



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS

**"SÍNTESIS DE TIOUREAS Y SU EVALUACIÓN COMO
ORGANOCATALIZADORES EN LA PREPARACIÓN DE
BIS(3-INDOLIL)METANOS"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

Q.F.B. Rocío Huanosto Vázquez

DIRECTORES:

D.C. Yliana López Castro

D.Q. Juan Pablo García Merinos

Morelia, Michoacán, Agosto 2019.



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO-BIOLÓGICAS
UMSNH

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 de la D.C. Yliana López Castro y el D.Q. Juan Pablo García Merinos, con apoyo financiero de los proyectos CONACYT (286638), CIC-UMSNH y con una beca otorgada por CONACYT con número de registro (627165).

Parte de los resultados de este trabajo han sido presentados en los siguientes foros:

- **Rocío Huanosto Vázquez**, Juan Antonio Antonio Rivas Loaiza, Heraclio López Ruiz, Susana Lima Rojas, Mario A. Gómez Hurtado, J. Pablo García Merinos, Yliana López. “SÍNTESIS DE TIOUREAS CON POTENCIAL APLICACIÓN EN LA OBTENCIÓN DE BIMs” en la 14ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, realizado los días 23 al 26 de mayo de 2018, en Cuernavaca, Morelos, México.
- **Rocío Huanosto Vázquez**, Juan Antonio Rivas Loaiza, Ramón Guzmán Mejía, Mario A. Gómez Hurtado, Heraclio López Ruiz, J. Pablo García Merinos, Yliana López. “SÍNTESIS DE TIOUREAS Y SU APLICACIÓN EN LA OBTENCIÓN DE BIS(3-INDOLIL)METANOS” en el 2^{do} Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto Químico Biológicas realizado los días 2 al 6 de julio del 2018, en Morelia, Michoacán, México.
- Enrique Ceja Zambrano, **Rocío Huanosto Vázquez**, Yliana López, Rosa E. del Río, J. Betzabe González Campos, Gabriela Rodríguez García, Mario A. Gómez Hurtado, J. Pablo García Merinos, “SÍNTESIS Y APLICACIÓN DE TIOUREAS COMO ORGANOCATALIZADORES PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE INDOL” en el 13^o Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Séptimo Encuentro de Jóvenes Investigadores, realizado el día 19 de octubre del 2018, en Morelia, Michoacán, México.
- **Rocío Huanosto Vázquez**, Juan Antonio Rivas Loaiza, J. Betzabe González Campos, J. Pablo García Merinos, Yliana López, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz, “EVALUACIÓN ORGANOCATALÍTICA DE TIOUREAS EN LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE INDOL” en la 15ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, realizado los días 22 al 25 de mayo del 2019, en San Luis Potosí, SLP, México.

- **Rocío Huanosto Vázquez**, Yliana López, Mario A. Gómez Hurtado, Rosa E. del Río, Gabriela Rodríguez García, J. Pablo García Merinos, Heraclio López Ruiz, aceptado en la Sociedad Química de México, para ser presentado los días 30 septiembre al 03 octubre del 2019, en Puebla, Puebla, México.

ÍNDICE

ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	IX
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS.....	X
1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. ANTECEDENTES.....	7
4.1 CATÁLISIS.....	7
4.1.1 CATÁLISIS HOMOGÉNEA.....	7
4.1.2 CATÁLISIS HETEROGÉNEA.....	7
4.2 ORGANOCATÁLISIS	8
4.3 APLICACIÓN DE TIOUREAS COMO ORGANOCATALIZADORES	12
4.4 SÍNTESIS DE BIMs VÍA ORGANOCATALIZADORES	18
5. JUSTIFICACIÓN.....	22
6. OBJETIVOS.....	24
6.1 OBJETIVOS GENERALES	24
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	25
7.1 Preparación de la 1,3-difeniltiourea (1) y 1,3-bis(4-clorofenil)tiourea (2).....	25
7.2 Preparación de la 1,3-bis(4-nitrofenil)tiourea (3) y 1,3-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea (4)	30
7.3 Evaluación organocatalítica de 1-4, en la reacción de Friedel-Crafts de indol con los aldehídos 81a-k	33
8. CONCLUSIONES	45
9. PARTE EXPERIMENTAL	46
9.1 Instrumentación y equipos	46
9.2 Síntesis de 1,3-difeniltiourea (1).....	47
9.3 Síntesis de 1,3-bis(4-clorofenil)tiourea (2)	47
9.4 Síntesis de 1,3-bis(4-nitrofenil)tiourea (3).....	48
9.5 Síntesis de 1,3-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea (4).....	49
9.6 Procedimiento general para la obtención de BIMs 81a-k.	50
9.7 Obtención del 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3-dimetoxibenceno (5a)	50
9.8 Obtención del 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3,5-trimetoxibenceno (5b).....	51

9.9	Obtención del 2-(bis(3-indolil)metil)furano (5c)	51
9.10	Obtención del 5-(bis(3-indolil)metil)benzo[1,3]dioxol (5d)	52
9.11	Obtención del <i>N</i> -(2,2-bis(3-indolil)etil)acetamida (5e)	52
9.12	Obtención del 2,2-bis(3-indolil)malonato de dietilo (5f)	53
9.13	Obtención del ácido 2,2-bis(3-indolil) acético (5g)	53
9.14	Obtención del 4-(di(1H-indol-3-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetilanilina (5h)	54
9.15	Obtención del 1,1-bis(3-indolil)etano (5i)	54
9.16	Obtención del 1,1-bis(3-indolil)metano (5j)	54
9.17	Obtención del 1,1,1-tri(indolil)metano (5k)	55
10.	REFERENCIAS	56
11.	APÉNDICE	59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Estudio de indol a partir del índigo	3
Figura 2.	Estructuras biológicamente activas conteniendo el fragmento indol.	4
Figura 3.	BIMs obtenidos de fuentes naturales	5
Figura 4.	Ciclo catalítico de L-prolina mediante la formación de enamina.	9
Figura 5.	Interacciones por puente de hidrógeno de tioureas.	9
Figura 6.	Catalizadores de transferencia de fase.	10
Figura 7.	Ciclos organocatalíticos.	11
Figura 8.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 1 en CDCl_3 .	26
Figura 9.	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de 1 en CDCl_3 .	27
Figura 10.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 2 en CDCl_3 .	28
Figura 11.	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de 2 en CDCl_3 .	29
Figura 12.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 3 en CD_3COCD_3 .	31
Figura 13.	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de 3 en CD_3COCD_3 .	32
Figura 14.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 4 en CD_3COCD_3 .	33
Figura 15.	Estructura de los BIMs 5a-k obtenidos vía la tiourea 1 .	37
Figura 16.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5d en CDCl_3 .	43
Figura 17.	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de 5d en CDCl_3 .	44
Figura 18.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5a en CDCl_3 .	59

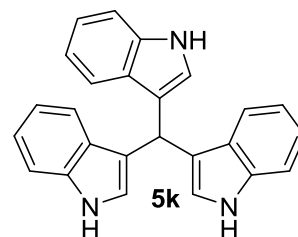
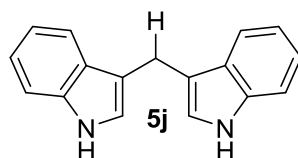
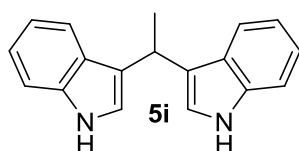
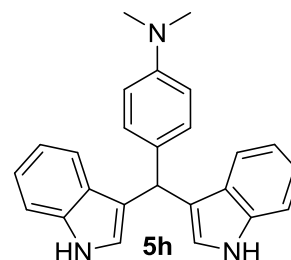
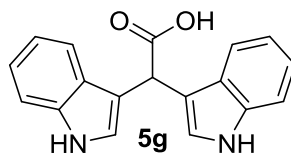
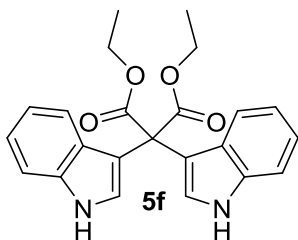
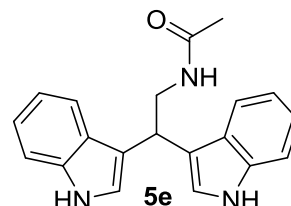
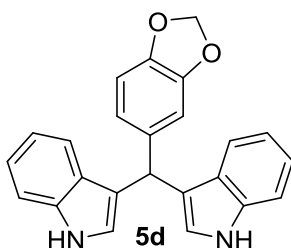
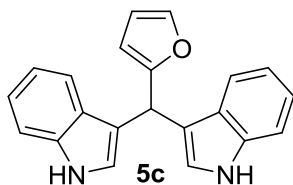
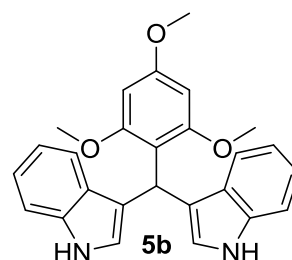
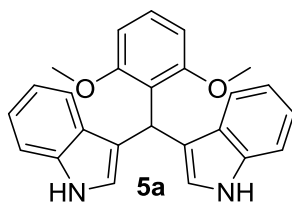
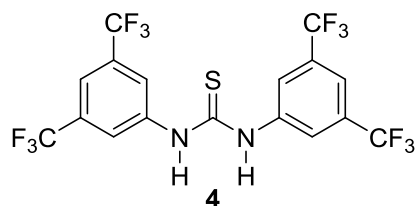
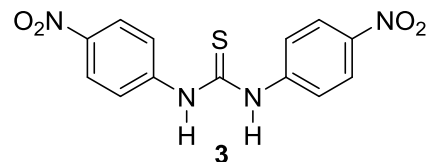
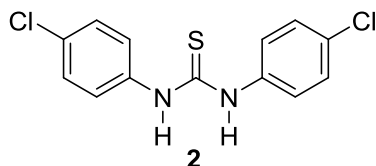
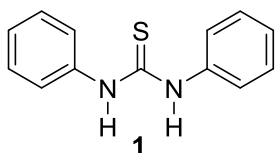
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5b en CDCl_3 .	59
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5c en CDCl_3 .	60
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5e en CDCl_3 .	60
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5f en CDCl_3 .	61
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5g en CDCl_3 .	61
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5h en CDCl_3 .	62
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5i en CDCl_3 .	62
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5j en CDCl_3 .	63

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Tiourea de Schreiner 18 , catalizador de Takemoto 19 y epi-quinina (20).	12
Esquema 2. Reacción de Strecker catalizada por la tiourea 23 .	13
Esquema 3. Adición Michael de malonatos a nitroalquenos catalizada por la tiourea bifuncional 19 .	13
Esquema 4. Ejemplo de catalizador de tiourea soportada sobre un polímero.	14
Esquema 5. Reacción de Diels-Alder catalizada por la tiourea 18 .	14
Esquema 6. Alquilación Friedel-Crafts de sustratos ricos en electrones con nitroolefinas.	15
Esquema 7. Alquilación de Friedel-Crafts de indoles 42-43 con nitroolefinas 25 , catalizada por la tiourea bifuncional 44 .	16
Esquema 8. Reacción de Baylis-Hillman de bezaldehído y acrilato de metilo.	16
Esquema 9. Reacción aldólica vía organocatalizador 18 .	17
Esquema 10. Alquilación Friedel-Crafts de trans- β -nitroestirenos con indol catalizada por la tiourea 51 .	17
Esquema 11. Alquilación Friedel-Crafts de N-metilindol y nitroolefinas catalizada por 54 .	18
Esquema 12. Preparación aminocatalítica de bisindolilalcanos 58 .	19
Esquema 13. Obtención de BIMs en presencia del organocatalizador 60 .	19
Esquema 14. Síntesis de BIMs 16 y 17 .	20
Esquema 15. Preparación de BIMs utilizando TBATB.	20
Esquema 16. Síntesis de BIMs vía organocatalizadores de tioureas bifuncionales 71-72 .	21
Esquema 17. Síntesis de BIMs con trietilboro.	22

Esquema 18. Síntesis de BIMs 5i-k y 16 con organocatalizadores bifuncionales 71-72	23
Esquema 19. Metodología para las tioureas 1 y 2	25
Esquema 20. Síntesis de tioureas 3-4	30
Esquema 21. Esquema general de las condiciones a ensayadas con el catalizador 1	34
Esquema 22. Condiciones de reacción optimizadas para el BIM 5b	34
Esquema 23. Propuesta mecanística para los BIMs.....	42

ÍNDICE DE COMPUESTOS



ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

AcOEt	Acetato de etilo
BIMs	bis(indolil)metanos
BF ₃ ·OEt ₂	Eterato de dietilo de trifluoruro de boro
Bu ₄ NHSO ₄	Hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio
COSY	Correlation Spectroscopy
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno, diclorometano
DCE	1,2-Dicloroetano
CCF	Cromatografía en capa fina
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq	Equivalentes
F-C	Friedel-Crafts
g	Gramos
h	Horas
HETCOR	Heteronuclear Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Múltiple
MO	Microondas
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
ppm	Partes por millón

PEG-400	Polietilenglicol 400
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SiO ₂	Óxido de silicio
s	Simple
t.a.	Temperatura ambiente
TEB	Trietilborano
<i>t</i> -Bu	ter-butilo
TMS	Tetrametilsilano
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
TIMs	tris(indolil)metanos
°C	Grados Celsius
¹³ C	Carbono 13
¹ H	Hidrógeno
Δ	Desplazamiento químico
<i>ν</i>	Frecuencia

1. RESUMEN

Dentro de los compuestos heterocíclicos, el indol es una de las estructuras de gran relevancia por estar ampliamente distribuido en la naturaleza, además de encontrarse como núcleo base en muchos compuestos farmacológicamente importantes. Existe un gran número de indoles naturales y sintéticos utilizados como productos farmacéuticos y químicos agrícolas. Adicionalmente se sabe que varios derivados de indol, por ejemplo, los bis(3-indolil)metanos (BIMs) tienen propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes, anticancerosas e inducción de apoptosis, entre otras. Existen diversas metodologías sintéticas para tener acceso a estos derivados; sin embargo, algunos métodos presentan limitaciones como largos tiempos de reacción, uso de disolventes orgánicos tóxicos, altas temperaturas de reacción, catalizadores costosos, rendimientos bajos o moderados y alcance limitado del sustrato. En vista de estas importantes aplicaciones, surge la necesidad de diseñar nuevas metodologías sintéticas que resuelvan las limitaciones mencionadas, considerando el impacto ambiental, económico y la aportación de métodos más eficientes, seguros y sencillos.

Debido a lo anterior, en el presente trabajo se llevó a cabo la obtención de los organocatalizadores de tiourea **1-4** en rendimientos que van del 63 al 92%. Adicionalmente se evaluó la capacidad de estas tioureas para actuar como ácido de Brønsted en la reacción de alquilación de Friedel-Crafts (F-C) del indol con los sustratos **81a-k**. Los BIMs **5a-k** se obtuvieron en rendimientos de bajos a moderados (10 al 70%) en condiciones de calentamiento convencional, sin disolvente y en un tiempo de 24 h, demostrando la capacidad de estas tioureas para catalizar la alquilación de F-C del indol. El análisis comparativo de la tiourea no sustituida **1** en relación a **2-4**, variando la capacidad electroattractora de los sustituyentes en posiciones específicas, (*para* y *meta-meta*) indican que la mayor acidéz de los hidrógenos en los grupos -NH para éstas últimas, favorece su participación como ácidos de Brønsted en la activación del sustrato carbonílico durante la alquilación del indol. Estos resultados representan el primer ejemplo de organocatalizadores de tiourea no bifuncionales para obtener bis(3-indolil)metanos.

Palabras clave: RMN, Indol, BIMs, Organocatálisis, Friedel-Crafts.

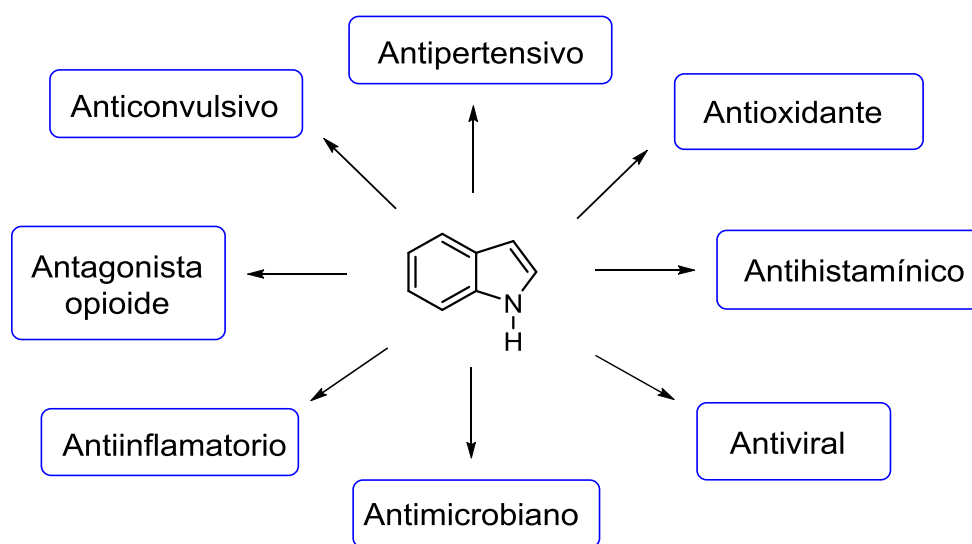
2. ABSTRACT

Within the heterocyclic compounds, indole is one of the structures of great relevance because it is widely distributed in nature, besides being part as base nucleus in many pharmacologically important compounds. There is a large number of natural and synthetic indoles used as pharmaceutical and agricultural chemicals. Additionally, it is known that various indole derivatives, for example, bis(3-indolyl)methanes (BIMs) have antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant, anti-cancer and apoptosis induction properties, among others. There are several synthetic methodologies to access these derivatives, however, some methods have some limitations, such as, long reaction times, use of toxic organic solvents, high reaction temperatures, expensive catalysts, low or moderate yields and limited substrate reach. In view of these important applications, arises the necessity to design new synthetic methodologies for the preparation of these compounds.

Therefore, in this work, was carried out the preparation of the thiourea organocatalysts **1-4** in yields from 63 to 92%. Additionally, the ability of these thioureas to act as Brønsted acid in the Friedel-Crafts (F-C) alkylation reaction of the indole with the substrates **81a-k** was evaluated. The **5a-k** BIMs were obtained in low to moderate yields (10 to 70%) under conventional heating conditions, without solvent and in a time of 24 h, demonstrating the ability of these thioureas to catalyze the F-C alkylation of indole. The comparative analysis for the unsubstituted thiourea **1** with respect to **2-4**, varying the electroattractor capacity of the substituents in specific positions, (*para* and *meta-meta*) indicate that the greater acidity of the hydrogens on the –NH groups for the latter, favors its participation as Brønsted acids in the activation of the carbonyl substrate during indole alkylation. These results represent the first example of non-bifunctional thiourea organocatalysts to obtain bis(3-indolyl)methanes.

3. INTRODUCCIÓN

La química heterocíclica desempeña un papel trascendental en la vida cotidiana de la sociedad moderna, ya que la gran mayoría son estructuras básicas de moléculas extraordinarias producidas por plantas, animales y microorganismos. El indol es un sistema heterocíclico importante que se encuentra integrado en proteínas, por lo que se ha convertido en un heterociclo versátil que posee un amplio espectro de actividades biológicas.¹



El interés por la química del indol inició a mediados del siglo XIX con el estudio del índigo, que es un colorante natural azul, empleado en alimentos y en el teñido de la mezclilla. Estas investigaciones llevaron al rápido desarrollo de un proceso industrial para la manufactura del índigo, así como para la primera preparación del indol en 1886, mediante la destilación del oxindol con polvo de zinc.²

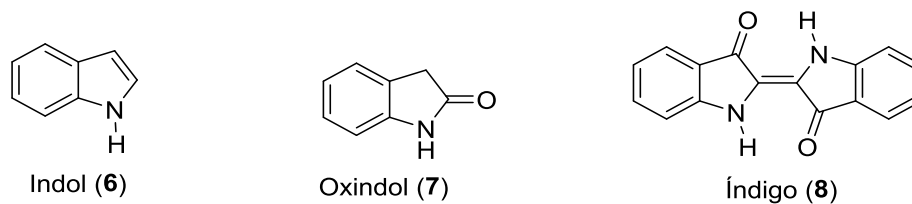


Figura 1. Estudio de indol a partir del índigo

Actualmente el indol, es conocido como "*estructura privilegiada o farmacóforo*" por su presencia en más de 3000 especies naturales³ y debido a la diversidad estructural de indoles biológicamente activos, productos farmacéuticos,⁴ además de su gran interés en el área de la ciencia de los materiales. El núcleo indol está presente en moléculas bioactivas, como: el triptófano, aminoácido esencial en humanos, precursor del neurotransmisor serotonina y la hormona melatonina, estos últimos de gran importancia por su función como responsables del mantenimiento del equilibrio del estado de ánimo, regulador de los periodos de vigilia y sueño respectivamente, el almotriptán⁵ usado para el tratamiento de migraña, la tropisetrona⁴ utilizado como antiemético para quimioterapias, la indometacina⁶ y el tenidap⁷ poseen actividad antiinflamatoria con propiedades analgésicas y antipiréticas.

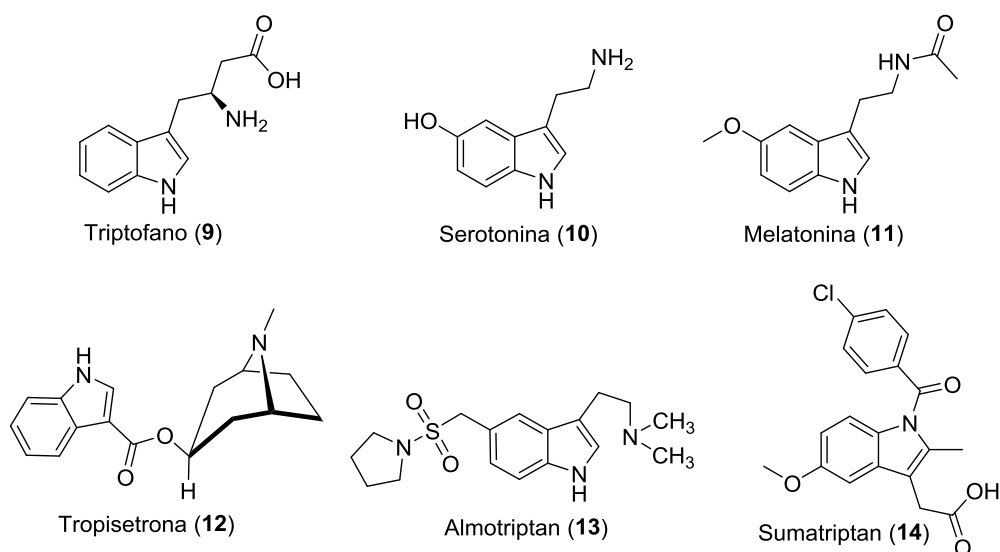


Figura 2. Estructuras biológicamente activas conteniendo el fragmento indol.

Otros compuestos como los bis(3-indolil)metanos (BIMs) también llamados diindolilmetanos conteniendo el fragmento indol presentan actividad antimicrobiana,⁸ antitumoral,⁹ antifúngica,¹⁰ antiviral, la forma oxidada se utiliza como colorantes, así como sensores colorimétricos,^{11,12} promueven el metabolismo de estrógeno e inducen la apoptosis en las células cancerosas humanas,¹³ son propensos a desarrollar bioactividad interesante. Por lo tanto, existe un interés continuo en la búsqueda para diseñar síntesis o metodologías eficaces para la obtención de indoles o derivados de estos.

Dentro de los BIMs más importantes de origen natural se tienen algunos ejemplos como el Vibrindol A (5i), aislado de la bacteria marina *Vibrio parahaemolyticus*, asociada

con el moco tóxico del pez cofre *Ostracion cubicus*, que muestra actividad antibacteriana contra *S. aureus* y *S. albus*,¹⁴ Arundin (**5j**) aislado de las raíces de *Arundo donax*,¹⁵ Tris(1H-indol-3-il)metano (**5k**) se aisló de bacteria del mar del Norte *Vibrio parahaemolyticus* Bio249.¹⁴ Estreptindol (**15**) es un metabolito genotóxico de las bacterias intestinales humanas *Streptococcus faecium* IB 37.¹⁶ Los alcaloides Arsindolin A (**16**) y B (**17**) se aislaron de una cepa bacteriana marina CB101.¹⁴ Los cuales han sido identificados de fuentes terrestres y marinas, por lo que en las últimas décadas diversos estudios han sido dirigidos en la búsqueda de nuevas metodologías para la síntesis de estos compuestos.¹⁷

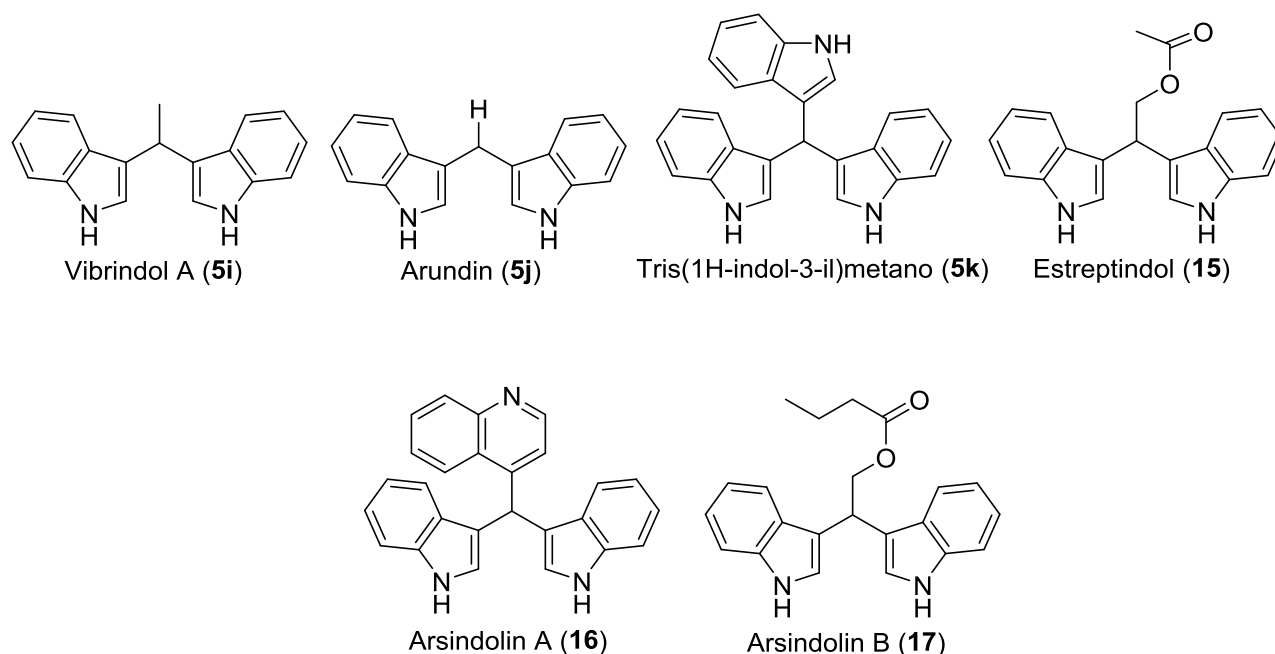


Figura 3. BIMs obtenidos de fuentes naturales

Existen diversas metodologías reportadas para la síntesis de BIMs, la mayoría utilizando ácidos de Brønsted y ácidos Lewis tales como TiO_2 ,¹⁸ CeCl_3 ,¹⁹ CuBr_2 ,²⁰ InCl_3 ,²⁰ ácidos Lewis/MO (FeCl_3 , BiCl_3 , InCl_3 , ZnCl_2 , CoCl_2)²¹ catalizadores soportados por sólidos $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{silice}$ (SSA)²², (Ag/nanopartículas)²³ sistemas superácidos y catalizadores metálicos; sin embargo, varias de las metodologías a pesar de ser efectivas, tienen inconvenientes como el uso de catalizadores costosos, condiciones drásticas de reacción, reactivos tóxicos, tiempos de reacción largos, condiciones anhidras, entre otros. En este sentido, nuevos procedimientos han sido descritos considerando el impacto ambiental y económico, abriendo las puertas a métodos de investigación basados en el uso de

organocatalizadores. Actualmente la organocatálisis se ha convertido en una de las herramientas más importantes en síntesis orgánica para la construcción de esqueletos moleculares complejos, diversos reportes demuestran que en los últimos años la organocatálisis ha comenzado a abrirse camino como una subdisciplina propia en química orgánica, esto debido a la novedad del concepto y los beneficios proporcionados especialmente desde el punto de vista práctico (reacciones en medios no inertes y disolventes sin secar), en la parte medio ambiental (no se emplean metales de transición, tolerancia de las especies reaccionantes a la presencia de agua, facilitando el empleo de medios acuosos como disolventes) y económicamente más viables en comparación con los catalizadores organometálicos.

Como ejemplo de organocatalizadores se tienen las tioureas, estructuras orgánicas que llevan a cabo la activación del electrófilo a través de la formación por puentes de hidrógeno bidentados. Estas interacciones dobles dan la ventaja de aumentar la fuerza y direccionalidad relativas, debido a la facilidad de estos compuestos para presentar este tipo de interacciones, tienen la capacidad de actuar como ácido de Brønsted catalizando un gran número de reacciones, por lo cual las tioureas han resurgido como una pieza clave en el avance y evolución de la organocatálisis.²⁴

Dentro de las metodologías en las que se ha empleado el uso de tioureas como organocatalizadores destacan reacciones de formación de enlaces carbono-carbono; alquilación de Henry y Friedel-Crafts (F-C), en relación con este último, existen pocos reportes, la mayoría de estos involucran el uso de nitroolefinas con indol y sus derivados.²⁵ Cabe señalar que la síntesis de BIMs a través de organocatalizadores ha sido poco explorada, con estos antecedentes, en el presente proyecto se realizó la evaluación organocatalítica de las tioureas (**1-4**) en la reacción de alquilación Friedel-Crafts a partir de indol.

4. ANTECEDENTES

4.1 CATÁLISIS

Un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción sin ser consumido en ella. Actúa disminuyendo la energía de activación del proceso, lo que permite que ocurra en condiciones más suaves.²⁶ Su efecto suele ser muy importante, ya que pequeñas cantidades aceleran considerablemente la velocidad de la reacción.

La velocidad de una reacción química puede alterarse por la acción de distintos factores: temperatura, efecto del disolvente, concentración de los reactivos, presión, efectos salinos, etc.

Dentro de la catálisis existen 2 tipos:

4.1.1 CATÁLISIS HOMOGÉNEA

El catalizador y los reactivos constituyen un sistema homogéneo, es decir, están en una misma fase. Esta fase puede ser gaseosa, poco frecuente, o líquida, caso mucho más generalizado.

4.1.2 CATÁLISIS HETEROGÉNEA

El catalizador está en una fase diferente a la del sistema reactivo. Aunque hay muchas posibilidades de combinar dos fases distintas, la más importante desde el punto de vista práctico es la de un catalizador sólido y los reactivos en fase gaseosa. Es de descartar que la reacción transcurre en la superficie del catalizador, en ciertos puntos de los mismos denominados centros activos²⁷. A veces es difícil distinguir si la catálisis es homogénea o heterogénea, ya que la diferencia viene determinada por el tamaño de las partículas.

Además de su importancia económica y su contribución a la calidad de vida, son interesantes por la sutileza con la que ejecutan su misión. Se ha progresado mucho en el entendimiento de los mecanismos de las reacciones catalíticas debido a la disponibilidad de moléculas marcadas isotópicamente, a los mejores métodos de determinación de las

velocidades de reacción y al avance de las técnicas espectroscópicas y de difracción de rayos X.

4.2 ORGANOCATÁLISIS

El interés por la organocatálisis (descrito como la aceleración de reacciones químicas a través de la adición de una cantidad estequiométrica de un compuesto orgánico) se ha incrementado en los últimos años, como resultado de la novedad del concepto y mejor aún por su eficiencia y selectividad en muchas reacciones organocatalíticas complejas²⁸ desde el punto de vista metodológico, además de su papel en la aceleración de los tiempos de reacción.

Para las reacciones llevadas a cabo en ausencia de metal, podemos encontrar en general, ventajas prácticas notables, como:

1. No se requiere de condiciones inertes para su empleo; no son sensibles a la humedad y al oxígeno.
2. No es necesario utilizar disolventes anhidros, lo que permite reducir costos de producción.
3. Las moléculas orgánicas que se emplean como organocatalizadores son menos costosas que los análogos metálicos y presentan una mayor estabilidad.
4. Accesibilidad, ya sea mediante el aprovechamiento de sustancias naturales abundantes (acervo quiral) como son los aminoácidos y los carbohidratos, o porque su preparación en el laboratorio es sencilla.
5. Amplio rango de aplicación, ya que pueden actuar sobre una gran variedad de sustratos.
6. Protección del medio ambiente (química verde).²⁹

Una consecuencia evidente de esta simplicidad operacional, unida a los menores costes y la facilidad de reciclado, ha sido el desarrollo de aplicaciones a nivel industrial.

Otro aspecto importante es el hecho de que los métodos organocatalíticos resultan especialmente atractivos desde el punto de vista ambiental debido a la ausencia de metales o en la preparación de compuestos que no toleran la contaminación metálica, como es el caso de los fármacos.

De acuerdo a la clasificación de Dalko y Moisan los organocatalizadores se clasifican de la siguiente manera:²⁸

1.- Los que llevan a cabo la activación de la reacción mediante formación de enlaces covalentes como uno de los sustratos, como es el caso del catalizador *L*-prolina y derivados.

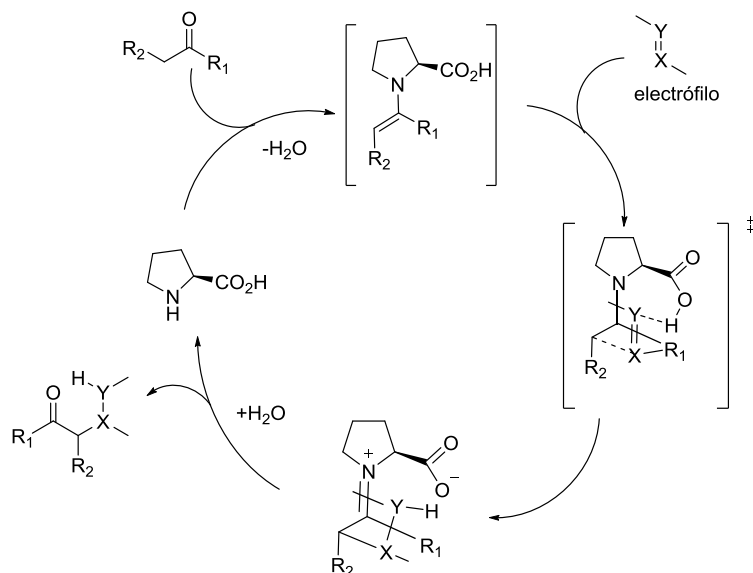


Figura 4. Ciclo catalítico de *L*-prolina mediante la formación de enamina.

2.- Los que forman enlaces no covalentes con el sustrato y la activación se produce mediante interacciones más débiles. Por ejemplo, de los catalizadores tioureas.

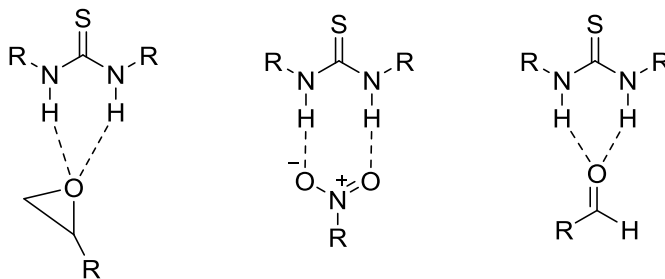


Figura 5. Interacciones por puente de hidrógeno de tioureas.

3.- Los llamados catalizadores de transferencia de fase, los cuales transportan un ion orgánico de una fase a otra donde reaccionará por intercambio iónico.

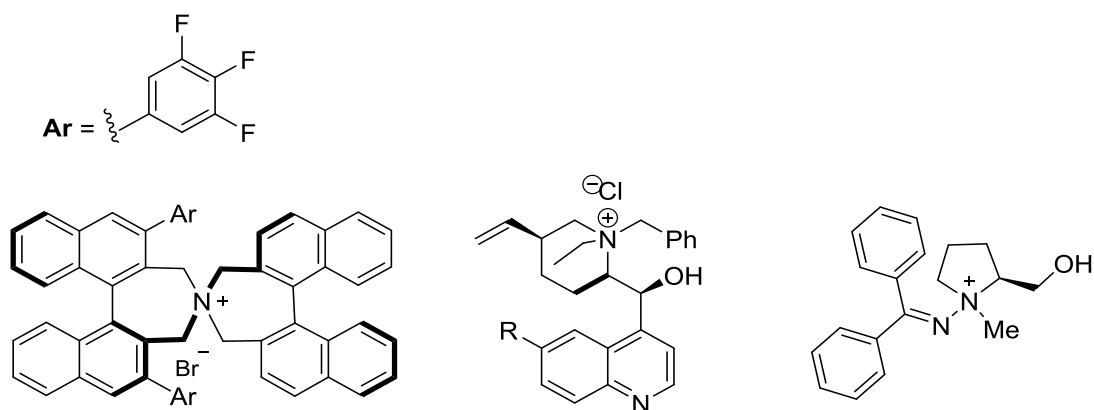


Figura 6. Catalizadores de transferencia de fase.

4.- Aquellos catalizadores que pueden seleccionar el sustrato atendiendo al tamaño o a otro criterio estructural, en reacciones que tienen lugar en cavidades moleculares, simulando el mecanismo de acción de enzimas.

En el 2005 Seayad y List²⁹ propusieron una segunda clasificación de organocatalizadores, de acuerdo a estos autores la mayoría se pueden clasificar, aunque no todos como: bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de Brønsted.

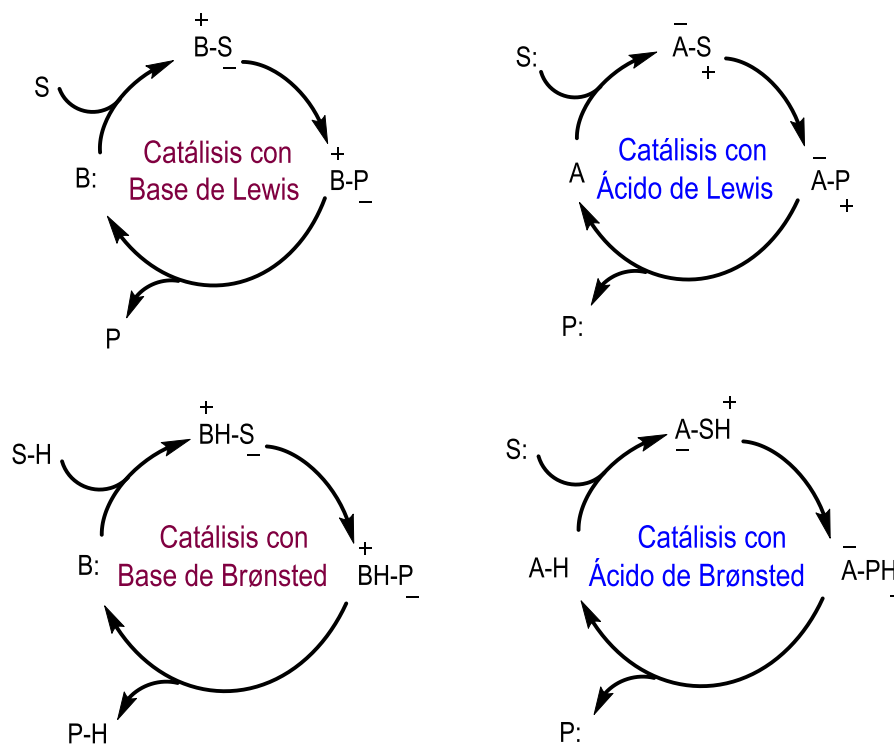
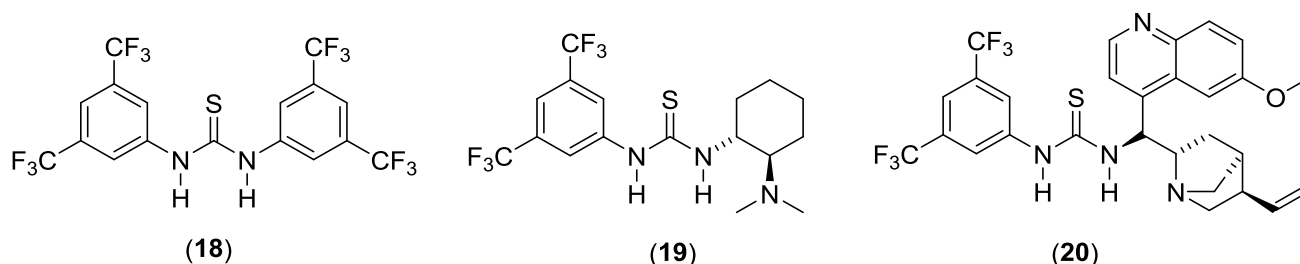


Figura 7. Ciclos organocatalíticos.

Por otra parte, la catálisis por enlaces de hidrógeno ha surgido como una estrategia fructífera en la síntesis orgánica, particularmente en la organocatálisis los derivados de tiourea representan una clase privilegiada de organocatalizadores desarrollados a lo largo de estas líneas.³⁰ La actividad catalítica de estos compuestos generalmente se asocia con la capacidad de activación a través de la formación por puentes de hidrógeno que pueden preorganizar y activar favorablemente las materias primas que reaccionan, las interacciones también pueden estabilizar significativamente las especies aniónicas y los estados de transición (TS) involucrados en la reacción, lo que permite vías cinéticamente más ventajosas.

Como ejemplo de lo anterior, podemos mencionar la tiourea simétrica *N,N'*-bis[3,5-bis(CF₃)fenil]tiourea (**18**) reportada por Wittkopp y Schreiner y considerada un prototipo para la organocatálisis asistida por enlace hidrógeno (Esquema 1). Los estudios demostraron el efecto catalítico mejorado de este derivado de tiourea deficiente en electrones en reacciones Diels-Alder.

Es bastante notable que la combinación de tioureas deficientes en electrones con varias aminas en un andamio quiral llevó al desarrollo de organocatalizadores bifuncionales. Como ejemplo de estas se puede mencionar el catalizador de Takemoto (**19**) y la tiourea basada en cinchona con la modificación mediante la sustitución de grupo hidroxilo en C-9 con una ariltiourea, dando como resultado la *epi*-quinina (**20**) con el objetivo de aumentar la rigidez, la capacidad de ajuste y proclividad de estos compuestos. Una ventaja adicional asociada con esta estrategia es el efecto inversión de configuración en el C-9 sobre el rendimiento del catalizador, estos derivados incluyen una unidad de tiourea sustituida con *N*-[3,5-bis(CF₃)fenil], para el cual se conoce actúa como donante de enlace hidrógeno en el mecanismo bifuncional.³¹

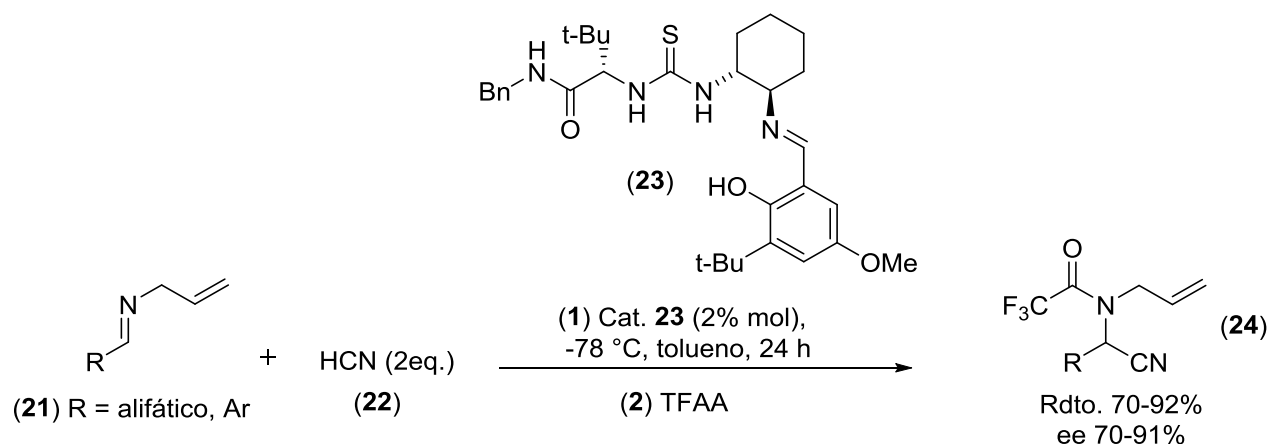


Esquema 1. Tiourea de Schreiner **18**, catalizador de Takemoto **19** y *epi*-quinina (**20**).

Considerando lo anterior, diversos estudios han sido reportados acerca del uso de las tioureas como organocatalizadores, algunos ejemplos de estos se describen a continuación.

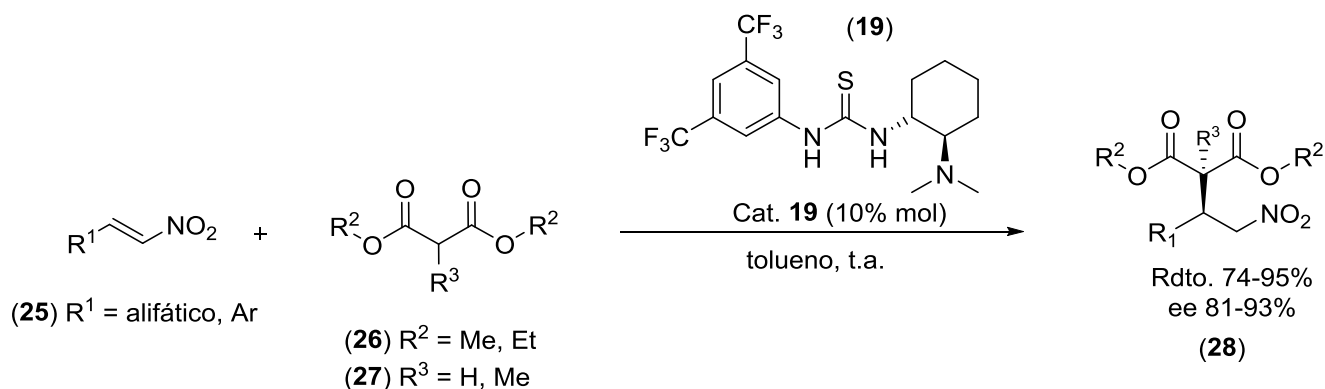
4.3 APLICACIÓN DE TIOUREAS COMO ORGANOCATALIZADORES

En 1998 Jacobsen y su grupo de trabajo³² diseñaron un catalizador para la formación del aducto Strecker de *N*-aliliminas entre un 70-92% de rendimiento y 91% ee. (Esquema 2). Demostró ser un catalizador eficaz para una gama de derivados de imina, proporcionando un producto con enantioselectividad y rendimientos de moderados a altos. Esto representó el primer ejemplo con alta enantioselectividad en la reacción de Strecker, demostrando que las bases quirales de Schiff identificadas a partir de bibliotecas sintéticas paralelas pueden ser catalizadores asimétricos efectivos para esta reacción.



Esquema 2. Reacción de Strecker catalizada por la tiourea **23**.

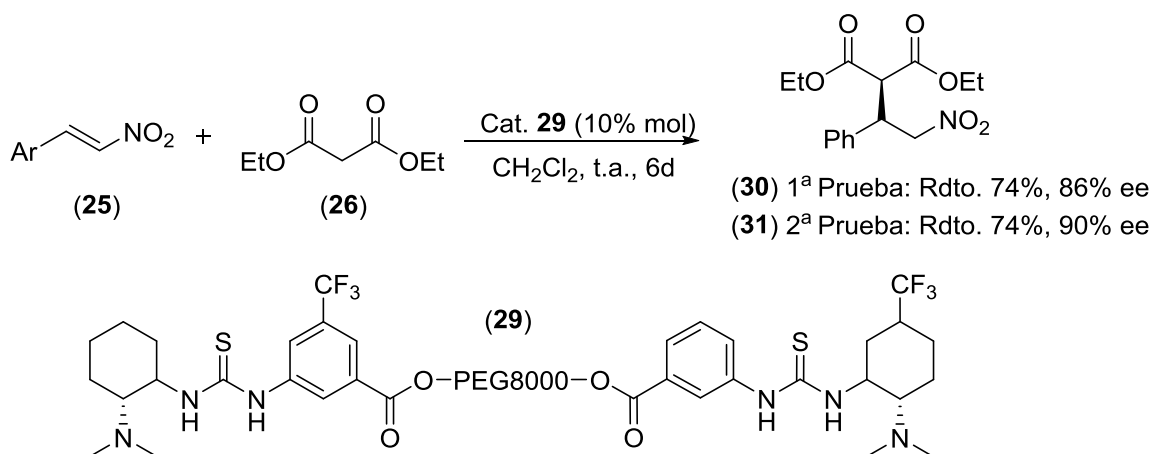
Takemoto y colaboradores,³³ reportaron la primera adición de malonatos a nitroalquenos de forma organocatalítica y enantioselectiva, empleando para ello la tiourea quiral **19** (Esquema 3). Obtuvieron buenos rendimientos y excesos enantioméricos, siendo los mejores resultados alcanzados a la fecha para esta reacción. Con esta tiourea, el grupo de Takemoto introdujo el concepto de catalizador bifuncional, de este modo, es posible controlar estereoselectivamente la aproximación de los sustratos en el espacio.



Esquema 3. Adición Michael de malonatos a nitroalquenos catalizada por la tiourea bifuncional **19**.

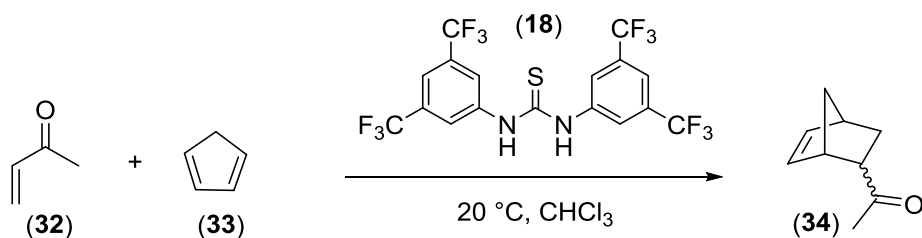
También se ha descrito³⁴ el catalizador **29** inmovilizando la tiourea sobre un soporte polimérico de polietilenglicol (PEG) contribuyendo con la obtención de un catalizador de

fácil recuperación y reutilización (Esquema 4). El catalizador **29** se ensayó en dos reacciones previamente reportadas por el mismo grupo, con la finalidad de comprobar su eficacia y aunque los valores obtenidos no superan los anteriores, el catalizador se puede recuperar fácilmente del medio de reacción mediante precipitación y posterior filtración, y puede ser reutilizado sin pérdida de actividad tras dos o tres usos.



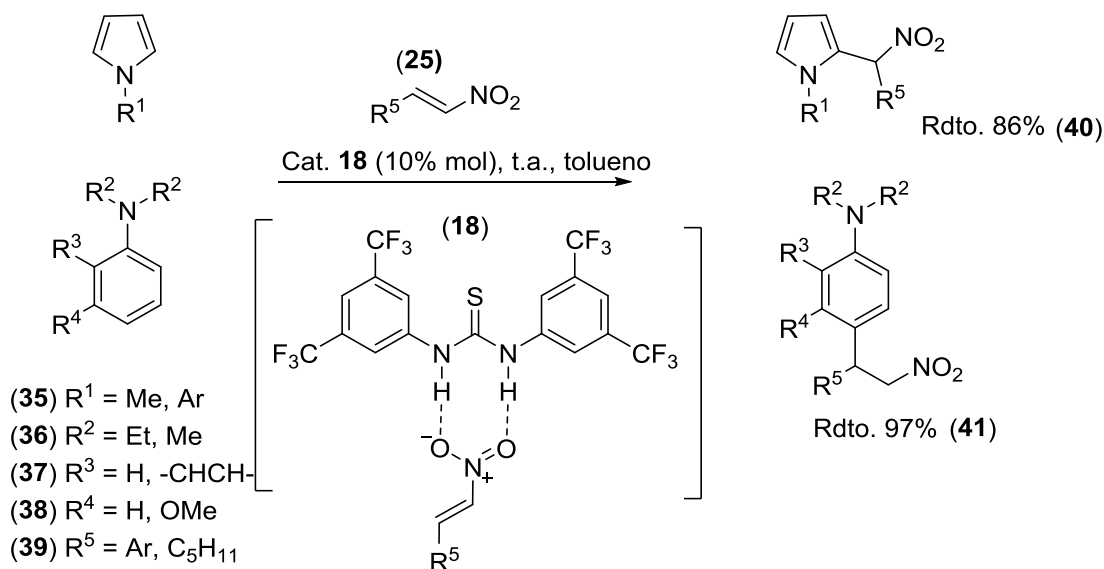
Esquema 4. Ejemplo de catalizador de tiourea soportada sobre un polímero.

Schreiner y colaboradores³⁵ demostraron la actividad catalítica de las tioureas al introducir el sustituyente *N*-trifluorometilfenil (-CF₃) que incrementa la solubilidad y acidéz del grupo -NH. Esta tiourea **18** fue utilizada en el estudio de reacciones de Diels-Alder (Esquema 5).



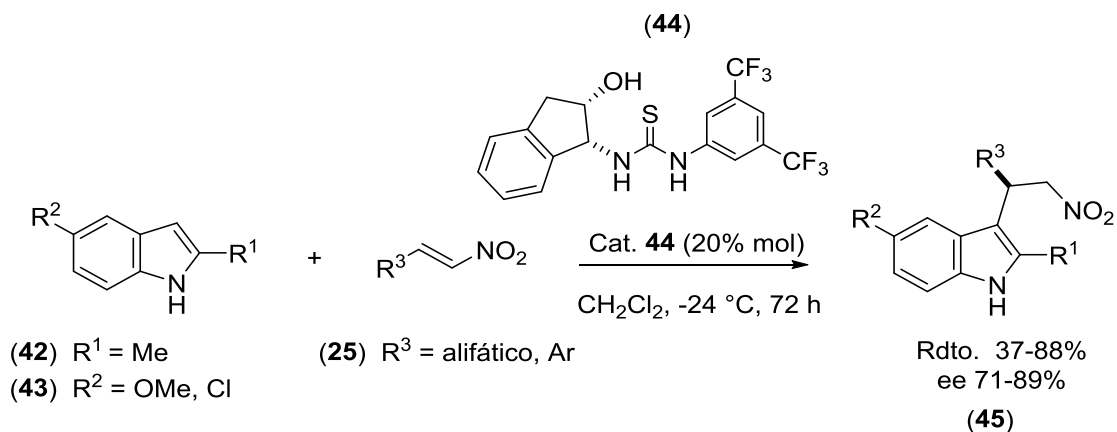
Esquema 5. Reacción de Diels-Alder catalizada por la tiourea **18**.

En 2004, Ricci y colaboradores³⁶ reportaron la adición de sustratos aromáticos ricos en electrones a alquenos deficientes de electrones en presencia de 10% mol del catalizador **18** (Esquema 6), se observó una mejora constante en la eficiencia de la reacción, sumado a ventajas aparentes en términos de condiciones de reacción mucho más suaves y mayores rendimientos que la alquilación catalizada por ácidos de Lewis.



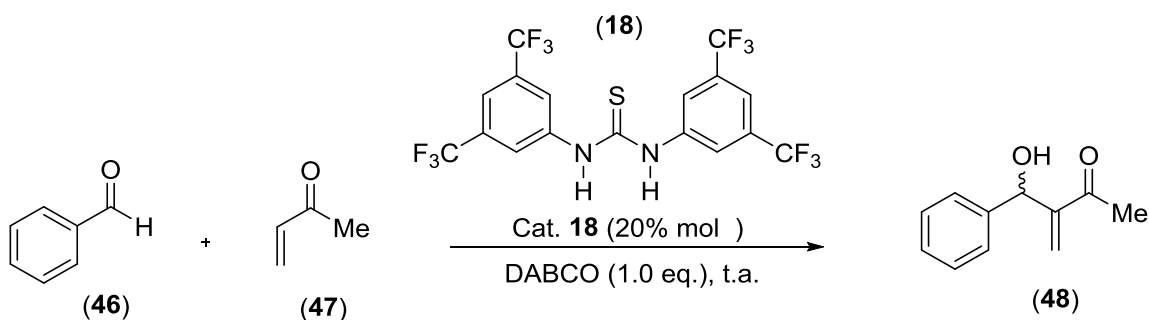
Esquema 6. Alquilación Friedel-Crafts de sustratos ricos en electrones con nitroolefinas.

Ricci y colaboradores³⁷ dieron a conocer el primer ejemplo organocatalítico de la reacción de adición de indol a un nitroalqueno, que puede considerarse una reacción de alquilación de Friedel-Crafts, ya que contribuye a la formación de enlaces carbono-carbono (C-C), en buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 7).



Esquema 7. Alquilación de Friedel-Crafts de indoles **42-43** con nitroolefinas **25**, catalizada por la tiourea bifuncional **44**.

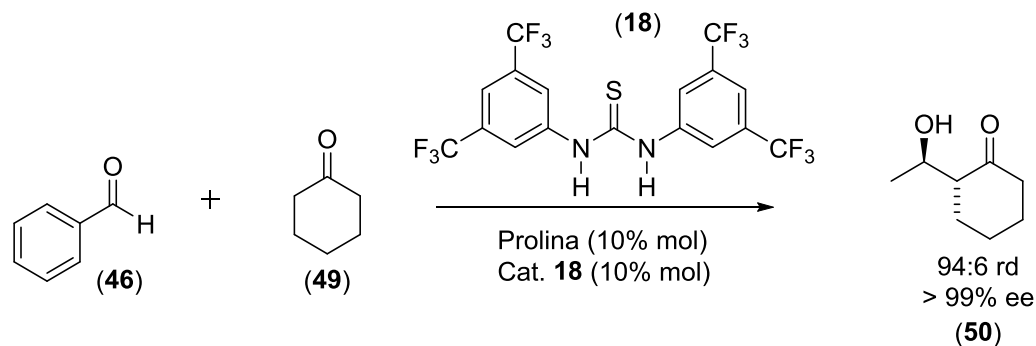
En 2004, Maher y Connon desarrollaron una activación por puentes de hidrógeno para esta reacción utilizando una combinación de DABCO y derivados de tiourea (Esquema 8).³⁸ Se observó una aceleración significativa en presencia de derivados de tiourea en relación con el proceso "no catalizado". En general, estos resultados preliminares demostraron que los derivados de tiourea son prometedores como cocatalizadores eficientes para las reacciones de Baylis-Hillman promovidas por aminas terciarias.



Esquema 8. Reacción de Baylis-Hillman de bezaldehído y acrilato de metilo.

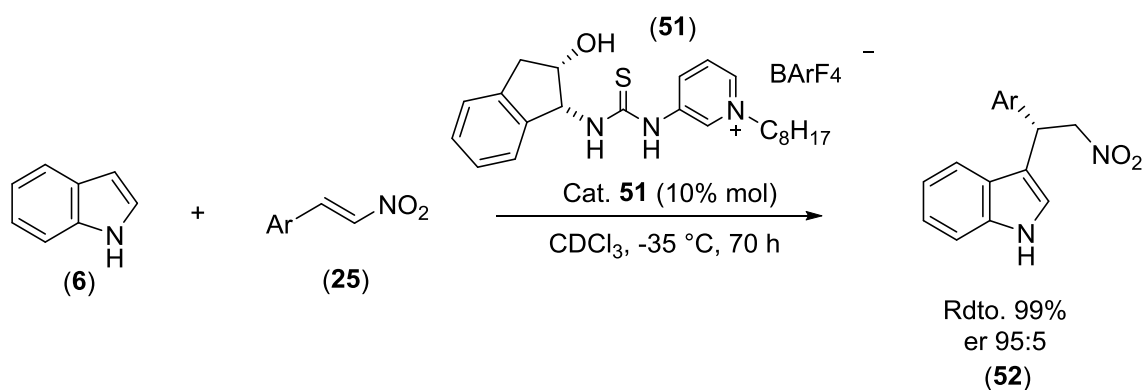
Demir y colaboradores desarrollaron reacciones aldólicas directas catalizadas por prolina entre cetonas cíclicas y aldehídos, utilizando la tiourea **18** como cocatalizador, bajo estas condiciones se formaron los productos aldólicos con diastereo y enantioselectividades altas

(hasta 94:6 *dr* y 99% *ee*), estos resultados son mucho mejores en comparación con el uso exclusivo de la prolina (Esquema 9).³⁹ Con este estudio se demostró el efecto de la tiourea en la reactividad y selectividad, incluso en un medio de reacción no polar y convencional.



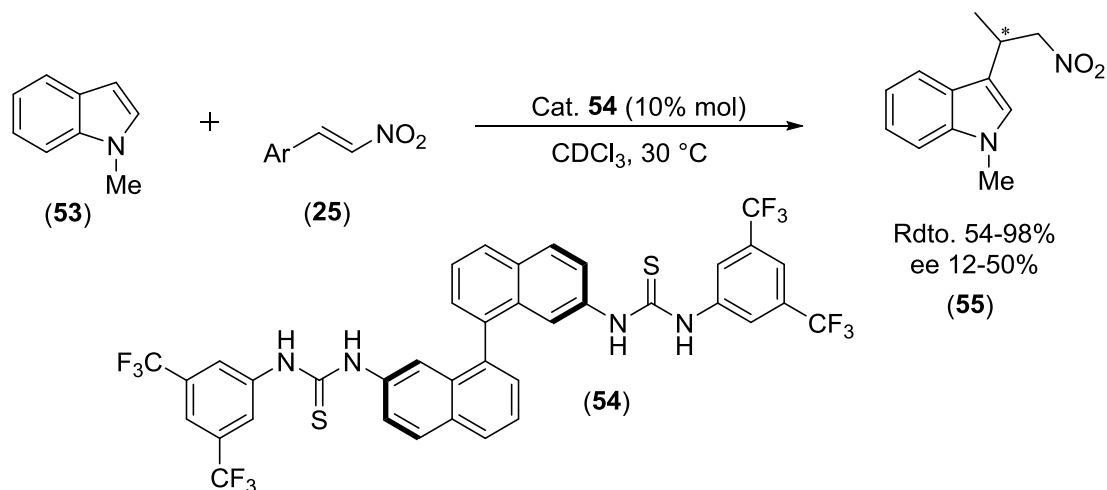
Esquema 9. Reacción aldólica vía organocatalizador **18**.

Yang Fan y Steven R. Kass en 2017⁴⁰ reportaron sales de tiourea conteniendo piridinio y quinolinio metilado con un sustituyente quiral de tipo 2-indanol. Estos organocatalizadores son análogos cargados positivamente de tioureas sustituidas con bis(3,5-trifluorometil)fenilo, los cuales mostraron ser mucho más activos, a pesar de la ausencia de un sitio donante o aceptor de enlace de hidrógeno adicional (es decir, la presencia de un heteroátomo-hidrógeno). El catalizador **51** se probó en reacciones de Friedel-Crafts de *trans*- β -nitroestirenos con indoles, dando como resultado buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 10).



Esquema 10. Alquilación Friedel-Crafts de *trans*- β -nitroestirenos con indol catalizada por la tiourea **51**.

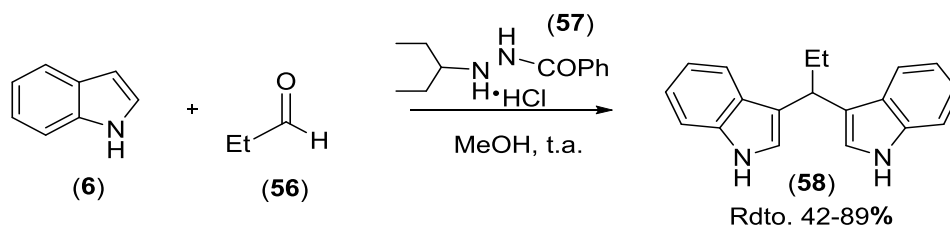
Posteriormente Connon y colaboradores⁴¹ desarrollaron una gran variedad de tioureas, con el fin de llevar a cabo la misma reacción ensayada con otros grupos de investigación, emplearon *N*-metilindol, el cual había conducido a una mezcla racémica de los productos finales en el trabajo de Ricci y colabores. Entre las tioureas sintetizadas, el derivado **55** fue la que mejores resultados proporcionó en términos de actividad e inducción asimétrica (Esquema 11).



Esquema 11. Alquilación Friedel-Crafts de *N*-metilindol y nitroolefinas catalizada por **54**.

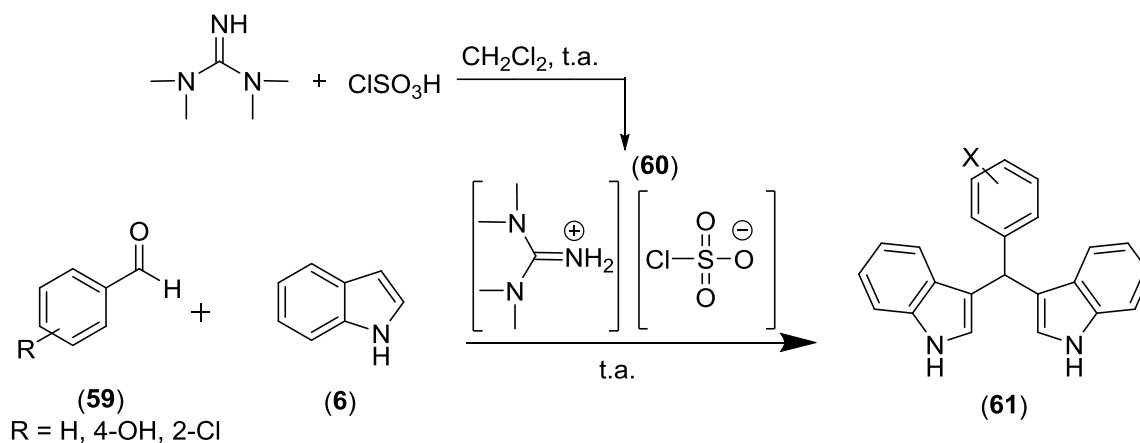
4.4 SÍNTESIS DE BIMs VÍA ORGANOCATALIZADORES

En el 2005 Timothy y Tomkinson,⁴² realizaron la preparación aminocatalítica de bisindolilalcanos usando el ácido benzoico *N*-isopropilhidrazida (**57**) en presencia del aldehído **56** y el indol (**6**), la reacción procede en MeOH como disolvente a temperatura ambiente durante un tiempo de 16 a 24 horas con rendimientos del 42 al 89%. (Esquema 12).



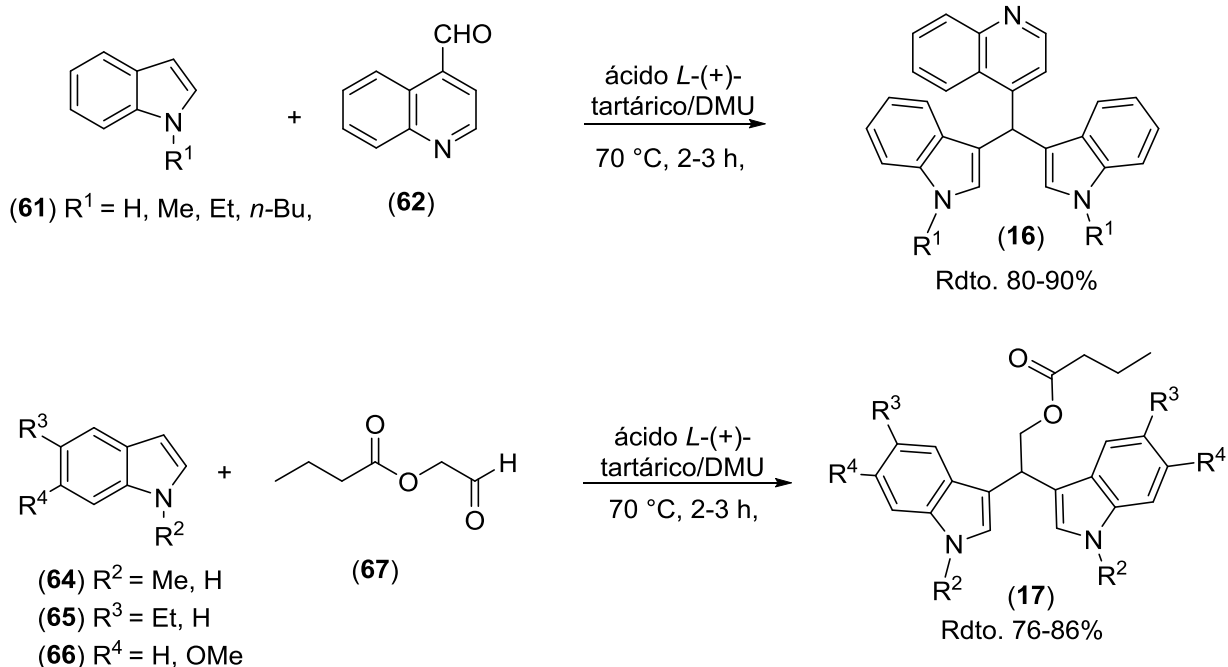
Esquema 12. Preparación aminocatalítica de bisindolilalcanos **58**.

En 2014, Mohan y colaboradores⁴³ describieron la obtención de derivados de BIMs **61** en presencia de clorosulfonato de tetrametilguanidinio (**60**) (Esquema 13) demostrando el uso de este organocatalizador en tiempos de 40 min. y rendimientos cuantitativos.



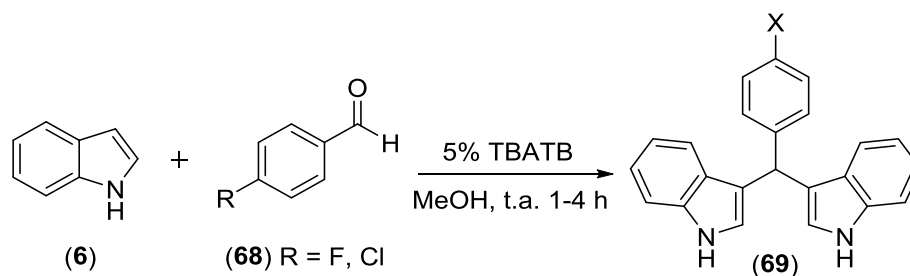
Esquema 13. Obtención de BIMs en presencia del organocatalizador **60**.

Nagarajan y colaboradores⁴⁴ reportaron la síntesis del Arsindolin A (**16**) y Arsindolin B (**17**). La obtención de estos BIMs se realizó usando una mezcla del ácido *L*-(+)-tartárico y dimetilurea la cual funcionó como catalizador y disolvente; aportando una metodología en condiciones suaves de reacción, no tóxica y ambientalmente amigable. (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de BIMs **16** y **17**.

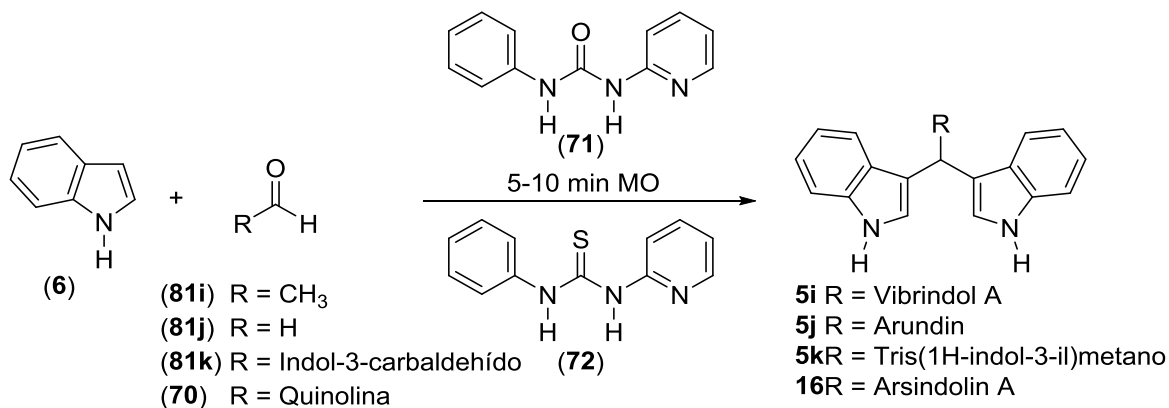
Xu-Feng Li, y su grupo de trabajo⁴⁵ realizaron una reacción de sustitución electrófila del indol en condiciones de reacción suaves y eficientes con varios aldehídos bajo una cantidad catalítica de tribromuro de tetrabutilamonio (TBATB), (Esquema 15) permitiendo la obtención de los BIMs **69** en tiempos cortos y rendimientos buenos que van desde el 78 al 95%.



Esquema 15. Preparación de BIMs utilizando TBATB.

Recientemente, en nuestro grupo de trabajo⁴⁶ se reportó la síntesis del Vibrindol A (**5i**), Arundin (**5j**), Tris(1H-indol-3-il)metano (**5k**) y Arsindolin B (**16**), mediante sustitución electrofílica Friedel-Crafts catalizada por tioureas bifuncionales (**71-72**), en calentamiento

convencional y asistido por microondas. Este método ofrece ventajas como tiempos cortos (5-10 minutos) y se llevan a cabo sin disolvente con el uso de microondas (Esquema 16).



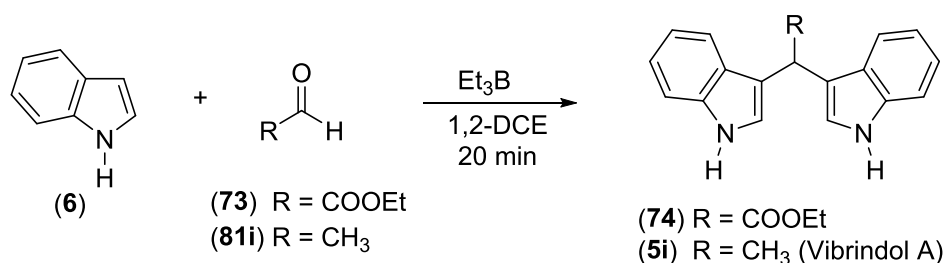
Esquema 16. Síntesis de BIMs vía organocatalizadores de tiureas bifuncionales **71-72**.

5. JUSTIFICACIÓN

La gran diversidad de productos naturales y farmacéuticos conteniendo en su estructura el núcleo indol, así como la importancia de este tipo de compuestos en el área de materiales, ofrece un campo de investigación en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para la obtención de BIMs.

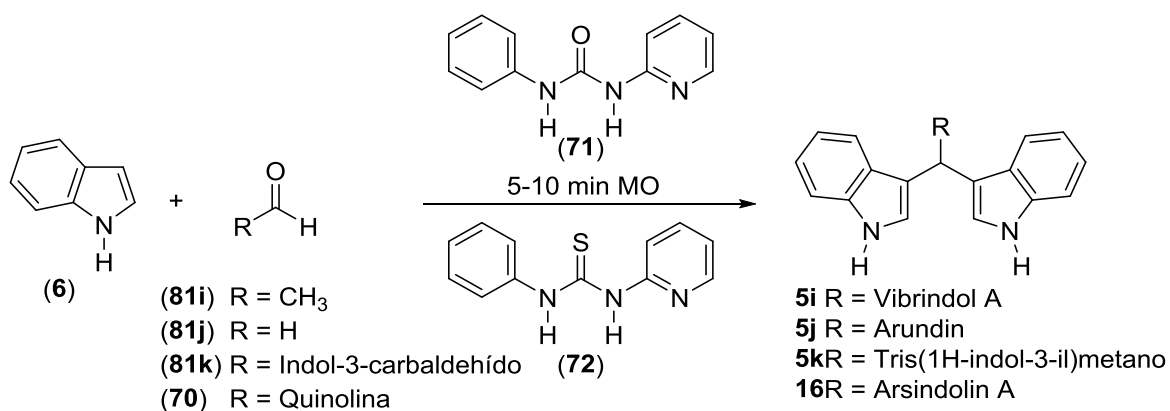
Por otra parte, recientes estudios han reportado el uso de tioureas como organocatalizadores efectivos, en reacciones de adición enantioselectivas, reacciones de adición de Michael asimétricas, aldólicas, entre otras basado en que las tioureas llevan a cabo la activación por puentes de hidrógeno bidentados, confiriéndoles la facilidad de actuar como ácido de Brønsted, catalizando un gran número de reacciones en condiciones neutras de reacción.

Considerando lo anterior, en nuestro grupo de trabajo estamos interesados en el desarrollo de nuevas metodologías para la obtención de BIMs. En el 2015¹⁷ describimos la alquilación de Friedel-Crafts con Et₃B del indol, aportando una metodología en condiciones de reacción suaves y tiempos cortos para la obtención del BIM **74** en 90% de rendimiento, que es un intermediario importante en la síntesis de los productos naturales Estreptindol (**15**) y Arsindolin B (**17**), adicionalmente con esta metodología se preparó el producto natural Vibrindol A (**5i**) en 48% de rendimiento (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de BIMs con trietilboro.

Después del trabajo anterior surgió el interés de explorar el uso de los organocatalizadores bifuncionales **71-72**, contribuyendo con la primera aplicación de tioureas bifuncionales en la síntesis de los BIMs **5i-k** y **16** (Esquema 18).^{46,47} Los resultados de este trabajo fueron interesantes debido a la utilidad del método desde el punto de vista amigable con el medio ambiente, por el uso de condiciones neutras de reacción, libres de (metal-disolvente) y fácil manejo. Con estos antecedentes, en el presente proyecto surgió el interés de evaluar el uso de las tioureas **1-4** como organocatalizadores en la síntesis de diferentes BIMs, esto contribuyó con un nuevo método en condiciones de reacción libres de metal, no inertes, y menor costo de los reactivos.



Esquema 18. Síntesis de BIMs **5i-k** y **16** con organocatalizadores bifuncionales **71-72**.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVOS GENERALES

- Evaluar la capacidad organocatalítica de las tioureas **1-4** en la reacción de Friedel-Crafts de indol con diferentes aldehídos para la obtención de bis(3-indolil)metanos.

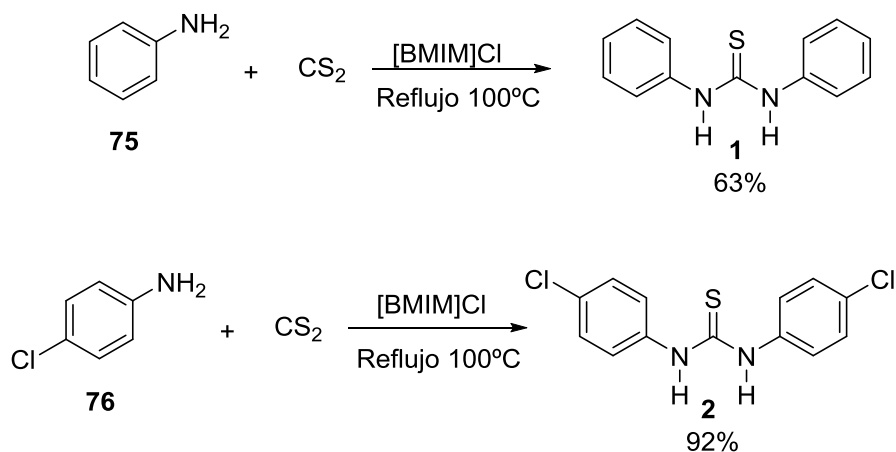
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar las tioureas **1-4** a partir de las anilinas **75-77** y **79** y los isotiocianatos **78** y **80**.
- Encontrar y optimizar las condiciones de reacción para llevar a cabo la reacción de Friedel-Crafts del indol (**6**) en presencia de los aldehídos **81a-k** (Tabla 2) y las tioureas **1-4**.
- Aplicar y evaluar la metodología desarrollada en la obtención de los BIMs **5i-k** análogos a los naturales.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante métodos espectroscópicos.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7.1 Preparación de la 1,3-difeniltiourea (1) y 1,3-bis(4-clorofenil)tiourea (2)

Los compuestos **1-2** se obtuvieron mediante el tratamiento de las anilinas **75-76** con disulfuro de carbono y [BMIM]Cl en agitación a reflujo 100 °C durante 12 h. Una vez concluido este tiempo, los crudos de reacción se purificaron mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente mezclas de disolvente Hex/AcOEt (8:2) para la tiourea **1**, la cual se obtuvo en rendimiento del 63% y (9:1) Hex/AcOEt para la tiourea **2** en un rendimiento 92%.



Esquema 19. Metodología para las tioureas **1** y **2**.

A manera de ejemplo en la figura 8 se muestra el espectro de RMN ¹H para el compuesto **1**, el cual se obtuvo en forma de sólido color blanco. En 9.04 ppm se observa una señal simple ancha característica de los -NH, en 7.53 ppm una señal dd con una $J = 8.5, 1.1$ Hz asignada para los H-4, H-8, H-4' y H-8', en 7.34 ppm una señal dd con una $J = 7.5, 0.7$ Hz asignada para los H-5, H-7, H-5' y H-7' y por último en 7.16 ppm una señal dd con una $J = 4.7, 1.2$ Hz asignada para los H-6, H-6'.

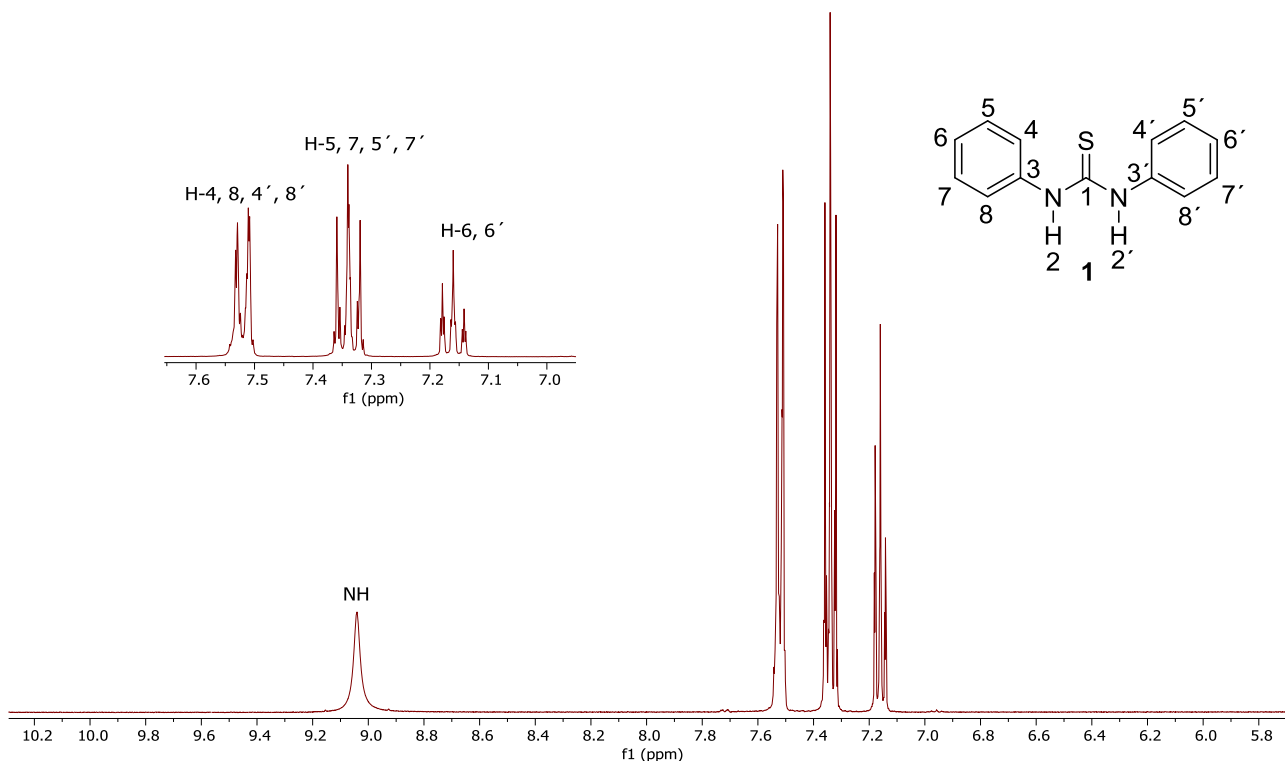


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de **1** en CDCl_3 .

En la figura 9 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C de **1**. En 180.6 ppm se observa la señal característica del (C=S), la señal en 139.4 ppm se asignó a los carbonos cuaternarios C-3 y C-3', en 128.8 ppm se asignaron los carbonos metínicos C-5, C-7, C-5' y C-7', en 125.3 ppm se localizaron las señales de C-6 y C-6', finalmente en 124.5 ppm fueron asignados los C-4, C-8, C-4' y C-8', confirmando la obtención del producto deseado.

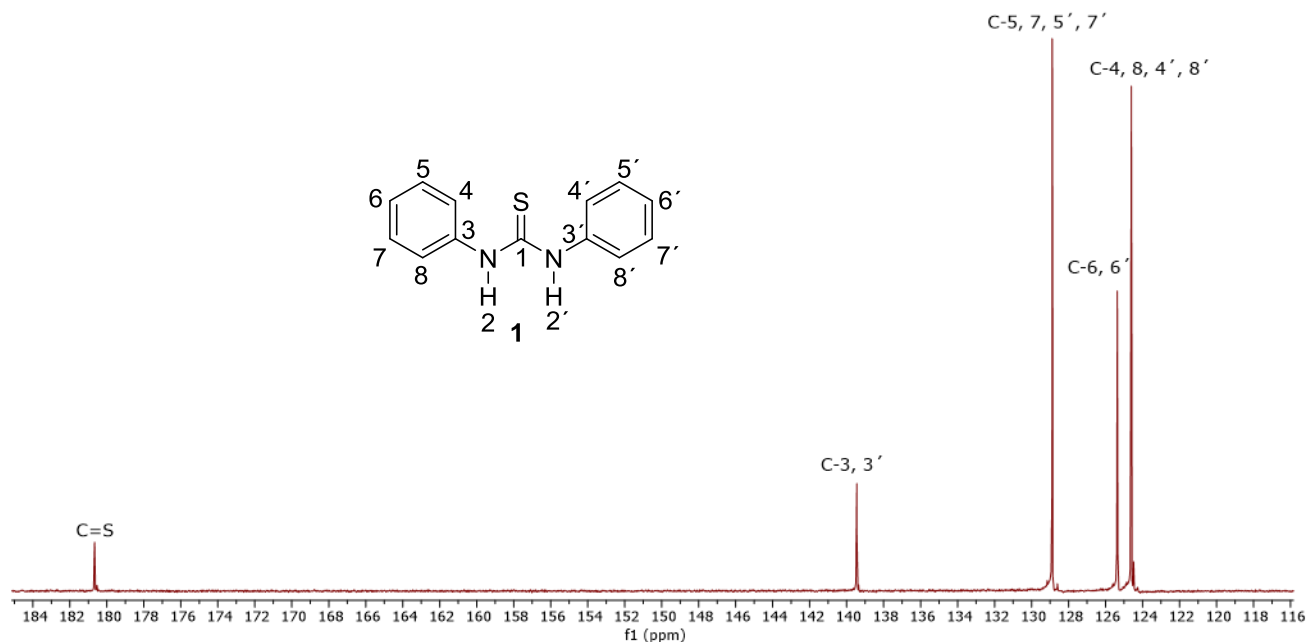


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de **1** en CDCl_3 .

La estructura de compuesto **2** también se confirmó mediante los análisis de RMN de protón y carbono. En la figura 10 se muestra el espectro de RMN ^1H para este compuesto, el cual se obtuvo en forma de miel color café. En 7.62 ppm se observa una señal simple ancha característica de los $-\text{NH}$, en 7.40 ppm una señal dd con una $J = 8.7, 1.1$ Hz asignada para los H-5, H-7, H-5' y H-7', en 7.34 ppm una señal dd con una $J = 8.7, 1.1$ Hz que se asignó a los H-4, H-8, H-4' y H-8'.

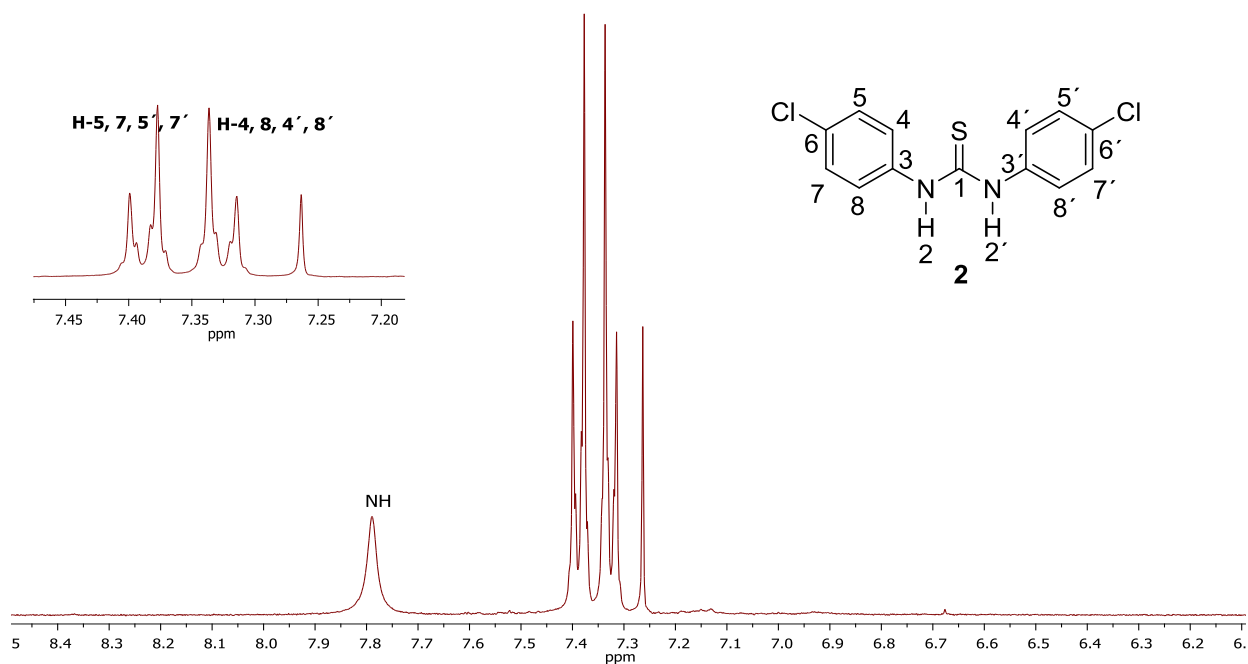


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de **2** en CDCl_3 .

En el espectro de RMN ^{13}C de **2** se observa en 179.7 ppm la señal característica ($\text{C}=\text{S}$), en 136.7 ppm se asignó la señal de los carbonos cuaternarios C-3 y C-3', en 135.7 ppm fueron asignados los carbonos C-6 y C-6', mientras que en 130.1 ppm los C-4, C-8, C-4' y C-8' y por último en 127.3 ppm se etiquetaron los C-5, C-7, C-5' y C-7'.

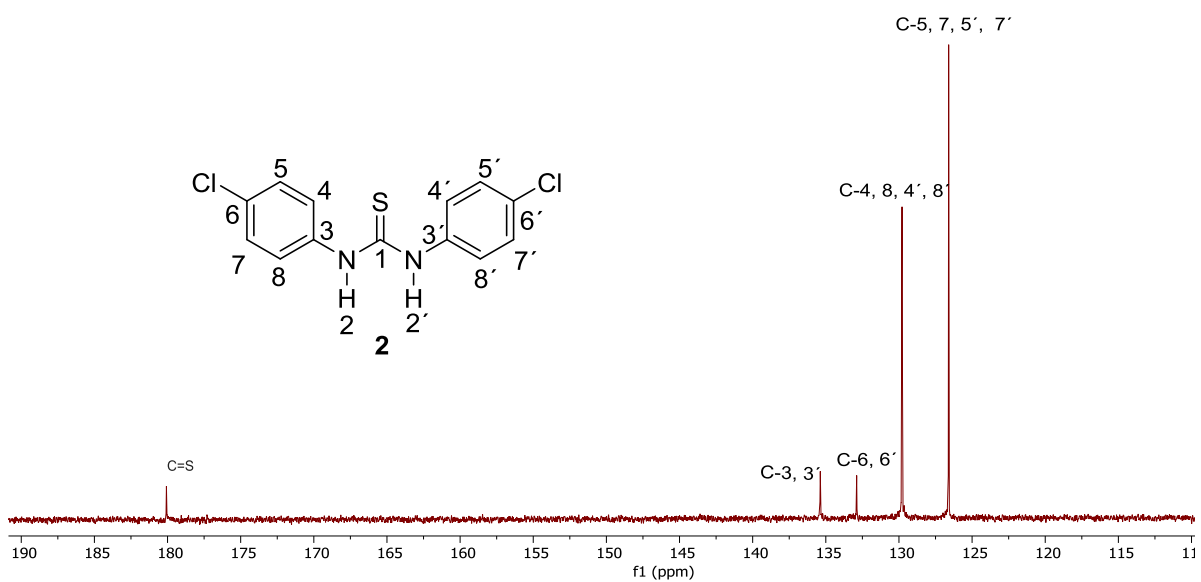
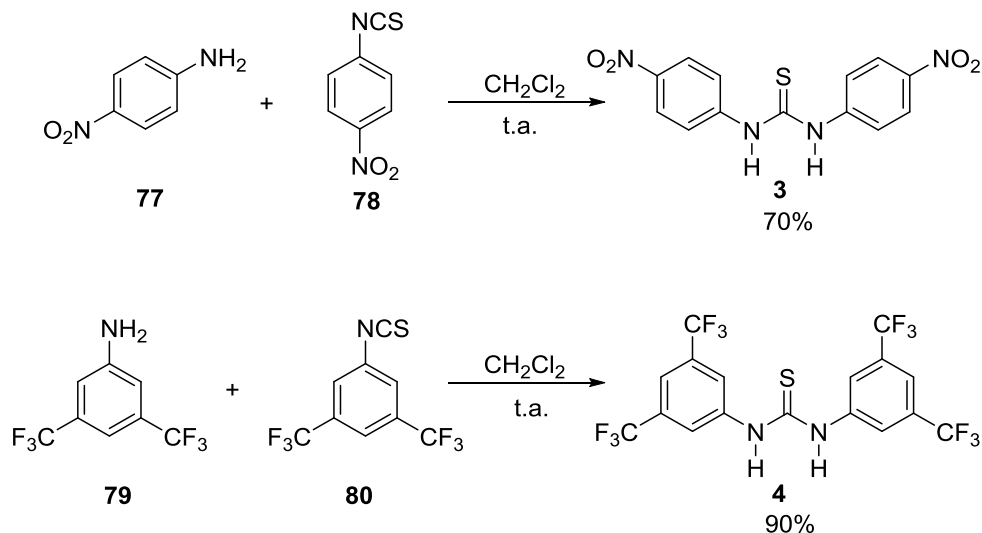


Figura 11. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de **2** en CDCl₃.

7.2 Preparación de la 1,3-bis(4-nitrofenil)tiourea (3) y 1,3-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea (4)

Los compuestos **3-4** se obtuvieron mediante el tratamiento de las anilinas con los isotiocianatos **78** y **80** en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente en un periodo de 24 y 4 horas respectivamente. Posteriormente los productos **3-4** se purificaron utilizando como eluyente una mezcla Hex/AcOet (6:4) y (9:1) obteniéndose en rendimientos del 70 al 90%.



Esquema 20. Síntesis de tioureas **3-4**.

En la figura 12 se muestra el espectro de RMN ^1H del compuesto **3** obtenido en forma de sólido color anaranjado. En 9.55 ppm se observó una señal simple ancha característica de los $-\text{NH}$, en 8.29 ppm una señal dd con una $J = 9.2, 3.6$ Hz asignada para los H-5, H-7, H-5', H-7', en 7.95 una señal dd con una $J = 9.2, 3.6$ Hz asignada para los H-4, H-8, H-4', H-8'.

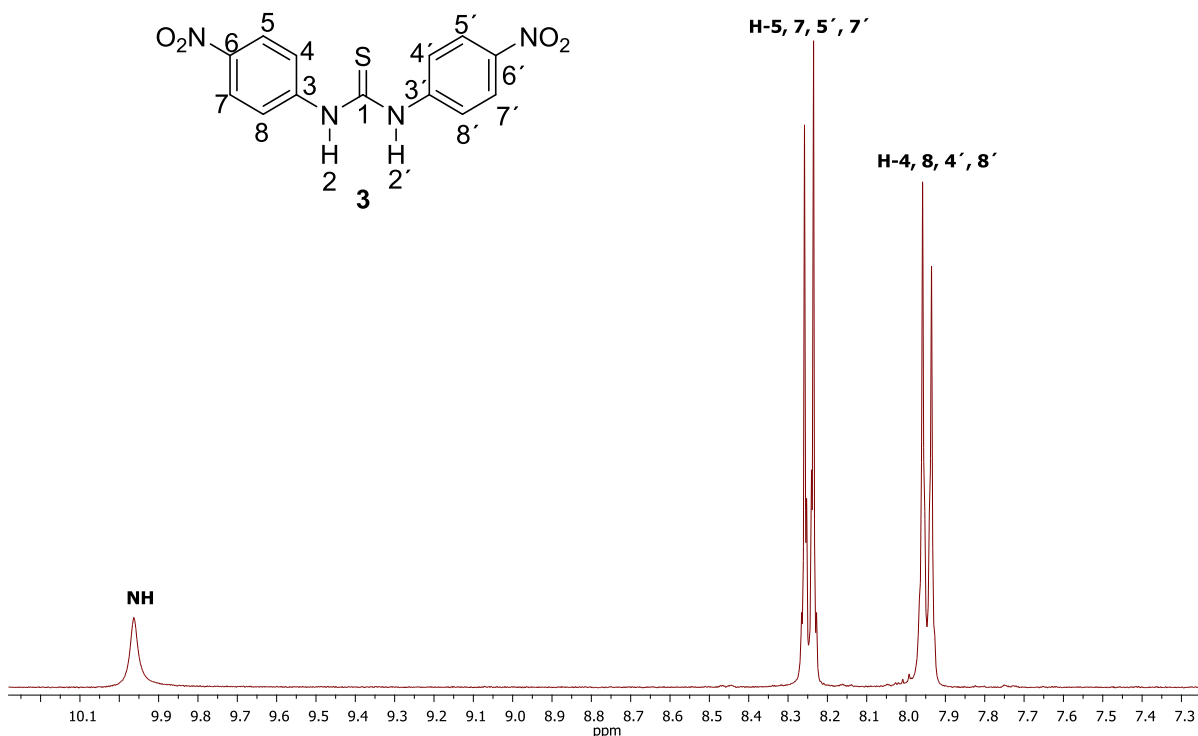


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de **3** en CD_3COCD_3 .

En el espectro de RMN ^{13}C de **3** aparece en 180.7 ppm la señal (C=S), la señal en 146.1 ppm se asignó a los carbonos cuaternarios C-3 y C-3', mientras que los carbonos C-6 y C-6' se asignaron en 144.1 ppm. La señal en 125.2 ppm se etiquetó a los C-4, C-8, C-4' y C-8' y la de 123.1 ppm a los C-5, C-7, C-5' y C-7'.

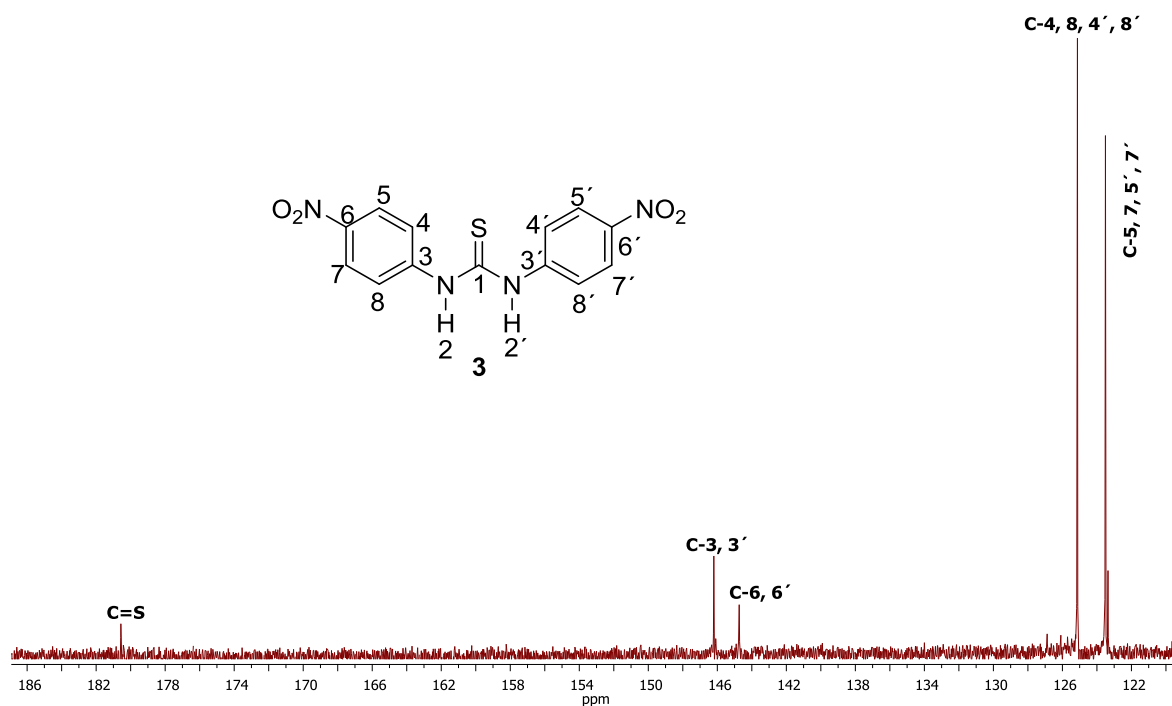


Figura 13. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de **3** en CD₃COCD₃.

El compuesto **4** se obtuvo en forma de sólido color blanco. En el espectro de RMN ¹H de la figura 14 se observa en 9.98 ppm la señal simple ancha característica de los -NH, la señal simple en 8.29 ppm se asignó a los H-4, H-8, H-4' y H-8' mientras que la señal en 7.83 ppm corresponde a los H-6 y H-6'.

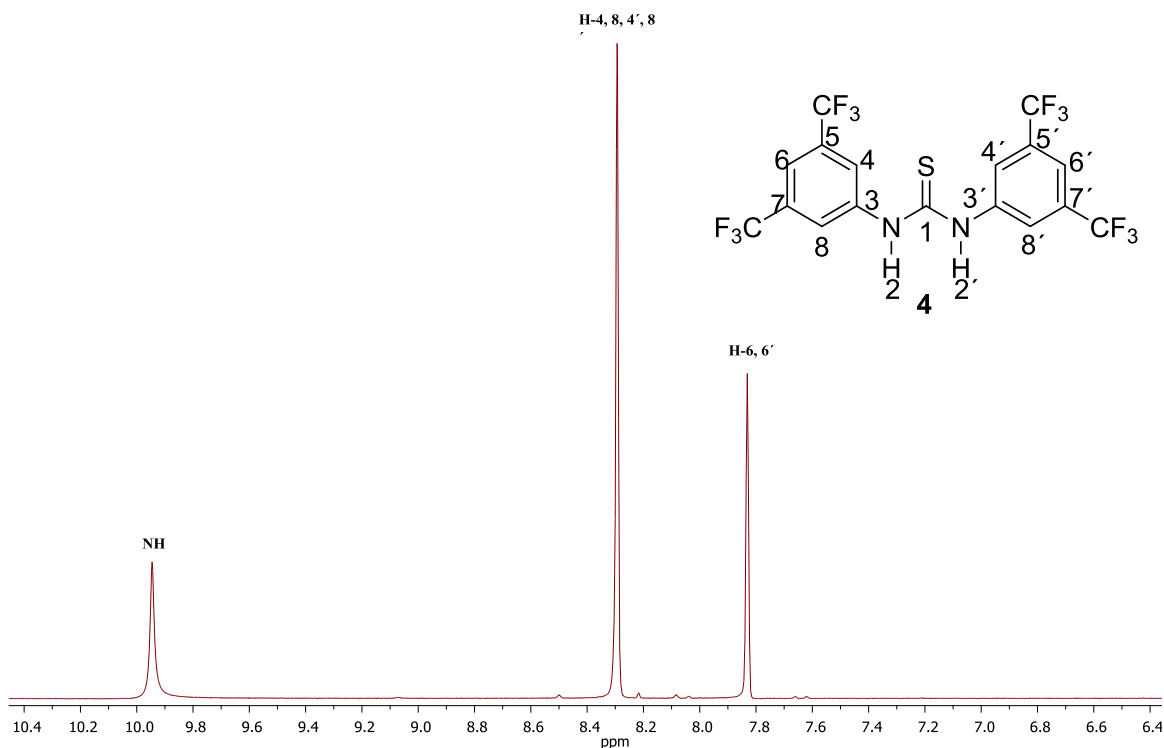
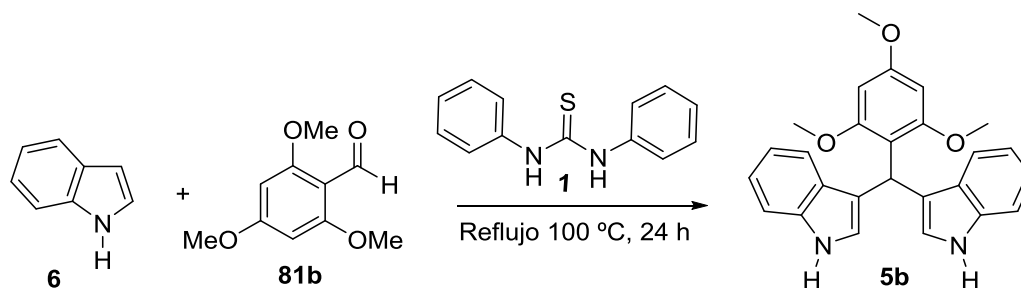


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de **4** en CD_3COCD_3 .

7.3 Evaluación organocatalítica de **1-4**, en la reacción de Friedel-Crafts de indol con los aldehídos **81a-k**

Para evaluar la actividad organocatalítica de las tioureas **1-4**, se inició con la reacción de Friedel-Crafts de indol (**6**) y 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (**81b**) en presencia de la tiourea **1** (Esquema 21) esto con la finalidad de encontrar las mejores condiciones de reacción, (% mol mínimo requerido), para posteriormente evaluar bajo estas condiciones la actividad catalítica del resto de las tioureas **2-4** con el indol y los diferentes aldehídos. En la tabla 1 se muestran los resultados de los primeros ensayos, variando condiciones de reacción y %mol del catalizador, observando buenos rendimientos en el ensayo 3 con 10% mol del catalizador.

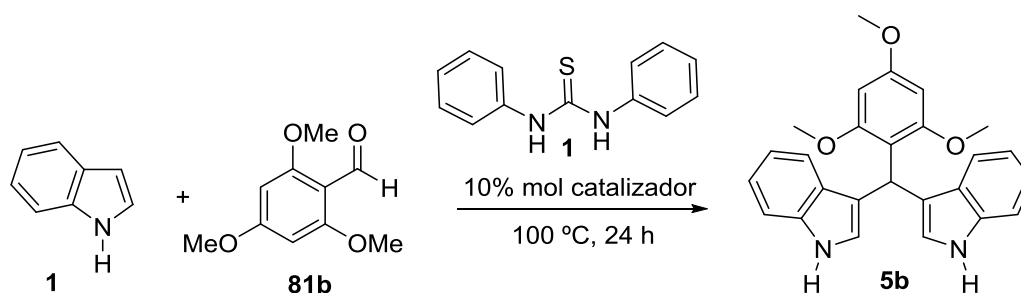


Esquema 21. Esquema general de las condiciones a ensayadas con el catalizador 1.

TABLA 1. Condiciones de reacción ensayadas.

Ensayo	% mol del catalizador 1	Temperatura	Tiempo Horas (h)	Rendimiento
1	-----	-----	24 h	15%
2	5% mol	100 °C	24 h	45%
3	10% mol	100 °C	24 h	67%
4	15% mol	100 °C	24 h	47%
5	20% mol	100 °C	24 h	39%

De acuerdo con los resultados de la tabla anterior, se determinó que las mejores condiciones de reacción para la obtención del BIM **5b** son las que proceden como se indica en el ensayo 3. Con estos resultados se procedió a ensayar la obtención de los BIMs **5a-k** (Tabla 3) de acuerdo a las condiciones de reacción del (Esquema 21) en presencia de la tiourea **1** y los compuestos carbonílicos **81a-k** (Tabla 2).



Esquema 22. Condiciones de reacción optimizadas para el BIM **5b**.

TABLA 2. Sustratos carbonílicos **81a-k** a ensayar en la reacción de F-C del indol.

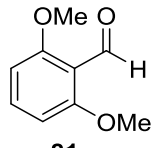
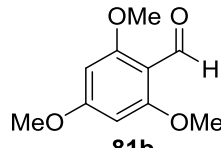
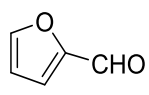
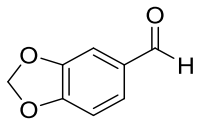
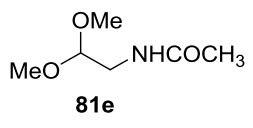
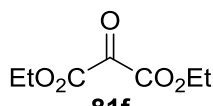
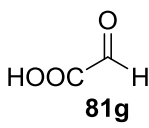
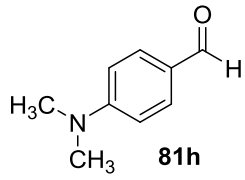
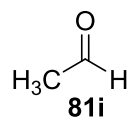
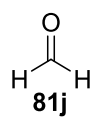
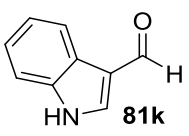
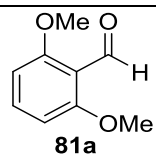
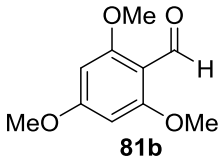
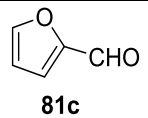
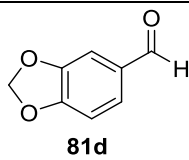
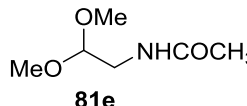
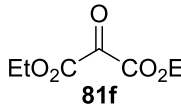
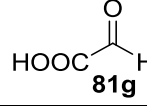
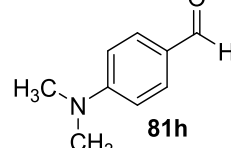
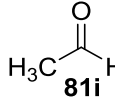
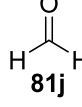
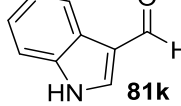
 81a	 81b	 81c	 81d
 81e	 81f	 81g	 81h
 81i	 81j	 81k	

TABLA 3. Obtención de BIMs empleando la tiourea **1**.

Ensayo	Indol	Sustrato carbonílico	Producto (BIMs)	Rndto %
1	1	 81a	5a	27
2	1	 81b	5b	40
3	1	 81c	5c	27
4	1	 81d	5d	16

5	1	 <p>81e</p>	5e	10
6	1	 <p>81f</p>	5f	19
7	1	 <p>81g</p>	5g	15
8	1	 <p>81h</p>	5h	16
9	1	 <p>81i</p>	5i	10
10	1	 <p>81j</p>	5h	16
11	1	 <p>81k</p>	5k	Trazas

Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente de aldehído y 2 equivalentes de indol a reflujo sin disolvente. La obtención los compuestos se confirmó mediante comparación con los datos de RMN de ^1H .

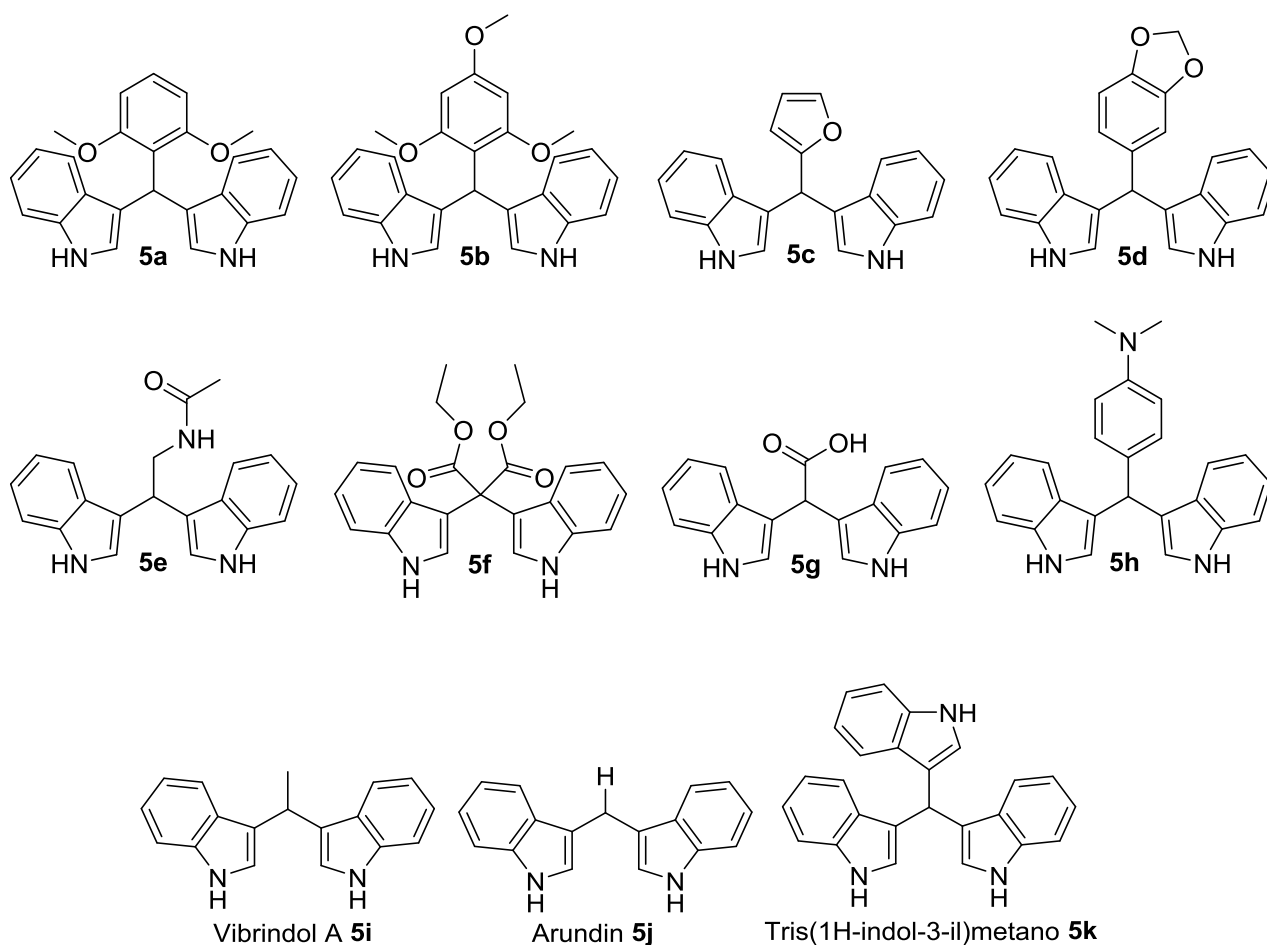
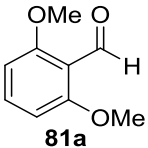
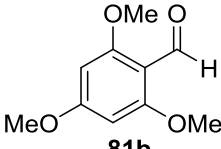
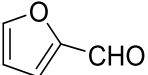
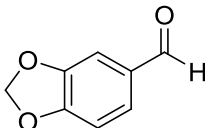
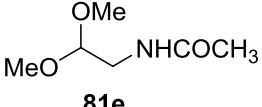
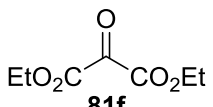
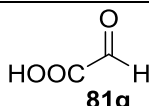
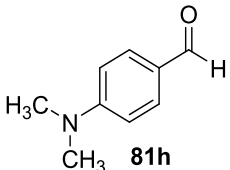
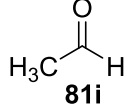
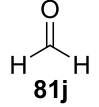
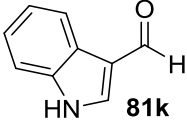


Figura 15. Estructura de los BIMs **5a-k** obtenidos vía la tiourea **1**.

Concluida la serie de experimentos con la tiourea **1**; se procedió a realizar los ensayos con indol (**6**) y los sustratos carbonílicos **81a-k** (Tabla 2) en presencia de la tiourea **2**, los resultados se muestran en la Tabla 4.

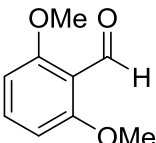
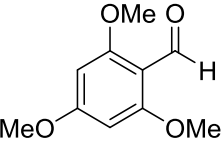
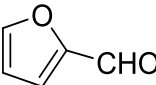
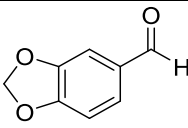
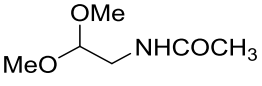
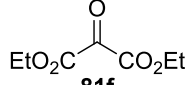
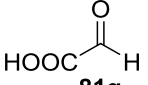
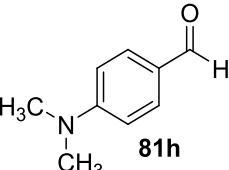
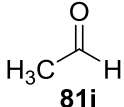
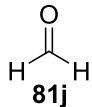
TABLA 4. Obtención de BIMs empleando la tiourea 2.				
Ensayo	Indol	Sustrato carbonílico	Producto(BIMs)	Rndto%
1	1	 81a	5a	51
2	1	 81b	5b	45
3	1	 81c	5c	42
4	1	 81d	5d	27
5	1	 81e	5e	10
6	1	 81f	5f	24
7	1	 81g	5g	19
8	1	 81h	5h	11
9	1	 81i	5i	44
10	1	 81j	5j	20

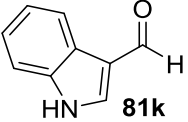
11	1	 81k	5k	Trazas
<p>Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente de aldehído y 2 equivalentes de indol a reflujo sin disolvente. La obtención los compuestos se confirmó mediante comparación con los datos de RMN de ^1H.</p>				

De los aldehídos ensayados en presencia de la tiourea **1** (Tabla 3), se observó que aquellos con grupos electrodonadores **81a-c** conducen a los productos **5a-c** en rendimientos moderados. Por otro lado, los resultados de la tabla 4 indican que la tiourea **2** cataliza la reacción permitiendo la obtención de los BIMs en mejores rendimientos (Ensayos 1-3 y 9), lo que se puede justificar debido a la mayor acidez del grupo -NH (debido a la sustitución de los -Cl) del catalizador **2** en comparación con el **1**.

A continuación, se procedió a realizar la evaluación con las tioureas **3** y **4**, en la tabla 5 se muestran los resultados. Cabe hacer mención que para el caso de la tiourea **4** a la fecha únicamente fue posible realizar los ensayos con los aldehídos **81a-d**, **81f**, y **81h**; sin embargo, los datos obtenidos son suficientes para confirmar que la adición de grupos electroattractores en posiciones específicas ya sea *para* o *meta-meta*, tienen un efecto significativo en la tendencia hacia la formación de los productos deseados.

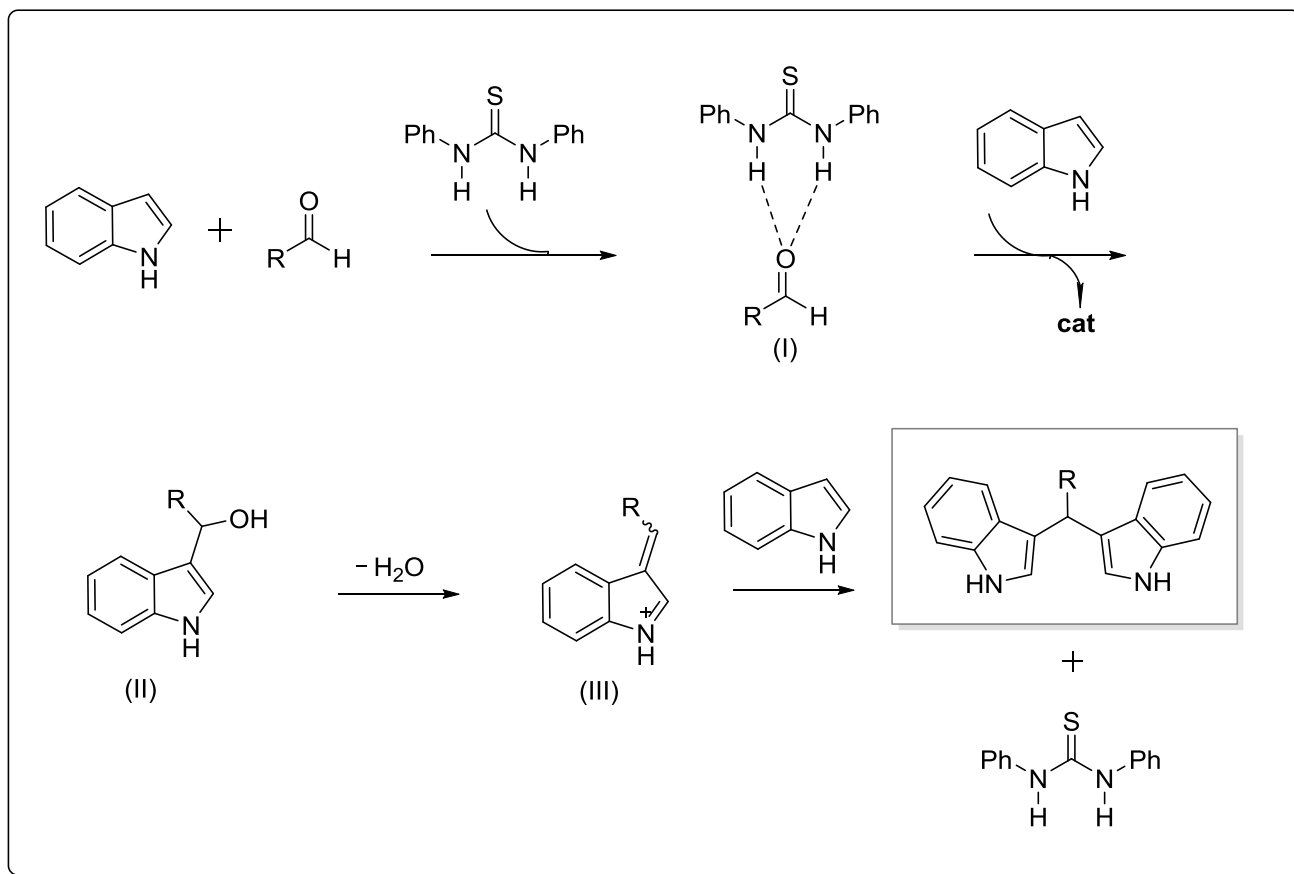
TABLA 5. Obtención de BIMs empleando las tioureas **3** y **4**.

Ensayo	Indol	Sustrato carbonílico	Producto (BIMs)	Tiourea 3 Rndto %	Tiourea 4 Rndto %
1	1	 81a	5a	65	70
2	1	 81b	5b	60	70
3	1	 81c	5c	39	40
4	1	 81d	5d	35	35
5	1	 81e	5e	15	
6	1	 81f	5f	53	35
7	1	 81g	5g	19	
8	1	 81h	5h	34	40
9	1	 81i	5i		
10	1	 81j	5j	37	

11	1	 81k	5k	Trazas	
<p>Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente de aldehído y 2 equivalentes de indol a reflujo sin disolvente. La obtención los compuestos se confirmó mediante comparación con los datos de RMN de ^1H.</p>					

Los resultados mostrados en las tablas 4-6, indican que las diariltiureas **3** y **4** (Tabla 5) al tener sustituyentes electroattractores en posición *para* y *meta-meta* respecto al -NH le confieren mayor acidez a los hidrógenos de estos grupos, justificando su mayor actividad como ácido de Brønsted para catalizar la alquilación de F-C, dando lugar a la formación de los BIMs (**5a-d**, **5f**, **5h**) en mejores rendimientos respecto a los organocatalizadores **1** y **2**. La asignación estructural de los compuestos se realizó por comparación con los datos reportados.⁴⁶

En el esquema 23 se muestra una propuesta mecanística para la formación de los BIMs. Como primer paso la tiourea activa el carbonilo del aldehído vía un enlace de hidrógeno bidentado formando el intermediario (I), el cual es más susceptible al ataque nucleofílico por parte del indol en la siguiente etapa. La adición del indol seguida de la liberación del catalizador forma el intermediario (II) que, mediante una subsecuente eliminación de agua, da lugar a la formación del conocido azafulveno (III), éste último reacciona con una segunda molécula de indol para formar los BIMs.



Esquema 23. Propuesta mecanística para los BIMs.

A manera de ejemplo en las figuras 16 y 17 se muestran los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto **5d**.

El compuesto **5d** se obtuvo en forma de sólido rojo. El espectro de RMN de ^1H para el compuesto **5d** muestra en 7.85 ppm una señal simple característica de los -NH, en 7.41 ppm se observa una señal doble con $J = 7.8$ Hz que corresponde a los H-4 y H-4'; alrededor de 7.31 ppm se encuentra una señal doble con una $J = 8.1$ Hz asignada a los H-7 y 7', mientras que en 7.15 ppm se asignó a los H-6 y H-6' la señal ddd con $J = 0.7, 7.3, 8.3$ Hz. En 7.01 ppm se encuentra una señal ddd con $J = 0.7, 7.3, 7.8$ Hz asignada a los H-5, y H-5', cerca de 6.82 ppm se observa una señal doble con una $J = 7.8$ Hz asignada a los H-10, H-14, en 6.70 ppm aparece otra señal doble con $J = 7.8$ H, asignada al H-11, alrededor de 6.62 ppm se asignó una señal doble con $J = 1.8$ Hz correspondiente a H-2, H-2'.

Finalmente, en 5.96 ppm se observa una señal simple asignada al metileno H-15, y en 5.78 ppm se asignó al H-8.

El espectro de RMN ^{13}C muestra las señales en 147.4 ppm, 145.7 ppm, 138.1 ppm, 136.6 ppm, 126.9 ppm y 123.8 ppm asignadas a los carbonos cuaternarios C-9, C-13, C-12, C-3, C-7a respectivamente, en 121.8 ppm aparece la señal del carbono metínico C-6, en 121.5 ppm se observa otra señal asignada para el carbono C-14, alrededor de 119.8 ppm se asignó la señal al C-4, mientras que la señal en 119.6 ppm corresponde al carbono cuaternario C-3a. Los desplazamientos en 119.1 ppm, 111.0 ppm y 109.2 ppm se asignaron a los C-H, C-5, C-7, C-10 respectivamente y la señal en 39.8 ppm al carbono cuaternario C-8.

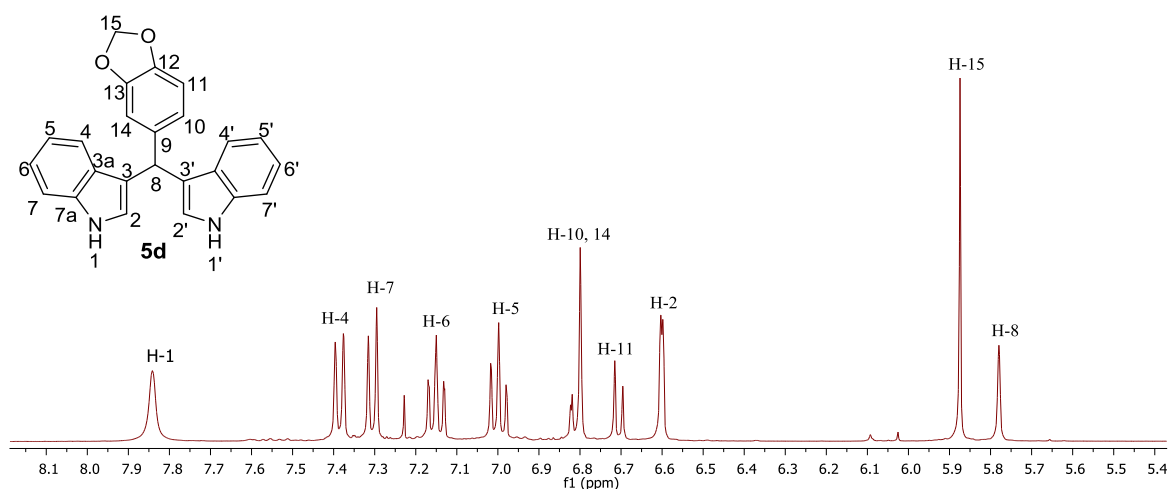


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de **5d** en CDCl_3 .

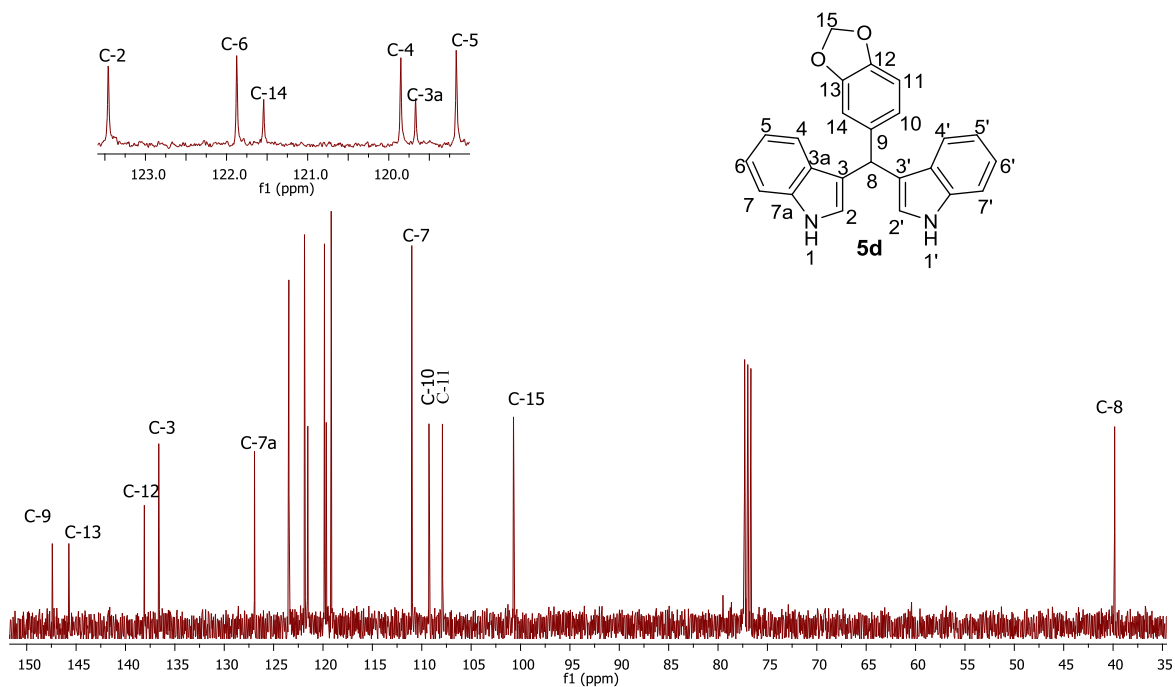


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de **5d** en CDCl_3 .

8. CONCLUSIONES

Las tioureas **1-4** se obtuvieron en buenos rendimientos vía dos metodologías; los derivados **1-2** se prepararon mediante el tratamiento de las anilinas **75-76** con disulfuro de carbono y [BMIM]Cl, mientras que las tioureas **3-4** se obtuvieron a partir de la reacción de las anilinas **77** y **79** con sus derivados de isotiocianato **78** y **80**.

Se demostró la aplicación de las diariltioureas **1-4** como organocatalizadores en la reacción de tipo Friedel-Crafts (F-C) a partir de indol (**6**) con diferentes sustratos carbonílicos vía calentamiento convencional. Estos resultados representan el primer ejemplo de organocatalizadores de tiourea no bifuncionales en la obtención de bis(3-indolil)metanos.

Los rendimientos obtenidos de los BIMs bajo el método de calentamiento convencional demuestran que las tioureas **3-4** catalizan la reacción de alquilación de F-C del indol, formando los BIMs (**5a-d**, **5f**, **5h**) en mejores rendimientos, en relación a los organocatalizadores **1-2**, esto se justifica debido a la mayor acidez de los hidrógenos de los grupos -NH para el caso de **3-4** conteniendo grupos electroattractores sustituidos en posición *para* y *meta-meta*.

9. PARTE EXPERIMENTAL

9.1 Instrumentación y equipos

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se determinaron en espectrómetros, Varian Mercury Plus 400 MHz y Bruker 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 ^{13}C . Las muestras fueron disueltas en CDCl_3 y CD_3COCD_3 .

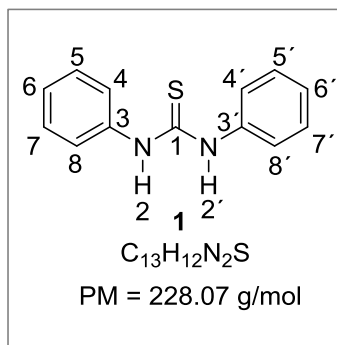
El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasmas (4 cm x 2 cm) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor soportado en placas de aluminio, provistos además de un factor de revelado F254 usando como fase móvil Hexano/AcOEt (7:3). El revelado de las cromatoplasmas se realizó con una lámpara de luz ultravioleta a 254 nm.

La purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna empacadas con sílica gel (70-230 Mesh) utilizando como eluyente mezclas de Hexano/Acetato de etilo.

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

9.2 Síntesis de 1,3-difeniltiourea (1)

En un matraz balón de 25 mL provisto de agitación magnética, se adicionó 300 mg (3.22 mmol) de anilina (**75**), 0.38 mL de disulfuro de carbono (CS₂) y 186.89 mg (3.22 mmol) de [BMIM]Cl, la reacción se mantuvo en agitación a reflujo 100 °C por 12 h. Enseguida el crudo de reacción se impregno con silica gel y CH₂Cl₂ en rotavapor a presión reducida, para posteriormente purificar mediante cromatografía en columna empacada con silica gel (70-230 Mesh) eluyendo primero con Hexano y después en una mezcla Hexano/AcOEt (9:1) para obtener (546 mg, 63%) del compuesto **1**.



Sólido color blanco.

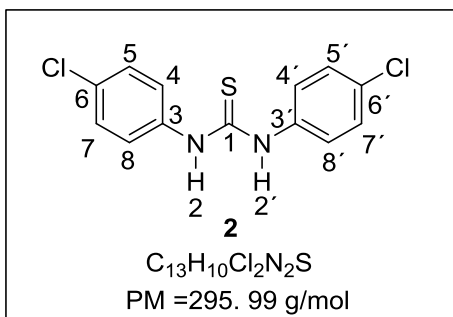
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.04 ppm (s, 2H, NH), 7.53 ppm (dd, 4H, H-4, 8, 4', 8', J = 8.5, 1.1 Hz), 7.34 ppm (dd, 4H, H-5, 7, 5', 7', J = 7.5, 0.7 Hz), 7.16 ppm (dd, 2H, H-6, 6', J = 4.7, 1.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ ppm: 180.60 (C=S), 139.4 (C-3, 3'), 128.8 (C-5, 7, 5', 7'), 125.3 (C-6, 6'), 124.5 (C-4, 8, 4', 8').

9.3 Síntesis de 1,3-bis(4-clorofenil)tiourea (2)

En un matraz balón de 25 mL provisto de agitación magnética, se adicionó 300 mg (2.34 mmol) de *p*-clororoanilina (**76**), 0.3 mL de disulfuro de carbono (CS₂) y 136.24 mg (2.34 mmol) de [BMIM]Cl, la reacción se mantuvo en agitación a reflujo 100 °C por 12 h. Enseguida el crudo de reacción se impregno con silica gel y CH₂Cl₂ en rotavapor a presión reducida, para posteriormente purificar mediante cromatografía en columna empacada con silica gel (70-230 Mesh) eluyendo primero con Hexano y después en una mezcla

Hexano/AcOEt (8:2) para obtener (2.52 mg, 92%) del compuesto **2**.



Miel color café.

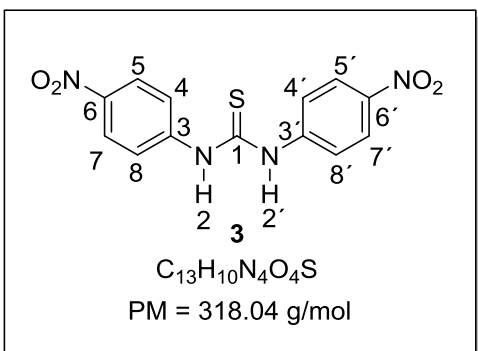
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.62 ppm (s, 2H, NH), 7.40 ppm (dd, 4H, H-5, 7, 5' y 7', J = 8.7, 1.1 Hz), 7.34 ppm (dd, H-4, 8, 4' y 8' J = 8.7, 1.1 Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ ppm: 179.7 (C=S), 136.7 (C-3, 3'), 135.7 (C-6, 6'), 130.1 (C-4, 8, 4', 8'), 127.5 (C-5, 7, 5', 7').

9.4 Síntesis de 1,3-bis(4-nitrofenil)tiourea (3)

En un matraz balón de 25 mL provisto de agitación magnética, se adicionó 500 mg (3.61 mmol) de *p*-nitroanilina (**77**), 5 mL de CH_2Cl_2 y 3.5 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3), enseguida la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla se colocó en baño de hielo y se agregó lentamente 496.71 mg (0.33 mL) de tiofosgeno en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se dejó reaccionar 12 h, al término de este tiempo se realizó la extracción de la reacción con CH_2Cl_2 y haciendo tres lavados con una solución saturada de NaHCO_3 , posteriormente, la fase orgánica se filtró sobre Na_2SO_4 anhidro y se llevó a evaporación a vacío. El extracto orgánico se purificó en columna empacada con silica gel (70-230 Mesh) eluyendo primero con Hexano y después con una mezcla Hexano/AcOEt (9:1), para obtener (648.72 mg, 99%) del compuesto *p*-nitrofenilisotiocianato (**78**). Una vez obtenido el isotiocianato se procedió a preparar la tiourea **3**.

En un matraz balón de 25 mL provisto de agitación magnética, se adicionó 300 mg (2.34 mmol) de *p*-nitroanilina (**77**) y 390.84 mg (2.16 mmol) *p*-nitrofenilisotiocianato (**78**) en 5 mL de CH_2Cl_2 , enseguida la reacción se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente por 12 h. El crudo se purificó en columna empacada con silica gel (70-230 Mesh) eluyendo primero con Hexano y después con una mezcla Hexano/AcOEt (6:4), para obtener (480 mg, 70%) del producto **3**.



Sólido color anaranjado.

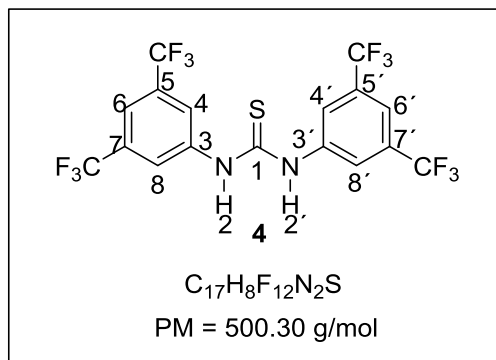
RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ ppm: 9.55 ppm (s, 2H, NH), 8.29 ppm (dd, 4H, H-5, 7, 5' y 7' $J = 9.2, 3.6$ Hz), 7.95 ppm (dd, 4H, H-4, 8, 4' y 8' $J = 9.2, 3.6$ Hz).

RMN ^{13}C (CD_3COCD_3 , 100MHz) δ ppm: 180.7 (C=S), 146.1 (C-3, 3'), 144.1 (C-6, 6'), 125.2 (C-4, 8, 4', 8'), 123.1 (C-5, 7, 5', 7'),

9.5 Síntesis de 1,3-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea (4)

En un matraz balón de 25 mL provisto de agitación magnética, se adicionó 500 mg (2.18 mmol) 3,5-bis(trifluorometil)anilina (**79**) en 5 mL CH₂Cl₂ y 3.5 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃), enseguida la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla se colocó en baño de hielo y se agregó lentamente 496.71 mg (0.20 mL) de tiofosgeno en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se dejó reaccionar 12 h, al término de este tiempo se realizó la extracción de la reacción usando CH₂Cl₂ como fase orgánica y haciendo tres lavados con una solución saturada de NaHCO₃, posteriormente, la fase orgánica se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se llevó a evaporación a vacío. El extracto orgánico se purificó en columna empacada con silica gel (70-230 Mesh) eluyendo primero con Hexano y después en una mezcla Hexano/AcOEt (9:1); se obtuvieron (600 mg, 87%) del compuesto 3,5-bis(trifluorometil)fenilisotiocianato (**80**). Una vez obtenido el isotiocianato se procedió a preparar la tiourea **4**.

En un matraz balón de 25 mL provisto de agitación magnética, se adicionó 200 mg (0.87 mmol) de 3,5-bis(trifluorometil)anilina (**79**) y 235.87 mg (0.86 mmol) 3,5-bis(trifluorometil)fenilisotiocianato (**80**) en 5 mL de CH₂Cl₂, la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 h, transcurrido este tiempo al sólido obtenido se le hicieron lavados con CH₂Cl₂ obteniendo (390 mg, 90%) de la tiourea **4**.



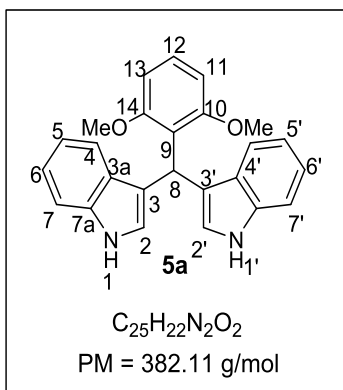
Sólido color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆) δ ppm: 9.98 ppm (s, 2H, NH), 8.29 ppm (s, 4H, H-4, 8, 4' y 8'), 7.83 ppm (s, 2H, H-6, 6').

9.6 Procedimiento general para la obtención de BIMs 81a-k.

En un matraz balón de 10mL provisto de agitación magnética, se adicionaron 100 mg (0.85 mmol, 2 eq.) de indol (**1**), 1 equivalente del sustrato carbonílico **81a-k** y 15% mol del organocatalizador correspondiente (**1-4**), enseguida la reacción se llevó a cabo a 90 °C durante un periodo de 24 h sin disolvente. El crudo de reacción se impregnó con sílica gel (70-230 Mesh) para realizar la purificación mediante cromatografía en columna, utilizando como fase móvil diferentes mezclas de hexano y/o AcOEt obteniendo los bis(indolil)metanos.

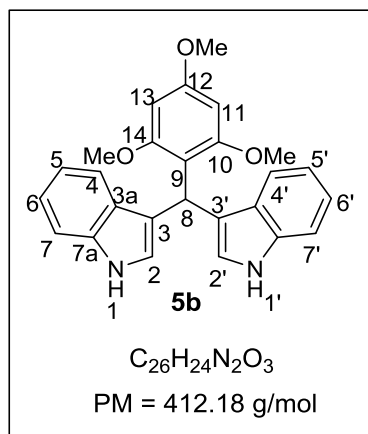
9.7 Obtención del 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3-dimetoxibenceno) (**5a**)



Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**6**) y 70.63 mg (1 equivalente) de 2, 6-dimetoxibenzaldehído (**81a**), una vez concluida la reacción, el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto **5a** como un sólido color rosa en rendimientos del 27 al 65% según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas 4-6).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.87 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.41 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-4, H-4'), 7.31 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H-7, H-7'), 7.11 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-12), 7.13 (2H, ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.5$ Hz, H-6, H-6'), 6.99 (2H, ddd, $J = 7.1, 7.9, 0.9$ Hz, H-5, H-5'), 6.92 (2H, dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, H-2, H-2'), 6.62 (1H, s, H-8), 6.59 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-11, H-13), 3.66 (1H, ancha, OMe-10, OMe-14).

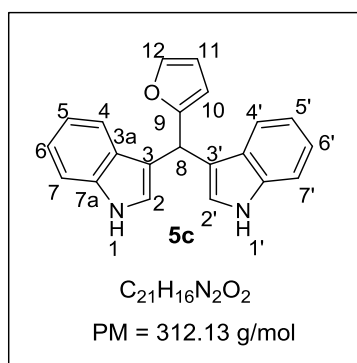
9.8 Obtención del 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3,5-trimetoxibenceno (5b)



Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**6**) y 83.38 mg (1 equivalente) de 2, 4, 6-trimetoxibenzaldehído (**81b**), una vez concluida la reacción, el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (8:2), obteniendo el producto **5b** como un sólido color rosa en rendimientos del 40 al 60% según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas 4-6).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.86 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.42 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, H-4, H-4'), 7.31 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H-7, H-7'), 7.11 (2H, ddd, $J = 8.1, 7.1, 1.0$ Hz, H-6, H-6'), 6.97 (2H, ddd, $J = 8.0, 7.2, 0.9$ Hz, H-5, 5'), 6.89 (2H, dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, H-2, H-2'), 6.50 (1H, s, H-8) 6.16 (2H, s, H-11, H-13), 3.79 (2H, s, MeO-10, 14), 3.65 (1H, ancha, MeO-12)

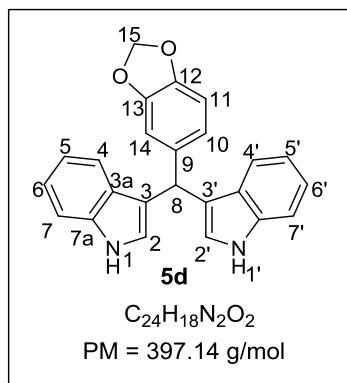
9.9 Obtención del 2-(bis(3-indolil)metil)furano (5c)



Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**6**) y 0.035 mL (1 equivalente) de furfural (**81c**), el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto como un sólido rojo oscuro en rendimientos del 27 al 42%, según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas 3-6).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.98 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.48 (2H, dd, $J = 7.9, 0.7$ Hz, H-4, 4'), 7.37 (2H, dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, H-7, H-7'), 7.36 (1H, dd, $J = 2.1, 1.0$ Hz, H-12) 7.17 (2H, ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.1$ Hz, H-6, H-6'), 7.04 (2H, ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz, H-5, H-5'), 6.89 (2H, dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, H-2, 2'), 6.30 (1H, dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, H-11), 6.06 (1H, dt, $J = 3.1, 0.8$ Hz, H-10), 5.95 (1H, s, H-8).

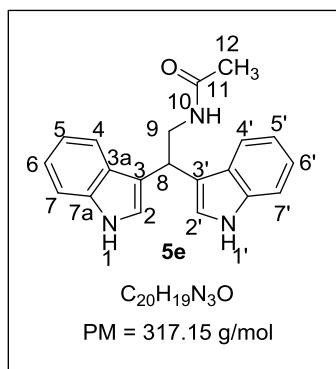
9.10 Obtención del 5-(bis(3-indolil)metil)benzo[1,3]dioxol (5d)



Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**6**) y 63.75 mg (1 equivalente) de piperonal (**81d**), el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el compuesto **5d** en forma de sólido rojo en un rendimiento del 16 al 35% según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas 3-6).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.84 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.41 (2H, d, *J* = 7.8, H-4, H-4'), 7.31 (2H, d, *J* = 8.1, Hz, H-7, H-7'), 7.15 (2H, ddd, *J* = 0.7, 7.3, 8.3 Hz, H-6, 6'), 7.01 (2H, ddd, *J* = 0.7, 7.3, 7.8 Hz, H-5, 5'), 6.82 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H-11, 11'), 6.60 (2H, d, *J* = 1.8 Hz, H-2, H-2'), 5.96 (6H, s, H-13, 13'), 5.78 (1H, s, H-8).

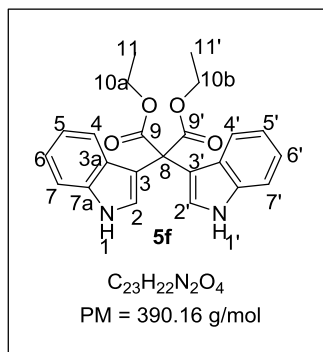
9.11 Obtención del N-(2,2-bis(3-indolil)etil)acetamida (5e)



Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**6**) y 63 mg (1 equivalente) de la acetamida (**81e**) preparada conforme a la literatura, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt obteniendo el producto **5e** como un aceite amarillo en rendimientos del 10 al 15%, según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas 3-6).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.22 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.57 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-4, H-4'), 7.32 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-7, 7'), 7.21 (2H, ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, H-6, H-6'), 7.08 (2H, ddd, *J* = 8.0, 7.0, 0.9 Hz, H-5, H-5'), 6.91 (2H, d, *J* = 2.3 Hz, H-2, H-2'), 5.62 (2H, ancha, H-10), 4.70 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, H-8), 3.99 (2H, dd, *J* = 6.9, 2.1, H-9), 1.84 (3H, s, Me-12).

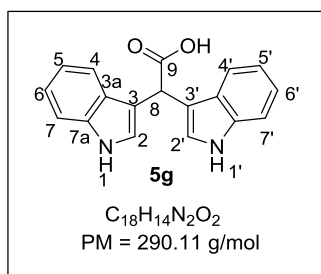
9.12 Obtención del 2,2-bis(3-indolil)malonato de dietilo (5f)



Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**6**) y 0.06 mL (1 equivalente) de cetomalonato de dietilo (**81f**), el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto **5f** como una miel café en rendimientos del 19 al 53%, según el catalizador utilizado. (Ver tablas 3-6).

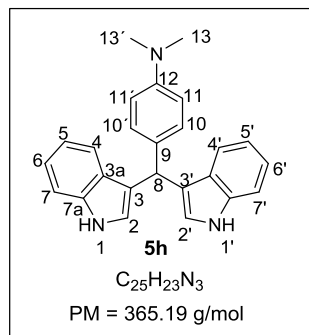
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.27 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.71 (2H, dd, $J = 8.0, 0.6$ Hz, H-4, H-4'), 7.38 (2H, d, $J = 2.6$ Hz, H-2, 2'), 7.29 (2H, dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, H-7, 7'), 7.17 (2H, ddd, $J = 7.7, 6.9, 1.2$ Hz, H-6, 6'), 7.11 (2H, ddd, $J = 7.6, 7.0, 1.1$ Hz, H-5, H-5'), 4.30 (4H, m, H-10a, H-10b), 1.27 (6H, t, $J = 7.1$, Me-11, 11').

9.13 Obtención del ácido 2,2-bis(3-indolil) acético (5g)



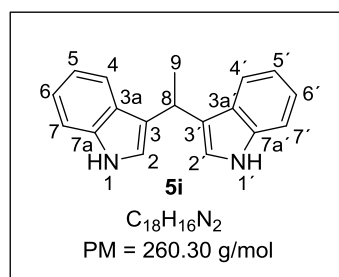
Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**6**) y 37 mg (1 equivalente) de ácido glioxílico (**81g**), posteriormente el crudo de reacción se purificó utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (7:3) obteniendo el producto **5g** como un sólido rojo en rendimientos del 15 al 19%, según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas 3-6).

9.14 Obtención del 4-(di(1H-indol-3-il)metil)-*N,N*-dimetilanilina (**5h**)



Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**6**) y 64 mg (1 equivalente) de 4-dimetilaminobenzaldehído (**81h**), posteriormente el crudo de reacción se purificó utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (8:2) obteniendo el producto **5h** como un sólido rosáceo en rendimientos del 11 al 34%, según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas 3-6).

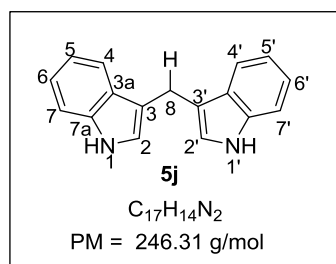
9.15 Obtención del 1,1-bis(3-indolil)etano (**5i**)



Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**6**) y 0.025 mL (1 equivalente) de acetaldehído (**81i**), el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto **5i** como un sólido café en rendimientos del 20 al 45%, según el organocatalizador utilizado. (Ver tabla 3-6).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7.92 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.59 (2H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, H-4, H-4'), 7.35 (2H, dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, H-7, H-7'), 7.18 (2H, ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, H-6, H-6'), 7.06 (2H, ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, H-5, H-5'), 6.92 (2H, dd, *J* = 2.4, 1.0 Hz, H-2, H-2'), 4.69 (1H, c, *J* = 7.1 Hz, H-8), 1.82 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, H-9).

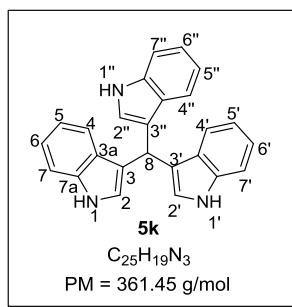
9.16 Obtención del 1,1-bis(3-indolil)metano (**5j**)



Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**6**) y 13 mg (1 equivalente) del formaldehído (**81j**), el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto **5j** como un sólido rojo en rendimiento del 10 al 37%, según el organocatalizador utilizado. (Ver tabla 3-6).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.85 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.65 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, H-4, H-4'), 7.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-7, H-7'), 7.22 (2H, ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz H-6, H-6'), 7.13 (2H, ddd, $J = 7.9, 7.1, 0.9$ Hz, H-5, 5'), 6.97 (2H, s, H-2), 4.28 (1H, s, H-8).

9.17 Obtención del 1,1,1-tri(indolil)metano (**5k**)



Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**6**) y 61 mg (1 equivalente) de indol-3-carboxialdehído (**81k**), el seguimiento de la reacción se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF); sin embargo, después de 24 h, únicamente se observaron trazas del producto por placa cromatográfica. (Ver tabla 3-6).

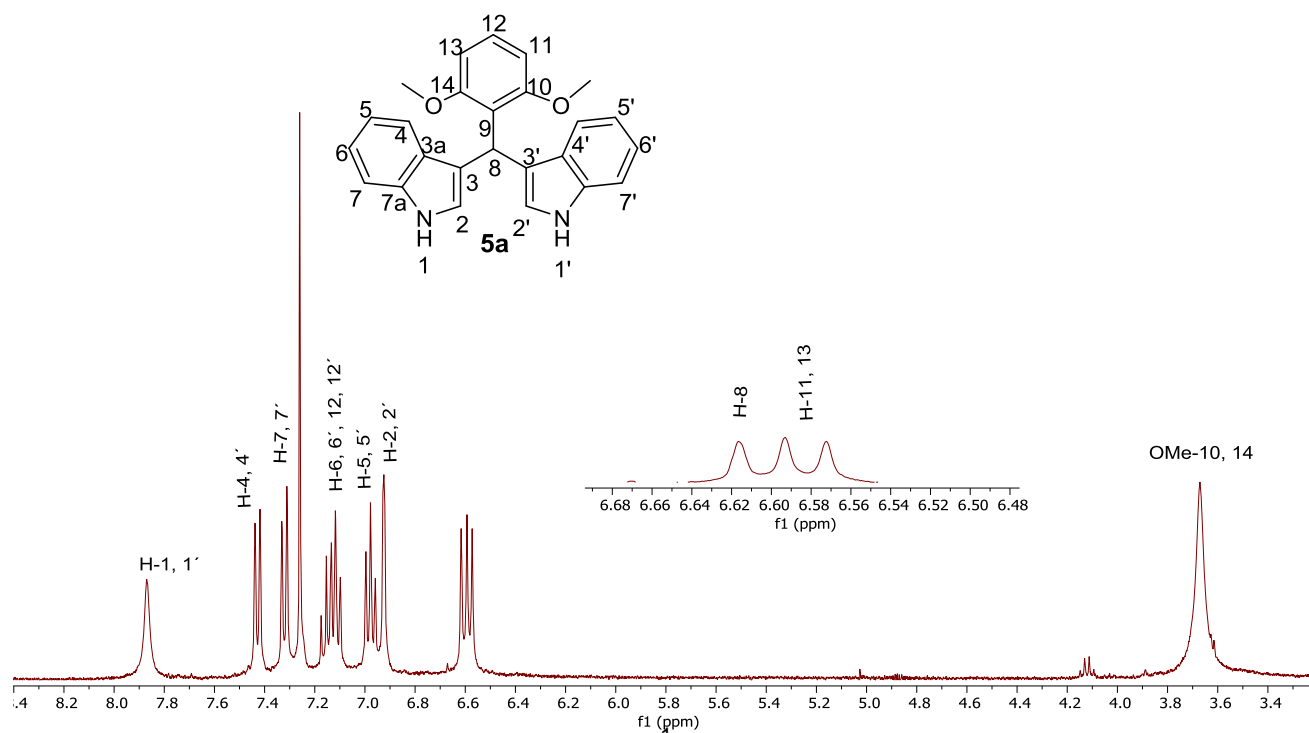
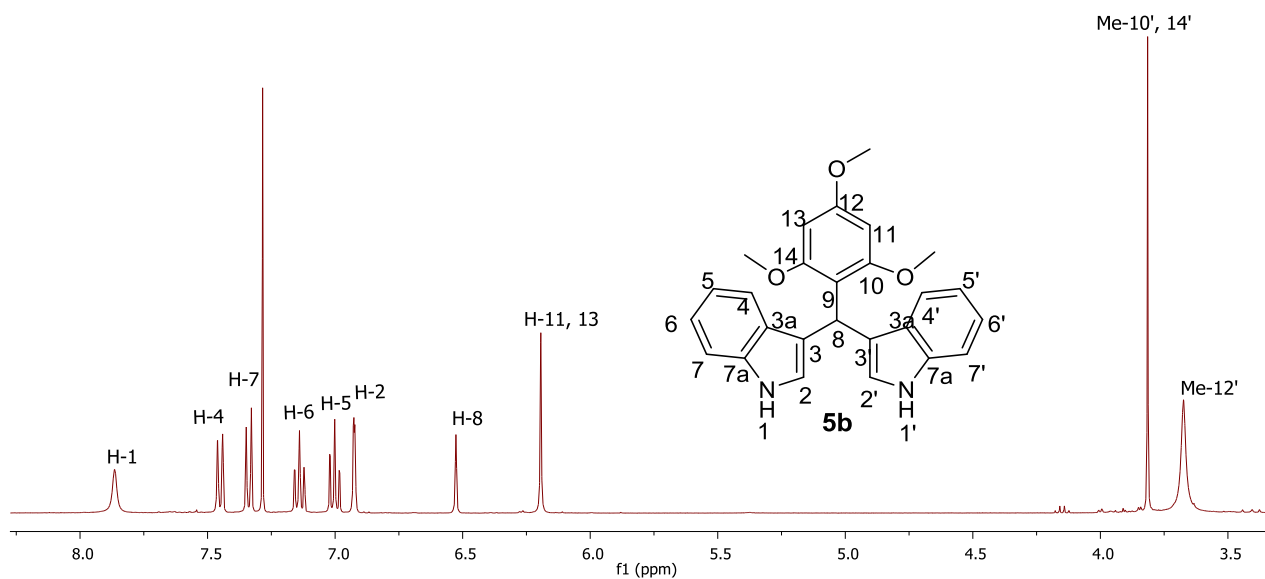
10. REFERENCIAS

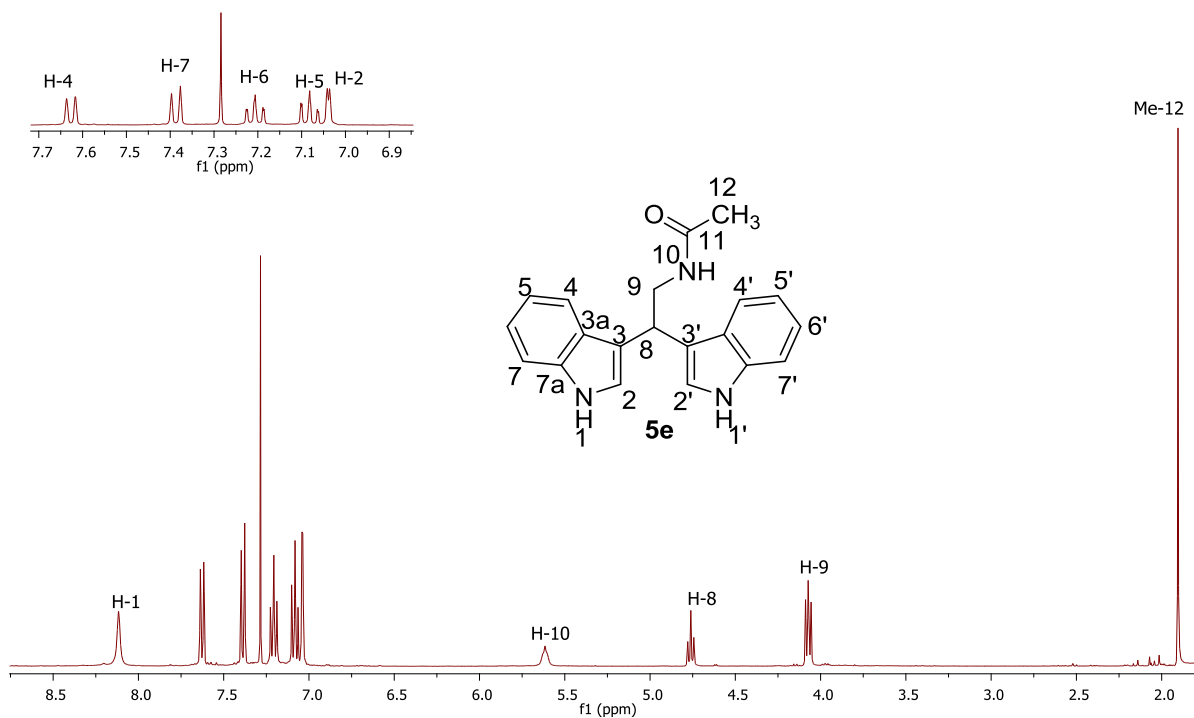
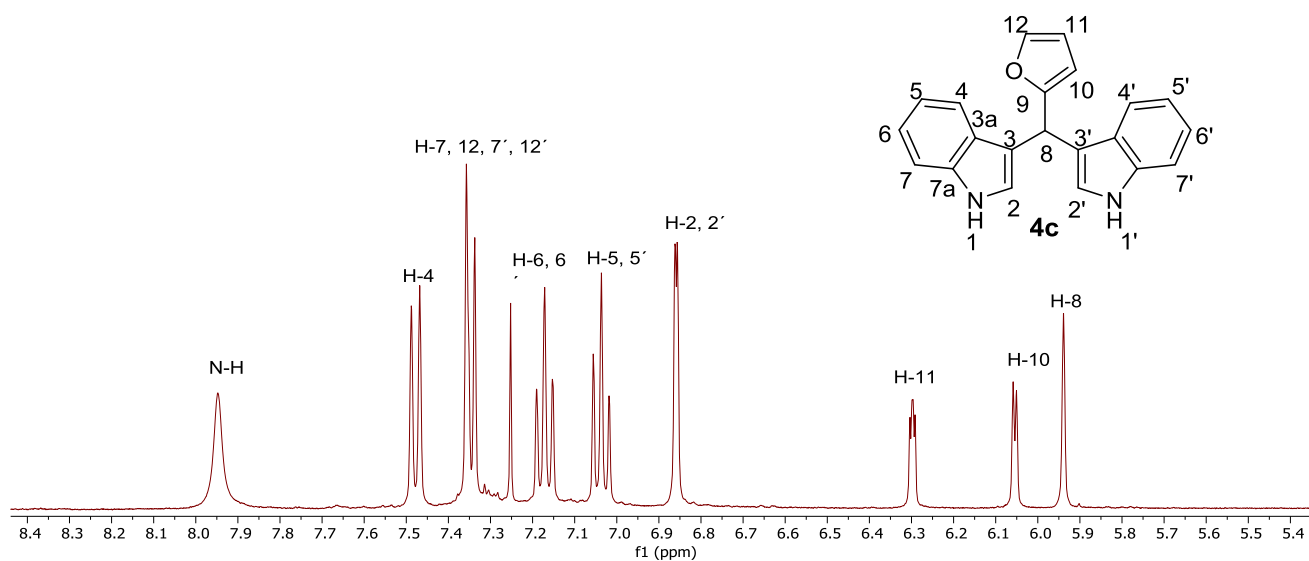
1. Sharma, V., Kumar, P., Pathak, D. J.; *Heterocycl. Chem.* (2010), 47, 491.
2. Morales, G., Suarez, C.; tesis de maestria. UAEH, (2008).
3. Kaishap, P. P., Dohutia, C.; *Int. J. Pharm. Sci. Res.* (2013), 4, 11.
4. Kaushik, N., Naresh, K., Nagendra, K. K.; *Molecules.* (2013), 18, 6620.
5. Bosch, J., Roca, T., Armengol, M., Fernández, F. D.; *Tetrahedron.* (2001), 57, 1041.
6. Jadhav, V. B.; *Elixir Appl. Chem.* (2014), 70, 24010.
7. Moore, P. F., Larson D. L., Otterness, I. G., Weissman, A., Kadin, S. B., Sweeney, F. J., Eskra, J. D., Nagahisa, A., Sakakibara, M. I.; *Inflamm. Res.* (1996), 45, 54.
8. Sivaprasad, G., Perumal, P. T., Prabavathy, V. R., Mathivanan, N.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2006), 16, 6302.
9. Chen, I., McDougal, A., Wang, F., Stephen, S.; *Carcinogenesis.* (1998), 19, 1631.
10. Kamal, A., Naseer, A., Srinivasa, R., Srikanth, V. V., Kaleem S. A., Pranay, P. K.; *Med. Chem.* (2009), 24, 559.
11. He, X., Xiaoming, H., Shuzhen, H., Kai, L., Yong, G., Jian, X., Shijun, S.; *Org. Lett.* (2006), 8, 333.
12. Martínez, R., Espinosa, A., Tárraga, A., Molina, P.; *Tetrahedron.* (2008), 64, 2184.
13. Zeligs, M. A. J.; *Med. Food.* (1998), 1, 67.
14. Cai, S. X., Lia D. H., Zhua, T. J., Wang, F. P., Xiao, X., Gu, Q. Q.; *Helv. Chim. Acta.* (2010), 93, 791.
15. Khuzhaev, B. U., Aripova, S. F., Shakirov, R. S.; *Chem. Nat. Compd.* (1994), 30, 635.
16. Toshihiko, O., Mitsuo N.; *Tetrahedron Lett.* (1983), 24, 4719.

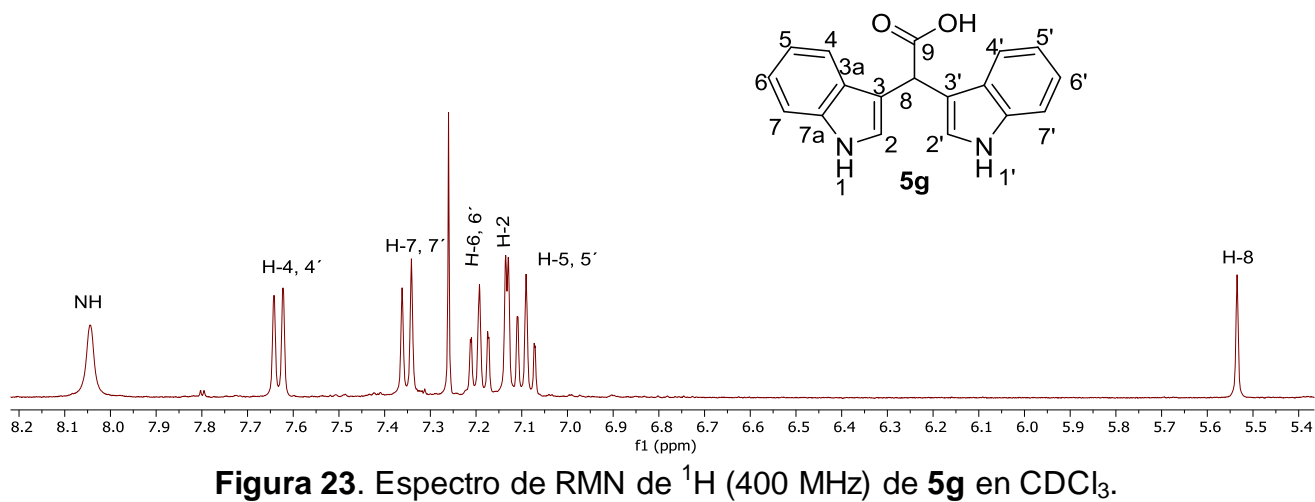
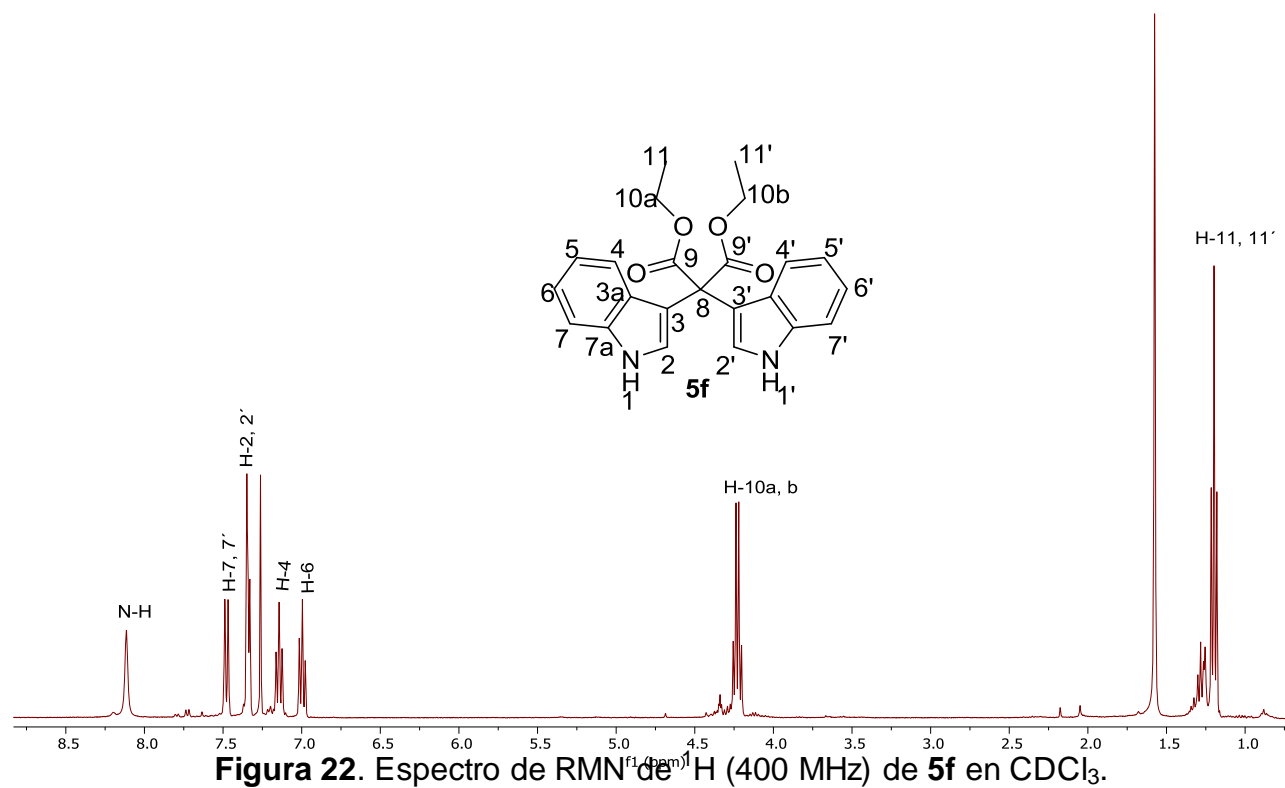
17. García, M. J. P., Hernández, P. J. P., Martínez, G. L., Rojas, L., S., López, R. H.; *J. Mex. Chem. Soc.* (2007), 4, 209.
18. Hosseini, S. M.; *Acta Chim Slov.* (2007), 6, 354.
19. Vijayakumar, B., Shakthi, N. D.; *Indian J. Adv. Chem. Sci.* (2013), 8, 221.
20. Mo, L., Ma, Z., Zhang, Z.; *Synth. Commun.* (2005), 35, 1997.
21. Xia, M., Wang, S., Yuan, W.; *Synth. Commun.* (2004), 34, 3175.
22. Zolfigol, M. A., Mohammad, A. Z., Peyman, S., Morteza, S., Azam, S., Abbas, A., Hassan, K., Majid, R., Khodabakhsh, N., Eskandar, K.; *Mol. Divers.* (2008), 12, 203.
23. Sadeghi, B., Tavasoli, F. A., Hassanabadi, A.; *Synth. React. Inorg. Met. Org. Nano-Met. Chem.* (2015), 45, 1396.
24. Marqués, L. E., Herrera, P. R.; *An. Quím.* (2009), 8, 5.
25. Roca, L. D., Marqués, L. E., Alcaine, A., Merino, P., Herrera, R. P.; *Org. Biomol. Chem.* (2014), 12, 4503.
26. Claramunt, V. R. M., Santos, S. E.; *Catálisis en Química Orgánica.* (2017), II, 549.
27. Duward, F., Shriver, P. W., Langford, C. H.; *Química Inorgánica.* (1998), II, 362.
28. Dalko, P. I., Moisan, L.; *Angew. Chem. Int.* (2004), 43, 5138.
29. Seayad, J. & List, B.; *Org. Biomol. Chem.* 3, 719 (2005).
30. Zhang, Z., Schreiner, P. R.; *Chem. Soc. Rev.* (2009), 38, 1187.
31. Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* (2005), 3, 4299.
32. Sigman, M. S., Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* (1998), 120, 4901.
33. Okino, T., Hoashi, Y., Takemoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* (2003), 125, 12672.
34. Hideto, M., Sayo, T., Masashige, Y., Takemoto, Y.; *Synth.* (2006), 19, 3295. Wittkopp, A., Schreiner, P. R.; *Chem. Eur. J.* (2003), 9, 407.
36. Dessole, G., Herrera, R. P., Ricci, A.; *Synlett.* (2004), 2, 2374.

37. Herrera, R. P., Sgarzani, V., Bernardi, L., Ricci, A.; *Ang. Chem. Int.* (2005), 44, 6576.
Maher, D. J., Connon, S. J.; *Tetrahedron Lett.* (2004), 45, 1301.
39. Reis, O., Eymur, S., Reis, B., Demir, A. S.; *Chem. Commun.* (2009) 1088.
40. Fan, Y., Kass, S. R.; *J. Org. Chem.* (2017), 82, 13288.
41. Fleming, E. M., McCabe, T., Connon, S. J.; *Tetrahedron Lett.* (2006), 47, 7037.
42. Gibbs, T. J. K., Tomkinson, N. C. O.; *Org. Biomol. Chem.* (2005), 3, 4043.
43. Kalla, R. M. N., John, J. V., Park, H., Kim, I.; *Catal. Commun.* (2014), 57, 55.
44. Jella, R. R., Nagarajan, R.; *Tetrahedron.* (2013), 69, 10249.
45. Lin, X., Cui, S., Wang, Y.; *Synth. Commun.* (2006), 36, 3153.
46. Rivas, L. J. A., Reyes, E. C. E., Lopez, Y., Rojas, L. S., García, M. J. P., López, R. H.; *Lett. Org. Chem.* (2019), 16.
47. Rivas, L. J.A, López, R. H., López, C. Y.; *tesis de maestría.* UMSNH, (2017).
48. Righi, M., Bedini, A., Piersanti, G., Romagnoli, F. *Eur. J. Org. Chem.* (2014), 59, 3829.

11. APÉNDICE

Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de **5a** en CDCl_3 .Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de **5b** en CDCl_3 .





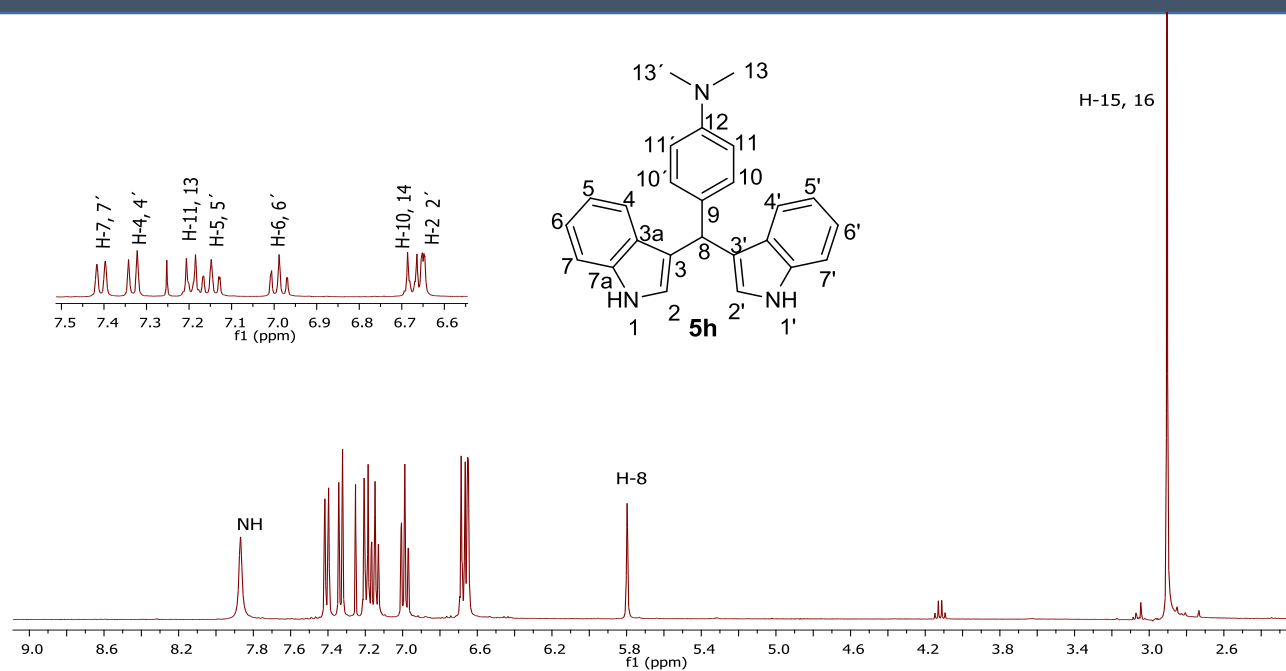


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de **5h** en CDCl_3 .

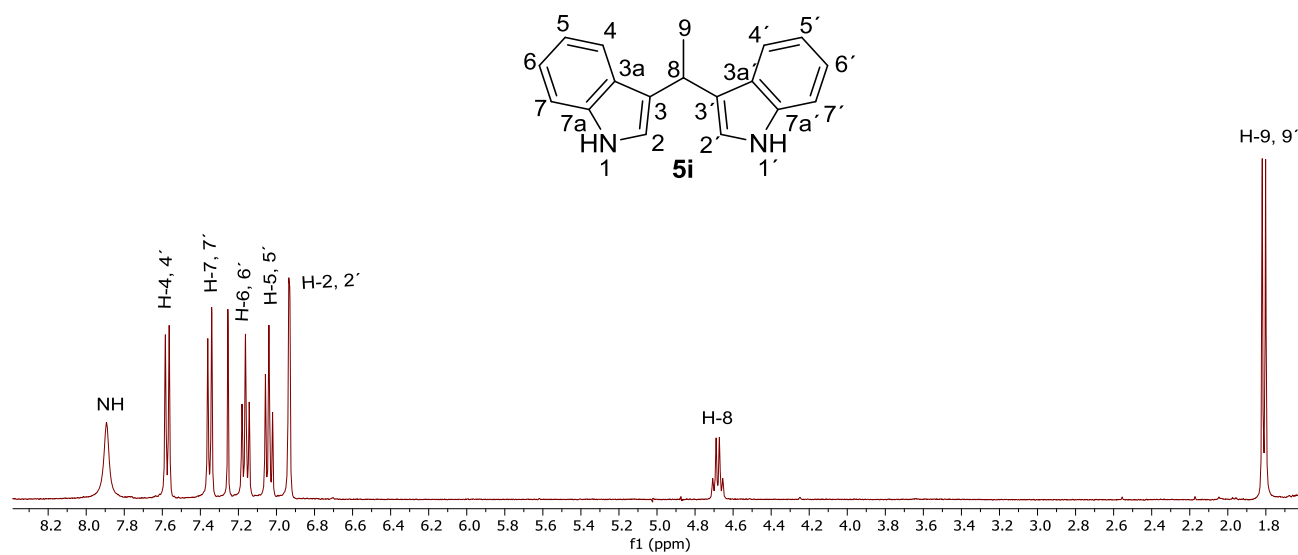


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de **5i** en CDCl_3 .

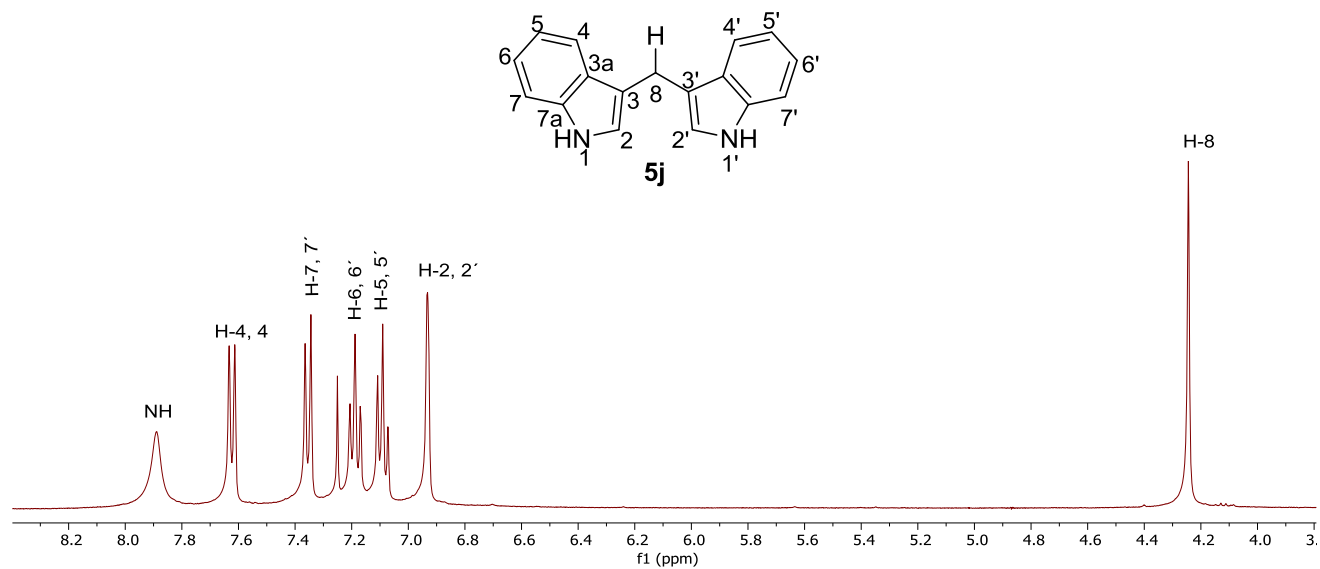


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de **5j** en CDCl₃.