



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

***“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE BIS(3-INDOLIL)METANOS A
PARTIR DE IMINAS”***

TESIS QUE PRESENTA:

p. Q. F. B. MARIA DEL SOCORRO FIGUEROA BEJAR

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACOBIOLOGA**

DIRECTOR:

D.Q. JUAN PABLO GARCÍA MERINOS

MORELIA, MICHOACÁN.

JUNIO 2018



El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en la ciudad de Morelia, Michoacán, bajo la dirección del D.Q. Juan Pablo García Merinos y con apoyo financiero de la CIC-UMSNH.

DEDICATORIA

A mi padre Mario Figueroa Cárdenas por darme todo su apoyo, amor y paciencia, por ser mi mayor modelo a seguir, por guiar mis pasos a lo largo de mi vida, por hacer que creyera en mí y por ser el vivo ejemplo del amor verdadero. Agradezco a Dios por haberme dado el honor de ser tu hija.

A mi madre Ma. Socorro Béjar Ayala(†) por haberme dado la vida, por ser el ángel de mi familia y cuidar de nosotros desde donde quiera que esté.

A mi hermana Claudia Rosaura Figueroa Béjar por ser mi segunda madre, por estar conmigo siempre que lo necesito, por priorizar mi bienestar antes que cualquier cosa y enseñarme que nunca es tarde para cumplir y lograr nuestros sueños.

Los amo con todo el corazón.

AGRADECIMIENTOS

Con mucho amor doy gracias a Dios por permitirme estar aquí hoy, cumpliendo metas y alcanzando objetivos, él siempre ha demostrado estar conmigo.

Con todo el amor agradezco a mis padres Mario Figueroa Cárdenas y Ma. Socorro Béjar Ayala (†) por haberme dado la vida, por cuidar mi camino, por siempre estar conmigo, por haber hecho de mí una mujer con principios y valores y sobre todo por demostrarme que con esfuerzo y dedicación podemos ser quien siempre hemos soñado.

Agradezco con todo mi corazón a mi hermana Claudia Rosaura Figueroa Béjar por creer en mí, por su apoyo y amor, por verme crecer y caminar conmigo ante cualquier circunstancia.

Al resto de mis hermanos Mario, Mónica, Francisco y Guillermo por brindarme su apoyo y cariño sincero en todo momento.

Con mucho cariño quiero agradecer a mis amigos Kokis, Maribel, Karina, Jonhny y Oscar por haber hecho menos pesados éstos 6 años de crecimiento personal y profesional. Gracias por su tan valiosa amistad.

Con todo el corazón agradezco a mi novio Gil por estar conmigo apoyándome y motivándome a ser mejor persona, ayudándome a tomar decisiones en mi vida, por cuidarme y por darme lo mejor. Te amo.

A mis sinodales D.C. Janett Betzabe González Campos, M.C. Rosa María García Martínez, M.C. Melissa Tapia Juárez, D.C. Yliana López Castro y D.C. Pedro Navarro Santos por haber revisado este proyecto de investigación, por todo su apoyo, consejos y por la confianza que me brindaron.

Con mucho respeto y admiración al M.C. Juan Antonio Rivas Loaiza por todas sus enseñanzas, aportaciones y consejos que tuvo hacia mí.

A la U.M.S.N.H. por abrirme sus puertas y permitirme ser parte de esta orgullosa comunidad nicolaita.

Al Instituto de Investigaciones Químico Biológicas por permitirme la realización de este proyecto de investigación y brindarme todo el apoyo y las facilidades para poder alcanzar este objetivo.

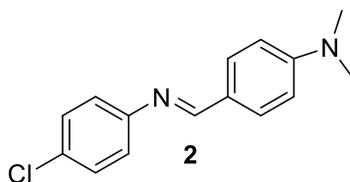
A la Facultad de Químico Farmacobiología por brindarme la mayor parte de mis conocimientos, por haberme dado el gusto de conocer tan valiosas personas y por todos esos momentos que pasé en ella.

Especiales agradecimientos al D.Q. Juan Pablo García Merinos por haber estado conmigo desde mi realización de servicio social hasta la realización de este proyecto de investigación, asesorándome, orientándome, aconsejándome, apoyándome, siendo paciente en todo momento. Muchas gracias por todo.

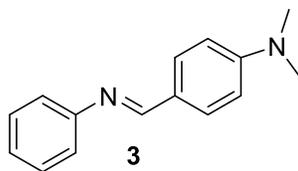
ÍNDICE

ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	V
FÓRMULAS, ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	IX
ÍNDICE DE TABLAS.....	X
1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. ANTECEDENTES.....	10
4.1. Empleo de organocatalizadores utilizando iminas como sustratos.....	10
4.2. Reacciones utilizando iminas como Sustratos.....	12
4.3. Síntesis de BIMs.....	13
5. JUSTIFICACIÓN.....	17
6. HIPÓTESIS.....	18
7. OBJETIVOS.....	19
7.1. Objetivo General.....	19
7.2. Objetivos Específicos.....	19
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	20
8.1. Síntesis de las bases de Schiff.....	20
8.2. Síntesis de un organocatalizador.....	28
8.3. Uso de la tiourea en la síntesis de BIMs.....	31
8. CONCLUSIONES.....	37
9. PARTE EXPERIMENTAL.....	38
9.1. Instrumentación y reactivos.....	38
9.2. Metodología general para la preparación de las iminas.....	39
9.3. <i>N, N</i> -Dimetil-4-(4-clorofenil)-imino-metil-anilina (2).....	39
9.4. <i>N, N</i> -Dimetil-4-fenilimino-metil-anilina (3).....	40
9.5. 4-Bromo benzo-1, 3-dioxol-5-metilen-anilina (4).....	41
9.6. Síntesis de 1- (3,5-bis (trifluorometil) fenil) -3- (piridin-2-il) tiourea. (5).....	42
9.7. Procedimiento general para la síntesis de BIMs.....	43
9.8. Síntesis del 5-(bis(3-indolil)metil)benzo[1,3]dioxol (6).....	43
9.9. Síntesis del 2-(bis(3-indolil)metil) <i>N,N</i> -p-dimetilbencilo (7).....	44
10. REFERENCIAS.....	45
11. APÉNDICE.....	47

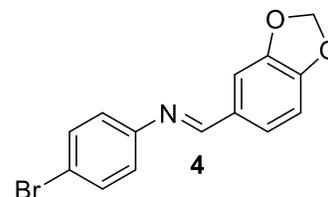
ÍNDICE DE COMPUESTOS



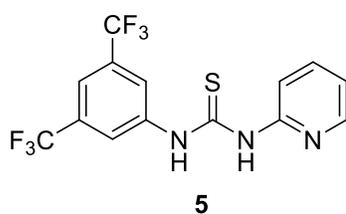
N,N-dimetil-4-(4-clorofenil)-
imino-metil-anilina



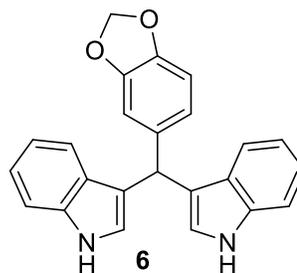
N,N-Dimetil-4-fenilimino-
metil-anilina



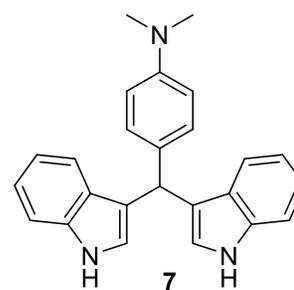
4-Bromo benzo-1,3-dioxol-
5-metilen-anilina



1- (3,5-bis (trifluorometil)
fenil) -3- (piridin-2-il) tiourea



5-(bis(3-indolil)metil)benzo
[1,3]dioxol



2-(bis(3-indolil)metil)
N,N-p-dimetilbencilo

FÓRMULAS, ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

AcOEt	Acetato de etilo
AR	Aromático
ATR	Attenuated Total Reflection
BIMs	bis(indolil)metanos
Cat	Catalizador
COSY	Correlation Spectroscopy
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno, diclorometano
DCE	1,2-Dicloroetano
CCF	Cromatografía en capa fina
CC/U	Cloruro de colina y urea
CF ₃	Trifluorometil
cm ⁻¹	Unidades de frecuencia
CS ₂	Disulfuro de carbono
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMC	Cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio
DMF	Dimetilformamida
Eq	Equivalente
F-C	Friedel Crafts
G	Gramos
H	Horas
HETCOR	Heteronuclear Correlation
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Kb	Constante de basicidad

LIG	líquido iónico de guanidina
M	Múltiple
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MO	Microondas
Mg	Miligramos
MHz	Mega hertz
min	Minutos
ml	Mililitros
Mmol	Milimol
OMe	Metoxi
PM	Peso molecular
ppm	Partes por millón
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S	Simple
t.a.	Temperatura ambiente
TEB	Trietilborano
TIM _s	Tris(indolil)metanos
W	Watts
°C	Grados Celsius
¹³ C	Carbono 13
¹ H	Hidrógeno
Δ	Desplazamiento químico
<i>v</i>	Frecuencia

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Compuestos naturales y biológicamente activos.	3
Figura 2. Isomería cis/trans.	3
Figura 3. Compuestos heterociclos.....	4
Figura 4. Estructura de bis(indolil)metanos (BIMs) y tris(indolil)metanos (TIMs).	4
Figura 5. Estructuras de arsindolina A y B.....	5
Figura 6. Estructuras de arundin, vibrindol A y estreptindol.	5
Figura 7. Transcurso de la reacción con catalizador y sin catalizador.	6
Figura 8. Organocatalizadores típicos y ventajas de la organocatálisis.	7
Figura 9. Fundamento de un organocatalizador bifuncional.	9
Figura 10. Rayos-X del vibrindol A.	15
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) para el compuesto <i>N,N</i> -Dimetil-4-(4-clorofenil)-imino-metil-anilina (2) en CDCl_3	22
Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) para el compuesto <i>N,N</i> -Dimetil-4-(4-clorofenil)-imino-metil-anilina (2) en CDCl_3	23
Figura 13. Diagrama ortep de 2 al 30% de probabilidad.....	24
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) para el compuesto <i>N,N</i> -Dimetil-4-fenilimino-metil-anilina (3) en CDCl_3	25
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) para el compuesto <i>N,N</i> -Dimetil-4-fenilimino-metil-anilina (3) en CDCl_3	25
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) para el compuesto de 4-Bromo benzo-1,3-dioxol-5-metilen-anilina (4) en CDCl_3	27
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) para el compuesto de 4-Bromo benzo-1,3-dioxol-5-metilen-anilina (4) en CDCl_3	27
Figura 18. Estructura del estado de transición.....	28
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5 en CDCl_3	29
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 6 a 400 MHz en CDCl_3	32
Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 6 a 100 MHz en CDCl_3	33
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 7 en CDCl_3	34
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 7 a 100 MHz en CDCl_3	35
Figura 25. IR.....	47
Figura 26. Espectro COSY del compuesto 2 en CDCl_3	47

Figura 27. Espectro HETCOR para 2 en CDCl ₃ .	48
Figura 28. Espectro de masa de 2 .	49
Figura 29. IR 3 .	49
Figura 30. Espectro COSY del compuesto 4 en CDCl ₃ .	50
Figura 31. Espectro HETCOR para 4 en CDCl ₃ .	50
Figura 32. Espectro de masa de 4 .	51
Figura 33. IR 4 .	51
Figura 34. Espectro de RMN de ¹³ C del compuesto 5 a 100 MHz en CDCl ₃ .	52
Figura 35. Espectro HETCOR para 5 en CDCl ₃ .	52
Figura 36. Espectro de infrarrojo de 5 .	53
Figura 37. Espectro de masa de 5 .	53
Figura 38. Espectro COSY del compuesto 6 en CDCl ₃ .	54
Figura 39. Espectro HETCOR para 6 en CDCl ₃ .	55
Figura 40. Espectro de infrarrojo de 6 .	55
Figura 41. Espectro de masa de 6 .	56
Figura 42. Espectro COSY del compuesto 7 en CDCl ₃ .	57
Figura 43. Espectro HETCOR para 7 en CDCl ₃ .	58
Figura 44. Espectro de infrarrojo de 7 .	59
Figura 45. Espectro de masa de 7 .	59

ÍNDICE DE ESQUEMAS.

Esquema 1. Obtención de los BIMS 6 y 7 con diferentes iminas y el uso del organocatalizador 5 .	1
Esquema 2. Reacción de Strecker catalizada por la tiourea 10 .	10
Esquema 3. Adición de fosfito a <i>N</i> -benciliminas.	10
Esquema 4. Reacción de Diels-Alder catalizada por tiourea 18 .	11
Esquema 5. Reacción de aza-Henry de nitroalcano con acil iminas utilizando la tiourea 27 .	12
Esquema 6. Síntesis de piranoquinolinas.	12
Esquema 7. Reacción de 3-en-1-iniliminas con catalizador TpRuPPh ₃ .	12
Esquema 8. Trifluorometilación de iminas.	13

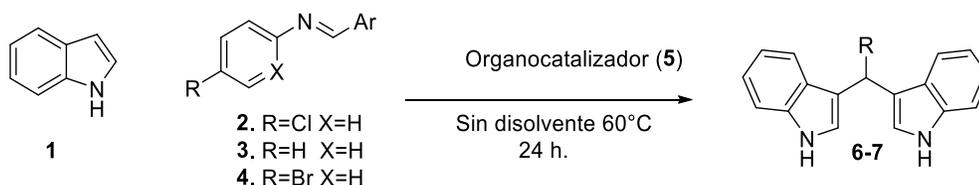
Esquema 9. Reacción de iminas con Indol en medios próticos.....	13
Esquema 10. Reacción de Friedel-Crafts de indoles con aldehídos y cetonas.....	13
Esquema 11. Reacción de Friedel-Crafts de indoles catalizada con silicagel.....	14
Esquema 12. Reacción de arilación por sustrato de 2-indolilmetanoles.	14
Esquema 13. Síntesis de BIMs mediante la alquilación de Friedel-Crafts del indol con TEB.	15
Esquema 14. Síntesis de BIMs utilizando ureas y tioureas bifuncionales como organocatalizadores.....	16
Esquema 15. Obtención de las iminas 85-88	20
Esquema 16. Reacción del <i>p</i> -cloro anilina y <i>N,N</i> -dimetilamino benzaldehído.....	20
Esquema 17. Reacción entre la anilina y el <i>N,N</i> -dimetilamino benzaldehído.....	24
Esquema 18. Reacción entre la <i>p</i> -bromoanilina y el piperonal.	26
Esquema 19. Síntesis de la tiourea 5	29
Esquema 20. Uso de la tiourea 5 con el indol y la imina 88	30

ÍNDICE DE TABLAS.

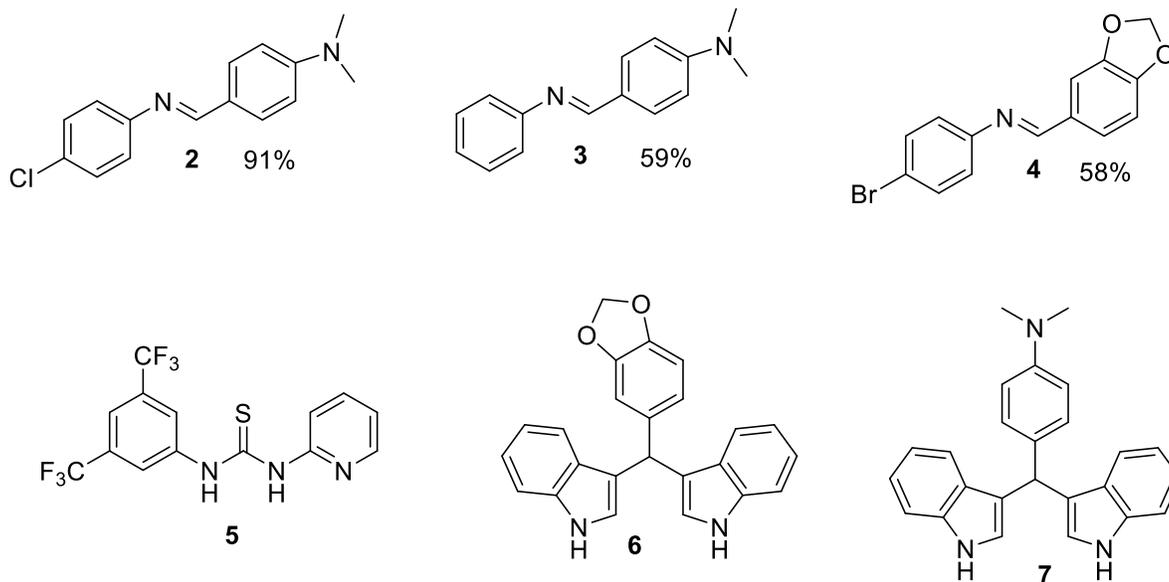
Tabla 1. Estructura de las iminas 2-4	20
Tabla 2. Obtención de los BIMs 6-7 vía alquilación del indol con iminas en presencia de 5	31

1. RESUMEN

El presente trabajo describe una nueva metodología para la preparación de los bis(indolil)metanos (**6** y **7** (**Esquema 1**) con diferentes iminas en presencia del organocatalizador de tiourea **5**. Los compuestos se obtuvieron en rendimientos del 37 al 84%, contribuyendo con un método en condiciones suaves de reacción y amigables con el medio ambiente.



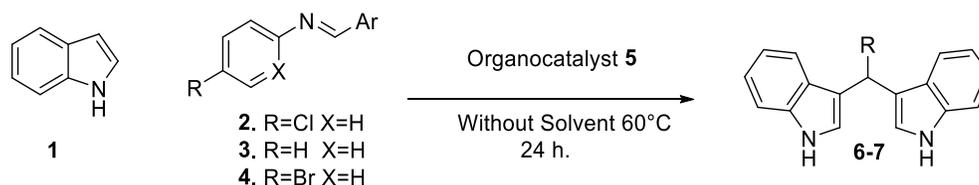
Esquema 1. Obtención de los BIMs **6** y **7** con diferentes iminas y el uso del organocatalizador **5**.



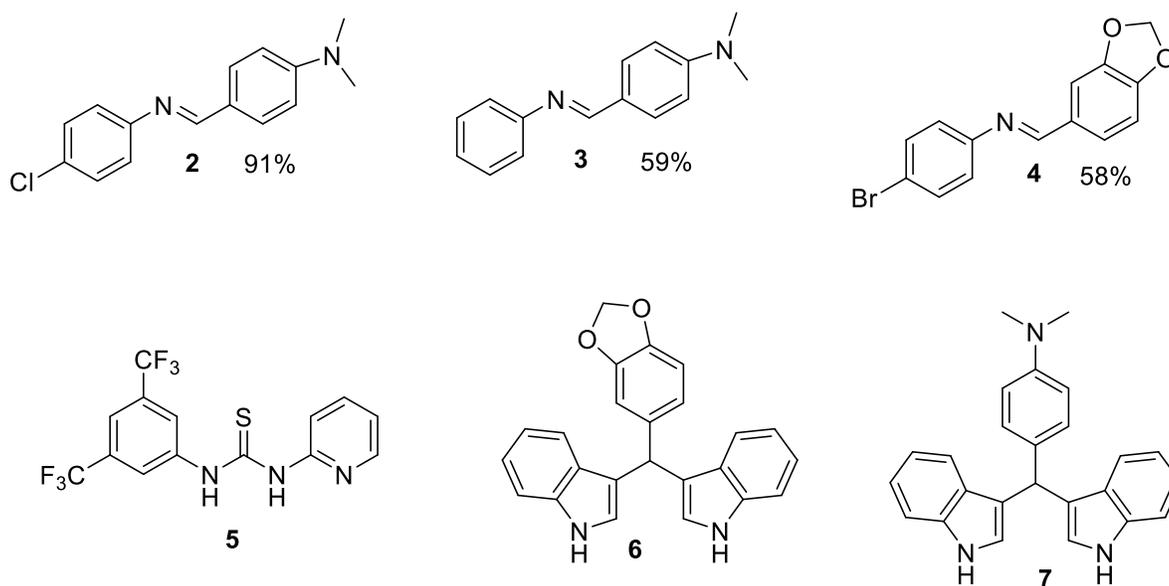
Palabras clave: BIMs, organocatalizador, tiourea, RMN, heterociclos.

2. ABSTRACT

This work describes a new methodology for the preparation of the bis(indolyl)methanes (**6** and **7** (**Scheme 1**)) with different imines in the presence of thiourea organocatalyst **5**. The compounds were obtained in 37 to 84 % of yield, contributing with a method under mild conditions reaction and friendly with the environment.



Scheme 1. Preparation of BIMS **6** and **7** with different imines in the presence of thiourea organocatalyst **5**.



Keywords: BIMS, organocatalyst, thiourea, NMR, heterocycles.

3. INTRODUCCIÓN

Los compuestos nitrogenados forman una parte interesante e importante de la química orgánica debido a que se encuentra presente en una variedad de compuestos naturales y sintéticos biológicamente activos, desde derivados simples como el neurotransmisor acetilcolina y el vasodilatador histamina hasta alcaloides más complejos como la morfina, heroína, codeína por mencionar algunos.¹

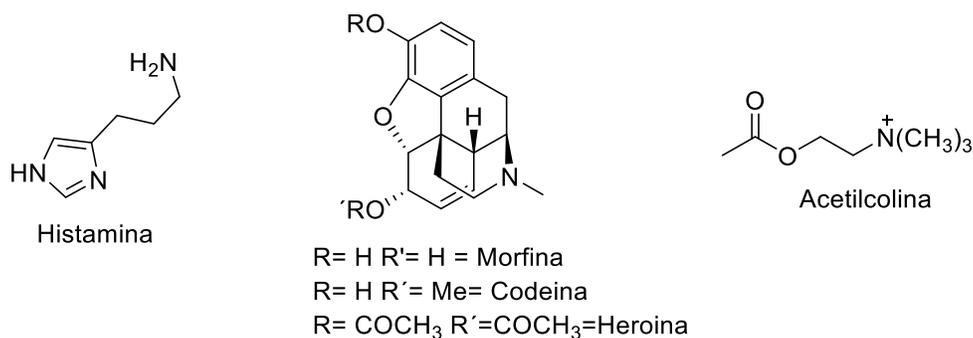


Figura 1. Compuestos naturales y biológicamente activos.

Otro ejemplo de moléculas que presentan en su estructura uno o más átomos de nitrógeno son las bases de Schiff, iminas *N*-sustituidas obtenidas por la reacción de aminas con cetonas o aldehídos, las cuales son más estables si presentan un grupo alquilo sustituido en el átomo de nitrógeno. De forma análoga que al doble enlace de los alquenos las iminas pueden presentar isomería *cis/trans* (*E/Z*) (Figura 2); de manera tal que los criterios de estabilidad relativa de un isómero respecto al otro serán los mismos que para los alquenos, donde el impedimento estérico juega un papel importante.²

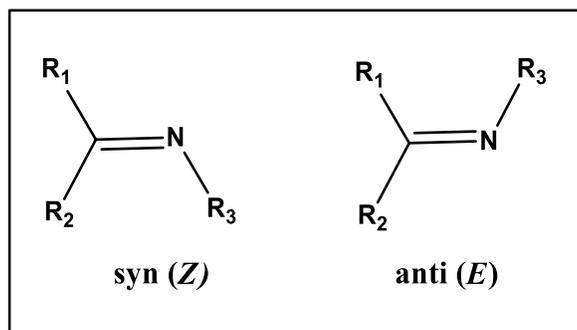


Figura 2. Isomería *cis/trans*.

En el área de síntesis orgánica, las iminas y sus derivados son intermediarios versátiles en particular en la preparación de heterociclos, esto resulta de gran interés ya que la mayoría de los productos con actividad biológica y/o farmacológica contienen un heteroátomo en su estructura, entre estos cabe mencionar piridinas, piperidinas, quinolinas, pirroles e indoles.^{3,4} (Figura 3).

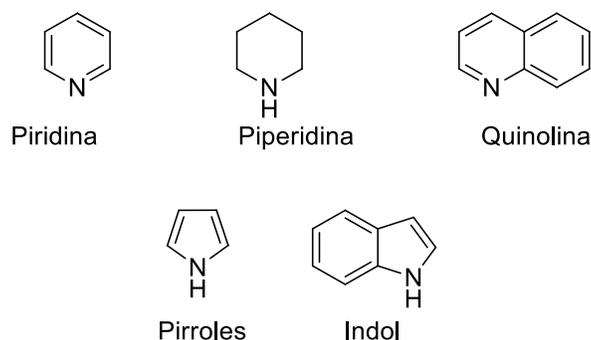


Figura 3. Compuestos heterociclos.

El indol es uno de los heterociclos más importantes, está presente en muchos productos naturales, productos farmacéuticos, productos agroquímicos y otros compuestos de importancia. La unidad de indol constituye la base general para la estructura de bis(indolil)metanos (BIMs) y tris(indolil)metanos (TIMs).⁵ (Figura 4)

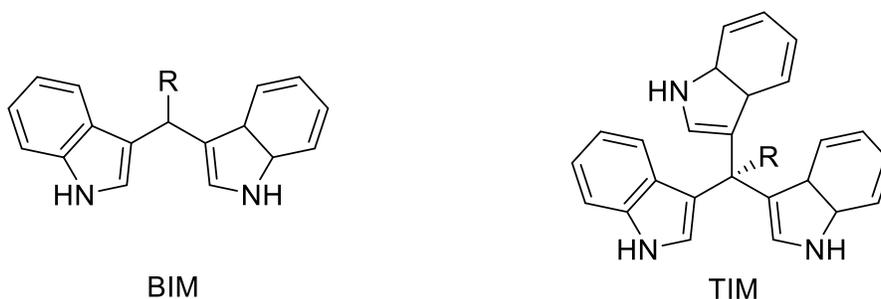


Figura 4. Estructura de bis(indolil)metanos (BIMs) y tris(indolil)metanos (TIMs).

Los BIMs han atraído considerablemente la atención en los últimos años debido al número de aplicaciones que presentan como productos farmacéuticos, agroquímicos, anticancerígenos, antimicrobianos, inhibidores de la topoisomerasa II, antifúngicos,

antiinflamatorios y antibióticos. Además de sus aplicaciones biológicas, los BIMs también se han utilizado como sensores colorimétricos para metales y fluoruro.⁶

Por otra parte, algunos derivados de BIMs, han sido aislados de fuentes naturales, por ejemplo, los compuestos arsindolina A y B han sido aislados de fuentes marinas.⁷ (Figura 5)

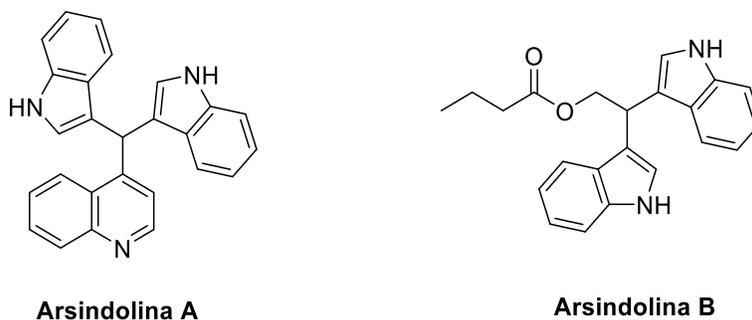


Figura 5. Estructuras de arsindolina A y B.

Otros compuestos que también han sido aislados y han mostrado actividad biológica, son el arundin y el estreptindol los cuales son anticancerígenos, y el vibrindol A que presenta actividad antibacteriana (Figura 6).⁷



Figura 6. Estructuras de arundin, vibrindol A y estreptindol.

Debido a la amplia gama de aplicaciones que poseen estos compuestos se han desarrollado diferentes metodologías para sintetizarlos; entre éstas se encuentra la reacción de Friedel-Crafts entre el indol y un compuesto carbonílico utilizando algún tipo de catalizador.

Los catalizadores son sustancias que modifican la velocidad de una reacción química sin cambiar el producto final de la misma. Para que una reacción química tenga lugar se debe alcanzar el valor de la energía de activación. Una vez vencida esa barrera el sistema evoluciona de forma tal que llega al estado final de la reacción. La velocidad de reacción

puede incrementarse de dos maneras: aumentando la concentración del "complejo activado" o eventualmente disminuyendo la energía de activación. Este último proceso es el que se pone de manifiesto cuando se emplean sustancias llamadas catalizadores. Estas sustancias generalmente aceleran las reacciones químicas disminuyendo la energía libre de activación, se combinan con los reactivos para producir un estado de transición de menor energía que el estado de transición de la reacción no catalizada (Figura 7).⁸

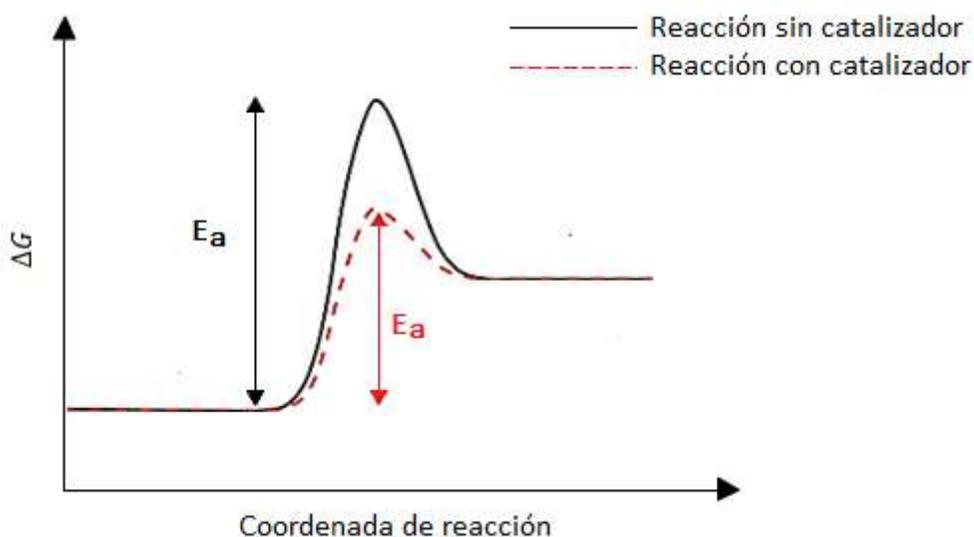


Figura 7. Transcurso de la reacción con catalizador y sin catalizador.

Con base al estado de agregación de la reacción podemos definir dos tipos de catálisis:

- Catálisis heterogénea. catálisis en la cual se encuentra en una fase distinta a la de las especies que participan en la región, la catálisis heterogénea más importante es aquella, en la que interviene un catalizador sólido y un medio de reacción gaseoso. La reacción se localiza en un espacio bidimensional: la superficie del catalizador.⁹
- Catálisis homogénea. catálisis en la cual el catalizador, los reactivos y los productos están en la misma fase, generalmente como gases o líquidos. La reacción entre los reactivos y el catalizador se lleva a cabo en un espacio tridimensional, el del volumen que el sistema ocupa; la velocidad de la reacción aumenta según la concentración del catalizador.

En la última década, la organocatálisis ha experimentado un crecimiento exponencial, con numerosas aplicaciones.¹⁰ La organocatálisis, la cual se refiere al uso de moléculas orgánicas pequeñas para catalizar transformaciones orgánicas, presenta una serie de ventajas prácticas frente al uso de catalizadores organometálicos y enzimas, tales como ahorro en costos, tiempo y energía, manipulación sencilla de las reacciones y minimización de residuos químicos. En cuanto a los organocatalizadores, que en general no son tóxicos, son estables frente a la humedad y oxígeno, además de su fácil disponibilidad (Figura 8).¹¹

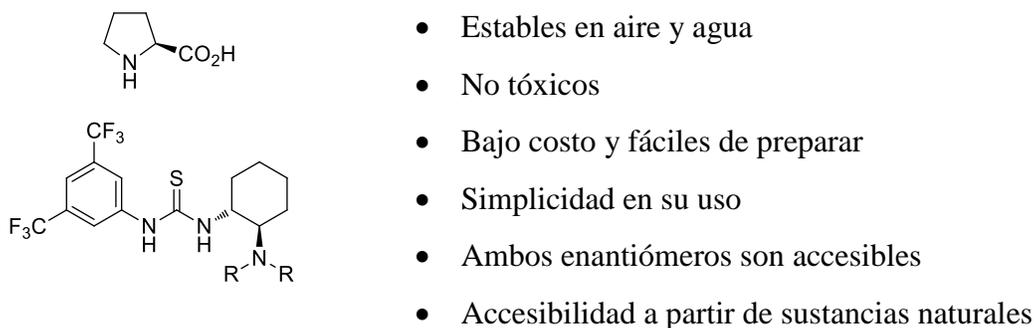
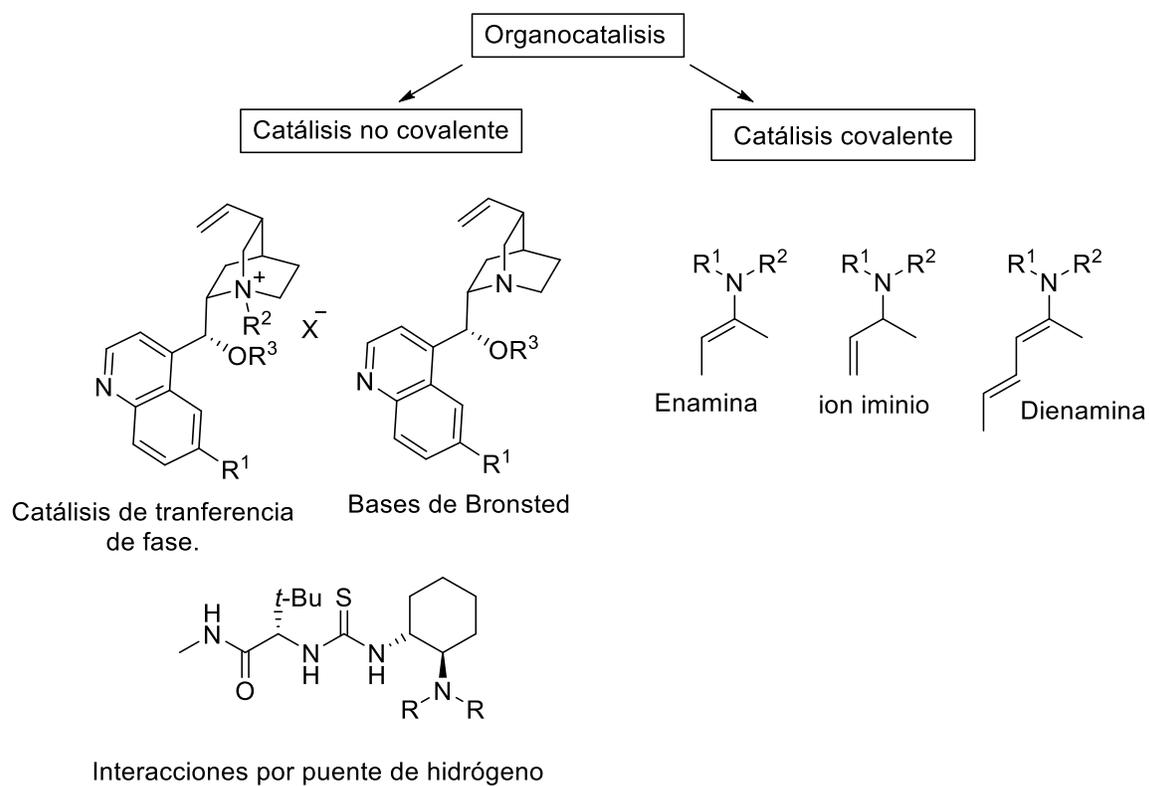


Figura 8. Organocatalizadores típicos y ventajas de la organocatálisis.

Desde un punto de vista mecanístico, las interacciones entre el catalizador y el sustrato en reacciones organocatalíticas son algo diferentes de las de los procesos catalizados por metales. Los organocatalizadores proporcionan la activación del nucleófilo o del electrófilo o de ambos a la vez a través de interacciones que pueden ser débiles, como ocurre en el caso del enlace de hidrógeno y par iónico, o pueden ser más fuertes con la formación de un enlace covalente, como es el caso de activación vía enamina e ión iminio entre otros.



Para la síntesis que involucra adiciones conjugadas como lo es la adición de Michael es necesario utilizar organocatalizadores bifuncionales. Esto se debe al hecho de que la carga del electrófilo en el estado de transición se encuentra más alejada del nucleófilo que en reacciones tales como la aldólica y la de Manich. Por lo tanto, agregar un segundo grupo activante permite fijar el electrófilo lo suficientemente cerca del nucleófilo para que pueda llevarse a cabo la reacción.¹²

La mayoría de los organocatalizadores bifuncionales cuentan con un ácido de Bronsted y una base de Lewis, siendo posible la activación simultánea del electrófilo y el nucleófilo. (Figura 9).

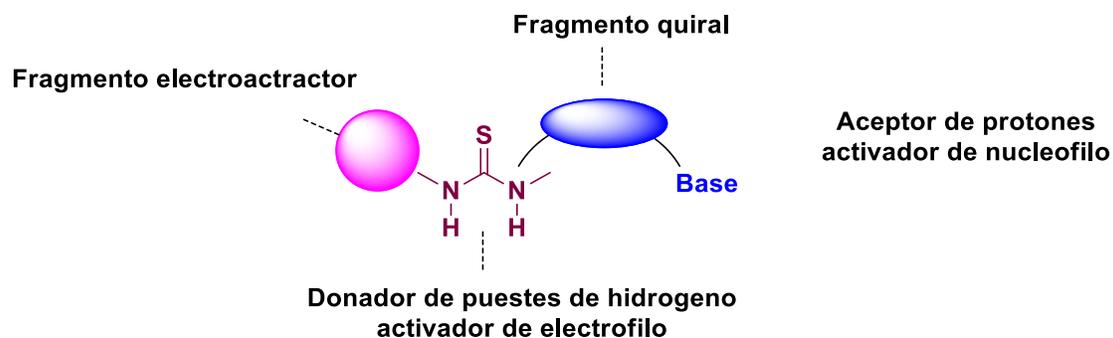


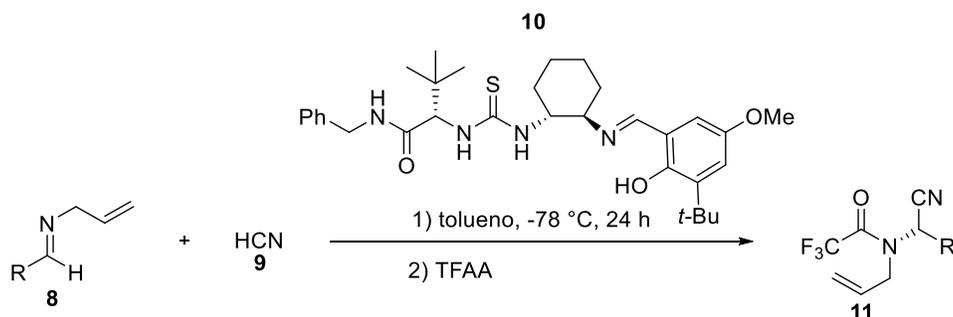
Figura 9. Fundamento de un organocatalizador bifuncional.

Considerando lo anterior en el presente proyecto se propone explorar la actividad organocatalítica de la tiourea **5**, frente a la adición del indol sobre diferentes iminas con la finalidad de obtener BIMs.

4. ANTECEDENTES

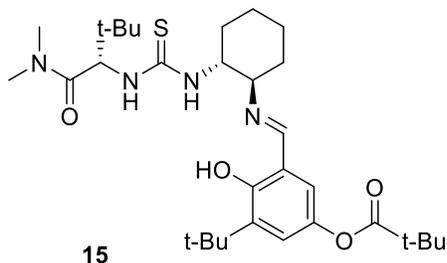
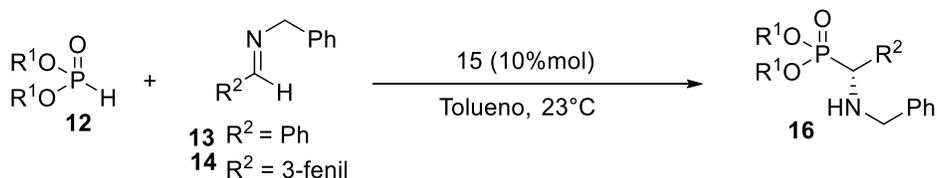
4.1. Empleo de organocatalizadores utilizando iminas como sustratos

El avance más destacado en el campo de las ureas y tioureas como organocatalizadores fue dado a conocer por el grupo de investigación de Jacobsen¹⁴, el cual informó por primera vez la aplicación de una tiourea como organocatalizador utilizando la reacción de Strecker asimétrica (Esquema 2). Jacobsen propuso que la tiourea **10** activa la imina **8** mediante puentes de hidrógeno y la disposición que adopta el péptido en el espacio produce la quiralidad observada.¹³



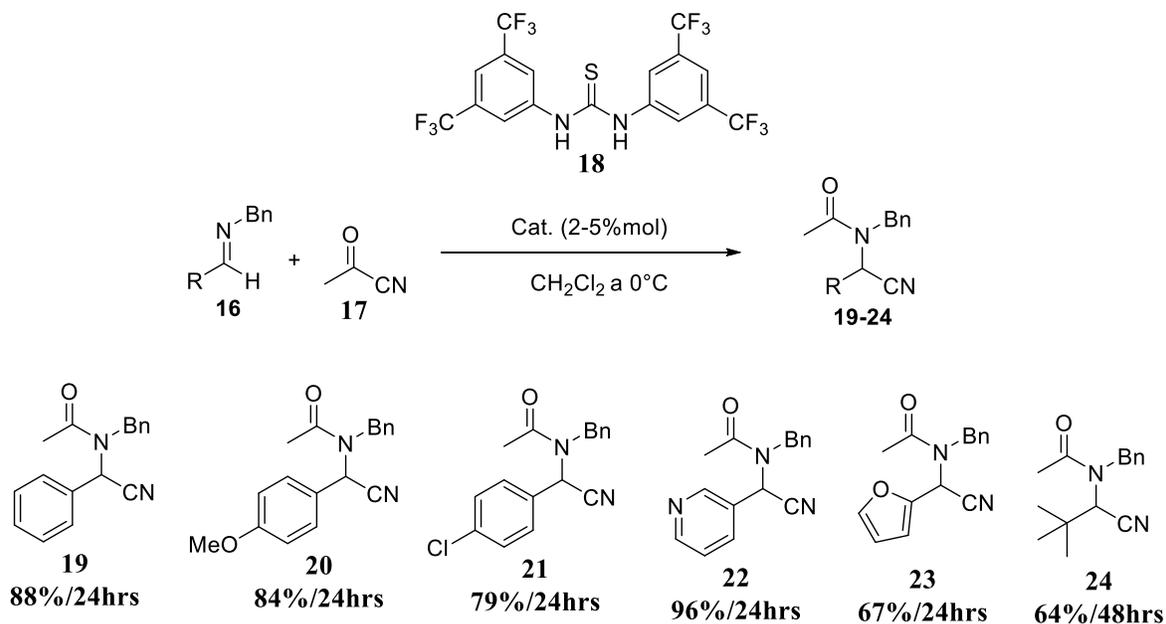
Esquema 2. Reacción de Strecker catalizada por la tiourea **10**.

En 2004 Jacobsen¹⁴ realizó la adición de fosfito **12** a *N*-benciliminas **13-14** catalizadas por **15** demostró ser notablemente general en condiciones optimizadas (Esquema 3). Se obtuvieron altas enantioselectividades en una amplia gama de sustratos alifáticos y aromáticos. Generando buenos ee (81-82%).



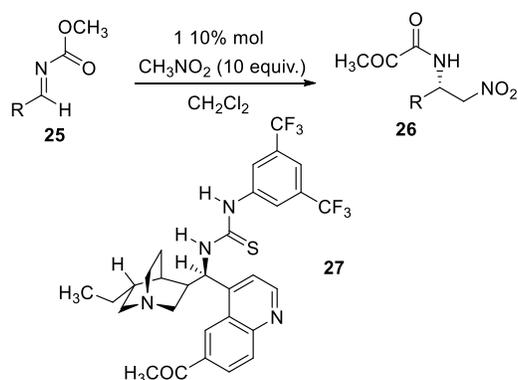
Esquema 3. Adición de fosfito a *N*-benciliminas.

En 2006, List¹⁵ y su grupo de trabajo presentaron un procedimiento catalizado con la tiourea **18** para la síntesis de aductos Strecker *N*-acetilados, que son intermediarios útiles en la síntesis de α -aminoácidos. Utilizaron la tiourea **18** (2-5 %mol) y diclorometano como disolvente a 0° C una variedad de sustratos de aldimina se transformaron en sus correspondientes aductos *N*-acetil Strecker con excelentes rendimientos que van entre 64-96% (Esquema 4).



Esquema 4. Reacción de Diels-Alder catalizada por tiourea **18**.

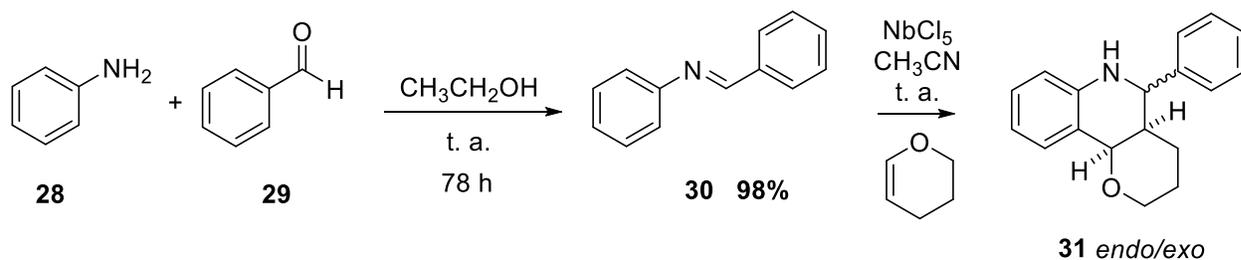
Christiane en 2006 encontró que los catalizadores de tiourea derivados de alcaloides de Cinchona promueven adiciones nucleofílicas a aciliminas para la síntesis asimétrica de aductos de amina secundaria. El catalizador de tiourea derivado de hidroquinina promueve eficazmente la reacción de aza-Henry de nitroalcano con acil iminas, proporcionando β -nitroaminas en buenos rendimientos con enantioselectividades de 90-98% ee y diastereoselectividades hasta del 97%.¹⁶



Esquema 5. Reacción de aza-Henry de nitroalcano con acil iminas utilizando la tiourea **27**.

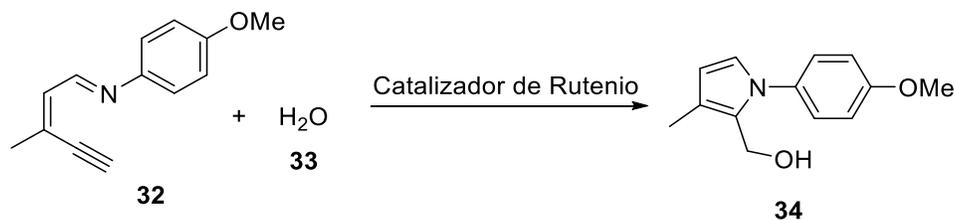
4.2. Reacciones utilizando iminas como Sustratos.

Constantino y colaboradores¹⁷ llevaron a cabo la síntesis de piranoquinolinas (**31**) desde una reacción imino Diels-Alder entre las aldiminas (**30**) y 3,4-dihidro-2*H*-pirano usando NbCl₅ como catalizador, cabe mencionar que la preparación de las aldiminas (**30**) se obtuvo en 72 h. con rendimiento del 98% (Esquema 6).



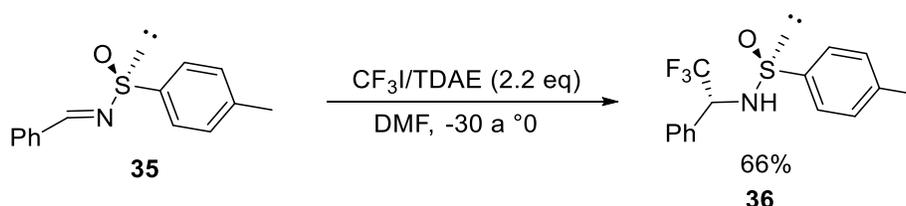
Esquema 6. Síntesis de piranoquinolinas.

En 2004 se reportó el tratamiento de 3-en-1-iniliminas con catalizador TpRuPPh₃ (CH₃CN) 2PF₆ (1% mol) en DCE (50 °C, 6h) efectuó la ciclación catalítica con nucleófilos adecuados y obtuvo pirroles funcionalizados con buenos rendimientos. Esta reacción catalítica funciona bien con varios nucleófilos, incluidos agua, alcoholes y anilinas.¹⁸ (Esquema 7)



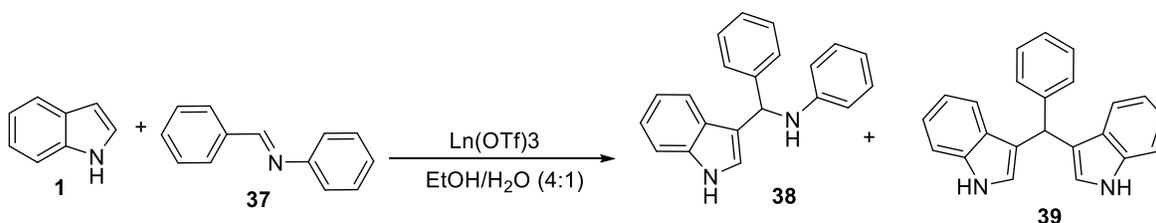
Esquema 7. Reacción de 3-en-1-iniliminas con catalizador TpRuPPh₃.

Wei Xu y colaborador¹⁹ encontraron que el reactivo de trifluorometilación nucleofílica derivado de CF₃I y tetrakis (dimetilamino) etileno (TDAE) era eficaz en reacciones con *N*-tosil aldiminas y *N*-tosil sulfonimidinas, obteniendo los productos en muy buena diastereoselectividad. (Esquema 8).



Esquema 8. Trifluorometilación de iminas.

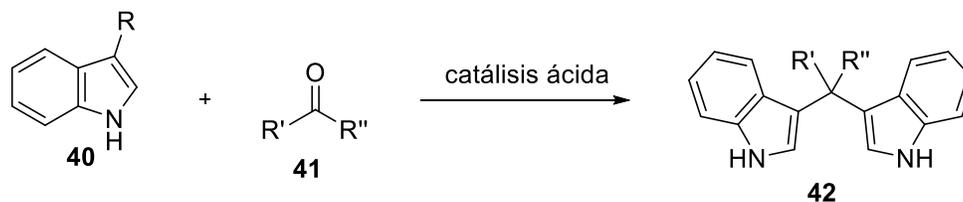
En 1999 el grupo de investigación de Wang²⁰ encontró que el Ln(OTf)₃ cataliza la sustitución electrófila del indol con una variedad de iminas en medios próticos, proporcionando predominantemente las indolilaminas secundarias, acompañadas de la formación de BIMs en trazas como subproductos. (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción de iminas con Indol en medios próticos.

4.3. Síntesis de BIMs

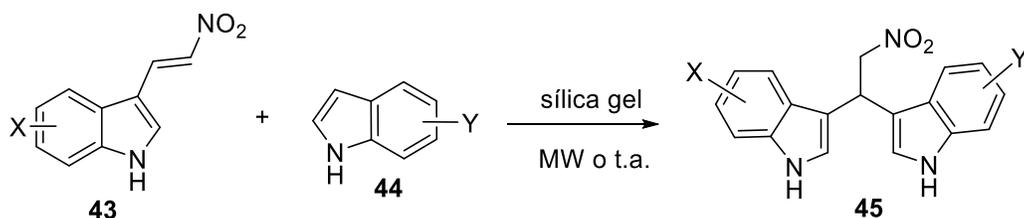
La mayoría de los BIMs encontrados en la literatura son del tipo 3,3' debido a la reactividad de ésta posición, estos fueron preparados por primera vez por Fischer en 1886.²¹



Esquema 10. Reacción de Friedel-Crafts de indoles con aldehídos y cetonas.

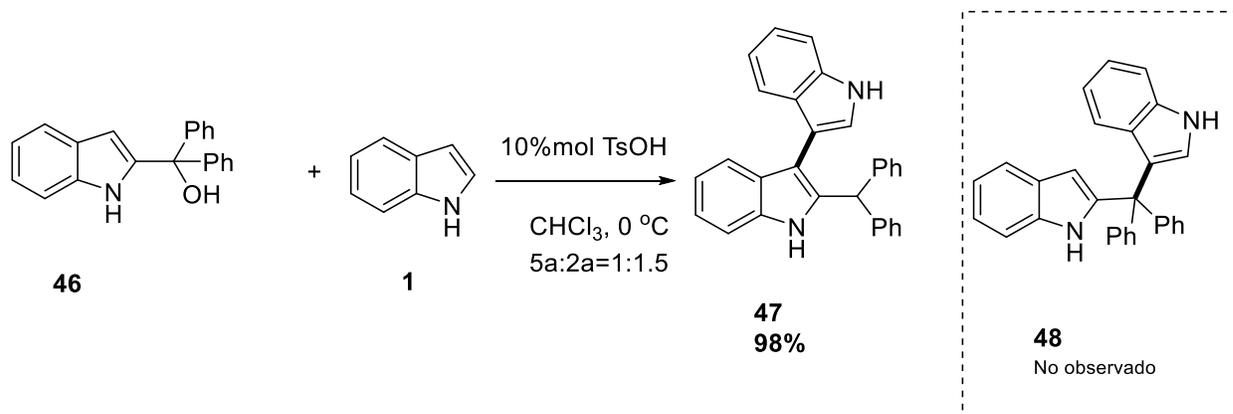
Por lo anterior se han desarrollado diversos estudios a fin de mejorar el método tradicional y con el interés de obtener estos derivados en condiciones de reacción más eficientes y de forma accesible; a continuación, se describen algunos de éstos métodos.

Charkrabarty²² describió la síntesis del 2,2-bis(indolil)nitrometano mediante la reacción de adición de tipo Michael de indoles al 3-(2'-nitrovinil)indol en presencia de silicagel ácida como catalizador. En este reporte el empleo de radiación de microondas acertó de forma importante el tiempo de reacción (Esquema 11).



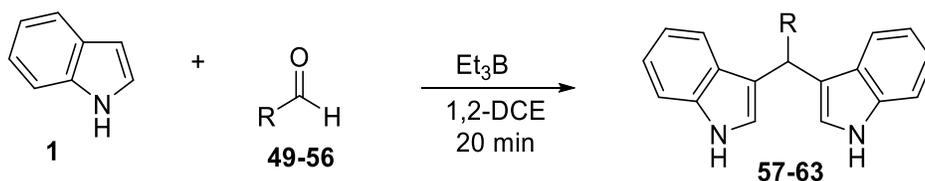
Esquema 11. Reacción de Friedel-Crafts de indoles catalizada con silicagel.

Ying-Ying y colaboradores²³ establecieron una arilación regioselectiva controlada por sustrato de 2-indolilmetanoles con indoles, que proporcionó de manera eficiente derivados de bis (indolil) metano y 3,3'-bisindol en altos rendimientos y con un amplio alcance de sustrato (hasta 98% rendimiento).



Esquema 12. Reacción de arilación por sustrato de 2-indolilmetanoles.

En 2015²⁴ nuestro grupo de investigación reportó una metodología para la obtención de BIMs (Esquema 13) vía alquilación de Friedel-Crafts con TEB. Esta propuesta resultó de gran interés ya que se utilizaron condiciones suaves de reacción y tiempos cortos. Mediante este método se obtuvo del producto natural vibrindol A en 48% de rendimiento. La confirmación de su estructura se realizó mediante análisis por difracción de Rayos-X (Figura 10). Los ensayos de este método se realizaron con 7 aldehídos diferentes, observando rendimientos bajos en la mayoría de los casos, el mejor rendimiento fue superior al 90% cuando se utilizó el glioalato de etilo contribuyendo así con una nueva estrategia para la síntesis de un intermediario de gran relevancia para la obtención de los productos naturales arsindolin B y estreptindol.



Esquema 13. Síntesis de BIMs mediante la alquilación de Friedel-Crafts del indol con TEB.

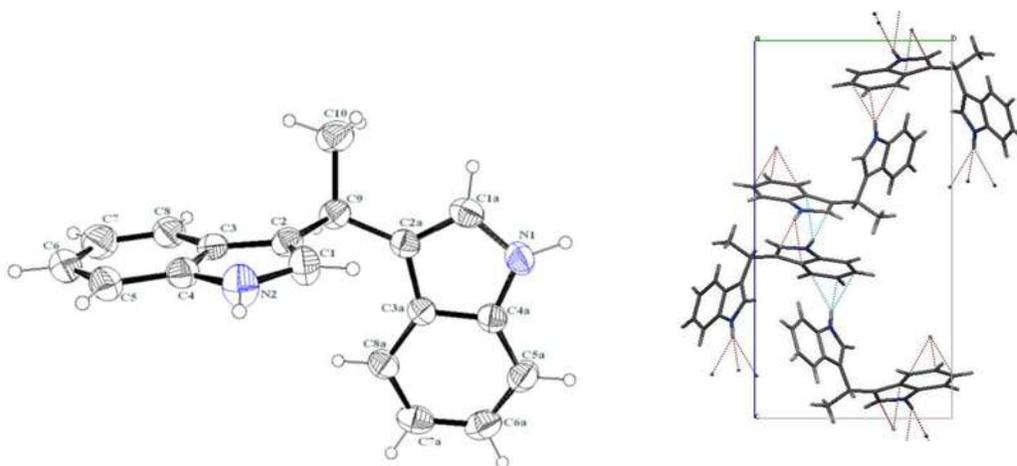
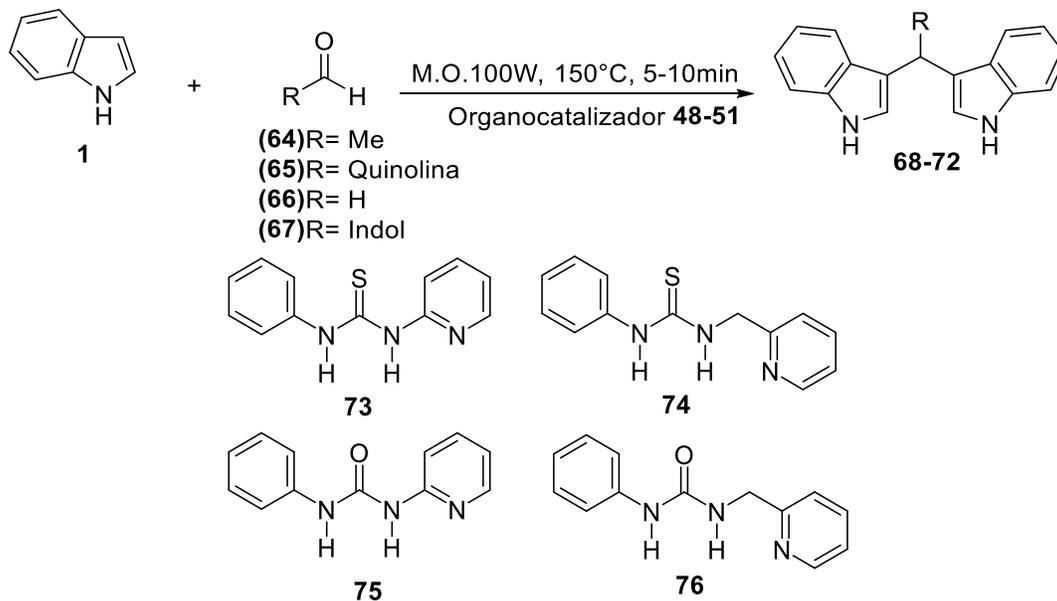


Figura 10. Rayos-X del vibrindol A.

Recientemente en 2017 se reportó²⁵ la síntesis de BIMs utilizando las ureas y tioureas bifuncionales **73-76** como organocatalizadores. La metodología se llevó a cabo en condiciones de reacción libres de disolvente y microondas en tiempos de 15 a 18 minutos. Los BIMs se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos a partir del indol y diferentes aldehídos. (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de BIMs utilizando ureas y tioureas bifuncionales como organocatalizadores.

5. JUSTIFICACIÓN

Los compuestos bisindólicos son estructuras importantes desde el punto de vista farmacológico, ya que algunos han demostrado tener potencial con actividad biológica como antibacterianos,²⁶ antimicóticos,²⁷ antiinflamatorios.²⁸ Esta amplia gama de aplicaciones ha dado como resultado el desarrollo de diversas metodologías para la obtención de estos compuestos; sin embargo, existen pocas referencias en la literatura sobre la obtención de BIMs a partir de iminas utilizando organocatálisis.

Una clase importante de organocatalizadores que actúan mediante la formación de enlaces por puente de hidrógeno; son las (tio)ureas ya que estas especies son capaces de donar dos enlaces por puente de hidrógeno por lo que son utilizados como ácidos de Brønsted en varias transformaciones orgánicas de interés, como la alquilación de Friedel-Crafts entre otras.

Debido a lo anterior, y considerando que existen pocos reportes sobre la síntesis de BIMs a partir de iminas utilizando organocatalizadores; en el presente proyecto como una continuación a previos trabajos en el grupo, se decidió explorar la síntesis BIMs empleando la metodología aquí descrita.

6. HIPÓTESIS

La capacidad de las tioureas para formar enlaces por puentes de hidrógeno, hace posible su participación como ácido de Brønsted activando sustratos carbonílicos o iminas, promoviendo la alquilación de Friedel-Crafts del indol, otorgando además la ventaja del uso de condiciones de reacción más económicas y amigables con el medio ambiente y aportando una nueva metodología para la síntesis de bis-indolilmetanos.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo General

- Obtener las iminas **2-4**, y explorar la reactividad de estos compuestos frente al indol en presencia del organocatalizador **5**.

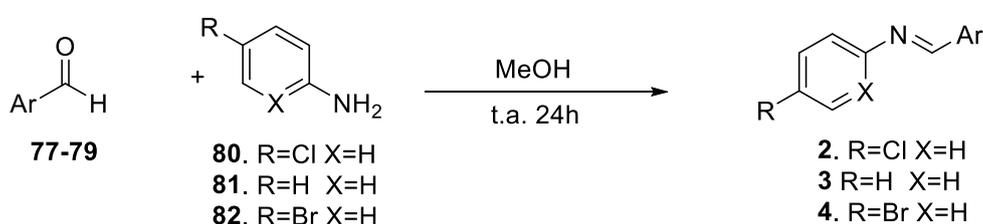
7.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar las bases de Schiff **2-4**.
- Sintetizar el organocatalizador **5**.
- Evaluar la actividad del organocatalizador **5** frente a la adición del indol con las iminas **2-4**.
- Caracterizar los compuestos obtenidos por métodos espectroscópicos.

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

8.1. Síntesis de las bases de Schiff

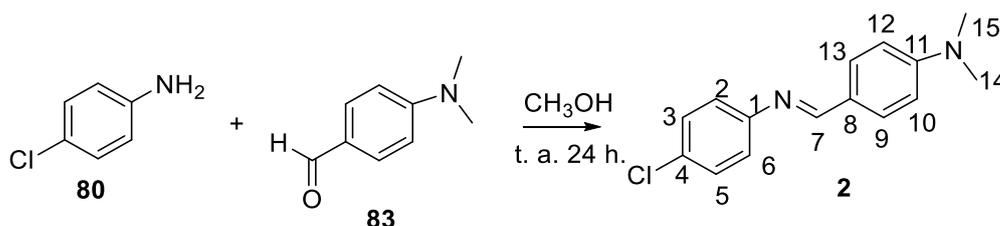
Continuando con el objetivo de realizar la síntesis de las bases de Schiff, se procedió a la preparación de las iminas **2-4** (Esquema 15) para usarlas como sustratos en reacciones de tipo Friedel-Craftts con el núcleo del indol. Las iminas **2-4** se obtuvieron en rendimientos del 58% al 91% a partir de la condensación de los aldehídos **77-79** con las aminas **80-82** en metanol a temperatura ambiente durante 24 horas (Tabla 1).



Esquema 15. Obtención de las iminas **85-88**.

Tabla 1. Estructura de las iminas 2-4 .		
<p>2 91%</p>	<p>3 59%</p>	<p>4 58%</p>

El compuesto **2** se obtuvo en 91% de rendimiento a partir de la reacción del *p*-cloro anilina y *N,N*-dimetilamino benzaldehído a temperatura ambiente en metanol por 24 h. (Esquema 16).



Esquema 16. Reacción del *p*-cloro anilina y *N,N*-dimetilamino benzaldehído.

En el espectro de IR (Figura 25, Ver Anexo) del compuesto **2** se observan las bandas de tensión en 2889 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones C-H de grupos metilo, en 669 cm^{-1} bandas de flexión C-Cl, en 1598 cm^{-1} vibración del C=N-, así como la banda en 1481 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones C-H. En el espectro de masas (Figura 28 del Anexo) baja resolución para este compuesto se observó el fragmento correspondiente al ion molecular de 258 uma.

En la Figura 11 se muestra el espectro de RMN de ^1H del *N, N*-dimetil-4-(4-clorofenil)-imino-metil-anilina (**2**), en donde la señal característica del hidrógeno imínico (H-7), se observa a frecuencias altas como una señal simple que integra un para uno en 8.28 ppm, en 7.75 ppm la señal doble con $J = 9.0\text{ Hz}$ que integra para dos hidrógenos se asignó a las posiciones 3 y 5, en 7.29 ppm la señal doble de doble con $J = 7.0, 9.0\text{ Hz}$ que integra para dos hidrógenos se asignó a las posiciones 9 y 13 esta señal mostró acoplamiento de tipo *orto*, en el experimento COSY (Figura 26) con otra señal doble en 7.11 ppm ($J = 8.8\text{ Hz}$) que integra para dos hidrógenos y asignada a las posiciones 10 y 12. En 6.72 ppm se encuentra una señal doble con $J = 9.0\text{ Hz}$ asignada a las posiciones 2, 6 y en 3.05 ppm la señal simple se asignó a las posiciones 14 y 15.

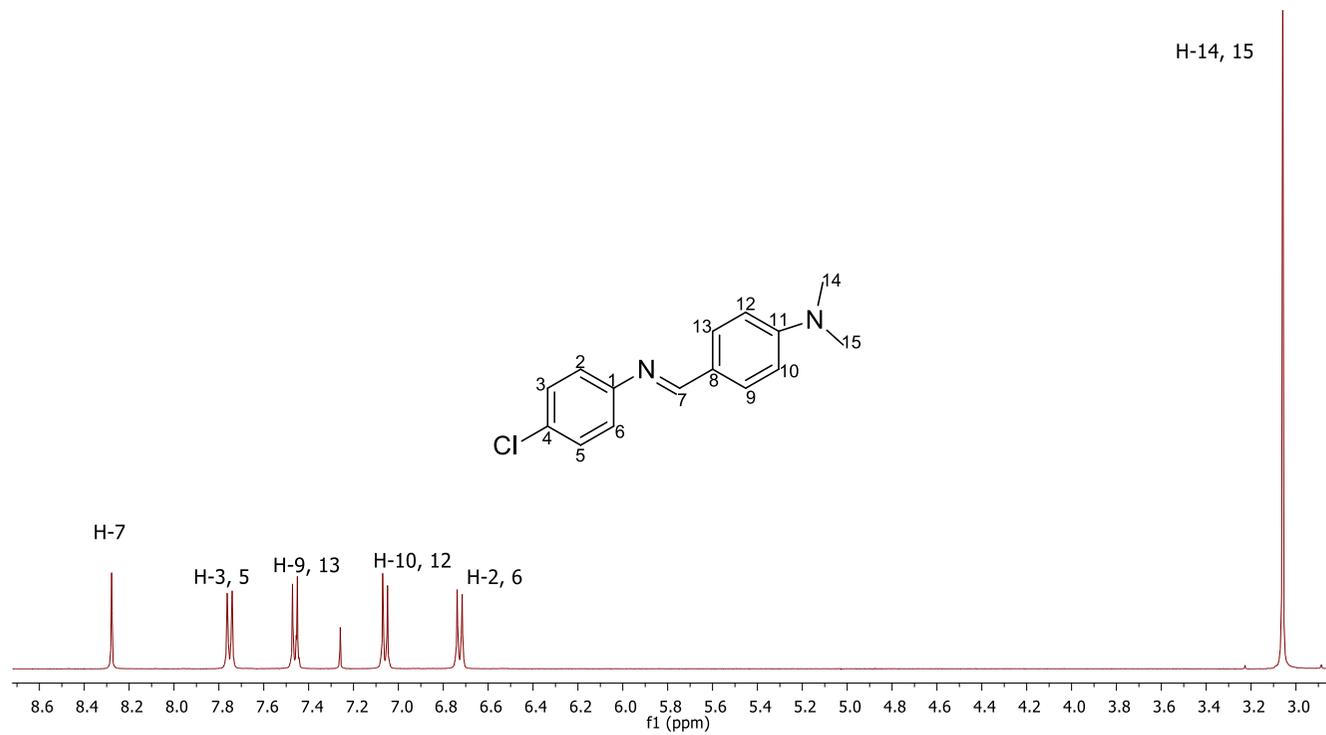


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) para el compuesto *N,N*-Dimetil-4-(4-clorofenil)-imino-metil-anilina (**2**) en CDCl₃.

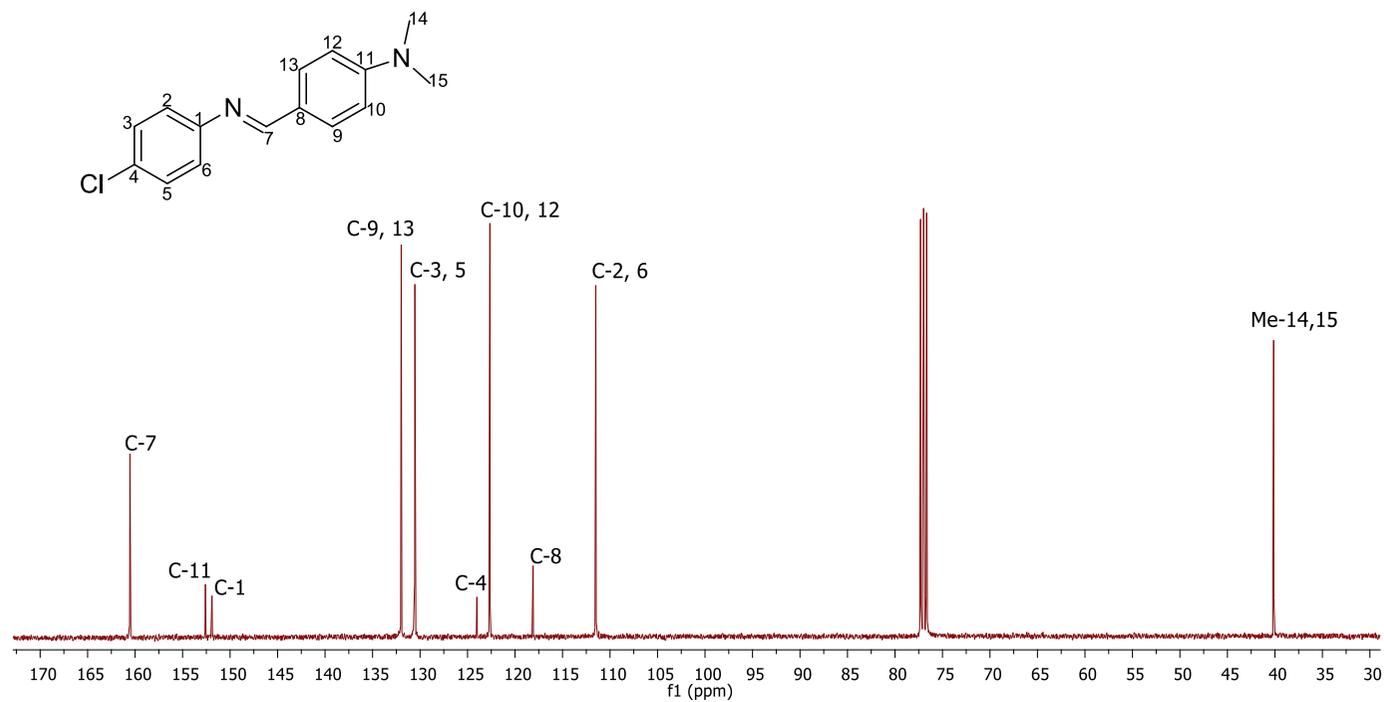


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) para el compuesto *N,N*-Dimetil-4-(4-clorofenil)-imino-metil-anilina (**2**) en CDCl_3 .

La estructura del compuesto **2** se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos-X. La cual fue reportada por nuestro grupo de trabajo.² Observando que la optimización de la reacción bajo la metodología aquí descrita se tiene un mejor rendimiento. (Figura 13).

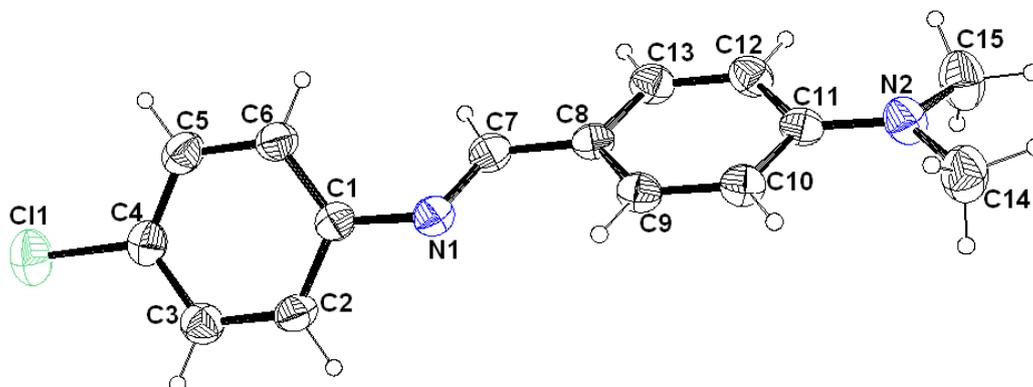
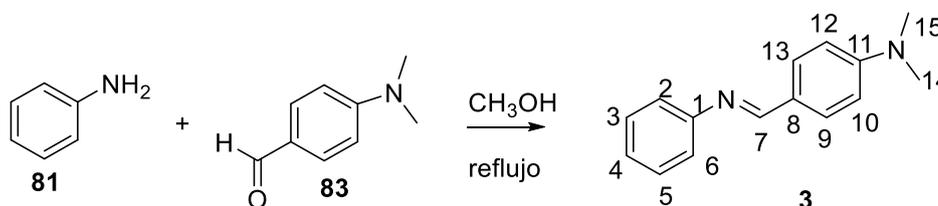


Figura 13. Diagrama ortep de **2** al 30% de probabilidad.

La imina **3** se preparó haciendo reaccionar la anilina y el *N,N*-dimetilamino benzaldehído en metanol a temperatura durante 24 h (Esquema 17). Este producto se obtuvo como un sólido amarillo con punto de fusión 95-97°C. El espectro de masas mostró el ion molecular en 224 uma. En el espectro de IR se observó en 1665 cm⁻¹ una banda de vibración asignada al enlace C=N.



Esquema 17. Reacción entre la anilina y el *N,N*-dimetilamino benzaldehído.

Para el compuesto *N,N*-Dimetil-4-fenilimino-metil-anilina (**3**) en la Figura 13 se muestra el espectro de RMN de ¹H en donde la asignación del protón imínico (H-7), encontrando a frecuencias altas una señal simple que integra para un hidrógeno en 8.32 ppm la cual presenta una correlación en el experimento HETCOR² con la señal en 160.31 ppm, en 7.77 ppm una señal doble con una *J* = 8.8 Hz que integra para dos hidrógenos se asignó a la posición 9 y 13, mientras que en 7.36 ppm la señal doble de doble con *J* = 6.8, 8.4 Hz que integra para dos hidrógenos se asignó a las posiciones 2 y 6 adicionalmente en el experimento COSY² se observa el acoplamiento de esta señal con la señal doble de dobles en 7.18 ppm con *J* = 0.4, 7.2 Hz que integra para tres hidrógenos asignada a las posiciones 3, 4 y 5, en 6.73 ppm la señal doble con *J* = 8.8

Hz se asignó a las posiciones 10 y 12 mientras que en 3.05 ppm la señal simple asignada para las posiciones 14 y 15 mostró correlación en el experimento HETCOR² con sus respectivos carbonos de grupos metilo en 40.17 ppm

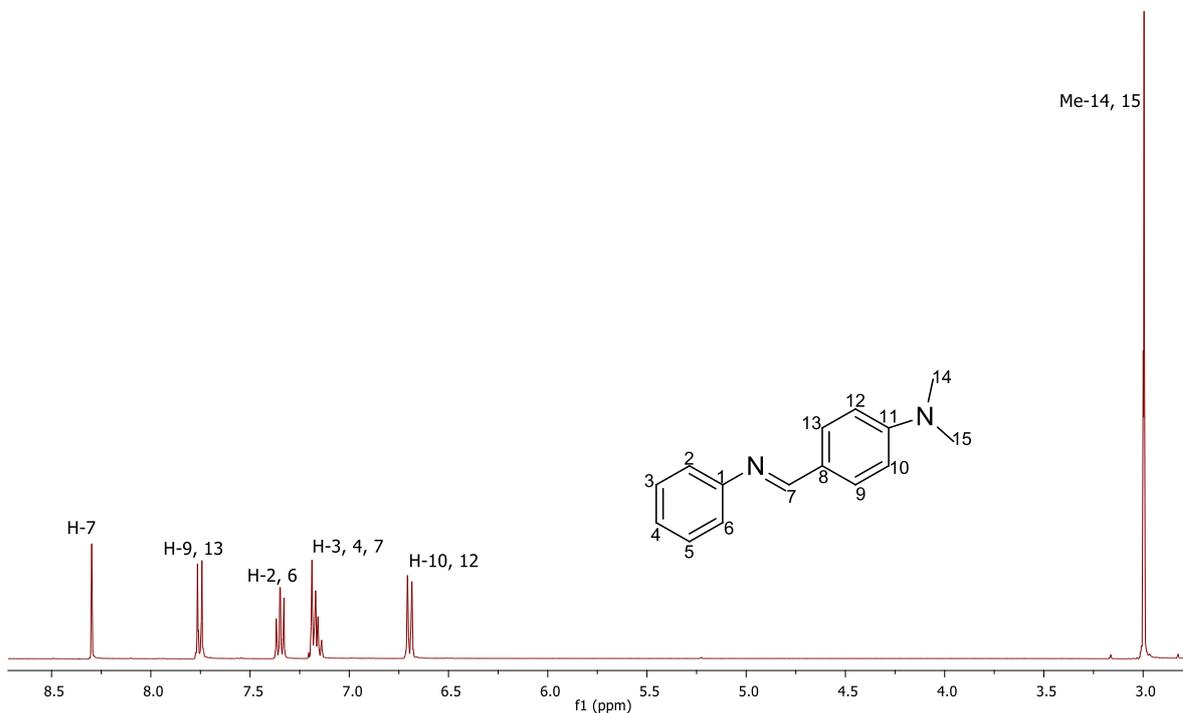


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) para el compuesto *N,N*-Dimetil-4-fenilimino-metil-anilina (**3**) en CDCl₃.

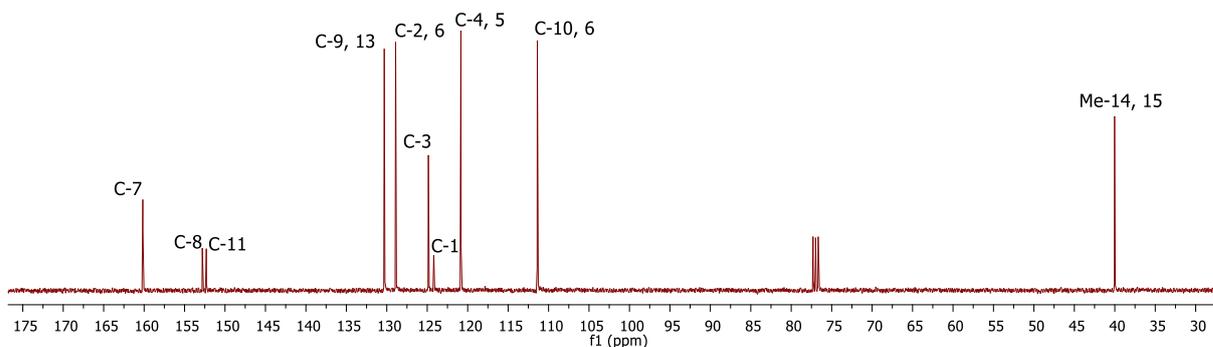
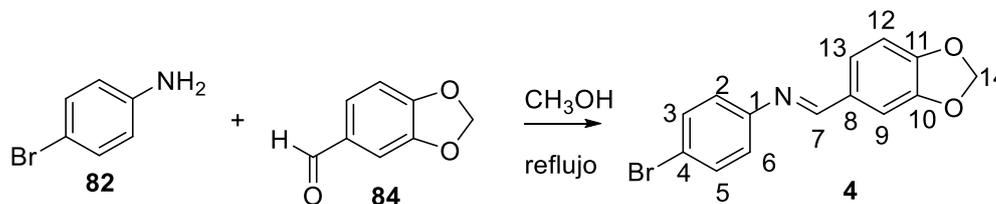


Figura 15. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) para el compuesto *N,N*-Dimetil-4-fenilimino-metil-anilina (**3**) en CDCl₃.

El compuesto **4** se obtuvo mediante el tratamiento de la *p*-bromoanilina y el piperonal en metanol a temperatura ambiente durante 24 h (Esquema 18). Este producto se obtuvo como un sólido morado con punto de fusión de 106-108 °C.



Esquema 18. Reacción entre la *p*-bromoanilina y el piperonal.

En el espectro de infrarrojo (Figura 33 del Anexo) se pueden observar las vibraciones para los enlaces de la molécula. Del cual se puede observar en 2899 cm^{-1} las vibraciones de tensión del C-H, en 1621 cm^{-1} la banda correspondiente al enlace C-O de la molécula, en 1483 cm^{-1} bandas de vibración correspondientes a C-H, en 1263 cm^{-1} la banda de enlace C-N y en 605 cm^{-1} se tiene una banda de vibración correspondiente a C-Br. En el espectro de masas (Figura 32) de baja resolución llevado a cabo por el método de impacto electrónico se encontró el ion molecular en 304 uma.

En la Figura 16 se muestra el espectro de RMN de ^1H de 4-Bromo benzo-1,3-dioxol-5-metilen-anilina (**4**), en donde se observa a frecuencias altas la señal simple que integra para un hidrógeno en 8.28 ppm asignada al protón imínico (H-7); en 7.46 ppm una señal doble con $J = 8.4\text{ Hz}$ que integra para tres hidrógenos asignada a las posiciones 3, 5 y 9, la cual en el experimento COSY (Figura 30 del Anexo) mostró la correlación a 3 enlaces con las señales en 7.04 ppm con $J = 8.8\text{ Hz}$ y en 7.25 ppm con $J = 1.4, 8.0\text{ Hz}$ de las posiciones 2, 6 y 13 respectivamente. En 6.87 ppm la señal doble con una $J = 8.0\text{ Hz}$ se asignó a la posición 12 y en 6.03 ppm la señal simple se asignó a la posición 14.

El espectro de ^{13}C (Figura 17) mostró las 14 señales esperadas. La señal en 159.71 ppm se asignó al carbono 7, en 132.10 ppm se puede observar con la ayuda del experimento HETCOR (Figura 31 del Anexo) la correlación de los carbonos 6 y 12 con las señal en 7.04 ppm, en 125.95 ppm la señal correspondiente al carbono de la posición 13 también mostró correlación con el H-13 en 7.25 ppm. También se observaron las correlaciones de los carbonos en 122.57 ppm, 108.21 ppm y en 101.64 ppm con sus respectivos hidrógenos 2, 3, 9 y 14.

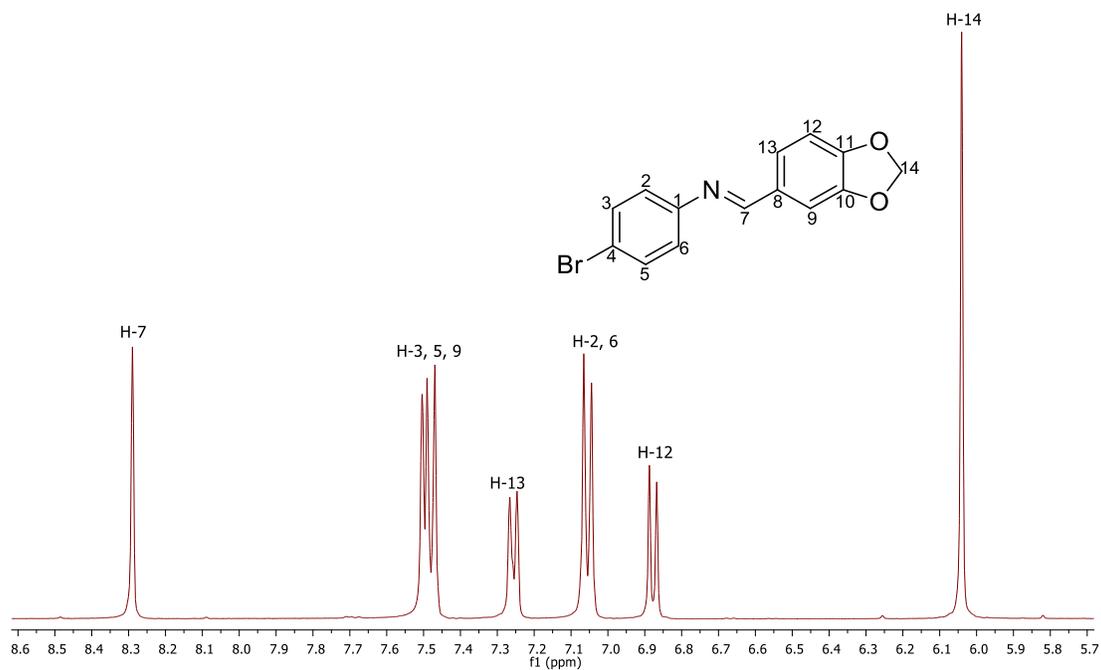


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) para el compuesto de 4-Bromo benzo-1,3-dioxol-5-metilen-anilina (**4**) en CDCl_3 .

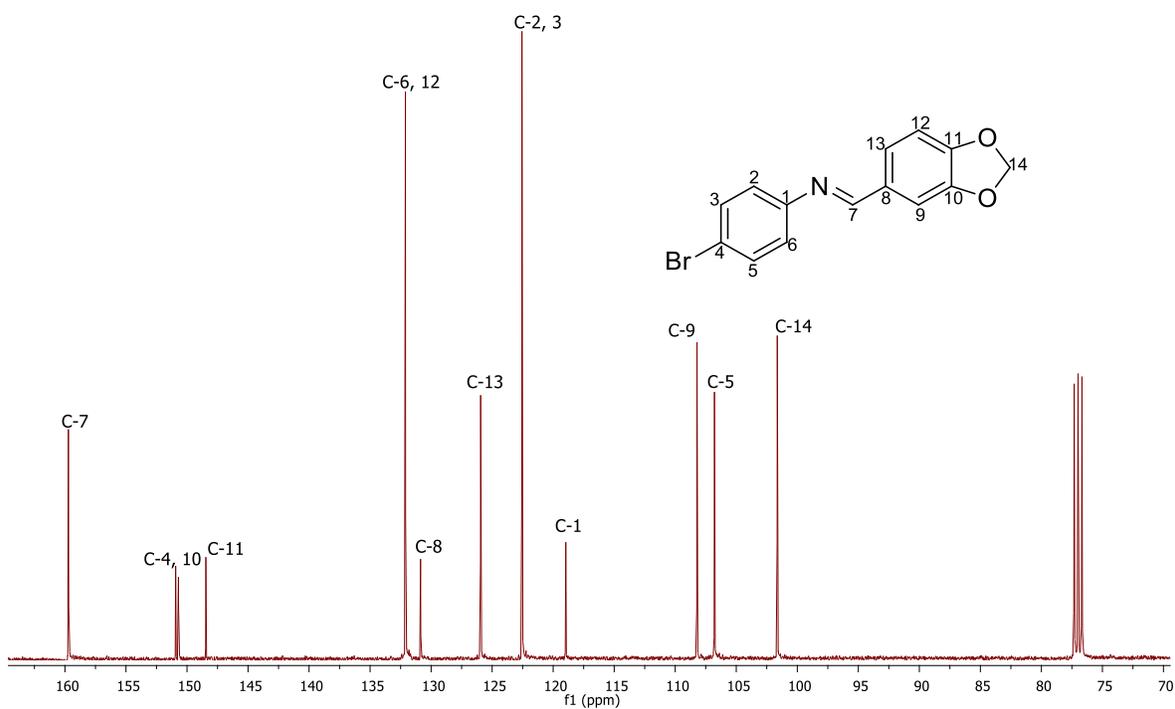


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) para el compuesto de 4-Bromo benzo-1,3-dioxol-5-metilen-anilina (**4**) en CDCl_3 .

Por otro lado; los sistemas bifuncionales se diseñan con dos funciones diferentes y complementarias para que puedan potenciar de una manera simultánea la nucleofilia y la electrofilia en los dos reactivos; las tioureas con un sustituyente nitrogenado adicional constituyen el ejemplo más representativo de organocatalizadores bifuncionales efectivos, y ejercen la activación dual mediante una red de enlaces de hidrógeno con los reactivos en un estado de transición altamente ordenado, que resulta de la proximidad de las funcionalidades ácida y básica en el mismo fragmento, por tal motivo en este trabajo se decidió utilizar un organocatalizador bifuncional, seleccionando el que contiene el grupo CF_3 en el fragmento aromático, este grupo favorece la acidez de los hidrógenos de la tiourea, y por tanto la activación del electrófilo; el fragmento piridínico proporciona la parte básica del catalizador y activa al nucleófilo (Figura 18).

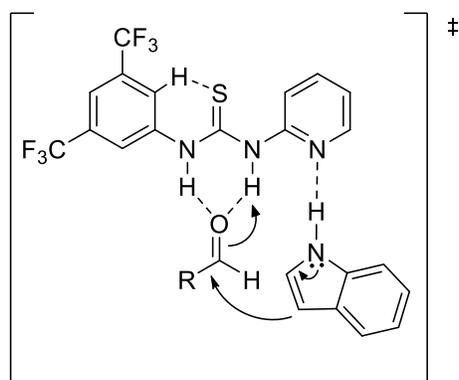
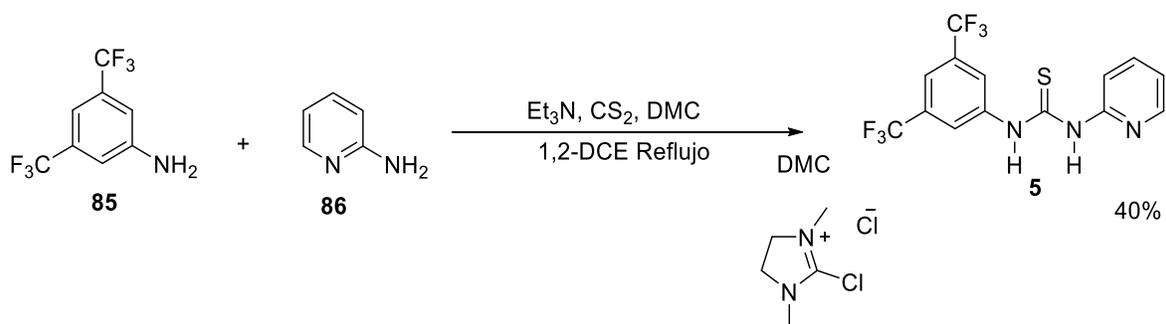


Figura 18. Estructura del estado de transición.

8.2. Síntesis de un organocatalizador

Considerando lo anterior, se llevó a cabo la síntesis de la tiourea **5** (Esquema 19), para ello se hicieron varios ensayos de la condensación cruzada de las aminas **85** y **86** con disulfuro de carbono. Por ejemplo, la reacción se llevó a cabo en ausencia de DMC, también en ausencia de Et_3N , sin observar la formación del compuesto deseado, también se hicieron variaciones en la temperatura y el disolvente, encontrando que al utilizar un equivalente de CS_2 , 3 equivalentes de trietilamina, 1 equivalente de DMC en 1,2-DCE como disolvente se formaba la tiourea **5** en 40% de rendimiento. La caracterización del compuesto **5** se llevó a cabo mediante los análisis espectroscópicos de RMN (^1H , ^{13}C) e IR.



Esquema 19. Síntesis de la tiourea **5**.

En la Figura 19 se muestra el espectro de RMN de ^1H para **5** donde podemos observar las señales características para los NH en 14.21 ppm y 9.23 ppm, en 8.30 ppm se encuentra una señal doble de doble con una $J = 5.1, 1.3$ Hz asignada al H-11, en 8.26 ppm encontramos una señal simple que integra para dos protones asignada a los H-4 y H-8, en 7.77 ppm una señal múltiple se asignó a H-13, en 7.74 ppm una señal simple se asignó a H-6, la señal doble de doble de doble con $J = 6.2, 5.1, 1.0$ Hz en 7.10 ppm se asignó a H-12 mientras que la señal en 6.94 ppm que integra para un hidrógeno corresponde a H-14.

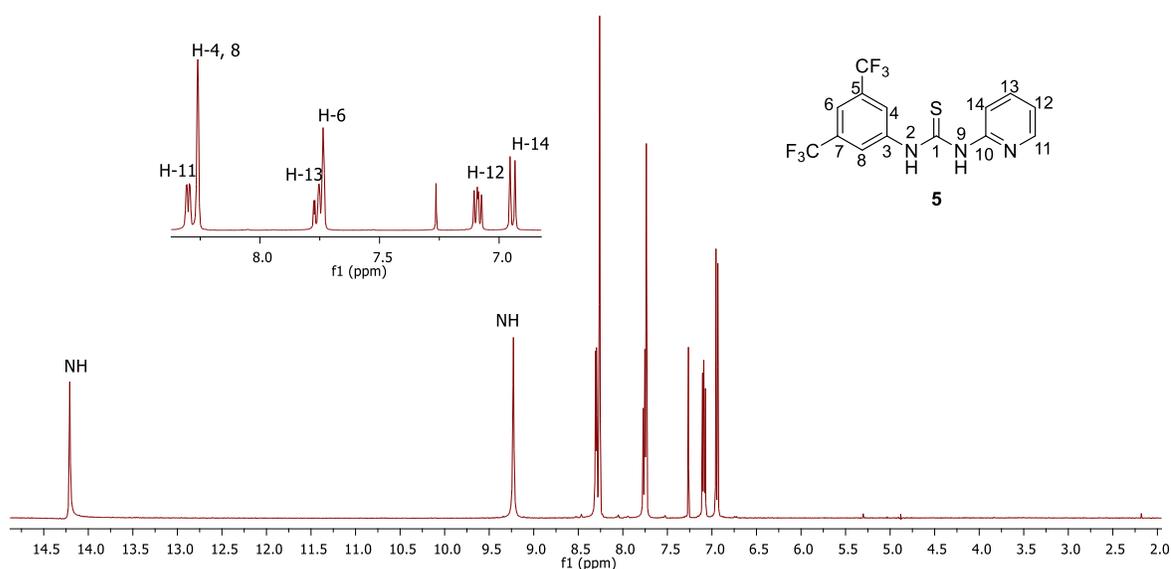
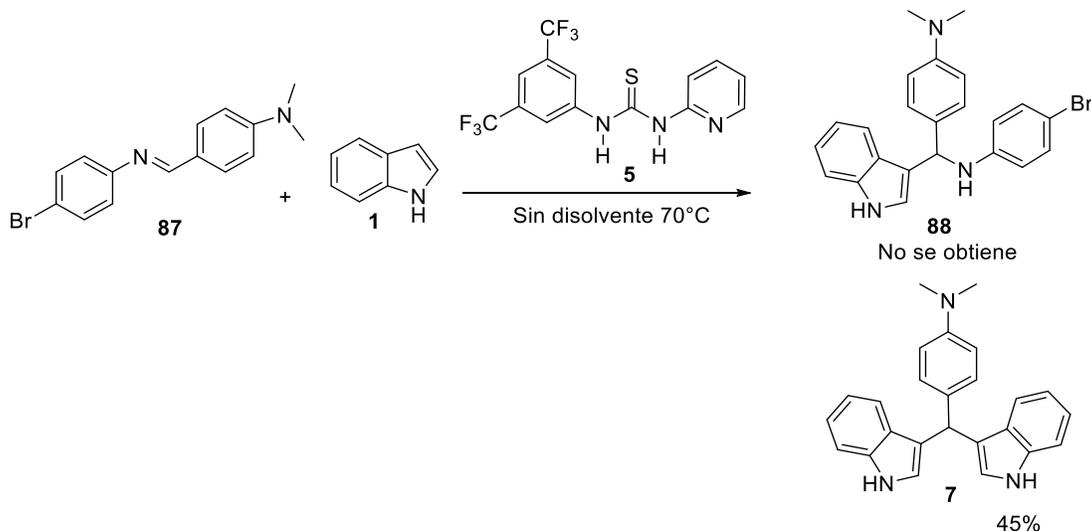


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de **5** en CDCl_3 .

Posteriormente la reactividad de las iminas **2-4** se evaluó en presencia de 20% mol del organocatalizador **5** y el indol en calentamiento a 70°C sin disolvente (Esquema 20).

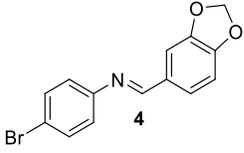
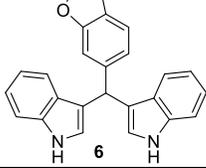
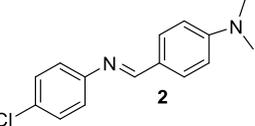
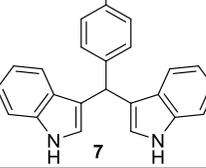
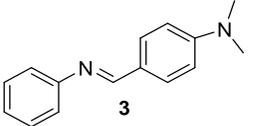
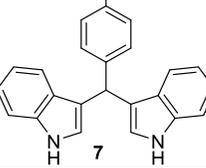
Cabe mencionar que bajo estas condiciones de reacción se esperaba obtener el producto alquilado **89**, sin embargo, con el uso de esta metodología se encontró la formación del BIM **7** en 45% de rendimiento después de la purificación del crudo de reacción por columna cromatográfica. Adicionalmente se realizaron diferentes ensayos variando la temperatura e incluso probando condiciones a 0°C, sin observar la formación del producto **89**.



Esquema 20. Uso de la tiourea **5** con el indol y la imina **87**.

Después de analizar que en presencia de las iminas **2-3** se obtiene el BIM **7**, se decidió explorar la reactividad de las iminas **2-4**, los resultados se describen en la Tabla 4. Destacando que bajo este método los BIMs **6-7** se obtienen en rendimientos buenos si los comparamos con los encontrados cuando se utilizan ureas como catalizadores en la alquilación de indol con aldehídos.²⁵ Con estos resultados se hizo una búsqueda en la literatura encontrando que en 1999 se reportó que los $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ catalizan la sustitución electrófila del indol con una variedad de iminas en medios próticos, proporcionando predominantemente las indolilaminas del tipo **88**, acompañadas de la formación de BIMs en trazas como subproductos.

Tabla 2. Obtención de los BIMs **6-7** vía alquilación del indol con iminas en presencia de **5**.

Reacción	Iminas	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento %
1	 4	24	 6	64
2	 2	24	 7	51
3	 3	24	 7	45
<p>Nota: Los rendimientos fueron determinados después de la purificación mediante cromatografía en columna. Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente de la imina 2-4, 2 equivalentes de indol, utilizando 20% mol del catalizador 5 durante un tiempo de 24 h.</p>				

8.3. Uso de la tiourea en la síntesis de BIMs

Los BIMs **6-7** fueron caracterizados mediante los análisis espectroscópicos de RMN de una y dos dimensiones e IR. La asignación estructural de algunos compuestos también se realizó por comparación con los datos ya reportados.²⁵

El compuesto **6** se obtuvo en forma de sólido rojo. El espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ (Figura 20) muestra en 7.8 ppm una señal simple característica de los NH, en 7.3 ppm se observa una señal doble y una *J* = 8.2 Hz correspondiente a los H-7, alrededor de 7.3 ppm se encuentra una señal doble con *J* = 7.9 Hz asignada a los H-4, cerca de 6.72 ppm se encuentra una señal doble con *J* = 7.7 Hz asignada a los H-11, 13. En 6.98 ppm se asignó la

señal doble de doble con $J = 0.7$ y 7.3 Hz a H-5, la señal doble de doble con $J = 0.7$, 7.3 Hz en 7.16 ppm corresponde a H-6, cerca de 6.8 ppm observamos una señal doble asignada a los H-10 y H-14, otra señal doble de doble con $J = 1.8$, 0.8 Hz en 6.6 ppm se asignó al H-2. La señal simple en 5.8 ppm se asignó al metino H-8.

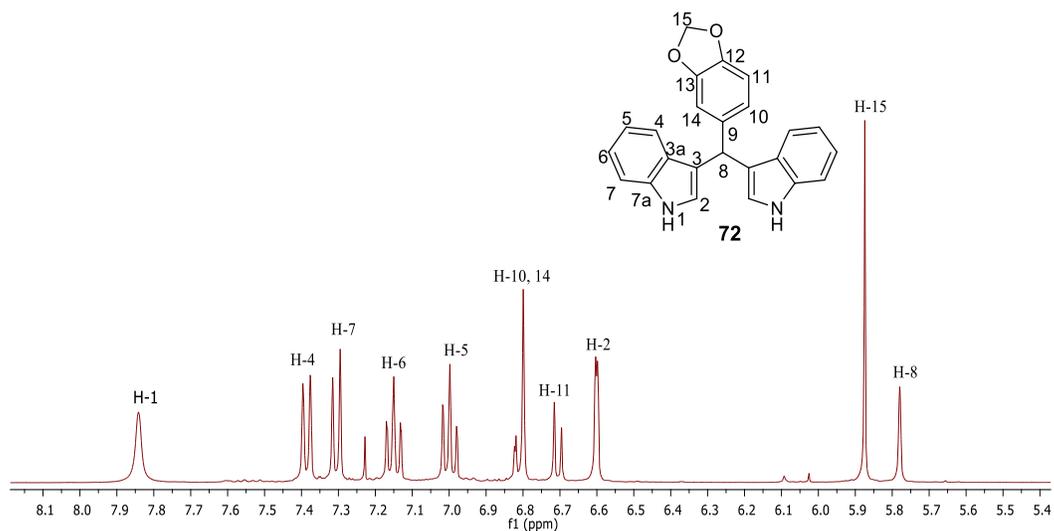


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **6** a 400 MHz en CDCl_3 .

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 20) del compuesto **6** muestra en 138.1 ppm la señal del carbono cuaternario base de amina C-12, en 147.4 ppm se asigna una señal para carbono cuaternario que corresponde a C-9, alrededor de 107.9 y 145.7 ppm se encuentran los carbonos metínicos del anillo de benceno C-11, 13 y C-10, 14; el C-8 característico de los BIMs aparece en 39.8 ppm. Los carbonos metínicos del fragmento indol C-2, C-5, C-7, C-6 y C-4 se asignaron con ayuda del experimento HETCOR (Figura 39, Ver anexo) en 123.4 ppm, 121.9 ppm, 120.1 ppm, 119.2 ppm y 110.2 ppm respectivamente; las señales observadas en 136.4 ppm, 132.8 ppm, y 120.4 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-7a, C-3a y C-3. Finalmente en 40.3 ppm se encuentra la señal que corresponde a los metilos 15 y 16.

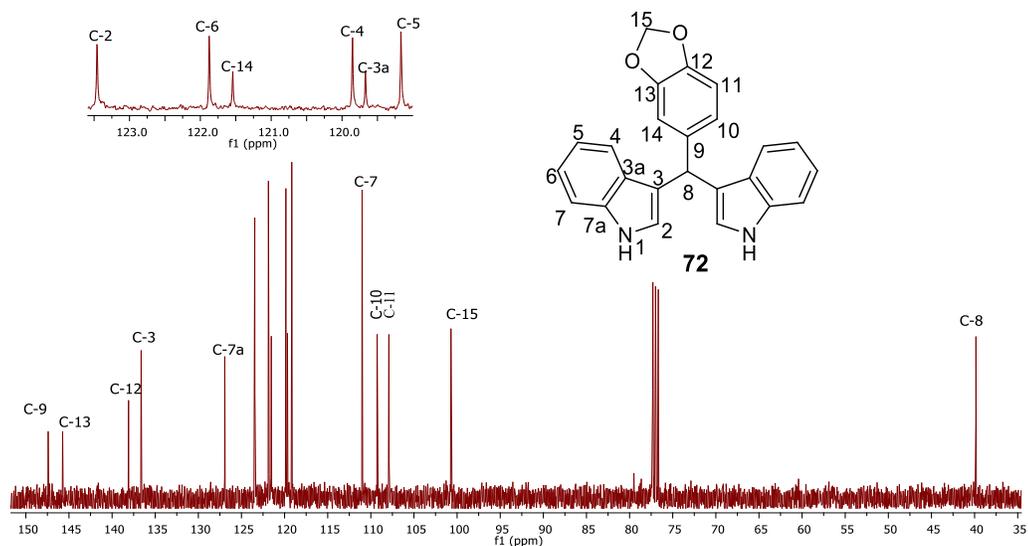


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **6** a 100 MHz en CDCl_3 .

En el espectro de IR (Figura 40) del compuesto **6** se observan las bandas de tensión en 3294 cm^{-1} correspondiente a NH, en 2913 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones C-H de grupos metilo, en 1682 cm^{-1} vibración del C=C. En el espectro de masas (Figura 41 del Anexo) baja resolución para este compuesto se observó el fragmento correspondiente al ion molecular de 366 uma.

El compuesto **7** se obtuvo en forma de sólido rojo. El espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 (Figura 22) muestra en 7.8 ppm una señal simple característica de los NH, en 7.4 ppm se observa una señal doble y una $J = 7.9\text{ Hz}$ correspondiente a los H-7, alrededor de 7.3 ppm se encuentra una señal doble con $J = 8.2\text{ Hz}$ asignada a los H-4, cerca de 7.2 ppm se encuentra una señal doble con $J = 8.6\text{ Hz}$ asignada a los H-11, 13. En 7.1 ppm se asignó la señal doble de doble con $J = 0.7$ y 7.3 Hz a H-5, la señal doble de doble con $J = 0.7$, 7.3 Hz en 6.9 ppm corresponde a H-6, cerca de 6.8 ppm observamos una señal doble asignada a los H-10 y H-14, otra señal doble de doble con $J = 2.3$, 0.8 Hz en 6.6 ppm se asignó al H-2. La señal simple en 5.8 ppm se asignó al metino H-8, mientras que la localizada en 2.9 ppm con integral para seis protones corresponde al Me-15 y el Me-16.

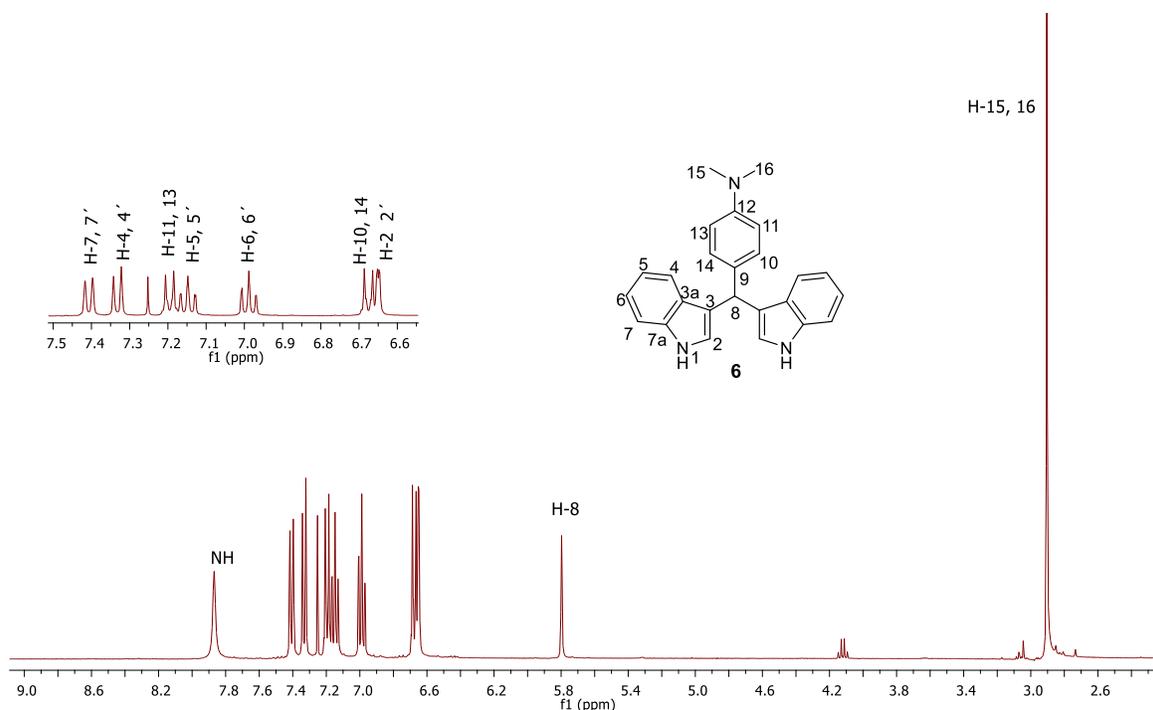


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de **7** en CDCl_3 .

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23) del compuesto **7** muestra en 150.4 ppm la señal del carbono cuaternario base de amina C-12, en 127.5 ppm se asigna una señal para carbono cuaternario que corresponde a C-9, alrededor de 129.5 y 112.4 ppm se encuentran los carbonos metínicos del anillo de benceno C-11, 13 y C-10, 14; el C-8 característico de los BIMs aparece en 38.5 ppm. Los carbonos metínicos del fragmento indol C-2, C-5, C-7, C-6 y C-4 se asignaron con ayuda del experimento HETCOR (Figura 46, Ver anexo) en 123.4 ppm, 121.9 ppm, 120.1 ppm, 119.2 ppm y 110.2 ppm respectivamente; las señales observadas en 136.4 ppm, 132.8 ppm, y 120.4 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-7a, C-3a y C-3, finalmente en 40.3 ppm se encuentra la señal que corresponde a los metilos 15 y 16.

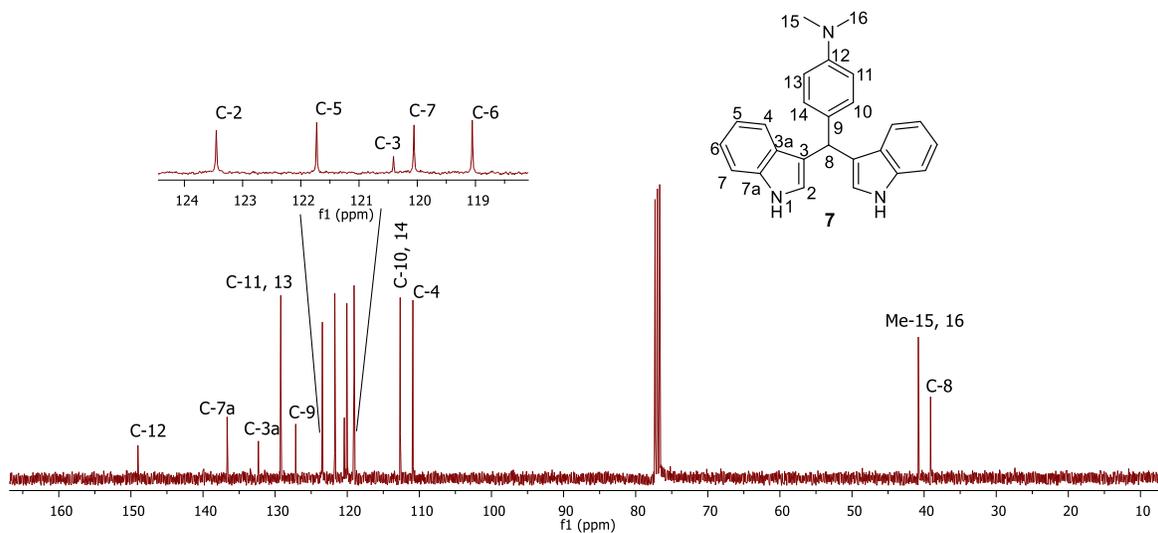


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **7** a 100 MHz en CDCl_3 .

En el espectro de IR (Figura 44) del compuesto **7** se observan las bandas de tensión en 2913.82 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones C-H de grupos metilo, en 1682.63 cm^{-1} vibración del C=C. En el espectro de masas (Figura 45 del Anexo) baja resolución para este compuesto se observó el fragmento correspondiente al ion molecular de 322 uma .

En el caso del compuesto **7** se obtuvieron cristales adecuados para su estudio mediante difracción de Rayos X de monocristal lo cual permitió confirmar la estructura. (Figura 24)

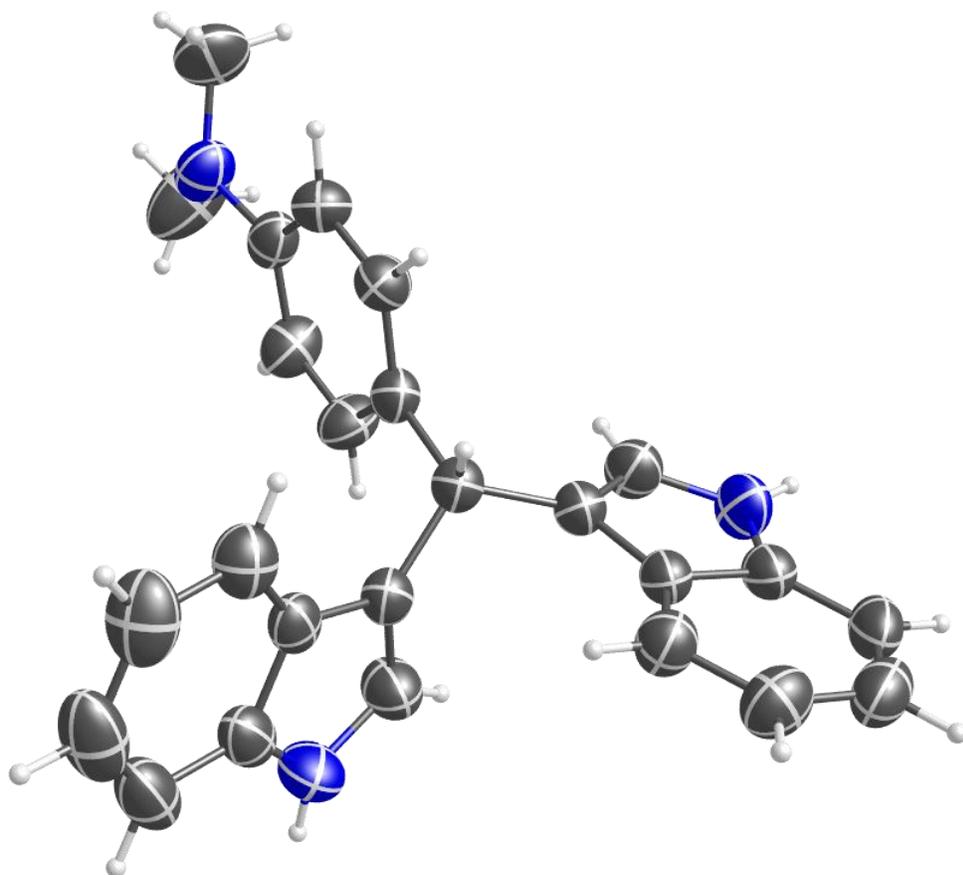


Figura 24. Diagrama ortep de 7 al 30% de probabilidad.

8. CONCLUSIONES

La obtención de la tiourea **5** se llevó a cabo en un solo paso a partir de la 3,5-trifluorometilanilina (**86**) con la 2-aminopiridina (**87**) en presencia de disulfuro de carbono.

Se logró la síntesis de los BIMs **6-7** a partir del indol con diferentes iminas, poniendo de manifiesto la utilidad organocatalítica de la tiourea **5** y aportando una nueva metodología para la obtención de estos compuestos, en condiciones suaves de reacción obteniendo rendimientos moderados.

Los resultados encontrados demuestran que la tiourea **5** favorece la obtención de los BIMs **6-7**, empleando esta nueva metodología como una estrategia de síntesis sumada a las ensayadas en el grupo bajo las diferentes metodologías descritas.

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C , y los experimentos en dos dimensiones, IR.

9. PARTE EXPERIMENTAL

9.1. Instrumentación y reactivos

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS10 empleando la técnica ATR. Los datos se expresan en números de onda (ν cm⁻¹) para los máximos principales de absorción.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de (¹H, ¹³C, HETCOR, Y COSY) se determinaron en los espectrofotómetros Varian Mercury Plus 400 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna para ¹H y ¹³C. Las muestras fueron disueltas en CDCl₃ o Acetona-d₆.

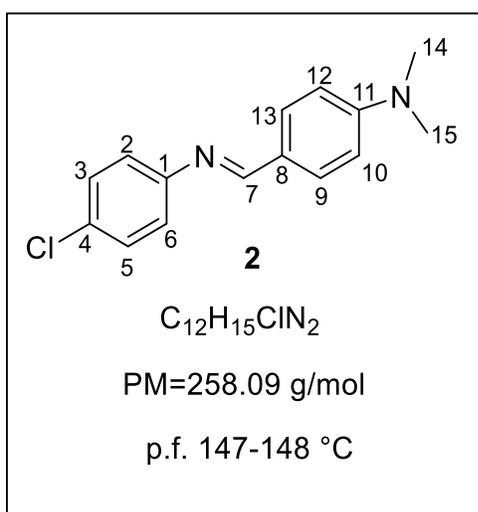
Los disolventes y reactivos se compraron de la casa comercial Aldrich.

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasmas (4 cm x 2 cm) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor soportada en placas de aluminio, provistos además de un factor de revelado F254. El revelado de las cromatoplasmas se realizó con una lámpara de luz ultravioleta a 254 nm. La separación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna, empacadas con sílica gel (70-230 Mesh).

9.2. Metodología general para la preparación de las iminas

En un matraz balón de 10mL se hizo a reaccionar 1 equivalente de las diferentes aminas con los diferentes aldehídos (1 equivalente), en 5 ml de Metanol, la reacción se dejó con agitación magnética, a temperatura ambiente por 24 h. Terminado el tiempo de reacción se eliminó el disolvente posteriormente el sólido obtenido se lavó con la mínima cantidad de metanol y se obtuvo el producto.

9.3. *N,N*-Dimetil-4-(4-clorofenil)-imino-metil-anilina (**2**)



Siguiendo la metodología general para la preparación de iminas se colocaron 200 mg (1 equivalente) de *N,N*-dimetilamino benzaldehído y 220 mg (1 equivalente) de *p*-cloroanilina (**80**), el compuesto **2** se obtuvo en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 91% después de su purificación por cristalización.

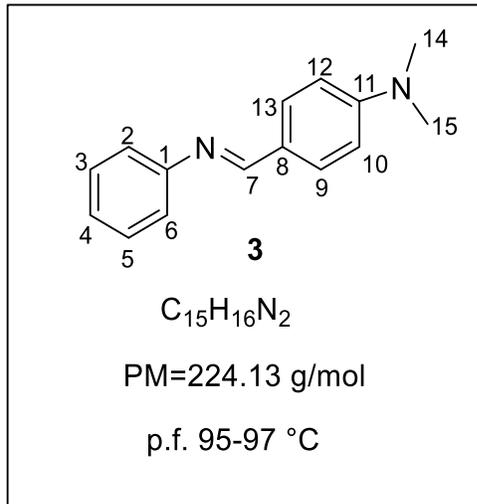
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.28 (1H, s, H-7), 7.75 (2H, d, $J= 9.0$ Hz, H-3, H-5), 7.29 (2H, dd, $J= 7.0, 9.0$ Hz, H-9, H-13), 7.11 (2H, dd, $J= 9.0$ Hz, H-10, H-12), 6.72 (2H, d, $J= 9.0$ Hz, H-2, H-6), 3.05 (6H, s, Me-14, Me-15).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 160.5, (C-7), 152.6 (C-4), 151.4 (C-1), 130.5 (C-3, C-5), 130.3 (C-8), 129.0 (C-9, C-13), 124.0 (C-11), 122.2 (C-10, C-12), 111.5 (C-2, C-6), 40.1 (Me-14, Me-15).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 2889 (C-H), 1598 (C=N), 1481(C-H), 669 (C-Cl).

EMIE (70eV) m/z :[M] $^+$ 258.04 (100).

9.4. *N,N*-Dimetil-4-fenilimino-metil-anilina (**3**)



Siguiendo la metodología general para la preparación de iminas se colocaron 200 mg (1 equivalente) de *N,N*-dimetilamino benzaldehído y 125 mg (1 equivalente) de anilina (**81**), el compuesto **3** se obtiene en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 59% después de su purificación por cristalización.

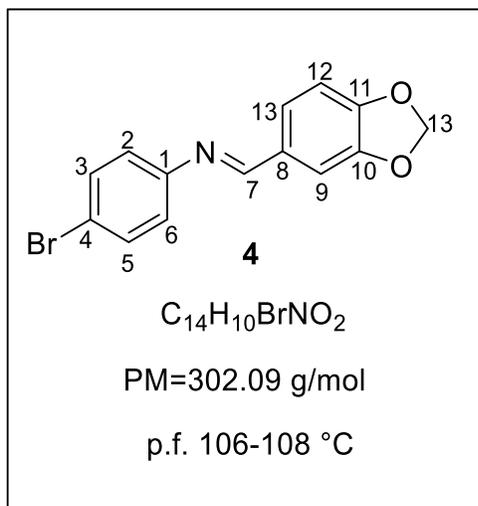
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.32 (1H, s, H-7), 7.77 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-9, H-13), 7.36 (2H, dd, J = 6.8, 8.4 Hz, H-2, H-6), 7.18 (3H, dd, J = 0.4, 7.2 Hz, H-3, H-4, H-5), 6.73 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-10, H-12), 3.05 (6H, s, Me-14, Me-15).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 160.3, (C-7), 152.9 (C-8), 152.4 (C-11), 130.4 (C-9, C-13), 129.0 (C-2, C-6), 124.9 (C-3), 124.3 (C-1), 120.9 (C-4, C-5), 111.5 (C-10, C-6), 40.1 (Me-14, Me-15).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 2909 (C-H), 1665 (C=N), 1587 (C-C), 1431 (C-H).

EMIE (70eV) m/z : $[M]^+$ 224.05 (100).

9.5. 4-Bromo benzo-1, 3-dioxol-5-metilen-anilina (4)



Siguiendo la metodología general para la preparación de iminas se colocaron 200 mg (1 equivalente) de piperonal y 220 mg (1 equivalente) de *p*-bromoanilina (**82**), el compuesto **4** se obtuvo en forma de sólido morado en un rendimiento del 58% después de su purificación por cristalización.

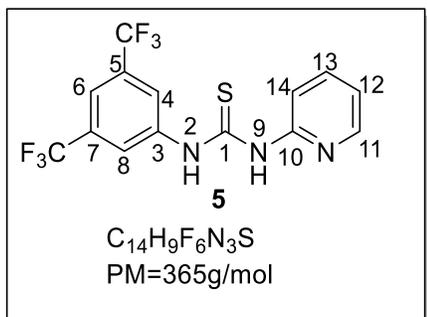
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.28 (1H, s, H-7), 7.46 (3H, d, $J= 8.4$ Hz, H-9, H-3, H-5), 7.25 (1H, dd, $J= 1.4, 8.0$ Hz, H-13), 7.04 (2H, d, $J= 8.8$ Hz, H-2, H-6), 6.87 (1H, d, $J= 8.0$ Hz, H-12), 6.03 (2H, s, H-14).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 159.7, (C-7), 150.9 (C-4), 150.7 (C-10), 148.4 (C-11), 132.1 (C-6, C-12), 130.8 (C-8), 125.9 (C-13), 122.5 (C-2, C-3), 118.9 (C-1), 108.2 (C-9), 106.7 (C-5), 101.6 (C-14).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 2889 (C-H), 1621 (C=N), 1483(C-H), 605 (C-Br).

EMIE (70eV) m/z : $[M]^+204.9$ (100).

9.6. Síntesis de 1- (3,5-bis (trifluorometil) fenil) -3- (piridin-2-il) tiourea. (5)



En un matraz de balón de 25 ml provisto de agitación magnética, se adicionaron 100 mg (1.06 mmol) de la 2-amino piridina (**86**), 5 ml de 1,2-DCE y 242.97 mg (1.06mmol) de 3,5-trifluorometilanilina (**85**), posteriormente se adiciono 0.06 ml de CS₂ y 0.3 ml de Et₃N la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a reflujo por 12 h. Al término de la reacción el crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase móvil mezcla hexano/ACOEt 98/2, obteniendo 44 mg del producto **5** como un sólido blanco en 40% de rendimiento.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.21 (1H, ancha, H-9), 9.23 (1H, ancha, H-2), 8.30 (1H, dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, H-11), 8.26 (2H, s, H-4, H-8), 7.77 (2H, d, *J* = 1.6, 0.8Hz, H-13), 7.74 (1H, s, H-6), 7.10 (1H, dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, H-12), 6.94 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H-14).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 179.1, (C=S), 152.8 (C-10), 145.6 (C-11), 139.8 (C-3), 139.4 (C-13), 131.8 (CF₃), 125.4 (C-4, C-8), 121.7 (C-5, C-7), 119.2 (C-6), 118.9 (C-12), 112.6 (C-14).

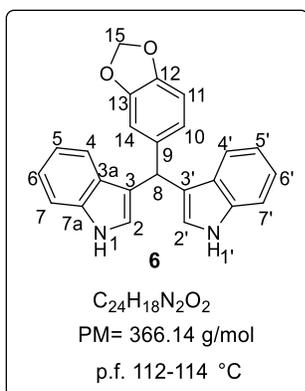
IR ν_{max}cm⁻¹(ATR): 3172 (NH), 3037 (C-H), 1594 (C=C), 1547 (NH), 1188 (C=S).

EMIE (70eV) m/z: [M]⁺ (C₉H₅F₆NS) 272.0 (10), 270.03 (100), 229.03 (60), 163.01 (20).

9.7. Procedimiento general para la síntesis de BIMs

En un matraz balón de 10 ml provisto de agitación magnética, se adicionaron 100 mg de indol (**1**) (2 equivalentes), 1 equivalente de la imina **2-4** y 20% mol del organocatalizador (**5**), la reacción se llevó a cabo a 60 °C durante un periodo de 24 h. Posteriormente el crudo de reacción se impregnó con sílica gel para realizar la purificación mediante cromatografía en columna, utilizando como fase móvil diferentes mezclas de hexano/AcOEt obteniendo los bis(indolil)metanos correspondientes.

9.8. Síntesis del 5-(bis(3-indolil)metil)benzo[1,3]dioxol (**6**)



Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**1**) y 64 mg (1 equivalente) de la imina (**4**), el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el compuesto **6** en forma de sólido rojo en un rendimiento del 64% cuando se utiliza **4** y un 51% cuando se utiliza **2**

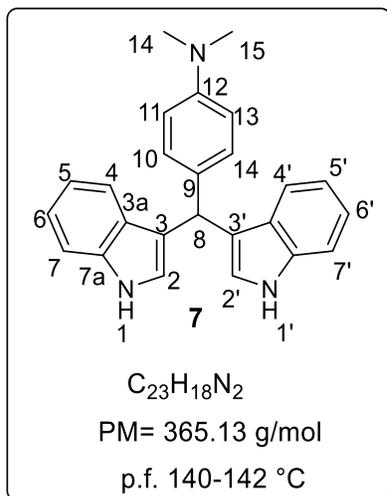
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.84 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.39 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, H-4, H-4'), 7.31 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-7, H-7'), 7.16 (2H, dd, *J* = 0.7, 7.3 Hz, H-6, H-6'), 6.98 (2H, dd, *J* = 0.7, 7.3 Hz, H-5, H-5'), 6.82 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-10), 6.80 (1H, s, H-14), 6.72 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H-11) 6.60 (2H, d, *J* = 1.8 Hz, H-2, H-2'), 5.9 (2H, s, H-15), 5.8 (1H, s, H-8).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 147.4, (C-9), 145.7 (C-13), 138.1 (C-12), 136.6 (C-3), 126.9 (C-7a), 123.8 (C-2), 121.8 (C-6), 121.5 (C-14), 119.8 (C-4), 119.6 (C-3a), 119.1 (C-5), 111.0 (C-7), 109.2 (C-10), 107.9 (C-11), 100.7 (C-15), 39.8 (C-8).

IR ν_{max}cm⁻¹(ATR): 3405 (NH), 3052(C-H), 1455(C=C), 1337(C-O).

EMIE (70eV) m/z: [M]⁺366.04 (19), 250.03 (8), 117.05 (100), 90.07 (50).

9.9. Síntesis del 2-(bis(3-indolil)metil) N,N-p-dimetilbencilo (7)



Se colocaron 100 mg (1 equivalente) de indol (1) y 62.58 mg (0.5 equivalente) de imina (2-3) el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto 7 como un sólido rojo en rendimientos del 37 %.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.87 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.41 (2H, dd, $J = 7.9$ Hz, H-7, H-7'), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H-4, H-4'), 7.20 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-11, H-13) 7.15 (2H, ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.1$ Hz, H-5, H-5'), 6.99 (2H, ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz, H-6, H-6'), 6.68 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-10, H-14), 6.65 (1H, dd, $J = 2.3, 08$ Hz, H-2, H-2'), 5.80 (1H, s, H-8), 2.90 (1H, s, Me-15, Me-16).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 149.0, (C-12), 136.6 (C-7a), 132.3 (C-3a), 129.2 (C-11, C-13), 127.1 (C-9), 123.4 (C-2), 121.7 (C-5), 120.5(C-3), 120.1 (C-7), 119.2 (C-6), 112.6 (C-10, C-14), 110.8 (C-4), 40.8 (C-10), 39.1 (C-10).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 3294.45 (NH), 2913.82 (CH), 1682.63(C=C), 1277.21 (C-N).

EMIE (70eV) m/z : $[M]^+$ ($C_{23}H_{17}N_2$) 322.13 (45), 245.09 (40), 117.09 (100), 90.05 (60).

10. REFERENCIAS

1. a) Bruice, P. Y.; 5^a Edición, Ed. Pearson Prentice Hall, México, 2008. b) McMurry, J.; Química Orgánica, 7^a Edición, Ed. Cengage Learning, México, 2008. c) Carey, F. A.; Química Orgánica, 6^a Edición, Ed. McGraw-Hill, México, 2006. d) Wade L. G., Wade, Jr.; Química Orgánica, 7^a Edición, Ed. Pearson, México, 2011. e) Davies, D. T.; Aromatic Heterocyclic Chemistry, Oxford University Press, Great Britain, 1992. f) Joule, J. A.; Mills, K.; Heterocyclic Chemistry, 5th Edition, Wiley-Blackwell, USA, 2010. g) Eicher, T.; Hauptmann, S. The Chemistry of Heterocycles, 2nd Edition, Wiley-VHC, Germany, 2003.
2. Urue-Corral A.; García-Merinos, J. P.; López Y.; *Tesis de Licenciatura*, UMSNH, **2013**.
3. a) Abonia, R.; Albornoz, A.; Insuasty, B.; Quiroga, J.; Meier, H.; Hormaza, A.; Noguerras, M.; Sánchez, A.; Cobo, J.; Low J.; *Tetrahedron*, UK, **2001**, 57, 4933.
4. Hormaza, A.; Hineschiedts, M.; *Tetrahedron*, Germany, **2004**, 60, 229.
5. An, L.; Cai, J.; Pan, X.; Chen, T.; Zou, J.; Zhang, W.; *Tetrahedron*, USA, **2015**, 56, 3996.
6. Novak, Thaddeus J.; Kramer, David N.; Klapper, Harold.; Daasch, Lester W.; *J. Org. Chem*, Baltimore, **1978**, 5, 870.
7. Xiang, J.; Wang, J.; Wang, M.; Meng, X.; Wu, A.; *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2015**.
8. Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.; *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, California, **2006**, 489-490.
9. a) Claramunt Vallespi R.; Esteban Santos Ma.; *Catálisis en Química Orgánica*. **2017**, Capítulo 1. b) Shriver D. F.; Atkins Peter W.; Langford Cooper H.; *Química Inorgánica. Ed.* **1998**, II, Capítulo 17.
10. Jacobsen, E. y MacMillan, David.; *PNAS*, Princeton, **2010**, 107, 48.
11. MacMillan, D.; *Nature*, **2008**, 455, 304.
12. Serdyuk, Olga.; Heckel, C. y Tsogoeva, S; *Organic and Biomolecular Chemistry*. Germany, **2013**, 11, 705
13. Sigman, M. y Jacobsen, E.; *J. Am. Chem. Soc. Massachusetts*, **1998**, 120, 4901.
14. Joly, G. y Jacobsen, E.; *J. Am. Chem. Soc. Massachusetts*, **2004**, 126, 4102.
15. Pan, S.; Zhou, B.; Zhou, J.; List, B.; *Synlett*, Germany, **2006**, 19, 3275.

16. Bode, C.; Ting, A.; Schaus, S.; *Tetrahedron*, Boston, **2006**, 62, 11499.
17. Da Silva-Filho, L.; Lacerda Jr, V.; Gómez, C.; Gil, V.; *Synthesis*, New York, **2008**, 16, 2527.
18. Shen, H.; Li, C.; Liu, R.; *Tetrahedron*, Taiwan, **2004**, 45, 9245.
19. Xu, W. y Dolbier, W.; *J. Org. Chem.*, Florida, **2005**, 70, 4741.
20. Xie, W.; Bloomfield, K.; Jin, Y.; Donley, N.; *Synlett*, Detroit, **1999**, 4, 498.
21. a) Fischer, E. y Wagner, P.; *Ber. D. deutsch. Chem.*, Ges, 20, 815.
22. Chakrabarty, M.; Basak, R.; Gosh, N.; *Tetrahedron*, India, **2001**, 42, 3913.
23. He, Y.; Sun, X.; Li, G.; Mei, G. y Shi, F. *The J. Org. Chem.*, China, **2017**, 82, 2462.
24. García-Merinos, J. P.; López-Ruiz, H.; López, Y.; Rojas-Lima, S.; *Lett. Org. Chem.*, **2015**, 12, 33.
25. (a) Rivas-Loaiza, J. A.; Reyes-Escobedo C. E.; López, Y.; Rojas-Lima, S.; García-Merinos, J. P.; López-Ruiz, H.; (Thio)urea-catalyzed Friedel-Crafts reaction: Synthesis of Bis(indolyl)methanes, *Tetrahedron. Lett.*, (Enviado) Enero **2018**. (b) Rivas-Loaiza J. Antonio.; López-Ruiz H.; López Y.; *Tesis de Maestría*, UMSNH, **2017**.
26. Hormaza, A.; Hinneschiedts, M.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 229.
27. Inman, M.; Moody, C. J.; *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 29.
28. Vollhardt, K.; Schore, N.; *Org. Chem. Structure and Function*. New York: U.C.W.H Freeman and Company, **1999**.

11. APÉNDICE

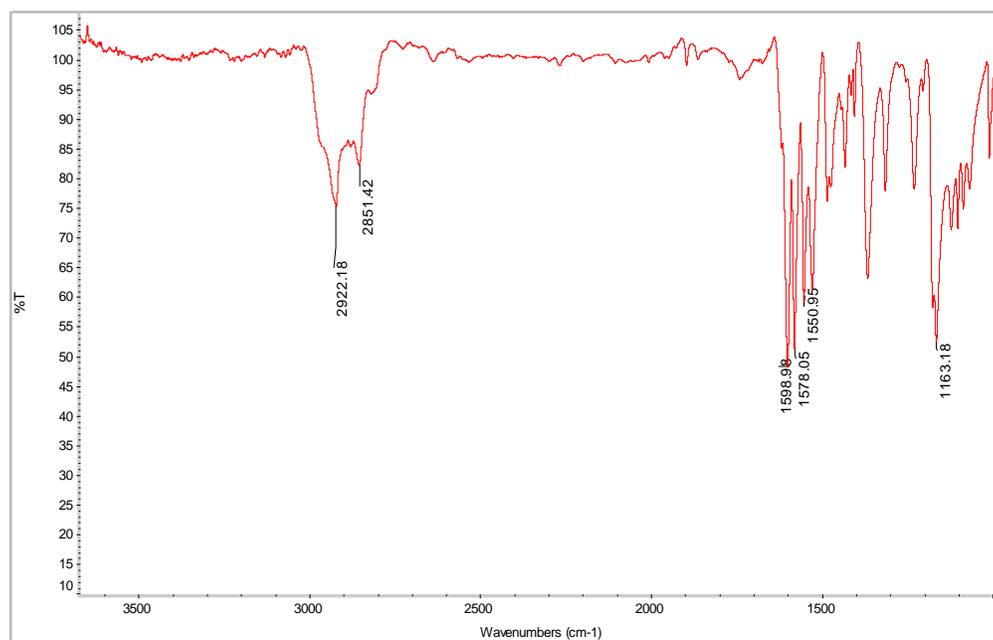


Figura 25. Espectro de IR del compuesto **2**

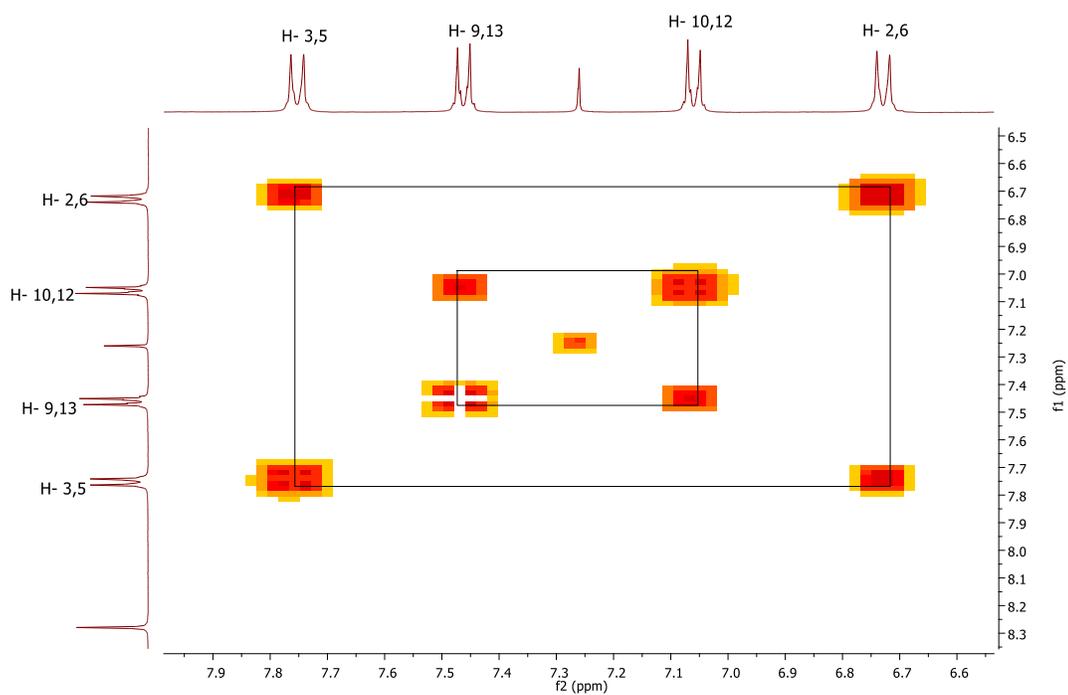


Figura 26. Espectro COSY del compuesto **2** en CDCl₃.

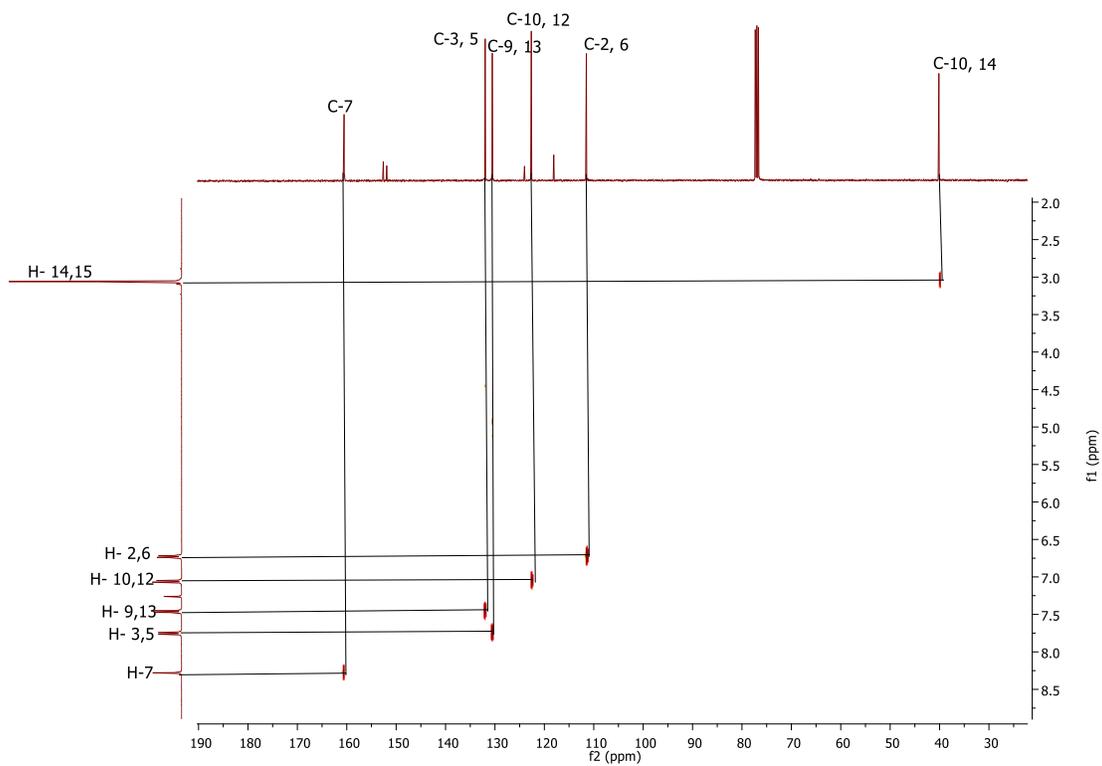


Figura 27. Espectro HETCOR para **2** en CDCl_3 .

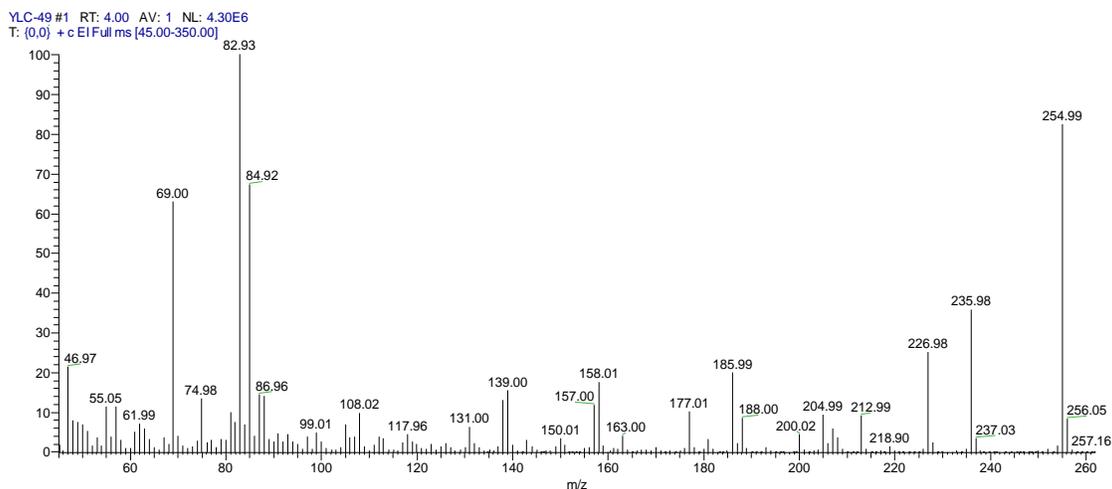


Figura 28. Espectro de masa de 2.

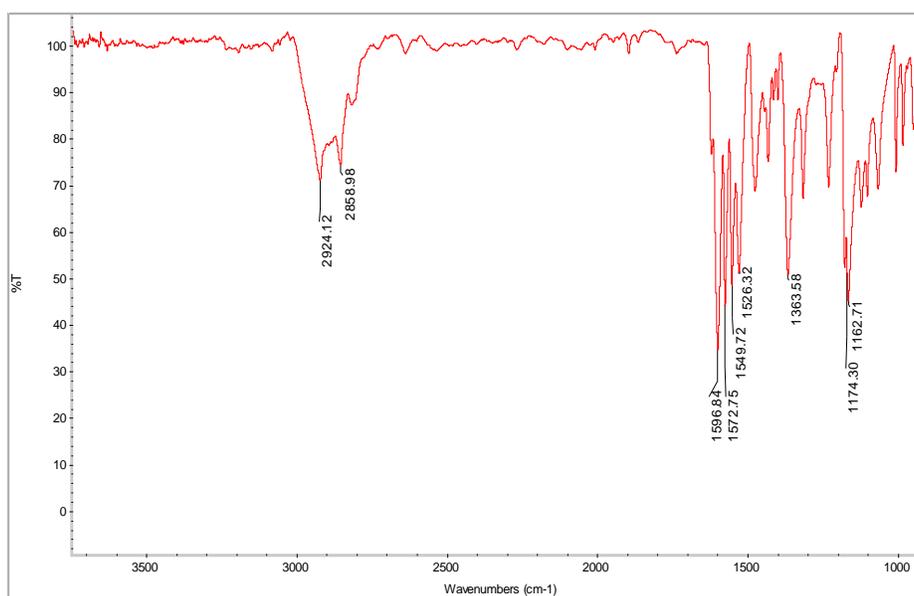


Figura 29. Espectro de IR del compuesto 3

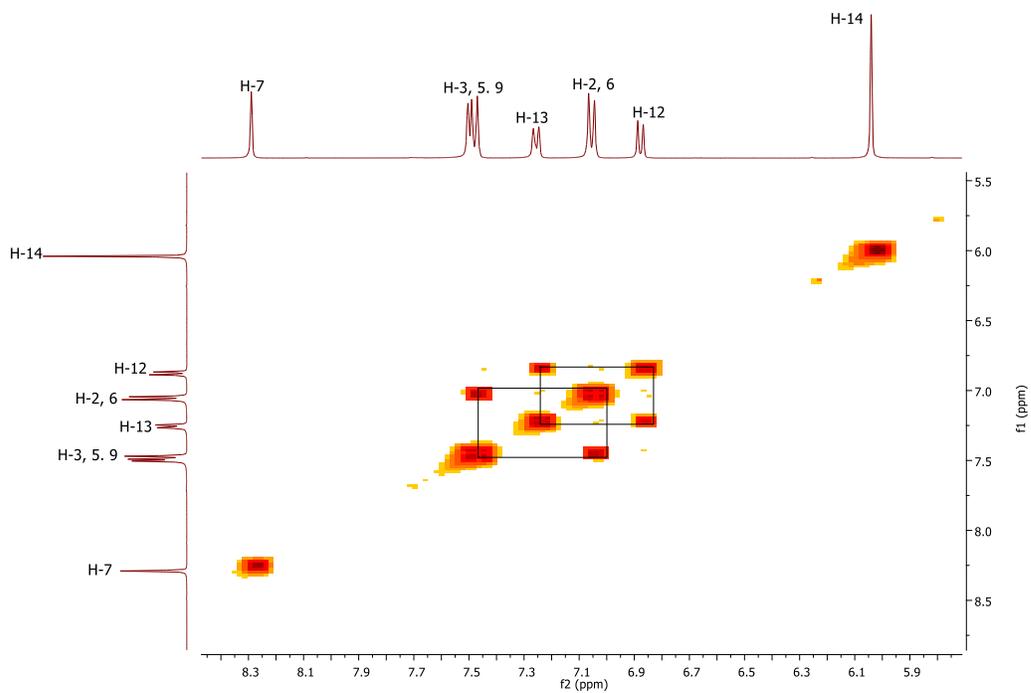


Figura 30. Espectro COSY del compuesto **4** en CDCl_3 .

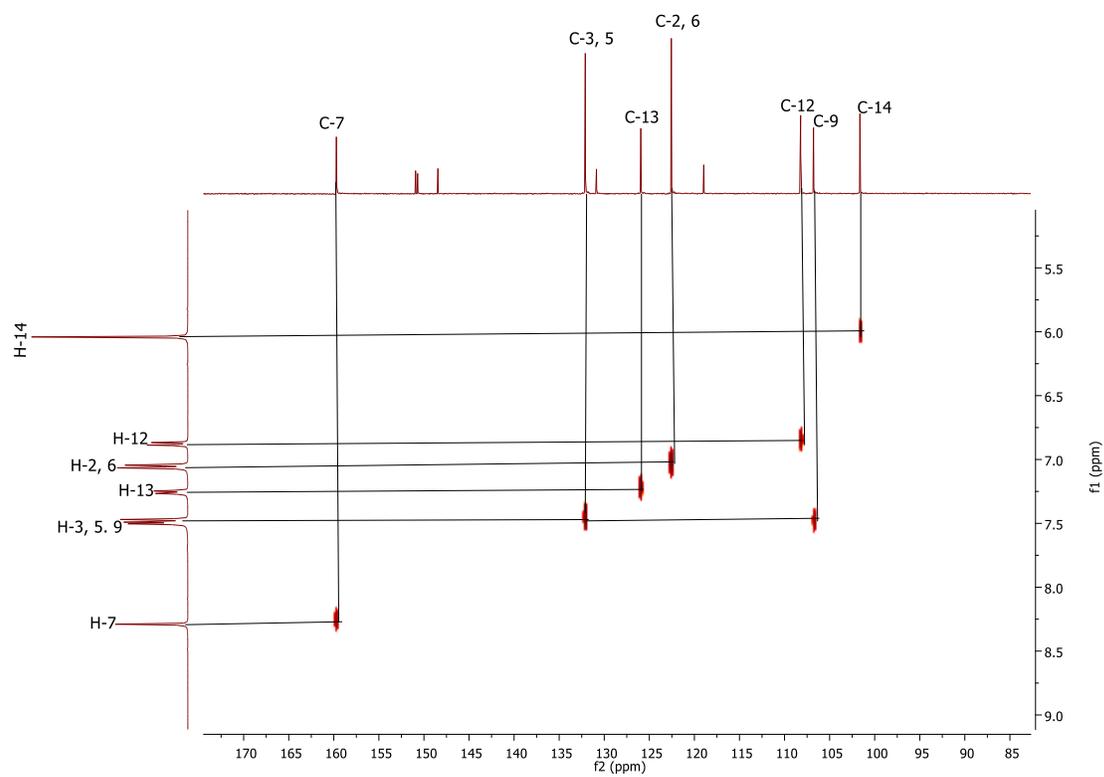


Figura 31. Espectro HETCOR para **4** en CDCl_3 .

YLC.47 #4897 RT: 20.65 AV: 1 NL: 2.88E8
T: {0,0} +c EI Full ms [45.00-350.00]

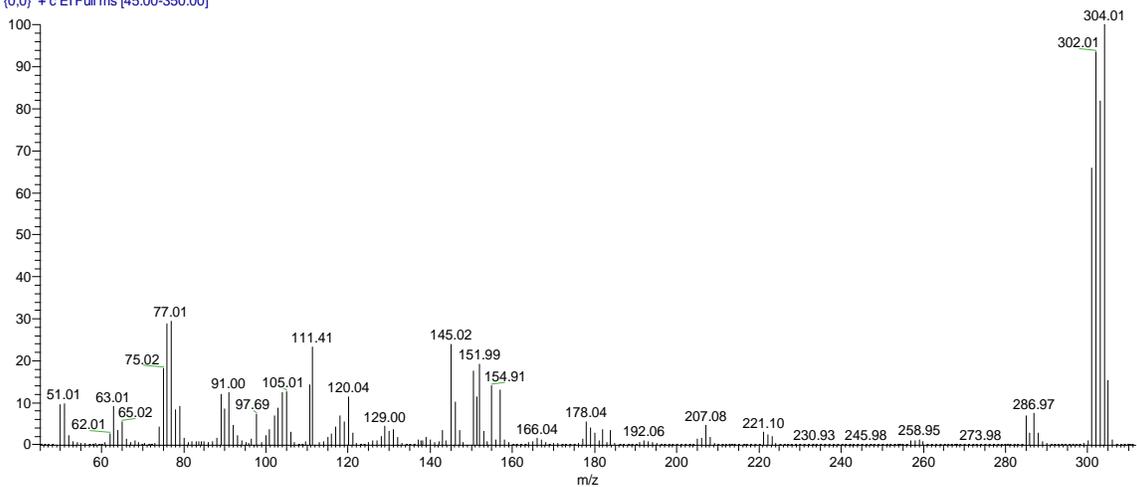


Figura 32. Espectro de masa de 4.

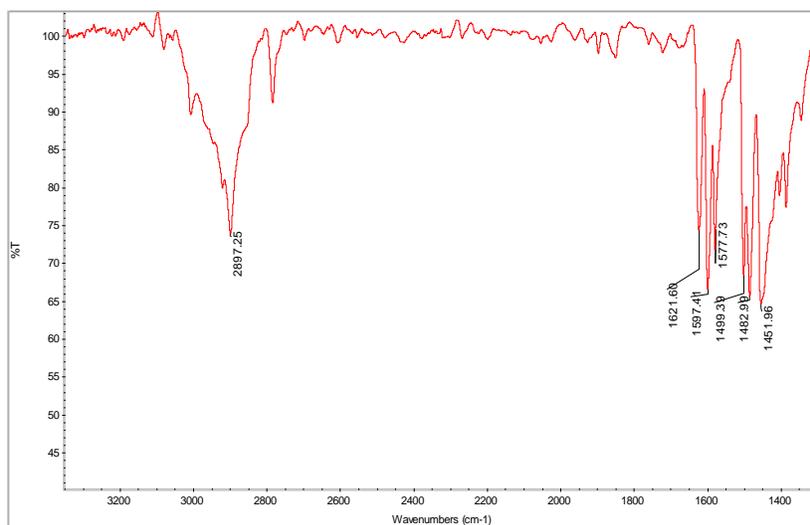


Figura 33. Espectro de IR del compuesto 4

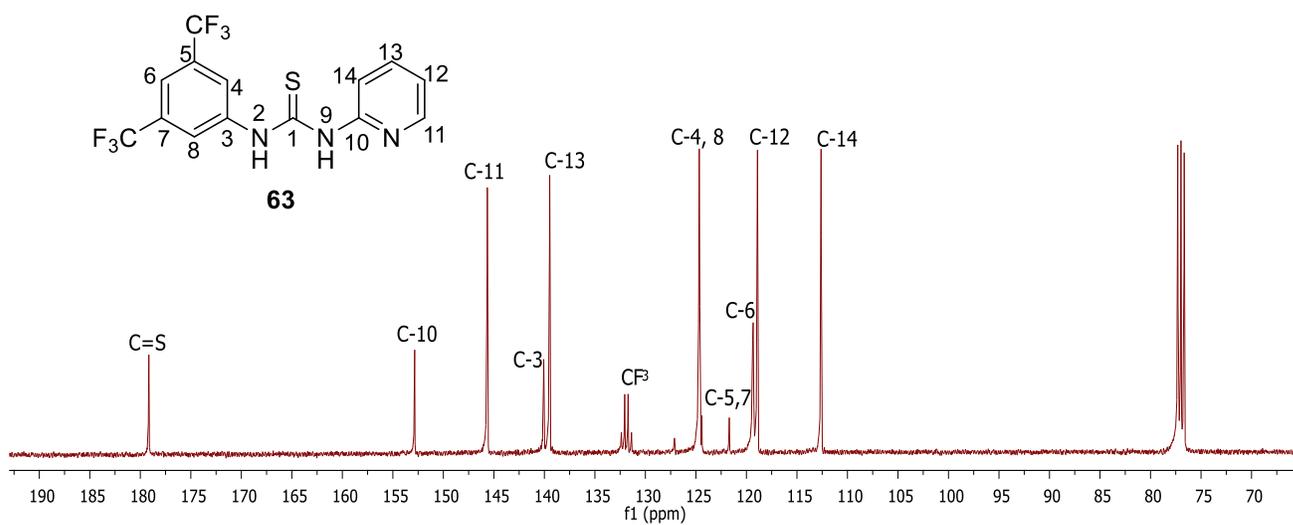


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5** a 100 MHz en CDCl_3 .

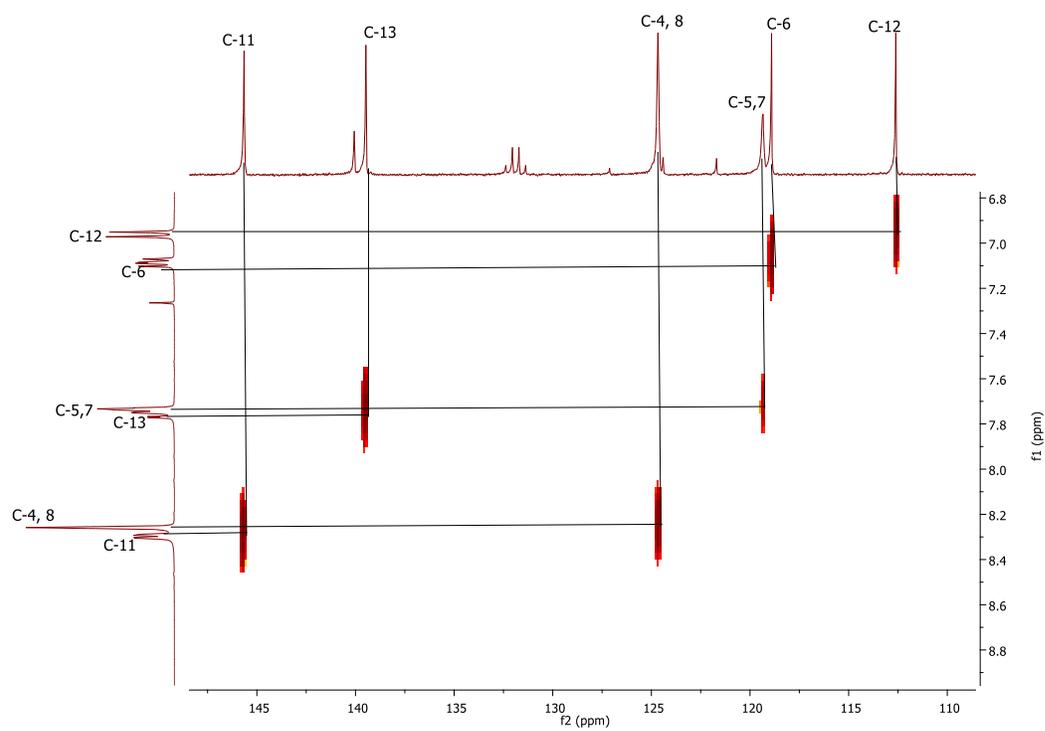


Figura 35. Espectro HETCOR para **5** en CDCl_3 .

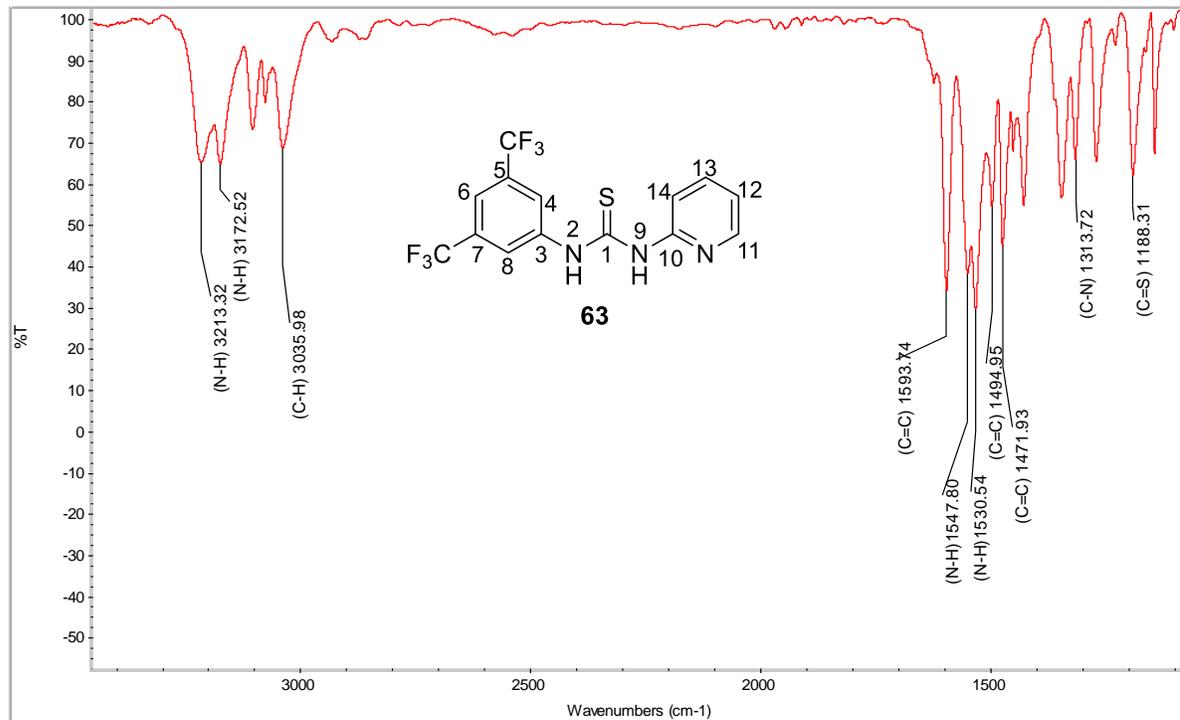


Figura 36. Espectro de infrarrojo de 5.

YLC-46 #1050 RT: 7.57 AV: 1 NL: 1.90E8
T: (0,0) + c EI Full ms [45.00-400.00]

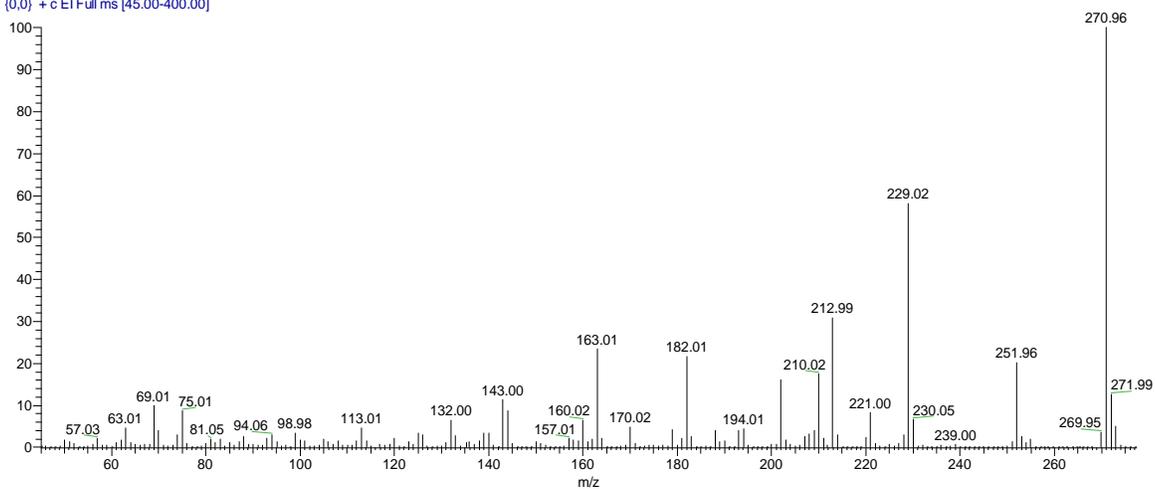


Figura 37. Espectro de masa de 5.

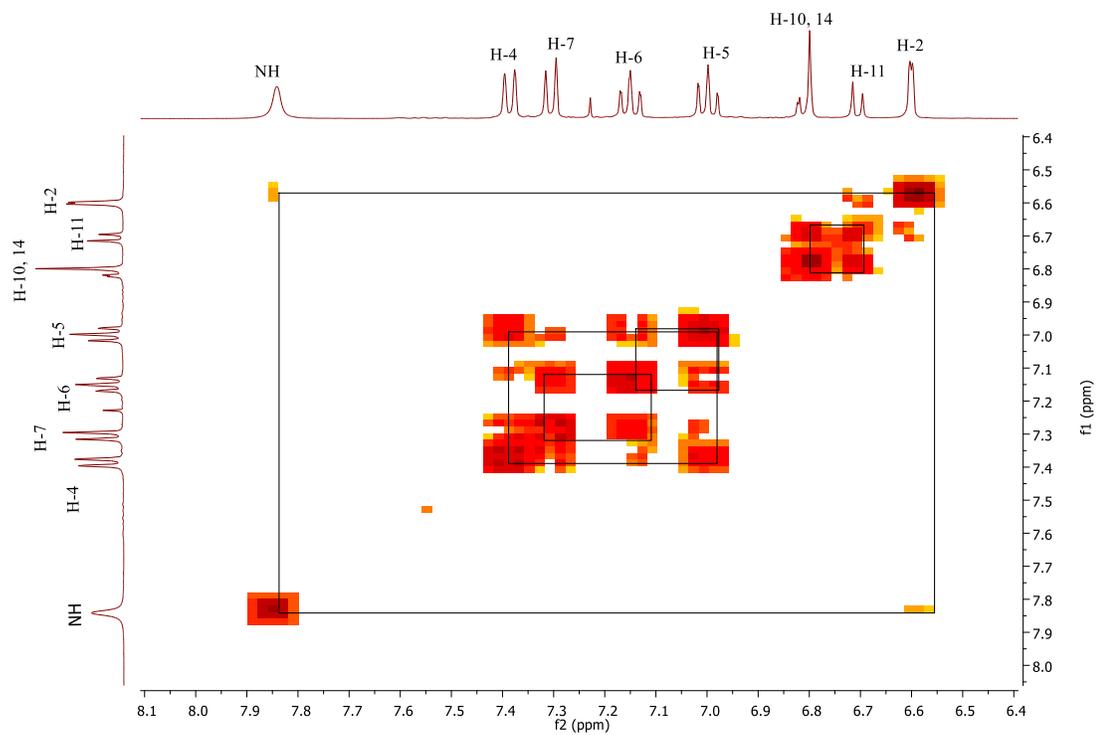


Figura 38. Espectro COSY del compuesto **6** en CDCl₃.

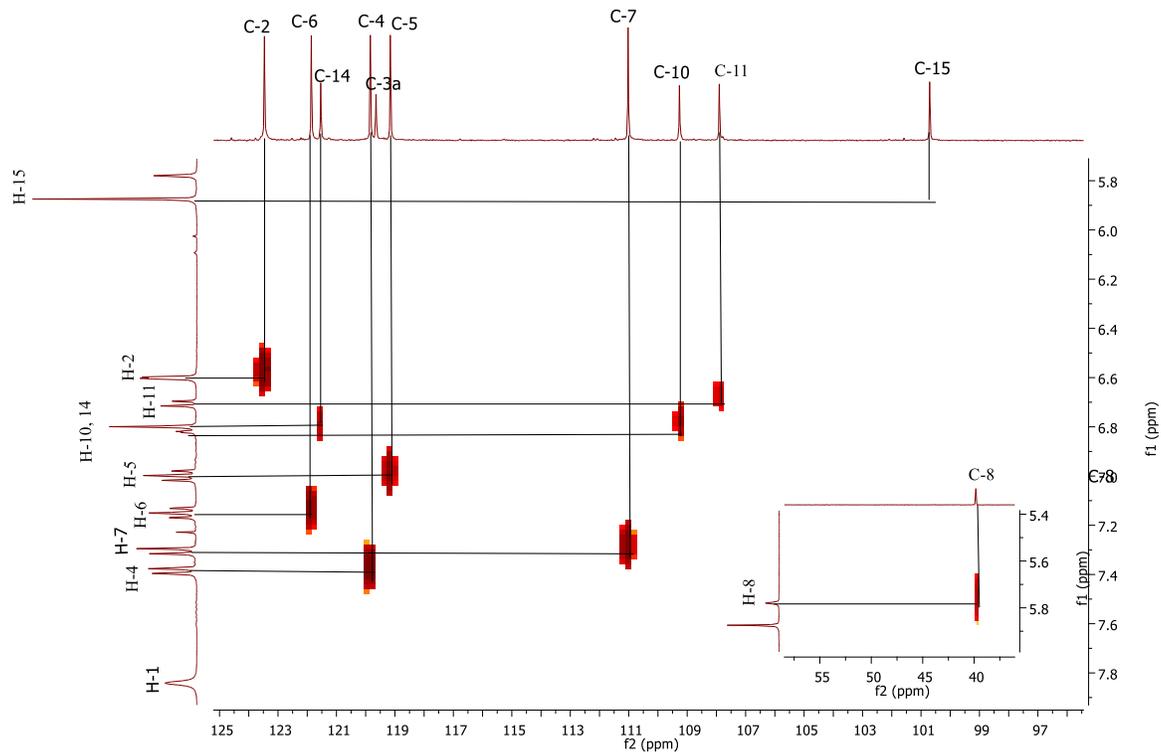


Figura 39. Espectro HETCOR para **6** en CDCl_3 .

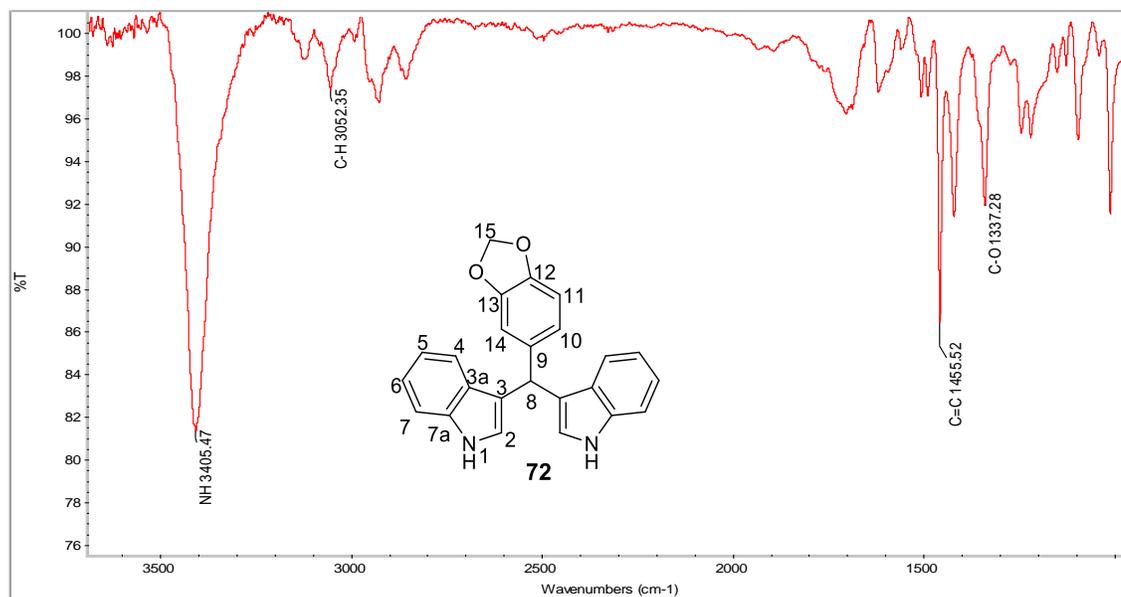


Figura 40. Espectro de infrarrojo de **6**.

YLC-6 #212 RT: 0.75 AV: 1 NL: 4.37E8
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-500.00]

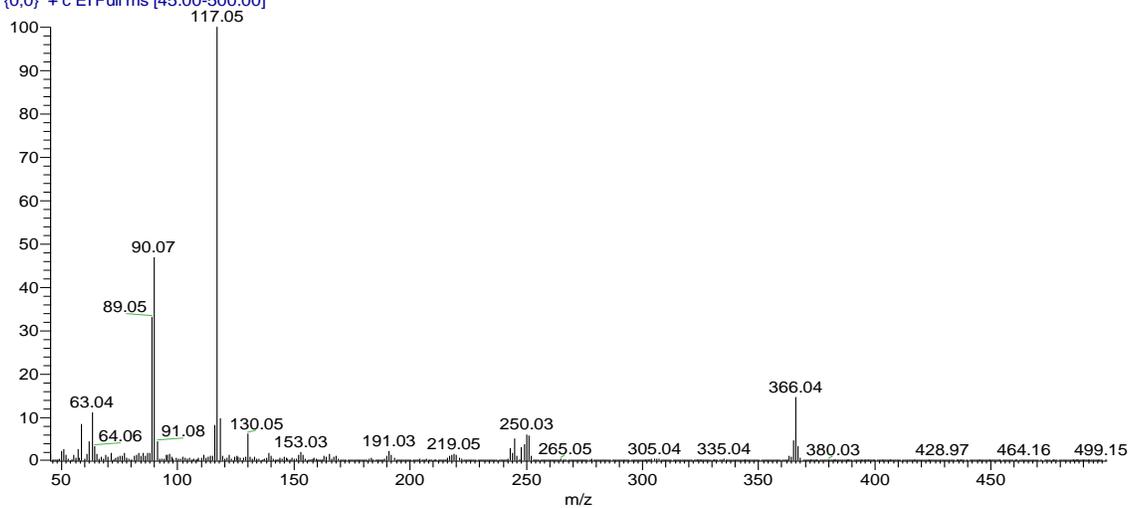


Figura 41. Espectro de masa de **6**.

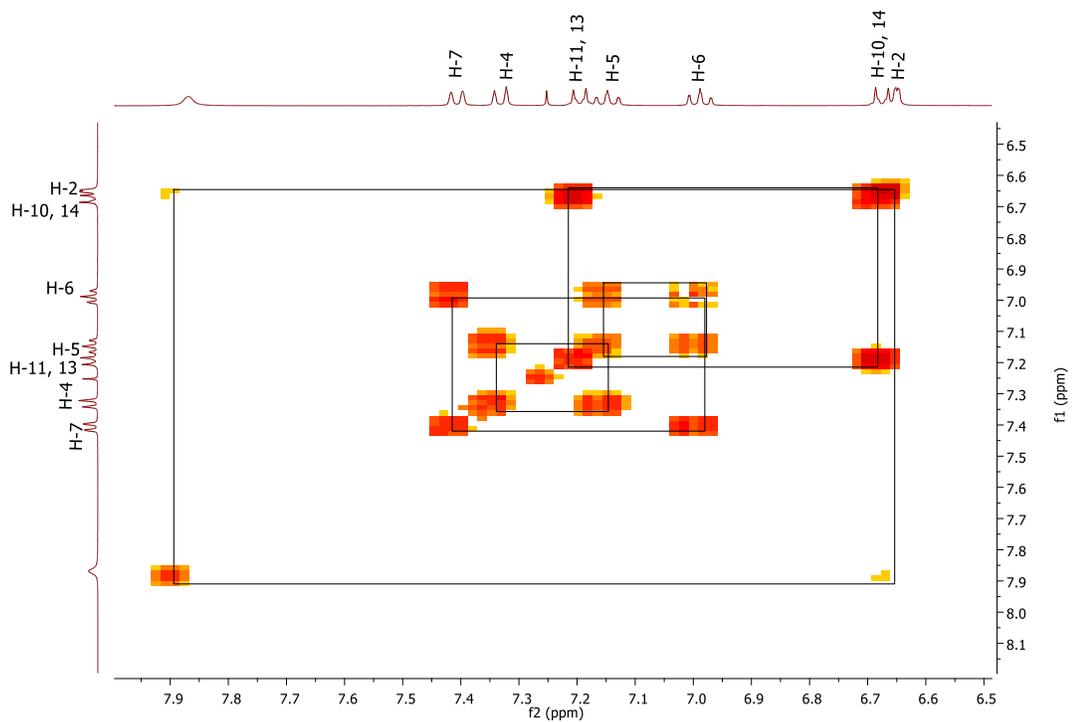


Figura 42. Espectro COSY del compuesto **7** en CDCl₃.

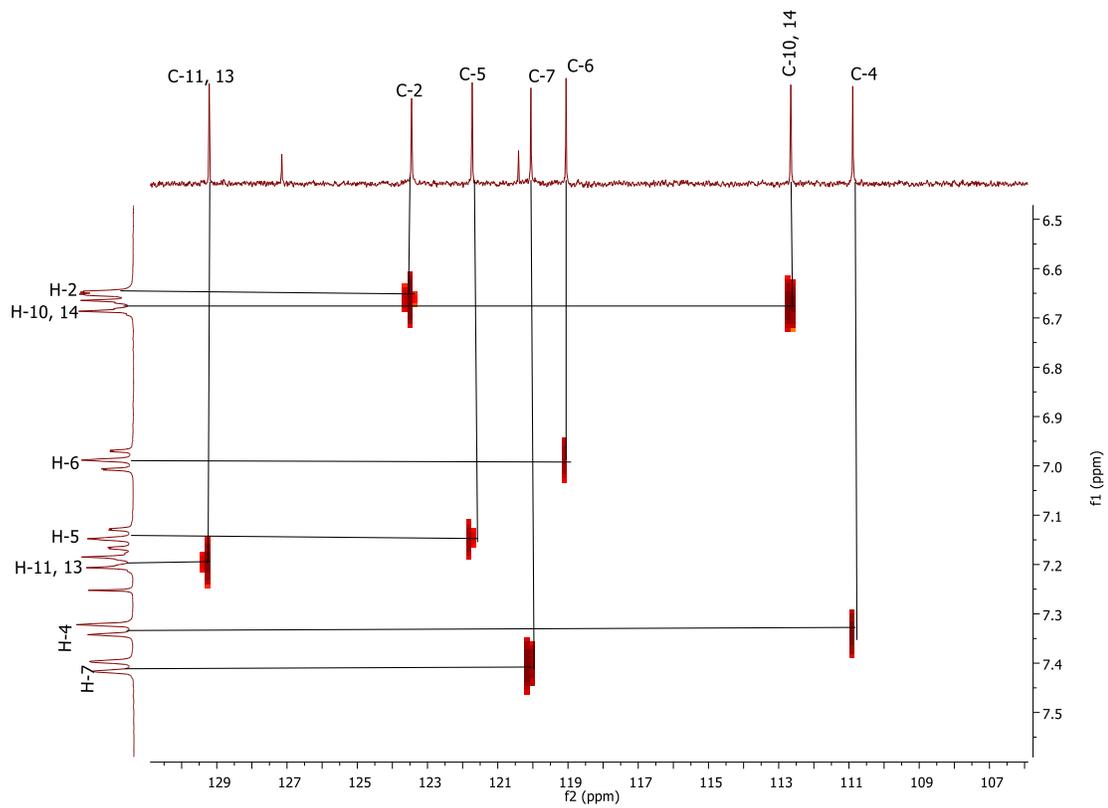


Figura 43. Espectro HETCOR para **7** en CDCl_3 .

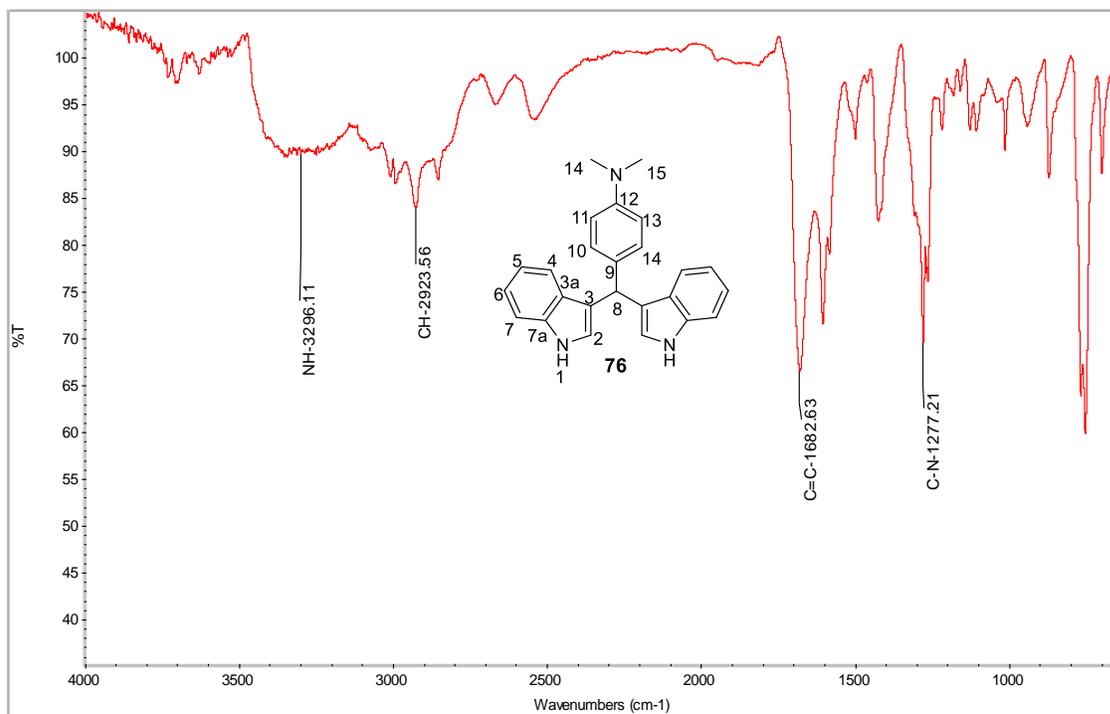


Figura 44. Espectro de infrarrojo de 7.

YLC-44 #9033 RT: 34.72 AV: 1 NL: 4.95E7
 T: [0,0] + c EI Full ms [45.00-400.00]

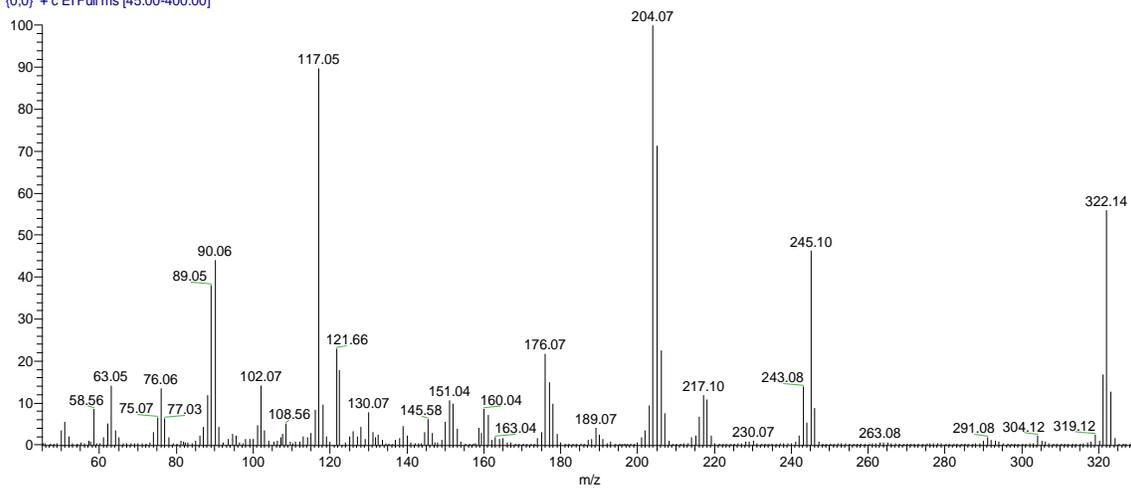


Figura 45. Espectro de masa de 7.