dobles enlaces o a sistemas aromáticos, sin la necesidad de que éstos se encuentren activados, bajo condiciones de reacción que toleran un amplio espectro de grupos funcionales. Una de las formas de llevar a cabo este tipo de sustituciones es adicionar a la mezcla de reacción (xantato-sustrato) un peróxido orgánico, por ejemplo el peróxido de dilaurilo (DLP), mismo que presenta la doble función de iniciador y oxidante,^{3 y 4} y de ahí proviene el nombre de sustitución radical-oxidativa a olefinas y a sistemas aromáticos.

El presente trabajo, describe la sustitución radical-oxidativa intermolecular, en presencia de un xantato y DLP, sobre el triptofol y la *N*-Boc triptamina, lo que produjo una variedad de productos C-2 sustituidos; por ejemplo, los derivados C-2 alquilados del triptofol los cuales sirvieron para efectuar estudios para la síntesis del alcaloide arboflorina,

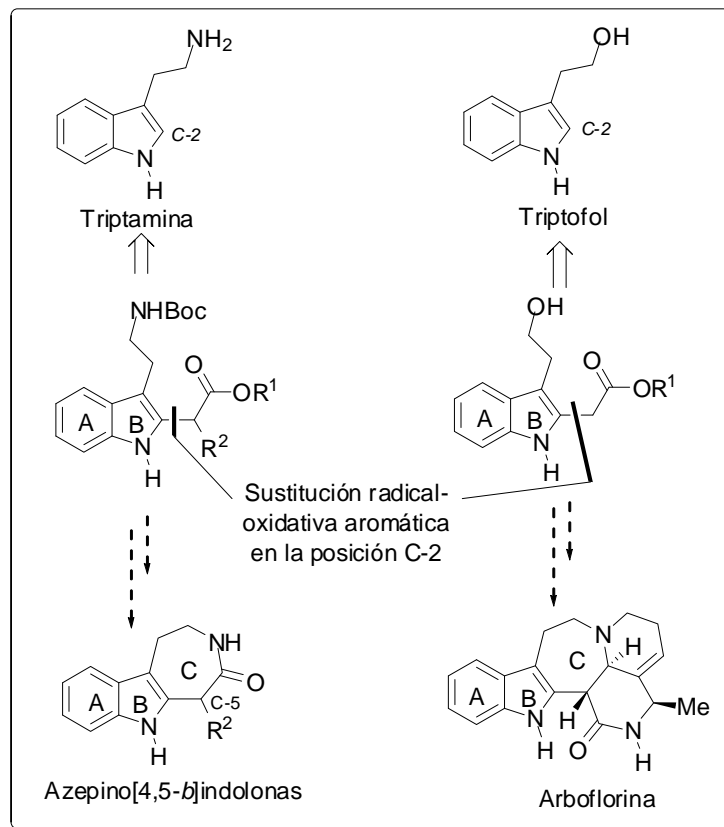
¹ (a) Motherwell, W.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, **1992**. (b) Curran, D.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH Publishers, **1996**. (c) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237.

² (a) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002. (b) Zard, S. Z. in *Radicals in Organic Synthesis*, ed. P. Renaud and M. Sibi, Wiley VCH, Weinheim, **2001**, pp. 90.

³ Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaña, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.

⁴ Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2517.

y los derivados de la *N*-Boc triptamina que resultaron ser piezas clave en la síntesis de análogos C-5 sustituidos de la azepino[4,5-*b*]indolona, a través de una secuencia de reacciones de desprotección-lactamización, en un solo proceso de purificación (Esquema 1). Es importante mencionar que, a pesar de que la sustitución radical-oxidativa aromática intermolecular se ha descrito ampliamente, el proceso pocas veces ha sido utilizado para fines sintéticos. Finalmente, se abordan algunas posibles estrategias de síntesis para la obtención de moléculas más complejas y que poseen dentro de su esqueleto el sistema de la azepino[4,5-*b*]indolona.



Esquema 1. Sustitución radical-oxidativa aromática de la triptamina y el triptofol.

2. Antecedentes

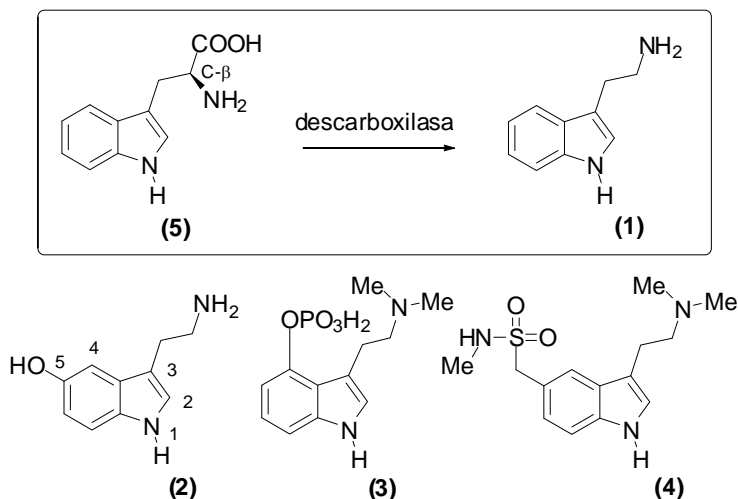
Ya que en el presente trabajo se describe una metodología para la obtención de análogos de la azepino[4,5-*b*]indolona, aplicando una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática entre un xantato y un derivado de indol (triptamina), a continuación se describe la importancia de la triptamina como materia prima en la síntesis de alcaloides indólicos, las diferentes rutas para la síntesis de la azepino[4,5-*b*]indolona y de sus análogos, y de la química de los radicales libres utilizando xantatos como generadores de éstos. Finalmente, y con el propósito de comprender la importancia que éste tipo de sustitución aporta a la síntesis de indoles C-2 sustituidos, se discutirá respecto a la reactividad del indol y sus derivados.

2.1. Triptamina

La triptamina (**1**) es un compuesto comercialmente disponible o que puede ser preparado con facilidad, es de gran utilidad para la preparación de productos naturales y de una amplia variedad de sustancias con actividad biológica, como por ejemplo: la serotonina (**2**), la cual es un potente neurotransmisor conocido como 5-HT (5-hidroxitriptamina); la psilocibina (**3**), un alucinógeno neurotransmisor de tipo 5-HT_{2A/2C}; ⁵ y el sumatriptano (**4**), el cual forma parte de un grupo de receptores 5-HT_{1B/1D} conocidos como Triptanos, utilizados contra problemas de migraña moderada y algunos otros trastornos del sistema nervioso central (Esquema 2). ⁶

⁵ Fantegrossi W. E.; Murnane, K. S.; Reissig, C. J. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, 75, 17.

⁶ Elkind, A. H.; Ishkanian, G.; Mereddy, S. R. *Drug Dev. Res.* **2007**, 68, 441.



Esquema 2. 5-HT receptores que poseen como esqueleto base a la triptamina (1).

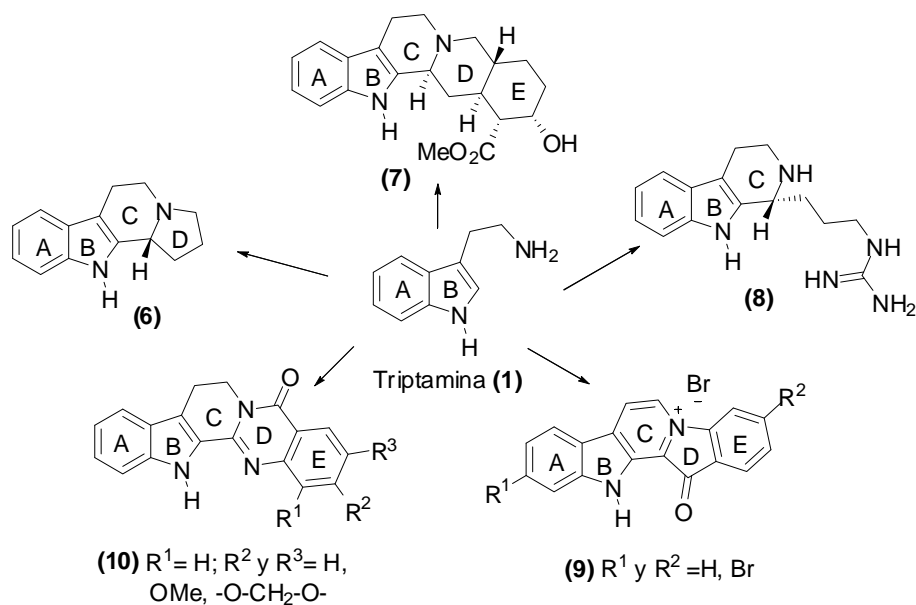
La razón por la que la triptamina (1) forma parte del esqueleto de algunos alcaloides indólicos es biosintética,⁷ ya que la descarboxilación del L-triptófano (5) genera la triptamina (1, Esquema 2). Otro ejemplo es la biosíntesis de la serotonina (2), que inicia con la hidroxilación de 5 por la triptófano-hidroxilasa, seguido de la descarboxilación en el C_β mediante la triptófano-descarboxilasa.⁵

Lo anterior explica por qué una gran variedad de alcaloides indólicos se han obtenido a través de metodologías que usan a la triptamina (1) como materia prima (Esquema 3). Por citar algunos ejemplos, la síntesis de (+)-harmicina (6) se lleva a cabo mediante la ciclación asimétrica catalítica tipo Pictet-Spengler de hidroxilactamas presentes en el anillo D, para formar el anillo C;^{8a} la síntesis total de la (+)-yohimbina (7) utilizando

⁷ (a) Loyola-Vargas, V.; Sánchez-Iturbide, P.; Canto-Canché, B.; Gutiérrez-Pacheco, L. C.; Galaz-Ávalos, R. M.; Moreno-Valenzuela, O. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2004**, *48*, 67. (b) Gul, W.; Hamann, M. T. *Life Sci.* **2005**, *78*, 442. (c) Cordell, G. A. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Science: San Diego, **2003**; Vol. 60. (d) Sotomayor, M.; Lopes-Cardoso, I.; Pereira, L. G.; Ros-Barceló, A. *Phytochem. Rev.* **2004**, *3*, 159.

⁸ (a) Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404. (b) Mergott, D. J.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 745. (c) Czarnocki, S. J.; Wojtasiewicz, K.; Józwiak, A. P.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z.; Drabowicz, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3176. (d) Zhidkov, M. E.; Baranova, O. V.; Balaneva, N. N.; Fedorov, S. N.; Radchenko, O. S.; Dubovitskii, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7998. (e) Lee, C.-S.; Liu, C.-K.; Chiang, Y.-L.; Cheng, Y.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 481.

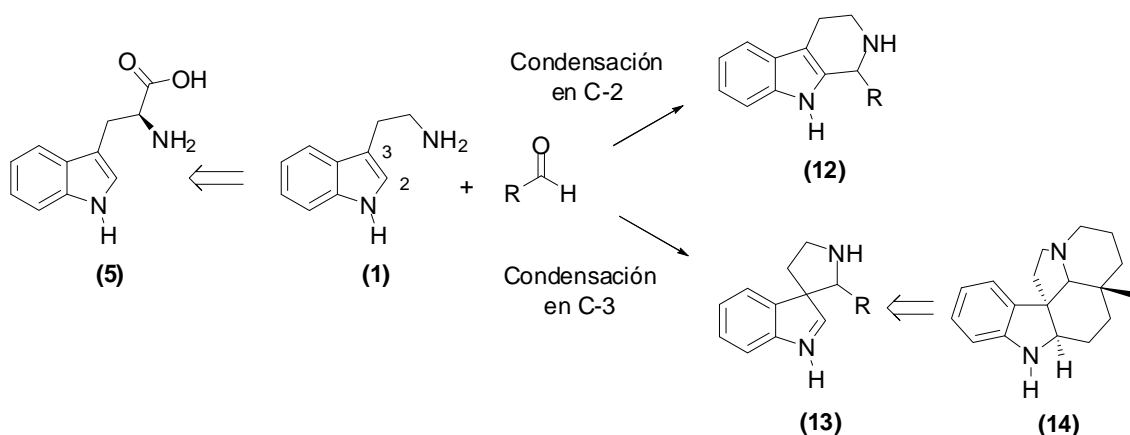
una reacción asimétrica catalítica de acil-Pictet-Spengler y una reacción intramolecular de Diels-Alder para generar los anillos D y E en un solo paso;^{8b} la síntesis de la (+)-tripargina (**8**), por medio de una reacción de Bischler-Napieralski y la subsecuente transferencia asimétrica de hidrógeno (ATH, por sus siglas en inglés) sobre la imina presente en el anillo C; ^{8c} la síntesis de los análogos de la fascaplisina (**9**), usando una reacción de Bischler-Napieralski para formar el anillo C; ^{8d} y finalmente, la síntesis de los alcaloides tipo quinazolinocarbolina (**10**), formando el anillo C a través de una reacción de Bischler-Napieralski y la subsecuente formación del anillo de quinazolinona (D). ^{8e}



Esquema 3. Alcaloides sintetizados utilizando a **1** como materia prima.

Ya que la triptamina (**1**) contiene el esqueleto del indol, cabe esperar que algunas propiedades, como la reactividad, sean similares a las de dicho heterociclo. Por ejemplo, se sabe que el indol presenta dos posiciones nucleofílicas, la C-2 y la C-3 debido a la presencia del par de electrones libres sobre el átomo de nitrógeno, lo que implica que dichas posiciones, también presentes en **1**, muestren el mismo carácter nucleofílico. Debido

a lo anterior, y si se generaliza que los compuestos naturales generados a partir del L-triptófano (**5**), provengan de una condensación tipo Mannich con un aldehído hipotético, se propondría que la condensación podría proceder tanto en la posición C-2 como en la C-3 de la triptamina (**1**, Esquema 4). Dicha suposición es correcta, y esto se corrobora mediante la existencia de dos grandes clases de alcaloides indólicos: los generados a partir de una condensación en de **1** en la posición C-2, para obtener β -carbolinas (**12**); y los que se generan a partir de una condensación en la posición C-3, generando indoleninas (**13**). Los alcaloides mostrados en el Esquema 3, pertenecen al grupo de las carbolinas **12**, mientras que al segundo grupo, pertenecen alcaloides indólicos como la aspidospermidina (**14**).⁹

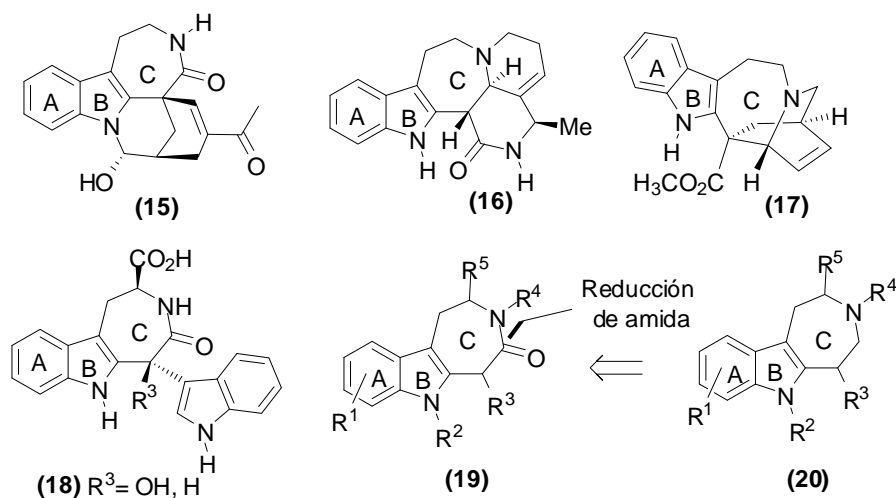


Esquema 4. Condensación de **1** para generar alcaloides de tipo carbolina (**12**) e indolenina (**13**).

Por otro lado, es importante mencionar que existen alcaloides indólicos que no presentan una estructura como la de **12** ó **13**; sin embargo, su biosíntesis también se explica mediante un intermediario que procedería de **1** y por consiguiente el L-triptófano (**5**).^{7a} La

⁹ Cordel, G. A., in "The Alkaloids" (Saxton, J. E., ed.), Vol. 50, p. 343. Academic Press. San Diego, 1998.

tronocarpina (**15**),¹⁰ la arboflorina (**16**),¹¹ la catarantina (**17**)^{7a} y los malassezindoles **18**,¹² son algunos ejemplos de este tipo de alcaloides y que poseen como característica común un anillo azepínico (C) fusionado al anillo de indol (A-B, Esquema 5).



Esquema 5. Alcaloides indólicos (**15-18**) con estructura tipo azepino[4,5-*b*]indolona **19**.

Es bien conocido que la síntesis de moléculas análogas a productos naturales juega un papel importante en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades,¹³ por lo que la síntesis de análogos de **19** adquiere una importancia desde el momento en que este esqueleto forma parte de los alcaloides arriba mencionados y de los azepino[4,5-*b*]indoles (**20**), los cuales son activos contra enfermedades del sistema

¹⁰ (a) Magolan, J.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4561. (b) Kam, T.-S.; Sim, K.-M.; Lim, T.-M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2733.

¹¹ Lim, K.-H.; Kam, T.-S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1733.

¹² (a) Irlinger, B.; Bartsch, A.; Kramer, H.-J.; Mayser, P.; Steglisch, W. *Helv. Chim. Act.* **2005**, *88*, 1472. (b) Mayser, P.; Wenzel, M.; Kramer, H.-J.; Kindler, B. L. J.; Spitteller, P.; Haase, G. *Med. Microbiology* **2007**, *45*, 517. (c) Zuther, K.; Mayser, P.; Hettwer, U.; Wu, W.; Spitteller, P.; Kindler, B. L. J.; Karlovsky, P.; Basse, C. W.; Schirawski, J. *Mol. Microbiol.* **2008**, *68*, 152.

¹³ Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.

nervioso central.¹⁴ Asimismo, los compuestos con la estructura **20** son intermediarios en la síntesis de alcaloides de tipo *aspidosperma*.¹⁵ Lo anterior, justifica que diversos grupos de investigación hayan desarrollado diferentes metodologías para la obtención de análogos de **19** ó de compuestos más elaborados a partir de intermediarios tipo **20**,^{9 y 15} que bien podrían provenir también de **19**.¹⁴

2.2. Azepino[4,5-*b*]indolona

En particular, la azepino[4,5-*b*]indolona (**19a**) contiene un heterociclo que consta de un anillo azepínico C, unido en la posición 4 y 5 a la cara *b* del indol A-B (Figura 1).

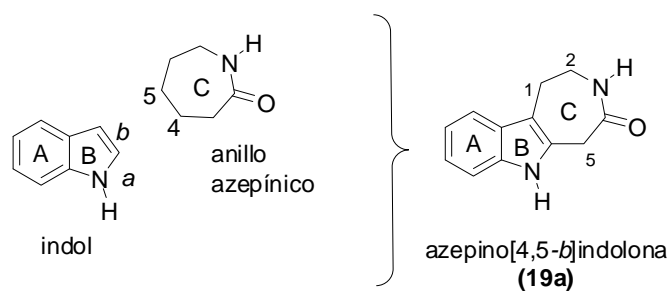
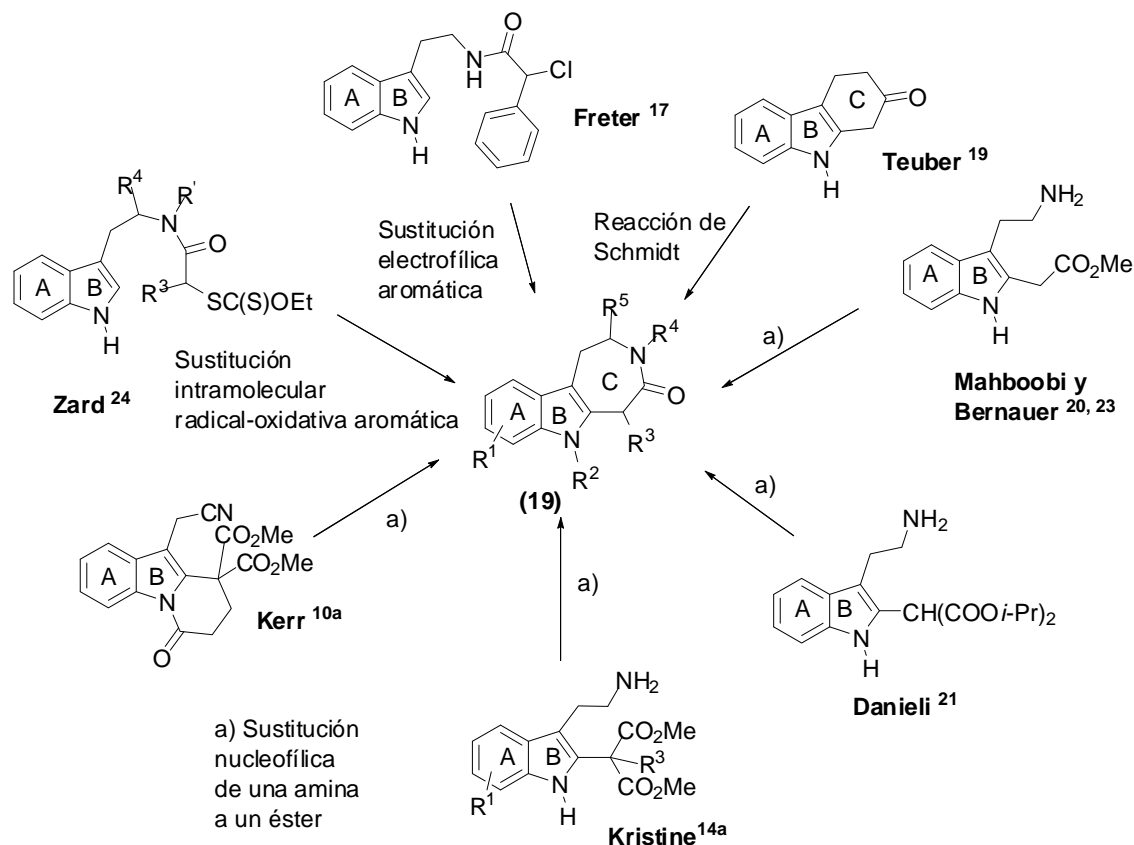


Figura 1. La fusión del anillo azepínico C al indol A-B genera el sistema de la azepino[4,5-*b*]indolona (**19a**).

¹⁴ (a) WO 02/24700 (*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 279440p). (b) WO 02/24701 (*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 279356r). (c) Kraxner, J.; Hubner, H.; Gmeiner, P. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, 333, 287. (d) Elliot, A. J.; Gold, E. H.; Guzik, H. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1268.

¹⁵ (a) Pilarčík, T.; Havlicek, J.; Hájíček, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7909. (b) Bandarage, U. K.; Kuehne, M. E.; Glick, S. D. *Curr. Med. Chem. – Central Nervous System Agents* **2001**, 1, 113.

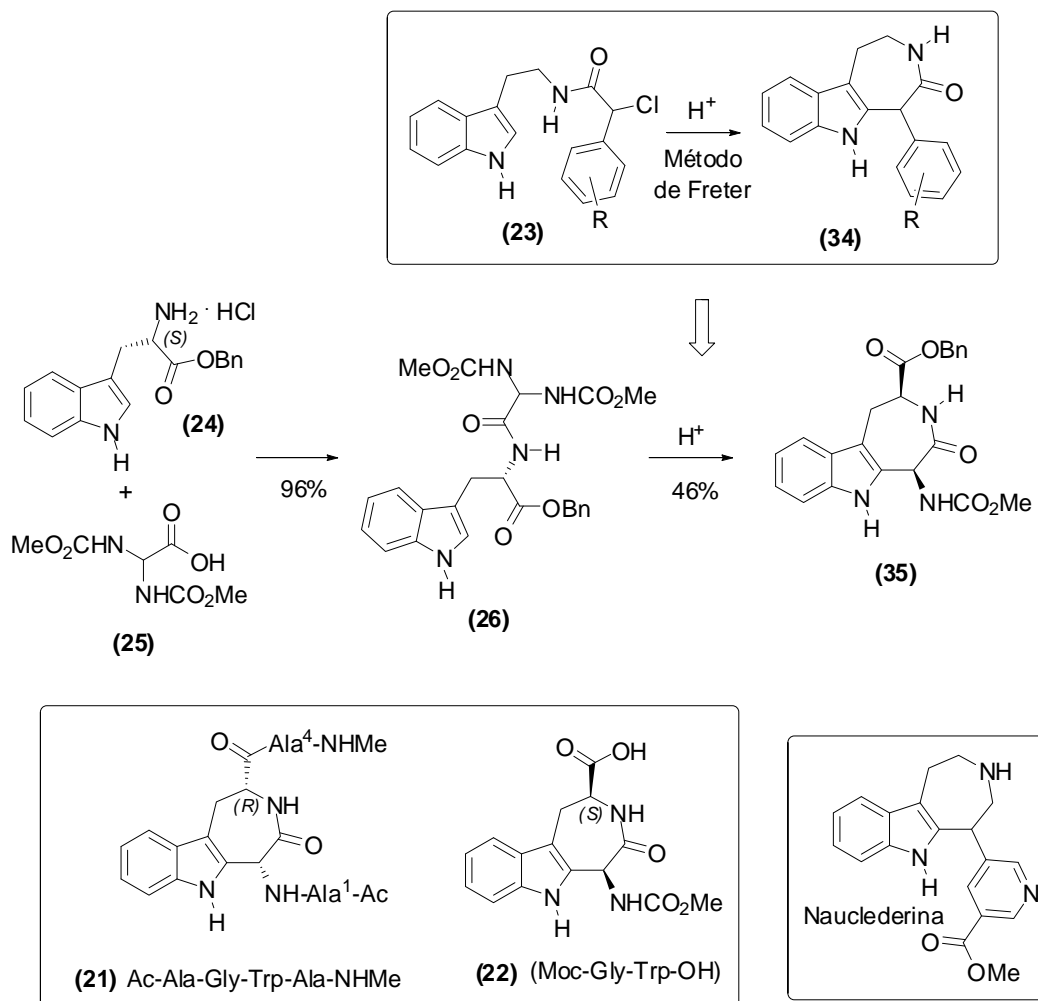
2.2.1. Metodologías descritas para la síntesis de azepino[4,5-*b*]indolonas



Esquema 6. Metodologías descritas para la obtención de análogos de azepino[4,5-*b*]indolona (**19**).

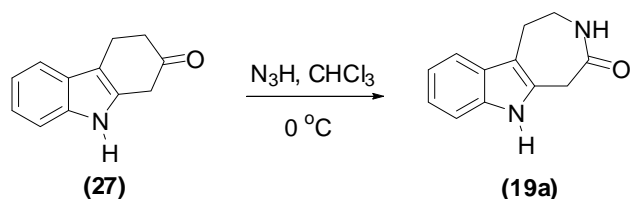
Como se muestra en el Esquema 6, una de las principales características de las metodologías descritas para la síntesis de análogos de la azepino[4,5-*b*]indolona (**19**), es la diversidad en el proceso de formación del anillo de siete miembros (C). En este contexto, hay reacciones de lactamización mediante una sustitución electrofílica aromática, expansión de anillo tipo Schmidt, sustitución nucleofílica de una amina primaria a un éster, y finalmente, mediante una sustitución intramolecular radical-oxidativa aromática. Cabe

destacar que, además de la obtención del anillo C, otra diferencia entre la mayoría de las metodologías descritas es el paso o los pasos previos necesarios para la obtención del intermediario indólico (AB).



Esquema 7. Obtención de las plantillas peptídicas **21** y **22**, a partir del método de Freter para la obtención de las azepinoindolonas **34** y **35**.

Esser y col.¹⁶ llevaron a cabo la síntesis de plantillas de los pseudotripéptidos **21** y los dipéptidos **22** basados en un sistema de azepinoindolona **35**, a partir de derivados de *S*-triptófano-*O*-bencilo (**26**), mediante una sustitución electrofílica aromática intramolecular basada en lo descrito por Freter (**23** a **34**).¹⁷ Los derivados de *S*-triptófano **26** provienen del clorhidrato del *O*-bencil-(*S*)-triptófano (**24**) y del ácido bis(metoxicarbonilamino)acético (**25**). Por otro lado, los autores hacen referencia a que el esqueleto **34** se encuentra presente en la nauclederina, un componente de *Nauclea diderrichii*, y cuya síntesis se realizó a través de una ciclación de tipo Pictet-Spengler (Esquema 7).¹⁸



Esquema 8. Expansión del anillo de tetrahidrocarbazolona **27** para obtener **19a**.

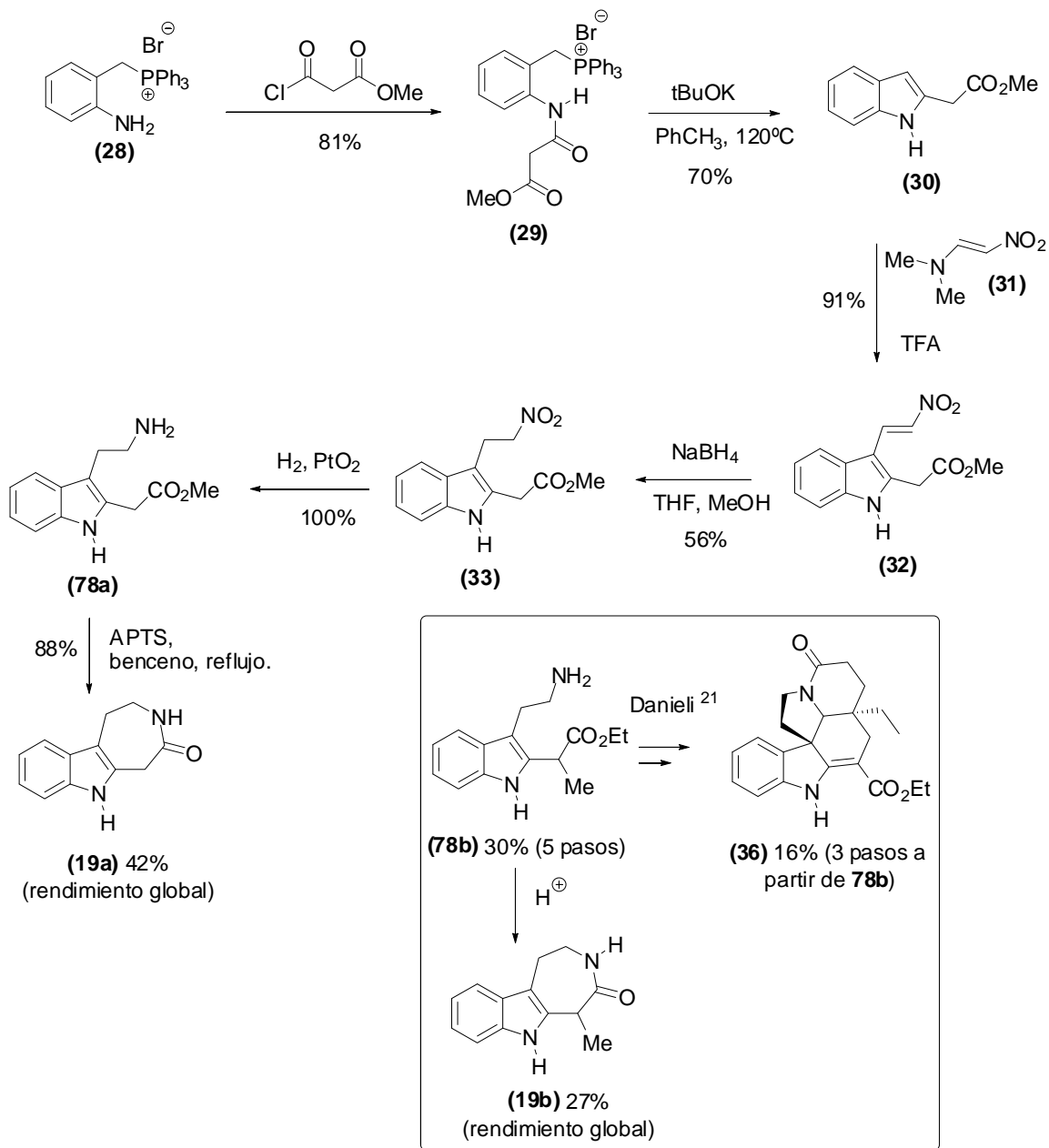
La azepinoindolona **19a** fue obtenida por Teuber y col.¹⁹ a partir de la tetrahidrocarbazolona **27**, mediante una expansión de anillo, bajo condiciones de Schmidt (Esquema 8).

¹⁶ (a) Esser, F.; Carpy, A.; Briem, H.; Koppen, H.; Pook, K.-H. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1995**, *45*, 540. (b) Asche, G.; Kunz, H.; Nar, H.; Koppen, H.; Breim, H.; Pook, K.-H.; Schiller, P. W.; Chung, N. N.; Lemieux, C.; Esser, F. *J. Peptide Res.* **1998**, *51*, 323.

¹⁷ Freter, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 101.

¹⁸ McLean, S.; Dmitrienko, G. I.; Szakolcai, A. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1262.

¹⁹ Teuber, H.-J.; Cornelius, D.; Wolker, U. *Liebigs Ann.Chem.* **1966**, *696*, 116



Esquema 9. Metodología para la obtención de las azepinoindolonas **19a** y **19b**.

Al igual que Teuber, Mahboobi y Bernauer²⁰ describieron la síntesis de **19a**, en seis pasos de reacción, a partir de la sal de fosfonio **28**. Como se puede observar en el Esquema 9, la metodología implicó la formación del indol **30**, que contiene desde un inicio

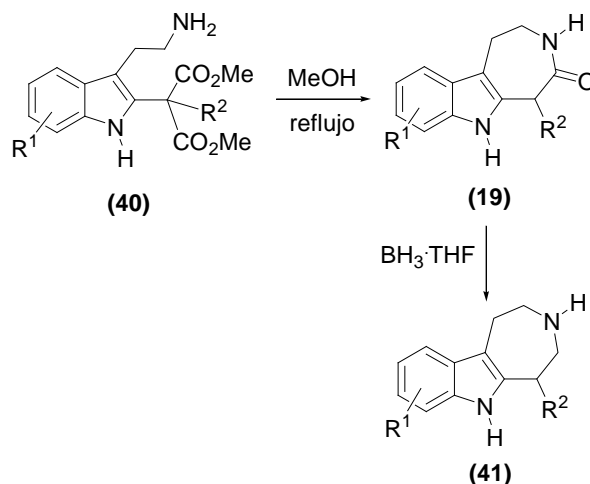
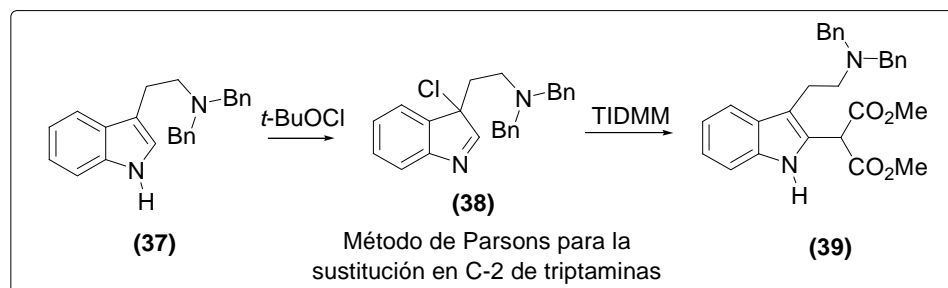
²⁰ Mahboobi, S.; Bernauer, K. *Helv. Chim. Act.* **1988**, *71*, 2034.

el sustituyente en la posición C-2. La sustitución en la posición C-3 en **30** con la nitroetenamina **31** en presencia de ácido trifluoroacético (TFA), permitió aislar el nitro compuesto **32**, el cual mediante la reducción del doble enlace (**33**) y la subsecuente reducción del grupo nitro conduce a **78a**. La reacción de ciclación de **78a** en presencia de cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico (APTS) en benceno a reflujo, produjo **19a** con un rendimiento global de 42%. El grupo de Danieli,²¹ utilizó ésta metodología para obtener el aminoéster **78b**, el cual sirvió como materia prima en la síntesis de la (±)-3-oxovincadiformina (**36**), intermediario importante para la síntesis de alcaloides indólicos. Además, Danieli describió que **78b** bajo condiciones de reflujo de benceno y presencia de cantidades catalíticas de ácido produjo la lactama **19b** (27% de rendimiento global).

Por otro lado, Kristine y col.^{14a} realizaron la síntesis de análogos del azepinoindol **41**, biológicamente activos, mediante la reducción de azepinoindolonas (**19**) con $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$. La reacción de lactamización-descarboxilación de los derivados de triptamina **40** bajo reflujo en metanol, generó los análogos **19**. Es importante mencionar que, los compuestos C-2 alquilados **40** fueron obtenidos a través del método de Parsons y col.²² el cual permite la obtención de compuestos C-2 sustituidos como **39** a partir de un derivado de la *N,N*-dibencil triptamina (**37**) y TIDMM (dimetilmalonato de talio), pasando por un intermediario de cloroindolenina **38** (Esquema 10).

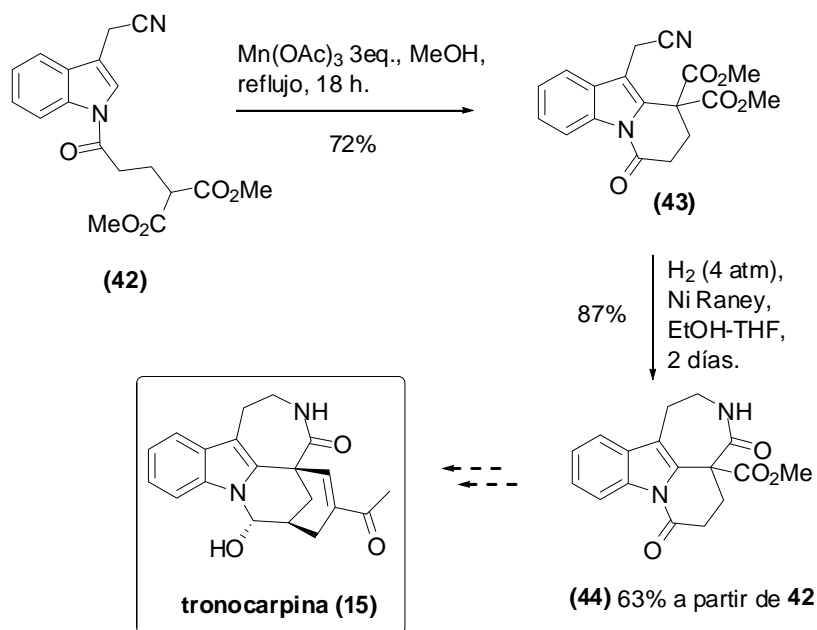
²¹ Danieli, B.; Lesma, G.; Palmisano, G.; Passarella, D.; Silvani, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6941.

²² Parsons, R. L.; Berk, J. D.; Kuehne, M. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7482.



Esquema 10. Obtención de azepinoindolonas **19**, a partir de una alquilación en C-2 de cloroindoleninas **38**.

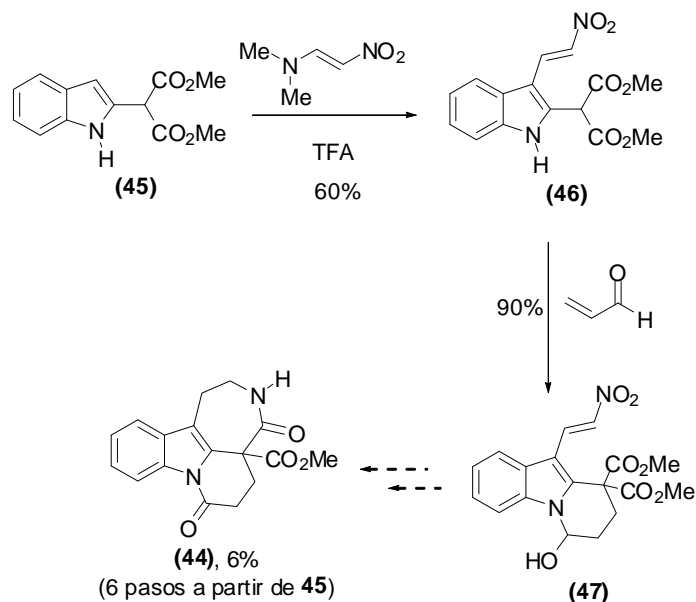
Magolan y Kerr,^{10a} recientemente describieron la síntesis del tetraciclo **44** en un 63% de rendimiento global a partir de **42**, y postuló a **44** como posible intermediario para la síntesis de la tronocarpina **15**. El primer paso consistió en la ciclación intramolecular radical-oxidativa de **42** mediada por $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ para la obtención del triciclo **43** con un rendimiento de 72%. El segundo paso fue la lactamización de **43** usando H_2 (4 atm) y Ni Raney, obteniendo el tetraciclo **44** con un rendimiento del 87% (Esquema 11).



Esquema 11. Obtención del intermediario **44** *vía* una ciclación intramolecular mediada por $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.

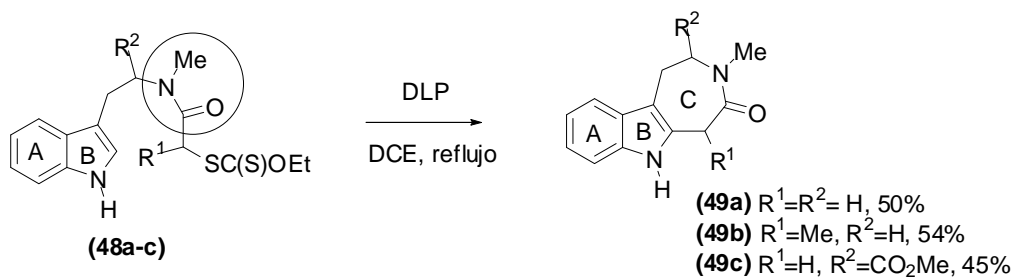
El grupo de Mahboobi ²³ desarrolló una ruta de síntesis de seis pasos a partir del intermediario **45** a través de intermediarios iónicos, que comparada con la síntesis de Magolan y Kerr ^{10a} que emplean radicales libres, es mucho más larga y menos eficiente (Esquema 12). Cabe mencionar que la metodología de Mahboobi y col. se basa en la síntesis de índoles C-2 sustituidos como **45** previamente descrita en el Esquema 9, ²⁰ y a su posterior funcionalización en la posición C-3 (**46**), con la finalidad de obtener intermediarios útiles para la síntesis de alcaloides indólicos.

²³ Mahboobi, S.; Burgemeister, T.; Kastner, F. *Arch. Pharm.* **1995**, 328, 29.



Esquema 12. Obtención del intermediario **44**, a través de una ruta totalmente iónica.

Una aplicación de la química de radicales libres para la obtención de azepinoindolonas es la de Zard y col.²⁴ quien describió la síntesis de los derivados *N*-metil indoloazepinonas **49a-c** mediante la formación del anillo azepínico C a partir de los xantatos correspondientes **48a-c** y DLP. Es importante mencionar que esta metodología describe una ciclación intramolecular radical-oxidativa aromática sobre la posición C-2 del indol AB. Lo anterior la restringe a sólo obtener indoloazepinonas *N*-metiladas, necesario para evitar la diacetilación del átomo de nitrógeno en la materia prima **48a-c** (Esquema 13).

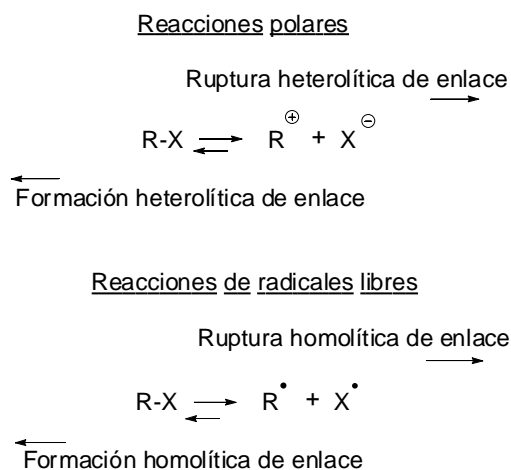


Esquema 13. Ciclación intramolecular de los xantatos **48a-c** *vía* radicales libres.

²⁴ Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 731.

2.3. Los radicales libres

En las reacciones iónicas, la ruptura y la formación de enlaces ocurre a través de procesos heterolíticos, mientras que en las reacciones de radicales libres la ruptura y formación de enlaces procede a través de procesos homolíticos (Esquema 14).



Esquema 14. Reacciones polares y reacciones de radicales libres.

Para generar un enlace C-C mediante una reacción de radicales libre se debe generar una especie denominada radical libre de carbono (**52**). Se sabe que un carbanión es una especie tetraédrica que contiene un par de electrones en un orbital sp^3 -híbrido como **50** (Figura 2). Por otro lado, un carbocatión con hibridación sp^2 es una especie trigonal plana con un orbital p vacío como **51**. Pero un radical libre como **52**, el cual contiene un electrón no apareado en un orbital puede ser piramidal (radical libre σ), donde el electrón se encuentra en un orbital con cierto carácter s (orbital híbrido); plano (radical libre π), donde el electrón se localiza en un orbital p . Los radicales libres pueden adquirir un comportamiento parecido al de un carbanión o al de un carbocatión en función de los sustituyentes que estén unidos al átomo que contiene el electrón no apareado.

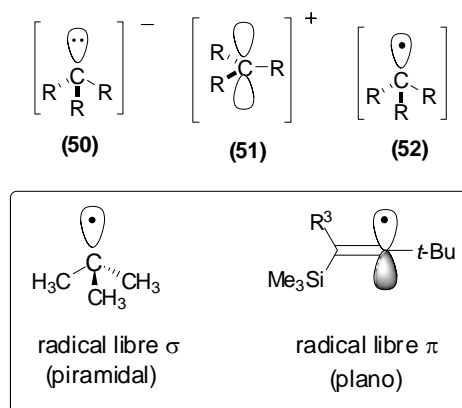


Figura 2. Carbanión **50**, carbocatión **51** y radical libre centrado en carbono **52**.

Es importante mencionar que una especie radicalaria tipo π , es una especie más estable que una de tipo σ . Lo anterior debido a que la especie de tipo π puede ser estabilizada por efectos de hiperconjugación^{25a} y resonancia, mientras que la especie σ presenta un efecto de hibridación, donde el orbital con el electrón desapareado al tener un cierto carácter s , es menos estable que el radical libre tipo π .^{25b}

2.3.1. Formación de radicales libres

Los radicales pueden generarse mediante condiciones térmicas y fotoquímicas, a través de una ruptura homolítica de un enlace. La constante de equilibrio de dicho proceso depende tanto de la fuerza relativa del enlace R-X como de la estabilidad relativa de las especies formadas $\text{R}\cdot$ y $\text{X}\cdot$. Conforme a lo anterior, es importante establecer una correlación entre la ruptura homolítica y la energía de disociación del enlace (D), Tabla 1. Entonces a menor D, mayor es la posibilidad de sufrir una ruptura homolítica. Los enlaces

²⁵ (a) Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5046. (b) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J., *Free Radicals in Organic Synthesis*, Wiley, Londres, **1997**, p. 35

débiles, es decir de baja D, sufren con facilidad una ruptura de tipo homolítica; por ejemplo, los peróxidos orgánicos (RO-OR), siendo ésta la razón por la cual estos compuestos son utilizados en la química de radicales libres como iniciadores, y como consecuencia, al incrementar la temperatura de reacción generalmente se favorece una alta concentración de radicales libres.²⁶

Tabla 1. Energías de disociación homolítica de enlace (D).

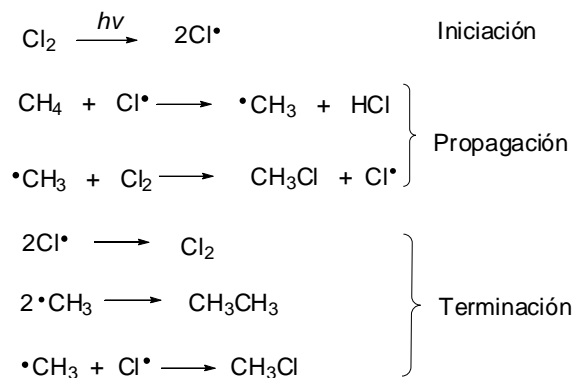
Enlace	O-O	Br-Br	Cl-Cl	CH ₃ -Br	CH ₃ -Cl	CH ₃ -CH ₃
D (Kcal mol ⁻¹)	45	46	58	70	84	88

Una reacción de radicales libres procede a través de tres etapas: iniciación, propagación (en el caso específico de una reacción en cadena) y terminación (Esquema 15).

²⁷ Un ejemplo de lo anterior es la reacción de cloración del metano, un proceso típico de sustitución homolítica bimolecular (S_H2) para generar un halogenuro de alquilo. La fuerza motriz de este proceso es la diferencia entre las energías de disociación (D) de las materias primas y de los productos. Es así como los valores de D para los reactivos Cl-Cl y CH₃-H son de 58 y 104 Kcal/mol, respectivamente ($\Sigma_{D_{reactivos}} = 162$ Kcal/mol), mientras que para los productos H-Cl y CH₃-Cl son de 103 y 84 Kcal/mol, respectivamente ($\Sigma_{D_{productos}} = 187$ Kcal/mol). Lo que implica que los productos sean 25 Kcal/mol más estables que las materias primas y por consiguiente que la reacción se lleve a cabo, factor entálpico.

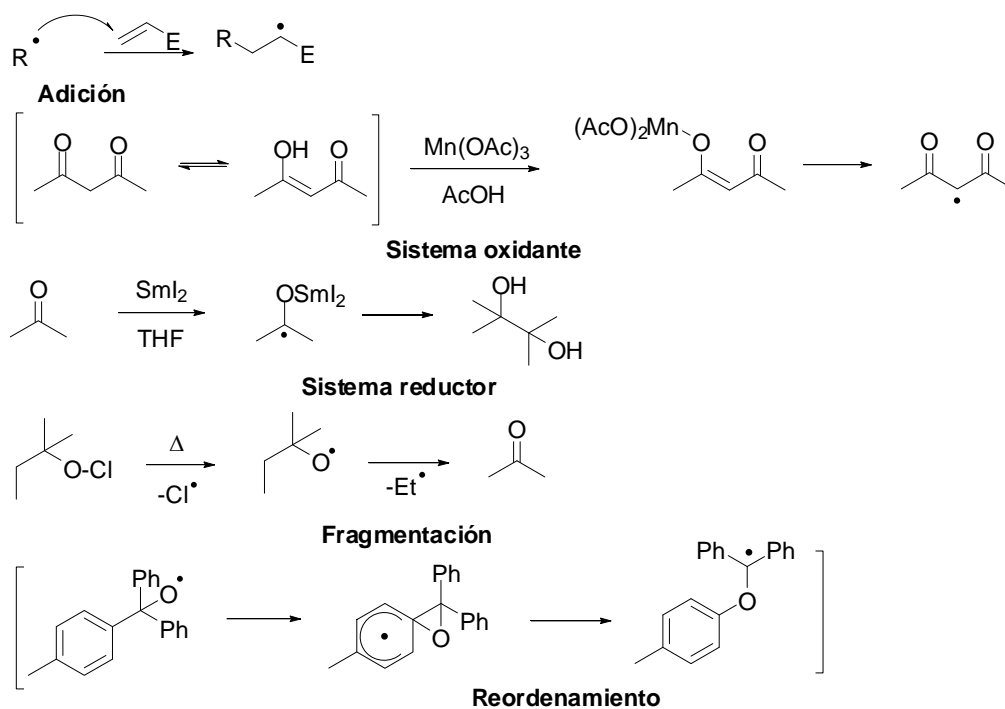
²⁶ Smith, M. B., *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, New York, **2002**, p. 1151.

²⁷ Walling, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3887.



Esquema 15. Cloración del metano *vía* una sustitución homolítica bimolecular.

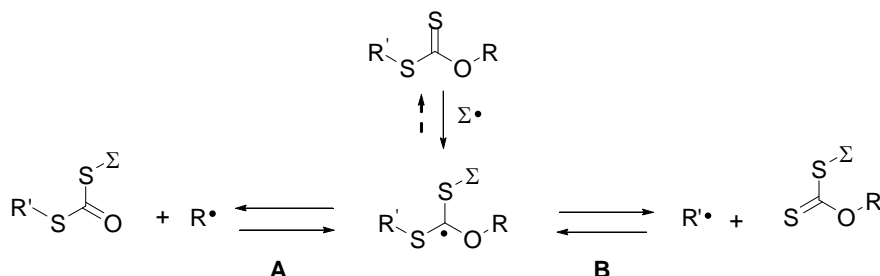
Además de la reacción de sustitución, los radicales libres pueden sufrir reacciones de adición, reducción, oxidación, fragmentación y reordenamientos (Esquema 16).



Esquema 16. Reacciones de radicales libres.

2.3.2. Radicales libres a partir de xantatos

Los xantatos (ditiocarbonatos) comenzaron a utilizarse en síntesis orgánica a mediados de los años 70's, siendo Barton y McCombie los pioneros en esta área.²⁸ La reacción de Barton-McCombie representa el principio de la aplicación de la química de radicales libres en síntesis orgánica. La ruptura homolítica C-O en un xantato es una herramienta poderosa para generar radicales libres R• a partir de materias primas tan disponibles como son los alcoholes, y su utilidad en la obtención de nuevos enlaces C-C (ruta A, Esquema 17). Posterior a la reacción de Barton-McCombie, una nueva metodología para generar radicales libres a partir de xantatos comenzó a tener auge, misma que consistió en producir radicales libres R'• a partir de la ruptura del enlace C-S (ruta B).²⁹



Esquema 17. Rutas para generar radicales libres a partir de xantatos.

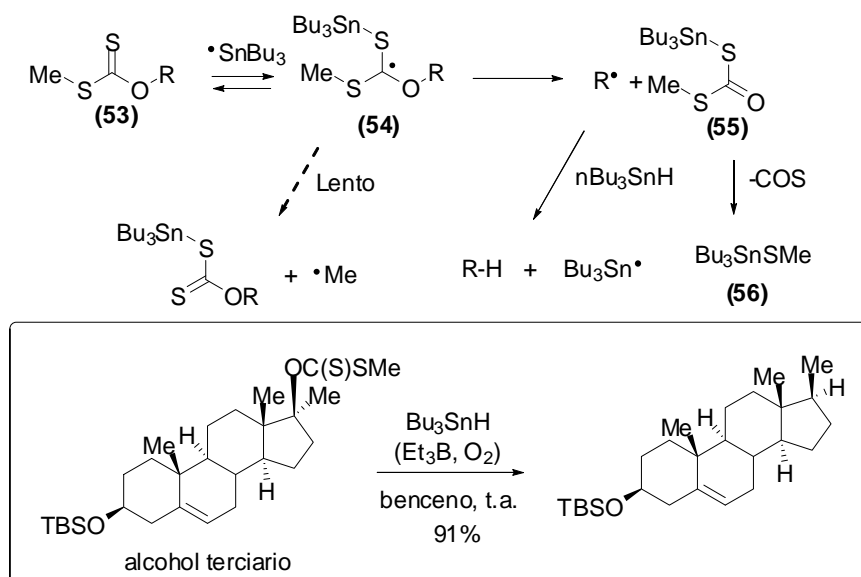
A continuación se abordará de forma breve la reacción pionera de Barton-McCombie, su modificación a la química de los xantatos de Zard, y finalmente su aplicación en la sustitución de heterociclos aromáticos mediante una sustitución radical-oxidativa.

²⁸ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.

²⁹ Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672.

2.3.2.1. Reacción de Barton-McCombie

En el Esquema 18 se muestra el mecanismo propuesto para la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie,²⁸ que consiste en la reducción de alcoholes primarios y secundarios, a través del xantato correspondiente. El radical libre *tri*-butilestanilo se adiciona rápidamente y reversiblemente al grupo tiocarbonilo del xantato **53**, para generar el intermediario **54**, mismo que sufre de manera irreversible una fragmentación del enlace O-R para generar el radical R• y el ditiocarbonato de *S*-tributilestanilo (**55**). Dadas las condiciones reductoras en las que se lleva a cabo la reacción, el producto de desoxigenación R-H proviene de la reducción del radical R• a través de una abstracción de hidrógeno de otra molécula de *n*-Bu₃SnH y con ello se generan nuevos radicales libres *tri*-butilestanilo que propagan la cadena. La fuerza directora de esta reacción es el pasar de un enlace π C-S como **53** a un enlace π C-O como **55** mucho más fuerte (Esquema 18).



Esquema 18. Mecanismo de desoxigenación de Barton-McCombie y su aplicación.

La presencia del enlace S-Me en **53** es importante debido a que la ruptura del enlace genera un radical metilo ($\bullet\text{Me}$), un radical de alta energía y de poca estabilidad, haciendo éste un proceso difícil y lento, por lo que la reacción procede hacia la ruptura homolítica por el lado del oxígeno (O-R). Lo anterior explica el por qué esta reacción tiene mejores resultados para alcoholes secundarios que para primarios. Los alcoholes terciarios generan xantatos muy inestables que se descomponen fácilmente en el alqueno correspondiente mediante una eliminación de Chugae; sin embargo, esta eliminación es lenta a temperatura ambiente, permitiendo efectuar desoxigenaciones de alcoholes terciarios de manera eficiente, como por ejemplo la mostrada en el Esquema 18.³⁰

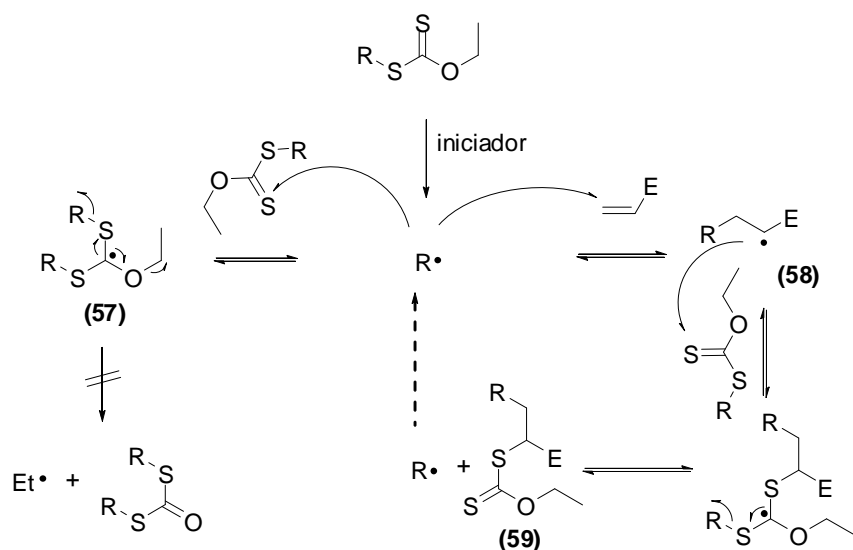
2.3.2.2. Una nueva perspectiva para la reacción de xantatos

En la década pasada, Zard³¹ llevó a cabo una propuesta para aprovechar la facilidad de la ruptura del enlace C-S, que resultó tener un extraordinario potencial para la obtención de nuevos enlaces C-C. El proceso se basa en la idea de evitar la ruptura del enlace C-O de **54** a **55**, proceso favorecido en la reacción de Barton-McCombie (Esquema 18), y favorecer la ruptura del enlace C-S. De acuerdo con el mecanismo ilustrado en el Esquema 19, una vez formado el radical $\text{R}\bullet$, este reacciona rápidamente con el xantato de partida para generar el intermediario **57**, el cual no puede efectuar una fragmentación del enlace C-O debido a que generaría un radical etilo de alta energía. El grupo etilo unido al átomo de oxígeno puede ser remplazado por otro grupo, pero siempre teniendo en cuenta que su radical libre deberá ser menos estable que $\text{R}\bullet$. Entonces el sistema regresa al estado inicial,

³⁰ Barton, D. H. R.; Parekh, S. I. Tse, C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733.

³¹ Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672.

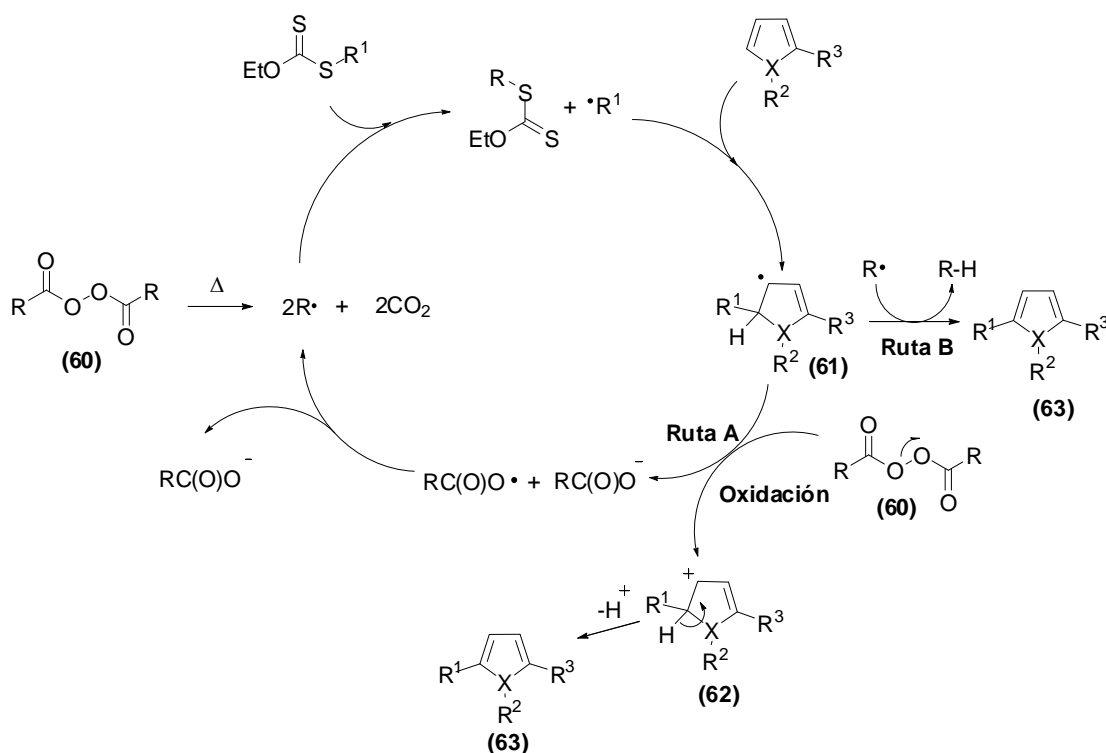
para que R^\bullet reaccione con una olefina y genere el radical libre **58**. Éste, mediante una reacción de adición-fragmentación sobre otra molécula del xantato genera un nuevo xantato **59** y nuevamente el radical libre R^\bullet que propaga la cadena. Las especies **58** y **59** son potencialmente útiles en la síntesis orgánica; por ejemplo el uso de **58**, representa una nueva forma de generar enlaces C-C, mediante la adición del radical libre alquilo (R^\bullet) a una doble ligadura; y el xantato **59**, podría ser fuente de nuevos radicales libres base de carbono, que podrían ser manipulados como en el caso de (R^\bullet), para formar nuevos enlaces C-C. Posteriormente, Zard también propuso el uso de un peróxido orgánico **60**, que sirviera como iniciador y al mismo tiempo como un agente oxidante.



Esquema 19. Mecanismo de reacción para la generación de radicales libres a partir de xantatos.

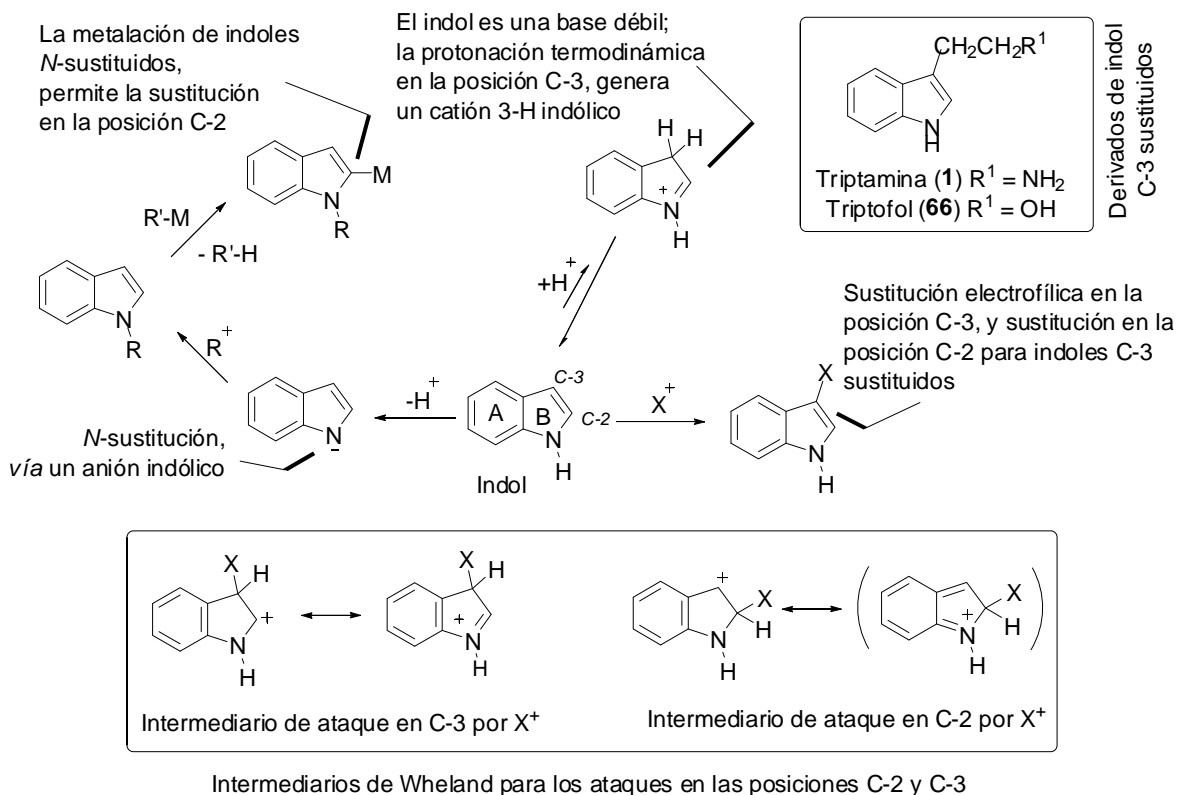
En el Esquema 20 se ilustra el mecanismo de una sustitución intermolecular radical-oxidativa aromática,³ la cual comienza con la fragmentación térmica-homolítica del enlace O-O del peróxido orgánico **60**, seguida de la fragmentación β para generar dos moléculas del radical libre R^\bullet y dos de CO_2 . El radical libre R^\bullet se adiciona a una molécula de xantato,

que mediante una fragmentación del enlace C-S genera un radical libre alquilo $R^1\bullet$, que se adiciona al sistema aromático para producir el radical libre **61**. Bajo condiciones reductoras hipotéticas, por ejemplo $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, el radical libre **61** se reduciría al dihidro-compuesto, pero, en la presencia de un peróxido orgánico (ruta A), el radical **61** se oxida mediante la transferencia de un electrón proveniente de **60**, generando el correspondiente anión-radical y el catión **62**, que por pérdida de un protón conduce al producto de sustitución radical-oxidativa aromática **63**. Otro proceso (ruta B), involucra que otra molécula del radical libre $R\bullet$ proveniente de la fragmentación del peróxido orgánico abstraiga el hidrógeno de **61**, y así genera la doble ligadura que rearomatiza al sistema. Es importante notar que ambos mecanismos requieren una cantidad estequiométrica de **60** para completar la reacción, ya que no se trata de un proceso de propagación.



Esquema 20. Mecanismo de reacción de una sustitución radical-oxidativa aromática en presencia de xantato y del peróxido orgánico **60**.

2.4. Reactividad del indol y sus derivados C-3 sustituidos

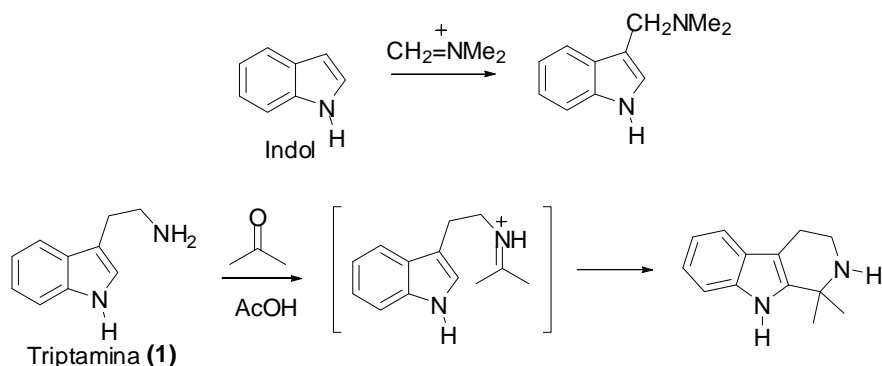


Esquema 21. Reactividad del indol y de sus derivados C-3 sustituidos.

La química de los derivados de indol C-3 sustituidos, como la triptamina (**1**) y el triptofol (**66**), es similar a la mostrada por el indol, con sus excepciones (Esquema 21). La fusión de un anillo de benceno en las posiciones 2 y 3 de un pirrol, genera uno de los heterociclos más importantes dentro de la síntesis orgánica, el indol. La química de este heterociclo se encuentra dominada por sustituciones electrofílicas y de los dos anillos que lo conforman, el pirrol (B) es el más rico en electrones, debido a la participación del par de electrones libres del átomo de *N*. Las posiciones C-2 y C-3 pueden reaccionar con electrófilos, obteniendo productos C-2 y C-3 sustituidos, siendo la posición C-3 la

preferida. Al observar los intermediarios de Wheland, el intermediario resultante del ataque en la posición C-2 está estabilizado debido a que es un catión bencílico, pero al hacerlo el átomo de nitrógeno, interrumpe la resonancia del ion benzonio haciéndolo un intermediario menos estable en comparación con la sustitución en C-3 en donde la carga que se genera es adyacente al átomo de nitrógeno, por lo que se encuentra estabilizada por el par de electrones libres del heteroátomo.

La facilidad con la que los indoles llevan a cabo sustituciones, y la posibilidad para efectuar una sustitución en la posición C-2,³² puede ser ilustrada por la reacción de Mannich, donde la especie electrofílica ($\text{CH}_2=\text{N}^+\text{R}_2$) se considera como un electrófilo no muy fuerte; sin embargo, la reacción procede bajo condiciones suaves (Esquema 22).

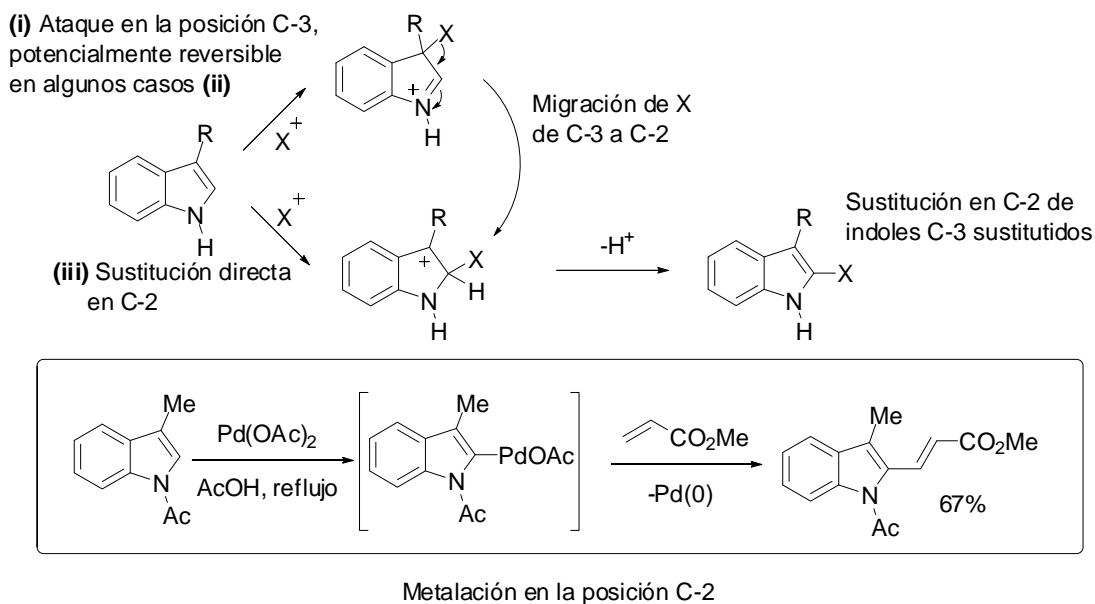


Esquema 22. Sustitución del indol y la triptamina (**1**) vía una reacción de Mannich.

Como se muestra en el Esquema 23, la sustitución electrofílica de indoles C-3 sustituidos procede de tres maneras: (i) mediante un ataque a la posición C-3, seguido de la migración a la posición C-2; (ii) un ataque reversible en C-3 (si es posible), y después (iii); ó mediante un ataque directo a la posición C-2 (iii). Una manera directa de efectuar una

³² Hahn, G.; Ludewig, H. *Chem. Ber.* **1934**, 67, 2031.

sustitución en la posición C-2 de índoles, es la metalación a partir de índoles *N*-protegidos.³³

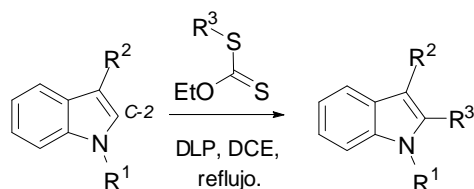


Esquema 23. Posibles mecanismos para la sustitución en C-2 de índoles C-3 sustituidos.

Por otro lado, Miranda y col.³ describieron la síntesis del 2-(1*H*-indol-2-il)acetato de etilo (Experimento 1, Tabla 2), utilizando una metodología alterna para obtener índoles C-2 sustituidos de manera directa, a partir de una sustitución radical-oxidativa aromática intermolecular. La ventaja que presenta esta metodologías sobre otras descritas en la literatura, es que a pesar de que el sustrato no se encuentre sustituido en la posición C-3 o *N*-protegido, la sustitución se efectúa de manera directa sobre la posición C-2, además de que las condiciones de reacción y las especies reactivas formadas toleran una amplia gama de grupos funcionales (Experimento 2, Tabla 2).

³³ Itahara, I.; Ikeda, M.; Sakakibara, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1361.

Tabla 2. Alquilación en la posición C-2 mediante la reacción de sustitución radical-oxidativa de indoles.



Experimento	Sustrato	Xantato	Producto	Rendimiento (%)
1				60
2				71

A pesar de que esta metodología se encuentra descrita ampliamente, el proceso ha sido poco utilizado para fines sintéticos. Bajo este contexto, se pensó que la sustitución en la posición C-2, de derivados C-3 sustituidos del indol, podría tener un valor sintético importante. A continuación, se describirá la obtención de derivados C-2 sustituidos del triptofol (**66**) y de la triptamina (**1**), mediante una sustitución radical-oxidativa aromática. Además, se hablará de la utilidad de los derivados de **66** como intermediarios en el estudio de síntesis del tetraciclo ABCD de la arboflorina (**16**), y de los derivados de la triptamina (**1**), como intermediarios en la obtención de análogos C-5 sustituidos de la azepino[4,5-*b*]indolona (**19a**), y su posible aplicación en la síntesis de alcaloides indólicos como la tronocarpina (**15**) y los malassezindoles (**18**).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

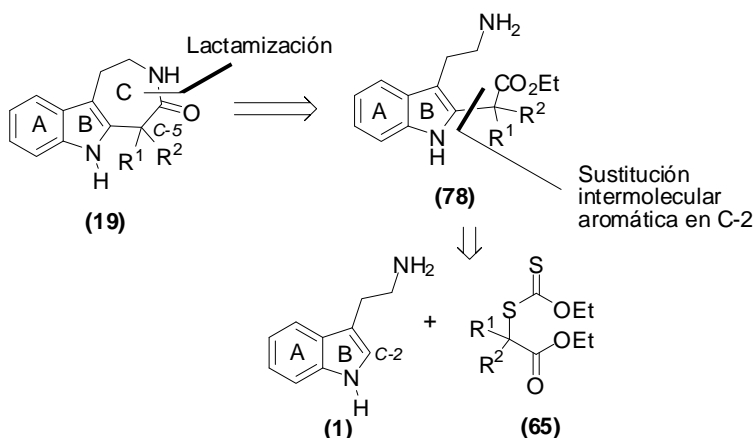
Preparar los análogos C-5 sustituidos de la azepino[4,5-*b*]indolona (**19a**), mediante una metodología novedosa y versátil que involucre una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática sobre la triptamina (**1**).

3.2. Objetivos específicos

- a) Preparar los xantatos **65a-c** y **65f-i** mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre el correspondiente α -haloéster y la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo.
- b) Obtener los derivados C-2 sustituidos **64a-c** y **64f-i** a partir de una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática sobre la triptamina (**1**) y los xantatos arriba mencionados.
- c) Preparar los análogos C-5 sustituidos de la azepino[4,5-*b*]indolona (**19a**) mediante una lactamización intramolecular de los derivados C-2 sustituidos **64a-c** y **64f-i**.

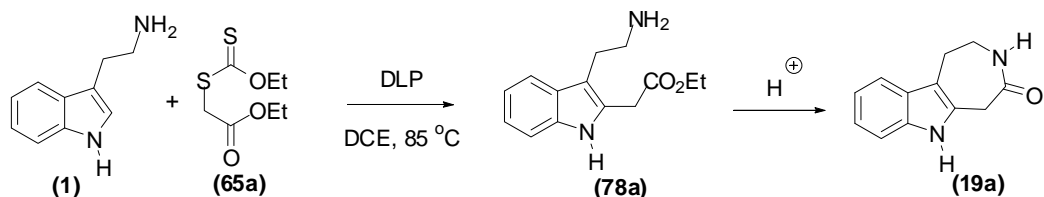
4. Análisis retrosintético y metodología

En el Esquema 24 se ilustra el análisis retrosintético para la obtención de la azepino[4,5-*b*]indolona (**19**). La apertura del anillo azepínico (C) a través de un proceso de lactamización conduce al precursor **78**, el cual podría obtenerse *vía* una sustitución intermolecular aromática en la posición C-2 de la triptamina (**1**) y el xantato **65**.



Esquema 24. Análisis retrosintético para la obtención de **19**.

La metodología planteada para la obtención de la indoloazepinona **19a** comienza con la obtención del derivado de la triptamina **78a** mediante una sustitución radical-oxidativa aromática en la posición C-2 de **1**, bajo las condiciones descritas por Miranda y col.,³ y termina con el cierre del anillo de siete miembros mediante una reacción de aminólisis intramolecular del éster de etilo presente en **78a**, en condiciones de catálisis ácida (Esquema 25).^{20 y 21}



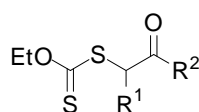
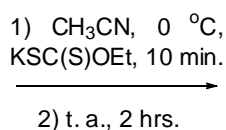
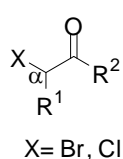
Esquema 25. Metodología para obtener la indoloazepinona **19a**.

5. Discusión de resultados

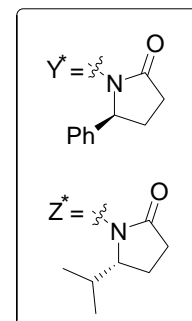
Con base al análisis retrosintético y a la metodología propuesta, el primer reto fue llevar a cabo la sustitución radical-oxidativa aromática de la triptamina (**1**) en la posición C-2, y obtener así los análogos de **78a**. Para iniciar con el estudio, inicialmente se decidió explorar la reacción sobre el triptofol (**66**).

5.1. Estudios preliminares

Los xantatos **65a-c**³⁴ se obtuvieron a partir de los correspondientes α -haloésteres *vía* una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) en presencia de la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo, en acetonitrilo y a temperatura ambiente (Esquema 26). Por otro lado, los xantatos **65d-e** se prepararon a partir de la correspondiente 3-(2-cloroacetil)oxazolidinona ($R^2 = Y$ o Z , ver parte experimental pág. 70, **92d-e**). Una vez que se tuvieron los xantatos **65a-e**, el siguiente paso era realizar las sustituciones aromáticas en el sistema del triptofol **66**.



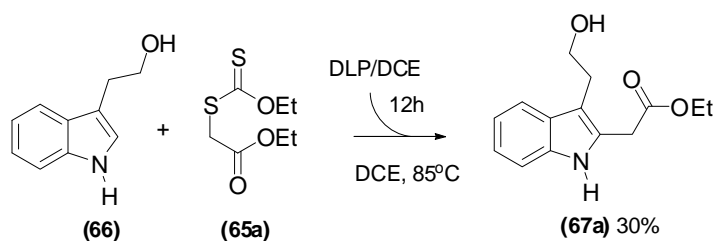
- (**65a**) $R^1 = H, R^2 = OEt, 96\%$
(**65b**) $R^1 = Me, R^2 = OEt, 98\%$
(**65c**) $R^1 = CO_2Et, R^2 = OEt, 90\%$
(**65d**) $R^1 = H, R^2 = Y^*, 74\%$
(**65e**) $R^1 = H, R^2 = Z^*, 98\%$



Esquema 26. Obtención de los xantatos **65a-e**.

³⁴ (a) Quietlet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 6, 903. (b) WO 98/58974 (*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 82018b).

En un principio, la sustitución sobre **66** se realizó de acuerdo con el protocolo descrito por Miranda y col.³ para la sustitución de indoles, utilizando el xantato **65a** y con una adición de DLP disuelto en 1,2-dicloroetano (DCE) durante 12 horas. Sin embargo, el experimento no fue reproducible, obteniéndose el producto **67a** en un 30% en el mejor de los casos (Esquema 27). Sin embargo, pese al bajo rendimiento y a la poca reproducibilidad del experimento, es importante hacer notar que se había logrado una sustitución en la posición C-2 de **66** de manera directa y sin la necesidad de proteger el alcohol.



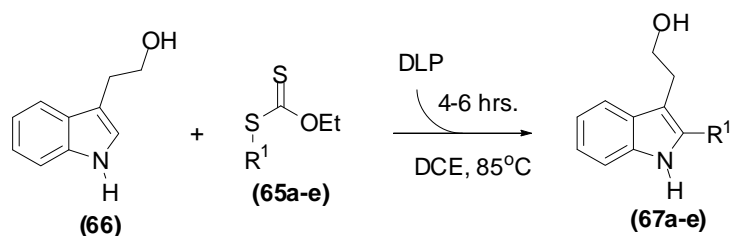
Esquema 27. Experimento de sustitución en la posición C-2 de **66**.

Por lo tanto, se propuso un estudio más detallado con la finalidad de mejorar la reproducibilidad de la metodología. En este contexto, el primer intento fue cambiar la forma de adición del DLP a la mezcla de reacción, adicionándolo en forma directa sin disolver y en porciones equivalentes cada 60 minutos durante el tiempo de la reacción,³⁵ lo cual condujo a una mayor reproducibilidad en los experimentos y un incremento del rendimiento para **67a** de 30 a 51% (Experimento 1, Tabla 3). La mejora en la reacción de sustitución se atribuye a que al adicionar el DLP en forma sólida, se evitó la descomposición del mismo debido a su permanencia en solución durante un tiempo prolongado y a temperatura ambiente. Una vez que se encontraron las condiciones óptimas

³⁵ López-Valdez, G.; Olgún-Urbe, S.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8285.

para la sustitución en la posición C-2 del triptofol y que se contaba con los xantatos **65b-e** se efectuaron las reacciones de sustitución *vía* radicales libres para obtener los derivados **67b-e** (Tabla 3).

Tabla 3. Sustitución radical-oxidativa aromática del triptofol (**66**)



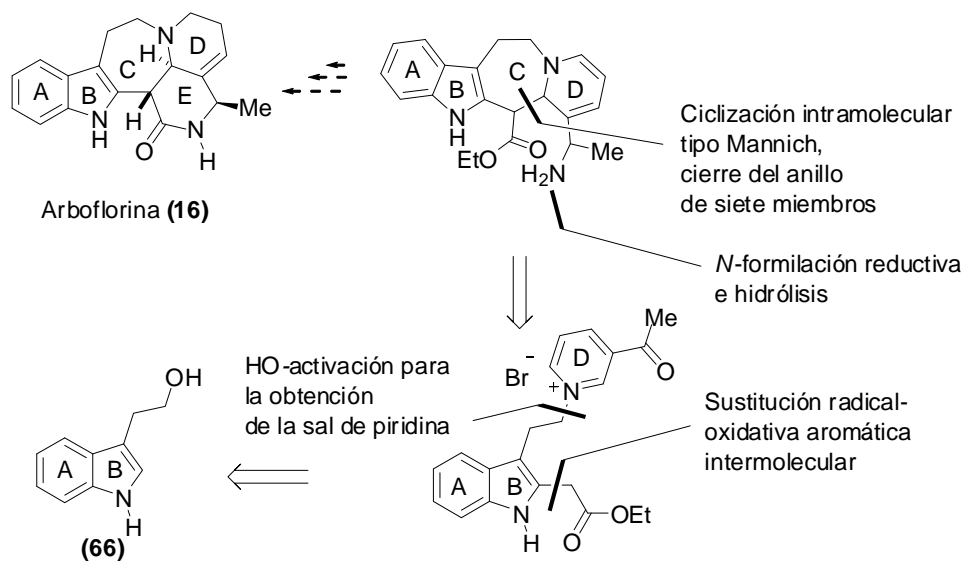
Experimento	Xantato	Tiempo de reacción (h)	Producto	Rendimiento (%)
1	 (65a)	7.0	 (67a)	51
2	 (65b)	6.0	 (67b)	41
3	 (65c)	7.5	 (67c)	45
4	 (65d)	6.5	 (67d)	60
5	 (65e)	6.0	 (67e)	55

Como se puede observar en la Tabla 3, la sustitución en la posición C-2 del triptofol (**66**) se llevó a cabo utilizando un xantato primario (**65a**, Experimento 1), secundarios (**65b-c**, Experimentos 2-3) y con sustratos conteniendo centros quirales sin observarse inversión del centro estereogénico (**65d-e**, Experimentos 4-5). A los productos **67d** y **67e** se les determinó su rotación óptica, siendo de $[\alpha]_D -12.7$ (c 1.1, CHCl_3) y $[\alpha]_D +4.97$ (c 7.0, CHCl_3), respectivamente.

Una vez que se logró obtener buenos rendimientos y sobre todo una metodología reproducible para obtener los derivados del triptofol **67a-e**, el siguiente paso consistió en extrapolar esta metodología al sistema de la triptamina (**1**), lo cual permitiría obtener el intermediario **78a**, necesario para la síntesis de la azepino[4,5-*b*]indolona **19a** (Esquema 25). Antes de proceder a ello, y debido al potencial sintético que presentan los derivados **67a-e**, se decidió plantear una posible utilidad de los mismos en la síntesis de análogos estructurales de la arboflorina **16** (Esquema 28). En el siguiente apartado se discutirá cómo los compuestos **67a-e** fueron manipulados para desarrollar una ruta de síntesis que nos permitiera acceder al tetraciclo ABCD de la arboflorina **16**.¹¹

5.1.1. Síntesis del tetraciclo ABCD de la arboflorina

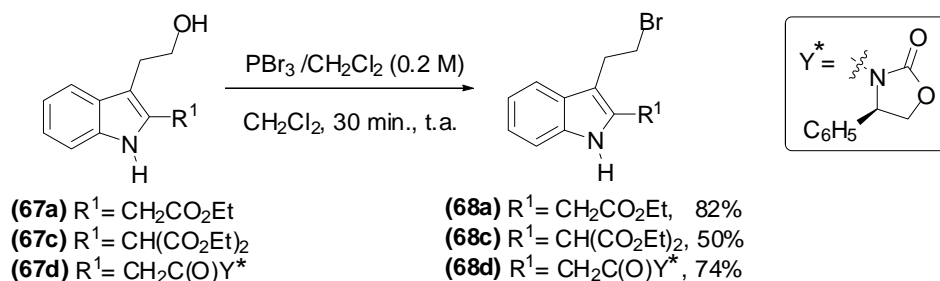
La arboflorina (**16**) es un alcaloide monoterpen-indólico que fue aislado de la planta *Kopsia arborea*, perteneciente a la familia *Apocynaceae* y originaria de Malasia.¹¹ El análisis retrosintético para obtener **16**, a partir de derivados del triptofol C-2 sustituidos, se muestra en el Esquema 28.



Esquema 28. Retrosíntesis propuesta para la obtención del tetraciclo ABCD de **16**.

Debido a que no fue necesaria la protección del grupo hidroxilo para obtener los derivados **67a-e** (Tabla 3), se procedió de manera directa a la síntesis de los derivados bromados **68a** y **68c-d**, a partir de la reacción de los compuestos **67a** y **67c-d** con tribromuro de fósforo (PBr_3) en CH_2Cl_2 como disolvente. En un principio la reacción se llevó a cabo usando éter como disolvente tal y como lo describió Hoshino y Shimodaira³⁶ para la síntesis de 2-metil-3-bromoetil-(2)-indoles; sin embargo, cuando se cambió el éter por CH_2Cl_2 los rendimientos químicos cambiaron de un rango del 30-45% a 50-82% (Esquema 29). Al compuesto **68d** se le determinó su rotación óptica, siendo de $[\alpha]_{\text{D}} -6.8$ (c 3.0, CHCl_3).

³⁶ Hoshino, T.; Shimodaira, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 520, 19.

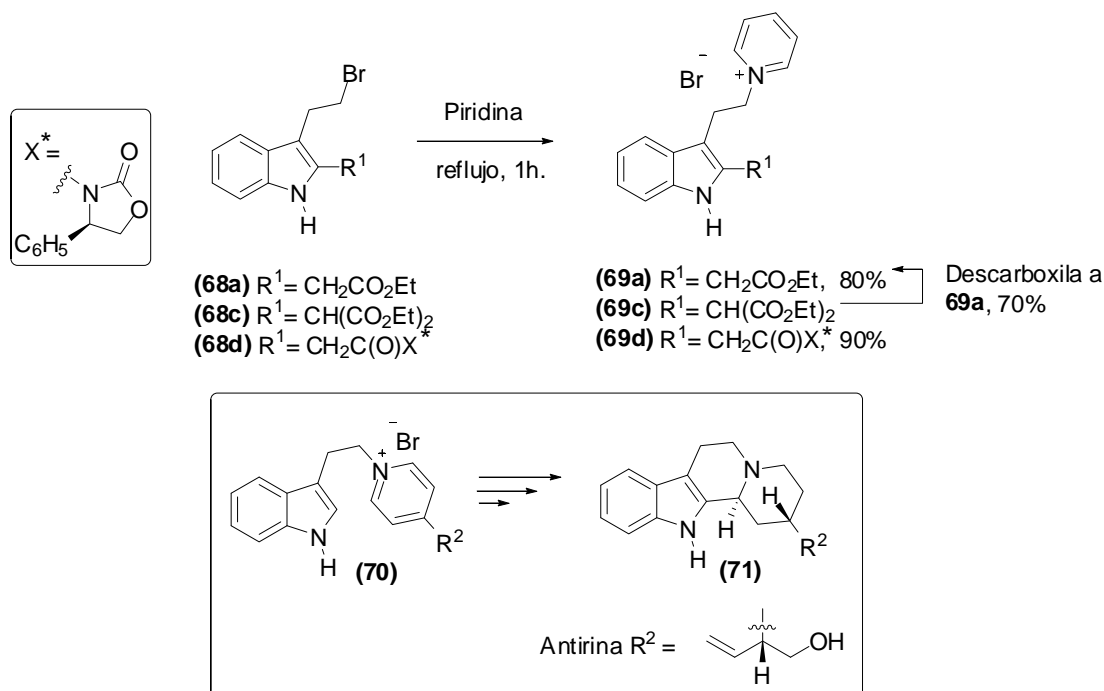


Esquema 29. Bromación de los derivados C-2 sustituidos **67a** y **67c-d**

Los compuestos bromados se utilizaron para la obtención de las sales de piridina **69a** y **69c-d**, a partir de una reacción de S_N2 entre la piridina y los bromuros de alquilo **68a** y **68c-d**.³⁷ Los bromuros de piridonio **69a** y **69d** se obtuvieron como sólidos después de refluir a **68a** y **68d** en piridina durante una hora, y en un 80 y 90% de rendimiento, respectivamente. Las sales obtenidas, fueron aisladas del seno de la reacción por simple filtración y lavadas con éter. El producto **69c** no fue obtenido debido a que **68c** sufrió una descarboxilación bajo las condiciones de reacción, por lo que, el producto de descarboxilación **69a** fue aislado con un rendimiento del 70% (Esquema 30). Al compuesto **69d** se le determinó su rotación óptica, siendo de $[\alpha]_D -6.72$ (*c* 1.1, CHCl₃). Es importante mencionar que las sales de 2-(3-indolil)etil-1-piridonio (**70**) se han utilizado como intermediarios en la síntesis de compuestos con estructura octahidroindol[2,3-*a*]quinolizidinas **71**, como la antirina.³⁸

³⁷ Hanhinen, P.; Putkonen, T.; Lounasmaa, M. *Heterocycles* **1999**, *51*, 785.

³⁸ (a) Lounasmaa, M.; Jokela, R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3975. (b) Putkeonen, T.; Valkonen, E.; Tolvanen, A.; Jokela, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7869. (c) Grierson, D. S.; Vuilhorgne, M.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4439.

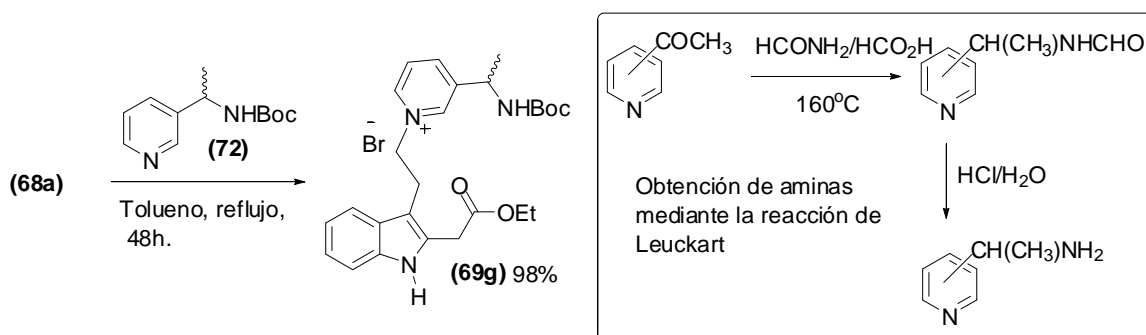


Esquema 30. Preparación de los bromuros de 2-(3-indolil)etil-1-piridonio **69a** y **69c-d**.

Los resultados anteriores alentaron la decisión de preparar el bromuro de piridonio **69g** a partir del derivado bromado **68a** y la *N*-Boc 1-(3-piridil)etilamina **72** (Esquema 31). El producto de sustitución **69g** se obtuvo como un sólido rojizo y con un rendimiento del 98%. El derivado de piridina **72** fue obtenido a partir de la aminación reductiva de la 3-acetilpiridina y la subsecuente protección con di-*tert*-butilcarbonato.³⁹ Este protocolo se conoce como la reacción de Leuckart, y consiste en la obtención de aminas primarias, secundarias y terciarias a partir de la aminación reductiva de cetonas o aldehídos aromáticos en presencia de formamida y ácido fórmico, y la subsecuente hidrólisis del intermediario *N*-formilo con una disolución de ácido clorhídrico 8.5 N. La necesidad de proteger la amina primaria obtenida a través de la reacción de Leuckart, se debe a que ésta es soluble en agua, por lo que es de esperar que su derivado *N*-protegido pierda dicha

³⁹ Smith, H. E.; Rajevsky, V. *Heterocyclic Chem.* **1968**, 5, 715.

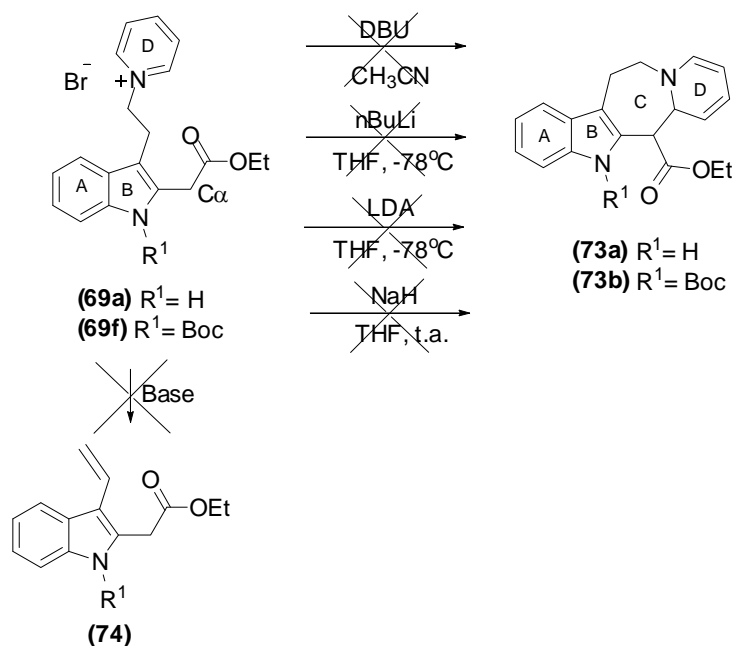
propiedad, facilitando su extracción con disolventes orgánicos. Por otro lado, es recomendable proteger la amina libre, debido a que puede mostrar reactividad durante la formación del bromuro de piridonio **69g**. Es importante mencionar que debido a los intentos fallidos para el cierre del anillo C del sistema ABCD de la arboflorina **16**, tal y como se describen en los Esquemas 32 y 33, el compuesto **69g** ya no fue probado para dicho fin.



Esquema 31. Obtención del bromuro de piridonio **69g**.

Una vez que se obtuvieron los bromuros de piridonio, el siguiente paso consistió en explorar la reacción de ciclación intermolecular para la obtención del anillo C del tetraciclo ABCD (**73a-b**) de la arboflorina **16**, a través de una adición tipo Mannich del C α del éster sobre el ion iminio presente en el sistema pirimidínico D (Esquema 32). Dada la sencillez del sistema, los primeros experimentos se realizaron usando el sustrato **69a**; sin embargo, pese a que el protón del C α al grupo éster presenta un pKa \approx 19.5, y que en principio debería ser abstraído por bases orgánicas no nucleofílicas, cuyos ácidos conjugados presentarían una acidez menor: *n*-BuLi (pKa = 50), LDA (pKa = 36), NaH (pKa = 35) y

DBU ($pK_a = 23.9$),⁴⁰ no se logró obtener los resultados esperados en todas las pruebas realizadas (Esquema 32).

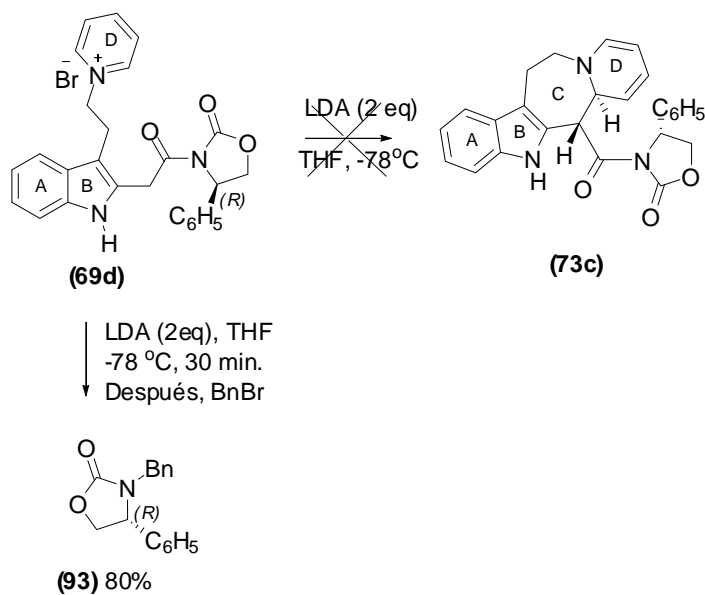


Esquema 32. Pruebas para generar el tetraciclo ABCD de la arboflorina **16**.

Debido a que el protón del nitrógeno del indol (AB) posee un $pK_a = 17$, éste podría competir con la acidez del hidrógeno del $C\alpha$ al grupo éster. Ante esto, la primera modificación que se realizó fue la obtención de la sal de piridina *N*-Boc protegida **69f** a partir del compuesto bromado *N*-protegido **68f** (parte experimental, pág. 85), en piridina a reflujo. Una vez obtenido el compuesto **69f**, éste se sometió a las mismas condiciones utilizadas para tratar de obtener **73a** (Esquema 32). Nuevamente, los resultados para llegar a **73b** no fueron satisfactorios, lo que se atribuyó a que estuviera llevándose a cabo la β -eliminación del anillo D, generando la doble ligadura **74**; sin embargo, en cada experimento

⁴⁰ Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*, Blakie, Londres 1990, Apéndice 3, pág. 245.

que se realizó, no se observó la presencia de **74** como subproducto, sino que en todos los casos se recuperaron las materias de partida **69a** y **69f**.



Esquema 33. Prueba para tratar de obtener el anillo C del tetraciclo ABCD, a partir de la sal de piridinio **69d**, que contiene una oxazolidinona quiral como inductor de la quiralidad.

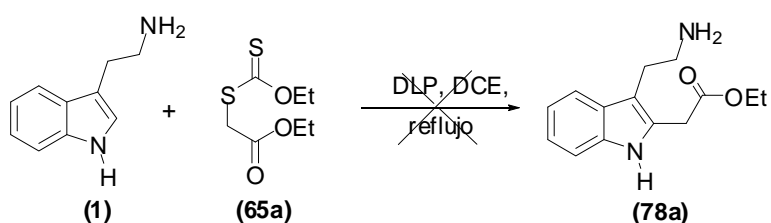
Finalmente, se decidió utilizar el bromuro de piridonio **69d**, ya que, bajo las condiciones de LDA y THF a -78°C podría generarse un carbanión *alfa* estabilizado por la participación del centro metálico y la oxazolidinona, además de permitir que el ataque sobre el ión iminio fuese *fas*-diastereodiferenciable obteniéndose **73c** a través de un estado de transición de seis miembros tipo Zimmerman-Traxler.⁴¹ Sin embargo, a pesar de varios intentos el único producto aislado fue la oxazolidinona quiral. Para corroborar lo anterior se repitió la reacción en presencia de bromuro de bencilo, y el producto aislado fue la oxazolidinona *N*-bencilada (**93**) con un rendimiento del 80%.

⁴¹ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

Una vez que se hicieron algunos experimentos para la síntesis del sistema ABCD de al arboflorina **16** y de no lograr la ciclación del anillo C, se decidió retomar el objetivo del proyecto, el cual es la síntesis de los derivados C-5 sustituidos de la azepinoindolona **19a** y para ello se comenzó con la obtención de los derivados C-2 sustituidos de la triptamina (**1**).

5.2. Sustitución radical-oxidativa aromática en C-2 de la *N*-Boc triptamina

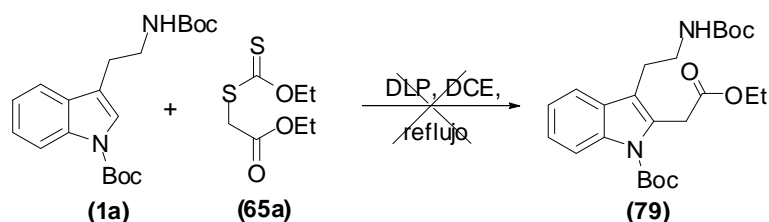
Una vez que se establecieron las condiciones óptimas para realizar la sustitución aromática sobre el triptofol (Tabla 3), el siguiente reto fue aplicar dicha reacción al sistema de la triptamina (**1**) y obtener los derivados C-2 sustituidos que servirían como materias primas para la síntesis de los análogos de azepino[4,5-b]indolona **19a**. De esta manera y siguiendo las condiciones mostradas en la Tabla 3, se llevó a cabo la reacción de **1** con el xantato **65a**, lo cual condujo a la mezcla compleja de subproductos, no obteniéndose el producto **78a** esperado. Estos resultados pueden explicarse al mayor carácter nucleofílico de la amina primaria presente en **1**, con respecto al grupo hidroxilo en **66** (Esquema 34).



Esquema 34. Sustitución radical-oxidativa aromática sobre la triptamina **1**.

Con base en lo anterior, se pensó en utilizar el derivado diprotectado de la triptamina **1a**, el cual se obtuvo mediante la reacción de la triptamina **1** y carbonato de *tert*-butilo en presencia de *N,N'*-dimetilaminopiridina en CH₂Cl₂ a 0 °C.⁴² Sin embargo, el compuesto

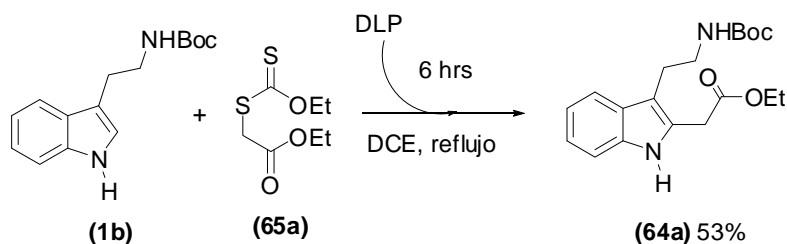
diprotegido **1a** tampoco resultó ser un buen sustrato para llevar a cabo la reacción de sustitución, ya que no se observó formación del producto **79**, recuperándose la materia prima **1a** (Esquema 35). Lo anterior puede explicarse por dos razones posibles: la primera, el impedimento estérico generado por el sustituyente *N*-carbonato de *tert*-butilo, que impide el acercamiento del radical libre acetilo, formado a partir de **65a** sobre el centro reactivo C-2; y la segunda, por la influencia electrónica que genera el sustituyente carbonato de *tert*-butilo sobre el átomo de nitrógeno, desactivando el sistema indólico y desfavoreciendo la sustitución en la posición C-2.



Esquema 35. Sustitución radical-oxidativa aromática sobre el derivado diprotegido de la triptamina **1a**.

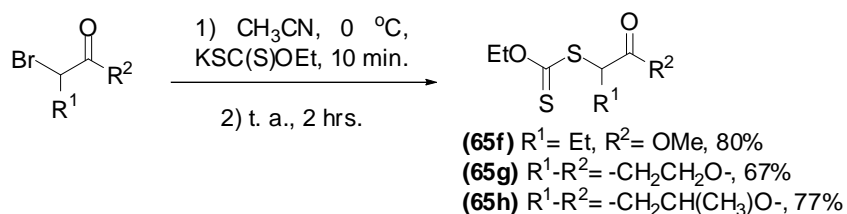
Finalmente, se encontró que la triptamina monoprotegida **1b** si permite la reacción de sustitución en la posición C-2 (Esquema 36). El compuesto **1b**, se preparó a partir de la triptamina **1** y carbonato *tert*-butilo, en una suspensión de NaHCO₃ en 1,4-dioxano a temperatura ambiente.⁴² El mecanismo para la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática de **1b** con el xantato **65a** se explica con el que se ilustra en el Esquema 20.

⁴² Nicolaou, K. C.; David, Y.-K.; Huang, X.; Ling, T.; Bella, M.; Snyder, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888.



Esquema 36. Sustitución radical-oxidativa aromática de la *N*-Boc triptamina (**1b**).

Bajo dicho contexto, y además de los xantatos **65b-c** (Esquema 26), se prepararon los xantatos **65f-h** (Esquema 37).³⁵ El xantato **65f** proviene del 2-bromobutanoato de metilo, mismo que fue preparado *in situ* a partir del bromuro de 2-bromobutanoilo y MeOH anhidro (Parte experimental pág. 78).



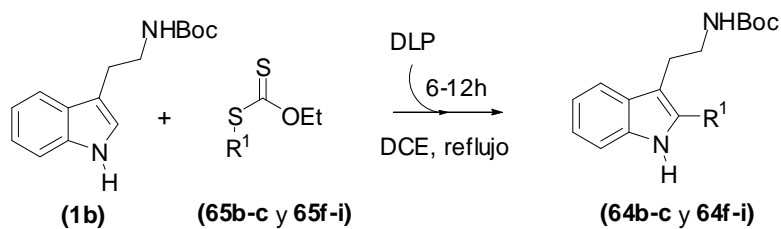
Esquema 37. Obtención de los xantatos **65f-h**.

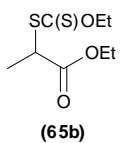
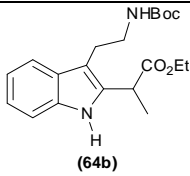
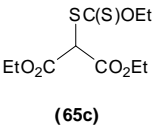
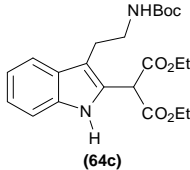
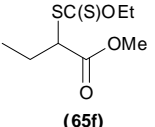
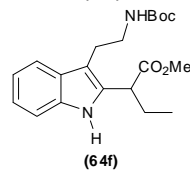
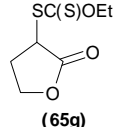
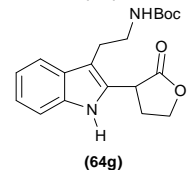
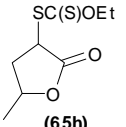
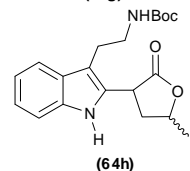
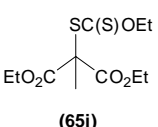
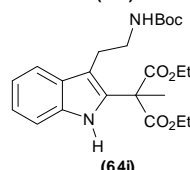
En la Tabla 4 se muestran las diversas reacciones de C-2 sustitución efectuadas sobre la *N*-Boc triptamina (**1b**). El compuesto **64b** se aisló con un rendimiento de 54% a partir del xantato secundario **65b** (Experimento 1, Tabla 4).⁴³ De manera similar los compuestos C-2 sustituidos **64c** y **64f-h** se obtuvieron a partir de los xantatos secundarios **65c** y **65f-h** con rendimientos de entre 49% y 74% (Experimentos 2-5, Tabla 4). Es importante mencionar que el xantato **65h** se preparó a partir de la mezcla *cis* y *trans* de la

⁴³ Se les llama xantatos primarios, secundarios o terciarios, en función del radical libre acetilo originado a partir de la fragmentación homolítica del enlace C-S.

α -bromo- γ -valerolactona, por lo que el producto de sustitución **64h** se aisló como mezcla diastereomérica en una relación de 1.7:1.0, determinada por RMN de ^1H .

Tabla 4. Sustitución radical-oxidativa aromática sobre la *N*-Boc triptamina (**1b**)



Experimento	Xantato	Tiempo de reacción (h)	Producto	Rendimiento (%)
1	 (65b)	7.0	 (64b)	54
2	 (65c)	8.0	 (64c)	62
3	 (65f)	7.0	 (64f)	49
4	 (65g)	7.0	 (64g)	74
5	 (65h)	9.0	 (64h)	55
6	 (65i)	12.0	 (64i)	30

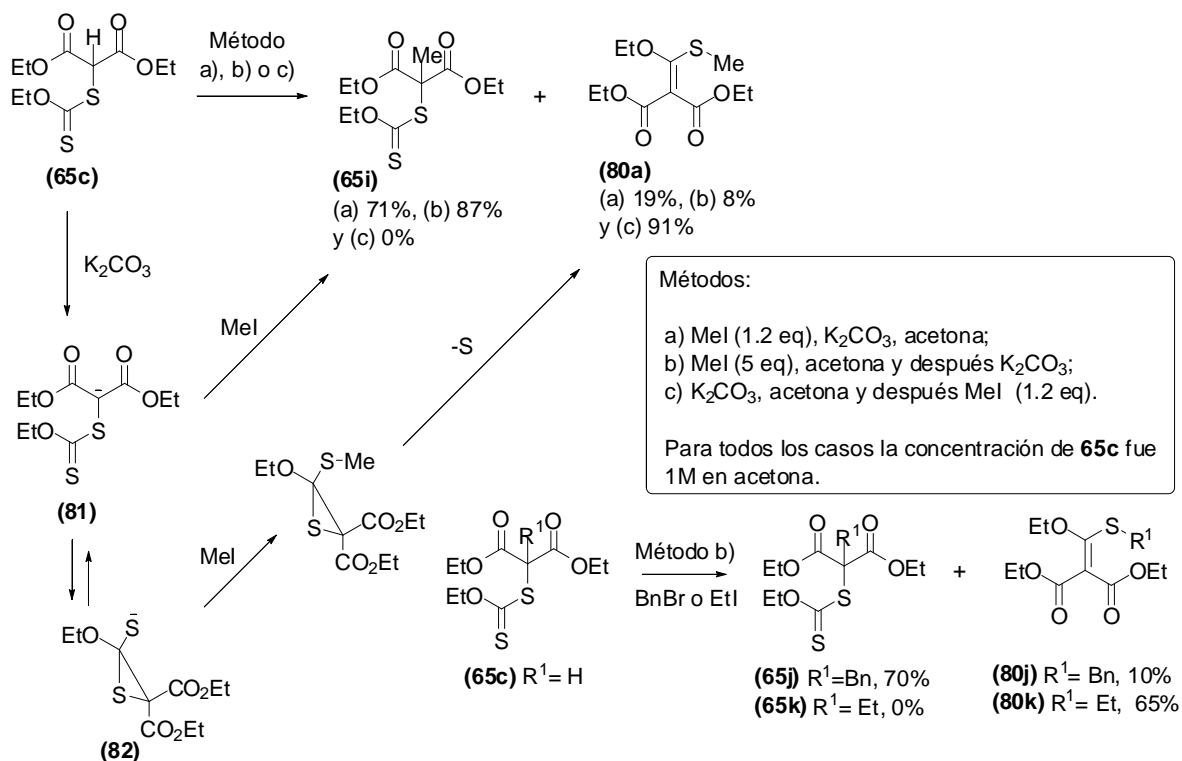
La alquilación del xantato **65c** con yodometano dio el xantato terciario **65i** (Esquema 38),⁴⁴ que a su vez permitió obtener el derivado cuaternario **64i**, con un rendimiento del 30% (Experimento 6, Tabla 4). Si se comparan los rendimientos obtenidos entre la sustitución con el xantato terciario **65i** (Experimento 6, Tabla 4) y los obtenidos con el xantato primario **65a** (Esquema 36) y los secundarios **65b-c** y **65f-h** (Experimentos 1-5, Tabla 4), se observa que el derivado terciario presentó una menor eficiencia en cuanto a la sustitución. Lo anterior se puede explicar porque el xantato **65i** genera un radical libre terciario que estéricamente presenta una menor reactividad hacia **1b**, en comparación con sus análogos primarios y secundarios. Por otro lado, y debido a la estabilidad de este radical, se podría pensar en un proceso de sustitución aromática-reversible entre el radical libre producto de la C-2 sustitución en **1b**, y el de la β -fragmentación para regenerar la materia prima **1b** y nuevamente el radical terciario proveniente del xantato **65i**.

A pesar de haber logrado la síntesis de los compuestos sustituidos **64a-c** y **64f-i** (Esquema 36 y Tabla 4), el análisis de los rendimientos obtenidos muestra que el derivado cuaternario **64i** se obtuvo con bajo rendimiento. Debido a que existen una gran variedad de productos naturales en los cuales el carbono del sustituyente unido directamente a C-2 es cuaternario, y a su vez quiral, como la tronocarpina **15** y los malassezindoles **18**, se trató de desarrollar una metodología nueva para su preparación, y cuyos resultados se describen a continuación.

⁴⁴ Fabre, S.; Vila, X.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2006**, 4964.

5.2.1. Obtención de centros cuaternarios a partir de la *N*-Boc triptamina C-2 sustituida

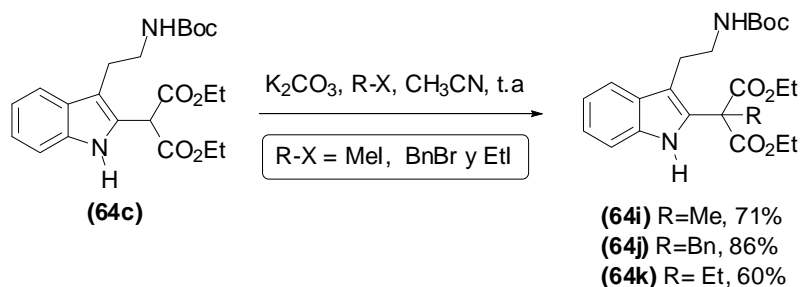
En el experimento 6 (Tabla 4), el derivado C-2 sustituido **64i** se obtuvo a partir del xantato terciario **65i** obtenido mediante la alquilación del xantato derivado del malonato de dietilo **65c**, en acetona y K_2CO_3 . Cabe mencionar que en este experimento también se obtuvo el monotioacetal **80a** como subproducto de la reacción (Esquema 38). Lo anterior, es explicado en función de la manera en que los reactivos son adicionados.⁴⁴ En el método a) el agente alquilante y el K_2CO_3 , son agregados al mismo tiempo, mientras que en el método b) el K_2CO_3 se agregó después del agente alquilante. En ambos casos el xantato terciario **65i** fue aislado como producto mayoritario en un rendimiento del 71% y 87%, respectivamente. Por otro lado, un tercer método c) consiste en la adición de la base antes que el agente alquilante, obteniéndose el monotioacetal **80a** como producto mayoritario con un rendimiento del 91%. De igual manera, cuando se utilizó el método b) para obtener el xantato **65j**, éste se obtuvo con un rendimiento del 70%; sin embargo, cuando se utilizó yodoetano como agente alquilante para obtener el compuesto **65k**, el monotioacetal **80k** fue el único producto obtenido con un rendimiento del 65%. Esto implica que sin importar el momento de adición de la base, si el agente alquilante presenta problemas de reactividad hacia el carbanión formado **81**, éste prefiere generar intramolecularmente a **82** debido a que éste último se encuentra más disponible estéricamente que **81**, y genera el monotioacetal correspondiente **80k**. Lo anterior, limita la metodología de Zard a la obtención de xantatos cuaternarios a partir de agentes alquilantes no voluminosos o impedidos estéricamente (Esquema 38).



Esquema 38. Obtención de los xantatos cuaternarios **65i-k** siguiendo la metodología de Zard.

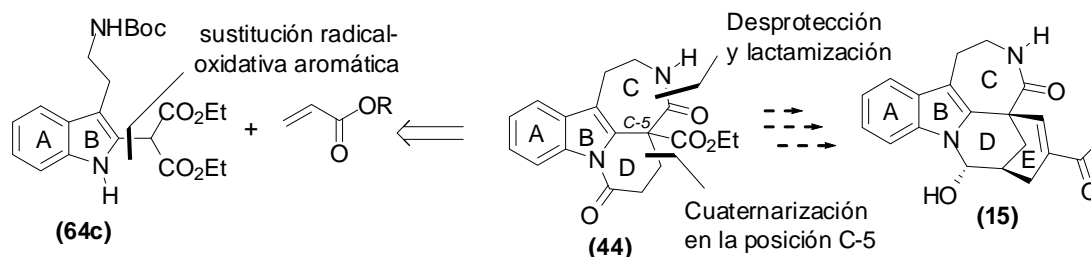
Debido a los resultados anteriores, otra alternativa para obtener el derivado cuaternario **64i** (Experimento 6, Tabla 4) de una manera más eficiente, consistió en la reacción de sustitución nucleofílica del compuesto **64c** sobre un halogenuro de alquilo (MeI, BrBn y EtI) en presencia de una base como carbonato de potasio, obteniendo así los derivados cuaternarios **64i** y **64j** con un rendimientos del 71% y 86%, respectivamente (Esquema 39). El derivado metilado **64i** generó un rendimiento global de 44%, a partir de **64c**, rendimiento mayor al rendimiento global de 26% obtenido de manera directa a partir del xantato **65i** (Experimento 6, Tabla 4). También se logró preparar el derivado **64k** con

un rendimiento del 60%, el cual no se había obtenido mediante la metodología de xantatos terciarios de Zard.⁴⁴



Esquema 39. Obtención de los derivados cuaternarios **64i-k** a partir de **64c**.

Una aplicación a la metodología anterior podría ser la obtención de compuestos que posean un centro cuaternario en la posición C-5 como el intermediario tetracíclico **44**,^{10a} y que serviría para la síntesis de la tronocarpina **15** (Esquema 40).

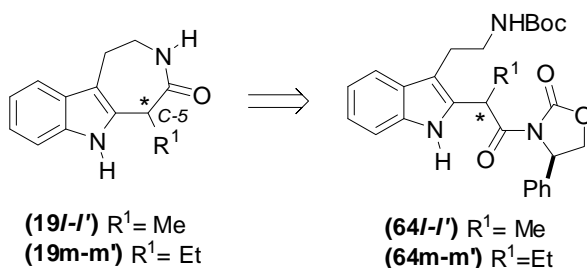


Esquema 40. Posible obtención del intermediario de la tronocarpina **44**, mediante la cuaternarización del derivado C-2 sustituido **64c**.

5.2.2. Generación de centros estereogénicos en la *N*-Boc triptamina utilizando xantatos quirales derivados de la (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona

El análisis retrosintético que se muestra en el Esquema 24 se muestra que los análogos de la azepino[4,5-*b*]indolona **19a** que posean un centro estereogénico en la

posición C-5 como **19l-l'** y **19m-m'**, podrían obtenerse a partir de los derivados de la (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona **64l-l'** y **64m-m'** (Esquema 41).

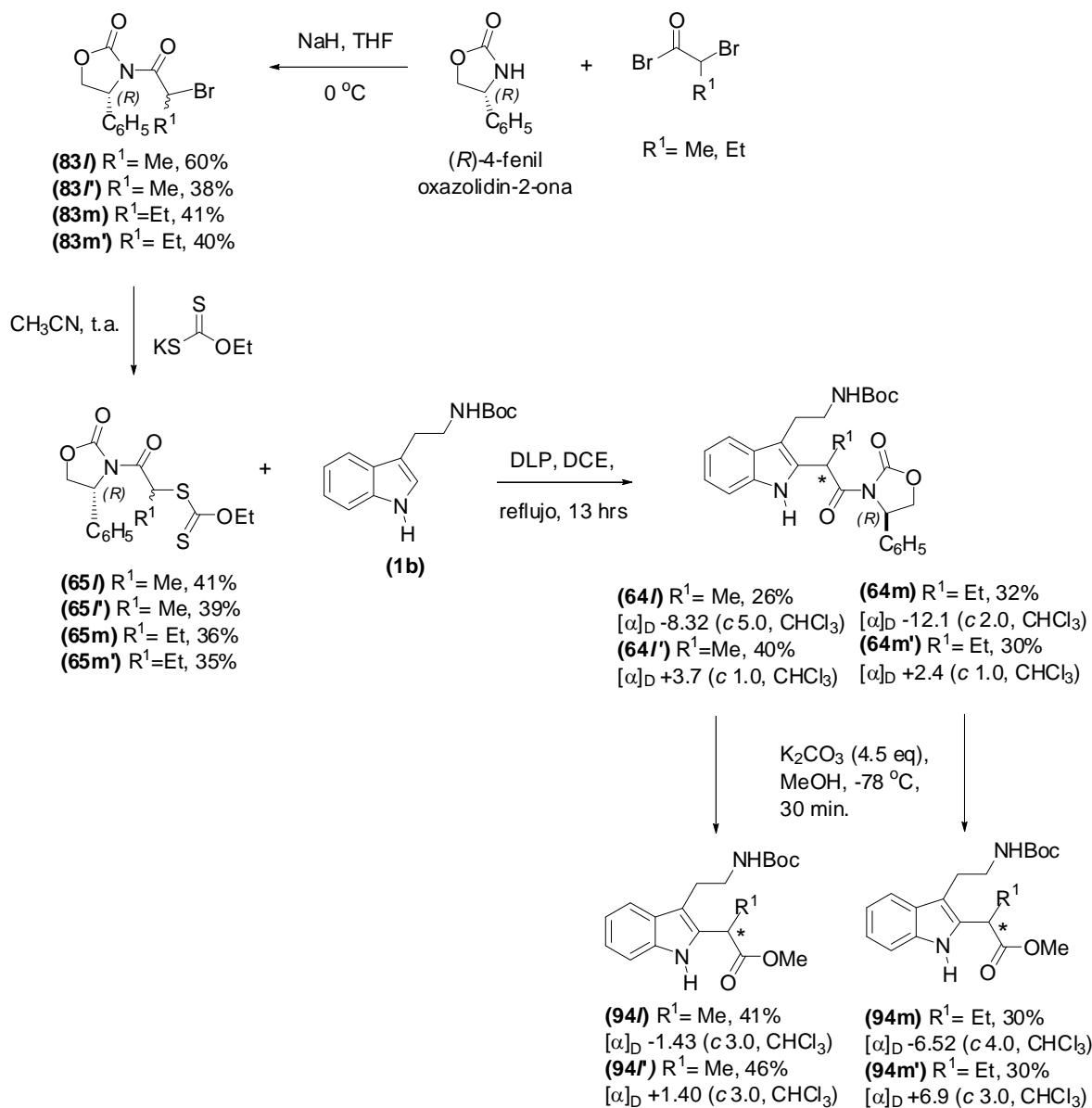


Esquema 41. Análisis retrosíntesis para la obtención de las azepinoindolonas quirales **19l-l'** y **19m-m'**, a partir de las oxazolidinonas **64l-l'** y **64m-m'**.

Las 3-(2-bromoacetil)oxazolidinonas **83l-l'** y **83m-m'**, se obtuvieron siguiendo el método de Kuznetsov,⁴⁵ a partir de la reacción del bromuro de 2-bromopropanilo y el bromuro de 2-bromobutanoilo, respectivamente, con la (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona (Esquema 42). El compuesto **83l-l'** se obtuvo como una mezcla diastereoisomérica (3:1.9) de los compuestos **83l** (R_f^{\max} , $[\alpha]_D$ -9.52 (*c* 2.1, CHCl₃)) y **83l'** (R_f^{\min} , $[\alpha]_D$ -5.75 (*c* 2.0, CHCl₃)), los cuales fueron separados por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose los diastereoisómeros en forma pura. De igual manera, los diastereoisómeros **83m** (R_f^{\max} , $[\alpha]_D$ -8.51 (*c* 11, CHCl₃)) y **83m'** (R_f^{\min} , $[\alpha]_D$ -5.18 (*c* 11, CHCl₃)) se obtuvieron como una mezcla diastereoisomérica (1:1). Una vez obtenidas las mezclas diastereoisoméricas de los 2-bromoacetilderivados **83l-l'** y **83m-m'**, se hicieron reaccionar con la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo obteniendo los xantatos **65l-l'** y **65m-m'**, respectivamente. Una muestra de cada una de las mezclas diastereoisoméricas fue separada por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo los diastereoisómeros

⁴⁵ Kuznetsov, N. Y.; Khrustalev, V. N.; Terentiev, A. B.; Belokon, Y. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, *50*, 548

puros. Para los xantatos **65l** (R_f^{\max} , $[\alpha]_D +6.29$ (c 2.1, CHCl_3)) y **65l'** (R_f^{\min} , $[\alpha]_D -20.3$ (c 2, CHCl_3)), se obtuvo una relación de 1:1. De manera similar, los xantatos **65m** (R_f^{\max} , $[\alpha]_D +7.4$ (c 11, CHCl_3)) y **65m'** (R_f^{\min} , $[\alpha]_D -18.9$ (c 11, CHCl_3)) fueron separados (Esquema 42).



Esquema 42. Obtención de los derivados de la *N*-Boc triptamina C-2 alquilados y ópticamente puros **94l-l'** y **94m-m'**.

Habiendo obtenido los xantatos **65l-l'** y **65m-m'**, el siguiente paso consistió en efectuar la reacción de sustitución de la *N*-Boc triptamina (**1b**), tal como se muestra en el Esquema 42. Los xantatos se utilizaron como mezclas diastereoisoméricas con la finalidad de observar alguna inducción asimétrica durante la sustitución del radical libre sobre **1b**, con la asistencia del fragmento (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona. Los crudos de las reacciones de sustitución fueron analizados por cromatografía de líquidos en fase reversa (Columna Synergi MAX-RP 4u 150 x 2.0 mm, y una mezcla de CH₃CN:H₂O como eluyente) con la finalidad de medir la relación diastereoisomérica obtenida para cada sustituyente (Figura 3). Para los diastereoisómeros **64l** (R_f^{\max}) y **64l'** (R_f^{\min}), se utilizó como eluyente una mezcla de CH₃CN:H₂O (50:50) y un gradiente de CH₃CN al 100% (después de 30 min.), observando que el diastereoisómero más polar **64l'** es el mayoritario, guardando una rd= 2.0:1.3, respectivamente. Por otro lado, para el par **64m** (R_f^{\max}) y **64m'** (R_f^{\min}), se utilizó una mezcla de CH₃CN:H₂O (70:30) como eluyente, para observar que el diastereoisómero menos polar **64m** está en mayor proporción, guardando una rd= 1.2:1. Lo anterior demostró que la reacción de sustitución *vía* radicales libres, pese a la presencia del centro estereogénico de la (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona, mostró a una baja diastereoselectividad. A los productos **64l-l'** y **64m-m'** se les determinó su rotación óptica (Esquema 42).

Es conocido que las reacciones de sustitución radical-oxidativa aromática mediadas por Et₃B se efectúan bajo condiciones de temperatura ambiente,⁴⁶ y pensando que la temperatura a la cual se realizó la reacción de sustitución (reflujo de DCE) haya influido en la baja diastereoselectividad, se reprodujo la reacción entre **1b** y la mezcla de los xantatos

⁴⁶ Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 2517.

65l-l' en las condiciones de Et₃B; sin embargo, los productos **64l** y **64l'** no se lograron obtener.

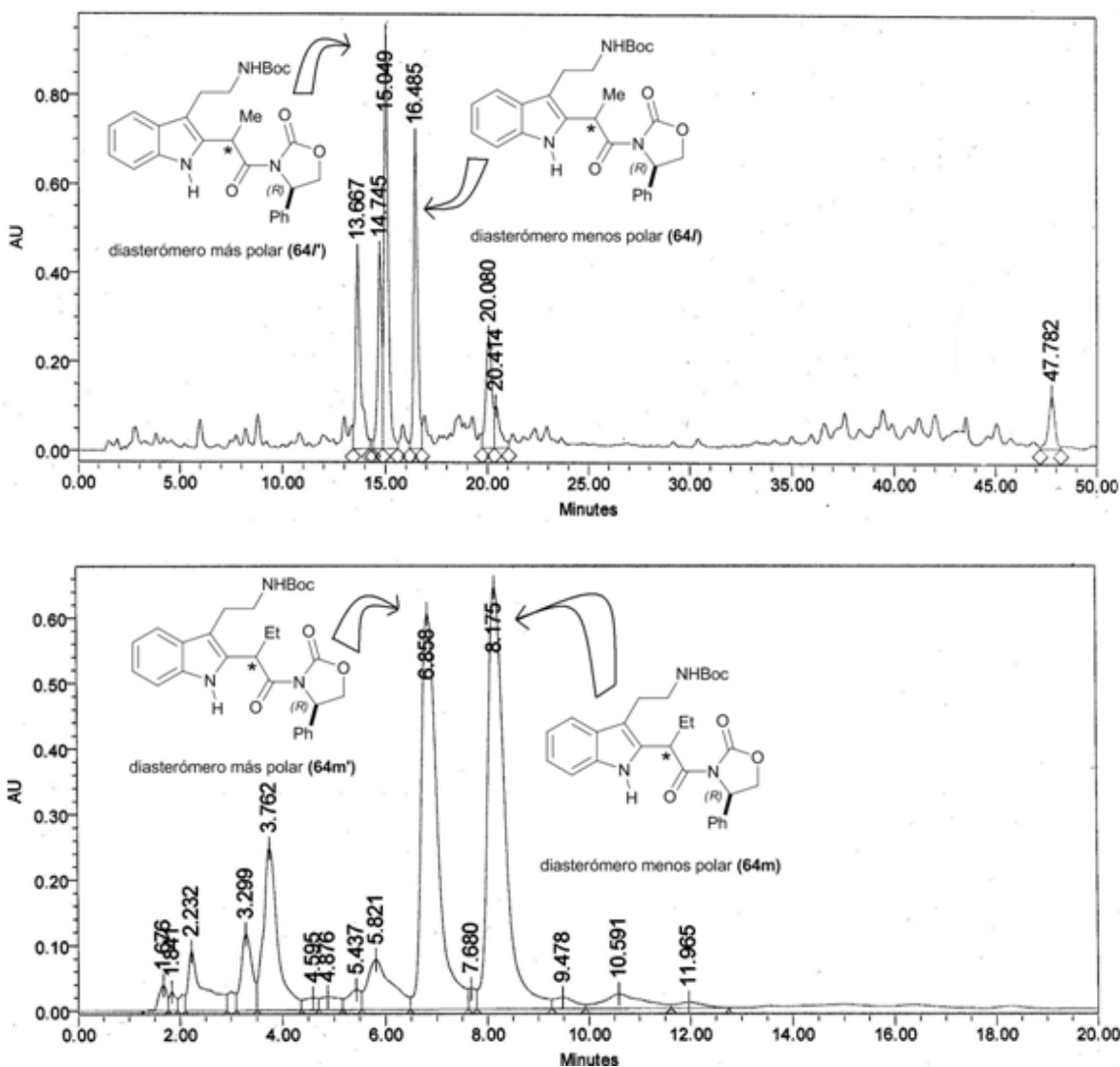
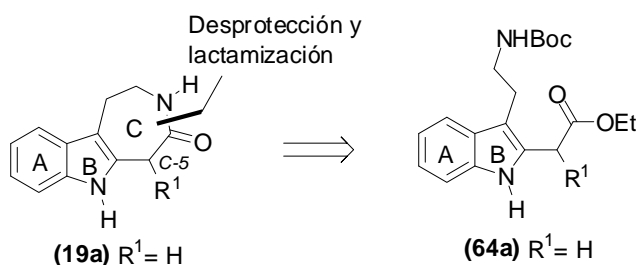


Figura 3. Cromatogramas de las mezclas de reacción de la sustitución en C-2 de **1b**, a partir de la mezcla diastereoisomérica de los xantatos **65l-l'** y **65m-m'**.

Finalmente, una vez que los compuestos de sustitución **64l-l'** y **64m-m'**, fueron separados en forma de diastereoisómeros puros, se procedió a la eliminación de la (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona bajo condiciones básicas utilizando K₂CO₃ a -78 °C, obteniendo los

ésteres de metílicos correspondientes **94l** (41%, $[\alpha]_D -1.43$ (*c* 3, CHCl₃)) y **94l'** (46%, $[\alpha]_D +1.40$ (*c* 3, CHCl₃)), así como **94m** (30%, $[\alpha]_D -6.52$ (*c* 4, CHCl₃)) y **94m'** (30%, $[\alpha]_D +6.90$ (*c* 3, CHCl₃)). De acuerdo con el análisis retrosintético del Esquema 43, los ésteres quirales **94l-l'** y **94m-m'** podrían utilizarse en la síntesis de azepinoindolonas que contengan un centro estereogénico en la posición C-5, mediante un proceso de desprotección y lactamización en condiciones que no afecten la estereoquímica del sistema.

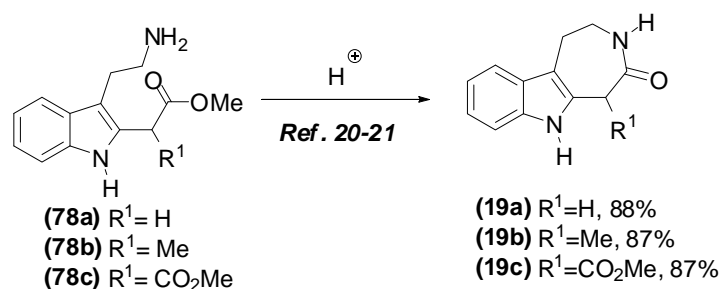
5.3. Síntesis de análogos de la azepino[4,5-*b*]idolona a partir de derivados C-2 sustituidos de la *N*-Boc triptamina



Esquema 43. Análisis retrosintético para la obtención de la azepinoindolona **19a** a partir del derivado de la *N*-Boc tronocarpina C-2 sustituido **64a**.

Una vez obtenidos los compuestos C-2 sustituidos **64a-c** y **64f-h** (Esquema 36 y Tabla 4) y **64i-k** (Esquema 39), el siguiente paso consistió en la construcción del anillo de azepinona C, mediante una desprotección y una amidación intramolecular para obtener la azepino[4,5-*b*]indolona **19a** y sus análogos C-5 sustituidos, de acuerdo con el Esquema 43. Después de una búsqueda exhaustiva en la literatura, se encontró que este proceso podría llevarse a cabo mediante una reacción intramolecular de los aminoésteres como **78a-c**, bajo condiciones de catálisis ácida (Esquema 44).^{20 y 21} También se encontraron métodos que

permitirían llevar a cabo la lactamización de **19a** a partir de la amidación del éster *vía* la activación del grupo en cuestión ($\text{NaCN}_{\text{cat.}}$ o BBr_3).^{47 y 48}



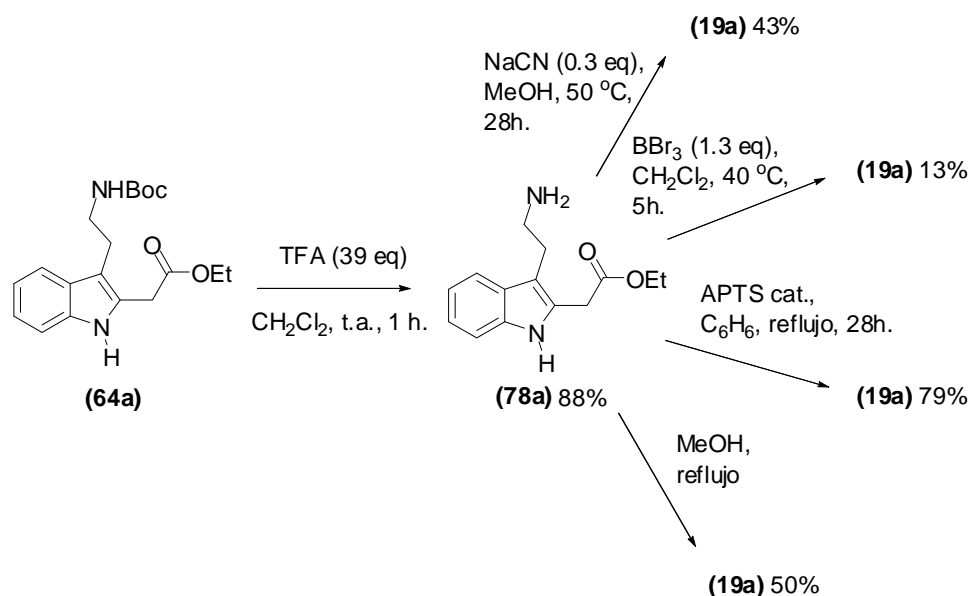
Esquema 44. Obtención de los compuestos **19a-c** mediante una reacción intramolecular de los aminoésteres **78a-c** bajo condiciones de catálisis ácida.

Con base a lo anterior, inicialmente se llevó a cabo la desprotección del grupo amino en **64a** utilizando condiciones de ácido trifluoroacético en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. La amina primaria **78a** se obtuvo en un rendimiento del 88%. Es importante mencionar que **78a** presentó una alta solubilidad en agua, por lo que fue necesario tratar las aguas madres con NaHCO_3 hasta alcanzar un $\text{pH} = 11$ y después extraer varias veces con AcOEt . Al lograr aislar la amina primaria **78a**, se comenzaron los experimentos para llevar a cabo la lactamización y así obtener el producto **19a** (Esquema 45). El primer experimento se basó en el método de Hogberg y col.⁴⁸ que consistió en una aminólisis de los ésteres catalizada con NaCN . A pesar de que la metodología es para aminólisis intermoleculares, en nuestro caso funcionó satisfactoriamente para la lactamización de **78a**, obteniendo **19a** con un rendimiento del 43% (20% de rendimiento global a partir de **64a**). Con la finalidad de mejorar el rendimiento químico de la reacción, se decidió usar la técnica de aminación

⁴⁷ Yazawa, H.; Tanaka, K.; Kariyone, K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 46, 3995.

⁴⁸ Hogberg, T.; Strom, P.; Ebner, M.; Ramsby, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2033.

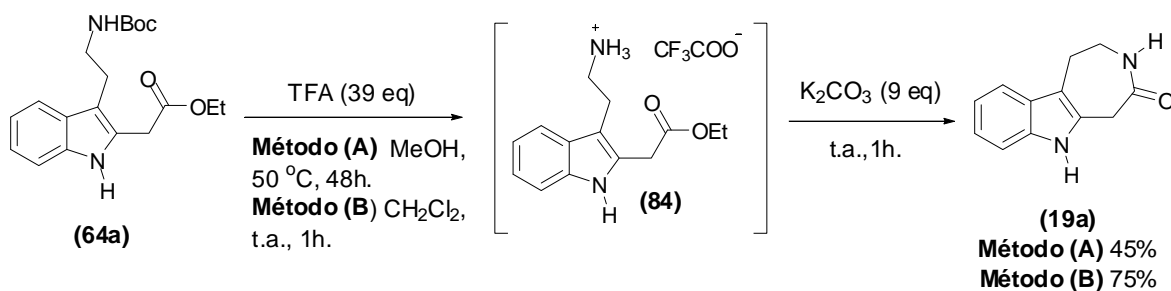
de ésteres en presencia de BBr_3 ; ⁴⁷ sin embargo, el producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 13% (6% de rendimiento global). Experimentando otras técnicas descritas, se encontró que al utilizar el ácido *p*-toluensulfónico en benceno a reflujo, se obtuvo el producto **19a** con un rendimiento del 79% (37% de rendimiento global). ^{20 y 21} Finalmente, se realizó la lactamización de **78a** bajo las condiciones descritas por Kristine, ^{14a} obteniendo **19a** con un rendimiento del 50% (23% de rendimiento global). La desventaja de esta metodología radica en que los derivados de ésteres malónicos sufren descarboxilación debido a las condiciones utilizadas.



Esquema 45. Diferentes condiciones utilizadas para sintetizar **19a** mediante una lactamización, a partir del aminoéster **78a**.

No obstante a que se logró la preparación del compuesto **19a**, la necesidad de aislar la amina primaria **78a**, lo cual significaba un paso más en el método, provocó que se buscara una estrategia más corta. Bajo este contexto, se decidió desarrollar un método *one-pot* en el que sin aislar el producto de desprotección **78a** simultáneamente se favoreciera la

lactamización. Así, en un primer intento el compuesto **64a** se trató con un exceso de TFA en una disolución de MeOH a 50 °C, seguido de la adición de K₂CO₃ y posterior agitación a temperatura ambiente, obteniéndose **19a** en un rendimiento del 45% (Método A, Esquema 46). Por otra parte, el tratamiento de **64a** con TFA en CH₂Cl₂ como disolvente, seguido de la eliminación del exceso de TFA y del diclorometano, y subsecuente adición de MeOH y K₂CO₃ condujo a **19a** en un rendimiento del 75% (Método B, Esquema 46).

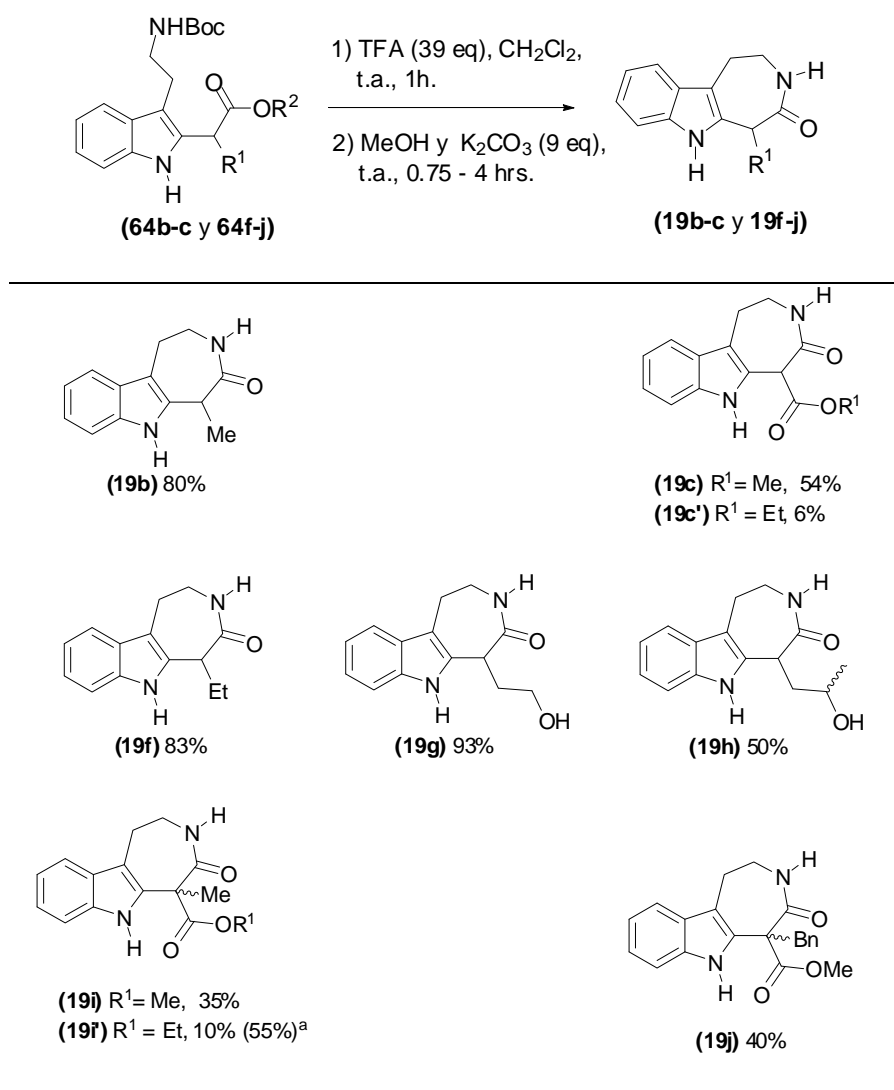


Esquema 46. Diferentes métodos utilizados para la desprotección-lactamización del derivado de la *N*-Boc triptamina C-2 sustituido **64a**.

Por otro lado, se efectuaron dos experimentos como blanco para asegurar que todos los componentes de reacción utilizados eran necesarios para llevar a cabo la lactamización de **64a**. En un primer experimento, la materia prima **64a** se disolvió en CH₂Cl₂ y se le agregó el TFA. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas, esto con la finalidad de observar si bajo estas condiciones podría llevarse a cabo la desprotección del sistema *N*-Boc y la subsecuente lactamización; sin embargo, solamente se obtuvo el aminoéster **78a** con un rendimiento del 80%. En un segundo experimento, se efectuó la desprotección de **64a** usando las condiciones del método B (Esquema 46), pero el K₂CO₃ no fue agregado a la disolución metanólica. Después de dejar el crudo de reacción en MeOH por 24 horas, el aminoéster **78a** se aisló como único producto. Lo anterior indica

que la adición de K_2CO_3 es importante una vez que se efectúa la desprotección de **64a** con TFA, permitiendo la lactamización a **19a** mediante la liberación *in situ* de la amina primaria **78a**, a partir de la sal de trifluoroacetato de amonio **84**. Usando este protocolo de desprotección-lactamización (Método B), los análogos de la *N*-Boc triptamina **64b-c** y **64f-j** fueron transformados a las respectivas azepinoindolonas **19b-c** y **19f-j** en una secuencia de dos pasos y una sola purificación (Tabla 5).

Tabla 5. Azepinoindolonas **19b-c** y **19f-j**.

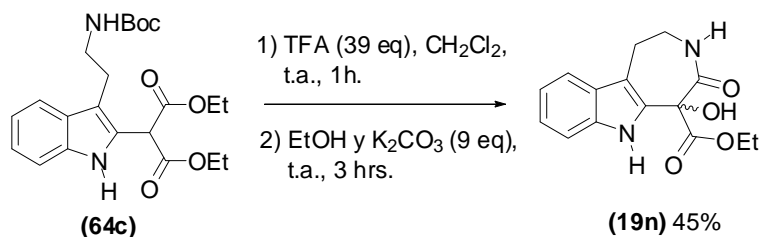


Así, la azepinoindolona **19b** se obtuvo con un rendimiento del 80% a partir de **64b** (Tabla 5), esto hace un rendimiento global de 43%, el cual es superior al rendimiento global del 27% reportado por Danieli,²¹ que utilizó una secuencia de síntesis de seis pasos (Esquema 9). También el compuesto **19f** se generó con buen rendimiento químico a partir del derivado **64f**. Mientras que el alcohol primario **19g** se aisló con un rendimiento del 93% (69% de rendimiento global), a través de la apertura *in situ* del anillo de γ -butirolactona presente en **64g**. De manera similar, la apertura *in situ* del anillo de γ -valerolactona **64h** (mezcla de isómeros *cis* y *trans*), permitió aislar el alcohol secundario **19h** con un rendimiento del 50% como una mezcla de diastereómeros (50:50, determinada por RMN ¹H de 300MHz en DMSO-d₆). Cuando la reacción de lactamización del derivado C-2 dietilmalonil-*N*-Boc triptamina **64c** se realizó bajo las condiciones descritas anteriormente, se obtuvo el éster de etilo **19c'** con un rendimiento del 6%, mientras que el producto de transesterificación **19c**, se aisló con un rendimiento del 54% (33% de rendimiento global). Es importante mencionar que a pesar de que el compuesto **19c** se obtuvo con un rendimiento moderado, éste solo ha sido sintetizado mediante una secuencia de síntesis de seis pasos y con un rendimiento global del 20%,²⁰ además de que podría ser un intermediario para la síntesis de alcaloides de tipo *aspidosperma*, a partir de su análogo azepino[4,5-*b*]indol mediante una reducción selectiva del grupo amido.^{9, 14a-b, 15}

Por otra parte, la lactamización de **64i** generó los derivados cuaternarios **19i** y **19i'** en un 35 y 10% de rendimiento, respectivamente (Tabla 5). El origen del compuesto **19i** (R¹= Me) se propone que podría provenir de la transesterificación de **64i**, o a partir de la azepinoindolona **19i'** (R¹= Et). Cuando se llevó a cabo la reacción con el derivado bencilalquilado **64j**, solamente se logró obtener el éster metílico **19j** con un rendimiento del 40% (21% de rendimiento global). Con la finalidad de incrementar el rendimiento del éster

etílico **19i'**, la reacción de lactamización de **64i** se realizó utilizando EtOH como disolvente, lo que generó **19i'** como único producto con un rendimiento del 55%, aunque el tiempo de reacción fue mayor al observado cuando se usó MeOH como disolvente, de 4 a 8 horas de reacción.

Al observar que la reacción de lactamización se llevó a cabo utilizando etanol como disolvente, también se utilizaron estas condiciones en la reacción de lactamización de **64c**, para obtener **19c'** en un mayor rendimiento; sin embargo, el producto deseado no fue obtenido, aislándose el producto hidroxilado **19n** con un rendimiento del 45%, y cuya estructura fue confirmada por difracción de rayos-X (Esquema 47, datos cristalográficos pueden ser consultados en el Material Suplementario, CD anexo)

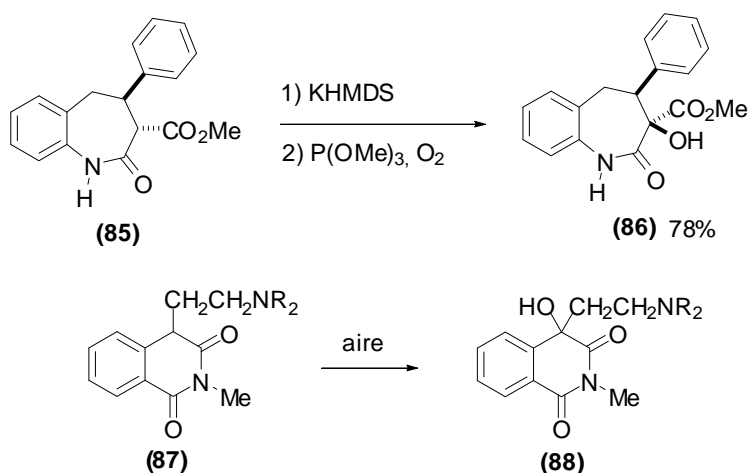


Esquema 47. Obtención del derivado C-5 hidroxilado **19n** a partir de **64c**.

Pese a que la obtención de la 5-hidroxi-azepinoindolona **19n** fue inesperada, una búsqueda bibliográfica mostró solo dos métodos sobre la hidroxilación de compuestos que poseen un fragmento alquilmalonato-monoamida **85**.⁴⁹ En uno de ellos la reacción se lleva a cabo utilizando hexametildisilaziduro de potasio como base, seguido de la adición de trimetilfosfito (P(OMe)₃) y el subsecuente burbujeo de oxígeno anhidro. Por otro lado,

⁴⁹ (a) Floyd, D. M.; Moquin, R. V.; Atwal, K. S.; Ahmed, S. Z.; Spergel, S. H.; Gougoutas, J. S.; Malley, M. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5572. (b) Floyd, D. M.; Kimball, S. D.; Krapcho, J.; Das, J.; Turk, C. F.; Moquin, R. V.; Lago, M. W.; Duff, K. J.; Lee, V. G.; White, R. E.; Ridgewell, R. E.; Moreland, S.; Brittain, R. J.; Normandin, D. E.; Hedberg, S. A.; Cucinotta, G. G. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 756.

Muchowski describió la hidroxilación de las homoftalimidias **87**, con una simple exposición de éstas al aire (Esquema 48).⁵⁰ Lo anterior podría justificar la obtención de **19n** sin la necesidad de burbujeo adicional de oxígeno.

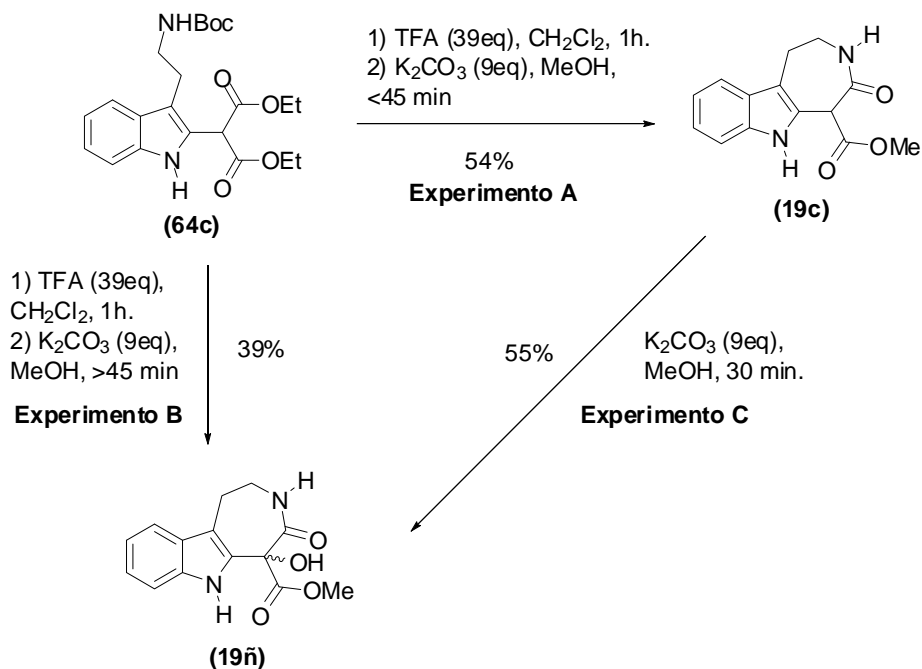


Esquema 48. Hidroxilación de **85** y **87** que poseen un fragmento alquilmalonato monoamida y un carbonilo de amida, respectivamente.

Al analizar las condiciones de reacción que producen **19n** se puede deducir que el cambio de disolvente de MeOH a EtOH, no es una razón por sí sola que puede explicar el producto de hidroxilación; sin embargo, el incremento del tiempo de reacción al cambiar de disolvente (0.75 a 3 horas, respectivamente), podría jugar un papel importante en el resultado final. Para comprobar lo anterior, se realizó la secuencia de desprotección-lactamización de **64c** en MeOH como disolvente. A diferencia del experimento A, el proceso de lactamización se dejó por 1.5 hrs. (Experimento B, Esquema 49), y fue analizado por cromatografía de capa fina cada 5 minutos, observando que a partir de los 45 minutos de reacción, el producto de hidroxilación **19ñ** comenzaba a formarse, para finalmente ser aislado con un rendimiento del 39%. Con base a lo anterior, se puede

⁵⁰ Horning, D. E.; Lacasse, G.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 246.

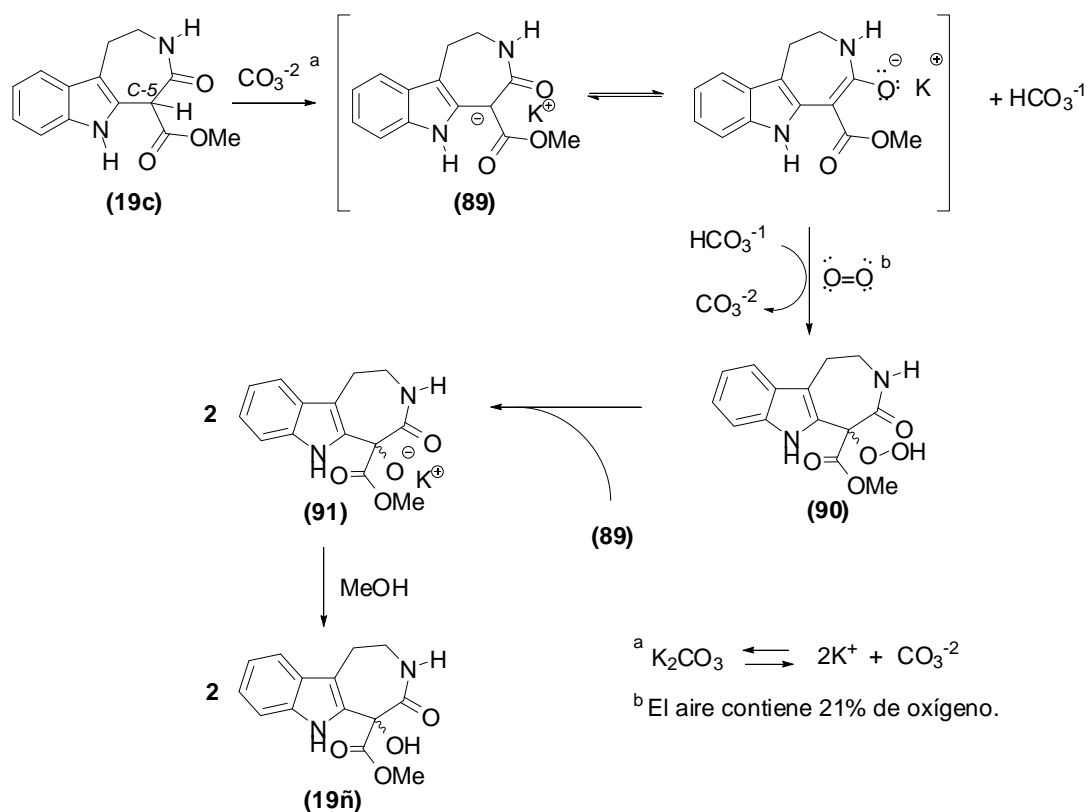
proponer que **19ñ** se formó a partir de la azepinoindolona **19c** y la subsecuente hidroxilación. Para comprobar lo anterior, el compuesto **19c** se hizo reaccionar con K_2CO_3 y MeOH como disolvente. Después de treinta minutos de reacción se obtuvo el compuesto **19ñ** con un rendimiento del 55% (Experimento C).



Esquema 49. Experimentos realizados para la obtención del derivado hidroxilado **19ñ**.

Cabe mencionar que hasta la fecha no se ha propuesto un mecanismo de reacción que explique la hidroxilación de este tipo de compuestos. Por lo cual en el Esquema 50 se propone un posible mecanismo para la hidroxilación de **19c**. Una vez que sabemos que **19ñ** proviene de **19c**, podemos pensar que éste último probablemente reacciona con el ión CO_3^{-2} , proveniente de la disociación del K_2CO_3 en metanol, y genera el carbanión **89** que reacciona con el oxígeno electrofílico proveniente del aire. El anión hidropéroxido formado se protona en presencia de HCO_3^{-1} y genera el hidropéroxido **90**. Éste último reacciona con

otra molécula de **89** para generar el alcóxido **91**, y cuya protonación produce la 5-hidroxiазepinona **19ñ**.

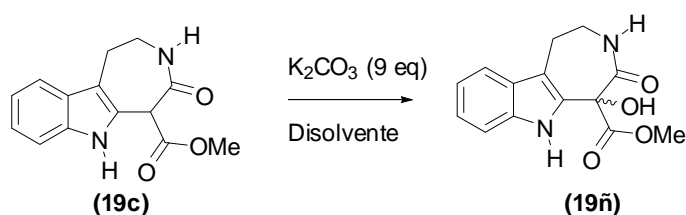


Esquema 50. Posible mecanismo para la obtención de **19ñ**.

Para demostrar que el oxígeno del aire es el agente oxidante, se procedió a realizar el experimento C (Esquema 49) bajo atmósfera inerte de argón. La reacción se llevó a cabo en una caja de guantes (MBraun, a <1 ppm de H₂O y O₂) y el tratamiento de la misma se realizó utilizando la técnica Schlenk. El crudo de la reacción se analizó por RMN ¹H 300MHz (DMSO-d₆), observando que el producto de hidroxilación **19ñ** no se había formado, lo que corroboró la necesidad de contar con una fuente de oxígeno molecular. Por otra parte, de acuerdo con el mecanismo propuesto, la variación en la polaridad del disolvente de reacción debería mostrar un efecto en los resultados de la misma. Por lo tanto,

se realizaron una serie de experimentos que pudiesen mostrar el efecto del disolvente sobre el rendimiento y el tiempo de reacción. Para lo anterior se repitieron las condiciones de reacción para obtener **19ñ** a partir de **19c**, variando el disolvente de la reacción. Los disolventes que se utilizaron pueden ordenarse de acuerdo a su polaridad, en orden decreciente: acetonitrilo (CH₃CN), acetona, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano. Los resultados de la Tabla 6 muestran que a una mayor polaridad por parte del disolvente, el tiempo de reacción fue menor; sin embargo, el rendimiento de la reacción no mostró una diferencia significativa.

Tabla 6. Experimentos para obtener **19ñ** utilizando diferentes disolventes.

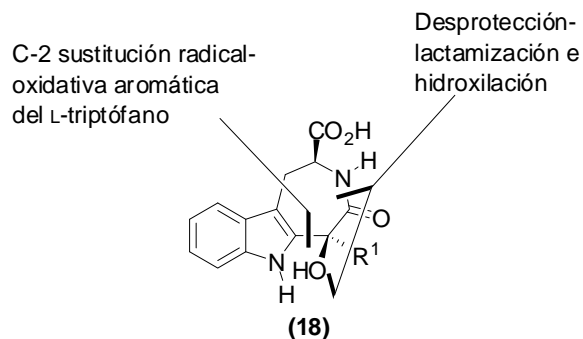


Experimento	Disolvente	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
1	MeOH	0.5	55
2	CH ₃ CN	3	47
3	Acetona	10	45
4	THF	12	39
5	1,4-dioxano	23	45

Una de las propiedades más importantes de un disolvente es la polaridad. Una consecuencia de la polaridad es la habilidad que presenta éste para disolver y separar los iones (solvatación), sabiendo que a una mayor polaridad es mayor el poder de solvatación del mismo. Con lo anterior podríamos explicar el comportamiento de los tiempos de reacción mostrados en la Tabla 6. Al tratarse de un disolvente polar, la solvatación permite

una mayor disponibilidad de iones CO_3^{-2} , lo que favorece la reacción ácido-base de éste último con el sustrato **19c** (Esquema 50). Por otro lado, la separación de cargas es mayor, favoreciendo la formación de un dipolo-dipolo inducido en el oxígeno molecular, y de esta manera, se lleva a cabo el ataque nucleofílico del ión **89** sobre el oxígeno. Finalmente, el rendimiento químico de la reacción no mostró un comportamiento lineal con respecto a la polaridad del disolvente lo que podría explicarse debido a errores en el proceso de purificación y/o cuantificación de los productos de cada reacción.

La obtención de las 5-hidroxilazepinoindolonas **19n-ñ** podría abrir una ventana al estudio de la síntesis de análogos 5-hidroxilmalassezindoles **18**,¹² a partir de un proceso de desprotección-lactamización e hidroxilación de derivados C-2 alquilados del L-triptófano (Esquema 51)



Esquema 51. Obtención de análogos 5-hidroxilmalassezindoles (**18**) a partir de un proceso de desprotección-lactamización e hidroxilación.

6. Conclusiones

En el presente trabajo se realizó la sustitución regioselectiva en la posición C-2 del triptofol (**66**) y de la *N*-Boc triptamina (**1b**), mediante una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática en presencia de un xantato y DLP como iniciador y agente oxidante. Esta estrategia permitió acceder, para el caso del triptofol (**66**), a intermediarios clave para la síntesis del alcaloide arboflorina (**16**). De igual manera, los derivados C-2 sustituidos de la *N*-Boc triptamina **64a-c** y **64f-j** fueron utilizados como intermediarios clave en la síntesis de análogos de la azepino[4,5-*b*]indolona **19a-c** y **19f-j**.

Se desarrolló una metodología de síntesis para **19a** en dos pasos de reacción a partir de **64a** a través de un intermediario tipo aminoéster **78a**.

Se describió un proceso más eficiente de desprotección-lactamización que permitió la obtención de **19b-c** y **19f-j** en un sólo paso de reacción y sin la necesidad de aislar los aminoésteres correspondientes, a partir de **64b-c** y **64f-j**. El alcance de la metodología se demostró al preparar una variedad de azepinoindolonas con diversas características estructurales, y en donde destacan los análogos C-5 cuaternarios **19i-j** y los C-5 hidroxilados **19n-ñ**. Los primeros, como intermediarios en la síntesis de la tronocarpina **15**, y los últimos, se están empleando en la síntesis de análogos de los alcaloides de malassezindol **18**.

Se logró la obtención de los derivados diastereoméricamente puros **64l-l'** y **64m-m'** a partir de una sustitución *via* radicales libres de la *N*-Boc triptamina (**1b**) con xantatos derivados de la (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona **65l-l'** y **65m-m'**. Después de la subsecuente eliminación del fragmento de la oxazolidinona, los ésteres **94l-l'** y **94m-m'** fueron obtenidos como enantiómeros puros.

Actualmente se está trabajando en la reacción de desprotección y lactamización para los enantiómeros **94l-l'** y **94m-m'**, ya que éstos abren una ventana para acceder a indoloazepinonas C-5 sustituidas ópticamente puras.

7. Parte Experimental

7.1. Datos generales

Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron en un aparato Varian Gemini-200 MHz y un Eclipse 300 MHz JEOL, la espectroscopia de RMN ^{13}C se realizó en los aparatos mencionados a 50 MHz y 75 MHz en una disolución de cloroformo deuterado (CDCl_3) y con TMS como estándar interno (0 ppm) o en una disolución de dimetil sulfóxido (DMSO-d_6). Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (δ/ppm). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente: s, señal simple; d, señal doble; dd, señal doble de doble; t, señal triple; c, señal cuádruple; m, señal múltiple; sa, señal ancha. Las constantes de acoplamiento (J) están en Hertz (Hz). Las asignaciones en los espectros de RMN ^{13}C se realizaron mediante experimentos DEPT. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR Tensor 27 Bruker, utilizando las técnicas de disolución en CHCl_3 , película en una celda de NaCl y pastilla de KBr. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL JEM-AX505HA de baja resolución mediante la técnica de impacto electrónico (EI) a 70 eV, y por la técnica de FAB^+ en un espectrómetro JSM-SX102A. Los análisis elementales se determinaron en un analizador elemental CE-440 (Exeter analytical, INC). Los difractogramas se obtuvieron en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD. Las rotaciones ópticas fueron determinadas en un polarímetro Perkin-Elmer 343 (concentración en mg/mL).

El avance de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas de gel de sílice 60 ($\text{ALUGRAM}^{\text{R}} \text{SIL G/UV}_{254}$) y el revelado se hizo con radiación ultravioleta y usando disoluciones de ácido fosfomolibdico y vainillina. La

purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna usando gel de sílice (0.040-0.063 mm, malla 230-400 ASTM) marca Macherey-Nagel GmbH & Co.

Los disolventes THF, tolueno y éter fueron secados por destilación bajo atmósfera de nitrógeno, usando sodio metálico como agente secante y benzofenona como indicador. En el caso del CH_2Cl_2 , DCE y acetonitrilo fueron destilados bajo atmósfera de nitrógeno, usando CaH_2 como desecante. La piridina y la trietilamina se purificaron por destilación en presencia de NaOH. El MeOH se destiló de Mg metálico y yodo molecular. El AcOEt y el CH_2Cl_2 utilizados en la purificación de los compuestos se trataron mediante una destilación fraccionada en presencia de CaCl_2 anhidro. El hexano que se utilizó para la cromatografía en columna fue tratado previo uso, con una disolución acuosa de H_2SO_4 y permanganato de potasio y su posterior destilación fraccionada en presencia de KOH.

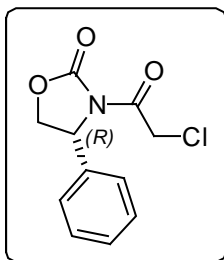
Todos los reactivos fueron adquiridos de las compañías Sigma-Aldrich, Fluka y Merk. Reactivos como el K_2CO_3 se secaron previo uso, manteniéndolos dentro de una estufa a 70-80 °C.

Nota. Los espectros correspondientes a RMN ^1H y RMN ^{13}C pueden ser consultados en el Material Suplementario (CD anexo al trabajo escrito). De igual manera, el archivo 038MAR08 correspondiente a los datos cristalográficos del compuesto **19n**, puede ser consultado en el mismo CD.

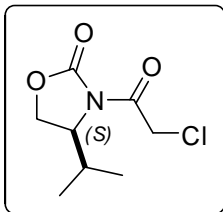
7.2. Metodologías y datos espectroscópicos

7.2.1. Procedimiento general para la obtención de las (*R*)-Aril y (*S*)-3-(2-Cloroacetil)-4-alkiloxazolidin-2-onas (92d-e)

Una disolución de la correspondiente (*R*)-aril o (*S*)-4-alkiloxazolidin-2-ona, en 10 mL de THF seco, se enfrió a 0 °C y se le agregó lentamente hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0.3 g, 1.2 mmol). La suspensión resultante se agitó por un periodo de 10 minutos, después de lo cual fue agregado lentamente el cloruro de cloroacetilo (0.1 mL, 1.2 mmol). La suspensión se agitó durante una hora, manteniendo la temperatura a 0 °C. Transcurrido el tiempo, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó tres veces con una disolución saturada de NaCl en agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 80:20), obteniendo las correspondientes cloroacetiloxazolidinonas **92d-e**.



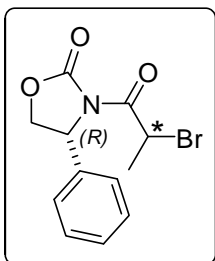
(*R*)-3-(2-Cloroacetil)-4-feniloxazolidin-2-ona (92d). Se obtuvo a partir de la (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona (0.17 g, 1.0 mmol) como un sólido blanco con p.f. = 100 °C y con un rendimiento del 61% (0.14 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 4.36 (dd, *J* = 9.0 y 4.0 Hz, 1H), 4.64-4.79 (m, 3H), 5.44 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H). MS (EI) *m/z* 239 (*M*⁺, 45%), 241 ([*M*⁺]+2, 15%).



(S)-3-(2-Cloroacetil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (92e). Se obtuvo a partir de la (S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (1.3 g, 1.0 mmol) como un aceite amarillo y con un rendimiento del 70% (0.12 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 0.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H),

2.37-2.45 (m, 1H), 4.26-4.40 (m, 2H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.67-4.79 (m, 2H). MS (EI) *m/z* 206 (M⁺, 20%), 208 (M⁺ +2, 5%).

7.2.2. Procedimiento general para la obtención de las (R)-3-(2-Bromoalcanoil)-4-feniloxazolidin-2-onas (83l-l' y 83m-m')



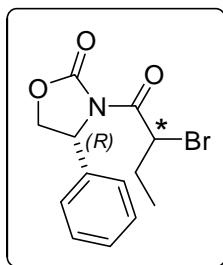
(R)-3-(2-Bromopropanoil)-4-feniloxazolidin-2-onas (83l-l'). Una disolución de la (R)-4-feniloxazolidin-2-ona (0.16 g, 1.0 mmol) en 10 mL de THF seco, se enfrió a 0 °C y se le adicionó lentamente hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0.03 g, 1.2 mmol) y la suspensión

resultante se agitó durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se adicionó gota a gota bromuro de 2-bromopropanoilo (0.17 mL, 1.2 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, y posteriormente se lavó tres veces con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 80:20), obteniéndose las (R)-3-(2-bromopropanoil)-4-feniloxazolidin-2-onas **83l** y **83l'**.

Las propiedades químicas y datos espectroscópicos que a continuación se muestran corresponden a los bromuros **83l** y **83l'**, como diastereoisómeros puros:

Diastereoisómero menos polar (R_f^{\max}) 83l. Se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = 140 °C y con un rendimiento del 60% (0.18 g). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 4.34 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 8.4, 3.0$ Hz, 1H), 5.72 (c, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.29-7.43 (m, 5H); MS (EI) m/z 299 ($\text{M}^+ + 2$, 40%), 297 (M^+ , 42%). $[\alpha]_{\text{D}}$ -9.52 (c 2.1, CHCl_3).

Diastereoisómero más polar (R_f^{\min}) 83l'. Se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = 152 °C y con un rendimiento del 38% (0.11 g). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.26 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz, 1H), 5.75 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H); MS (EI) m/z 299 ($\text{M}^+ + 2$, 26%), 297 (M^+ , 28%). $[\alpha]_{\text{D}}$ -5.75 (c 2.0, CHCl_3).



(R)-3-(2-Bromobutanoil)-4-feniloxazolidin-2-onas (83m-m') Se obtuvieron a partir de la (R)-4-feniloxazolidin-2-ona (0.16 g, 1.0 mmol) y bromuro de 2-bromobutanoilo (0.14 mL, 1.2 mmol), siguiendo la misma metodología descrita para los bromuros **83l** y **83l'**.

Las propiedades químicas y datos espectroscópicos que a continuación se muestran corresponden a los bromuros **83m** y **83m'**, como diastereoisómeros puros:

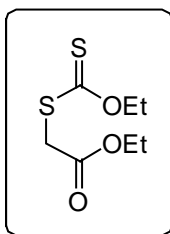
Diastereoisómero menos polar (R_f^{\max}) 83m. Se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = 76 °C y con un rendimiento del 41% (0.13 g). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.90-2.13 (m, 2H), 4.33 (dd, $J = 8.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 8.7, 3.3$ Hz, 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H); MS (EI) m/z 313 ($\text{M}^+ + 2$, 14%), 311 (M^+ , 12%). $[\alpha]_{\text{D}}$ -8.51 (c 11.0, CHCl_3).

Diastereoisómero más polar (R_f^{\min}) 83m'. Se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = 74 °C y con un rendimiento del 40% (0.12 g). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.03 (t, $J =$

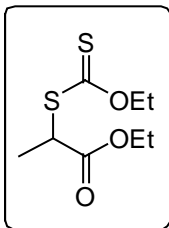
7.5 Hz, 3H), 1.91-2.18 (m, 2H), 4.27 (dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H); MS (EI) m/z 313 (M^+ +2, 14%), 311 (M^+ , 12%). $[\alpha]_D -5.18$ (c 11.0, $CHCl_3$).

7.2.3. Procedimiento general para la obtención de los xantatos (65a-e y 65g-h)

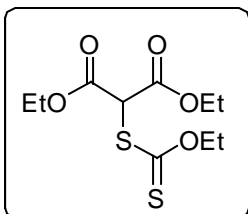
Una disolución del correspondiente haloacetato de alquilo en acetonitrilo seco (2 mL), se enfrió a 0 °C y se le agregó lentamente la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (0.19 g, 1.2 mmol) en porciones durante 10 minutos. La suspensión resultante se llevó a temperatura ambiente y se agitó por un periodo de 2 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó tres veces con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano y hexano/AcOEt, 95:5), obteniéndose los correspondientes xantatos.³⁵



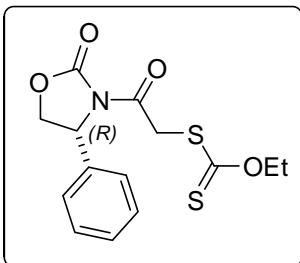
2-(EtOXitioCarboniltio)acetato de etilo (65a). Se obtuvo a partir del 2-bromoacetato de etilo (0.1 mL, 1.0 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 96% (0.2 g). RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.22 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.65 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H).



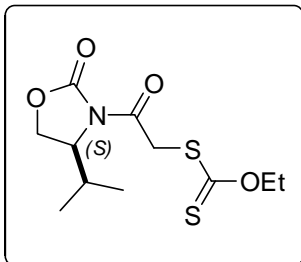
2-(Etoxitiocarboniltio)propanoato de etilo (65b). Se obtuvo a partir del 2-bromopropanoato de etilo (0.18 g, 1.0 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 98% (0.21 g). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 4.2 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.38 (c, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.64 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H).



2-(Etoxitiocarboniltio)malonato de dietilo (65c). Se obtuvo a partir del cloromalonato de etilo (0.16 mL, 1.0 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 90% (0.25 g). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.27 (c, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.65 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.29 (s, 1H).



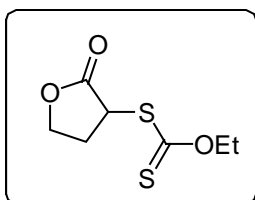
(R)-S-2-Oxo-2-(2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)etilcarbonoditioato de O-etilo (65d). Se obtuvo a partir de la (R)-3-(2-cloroacetil)-4-feniloxazolidin-2-ona **92d** (0.24 g, 1.0 mmol), como un sólido naranja con un p.f. = 59 °C y con un rendimiento del 74% (0.24 g). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.34 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.49-4.59 (m, 4H), 4.76 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H).



(S)-S-2-(4-Isopropil-2-oxazolidin-3-il)-2-oxoetilcarbonoditiato de O-etilo (65e).

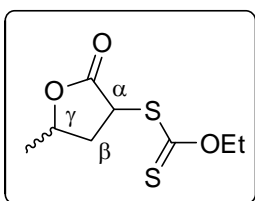
Se obtuvo a partir de la (S)-3-(2-cloroacetil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona **92e** (0.21 g, 1.0 mmol), como un sólido amarillo con un p.f. = 40-42 °C y con un

rendimiento del 98% (0.29 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 0.92 (d, *J* = 1.47 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 1.32 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.34-2.45 (m, 1H), 4.25-4.68 (m, 7H).



α-2-(Etoxitiocarboniltio)-γ-butirolactona (65g). Se obtuvo a partir de la α-bromo-γ-butirolactona (0.17 g, 1.0 mmol), como un aceite naranja y con un rendimiento del 67% (0.14 g). RMN ¹H (300 MHz,

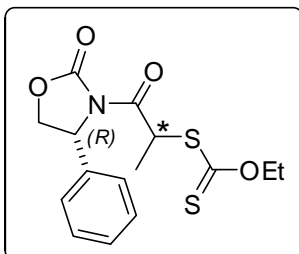
CDCl₃) δ/ppm: 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.37-2.51 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 1H), 4.32-4.54 (m, 3H), 4.68 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H).



α-2-(Etoxitiocarboniltio)-γ-valerolactona (65h, mezcla *cis* y *trans*). Se obtuvo a partir de la α-bromo-γ-valerolactona (0.18 g, 1.0 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 77% (0.17

g). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.41-1.51 (m, CH₃-CH₂O y CH₃-C_γ), 1.92-2.10 (m, C_β-H), 2.91-3.04 (m, C_β-H), 4.56-4.70 (m, C_γ-H, C_α-H y CH₃-CH₂O).

7.2.4. Procedimiento general para la obtención de los xantatos quirales (65l-l' y 65m-m')



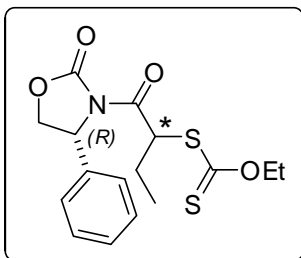
S-1-Oxo-1-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)prop-2-il-carbono ditioatos de O-etilo (65l y 65l') Una disolución de la mezcla diastereoisomérica de las (R)-3-(2-bromopropanoil)-4-feniloxazolidin-2-onas **83l** y **83l'** (0.3g, 1.0 mmol), en 2 mL de

acetonitrilo anhidro, se enfrió a 0 °C y se le agregó lentamente la sal de potasio del ditiocarbonato de O-etilo (0.19 g, 1.2 mmol). La suspensión resultante se llevó a temperatura ambiente y se agitó por un periodo de 2 horas. Transcurrido el tiempo, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó tres veces con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano y hexano/AcOEt, 80:20), obteniéndose los xantatos **65l** y **65l'**.

Las propiedades químicas y datos espectroscópicos que a continuación se muestran corresponden a los xantatos **65l** y **65l'** como diastereoisómeros puros:

Diastereoisómero menos polar (R_f^{\max}) 65l. Se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = 130 °C y con un rendimiento del 41% (0.13 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.405 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 4.33 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.60 (cd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 4.76 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 5.66 (c, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H). [α]_D +6.29 (*c* 2.1, CHCl₃).

Diastereoisómero mas polar (R_f^{\min}) 65l'. Se obtuvo como un aceite amarillo y con un rendimiento del 39% (0.12g). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.27-4.52 (m, 3H), 4.73 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 5.52 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H). $[\alpha]_{\text{D}} -20.35$ (c 2.0, CHCl_3).



S-1-Oxo-1-((*R*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)but-2-il-carbono

ditioatos de *O*-etilo (65m y 65m') Se obtuvieron a partir de la mezcla diastereoisomérica de las (*R*)-3-(2-bromobutanoil)-4-feniloxazolidin-2-onas **83m** y **83m'** (0.31g, 1.0 mmol), utilizando

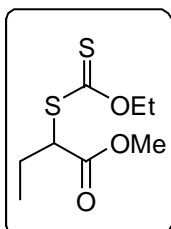
las mismas condiciones de reacción para preparar los xantatos **65l** y **65l'**.

Las propiedades químicas y datos espectroscópicos que a continuación se muestran corresponden a los xantatos **65m** y **65m'**, como diastereoisómeros puros:

Diastereoisómero menos polar (R_f^{\max}) 65m. Se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = 74 °C y con un rendimiento del 36% (0.12 g). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 0.924 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.408 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.75-2.06 (m, 2H), 4.34 (dd, $J = 8.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.60 (cd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H), 4.75 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 8.7, 3.6$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 7.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H). $[\alpha]_{\text{D}} +7.4$ (c 11, CHCl_3).

Diastereoisómero mas polar (R_f^{\min}) 65m'. Se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = 50 °C y con un rendimiento del 35% (0.11 g). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.065 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.0-2.15 (m, 1H), 4.30 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 4.35-4.53 (m, 2H), 4.72 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 7.8, 6.0$ Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H). $[\alpha]_{\text{D}} -18.9$ (c 11, CHCl_3).

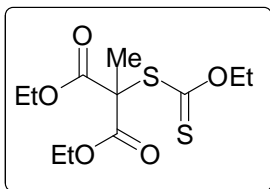
7.2.5. Procedimiento para la obtención del 2-(Etoxitiocarbonil)butirato de metilo (65f)



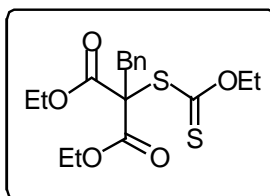
A 0.8 mL de metanol seco (2.0 mmol) se le agregó lentamente bromuro de 2-bromobutanoilo (0.12 mL, 1.0 mmol), a 0 °C. La disolución resultante se llevó a temperatura ambiente y se agitó por un periodo de 2 horas. Transcurrido el tiempo, el exceso de metanol se evaporó a presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió en acetonitrilo anhidro (2.0 mL). La disolución resultante se enfrió a 0 °C y se agregó lentamente la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (0.19 g, 1.2 mmol). La suspensión resultante se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Finalmente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió con CH₂Cl₂, se lavó con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 95:5), para obtener el xantato **65f** como un aceite amarillo y con un rendimiento del 80% (0.18 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.83-2.07 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.60-4.67 (m, 2H).

7.2.6. Procedimiento general para la obtención de los xantatos cuaternarios (65i-j) y del monotioacetal 80k

A una disolución de **65c** (0.28 g, 1.0 mmol) en acetona (2.0 mL), se le agregó lentamente el halogenuro de alquilo correspondiente y K_2CO_3 (0.21 g, 1.5 mmol). La suspensión resultante se agitó por un periodo de 5 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió con CH_2Cl_2 , se lavó tres veces con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando (hexano/AcOEt, 90:10), obteniendo los respectivos xantatos **65i** y **65j**, y el monotioacetal **80k** cuando se usó yodoetano.

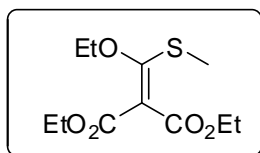


2-(Etoxicarbonotioato)-2-metilmalonato de dietilo (65i). Se obtuvo a partir de yodometano (0.31 mL, 5 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 87% (0.26 g). NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.61 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H).



2-Bencil-2-(etoxicarbonotioato)malonato de dietilo (65j). Se obtuvo a partir del bromuro de bencilo (0.6 mL, 5 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 71% (0.26 g). NMR 1H

(300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 3.68 (s, 2H), 4.19 (c, $J = 6.9$ Hz, 4H), 4.60 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.16-7.29 (m, 5H).

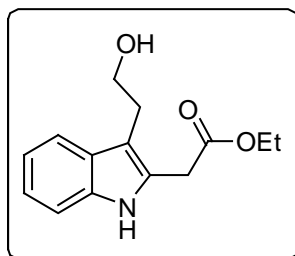


2-(Etoxi(metiltio)metilene)malonato de dietilo (80k). Se obtuvo a partir de yodoetano (0.4 mL, 5 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 65% (0.17 g). NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ /ppm: 1.20-1.31 (m, 10H), 2.75 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.05-4.20 (m, 6H).

7.2.7. Procedimiento general para la sustitución radical-oxidativa aromática en la posición C-2 del triptofol (67a-e)

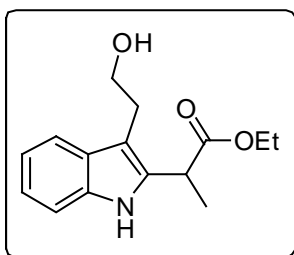
A una disolución de los xantatos **65a-e** y del triptofol **66** (0.16 g, 1.0 mmol), en 4.0 mL de dicloroetano desgasificado y a reflujo, se le agregó DLP (0.72 g, 1.8 mmol) en porciones de 0.08 g/h. La reacción fue seguida por CCF. Una vez que la reacción finalizó, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano y hexano:AcOEt:Et₃N, 80:10:10), obteniéndose los derivados alquilados **67a-c**. Para los derivados **67d-e**, se utilizó como eluyente hexano y después hexano:AcOEt (70:30).



2-(3-(2-Hidroxietyl)-1H-indol-2-il)acetato de etilo (67a). Se obtuvo a partir del xantato **65a** (0.37 g, 1.8 mmol), como un aceite amarillo-naranja y con un rendimiento del 51% (0.13 g). IR (KBr) cm⁻¹: 3397, 3058, 2981, 2934, 2878, 1724, 1621, 1460;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.18 (sa, 1H, OH), 2.97 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.78-3.85 (m, 4H), 4.17 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.03-7.19 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 8.63 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 170.9, 135.9, 128.2, 128.1, 122.0, 119.5, 118.4, 110.9, 109.9, 62.6, 61.5, 32.0, 27.7, 14.1; MS (EI) m/z 247 (M^+ , 65%), 216 ($\text{M}^+ - 31$, 100%).

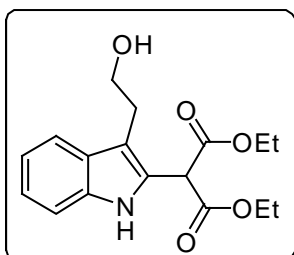
Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-5).



2-(3-(2-Hidroxietyl)-1H-indol-2-il)propanoato de etilo (67b). Se obtuvo a partir del xantato **65b** (0.39 g, 1.8 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 41% (0.11 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3385, 3057, 2981, 2934, 2877, 1718, 1619, 1460; RMN ^1H

(300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.95 (sa, 1H, OH), 2.92-3.09 (m, 2H), 3.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.05-4.22 (m, 3H), 7.07-7.19 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.63 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 174.3, 135.7, 134.0, 128.0, 122.0, 119.4, 118.5, 110.9, 108.4, 62.7, 61.4, 36.9, 27.6, 18.75, 14.0.

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-6).

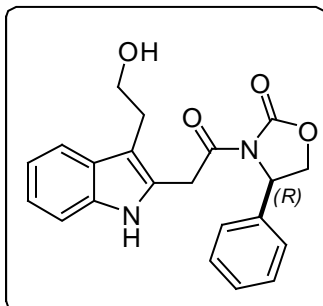


2-(3-(2-Hidroxietyl)-1H-indol-2-il)malonato de dietilo (67c). Se obtuvo a partir del xantato **65c** (0.5 g, 1.8 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 45% (0.14 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3539, 3401, 3058, 2981, 2936, 2874, 1732, 1620, 1459; RMN ^1H

(300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.93 (sa, 1H, OH), 3.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.15-4.33 (m, 4H), 5.05 (s, 1H), 7.08-7.24 (m, 2H), 7.35-7.39

(m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 8.93 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 167.6, 136.1, 127.4, 126.4, 122.7, 119.6, 118.7, 111.6, 111.3, 62.5, 49.3, 27.7, 13.9; MS (EI) m/z 319 (M^+ , 30%), 288 ($\text{M}^+ - 31$, 65%).

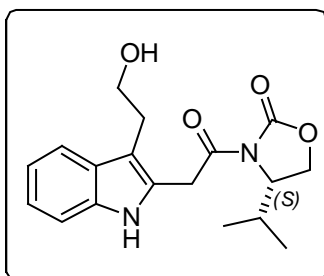
Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-7).



(R)-3-(2-(3-(2-hidroxietyl)-1H-indol-2-il)acetil)-4-feniloxazolidin-2-ona (67d). Se obtuvo a partir del xantato **65d** (0.43 g, 1.8 mmol), como un sólido café claro con p.f. = 42 °C y con un rendimiento del 60% (0.22 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3416, 3058, 3033, 2922, 2854, 1777, 1704, 1623, 1458; RMN ^1H (300

MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.84 (s, 1H, OH), 2.97 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.25 (dd, $J = 8.8$ y 4.1 Hz, 1H), 4.33-4.55 (m, 2H), 4.64 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 8.8$, 4.0 Hz, 1H), 7.05-7.30 (m, 8H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.62 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 169.5, 154.2, 138.3, 135.7, 129.2, 128.9, 127.9, 127.4, 125.8, 122.1, 119.4, 118.5, 111.0, 110.9, 70.1, 62.6, 57.8, 32.8, 27.6; MS (EI) m/z 364 (M^+ , 55%), 201 ($\text{M}^+ - 163$, 65%), 170 ($\text{M}^+ - 194$, 100%). $[\alpha]_{\text{D}} -12.7$ (c 1.1, CHCl_3).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-8).



(S)-3-(2-(3-(2-hidroxietyl)-1H-indol-2-il)acetil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (67e). Se obtuvo a partir del xantato **65e** (0.36 g, 1.8 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 55% (0.16 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3411, 3057,

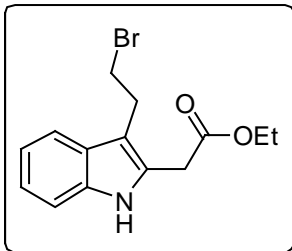
2963, 2933, 2876, 1774, 1699, 1621, 1485, 1461; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.89 (sa, 1H, OH), 2.27-2.4 (m, 1H), 3.06 (t, J

= 6.0 Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.21-4.5 (m, 5H), 7.07-7.2 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.71 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 170.0, 154.8, 135.8, 128.0, 127.8, 122.1, 119.5, 118.6, 110.9, 63.7, 62.7, 58.8, 32.7, 28.2, 27.8, 17.8, 14.5; MS (EI) m/z 330 (M^+ , 40%), 200 ($\text{M}^+ - 130$, 80%), 170 ($\text{M}^+ - 30$, 100%). $[\alpha]_{\text{D}} +4.97$ (c 7.0, CHCl_3).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-9).

7.2.8. Procedimiento general para la bromación de los derivados del triptofol C-2 sustituidos (68a y 68c-d)

Una disolución del correspondiente derivado del triptofol C-2 sustituido **67a** y **67c-d**, en 1.0 mL de CH_2Cl_2 anhidro, se enfrió a 0 °C y después se le agregó lentamente una disolución de PBr_3 (0.09 mL, 1.0 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 anhidro. La solución resultante se agitó por un periodo de 30 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió en AcOEt y se lavó tres veces con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 60:40), obteniendo los respectivos compuestos bromados **68a** y **68c-d**.



2-(3-(2-Bromoetil)-1H-indol-2-il)acetato de etilo (68a). Se

obtuvo a partir del compuesto **67a** (0.25 g, 1.0 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 82% (0.27 g). IR (KBr)

cm^{-1} : 3400, 3057, 2980, 2933, 1726, 1657, 1597, 1460; RMN ^1H

(300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 7.2$

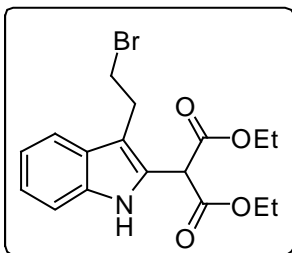
Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.20 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.50-

7.52 (m, 1H), 8.70 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 170.3, 135.7, 127.9,

127.5, 122.0, 119.6, 118.0, 111.0, 61.4, 32.6, 31.9, 28.3, 14.1; MS (EI) m/z 309 (M^+ ,

45%), 311 ($\text{M}^+ + 2$, 43%), 230 ($\text{M}^+ - 79$, 35%), 216 ($\text{M}^+ - 93$, 100%).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-10).



2-(3-(2-Bromoetil)-1H-indol-2-il)malonato de dietilo (68c). Se

obtuvo a partir del compuesto **67c** (0.32 g, 1.0 mmol), como un

aceite café y con un rendimiento del 50% (0.19 g). IR (KBr) cm^{-1} :

3434, 3060, 2978, 2939, 2867, 1728, 1618, 1449; RMN ^1H (300

MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.33 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H), 3.57 (td, $J =$

7.2, 1.2 Hz, 2H), 4.16-4.32 (m, 4H), 5.00 (s, 1H), 7.09-7.23 (m, 2H), 7.37 (td, $J = 8.1, 0.9$

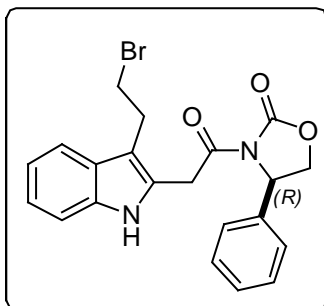
Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 9.04 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 167.1,

135.8, 126.9, 125.9, 122.7, 119.8, 118.4, 112.2, 111.4, 62.5, 49.2, 32.2, 28.2, 14.0; MS (EI)

m/z 381 (M^+ , 75%), 383 ($\text{M}^+ + 2$, 73%), 310 ($[\text{M}^+ + 2] - 73$, 33%), 308 ($\text{M}^+ - 73$, 35%), 288

($\text{M}^+ - 93$, 100%).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-12).



(R)-3-(2-(3-(2-Bromoetil)-1H-indol-2-il)acetil)-4-feniloxa-

zolidin-2-ona (68d). Se obtuvo a partir del compuesto **67d**

(0.36 g, 1.0 mmol), como un sólido café con p.f. = 62 °C y un

rendimiento del 74% (0.32 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3413, 3057,

3032, 2969, 2921, 1777, 1705, 1618, 1567, 1486, 1456; RMN

^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 3.24-3.30 (m, 2H), 3.36-3.51 (m, 2H), 4.26 (dd, $J = 9.0, 4.0$

Hz, 1H), 4.40-4.52 (m, 2H), 4.68 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.07-

7.19 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.67 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75

MHz, CDCl_3) δ /ppm: 168.7, 154.2, 138.2, 135.5, 129.2, 128.9, 127.5, 127.1, 125.8, 122.2,

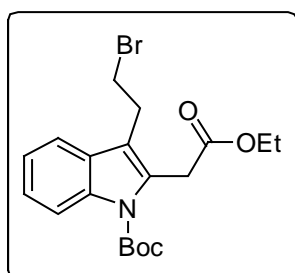
119.6, 118.2, 112.0, 111.0, 70.1, 57.8, 32.9, 32.6, 28.1; MS (EI) m/z 426 (M^+ , 29%), 428

($\text{M}^+ + 2$, 30%), 265 ($[\text{M}^+ + 2] - 163$, 83%), 263 ($\text{M}^+ - 163$, 85%), 170 ($\text{M}^+ - 93$, 100%). $[\alpha]_{\text{D}}$ -

6.8 (c 3.0, CHCl_3).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-13).

7.2.9. Preparación del 3-(2-Bromoetil)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (68f)



Una disolución del compuesto bromado **68a** (0.333 g, 1.0 mmol)

en 5 mL de 1,4-dioxano, se enfrió a 0 °C y se le agregó DMAP

(0.183 g, 1.5 mmol) y dicarbonato de *tert*-butilo (0.327 g, 1.5

mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C y

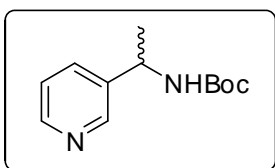
después a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente

fue evaporado a presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió con AcOEt, y se lavó

con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando una bomba de vacío. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt/Et₃N, 70:20:10), obteniendo el compuesto **68f** como un aceite amarillo-naranja y con un rendimiento del 43% (0.18 g). IR (KBr) cm⁻¹: 3417, 3362, 3054, 2981, 2933, 2873, 1744, 1720, 1659, 1607, 1524, 1456; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.65 (s, 9H), 3.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.17 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 170.0, 150.4, 124.3, 122.6, 118.0, 117.9, 115.9, 84.3, 61.0, 33.3, 31.3, 28.1, 23.0, 14.2; MS (EI) m/z 409 (M⁺, 15%), 411 (M⁺+2, 15%), 311 ([M⁺+2]-100, 65%), 309 (M⁺-100, 63%), 230 (M⁺-79, 45%).

Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C en el CD anexo (pág. S-11).

7.2.10. Obtención del 1-(Piridin-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (72)



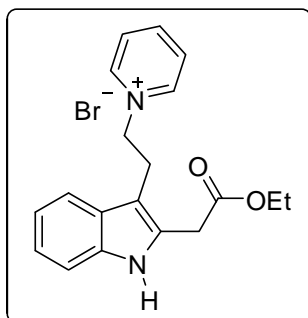
Una disolución de la 1-(piridin-3-il)etanoamina (0.130 g, 1.0 mmol) ³⁹ en 5 mL de 1,4-dioxano, se enfrió a 0 °C y se le agregó lentamente una solución saturada de NaHCO₃ (pH= 10, 2.5 mL). A la suspensión resultante, se le agregó dicarbonato de di-*tert*-butil (0.327 g, 1.5 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y después 1.5 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se agregó AcOEt y se lavó con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando una bomba de vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt), obteniéndose la amina

N-Boc protegida **72** como un aceite amarillo y con un rendimiento del 75% (0.17 g). IR (película) cm^{-1} : 3316, 3259, 2976, 2931, 1704, 1580, 1532, 1479, 1452, 1425; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.41 (s, 9H), 1.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.81 (sa, 1H), 5.10-5.12 (m, 1H, NH), 7.26 (dd, $J = 4.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.50-8.59 (m, 2H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 155.0, 148.4, 147.8, 139.5, 133.5, 123.4, 79.7, 48.2, 28.2, 22.3; MS (EI) m/z 222 (M^+ , 8%), 166 ($\text{M}^+ - 56$, 100%).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-17).

7.2.11. Procedimiento general para la obtención de los bromuros de piridonio (**69a**, **69c-d** y **69f**)

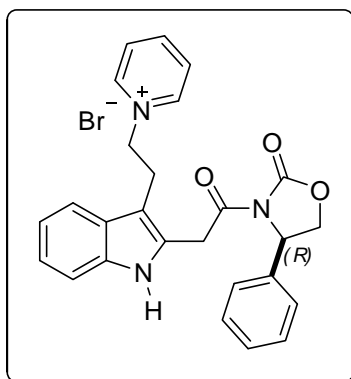
A una disolución del correspondiente compuesto bromado **68a**, **68c-d** ó **68f** en 10 mL de éter seco, se le agregó piridina recién destilada (0.1 mL). La disolución se calentó a 50 °C hasta que el éter fue eliminado completamente del medio de reacción. La disolución resultante se reflujo durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, el disolvente fue evaporado usando una bomba de alto vacío y el crudo de la reacción se trató con éter. El sólido obtenido, se filtró y lavó con éter para obtener los respectivos bromuros de piridonio **69a**, **69d** y **69f**.³⁷ El compuesto **69c** no fue obtenido, ya que éste se descarboxila a **69a** en un 70% (0.21 g).



Bromuro de 1-(2-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-indol-3-il)etil)piridonio (69a**)**. Se obtuvo a partir del bromuro **68a** (0.33 g, 1.0 mmol), como un sólido café con p.f. = 43 °C y con un

rendimiento del 80% (0.25 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3392, 3187, 3058, 2977, 2934, 1726, 1631, 1487, 1458; RMN ^1H (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$) δ/ppm : 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.33 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.14 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.96 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.70-7.0 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 10.42 (s, NH); RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$) δ/ppm : 170.5, 144.2, 144.1, 134.7, 129.2, 127.1, 126.9, 121.3, 119.0, 116.0, 111.1, 105.6, 61.4, 61.0, 31.3, 25.8, 13.6; FAB⁺ 309 ($\text{M}^+ - 79$, 100%).

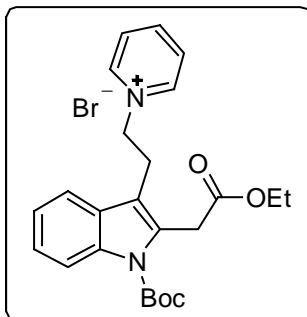
Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-14).



Bromuro de (R)-1-(2-(2-(2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)etil)-1H-indol-3-il)etilpiridonio (69d). Se obtuvo a partir del bromuro **68d** (0.43 g, 1.0 mmol), como un sólido café con p.f. = 88-90 °C y un rendimiento del 90% (0.46 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3397, 3176, 3058, 2968, 2929, 2858, 1777, 1702, 1630, 1583, 1488, 1456; RMN ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$)

δ/ppm : 3.23-3.39 (m, 2H), 4.22 (dd, $J = 8.4$ y 3.3 Hz, 1H), 4.26-4.49 (m, 2H), 4.70-4.98 (m, 3H), 5.55 (dd, $J = 8.7$, 3.6 Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89-7.00 (m, 2H), 7.20-7.33 (m, 6H), 7.49-7.54 (m, 2H), 8.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 10.30 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 169.2, 153.8, 149.1, 144.0, 143.9, 138.8, 134.8, 128.9, 128.6, 128.0, 126.9, 125.5, 121.2, 118.8, 116.0, 110.9, 106.1, 70.1, 61.4, 57.4, 32.5, 25.8. $[\alpha]_{\text{D}} -6.72$ (c 1.1, CHCl_3).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-15).

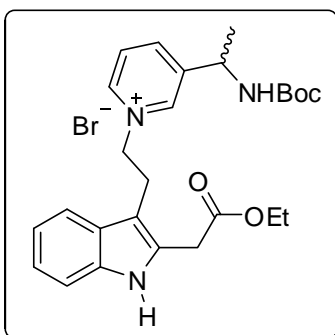


Bromuro de 1-(2-(1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-indol-3-il)etil)piridoniu (69f). Se obtuvo a partir del bromuro **68f** (0.41 g, 1.0 mmol), como un sólido café con p.f. = 100 °C y con un rendimiento del 94% (0.46 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3408, 3128, 3053, 2979, 2930, 2857, 1731, 1663, 1630, 1605,

1484, 1458; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.66 (s, 9H), 3.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.22 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 171.5, 150.1, 145.3, 144.6, 135.0, 131.2, 128.7, 127.5, 124.7, 122.9, 116.8, 115.6, 114.9, 84.9, 61.9, 61.4, 33.4, 28.0, 26.1, 14.1; FAB $^+$ 489 ($\text{M}^+ - 79$, 100%).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-18).

7.2.12. Preparación del 3-(1-(tert-Butoxycarbonilamino)etil)-1-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-indol-3-il)etil)piridoniu (69g)



Una disolución de 2-(3-(2-bromoetil)-1H-indol-2-il)acetato de etilo **68a** (0.33 g, 1.0 mmol) y del 1-(piridin-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo **72** (0.26 g, 1.2 mmol), en 10 mL de tolueno anhidro, se calentó a reflujo durante 48 hrs. Transcurrido este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el

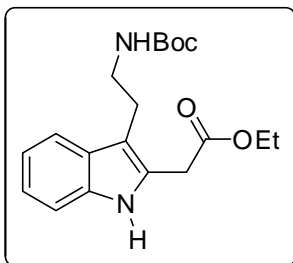
disolvente se evaporó usando una bomba de alto vacío y el crudo de la reacción se trató con éter. El sólido obtenido, se filtró y lavó con éter para obtener el compuesto **69g** como un

sólido rojizo con p.f. = 74 °C y con un rendimiento del 98% (0.52 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3187, 3058, 2978, 2933, 1720, 1633, 1504, 1455; RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ/ppm : 1.0 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 3.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.22 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.50-4.59 (m, 1H), 4.82 (t, se traslapa con la señal del MeOH, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.9-7.3 (m, 3H), 7.71-7.75 (m, 1H), 8.24-8.57 (m, 3H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 172.8, 157.4, 147.6, 143.8, 137.0, 131.2, 130.0, 129.3, 128.8, 126.4, 122.9, 120.5, 117.5, 112.3, 107.7, 80.9, 63.9, 62.6, 49.2, 32.5, 28.6, 26.8, 21.3, 14.5.

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-16).

7.2.13. Procedimiento general para la sustitución radical-oxidativa aromática de la *N*-Boc triptamina (64a-c y 64f-i)

Una disolución de la *N*-Boc triptamina **1b** (0.26 g, 1.0 mmol) y del xantato correspondiente **65a-c** y **65f-i**, en 4 mL de dicloroetano desgasificado, se calentó a la temperatura de reflujo y se le agregó DLP (0.72 g, 1.8 mmol), en porciones de 0.08 g/h. La reacción fue seguida por CCF y una vez que terminó, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano y hexano/AcOEt, 90:10 a 80:20), obteniendo los derivados C-2 sustituidos de la *N*-Boc triptamina **64a-c** y **64f-i**.

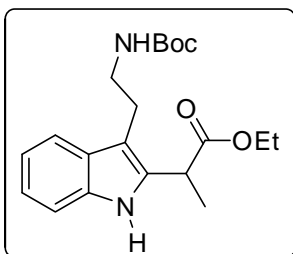


2-(3-(2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)etil)-1*H*-indol-2-il)acetato

de etilo (64a). Se obtuvo a partir del xantato **65a** (0.41 g, 2.0 mmol), como un sólido café con p.f. = 120 °C y con un rendimiento del 53% (0.18 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 3261, 2975,

2926, 1729, 1678, 1532; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.91 (sa, 2H), 3.37 (sa, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.20 (c, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.67 (sa, 1H, NH-Boc), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.68 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 170.6, 156.0, 135.7, 127.9, 127.6, 121.9, 119.4, 118.4, 110.8, 110.4, 79.0, 61.4, 41.0, 31.7, 28.4, 24.5, 14.1; MS (EI) m/z 346 (M^+ , 25%), 216 ($\text{M}^+ - 130$, 100%).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-19).

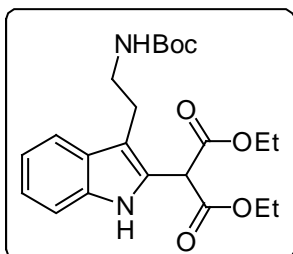


2-(3-(2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)etil)-1*H*-indol-2-il)propano-

ato de etilo (64b). Se obtuvo a partir del xantato **65b** (0.45 g, 2.0 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 54% (0.19 g). IR (película) cm^{-1} : 3385, 2978, 2934, 1715, 1694, 1510,

1459; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.84-3.03 (m, 2H), 3.40 (sa, 2H), 4.03 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.07-4.26 (m, 2H), 4.68 (sa, 1H, NH-Boc), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.59 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 174.2, 155.9, 135.6, 133.5, 127.9, 121.9, 119.4, 118.5, 110.9, 109.3, 79.0, 61.3, 41.0, 36.8, 28.4, 24.6, 19.0, 14.1; MS (EI) m/z 360 (M^+ , 35%), 230 ($\text{M}^+ - 130$, 100%).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-20).

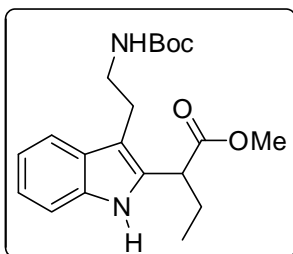


2-(3-(2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)etil)-1*H*-indol-2-il)malonato

de dietilo (64c). Se obtuvo a partir del xantato **65c** (0.7 g, 2.5 mmol), como un sólido café con p.f. = 118 °C y con un rendimiento del 62% (0.26 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3387, 2981, 2934,

1756, 1721, 1686, 1513, 1456; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.4 (sa, 2H), 4.16-4.33 (m, 4H), 4.73 (sa, 1H, NHBoc), 4.95 (s, 1H), 7.07-7.23 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.93 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 167.3, 156.0, 136.0, 127.5, 125.7, 122.6, 119.6, 118.9, 112.3, 111.2, 79.1, 62.4, 49.2, 41.0, 28.4, 24.7, 14.0; MS (EI) m/z 418 (M^+ , 20%), 288 ($\text{M}^+ -130$, 100%).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-24).

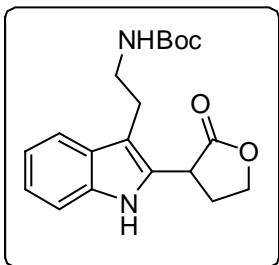


2-(3-(2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)etil)-1*H*-indol-2-il)butano-

ato de metilo (64f). Se obtuvo a partir del xantato **65f** (0.44 g, 2.0 mmol), como un sólido naranja con p.f. = 119 °C y con un rendimiento del 49% (0.18 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3402, 3285, 2973,

2928, 1723, 1690, 1526, 1457; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.80-2.16 (m, 2H), 2.83-3.02 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.68 (sa, 1H, NHBoc), 7.06-7.20 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.49 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 174.2, 155.9, 135.7, 131.8, 127.8, 122.0, 119.5, 118.6, 110.9, 110.4, 79.0, 52.3, 44.1, 41.0, 28.4, 27.0, 24.6, 11.9; MS (EI) m/z 360 (M^+ , 20%), 230 ($\text{M}^+ -130$, 100%).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-21).

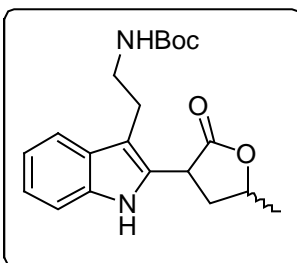


2-(2-(2-Oxotetrahydrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etilcarbamato

de *tert*-butilo (64g). Se obtuvo a partir del xantato **65g** (0.5 g, 2.5 mmol), como un sólido naranja con p.f. = 70 °C y con un rendimiento del 74% (0.25 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3356, 2976, 2930,

1766, 1688, 1515, 1458; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.42 (s, 9H), 2.40-2.54 (m, 1H), 2.8-2.95 (m, 3H), 3.26-3.47 (m, 2H), 4.12 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.29-4.50 (m, 2H), 4.8 (sa, 1H, NH_{Boc}), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.86 (sa, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 176.9, 156.1, 135.7, 129.4, 127.9, 122.2, 119.6, 118.3, 111.4, 111.2, 79.1, 67.0, 41.0, 37.9, 30.6, 28.4, 24.9; MS (EI) m/z 344 (M^+ , 12%), 214 ($\text{M}^+ - 130$, 100%).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-22).



2-(2-(5-Metil-2-oxotetrahydrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etil

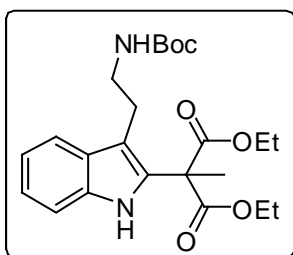
carbamato de *tert*-butilo (64h, mezcla diastereoisomérica). Se

obtuvo a partir de la mezcla *cis* y *trans* del xantato **65h** (0.55 g, 2.5 mmol), como un sólido blanco con p.f. = 74 °C y un

rendimiento del 55% (0.2 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3341, 2978, 2932, 1764, 1688, 1514, 1457; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.43-1.50 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y $\text{CH}_3\text{-C}_\gamma$), 1.98-2.10 (m, $\text{C}_\beta\text{-H}$), 2.45-2.66 (m, $\text{C}_\beta\text{-H}$), 2.90-2.98 (m, $\text{CH}_2\text{-C}_3\text{indol}$), 3.27-3.40 (m, $\text{CH}_2\text{-NH}_{\text{Boc}}$), 4.20-4.32 (m, $\text{C}_\gamma\text{-H}$), 4.53-4.88 (m, $\text{C}_\alpha\text{-H}$ y NH_{Boc}), 7.06-7.19 (m, Ar-H), 7.29-7.32 (m, Ar-H), 7.52 (d, $J = 7.8$, Ar-H), 8.7(sa, NH), 8.85 (sa, NH); NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 176.6 + 176.5, 156.1, 135.71+135.65, 129.8, 129.5, 128.0 + 127.9, 122.2, 119.63 + 119.58, 118.38

+ 118.29, 111.21 + 111.15, 79.1 + 77.2, 75.9 + 75.5, 40.9, 40.0, 38.7, 37.1, 36.2, 28.4, 25.0, 20.92 + 20.86, 20.5; MS (EI) m/z 358 (M^+ , 5%), 228 ($M^+ - 130$, 100%).

Espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-23).



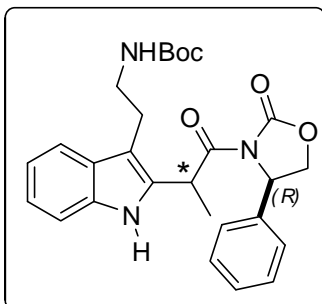
2-(3-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)etil)-1H-indol-2-il)-2-metil

malonato de dietilo (64i). Se obtuvo a partir del xantato **65i** (0.74 g, 2.5 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 30% (0.13 g). IR (película) cm^{-1} : 3351, 3310, 2984, 2912, 1733,

1679, 1527; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.92 (s, 3H), 2.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 4.17-4.36 (m, 4H), 4.64 (sa, 1H, NH_{Boc}), 7.09 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.19 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.68 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 170.9, 155.8, 134.5, 130.8, 128.5, 122.2, 119.5, 119.0, 111.1, 109.7, 79.0, 62.3, 54.0, 40.6, 28.4, 25.1, 24.1, 13.9; MS (EI) m/z 432 (M^+ , 20%), 302 ($M^+ - 130$, 100%).

Espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-25).

7.2.14. Obtención de los derivados quirales C-2 sustituidos de la *N*-Boc triptamina (64l-l' y 64m-m')



2-(2-(1-Oxo-1-((*R*)-2-oxo-feniloxazolidin-3-il)prop-2-il)-1H-indol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (64l y 64l'). Una disolución de la mezcla diastereoisomérica de los xantatos **65l** y **65l'** (0.84 g, 2.5 mmol) y la *N*-Boc triptamina **1b** (0.26 g, 1.0

mmol), en 4 mL de dicloroetano desgasificado, se calentó a temperatura de reflujo y se le agregó DLP (0.72 g, 1.8 mmol), en porciones de 0.2 mmol/h. La reacción fue seguida por CCF y una vez que finalizó, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano y hexano/AcOEt, 90:10 a 80:20), obteniendo los derivados alquilados **64I** y **64I'** como diastereoisómeros puros.

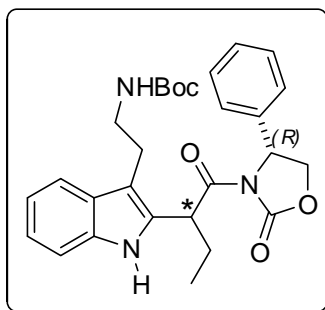
Diastereoisómero menos polar (R_f^{\max}) 64I. Se obtuvo como un aceite amarillo y con un rendimiento del 25% (0.12 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3399, 3059, 2977, 2934, 1781, 1702, 1509, 1458; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.43 (s, 9H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.90-3.0 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 2H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.62-4.75 (m, 2H, contiene la señal de NHBoc), 5.35-5.37 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.25-7.61 (m, 7H), 8.59 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 178.0, 174.1, 156.0, 138.9, 135.7, 132.6, 129.3, 128.8, 125.6, 122.0, 119.3, 118.8, 110.8, 78.9, 70.0, 58.0, 41.3, 34.5, 28.4, 24.8, 19.6; MS (EI) m/z 477 (M^+ , 20%), 347 ($[\text{M}^+]-100$, 80%). $[\alpha]_{\text{D}} -8.32$ (c 5.0, CHCl_3).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-28).

Diastereoisómero más polar (R_f^{\min}) 64I'. Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f. = 40 °C y con un rendimiento del 35% (0.17 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3399, 3059, 2977, 2934, 1781, 1702, 1509, 1458; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.42 (s, 9H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.85-3.06 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 4.12 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H, dentro esta la señal de NHBoc), 5.46 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 5.56 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 6H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.93 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 179.0, 173.5, 153.3, 137.9, 135.5, 132.0, 129.0, 128.7, 128.3,

125.5, 122.0, 119.4, 119.0, 110.8, 78.9, 69.7, 58.0, 41.2, 35.7, 28.4, 27.2, 24.8, 18.2; MS (EI) m/z 477 (M^+ , 20%), 347 (M^+-100 , 80%). $[\alpha]_D +3.7$ (c 1.0, $CHCl_3$).

Espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-29).



2-(2-(1-Oxo-1-((R)-2-oxo-feniloxazolidin-3-il)butan-2-il)-1H-indol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (64m y 64m'). Se obtuvieron a partir de la mezcla diastereoisomérica de los xantatos **65m** y **65m'** (0.85 g, 2.5 mmol), siguiendo la metodología descrita para obtener los derivados **64l** y **64l'**.

Diastereoisómero menos polar (R_f^{\max}) 64m. Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f. = 50 °C y con un rendimiento del 36% (0.18 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3405, 3059, 2971, 2929, 2871, 1780, 1697, 1503, 1458; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 0.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.88-3.05 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.65 (m, 2H, dentro esta la señal de NH_{Boc}), 5.35-5.49 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.27-7.46 (m, 7H), 8.50 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 173.8, 155.9, 153.4, 139.0, 135.8, 131.1, 129.3, 129.1, 128.8, 125.9, 122.0, 119.4, 118.9, 110.7, 78.9, 69.7, 58.1, 41.3, 28.4, 27.7, 24.8, 11.8; MS (EI) m/z 491 (M^+ , 30), 361 (M^+-130 , 100). $[\alpha]_D -12.1$ (c 2.0, $CHCl_3$).

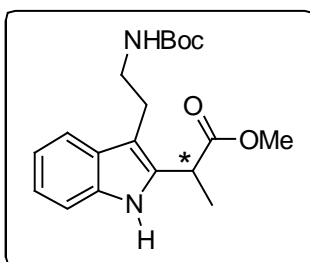
Espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-30).

Diastereoisómero más polar (R_f^{\min}) 64m'. Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f. = 64 °C y con un rendimiento del 30% (0.15 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3410, 3059, 3034, 2971, 2930, 2875, 1779, 1700, 1503, 1458; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.88-3.05 (m, 2H), 3.37 (m,

2H), 4.11-4.2 (m, 1H), 4.68 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H, dentro esta la señal de NH^{Boc}), 5.39-5.49 (m, 2H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.04-7.22 (m, 6H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.95 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 173.1, 155.9, 153.4, 138.0, 135.6, 130.4, 129.1, 128.6, 128.3, 125.3, 121.9, 119.4, 119.1, 110.7, 78.9, 69.7, 57.9, 42.7, 41.2, 28.4, 26.3, 24.9, 12.0; MS (EI) m/z 491 (M^+ , 30), 361 ($\text{M}^+ - 130$, 100). $[\alpha]_{\text{D}} +2.4$ (c 1.0, CHCl_3).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-31).

7.2.15. Procedimiento general para obtener los 2-(3-(2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)etil)-1*H*-indol-2-il)alcanoatos de metilo (**94l-l'** y **94m-m'**)



2-(3-(2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)etil)-1*H*-indol-2-il)propanoato de metilo (94l** y **94l'**).** Una disolución del diastereoisómero **64l** ó **64l'** en 6 mL de MeOH anhidro, se enfrió a -78 °C y se le agregó K_2CO_3 (2.0 g, 15.5 mmol). La suspensión resultante se

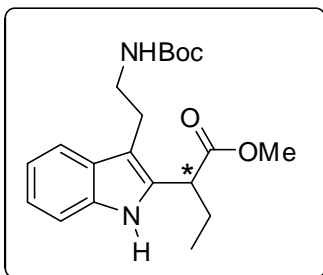
agitó por un periodo de 15 minutos. Transcurrido este tiempo, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se le agregó 15 mL de AcOEt y se lavó con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 90:10 a 80:20), obteniendo el respectivo 2-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-1*H*-indol-2-il)propanoato de metilo **94l** y **94l'**.

(94l). Se obtuvo a partir del diastereoisómero **64l** (0.47 g, 1.0 mmol), como un sólido naranja con p.f. = 130 °C y con un rendimiento del 41% (0.14 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3433,

3393, 3259, 3113, 3056, 2976, 2935, 2880, 1742, 1688, 1562, 1500, 1456; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.43 (s, 9H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.83-3.02(m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.05 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.65 (sa, 1H, NHBoc), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 8.40 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 174.6, 155.9, 135.7, 133.4, 127.9, 122.1, 119.6, 118.6, 110.9, 109.4, 79.1, 52.4, 41.0, 36.7, 28.4, 24.6, 19.0; MS (EI) m/z 346 (M^+ , 20), 216 ($\text{M}^+ - 130$, 100). $[\alpha]_{\text{D}} -1.43$ (c 3.0, CHCl_3).

(94I'). Se obtuvo a partir del diastereoisómero **64I'** (0.47 g, 1.0 mmol), como un sólido amarillo con p.f. = 134 °C y un rendimiento del 46% (0.16 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3393, 3258, 3113, 3056, 2977, 2938, 2881, 1742, 1688, 1562, 1500, 1457; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.43 (s, 9H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.83-3.03(m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.05 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.66 (sa, 1H, NHBoc), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 8.43 (s, 1H, NH) ; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 174.6, 155.9, 135.7, 133.4, 127.9, 122.1, 119.6, 118.6, 110.9, 109.4, 79.1, 52.4, 41.0, 36.7, 28.4, 24.6, 19.0; MS (EI) m/z 346 (M^+ , 20), 216 ($[\text{M}^+] - 130$, 100). $[\alpha]_{\text{D}} +1.40$ (c 2.0, CHCl_3).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , para ambos enantiómeros, en el CD anexo (pág. S-32). Rotación óptica de los enantiómeros, pág. S-46.



2-(3-(2-*tert*-Butoxycarbonilamino)etil)-1*H*-indol-2-il)butanoato de metilo (94*m* y 94*m*[']). Se obtuvieron a partir del respectivo diastereoisómero **64*m* ó **64*m*[']**, siguiendo la metodología descrita para los derivados **94*l*** y **94*l*[']**.**

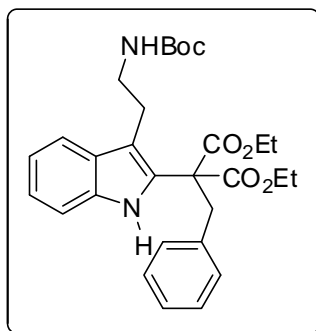
(94*m*). Se obtuvo a partir del diastereoisómero **64*m*** (0.49 g, 1.0 mmol), como un sólido amarillo con p.f. = 130 °C y con un rendimiento del 30% (0.11 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3442, 3404, 3303, 3054, 2969, 2933, 2877, 1744, 1693, 1620, 1513, 1457; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.79-1.93 (m, 1H), 2.02-2.16 (m, 1H), 2.83-3.02 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.66 (sa, 1H, NHBoc), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.43 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 174.1, 155.9, 135.7, 131.9, 127.9, 122.1, 119.5, 118.6, 110.9, 110.4, 79.0, 52.3, 44.1, 41.0, 28.4, 27.1, 24.7, 11.9; MS (EI) m/z 360 (M^+ , 20), 230 ($\text{M}^+ - 130$, 100); $[\alpha]_{\text{D}} -6.52$ (c 4.0, CHCl_3).

(94*m*[']). Se obtuvo a partir del diastereoisómero **64*m*[']** (0.49 g, 1.0 mmol) como un aceite amarillo y con un rendimiento del 30% (0.11 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3443, 3404, 3302, 2969, 2937, 2878, 1744, 1692, 1620, 1513, 1457; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.79-1.94 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.83-3.02 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.67 (sa, 1H, NHBoc), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (da, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.46 (sa, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 174.1, 155.9, 135.7, 131.9, 127.9, 122.0, 119.5, 118.6, 110.9, 110.4, 79.0, 52.3, 44.1, 41.0, 28.4, 27.1, 24.6, 11.9; MS (EI) m/z 360 (M^+ , 20), 230 ($\text{M}^+ - 130$, 100). $[\alpha]_{\text{D}} +6.90$ (c 3.0, CHCl_3).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , para ambos enantiómeros, en el CD anexo (pág. S-33). Rotación óptica de los enantiómeros, pág. S-47.

7.2.16. Procedimiento general para la alquilación de 64c (64i-k)

A una disolución de **64c** (0.42 g, 1.0 mmol) y del correspondiente halogenuro de alquilo, en 8 mL de CH₃CN anhidro, se le agregó K₂CO₃ (1.2 g, 9.0 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 20 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió en AcOEt, se lavó con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, 90:10 a 80:20), obteniendo los correspondientes compuestos alquilados **64i-k**. El compuesto alquilado **64i** se obtuvo usando yodometano (0.28 g, 4.5 mmol) con un rendimiento del 71% (0.31 g) y su espectroscopia ya está descrita en la página 94.

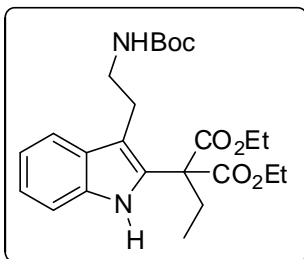


2-(3-(2-(*tert*-Butoxicarbonylamino)etil)-1*H*-indol-2-yl)-2-bencilmalonato de etilo (**64j**).

Se obtuvo usando bromuro de bencilo (0.53 g, 4.5 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 86% (0.44 g). IR (película) cm⁻¹: 3420, 2977, 2935, 1724, 1578, 1502, 1454; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ/ppm: 1.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.08-4.40 (m, 4H), 4.65 (sa, 1H, NHBoc), 6.64-6.67 (m, 2H), 7.00-7.20 (m, 6H), 7.68-7.71 (m, 1H), 10.02 (sa, 1H, NH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.6, 155.8, 135.1, 134.2, 129.5, 129.46, 128.1, 128.0, 127.2, 121.9, 119.3, 119.1, 111.3, 109.4, 79.0, 62.2, 58.9, 43.6, 40.5, 28.4, 25.2, 14.0; MS (EI) *m/z* 508 (M⁺, 20%), 91 (M⁺ -417, 100%).

Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C en el CD anexo (pág. S-26).



2-(3-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)etil)-1*H*-indol-2-il)-2-etil malonato de etilo (64k). Se obtuvo a partir de yoduro de etilo (0.36 g, 4.5 mmol), como un aceite amarillo y con un rendimiento del 67% (0.30 g). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

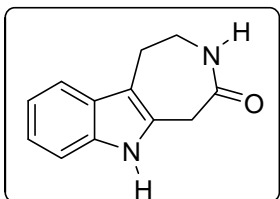
δ/ppm: 0.75 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H), 1.24 (t, *J*= 7.2 Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.40 (c, *J*= 7.4 Hz, 2H), 2.86 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 4.10-4.35 (m, 4H), 4.59 (sa, 1H, NHBoc), 7.05-7.22 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.6-7.65 (m, 1H), 10.3 (sa, 1H, NH).

Espectro de RMN ¹H en el CD anexo (pág. S-27).

7.2.17. Procedimiento general para la obtención de los análogos de la azepino[4,5-*b*]indolona (19a-b y 19f-j)

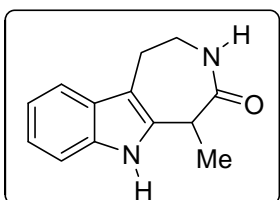
A una disolución del correspondiente derivado C-2 sustituido de la *N*-Boc triptamina **64a-b** y **64f-j**, en 10 mL de CH₂Cl₂, se le agregó ácido trifluoroacético (3.0 mL, 39 mmol). La disolución resultante se agitó por un periodo de 1 hora a temperatura ambiente y después de que la cromatografía de capa fina mostró que la materia prima había sido consumida totalmente, el CH₂Cl₂ y el TFA fueron evaporados bajo presión reducida. El crudo de la reacción se disolvió en 10 mL de metanol seco y se le agregó K₂CO₃ (1.2 g, 9.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el curso de la reacción fue seguido por CCF, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió con AcOEt y se lavó con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó

por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano, 80:20 y AcOEt al 100%), obteniendo las correspondientes azepinoindolonas **19a-b** y **19f-j**.



1,2,3,4,5,6-Hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-4(1*H*)-ona (19a). Se obtuvo a partir del compuesto C-2 sustituido **64a** (0.35 g, 1.0 mmol), como un sólido café con p.f. = 225 °C (>230 °C, descompone)²⁰ y con un rendimiento del 75% (0.15 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3293, 3241, 3078, 2971, 2938, 2886, 1732, 1655, 1465; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 2.74- 2.77 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 6.94 (td, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.02 (td, $J = 8.0$, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75 (ta, $J = 6.7$ Hz, 1H, NHC=O), 10.77 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 172.3, 134.7, 128.3, 126.9, 120.7, 118.4, 117.3, 110.5, 108.0, 39.2, 35.0, 25.6; MS (EI) m/z 200 (M^+ , 30%). $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (200.09) calculado C(71.98), H(6.04), N(13.99) encontrado C(71.43), H(6.21), N(13.21).

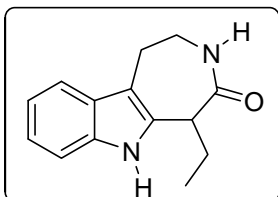
Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-34).



5-Metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-4(1*H*)-ona (19b). Se obtuvo a partir del compuesto C-2 sustituido **64b** (0.36 g, 1.0 mmol), como un sólido blanco con p.f. = 219 °C (ref. 220 °C),²¹ y con un rendimiento del 80% (0.17 g). IR (KBr) cm^{-1} 3293, 3078, 2971, 2938, 2886, 1732, 1655, 1456; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.71- 2.86 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, se traslapa con la señal del H_2O), 3.68-3.79 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.1$, 3.0 Hz, 2H), 7.75 (ta, $J = 6.6$ Hz, 1H, NHC=O), 10.59 (s, 1H, NH); NMR ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)

δ /ppm: 174.4, 134.8, 131.2, 128.4, 120.6, 118.5, 117.3, 110.9, 107.8, 38.6, 36.2, 25.9, 13.8;
MS (EI) m/z 214 (M^+ , 100%). $C_{13}H_{14}N_2O$ (214.11) calculado C(72.87), H(6.59), N(13.07);
encontrado C(71.33), H(6.74), N(11.99).

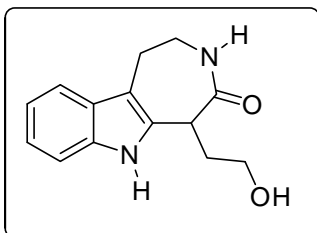
Espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-35).



5-Etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-4(1*H*)-ona (19f).

Se obtuvo a partir del compuesto C-2 sustituido **64f** (0.36 g, 1.0 mmol), como un sólido blanco con p.f. = 236 °C y con un rendimiento del 83% (0.19 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3227, 3075, 2969, 2888, 1658, 1458; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.89-2.10 (m, 2H), 2.72-2.85 (m, 2H), 3.50 (m, se traslapa con la señal del H_2O), 3.82 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 8.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (ta, J = 6.6 Hz, 1H, $NHC=O$), 10.6 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 173.7, 135.0, 131.1, 128.3, 120.9, 118.5, 117.5, 110.8, 108.1, 46.5, 38.7, 25.8, 24.1, 12.9; MS (EI) m/z 228 (M^+ , 100%). $C_{14}H_{16}N_2O$ (228.13) calculado C(73.66), H(7.06), N(12.28) encontrado C(73.28), H(7.12), N(11.88).

Espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-36).



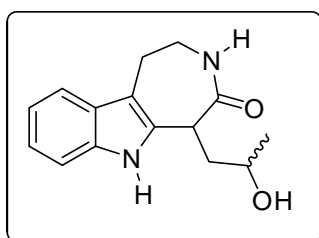
5-(2-Hidroxietil)-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-4

(1*H*)-ona (19g). Se obtuvo a partir del compuesto C-2 sustituido **64g** (0.34 g, 1.0 mmol), como un sólido blanco con p.f. = 210 °C y con un rendimiento del 93% (0.23 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3394,

3333, 3214, 3098, 2950, 2889, 1646, 1459, 1426; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 2.05-2.26 (m, 2H), 2.78-2.82 (m, 2H), 3.4-3.7 (m, 4H), 4.18-4.164 (m, 1H), 4.64 (t, J = 5.5

Hz, 1H, OH), 6.95 (td, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.03 (dt, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.73 (ta, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH $\underline{C=O}$), 10.6 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 173.6, 134.9, 130.6, 128.3, 120.7, 118.5, 117.3, 110.9, 108.0, 59.2, 39.8, 38.6, 32.7, 25.8; MS (EI) m/z 244 (M^+ , 100%). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (244.12) calculado C(68.83), H(6.60), N(11.47) encontrado C(68.44), H(6.59), N(11.12).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-37).

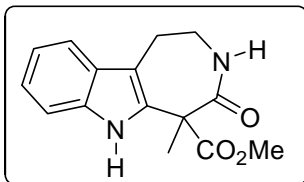


5-(2-Hidroxiopropil)-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-4(1*H*)-ona (19h, mezcla diastereoisomérica). Se obtuvo a

partir del compuesto C-2 sustituido **64h** (0.36 g, 1.0 mmol), como un sólido blanco con p.f. = 90 °C y con un rendimiento

del 50% (0.13 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3357, 3304, 3059, 2965, 2924, 1651, 1459; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 1.15-1.20 (m, $\underline{\text{CH}_3}\text{-CH(OH)}$), 1.86-2.20 (m, $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH(OH)CH}_3$), 2.80-2.81 (m, $\text{C}_1\text{-}\underline{\text{H}_2}$), 3.40-3.60 (m, $\underline{\text{CH}_2}\text{-NH-C=O}$ y $\text{C}_5\text{-}\underline{\text{H}}$), 4.29-4.33 (m, $\underline{\text{CH}}(\text{OH})\text{CH}_3$), 4.60 (d, $J = 5.1$ Hz, OH), 4.66 (d, $J = 5.1$ Hz, OH), 6.92-7.06 (m, Ar-H), 7.28-7.35 (m, Ar-H), 7.70-7.75 (m, NH $\underline{\text{C=O}}$), 10.54 (s, NH), 10.59 (s, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 174.1 + 173.6, 135.0 + 134.9, 130.8 + 130.7, 128.4 + 128.3, 120.8 + 120.6, 118.5, 117.4 + 117.2, 110.9 + 110.8, 108.1 + 107.7, 64.2, 41.3, 38.8, 38.5, 38.1, 25.9 + 25.8, 24.5 + 23.5; MS (EI) m/z 258 (M^+ , 100%). $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (258.14) calculado C(69.74), H(7.02), N(10.84) encontrado C(68.02), H(7.28), N(9.73).

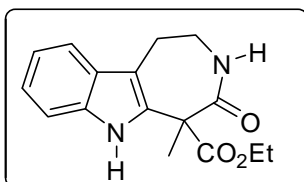
Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-38).



5-metil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-5-carboxilato de metilo (19i). Se obtuvo de la transesterificación de **64i** (0.43 g, 1.0 mmol), como un sólido blanco con p.f. = 280

°C (descompone) y con un rendimiento del 35% (0.1 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3349, 2963, 2899, 1731, 1650, 1457; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 1.80 (s, 3H), 2.71-2.90 (m, 2H), 3.18-3.36 (m, 2H, se traslapa con la señal del H_2O), 3.65 (s, 3H), 6.98 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 8.04 (ta, $J = 6.3$ Hz, 1H, NHC=O), 10.73 (sa, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 173.1, 170.3, 135.2, 128.9, 127.8, 121.6, 118.6, 117.9, 111.1, 110.1, 53.2, 52.9, 38.3, 25.8, 21.4; MS (EI) m/z 272 (M^+ , 100%). $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (272.12) calculado C(66.16), H(5.92), N(10.29) encontrado C(65.57), H(5.93), N(10.59).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-41).

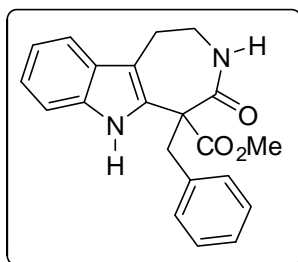


5-Metil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-5-carboxilato de etilo (19i'). Se obtuvo a partir de **64i** (0.43 g, 1.0 mmol), como un sólido blanco con p.f. = 232 °C y con un

rendimiento del 10% (0.029 g). Cuando el disolvente de lactamización de **64i** fue EtOH, el producto se aisló con un rendimiento del 55% (0.16 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3418, 3220, 3100, 2958, 2922, 2853, 1709, 1673, 1456; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 1.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.71-2.90 (m, 2H), 3.35 (m, 2H, se traslapa con la señal del H_2O), 4.08-4.19 (m, 2H), 6.97 (td, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 8.01 (ta, $J = 6.6$ Hz, 1H, NHC=O), 10.70 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 172.5, 170.3, 135.1, 128.9, 127.9, 121.5, 118.6, 117.9, 111.1, 110.1,

61.4, 53.2, 38.2, 25.8, 21.3, 13.8; MS (EI) m/z 286 (M^+ , 100%). $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (286.13) calculado C(67.12), H(6.34), N(9.78) encontrado C(66.90), H(6.51), N(9.31).

Espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-42).



5-Bencil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-5-carboxilato de metilo (19j). Se obtuvo a partir del compuesto

C-2 sustituido **64j** (0.51 g), como un sólido blanco con p.f. = 234

°C y con un rendimiento del 40% (0.14 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3372,

3274, 3208, 3033, 2928, 1720, 1652, 1455; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 2.07-

2.16 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.53-3.74 (m, 5H), 6.79-7.12 (m, 7H),

7.32-7.35 (m, 2H), 8.11-8.15 (m, 1H, $NHC=O$), 10.86 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz,

DMSO- d_6) δ/ppm : 170.6, 136.4, 135.6, 129.7, 128.2, 127.6, 127.4, 126.6, 121.6, 118.5,

117.8, 113.7, 111.0, 62.4, 52.5, 42.0, 39.4, 24.7; MS (EI) m/z 348 (M^+ , 40%), 257 (M^+ -

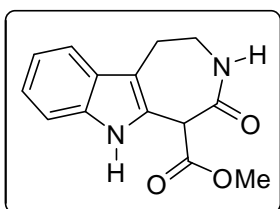
91, 90%).

Espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-43).

7.2.18. Procedimiento general para obtener los azepino[4,5-*b*]indol-5-carboxilatos de alquilo (19c y 19c')

A una disolución de **64c** (0.42 g, 1.0 mmol), en 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro, se le agregó ácido trifluoroacético (3 mL, 39 mmol), la disolución resultante se agitó por un periodo de 1 hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el CH_2Cl_2 y el TFA remanente fueron evaporados a presión reducida. El crudo de la reacción se disolvió con

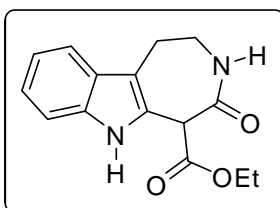
metanol anhidro (10 mL), y se agregó K_2CO_3 (1.2 g, 9.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos y el crudo de la reacción se disolvió con AcOEt (10 mL), y se lavó con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano, 80:20), obteniendo los correspondientes azepinoindol-5-carboxilatos **19c** y **19c'**.



4-Oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-5-carboxilato de metilo (19c). Se obtiene de la transesterificación de **64c**, como

un sólido blanco con p.f. = 190 °C (190 °C descompone)²⁰ y con un rendimiento del 54% (0.14 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3370, 3156, 3069, 2948, 2900, 1726, 1657, 1466; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 2.68-2.88 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 2H, se traslapa con la señal del H_2O), 3.71 (s, 3H), 4.78 (s, 1H), 6.96-7.01(m, 1H), 7.07-7.12(m, 1H), 7.33 (td, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (ta, $J = 6.3$ Hz, 1H, $NHC=O$), 10.85 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 168.7, 168.2, 135.1, 127.7, 124.6, 121.6, 118.6, 117.9, 110.9, 110.0, 53.3, 52.8, 38.6, 25.4; MS (EI) m/z 258 (M^+ , 100%). $C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258.1) calculado C(65.11), H(5.46), N(10.85) encontrado C(65.00), H(5.78), N(9.99).

Espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-39).



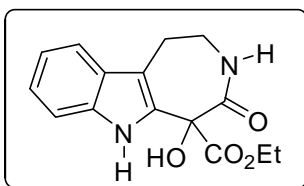
4-Oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-5-carboxilato de etilo (19c'). Se obtiene como un sólido blanco con p.f.= 180

°C y un rendimiento del 6% (0.016 g). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.68- 2.88 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H, se

traslapa con la señal del H₂O), 4.10-4.26 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.33 (td, $J = 8.1$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03 (ta, $J = 6.3$ Hz, 1H, NHC=O), 10.8 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 168.3, 168.2, 135.2, 127.8, 124.7, 121.6, 118.6, 117.9, 110.9, 110.0, 61.6, 53.5, 38.5, 25.4, 13.9.

Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C en el CD anexo (pág. S-40).

7.2.19. Procedimiento general para obtener los derivados azepino[4,5-*b*]indol-5-hidroxiados (**19n** y **19ñ**)

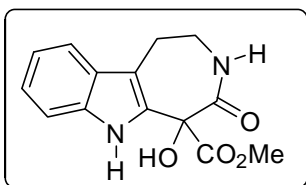


5-Hidroxi-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-5-carboxilato de etilo (19n**).** A una disolución de **64c** (0.42 g, 1.0 mmol), en 10 mL de CH₂Cl₂, se le agregó ácido trifluoroacético

(3 mL, 39 mmol). La disolución resultante se agitó por un periodo de 1 hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el CH₂Cl₂ y el TFA fueron evaporados a presión reducida. El crudo de la reacción se disolvió con EtOH (10 mL), y a la disolución resultante se le agregó K₂CO₃ (1.2 g, 9.0 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente y, finalmente, el disolvente fue removido a presión reducida. Al crudo obtenido se disolvió con AcOEt (10 mL) y se lavó con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano, 60:40), para obtener el compuesto **19n**, como un sólido blanco con p.f.= 192 °C y un rendimiento del 45% (0.13 g). IR (KBr) cm⁻¹: 3360, 3227, 3104, 2928, 1736, 1674, 1460; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.93-3.07 (m, 2H), 3.50-3.84 (m, 2H), 4.17-

4.33 (m, 2H), 5.56 (s, 1H, OH), 6.65 (ta, $J = 6.3$ Hz, 1H, NHC=O), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.38 (da, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.67 (sa, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 170.9, 168.8, 135.0, 128.0, 127.2, 123.0, 119.6, 118.5, 111.3, 110.8, 75.3, 62.7, 40.1, 25.3, 13.9; MS (EI) m/z 288 (M^+ , 25%), 215 ($\text{M}^+ - 73$, 100%). $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (288.11) calculado C(62.49), H(5.59), N(9.72) encontrado C(62.82), H(5.78), N(8.71).

Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-44). Análisis cristalográfico pág. S-48.



5-Hidroxi-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-5-carboxilato de metilo (19ñ). A una disolución de la

azepinoindolona **19c** (0.26 g, 1.0 mmol), en 10 mL de MeOH anhidro, se le agregó K_2CO_3 (1.2 g, 9.0 mmol). La suspensión resultante se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió con AcOEt (10 mL) y se lavó con una solución saturada de NaCl en agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano, 70:30), para obtener la correspondiente 5-hidroxi-azepinoindolona **19ñ**, como un sólido blanco con p.f. = 220 °C (descompone) y con un rendimiento del 55% (0.15 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3385, 3349, 2924, 2855, 1734, 1669, 1452; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ /ppm: 2.71-2.93 (m, 2H), 3.24-3.47 (m, 2H, se traslapa con la señal del H_2O), 3.68 (s, 3H), 6.35 (s, 1H, OH), 6.97 (td, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 8.63 (ta, $J = 6.6$ Hz, 1H, NHC=O), 10.87 (sa, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ /ppm: 169.9, 169.9, 135.0, 128.3, 127.5, 121.7,

118.5, 118.1, 111.6, 109.5, 75.4, 53.0, 38.7, 25.2; MS (EI) m/z 274 (M^+ , 25%), 215 (M^+ -59, 100%). $C_{14}H_{14}N_2O_4$ (272.1) calculado C(61.31), H(5.14), N(10.21) encontrado C(61.34), H(5.33), N(9.77).

Espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C en el CD anexo (pág. S-45).

8. Anexo

Synthesis of azepino[4,5-*b*]indolones *via* an intermolecular radical oxidative substitution of *N*-Boc tryptamine†

Paul E. Reyes-Gutiérrez, Rubén O. Torres-Ochoa, Roberto Martínez* and Luis D. Miranda*

Received 28th November 2008, Accepted 20th January 2009

First published as an Advance Article on the web 23rd February 2009

DOI: 10.1039/b821260k

A two-step protocol for the synthesis of azepino[4,5-*b*]indolone derivatives featuring a xanthate radical oxidative aromatic substitution on the *N*-Boc protected tryptamine, using dilauroyl peroxide (DLP) as initiator and oxidant, is described.

Introduction

Synthetic molecules based on natural products play a major role in the discovery of new therapeutic agents for treating diseases.¹ In this context, the azepino[4,5-*b*]indolone skeleton (**1**) is the core of important natural products such as the indole alkaloid troncarpine (**2**)² and malassezindoles **3a-b** (Fig. 1).³

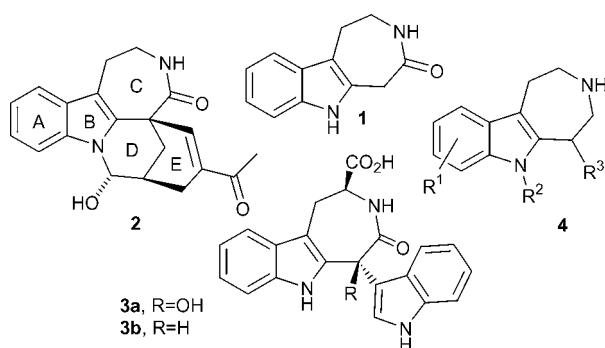
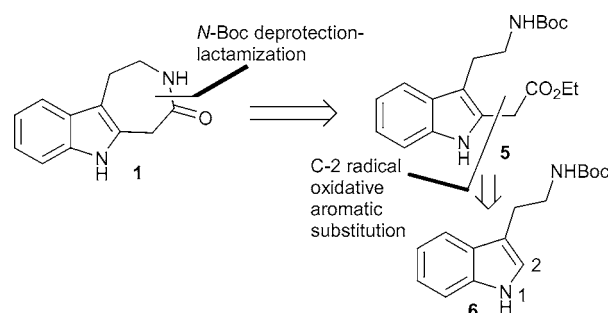


Fig. 1 Azepino[4,5-*b*]indolone **1**, troncarpine **2**, malassezindoles **3a-b** and the biologically active azepinoindole system **4**.

Furthermore, azepino[4,5-*b*]indoles (**4**), the reduced congeners of **1**, have been found to display important activity against some central nervous system diseases.⁴ Most reported synthesis routes for these compounds are based on the electrophilic cyclization at C-2 of the indole system under different conditions. Esser and coworkers⁵ reported the synthesis of dipeptide templates based on an azepinoindolone system from *S*-tryptophan derivatives using an intramolecular electrophilic aromatic substitution that was first performed by Freter.⁶ Compound **1** was synthesized by Teuber using a oxotetrahydrocarbazole derivative under Schmidt's reaction conditions.⁷ Bernauer described the C-3 substitution of 1*H*-indole-2-acetates with nitroethenamines that were lactamized after the reduction of the nitro group, particularly in the presence of catalytic amounts of acid.⁸ An interesting direct C-2 two-

step alkylation of tryptamine derivatives has also been used to synthesize the biologically active azepinoindoles **4**.^{9,4a-b}

The oxidative radical substitution of aromatic systems is an important carbon-carbon bond formation process that provides numerous possibilities to access diverse synthetically and pharmacologically important molecules.¹⁰⁻¹² Kerr and coworkers recently described the synthesis of the tetracyclic-azepinoindolone troncarpine core (**2**) using a Mn(OAc)₃-mediated radical oxidative cyclization of *N*-alkylated indole-3-acetonitrile.^{2a} An efficient approach to the azepino[4,5-*b*]indolones (**1**) featuring a xanthate-based radical cyclization process also has been described by Zard and coworkers.¹³ It is worth noting that even though direct intermolecular radical oxidative substitution at C-2 of the indole system is known to occur,¹⁰ the process has been rarely used for synthetic purposes. Indeed, most reported syntheses of 2-substituted indoles rely on the construction of the indole nucleus or on intramolecular reactions involving an appendage at the *N* or 3 position of the indole system. In this context, we recently observed that direct substitution at C-2 of the indole system could be of synthetic value using a xanthate-based¹¹ oxidative radical substitution.^{12,13} In the present work, we use this methodology as a convenient route to azepino[4,5-*b*]indolone derivatives. The retrosynthesis for the azepinoindolone **1** is shown in Scheme 1. Deconstruction of the lactam system *via* the *N*-Boc deprotection-lactamization process leads to precursor **5**, which in principle could be obtained *via* a direct xanthate-based radical oxidative aromatic substitution at C-2 of **6**.



Scheme 1 Retrosynthesis of the azepino[4,5-*b*]indolone system **1**.

Results and discussion

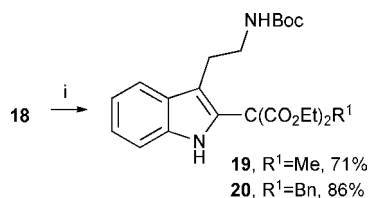
At the outset of the present study, we found that the xanthate **7** spontaneously decomposed under the radical conditions

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México, D.F., 04510, México. E-mail: robmar@servidor.unam.mx. E-mail: lmiranda@servidor.unam.mx

† Electronic supplementary information (ESI) available: ¹H and ¹³C NMR spectra. CCDC reference numbers 711467 (**30**) and 711468 (**33**). For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/b821260k

when unprotected tryptamine was used. Nevertheless, when Boc-protected tryptamine¹⁴ was used in the aforementioned modified version of the reaction conditions,¹⁰ the C2-alkylated tryptamine derivatives (**5** and **14–19**, Table 1) were obtained in moderate yields, using primary and secondary xanthates (Entries 1–6). In the present study, we found that when dilauroyl peroxide (DLP) was dissolved in dichloroethane (DCE) and then added to a boiling solution of substrates **7** and **6** in DCE as reported previously,¹⁰ the outcome of the reaction was not reproducible in some cases. In contrast, portionwise addition of solid DLP to a solution of the substrate in boiling DCE (1.8 mmol of DLP, 0.2 mmol/h) afforded better results. As reported previously a stoichiometric amount of lauroyl peroxide had to be used because the peroxide serves both as an initiator and also as the oxidant in the rearomatization pathway of the process.^{10,12} All xanthates were prepared by reacting the corresponding α -haloesters and the commercially available potassium *O*-ethyl dithiocarbonate.¹⁵ Compound **17** was isolated as a 1.7:1 diastereomeric mixture, where the ratio was determined by ¹H-NMR (Table 1, entry 5).

The tertiary xanthate **13** was also prepared¹⁶ and subjected to the radical reaction (Entry 7). The expected quaternary center (**19**) was constructed, although in low yield. Compound **19** was also successfully prepared by the reaction of **18** with methyl iodide and potassium carbonate (9.0 mmol) in acetonitrile (Scheme 2). Similarly, the quaternary benzyl compound **20** was obtained in 86% yield from **18** by using benzyl bromide.



Scheme 2 Alkylation of **18**. Conditions: (i) **18** (1.0 mmol), K₂CO₃ (9.0 mmol), R–X (4.5 mmol), CH₃CN, r.t.

Having prepared the C2-alkylated derivatives, our next challenges were the *N*-Boc deprotection and the lactamization process to afford the corresponding azepinoindolone derivatives. In the first approach, the intermediate free primary amine **21** was isolated in 88% yield after *N*-Boc deprotection of **5** using trifluoroacetic acid (TFA, 39 mmol) in CH₂Cl₂, at room temperature (Table 2). From this free amine, the seven-membered ring system was constructed under Hogberg's conditions,¹⁷ affording **1** in 38% overall yield (Entry 1, Table 2). The low yield, as well as the need for the toxic reagent sodium cyanide, led us to seek to further optimize this process. Previously, Bernauer and Mahboobi⁸ had isolated some azepinoindolone derivatives as side products in the synthesis of alkyl 3-(2-aminoethyl)indole acetate and Malmalonate. Furthermore, we observed that the aminoester **21**, when in a hot benzene solution, underwent a slow cyclization to the desired azepinoindolone **1** in the presence of *p*-toluenesulfonic acid as a catalyst (Entry 2, Table 2). It was also observed that the crude trifluoroacetate salt **22** was transformed into the azepinoindolone **1** in a suspension of potassium carbonate (9.0 mmol) in methanol, although in low yield (Entry 3, Table 2). The same process afforded **1** in excellent yield and in a shorter time when dichloromethane was used as the deprotection solvent (Entry 4, Table 2). Using

Table 1 C-2 radical oxidative aromatic substitution

Entry ^a	Xanthate	Product	Yield (%) ^b
1			53
2			54
3			49
4			74
5			55
6			62
7			30

^a Conditions: (i) 1.0 mmol of **6**, 2.5 mmol of xanthate, 1.8 mmol of DLP (portionwise addition of solid DLP, 0.2 mmol/h), DCE, 85 °C, 9 h.

^b Isolated yield.

this latter protocol, the deprotection/cyclization sequence could be carried out in a two-step, one purification process to afford the azepinoindolone **1** in excellent yield.

Table 2 Original lactamization strategies (Entry 1–2) and optimization (Entry 3–4)

Entry	Route	Conditions ^a	Yield (% 1) ^d
1	A	i) TFA, CH ₂ Cl ₂ , r.t., 1 h. ^b ii) NaCN, MeOH, 50 °C, 28 h.	38
2	A	i) TFA, CH ₂ Cl ₂ , r.t., 1 h. ^b ii) <i>p</i> -TsOH, benzene, reflux, 28 h.	70
3	B	i) TFA, MeOH, 50 °C, 48 h. ii) K ₂ CO ₃ , MeOH, r.t., 2 h. ^c	45
4	B	i) TFA, CH ₂ Cl ₂ , r.t., 1 h. ii) K ₂ CO ₃ , MeOH, r.t., 2 h. ^c	75

^a All reactions were carried out by using 1.0 mmol of **5** and 39 mmol of TFA. ^b The reaction was treated with K₂CO₃ solution (10 mL, pH = 11) and was extracted with CH₂Cl₂ to isolate **21**. ^c K₂CO₃ (9.0 mmol). ^d Overall yields (Steps i-ii).

The optimized conditions were used to transform the alkylated tryptamine derivatives **14–20** into the corresponding azepinoindolones (Table 3). The indoloazepinone **23** was isolated in 80% yield (43% overall yield from **14**), which is superior to the 27% overall yield achieved previously using a five step synthesis.¹⁸ Compound **24** was isolated in 83% yield from the respective C2-alkylated tryptamine derivative **15**. The primary alcohol **25**, formed *via* the opening of the γ -butyrolactone ring, was isolated in 93% yield from **16** (69% overall yield). Similarly, opening of the γ -valerolactone ring (a mixture of *cis* and *trans*) afforded the secondary alcohol **26** as a 1:1 diastereomeric mixture (as determined by ¹H-NMR) in 50% yield. When the lactamization reaction of the ethylmalonyl derivate **18** was carried out using MeOH as the solvent, the ethyl ester **27b** was obtained in low yield (6% yield); by contrast, the transesterificated methyl ester (**27a**) was isolated in 54% yield. Although the yield of **27a** is moderate, this compound has only been synthesized *via* a multistep procedure previously.⁸ Indeed, **27a** is an important synthetic intermediate in the synthesis of azepinoindole **4**¹⁹ *via* the selective reduction of the amido group using a suitable reducing agent such as borane (BH₃).^{4a,b} Similarly, the quaternary derivatives **28a–b** were obtained from **19**²⁰ in 35% and 10% yield respectively. Under the same conditions totally transesterificated benzyl compound **29** was afforded from **20** in 40% yield (21% overall yield). To avoid mixtures of the transesterification products (**28a–b**), the reaction was carried out using EtOH as the solvent. Under these conditions, the ethyl ester **28b** was isolated in 55% yield.

Interestingly, when the same protocol was used to transform **18** into the ethyl ester **27b** using EtOH as the solvent, the alcohol **30** was isolated as the major product (45% yield) when the reaction

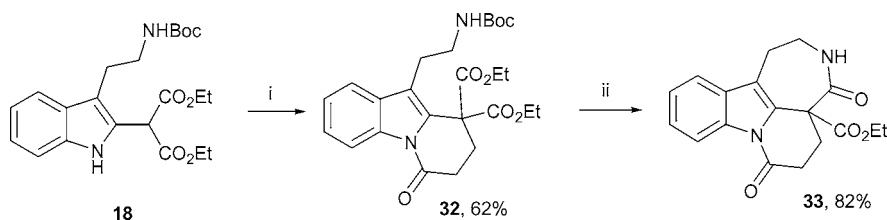
Table 3 Azepinoindolones

23 , 80%	24 , 83%
25 , 93%	26 , 50%
27a , R= Me, 54%	28a , R= Me, 35%
27b , R= Et, 6%	28b , R=Et, 10% (55%) ^b
29 , 40%	30 , R=Et, 45% ^b
	31 , R=Me, 55% ^c

^aConditions: (i) 1.0 mmol of C-2 alkylated tryptamine derivatives (**14–20**), 39 mmol of TFA, CH₂Cl₂, r.t., 1 h. Then CH₂Cl₂ was removed *in vacuo*. (ii) MeOH and K₂CO₃ (9.0 mmol) were added and stirred at r.t. ^bLactamization (Step ii) was carried out by using EtOH as solvent. ^c**31** was isolated from **27a**.

time was increased. The structure of **30** was confirmed by X-ray crystallographic analysis. Furthermore, compound **31** was also detected when MeOH was used as the solvent.²¹ When **27a** was isolated and then reacted with K₂CO₃ (9.0 mmol) in MeOH, **31** was obtained in 55% yield. A similar hydroxylation has been described previously,²² but that reaction entailed application of a strong base such as potassium hexamethyldisilazide, followed by the addition of triethylphosphite, and finally bubbling with anhydrous oxygen gas. Similar hydroxylation reactions have been observed when some homophthalimides were exposed to air.²³

The synthesis of the Me-ester derivative of **33** was previously reported by Kerr,^{2a} and this compound was specified as a key intermediate in the synthesis of the troncarpine alkaloid **2**. A straightforward, synthesis of **33** could be achieved by the double alkylative annulation of the malonyl derivative **18** with ethyl acrylate and NaH to afford **32** in moderate yield (Scheme 3), followed by *N*-Boc deprotection/lactamization under the above mentioned conditions to give **33** containing the troncarpine



Scheme 3 New synthesis of the tetracyclic core of tronocarpine (**2**). Conditions: (i) ethyl acrylate (4.5 mmol), NaH (2.5 mmol), THF, r.t., 16h. (ii) a) TFA (39 mmol), CH₂Cl₂, r.t., 2 h; b) K₂CO₃ (9.0 mmol), MeOH, r.t., 4 h.

ABCD ring system in good yield. Thus, **33** was obtained in 31.5% overall yield in a three-step synthetic sequence from the *N*-Boc protected tryptamine. The structure of **33** was confirmed by X-ray crystallographic analysis.

Conclusion

In summary, a short and practical route to the azepinoindolone system, involving an intermolecular C-2 radical oxidative aromatic substitution of the *N*-Boc protected tryptamine, followed by an *N*-Boc deprotection/lactamization reaction process, is described. The expedient synthesis of the ABCD ring system of tronocarpine alkaloids underscores the synthetic potential of the methodology described herein. A straightforward hydroxylation reaction of the malonyl derivative of the azepinoindolone under K₂CO₃ air conditions was also described. We are currently investigating the application of this protocol in the synthesis of more complex natural products.

Experimental

General details

¹H NMR spectra were recorded on Varian Gemini-200 MHz and Eclipse 300 MHz JEOL spectrometers in deuterated chloroform (CDCl₃) solutions with internal standard TMS (0 ppm) or in deuterated dimethyl sulfoxide (DMSO-d₆), and the chemical shifts were reported in parts per million (δ/ppm). The peak patterns are indicated as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). ¹³C NMR spectra were recorded at 50 MHz and 75 MHz on the same instruments. Assignments of ¹³C spectra were performed by DEPT experiments. IR spectra were collected on a FT-IR Tensor 27 Bruker spectrometer. Mass spectra were recorded on a JEOL JEM-AX505HA spectrometer by electronic impact (EI) of lower resolution at 70 eV. Elemental analyses were determined on a CE-440 Elemental analyzer (Exeter analytical, INC). The X-ray crystallography was carried out on a Bruker Smart Apex CCD diffractometer. Flash column chromatography was carried out with silica gel 60 (230–400 mesh ASTM) from Macherey-Nagel GmbH & Co.

Experimental procedure for xanthates

A solution of the corresponding halide (1.0 mmol) in dry acetonitrile (2 mL/mmol) was cooled at 0 °C, and potassium *O*-ethyl dithiocarbonate (0.19 g, 1.2 mmol) was added portionwise. The suspension was warmed to room temperature and stirred for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure

and the crude residue was diluted with CH₂Cl₂, and washed several times with H₂O and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane to hexane:EtOAc 95:5), to give the desired xanthates **7**, **8**, **10**–**12**.

Ethyl 2-(ethoxythiocarbonylthio)acetate (7)^{15c}. From ethyl 2-bromoacetate as a yellow oil, yield 96%. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.65 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H).

Ethyl 2-(ethoxythiocarbonylthio)propanoate (8)^{15b}. From ethyl 2-bromopropanoate as a yellow oil, yield 98%. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 4.2 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H).

α-2-(Ethoxythiocarbonylthio)-γ-butyrolactone (10)^{15a}. From α-bromo-γ-butyrolactone as a orange oil, yield 67%. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.37–2.51 (m, 1H), 2.84–2.95 (m, 1H), 4.32–4.54 (m, 3H), 4.68 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H).

α-2-(Ethoxythiocarbonylthio)-γ-valerolactone (11, mixture of *cis* and *trans*). From α-bromo-γ-valerolactone as a yellow oil, yield 77%. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.41–1.51 (m, CH₃-CH₂O and CH₃-C_γ), 1.92–2.10 (m, C_β-H), 2.91–3.04 (m, C_β-H), 4.56–4.70 (m, C_γ-H, C_α-H and CH₃-CH₂O).

Diethyl 2-(ethoxythiocarbonylthio)malonate (12)^{15b,16}. From diethyl chloromalonate as a yellow oil, yield 90%. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.65 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H).

Experimental procedure for methyl 2-(ethoxythiocarbonylthio)butyrate (9)

Dry methanol (0.08 mL, 2.0 mmol) was cooled at 0 °C, and commercial 2-bromobutyryl bromide (0.12 mL, 1.0 mmol) was added dropwise. The solution was heated at room temperature and stirred for 2 h. The remaining MeOH was removed under reduced pressure and dry acetonitrile (2.0 mL) was added and cooled at 0 °C, and potassium *O*-ethyl dithiocarbonate (0.19 g, 1.2 mmol) was added portionwise. The suspension was heated at room temperature and stirred for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was diluted with CH₂Cl₂, and washed with H₂O and brine. The organic layer was dried with anhydrous Na₂SO₄ then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane:EtOAc 95:5), to furnish the desired xanthate **9**, as a yellow

oil, 80% yield. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.83–2.07 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.60–4.67 (m, 2H).

Experimental procedure for diethyl 2-(ethoxythiocarbonylthio)malonate (13)¹⁶

To a solution of **12** (0.28 g, 1.0 mmol) in acetone (2.0 mL/mmol) was added iodomethane (0.3 mL, 5.0 mmol) and K₂CO₃ (0.21 g, 1.5 mmol) and the suspension was stirred for 5 h at room temperature. Then the solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was dissolved in CH₂Cl₂, and washed with H₂O and brine. The organic layer was dried with anhydrous Na₂SO₄ then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane:EtOAc 90:10), to furnish the desired xanthate **13**, as a yellow oil, 87% yield. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.61 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H).

Experimental procedure to C-2 radical oxidative aromatic substitution

To a refluxing solution of the xanthate **7–13** (2.5 mmol) and *N*-Boc tryptamine **6** (0.26 g, 1.0 mmol) in degassed 1,2-dichloroethane (4 mL), solid DLP was added portionwise (0.72 g, 1.8 mmol of DLP (0.08 g/h)). The reaction was monitored by TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane, hexane:EtOAc 90:10 to 80:20), to furnish the desired C-2 alkylated tryptamine derivatives **5** and **14–19**.

Ethyl 2-(3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl)-1H-indol-2-yl)-acetate (5). Brown solid M.p. 120 °C, yield 53%. IR (KBr cm⁻¹) 3320, 3261, 2975, 2926, 1729, 1678, 1532; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.91 (brs, 2H), 3.37 (brs, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.67 (brs, 1H, -NH₂Boc), 7.06–7.19 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.68 (brs, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 170.6, 156.0, 135.7, 127.9, 127.6, 121.9, 119.4, 118.4, 110.8, 110.4, 79.0, 61.4, 41.0, 31.7, 28.4, 24.5, 14.1; MS (EI) *m/z* 346 (M⁺, 25%), 216 (M⁺ – 130, 100%).

Ethyl 2-(3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl)-1H-indol-2-yl)-propanoate (14). Yellow oil, yield 54%. IR (film cm⁻¹) 3385, 2978, 2934, 1715, 1694, 1510, 1459; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.84–3.03 (m, 2H), 3.40 (brs, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.07–4.26 (m, 2H), 4.68 (brs, 1H, -NH₂Boc), 7.06–7.19 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.59 (brs, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 174.2, 155.9, 135.6, 133.5, 127.9, 121.9, 119.4, 118.5, 110.9, 109.3, 79.0, 61.3, 41.0, 36.8, 28.4, 24.6, 19.0, 14.1; MS (EI) *m/z* 360 (M⁺, 35%), 230 (M⁺ – 130, 100%).

Methyl 2-(3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl)-1H-indol-2-yl)butanoate (15). Orange solid M.p. 119 °C, yield 49%. IR (KBr cm⁻¹) 3402, 3285, 2973, 2928, 1723, 1690, 1526, 1457; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.80–2.16 (m, 2H), 2.83–3.02 (m, 2H), 3.37–3.43 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.68 (brs, 1H,

-NH₂Boc), 7.06–7.20 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (brs, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 174.2, 155.9, 135.7, 131.8, 127.8, 122.0, 119.5, 118.6, 110.9, 110.4, 79.0, 52.3, 44.1, 41.0, 28.4, 27.0, 24.6, 11.9; MS (EI) *m/z* 360 (M⁺ 20%), 230 (M⁺ – 130, 100%).

tert-Butyl 2-(2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1H-indol-3-yl)ethylcarbamate (16). Orange solid M.p. 70 °C, yield 74%. IR (KBr cm⁻¹) 3356, 2976, 2930, 1766, 1688, 1515, 1458; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.42 (s, 9H), 2.40–2.54 (m, 1H), 2.8–2.95 (m, 3H), 3.26–3.47 (m, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.29–4.50 (m, 2H), 4.8 (brs, 1H, -NH₂Boc), 7.06–7.19 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.86 (brs, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 176.9, 156.1, 135.7, 129.4, 127.9, 122.2, 119.6, 118.3, 111.4, 111.2, 79.1, 67.0, 41.0, 37.9, 30.6, 28.4, 24.9; MS (EI) *m/z* 344 (M⁺, 12%), 214 (M⁺ – 130, 100%).

tert-Butyl 2-(2-(5-methyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1H-indol-3-yl)ethylcarbamate (17, mixture of diastereomers). White solid M.p. 74 °C, yield 55%. IR (KBr cm⁻¹) 3341, 2978, 2932, 1764, 1688, 1514, 1457; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.43–1.50 (C(CH₃)₃ and CH₃-C_γ), 1.98–2.10 (m, C_β-H), 2.45–2.66 (m, C_β-H), 2.90–2.98 (m, CH₂-C₃indole), 3.27–3.40 (m, CH₂-NH₂Boc), 4.20–4.32 (m, C_γ-H), 4.53–4.88 (m, C_α-H and NH₂Boc), 7.06–7.19 (m, Ar-H), 7.29–7.32 (m, Ar-H), 7.52 (d, *J* = 7.8, Ar-H), 8.7 (brs, NH), 8.85 (brs, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 176.6 + 176.5, 156.1, 135.71 + 135.65, 129.8, 129.5, 128.0 + 127.9, 122.2, 119.63 + 119.58, 118.38 + 118.29, 111.21 + 111.15, 79.1 + 77.2, 75.9 + 75.5, 40.9, 40.0, 38.7, 37.1, 36.2, 28.4, 25.0, 20.92 + 20.86, 20.5; MS (EI) *m/z* 358 (M⁺, 5%), 228 (M⁺ – 130, 100%).

Diethyl 2-(3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl)-1H-indol-2-yl)malonate (18). Brown solid M.p. 118 °C, yield 62%. IR (KBr cm⁻¹) 3387, 2981, 2934, 1756, 1721, 1686, 1513, 1456; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.4 (brs, 2H), 4.16–4.33 (m, 4H), 4.73 (brs, 1H, -NH₂Boc), 4.95 (s, 1H), 7.07–7.23 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.93 (brs, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 167.3, 156.0, 136.0, 127.5, 125.7, 122.6, 119.6, 118.9, 112.3, 111.2, 79.1, 62.4, 49.2, 41.0, 28.4, 24.7, 14.0; MS (EI) *m/z* 418 (M⁺, 20%), 288 (M⁺ – 130, 100%).

Diethyl 2-(3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl)-1H-indol-2-yl)-2-methylmalonate (19). Yellow oil, yield 30%. IR (film cm⁻¹) 3351, 3310, 2984, 2912, 1733, 1679, 1527; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.92 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.33–3.40 (m, 2H), 4.17–4.36 (m, 4H), 4.64 (brs, 1H, -NH₂Boc), 7.09 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.68 (brs, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 170.9, 155.8, 134.5, 130.8, 128.5, 122.2, 119.5, 119.0, 111.1, 109.7, 79.0, 62.3, 54.0, 40.6, 28.4, 25.1, 24.1, 13.9; MS (EI) *m/z* 432 (M⁺, 20%), 302 (M⁺ – 130, 100%).

Experimental procedure for the alkylation of 18

To a solution of the diethyl malonate **18** (0.42 g, 1.0 mmol) and alkyl halide compound (4.5 mmol) in dry CH₃CN (8.0 mL), K₂CO₃ (1.2 g, 9.0 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 20 h. The solvent was removed under

reduced pressure and the crude residue was dissolved in EtOAc, and washed with H₂O and brine. The organic layer was dried with anhydrous Na₂SO₄ then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane:EtOAc 90:10 to 80:20), to furnish the desired alkylated compounds **19** in 71% yield (spectroscopy was described above) and **20**.

Diethyl 2-(3-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl)-1*H*-indol-2-yl)-2-benzylmalonate (20). Yellow oil, yield 86%. IR (film cm⁻¹) 3420, 2977, 2935, 1724, 1578, 1502, 1454; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.95–3.00 (m, 2H), 3.36–3.43 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.08–4.40 (m, 4H), 4.65 (brs, 1H, -*NHBoc*), 6.64–6.67 (m, 2H), 7.00–7.20 (m, 6H), 7.68–7.71 (m, 1H), 10.02 (brs, 1H, *NH*); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.6, 155.8, 135.1, 134.2, 129.5, 129.46, 128.1, 128.0, 127.2, 121.9, 119.3, 119.1, 111.3, 109.4, 79.0, 62.2, 58.9, 43.6, 40.5, 28.4, 25.2, 14.0; MS (EI) *m/z* 508 (M⁺, 20%), 91 (M⁺ – 417, 100%).

Experimental procedure for the preparation of azepino[4,5-*b*]indolone derivatives

To a solution of the corresponding C-2 alkylated tryptamine derivatives **5**, **14–20** (1.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) trifluoroacetic acid (3.0 mL, 39 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature for 1 h. After the consumption of the starting material, as shown by TLC, the solvent and the remaining TFA were removed under reduced pressure and the crude residue was dissolved in dry methanol (10 mL) and K₂CO₃ (1.2 g, 9.0 mmol) was added. The suspension was stirred at room temperature. After the consumption of the starting material, as shown by TLC, the solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was dissolved in EtOAc and washed with H₂O and brine. The organic layer was dried with anhydrous Na₂SO₄ then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc:hexane 80:20 to EtOAc), to furnish the desired azepinoindolones **1**, **23–26**, **28** and **29**.

2,3,5,6-Tetrahydroazepino[4,5-*b*]indol-4(1*H*)-one (1). Brown solid M.p. 225 °C (dec.) (lit.⁸ >230 °C (dec.)), yield 75%. IR (KBr cm⁻¹) 3293, 3241, 3078, 2971, 2938, 2886, 1732, 1655, 1465; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 2.74–2.77 (m, 2H), 3.50–3.56 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 6.94 (dt, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dt, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (brt, *J* = 6.7 Hz, 1H, *NHC* = 0), 10.77 (s, 1H, *NH*); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 172.3, 134.7, 128.3, 126.9, 120.7, 118.4, 117.3, 110.5, 108.0, 39.2, 35.0, 25.6; MS (EI) *m/z* 200 (M⁺, 30%). C₁₂H₁₂N₂O (200.09) calc. C(71.98), H(6.04), N(13.99) found. C(71.43), H(6.21), N(13.21).

5-Methyl-2,3,5,6-tetrahydroazepino[4,5-*b*]indol-4(1*H*)-one (23). White solid M.p. 219 °C, yield 80%. IR (KBr cm⁻¹) 3293, 3078, 2971, 2938, 2886, 1732, 1655, 1456; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.71–2.86 (m, 2H), 3.34–3.40 (m, plus large overlapping H₂O peak), 3.68–3.79 (m, 1H), 4.23–4.29 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 3 Hz, 2H), 7.75 (brt, *J* = 6.6 Hz, 1H, *NHC* = 0), 10.59 (s, 1H, *NH*); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 174.4, 134.8, 131.2, 128.4, 120.6, 118.5, 117.3, 110.9, 107.8, 38.6, 36.2,

25.9, 13.8; MS (EI) *m/z* 214 (M⁺, 100%). C₁₃H₁₄N₂O (214.11) calc. C(72.87), H(6.59), N(13.07); found. C(71.33), H(6.74), N(11.99).

5-Ethyl-2,3,5,6-tetrahydroazepino[4,5-*b*]indol-4(1*H*)-one (24). White solid M.p. 236 °C, yield 83%. IR (KBr cm⁻¹) 3227, 3075, 2969, 2888, 1658, 1458; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.89–2.10 (m, 2H), 2.72–2.85 (m, 2H), 3.50 (m, plus large overlapping H₂O peak), 3.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.94 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (brt, *J* = 6.6 Hz, 1H, *NHC* = 0), 10.6 (s, 1H, *NH*); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 173.7, 135.0, 131.1, 128.3, 120.9, 118.5, 117.5, 110.8, 108.1, 46.5, 38.7, 25.8, 24.1, 12.9; MS (EI) *m/z* 228 (M⁺, 100%). C₁₄H₁₆N₂O (228.13) calc. C(73.66), H(7.06), N(12.28) found. C(73.28), H(7.12), N(11.88).

5-(2-Hydroxyethyl)-2,3,5,6-tetrahydroazepino[4,5-*b*]indol-4(1*H*)-one (25). White solid M.p. 210 °C, yield 93%. IR (KBr cm⁻¹) 3394, 3333, 3214, 3098, 2950, 2889, 1646, 1459, 1426; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 2.05–2.26 (m, 2H), 2.78–2.82 (m, 2H), 3.4–3.7 (m, 4H), 4.18–4.164 (m, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, *OH*), 6.95 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.29–7.35 (m, 2H), 7.73 (brt, *J* = 6.3 Hz, 1H, *NHC* = 0), 10.6 (s, 1H, *NH*); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 173.6, 134.9, 130.6, 128.3, 120.7, 118.5, 117.3, 110.9, 108.0, 59.2, 39.8, 38.6, 32.7, 25.8; MS (EI) *m/z* 244 (M⁺, 100%). C₁₄H₁₆N₂O₂ (244.12) calc. C(68.83), H(6.60), N(11.47) found C(68.44), H(6.59), N(11.12).

5-(2-Hydroxypropyl)-2,3,5,6-tetrahydroazepino[4,5-*b*]indol-4(1*H*)-one (26, mixture of diastereomers). White solid M.p. 90 °C, yield 50%. IR (KBr cm⁻¹) 3357, 3304, 3059, 2965, 2924, 1651, 1459; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 1.15–1.20 (m, CH₃-CH(OH)), 1.86–2.20 (m, CH₂-CH(OH)CH₃), 2.80–2.81 (m, C₁-H₂), 3.40–3.60 (m, CH₂-NH-C=O and C₅-H), 4.29–4.33 (m, CH(OH)CH₃), 4.60 (d, *J* = 5.1 Hz, *OH*), 4.66 (d, *J* = 5.1 Hz, *OH*), 6.92–7.06 (m, Ar-H), 7.28–7.35 (m, Ar-H), 7.70–7.75 (m, *NHC* = 0), 10.54 (s, *NH*), 10.59 (s, *NH*); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 174.1 + 173.6, 135.0 + 134.9, 130.8 + 130.7, 128.4 + 128.3, 120.8 + 120.6, 118.5, 117.4 + 117.2, 110.9 + 110.8, 108.1 + 107.7, 64.2, 41.3, 38.8, 38.5, 38.1, 25.9 + 25.8, 24.5 + 23.5; MS (EI) *m/z* 258 (M⁺, 100%). C₁₅H₁₈N₂O₂ (258.14) calc. C(69.74), H(7.02), N(10.84) found. C(68.02), H(7.28), N(9.73).

Methyl 5-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indole-5-carboxylate (28a). White solid M.p. 280 °C (dec.), yield 35%. IR (KBr cm⁻¹) 3349, 2963, 2899, 1731, 1650, 1457; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 1.80 (s, 3H), 2.71–2.90 (m, 2H), 3.18–3.36 (m, 2H, plus large overlapping H₂O peak), 3.65 (s, 3H), 6.98 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dt, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.33–7.40 (m, 2H), 8.04 (brt, *J* = 6.3 Hz, 1H, *NHC* = 0), 10.73 (brs, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm: 173.1, 170.3, 135.2, 128.9, 127.8, 121.6, 118.6, 117.9, 111.1, 110.1, 53.2, 52.9, 38.3, 25.8, 21.4; MS (EI) *m/z* 272 (M⁺, 100%). C₁₅H₁₆N₂O₃ (272.12) calc. C(66.16), H(5.92), N(10.29) found. C(65.57), H(5.93), N(10.59).

Ethyl 5-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indole-5-carboxylate (28b). White solid M.p. 232 °C, yield 10% (55% yield when EtOH was used as the solvent). IR (KBr cm⁻¹) 3418, 3220, 3100, 2958, 2922, 2853, 1709, 1673, 1456; ¹H-NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 1.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.71–2.90 (m, 2H), 3.35 (m, 2H, plus large overlapping H₂O peak), 4.08–4.19 (m, 2H), 6.97 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.09 (dt, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.33–7.40 (m, 2H), 8.01 (brt, $J = 6.6$ Hz, 1H, $NHC=O$), 10.70 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 172.5, 170.3, 135.1, 128.9, 127.9, 121.5, 118.6, 117.9, 111.1, 110.1, 61.4, 53.2, 38.2, 25.8, 21.3, 13.8; MS (EI) m/z 286 (M^+ , 100%). C₁₆H₁₈N₂O₃ (286.13) calc. C(67.12), H(6.34), N(9.78) found. C(66.90), H(6.51), N(9.31).

Methyl 5-benzyl-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indole-5-carboxylate (29). White solid M.p 234 °C, yield 40%. IR (KBr cm^{-1}) 3372, 3274, 3208, 3033, 2928, 1720, 1652, 1455; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 2.07–2.16 (m, 1H), 2.60–2.66 (m, 2H), 2.84–2.91 (m, 1H), 3.53–3.74 (m, 5H), 6.79–7.12 (m, 7H), 7.32–7.35 (m, 2H), 8.11–8.15 (m, 1H, $NHC=O$), 10.86 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 170.6, 136.4, 135.6, 129.7, 128.2, 127.6, 127.4, 126.6, 121.6, 118.5, 117.8, 113.7, 111.0, 62.4, 52.5, 42.0, 39.4, 24.7; MS (EI) m/z 348 (M^+ , 40%), 257 ($M^+ - 91$, 90%).

Experimental procedure for azepinoindolecarboxylates (27a–b)

To a solution of **18** (0.42 g, 1.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) trifluoroacetic acid (3 mL, 39 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature for 1 h. The solvent and the remaining TFA were removed under reduced pressure and the crude residue was dissolved in dry methanol (10 mL) and K₂CO₃ (1.2 g, 9.0 mmol) was added. The suspension was stirred at room temperature for 40 min.²¹ Then EtOAc (10 mL) was added and washed with H₂O and brine. The organic layer was dried with anhydrous Na₂SO₄ and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc:hexane, 80:20), to furnish the desired azepinoindolecarboxylates **27a–b**.

Methyl 4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indole-5-carboxylate (27a). White solid M.p. 190 °C (dec.) (lit.⁸ 190 °C dec.), yield 54%. IR (KBr cm^{-1}) 3370, 3156, 3069, 2948, 2900, 1726, 1657, 1466; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 2.68–2.88 (m, 2H), 3.34–3.39 (m, 2H, plus large overlapping H₂O peak), 3.71 (s, 3H), 4.78 (s, 1H), 6.96–7.01 (m, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.33 (dt, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (brt, $J = 6.3$ Hz, 1H, $NHC=O$), 10.85 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 168.7, 168.2, 135.1, 127.7, 124.6, 121.6, 118.6, 117.9, 110.9, 110.0, 53.3, 52.8, 38.6, 25.4; MS (EI) m/z 258 (M^+ , 100%). C₁₄H₁₄N₂O₃ (258.1) calc. C(65.11), H(5.46), N(10.85) found. C(65.00), H(5.78), N(9.99).

Ethyl 4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indole-5-carboxylate (27b). White solid M.p. 180 °C, yield 6%. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.68–2.88 (m, 2H), 3.34–3.40 (m, 2H, plus overlapping H₂O peak), 4.10–4.26 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.95–7.01 (m, 1H), 7.06–7.12 (m, 1H), 7.33 (dt, $J = 8.1$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03 (brt, $J = 6.3$ Hz, 1H, $NHC=O$), 10.8 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 168.3, 168.2, 135.2, 127.8, 124.7, 121.6, 118.6, 117.9, 110.9, 110.0, 61.6, 53.5, 38.5, 25.4, 13.9.

Experimental procedure for 5-hydroxyazepinoindolone derivatives (30–31)

30. To a solution of **18** (0.42 g, 1.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) trifluoroacetic acid (3 mL, 39 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature for 1 h. After the consumption of **18**, as shown by TLC, the solvent and the remaining TFA were removed under reduced pressure and the crude residue was dissolved in dry EtOH (10 mL) and K₂CO₃ (1.2 g, 9.0 mmol) was added. The suspension was stirred for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was dissolved in EtOAc (10 mL), and washed with H₂O and brine. The organic layer was dried with anhydrous Na₂SO₄ then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc:hexane, 60:40), to furnish the desired azepinoindolone **30**.

31. To a solution of azepinoindolone **27a** (0.26 g, 1.0 mmol) in dry MeOH (10 mL) K₂CO₃ (1.2 g, 9.0 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was dissolved in EtOAc (10 mL), and washed with H₂O and brine. The organic layer was dried with anhydrous Na₂SO₄ then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc:hexane, 70:30), to furnish the desired azepinoindolone **31**.

Ethyl 5-hydroxy-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indole-5-carboxylate (30). White solid M.p. 192 °C, yield 45%. IR (KBr cm^{-1}) 3360, 3227, 3104, 2928, 1736, 1674, 1460; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.93–3.07 (m, 2H), 3.50–3.84 (m, 2H), 4.17–4.33 (m, 2H), 5.56 (s, 1H, OH), 6.65 (brt, $J = 6.3$ Hz, 1H, $NHC=O$), 7.08–7.14 (m, 1H), 7.20–7.25 (m, 1H), 7.38 (brd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.67 (brs, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 170.9, 168.8, 135.0, 128.0, 127.2, 123.0, 119.6, 118.5, 111.3, 110.8, 75.3, 62.7, 40.1, 25.3, 13.9; MS (EI) m/z 288 (M^+ , 25%), 215 ($M^+ - 73$, 100%). C₁₅H₁₆N₂O₄ (288.11) calc. C(62.49), H(5.59), N(9.72) found. C(62.82), H(5.78), N(8.71).

Methyl 5-hydroxy-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indole-5-carboxylate (31). White solid M.p. 220 °C (dec.), yield 55%. IR (KBr cm^{-1}) 3385, 3349, 2924, 2855, 1734, 1669, 1452; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 2.71–2.93 (m, 2H), 3.24–3.47 (m, 2H, plus overlapping H₂O peak), 3.68 (s, 3H), 6.35 (s, 1H, OH), 6.97 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.08 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.36–7.41 (m, 2H), 8.63 (brt, $J = 6.6$ Hz, 1H, $NHC=O$), 10.87 (brs, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 169.9, 169.9, 135.0, 128.3, 127.5, 121.7, 118.5, 118.1, 111.6, 109.5, 75.4, 53.0, 38.7, 25.2; MS (EI) m/z 274 (M^+ , 25%), 215 ($M^+ - 59$, 100%). C₁₄H₁₄N₂O₄ (272.1) calc. C(61.31), H(5.14), N(10.21) found. C(61.34), H(5.33), N(9.77).

Crystallographic data for 30

Crystal structure analysis of **30** (solved by R. A. Toscano): C₁₅H₁₆N₂O₄, Fw = 288.30, colorless, 0.246 × 0.204 × 0.128 mm³, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 10.739(1)$, $b = 11.193(2)$, $c = 12.161(2)$ Å, $\alpha = 93.177(2)^\circ$, $\beta = 97.768(2)^\circ$, $\gamma = 109.836(2)^\circ$, $V = 1354.4(3)$ Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.414$ Mg/m³, $\mu = 0.104$ mm⁻¹, 14856 Reflections were measured on a Bruker Smart Apex CCD diffractometer

with area detector (graphite monochromator, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) up to a resolution of $(\sin \theta/\lambda)_{\max} = 0.83 \text{ \AA}^{-1}$ at a temperature of $25.0 \text{ }^\circ\text{C}$. The reflections were corrected for absorption and scaled on the basis of multiple measured reflections with empirical method. (0.9880–0.9648 correction range) 4968 Reflections were unique ($R_{\text{int}} = 0.0370$). The structure was solved with Direct Methods (program SHELXS-97) and refined with SHELXL-97 against F^2 of all reflections. Non hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. All hydrogen atoms were located in difference Fourier maps. Methyl and phenyl hydrogen atoms were refined with a riding model; all other hydrogen atoms were refined freely with isotropic displacement parameters. 139 Parameters were refined with no restraints. $R1/wR2[I > 2\sigma(I)]: 0.0511/0.1195$. $R1/wR2[\text{all refl.}]: 0.678/0.1281$, $S = 1.037$. The maximum residual electron density peak has a height of 0.469 and $-0.356 \text{ e \AA}^{-3}$.

Diethyl 10-(2-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl)-6-oxo-7,8-dihydropyridol[1,2-*a*]indole-9,(6*H*)-dicarboxylate (32)

To a solution of **18** (0.42 g, 1.0 mmol) in dry THF (6.0 mL) NaH (0.06 g, 2.5 mmol) and ethyl acrylate (0.49 mL, 4.5 mmol) were added. The solution was stirred at room temperature over 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude was dissolved in EtOAc (10 mL) and washed with H_2O and brine. The organic layer was dried with anhydrous Na_2SO_4 then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane:EtOAc, 90:10 to 80:20), to furnish the desired dicarboxylated derivative **32**, as a yellow oil, 62% yield. IR (layer cm^{-1}) 3456, 3021, 2983, 2935, 2872, 1728, 1705, 1607, 1508, 1457; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.31 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 6H), 1.45 (brs, 9H), 2.68–2.73 (m, 2H), 2.80–2.88 (m, 4H), 3.45 (brs, 2H), 4.24–4.38 (m, 4H), 4.87 (brs, 1H, *NH*-Boc), 7.30–7.40 (m, 2H), 7.66–7.68 (m, 1H), 8.51 (bd, $J = 7.5$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 169.0, 167.6, 156.0, 134.5, 130.0, 128.9, 125.8, 124.2, 119.4, 119.2, 116.8, 79.2, 62.9, 55.5, 39.4, 30.9, 29.7, 28.4, 25.3, 13.9; MS (EI) m/z 472 (M^+ , 45%), 416 ($\text{M}^+ - 56$, 50%), 342 ($\text{M}^+ - 130$, 100%).

Ethyl 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-pyridol[3,2,1-*e,f*]azepino[4,5-*b*]indol-4-on-4a-carboxylate (33)

To a solution of **32** (0.47 g, 1.0 mmol) in dry CH_2Cl_2 (15 mL) trifluoroacetic acid (3 mL, 39 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature over 2 h. Then the solvent and the remaining TFA were removed under reduced pressure and the crude residue was dissolved in dry methanol (15 mL) and K_2CO_3 (1.2 g, 9.0 mmol) was added. The suspension was stirred at room temperature over 4 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue dissolved in EtOAc, and washed with H_2O and brine. The organic layer was dried with anhydrous Na_2SO_4 and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc:hexane, 50:50), to furnish the desired compound **33**, as a white solid M.p. $258 \text{ }^\circ\text{C}$, yield 82%. IR (KBr cm^{-1}) 3382, 2980, 2925, 2856, 1731, 1699, 1656, 1453; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ/ppm : 1.17 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 2.33–2.37 (m, 1H), 2.54–2.96 (m, 5H), 3.32 (m, 2H, plus overlapping H_2O peak), 4.15–4.30 (m, 2H), 7.28–7.40 (m, 2H), 7.52–7.54 (m, 1H), 8.30 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, *NHC=O*),

8.36 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ/ppm : 170.4, 168.2, 167.9, 133.7, 129.3, 127.5, 125.5, 123.9, 118.7, 118.0, 115.8, 62.4, 53.0, 37.3, 29.7, 28.4, 25.6, 13.9; MS (EI) m/z 326 (M^+ , 60%), 253 ($\text{M}^+ - 73$, 100%); $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (326.13) calc. C(66.25), H(5.56), N(8.58) found. C(65.87), H(5.79), N(8.15).

Crystallographic data of 33

Crystal structure analysis of **33** (solved by R. A. Toscano): $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, Fw = 326.34, colorless, $0.482 \times 0.298 \times 0.172 \text{ mm}^3$, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 9.752(2)$, $b = 17.835(3)$, $c = 8.839(1) \text{ \AA}$, $\beta = 90.635(2)^\circ$, $V = 1537.2(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.410 \text{ Mg/m}^3$, $\mu = 0.101 \text{ mm}^{-1}$, 12291 Reflections were measured on a Bruker Smart Apex CCD diffractometer with area detector (graphite monochromator, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) up to a resolution of $(\sin \theta/\lambda)_{\max} = 0.83 \text{ \AA}^{-1}$ at a temperature of $25.0 \text{ }^\circ\text{C}$. The reflections were corrected for absorption and scaled on the basis of multiple measured reflections with empirical method. (0.9832–0.9566 correction range) 2819 Reflections were unique ($R_{\text{int}} = 0.0654$). The structure was solved with Direct Methods (program SHELXS-97) and refined with SHELXL-97 against F^2 of all reflections. Non hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. All hydrogen atoms were located in difference Fourier maps. Methyl and phenyl hydrogen atoms were refined with a riding model; all other hydrogen atoms were refined freely with isotropic displacement parameters. 171 Parameters were refined with no restraints. $R1/wR2[I > 2\sigma(I)]: 0.0378/0.0751$. $R1/wR2[\text{all refl.}]: 0.616/0.0817$, $S = 0.917$. The maximum residual electron density peak has a height of 0.15 and $-0.112 \text{ e \AA}^{-3}$.

Acknowledgements

Financial support from the DGAPA, UNAM (project PAPIIT-IN213407) is gratefully acknowledged. We also thank R. Patiño, A. Peña, E. Huerta and E. Hernandez, L. Velasco, and J. Pérez for technical support and Dr. A. Toscano for X-ray crystallography. Paul E. Reyes-Gutiérrez and Rubén O. Torres-Ochoa are CONACyT Graduate Scholarship holders.

References

- 1 D. J. Newman, G. M. Cragg and K. M. Snader, *J. Nat. Prod.*, 2003, **66**, 1022.
- 2 (a) J. Magolan and M. A. Kerr, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4561; (b) T.-S. Kam, K.-M. Sim and T.-M. Lim, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 2733.
- 3 (a) B. Irlinger, A. Bartsch, H.-J. Kramer, P. Mayser and W. Steglish, *Helv. Chim. Acta*, 2005, **88**, 1472; (b) P. Mayser, M. Wenzel, H.-J. Kramer, B. L. J. Kindler, P. Spiteller and G. Haase, *Med. Mycology*, 2007, **45**, 519; (c) K. Zuther, P. Mayser, U. Hettwer, W. Wu, P. Spiteller, B. L. J. Kindler, P. Karlovsky, C. W. Basse and J. Schirawski, *Mol. Microbiol.*, 2008, **68**, 152.
- 4 (a) WO 02/24700 (*Chem. Abstr.* 2002, **136**, 279440p); (b) WO 02/24701 (*Chem. Abstr.* 2002, **136**, 279356r); (c) J. Kraxner, H. Hubner and P. Gmeiner, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **333**, 287.
- 5 (a) G. Asche, H. Kunz, H. Nar, H. Koppen, H. Breim, K.-H. Pook, P. W. Schiller, N. N. Chung, C. Lemieux and F. Esser, *J. Peptide Res.*, 1998, **51**, 323; (b) F. Esser, A. Carpy, H. Briem, H. Koppen and K.-H. Pook, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1995, **45**, 540.
- 6 K. Freter, *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, **721**, 101.
- 7 H.-J. Teuber, D. Cornelius and U. Wolker, *Liebigs Ann. Chem.*, 1966, **696**, 116.
- 8 S. Mahboobi and K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta*, 1988, **71**, 2034.
- 9 R. L. Parsons, J. D. Berk and M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 7482.

- 10 (a) Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montaño and L. D. Miranda, *Chem. Commun.*, 2003, 2316; (b) M. A. Guerrero and L. D. Miranda, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 2517.
- 11 (a) B. Quiclet-Sire and S. Z. Zard, *Chem.–Eur. J.*, 2006, **12**, 6002; (b) S. Z. Zard, in *Radicals in Organic Synthesis*, ed. P. Renaud and M. Sibi, Wiley VCH, Weinheim, 2001, pp. 90–108.
- 12 (a) For the oxidative mechanism see also: S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 205; (b) E. Bacqué, M. E. Qacemi and S. Z. Zard, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3671; (c) C. Moutrille and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 4631; (d) F. Gagosz and S. Z. Zard, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4345; (e) J. Axon, L. Boiteau, J. Boivin, J. E. Forbes and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 1719; (f) A. Liard, B. Quiclet-Sire, R. N. Saicic and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1759; (g) N. Cholleton and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 7295; (h) T.-M. Ly, B. Quiclet-Sire, B. Sortais and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 2533.
- 13 T. Kaoudi, B. Quiclet-Sire, S. Seguin and S. Z. Zard, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 732.
- 14 K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, M. Bella and S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 12888.
- 15 (a) B. Quiclet-Sire, B. Sortais and S. Z. Zard, *Synlett*, 2002, **6**, 903; (b) WO 98/58974 (*Chem. Abstr.* 1999, **130**, 82018b); (c) J. Boivin, J. Pothier, L. Ramos and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 9239.
- 16 S. Fabre, X. Vila and S. Z. Zard, *Chem. Commun.*, 2006, 4964.
- 17 T. Hogberg, P. Strom, M. Ebner and S. Ramsby, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2033.
- 18 B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano, D. Passarella and A. Silvani, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 6941.
- 19 (a) T. Pilarcik, J. Havlicek and J. Hájíček, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 7909; (b) U. K. Bandarage, M. E. Kuehne and S. D. Glick, *Curr. Med. Chem.–Central Nervous System Agents*, 2001, **1**, 113; (c) G. A. Cordel, in *The Alkaloids*, ed. J. E. Saxton, Vol. 50, pp. 343–376. Academic Press, San Diego, 1998.
- 20 The quaternary compound **19** was isolated from the methyl alkylation of **18** (Scheme 2).
- 21 When **18** was reacted with $K_2CO_3/MeOH$ over 40 min, the hydroxy compound **31** was formed.
- 22 (a) D. M. Floyd, R. V. Moquin, K. S. Atwal, S. Z. Ahmed, S. H. Spergel, J. S. Gougoutas and M. F. Malley, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 5572; (b) D. M. Floyd, S. D. Kimball, J. Krapcho, J. Das, C. F. Turk, R. V. Moquin, M. W. Lago, K. J. Duff, V. G. Lee, R. E. White, R. E. Ridgewell, S. Moreland, R. J. Brittain, D. Normandin, E. S. A. Hedberg and G. G. Cucinotta, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 756.
- 23 D. E. Horning, G. Lacasse and J. M. Muchowski, *Can. J. Chem.*, 1971, **49**, 2.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS

***SÍNTESIS DE AZEPINO[4,5-b]INDOLONAS VÍA UNA
SUSTITUCIÓN RADICAL-OXIDATIVA AROMÁTICA***

Información Electrónica Suplementaria

M. en C. Paul Eduardo Reyes Gutiérrez

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior,
Ciudad Universitaria, México, D.F. 04510, México.

E-mail: pa_edu3@yahoo.com.mx

Contenido

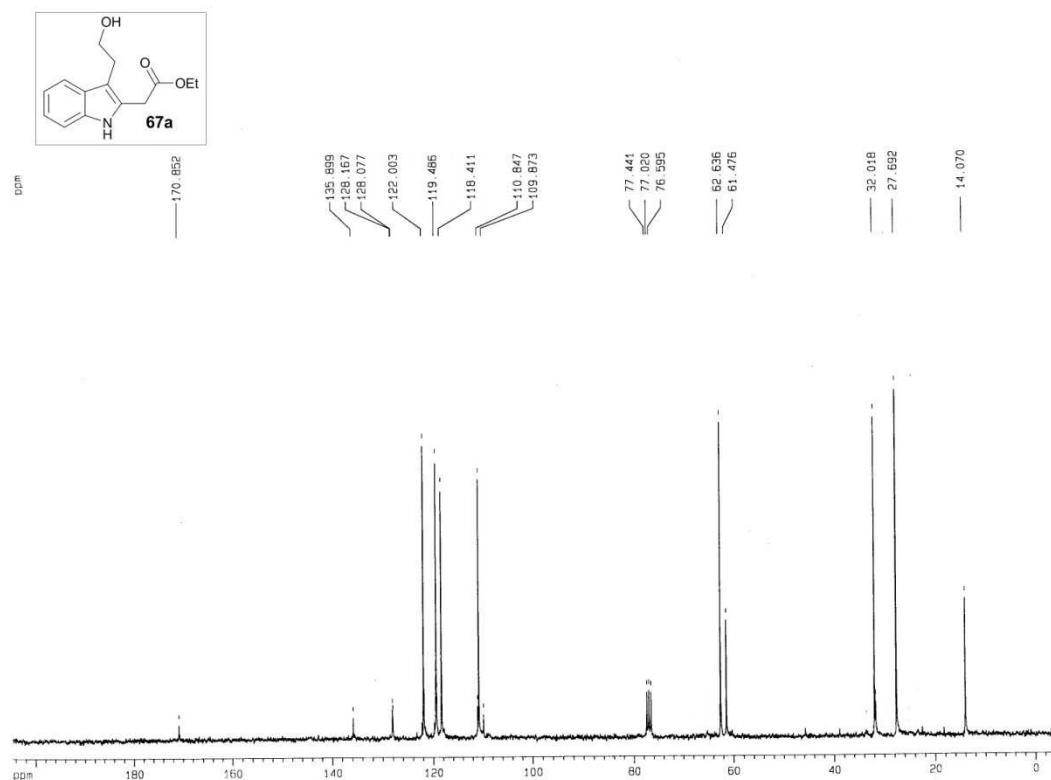
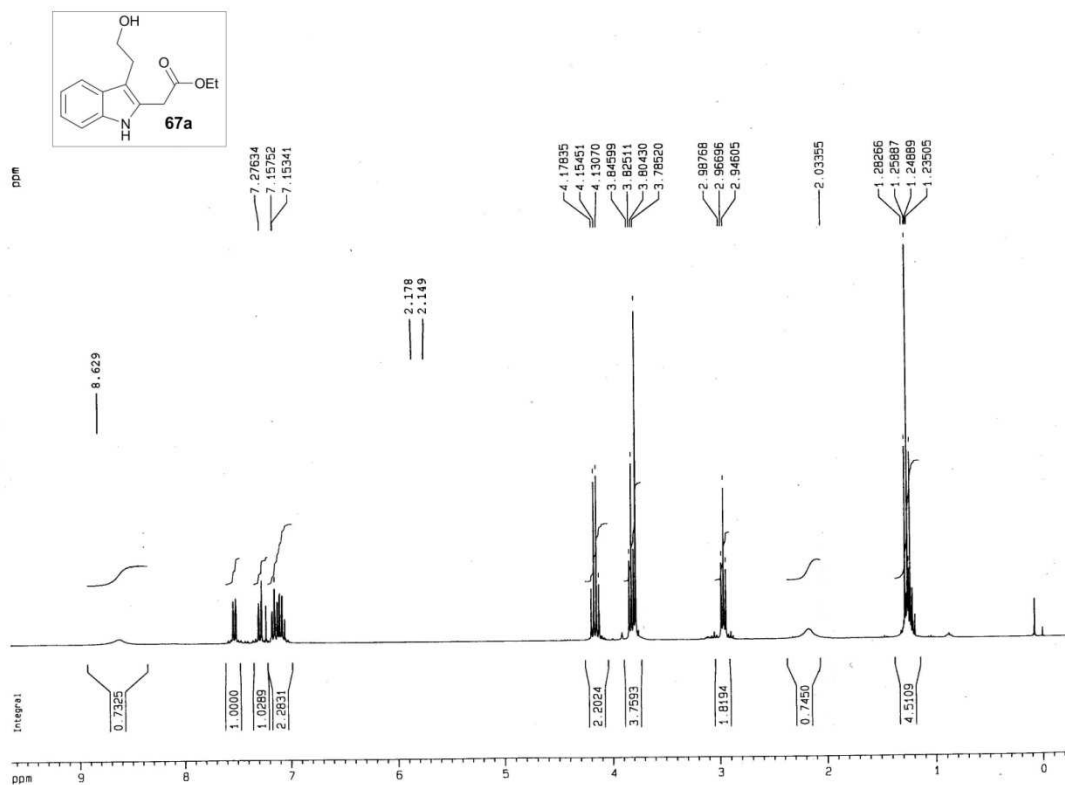
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 67a	S5
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 67b	S6
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 67c	S7
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 67d	S8
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 67e	S9
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 68a	S10
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 68f	S11
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 68c	S12
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 68d	S13
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 69a	S14
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 69d	S15
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 69g	S16
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 72	S17
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 69f	S18
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64a	S19
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64b	S20
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64f	S21
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64g	S22
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64h	S23
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64c	S24
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64i	S25
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64j	S26

Espectro de RMN ^1H para el compuesto 64ik	S27
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64l	S28
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64l'	S29
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64m	S30
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 64m'	S31
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 94l y l'	S32
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 94m y m'	S33
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19a	S34
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19b	S35
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19f	S36
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19g	S37
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19h	S38
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19c	S39
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19c'	S40
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19i	S41
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19i'	S42
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19j	S43
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19n	S44
Espectro de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto 19ñ	S45
Rotación óptica de los enantiómeros 94l y 94l'	S46
Rotación óptica de los enantiómeros 94m y 94m'	S47
Datos cristalográficos para el compuesto 19n	S48

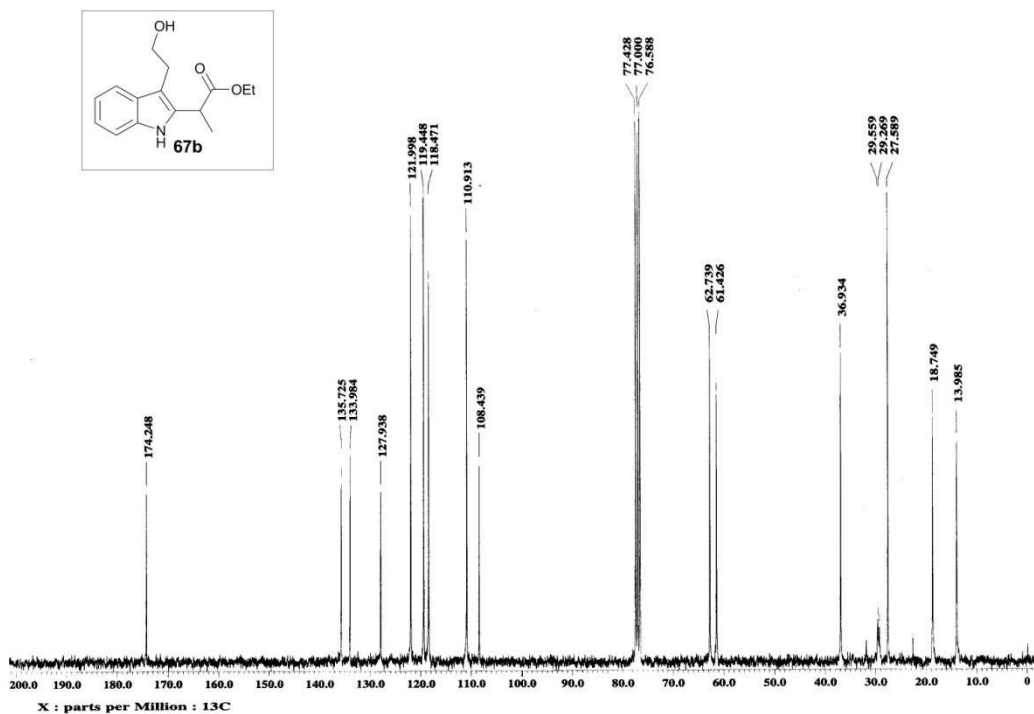
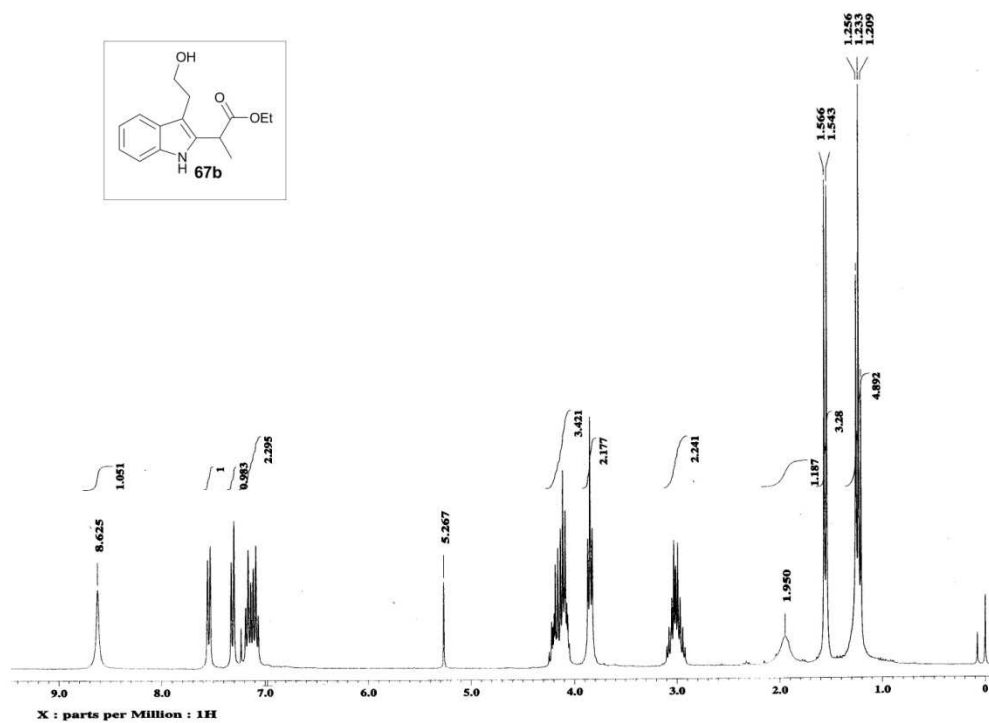
General

Los espectros de RMN ^1H fueron realizados en espectrómetros Varian Gemini-200 MHz y Eclipse 300 MHz JEOL, los espectros de RMN ^{13}C fueron recolectados a 50 MHz y 75 MHz en los mismos instrumentos, en soluciones de cloroformo deuterado (CDCl_3) con un estandar interno de TMS (0 ppm), en dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d_6) o metanol deuterado (CD_3COD), y los desplazamientos químicos se encuentran reportados en partes por millón (δ/ppm). Las asignaciones de los desplazamientos para los espectros de RMN ^{13}C fueron con base a experimentos DEPT. La rotación óptica fue medida en un polarímetro Perkin-Elmer 343 (concentración en mg/mL). La cristalografía de rayos-X se realizó en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD.

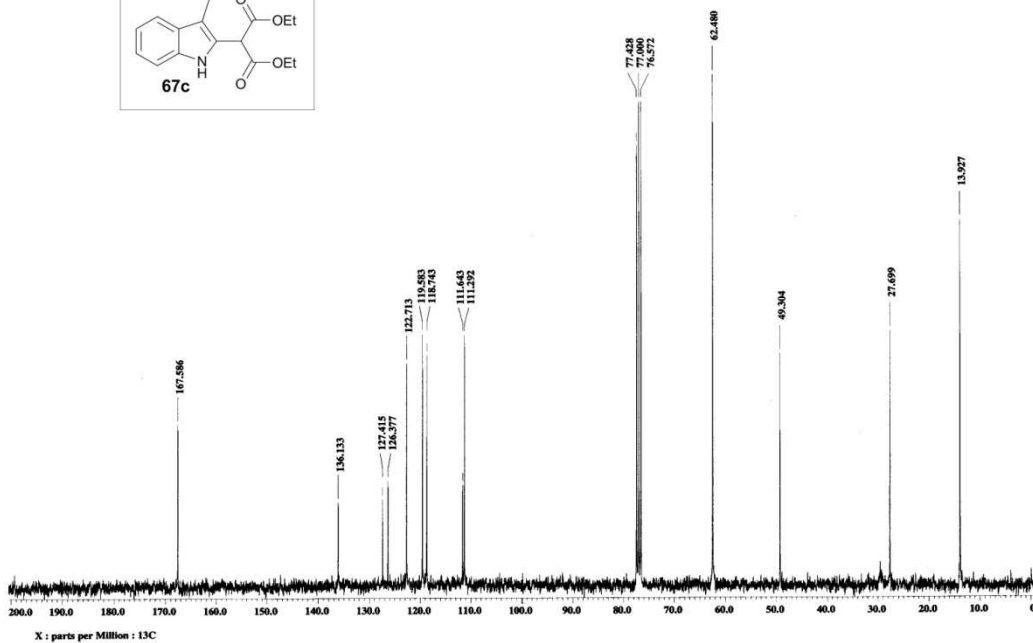
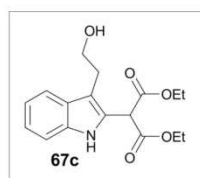
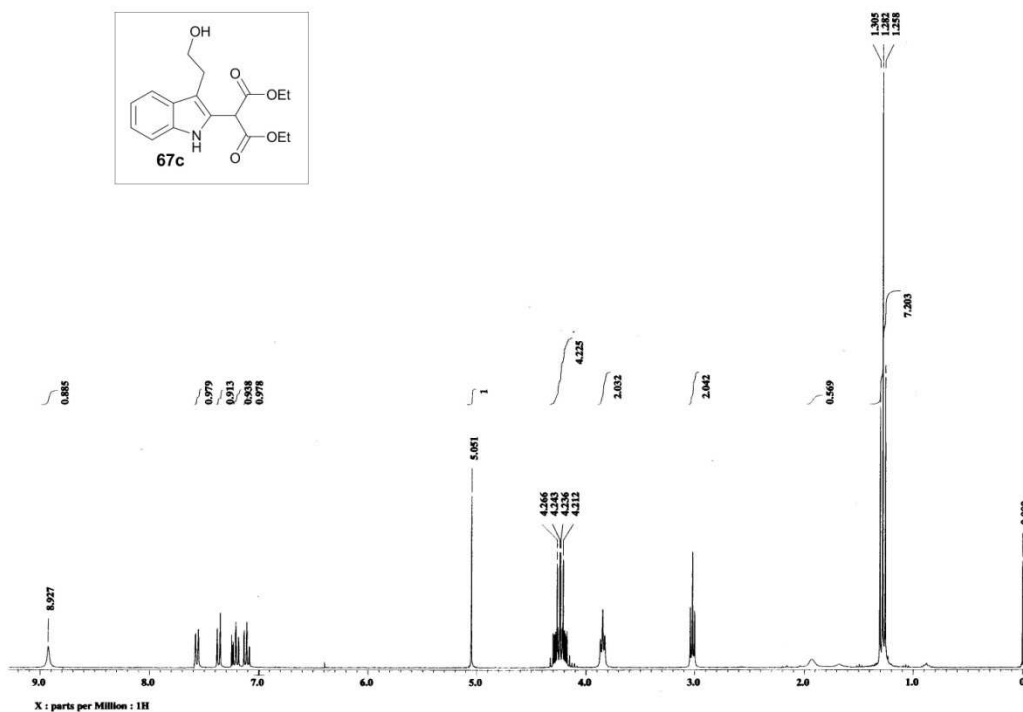
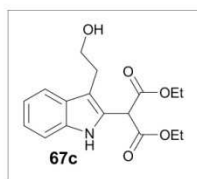
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **67a** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



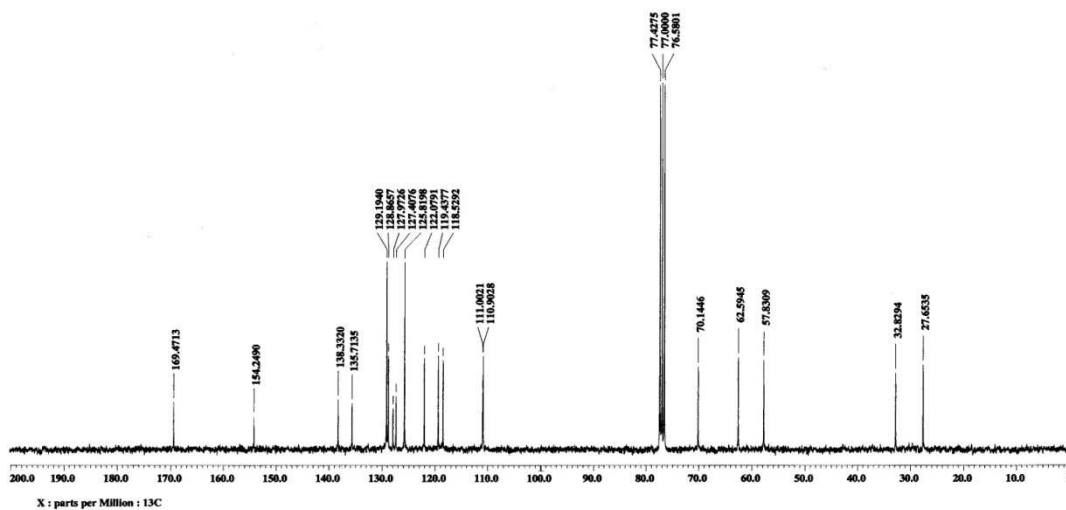
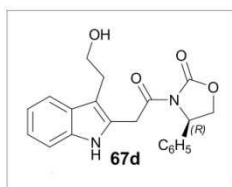
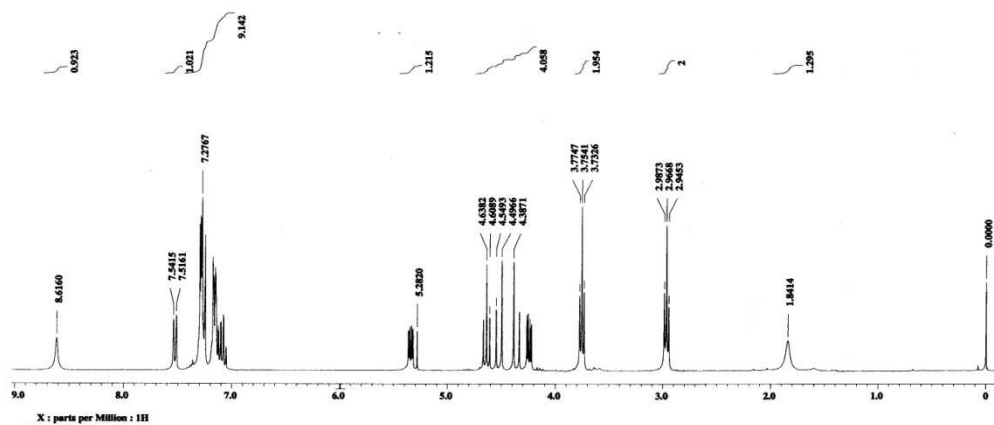
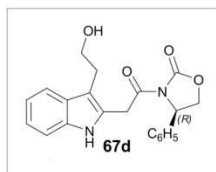
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **67b** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



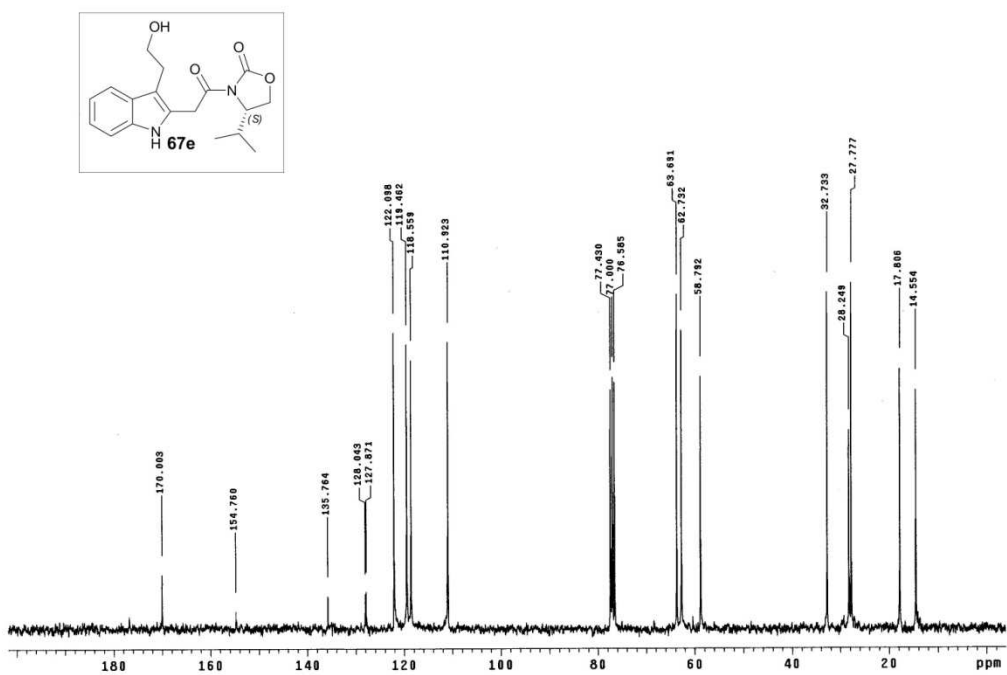
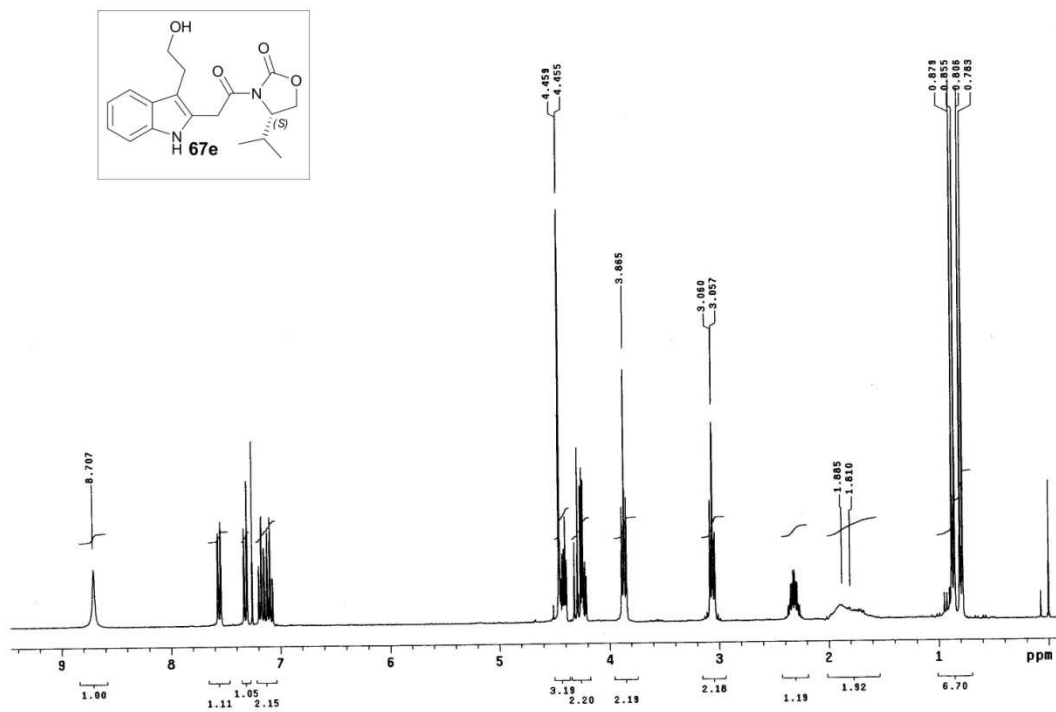
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **67c** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



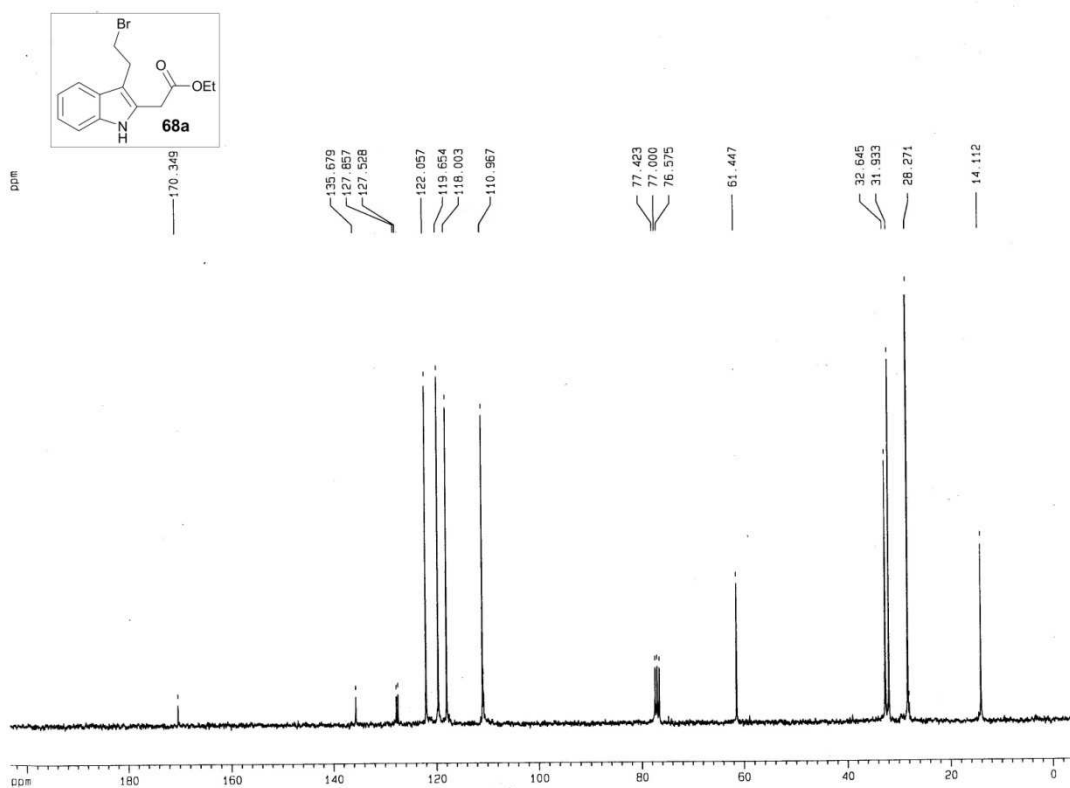
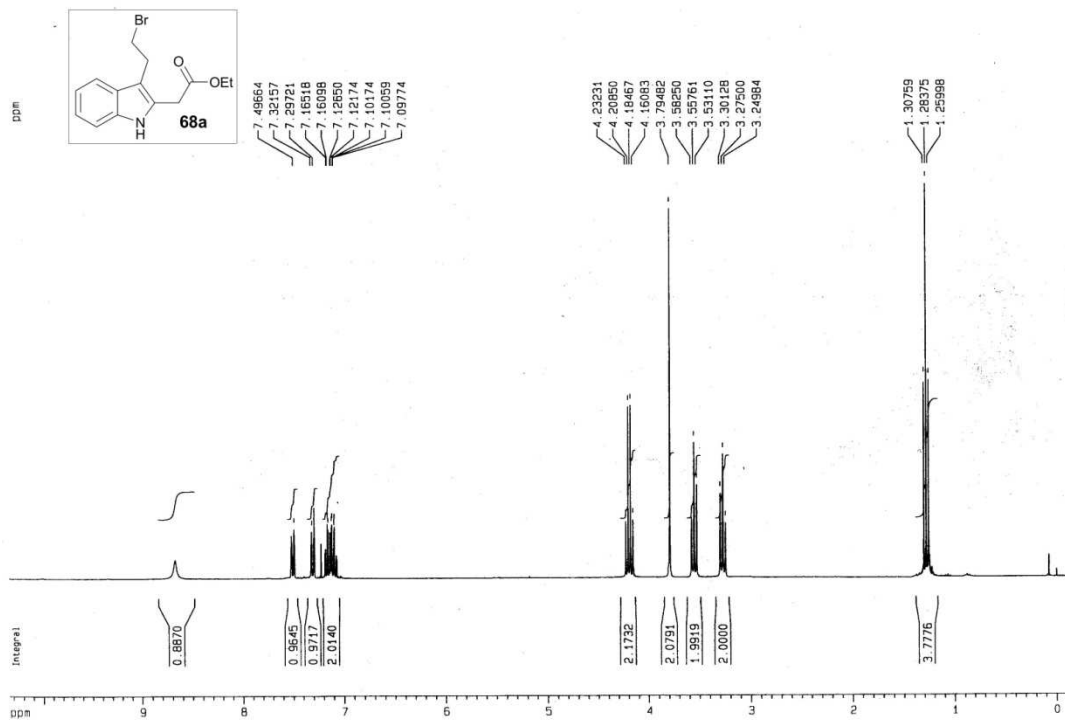
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **67d** (300 y 75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)



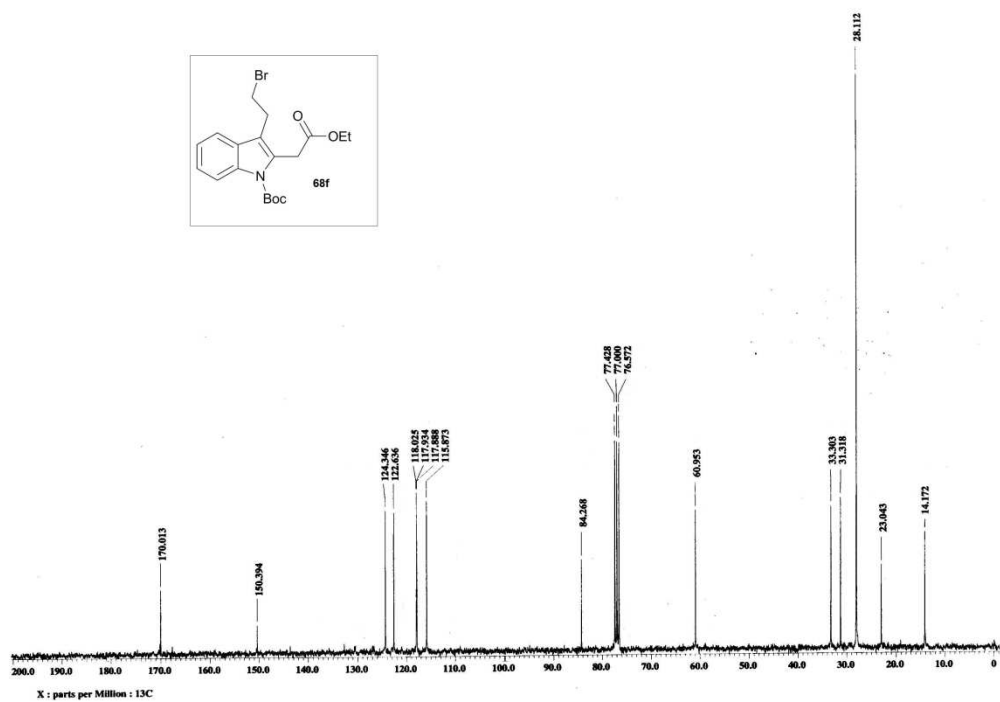
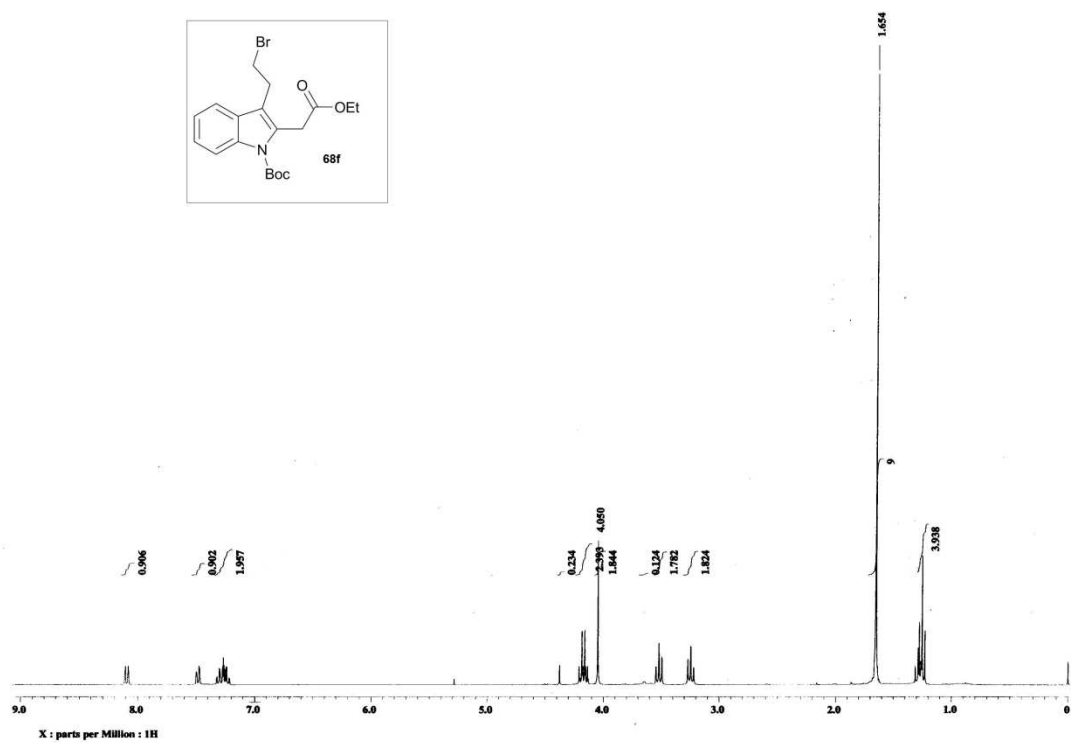
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **67e** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



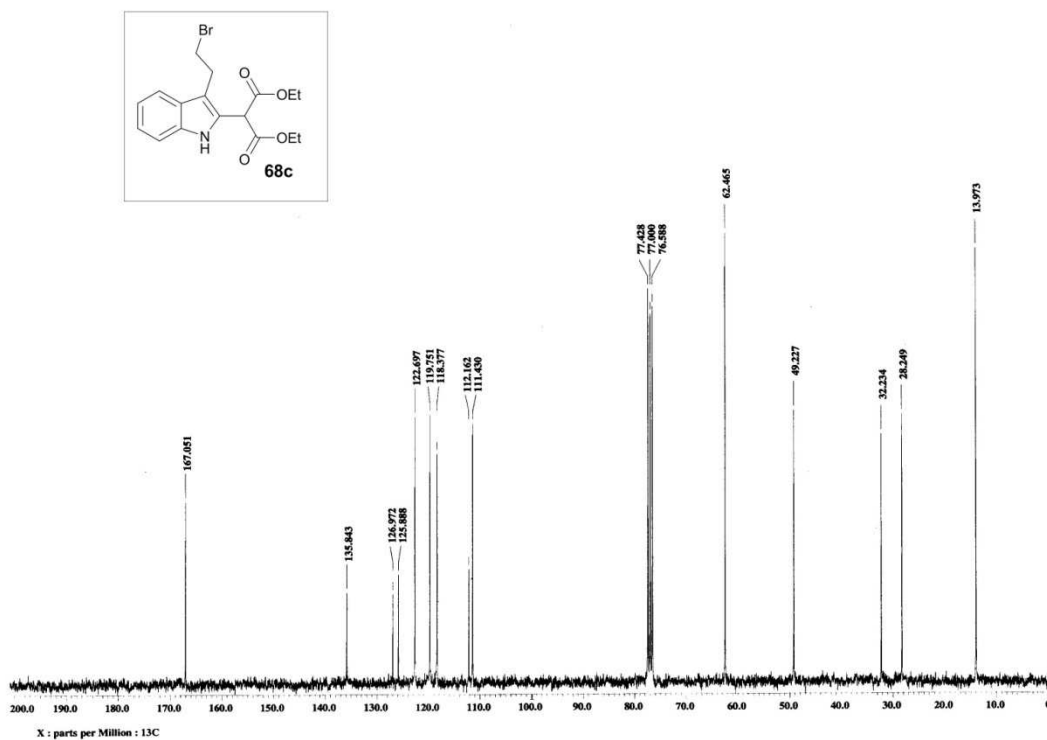
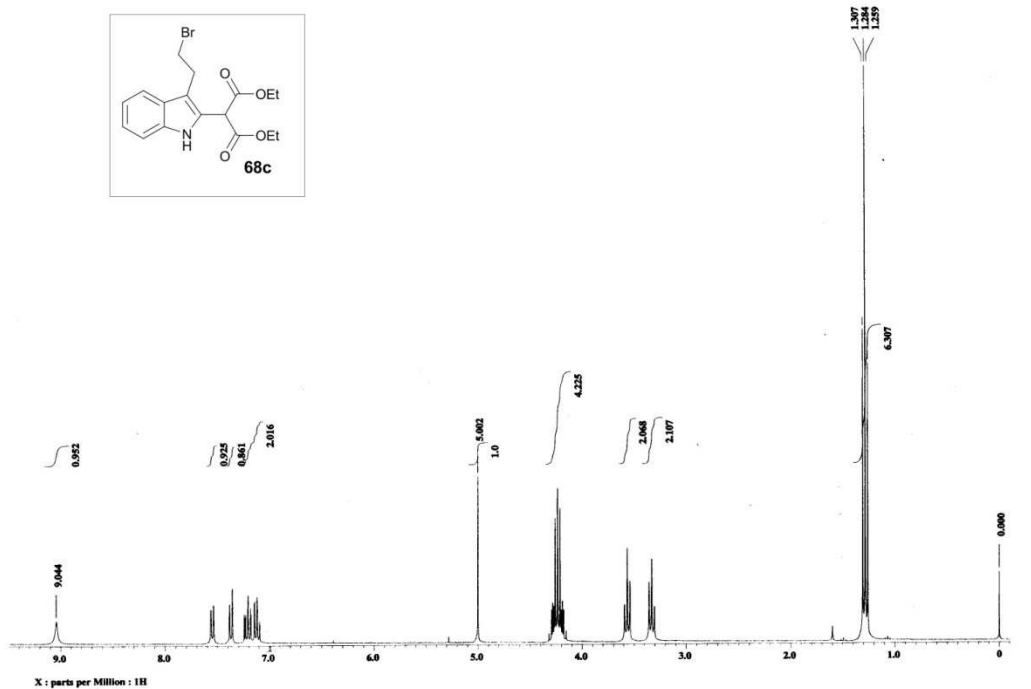
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **68a** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



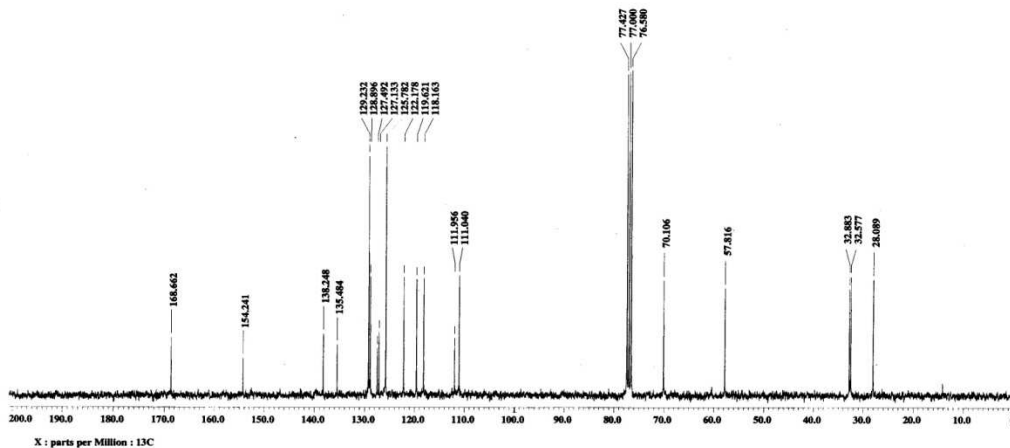
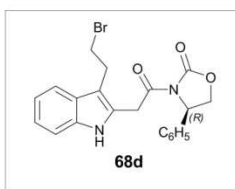
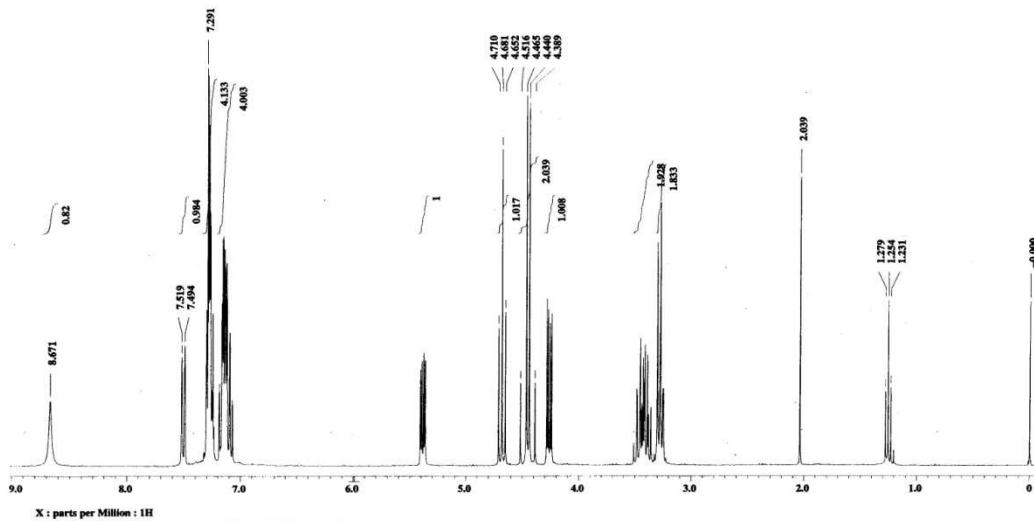
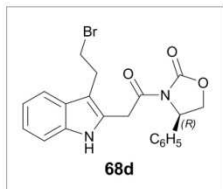
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **68f** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



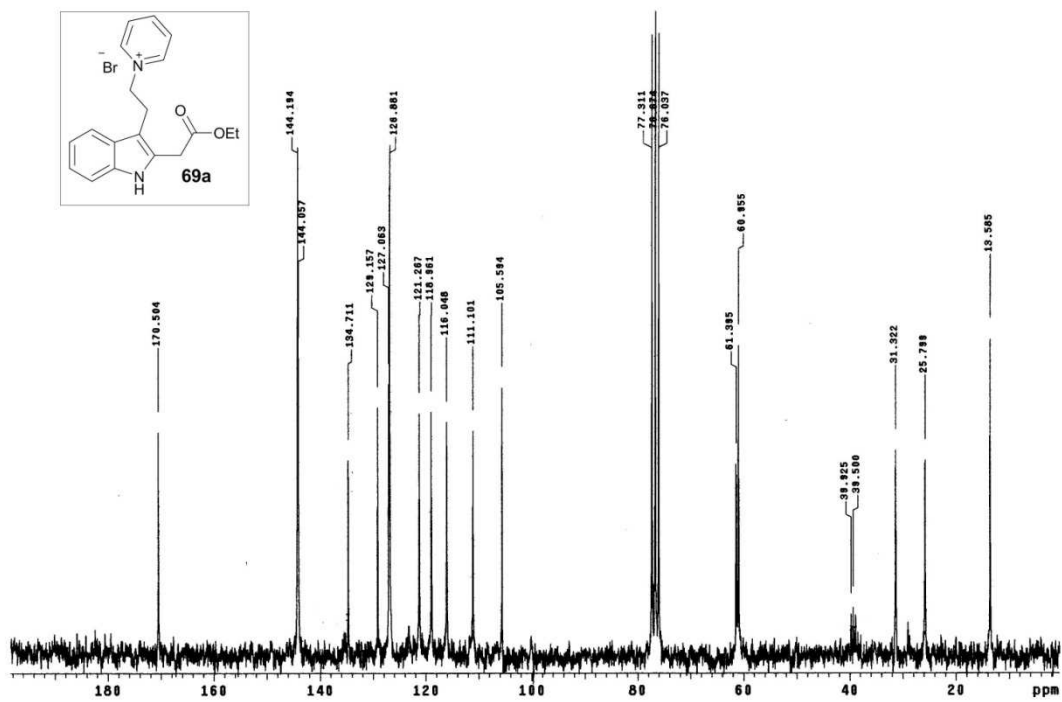
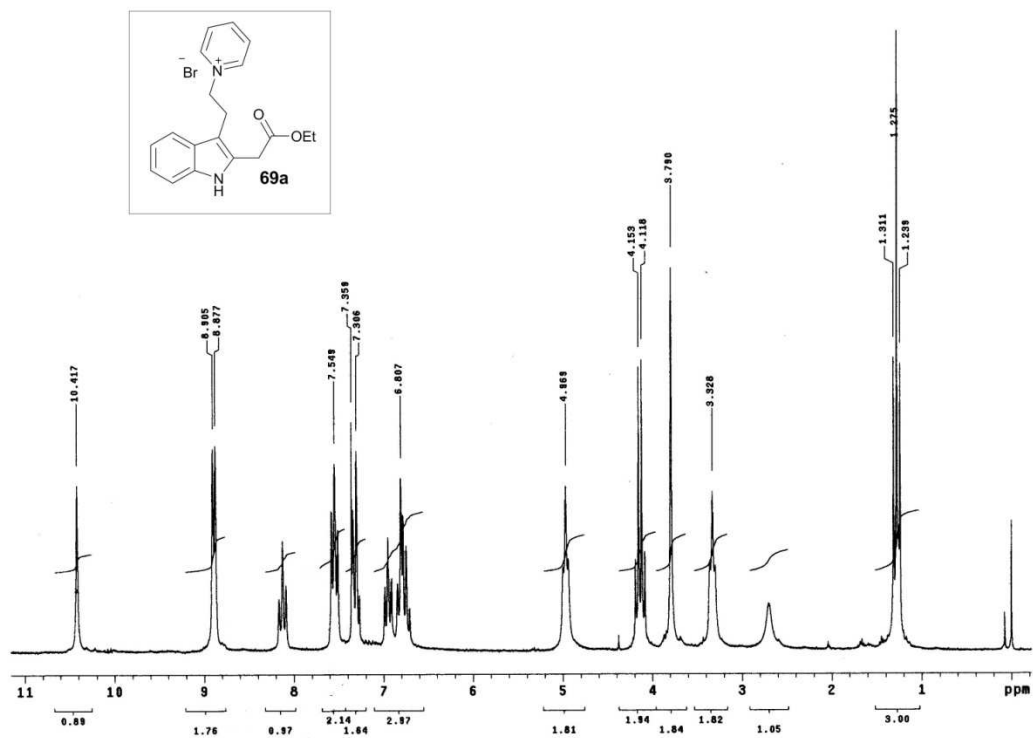
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **68c** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



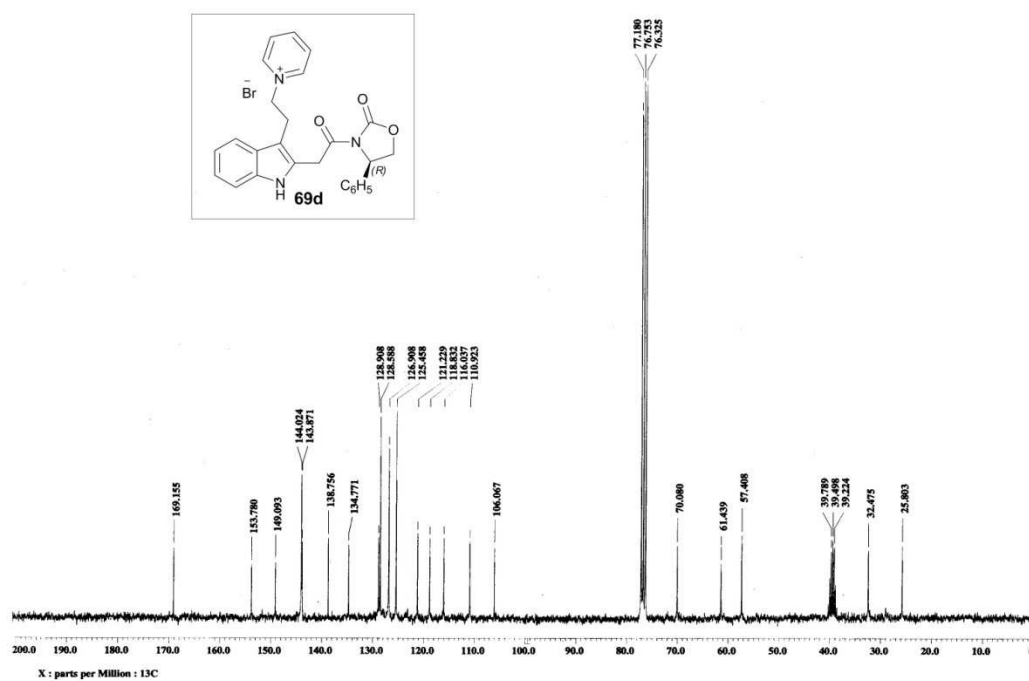
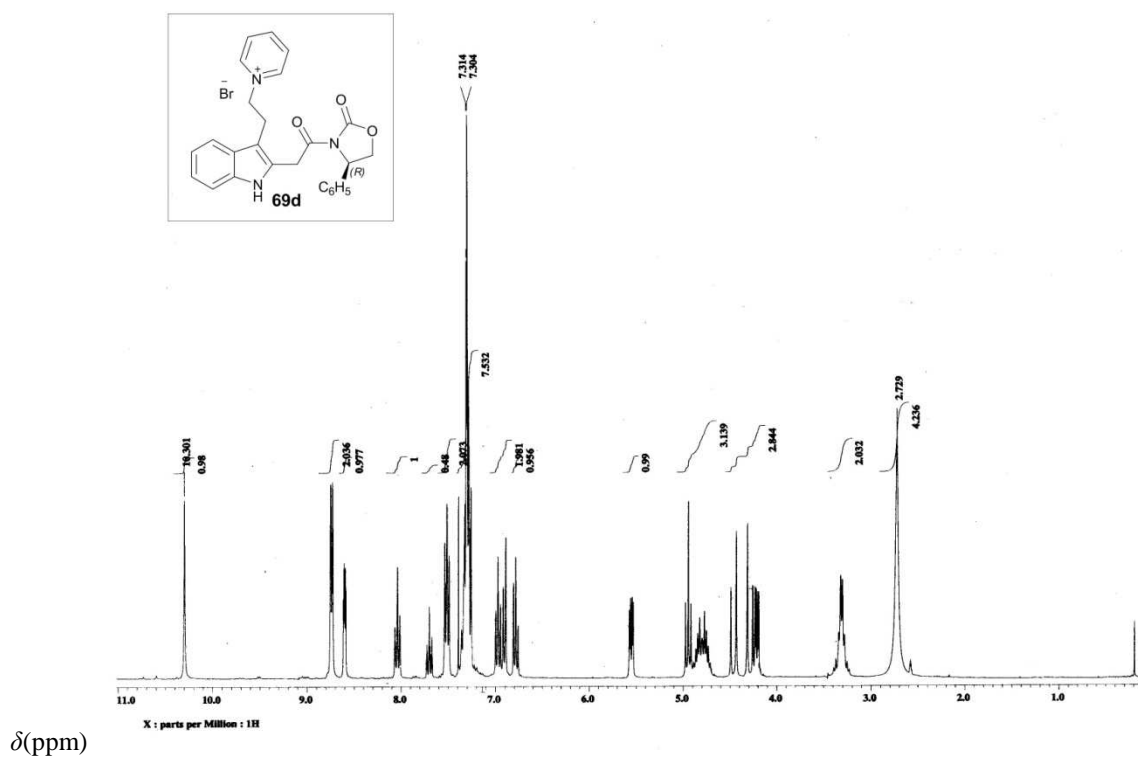
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **68d** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



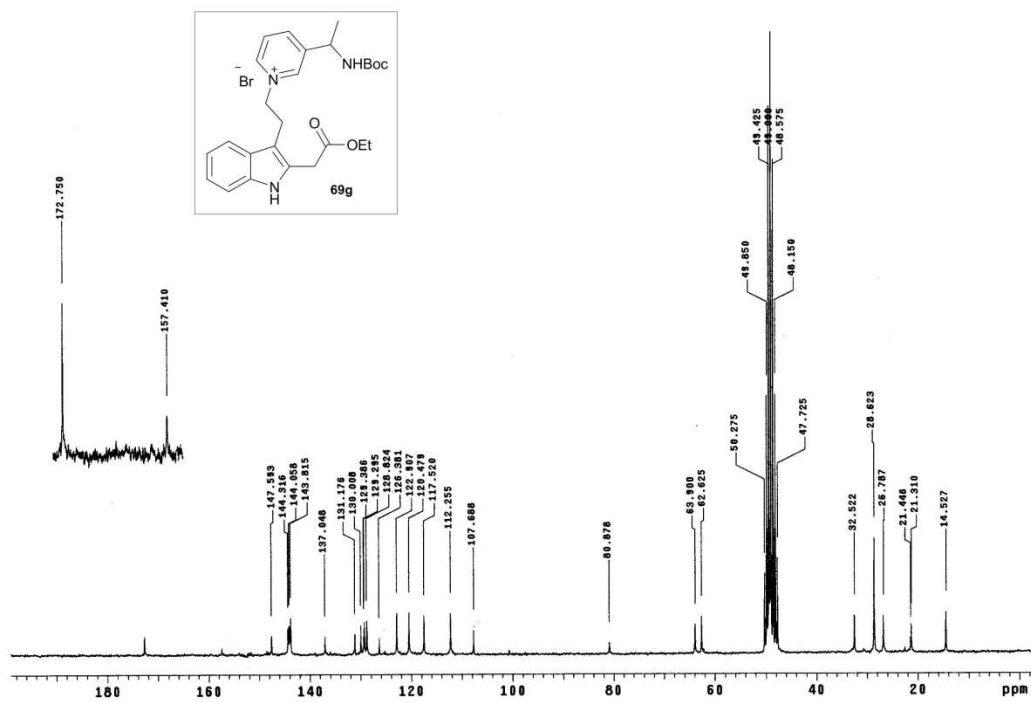
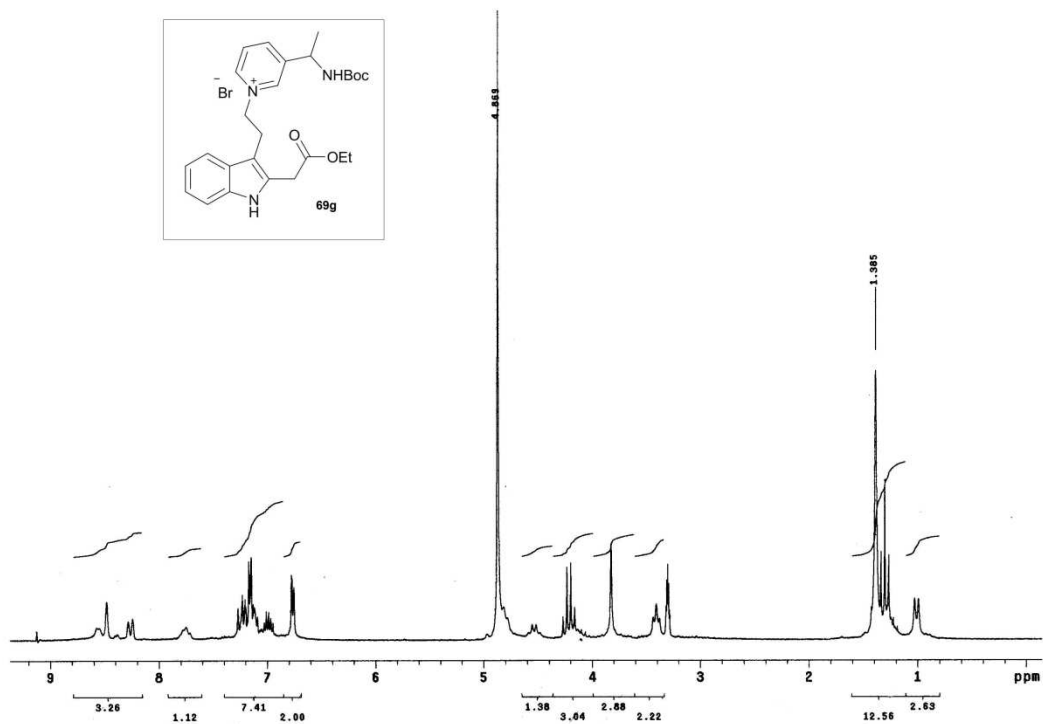
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **69a** (200 y 50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}_{\text{d}_6}$) $\delta(\text{ppm})$



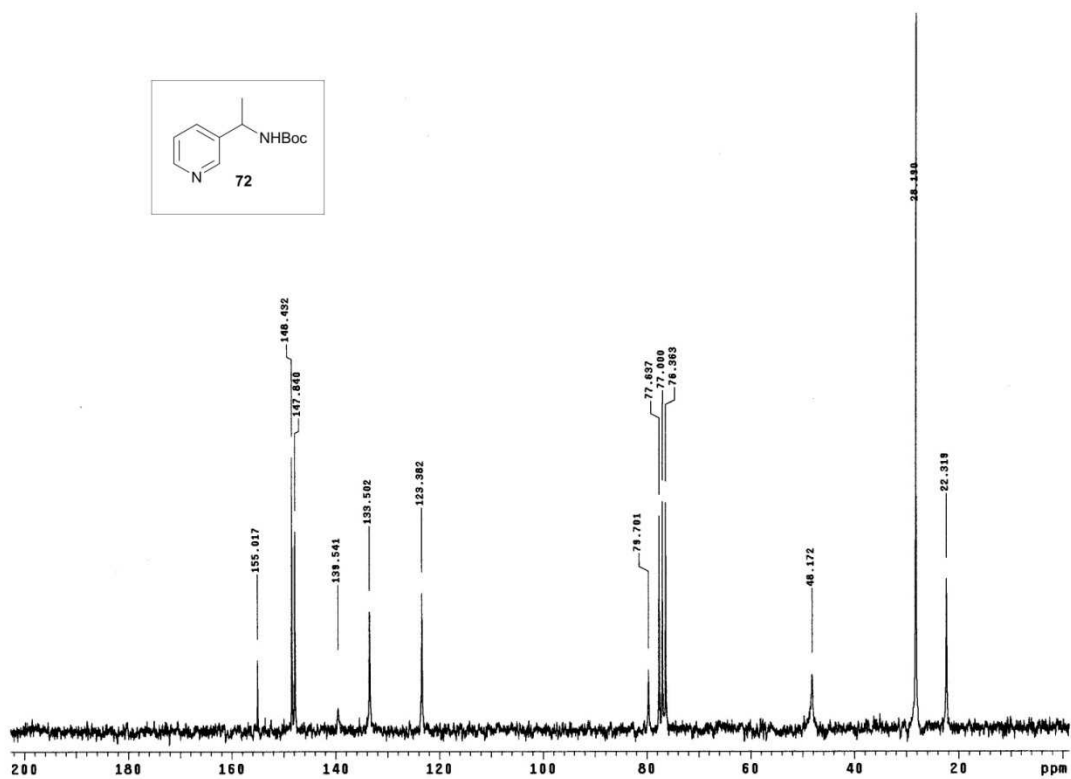
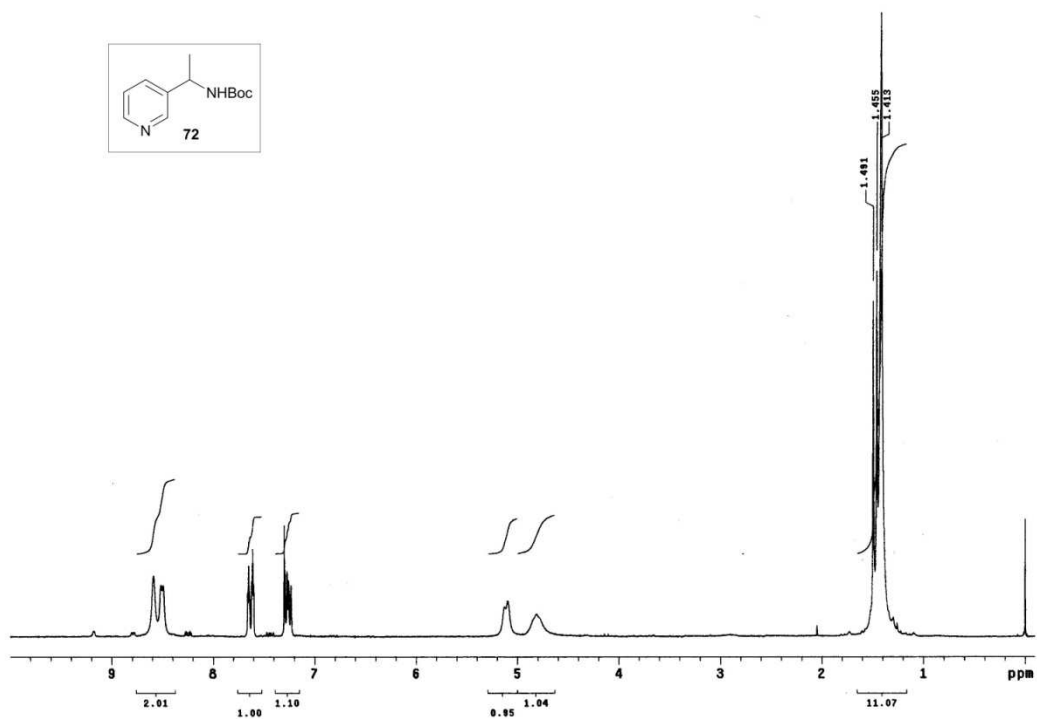
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **69d** (300 y 75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}_d6$)



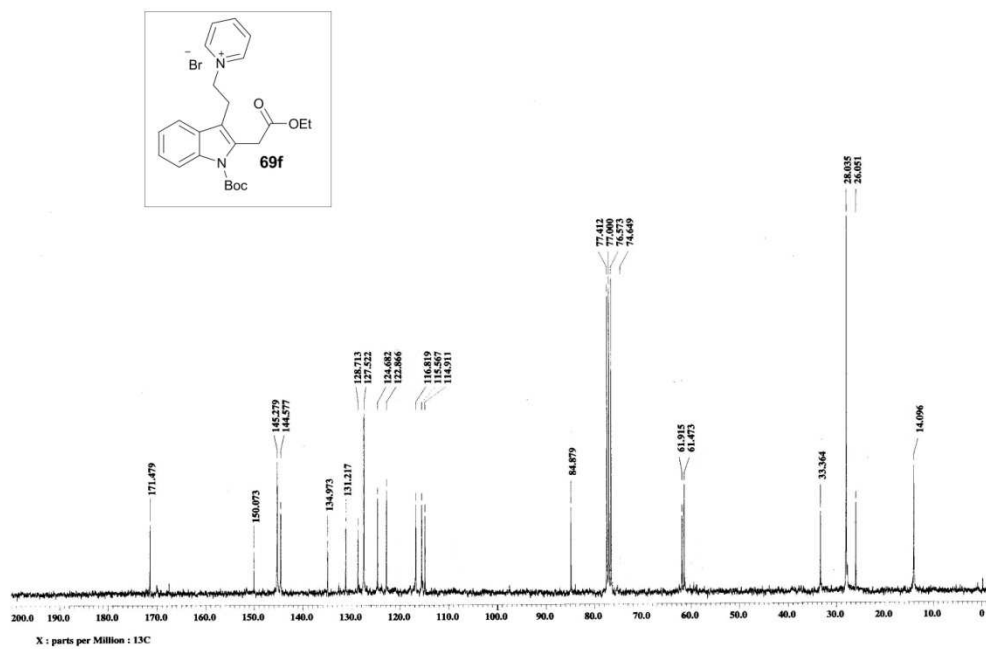
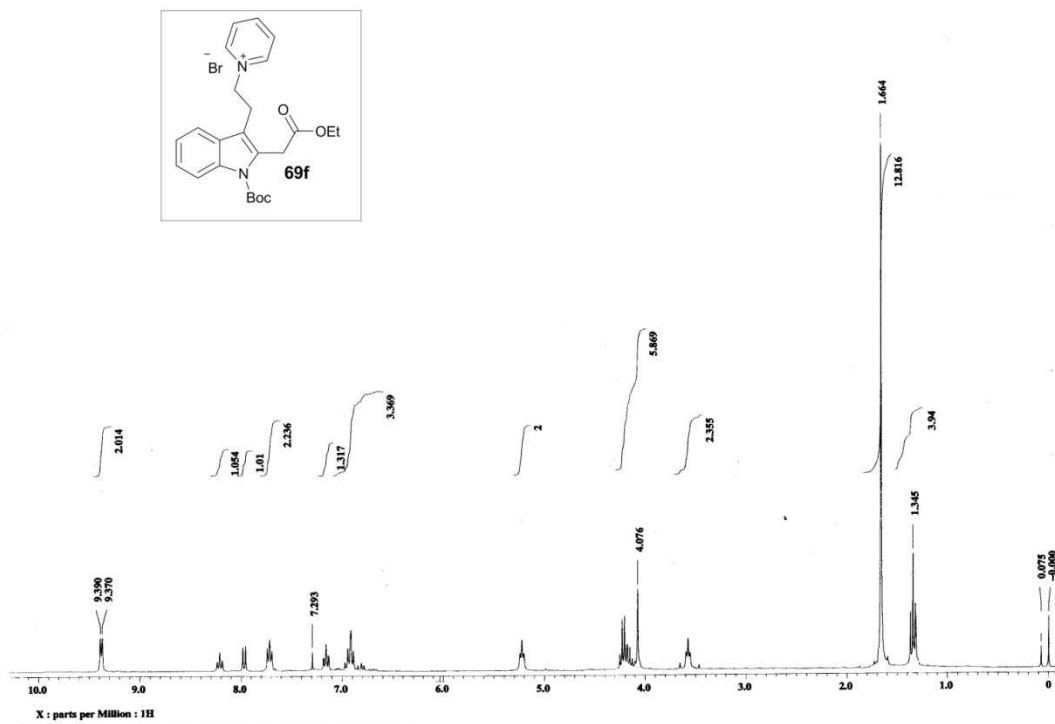
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **69g** (200 y 50 MHz, CD_3CD) $\delta(\text{ppm})$



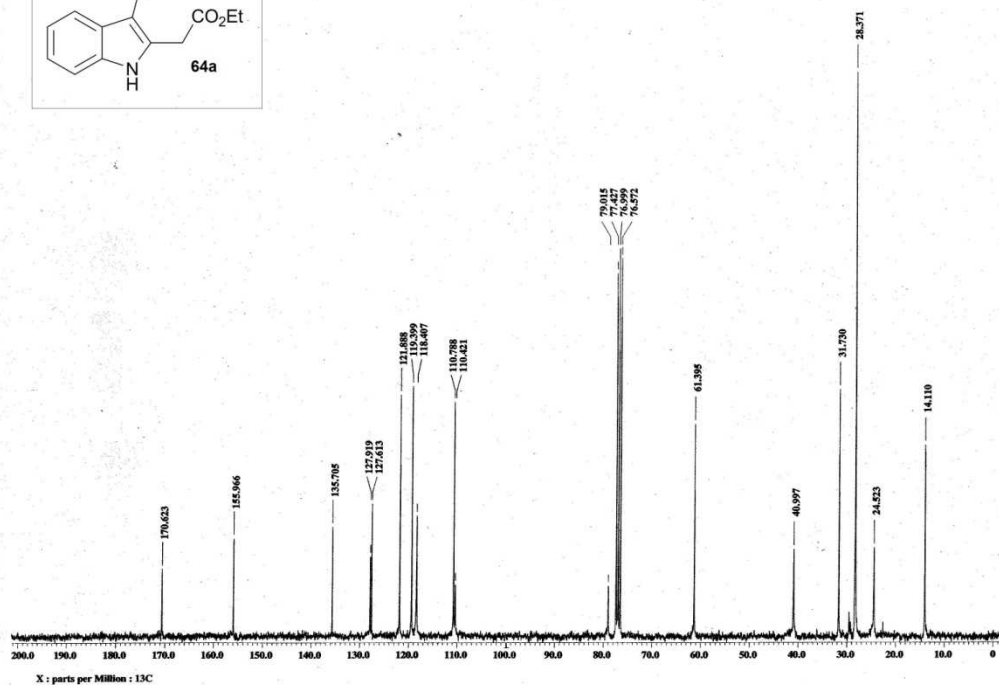
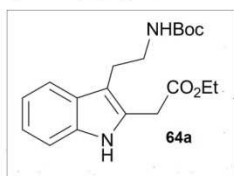
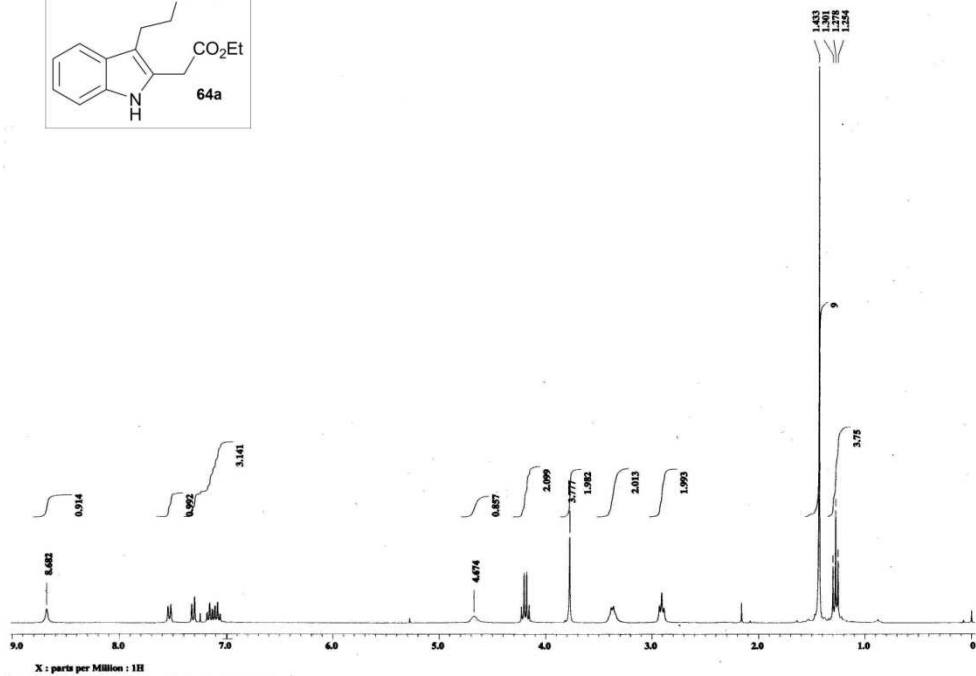
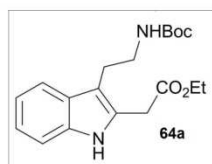
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **72** (200 y 50 MHz, CDCl_3) δ (ppm)



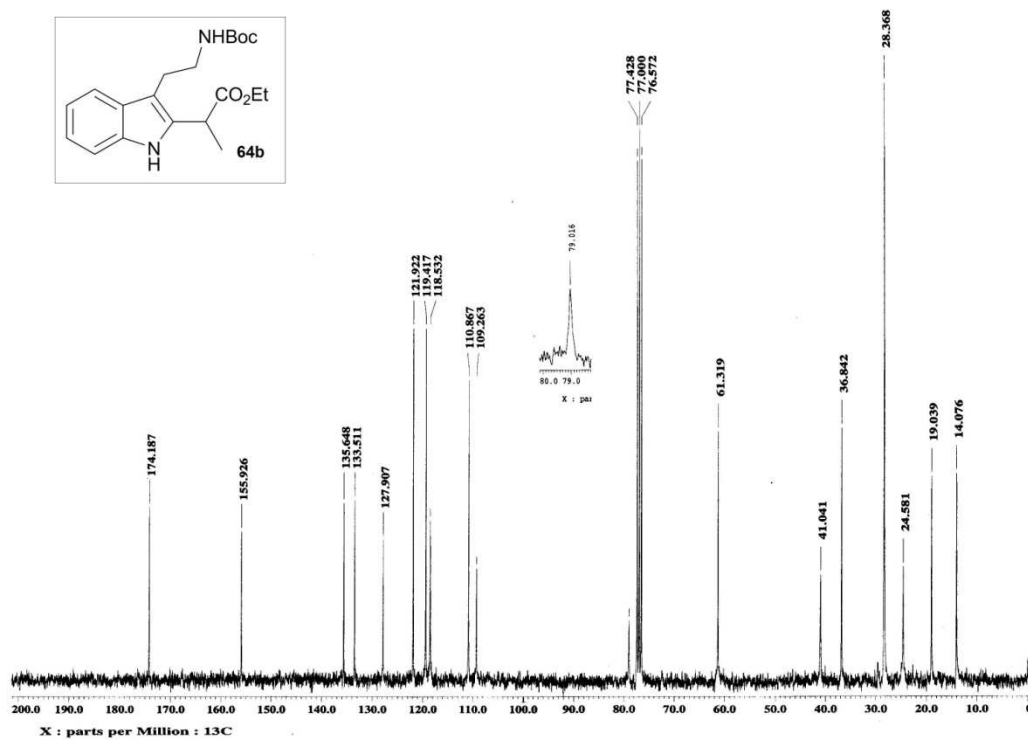
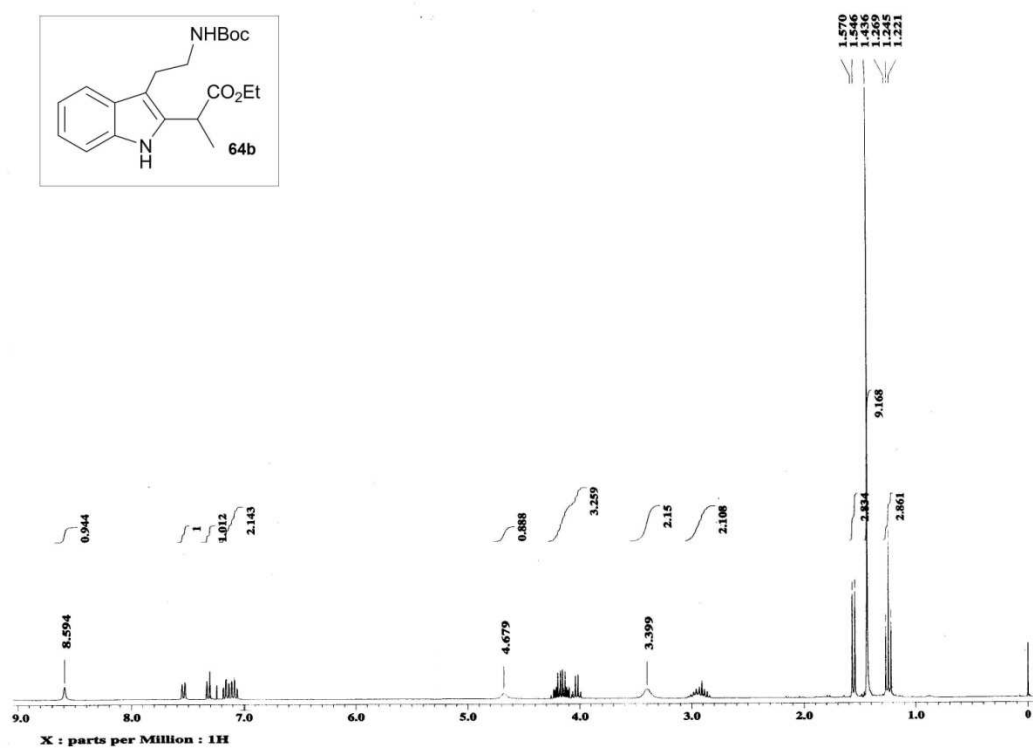
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **69f** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



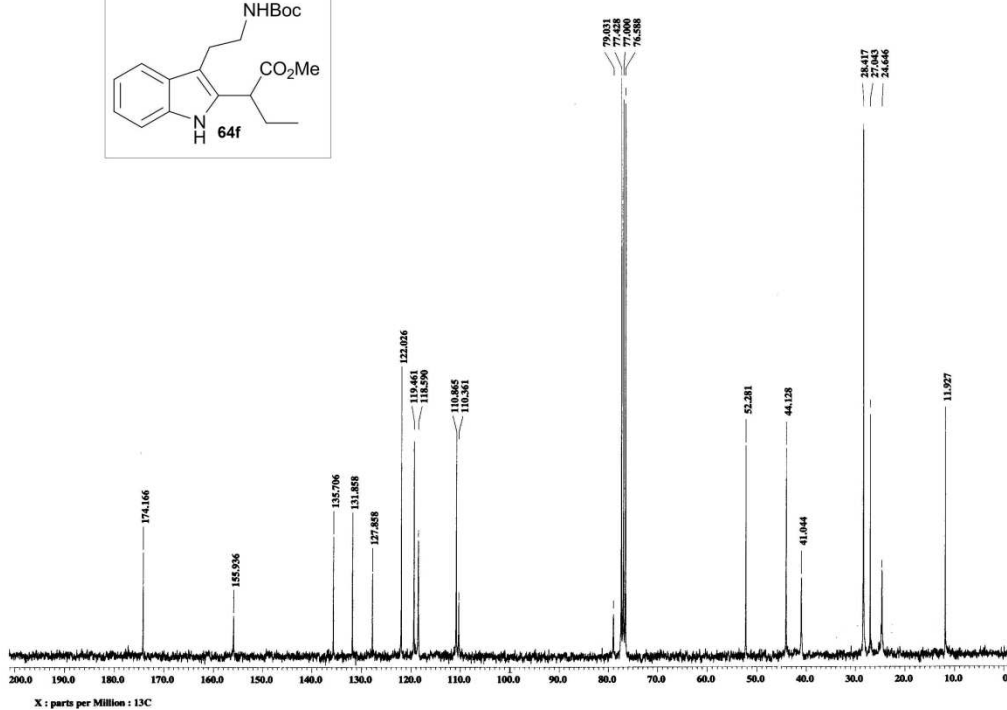
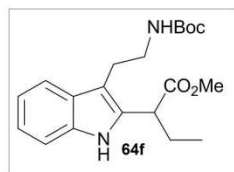
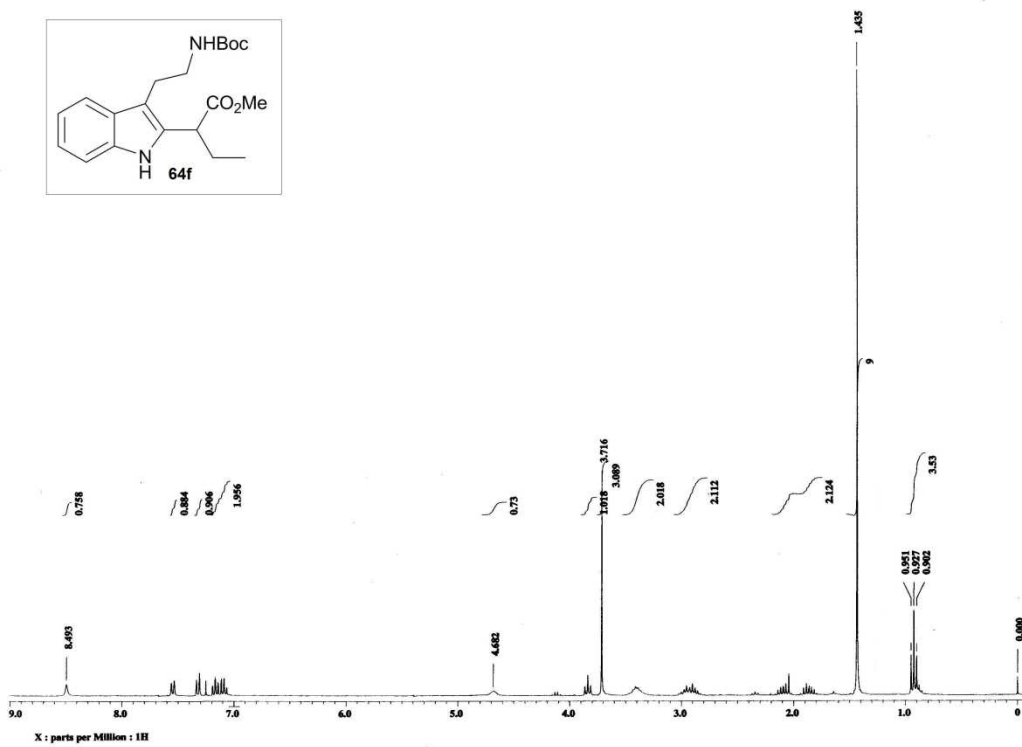
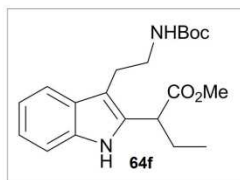
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64a** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



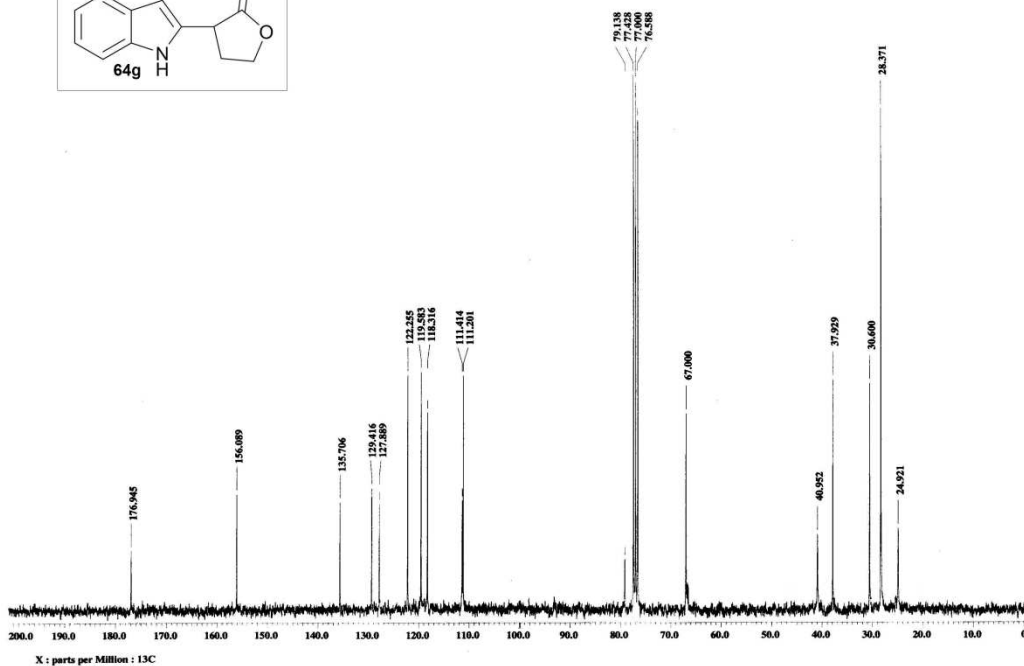
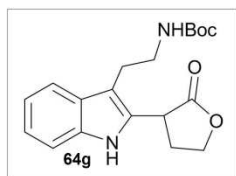
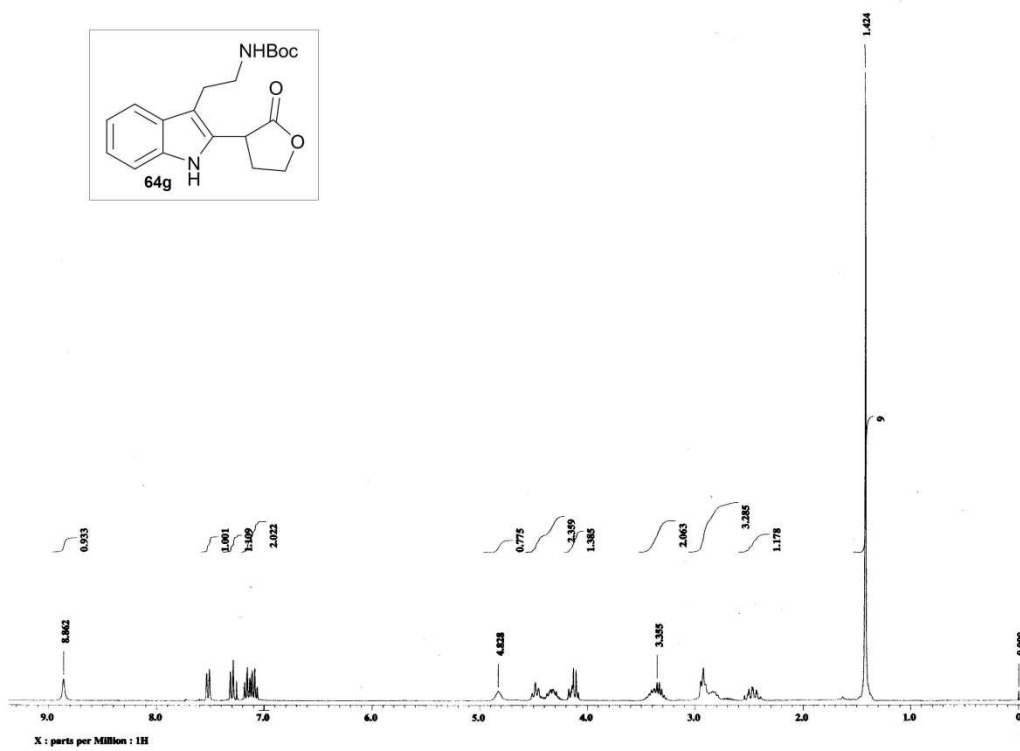
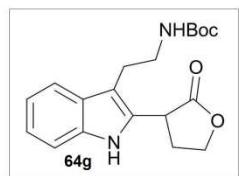
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64b** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



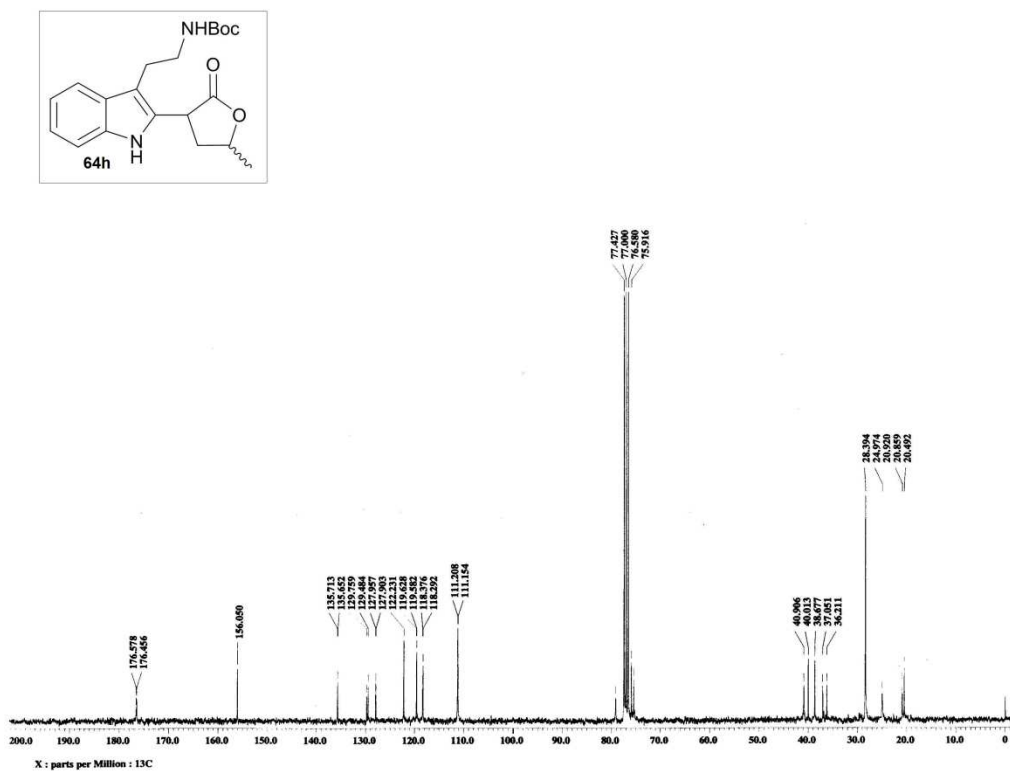
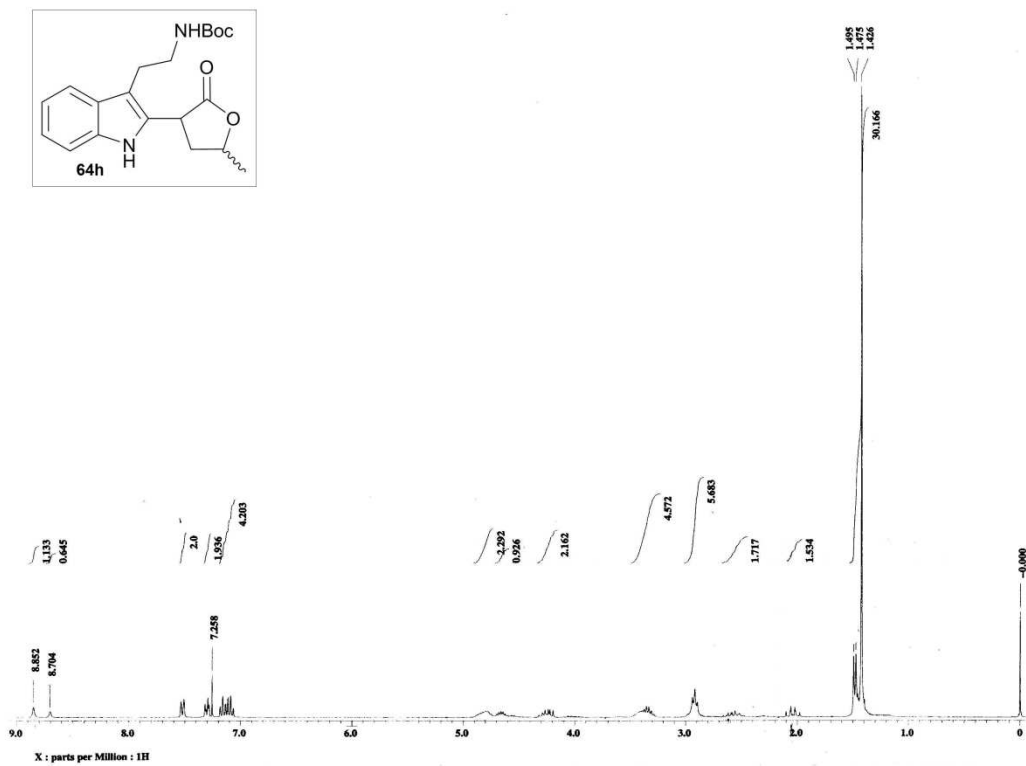
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64f** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



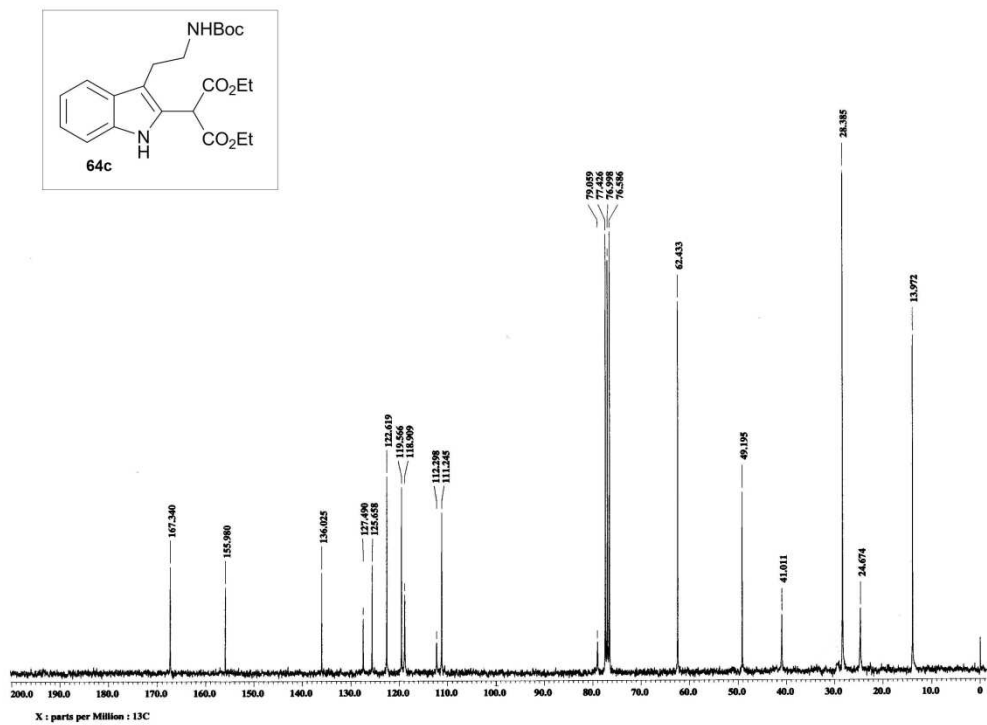
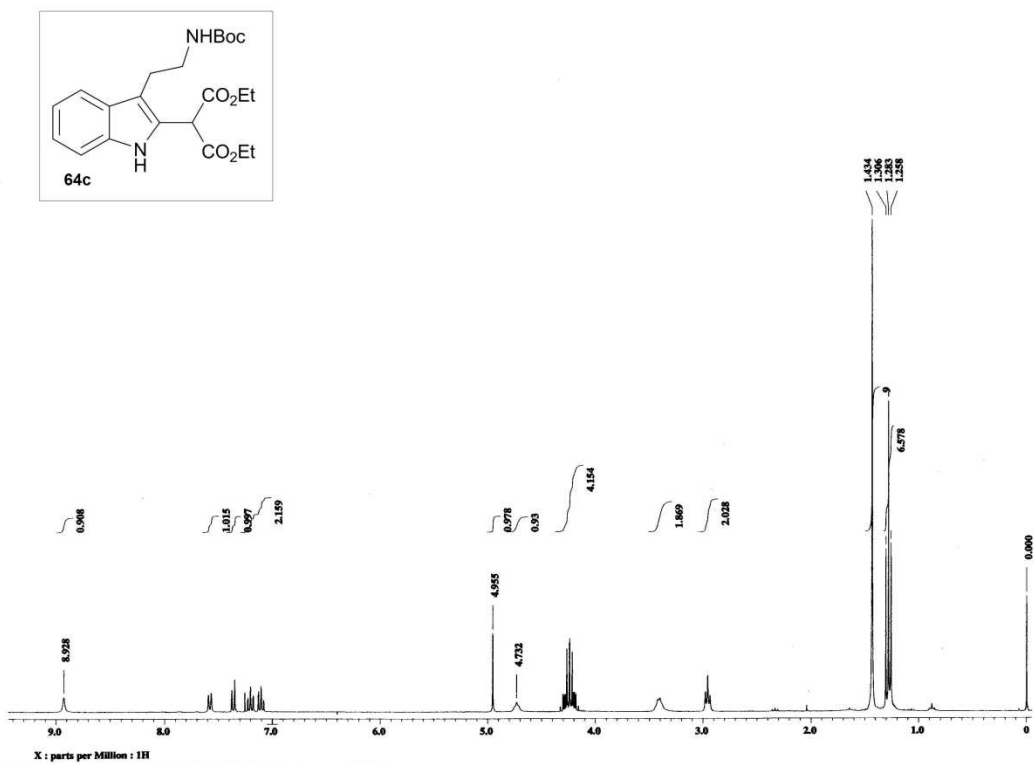
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64g** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



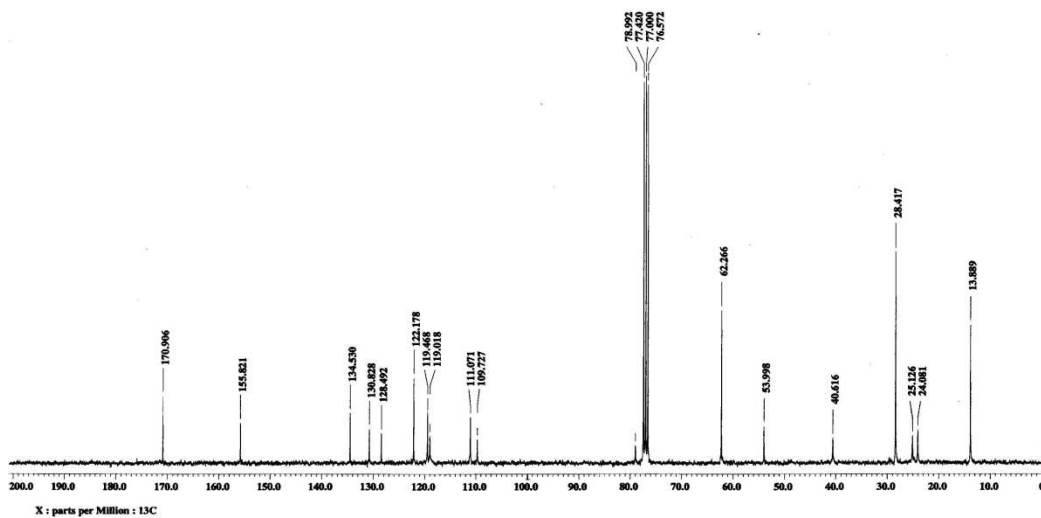
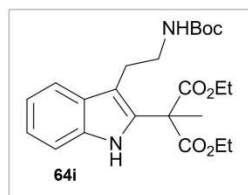
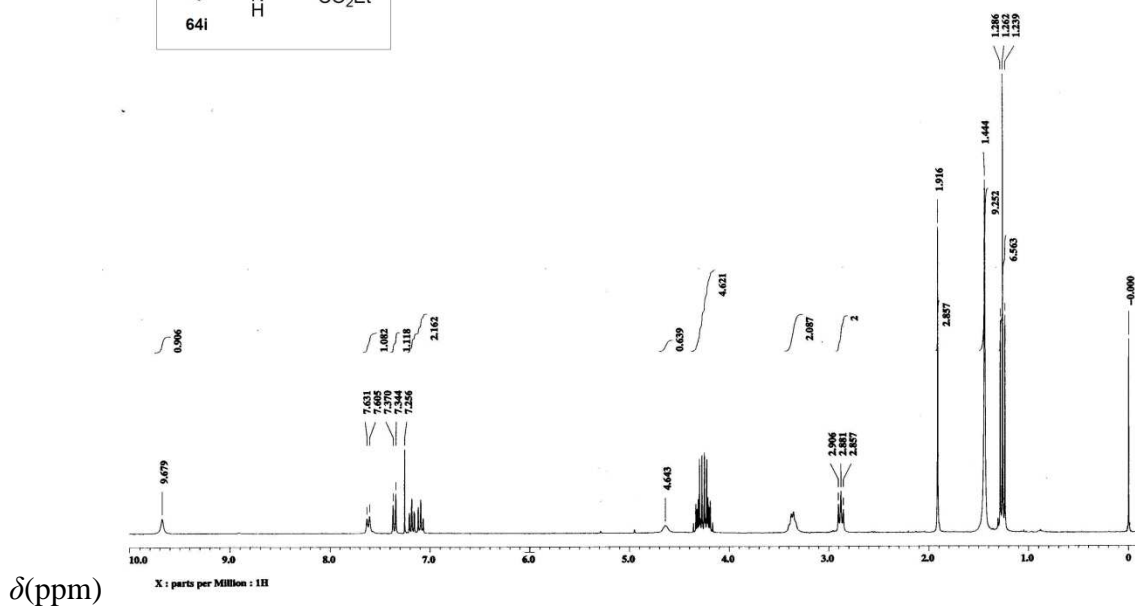
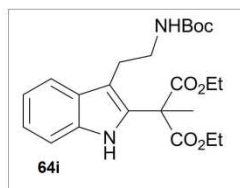
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64h** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



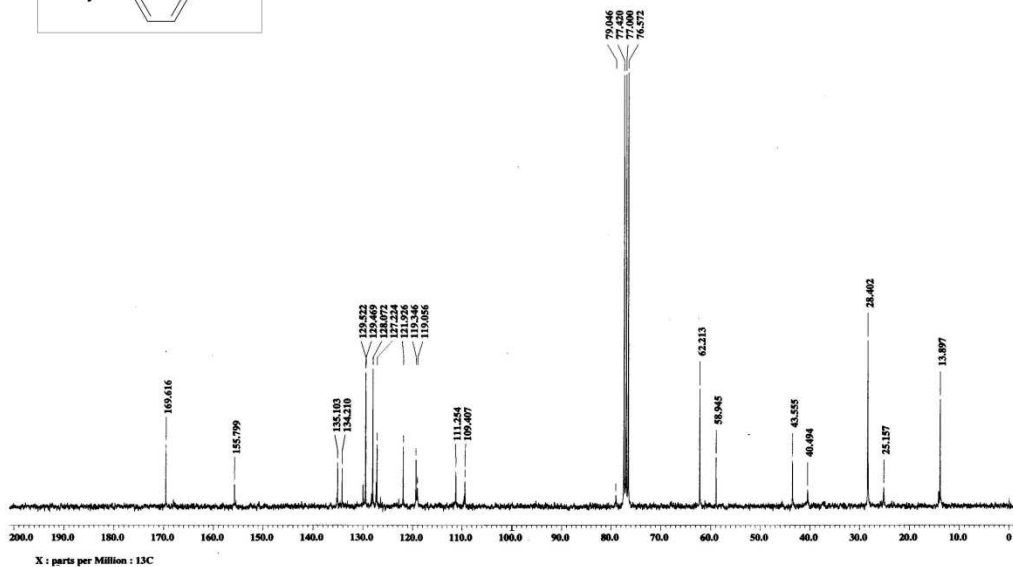
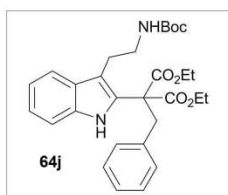
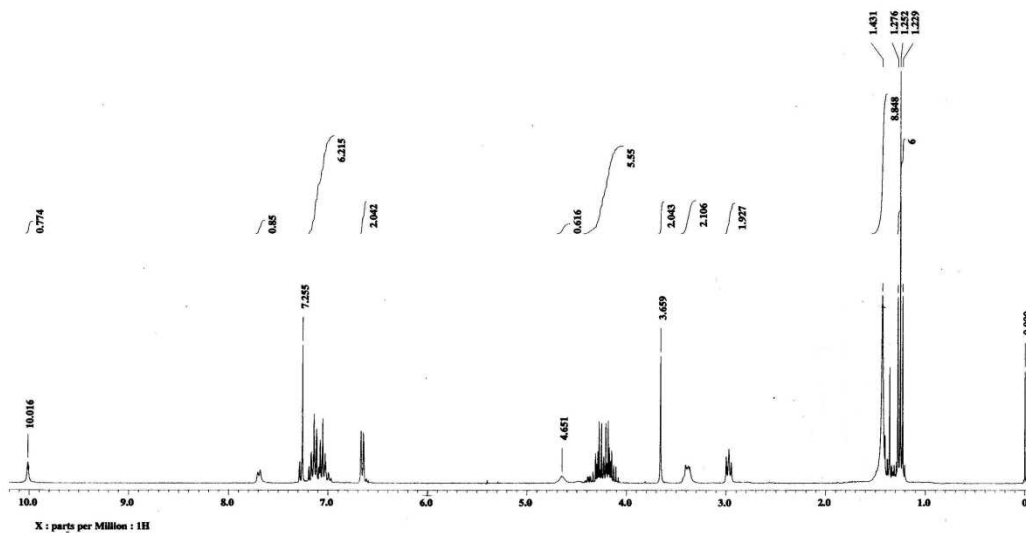
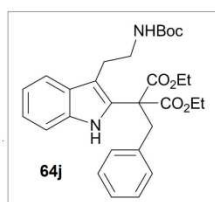
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64c** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



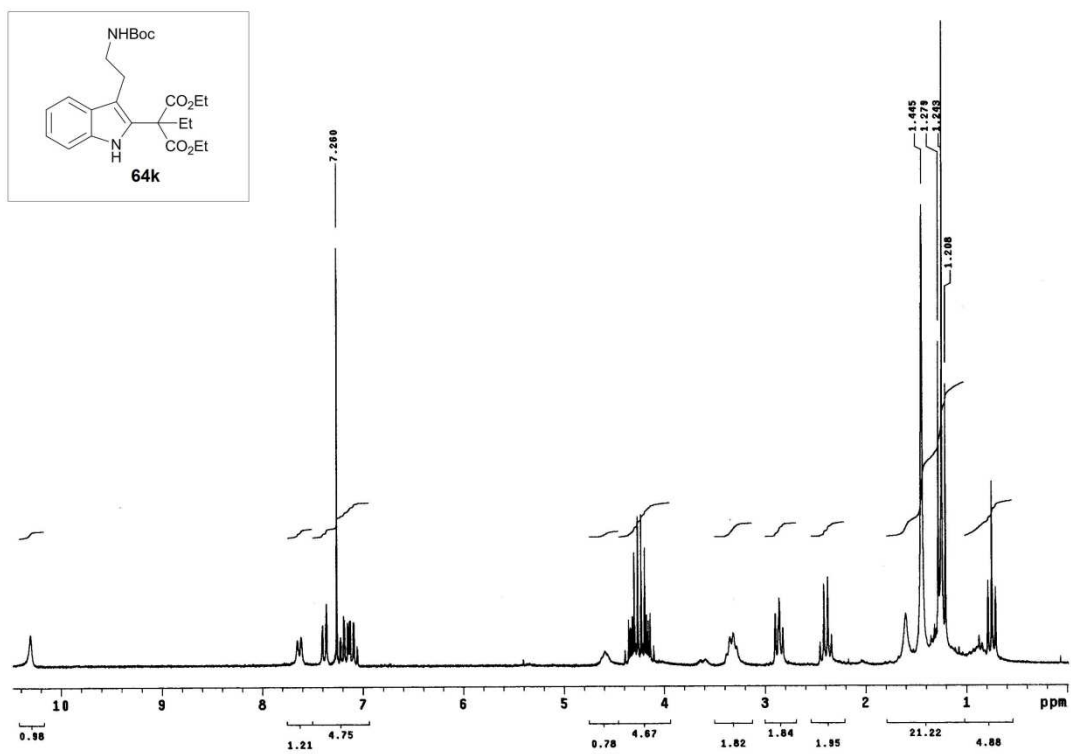
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64i** (300 y 75 MHz, CDCl_3)



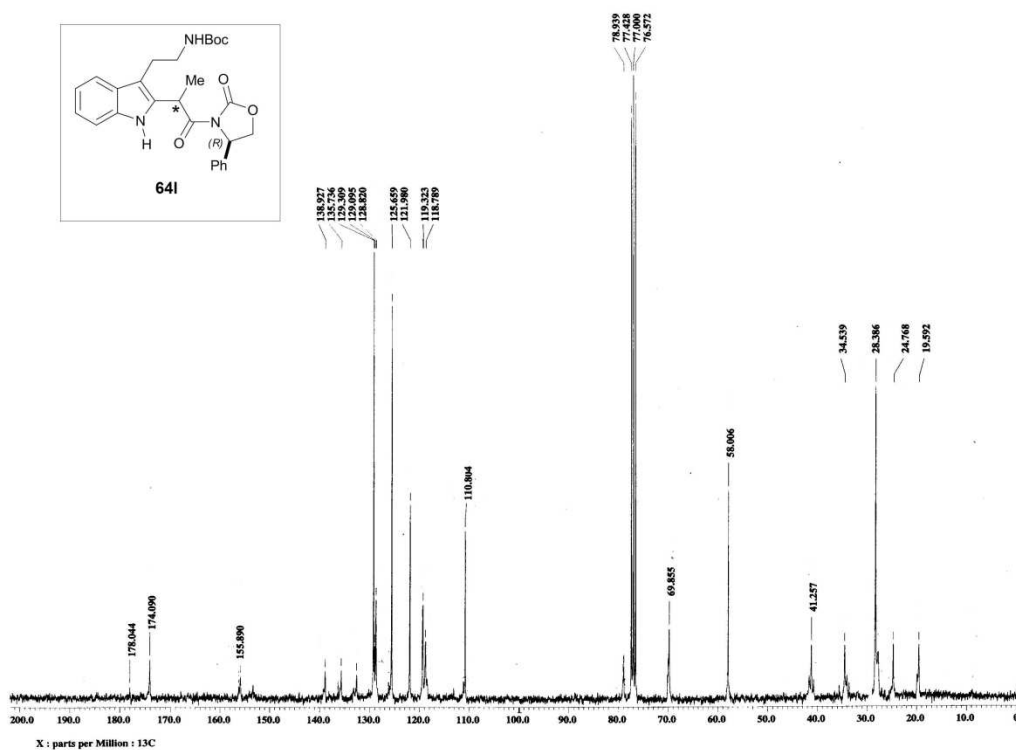
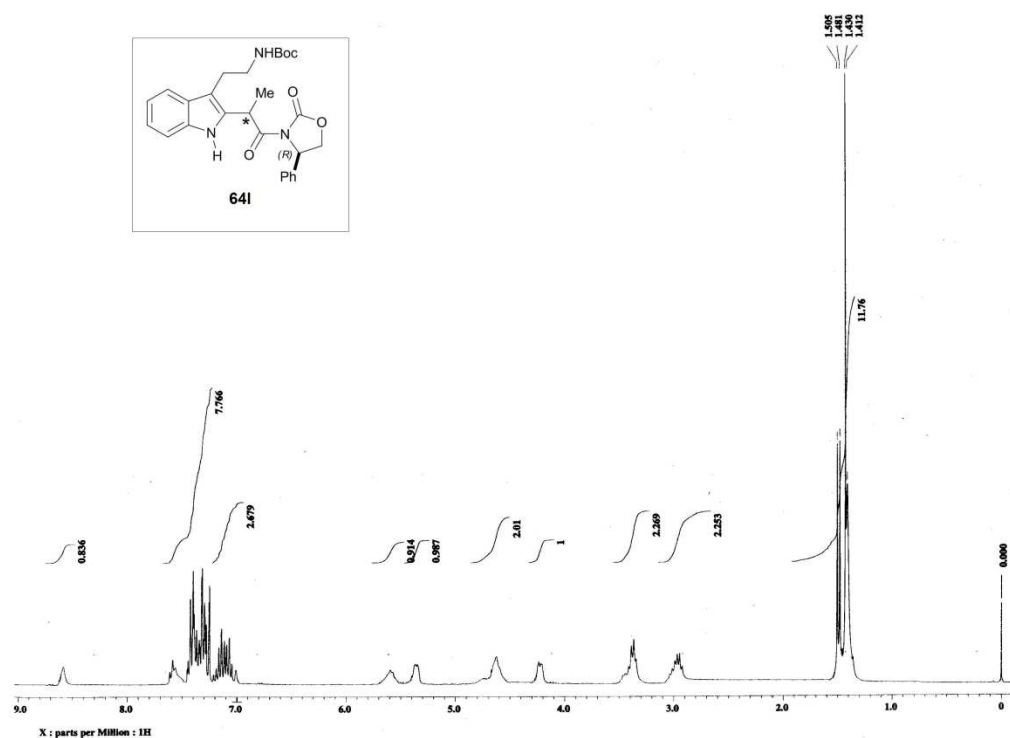
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64j** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



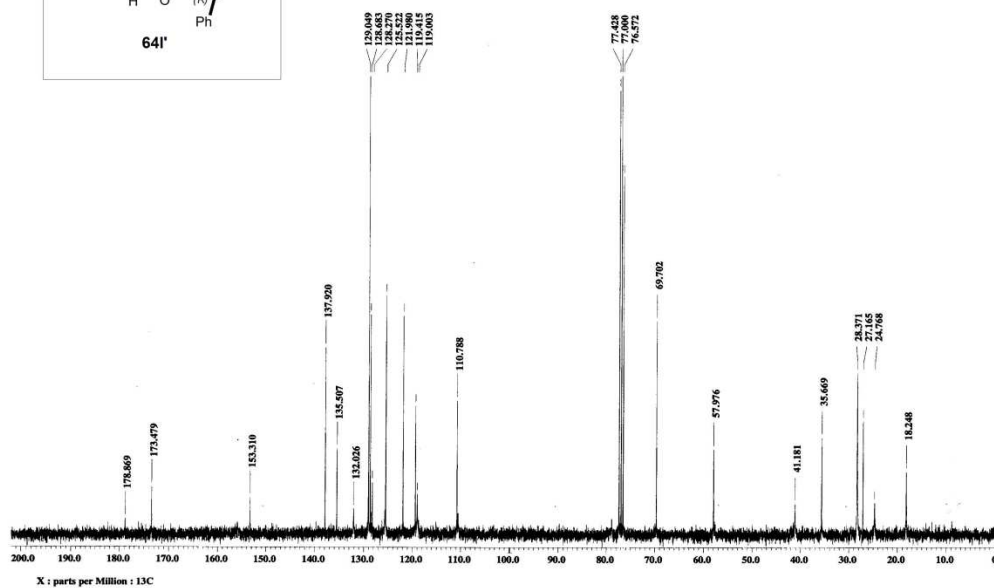
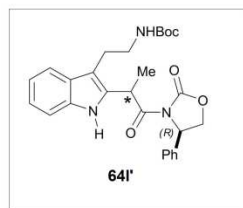
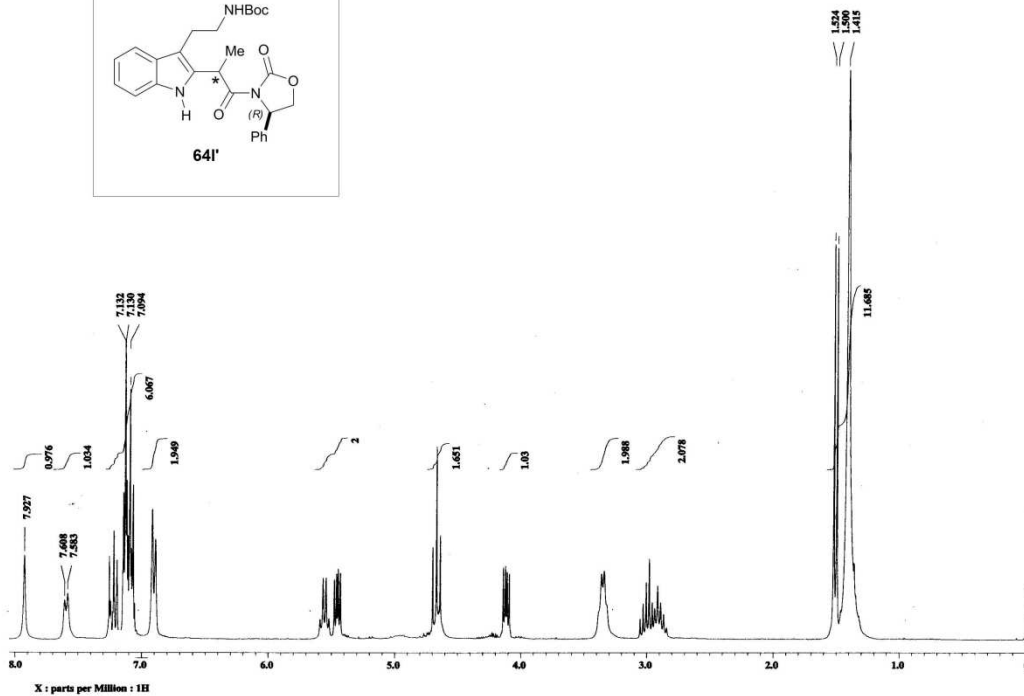
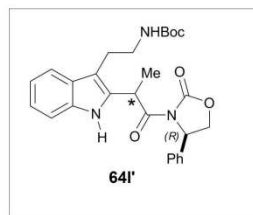
Espectro de RMN ^1H para el compuesto **64k** (200 y 50 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



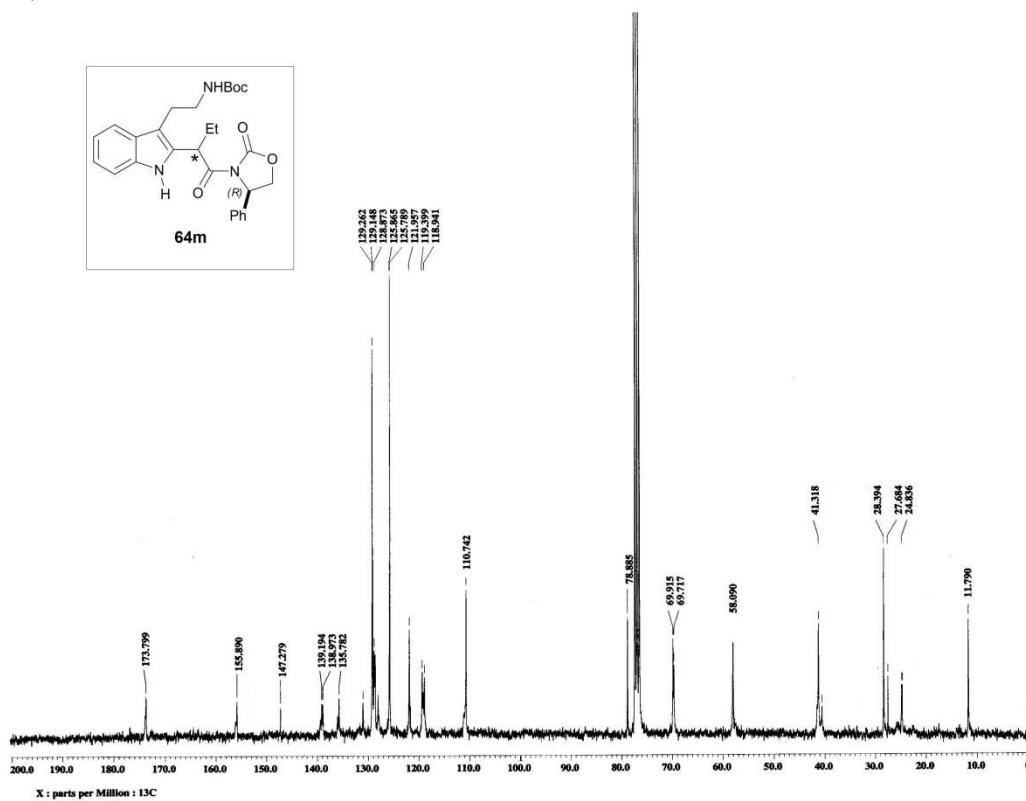
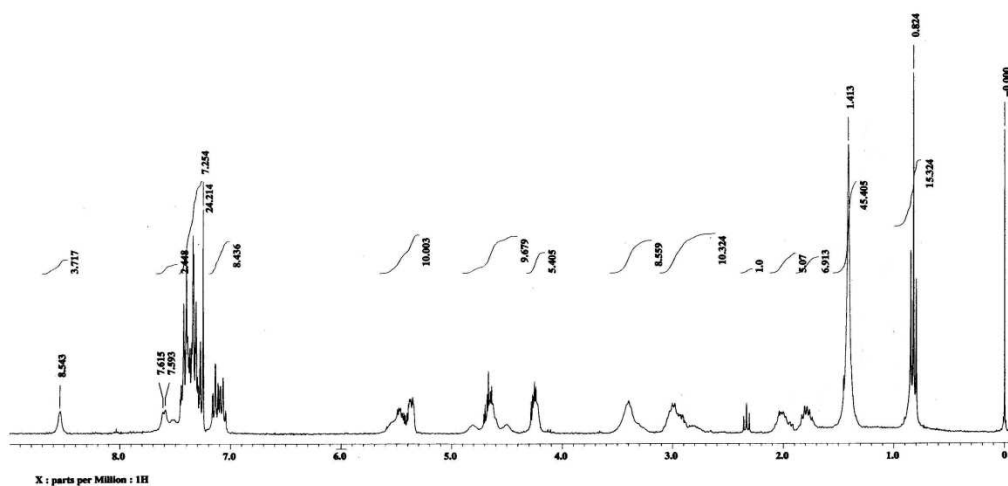
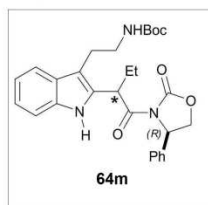
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64I** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



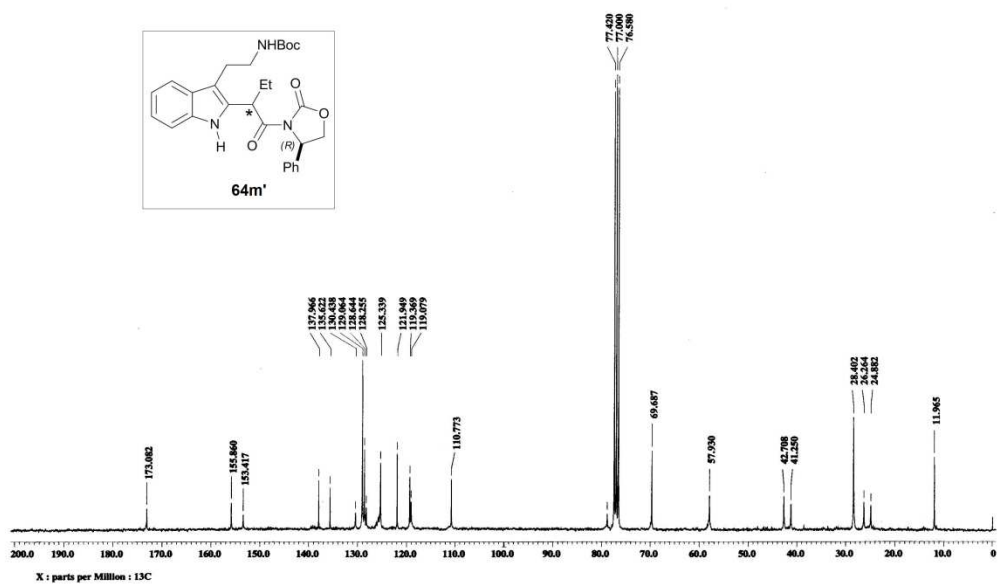
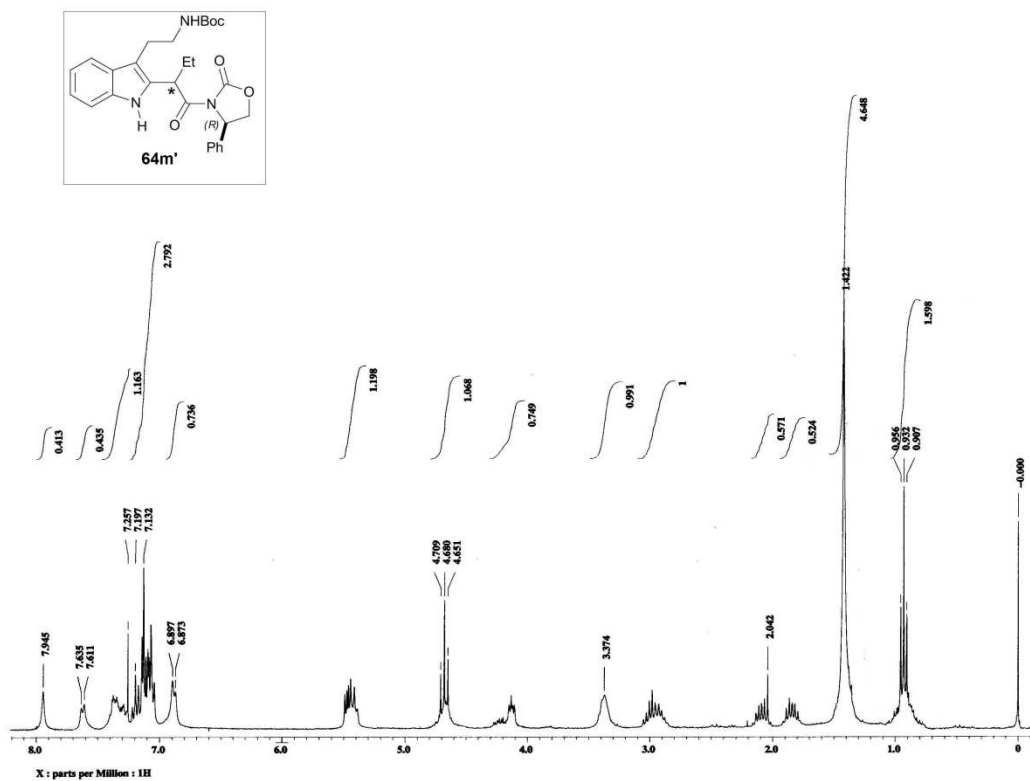
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64l'** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



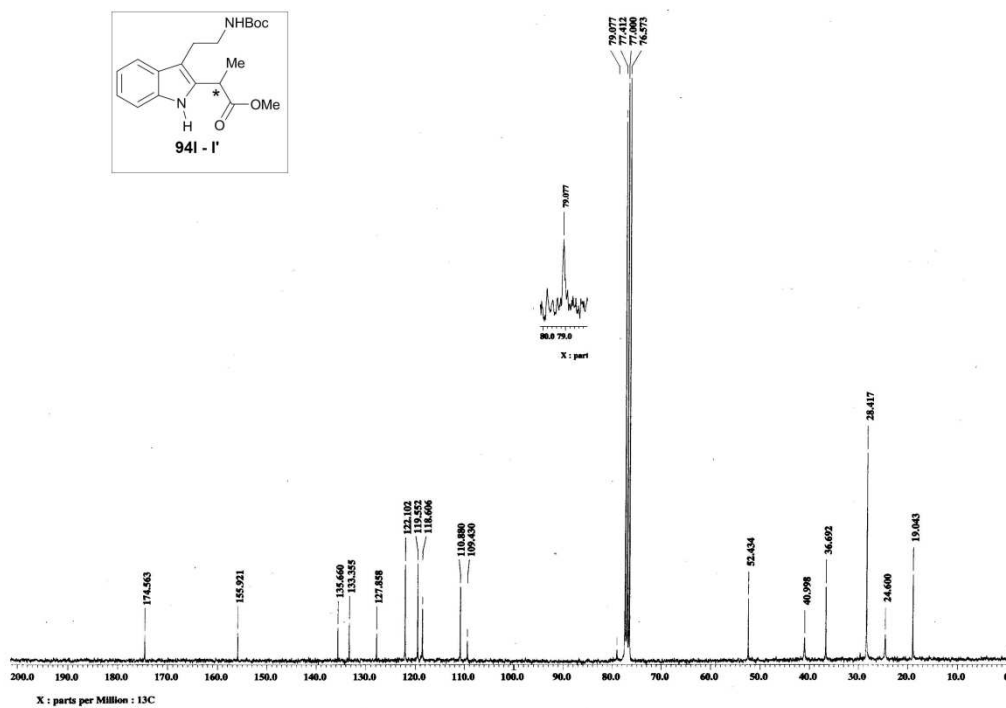
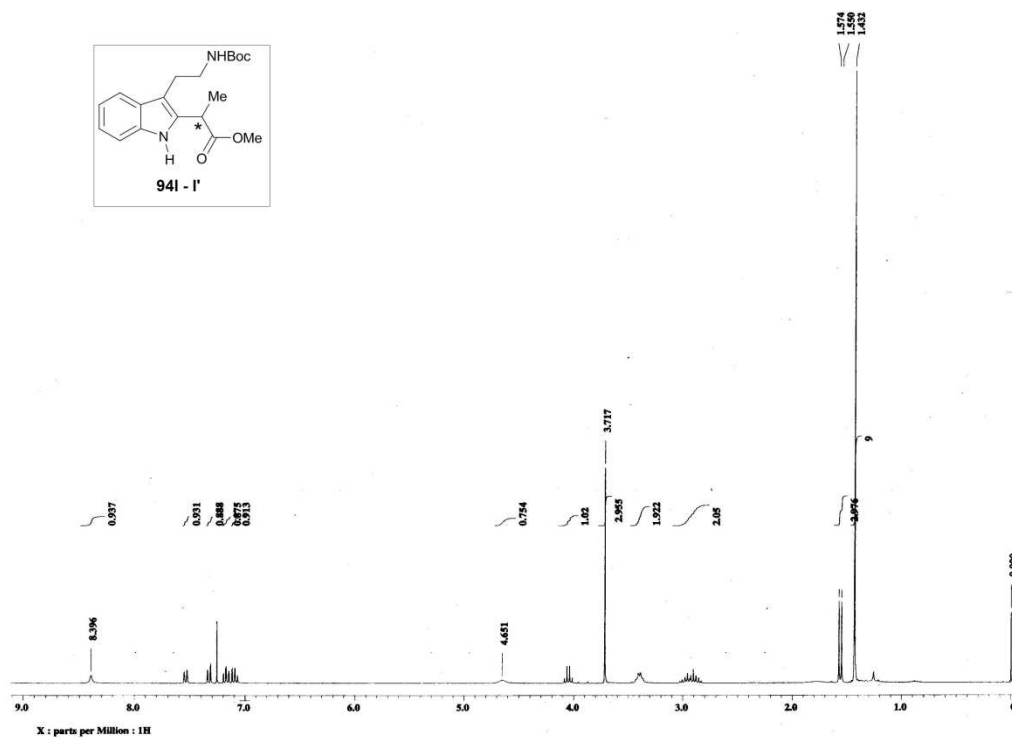
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64m** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



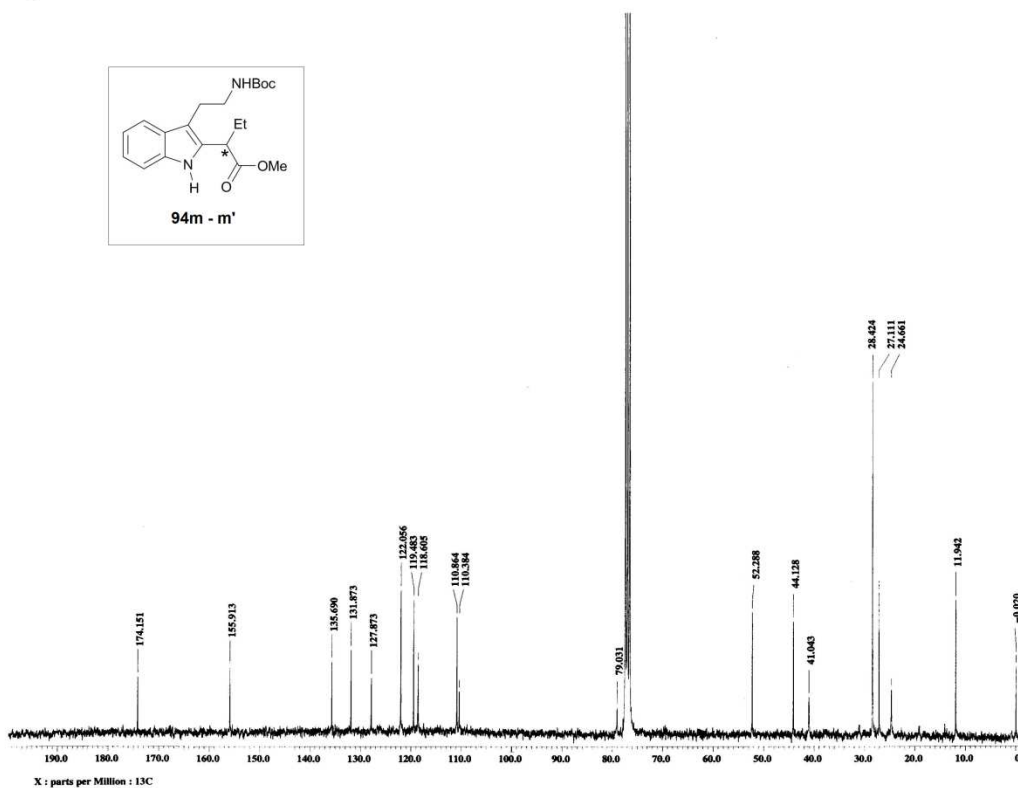
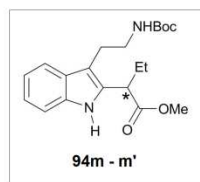
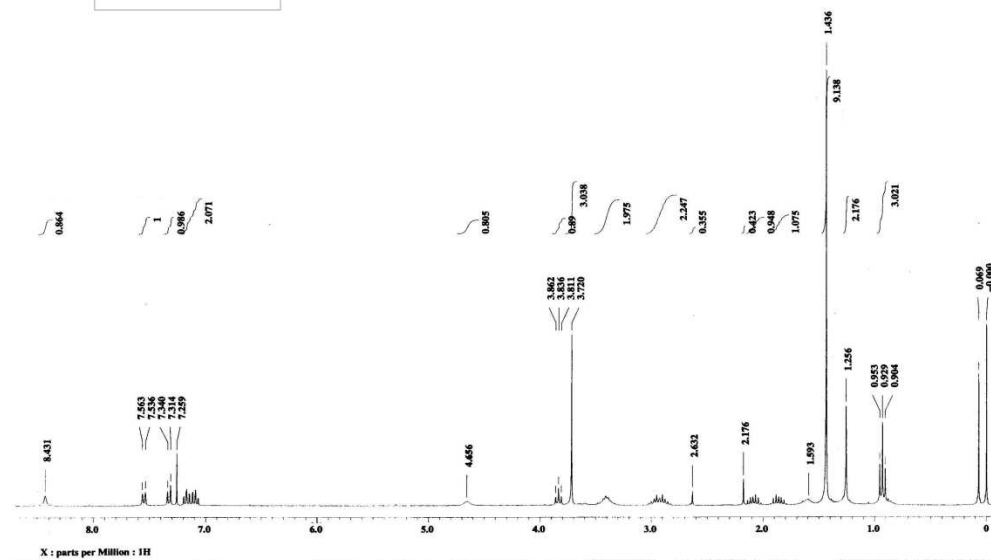
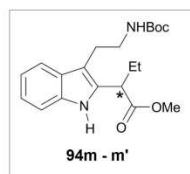
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **64m'** (300 y 75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)



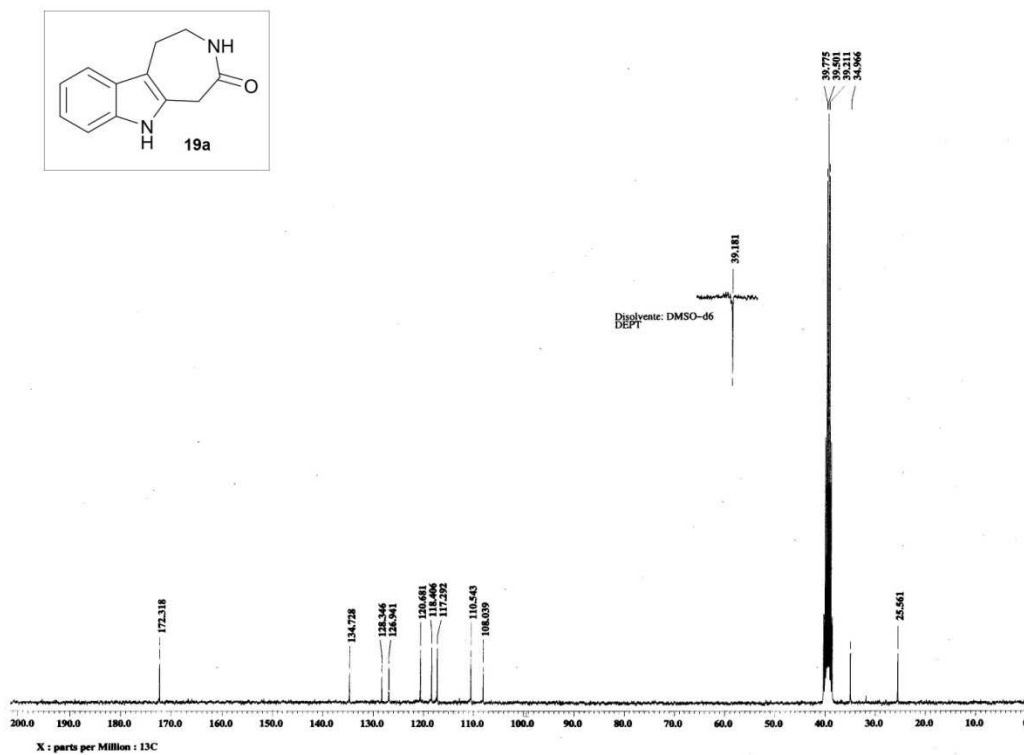
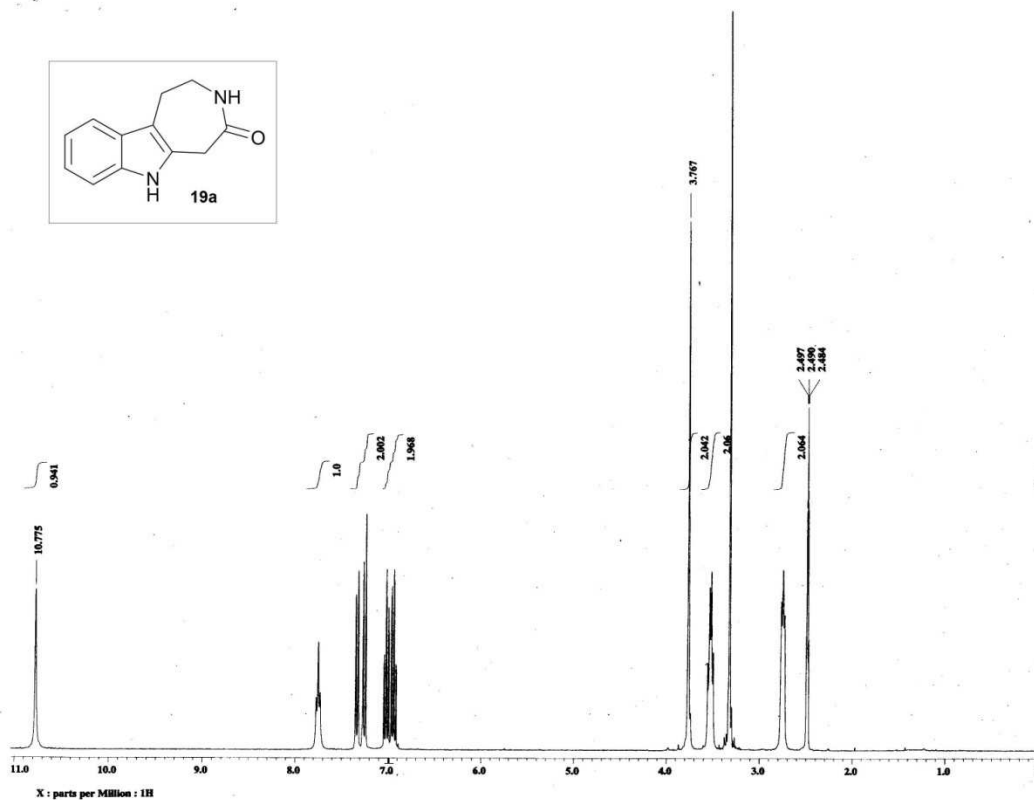
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **94I-I'** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



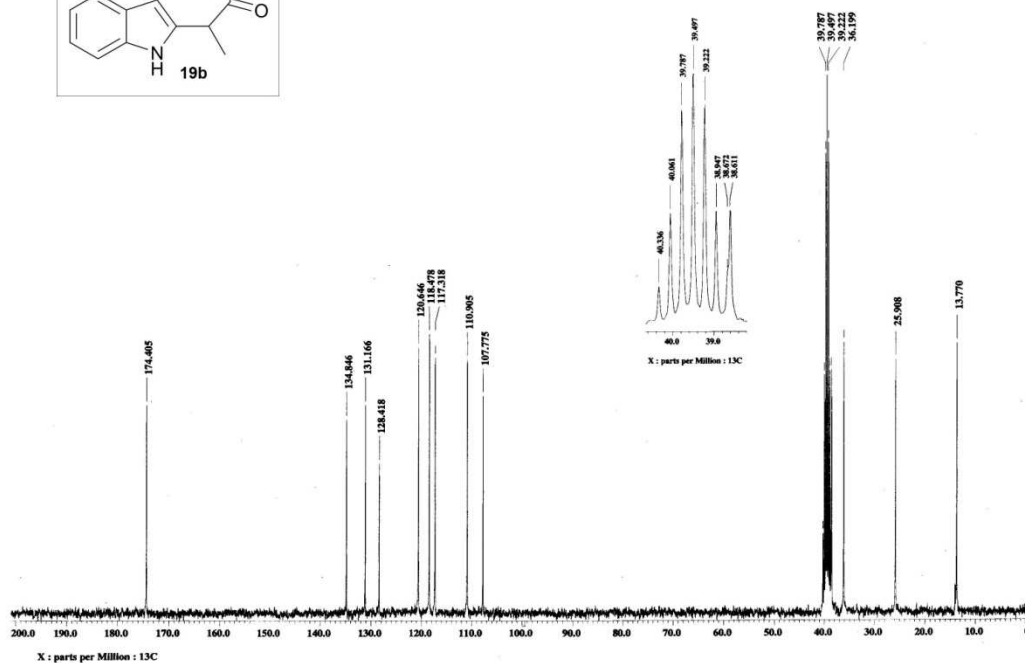
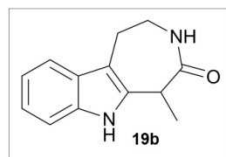
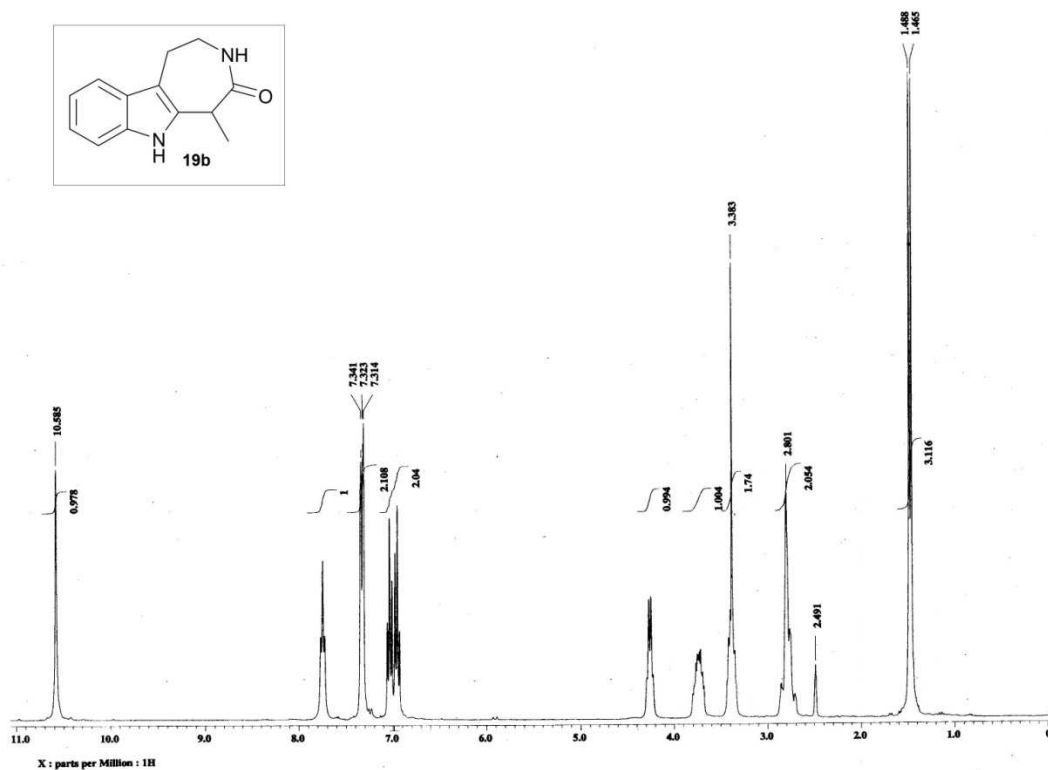
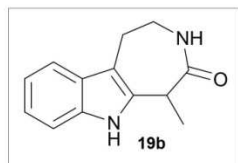
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **94m-m'** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



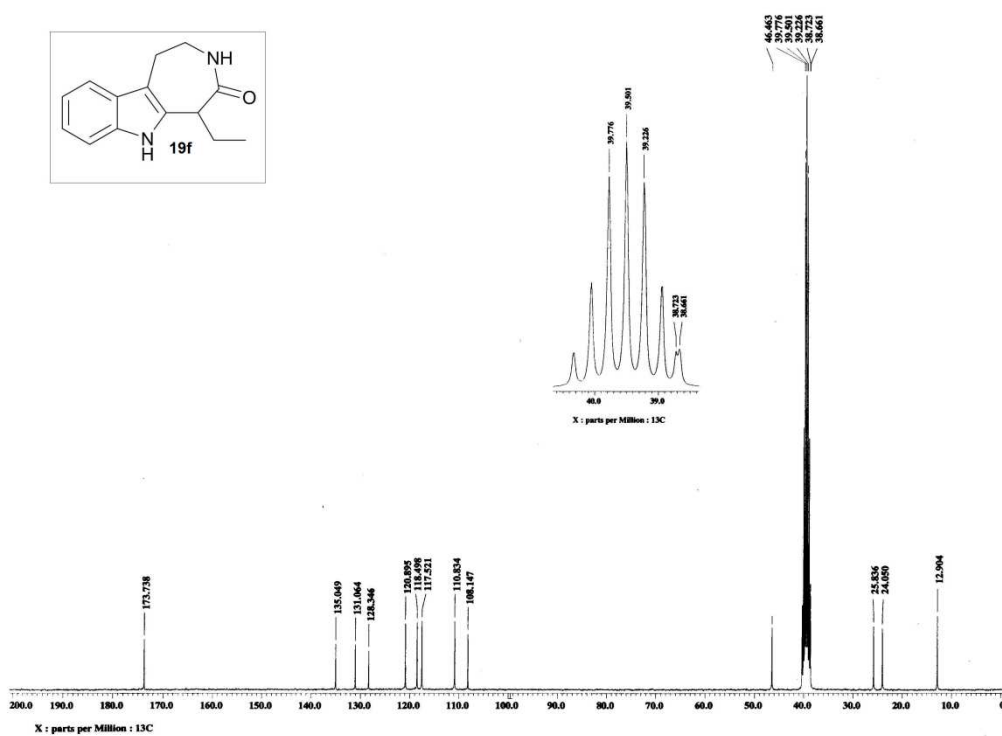
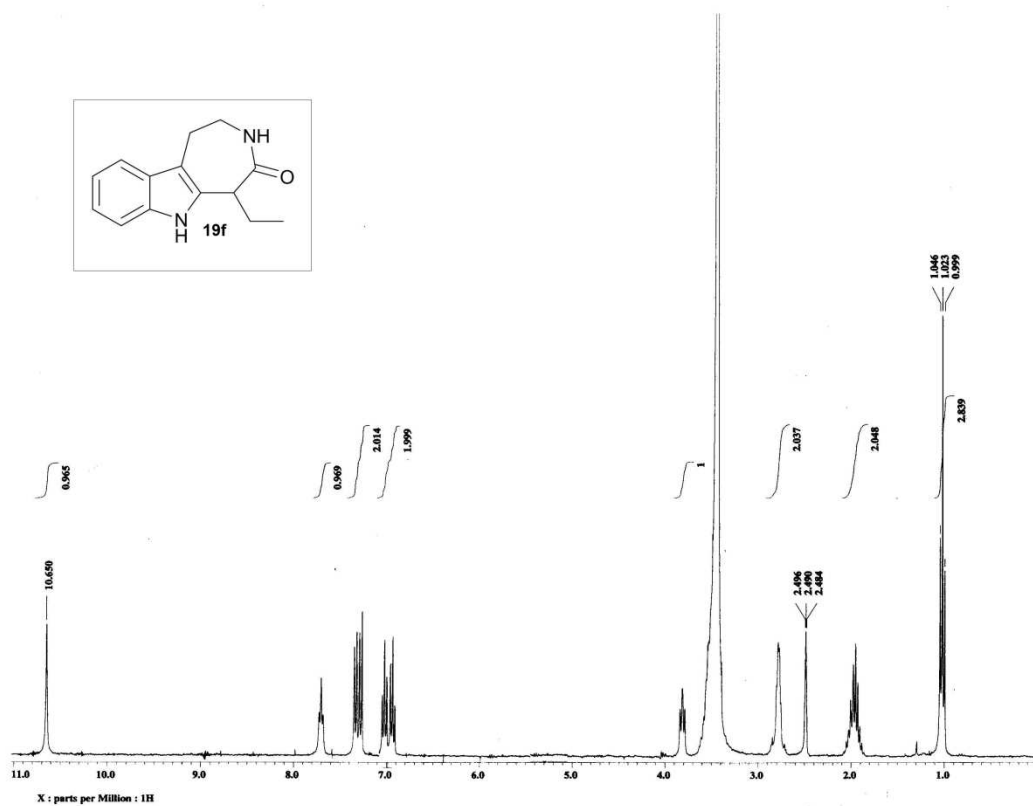
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19a** (300 y 75 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$



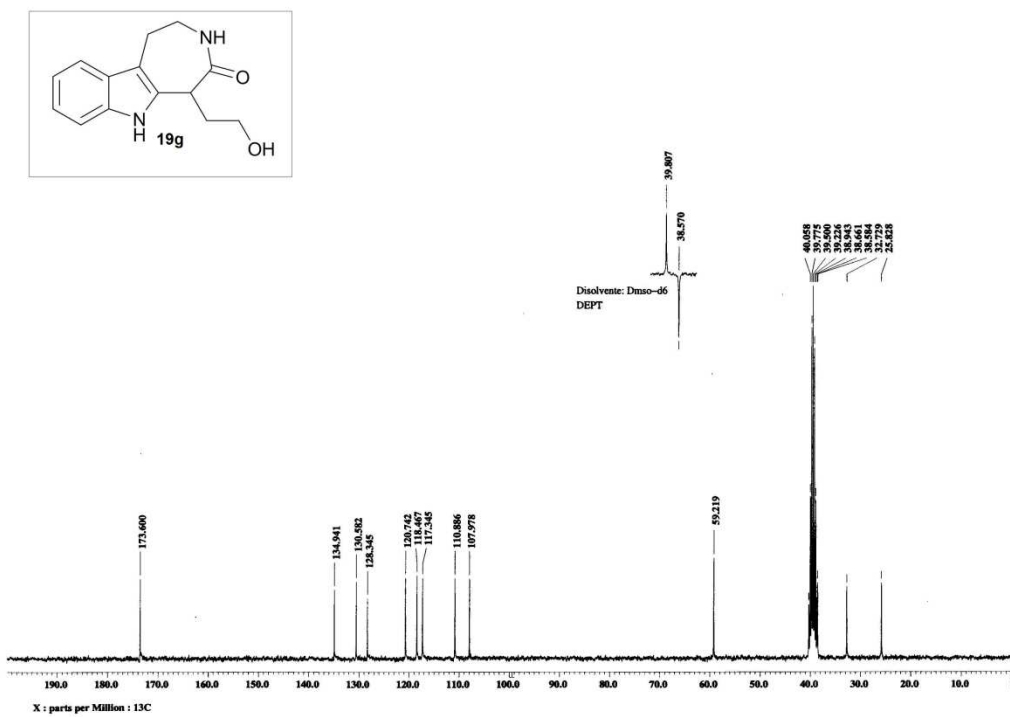
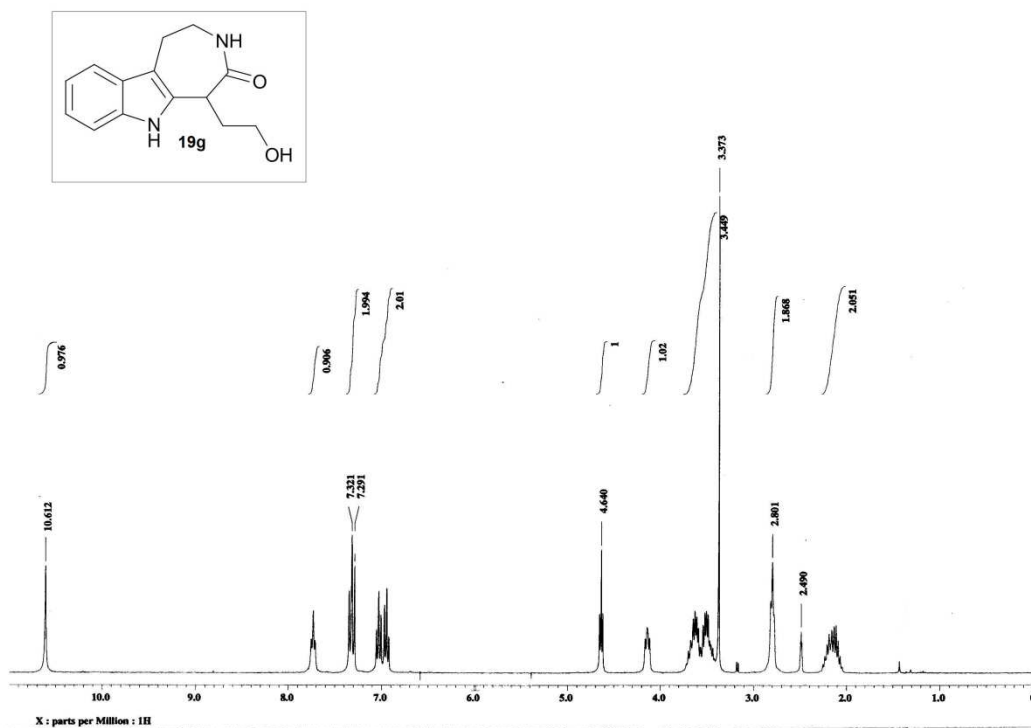
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19b** (300 y 75 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$



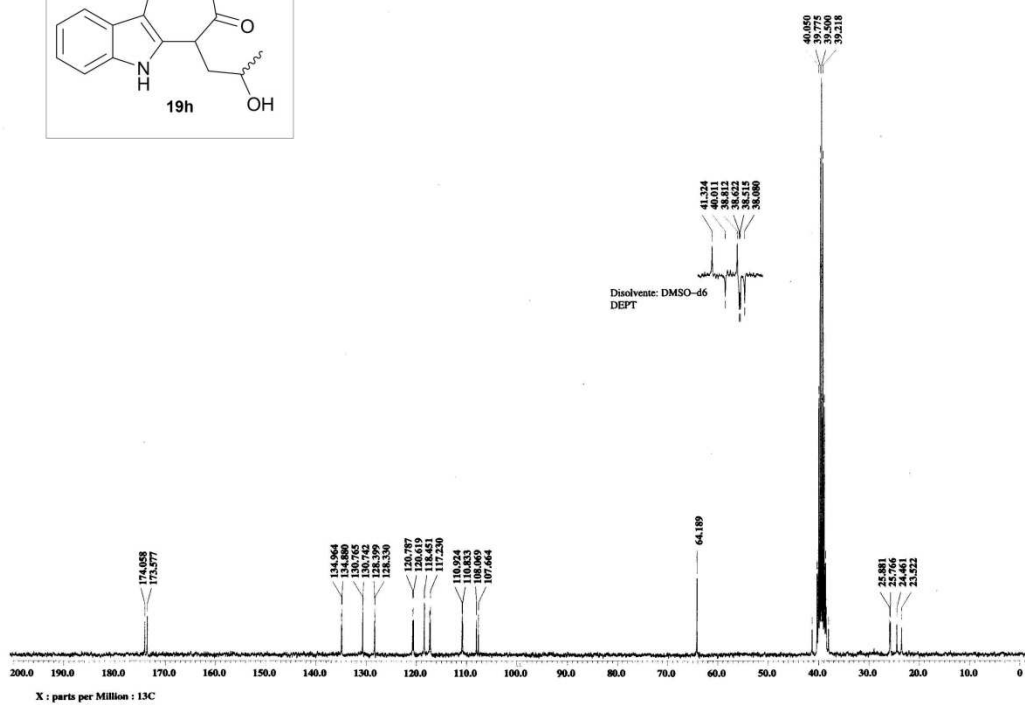
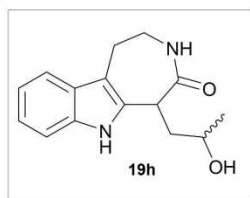
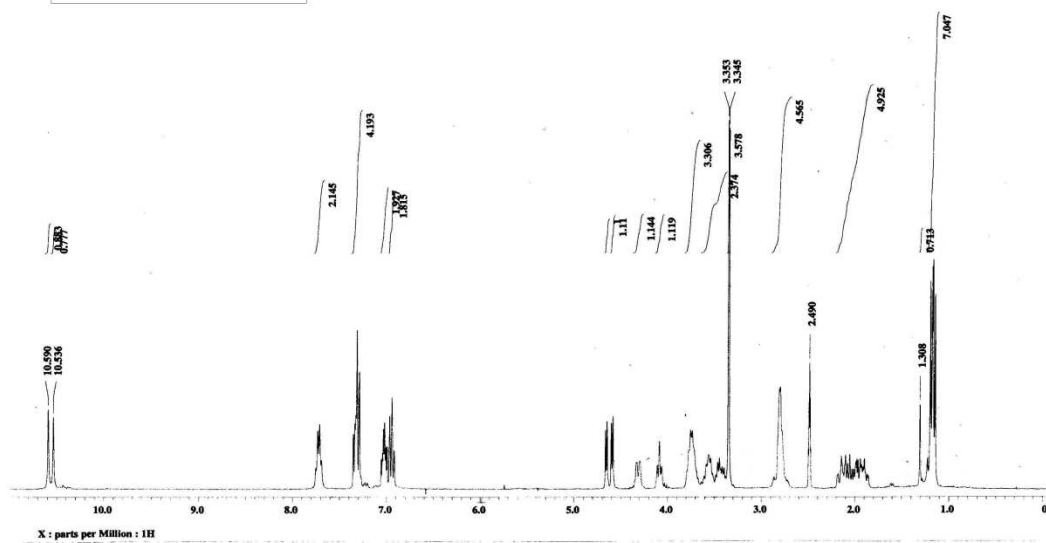
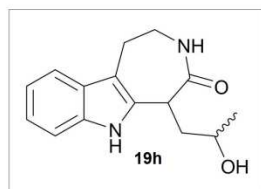
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19f** (300 y 75 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$



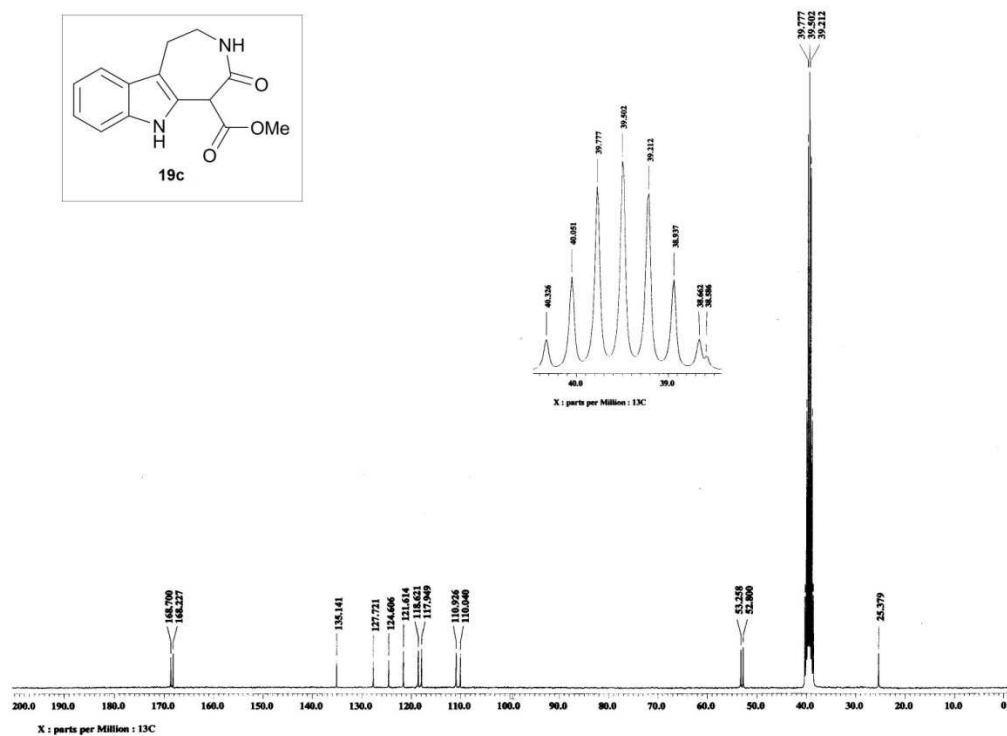
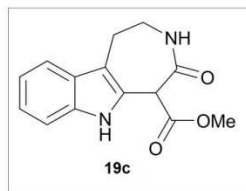
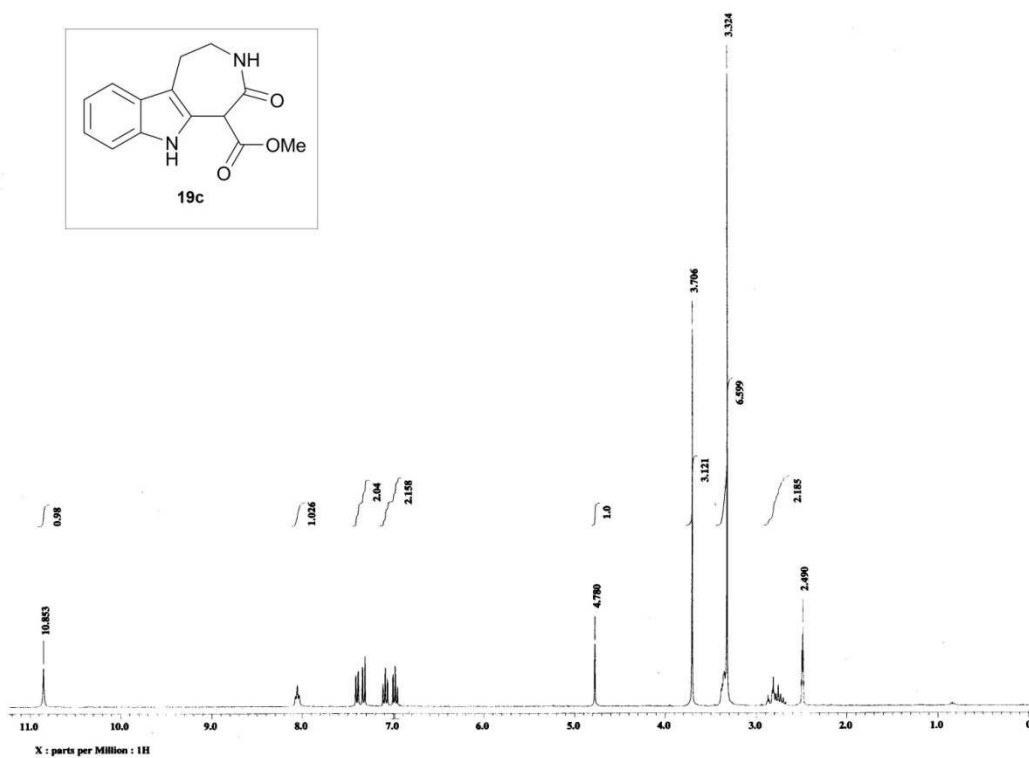
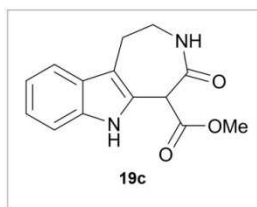
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19g** (300 y 75 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$



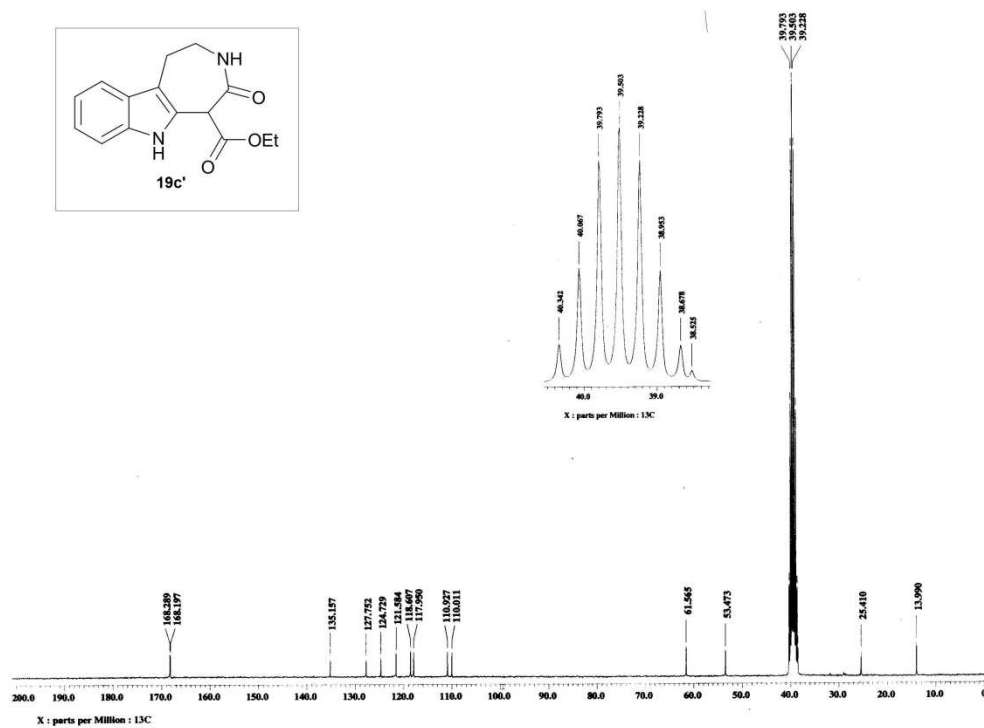
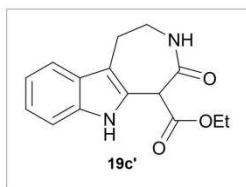
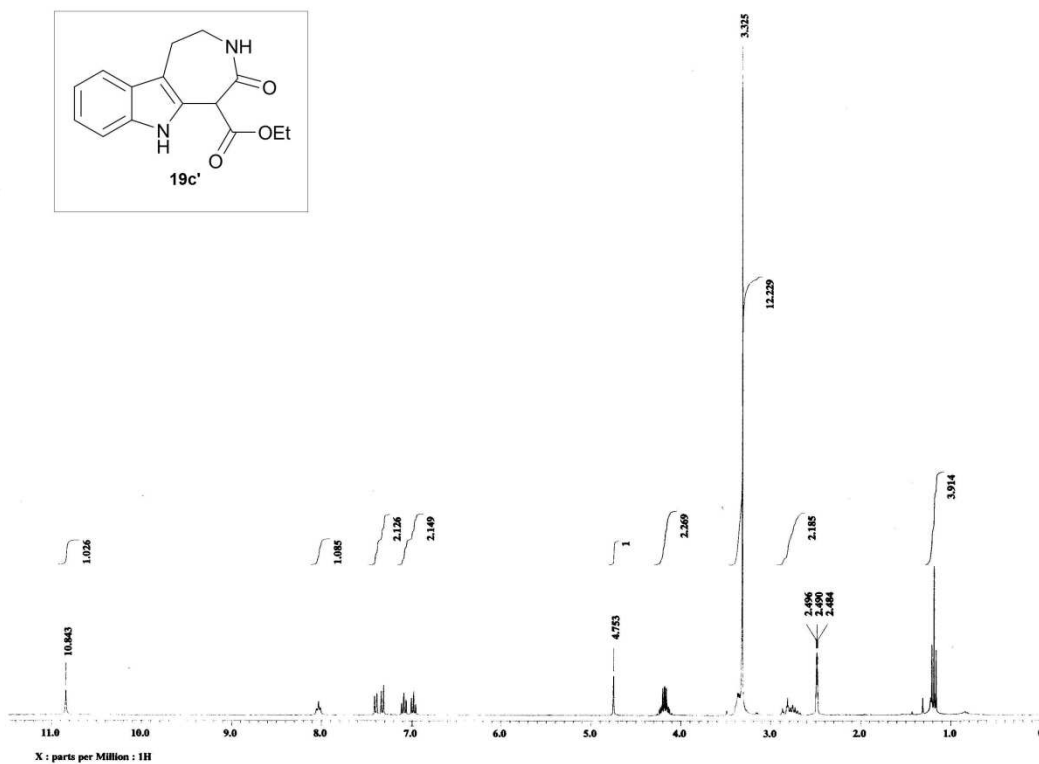
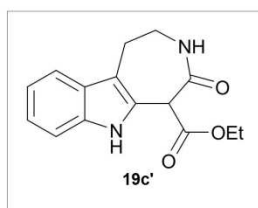
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19h** (300 y 75 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$



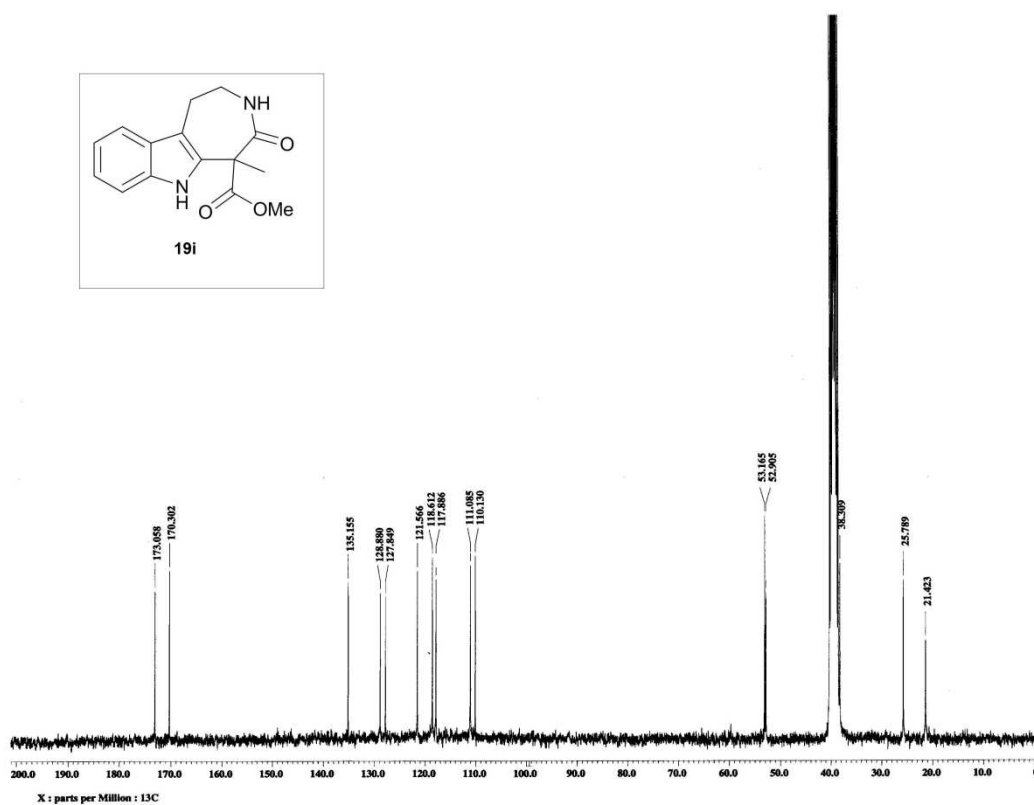
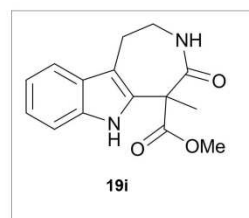
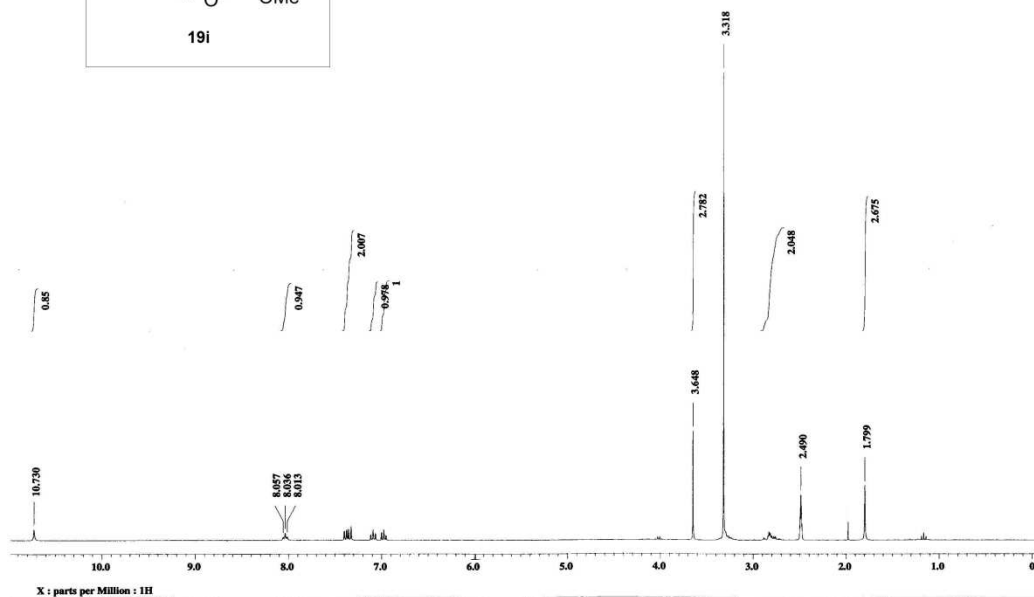
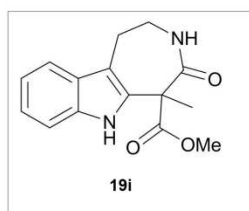
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19c** (300 y 75 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$



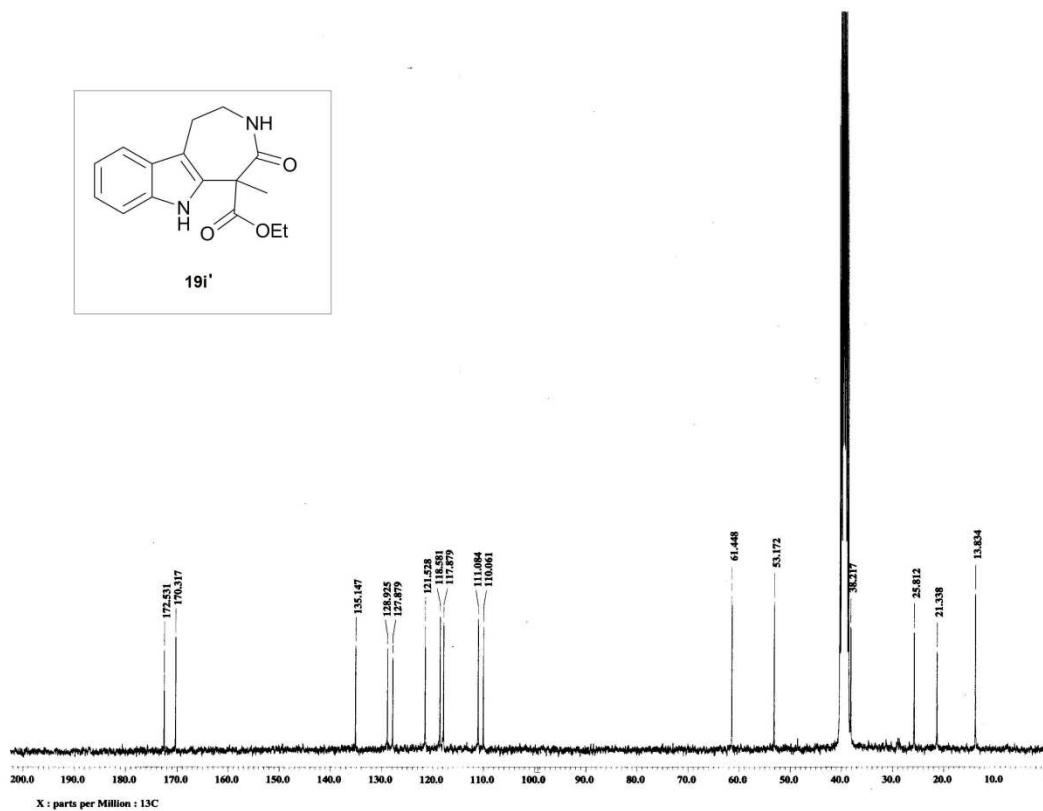
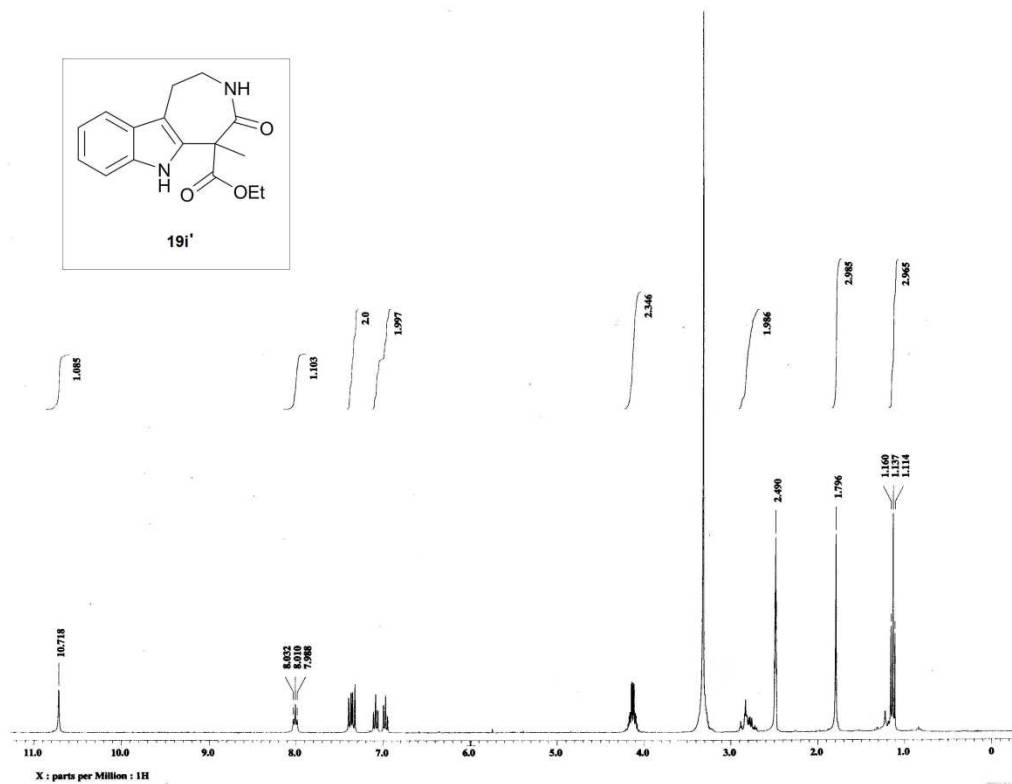
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19c'** (300 y 75 MHz, DMSO_{d_6}) δ (ppm)



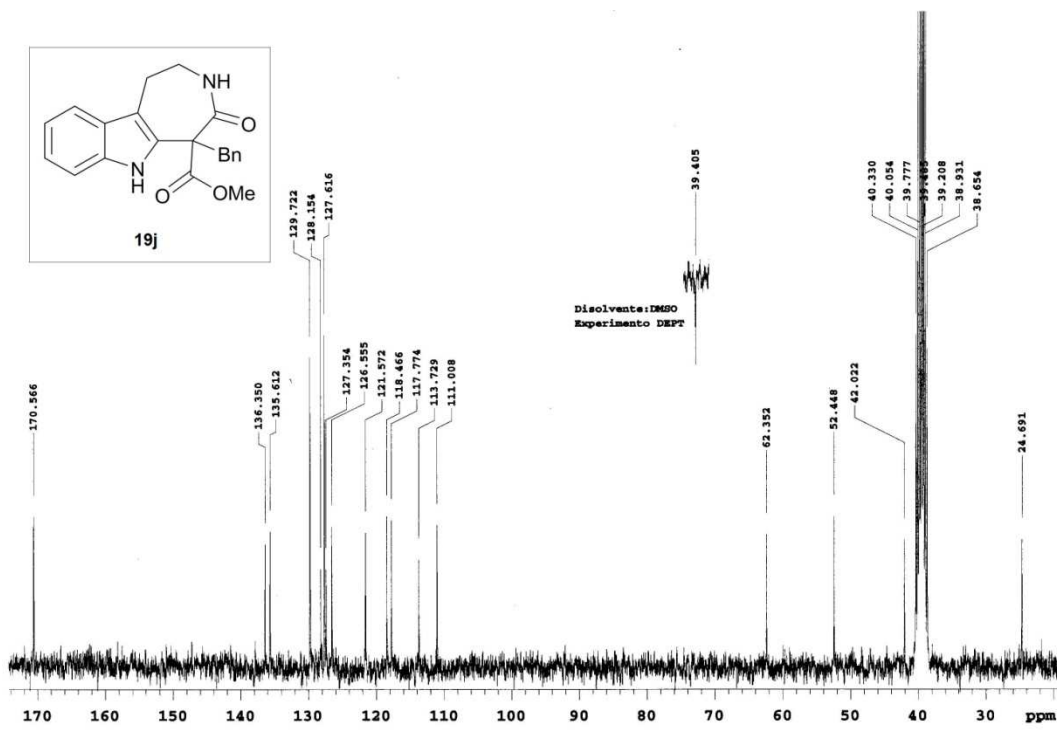
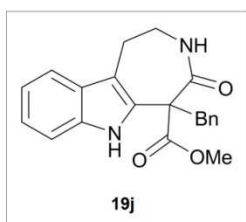
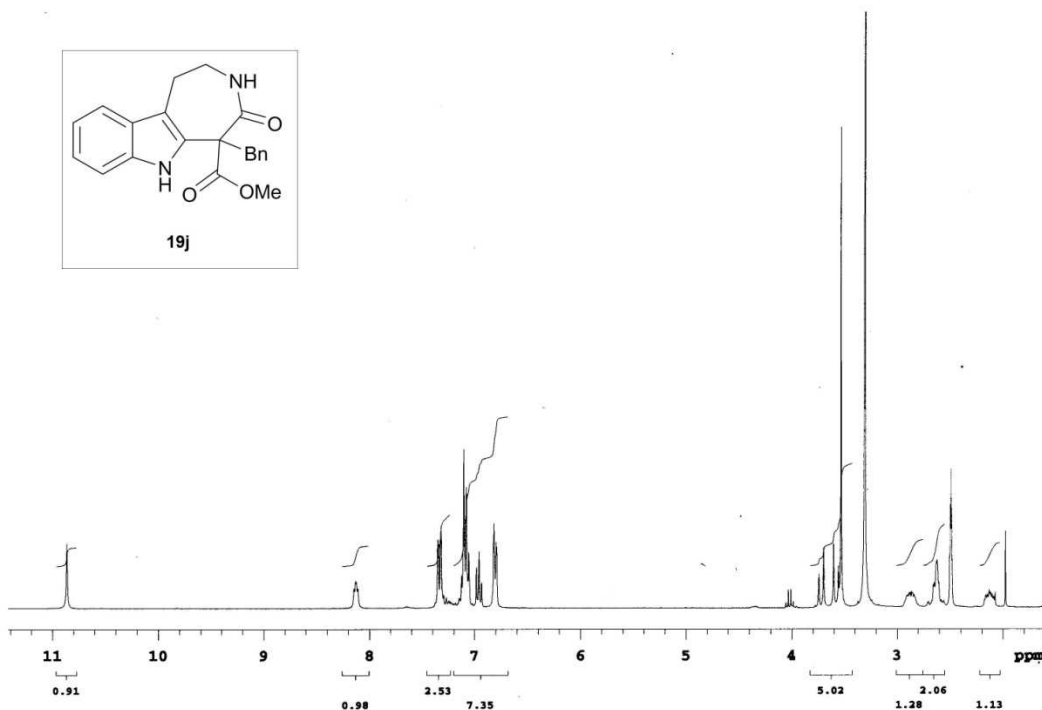
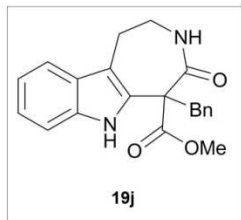
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19i** (300 y 75 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$



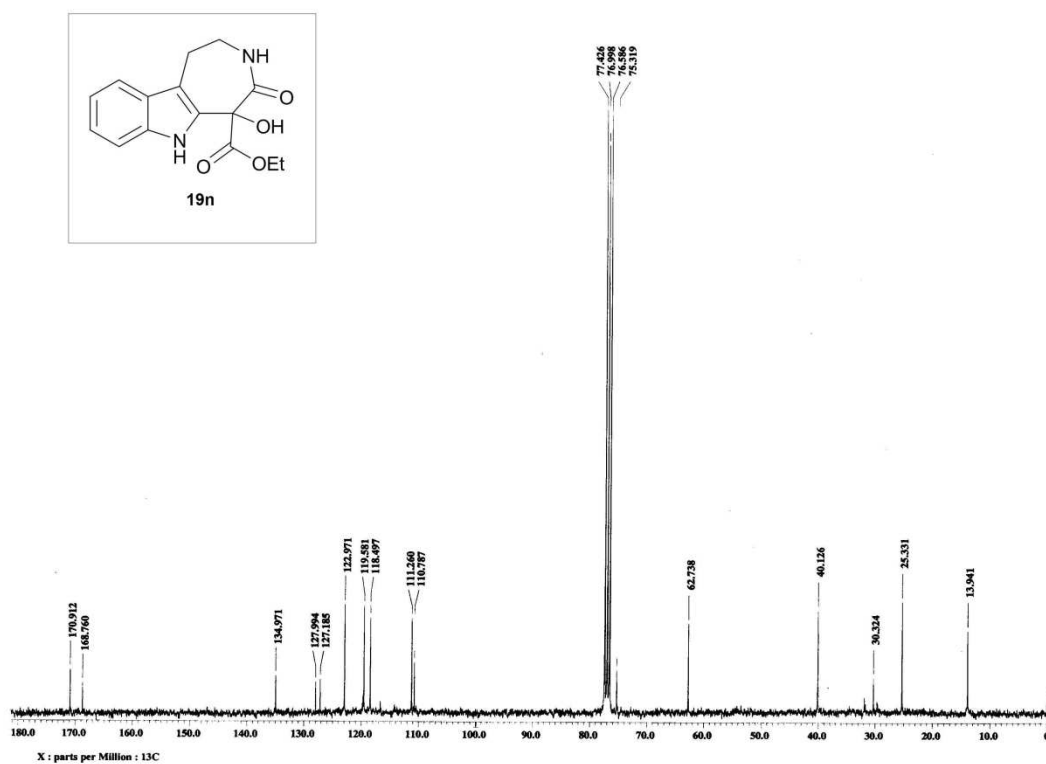
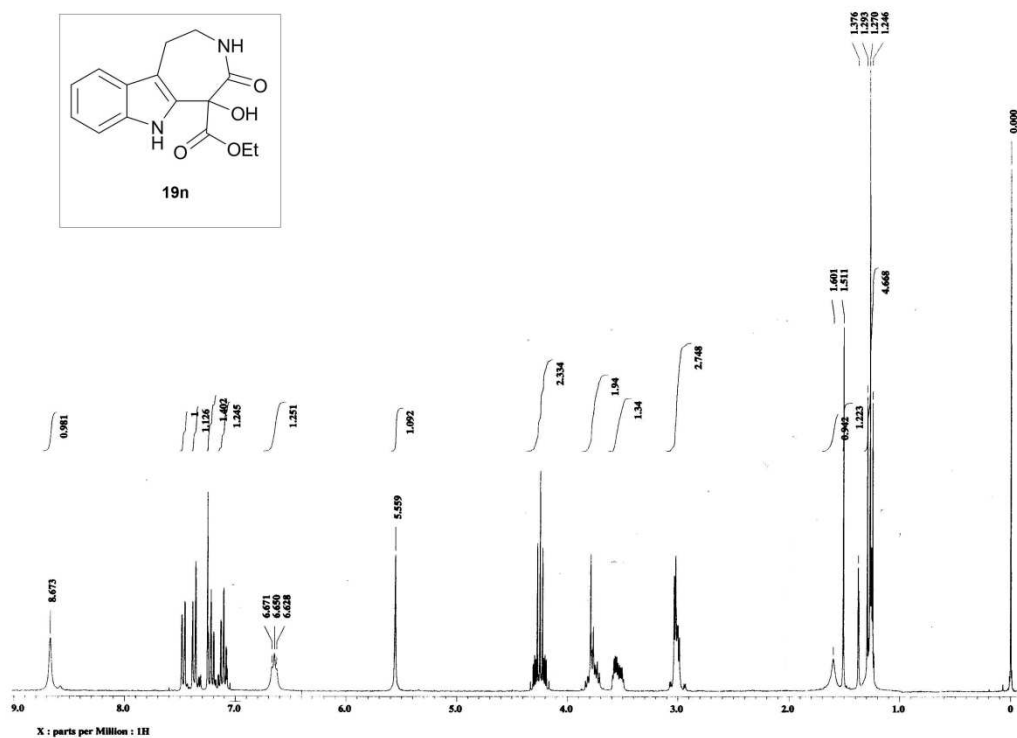
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19i'** (300 y 75 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$



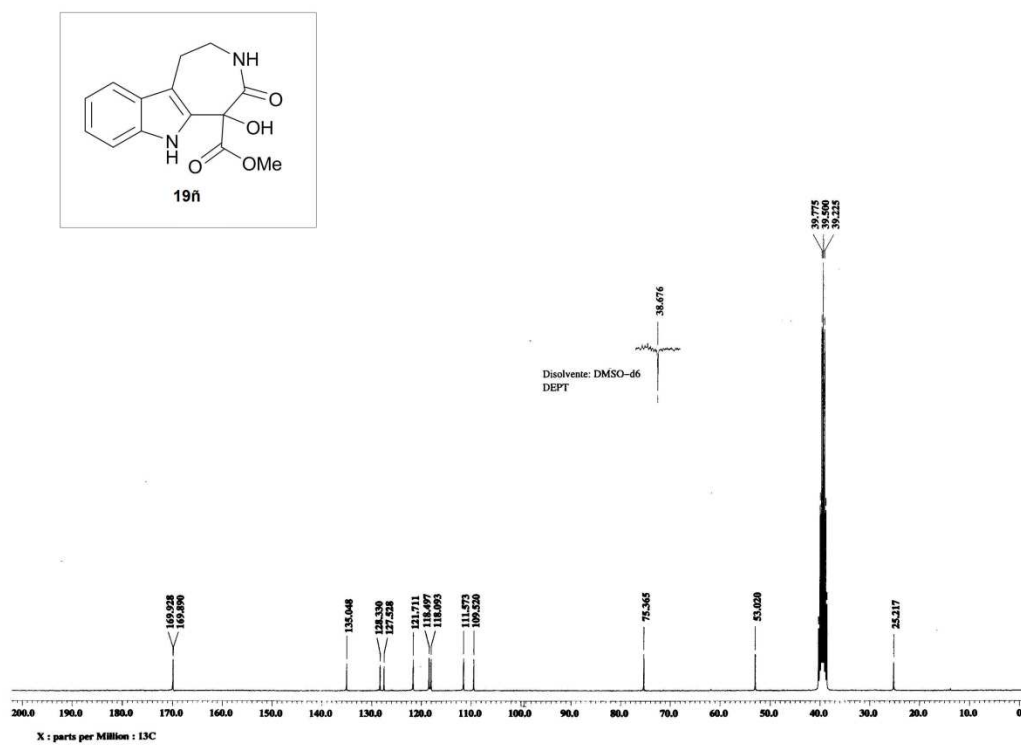
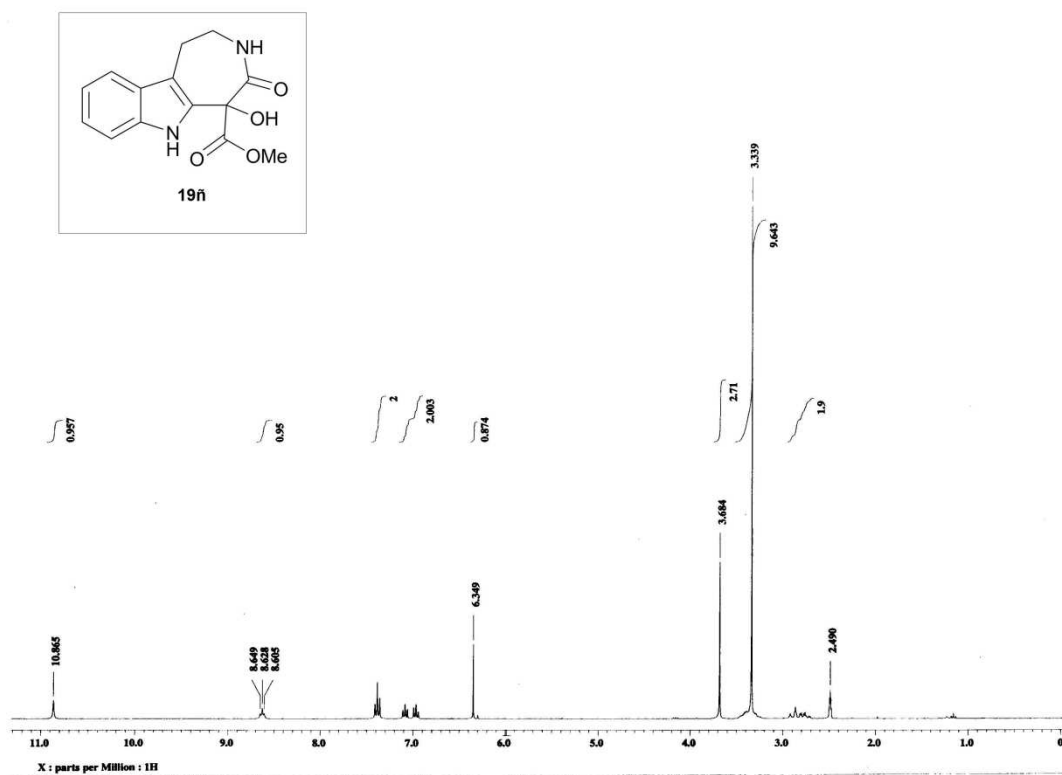
Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19j** (300 y 75 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$



Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19n** (300 y 75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$



Espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el compuesto **19n** (300 y 75 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$



Rotación óptica de los enantiómeros **94I** (Tripesterquiral 1°) y **94I'** (Tripesterquiral 2°).



INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

POLARIMETRÍA

Muestra: Tripesterquiral 2o

Investigador: Dr. R. Martínez

Disolvente: CHCl₃

α : +0.035 a 589 nm (Na)

Concentración: 2.0 mg/ml

Longitud de celda: 1 dm

Tiempo de Integración: 5 s

Observaciones: _____

Operador: Rocío Patiño Maya

No. de registro: 12610

Fecha: 13-junio-2007

$$[\alpha]_{25}^{\circ} + 1.75 \quad (C = 2, \text{CHCl}_3)$$



INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

POLARIMETRÍA

Muestra: Tripesterquiral 1o

Investigador: Dr. R. Martínez

Disolvente: CHCl₃

α : -0.043 a 589 nm (Na)

Concentración: 3 mg/mL

Longitud de celda: 1 dm

Tiempo de Integración: 5 s

Observaciones: _____

Operador: Rocío Patiño Maya

No. de registro: 12609

Fecha: 13-junio-2007

$$[\alpha]_{25}^{\circ} - 1.43 \quad (C = 3, \text{CHCl}_3)$$

Rotación óptica de los enantiómeros **94m** (EsterMeetilo1^o) y **94m'** (EsterMeetilo2^o).



INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

POLARIMETRÍA

Muestra: EsterMeetilo2o

Investigador: Dr. R. Martínez

Disolvente: CHCl₃

Concentración: 3 mg/mL

α : +0.207 a 589 nm (Na)

Longitud de celda: 1 dm

Tiempo de Integración: 5 s

Observaciones: _____

Operador: Rocío Patiño Maya

No. de registro: 377

Fecha: 13-02-2008

$$[\alpha]_{25}^D + 6.9 \quad (C = 3, \text{CHCl}_3)$$



INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

POLARIMETRÍA

Muestra: EsterMeetilo1o

Investigador: Dr. R. Martínez

Disolvente: CHCl₃

Concentración: 4 mg/mL

α : -0.261 a 589 nm (Na)

Longitud de celda: 1 dm

Tiempo de Integración: 5 s

Observaciones: _____

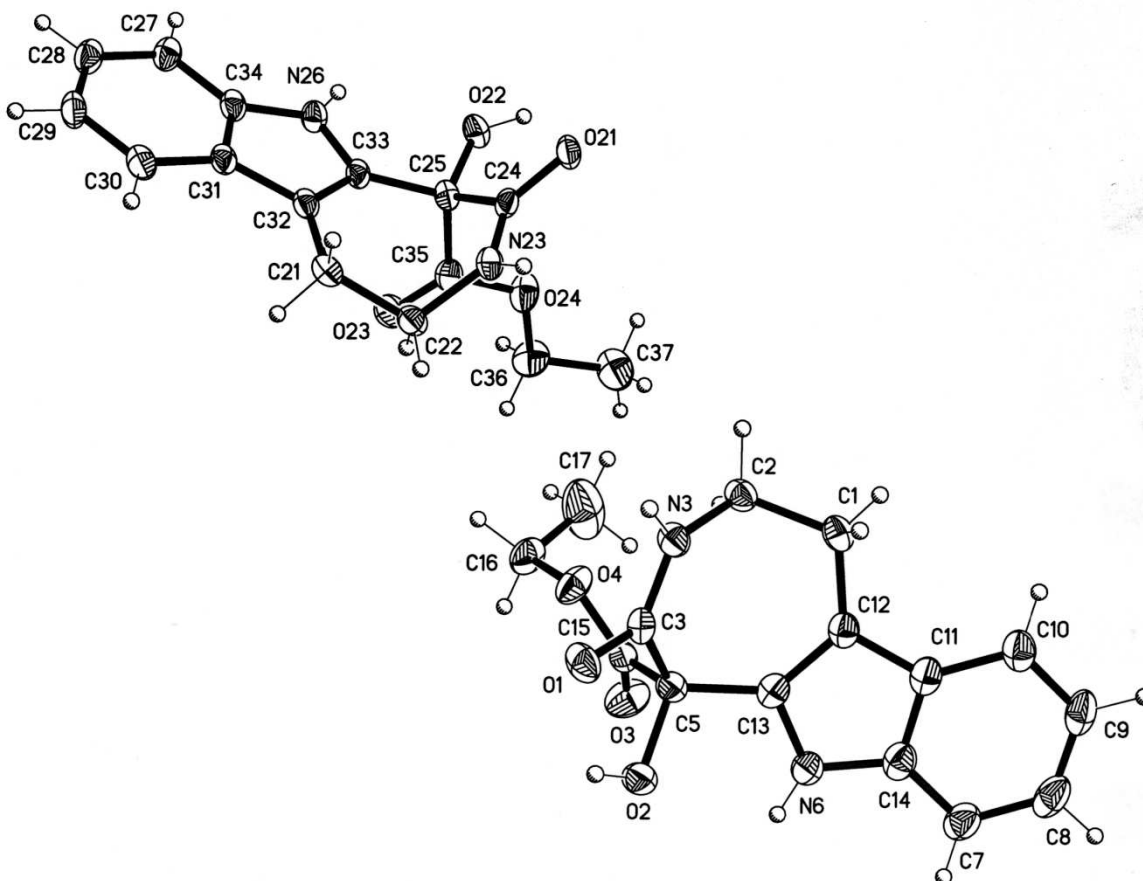
Operador: Rocío Patiño Maya

No. de registro: 378

Fecha: 13-02-2008

$$[\alpha]_{25}^D - 6.525 \quad (C = 4, \text{CHCl}_3)$$

Datos cristalográficos para el compuesto **19n** (archivo 038MAR08 grabado en el CD).



data_038MAR08

```
_audit_creation_method          SHELXL-97
_chemical_name_systematic
;
?
;
_chemical_name_common           ?
_chemical_melting_point         ?
_chemical_formula_moiety
'C15 H16 N2 O4'
_chemical_formula_sum
'C15 H16 N2 O4'
_chemical_formula_weight        288.30

loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
```

```

'C' 'C' 0.0033 0.0016
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'H' 'H' 0.0000 0.0000
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'N' 'N' 0.0061 0.0033
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'O' 'O' 0.0106 0.0060
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_symmetry_cell_setting 'Triclinic'
_symmetry_space_group_name_H-M 'P -1'
_symmetry_space_group_name_Hall '-P 1'

loop_
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
'x, y, z'
'-x, -y, -z'

_cell_length_a 10.7390(14)
_cell_length_b 11.1934(15)
_cell_length_c 12.1609(16)
_cell_angle_alpha 93.177(2)
_cell_angle_beta 97.768(2)
_cell_angle_gamma 109.836(2)
_cell_volume 1354.4(3)
_cell_formula_units_Z 4
_cell_measurement_temperature 100(2)
_cell_measurement_reflns_used 5634
_cell_measurement_theta_min 2.27
_cell_measurement_theta_max 25.36

_exptl_crystal_description 'prism'
_exptl_crystal_colour 'colorless'
_exptl_crystal_size_min 0.128
_exptl_crystal_size_mid 0.204
_exptl_crystal_size_max 0.246
_exptl_crystal_density_meas ?
_exptl_crystal_density_diffn 1.414
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000 608
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.104
_exptl_absorpt_correction_type 'multi-scan'
_exptl_absorpt_correction_T_min 0.9648
_exptl_absorpt_correction_T_max 0.9880
_exptl_absorpt_process_details '(Sheldrick, 2007)'

_exptl_special_details
;
?
;

_diffn_ambient_temperature 100(2)
_diffn_radiation_wavelength 0.71073
_diffn_radiation_type MoK\alpha
_diffn_radiation_source 'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator graphite
_diffn_measurement_device_type 'Bruker Smart Apex CCD diffractometer'

```

```

_diffrn_measurement_method      '\w-scans'
_diffrn_detector_area_resol_mean 0.661
_diffrn_standards_number        ?
_diffrn_standards_interval_count ?
_diffrn_standards_interval_time  ?
_diffrn_standards_decay_%       0
_diffrn_reflns_number           14856
_diffrn_reflns_av_R_equivalents 0.0370
_diffrn_reflns_av_sigmaI/netI   0.0444
_diffrn_reflns_limit_h_min      -12
_diffrn_reflns_limit_h_max      12
_diffrn_reflns_limit_k_min      -13
_diffrn_reflns_limit_k_max      13
_diffrn_reflns_limit_l_min      -14
_diffrn_reflns_limit_l_max      14
_diffrn_reflns_theta_min        1.70
_diffrn_reflns_theta_max        25.40
_reflns_number_total            4968
_reflns_number_gt               3863
_reflns_threshold_expression     >2sigma(I)

_computing_data_collection      'SMART V 5.625 (Bruker, 1999)'
_computing_cell_refinement      'SMART V 5.625 (Bruker, 1999)'
_computing_data_reduction       'SAINT V 7.34A (Bruker, 2006)'
_computing_structure_solution   'SHELXTL V 6.12 (Sheldrick, 2000)'
_computing_structure_refinement 'SHELXTL V 6.12 (Sheldrick, 2000)'
_computing_molecular_graphics   'SHELXTL V 6.12 (Sheldrick, 2000)'
_computing_publication_material 'SHELXTL V 6.12 (Sheldrick, 2000)'

_refine_special_details
;
Refinement of F2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR
and
goodness of fit S are based on F2, conventional R-factors R are based
on F, with F set to zero for negative F2. The threshold expression of
F2 > 2sigma(F2) is used only for calculating R-factors(gt) etc. and
is
not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors
based
on F2 are statistically about twice as large as those based on F, and
R-
factors based on ALL data will be even larger.
;

_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type          full
_refine_ls_weighting_scheme     calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/[\s2(Fo2)+(0.0600P)2+0.6564P] where P=(Fo2+2Fc2)/3'
_atom_sites_solution_primary    direct
_atom_sites_solution_secondary  difmap
_atom_sites_solution_hydrogens  geom
_refine_ls_hydrogen_treatment   mixed
_refine_ls_extinction_method    none
_refine_ls_extinction_coef      ?
_refine_ls_number_reflns        4968
_refine_ls_number_parameters    456

```


_refine_ls_number_restraints 139
 _refine_ls_R_factor_all 0.0678
 _refine_ls_R_factor_gt 0.0511
 _refine_ls_wR_factor_ref 0.1281
 _refine_ls_wR_factor_gt 0.1195
 _refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.037
 _refine_ls_restrained_S_all 1.049
 _refine_ls_shift/su_max 0.000
 _refine_ls_shift/su_mean 0.000

loop_

_atom_site_label
 _atom_site_type_symbol
 _atom_site_fract_x
 _atom_site_fract_y
 _atom_site_fract_z
 _atom_site_U_iso_or_equiv
 _atom_site_adp_type
 _atom_site_occupancy
 _atom_site_symmetry_multiplicity
 _atom_site_calc_flag
 _atom_site_refinement_flags
 _atom_site_disorder_assembly
 _atom_site_disorder_group
 O1 O 0.59628(15) 0.62968(15) -0.06594(13) 0.0291(4) Uani 1 1 d . . .
 O2 O 0.80344(16) 0.82751(16) -0.06993(13) 0.0284(4) Uani 1 1 d D . .
 H2 H 0.721(2) 0.794(3) -0.102(2) 0.043 Uiso 1 1 d D . .
 O3 O 0.87675(18) 0.97635(16) 0.13477(15) 0.0389(5) Uani 1 1 d . A .
 C1 C 0.8940(2) 0.5485(2) 0.15997(18) 0.0250(5) Uani 1 1 d . . .
 H1A H 0.9500 0.5402 0.2288 0.030 Uiso 1 1 calc R . .
 H1B H 0.8656 0.4671 0.1109 0.030 Uiso 1 1 calc R . .
 C2 C 0.7707(2) 0.5708(2) 0.19033(18) 0.0235(5) Uani 1 1 d . . .
 H2A H 0.7283 0.5062 0.2392 0.028 Uiso 1 1 calc R . .
 H2B H 0.7983 0.6561 0.2329 0.028 Uiso 1 1 calc R . .
 N3 N 0.67237(18) 0.56322(18) 0.09199(15) 0.0239(4) Uani 1 1 d D . .
 H3 H 0.599(2) 0.502(2) 0.080(2) 0.029 Uiso 1 1 d D . .
 C3 C 0.6830(2) 0.6451(2) 0.01706(18) 0.0226(5) Uani 1 1 d . . .
 C5 C 0.8078(2) 0.7690(2) 0.03052(17) 0.0224(5) Uani 1 1 d . A .
 N6 N 1.04698(19) 0.83082(19) 0.01359(16) 0.0265(4) Uani 1 1 d D . .
 H6 H 1.046(3) 0.893(2) -0.022(2) 0.032 Uiso 1 1 d D . .
 C7 C 1.2844(2) 0.8440(3) 0.0099(2) 0.0340(6) Uani 1 1 d . . .
 H7 H 1.3101 0.9184 -0.0279 0.041 Uiso 1 1 calc R . .
 C8 C 1.3732(2) 0.7826(3) 0.0416(2) 0.0386(6) Uani 1 1 d . . .
 H8 H 1.4616 0.8153 0.0248 0.046 Uiso 1 1 calc R . .
 C9 C 1.3360(2) 0.6734(3) 0.0979(2) 0.0354(6) Uani 1 1 d . . .
 H9 H 1.3998 0.6339 0.1191 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
 C10 C 1.2079(2) 0.6220(2) 0.12323(19) 0.0310(6) Uani 1 1 d . . .
 H10 H 1.1832 0.5479 0.1616 0.037 Uiso 1 1 calc R . .
 C11 C 1.1150(2) 0.6821(2) 0.09081(18) 0.0263(5) Uani 1 1 d . . .
 C12 C 0.9765(2) 0.6543(2) 0.10174(18) 0.0235(5) Uani 1 1 d . . .
 C13 C 0.9391(2) 0.7468(2) 0.05193(18) 0.0234(5) Uani 1 1 d . . .
 C14 C 1.1553(2) 0.7923(2) 0.03570(19) 0.0286(5) Uani 1 1 d . . .
 C15 C 0.8002(2) 0.8678(2) 0.12010(18) 0.0235(5) Uani 1 1 d . . .
 O4 O 0.6967(2) 0.82314(18) 0.17226(19) 0.0323(5) Uani 0.925(4) 1 d PDU A
 1
 C16 C 0.6792(3) 0.9115(3) 0.2580(2) 0.0331(7) Uani 0.925(4) 1 d PDU A 1
 H16A H 0.6989 0.9968 0.2311 0.040 Uiso 0.925(4) 1 calc PR A 1

H16B H 0.5845 0.8806 0.2698 0.040 Uiso 0.925(4) 1 calc PR A 1
C17 C 0.7665(5) 0.9231(5) 0.3642(3) 0.0717(13) Uani 0.925(4) 1 d PDU A 1
H17A H 0.7500 0.9811 0.4191 0.108 Uiso 0.925(4) 1 calc PR A 1
H17B H 0.8605 0.9572 0.3537 0.108 Uiso 0.925(4) 1 calc PR A 1
H17C H 0.7475 0.8389 0.3912 0.108 Uiso 0.925(4) 1 calc PR A 1
O4B O 0.752(3) 0.828(3) 0.215(2) 0.040(3) Uani 0.075(4) 1 d PDU A 2
C16B C 0.716(4) 0.843(3) 0.333(2) 0.043(3) Uani 0.075(4) 1 d PDU A 2
H16C H 0.6297 0.8573 0.3305 0.052 Uiso 0.075(4) 1 calc PR A 2
H16D H 0.7143 0.7691 0.3748 0.052 Uiso 0.075(4) 1 calc PR A 2
C17B C 0.833(5) 0.959(5) 0.378(4) 0.060(6) Uani 0.075(4) 1 d PDU A 2
H17D H 0.9077 0.9348 0.4116 0.090 Uiso 0.075(4) 1 calc PR A 2
H17E H 0.8085 1.0089 0.4350 0.090 Uiso 0.075(4) 1 calc PR A 2
H17F H 0.8602 1.0116 0.3174 0.090 Uiso 0.075(4) 1 calc PR A 2
O21 O 0.50270(14) 0.56678(14) 0.64164(12) 0.0244(4) Uani 1 1 d . . .
O22 O 0.45214(16) 0.72664(15) 0.77400(12) 0.0260(4) Uani 1 1 d D . .
H22 H 0.495(3) 0.675(2) 0.778(2) 0.039 Uiso 1 1 d D . .
O23 O 0.46858(17) 0.96049(15) 0.62148(13) 0.0308(4) Uani 1 1 d . A .
C21 C 0.2203(2) 0.6668(2) 0.41755(18) 0.0231(5) Uani 1 1 d . . .
H21A H 0.1802 0.7141 0.3658 0.028 Uiso 1 1 calc R . .
H21B H 0.1775 0.5746 0.3912 0.028 Uiso 1 1 calc R . .
C22 C 0.3700(2) 0.7076(2) 0.41333(18) 0.0235(5) Uani 1 1 d . . .
H22A H 0.3829 0.6972 0.3348 0.028 Uiso 1 1 calc R . .
H22B H 0.4134 0.7993 0.4414 0.028 Uiso 1 1 calc R . .
N23 N 0.43548(18) 0.63369(18) 0.47967(16) 0.0229(4) Uani 1 1 d D . .
H23 H 0.452(2) 0.576(2) 0.4430(19) 0.027 Uiso 1 1 d D . .
C24 C 0.4572(2) 0.6387(2) 0.58989(18) 0.0205(5) Uani 1 1 d . . .
C25 C 0.4220(2) 0.7393(2) 0.65956(18) 0.0214(5) Uani 1 1 d . A .
N26 N 0.20647(18) 0.73262(18) 0.71697(15) 0.0222(4) Uani 1 1 d D . .
H26 H 0.245(2) 0.747(2) 0.7848(15) 0.027 Uiso 1 1 d D . .
C27 C -0.0326(2) 0.7108(2) 0.7264(2) 0.0256(5) Uani 1 1 d . . .
H27 H -0.0221 0.7272 0.8052 0.031 Uiso 1 1 calc R . .
C28 C -0.1541(2) 0.6869(2) 0.6595(2) 0.0280(5) Uani 1 1 d . . .
H28 H -0.2290 0.6872 0.6930 0.034 Uiso 1 1 calc R . .
C29 C -0.1706(2) 0.6619(2) 0.5432(2) 0.0272(5) Uani 1 1 d . . .
H29 H -0.2559 0.6463 0.4995 0.033 Uiso 1 1 calc R . .
C30 C -0.0647(2) 0.6598(2) 0.4913(2) 0.0256(5) Uani 1 1 d . . .
H30 H -0.0765 0.6424 0.4125 0.031 Uiso 1 1 calc R . .
C31 C 0.0608(2) 0.68370(19) 0.55724(18) 0.0208(5) Uani 1 1 d . . .
C32 C 0.1899(2) 0.68990(19) 0.53185(17) 0.0201(5) Uani 1 1 d . . .
C33 C 0.2748(2) 0.71885(19) 0.63131(17) 0.0192(5) Uani 1 1 d . . .
C34 C 0.0747(2) 0.7099(2) 0.67335(18) 0.0218(5) Uani 1 1 d . . .
C35 C 0.5100(2) 0.8771(2) 0.64419(18) 0.0236(5) Uani 1 1 d . . .
O24 O 0.6382(2) 0.8918(2) 0.6658(2) 0.0327(6) Uani 0.925(4) 1 d PDU A 1
C36 C 0.7320(3) 1.0236(3) 0.6648(4) 0.0376(8) Uani 0.925(4) 1 d PDU A 1
H36A H 0.7161 1.0540 0.5910 0.045 Uiso 0.925(4) 1 calc PR A 1
H36B H 0.7187 1.0820 0.7226 0.045 Uiso 0.925(4) 1 calc PR A 1
C37 C 0.8671(3) 1.0210(3) 0.6873(3) 0.0453(8) Uani 0.925(4) 1 d PDU A 1
H37A H 0.9320 1.1073 0.6875 0.068 Uiso 0.925(4) 1 calc PR A 1
H37B H 0.8792 0.9634 0.6293 0.068 Uiso 0.925(4) 1 calc PR A 1
H37C H 0.8815 0.9906 0.7603 0.068 Uiso 0.925(4) 1 calc PR A 1
O24B O 0.632(3) 0.856(3) 0.628(3) 0.035(5) Uani 0.075(4) 1 d PDU A 2
C36B C 0.706(5) 0.995(4) 0.658(6) 0.036(4) Uani 0.075(4) 1 d PDU A 2
H36C H 0.6524 1.0463 0.6298 0.043 Uiso 0.075(4) 1 calc PR A 2
H36D H 0.7337 1.0158 0.7400 0.043 Uiso 0.075(4) 1 calc PR A 2
C37B C 0.820(3) 1.013(3) 0.602(4) 0.046(6) Uani 0.075(4) 1 d PDU A 2
H37D H 0.8974 1.0842 0.6431 0.069 Uiso 0.075(4) 1 calc PR A 2
H37E H 0.7991 1.0331 0.5260 0.069 Uiso 0.075(4) 1 calc PR A 2

H37F H 0.8423 0.9351 0.5997 0.069 Uiso 0.075(4) 1 calc PR A 2

loop_

_atom_site_aniso_label
_atom_site_aniso_U_11
_atom_site_aniso_U_22
_atom_site_aniso_U_33
_atom_site_aniso_U_23
_atom_site_aniso_U_13
_atom_site_aniso_U_12
O1 0.0223(8) 0.0301(9) 0.0309(9) 0.0057(7) -0.0061(7) 0.0075(7)
O2 0.0243(9) 0.0334(9) 0.0268(9) 0.0097(7) 0.0029(7) 0.0086(7)
O3 0.0396(11) 0.0284(10) 0.0429(11) -0.0008(8) 0.0138(8) 0.0026(8)
C1 0.0242(12) 0.0274(12) 0.0237(11) 0.0025(9) -0.0020(9) 0.0115(10)
C2 0.0217(12) 0.0235(12) 0.0239(11) 0.0047(9) 0.0000(9) 0.0070(9)
N3 0.0175(10) 0.0218(10) 0.0287(10) 0.0045(8) -0.0010(8) 0.0036(8)
C3 0.0198(12) 0.0246(12) 0.0253(12) 0.0010(9) 0.0023(9) 0.0112(9)
C5 0.0228(12) 0.0232(11) 0.0215(11) 0.0044(9) 0.0028(9) 0.0085(9)
N6 0.0207(10) 0.0280(11) 0.0303(11) 0.0063(8) 0.0046(8) 0.0074(8)
C7 0.0240(13) 0.0435(15) 0.0331(14) 0.0047(11) 0.0057(10) 0.0093(11)
C8 0.0208(13) 0.0617(18) 0.0320(14) -0.0005(13) 0.0043(11) 0.0137(12)
C9 0.0266(14) 0.0546(17) 0.0290(13) -0.0051(12) -0.0004(10) 0.0226(12)
C10 0.0312(14) 0.0398(14) 0.0242(12) -0.0023(10) -0.0011(10) 0.0181(11)
C11 0.0234(12) 0.0338(13) 0.0214(11) -0.0037(10) -0.0001(9) 0.0123(10)
C12 0.0223(12) 0.0276(12) 0.0204(11) -0.0015(9) -0.0001(9) 0.0105(10)
C13 0.0203(12) 0.0256(12) 0.0215(11) -0.0020(9) 0.0017(9) 0.0058(9)
C14 0.0228(12) 0.0355(13) 0.0258(12) -0.0018(10) 0.0004(10) 0.0102(10)
C15 0.0198(12) 0.0233(12) 0.0287(12) 0.0076(9) 0.0035(9) 0.0088(10)
O4 0.0295(12) 0.0261(9) 0.0431(12) -0.0014(9) 0.0168(9) 0.0088(9)
C16 0.0383(15) 0.0299(14) 0.0385(14) 0.0010(11) 0.0177(11) 0.0174(12)
C17 0.091(3) 0.103(4) 0.0455(18) -0.008(2) 0.004(2) 0.071(3)
O4B 0.043(4) 0.034(4) 0.043(4) 0.001(4) 0.011(4) 0.015(4)
C16B 0.050(4) 0.043(4) 0.042(4) 0.000(4) 0.009(4) 0.024(4)
C17B 0.066(9) 0.065(8) 0.041(7) -0.006(6) -0.017(9) 0.022(7)
O21 0.0209(8) 0.0248(8) 0.0316(9) 0.0050(7) 0.0026(7) 0.0135(7)
O22 0.0258(9) 0.0302(9) 0.0241(8) 0.0039(7) -0.0014(7) 0.0146(7)
O23 0.0366(10) 0.0226(8) 0.0371(10) 0.0046(7) 0.0085(8) 0.0143(8)
C21 0.0269(12) 0.0210(11) 0.0228(11) 0.0036(9) 0.0010(9) 0.0110(9)
C22 0.0280(12) 0.0239(11) 0.0225(11) 0.0055(9) 0.0049(9) 0.0132(10)
N23 0.0243(10) 0.0223(10) 0.0268(10) 0.0022(8) 0.0061(8) 0.0136(8)
C24 0.0118(10) 0.0200(11) 0.0294(12) 0.0045(9) 0.0032(9) 0.0050(9)
C25 0.0196(11) 0.0223(11) 0.0233(11) 0.0027(9) 0.0008(9) 0.0098(9)
N26 0.0199(10) 0.0269(10) 0.0201(9) 0.0002(8) 0.0001(8) 0.0103(8)
C27 0.0223(12) 0.0252(12) 0.0310(13) 0.0005(10) 0.0055(10) 0.0105(10)
C28 0.0225(12) 0.0246(12) 0.0404(14) 0.0033(10) 0.0084(10) 0.0115(10)
C29 0.0179(12) 0.0247(12) 0.0396(14) 0.0043(10) -0.0005(10) 0.0101(10)
C30 0.0238(12) 0.0224(11) 0.0296(12) 0.0034(9) -0.0015(10) 0.0091(10)
C31 0.0200(11) 0.0154(10) 0.0287(12) 0.0035(9) 0.0026(9) 0.0085(9)
C32 0.0198(11) 0.0173(10) 0.0246(11) 0.0032(9) 0.0017(9) 0.0087(9)
C33 0.0191(11) 0.0160(10) 0.0251(11) 0.0021(8) 0.0036(9) 0.0094(9)
C34 0.0206(12) 0.0181(11) 0.0282(12) 0.0015(9) 0.0018(9) 0.0097(9)
C35 0.0229(12) 0.0244(12) 0.0245(12) -0.0006(9) 0.0037(9) 0.0101(10)
O24 0.0189(10) 0.0189(13) 0.0558(16) -0.0010(9) 0.0014(10) 0.0034(9)
C36 0.0264(18) 0.0203(17) 0.056(2) 0.0026(16) 0.0047(17) -0.0034(13)
C37 0.0284(15) 0.0306(15) 0.067(2) 0.0072(15) -0.0053(15) 0.0016(12)
O24B 0.021(7) 0.019(7) 0.057(8) 0.002(7) -0.006(7) 0.003(6)
C36B 0.024(6) 0.020(6) 0.056(6) 0.006(6) -0.007(6) 0.002(6)

C37B 0.038(9) 0.031(10) 0.058(11) 0.005(10) 0.004(8) -0.001(8)

_geom_special_details

;

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only

used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

;

loop_

_geom_bond_atom_site_label_1
_geom_bond_atom_site_label_2
_geom_bond_distance
_geom_bond_site_symmetry_2
_geom_bond_publ_flag

O1 C3 1.239(3) . ?
O2 C5 1.420(3) . ?
O3 C15 1.201(3) . ?
C1 C12 1.497(3) . ?
C1 C2 1.517(3) . ?
C2 N3 1.463(3) . ?
N3 C3 1.316(3) . ?
C3 C5 1.549(3) . ?
C5 C13 1.504(3) . ?
C5 C15 1.539(3) . ?
N6 C14 1.371(3) . ?
N6 C13 1.378(3) . ?
C7 C8 1.379(4) . ?
C7 C14 1.396(3) . ?
C8 C9 1.399(4) . ?
C9 C10 1.385(3) . ?
C10 C11 1.408(3) . ?
C11 C14 1.402(3) . ?
C11 C12 1.439(3) . ?
C12 C13 1.374(3) . ?
C15 O4 1.318(3) . ?
C15 O4B 1.36(3) . ?
O4 C16 1.472(3) . ?
C16 C17 1.461(5) . ?
O4B C16B 1.55(2) . ?
C16B C17B 1.49(2) . ?
O21 C24 1.234(2) . ?
O22 C25 1.412(3) . ?
O23 C35 1.193(3) . ?
C21 C32 1.499(3) . ?
C21 C22 1.524(3) . ?
C22 N23 1.465(3) . ?
N23 C24 1.324(3) . ?
C24 C25 1.549(3) . ?
C25 C33 1.506(3) . ?
C25 C35 1.548(3) . ?

N26 C34 1.373(3) . ?
N26 C33 1.383(3) . ?
C27 C28 1.374(3) . ?
C27 C34 1.398(3) . ?
C28 C29 1.401(3) . ?
C29 C30 1.380(3) . ?
C30 C31 1.404(3) . ?
C31 C34 1.403(3) . ?
C31 C32 1.440(3) . ?
C32 C33 1.362(3) . ?
C35 O24 1.317(3) . ?
C35 O24B 1.45(4) . ?
O24 C36 1.479(3) . ?
C36 C37 1.451(5) . ?
O24B C36B 1.48(2) . ?
C36B C37B 1.44(2) . ?

loop_

_geom_angle_atom_site_label_1
_geom_angle_atom_site_label_2
_geom_angle_atom_site_label_3
_geom_angle
_geom_angle_site_symmetry_1
_geom_angle_site_symmetry_3
_geom_angle_publ_flag
C12 C1 C2 112.45(18) . . ?
N3 C2 C1 112.37(18) . . ?
C3 N3 C2 127.34(19) . . ?
O1 C3 N3 123.3(2) . . ?
O1 C3 C5 116.39(19) . . ?
N3 C3 C5 120.31(19) . . ?
O2 C5 C13 107.86(17) . . ?
O2 C5 C15 104.26(17) . . ?
C13 C5 C15 111.45(18) . . ?
O2 C5 C3 108.02(17) . . ?
C13 C5 C3 113.81(18) . . ?
C15 C5 C3 110.88(18) . . ?
C14 N6 C13 109.22(19) . . ?
C8 C7 C14 117.3(2) . . ?
C7 C8 C9 121.6(2) . . ?
C10 C9 C8 121.1(2) . . ?
C9 C10 C11 118.4(2) . . ?
C14 C11 C10 119.3(2) . . ?
C14 C11 C12 107.6(2) . . ?
C10 C11 C12 133.0(2) . . ?
C13 C12 C11 105.9(2) . . ?
C13 C12 C1 128.0(2) . . ?
C11 C12 C1 126.1(2) . . ?
C12 C13 N6 109.7(2) . . ?
C12 C13 C5 132.8(2) . . ?
N6 C13 C5 117.45(19) . . ?
N6 C14 C7 130.3(2) . . ?
N6 C14 C11 107.5(2) . . ?
C7 C14 C11 122.2(2) . . ?
O3 C15 O4 124.3(2) . . ?
O3 C15 O4B 111.9(12) . . ?
O3 C15 C5 122.5(2) . . ?

O4 C15 C5 113.06(19) . . ?
 O4B C15 C5 119.5(12) . . ?
 C15 O4 C16 117.2(2) . . ?
 C17 C16 O4 112.3(3) . . ?
 C15 O4B C16B 156(2) . . ?
 C17B C16B O4B 97(2) . . ?
 C32 C21 C22 113.40(18) . . ?
 N23 C22 C21 112.66(18) . . ?
 C24 N23 C22 126.63(19) . . ?
 O21 C24 N23 124.1(2) . . ?
 O21 C24 C25 117.20(19) . . ?
 N23 C24 C25 118.67(18) . . ?
 O22 C25 C33 108.70(17) . . ?
 O22 C25 C35 105.58(17) . . ?
 C33 C25 C35 111.46(17) . . ?
 O22 C25 C24 108.88(17) . . ?
 C33 C25 C24 110.54(17) . . ?
 C35 C25 C24 111.50(17) . . ?
 C34 N26 C33 109.12(18) . . ?
 C28 C27 C34 117.1(2) . . ?
 C27 C28 C29 121.8(2) . . ?
 C30 C29 C28 121.0(2) . . ?
 C29 C30 C31 118.7(2) . . ?
 C34 C31 C30 119.1(2) . . ?
 C34 C31 C32 107.54(18) . . ?
 C30 C31 C32 133.4(2) . . ?
 C33 C32 C31 106.29(18) . . ?
 C33 C32 C21 128.2(2) . . ?
 C31 C32 C21 125.47(19) . . ?
 C32 C33 N26 109.77(19) . . ?
 C32 C33 C25 131.6(2) . . ?
 N26 C33 C25 118.58(18) . . ?
 N26 C34 C27 130.3(2) . . ?
 N26 C34 C31 107.26(19) . . ?
 C27 C34 C31 122.4(2) . . ?
 O23 C35 O24 124.4(2) . . ?
 O23 C35 O24B 131.9(13) . . ?
 O23 C35 C25 125.0(2) . . ?
 O24 C35 C25 110.51(19) . . ?
 O24B C35 C25 99.9(12) . . ?
 C35 O24 C36 115.1(3) . . ?
 C37 C36 O24 107.4(3) . . ?
 C35 O24B C36B 89(2) . . ?
 C37B C36B O24B 101(2) . . ?

loop_

_geom_hbond_atom_site_label_D
 _geom_hbond_atom_site_label_H
 _geom_hbond_atom_site_label_A
 _geom_hbond_distance_DH
 _geom_hbond_distance_HA
 _geom_hbond_distance_DA
 _geom_hbond_angle_DHA
 _geom_hbond_site_symmetry_A
 O2 H2 O1 0.86(2) 1.99(3) 2.560(2) 123(2) .
 N3 H3 O1 0.839(17) 2.090(18) 2.922(2) 171(2) 2_665
 N6 H6 O3 0.847(17) 2.09(2) 2.866(3) 151(2) 2_775

O22 H22 O21 0.85(2) 2.03(3) 2.582(2) 122(2) .
O22 H22 O1 0.85(2) 2.23(3) 2.815(2) 126(2) 1_556
N23 H23 O21 0.843(17) 2.083(18) 2.926(2) 178(2) 2_666

_diffraction_measured_fraction_theta_max 0.995
_diffraction_reflns_theta_full 25.40
_diffraction_measured_fraction_theta_full 0.995
_refine_diff_density_max 0.469
_refine_diff_density_min -0.356
_refine_diff_density_rms 0.053