



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DEL NÚCLEO TETRACÍCLICO ABCD DE LA TRONOCARPINA

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. F. B. RUBÉN OMAR TORRES OCHOA



TUTOR: DR. ROBERTO MARTÍNEZ AÑO: 2010



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.

La presente tesis se desarrolló en el Laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez.

Se agradece profundamente el apoyo económico recibido por parte de la DGAPA, UNAM (PAPIIT-IN213407), con el cual pudo desarrollarse este trabajo; de igual forma se agradece al CONACyT por la beca de Maestría otorgada (Registro 216100).

Parte de este trabajo fue presentado en los siguientes eventos científicos:

- Simposium Interno del Instituto de Química de la UNAM los días 23 y 24 de Abril de 2009 en México, D. F.
- 5ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica celebrada los días 28 y 29 de Mayo de 2009 en la ciudad de Zacatecas, Zac.
- QuimiUNAM 2009 llevado a cabo del 18 al 20 de Noviembre de 2009 en Ciudad Universitaria, México D. F.

Para **mis padres y mis hermanos**, las personas que más amo en esta vida.

A la memoria de mis abuelos: **Rubén** y **Toño**. Para mi **tía Alicia** con gran afecto.

AGRADECIMIENTOS

No bastan las palabras para expresar mi sincero agradecimiento y gratitud hacia el **Dr. Roberto Martínez**, quién con su confianza e interés permitió que este proyecto llegara a muy buen puerto.

Al **H. Jurado**, por las sabias recomendaciones realizadas para la mejora y enriquecimiento del trabajo.

Agradezco a los Drs. Paul Eduardo Reyes y Luis Demetrio Miranda, por los consejos brindados y por la enseñanza acerca de la química de los radicales libres.

Quiero agradecer al Instituto de Química de la UNAM, en especial al personal técnico-académico por todas las facilidades brindadas: Rocío Patiño (IR), Ángeles Peña y Elizabeth Huerta (RMN), Javier Pérez y L. Velasco (EM).

A las Sras. Leticia y Rebeca Flores Rodríguez y a mi amigo Armando Flores, por el incontable apoyo brindado al inicio de esta aventura.

A mis grandes amigos del posgrado, que con su enorme apoyo y valiosa amistad hicieron de mi estancia en la Maestría una etapa inolvidable: Eli, Héctor, Raúl y Ricardo.

A mis amigos y compañeros del laboratorio 2-11: Canché, Carlos, Edgar, Ever, Ismael, Lizbeth T. y Salomón.

A Lizbeth Chávez Acevedo por su cariño, apoyo y compañía.

A otras personas, que aunque lejos de mí, nunca permitieron que me sintiera solo: Martha, Lupita, Paty, Yola, Mayteco y demás amigos de Morelia y E. Z.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	i
RESUMEN	iii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
II. 1 Triptamina	4
II. 2 Síntesis de azepino[3,4,5- <i>hi</i>]benzo[<i>b</i>] -1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroindolizas	11
II. 2.1 Métodos de síntesis de pirido[1,2- <i>a</i>]indoles	13
II.3 Radicales libres	16
II.3.1 La reacción de Barton-McCombie	19
II.3.2 Modificación de la reacción de Barton-McCombie por Zard	20
II.3.3 Sustitución intermolecular radical-oxidativa aromática	22
III. OBJETIVOS	24
IV. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO	25
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
V.1 Preparación de materias primas	27
V.2 Síntesis del intermediario 3	29
V.3 Síntesis de análogos del intermediario 3	37
V.3.1 Análogos con el núcleo 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo [1,2- <i>a</i>]indol	37

V.3.2 Análogos con el núcleo 7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> -azepino	
[1,2- <i>a</i>]indol	41
V.3.3 Síntesis de otros análogos de 3b	43
VI. CONCLUSIONES	49
VII. SECCIÓN EXPERIMENTAL	50
VII.1 Detalles generales	50
VII.2 Metodologías y datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos	51
VII.2.1 Metodología general para la obtención de los xantatos 74 y 110	52
VII.2.2 Metodología general para la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática sobre la posición 2 de la triptamina <i>N</i> -Boc	53
VII.2.3 Metodologías generales para la obtención de los compuestos tricíclicos 80 y 96	55
VII.2.4 Metodología general para la obtención de los compuestos tricíclicos 113 y 114	58
VII.2.5 Preparación de los compuestos 98 , 112 y 116	60
VII.2.6 Metodología general para la obtención de los compuestos tetracíclicos 3b , 99 , 100 , 105 , 117 y 118 a través de un proceso de desprotección-lactamización	63
VIII. ANEXO DE ESPECTROS	68

ABREVIATURAS

(Boc) ₂ O	Carbonato de di- <i>t</i> -butilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo
ccf	Cromatografía en capa fina
CCl ₄	Tetracloruro de carbono
CHCl ₃	Cloroformo
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN	Acetonitrilo
DCE	1,2-Dicloroetano
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-dicianoquinona
DLP	Peróxido de dilauroílo
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
EMIE	Espectrometría de masas por Impacto Electrónico
EtBr	Bromuro de etilo
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
eV	Electrón Voltios
g	Gramos
H ₂	Hidrógeno molecular
HCO ₂ H	Ácido fórmico
IR	Infrarrojo

KBr	Bromuro de potasio
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	Fosfato tripotásico monohidratado
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
M ⁺	Ión molecular
MeOH	Metanol
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
Mn(OAc) ₃	Triacetato de manganeso (III)
NaBr	Bromuro de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Carbonato ácido de sodio
<i>n</i> -Bu ₃ SnH	Hidruro de tri- <i>n</i> -butil estaño
<i>n</i> -Bu ₄ NCl	Cloruro de tetra- <i>n</i> -butil amonio
P. f.	Punto de fusión
Pd/C	Paladio sobre carbono
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
t. a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -Butóxido de potasio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

RESUMEN

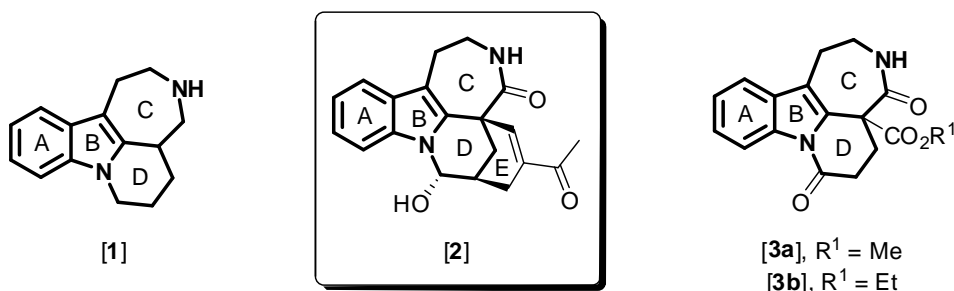
El núcleo azepino[3,4,5-*hi*]benzo[*b*]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroindolizina forma parte de algunos compuestos extraídos de plantas, por ejemplo del género *Tabernamontana*. La actividad biológica que exhiben es destacada en lo referente a la reversión del fenómeno de multirresistencia que presentan algunas líneas celulares hacia determinados agentes citotóxicos.

En el presente trabajo se describe una síntesis eficiente y corta para obtener el compuesto **3b**, el cual es considerado un intermediario importante para la preparación del alcaloide tronocarpina (**2**), a partir de la triptamina *N*-Boc (**4**) y otros reactivos fácilmente disponibles, por medio de reacciones sencillas. La tronocarpina es un metabolito de una planta de quien se sospecha posee la capacidad para revertir la multirresistencia en células KB resistentes a vincristina.

También fue evaluada la versatilidad de la estrategia empleada que condujo a la preparación de **3b**, usando moléculas distintas al acrilato de etilo como agente alquilante, lo cual permitió la formación de diferentes análogos de **3b**. Con la metodología planteada, pueden construirse enlaces C-C y C-N, herramientas básicas en síntesis orgánica, y de forma sencilla pudo accederse a indoles fusionados con anillos en las caras *a* y *b* del heterociclo con rendimientos generalmente buenos.

I. INTRODUCCIÓN

La resistencia que presentan las células a los agentes citotóxicos representa un obstáculo importante en la quimioterapia anticancerígena.¹ Algunos compuestos que poseen el núcleo tetracíclico de azepino[3,4,5-*h*]benzo[*b*]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroindolizina (**1**) tienen la capacidad para revertir dicha resistencia en algunas líneas celulares.² Estudios recientes indican que el producto natural tronocarpina (**2**) puede ser capaz de revertir la multirresistencia que presentan las células KB³, por lo cual su síntesis es un desafío y hasta el momento se han podido preparar los intermediarios potenciales **3a-b**.⁴



Este tipo de estructuras bioactivas ha llamado la atención por su núcleo inusual y por la escasa información sintética que se tiene para acceder a ellas.

¹ Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 159.

² Kam, T.-S.; Sim, K.-M.; Pang, H.-S.; Koyano, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4487.

³ Kam, T.-S.; Sim, K.-M.; Lim, T.-M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2733.

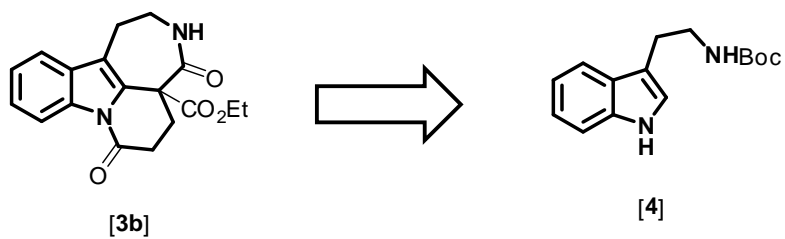
⁴ a) Mahboobi, v. S.; Burgemeister, T.; Kastner, F. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1995**, *328*, 29. b) Magolan, J.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4561. c) Reyes-Gutiérrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388.

En cambio, pueden encontrarse numerosas aproximaciones sintéticas para el tricyclo ABD que se valen de una amplia gama de herramientas en síntesis. La preparación de alcaloides indólicos con estructura similar a **2**, generalmente ha requerido de procesos relativamente largos, por lo que el desarrollo de metodologías que permitan la preparación de estas moléculas, rápida y directamente, continúa siendo un reto en síntesis orgánica. Por otro lado, el empleo de radicales libres en la formación de enlaces C-C se ha convertido en una excelente alternativa a las reacciones iónicas.⁵ Bajo este contexto, los xantatos han demostrado ser sumamente útiles para llevar a cabo sustituciones de tipo *intra-* e *inter-* moleculares a dobles ligaduras o a sistemas aromáticos sin la necesidad de que éstos se encuentren activados y respetando la integridad de diversos grupos funcionales.⁶

En este trabajo, se describe una variante sintética para obtener el núcleo azepino[3,4,5-*hi*]benzo[*b*]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroindolizina (**1**), (representado por el compuesto **3b**), partiendo de la triptamina *N*-Boc (**4**) e incluye a grandes rasgos reacciones de protección, sustitución radical-oxidativa aromática, adición 1,4 tipo Michael y desprotección-lactamización.

⁵ Motherwell, W.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, **1992**.

⁶ Zard, S. Z. *Radicals in Organic Synthesis*, ed. P. Renaud and M. Sibi, Wiley VCH, Weinheim, **2001**, p. 90-108.



Asimismo, se extiende la metodología planteada para generar diferentes análogos, cuya variante principal radica en la modificación en el tamaño del anillo D.

II. ANTECEDENTES

II. 1 Triptamina

La triptamina (**5**) es un compuesto que se encuentra presente en plantas, hongos y animales; funciona como neurotransmisor en el ser humano y su nombre proviene del aminoácido triptófano (**6**), (Figura 1).¹ También es un intermediario muy útil para la síntesis de productos naturales, especialmente de alcaloides, teniendo la ventaja de ser disponible comercialmente o bien se puede preparar mediante síntesis sencillas.

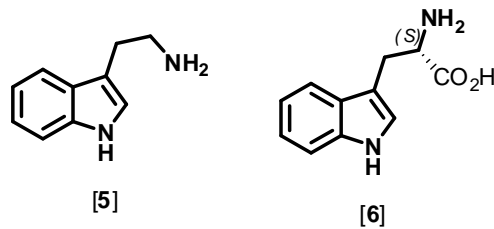


Figura 1. Estructuras de la triptamina y del *L*-triptófano.

Biogenéticamente, la descarboxilación de **6** es realizada por la enzima triptófano-descarboxilasa para producir la triptamina (**5**), biotransformación sumamente importante para la biogénesis de diversos alcaloides indólicos (Figura 2).²

¹ Jones, R., S. *Progress in neurobiology* **1982**, 19(1-2), 117.

² Loyola-Vargas, V.; Sánchez-Iturbide, P.; Canto-Canché, B.; *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2004**, 48, 67.

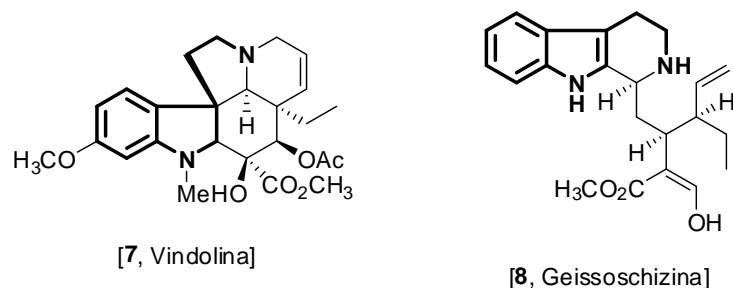
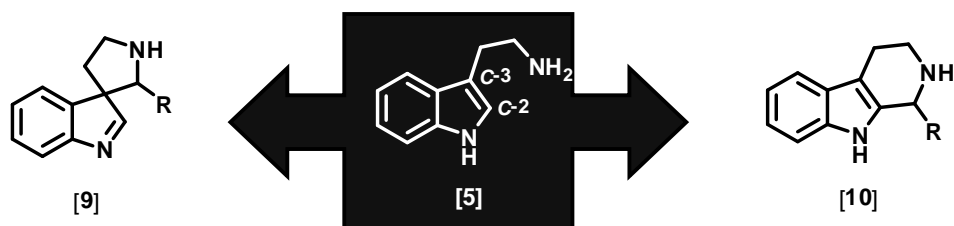


Figura 2. Ejemplos de alcaloides biosintetizados a partir de **5**.

Las indoleninas (**9**) y las β -carbolinas (**10**) son dos de los grandes grupos de alcaloides indólicos derivados biogenéticamente de **5**, a los cuales pertenecen precisamente la vindolina (**7**) y la geissoschizina (**8**), respectivamente (Esquema 1).³

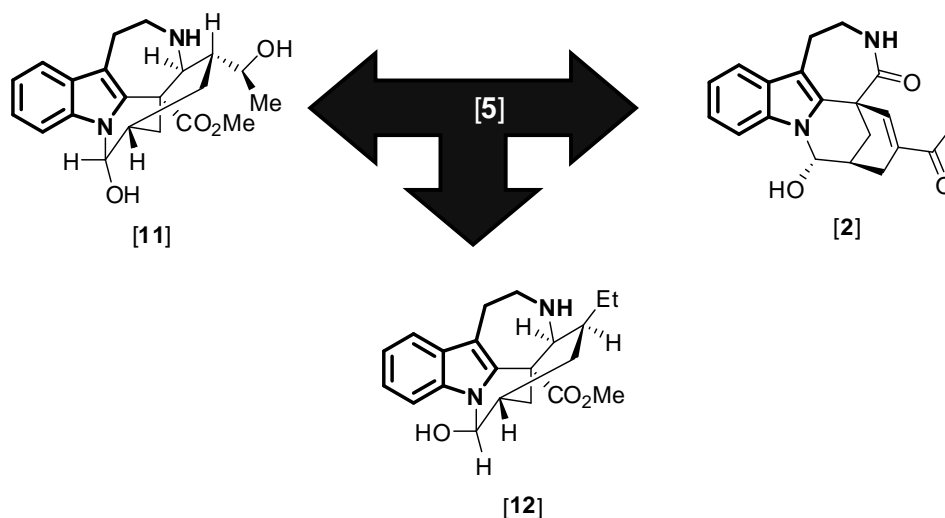


Esquema 1. Grupos de alcaloides derivados biogenéticamente de **5**.

Por otro lado, existen otros alcaloides indólicos que aunque no pertenecen a los grupos **9** y **10**, también proceden biogenéticamente de **5**. Ejemplos de este tipo de estructuras son la tronocarpina (**2**)³, la dippinina A (**11**)^{4a} y la 10,11-demetoxichippiina (**12**)^{10b}, representadas en el Esquema 2.

³ Cordel, G. A. *The Alkaloids* (Saxton, J. E., ed.), Vol. 50, Academic Press, San Diego, 1998, p. 343-76.

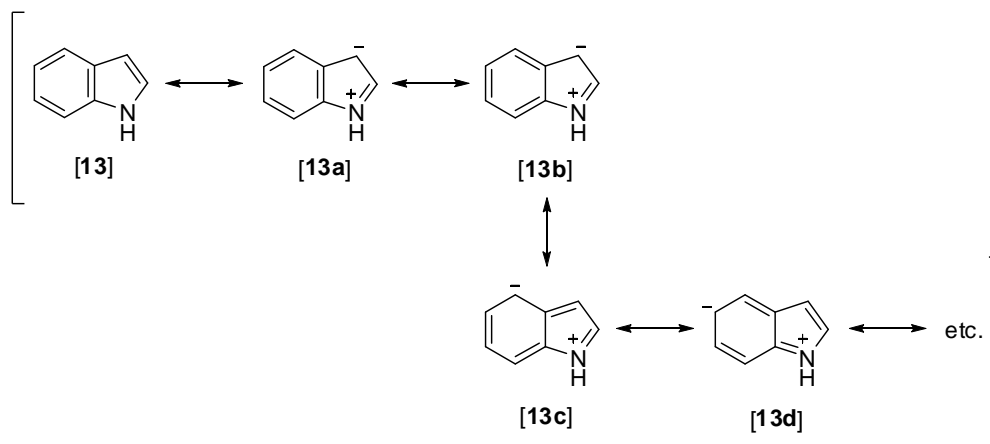
⁴ a) Kam, T.-S.; Sim, K.-M. *Heterocycles*, 2001, 55, 2405. b) Nielsen, H. B.; Hazell, A.; Hazell, R.; Ghia, F.; Torssell, K. B. G. *Phytochemistry*, 1994, 37, 1729.



Esquema 2. Ejemplos de alcaloides que no poseen estructuras de tipo indolenina ó β -carbolina, pero provienen biogénicamente de la triptamina (**5**).

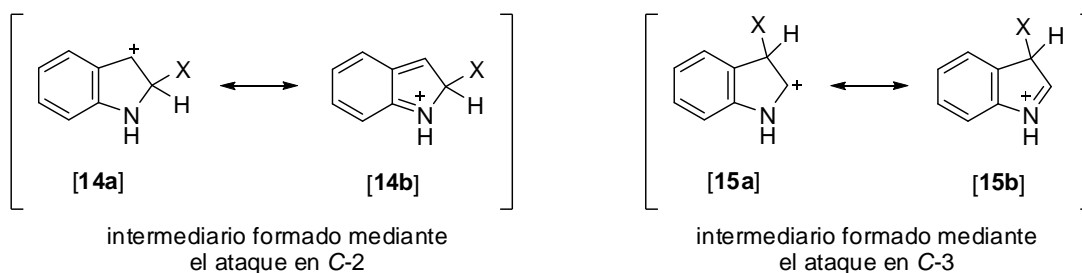
Desde el punto de vista químico, la reactividad de **5** es prácticamente equivalente a la del indol (**13**). Este heterociclo es el resultado de la fusión de un anillo de benceno a las posiciones 2,3 del pirrol y de acuerdo con la teoría enlace-valencia, una variedad de estructuras resonantes pueden escribirse para representar dicha molécula (**13a-d**). Dentro de estas, las **13a** y **13b** son los contribuyentes más importantes, ya que en comparación, las **13c** y **13d** son estructuras donde la resonancia del anillo bencénico ha sido destruida y la separación de las cargas es grande (Esquema 3).⁵

⁵ Paquette, L. A. *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, W. A. Benjamin, Inc., Massachusetts, **1968**, p. 150-1.



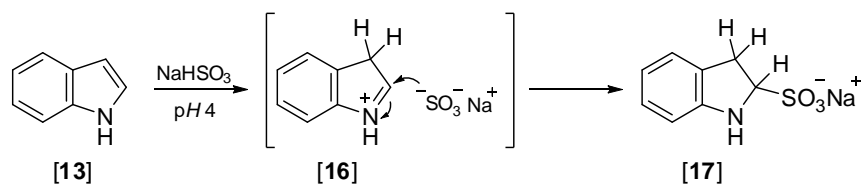
Esquema 3. Estructuras resonantes del indol.

La química del indol es dominada por la facilidad de realizar sustituciones electrofílicas en los dos anillos, aunque el de 5 miembros por ser más rico en densidad electrónica es el preferido, excepto bajo ciertas circunstancias. Un ataque electrofílico al anillo de cinco miembros destruye la aromaticidad produciendo un catión localizado; y aunque sean posibles dos productos, el del ataque a la posición 3, es el preferido por un amplio margen. Esto contrasta con la regioquímica mostrada por el pirrol (ataque electrofílico a C-2), pero puede ser racionalizada considerando los intermediarios de Wheland para los dos sitios alternativos de ataque (Esquema 4).



Esquema 4. Intermediarios de Wheland para las sustituciones en C-2 y C-3 del indol.

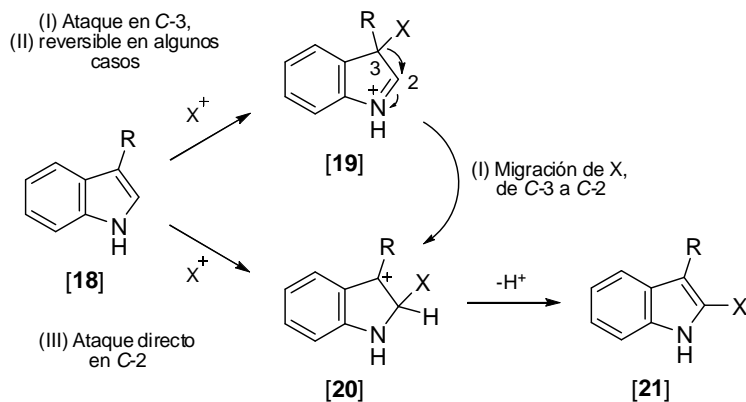
El intermediario **14a**, resultado del ataque a C-2 (catión bencílico), se estabiliza por la asistencia del par de electrones del nitrógeno pero a costa de la pérdida de aromaticidad del anillo bencénico (**14b**). El intermediario más estable se forma del ataque en C-3 (**15a**), donde la carga ahora se encuentra adyacente al nitrógeno, siendo éste capaz de estabilizarla con su par de electrones no compartidos sin alterar la resonancia del benceno (**15b**). La fuerte preferencia del ataque en C-3, incluso cuando hay un sustituyente en esta posición, pudo ser demostrada atrapando nucleofílicamente al intermediario de Wheland **16**⁶ (Esquema 5).



Esquema 5. Intermediario de Wheland **16** interceptado por un nucleófilo.

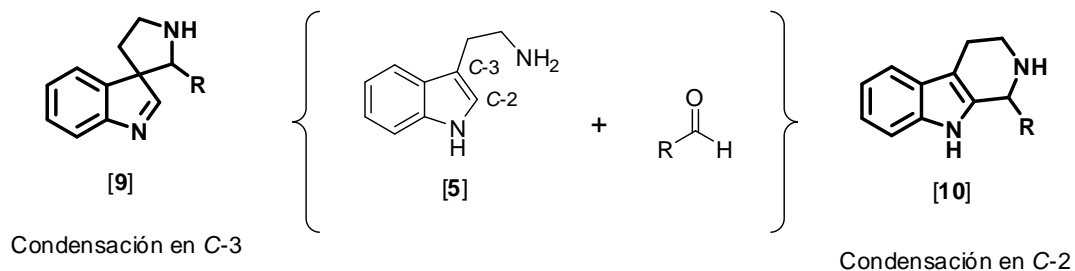
⁶ Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry*, 3^a ed., Chapman & Hall, Cornwall, 1995, p. 301-03.

La sustitución electrofílica en C-2 de los indoles 3-sustituidos puede proceder por tres vías distintas: (I) ataque inicial en C-3, seguida de migración 1,2 a la posición 2; (II) ataque reversible en C-3 (si es posible) y después sobre C-2; ó (III) ataque directo desde un inicio en C-2 (Esquema 6).¹²



Esquema 6. Vías distintas para lograr la sustitución en la posición 2 del indol.

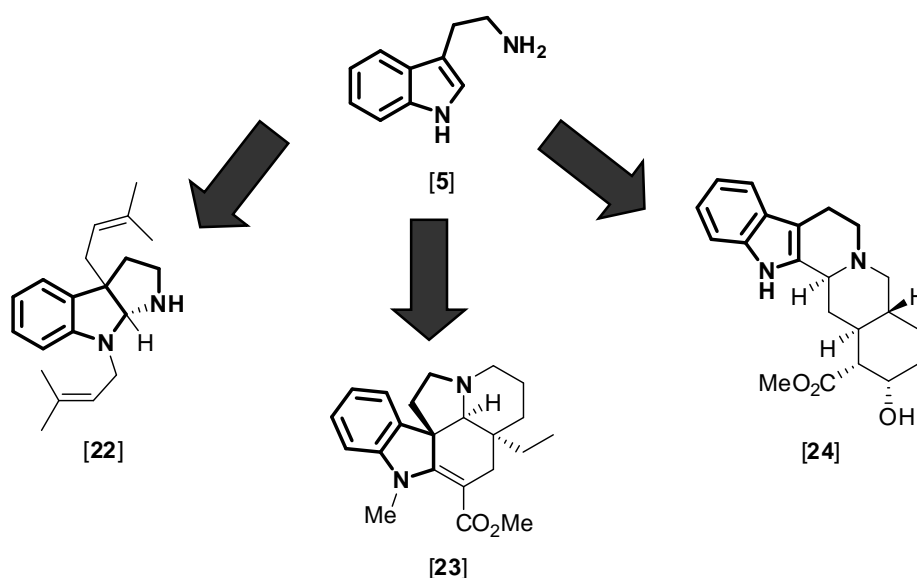
Por ejemplo, la condensación tipo Mannich de **5** con un aldehído puede proceder en las posiciones 2 y 3 (Esquema 7), lo cual ha permitido la síntesis de los alcaloides del tipo indolenina (**9**) y β -carbolina (**10**).⁹



Esquema 7. Preparación de indoleninas (**9**) y de β -carbolinas (**10**).

Otra forma para realizar alquilaciones en la posición 2 del indol es por medio de una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática, la cual será comentada más adelante.

En el Esquema 8, se muestran algunos alcaloides que se han sintetizado utilizando a **5** como materia prima: la debromoflustramina B (**22**), fue obtenida mediante una C-alkilación, mediada con triflato de zinc como el último paso^{7a}; el alcaloide minovina (**23**) fue preparado utilizando una reacción tandem intramolecular tipo Diels-Alder como paso clave del proceso^{13b} y la síntesis total de la (+)-yohimbina (**24**), procedió por medio de una reacción asimétrica catalítica de acil-Pictet-Spengler y una reacción intramolecular de Diels-Alder.^{13c}

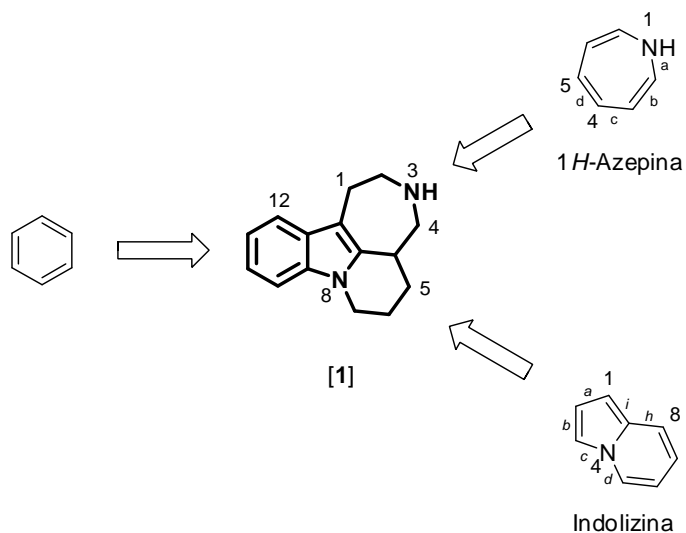


Esquema 8. Ejemplos de alcaloides preparados a partir de **5**.

⁷ a) Hup, G. T.; Zhu, X.; Ganesan, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1801. b) Yuan, Z. Q.; Ishikawa, H.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 741. c) Mergott, D. J.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 745.

II.2 Síntesis de azepino[3,4,5-*h*]benzo[*b*]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroindolizinas

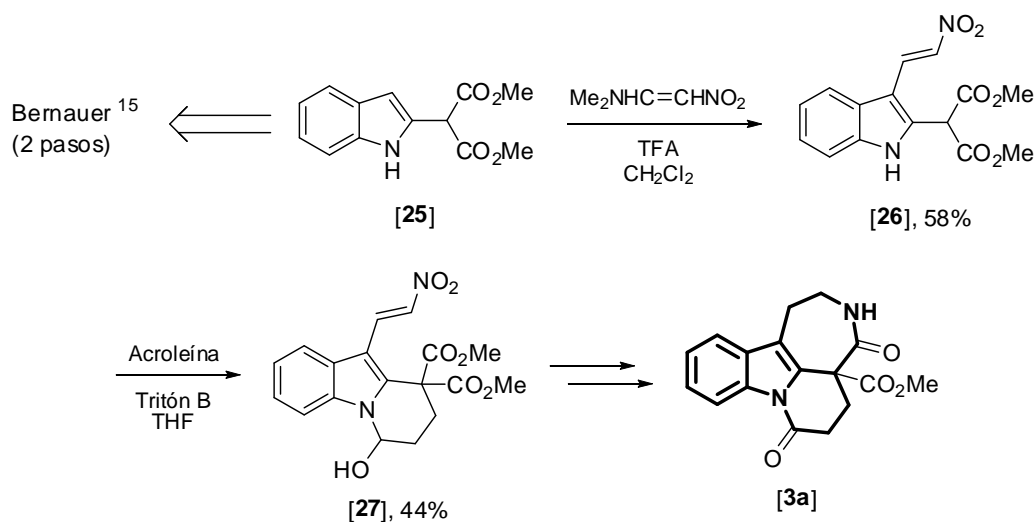
Una característica en común de los compuestos **2**, **11** y **12** es el núcleo de azepino[3,4,5-*h*]benzo[*b*]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroindolizina (**1**), (Esquema 9). Este esqueleto atrae la atención por su complejidad y por la actividad biológica que presentan las moléculas que lo contienen. Estudios recientes indican que tienen la capacidad para revertir la resistencia a algunos fármacos en ciertas líneas celulares cancerosas.² La resistencia que presentan las células a los agentes citotóxicos representa un obstáculo importante en la quimioterapia anticancerígena¹, lo que ha llevado a que diversos grupos de investigación traten de desarrollar metodologías eficientes y cortas para obtener análogos de **1**.



Esquema 9. Núcleo azepino[3,4,5-*h*]benzo[*b*]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroindolizina.

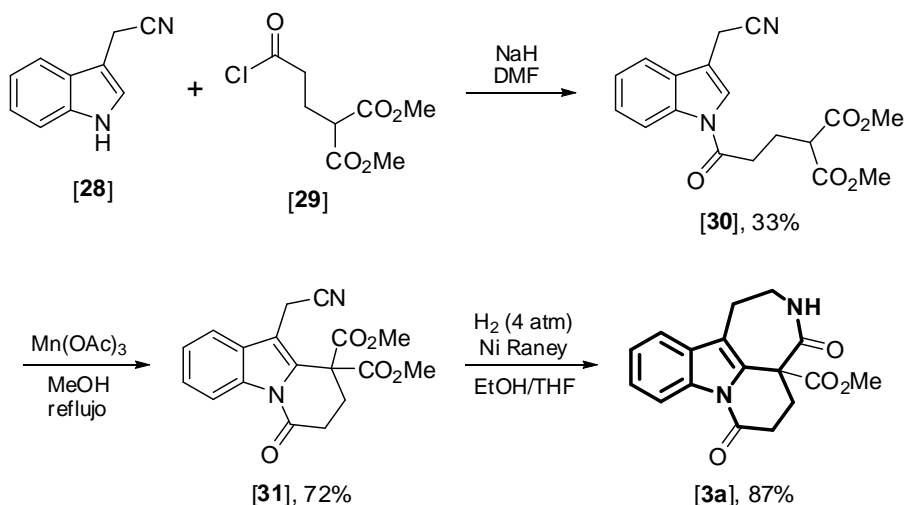
Una revisión exhaustiva de la bibliografía acerca de los métodos de síntesis de azepino[3,4,5-*h*]benzo[*b*]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroindolizinas mostró que los

mismos son escasos. Mahboobi obtuvo el compuesto **3a**, por la alquilación en la posición 3 del indol **25** como reacción clave de esta síntesis^{4a,8} (Esquema 10). El método involucra intermediarios iónicos exclusivamente, pero resultó largo e ineficiente debido a que solo se pudo obtener **3a** en un 6% de rendimiento global a partir de **25**. Por otro lado, Kerr preparó **3a** con un 21% de rendimiento global a partir de **28**, siendo en este caso, el paso clave una reacción de ciclación radical-oxidativa mediada por Mn(OAc)₃ (Esquema 11); y se propuso a **3a** como un posible intermediario para la síntesis del alcaloide tronocarpina (**2**).^{4b}



Esquema 10. Síntesis del compuesto **3a** realizada por Mahboobi.

⁸ Mahboobi, S.; Bernauer, K. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 2034.



Esquema 11. Síntesis del compuesto **3a** realizada por Kerr.

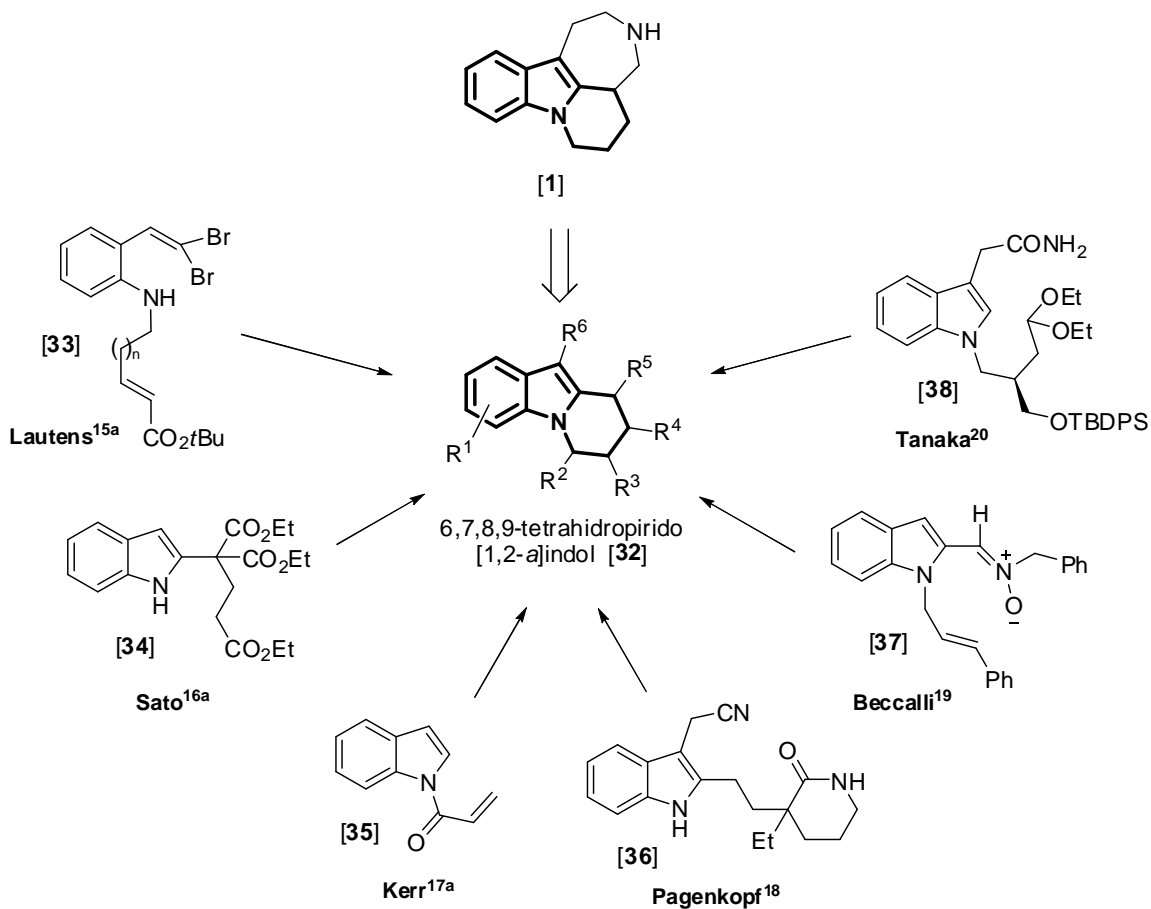
En ambas estrategias, la construcción del núcleo **1** presente en el compuesto **3a** inicia con la formación del tricyclo 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol (**32**), (Esquema 12); motivo por el cual la obtención del mismo es clave para la síntesis de análogos de **2**.

II. 2.1 Métodos de síntesis de pirido[1,2-a]indoles

En el Esquema 12 se muestran algunas metodologías para preparar los piridoindoles **32**. Estas involucran ya sea metales para generar enlaces C-C⁹, condensaciones intra/intermolecular¹⁰, ciclación *vía* radicales libres¹¹, sustitución nucleofílica¹², cicloadición¹³ y ciclación mediada por ácido.¹⁴

⁹ a) Fayol, A.; Fang, Y.-Q.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4203. b) Li, G.; Huang, X.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 346. c) Farina, V.; Senanayake, C. H.; Lu, B. Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3573.

¹⁰ a) Taga, M.; Ohtsuka, H.; Inoue, I.; Sato, Y. *Heterocycles*, **1996**, *42*, 251. b) Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H. *Chem. Pharm. Bull.* 1994, *42*, 2546. c) Zimmer, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 623.



Esquema 12. Metodologías descritas para obtener **32**.

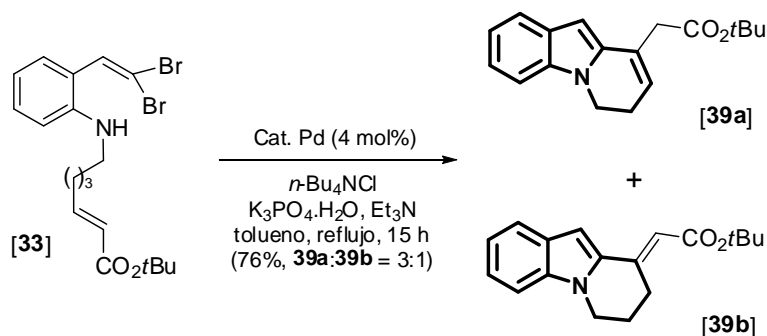
En el 2006, Lautens *et al.* prepararon los piridoindoles **39a-b**, a partir de *gem*-dibromovinilos, *vía* una reacción tandem de Buchwald-Hartwig/Heck catalizada por paladio, con buenos rendimientos^{15a} (Esquema 13).

¹¹ a) Magolan, J.; Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1437. b) Menes-Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz-Almanza, R.; Muchowski, J. M.; Osornio, Y. M.; Miranda, L. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4001.

¹² Morales, C. L.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 157.

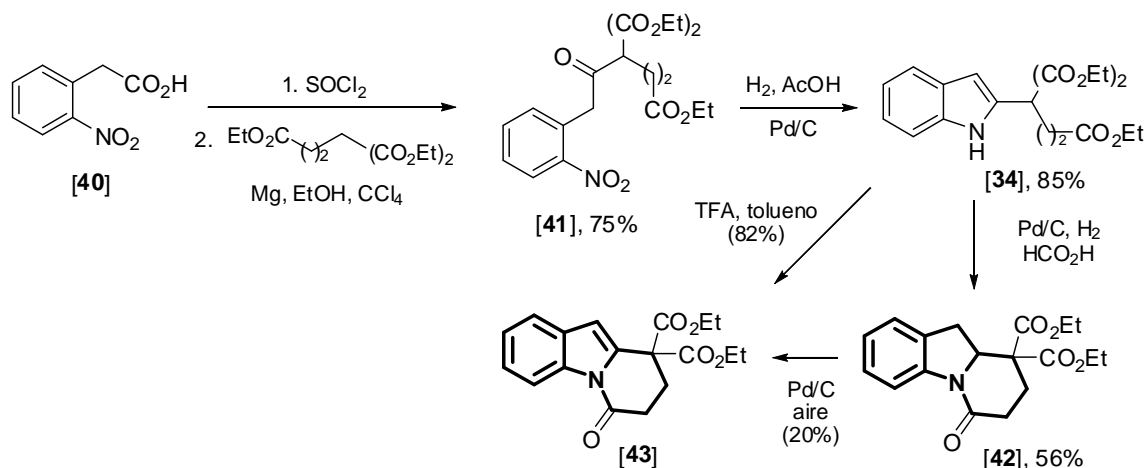
¹³ Beccalli, E. M.; Brogini, G.; La Rosa, C.; Passarella, D.; Pilati, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8924.

¹⁴ Tanaka, M.; Sagawa, S.; Hoshi, J.; Shimoma, F.; Yasue, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5781.



Esquema 13. Síntesis de pirido[1,2-a]indoles empleando metales.

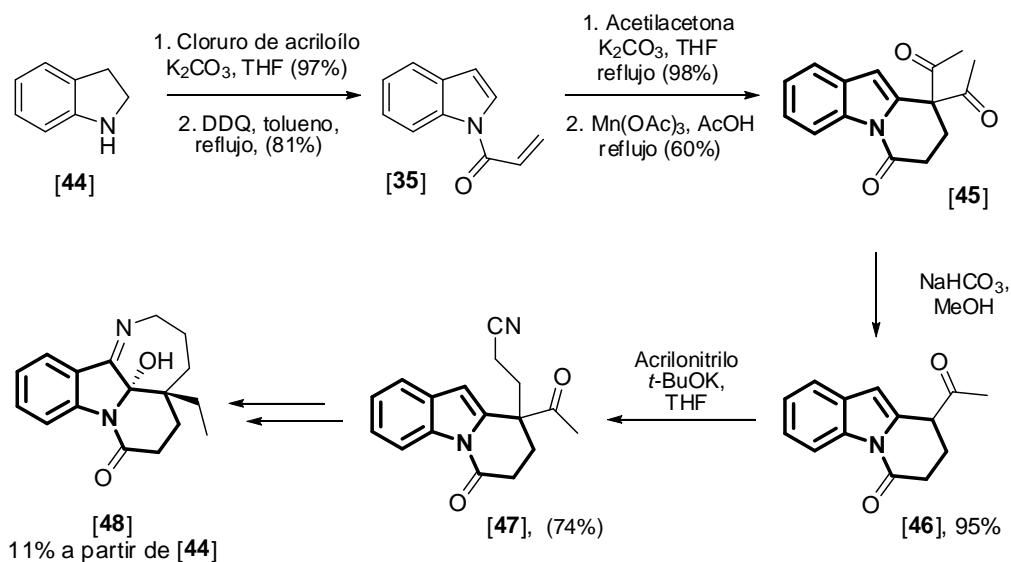
En el Esquema 14 se muestra cómo la ciclación intramolecular de **34** mediada por el ácido trifluoroacético generó el compuesto **43** con un 52% de rendimiento global a partir del nitroácido **40**.^{16a}



Esquema 14. Síntesis de pirido[1,2-a]indoles mediada por catálisis ácida.

La gran utilidad de las reacciones de radicales libres en síntesis quedó de nuevo demostrada en la preparación del alcaloide indólico (\pm)-mersicarpina (**48**) realizada por Kerr *et al.*^{17a}. Este producto natural posee un núcleo de 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol en su estructura, el cual fue construido a través de una

alquilación radical-oxidativa aromática del *N*-acilindol **35** mediada por $Mn(OAc)_3$ (Esquema 15).

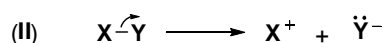
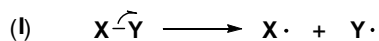


Esquema 15. Síntesis *vía* radicales libres de la (\pm)-mersicarpina (**48**), alcaloide que posee el núcleo del 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol.

II.3 Radicales libres

La fuerza de un enlace puede ser interpretada como la cantidad de energía que se requiere para romper dicha unión. El rompimiento de un enlace covalente puede ocurrir de dos formas distintas: (I) por medio de una ruptura homolítica, donde cada átomo partícipe en el enlace retiene un electrón y (II) a través de una ruptura heterolítica, en la cual uno de los dos átomos retiene ambos electrones del enlace (Esquema 16).¹⁵

¹⁵ Carey, F. A. *Organic Chemistry*, 6^a ed., McGraw-Hill International Edition, New York, **2006**, p. 176-7.



Esquema 16. Ruptura homolítica (I) y heterolítica (II) de un enlace covalente.

Un radical libre es una especie que contiene un electrón no apareado, si dicho electrón se encuentra en un átomo de carbono se denomina entonces radical libre de carbono (C•), siendo estas especies de suma utilidad en la construcción de enlaces C-C.

El radical libre de carbono posee tres enlaces, si el electrón está presente en un orbital que posee cierto carácter s (orbital híbrido) el radical puede tener geometría piramidal y se tratará entonces de un radical σ ; ahora bien, si el electrón no apareado se encuentra en un orbital p puro la especie será plana y se conocerá como radical libre π (Figura 3).¹⁶

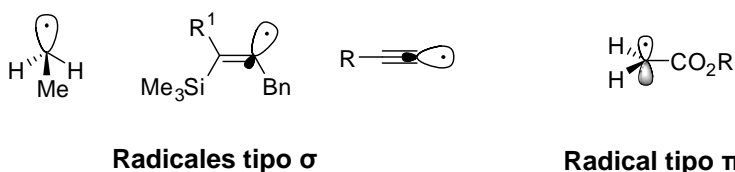


Figura 3. Tipos de radicales centrados sobre carbono.

Sin importar el objetivo de una reacción *vía* radicales, el primer paso es la producción de estos. Diversas condiciones fotoquímicas y térmicas proveen la energía requerida para llevar a cabo la primera homólisis (energía de disociación

¹⁶ Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, **2003**, p. 9-10.

de enlace, D); la cantidad de energía y la constante de equilibrio del proceso dependen de la fuerza del enlace R-X y de la estabilidad relativa de las especies generadas, R· y X·. Es por esto que existe una relación entre la ruptura homolítica y la energía de disociación de enlace, a menor D se incrementan las posibilidades de que ocurra una homólisis. Los peróxidos (RO-OR) son una clase de moléculas que poseen un bajo valor D, y es por esto que se utilizan como agentes iniciadores de una reacción radicalica.¹⁷ En la Tabla 1, se muestran energías de disociación de enlace de algunos compuestos representativos.

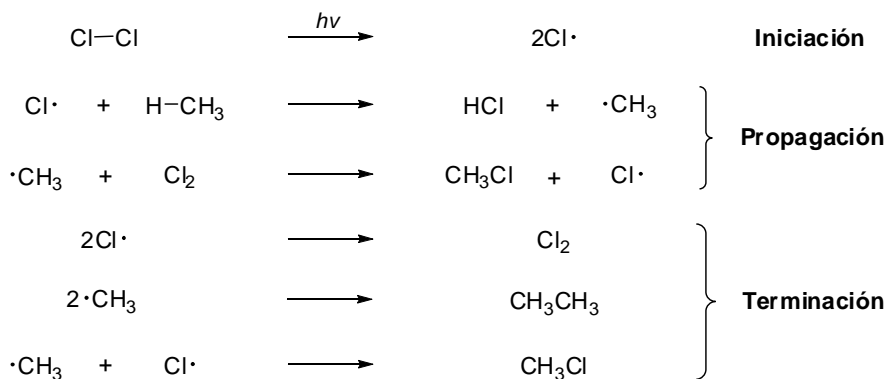
Tabla 1. Energías de disociación de enlace (D).²¹

Enlace	H-H	Cl-Cl	CH ₃ -H	CH ₃ -Br	HO-H	CH ₃ -CH ₃
D (kcal/mol)	104	58	104	70	119	88

Un mecanismo en cadena *vía* radicales libres involucra tres etapas: iniciación, propagación y terminación.¹⁸ Esto se puede apreciar en el proceso de la cloración del metano, que sigue un mecanismo de sustitución homolítica bimolecular (S_{H2}), (Esquema 17).

¹⁷ Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw Hill, New York, **2002**, p. 1151.

¹⁸ Walling, C. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3887.



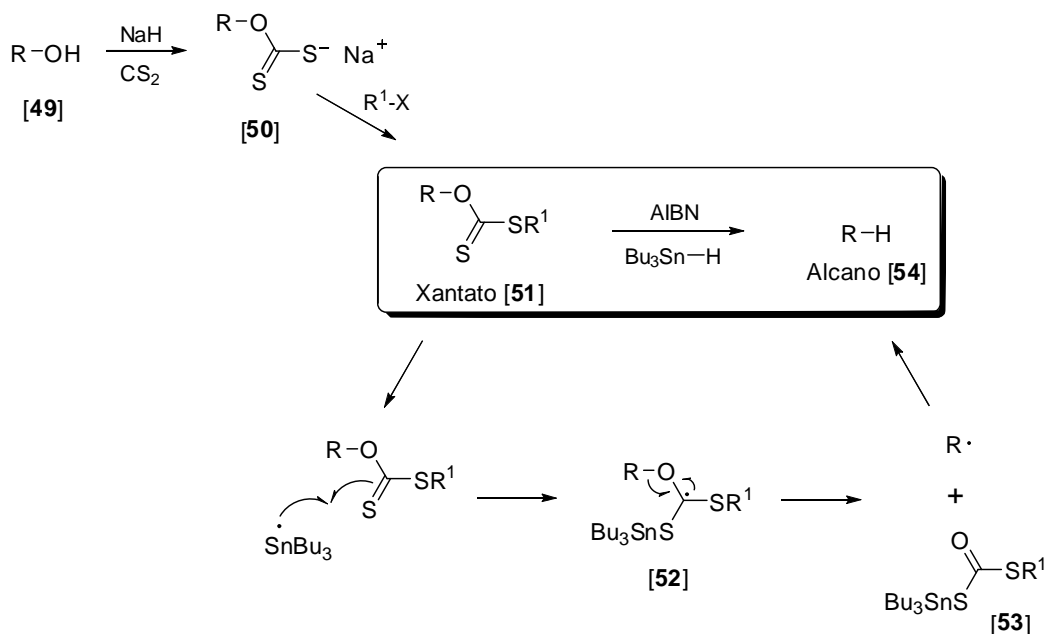
Esquema 17. Mecanismo de la cloración del metano.

Existe gran diversidad de reacciones orgánicas de utilidad valiosa mediadas por la formación de radicales libres y dentro de ellas se encuentra la reacción de Barton-McCombie que se describe a continuación.

II.3.1 La reacción de Barton-McCombie

La reducción de un alcohol (**49**), generalmente primarios y secundarios, al correspondiente alcano (**54**), puede realizarse por medio de la reacción de Barton-McCombie, en la que el alcohol es convertido en una especie conocida como xantato (ditiocarbonato) para hacerlo reaccionar con hidruro de tri-*n*-butil estaño (*n*-Bu₃SnH) y un iniciador (Esquema 18). El radical libre tri-*n*-butil estanilo se adiciona rápida y reversiblemente al tiocarbonilo de **51**, generando el intermediario **52** (radical terciario) que se fragmenta irreversiblemente al ditiocarbonato de *S*-tri-*n*-butilestanilo (**53**) y un radical alquilo (R·), el cual por abstracción de un átomo de

hidrógeno de otra molécula de *n*-Bu₃SnH produce el alcano **54** y un nuevo radical tri-*n*-butil estanilo que propaga la cadena.¹⁹



Esquema 18. Reacción de Barton-McCombie.

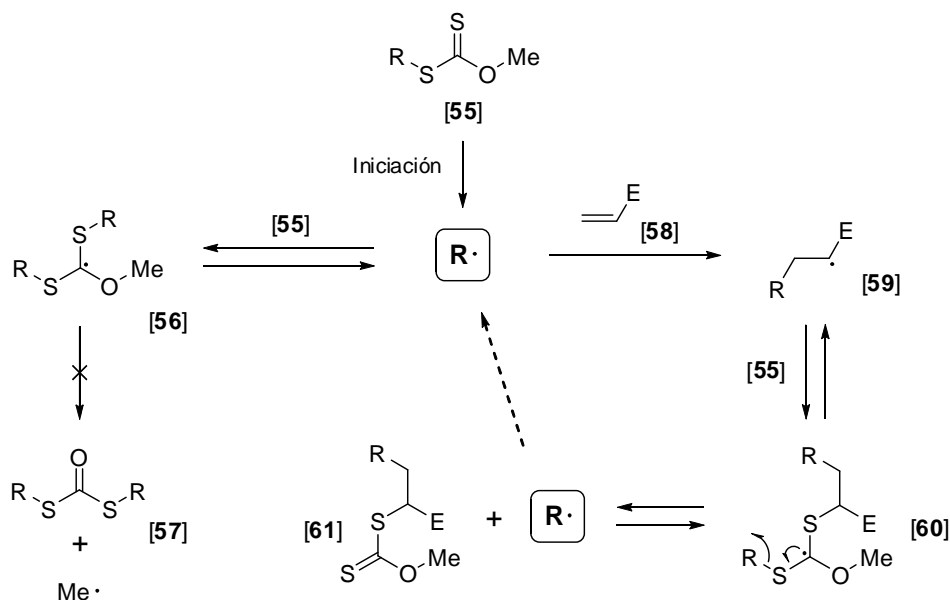
II.3.2 Modificación de la reacción de Barton-McCombie por Zard

En la década de los 90's, Zard documentó otra utilidad del uso de xantatos aprovechando la estabilidad de los radicales generados.²⁰ Según se representa en el Esquema 19, es posible la formación de dos especies radicálicas (R· y Me·) a partir del xantato **55**, pero se favorece la formación de R· principalmente debido a la elevada energía del radical metilo (puede ser cualquier otro grupo, siempre teniendo en cuenta que su radical deberá ser menos estable que R·). En otras palabras, se privilegia la ruptura del enlace C-S sobre el C-O (preferido en la

¹⁹ Parsons, A. F. *An Introduction to Free Radical Chemistry*, Blackwell Science Ltd. Cambridge, **2000**, p. 130-1.

²⁰ Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672.

reacción Barton-McCombie). La especie R· puede reaccionar con la olefina **58** y generar el radical libre **59**, éste a través de una reacción de adición-fragmentación sobre otra molécula de **55**, genera otro xantato (**61**) y de nuevo el radical libre R· que propaga la cadena.

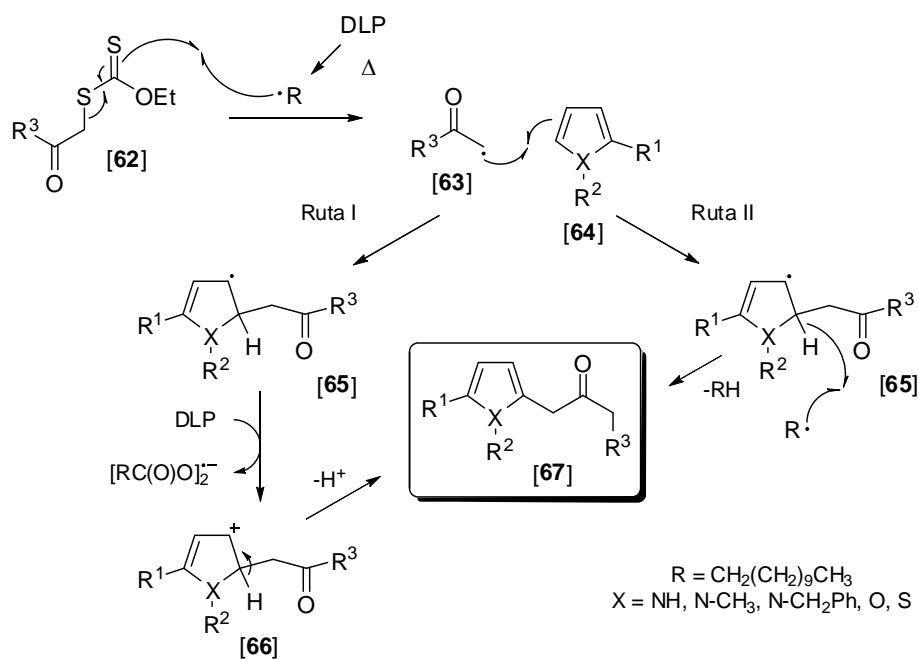


Esquema 19. Modificación de la reacción de Barton-McCombie por Zard.

El potencial excepcional de esta modificación se manifiesta en la construcción de enlaces C-C (**59**), y además que **61** podría ser fuente de nuevos radicales. Zard también propuso el uso de un peróxido orgánico (DLP) que llevará consigo las funciones de iniciador y oxidante.

II.3.3 Sustitución intermolecular radical-oxidativa aromática

En el 2003, Miranda *et al.*²¹ describieron una metodología práctica y eficiente para realizar alquilaciones radical-oxidativas sobre sistemas heteroaromáticos empleando xantatos (Esquema 20). Entre los sistemas aromáticos empleados se encuentran el pirrol y el indol, cuyas alquilaciones proceden de manera directa en la posición 2, no importando la presencia de un sustituyente en C-3 o si el átomo de nitrógeno se encuentra o no protegido, lo que representa una gran ventaja en síntesis.



Esquema 20. Mecanismo de la sustitución intermolecular radical-oxidativa aromática.

²¹ Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montano, V.; Miranda, L. D. *Chem. Comm.* **2003**, 2316.

Todo inicia con la fragmentación homolítica del enlace O-O en el DLP, seguido de la escisión β del radical $RC(O)O\cdot$ generando con ello dos moléculas de CO_2 y dos del radical libre $R\cdot$. La adición de $R\cdot$ al azufre del tiocarbonilo del xantato **62** y posteriores fragmentaciones generan el radical **63**, (estabilizado por el C=O) que puede adicionarse al sistema aromático **64** originando así un nuevo radical (**65**). La recuperación de la aromaticidad puede ocurrir por medio de dos rutas distintas: (I) la transferencia de un electrón proveniente de **65** al peróxido que provoca la formación de un radical anión y el catión **66**, quien por pérdida de un protón rearomatiza el sistema y conduce al producto de la sustitución radical-oxidativa aromática **67**; y (II) en la que, se cree que un radical $R\cdot$ adquiere el hidrógeno de **65**, regenerando con esto la aromaticidad del sistema **67**. Es importante destacar que ambos mecanismos requieren de una cantidad estequiométrica de DLP para completar la reacción, ya que no son pasos de propagación.

III. OBJETIVOS

Objetivo general

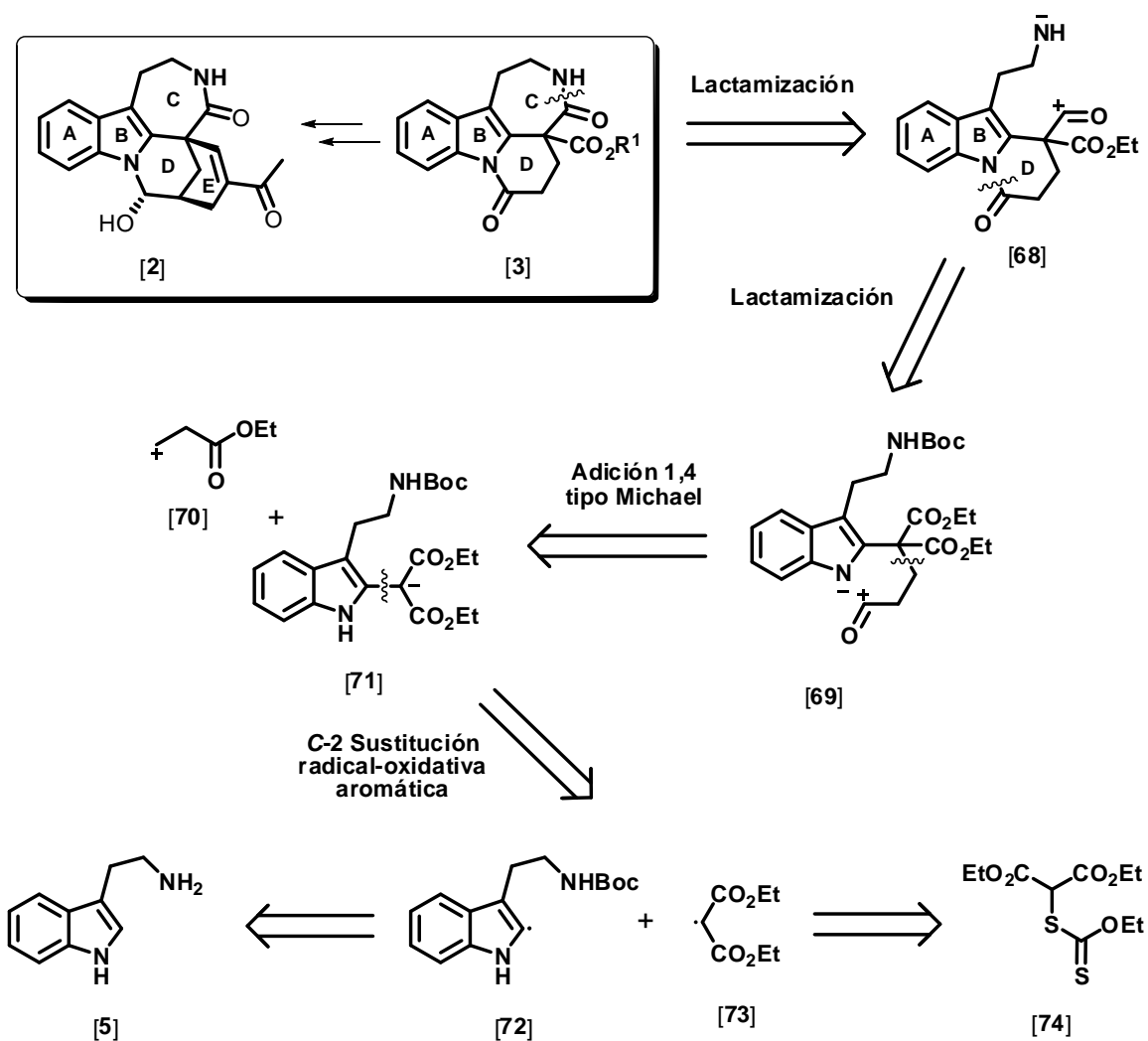
Sintetizar el núcleo tetracíclico **ABCD** (**3**) de la tronocarpina (**2**) involucrando reacciones sencillas, entre ellas, una reacción intermolecular de sustitución radical-oxidativa aromática, y con ello demostrar la gran utilidad de este tipo de reacciones en síntesis orgánica.

Objetivos particulares

- Sintetizar en el menor número de pasos el compuesto **3**, posible intermediario del alcaloide tronocarpina, a partir de triptamina (**5**) como materia prima.
- Extrapolar la metodología planteada para construir diferentes análogos de **3**.

IV. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

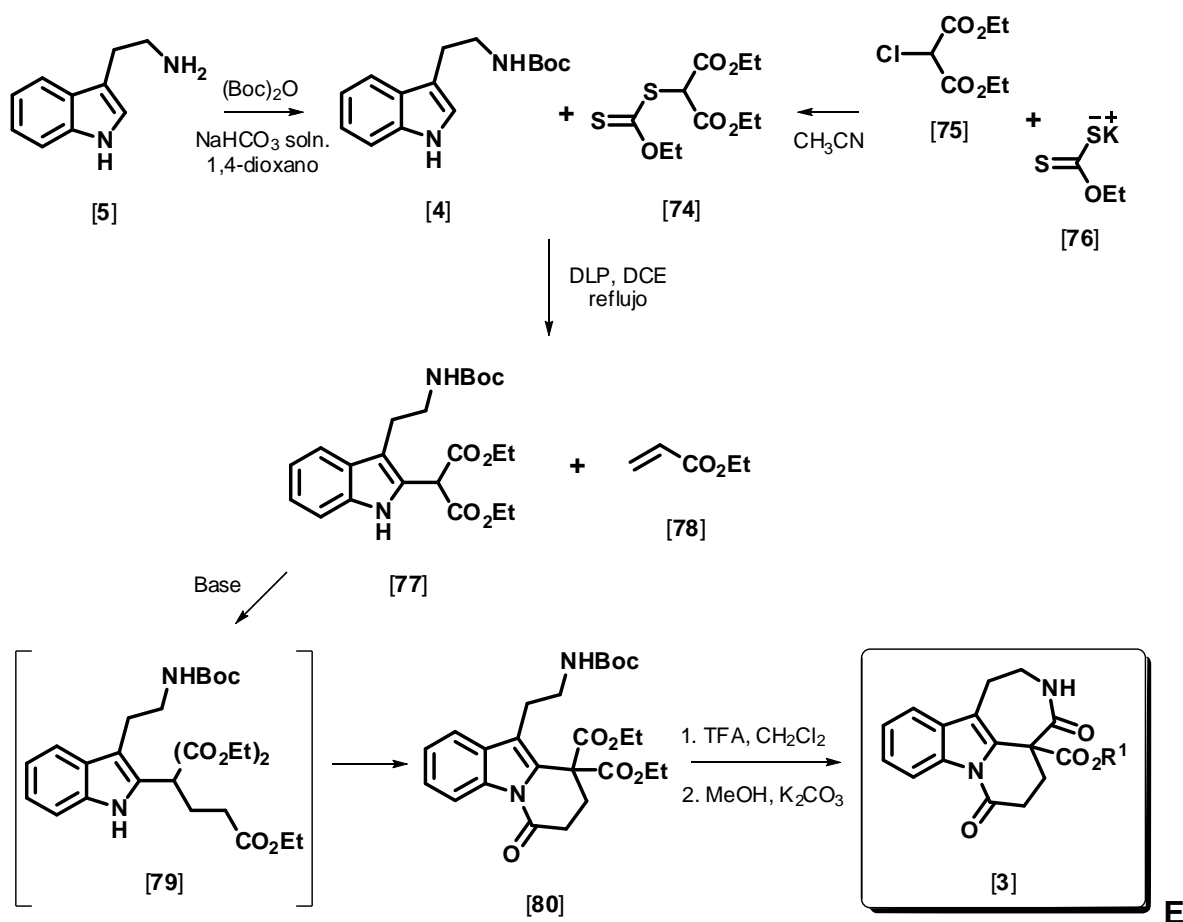
Para la síntesis del tetraciclo **3**, posible intermediario del alcaloide tronocarpina (**2**), se planteó el análisis retrosintético presentado en el Esquema 21.



Esquema 21. Análisis retrosintético para la obtención del intermediario **3**.

El compuesto **3** podría provenir de la lactamización del sintón **68**; la apertura del anillo D conduce a **69**, quién puede ser preparado mediante una alquilación entre **70** y **71**. El compuesto indólico **71**, podría provenir de los radicales **72** y **73** cuyos equivalentes sintéticos corresponden a la triptamina (**5**) y al xantato **74**, respectivamente.

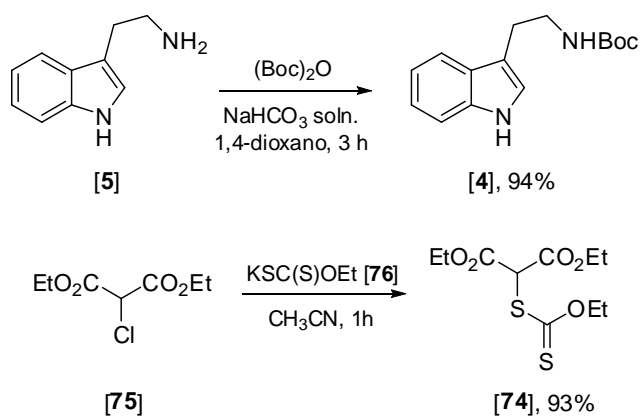
Con el análisis retrosintético se planteó la ruta de síntesis para obtener **3** de acuerdo a la secuencia de reacciones representada en el Esquema 22.



V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V.1 Preparación de materias primas

La reacción de protección de la triptamina (**5**) con $(\text{Boc})_2\text{O}$ condujo a la triptamina *N*-Boc (**4**) de forma rápida, con excelente rendimiento y prácticamente sin la formación de subproductos. En lo referente al xantato **74**, éste se preparó a partir del compuesto halogenado **75** y la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (**76**), vía una sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$), siguiendo una variante del protocolo establecido por Zard¹ (Esquema 23).

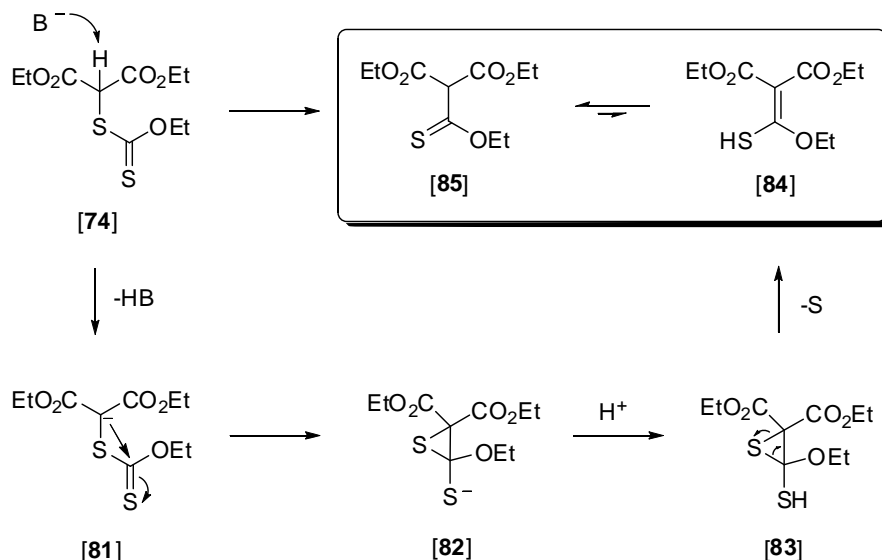


Esquema 23. Preparación de las materias primas.

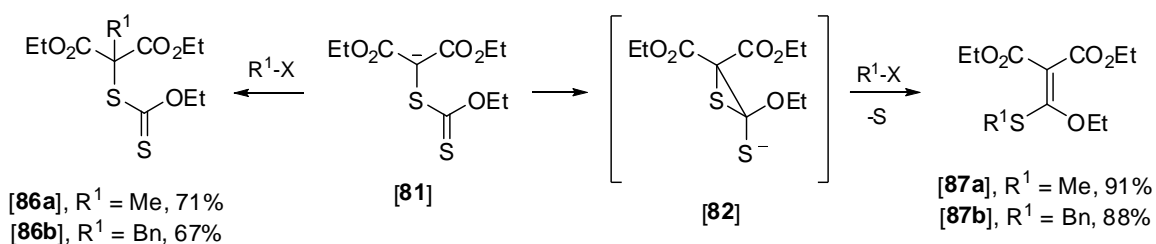
Durante la preparación del xantato **74** se detectó el compuesto **85**, cuando la reacción se prolongaba por un tiempo mayor de una hora. La concentración de éste se incrementaba conforme transcurría el tiempo, siendo la proporción prácticamente 1:1 (**74:85**), a las tres horas de iniciado el experimento.

¹ Fabre, S.; Vila, X.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2006**, 4964.

La formación de **85** puede explicarse mediante el mecanismo propuesto en el Esquema 24, que está basado en los resultados de Zard²⁸, quién durante la preparación de los xantatos terciarios **86a** y **86b** también obtuvo los compuestos **87a** y **87b** (Esquema 25).



Esquema 24. Mecanismo propuesto para la formación del compuesto **85**.



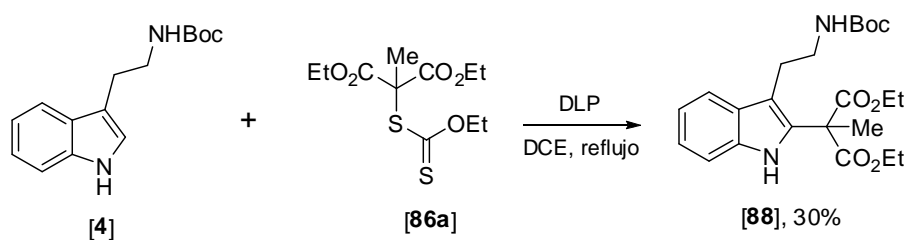
Esquema 25. Obtención de los cetentioacetales **87a** y **87b** en las condiciones de Zard.

El compuesto **85** pudo ser identificado por RMN-¹H, pues la adición de D₂O a la muestra no trajo consigo la desaparición de ninguna señal.

V.2 Síntesis del intermediario 3

Los compuestos tipo malonato poseen protones sumamente ácidos ($pK_a \approx 12.7$)² que pueden ser abstraídos por bases no muy fuertes, y el enolato formado actuar como nucleófilo y llevar a cabo reacciones con electrófilos, por ejemplo C-alkilaciones.

La preparación de xantatos terciarios y su aplicación en reacciones de sustitución radical-oxidativa aromática ha sido informada por Zard²⁸ (Esquema 25) y Miranda^{4c} (Esquema 26).



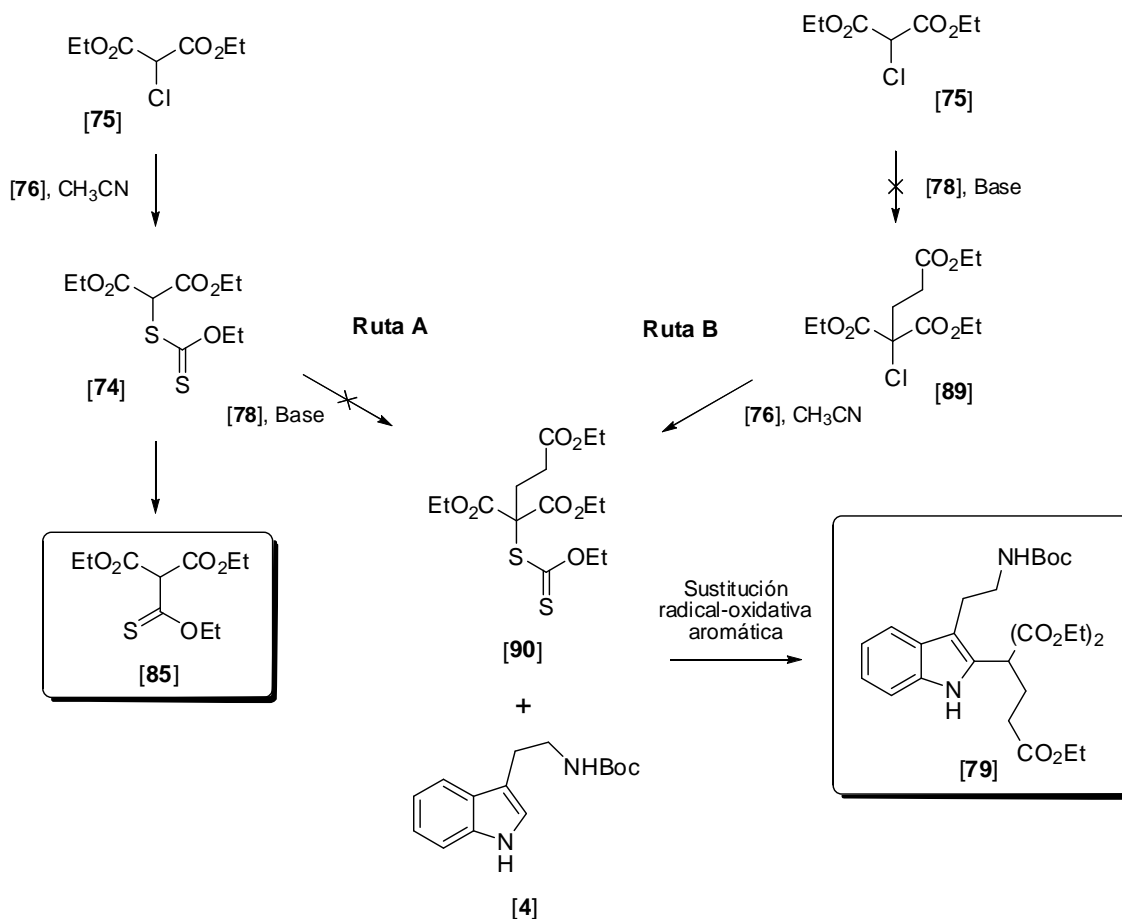
Esquema 26. Utilidad sintética de algunos xantatos terciarios.

Miranda realizó la síntesis de **88** a partir de triptamina *N*-Boc (**4**) y el xantato **86a**, aunque con bajo rendimiento.

Tomando lo anterior como antecedente, en un primer acercamiento para la obtención de **79**, se planteó realizar la alquilación del xantato **74** con acrilato de etilo (**78**), (ruta A) para generar el xantato terciario **90** y después hacerlo reaccionar con **4**; desafortunadamente, sólo se obtuvo el compuesto **85**. Por lo tanto, se decidió hacer una modificación a la metodología que consistió en intentar

² Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 5^a ed., Springer, New York, 2007, p. 3.

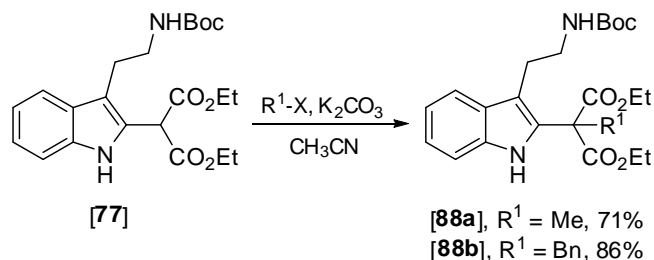
primero la alquilación de **75** con acrilato de etilo (**78**) y después realizar la sustitución nucleofílica con la sal de potasio del ditiocarbonato de O-etilo (**76**), (ruta B). Sin embargo, **75** no reaccionó al ser sometido a las condiciones de alquilación (Esquema 27).



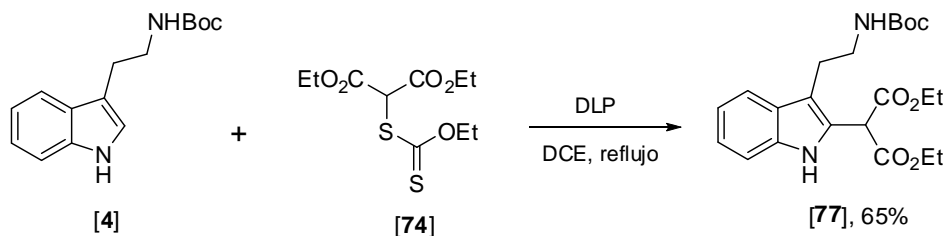
Esquema 27. Rutas propuestas para la obtención del xantato terciario **90**.

Estos resultados adversos motivaron la búsqueda de condiciones idóneas para obtener **79**. Ya que Miranda describió la alquilación de **77** con los electrófilos yoduro de metilo y bromuro de bencilo para generar los compuestos **88a** y **88b**, respectivamente, con buenos rendimientos^{4c} (Esquema 28), se tomó la decisión

de primero preparar **77** por medio de una reacción de sustitución radical-oxidativa de **4** con el xantato **74** (Esquema 29), utilizando la metodología de Miranda^{27,3}, con la variante de que el DLP fue adicionado de forma directa, sin disolver, en 9 porciones con un intervalo de tiempo de una hora entre cada adición.⁴



Esquema 28. C-alkilación de **77** mediante una metodología sencilla y novedosa.



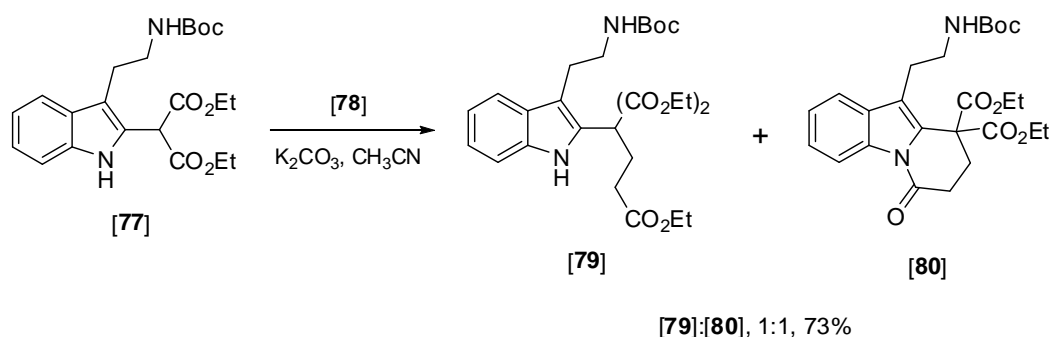
Esquema 29. Sustitución radical-oxidativa aromática sobre triptamina *N*-Boc (**4**).

El producto **77** fue obtenido con un buen rendimiento y una vez preparado, se procedió a realizar su C-alkilación con acrilato de etilo (**78**), para generar ahora **79**. En un primer ensayo, se hizo reaccionar **77** con 4.5 equivalentes del electrófilo **78** y 18 equivalentes de K₂CO₃. El tiempo de reacción en que la materia prima se consumió por completo fue de 20 horas. La reacción resultó ser muy

³ Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2517.

⁴ Reyes-Gutiérrez, P. E. *Tesis doctoral*, Universidad Nacional Autónoma de México, **2009**.

limpia, pues en la placa se apreciaba prácticamente un solo producto, pero el espectro de RMN-¹H mostró una mezcla de **79** y **80** (Esquema 30).

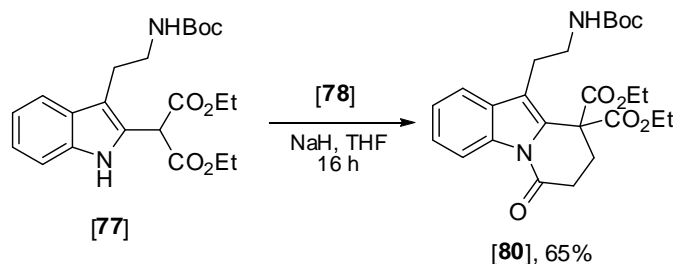


Esquema 30. C-alkilación de **77** con acrilato de etilo (**78**).

Como **79** y **80** poseen *Rf*'s muy cercanos se buscó su separación por cromatografía en placa con un sistema de elución adecuado siendo la mezcla benceno:AcOEt, 90:10, la mejor de todas, a pesar de la necesidad de correr la placa hasta en tres ocasiones para lograr su separación. Ya con un sistema de elución idóneo, se repitió la reacción bajo las mismas condiciones, y al seguirla por ccf se pudo apreciar que primero se forma el compuesto **79** y a partir de éste, mediante una reacción de lactamización, se genera **80**. Cabe mencionar que este proceso resultó ser muy lento, ya que aún después de 4 días de reacción sigue habiendo presencia de **79**. Puede inferirse que esto es debido a la fuerza de la base empleada, pues el ión HCO_3^{1-} tiene un pKa de 10.3, mientras que el indol es un ácido mucho más débil, con un valor de pKa de 17.

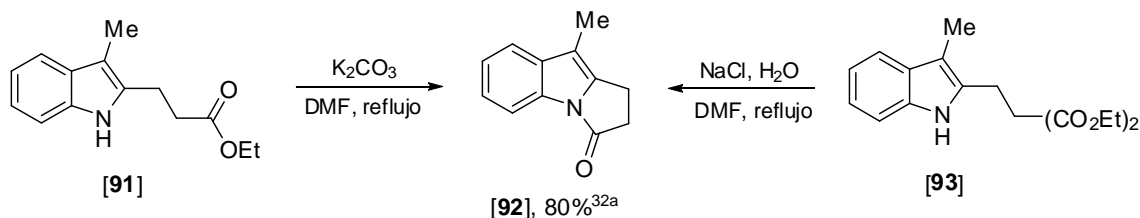
Pensando en que la fuerza de la base juega un papel importante, y buscando favorecer la formación de **80** sobre **79**, se sometió de nuevo a reacción el compuesto **77** con **78** pero ahora empleando como base el NaH. Los resultados

comprobaron la hipótesis planteada, pues se obtuvo a **80** con un rendimiento mayor y en menos tiempo (Esquema 31). Este resultado fue muy conveniente, pues se pudo realizar la C-alkilación y la lactamización en un solo paso y por consiguiente con un solo proceso de purificación.



Esquema 31. Preparación directa del compuesto **80**.

Cabe mencionar que se han descrito lactamizaciones intramoleculares similares mediadas tanto por ácido^{16a} como base. Dmitrienko⁵ llevó a cabo la ciclación de **91** en presencia de K_2CO_3 a reflujo, generando así el triciclo **92** con buen rendimiento. Por otra parte, la lactamización de **93** bajo las condiciones de reacción de Krapcho⁶, produce el compuesto **92** a costa de la descarboxilación del *gem*-diéster (Esquema 32).

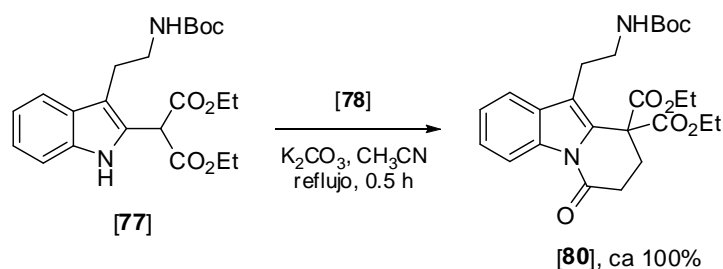


⁵ a) Vice, S. F.; Copeland, C. R.; Forsey, S. P.; Dmitrienko, G. I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 165. b) Vice, S. F.; Friesen, R. W.; Dmitrienko, G. I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5253.

⁶ Krapcho, A. P.; Lovey, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 957.

Esquema 32. Ejemplos de ciclaciones intramoleculares.

Por lo tanto, se planteó la realización del ensayo presentado en el Esquema 33. En dicho experimento, la alquilación y lactamización que conducen a **80** ocurrieron de manera simultánea (al igual que cuando se utiliza NaH como base), dando como resultado la formación de dicho compuesto con un excelente rendimiento.

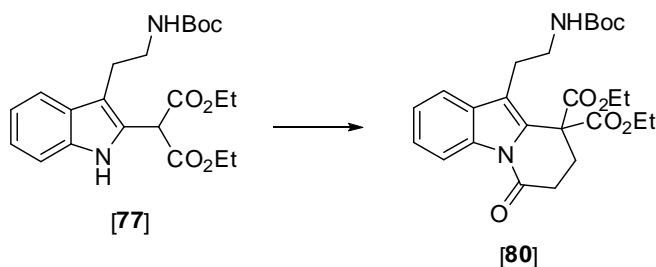


Esquema 33. Metodología ideal para la preparación del compuesto **80**.

La reacción fue seguida por ccf, lo que permitió ver que primero ocurre la alquilación y después se llevó a cabo la lactamización.

En la Tabla 2, se hace una comparación entre las condiciones de reacción empleadas en la preparación del triciclo **80**, siendo el ensayo 3 quien dio los mejores resultados.

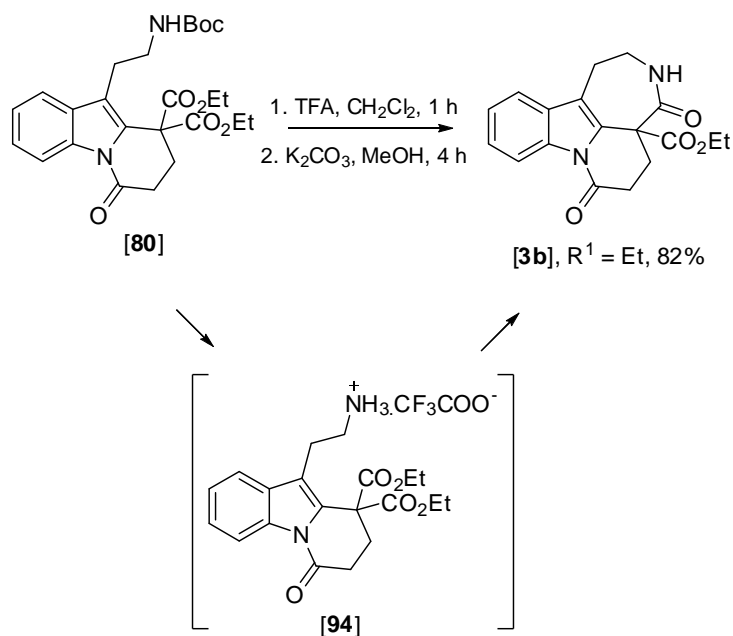
Tabla 2. Comparación entre las metodologías probadas para obtener **80**.



Ensayo	Condiciones	Tiempo de reacción	Producto
1	K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, t. a. ^a	20 h	79:80 , 1:1, 73%
2	NaH, THF, t. a. ^a	16 h	80 , 65%
3	K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, reflujo ^a	0.5 h	80 , ca 100%

^a Utilizando 4.5 equivalentes de acrilato de etilo (**78**) como agente alquilante

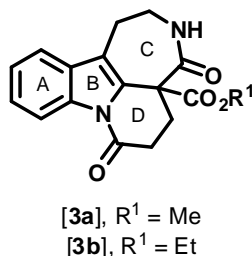
Una vez optimizada la metodología para obtener **80**, la siguiente reacción que se exploró fue la de desprotección-lactamización, haciendo reaccionar el compuesto **80** con ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano. Una vez consumida la materia prima se eliminó el disolvente y el exceso de TFA, el residuo se redisolvió en MeOH y se le añadió K₂CO₃, el consumo total de la sal **94** pudo detectarse en ccf a las 4 horas de la adición de la base, obteniendo así el compuesto **3b** (R¹ = Et) con buen rendimiento (Esquema 34).



Esquema 34. Proceso de desprotección-lactamización para generar el intermediario **3b**.

En la Tabla 3, se muestran los rendimientos globales obtenidos en el presente trabajo y por los otros investigadores en la preparación del compuesto **3**, donde se ve claramente que en nuestro caso, **3b** (R¹ = Et), se alcanzó con un 53.3% de rendimiento global a partir de la triptamina N-Boc (**4**) y en solo tres pasos de reacción, lo que contrasta con los rendimientos obtenidos por Kerr^{4b} y Mahboobi^{4a} al preparar **3a** (R¹ = Me) en 3 pasos (21%) y 6 pasos, (6%), respectivamente.

Tabla 3. Comparación de los resultados obtenidos en la preparación de **3**.



	Rendimiento global	Número de pasos
Mahboobi ^{4a}	6% (3a)	6 a partir de 25
Kerr ^{4b}	21 % (3a)	3 a partir de 28
Torres-Ochoa ^{4c}	53.3% (3b)	3 a partir de 4

V.3 Síntesis de análogos del intermediario **3**

Una vez sintetizado **3b** se decidió explorar la extensión de esta metodología para la preparación de análogos del mismo y demostrar con ello su versatilidad.

V.3.1 Análogos con el núcleo 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol

La actividad biológica que presentan la mitomicina C (**95**) y otras moléculas relacionadas estructuralmente, ha motivado la búsqueda de rutas sintéticas para obtener el núcleo 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indólico.^{16c,7} Bajo este contexto, se exploró la metodología desarrollada en el capítulo anterior para tratar de preparar el compuesto **96**, análogo de la mitomicina **95** (Figura 4).

⁷ Johansen, M. B.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3497.

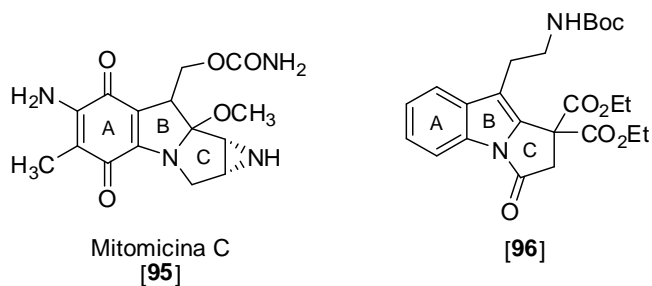
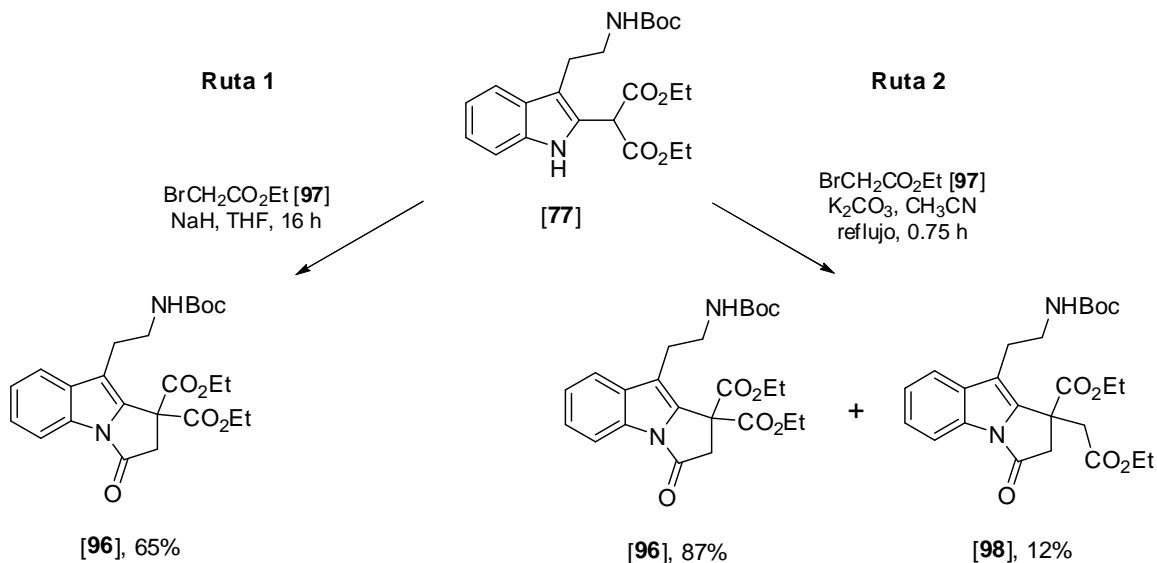


Figura 4. Compuestos con el núcleo de 1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol en su estructura.

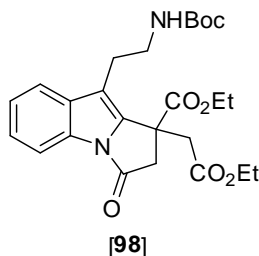
Inicialmente, la preparación del triciclo **96** se realizó a través de la alquilación del compuesto **77** con α -bromoacetato de etilo (**97**) e NaH en THF, obteniéndolo con un rendimiento moderado (ruta 1, Esquema 35). Cuando se utilizó K_2CO_3 a reflujo de acetonitrilo (ruta 2, Esquema 35), **96** se formó con un mayor rendimiento (87%) junto con **98**, como subproducto principal.



Esquema 35. Síntesis del 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol **96**.

El subproducto **98**, también se puede obtener en mayor proporción empleando NaH en THF, cuando el ensayo se prolongaba más de 16 horas (en menor grado), pero principalmente al aumentar la concentración de **77** (Tabla 4).

Tabla 4. Subproducto obtenido durante la preparación de **96**.



Ensayo	Concentración de 77 ^a	Producto
1	0.04 M	96 65%, 98 0%
2	0.19 M	96 66%, 98 33%
3	0.3 M	96 0%, 98 32% ^b

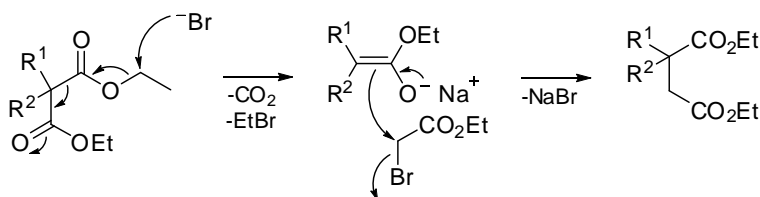
^a Utilizando 4.5 equivalentes de α -bromoacetato de etilo (**97**) y 3 equivalentes de NaH, 16 h de reacción

^b Con base en la materia prima recuperada

Se han descrito descarboxilaciones de ésteres malónicos sin la necesidad de hidrólisis ácida o básica. Krapcho^{33,8} descubrió que diferentes sales como fluoruros, bromuros y cloruros de metales alcalinos, así como la azida y el fosfato de sodio, pueden llevar a cabo estos procesos a temperaturas elevadas y empleando como disolvente DMSO no seco. Lo anterior y la existencia de un

⁸ a) Krapcho, A. P.; Glynn, A. G.; Grenon, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3, 215. b) Krapcho, A. P. *Synthesis*, **1982**, 805.

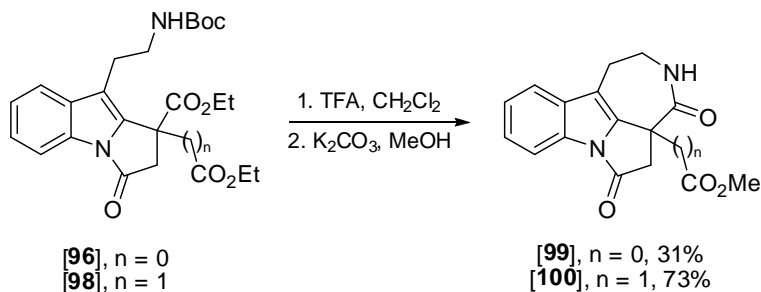
exceso de **97** en el medio de reacción pueden explicar la formación del compuesto **98** (Esquema 36).



Esquema 36. Posible explicación de la formación de **98**.

Es importante mencionar que las reacciones donde se detectó su formación, se llevaron a cabo tanto a temperatura ambiente como a temperatura de reflujo del acetonitrilo (88 °C) y que no hay conversión total (**77**→**98**), porque después de que se alcanza la concentración máxima de **98**, la transformación ya no prosigue.

Con los compuestos **96** y **98** se generaron los derivados **99** y **100** por medio del paso de desprotección-lactamización (Esquema 37), cuya función éster se transesterificó con el disolvente.



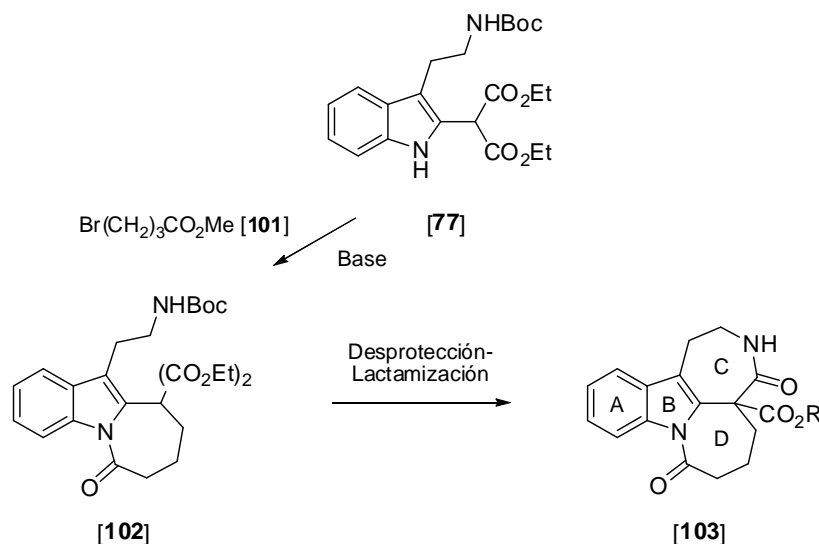
Esquema 37. Desprotección-lactamización para la obtención de los análogos **99** y

100.

V.3.2 Análogos con el núcleo 7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[1,2-a]indol

La escasa información respecto a la presencia de este tipo de núcleo en compuestos naturales, no ha impedido el desarrollo de metodologías sencillas y eficientes para sintetizarlos. Una de las más citadas es aquella que utiliza catalizadores metálicos, como el paladio, para la construcción del anillo D.^{15c,9}

Como extensión de la metodología que condujo a la preparación de **3b**, se planteó la formación del compuesto **102** y posteriormente mediante el proceso de desprotección-lactamización obtener el análogo **103** (Esquema 38).

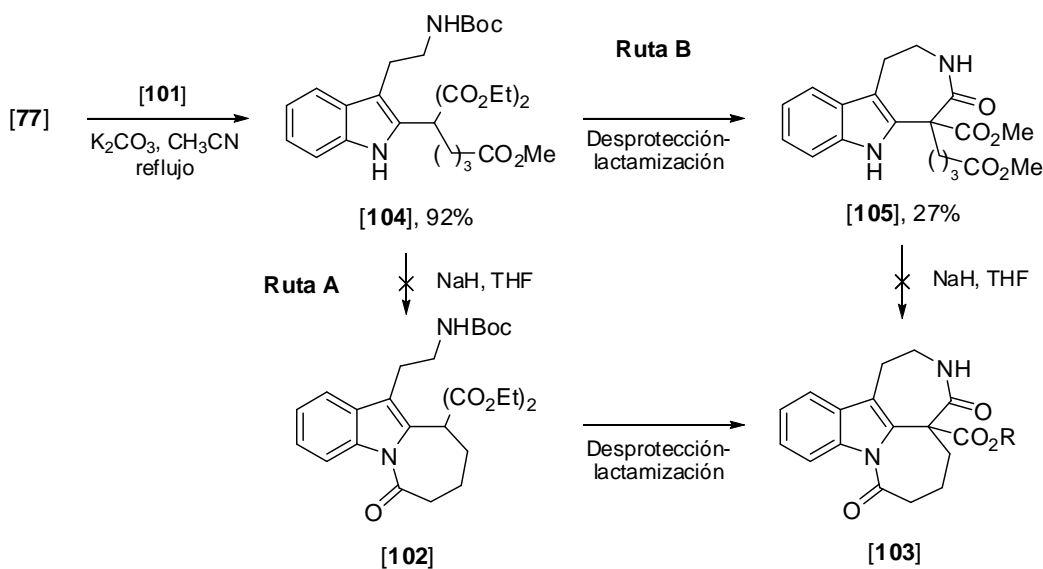


Esquema 38. Ruta planteada para la preparación del análogo **103**.

Las condiciones que se utilizaron para la C-alkilación de **77** fueron las mismas que permitieron la formación de **80**, solo que el tiempo de reflujo para este caso fue de 24 horas. El producto de alquilación **104** fue obtenido, pero el proceso

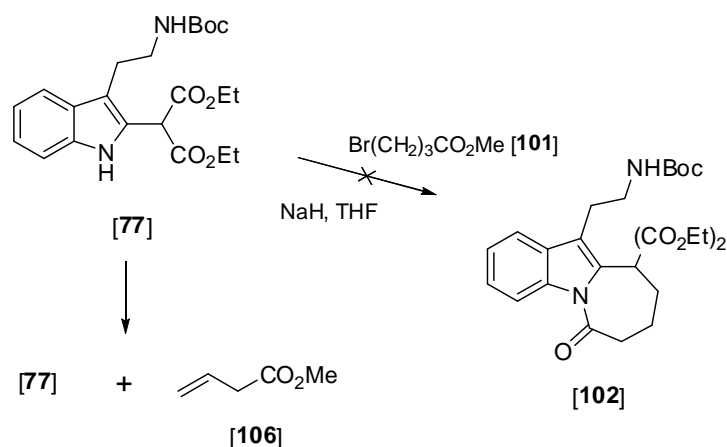
⁹ Bressy, C.; Alberico, D.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13148.

de lactamización no se lleva a cabo, ni tampoco se identificaron subproductos de descarboxilación. Por lo tanto, se decidió seguir dos rutas para acceder al análogo **103**, representadas en el Esquema 39. En la ruta A se hizo reaccionar **104** con NaH en THF para tratar de generar el triciclo **102**, quién posteriormente con el proceso de desprotección-lactamización sería transformado al producto deseado. Desafortunadamente la primera lactamización no rindió fruto, pues bajo las condiciones de base fuerte el sustrato inició su descomposición en lugar de lograr la ciclación. Por otro lado, en la ruta B se planteó la ciclación que da origen al anillo C como primer paso, la cual procedió pero con bajo rendimiento, y a continuación **105** fue tratado con NaH en THF, esperando con ello obtener **103**, resultado que no fue alcanzado.



Esquema 39. Rutas propuesta para la obtención del análogo **103**.

En un tercer intento, el uso de NaH desde un inicio, para lograr la alquilación tampoco dio resultados favorables, pues parte de la materia prima se degradaba lentamente y la restante era recuperada (Esquema 40), por lo que se piensa que el compuesto bromado **111**, sufre una reacción de eliminación antes de reaccionar con el carbanión generado.



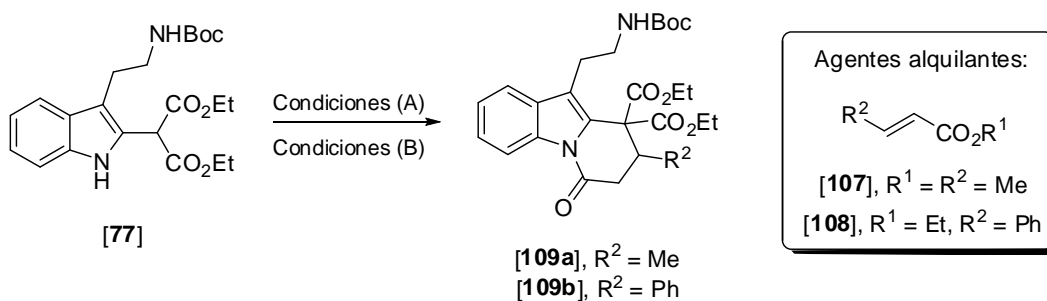
Esquema 40. Inconvenientes en la preparación de **102** al emplear NaH.

Estos resultados indican que la longitud de la cadena es quién determina si la reacción de ciclación procede o no.

V.3.3 Síntesis de otros análogos de **3b**

Para tratar de evaluar si existen factores estéricos involucrados en la alquilación de otros análogos de **3b**, se hizo reaccionar **77** con dos sistemas α,β -insaturados distintos al acrilato de etilo, como el crotonato de metilo (**107**) y el cinamato de etilo (**108**), (Tabla 5).

Tabla 5. Evaluación del factor estérico en la preparación de **109a** y **109b**.



Ensayo	Agente alquilante	Condiciones	Producto
1	107	A	N. R. ^a
2	107	B	N. R.
3	108	A	N. R. ^a
4	108	B	N. R.

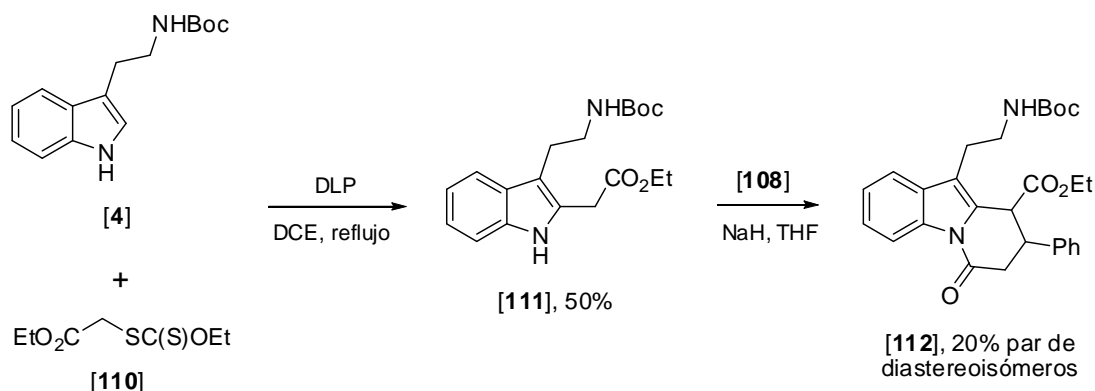
^a Descomposición de la materia prima.

Condiciones (A): 4.5 eq. del compuesto α,β -insaturado, 3 eq. de NaH, THF, t.a.

Condiciones (B): 4.5 eq. del compuesto α,β -insaturado, 18 eq. de K₂CO₃, THF, t.a.

En los cuatro ensayos realizados, no hubo formación del producto de alquilación-lactamización y además, en los ensayos 1 y 3 se apreció descomposición de **77** quizás debido al uso de una base fuerte en estos experimentos. Estos resultados demuestran que el factor estérico también debe considerarse al aplicar la metodología en la preparación de otros análogos de **3b**, pues hasta el simple cambio de un hidrógeno (acrilato) por un metilo (crotonato) impide la formación del producto deseado **109a**.

Para tratar de corroborar lo antes mencionado, se preparó el compuesto **111** por medio de una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática de **4** con el xantato **110** (proveniente del α -bromoacetato de etilo (**97**)), y posteriormente, se llevó a cabo la alquilación-lactamización de **111** con cinamato de etilo (**108**), generando así el compuesto tricíclico **112**, (Esquema 41).

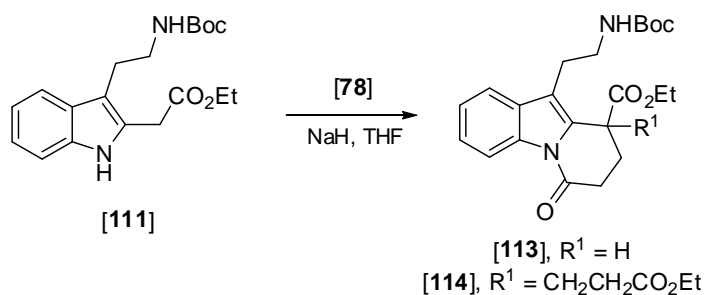


Esquema 41. Obtención del triciclo **112** empleando como agente alquilante el cinamato de etilo (**108**).

La formación de este producto en bajo rendimiento, es otra prueba importante del papel que juega el volumen de los sustituyentes en las reacciones de alquilación y, por consiguiente, en la obtención de diferentes análogos de **3b**.

Ahora bien, con **111** se realizó también la alquilación con acrilato de etilo arrojando diferentes resultados según el tiempo de reacción (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de la alquilación del indol **111** con acrilato de etilo (**78**).

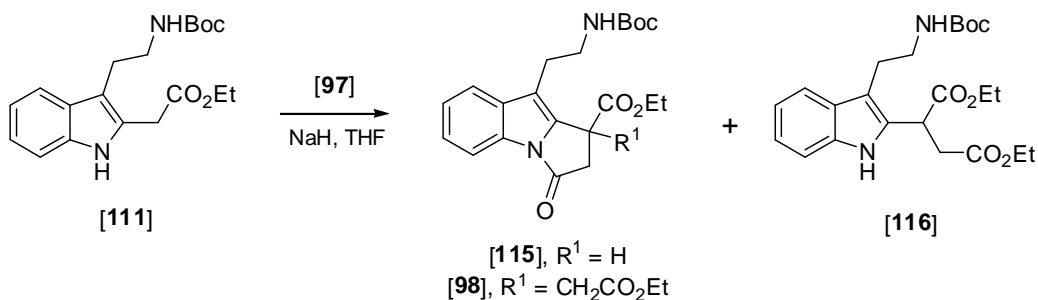


Ensayo	Tiempo de reacción	Producto
1	15 minutos	113 (53%), 114 (0%)
2	60 minutos	113 (0%), 114 (39%)

Los resultados que se muestran en la tabla anterior, infieren la posibilidad de formar los productos **113** y **114**, y que la formación selectiva de alguno de ellos puede ser controlada en base al tiempo. El bajo rendimiento en la obtención de **114**, puede ser atribuida al mayor tiempo de exposición de **111** y **113** con el NaH.

Por otro lado, se pensó que si **111** se sometiera a las condiciones de alquilación, pero ahora con el α -bromoacetato de etilo (**97**), podría esperarse la formación de los compuestos **115** y **98**. El ensayo fue llevado a cabo, permitiendo la detección de **98** más no de **115**, en su lugar fue observado otro producto (**116**), precursor de **98**; y de igual forma que cuando se utiliza acrilato de etilo, la formación de **98** y **116** puede ser selectiva dependiendo del tiempo de reacción (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados de la alquilación de **111** con α -bromoacetato de etilo (**97**).

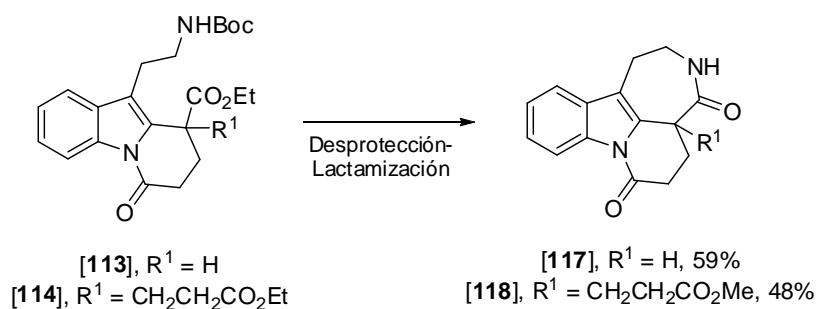


Ensayo	Tiempo de reacción	Producto
1	4 h ^a	115 (0%), 98 (0%), 116 (63%)
2	20 h ^b	115 (0%), 98 (63%), 116 (0%)

^a Utilizando 3 equivalentes de NaH

^b Utilizando 6 equivalentes de NaH

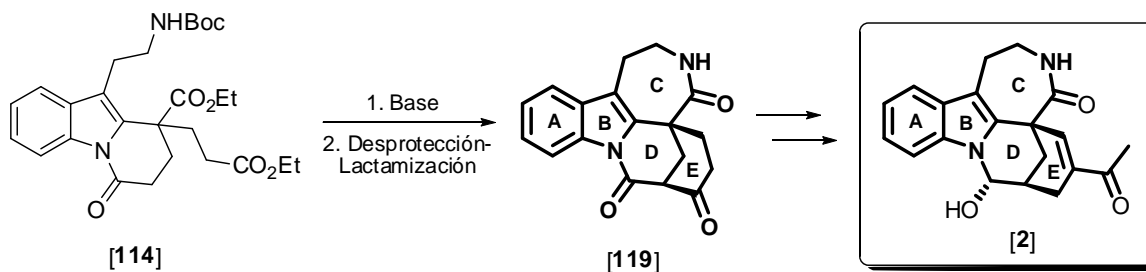
Para la obtención otros sistemas tetracíclicos análogos a la molécula **3b**, los compuestos **113** y **114** fueron sometidos al proceso de desprotección-lactamización (Esquema 42).



Esquema 42. Preparación de otros análogos del compuesto **3b**, mediante el proceso de desprotección-lactamización.

Finalmente, como puede observarse, el compuesto **114** es un intermediario potencial importante ya que si es sometido a una reacción tipo Dieckmann y

posteriormente al proceso de desprotección-lactamización, podría generar **119**, poseedor del núcleo pentacíclico de la tronocarpina (**2**), (Esquema 43).



Esquema 43. Posible utilidad de **114** en la preparación de un nuevo intermediario avanzado para la síntesis de **2**.

VI. CONCLUSIONES

Se sintetizó **3b**, considerado un intermediario sintético del alcaloide tronocarpina (**2**), en tres pasos de reacción con un 53.3% de rendimiento global (el mayor descrito hasta la fecha) a partir de la triptamina *N*-Boc (**4**).

La metodología que condujo a la obtención de **3b** pudo extrapolarse a la construcción de diferentes análogos del mismo, permitiendo el acceso a los compuestos **99**, **100**, **105**, **117** y **118**.

Se propone una reacción tipo Dieckmann sobre el sustrato **118** para formar **119**, poseedor del núcleo pentacíclico de la tronocarpina (**2**).

VII. SECCIÓN EXPERIMENTAL

VII. 1 Detalles generales

Los espectros de RMN-¹H fueron obtenidos en instrumentos Varian Gemini de 200 MHz y Eclipse de 300 MHz JEOL, al igual que los espectros de RMN-¹³C pero a 50 MHz y 75 MHz respectivamente. Las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (CDCl₃) o dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) según el caso y se usó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (*J*) están expresadas en Hertz (Hz) y para indicar la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN-¹H se utilizó la siguiente terminología: s, singulete; sa, singulete ancho; d, doblete; da, doblete ancho; dd, doble de dobles; t, triplete; c, cuarteto; m, señal múltiple. Las asignaciones en la espectroscopía de RMN-¹³C se realizaron con la ayuda de experimentos DEPT.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrómetro FT-IR Tensor 27 Bruker y las técnicas para obtenerlos fueron de disolución en CHCl₃, en película y en pastilla de KBr.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL JEM-AX505HA de baja resolución mediante la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV, y por la técnica FAB⁺ en un espectrómetro JSM-SX102A.

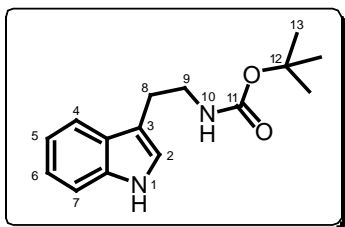
El seguimiento de las reacciones fue llevado a cabo por cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas de sílica gel 60 (ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄) y el revelado se hizo con radiación UV, yodo y usando disoluciones de ácido

fosfomolibdico y vainillina. La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna usando gel de sílice (0.040-0.060 mm, malla 230-400 ASTM) marca Macherey-Nagel GMBH & Co. y como eluyentes hexano, AcOEt y Et₃N.

El THF fue secado por destilación bajo atmósfera de nitrógeno, empleando sodio como agente secante y benzofenona como indicador. De igual forma, el acetonitrilo fue destilado bajo atmósfera de nitrógeno utilizando CaH₂ como desecante. El MeOH fue secado con magnesio metálico y yodo. El AcOEt y el CH₂Cl₂ utilizados en extracciones y purificación de productos se destilaron fraccionadamente en presencia de CaCl₂ anhidro. El hexano fue tratado primeramente con solución ácida de KMnO₄ y posteriormente fue destilado en presencia de KOH. La Et₃N fue purificada por destilación en presencia de KOH.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo marca MEL-TEMP II y no están corregidos.

VII.2 Metodologías y datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos

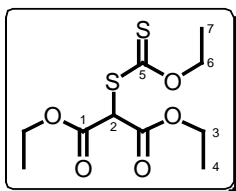


3-(2-*t*-Butoxycarbonilaminoetil)-1*H*-indol (4). En un matraz balón se disolvieron 10 g (62.41 mmol) de triptamina (5) en 90 mL de 1,4-dioxano y con agitación, se le adicionaron 44 mL de solución saturada de NaHCO₃ y 14.98 g (68.65 mmol) de (Boc)₂O. La agitación se mantuvo durante 3 horas, se extrajo con AcOEt (3 X 50 mL), la fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a

presión reducida. El residuo crudo se recrystalizó de hexano:AcOEt obteniendo 14.95 g (94%) de un sólido amarillo opaco. P. f. 89-91 °C. IR (KBr, cm^{-1}) 3436, 3319, 3061, 2976, 2940, 1691, 1525, 1252, 1168; RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H, 3H_{13}), 2.93 (t, $J = 7$ Hz, 2H, H_8), 3.47 (sa, 2H, H_9), 4.64 (sa, 1H, H_{10} , -NH_{Boc}), 6.97 (sa, 1H, H_2), 7.06-7.23 (m, 2H, H_5 - H_6), 7.32-7.37 (m, 1H, H_7), 7.57-7.61 (m, 1H, H_8), 8.28 (sa, 1H, H_1 , -NH); RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 156.0, 136.2, 127.3, 122.1, 122.0, 119.2, 118.7, 112.9, 111.2, 79.2, 41.0, 28.4, 25.8.

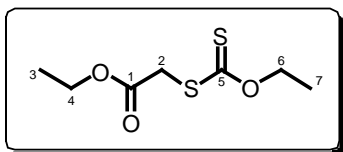
VII.2.1 Metodología general para la obtención de los xantatos 74 y 110

A una solución del compuesto halogenado (12 mmol) en 15 mL de acetonitrilo anhidro enfriado a 0 °C, se le adicionó la sal de potasio del ditiocarbonato de O-etilo (14.4 mmol). La suspensión formada se llevó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 1 hora; se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 y lavado en tres ocasiones con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 95:5), obteniendo los xantatos deseados.



2-(Etoxicarbonotioiltio)malonato de dietilo (74). Fue obtenido a partir de 2-cloromalonato de dietilo (75) como un aceite amarillo en 93 % de rendimiento. RMN- ^1H (200 MHz,

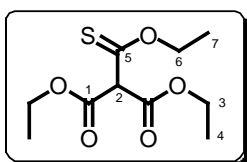
CDCl_3) δ : 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, 2H_4), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_7), 4.27 (c, $J = 7.2$ Hz, 4H, 2H_3), 4.65 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_6), 5.29 (s, 1H, H_2).



2-(Etotoxicarbonotioiltilio)acetato de etilo (110). Se

obtuvo a partir del α -bromoacetato de etilo (**97**) como un aceite amarillo en rendimiento cuantitativo. RMN- ^1H

(200 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_3), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_7), 3.92 (s, 2H, H_2), 4.22 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_4), 4.65 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_6).



2-(Etoksi(mercapto)metilen)malonato de dietilo (85). Se

obtuvo como subproducto durante la preparación del xantato

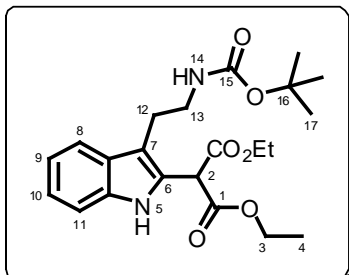
74 cuando la agitación se prolongaba hasta 3 h. Aceite

amarillo (42% de rendimiento). RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, 2H_4), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_7), 4.27 (c, $J = 7.2$ Hz, 4H, 2H_3), 4.59 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_6), 4.81 (s, 1H, H_2).

VII.2.2 Metodología general para la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática sobre la posición 2 de la triptamina *N*-Boc

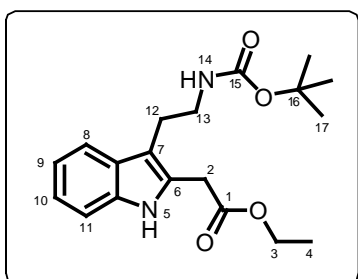
Una solución compuesta por triptamina *N*-Boc (**4**, 5.0 mmol) y el respectivo xantato (9 mmol) en DCE (20 mL, desgasificado) se calentó hasta que reflujo, después se le adicionó el DLP (3.6 g, 9 mmol) en porciones de 1.5 mmol/h. La reacción fue seguida por ccf y una vez finalizada, se removió el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna

(hexano:AcOEt, 80:20 en el caso de **77** y hexano:AcOEt:Et₃N, 80:15:5 para el compuesto **111**) para obtener los productos de alquilación correspondientes.



2-(3-(2-(*t*-Butoxycarbonylamino)etil)-1*H*-indol-2-il)malonato de dietilo (77**).** Se obtuvo a partir del xantato **74** como un sólido blanco amorfo en 65% de rendimiento. P. f. 121-2 °C. IR (KBr, cm⁻¹) 3387, 2981,

2934, 1756, 1721, 1686, 1513, 1456; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, 2H₄), 1.43 (s, 9H, 3H₁₇), 2.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₂), 3.4 (sa, 2H, H₁₃), 4.16-4.33 (m, 4H, 2H₃), 4.73 (sa, 1H, H₁₄, -NH*Boc*), 4.95 (s, 1H, H₂), 7.07-7.23 (m, 2H, H₉-H₁₀), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₁₁), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₈), 8.93 (sa, 1H, H₅, -NH); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.3, 156.0, 136.0, 127.5, 122.6, 119.6, 118.9, 112.3, 111.2, 79.1, 62.4, 49.2, 41.0, 28.4, 24.7, 14.0; EMIE *m/z* (%): 418 M⁺ (19), 362 [M - 56]⁺ (20), 316 [M - 102]⁺ (30), 288 [M - 130]⁺ (100).



2-(3-(2-(*t*-Butoxycarbonylamino)etil)-1*H*-indol-2-il)acetato de etilo (111**).** Sólido blanco obtenido a partir del xantato **110** en 50% de rendimiento. P. f. 122-3 °C. IR (KBr, cm⁻¹) 3321, 3262, 2975, 2927,

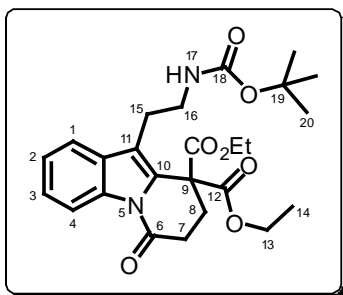
1730, 1679, 1533, 1457, 1367, 1283, 1212, 1169; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₄), 1.43 (s, 9H, 3H₁₇), 2.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₁₂), 3.37 (da, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₁₃), 3.78 (s, 2H, H₂), 4.19 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₃), 4.67 (sa, 1H, H₁₄, -NH*Boc*), 7.06-7.19 (m, 2H, H₉-H₁₀), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₁₁), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₈), 8.68 (sa, 1H, H₅, -NH); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 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; EMIE m/z (%): 346 M^+ (21), 290 $[M - 56]^+$ (19), 216 $[M - 130]^+$ (100).

VII.2.3 Metodologías generales para la obtención de los compuestos tricíclicos **80** y **96**

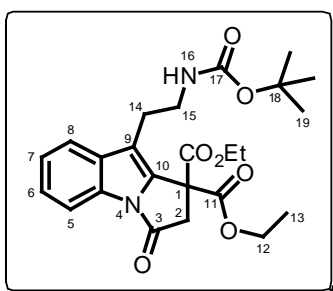
Método I. A una solución del compuesto **77** (1 mmol) en 25 mL de THF seco, se le agregaron 4.5 mmol del agente alquilante y después 2.5 mmol de NaH. La suspensión se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente fue removido bajo presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con agua en 3 ocasiones. La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y concentrada en el rotavapor. El crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 80:20) obteniendo con ello los compuestos tricíclicos.

Método II. A una solución de (**77**, 0.25 mmol) en 6.25 mL de acetonitrilo, se le añadieron 1.12 mmol del agente alquilante y 4.5 mmol de K_2CO_3 anhidro. La suspensión se calentó hasta que reflujo (0.5 h en el caso de **80**, y 0.75 h para **96**). El disolvente fue removido bajo presión reducida, se agregó agua para disolver las sales de potasio, se extrajo con AcOEt y se lavó con agua en 3 ocasiones. La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y concentrada en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 80:20) obteniendo con ello los compuestos tricíclicos.



7,8-Dihidro-6H-pirido[1,2-a]indol-10-(2-(*t*-butoxicarbonilamino)etil)-6-oxo-9,9-dicarboxilato de dietilo (80). Se obtuvo del agente alquilante acrilato de etilo (78, Método II), con rendimiento cuantitativo como

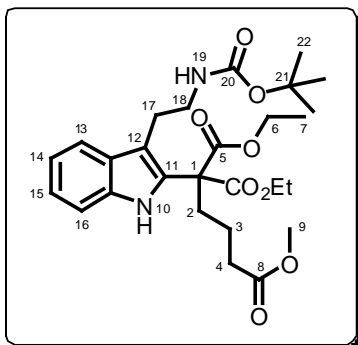
un aceite amarillo claro. IR (película, cm^{-1}) 3456, 3021, 2983, 2935, 2872, 1728, 1705, 1607, 1508, 1457; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, 2H₁₄), 1.45 (s, 9H, 3H₂₀), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H₇), 2.80-2.88 (m, 4H, H₈-H₁₅), 3.45 (sa, 2H, H₁₆), 4.24-4.38 (m, 4H, 2H₁₃), 4.87 (sa, 1H, H₁₇, -NH_{Boc}), 7.29-7.40 (m, 2H, H₂-H₃), 7.67 (da, $J = 6.9$ Hz, 1H, H₁), 8.51 (da, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₄); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 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; EMIE m/z (%): 472 M⁺ (45), 416 [M - 56]⁺ (50), 355 [M - 117]⁺ (88), 342 [M - 130]⁺ (100).



2,3-Dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-9-(2-(*t*-butoxicarbonilamino)etil)-3-oxo-1,1-dicarboxilato de dietilo (96). Este compuesto se obtuvo a partir del agente alquilante α -bromoacetato de etilo (97, Método II)

como un aceite amarillo claro en un 87% de rendimiento. IR (película, cm^{-1}) 3386, 2979, 2936, 1742, 1710, 1617, 1514, 1455, 1392, 1365, 1255, 1172; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, 2H₁₃), 1.43 (s, 9H, 3H₁₉), 3.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H₁₄), 3.50 (c, $J = 6.9$ Hz, 2H, H₁₅), 3.69 (s, 2H, H₂), 4.31 (c, $J = 6.9$ Hz, 4H, 2H₁₂), 4.97 (sa, 1H, H₁₆, -NH_{Boc}), 7.29-7.39 (m, 2H, H₆-H₇), 7.67 (da, $J = 6.6$ Hz, 1H, H₈), 8.06 (dd, $J_o = 6.5$ Hz, $J_m = 1.8$ Hz, 1H, H₅); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :

167.6, 167.0, 155.9, 134.9, 133.6, 130.3, 124.9, 124.4, 120.3, 115.8, 113.9, 79.0, 63.1, 55.4, 43.5, 39.9, 28.4, 24.6, 14.0; EMIE m/z (%): 458 M^+ (23), 402 $[M - 56]^+$ (33), 341 $[M - 117]^+$ (72), 328 $[M - 130]^+$ (100).



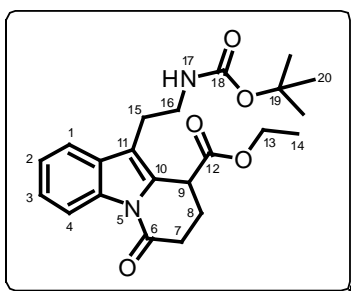
1-(3-(2-(*t*-Butoxycarbonylamino)etil)-1*H*-indol-2-yl)butano-1,1,4-tricarboxilato de 1,1-dietil 4-metilo (104). Este producto se obtuvo a partir del compuesto **77** y γ -bromobutirato de metilo (**101**) como agente alquilante (Método II, tiempo de reacción de 24 h)

como un aceite amarillo en un 92% de rendimiento. IR (película, cm^{-1}) 3417, 3057, 2979, 2873, 1726, 1617, 1512, 1460, 1367, 1246, 1213, 1173; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H, 2H₇), 1.45 (s, 11H, H₃-3H₂₂), 2.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H₄), 2.36-2.42 (m, 2H, H₂), 2.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H₁₇), 3.31-3.37 (m, 2H, H₁₈), 3.62 (s, 3H, H₉), 4.15-4.36 (m, 4H, 2H₆), 4.66 (sa, 1H, H₁₉, -NH*Boc*), 7.07-7.22 (m, 2H, H₁₄-H₁₅), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H₁₆), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H₁₃), 10.33 (s, 1H, H₁₀, -NH); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 173.4, 170.0, 155.8, 134.5, 129.3, 128.3, 122.0, 119.4, 119.1, 111.2, 109.6, 79.0, 62.2, 57.5, 51.6, 40.5, 36.3, 33.3, 28.4, 25.1, 19.8, 13.9; EMIE m/z (%): 518 M^+ (35), 389 $[M - 129]^+$ (49), 388 $[M - 130]^+$ (100).

VII.2.4 Metodología general para la obtención de los compuestos tricíclicos 113 y 114

Se disolvieron 0.15 g (0.43 mmol) del compuesto **111** en 9 mL de THF anhidro. A la solución resultante, se le adicionaron 0.12 mL (1.08 mmol) de acrilato

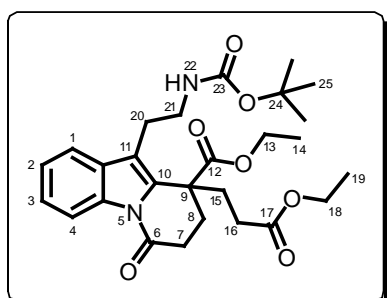
de etilo (**78**) y finalmente 0.043 g (1.08 mmol) de NaH. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos (en el caso de **113**) y 60 minutos (para **114**). Se agregó agua, se extrajo con AcOEt, se lavó en tres ocasiones con agua, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y fue concentrada a presión reducida. Los productos tricíclicos fueron purificados por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 80:20).



6,7,8,9-Tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-(2-(*t*-butoxicarbonilamino)etil)-6-oxo-9-carboxilato de etilo (113**).** Se obtuvo como un aceite de color amarillo

en un 53% de rendimiento. IR (película, cm⁻¹) 3380,

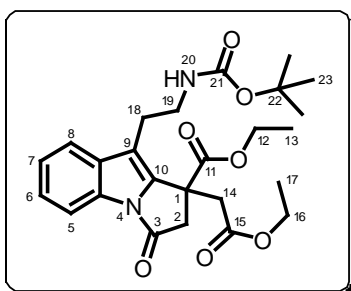
2977, 2935, 1707, 1619, 1513, 1458, 1369, 1248, 1167; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₁₄), 1.42 (s, 9H, 3H₂₀), 2.19-2.31 (m, 1H, H₈), 2.48-2.56 (m, 1H, H₇), 2.73-2.86 (m, 2H, H₇-H₈), 2.96-3.08 (m, 2H, H₁₅), 3.30-3.41 (m, 2H, H₁₆), 4.13-4.15 (m, 1H, H₉), 4.20 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₁₃), 4.73 (sa, 1H, H₁₇, -NH*Boc*), 7.26-7.37 (m, 2H, H₂-H₃), 7.54 (dd, *J*_o = 6.7 Hz, *J*_m = 1.2 Hz, 1H, H₁), 8.47-8.50 (m, 1H, H₄); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.1, 168.3, 155.9, 134.9, 130.9, 129.7, 125.1, 124.0, 118.5, 116.7, 116.6, 79.3, 61.8, 40.0, 37.5, 30.9, 28.3, 24.8, 24.2, 14.1; EMIE *m/z* (%): 400 M⁺ (5), 344 [M - 56]⁺ (24), 283 [M - 117]⁺ (34), 271 [M - 129]⁺ (100), 254 [M - 146]⁺ (63), 198 [M - 202]⁺ (62), 168 [M - 232]⁺ (90).



6,7,8,9-Tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-(2-(*t*-butoxicarbonilamino)etil)-9-(3-etoxi-3-oxopropil)-6-oxo-9-carboxilato de etilo (114**).** Se obtuvo como

un aceite amarillo en un 39% de rendimiento. IR (película, cm^{-1}) 3388, 2978, 1728, 1711, 1514, 1459, 1368, 1250, 1176; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_{19}), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_{14}), 1.45 (s, 9H, 3H_{25}), 2.10-2.19 (m, 1H, H_8), 2.36-2.55 (m, 5H, $\text{H}_7\text{-H}_{15}\text{-H}_{16}$), 2.77-3.02 (m, 4H, $\text{H}_7\text{-H}_8\text{-H}_{20}$), 3.37-3.39 (m, 2H, H_{21}), 4.07 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{18}), 4.14-4.34 (m, 2H, H_{13}), 4.75 (sa, 1H, H_{22} , - NHBOc), 7.28-7.38 (m, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_3$), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_1), 8.49-8.53 (m, 1H, H_4); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 173.4, 172.6, 168.0, 155.8, 134.7, 132.9, 130.2, 125.5, 124.1, 119.0, 117.0, 116.8, 79.3, 62.1, 60.7, 46.8, 40.0, 31.0, 30.5, 29.8, 29.7, 28.4, 25.7, 14.1, 14.0; EMIE m/z (%): 500 M^+ (15), 444 $[\text{M} - 56]^+$ (20), 399 $[\text{M} - 101]^+$ (18), 383 $[\text{M} - 117]^+$ (60), 371 $[\text{M} - 129]^+$ (71), 370 $[\text{M} - 130]^+$ (77), 310 $[\text{M} - 190]^+$ (60), 298 $[\text{M} - 202]^+$ (100).

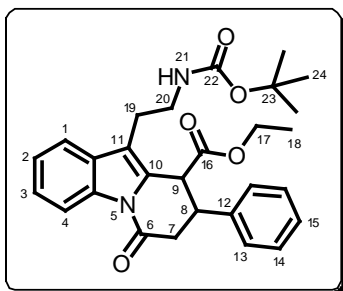
VII.2.5 Preparación de los compuestos 98, 112 y 116



2,3-Dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-9-(2-(t-butoxicarbonilamino)etil)-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-oxo-1-carboxilato de etilo (98). A una solución de 0.173 g (0.5 mmol) del compuesto **111** en 10 mL de

THF seco, se le adicionó 0.06 mL (0.6 mmol) de α -bromoacetato de etilo (**97**) y 0.12 g (3 mmol) de NaH. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación hasta el consumo total de la materia prima (≈ 20 h). Se agregó agua, se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó varias veces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 80:20) obteniendo así 0.149 g (63%)

de un aceite amarillo. IR (película, cm^{-1}) 3399, 2980, 2936, 2874, 1742, 1615, 1515, 1456, 1393, 1367, 1247, 1182; RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H_{17}), 1.25 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H_{13}), 1.43 (s, 9H, 3H_{23}), 2.82-3.10 (m, 2H, H_{18}), 2.89 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H_{14}), 3.09 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H, H_2), 3.30-3.51 (m, 2H, H_{19}), 3.59 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H_{14}), 3.98 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H, H_2), 4.10-4.31 (m, 4H, H_{12} - H_{16}), 4.71 (sa, 1H, H_{20} , $-\text{NH}\text{Boc}$), 7.30-7.40 (m, 2H, H_6 - H_7), 7.56-7.60 (m, 1H, H_8), 8.01-8.10 (m, 1H, H_5); RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 170.0, 168.9, 155.7, 138.2, 134.7, 130.2, 124.7, 124.2, 119.7, 113.9, 113.0, 79.3, 62.6, 61.2, 46.0, 45.7, 41.2, 40.2, 28.3, 24.6, 14.1, 14.0; EMIE m/z (%): 472 M^+ (28), 416 $[\text{M} - 56]^+$ (26), 355 $[\text{M} - 117]^+$ (61), 342 $[\text{M} - 130]^+$ (100).



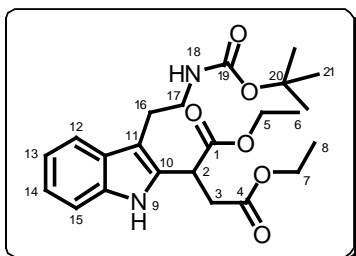
6,7,8,9-Tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-(2-(*t*-butoxicarbonilamino)etil)-8-fenil-6-oxo-9-carboxilato de etilo (112). A una solución de 0.1 g (0.29 mmol) del compuesto **111** en 6 mL de THF seco, se le adicionó

0.12 mL (0.73 mmol) de cinamato de etilo y 0.046 g (1.16 mmol) de NaH. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 10 minutos y después el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 85:15) sin la necesidad de extracción. Así se obtuvieron 0.028 g del par de diastereoisómeros, en un 20% de rendimiento.

Diastereoisómero menos polar. Aceite amarillo. (película, cm^{-1}) 3372, 2975, 2927, 1708, 1615, 1513, 1457, 1368, 1116; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :

0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H₁₈), 1.41 (s, 9H, 3H₂₄), 2.79-2.88 (m, 1H, H₇), 2.98 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 2H, H₁₉), 3.26-3.36 (m, 1H, H₂₀), 3.43 (sa, 1H, H₂₀), 3.73-3.81 (m, 1H, H₈), 3.88-4.02 (m, 3H, H₇-H₁₇), 4.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H₉), 4.60 (sa, 1H, H₂₁, -NH_{Boc}), 7.29-7.40 (m, 7H, H₂-H₃-2H₁₃-2H₁₄-H₁₅), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H₁), 8.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₄); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.9, 168.5, 155.9, 138.7, 135.0, 130.8, 129.8, 128.8, 127.8, 127.2, 125.4, 124.1, 118.7, 116.8, 116.3, 79.4, 61.3, 44.8, 40.7, 34.7, 29.7, 28.4, 24.8, 13.9; EMIE m/z (%): 476 M⁺ (6), 420 [M - 56]⁺ (20), 347 [M - 129]⁺ (74), 330 [M - 146]⁺ (42), 131 [M - 345]⁺ (100).

Diastereoisómero más polar Aceite amarillo. (película, cm⁻¹) 3403, 2927, 1734, 1708, 1525, 1458, 1371, 1182; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H₁₈), 1.41 (s, 9H, 3H₂₄), 2.72-2.91 (m, 2H, H₁₉), 3.04 (dd, $J_{\text{gem}} = 17.5$ Hz, $J_{\text{syn}} = 3.9$ Hz, 1H, H₇), 3.26-3.28 (m, 2H, H₂₀), 3.38 (dd, $J_{\text{gem}} = 17.5$ Hz, $J_{\text{anti}} = 5.7$ Hz, 1H, H₇), 3.89-3.94 (m, 1H, H₈), 4.15-4.23 (m, 2H, H₁₇), 4.27 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H₉), 4.52 (sa, 1H, H₂₁, -NH_{Boc}), 7.09-7.39 (m, 7H, H₂-H₃-2H₁₃-2H₁₄-H₁₅), 7.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H₁), 8.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₄); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.0, 167.6, 155.8, 140.6, 134.8, 130.0, 129.4, 129.0, 128.8, 127.5, 126.7, 125.3, 124.1, 118.6, 116.8, 79.4, 62.0, 45.3, 41.0, 37.3, 29.7, 28.4, 24.9, 14.1; EMIE m/z (%): 476 M⁺ (8), 420 [M - 56]⁺ (16), 347 [M - 129]⁺ (71), 131 [M - 345]⁺ (100).



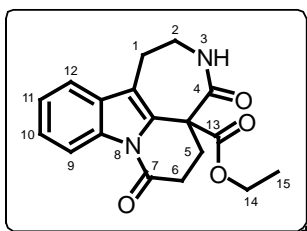
2-(3-(2-(*t*-Butoxycarbonylamino)etil)-1*H*-indol-2-yl)succinato de dietilo (116). Se siguió la metodología descrita en la preparación de **98**, utilizando las mismas

cantidades, solo que en este caso la cantidad de NaH que se usó fue de 0.06 g (1.5 mmol) y el tiempo de reacción fue de \approx 4 h. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 85:15), obteniendo 0.14 g (65%) de un aceite amarillo. IR (película, cm^{-1}) 3381, 2980, 2934, 1731, 1512, 1460, 1370, 1250, 1173. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_8), 1.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_6), 1.43 (s, 9H, 3H_{21}), 2.88 (dd, $J_{\text{gem}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{syn}} = 5.7$ Hz, 1H, H_3), 2.89-3.05 (m, 2H, H_{16}), 3.10 (dd, $J_{\text{gem}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{anti}} = 8.4$ Hz, 1H, H_3), 3.42 (sa, 2H, H_{17}), 4.09-4.29 (m, 4H, H_5 - H_7), 4.33 (dd, $J_{\text{anti}} = 8.1$ Hz, $J_{\text{syn}} = 5.7$ Hz, 1H, H_2), 4.75 (sa, 1H, H_{18} , - NHBoc), 7.07-7.20 (m, 2H, H_{13} - H_{14}), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{15}), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{12}), 8.57 (sa, 1H, H_9 , - NH); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.3, 171.4, 156.0, 135.8, 130.7, 127.9, 122.3, 119.6, 118.8, 111.0, 110.7, 79.1, 61.7, 61.1, 41.1, 38.7, 37.3, 28.4, 24.7, 14.1; EMIE m/z (%): 432 M^+ (26), 302 $[\text{M} - 130]^+$ (100), 256 $[\text{M} - 176]^+$ (41), 228 $[\text{M} - 204]^+$ (67).

VII.2.6 Metodología general para la obtención de los compuestos tetracíclicos 3b, 99, 100, 105, 117 y 118 a través de un proceso de desprotección-lactamización

A una solución del compuesto a ciclar (0.22 mmol) en 3 mL de CH_2Cl_2 , se le adicionaron 8.6 mmol de TFA. La reacción se mantuvo en agitación durante una hora y al término de ese lapso el disolvente y el ácido excedente fueron eliminados a presión reducida. El residuo se redisolvió en MeOH anhidro, se le añadieron 2 mmol de K_2CO_3 y se agitó durante 4 horas. El crudo de reacción fue extraído con AcOEt, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por

cromatografía en columna (AcOEt:hexano, 80:20), obteniendo con ello los respectivos productos tetracíclicos.



1,2,3,4,6,7-Hexahidroazepino[3,4,5-

h]benzo[b]indolizina-4,7-dioxo-4a(5H)-carboxilato de

etilo (3b). Este producto se obtuvo a partir del compuesto

80 como un sólido blanco, en un 82% de rendimiento. P. f.

257-258 °C. IR (KBr, cm^{-1}) 3382, 2980, 2925, 2856, 1731, 1699, 1656, 1453; RMN-

^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_{15}), 2.33-2.37 (m, 1H, H_6),

2.54-2.96 (m, 5H, H_1 - H_5 - H_6), 3.32 (2H, cae dentro de la señal del agua, H_2), 4.15-

4.30 (m, 2H, H_{14}), 7.28-7.40 (m, 2H, H_{10} - H_{11}), 7.52-7.54 (m, 1H, H_{12}), 8.30 (t, $J =$

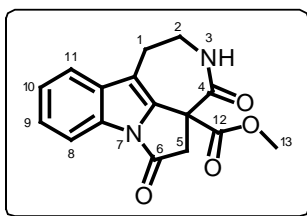
6.6 Hz, 1H, H_3 , - $\text{NHC}=\text{O}$), 8.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_9); RMN- ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-$

d_6) δ : 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; EMIE m/z (%): 326 M^+ (60), 253 [$\text{M} - 73$] $^+$

(100); Anal. elem. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (326.13) calculado C, 66.25; H, 5.56; N, 8.58;

encontrado C, 65.87; H, 5.79; N, 8.15.



1,2,3,4-Tetrahidroazepino[3,4,5-gh]benzo[b]-5H-

pirrolizina-4,6-dioxo-4a-carboxilato de metilo (99). Este

producto se obtuvo a partir del compuesto **96** en un 31%

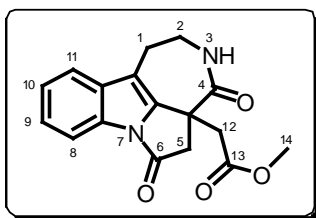
de rendimiento como un sólido blanco. P. f. 261-263 °C. IR (KBr, cm^{-1}) 3339, 3225,

3098, 2954, 1738, 1671, 1456, 1364, 1267; RMN- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.57-

2.69 (m, 1H, H_1), 2.80-2.86 (m, 1H, H_1), 3.36-3.50 (m, 2H, H_2), 3.41 (d, $J = 18.3$

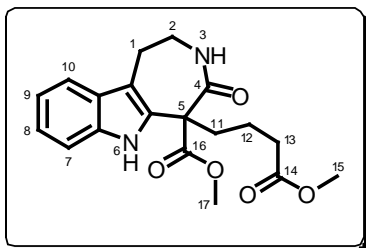
Hz, 1H, H_5), 3.74 (s, 3H, H_{13}), 3.90 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, H_5), 7.29-7.39 (m, 2H, H_9 -

H₁₀), 7.54 (dd, $J_o = 6.3$ Hz, $J_m = 1.5$ Hz, 1H, H₁₁), 7.87 (dd, $J_o = 6.6$ Hz, $J_m = 1.5$ Hz, 1H, H₈), 8.21 (t, $J = 6.3$ Hz, H₃, -NHC=O); RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 169.9, 168.4, 168.0, 135.0, 133.5, 130.4, 124.7, 124.1, 119.8, 113.9, 113.2, 53.8, 53.3, 43.4, 38.9, 24.1; EMIE m/z (%): 298 M⁺ (92), 266 [M - 32]⁺ (61), 210 [M - 88]⁺ (100), 154 [M - 144]⁺ (58).



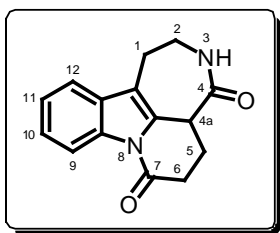
2-(1,2,3,4-Tetrahydroazepino[3,4,5-*gh*]benzo[*b*]-5H-pirrolizina-4,6-dioxo-il)-acetato de metilo (100).

Preparado partiendo del compuesto **98**, por medio de la metodología general para la obtención de sistemas tetracíclicos (sección VII.2.6). El producto fue obtenido en un 73% de rendimiento como un sólido blanco. P. f. 213-14 °C. IR (KBr, cm⁻¹) 3232, 2955, 1738, 1663, 1451, 1397, 1365, 1312, 1219, 1155; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.57-2.68 (m, 1H, H₁), 2.85-2.90 (m, 1H, H₂), 3.11 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, H₅), 3.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H₁₂), 3.25 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H₁₂), 3.44-3.50 (m, 1H, H₂), 3.50 (s, 3H, H₁₄), 3.75 (d, $J = 18$ Hz, 1H, H₅), 3.80-3.92 (m, 1H, H₂), 7.25-7.30 (m, 2H, H₉-H₁₀), 7.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H₁₁), 7.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H₈), 8.00 (t, $J = 6$ Hz, 1H, H₃, -NHC=O); RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 172.2, 169.7, 168.8, 138.0, 133.5, 130.5, 124.3, 123.6, 119.4, 113.8, 112.9, 51.6, 45.6, 45.5, 41.8, 39.4, 24.1; EMIE m/z (%): 312 M⁺ (84), 256 [M - 56]⁺ (100), 210 [M - 102]⁺ (62), 196 [M - 116]⁺ (69), 167 [M - 145]⁺ (67).



1,2,3,4,5,6-Hexahidroazepino[4,5-*b*]indol-5-(4-metoxi-4-oxobutil)-4-oxo-5-carboxilato de metilo (105). Este compuesto se obtuvo utilizando **104** por la agitación del residuo en MeOH y K₂CO₃ por un lapso

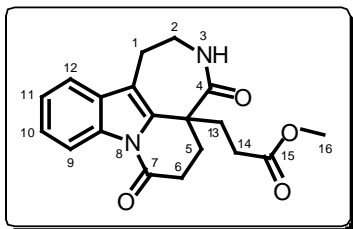
de 20 h. El producto es un sólido blanco (27% de rendimiento). P. f. 77-79 °C. IR (KBr, cm⁻¹) 3335, 3059, 2952, 1730, 1664, 1460, 1438, 1349, 1226; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.47-1.62 (m, 1H, H₁₂), 2.00-2.14 (m, 1H, H₁₂), 2.41-2.56 (m, 2H, H₁₁), 2.50 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₁₃), 3.02 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 3.9 Hz, 2H, H₁), 3.73 (s, 3H, H₁₅), 3.77 (s, 3H, H₁₇), 6.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₃, -NHC=O), 7.06-7.12 (m, 1H, H₈), 7.18-7.23 (m, 1H, H₉), 7.44-7.48 (m, 2H, H₇-H₁₀), 9.82 (sa, 1H, H₆, -NH); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 175.5, 172.0, 171.2, 135.5, 128.0, 126.9, 122.5, 119.2, 118.1, 112.3, 111.2, 58.0, 53.1, 52.0, 40.0, 34.0, 32.7, 25.9, 20.0; EMIE *m/z* (%): 358 M⁺ (100), 302 [M - 56]⁺ (62), 299 [M - 59]⁺ (51), 267 [M - 91]⁺ (43), 225 [M - 133]⁺ (80).



1,2,3,4,4a,5,6,7-Octahidroazepino[3,4,5-*h*]benzo[*b*]indolizin-4,7-diona (117). Se obtuvo a partir de **113** como un sólido blanco (59%). P. f. 222-24 °C. IR (KBr, cm⁻¹) 3400, 3202, 3078, 2944, 2903, 1710, 1679, 1605,

1457, 1374, 1179; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.10-2.19 (m, 2H, H₅), 2.65-2.87 (m, 4H, H₁-H₆), 3.32-3.39 (m, 1H, cae dentro de la señal del agua, H₂), 3.69-3.79 (m, 1H, H₂), 4.35-4.41 (m, 1H, H_{4a}), 7.24-7.33 (m, 2H, H₁₀-H₁₁), 7.44-7.47 (m, 1H, H₁₂), 8.08 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₃, -NHC=O), 8.29-8.32 (m, 1H, H₉); RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 172.1, 169.1, 133.5, 129.9, 129.4, 124.5, 123.7, 118.1, 115.7,

115.6, 37.9, 37.2, 32.2, 25.8, 21.9; EMIE m/z (%): 254 M^{+} (100), 198 $[M - 56]^{+}$ (63), 168 $[M - 86]^{+}$ (68), 156 $[M - 98]^{+}$ (37).



1,2,3,4,4a,5,6,7-Octahidroazepino[3,4,5-*h*]benzo[*b*]indolizina-4a-(3-etoxi-3-oxopropil)-4,7-diona (118). Preparado a partir del compuesto **114**, como un sólido color blanco (48%). P. f. 192-94 °C. IR

(KBr, cm^{-1}) 3292, 3212, 3079, 2956, 1731, 1692, 1659, 1455, 1373, 1180; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.20-2.50 (m, 6H, H_5 - H_{13} - H_{14}), 2.82-3.04 (m, 4H, H_1 - H_6), 3.45-3.56 (m, 1H, H_2), 3.67 (s, 3H, H_{16}), 3.93-4.05 (m, 1H, H_2), 6.76 (sa, 1H, H_3 , - NHC=O), 7.26-7.40 (m, 3H, H_{10} - H_{11} - H_{12}), 8.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_9); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.2, 172.7, 168.4, 134.4, 132.4, 129.5, 125.7, 124.0, 117.8, 116.8, 116.7, 51.9, 45.5, 39.8, 30.1, 29.4, 29.3, 26.5, 25.7; EMIE m/z (%): 340 M^{+} (83), 284 $[M - 56]^{+}$ (57), 253 $[M - 87]^{+}$ (100), 224 $[M - 116]^{+}$ (57), 167 $[M - 173]^{+}$ (57).

VIII. ANEXO DE ESPECTROS

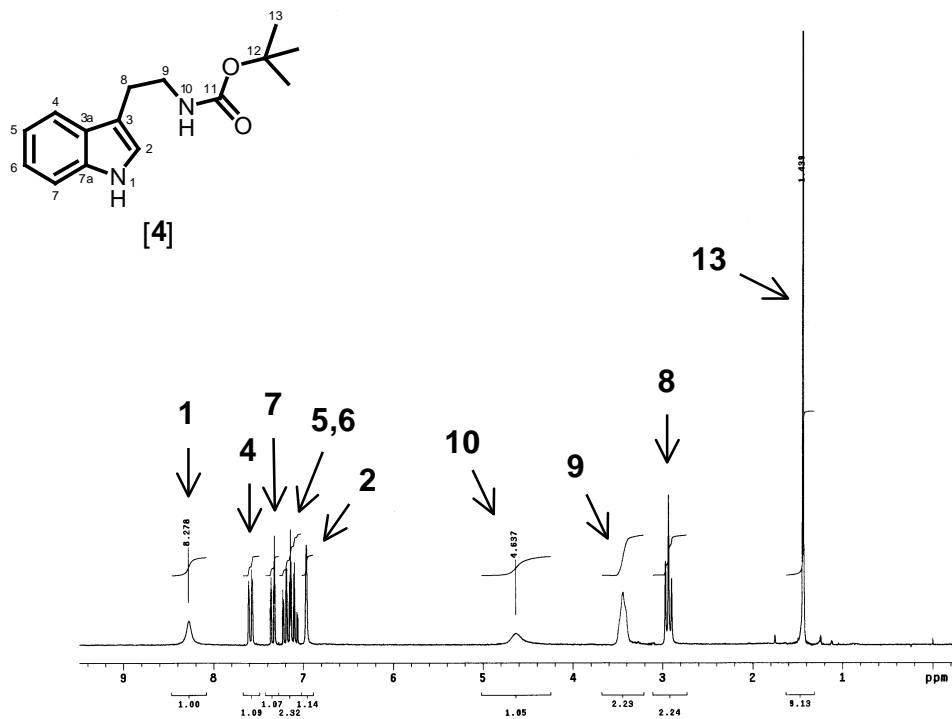


Figura 5. Espectro de RMN-¹H de la triptamina *N*-Boc (4), a 200 MHz en CDCl₃.

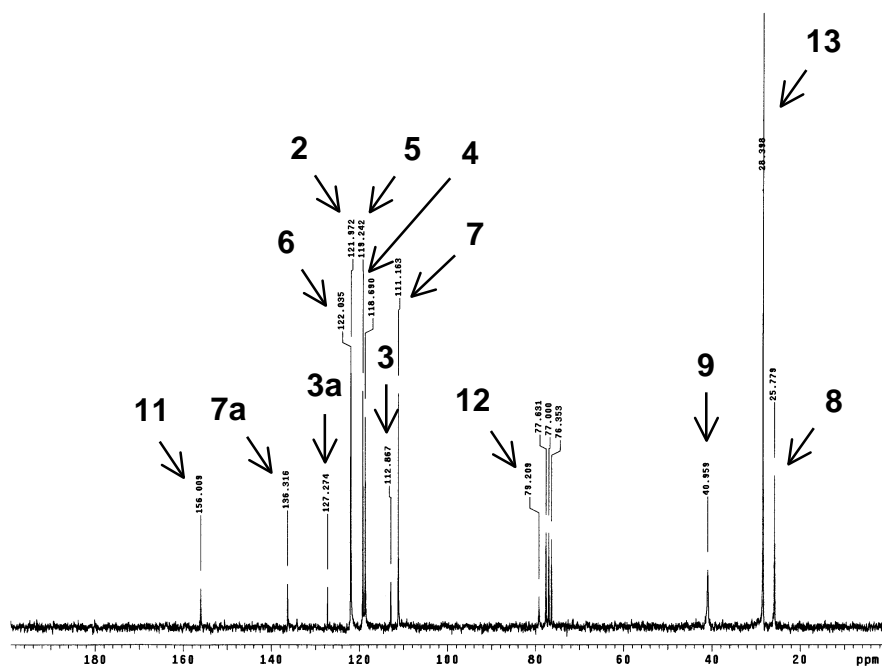


Figura 6. Espectro de RMN-¹³C de la triptamina *N*-Boc (4), a 50 MHz en CDCl₃.

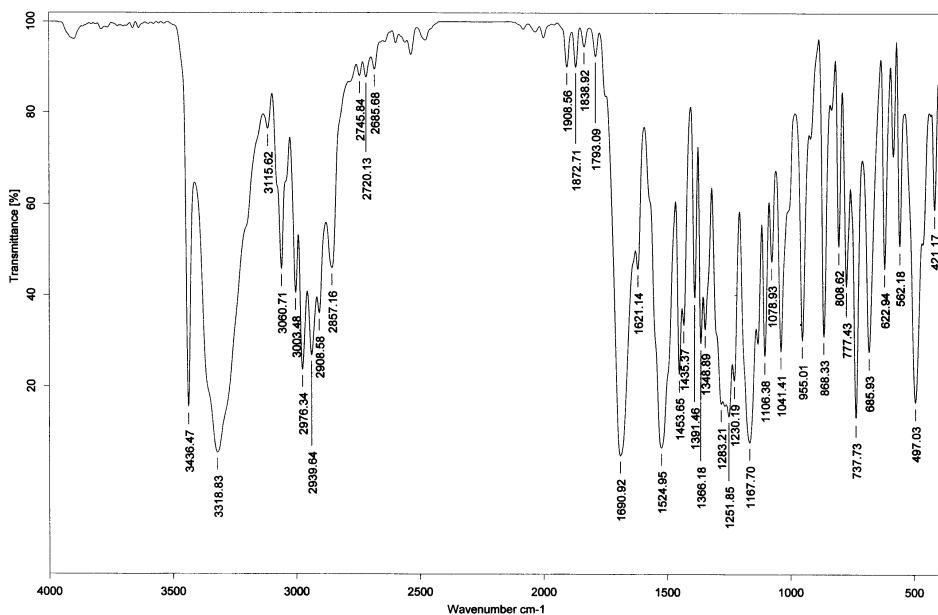


Figura 7. Espectro de IR (pastilla de KBr) de la triptamina *N*-Boc (**4**).

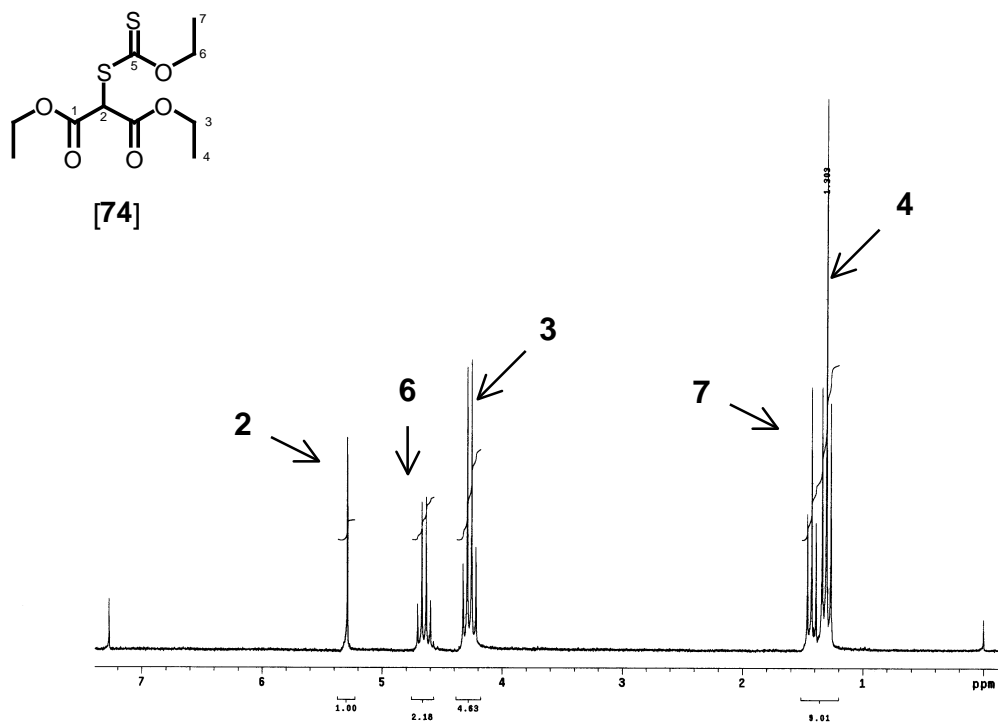


Figura 8. Espectro de RMN-¹H del xantato **74**, a 200 MHz en CDCl₃.

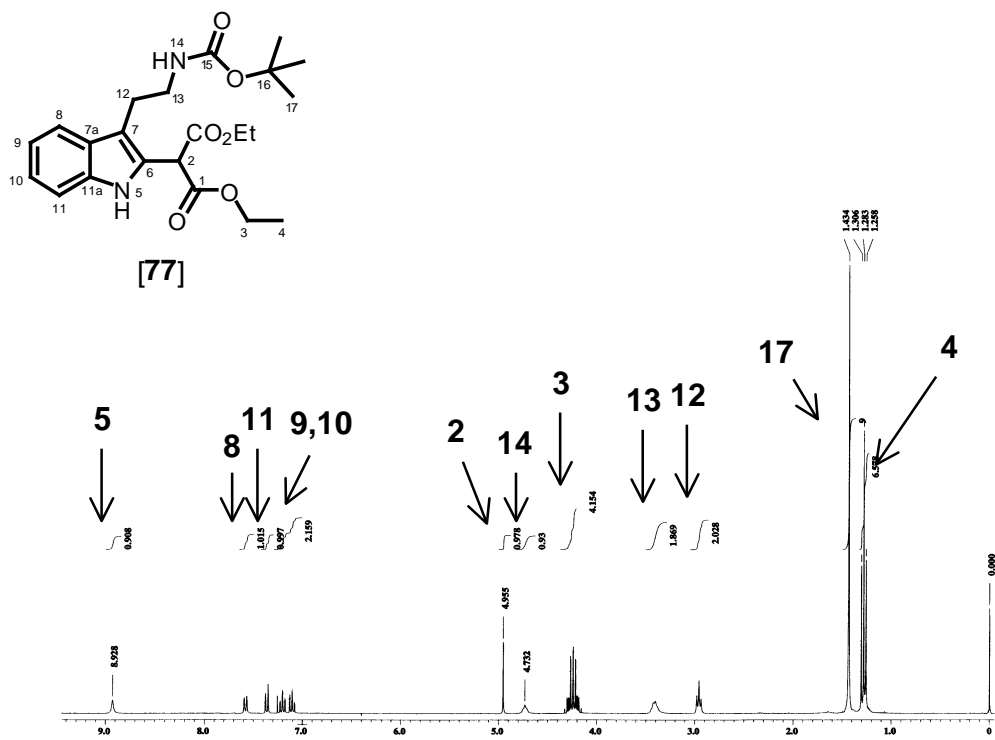


Figura 9. Espectro de RMN- ^1H del compuesto **77**, a 300 MHz en CDCl_3 .

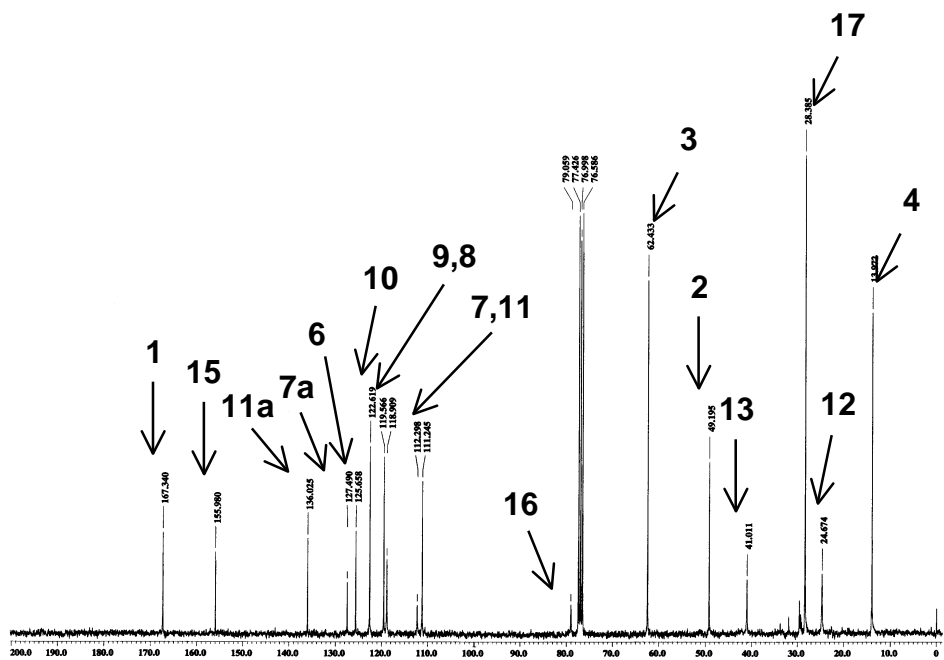


Figura 10. Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **77**, a 75 MHz en CDCl_3 .

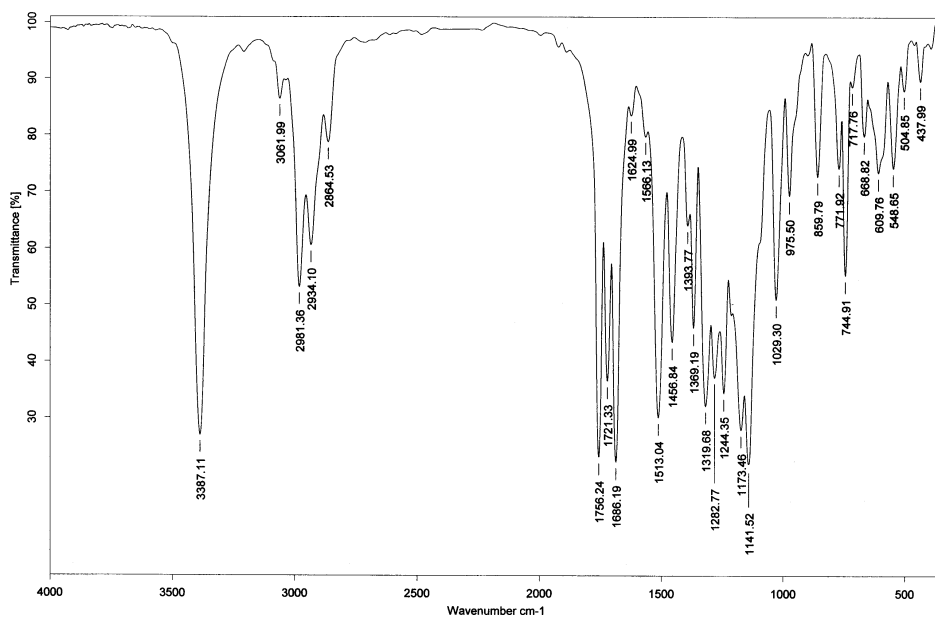


Figura 11. Espectro de IR (pastilla de KBr) del compuesto 77.

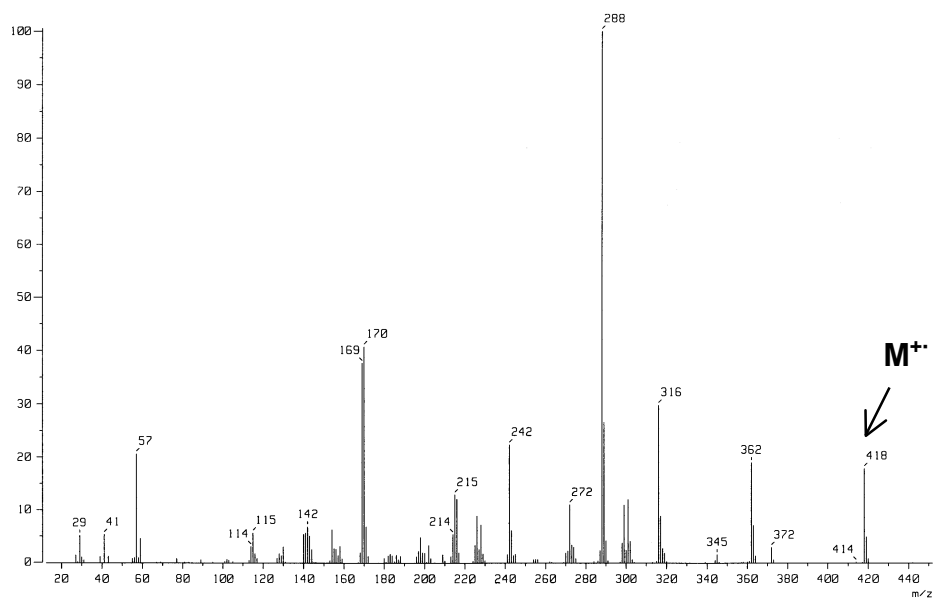


Figura 12. Espectro de masas (IE) del compuesto 77.

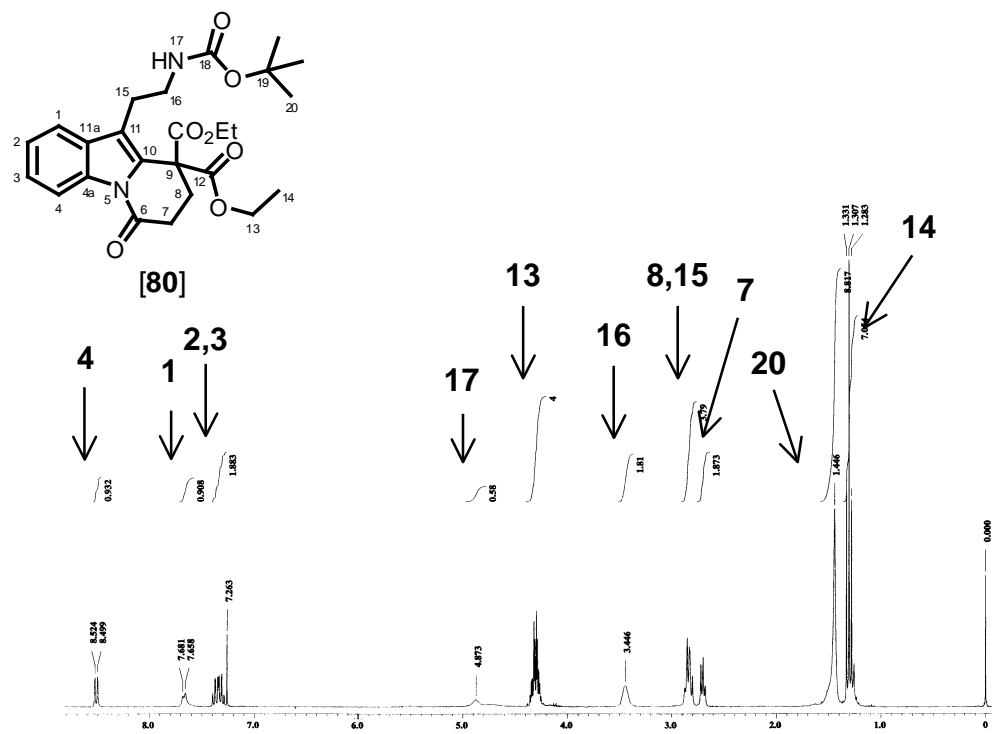


Figura 13. Espectro de RMN- ^1H del compuesto **80**, a 300 MHz en CDCl_3 .

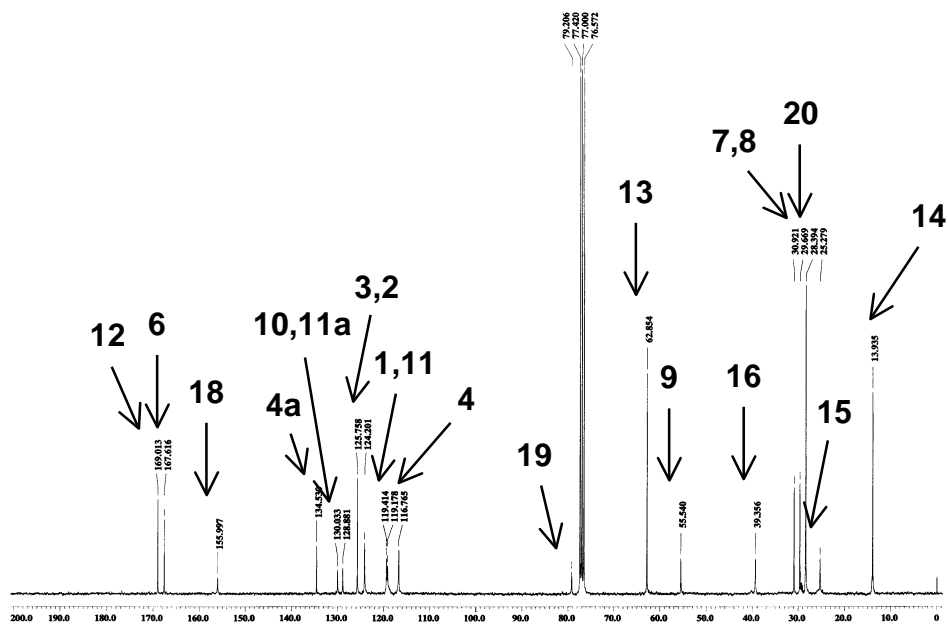


Figura 14. Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **80**, a 75 MHz en CDCl_3 .

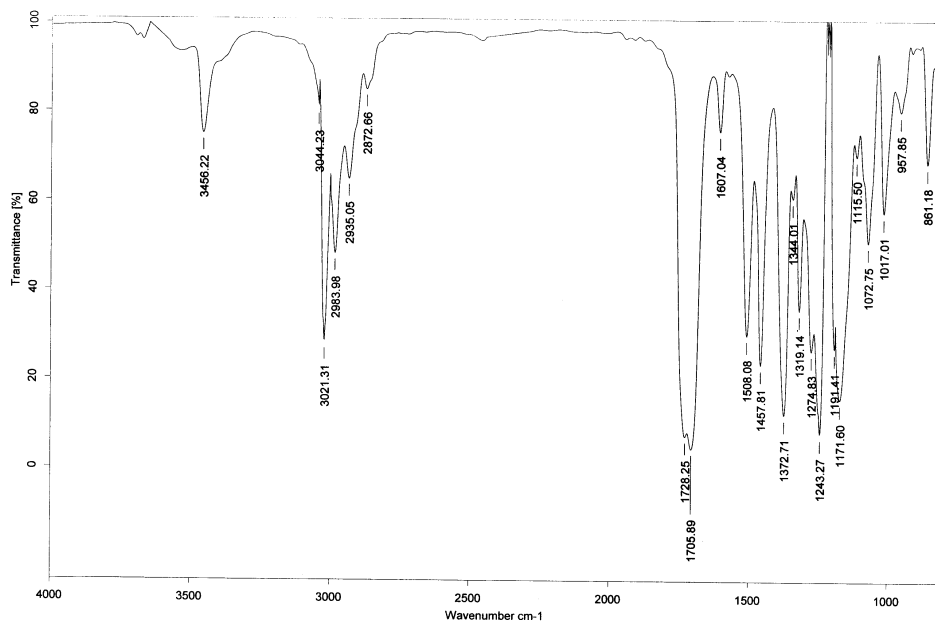


Figura 15. Espectro de IR (película) del compuesto 80.

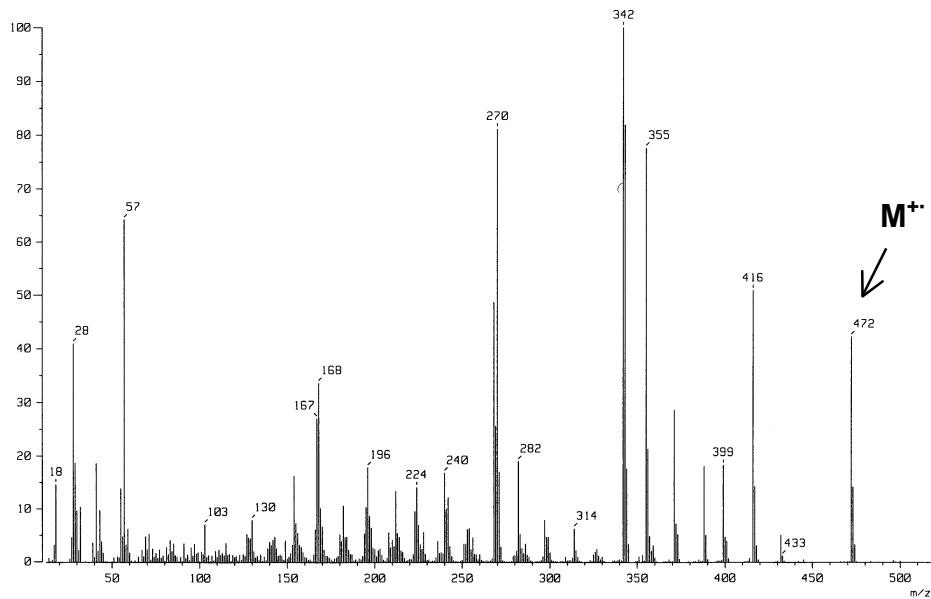


Figura 16. Espectro de masas (IE) del compuesto 80.

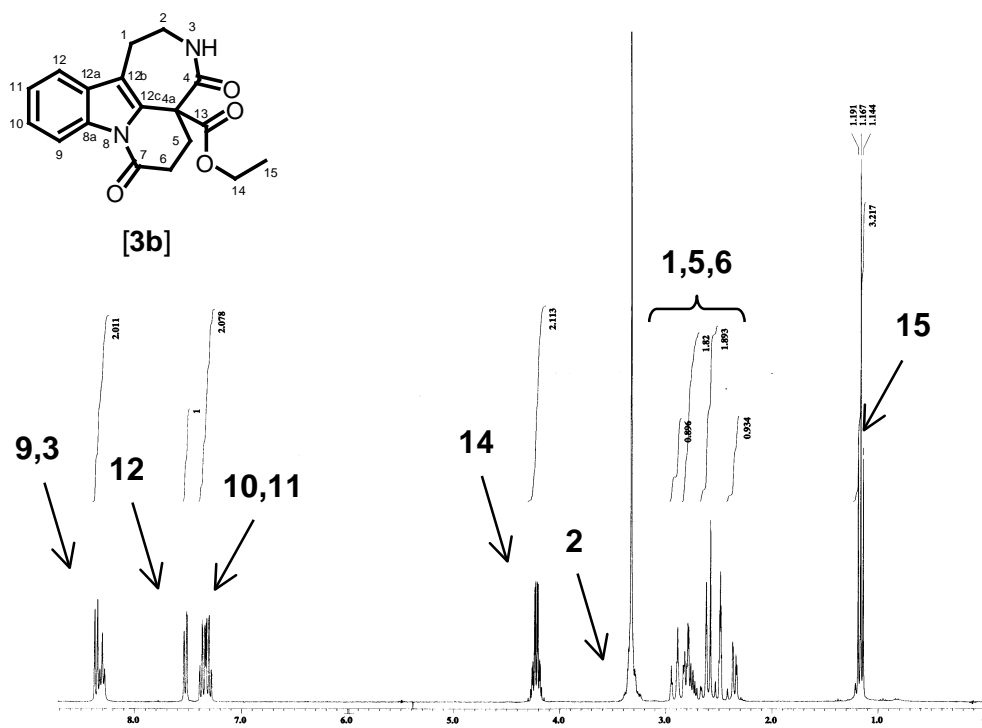


Figura 17. Espectro de RMN-¹H del tetracyclo **3b**, a 300 MHz en DMSO-*d*₆.

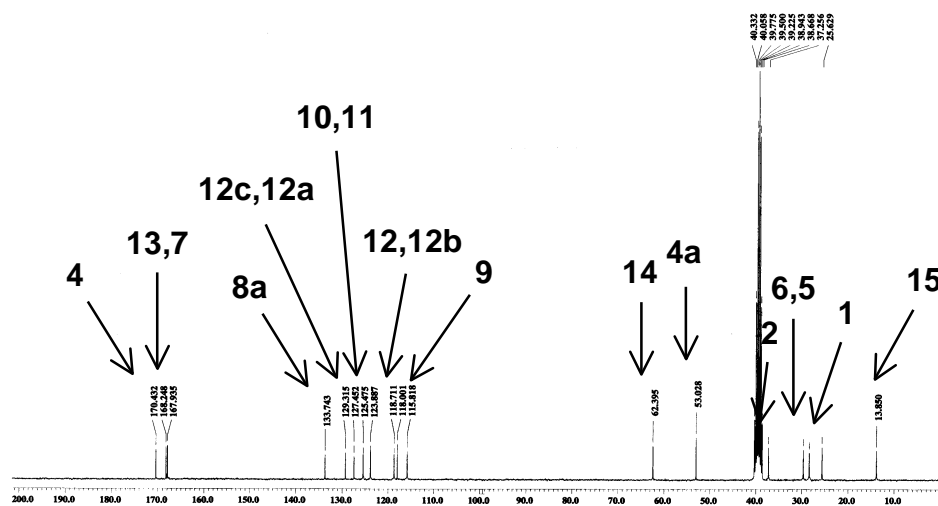


Figura 18. Espectro de RMN-¹³C del tetracyclo **3b**, a 75 MHz en DMSO-*d*₆.

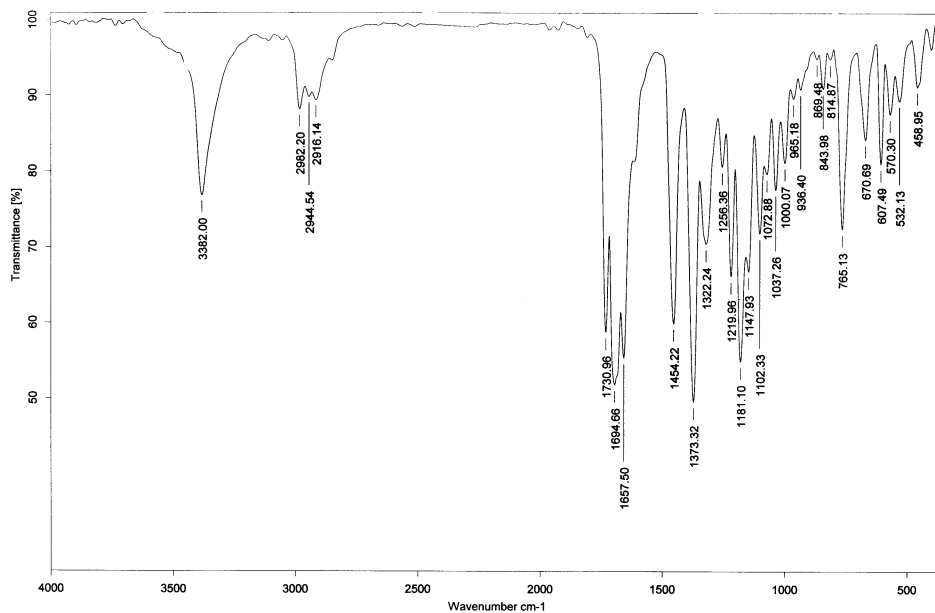


Figura 19. Espectro de IR (pastilla de KBr) del tetraciclo 3b.

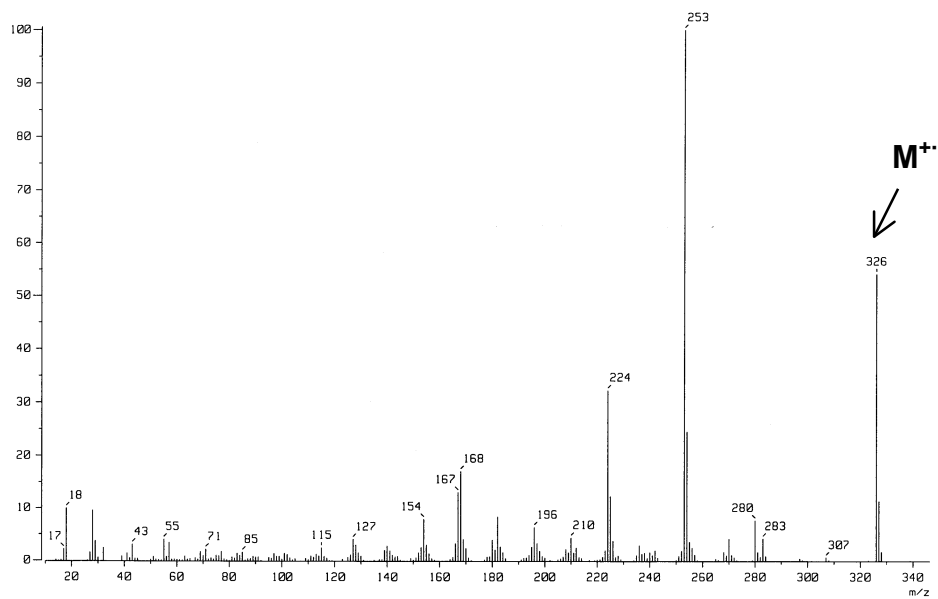


Figura 20. Espectro de masas (IE) del tetraciclo 3b.

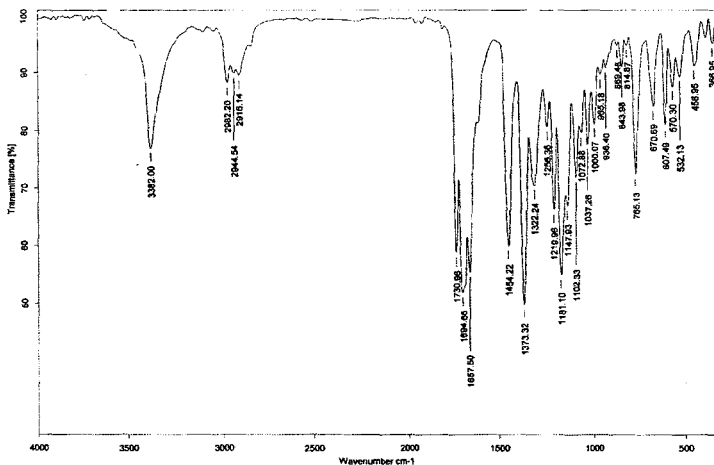


Figura 19. Espectro de IR (pastilla de KBr) del tetracyclo 3b.

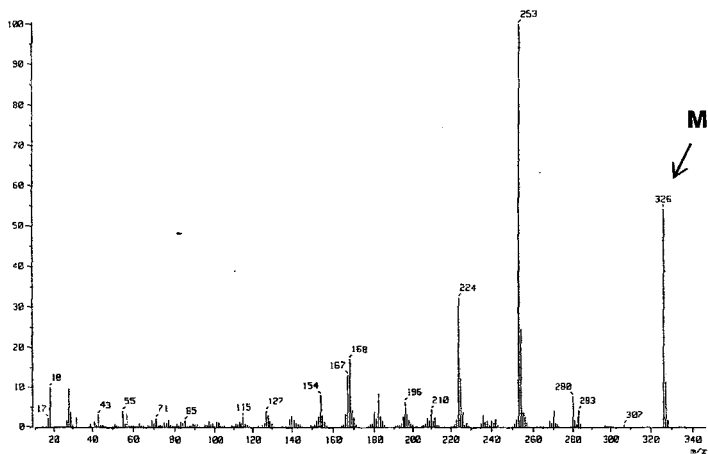


Figura 20. Espectro de masas (IE) del tetracyclo 3b.

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 tronocarpine (**2**) and malassezindoles **3a-b** (Fig. 1).³

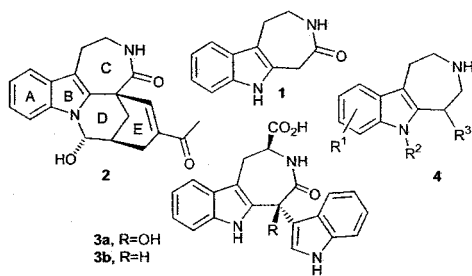
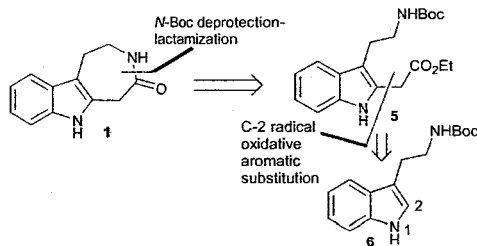


Fig. 1 Azepino[4,5-*b*]indolone **1**, tronocarpine **2**, malassezindoles **3a-b** and the biologically active azepinoindole system **4**.

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 nitroethanamines 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**.^{9a-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 tronocarpine 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

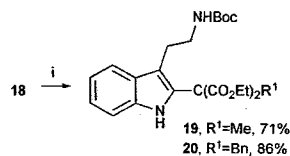
At the outset of the present study, we found that the xanthate **7** spontaneously decomposed under the radical conditions

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: hmiranda@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 Methylmalonate. 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

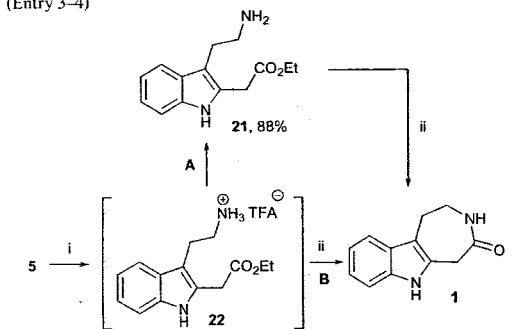
Table 1 C-2 radical oxidative aromatic substitution

Entry ^a	Xanthate	Product	Yield (%) ^b
1	7	5	53
2	8	14	54
3	9	15	49
4	10	16	74
5	11	17	55
6	12	18	62
7	13	19	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)



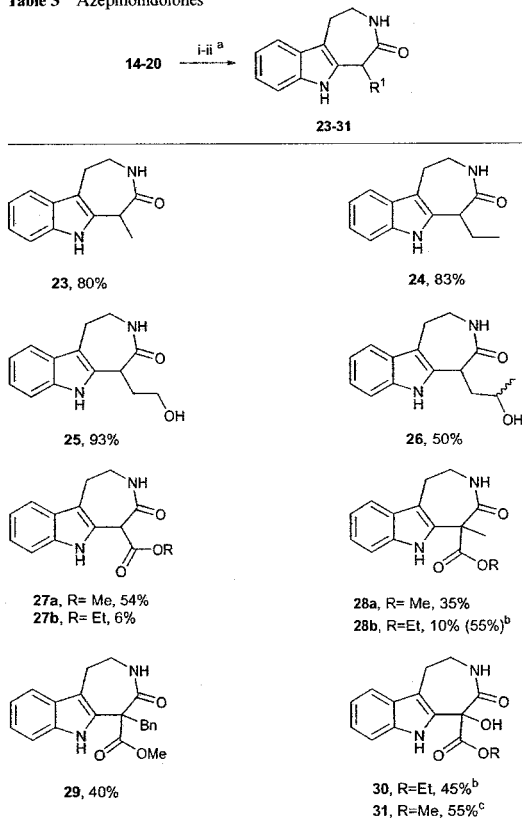
Entry	Route	Conditions ^a	Yield (%), 1 ^d
1	A	i) TFA, CH ₂ Cl ₂ , r.t., 1 h. ^b ii) NaCN, MeOH, 50 °C, 28 h.	38
2	A	i) TFA, CH ₂ Cl ₂ , r.t., 1 h. ^b ii) <i>p</i> -TsOH, benzene, reflux, 28 h.	70
3	B	i) TFA, MeOH, 50 °C, 48 h. ii) K ₂ CO ₃ , MeOH, r.t., 2 h. ^c	45
4	B	i) TFA, CH ₂ Cl ₂ , r.t., 1 h. ii) 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 derivative **18** was carried out using MeOH as the solvent, the ethyl ester **27b** was obtained in low yield (6% yield); by contrast, the transesterified 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**⁹ *via* the selective reduction of the amido group using a suitable reducing agent such as borane (BH₃).^{10,11} Similarly, the quaternary derivatives **28a–b** were obtained from **19**²⁰ in 35% and 10% yield respectively. Under the same conditions totally transesterified 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

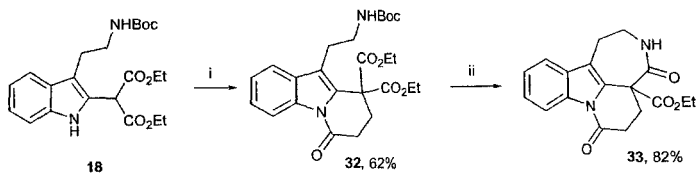
Table 3 Azepinoindolones



^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,²⁴ and this compound was specified as a key intermediate in the synthesis of the trolocarpine 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 trolocarpine



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 xanthatates

A solution of the corresponding halide (1.0 mmol) in dry acetonitrile (2 mL/mmole) 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 xanthatates **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 an 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 xanthatate **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: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-C_γindole), 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 CH₂CN (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, -*NH*Boc), 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 azeepino[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 azeepinoindolones **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, *NH*C=O), 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* = 3.3 Hz, 2H), 7.75 (brt, *J* = 6.6 Hz, 1H, *NH*C=O), 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, *NH*C=O), 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, 1489, 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, *NH*C=O), 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, *NH*C=O), 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, *NH*C=O), 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 (274.1) 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*1, *a* = 10.739(1), *b* = 11.193(2), *c* = 12.161(2) Å, α = 93.177(2)°, β = 97.768(2)°, γ = 109.836(2)°, *V* = 1354.4(3) Å³, *Z* = 4, *D*_s = 1.414 Mg/m³, μ = 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-dihydropyrido[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 ($M^+ - 56$, 50%), 342 ($M^+ - 130$, 100%).

Ethyl 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-pyrido[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 ($M^+ - 73$, 100%); $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (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. Hernández, 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. Maysner and W. Steglich, *Helv. Chim. Acta*, 2005, **88**, 1472; (b) P. Maysner, M. Wenzel, H.-J. Kramer, B. L. J. Kindler, P. Spiteller and G. Haase, *Med. Mycology*, 2007, **45**, 519; (c) K. Zuther, P. Maysner, 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. Absr.*: 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. Daničič, G. Lesma, G. Palmisano, D. Passarella and A. Silvani, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 6941.
- 19 (a) T. Pilarcik, J. Havlicek and J. Hájicek, *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.