



**Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo**  
**Instituto de Investigaciones Químico Biológicas**  
**Doctorado en Ciencias Químicas**



**"EVALUACIÓN ORGANOCATALÍTICA DE TIOUREAS  
BIFUNCIONALES PARA LA OBTENCIÓN DE BIMs Y  
SÍNTESIS DE ESTEROIDES  
NITROGENADOS"**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**PRESENTA**

**M.C. JUAN ANTONIO RIVAS LOAIZA**

**DIRECTORA**

**D.C. YLIANA LÓPEZ CASTRO**

**CO-DIRECTOR**

**D.C. HERACLIO LÓPEZ RUIZ**

**MAYO, 2022. MORELIA, MICHOACÁN**

---

## DEDICATORIA



---

## **AGRADECIMIENTOS**

---

---

Agradezco a mi directora de tesis, la D.C. Yliana López Castro, por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, experiencia, y motivación me han ayudado a desarrollarme profesionalmente; más allá de haberme asesorado en la elaboración de este proyecto, agradezco la atención y paciencia que tuvo conmigo, sus consejos, observaciones, y por todo el apoyo que me brindó. Sobre todo, quiero agradecerle la oportunidad de permitirme formar parte de su grupo de investigación y por la confianza brindada.

---

---

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH, bajo la dirección de la D.C. Yliana López Castro y la co-dirección del D.C. Heraclio López Ruíz; con el apoyo de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de registro 279031 y con apoyo financiero de los proyectos CONACYT (286638) y CIC de la UMSNH respectivamente. Parte de los resultados de este trabajo se realizaron durante una estancia de investigación en el laboratorio de Química de Productos Naturales de la Universidad de Białystok, Polonia, bajo la supervisión del Dr. Jacek W. Morzycki con el apoyo de una beca mixta CONACYT de movilidad internacional (462529) de agosto de 2019 a septiembre de 2020.

---

---

---

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

- Juan A. Rivas Loaiza, Yliana López, Heraclio López Ruiz, Susana Rojas Lima, J. Pablo García Merinos, Participación como ponente en la modalidad de cartel con el título “Obtención y caracterización estructural de bis(3-indolil) metanos” en la 13<sup>a</sup> Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, celebrada del 17 al 20 de mayo de 2017 en la ciudad de Morelia, Michoacán, México.
- Juan A. Rivas Loaiza, Yliana López, Heraclio López Ruiz, Susana Rojas Lima, J. Pablo García Merinos, Participación como ponente en la modalidad oral con el título “Síntesis de isotiocianatos como intermediarios para la obtención de nuevos organocatalizadores bifuncionales” en el marco del 1er Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, celebrado del 31 de julio al 4 de agosto de 2017 en Morelia, Michoacán, México.
- Juan A. Rivas Loaiza, Yliana López, J. B. González Campos, R. E. del Río, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz, J. Pablo García Merinos, Participación como ponente en la modalidad de cartel con el título “Síntesis BIMs a partir de iminas mediante el uso de un organocatalizador de tiourea” en la 14<sup>a</sup> Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, celebrada los días 23 al 26 de mayo de 2018 en la ciudad de Cuernavaca, Morelos.
- Juan A. Rivas Loaiza, Yliana López, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz, J. Pablo García Merinos. Participación como ponente en la modalidad oral con el título “Síntesis de BIMs vía organocatálisis” presentado en el 2do Foro del Posgrado en Ciencias Químicas, realizado del 2 al 6 de julio de 2018, en Morelia, Michoacán, México.
- Juan A. Rivas Loaiza, Yliana López, Heraclio López Ruiz, Susana Rojas Lima, J. Pablo García Merinos. Participación como colaborador en el trabajo “Obtención y

---

---

aplicación de tioureas bifuncionales en reacciones del tipo Friedel-Crafts.” presentado durante la 13°. Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Séptimo Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, celebrado del 18 al 19 de octubre de 2018 en Morelia, Michoacán, México.

- Juan A. Rivas Loaiza, Yliana López, Heraclio López Ruiz, Susana Rojas Lima, J. Pablo García Merinos. Participación como ponente en la modalidad de cartel con el título “Reacción de Morita-Baylis-Hillman del colesterol utilizando tioureas como organocatalizadores” en la 15a Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, celebrada los días 22 al 25 de mayo de 2019 en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P.
- Juan A. Rivas Loaiza, Yliana López, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz, J. Pablo García Merinos. Participación como ponente en la modalidad de cartel con el título “Preparación de bis(3-indolil) metanos a partir de iminas” en el marco de la XV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica celebrada los días 11 y 12 de abril de 2019 en la ciudad de Cuernavaca, Morelos.
- Juan A. Rivas Loaiza, Yliana López, Mario A. Gómez-Hurtado, J. Betzabe González-Campos, Rocio Huanosto Vázquez, J. Pablo García-Merinos. Participación como ponente con el trabajo titulado " Reacción de Morita-Baylis-Hillman en sistemas esteroideos  $\alpha,\beta$ -insaturados, catalizada por tioureas” en el XV Coloquio Internacional Multidisciplinario 2020, llevado a cabo de manera virtual del 23 al 26 de noviembre de 2020.



---

---

**Los resultados de este trabajo han generado las siguientes publicaciones:**

Juan A. Rivas-Loaiza, Carlos E. Reyes-Escobedo, Yliana López, Susana Rojas-Lima, J. Pablo García-Merinos, Heraclio López-Ruiz. (Thio)urea-catalyzed Friedel-Crafts Reaction: Synthesis of Bis(indolyl)-methanes, *Lett. Org. Chem.* **2019**, 16, 12, 959-968.

Juan A. Rivas-Loaiza, Aneta Baj, Yliana López, Stanisław Witkowski, Agnieszka Wojtkielewicz, and Jacek W. Morzycki. Synthesis of Solanum Alkaloid Demissidine Stereoisomers and Analogues, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 2, 1575-1582.

Juan A. Rivas-Loaiza, J. Pablo García-Merinos, Yliana López, Martha I. Ramírez-Díaz, Heraclio López-Ruiz. Synthesis of Bis(indolyl)methanes via thiourea organocatalysts carrying 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl or 3,5-dichlorophenyl moieties, *J. Mol. Struct.* **2022**, 1264, 1-12.

---

---

## ÍNDICE GENERAL

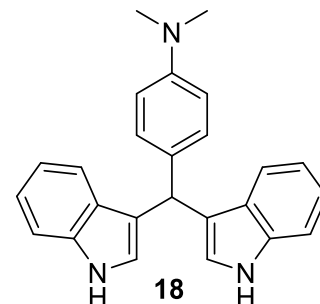
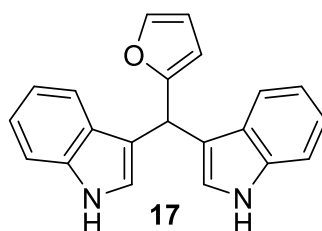
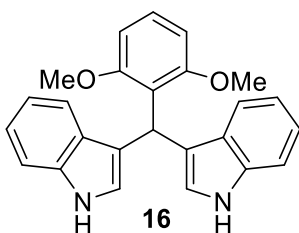
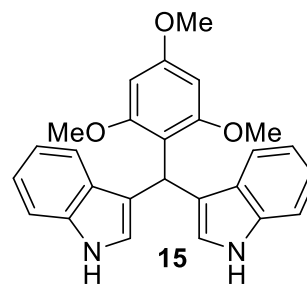
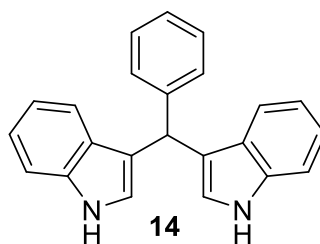
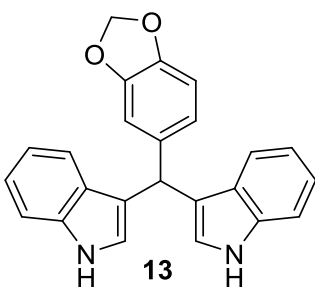
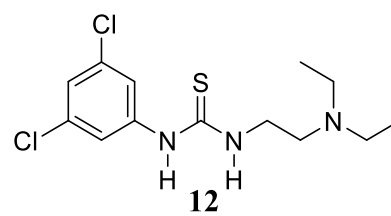
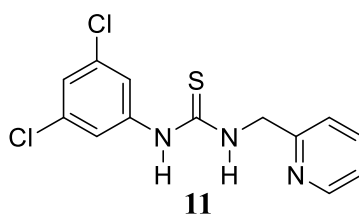
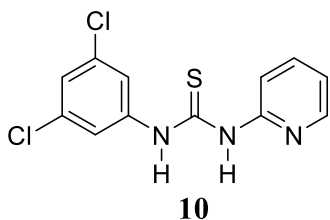
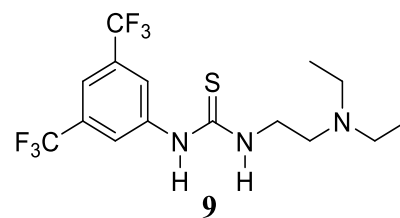
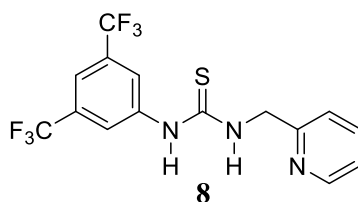
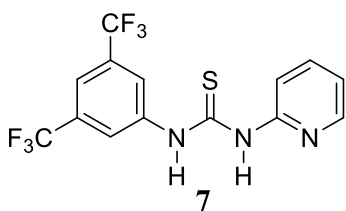
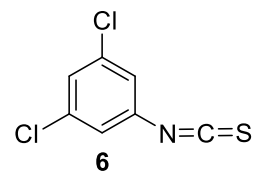
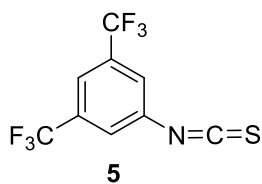
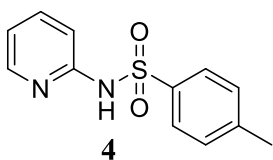
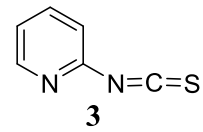
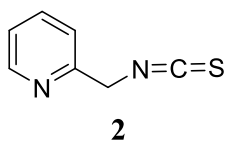
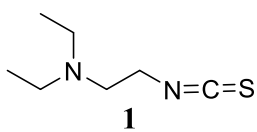
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	XV
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS .....	XIX
ÍNDICE DE FIGURAS .....	XXII
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	XXV
ÍNDICE DE TABLAS.....	XXVII
PARTE I.....	XXVIII
SÍNTESIS DE TIOUREAS BIFUNCIONALES Y SU APLICACIÓN ORGANOCATALÍTICA EN LA OBTENCIÓN DE BIMs.....	XXVIII
I.1. RESUMEN.....	XXIX
I.2. ABSTRACT.....	XXXI
I.3. INTRODUCCIÓN.....	1
I.4. ANTECEDENTES.....	5
I.4.1 Organocatálisis .....	5
I.4.2. Catálisis bifuncional .....	6
I.4.3. Ventajas del uso de tioureas .....	7
I.4.4. Uso de organocatalizadores de tipo tiourea en la síntesis de derivados de indol .....	8
I.4.5. Síntesis de BIMs vía catálisis no covalente.....	11
I.4.6. Síntesis de BIMs utilizando iminas .....	15
I.5. OBJETIVOS .....	19
I. 5.1. Objetivo general .....	19
I.5.1.1. Diseñar y sintetizar tioureas bifuncionales para la evaluación de su actividad catalítica en reacciones de F-C.....	19
I.5.2. Objetivos específicos.....	19
I.5.2.1. Realizar la preparación de los isotiocianatos <b>5-6</b> .....	19
I.5.2.2. Llevar a cabo la síntesis de las tioureas bifuncionales <b>7-12</b> . .....	19
I.5.2.3. Evaluar la actividad catalítica de los organocatalizadores <b>7-12</b> . .....	19
I.5.2.4. Caracterizar por métodos espectroscópicos y de ser posible difracción de rayos- X los compuestos obtenidos.....	19
I.6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	20
I.6.1 Preparación de los isotiocianatos y obtención de los orgaocatalizadores <b>7-12</b> .....	20

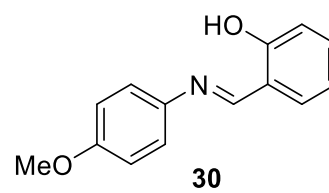
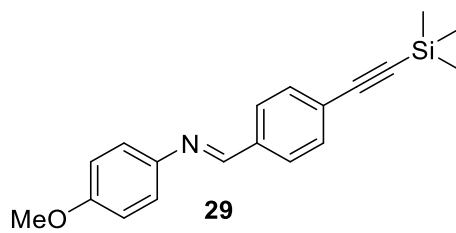
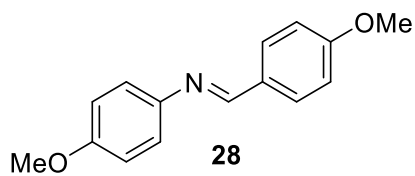
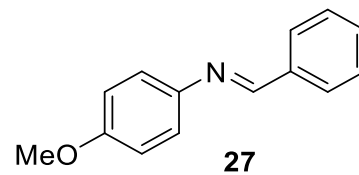
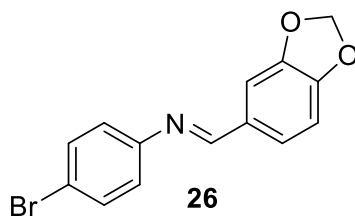
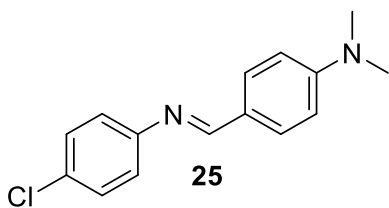
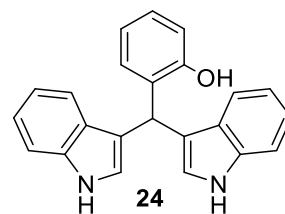
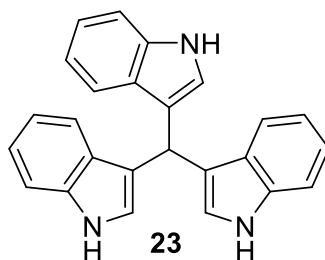
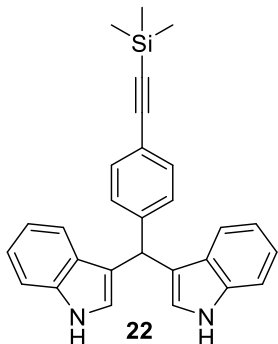
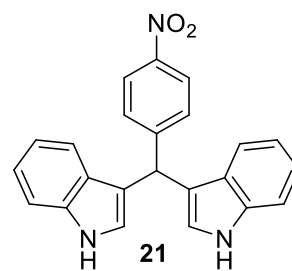
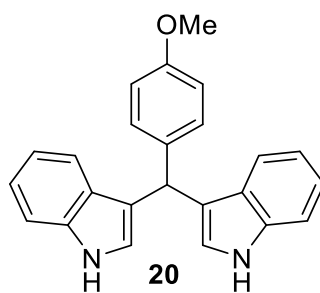
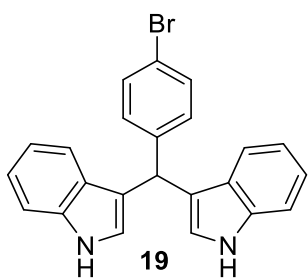
I.6.2 Evaluación de actividad organocatalítica de las tioureas <b>7-12</b> en la reacción F-C de indol .....	24
I.6.3. Evaluación catalítica del organocatalizador <b>7</b> mediante irradiación por microondas .....	29
I.6.4. Reactividad de las iminas <b>25-30</b> en presencia de las tioureas <b>7-12</b> .....	33
I.6.5. Actividad antibacteriana .....	39
I.7. CONCLUSIONES .....	41
I.8. PARTE EXPERIMENTAL .....	42
I.8.1. Instrumentación y reactivos.....	42
I.8.2 Procedimiento general para preparar isotiocianatos .....	43
I.8.2.1. 1-isotiocianato-3,5-bis(trifluorometil)benzoceno ( <b>5</b> ) .....	43
I.8.2.2. 1-isotiocianato-3,5-diclorobenceno ( <b>6</b> ).....	43
I.8.3. El procedimiento general para la preparación de tioureas .....	44
I.8.3.1 (3,5-bis(trifluorometil))fenil-3-(piridin-2-il)tiourea ( <b>7</b> ) .....	44
I.8.3.2. (3,5-bis(trifluorometil))fenil-3-(piridin-2-il)tiourea ( <b>8</b> ) .....	44
I.8.3.3. 1-(3,5-Bis(trifluorometil) fenil)-3-(2-(dietilamino)etil)tiourea ( <b>9</b> ).....	45
I.8.3.4. (3,5-bis(cloro)fenil)-3-(piridin-2-il)tiourea ( <b>10</b> ).....	45
I.8.3.5. (3,5-bis(cloro)fenil)-3-(piridin-2-il)tiourea ( <b>11</b> ).....	46
I.8.3.6. 1- (3,5-Bis(cloro)fenil) -3- (2-(dietilamino) etil) tiourea ( <b>12</b> ) .....	46
I.8.4. Procedimiento general para la obtención de bis(indolil)metanos mediante calentamiento convencional.....	47
I.8.5. Procedimiento general para la obtención de bis(indolil)metanos utilizando irradiación por microondas .....	47
I.8.6. Procedimiento general para la obtención de bis(indolil)metanos a partir de iminas .....	47
I.8.6.1. 5-(Bis(3-indolil)metil)benzo [1,3] dioxol ( <b>13</b> ) .....	48
I.8.6.2. 2-(bis(3-indolil)metil)benzoceno ( <b>14</b> ) .....	48
I.8.6.3. 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3,5-trimetoxibenceno ( <b>15</b> ).....	49
I.8.6.4. 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3-dimetoxibenceno) ( <b>16</b> ).....	49
I.8.6.5. 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3-dimetoxibenceno) ( <b>17</b> ).....	50
I.8.6.6. 2- (bis(3-indolil)metil) <i>N, N-p</i> -dimetilbencilo ( <b>18</b> ) .....	50
I.8.6.7. 3,3'-bis(indolil)-4-Bromidofenilmetano ( <b>19</b> ) .....	51
I.8.6.8. 3,3'-bis(indolil)-4-metoxifenilmetano ( <b>20</b> ).....	52
I.8.6.9. 2-(bis (3-indolil) metil) <i>N, N-p</i> -nitrobencilo ( <b>21</b> ) .....	52

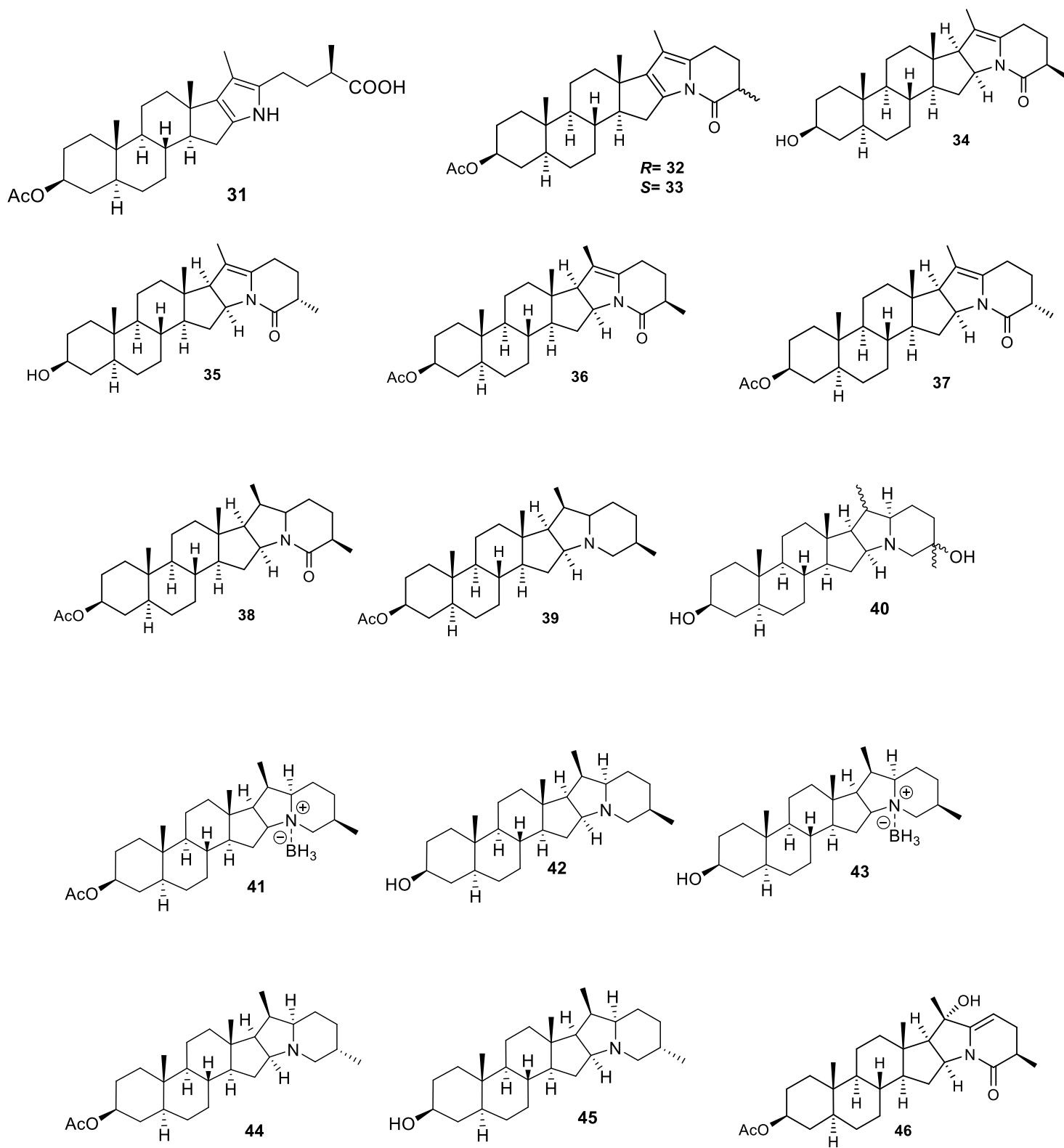
I.8.6.10. 3,3' - ((4 -((trimetilsilil) etinil) fenil) metilen) bis(1H-indol) ( <b>22</b> ).....	53
I.8.6.11. 3,3'-bis (indolil) -2-hidroxifenilmetano ( <b>24</b> ).....	53
I.8.7. Procedimiento general para la preparación de iminas .....	54
I.8.7.1. ( <i>E</i> )-4-(4-clorofenil)imino)metil)- <i>N, N</i> -dimetilanilina ( <b>25</b> ).....	54
I.8.7.2. ( <i>E</i> )-1-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)- <i>N</i> -(4-bromofenil)metanimina ( <b>26</b> ) .....	55
I.8.7.3. ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-metoxifenil)-1-fenilmetanimina ( <b>27</b> ) .....	55
I.8.7.4. ( <i>E</i> )- <i>N</i> , 1-bis(4-metoxifenil)metanimina ( <b>28</b> ) .....	55
I.8.7.5. ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-metoxifenil)-1-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)metanimina ( <b>29</b> ).....	56
I.8.7.6. ( <i>E</i> )-2-(((4-metoxifenil)imino)metil) fenol ( <b>30</b> ) .....	56
PARTE II: SÍNTESIS DE ESTEREOISÓMEROS Y ANÁLOGOS DE DEMISIDINA. ..	58
II.1 RESUMEN .....	59
II. 2 ABSTRACT.....	61
II. 3 INTRODUCCIÓN .....	63
II. 4 ANTECEDENTES .....	65
II. 5. OBJETIVOS .....	69
II.5.1. Objetivo general .....	69
II.5.1.1. Sintetizar estereoisómeros y análogos de Demisidina a partir del acetato de tigogenina.....	69
II. 5.1.2. Objetivos específicos .....	69
II.5.1.2.1. Realizar la oxidación del acetato de tigogenina ( <b>172</b> ) para la obtención del dicetoácido <b>31</b> . .....	69
II.5.1.2.2. Llevar a cabo la aminación y ciclización del ácido <b>31</b> utilizando condiciones de reacción convencionales y/o microondas. ....	69
II.5.1.2.3. Realizar la reducción con diferentes agentes reductores del compuesto ciclado <b>36</b> . .....	69
II.5.1.2.4. Caracterizar los compuestos obtenidos mediante RMN, IR, MS y de ser posible asignar la configuración de los estereoisómeros mediante el análisis por difracción de rayos-X.....	69
II. 6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	70
II.6.1. Oxidación en medio ácido del acetato de tigogenina.....	70
II.6.2. Adición de nitrógeno y la ciclación del ácido <b>31</b> .....	71
II.6.3. Hidrogenación catalítica de la mezcla epimérica.....	72
II.6.4. Utilización de agentes reductores.....	76
II.6.5. Oxidación con SeO <sub>2</sub> .....	81

II.6.6. Aminación reductiva del ácido <b>31</b> .....	82
II.6.7. Esterificación del ácido carboxílico <b>31</b> y posterior aminación reductiva del éster <b>51</b> .....	84
II.7. CONCLUSIONES .....	86
II. 8. PARTE EXPERIMENTAL .....	87
II. 8.1. Instrumentación y reactivos .....	87
II.8.2. Ácido 3 $\beta$ -acetoxi-16,22-dioxo-5 $\alpha$ -colestano-26-oico ( <b>31</b> ).....	88
II.8.3. Mezcla Pirrol ( <b>32 y 33</b> ).....	89
II.8.4. 3 $\beta$ -Acetoxi-2,3 dihidropirrol ( <b>36</b> ) y ( <b>37</b> ) .....	90
II.8.5. Amida <b>38</b> .....	91
II.8.6. (21 <i>R</i> ,22 <i>R</i> ,25 <i>R</i> )- 5 $\alpha$ -Solanidan-3 $\beta$ -ol ( <b>42</b> ).....	92
II.8.7. (21 <i>R</i> ,22 <i>R</i> ,25 <i>R</i> )-5 $\alpha$ -Solanidan-3 $\beta$ , 25-ol ( <b>40</b> ).....	93
II.8.8. 2,3-Dihidropirrol-3 $\beta$ -ol ( <b>34</b> ).....	94
II.8.9. 3 $\beta$ -Acetoxi-(21 <i>R</i> ,22 <i>R</i> ,25 <i>R</i> )-5 $\alpha$ -solanidan ( <b>39</b> ).....	95
II.8.10. 3 $\beta$ -acetoxi-(21 <i>R</i> ,22 <i>R</i> ,25 <i>R</i> )-5 $\alpha$ -Solanidan ( <b>39</b> ).....	96
II.8.11. Complejo de boro <b>43</b> .....	96
II.8.12. (21 <i>R</i> ,22 <i>R</i> ,25 <i>S</i> )-5 $\alpha$ -Solanidan-3 $\beta$ -ol ( <b>45</b> ) .....	98
II.8.13. Producto oxidado <b>46 y 47</b> .....	99
II.8.14. Preparación de la amida <b>48</b> .....	101
II.8.15. Complejo de borano <b>49</b> .....	102
II.8.16. Compuesto <b>50</b> .....	103
II.8.17. 3 $\beta$ -Acetoxi-16,22-dioxo-5 $\alpha$ -colestano-26-oato de metilo ( <b>51</b> ) .....	104
II.8.18. Obtención de la amida <b>48</b> .....	105
II.8.19. Preparación del pirrol <b>52</b> .....	105
II.8.20. Mezcla diastereomérica de la amida <b>38 y 48</b> .....	106
II.8.21. Obtención de los productos <b>45 y 53</b> .....	106
9. RERERENCIAS.....	108
I.10. ANEXO PARTE I.....	113
II.10. ANEXO PARTE II.....	146

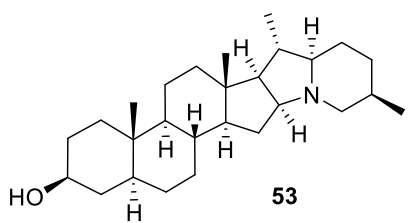
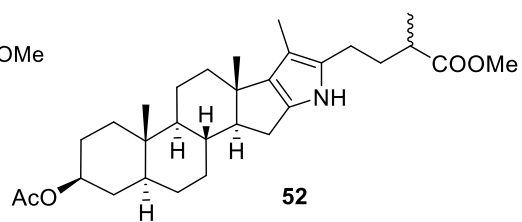
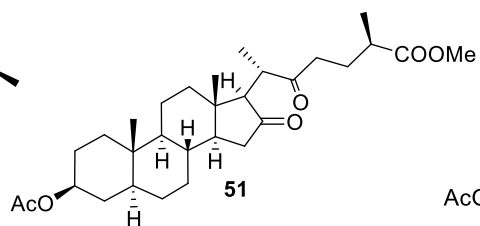
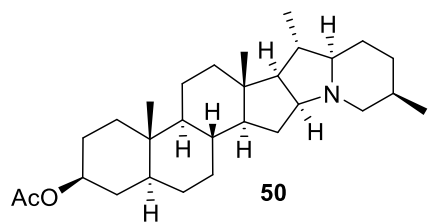
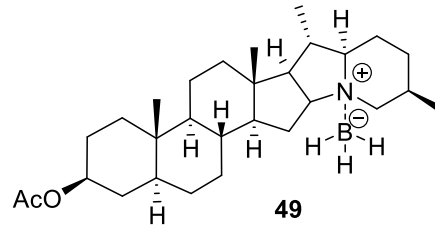
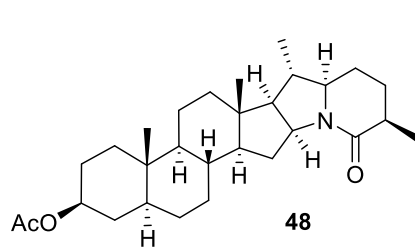
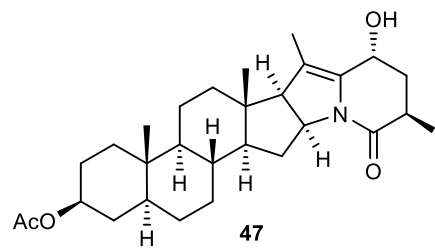
## ÍNDICE DE COMPUESTOS











---

---

## ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

Å	Ångström
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido Acético
AMCPB	Ácido metacloroperbenzoico
ATR	Attenuated Total Reflection
BIMs	bis(indolil)metanos
BMS	Sulfato de dimetil borano
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	Eterato de dietilo de trifluoruro de boro
COSY	Correlation Spectroscopy
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
DCE	1,2-Dicloroetano
CCF	Cromatografía en capa fina
cm <sup>-1</sup>	Unidades de frecuencia
DABCO	(1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano)
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometría de masas
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
eV	Electrón-Volt
F-C	Friedel Crafts
g	Gramos
IR	Infrarrojo
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
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
MeOH	Metanol
MO	Microondas
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
MS	<i>Mass Spectrometry</i>
N.R.	No reacciona
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
ppm	Partes por millón
Pf	Punto de fusión
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
Rf	Factor de retención
r.e.	Relación enantiomérica
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Simple
sa	Simple ancha
t.a.	Temperatura ambiente
TBDPSCI	ter-butilclorodifenilsilano
<i>t</i> -Bu	ter-butilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TsCl	Cloruro de tosilo
TMS	Tetrametilsilano
TMSCI	Cloruro de trimetilsililo
W	Watts

---

---

$[M]^+$	Ión molecular
$^{\circ}C$	Grados Celsius
$^{13}C$	Carbono 13
$^1H$	Hidrógeno
$\Delta$	Desplazamiento químico
$\nu$	Frecuencia

---

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Heterociclos presentes en moléculas bioactivas. ....	1
<b>Figura 2.</b> Derivados de indol con actividad farmacológica. ....	2
<b>Figura 3.</b> Estructuras de bis(indolil)metanos con actividad biológica. ....	3
<b>Figura 4.</b> Principio de diseño de los organocatalizadores bifuncionales, la tiourea monofuncional coopera con un aditivo de base amina (A) y el modo de acción bifuncional de la tiourea quiral (B), activación simultánea tanto del electrófilo como del (pre) nucleófilo. ....	6
<b>Figura 5.</b> Efecto de autoasociación. ....	7
<b>Figura 6.</b> Interacción de CF <sub>3</sub> en el organocatalizador. ....	8
<b>Figura 7.</b> Isotiocianatos obtenidos. ....	20
<b>Figura 8.</b> Propuesta del posible estado de transición. ....	25
<b>Figura 9.</b> a) Estructura molecular de <b>15</b> con elipsoides térmicas al 30 % de probabilidad. b) Empaquetamiento cristalino de <b>15</b> visto a lo largo del eje <i>a</i> . ....	29
<b>Figura 10.</b> Iminas preparadas. ....	33
<b>Figura 11.</b> Alcaloides esteroideos comunes de la familia <i>Solanum</i> y sapogeninas relacionadas. ....	63
<b>Figura 12.</b> Estructura de rayos-X de <b>31</b> . ....	71
.....	74
<b>Figura 13.</b> Estructuras de rayos-X de los compuestos <b>36</b> y <b>37</b> . ....	74
<b>Figura 14.</b> Superposición molecular de los compuestos <b>36</b> (púrpura) y <b>37</b> (violeta). Los átomos de hidrógeno se omitieron por claridad. ....	75
<b>Figura 15.</b> Estructura molecular del compuesto <b>43</b> con elipsoides al 30% probabilidad. ....	78
<b>Figura 16.</b> Estructura molecular del compuesto <b>39</b> , con elipsoides al 50% de probabilidad. ....	80
.....	80
<b>Figura 17.</b> Estructura molecular del compuesto <b>45</b> , con elipsoides al 50% de probabilidad. ....	80
.....	80
<b>Figura 18.</b> Superposición molecular de los compuestos <b>39</b> (púrpura) y <b>45</b> (violeta). Los átomos de hidrógeno se omitieron por claridad. ....	81
<b>Figura 19.</b> Estructura molecular del compuesto <b>46</b> con elipsoides al 30% de probabilidad. ....	82
.....	82
<b>Figura 20.</b> Estructura molecular de <b>49</b> con elipsoides al 30% de probabilidad. ....	83
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) de <b>1</b> en CDCl <sub>3</sub> . ....	113
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C del compuesto <b>1</b> a 100 MHz en CDCl <sub>3</sub> . ....	113
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) de <b>2</b> en CDCl <sub>3</sub> . ....	114
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C del compuesto <b>2</b> a 100 MHz en CDCl <sub>3</sub> . ....	114
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) de <b>3</b> en CDCl <sub>3</sub> . ....	115
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C del compuesto <b>3</b> a 100 MHz en CDCl <sub>3</sub> . ....	115
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) de <b>4</b> en CDCl <sub>3</sub> . ....	116
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) de <b>5</b> en CDCl <sub>3</sub> . ....	117
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C del compuesto <b>5</b> a 100 MHz en CDCl <sub>3</sub> . ....	117

<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) de <b>6</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	118
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>6</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	118
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) de <b>7</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	119
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>7</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	119
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) de <b>8</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	120
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>8</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	120
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) de <b>9</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	121
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>9</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	121
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) de <b>10</b> en $\text{DMSO-d}_6$ .....	122
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>10</b> a 100 MHz en $\text{DMSO-d}_6$ .....	122
<b>Figura 40.</b> Espectrometría de masas del compuesto <b>10</b> .....	123
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) de <b>11</b> en $\text{DMSO-d}_6$ .....	123
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>11</b> a 100 MHz en $\text{DMSO-d}_6$ .....	124
<b>Figura 43.</b> Espectrometría de masas del compuesto <b>11</b> .....	124
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) de <b>12</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	125
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>12</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	125
<b>Figura 46.</b> Espectrometría de masas del compuesto <b>12</b> .....	126
<b>Figura 47.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>13</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	126
<b>Figura 48.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>13</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	127
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>14</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	127
<b>Figura 50.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>14</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	128
<b>Figura 51.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>15</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	128
<b>Figura 52.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>15</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	129
<b>Figura 53.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>16</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	129
<b>Figura 54.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>16</b> a 100 MHz en $\text{Acetona-d}_6$ .....	130
<b>Figura 55.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>17</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	130
<b>Figura 56.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>17</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	131
<b>Figura 57.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>18</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	131
<b>Figura 58.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>18</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	132
<b>Figura 59.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>19</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	132
<b>Figura 60.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>19</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	133
<b>Figura 61.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>20</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	134
<b>Figura 62.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>20</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	134
<b>Figura 63.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>21</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	135
<b>Figura 64.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>22</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	136
<b>Figura 65.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>22</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	136
<b>Figura 66.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>23</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	137
<b>Figura 67.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>24</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	137
<b>Figura 68.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>25</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	138
<b>Figura 69.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>25</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	138
<b>Figura 70.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>26</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	139
<b>Figura 71.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>26</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	139
<b>Figura 72.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>27</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	140

<b>Figura 73.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>27</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	140
.....	141
<b>Figura 74.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>28</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	141
<b>Figura 75.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>28</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	141
<b>Figura 76.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>29</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	142
<b>Figura 77.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>29</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	142
<b>Figura 78.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>30</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	143
<b>Figura 79.</b> Estructura cristalina del compuesto <b>15</b> .	144
<b>Figura 80.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>31</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	146
<b>Figura 81.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>31</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	146
<b>Figura 82.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>32/33</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	147
<b>Figura 83.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>32/33</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	147
<b>Figura 84.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>36</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	148
<b>Figura 85.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>36</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	148
<b>Figura 86.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>37</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	149
<b>Figura 87.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>37</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	149
<b>Figura 88.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>38</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	150
<b>Figura 89.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>38</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	150
.....	151
<b>Figura 90.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>39</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	151
<b>Figura 91.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>39</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	151
<b>Figura 92.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>43</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	152
<b>Figura 93.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>43</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	152
<b>Figura 94.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>44</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	153
<b>Figura 95.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>44</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	153
<b>Figura 96.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>45</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	154
<b>Figura 97.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>45</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	154
<b>Figura 98.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>46</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	155
<b>Figura 99.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>46</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	155
<b>Figura 100.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>47</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	156
<b>Figura 101.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>47</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	156
<b>Figura 102.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>48</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	157
<b>Figura 103.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>48</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	157
<b>Figura 104.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>49</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	158
<b>Figura 105.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>49</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	158
<b>Figura 106.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>50</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	159
<b>Figura 107.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>50</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	159
<b>Figura 108.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>53</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	160
<b>Figura 109.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>53</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	160
<b>Figura 110.</b> Espectro de RMN de $^{11}\text{B}$ del compuesto <b>43</b> a 128 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	161
<b>Figura 111.</b> Espectro de RMN de $^{11}\text{B}$ del compuesto <b>49</b> a 128 MHz en $\text{CDCl}_3$ .	161

---

---

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Síntesis de BIMs utilizando iminas o aldehídos en presencia de tioureas como organocatalizador vía calentamiento convencional y microondas. ....	XXX
<b>Scheme 1.</b> Synthesis of BIMs using imines or aldehydes in the presence of thioureas as organocatalysts via conventional and microwave heating. ....	XXXII
<b>Esquema 2.</b> Alquilación de Friedel-Crafts de indoles con nitroolefinas catalizada por la tiourea bifuncional <b>78</b> . ....	8
<b>Esquema 3.</b> Alquilación enantioselectiva de la reacción Friedel-Crafts de indol. ....	9
<b>Esquema 4.</b> Alquilación de Friedel-Crafts del <i>trans</i> - $\beta$ -nitroestireno con <i>N</i> -metilindol. ....	9
<b>Esquema 5.</b> Alquilación de Friedel-Crafts de <i>trans</i> - $\beta$ -nitroestireno con <i>N</i> -metilindol. ....	10
<b>Esquema 6.</b> Reacción Pictet-Spengler vía organocatalizador de tiourea. ....	10
<b>Esquema 7.</b> Reacción de Friedel-Crafts asimétrica de indol con iminas. ....	11
<b>Esquema 8.</b> La síntesis de bis y tris(indolil)alcanos mediante aminocatálisis. ....	11
<b>Esquema 9.</b> Preparación de BIMs mediante organocatálisis. ....	12
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de BIMs utilizando cloruro de colina y urea (CC/U) como líquido iónico organocatalizador. ....	12
<b>Esquema 11.</b> Uso de un donante de enlace halógeno para catalizar las reacciones de Friedel-Crafts. ....	13
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de bis(indolil)metanos catalizada por lipasa. ....	13
<b>Esquema 13.</b> Síntesis de bis(indolil)metanos catalizada por microesferas de polifenantreno y polipireno. ....	14
<b>Esquema 14.</b> Síntesis de BIMs utilizando ureas y tioureas bifuncionales como organocatalizador. ....	15
<b>Esquema 15.</b> Síntesis de BIMs utilizando Dy(OTf) <sub>3</sub> con aldehídos/cetonas o iminas. ....	15
<b>Esquema 16.</b> Sustitución electrofílica del indol utilizando iminas y catalizado con BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> . ....	16
<b>Esquema 17.</b> Síntesis de BIMs utilizado irradiación de microondas. ....	16
<b>Esquema 18.</b> Reacción de sustitución de indol con aldehídos aromáticos y bases de Schiff. ....	17
<b>Esquema 19.</b> Reacción de indol con iminas utilizando resina como catalizador. ....	17
<b>Esquema 20.</b> Condensación de indol con iminas catalizado con arcilla de montmorillonita K10 y KSF. ....	17
<b>Esquema 21.</b> Preparación de bis(indolil)metanos utilizando iminas en presencia de ditiocarbhidrazona/Zn (ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> · 6 H <sub>2</sub> O como catalizador. ....	18
<b>Esquema 22.</b> Síntesis del isotiocianato <b>1</b> . ....	21
<b>Esquema 23.</b> Obtención del isotiocianato <b>2</b> . ....	21
<b>Esquema 24</b> . ....	21
<b>Esquema 25.</b> Obtención del isotiocianato <b>3</b> . ....	22
<b>Esquema 26.</b> Condensación cruzada de las aminas <b>130</b> y <b>131</b> para la obtención de la tiourea <b>7</b> . ....	22
<b>Esquema 27.</b> Obtención de las tioureas <b>8</b> y <b>9</b> . ....	23



---

<b>Esquema 28.</b> Preparación de los isotiocyanatos <b>5</b> y <b>6</b> .....	23
<b>Esquema 29.</b> Preparación de los organocatalizadores <b>7-12</b> .....	24
<b>Esquema 30.</b> Uso de la tiourea <b>7</b> con indol y la imina <b>25</b> . ....	34
<b>Esquema 31.</b> Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de BIMs vía iminas.....	38
<b>Esquema 32.</b> Ruta general para la síntesis de estereoisómeros de Demisidina.....	60
<b>Scheme 33.</b> General pathway for the synthesis of Demisidine stereoisomers. ....	62
<b>Esquema 34.</b> Síntesis de Solasodina ( <b>148</b> ) y Tomatidenol ( <b>149</b> ).....	65
<b>Esquema 35.</b> Aminación directa para la preparación de Solasodina ( <b>148</b> ). ....	66
<b>Esquema 36.</b> Preparación del aldehído <b>163</b> .....	66
<b>Esquema 37.</b> Síntesis de Demisidina ( <b>170</b> ). ....	67
<b>Esquema 38.</b> Síntesis de Solanidina ( <b>178</b> ) y Demisidina ( <b>17</b> ). ....	68
<b>Esquema 39.</b> Síntesis de dicetoácido <b>31</b> .....	70
<b>Esquema 40.</b> Ciclación de dicetoácido.....	71
<b>Esquema 41.</b> Hidrogenación del anillo de pirrol <b>32</b> y <b>33</b> .....	72
<b>Esquema 42.</b> Preparación de <b>39</b> a partir de la hidrogenación y reducción de <b>36</b> .....	75
<b>Esquema 43.</b> Reducción de <b>36</b> con $\text{LiAlH}_4$ .....	76
<b>Esquema 44.</b> Reducción del dihidropirrol <b>36</b> con $\text{NaBH}_4$ .....	77
<b>Esquema 45.</b> Reducción del dihidropirrol <b>36</b> con $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . ....	77
<b>Esquema 46.</b> Reducción del dihidropirrol <b>36</b> con BMS.....	78
<b>Esquema 47.</b> Reducción de dihidropirrol <b>37</b> con BMS.....	79
<b>Esquema 48.</b> Oxidación del dihidropirrol <b>36</b> con $\text{SeO}_2$ . ....	82
<b>Esquema 49.</b> Aminación reductiva del dicetoácido. ....	83
<b>Esquema 50.</b> Reducción de <b>48</b> con BMS. ....	83
<b>Esquema 51.</b> Metanólisis del complejo <b>49</b> .....	84
<b>Esquema 52.</b> Ruta sintética para la obtención de derivados de Demisidina. ....	85

---

---

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Síntesis de bis(indolil)metanos catalizada por las tioureas <b>7-12</b> . .....	26
<b>Tabla 2.</b> Síntesis de bis(indolil)metanos utilizando la tiourea <b>7</b> como organocatalizador e irradiación de microondas. ....	31
<b>Tabla 3.</b> Síntesis de BIMs, mediante la reacción del indol ( <b>56</b> ) con las iminas <b>25-30</b> , utilizando como catalizadores las tioureas <b>7-12</b> . ....	35
<b>Tabla 4.</b> Ensayos de indol <b>56</b> con las iminas <b>25-30</b> en presencia de <b>10</b> . ....	37
<b>Table 5.</b> Concentración inhibitoria mínima (CMI) de compuestos ensayados contra diferentes cepas bacterianas. ....	40
<b>Tabla 6.</b> Condiciones ensayadas para la ciclación de <b>31</b> . ....	72
<b>Tabla 7.</b> Condiciones ensayadas para la hidrogenación de la mezcla de <b>32</b> y <b>33</b> . ....	73
<b>Tabla 8.</b> Comparación de <b>45</b> y la Demisidina reportada por Brewer. ....	79
<b>Tabla 9.</b> Datos cristalográficos del compuesto <b>15</b> . ....	144
<b>Tabla 10.</b> Datos cristalográficos de los compuestos <b>36, 37, 39</b> y <b>45</b> . ....	162
<b>Tabla 11.</b> Datos cristalográficos de los compuestos <b>43, 46, 49</b> . ....	163

---

**PARTE I**

**SÍNTESIS DE TIOUREAS  
BIFUNCIONALES Y SU APLICACIÓN  
ORGANOCATALÍTICA EN LA  
OBTENCIÓN DE BIMs**



---

---

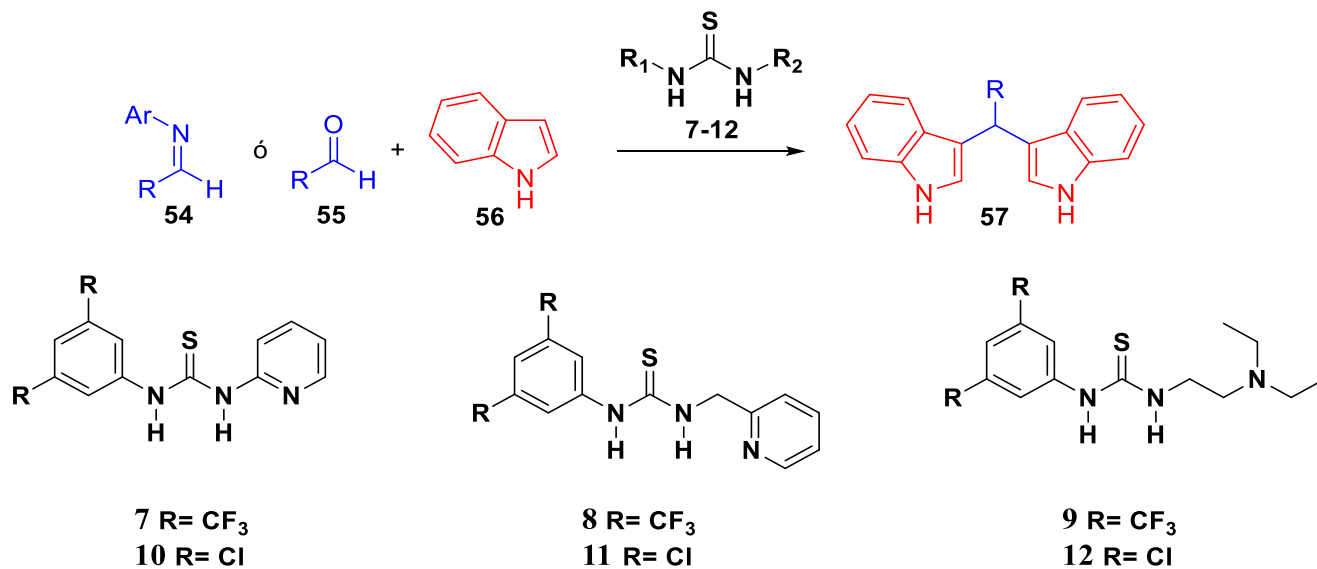
## I.1. RESUMEN

La organocatálisis constituye uno de los avances más importantes en el área de la química del siglo XXI. En particular, las reacciones organocatalíticas se han constituido como una herramienta poderosa para la construcción de estructuras moleculares. Los organocatalizadores se componen principalmente de átomos de C, N, O, S y tienen una amplia variedad de beneficios. En general, son catalizadores químicamente muy estables y fáciles de manejar, tienen menos problemas de toxicidad en comparación con otros, son útiles en reacciones de un solo paso, y no requieren metales raros y costosos. Los organocatalizadores se puede dividir en varios tipos dependiendo de la estructura básica y el mecanismo de reacción: catalizadores de aminas primarias o secundarias, urea, catalizadores de tiourea o guanidina, catalizadores de ácido fosfórico, organocatalizadores de transferencia de fase y catalizadores de base de Brønsted.

Por otra parte, en relación a la química de indol, es bien conocido que el esqueleto de bis(indolil)metano (BIM) forma parte de la estructura principal de muchos compuestos bioactivos de origen natural. Adicionalmente, estudios más recientes han demostrado la importancia de estos derivados como agentes anticancerígenos, antioxidantes, antibacterianos, antiinflamatorios y antiproliferativos.

Considerando lo anterior, la parte I de este trabajo consistió en demostrar la actividad organocatalítica de las tioureas bifuncionales **7-12** y su aplicación en la síntesis de derivados de bis(indolil)metano (BIM) **13-24**; estos fueron obtenidos en rendimientos moderados a buenos mediante la sustitución electrofílica aromática de indol (**56**) con varios aldehídos **136-146** o iminas **25-30** en presencia de organocatalizadores de tiourea que contienen los fragmentos 3,5-bis(trifluorometil)fenilo **7-9** o 3,5-diclorofenilo **10-12**. Las reacciones se realizaron sin disolvente bajo calentamiento convencional y microondas (MO), en tiempos de reacción de 24 h y de 5 a 30 minutos respectivamente. El organocatalizador más activo para los aldehídos fue la tiourea **7** y para las iminas, la tiourea **10** (Esquema 1). Adicionalmente, la estructura del compuesto **15** derivado del 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (**138**) se confirmó mediante análisis de difracción de rayos-X. También se evaluó la eficacia antibacteriana de algunos de los derivados sintetizados, encontrando que los compuestos **7**,

**15, 16 y 18** mostraron actividad inhibidora contra bacterias Gram positivas mientras que el compuesto **9** mostró actividad inhibidora contra bacterias Gram positivas y Gram negativas.



**Esquema 1.** Síntesis de BIMs utilizando iminas o aldehídos en presencia de tioureas como organocatalizador vía calentamiento convencional y microondas.

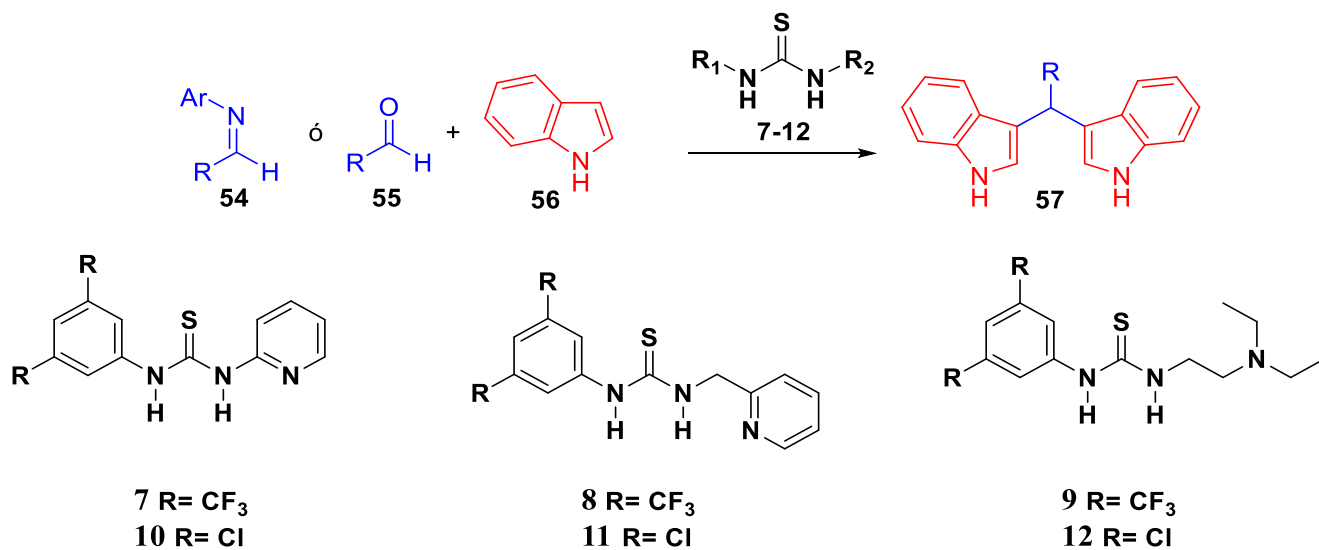
Palabras clave: Organocatálisis, BIMs, tioureas, microondas, bifuncional.

## I.2. ABSTRACT

Organocatalysis constitutes one of the most important advances in the chemistry area of the 21st Century. In particular, organocatalytic reactions have become a powerful tool for the construction of molecular structures. Organocatalysts can mainly contain C, N, O, S in their structure and have a wide variety of benefits. In general, they are chemically very stable and easy to handle catalysts, have fewer toxicity problems than other types, are suitable for single stage processes, and do not require expensive rare metals. Organocatalysts can be divided into several types depending on the basic structure and reaction mechanism: primary or secondary amine catalysts, urea, thiourea or guanidine catalysts, phosphoric acid catalysts, phase transfer organocatalysts and Brønsted base catalysts.

Bis(indolyl)methane framework is the main building block of many naturally occurring bioactive compounds. Bis(indolyl)methanes are found to possess a wide range of pharmaceutical efficacies. These important scaffolds are being used as anti-cancer, antioxidant, anti-bacterial, anti-inflammatory and anti-proliferative agents.

Considering the previous, part I of this work consisted in demonstrating the organocatalytic activity of bifunctional thioureas **7-12** and their application in the synthesis of bis(indolyl)methane (BIM) derivatives **13-24**; these were obtained in moderate to good yields by the electrophilic aromatic substitution of indole (**56**) with several aldehydes **136-146** or imines **25-30** in the presence of thiourea organocatalysts containing the 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl **7-9** or 3,5-dichlorophenyl moieties **10-12**. Reactions were performed under conventional and microwave (MO) heating without solvent. The most active organocatalyst for aldehydes was thiourea **7** and for imines, thiourea **10** (Scheme 1). Additionally, the structure of compound **15** derived from 2,4,6-trimethoxybenzaldehyde (**138**) was confirmed by X-ray diffraction analysis. The antibacterial efficacy of some of the synthesized derivatives was also evaluated, finding that compounds **7**, **15**, **16** and **18** showed inhibitory activity against Gram positive bacteria while compound **9** showed inhibitory activity against Gram positive and Gram negative bacteria.

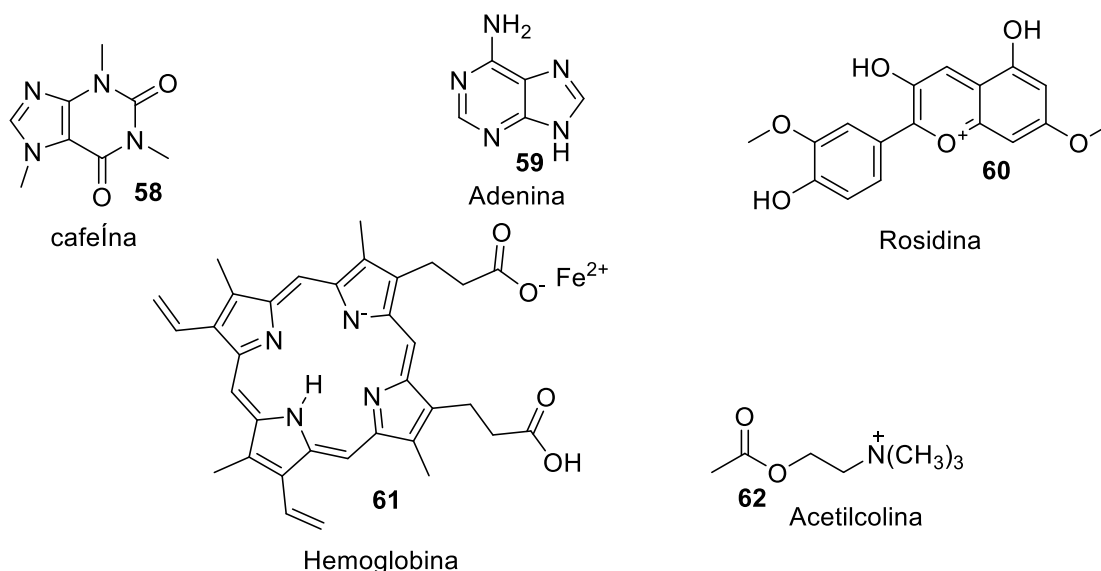


**Scheme 1.** Synthesis of BIMs using imines or aldehydes in the presence of thioureas as organocatalysts via conventional and microwave heating.

**Keywords:** Organocatalysis, BIMs, thioureas, microwaves, bifunctional.

### I.3. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterociclos forman parte de la estructura principal en una gran variedad de compuestos de interés farmacéutico, agroquímicos, colorantes, entre otros. Algunos de estos juegan un papel importante por sus propiedades de luminiscencia fotocromática, solvatocromática y bioquímica. Los derivados heterocíclicos también se encuentran en fuentes naturales como alcaloides vegetales, ácidos nucleicos, antocianinas y flavonas, así como en hemoglobina y clorofila. Debido a lo anterior, la síntesis de compuestos heterocíclicos es de gran importancia por su aplicación en el diseño de nuevas metodologías para la obtención de heterocíclicos de interés farmacológico y a nivel investigación de la reactividad de sus propiedades químicas y biológicas.<sup>1</sup>



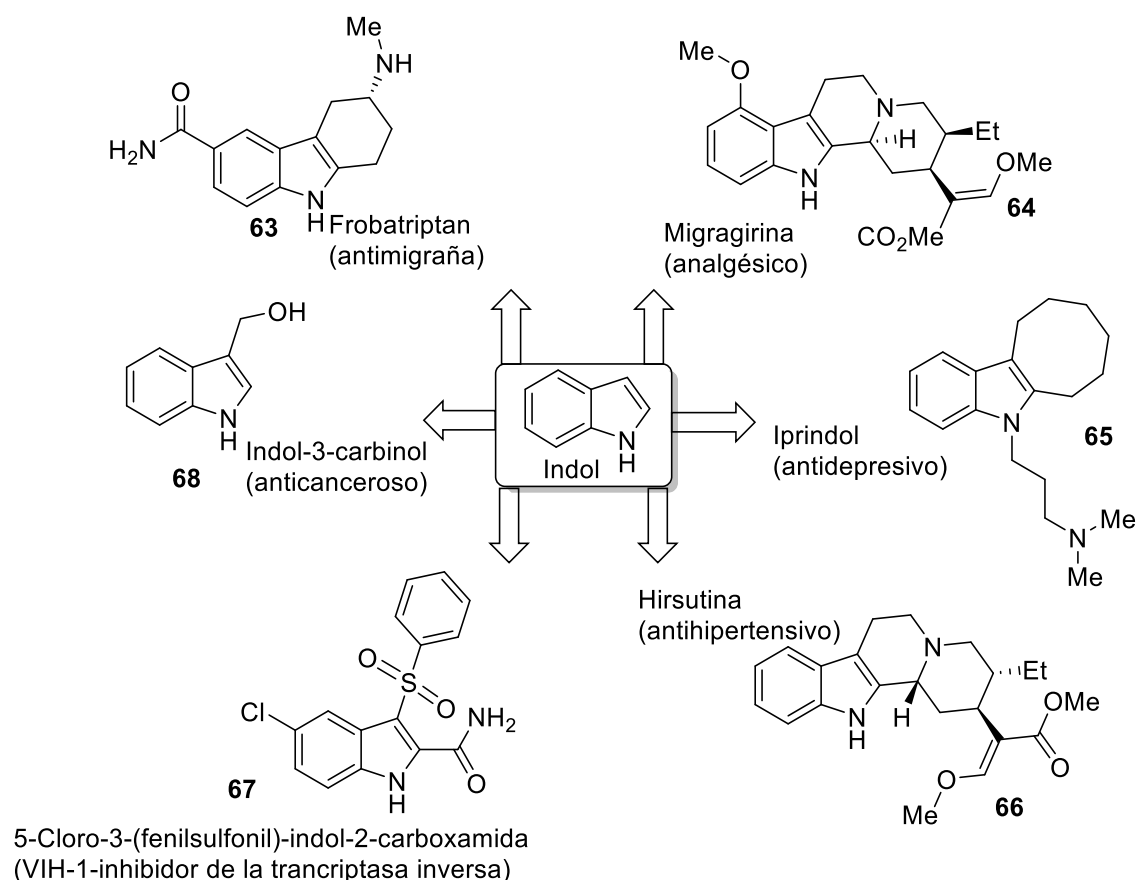
**Figura 1.** Heterociclos presentes en moléculas bioactivas.

El descubrimiento de nuevos fármacos requiere la exploración de diferentes motivos estructurales, y en este sentido el anillo de indol representa una de las subunidades estructurales más importantes en este campo.<sup>2-4</sup> Las moléculas que contienen un núcleo de indol como parte de su estructura, poseen diversas actividades biológicas que aseguran su uso como fármacos. Esto se manifiesta por el uso diverso de los índoles en fármacos antiasmáticos, antialérgicos, antivirales, antiarrítmicos, antiinflamatorios, antidepresivos,



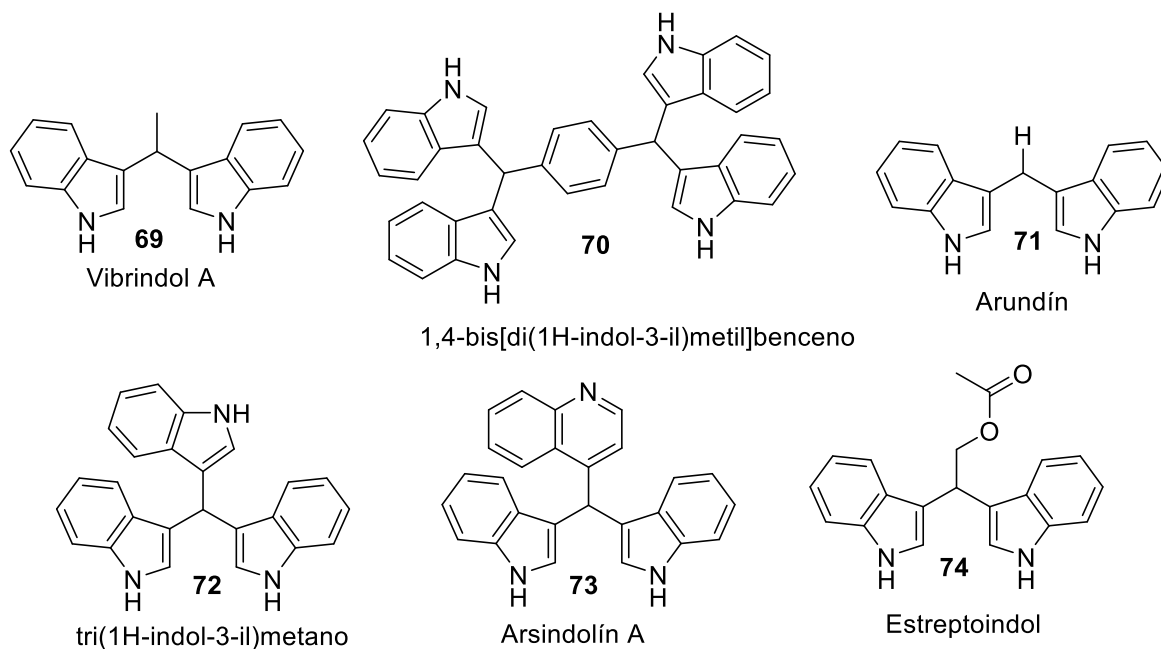
## INTRODUCCIÓN PARTE I

antipsicóticos, anticancerosos, antihipertensivos, antieméticos, analgésicos y anti-VIH (Figura 2).<sup>5-9</sup>



**Figura 2.** Derivados de indol con actividad farmacológica.

Por otra parte, en relación a la síntesis de bis(indolil)alcanos existe un interés considerable por su amplia presencia en diversos productos naturales, particularmente de fuentes marinas con actividad biológica en células cancerosas humanas. Entre los diversos derivados de indol, el di(1-H indolil-3-il)metano (DIM) y los 1,4-bis[di (1H-indol-3 il)metil] benceno muestran diversas actividades farmacológicas y son útiles en el tratamiento de fibromialgia, fatiga crónica y síndrome del intestino irritable. Estos compuestos también inhiben/detienen la proliferación de células tumorales de mama cultivadas tanto dependientes de estrógenos como independientes. Por lo tanto, la síntesis de bis(indolil)metanos sigue siendo un tema importante en el sector farmacéutico debido a sus actividades biológicas versátiles.<sup>10</sup>



**Figura 3.** Estructuras de bis(indolil)metanos con actividad biológica.

Un método simple para la síntesis de bis(indolil)metanos es la reacción de Friedel-Crafts entre indoles y compuestos carbonílicos en presencia de un ácido o base. Aunque estos protocolos son valiosos, la mayoría de ellos presenta uno o más inconvenientes, como son los tiempos de reacción prolongados, bajos rendimientos de productos, condiciones de reacción drásticas, reactivos corrosivos y disolventes costosos y/o tóxicos. Además, muchos ácidos se desactivan o, a veces, se descomponen.<sup>11, 12</sup> Está claro que, debido a la actividad biológica y aplicación versátil de los BIMs en otras áreas como la ciencia de los materiales, existe una búsqueda continua de procedimientos más eficientes en condiciones suaves de reacción para la síntesis de estos compuestos. Hoy en día, la química se está desplazando hacia el camino de técnicas nuevas y pioneras que se centran principalmente en los aspectos ambientales.

Entre estas opciones se encuentran la aplicación de organocatalizadores, además de utilizar fuentes alternativas de energía (microondas).<sup>13, 14</sup> El interés en este campo ha aumentado espectacularmente en los últimos años como resultado de la novedad del concepto y lo que es más importante, el hecho de que la eficiencia y selectividad de muchas reacciones organocatalíticas cumplen los estándares de las reacciones orgánicas establecidas. Esta metodología se está convirtiendo en herramienta importante para la construcción de

## INTRODUCCIÓN PARTE I

---

esqueletos moleculares complejos. Los diversos ejemplos donde son utilizados los organocatalizadores muestran que en los últimos años la organocatálisis se ha desarrollado dentro de la química orgánica como una subdisciplina propia.<sup>15, 16</sup>

Debido a que la organocatálisis se ha convertido en un campo de vital importancia en el área de síntesis orgánica, resulta atractiva desde el punto de vista ambiental debido a la ausencia de metales, baja toxicidad, estabilidad, entre otros. Además, recientes estudios han reportado el uso de ureas y tioureas como organocatalizadores quirales efectivos en reacciones de adición enantioselectivas, reacciones de adición de Michael asimétricas, reacciones aldólicas, por citar algunas.<sup>17</sup>

En este sentido, el presente proyecto consistió en el diseño y síntesis de nuevos organocatalizadores bifuncionales, así como estudiar su eficiencia en la síntesis de BIMs, aportando con ello una nueva metodología con mejoras en términos de los procesos ya existentes; que pueda ser aplicada en nuevas reacciones o mejorar rendimientos de otras reacciones donde hayan sido empleados otro tipo de catalizadores.

### I.4. ANTECEDENTES

#### *I.4.1 Organocatálisis*

Poco después del comienzo del nuevo milenio, el profesor David WC MacMillan forjó el término organocatálisis,<sup>18</sup> definiéndola como “Capacidad de pequeñas moléculas orgánicas que no contienen átomos metálicos en su estructura, de catalizar ciertas transformaciones químicas”. Este artículo y una publicación paralela de List y colaboradores,<sup>19</sup> incentivó el extraordinario florecimiento de esta área en la década siguiente, de tal forma que este término fue adoptado de forma inmediata y sin reservas por científicos que trabajaban en áreas tan diversas como la catálisis de enlaces por puente de hidrógeno, catálisis de carbenos *N*-heterocíclicos, oligopéptidos, catálisis ácida de Brønsted y de emparejamiento de iones, entre otras. Este tipo de catálisis, en conjunto con la activación catalítica de iminio y/o enamina (aminocatálisis), propició el florecimiento simultáneo de todas estas áreas durante la década del año 2000, contribuyendo a una lluvia de ideas que suscitó en el aumento de la organocatálisis dando lugar a uno de los temas de más rápido crecimiento en química.<sup>19</sup>

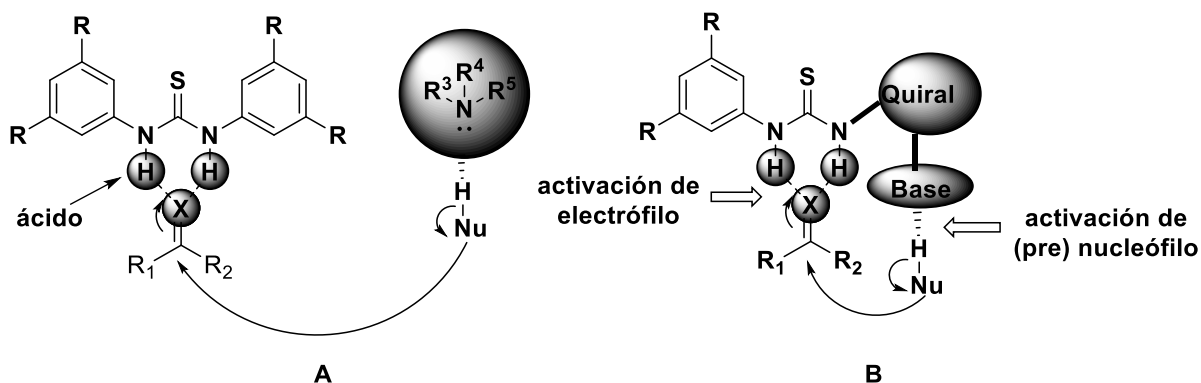
Los organocatalizadores presentan algunas ventajas sobre los catalizadores que incluyen metales; tales como:<sup>20</sup>

- El uso de catalizadores es, en sí mismo, un principio de química verde;
- Emplea condiciones suaves, consecuentemente ahorrando energía;
- Utiliza, en general, reactivos estables al oxígeno y no requiere condiciones anhidras, reduciendo el costo de la síntesis;
- Es compatible con varios grupos funcionales que podrían ser sensibles a otros procesos – este reduce la necesidad de grupos de protección, reduciendo el número total de pasos de reacción;
- Utiliza sustancias menos tóxicas y más seguras;
- Previene la formación de residuos metálicos y evita trazas de metales en los productos, que es una característica esencial para aplicaciones en química médica.

*1.4.2. Catálisis bifuncional*

En la búsqueda de catalizadores más activos y selectivos; tomando como ejemplo el comportamiento de las enzimas, cuya eficiencia es debida a la presencia de múltiples posiciones activas que trabajan de una manera sinérgica, se han desarrollado en los últimos tiempos nuevos sistemas bifuncionales para la activación simultánea de los dos componentes de una reacción determinada.<sup>21</sup> A diferencia de lo que ocurre en la catálisis asimétrica convencional, en la que se activa a uno de los reactivos mediante un grupo con carácter ácido o base de Lewis presente en su estructura molecular, los sistemas bifuncionales se diseñan con dos funcionalidades diferentes y complementarias para que puedan potenciar de una manera simultánea la nucleofilia y la electrofilia en los dos reactivos, y concentrarlos en la proximidad del entorno quiral del catalizador, lo que conlleva un aumento de la actividad y del nivel de la selectividad en condiciones suaves.<sup>22</sup>

Las tioureas con un sustituyente nitrogenado adicional, constituyen el ejemplo más representativo de organocatalizadores bifuncionales efectivos, y ejercen la activación dual y el estereo control mediante una red de enlaces de hidrógeno con los reactivos en un estado de transición altamente ordenado, que resulta de la proximidad de las funcionalidades ácida y básica en el mismo fragmento quiral. En la figura 4 se muestra un ejemplo de la diferencia entre la activación monofuncional y bifuncional de dos organocatalizadores.<sup>22</sup>



**Figura 4.** Principio de diseño de los organocatalizadores bifuncionales, la tiourea monofuncional coopera con un aditivo de base amina (A) y el modo de acción bifuncional de la tiourea quiral (B), activación simultánea tanto del electrófilo como del (pre) nucleófilo.

## ANTECEDENTES PARTE I

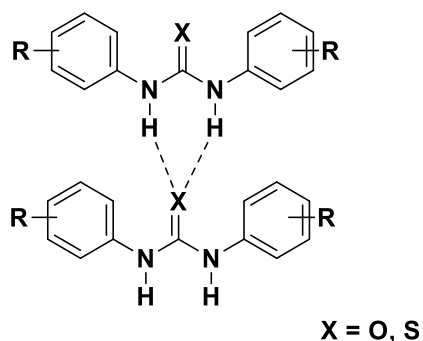
---

### 1.4.3. Ventajas del uso de tioureas

En este sentido, el empleo de ureas y tioureas como organocatalizadores ha adquirido gran importancia. La facilidad de estos compuestos para formar enlaces por puente de hidrógeno les confiere la disponibilidad de actuar como ácidos de Brønsted activando al sustrato en un gran número de reacciones, por lo cual en los últimos años las ureas y tioureas han sido pieza clave en el avance y evolución de la organocatálisis.

Sin embargo, el desarrollo de catalizadores se ha enfocado ampliamente sobre las tioureas en comparación con las ureas debido a las siguientes razones:<sup>23</sup>

- 1) Las tioureas son solubles en una mayor variedad de disolventes orgánicos.
- 2) Las tioureas poseen una capacidad donadora de hidrógeno superior a la de las ureas, como consecuencia de su mayor acidez ( $pK_a$  tiourea = 21.0,  $pK_a$  urea = 26.9).
- 3) En el caso de los catalizadores de tipo tiourea existe una menor tendencia a la autoasociación entre las mismas moléculas de catalizador comparado con las ureas, por tratarse estas últimas de aceptores más fuertes de protones (Figura 5).

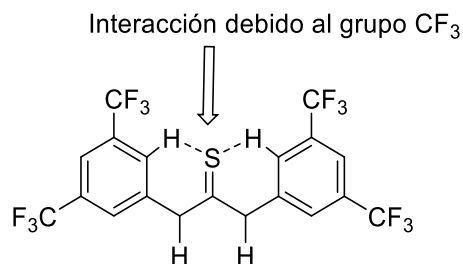


**Figura 5.** Efecto de autoasociación.

Por otra parte, las tioureas que contienen sustituyentes electro-atradores en las posiciones *meta* y *para* de anillos aromáticos directamente unidos a ambos nitrógenos, tienen un efecto significativo en la cinética de reacción. Esto se explica en base a la conformación que le dan a la estructura, minimizando la penalización entrópica sobre la autoasociación con electrófilos.<sup>24</sup>

## ANTECEDENTES PARTE I

Un grupo funcional que ha probado ser especialmente útil es el grupo  $\text{CF}_3$  al disminuir la autoasociación del catalizador, aumentando la acidez de los hidrógenos y vuelve la estructura más rígida (Figura 8).<sup>25</sup>

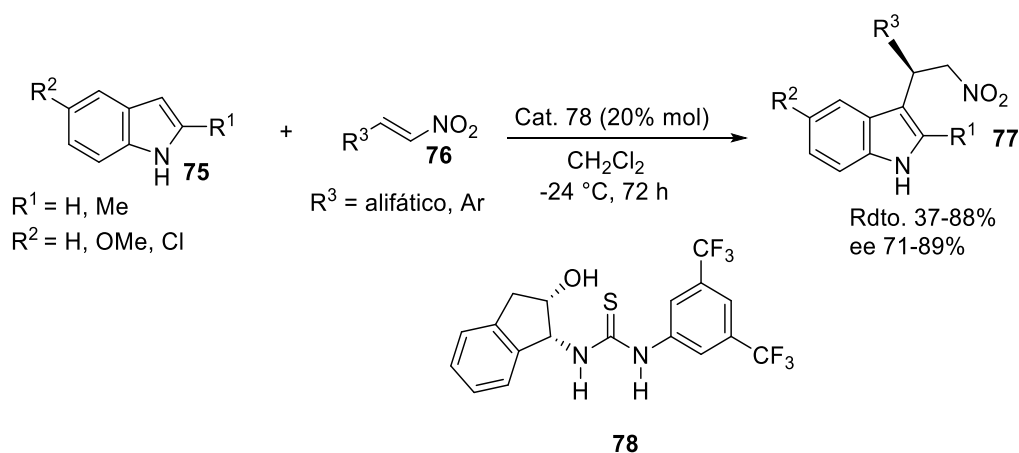


**Figura 6.** Interacción de  $\text{CF}_3$  en el organocatalizador.

Dada la importancia de estos organocatalizadores a continuación se describen algunos ejemplos de la utilidad de estos, en la síntesis de heterociclos derivados de indol.

### *1.4.4. Uso de organocatalizadores de tipo tiourea en la síntesis de derivados de indol*

Ricci y colaboradores<sup>26</sup> 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 (F-C), una de las reacciones más importantes en química heterocíclica para la formación de enlaces C-C (Esquema 2).

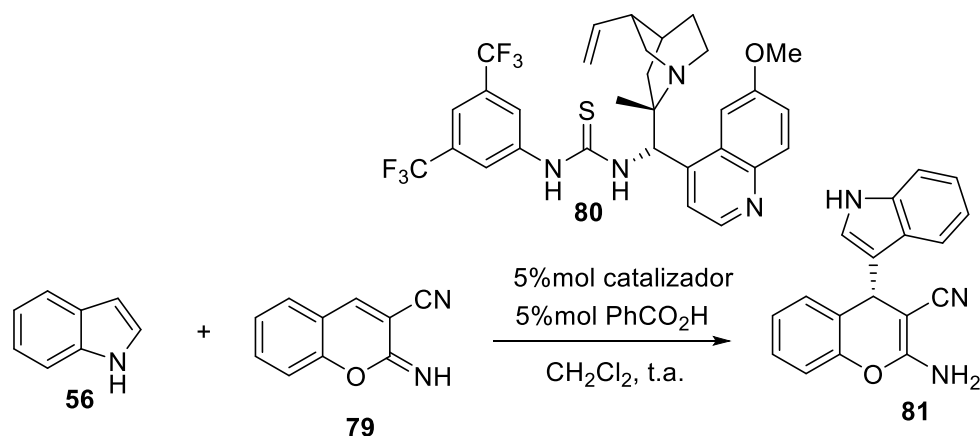


**Esquema 2.** Alquilación de Friedel-Crafts de indoles con nitroolefinas catalizada por la tiourea bifuncional **78**.

En 2013 Gao y colaboradores<sup>27</sup> realizaron la alquilación enantioselectiva de la reacción Friedel-Crafts de indol con iminocromenos catalizada por un organocatalizador de

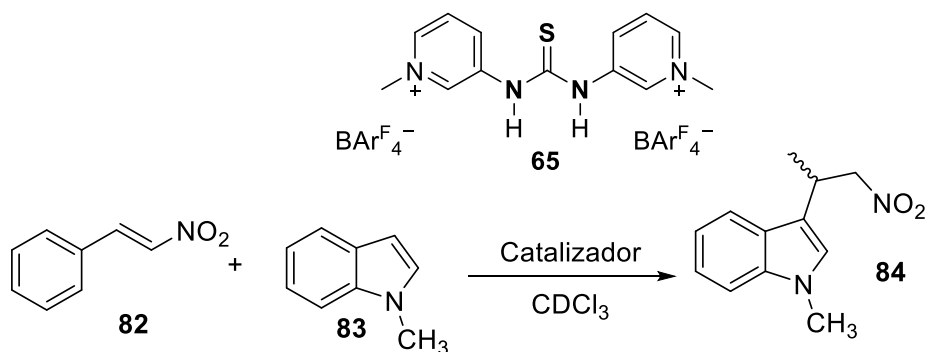
## ANTECEDENTES PARTE I

tiourea bifuncional. Esta reacción proporcionó 2-amino-4-(indol-3-il)-4H-cromenos funcionalizados quirales con buenos rendimientos (hasta un 87%) y con enantioselectividades de moderadas a buenas (hasta un 86% de ee). El esquema general de reacción se muestra a continuación.



**Esquema 3.** Alquilación enantioselectiva de la reacción Friedel-Crafts de indol.

Yang y colaboradores<sup>28</sup> realizaron una nueva clase de catalizadores de tiourea con uno o más centros cargados positivamente, con mayor reactividad que la tiourea de Schreiner. Una de las reacciones exploradas por este grupo, fue la alquilación de Friedel-Crafts de *trans*- $\beta$ -nitroestireno con *N*-metilindol en  $\text{CDCl}_3$  a temperatura ambiente (Esquema 4).

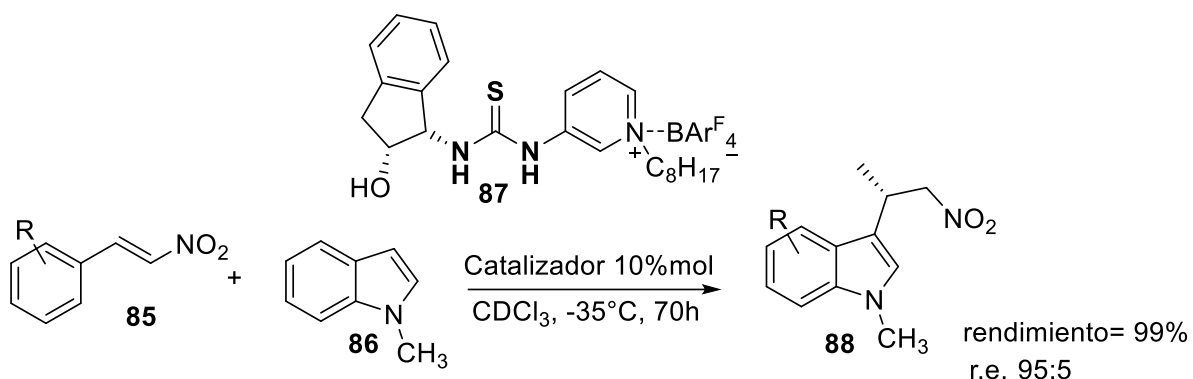


**Esquema 4.** Alquilación de Friedel-Crafts del *trans*- $\beta$ -nitroestireno con *N*-metilindol.



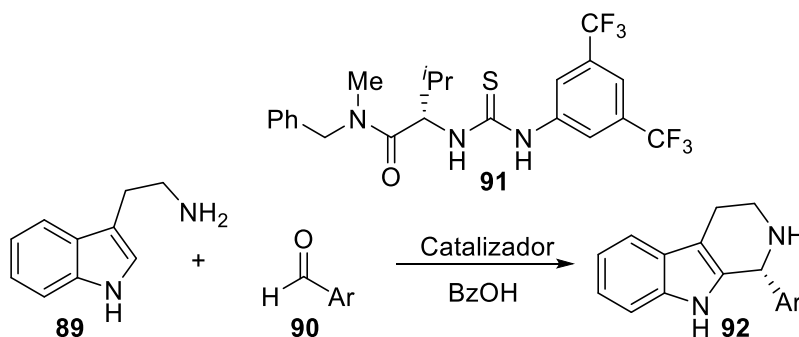
## ANTECEDENTES PARTE I

Yang Fan y Steven R. Kass<sup>29</sup> realizaron sales de tiourea quiral. Estos organocatalizadores son análogos cargados positivamente de tioureas sustituidas con bis (3,5-trifluorometil)fenilo y son mucho más activos, a pesar de la ausencia de un sitio donante o aceptor de enlace de hidrógeno adicional. Ellos examinaron la reacción de Friedel-Crafts de *trans*- $\beta$ -nitroestirenos con indoles y obtuvieron buenos rendimientos y enantioselectividad (Esquema 5).



**Esquema 5.** Alquilación de Friedel-Crafts de *trans*- $\beta$ -nitroestireno con *N*-metilindol.

En 2017 Jacobsen<sup>30</sup> reportó el mecanismo de la co-catálisis del ácido benzoico/tiourea en la reacción asimétrica de Pictet-Spengler. El catalizador de tiourea induce una aceleración de la velocidad de reacción mediada por ácido benzoico como estabilizador de cada estado de transición que conduce hasta el paso final que determina la selectividad (Esquema 6).

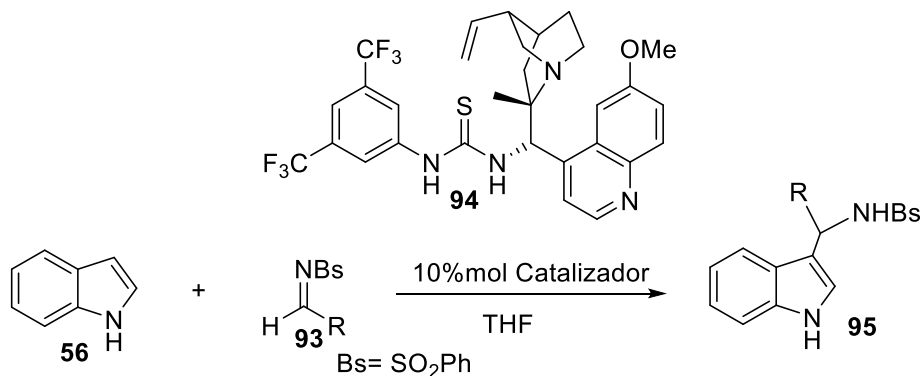


**Esquema 6.** Reacción Pictet-Spengler vía organocatalizador de tiourea.

Deng y colaboradores<sup>31</sup> reportan la reacción de Friedel-Crafts asimétrica de indol con iminas para la obtención de 3-indolil metanaminas utilizando organocatalizadores de tipo

## ANTECEDENTES PARTE I

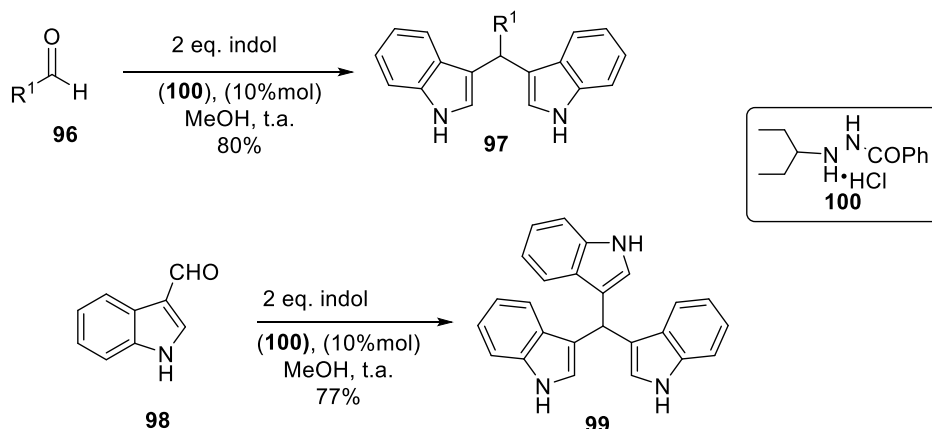
tiourea en una proporción del 10% mol, obteniendo rendimientos cuantitativos con un 90% de selectividad en la reacción (Esquema 7).



**Esquema 7.** Reacción de Friedel-Crafts asimétrica de indol con iminas.

### 1.4.5. Síntesis de BIMs vía catálisis no covalente

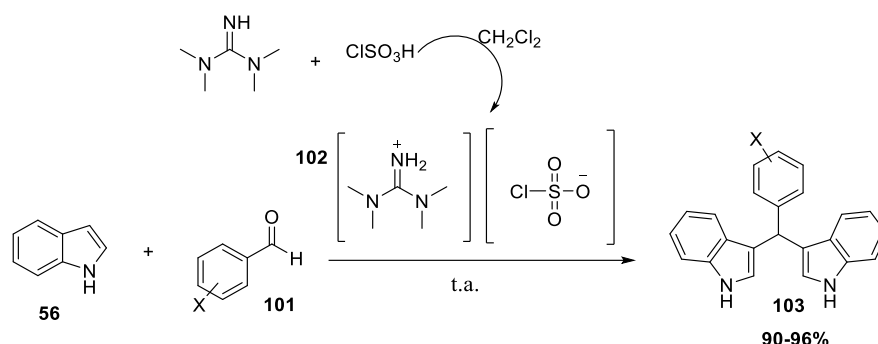
La síntesis de bis y tris(indolil)alcanos **97**, **99** también se ha descrito mediante aminocatálisis,<sup>32</sup> este tipo de reacción procede en rendimientos del 42 al 84% en disolventes como metanol, agua, DMSO, DMF y usando el catalizador **100** al 10% mol, las reacciones proceden en 24 h; adicionalmente mencionan que el uso de una menor cantidad del aminocatalizador **100** al 1% mol conduce a la formación de los productos en tiempos de reacción largos, 32 h (Esquema 8).



**Esquema 8.** La síntesis de bis y tris(indolil)alcanos mediante aminocatálisis.

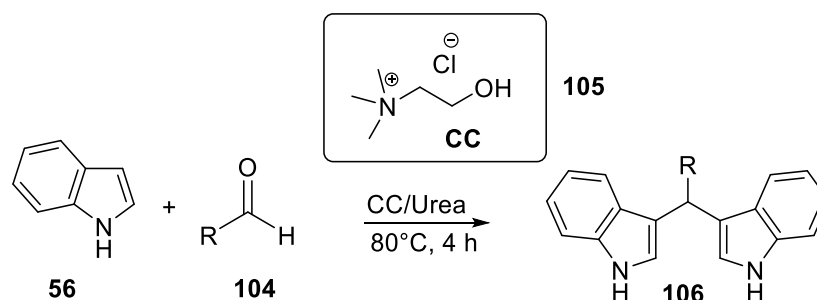
## ANTECEDENTES PARTE I

En el esquema 9 se muestra un resumen del trabajo de Reddi Mohan y su grupo de investigación<sup>33</sup> quienes reportaron en el 2014 un nuevo método para la preparación de BIMs mediante organocatálisis, describieron la síntesis y caracterización de una base; el clorosulfonato de tetrametilguanidinio este líquido iónico de guanidina (LIG) fue utilizado como catalizador para la síntesis de varios bis(indolil)metanos en buenos rendimientos (90-96%) y tiempos de reacción cortos.



**Esquema 9.** Preparación de BIMs mediante organocatálisis.

El uso de cloruro de colina y urea (CC/U) como líquido iónico organocatalizador,<sup>34</sup> se reportó para la preparación de diferentes derivados de bis(indolil)metanos **106**, los cuales se obtuvieron después de 4 h a 80 °C (Esquema 10). La metodología solo procede en presencia de urea ya que con el uso de otros disolventes como el glicerol únicamente se recuperan las materias primas. La actividad de la urea se atribuye a una posible interacción por puente de hidrógeno con el aldehído respectivo.

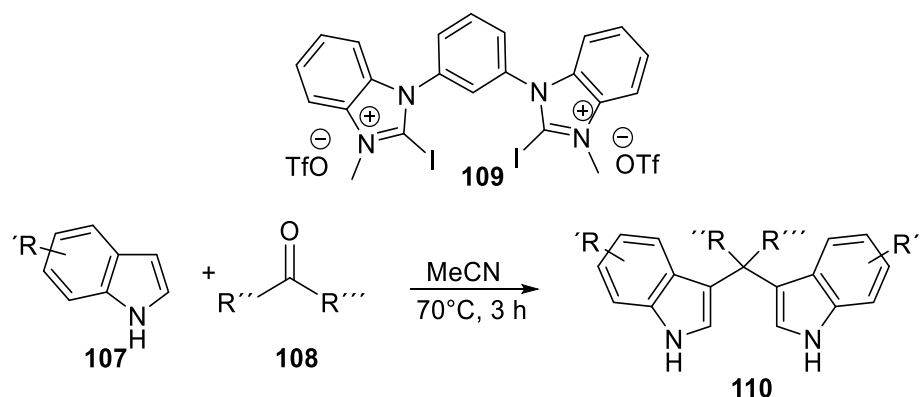


**Esquema 10.** Síntesis de BIMs utilizando cloruro de colina y urea (CC/U) como líquido iónico organocatalizador.

Patrick y su grupo de investigación<sup>35</sup> describieron el uso del compuesto **109** como organocatalizador para catalizar las reacciones de Friedel-Crafts de indoles con una variedad de aldehídos y cetonas en la síntesis de bis(indolil)metanos, incluidos los productos naturales

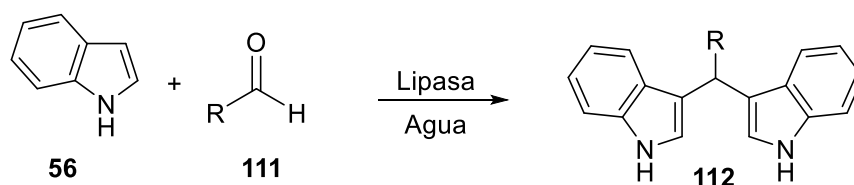
## ANTECEDENTES PARTE I

Arsindolin A, Arundin, Trisindolil y Vibrindol A. El catalizador bidentado usado en estas reacciones demostró ser más efectivo que un análogo monodentado (Esquema 11).



**Esquema 11.** Uso de un donante de enlace halógeno para catalizar las reacciones de Friedel-Crafts.

En el 2019 el grupo de investigación de Yi Hu<sup>36</sup> reportó una metodología eficiente y ecológica en condiciones de reacción suaves, para la síntesis de bis(indolil)metanos catalizada por la enzima lipasa a través de reacciones en cascada de indol con aldehídos en agua (Esquema 12).



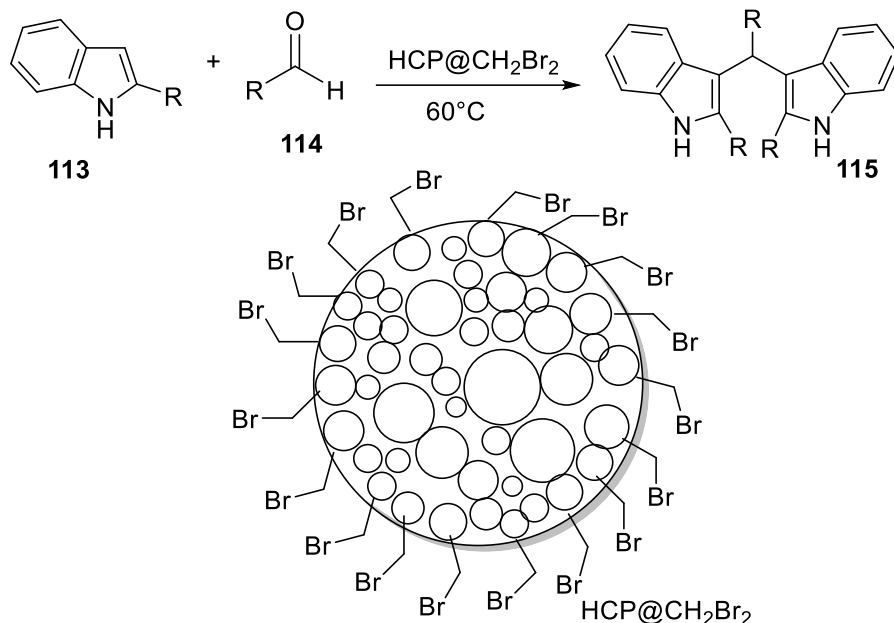
**Esquema 12.** Síntesis de bis(indolil)metanos catalizada por lipasa.

Kim en 2018<sup>37</sup> realizó la síntesis de microesferas de polifenantreno y polipireno altamente uniformes e hiperreticuladas mediante bromometilación de Friedel-Crafts de fenantreno (Phn) y pireno (Py) en presencia de bromuro de zinc como catalizador, seguido de la autopolimerización de Phn y Py bromometilados. Las microesferas de carbono 3-D resultantes que consisten en micro, meso y macroporos portan grupos bromometil periféricos

## ANTECEDENTES PARTE I

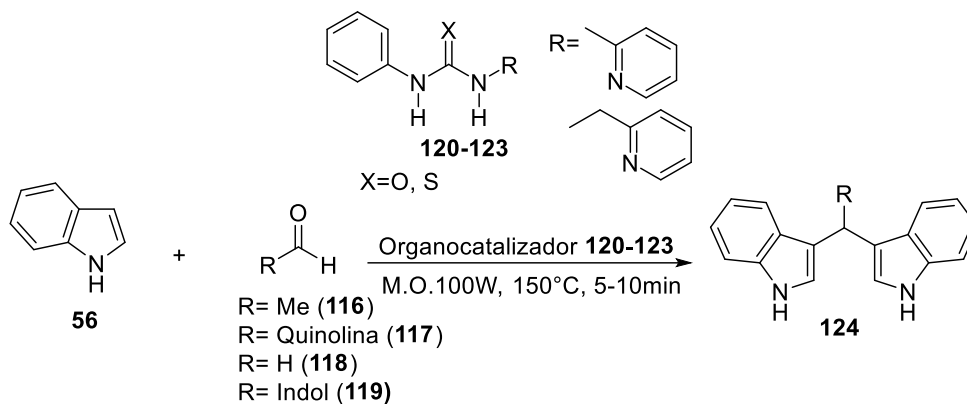
---

sin reaccionar, que se utilizan directamente como catalizadores para promover eficientemente la reacción de sustitución electrofílica de indoles con aldehídos, produciendo una variedad de bis(indolil)metanos (Esquema 13).



**Esquema 13.** Síntesis de bis(indolil)metanos catalizada por microesferas de polifenantreno y polipireno.

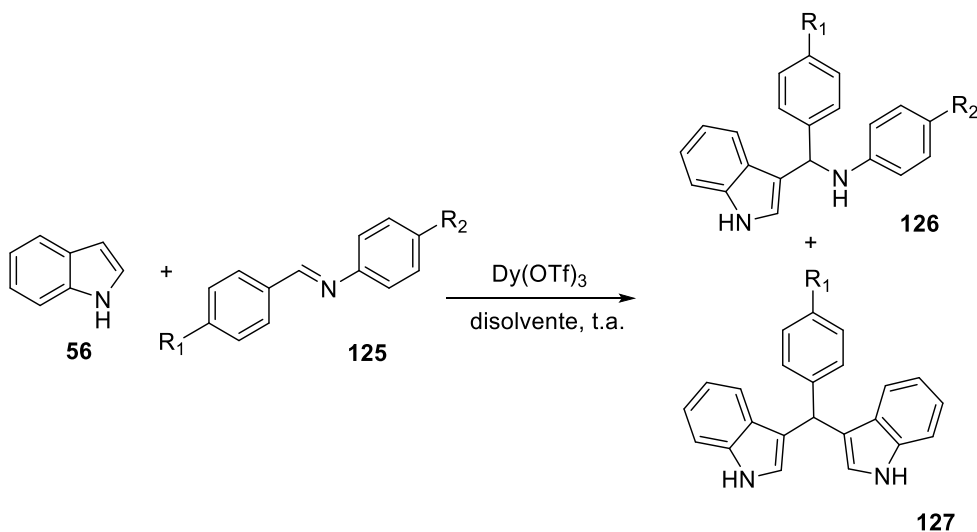
En nuestro grupo de investigación<sup>38</sup> se realizó la síntesis de BIMs utilizando ureas y tioureas bifuncionales como organocatalizadores. Esto fue de gran interés desde el punto de vista sustentable, ya que los compuestos fueron obtenidos en condiciones suaves de reacción, sin disolvente y con el uso del reactor de microondas, las reacciones se llevaron a cabo en minutos, contribuyendo de esta forma con algunos de los principios de la química verde. La reacción se exploró con diferentes aldehídos, obteniendo los BIMs en rendimientos de moderados a buenos. Además, se logró la síntesis de bis(indolil)alcanos de origen natural como Vibrindol A, Arsindolin A, Arundin y el Tris(1H-indol-3-il)metano (Esquema 14).



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

#### 1.4.6. Síntesis de BIMs utilizando iminas

Xueling Mi<sup>39</sup> descubrió que Dy(OTf)<sub>3</sub> inmovilizado en líquidos iónicos es un sistema catalítico eficaz para las reacciones del indol con aldehídos/cetonas o iminas. Se observó una actividad mejorada. El uso de líquidos iónicos como medio de reacción permite una fácil separación y reciclaje del catalizador (Esquema 15).

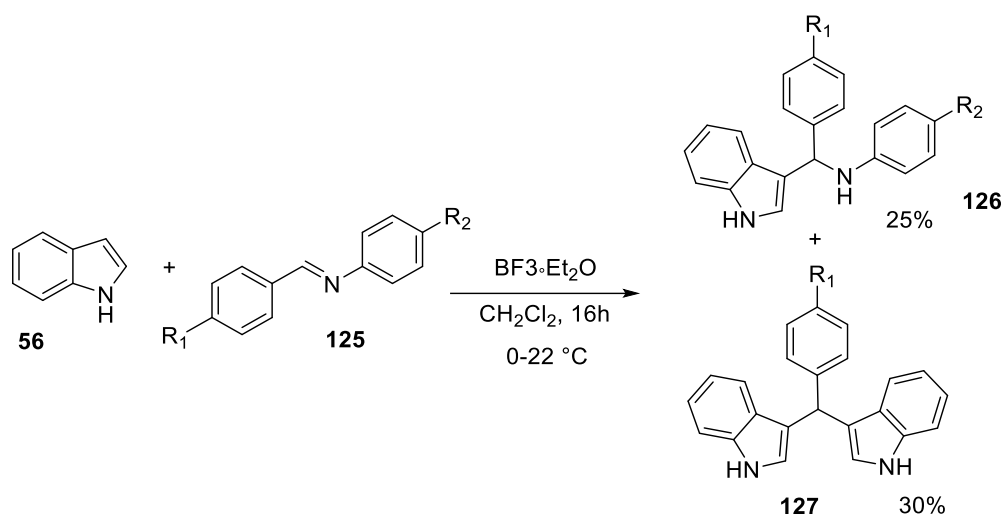


**Esquema 15.** Síntesis de BIMs utilizando Dy(OTf)<sub>3</sub> con aldehídos/cetonas o iminas.

En 1983 Banerji y su grupo de colaboradores<sup>40</sup> realizaron la sustitución electrofílica del indol utilizando iminas y catalizado con el ácido de Lewis BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> y diclorometano

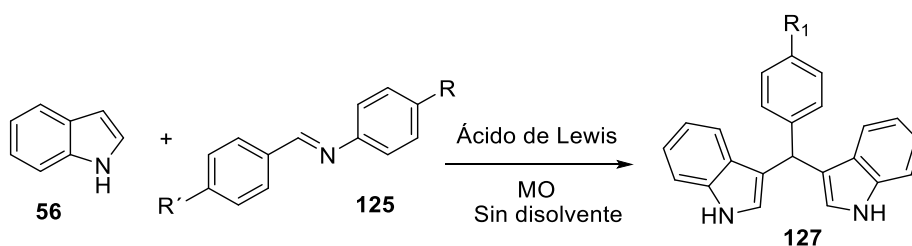
## ANTECEDENTES PARTE I

como disolvente a una temperatura de 0-22°C. Los productos obtenidos son las indolilaminas en 25% de rendimiento y los BIMs en un 30% (Esquema 16).



**Esquema 16.** Sustitución electrofílica del indol utilizando iminas y catalizado con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

En 2013 Min Xia<sup>41</sup> reportó la preparación de bis(indolil)metanos mediante una metodología rápida y condiciones suaves de reacción con buenos rendimientos bajo irradiación de microondas sin disolvente; sin embargo, la sustitución electrofílica de indol se realizó catalizada por ácidos de Lewis lo que hace de esto una metodología convencional y poco amigable con el medio ambiente (Esquema 17).

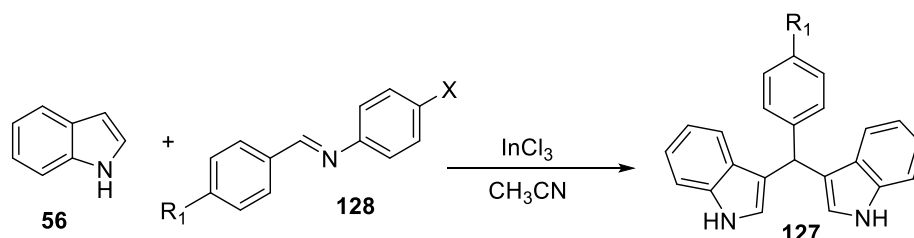


**Esquema 17.** Síntesis de BIMs utilizado irradiación de microondas.

En el año 2000 Govindarajulu y su grupo de investigación<sup>42</sup> encontraron que el tricloruro de indio anhidro ( $\text{InCl}_3$ ) cataliza la reacción de sustitución de indol con aldehídos aromáticos y bases de Schiff, esto resultó en una síntesis eficaz de bis(indolil)metanos con

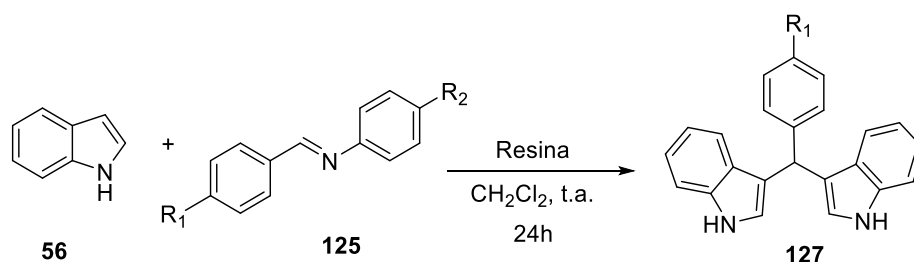
## ANTECEDENTES PARTE I

un rendimiento de bueno a excelente; sin embargo, la necesidad de utilizar condiciones anhidras no resulta ser tan atractiva desde el punto de vista experimental (Esquema 18).



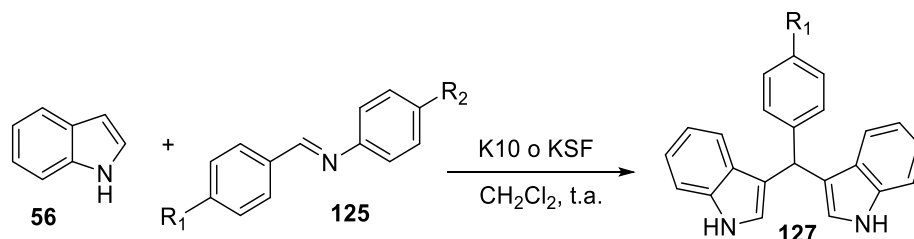
**Esquema 18.** Reacción de sustitución de indol con aldehídos aromáticos y bases de Schiff.

Xin-Liang<sup>43</sup> reportó que las resinas de intercambio iónico catalizan las reacciones del indol con iminas en condiciones suaves, proporcionando bis(indolil)metanos con buenos rendimientos en tiempos de hasta 24 h (Esquema 19).



**Esquema 19.** Reacción de indol con iminas utilizando resina como catalizador.

En 2005 Xin-Liang Feng<sup>44</sup> describió la condensación de indol con iminas catalizado con arcilla de montmorillonita K10 y KSF en condiciones suaves para dar bis(indolil)metanos como único producto (Esquema 20).

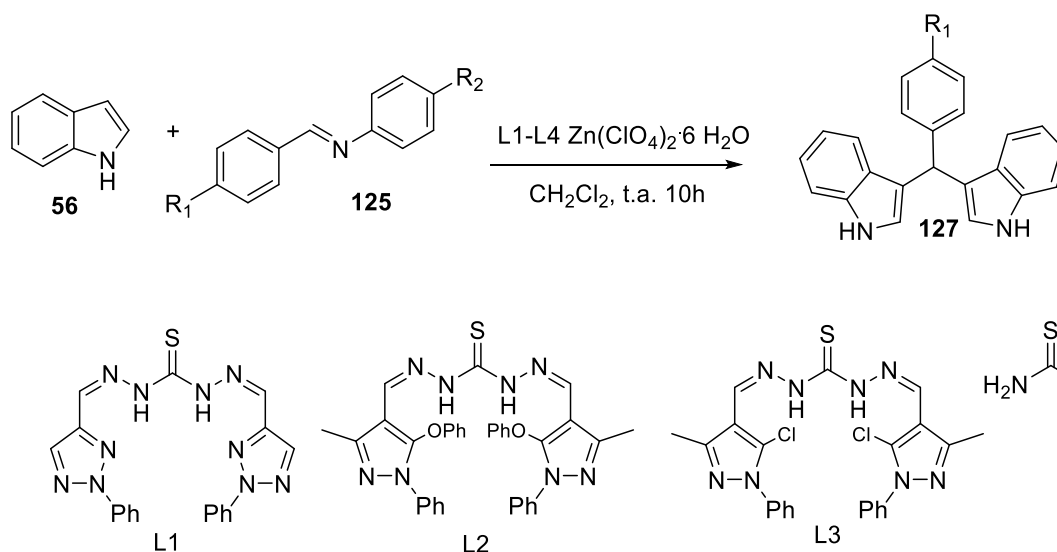


**Esquema 20.** Condensación de indol con iminas catalizado con arcilla de montmorillonita K10 y KSF.



## ANTECEDENTES PARTE I

En 2014 Yong-Hai<sup>45</sup> reportó la preparación de bis(indolil)metanos mediante la reacción de Friedel-Crafts de indol con bases de Schiff en presencia de ditiocarbhidrazona/ $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  como catalizador. Los rendimientos reportados van de moderados a buenos (hasta 99% de rendimiento) (Esquema 21).



**Esquema 21.** Preparación de bis(indolil)metanos utilizando iminas en presencia de ditiocarbhidrazona/ $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  como catalizador.

### I.5. OBJETIVOS

#### *I. 5.1. Objetivo general*

I.5.1.1. Diseñar y sintetizar tioureas bifuncionales para la evaluación de su actividad catalítica en reacciones de F-C.

#### *I.5.2. Objetivos específicos*

I.5.2.1. Realizar la preparación de los isotiocianatos **5-6**.

I.5.2.2. Llevar a cabo la síntesis de las tioureas bifuncionales **7-12**.

I.5.2.3. Evaluar la actividad catalítica de los organocatalizadores **7-12**.

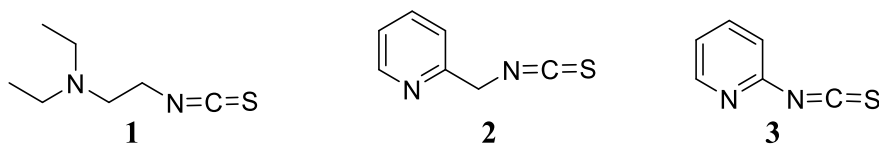
I.5.2.4. Caracterizar por métodos espectroscópicos y de ser posible difracción de rayos-X los compuestos obtenidos.

### I.6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

#### I.6.1 Preparación de los isotiocianatos y obtención de los orgacatalizadores 7-12

Los isotiocianatos son moléculas de gran utilidad para la preparación de compuestos heterocíclicos que contienen azufre y nitrógeno, entre estos destacan las tioureas. Los isotiocianatos de origen natural han presentado diversas actividades biológicas, tales como antibacteriana, antifúngica, antimicrobiana y antioxidante. Por lo general, la ruta tradicional para la formación de isotiocianatos implica el tratamiento de aminas con tiofosgeno; una ruta alternativa se basa en la descomposición de sales de ditiocarbamato generadas *in situ* mediante el tratamiento de una amina con disulfuro de carbono en presencia de una base.<sup>46,47</sup> Adicionalmente estos compuestos son de gran importancia debido a su uso como precursores para la síntesis de tioureas, siendo estas una clase importante de organocatalizadores que activan las reacciones mediante la formación de enlaces por puente de hidrógeno; por lo que son utilizadas como ácidos de Brønsted en varias transformaciones orgánicas de interés, como la alilación radicalaria de sulfóxidos, la transposición de Claisen de alil vinyl éteres, cianación de cetonas y aldehídos, reacción de Strecker, reacción de Mannich, reacción de Biginelli, aminación reductiva, alquilación de Friedel-Crafts, entre otras, esta última siendo de las menos estudiadas.

Conociendo lo anterior, es importante la síntesis de las tioureas **7-12** por lo que en este proyecto se inició con la obtención de los isotiocianatos **1-3** (Figura 7).



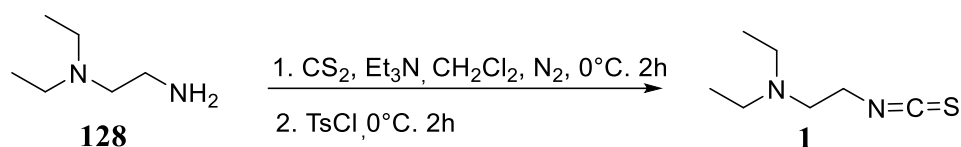
**Figura 7.** Isotiocianatos obtenidos.

El isotiocianato **1** se obtuvo mediante el tratamiento de la amina **128** con disulfuro de carbono y trietilamina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> utilizando atmósfera de N<sub>2</sub> en baño de hielo, observando la formación de la sal de ditiocarbamato en forma de precipitado blanco después de 2h,

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

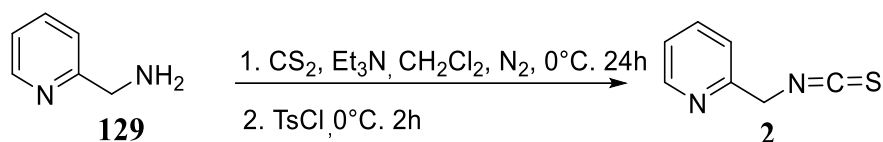
---

enseguida se adicionó TsCl para favorecer la formación del isotiocianato **1** en un tiempo de 2h y un rendimiento del 88% (Esquema 22).



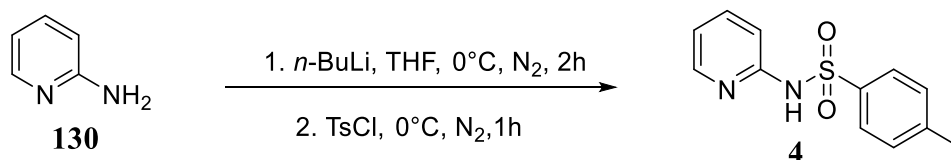
**Esquema 22.** Síntesis del isotiocianato **1**.

El compuesto **2** se preparó mediante el tratamiento de la amina **129** con disulfuro de carbono, trietilamina y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, utilizando atmósfera de N<sub>2</sub> en baño de hielo, observando la formación de la sal de ditiocarbamato en un tiempo de 24 h como un precipitado rojo, después de este periodo se adicionó el TsCl obteniendo el isotiocianato **2**; la purificación del crudo de reacción se realizó mediante columna cromatográfica obteniendo el producto en un 20% de rendimiento en forma de sólido blanco (Esquema 23).



**Esquema 23.** Obtención del isotiocianato **2**.

Para la obtención del isotiocianato **3** se realizaron diferentes modificaciones en las condiciones de reacción, ya que mediante el uso de la metodología aplicada en los esquemas 23 y 24, la reacción no procede; durante los ensayos se realizaron variaciones del disolvente, temperatura y la base, por ejemplo con Et<sub>3</sub>N la reacción no procede a 0°C y tampoco a reflujo en 1,2-DCE; el uso de KOH no conduce a la formación del producto, por lo que se decidió explorar la reacción con *n*-BuLi (Esquema 24) y bajo esas condiciones se observó la formación de la sal de ditiocarbamato, sin embargo, cuando se adiciona el TsCl se obtiene la sulfonamida (**4**) en un rendimiento del 40%.

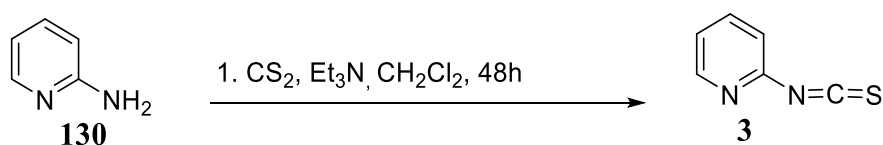


**Esquema 24.** Síntesis de la sulfonamida **4**.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

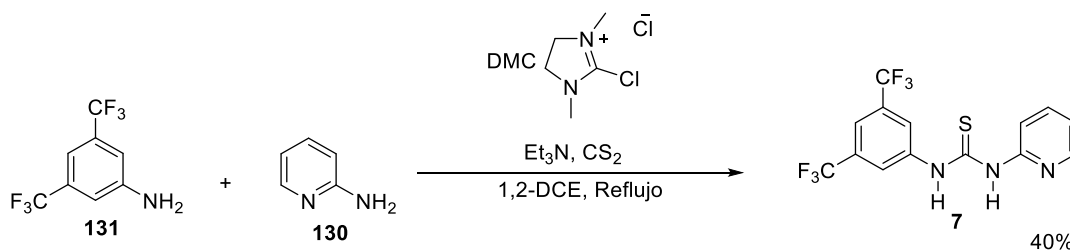
Considerando estos resultados, se decidió ensayar nuevamente la reacción con *n*-BuLi y cambiar el TsCl por cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (DMC), encontrando que bajo estas condiciones no se logra la obtención del producto deseado.

Se realizó la reacción entre la amina **130**, el disulfuro de carbono y trietilamina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a temperatura ambiente y matraz abierto (Esquema 25). La reacción fue monitoreada mediante cromatografía en capa fina, observando la formación lenta de un nuevo producto. Después de un tiempo de 48 h, el crudo de la reacción se purificó por columna cromatográfica logrando obtener el isotiocianato **3** en 15% de rendimiento; el análisis de la RMN confirmó la obtención del producto.



**Esquema 25.** Obtención del isotiocianato **3**.

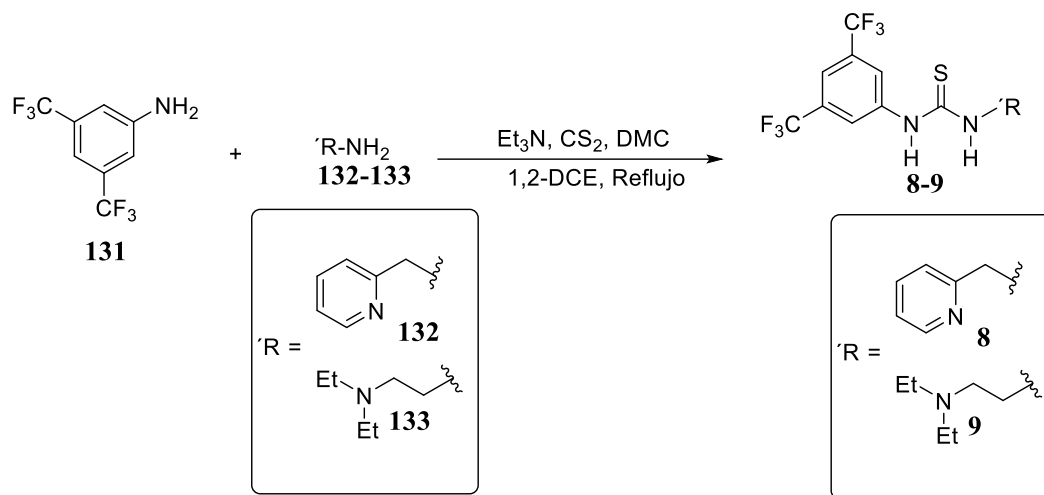
Debido a los bajos rendimientos y la inestabilidad de los isotiocianatos (**1-3**), se decidió explorar otra metodología basada en una condensación cruzada de aminas. Para la síntesis de la tiourea **7** (**Esquema 26**), en un inicio se realizaron varios ensayos con disulfuro de carbono y la 3,5-trifluorometilnilina (**131**) y 2-aminopiridina (**130**). Algunos de estos fueron probados en ausencia de DMC, y/o Et<sub>3</sub>N, sin observar la formación de **7**, también se realizaron variaciones de temperatura y el disolvente, observando que con un equivalente de CS<sub>2</sub>, 3 equiv de Et<sub>3</sub>N y 1 equiv de DMC en 1,2-DCE a reflujo 24 h se favorece la formación de **7** en 40% de rendimiento, en un solo paso.



**Esquema 26.** Condensación cruzada de las aminas **130** y **131** para la obtención de la tiourea **7**.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

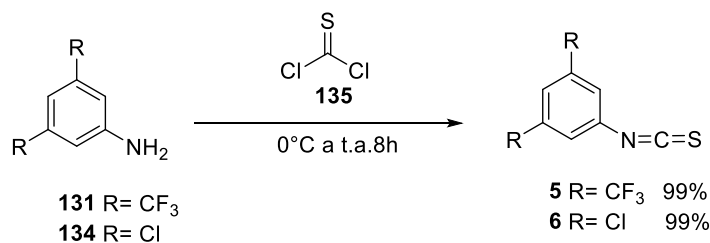
Una vez estandarizado el método anterior, se procedió a realizar la síntesis de las tioureas **8** y **9** conteniendo el sustituyente  $\text{CF}_3$ ; los productos se obtuvieron en rendimientos del 35% y 39% respectivamente, y a pesar de ser bajos, cabe destacar que la reacción procede en un solo paso (Esquema 27).



Esquema 27. Obtención de las tioureas **8** y **9**.

Debido a que los organocatalizadores **7-9** se habían obtenido en bajo rendimiento, se decidió explorar otra metodología basada en la obtención de isotiocianatos a partir de diferentes aminas y presencia de tiofosgeno.<sup>48</sup>

Para la obtención de los isotiocianatos **5** y **6** las aminas **131** y **134** se hicieron reaccionar con tiofosgeno a  $0^\circ\text{C}$  en DCM como disolvente y previa adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio, posteriormente la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente hasta no observar materia prima, enseguida el crudo de reacción se purificó mediante columna cromatográfica obteniendo los productos **5** y **6** en forma de líquido en rendimiento del 99% (Esquema 28).

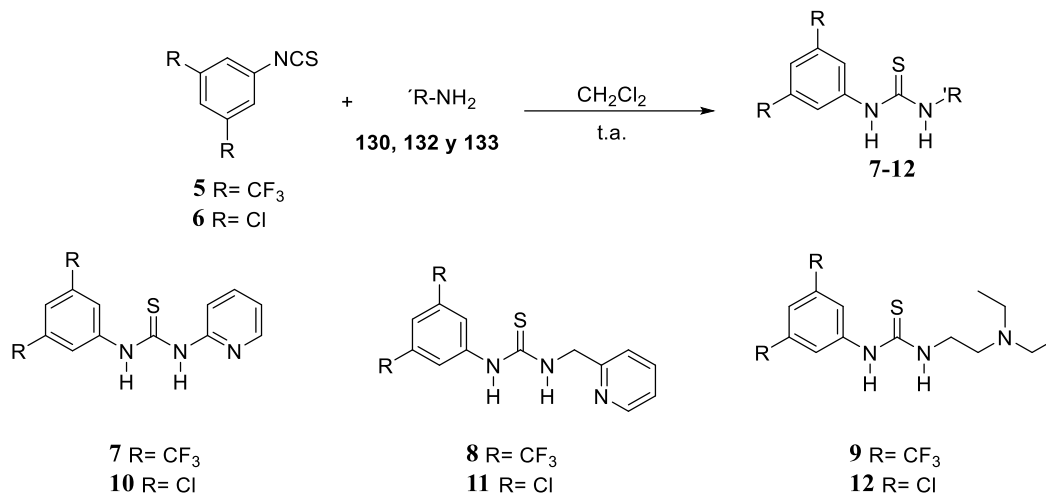


Esquema 28. Preparación de los isotiocianatos **5** y **6**.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

---

Posteriormente se continuó con la obtención de las tioureas **7-12**, estas se prepararon haciendo reaccionar las aminas **130**, **132** y **133** con los compuestos **5** y **6** en diclorometano a temperatura ambiente durante 4 h. Los organocatalizadores de tioureas **7-12** se obtuvieron en 98% de rendimiento después de su purificación por recristalización. (Esquema 29).



**Esquema 29.** Preparación de los organocatalizadores **7-12**.

### *1.6.2 Evaluación de actividad organocatalítica de las tioureas 7-12 en la reacción F-C de indol*

Como se mencionó en la introducción, los organocatalizadores bifuncionales presentan dos funciones diferentes que se complementan, para que puedan potenciar de manera simultánea la nucleofilia y la electrofilia en los dos reactivos; las tioureas con un sustituyente nitrogenado adicional, constituyen el ejemplo más representativo de estos organocatalizadores efectivos, y ejercen la activación dual mediante una red de enlaces de hidrógeno con los reactivos en un estado de transición altamente ordenado, que resulta de la proximidad de las funcionalidades ácida y básica en el mismo fragmento (Figura 8).

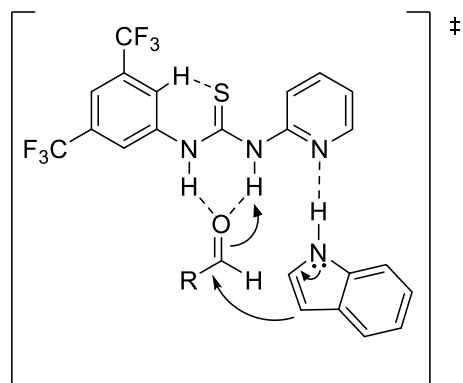


Figura 8. Propuesta del posible estado de transición.

Con base en este conocimiento se procedió a evaluar la eficiencia catalítica de las tioureas **7-12** en la alquilación de Friedel-Crafts de indol con los aldehídos **136-146**. Para esto, considerando los resultados de nuestro trabajo previamente reportado,<sup>38</sup> se llevó a cabo la reacción sin disolvente, a 80°C y utilizando el catalizador al 20% mol. Los productos de bis(indolil)metano **13-23** se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos dependiendo del aldehído y el catalizador utilizado. Es importante señalar que al igual que en el trabajo anterior,<sup>38</sup> para este caso, la cantidad mínima de catalizador necesaria para obtener el producto deseado corresponde al 20%mol. En los resultados de la tabla 1 se observa que la tiourea **7** es el catalizador más activo en esta reacción, por otra parte, con estos resultados también se confirmó que las tioureas bifuncionales sustituidas con grupos atractores de electrones, son más activas en comparación con aquellas sin estos sustituyentes.<sup>49</sup> Con la finalidad de comprobar la actividad del organocatalizador, se realizó un ensayo adicional, este consistió en llevar a cabo la reacción en ausencia de las tioureas **7-12**, encontrando que después de 24 h de reacción, solo se observó materia prima por placa cromatográfica y mediante el análisis de RMN del crudo de reacción (Tabla 1, experimento 12).

Los BIMs se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos 13-84% con las tioureas **7-12** (Tabla 1). Los compuestos **7** y **9** fueron los catalizadores más activos en las condiciones de reacción mostradas en la tabla 1. Cuando se utilizaron los aldehídos aromáticos como piperonal, benzaldehído (Tabla 1, experimentos 1 y 2) y otros aldehídos que contienen grupos donadores o atractores de electrones (Tabla 1, experimentos 3, 4, 7, 8, 10), el mejor organocatalizador fue la tiourea **7**, mientras que, para el caso de *N,N*-



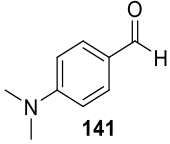
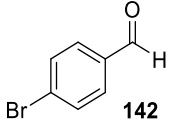
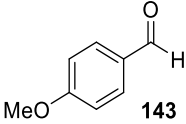
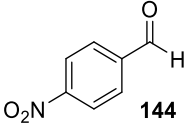
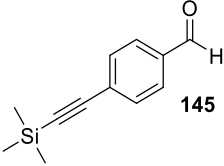
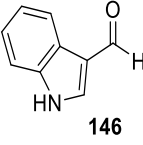
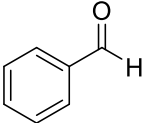
## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

dimetilaminobenzaldehído (**141**), 4-nitrobenzaldehído (**144**) e indol-3-carboxaldehído (**146**), el mejor organocatalizador fue la tiourea **9** (Tabla 1, experimentos 6, 9 y 11).

**Tabla 1.** Síntesis de bis(indolil)metanos catalizada por las tioureas **7-12**.

Experimento	Aldehído	Catalizador	<sup>a</sup> Rendimiento (%)	Producto	Punto de fusión °C Ref
<b>1</b>	 <b>136</b>	7	65	<b>13</b>	112-114 <sup>38</sup>
		8	42		
		9	44		
		10	23		
		11	24		
		12	23		
<b>2</b>	 <b>137</b>	7	84	<b>14</b>	149-151 <sup>38</sup>
		8	61		
		9	79		
		10	64		
		11	49		
		12	64		
<b>3</b>	 <b>138</b>	7	77	<b>15</b>	173-175 <sup>38</sup>
		8	31		
		9	50		
		10	24		
		11	29		
		12	29		
<b>4</b>	 <b>139</b>	7	45	<b>16</b>	208-210 <sup>38</sup>
		8	22		
		9	40		
		10	45		
		11	43		
		12	43		
<b>5</b>	 <b>140</b>	7	45	<b>17</b>	135-137 <sup>38</sup>
		8	55		
		9	42		
		10	31		
		11	45		
		12	31		

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

<b>6</b>	 141	7	37	18	170-172 <sup>50</sup>
		8	16		
		9	42		
		10	15		
		11	13		
		12	14		
<b>7</b>	 142	7	68	19	179-181 <sup>51</sup>
		8	40		
		9	38		
		10	47		
		11	44		
		12	53		
<b>8</b>	 143	7	61	20	174-176 <sup>38</sup>
		8	35		
		9	54		
		10	45		
		11	36		
		12	48		
<b>9</b>	 144	7	34	21	140-142 <sup>51</sup>
		8	38		
		9	56		
		10	48		
		11	36		
		12	49		
<b>10</b>	 145	7	65	22	174-176 <sup>38</sup>
		8	43		
		9	70		
		10	59		
		11	46		
		12	64		
<b>11</b>	 146	7	21	23	230-232 <sup>51</sup>
		8	22		
		9	41		
		10	22		
		11	14		
		12	30		
<b>12</b>	 137	Sin catalizador		No Reacciona	

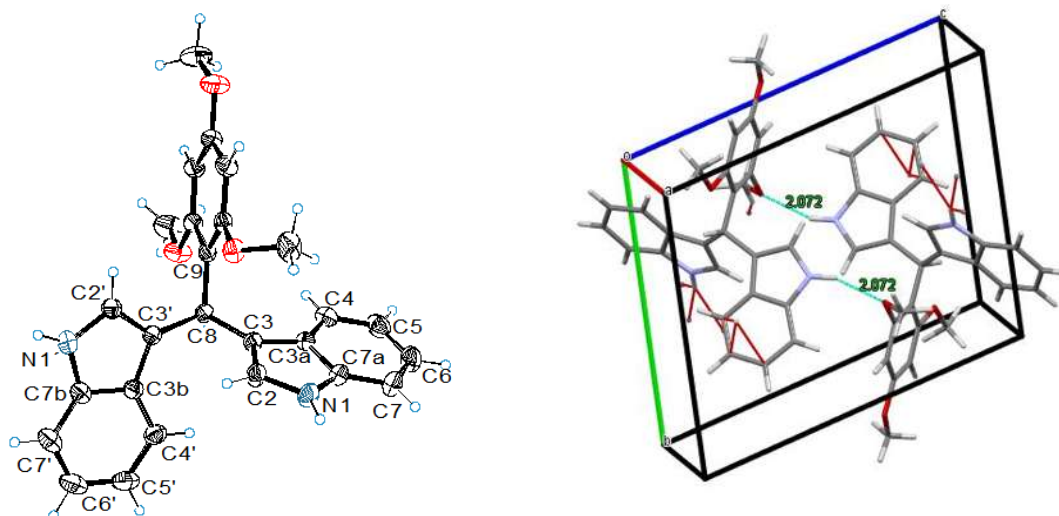
<sup>a</sup>Todos los rendimientos se determinaron después de la purificación por cromatografía en columna. Las reacciones se llevaron a cabo con (1 equiv) del aldehído y 2 equivalentes de indol.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

---

Los BIMs **13-23** fueron caracterizados mediante los análisis espectroscópicos de RMN de una y dos dimensiones. La asignación estructural de algunos compuestos también se realizó por comparación con los datos previamente reportados en nuestro grupo de trabajo.<sup>38</sup>

Se obtuvieron cristales adecuados para el análisis por difracción de rayos-X del compuesto **15** mediante evaporación lenta de disolvente, en una mezcla de hexanos/EtOAc (9:1); el compuesto **15** cristalizó en un sistema triclinico, grupo espacial P1. Obteniendo los siguientes parámetros de celda unitaria,  $a = 7.5346 (10) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.2111 (18) \text{ \AA}$ ,  $c = 13.139 (2) \text{ \AA}$ , ángulo  $\alpha = 100.716 (6)^\circ$ ,  $\beta = 95.511 (5)^\circ$  y  $\gamma = 97.632 (5)^\circ$ . En el diagrama ORTEP podemos notar que un fragmento de indol es perpendicular al segundo. El análisis de la estructura cristalina de rayos-X de **15**, muestra los siguientes ángulos de torsión para los fragmentos  $N(1)-C(2)-C(3)-C(8) = 178,53 (12)^\circ$  y  $N(1')-C(2')-C(3')-C(8) = 175.56(10)^\circ$  (Figura 9a). En el análisis del empaquetamiento cristalino (Figura 9b) se observa que las moléculas presentan interacciones intermoleculares del tipo  $X-H \cdots \pi$  con distancias menores a  $3 \text{ \AA}$ , las cuales se describen a continuación;  $N(1)-H(1) \cdots C(4)$  con una distancia de  $2.58 \text{ \AA}$ ,  $N(1)-H(1) \cdots C(5)$  a  $2.71 \text{ \AA}$ ,  $N(1)-H(1) \cdots C(6)$  a  $2.71 \text{ \AA}$ . Además, se observó un enlace de hidrógeno convencional, de tipo  $N(1)-H(1) \cdots O(1)$ , con una distancia de  $2.07 \text{ \AA}$  menor a la suma de los radios de van der Waals. En la Figura 9 se muestra la estructura resuelta, así como su empaquetamiento cristalino.



**Figura 9.** a) Estructura molecular de **15** con elipsoides térmicas al 30 % de probabilidad. b) Empaquetamiento cristalino de **15** visto a lo largo del eje *a*.

Los datos obtenidos con los catalizadores **7-12** bajo el método de calentamiento convencional, permiten apreciar un incremento en los rendimientos de los BIMs **13-23** en comparación con otros organocatalizadores evaluados durante el trabajo de maestría previo a este proyecto.<sup>38</sup>

### ***1.6.3. Evaluación catalítica del organocatalizador 7 mediante irradiación por microondas***

Dado que los mejores resultados se obtuvieron con el catalizador **7**, se decidió explorar el potencial catalítico de esta y los aldehídos aromáticos **136-146** bajo calentamiento por microondas (MO). Para ello, considerando nuestro trabajo previo, donde observamos que la síntesis de BIMs vía tioureas en MO procede con una menor cantidad de catalizador en comparación con el método de calentamiento convencional, se procedió a realizar la reacción con MO. Con la finalidad de encontrar las condiciones óptimas se decidió utilizar el indol (**56**) y el 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (**138**) usando diferentes cargas del catalizador **7**; los resultados observados fueron los siguientes: con 5% de **7** se obtuvo el compuesto **15** en 52% de rendimiento, cuando se utilizaron 10%, 15% y 20% de **7**, el producto **15** se obtuvo en rendimientos 80%, 68% y 78% respectivamente. Con estos

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

---

antecedentes, decidimos utilizar las condiciones de reacción que se muestran en el esquema de la Tabla 2.

En la Tabla 2 se muestra una comparación entre los resultados obtenidos bajo calentamiento en baño de aceite convencional y síntesis asistida por microondas en tubo sellado. Observando que en la mayoría de los casos los rendimientos se incrementan con el uso de MO, con excepción del ensayo 1, en el que el producto **13** se obtuvo en menor rendimiento en MO. Esto último se puede justificar ya que a diferencia del calentamiento en MO, para el calentamiento convencional en baño de aceite la temperatura de reacción se puede prolongar durante más tiempo, ya que bajo estas condiciones la reacción no sufre sobrecalentamiento ni sobrepresión localizados, reduciendo la descomposición de la materia prima. En este punto cabe mencionar que una de las limitaciones del MO, es que depende de la capacidad de las moléculas para absorberla y del disolvente que se utilice, además es importante destacar que, para este tipo de reacciones cuando los experimentos en MO se prolongaron por más de 30 min, se observó descomposición de la materia prima.

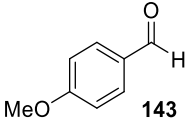
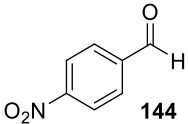
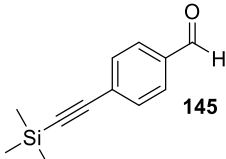
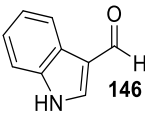
Por lo anterior considerando que ambos métodos presentan características específicas, se pueden esperar diferencias en los rendimientos del producto y aunque la irradiación por microondas es un método sofisticado, esto no garantiza que sea la mejor opción para todas las reacciones; el calentamiento convencional permite calentar durante más tiempo sin mostrar descomposición de los materiales de partida en varios casos. A pesar de lo anterior, todavía existe una controversia considerable sobre las razones exactas por las que la irradiación de microondas puede mejorar las reacciones químicas e incluso algunos autores atribuyen la maravilla del uso de MO en síntesis orgánica al fenómeno conocido como “efecto específico de microondas”.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

**Tabla 2.** Síntesis de bis(indolil)metanos utilizando la tiourea **7** como organocatalizador e irradiación de microondas.

Experimento	Aldehído	Tiempo (min)	<sup>a</sup> Rendimiento (%) MO	<sup>a</sup> Rendimiento (%) Calentamiento convencional	Producto
<b>1</b>		20	30	65	<b>13</b>
<b>2</b>		5	95	84	<b>14</b>
<b>3</b>		10	80	77	<b>15</b>
<b>4</b>		10	55	45	<b>16</b>
<b>5</b>		10	50	45	<b>17</b>
<b>6</b>		10	35	37	<b>18</b>
<b>7</b>		10	72	68	<b>19</b>

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

<b>8</b>	 <b>143</b>	10	66	61	<b>20</b>
<b>9</b>	 <b>144</b>	15	58	34	<b>21</b>
<b>10</b>	 <b>145</b>	10	76	65	<b>22</b>
<b>11</b>	 <b>146</b>	30	55	21	<b>23</b>
<sup>a</sup> Todos los rendimientos se determinaron después de la purificación por cromatografía en columna. Las reacciones se llevaron a cabo con (1 equiv) del aldehído y 2 equivalentes de indol.					

Los resultados en la Tabla 2 indicaron que una amplia variedad de aldehídos de arilo que poseen diferentes grupos funcionales reaccionaron, por ejemplo, los BIMs **14** (95 %), **15** (80 %), **19** (72 %), **20** (66 %) y **22** (76%) se obtuvieron en buenos rendimientos después de cortos tiempos de reacción (5-10 min). Por otro lado, los aldehídos menos reactivos **139**, **140**, **144** y **146** bajo calentamiento convencional formaron los BIMs **16** (55%), **17** (50%), **21** (58%) y **23** (55%) en rendimientos moderados y tiempos de reacción de 10 a 30 min. (Tabla 2, experimentos 4, 5, 9 y 11). Sólo en los casos de piperonal (**136**) y *N,N*-dimetilaminobenzaldehído (**141**), el rendimiento de los productos **13**, **18** disminuyó después de 20 o 10 min. (Tabla 2, experimentos 1 y 6).

De los resultados obtenidos en las Tablas 1 y 2, se observó que con el catalizador **7** las reacciones proceden bajo calentamiento convencional y microondas; en presencia de ambos tipos de aldehídos, los sustituidos con grupos alcoxi **136**, **138**, **139** y **143** donadores de electrones y los grupos atractores de electrones **142**, **145** dieron mejores rendimientos, con algunas excepciones, como en el caso de *N,N*-dimetilaminobenzaldehído (**141**) y 4-

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

nitrobenzaldehído (**144**) (Tabla 2). El benzaldehído (**137**) demostró ser el más activo bajo ambos métodos (Tabla 2, experimento 2). Por otra parte, cabe destacar que el aldehído que contiene el grupo alquino terminal y trimetilsililo, presenta buena tolerancia bajo estas condiciones de reacción.

### 1.6.4. Reactividad de las iminas 25-30 en presencia de las tioureas 7-12

Para extender el alcance de los organocatalizadores, se decidió evaluar la actividad de las tioureas **7-12** en presencia de iminas; aunque estas son menos electrofílicas en comparación con los aldehídos o las cetonas, existen antecedentes en los que reportan la síntesis de BIMs a partir de la reacción de iminas con indol.<sup>39-45, 52-53</sup> Sin embargo, los trabajos publicados vía iminas son escasos en comparación con los que utilizan el método estándar, “Reacción de Friedel-Crafts entre el indol y compuestos carbonílicos en presencia de ácidos próticos o de Lewis”. Las primeras reacciones de indol con iminas se reportaron en presencia de ácido acético glacial-benceno, seguidas de los trabajos descritos por Banerji y colaboradores usando  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  como catalizador.<sup>40</sup> Otros estudios en diferentes condiciones como, MO/ácidos de Lewis<sup>41</sup>  $\text{InCl}_3$ <sup>42</sup>, triflatos de lantánidos<sup>53</sup> y, más recientemente, ditiocarbhidrazona base de Schiff/ $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ <sup>45</sup> también han sido descritos. A pesar de estos avances, es importante señalar que se han realizado estudios limitados sobre las reacciones de indol con iminas.<sup>43-44</sup> En este contexto, se procedió a preparar las iminas **25-30** de acuerdo a la metodología reportada por Hossein Naeimi (Figura 4).<sup>54</sup> La formación de las iminas **25-30** se confirmó por comparación con los datos de RMN descritos.

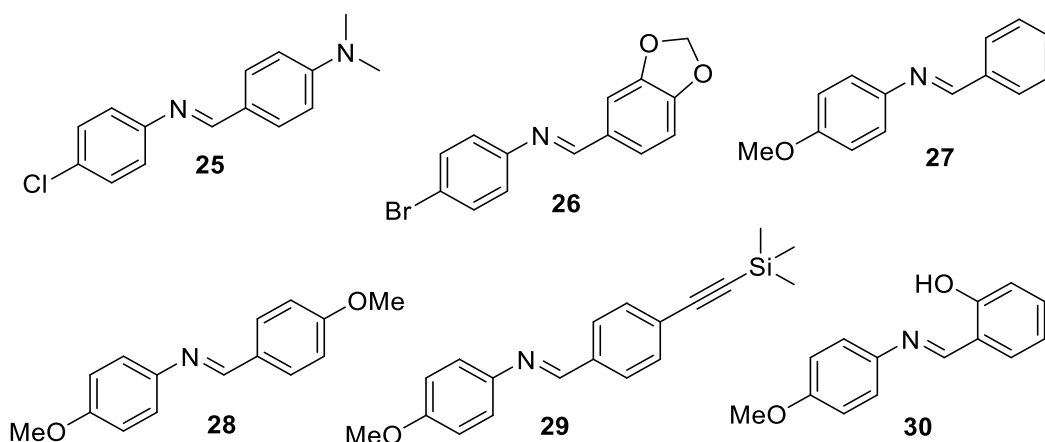
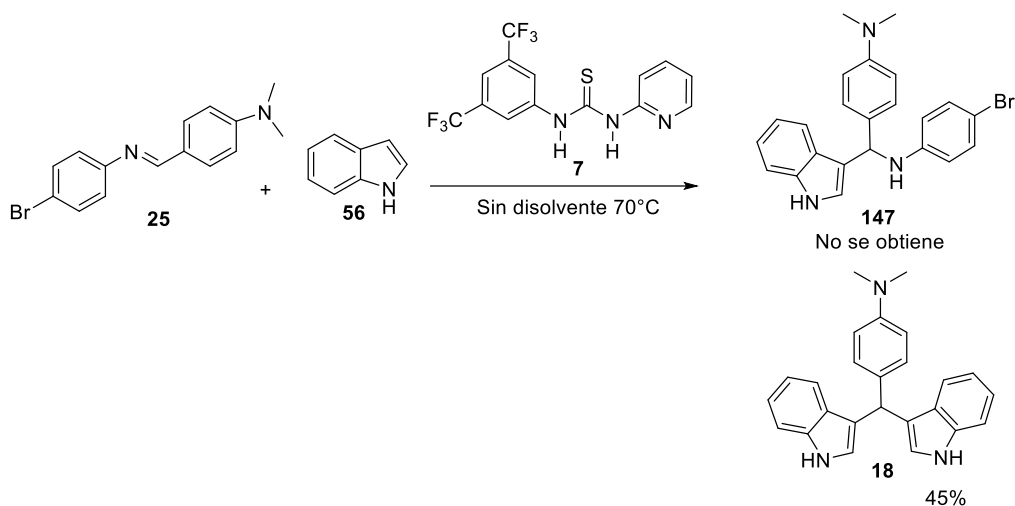


Figura 10. Iminas preparadas.



## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

Para evaluar estas iminas en la reacción de alquilación del indol, se decidió iniciar los ensayos utilizando la metodología realizada anteriormente con los aldehídos en las condiciones de calentamiento convencional, modificando únicamente la temperatura a 70 °C siguiendo la reacción propuesta en el Esquema 30. A pesar de que algunas investigaciones han reportado,<sup>53</sup> que como subproducto se podrían obtener indolilaminas secundarias; con estas condiciones de reacción después de 24 h solo se identificó la formación de **18** como producto mayoritario. Es importante señalar que con el uso del organocatalizador **7** no se observó la formación del producto **147** obtenido por alquilación directa sobre el enlace imina, como se describió previamente con el uso del catalizador de Ln(OTf)<sub>3</sub>;<sup>53</sup> Esto último se confirmó mediante el análisis de la RMN del crudo de reacción, en el que se identificó la formación del producto BIM como mayoritario y materia prima sin reaccionar.



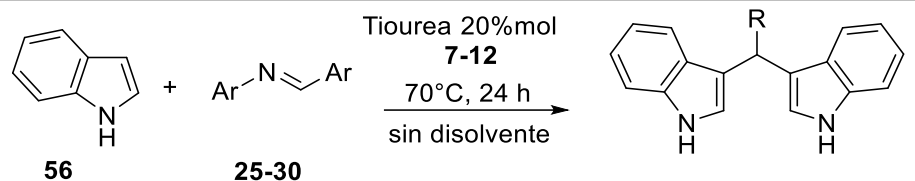
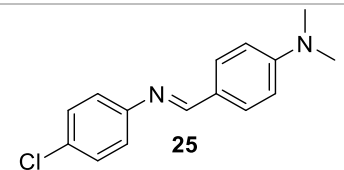
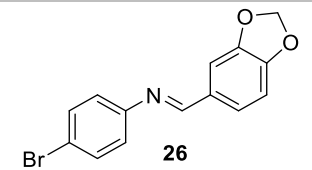
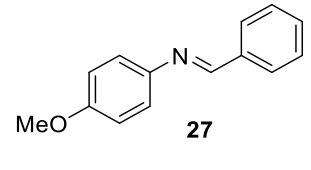
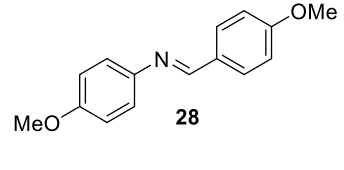
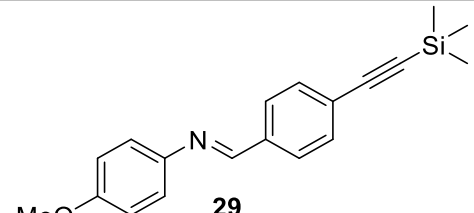
**Esquema 30.** Uso de la tiourea **7** con indol y la imina **25**.

Los resultados obtenidos en esta parte se muestran en la Tabla 3. Las reacciones de las bases de Schiff con indol y los organocatalizadores de tiourea **7-9** proceden en rendimientos bajos a moderados. Los mejores resultados en términos de rendimientos se observaron en la mayoría de los casos con las tioureas **7** y **10**; la tiourea clorada **10** mostró ser la más activa, formando los BIMs **18** (46%), **13** (75%), **14** (89%) y **22** (38%) en rendimientos superiores al resto de los productos. Para la tiourea **7**, se formaron los BIMs **18**, **13** y **14** con rendimientos del 51%, 64% y 49%, respectivamente. Junto con estos ensayos, también se llevó a cabo una prueba en blanco en ausencia de tioureas **7-12**, y después de 24 h solo se observó materia prima por CCF y mediante el análisis de RMN del crudo de

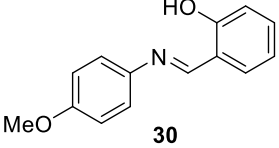
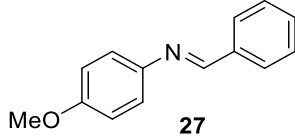
## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

reacción (Tabla 3, experimento 7). Con estos resultados se propone que las iminas son alternativa de utilidad adicional a los aldehídos o cetonas para la síntesis de BIMs.

**Tabla 3.** Síntesis de BIMs, mediante la reacción del indol (**56**) con las iminas **25-30**, utilizando como catalizadores las tioureas **7-12**.

					
Experimento	IMINA	Tiourea	<sup>a</sup> Rendimiento (%)	Producto	Punto de fusión °C <sup>Ref</sup>
1		7	51	18	170-172 <sup>50</sup>
		8	18		
		9	23		
		10	46		
		11	27		
		12	51		
2		7	64	13	179-181 <sup>51</sup>
		8	39		
		9	34		
		10	75		
		11	51		
		12	50		
3		7	49	14	149-151 <sup>38</sup>
		8	49		
		9	22		
		10	89		
		11	61		
		12	60		
4		7	23	20	174-176 <sup>38</sup>
		8	20		
		9	24		
		10	21		
		11	17		
		12	20		
5		7	30	22	174-176 <sup>38</sup>
		8	18		
		9	22		
		10	38		
		11	25		
		12	29		
6		7	20	24	159-161 <sup>51</sup>

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

	 <b>30</b>	<b>8</b>	<b>26</b>		
		<b>9</b>	<b>26</b>		
		<b>10</b>	<b>33</b>		
		<b>11</b>	<b>28</b>		
		<b>12</b>	<b>29</b>		
<b>7</b>	 <b>27</b>		<b>NR</b>	<b>NR</b>	

<sup>a</sup> Todos los rendimientos se determinaron después de la purificación por cromatografía en columna. Las reacciones se llevaron a cabo con (1 equiv) de la imina y 2 equivalentes de indol.

Con la finalidad de mejorar las condiciones de reacción, se decidió buscar otras alternativas, principalmente utilizando irradiación por microondas. Para ello se procedió a analizar la reacción del indol utilizando como fuente de energía alterna las microondas, para esto se utilizaron las iminas **25-30** anteriormente ensayadas en condiciones de calentamiento convencional y en presencia del organocatalizador **10**; esto con el interés de observar si se favorecía un incremento en los rendimientos y disminución en tiempos de reacción. Para ello se inició optimizando las condiciones de reacción bajo este método, teniendo como referencia el trabajo ya reportado.<sup>38</sup> Después de algunos ensayos, se determinó que las condiciones óptimas se favorecen cuando se utiliza (1 equiv) de aldehído, con 2 equivalentes de indol en presencia de 20% mol del organocatalizador, 100W a 150 °C, y sin uso de disolvente. En los resultados mostrados de la tabla 4 se observa una disminución significativa en los tiempos de reacción, pasando de 24 h a 10 min; por otra parte, los compuestos **13-14** se obtuvieron en rendimientos del 60% y 90% respectivamente.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

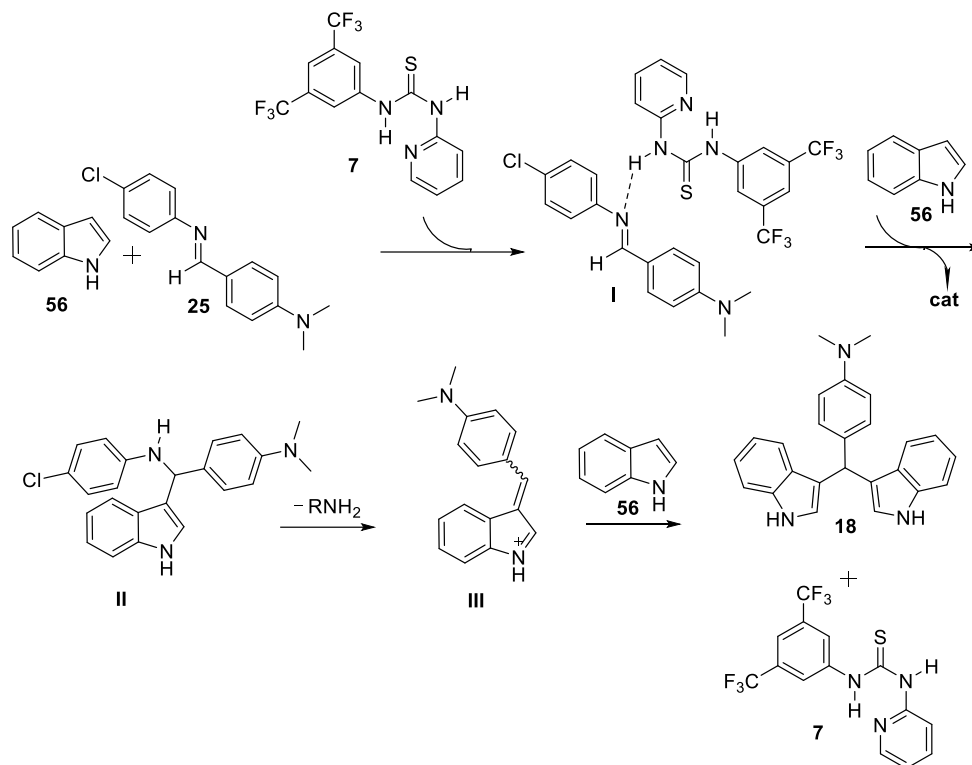
**Tabla 4.** Ensayos de indol **56** con las iminas **25-30** en presencia de **10**.

Experimento	Iminas	Tiempo (min)	Producto	<sup>a</sup> Rendimiento %
1	 25	10	 18	45
2	 26	10	 13	60
3	 27	10	 14	90
4	 28	10	 20	38
5	 29	10	 22	45
6	 30	10	 24	35

<sup>a</sup> Todos los rendimientos se determinaron después de la purificación por cromatografía en columna. Las reacciones se llevaron a cabo con (1 equiv) de la imina y 2 equivalentes de indol.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

En el esquema 31 se muestra una propuesta de ruta mecanística para la formación de los BIMs vía iminas. Como primera parte se propone que la tiourea se coordina a la imina mediante un enlace de hidrógeno, como se muestra en el complejo **I**. Luego la adición de indol produce la indolilamina **II** que posteriormente pierde el grupo amino para favorecer la formación del azafulveno **III**, intermediario clave que al reaccionar con indol da lugar a la formación de los BIMs.



**Esquema 31.** Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de BIMs vía iminas.

### *I.6.5. Actividad antibacteriana*

Con el objetivo de evaluar la actividad antibacteriana de estos compuestos frente a varias cepas bacterianas Gram positivas y Gram negativas, determinamos la concentración mínima inhibitoria (CMI) por microdilución en el ensayo de Mueller-Hinton para los compuestos **3-5**, **9-14**, **18** y **19**. La colección de cepas bacterianas utilizadas para el ensayo MIC incluía *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* (cepas Gram positivas) y *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (cepas Gram negativas). Los resultados mostraron que los BIMs **9**, **10** y **13** pudieron mostrar una buena actividad antibacteriana contra cepas Gram positivas mostrando valores de CIM de 4 a 16  $\mu\text{g/mL}$  para *B. subtilis* y de 2 a 32  $\mu\text{g/mL}$  para *S. aureus* (Tabla 5). La actividad de inhibición del BIM **9** ha sido reportado previamente para *S. aureus*,<sup>55</sup> pero los datos indicaron que este compuesto también inhibe el crecimiento de *B. subtilis*, otra bacteria Gram positiva. Adicionalmente se ha descrito que los BIMs **10** y **13** además de inhibir el crecimiento de las cepas Gram positivas, pueden inhibir el crecimiento de las cepas Gram negativas.<sup>56, 57</sup> Sin embargo, bajo las condiciones ensayadas, el análisis solo mostró inhibición contra las cepas Gram positivas empleadas en este estudio. La tiourea **7** mostró una actividad inhibitoria moderada contra los Gram positivos exhibiendo valores de CMIs de 128  $\mu\text{g/mL}$  para las cepas *B. subtilis* y *S. aureus* y no mostró inhibición del crecimiento de las cepas Gram negativas. En esta parte cabe destacar que la actividad inhibitoria bacteriana de este compuesto no se ha reportado. Por otro lado, la tiourea **9** inhibió el crecimiento de cepas Gram negativas y Gram positivas, sin embargo, la inhibición fue mayor en las cepas Gram positivas al comparar los valores de CIM de 2 y 4  $\mu\text{g/mL}$  para *B. subtilis* y *S. aureus* respectivamente, en comparación con las CIM observadas para cepas Gram negativas (64  $\mu\text{g/mL}$ ) (Tabla 5). El efecto inhibitorio de la tiourea **9** sobre el crecimiento de *E. coli* y *S. aureus* también ha sido descrito.<sup>58</sup> Sin embargo, este estudio indica que este compuesto también mostró un efecto inhibitorio sobre las cepas de *P. aeruginosa*, una bacteria intrínsecamente más resistente a varios antibióticos y compuestos que *E. coli*.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE I

---

---

**Table 5.** Concentración inhibitoria mínima (CMI) de compuestos ensayados contra diferentes cepas bacterianas.

Cepas	CMI ( $\mu\text{g/mL}$ )				
	3	5	9	10	13
Bacteria Gram negativa					
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	>256	64	>256	>256	>256
<i>Escherichia coli</i> JM101	>256	64	>256	>256	>256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA14	>256	64	>256	>256	>256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	>256	64	>256	>256	>256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	>256	64	>256	>256	>256
Bacteria Gram positiva					
<i>Bacillus subtilis</i>	128	4	32	4	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	128	2	16	2	2
Los valores son la media de tres experimentos.					

### I.7. CONCLUSIONES

Los organocatalizadores de tiourea **7-12** aumentan la reactividad de aldehídos e iminas en la reacción de alquilación de tipo Friedel-Crafts con indol **56** y forman los productos deseados de manera eficiente bajo calentamiento convencional y MO; aunque se obtuvieron mejores rendimientos bajo irradiación MO. En ambos métodos de calentamiento las reacciones proceden en condiciones libres de disolvente. El catalizador **7** derivado de 2-aminopiridina fue el más activo. En el caso de las iminas, el catalizador más activo fue la tiourea clorada **10** para reacciones bajo calentamiento convencional. Estos resultados representan el primer ejemplo de la síntesis de BIMs utilizando tioureas bifuncionales conteniendo los fragmentos 3,5-bis(trifluorometil)fenilo o 3,5-diclorofenilo.

Estas metodologías proporcionan una forma alternativa y eficiente para obtener BIMs en condiciones suaves de reacción, sin disolvente en calentamiento convencional o MO en comparación con otros métodos de síntesis convencional que implican el uso de medios ácidos, reactivos organometálicos y disolventes. La simplicidad de estos organocatalizadores, junto con sus condiciones suaves, hacen de esta metodología una herramienta de gran utilidad para la comunidad química.

Adicionalmente la estructura del BIM **11** se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos-X. En nuestro grupo de investigación se continúa trabajando en el estudio del alcance catalítico de otros organocatalizadores para la síntesis de compuestos heterocíclicos. Los compuestos **7, 13, 14** y **16** mostraron actividad inhibidora contra bacterias Gram positivas mientras que el compuesto **9** mostró actividad inhibidora en bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y los experimentos en dos dimensiones (COSY, HMBC, HSQC y/o HETCOR); espectroscopia de IR y para el caso de los nuevos compuestos **10-12**, también se realizó mediante el análisis por espectrometría de masas de alta resolución.



### I.8. PARTE EXPERIMENTAL

#### I.8.1. Instrumentación y reactivos

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS10 empleando la técnica ATR. Los datos se expresan en números de onda ( $\nu$  cm<sup>-1</sup>) para los máximos principales de absorción.

Los espectros de masa (EM) fueron obtenidos a 70 eV en un espectrómetro Thermo Scientific trace 1300-ISQ para masa de baja resolución. Los espectros de masas de alta resolución (HR-MS) se adquirieron utilizando la técnica DART, con modo de ionización positiva  $[M+H]^+$ , en un espectrómetro de masas JEOL AccuTOF JMS-T100LC .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HETCOR, HSQC, COSY y HMBC) se determinaron en los espectrofotómetros Varian Mercury Plus 400 y Bruker Ascend 400 MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se describen en Hertz (Hz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna para <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. Las muestras fueron disueltas en CDCl<sub>3</sub>, acetona-d<sub>6</sub> y/o DMSO-d<sub>6</sub>.

Los datos de difracción de rayos-X se colectaron utilizando un difractorómetro Bruker D8 Venture equipado con un PHOTON Detector de área 100 CMOS (radiación Cu K $\alpha$ ).

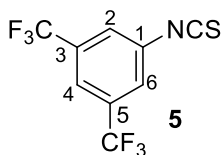
Los experimentos en microondas se llevaron a cabo utilizando un equipo CEM-Discover mono modal que opera a una frecuencia de 2.45 GHz.

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

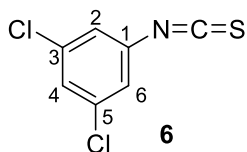
El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasmas (4 cm x 3cm) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor soportada en placas de aluminio, provistos además de un factor de revelado F254. El revelado de las cromatoplasmas se realizó con una lámpara de luz ultravioleta a 254 nm. La separación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna, empacadas con sílica gel (70-230 Mesh).

**I.8.2 Procedimiento general para preparar isotiocianatos**

A una solución de 0,90 g (5,3 mmol) de amina disuelta en 15 mL de diclorometano se le añadió 15mL de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó y se añadieron gota a gota 0,50 mL (6,5 mmol) de tiosfogeno. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL x 3). La fase orgánica se filtró sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida en el rotavapor. Se purificó en columna cromatográfica utilizado como fase móvil hexanos.

**I.8.2.1. 1-isotiocianato-3,5-bis(trifluorometil)benceno (5)**

Aceite incoloro. Rendimiento 99%; IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, ATR): 2078 (NCS), 2035 (NCS), 1464 (C=C), 1376 (C=C), 1227 (C=C), 695. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.76 (s, 1H, H-4), 7.64 (s, 2H, H-2, H-6). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 141.0 (s, C-1), 134.7 (s, NCS), 134.5 (q,  $J_{CF}$ = 34.1 Hz, C-3, C-5.), 125.9 (d,  $J_{CF}$ = 3.1 Hz, C-4), 122.8 (q,  $J_{CF}$ = 273.19 Hz, 2CF<sub>3</sub>), 120.6 (sep,  $J_{CF}$ = 3.5 Hz, C-2, C-6).

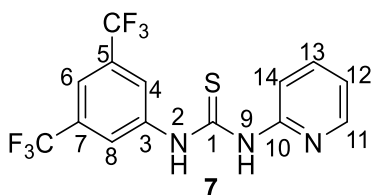
**I.8.2.2. 1-isotiocianato-3,5-diclorobenceno (6)**

Sólido blanco. Rendimiento 95%; IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, ATR): 2078 (NCS), 2049 (NCS), 1452 (C=C), 1020 (C=C), 756, 695 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.26 (d, 1H,  $J$  = 1.8 Hz, H-4), 7.11 (d, 2H,  $J$  = 1.8 Hz, H-2, H-6). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 139.3 (C-1), 136.8 (C-3, C-5) 133.5 (NCS), 127.5 (C-4), 124.1 (C2-C-6).

### I.8.3. El procedimiento general para la preparación de tioureas

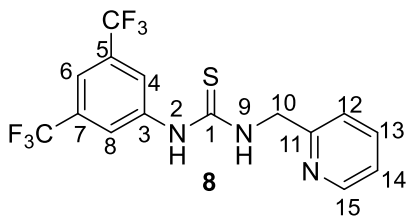
A una solución de aminas (1 equiv.) en (10 mL) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se le añadió el isotiocianato correspondiente (1 equiv.) la solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó que la reacción se había completado (24 h). El disolvente se eliminó al vacío. Los productos puros se obtuvieron por recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

#### I.8.3.1 (3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(piridin-2-il)tiourea (7)



sólido blanco; (Rendimiento del 98%); pf 149-151 ° C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ATR): 3172 (NH), 3037 (C-H), 1594 (C=C), 1547 (NH), 1188 (C=S). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.21 (1H, sa, H-9), 9.23 (1H, sa, H-2), 8.30 (1H, dd,  $J = 5.1, 1.4$  Hz, H-11), 8.26 (2H, s, H-4, H-8), 7.77 (2H, dd,  $J = 1.4, 0.7$  Hz, H-13), 7.74 (1H, s, H-6), 7.10 (1H, dd,  $J = 5.1, 0.7$  Hz, H-12), 6.94 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-14). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 179.1, (C=S), 152.8 (C-10), 145.6 (C-11), 139.8 (C-3), 139.4 (C-13), 131.8 (q,  $J = 33.4$  Hz, C-5, C-7), 124.5 (C-4, C-8), 122.8 (q,  $J_{CF} = 273.19$  Hz, 2CF<sub>3</sub>), 119.2 (C-6), 118.9 (C-12), 112.6 (C-14).

#### I.8.3.2. (3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(piridin-2-il)tiourea (8)

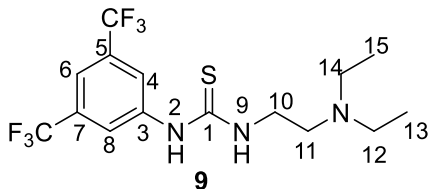


Sólido blanco; (Rendimiento del 98%); pf 162-164 ° C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ATR): 3223 (NH), 3022 (C-H), 1586 (C=C), 1541 (NH), 1190 (C=S). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.82 (1H, sa, H-9), 8.53 (1H, sa, H-2), 8.42 (2H, s, H-4, H-8), 8.36 (1H, sa, H-15), 7.82 (2H, dd,  $J = 6.6, 0.8$  Hz, H-13), 7.2 (1H, s, H-6), 7.46 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, H-12), 7.30 (1H, sa, H-14), 7.30 (2H, s, CH<sub>2</sub>). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 182.0 (C=S), 157.2 (C-10), 149.6 (C-11), 142.8

## EXPERIMENTAL PARTE I

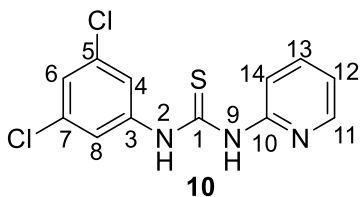
(C-3), 137.6 (C-13), 131.9 (CF<sub>3</sub> q,  $J = 33.8, 33.2$  Hz), 128.3 (C-4, C-8), 125.6 (C-6), 124.1 (m, C-5, C-7), 120.2 (C-12), 117.3 (C-14), 49.8 (C-14).

### I.8.3.3. 1-(3,5-Bis(trifluorometil) fenil)-3-(2-(dietilamino)etil)tiourea (9)



Aceite amarillo; (Rendimiento del 90%); IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ATR): 3424 (NH), 3224 (NH), 2977 (C-H), 1541 (NH), 1280 (C=S). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.3 (1H, sa, H-2), 7.98 (2H, s, H-4, H-8), 7.61 (1H, s, H-6), 7.47 (1H, sa, H-9), 3.43 (2H, sa, H-10), 2.72 (6H, sa, H-11, H-12, H-14), 1.08 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz, Me-13, Me-15). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 183.0 (C=S), 143.1 (C-3), 132.7 (q,  $J = 33.0$  Hz, C-5, C-7), 124.7 (q,  $J = 270.8$  Hz, CF<sub>3</sub>), 123.6 (C-4, C-8), 117.9 (C-6), 51.8 (C-10), 48.2 (C-12, C-14), 42.4 (C-11), 11.5 (Me-13, Me-15).

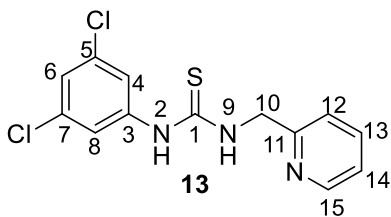
### I.8.3.4. (3,5-bis(cloro)fenil)-3-(piridin-2-il)tiourea (10)



Sólido blanco; (Rendimiento del 98%); pf 178-180 °C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ATR): 3172 (NH), 3037 (C-H), 1594 (C=C), 1547 (NH), 1188 (C=S). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 14.18 (1H, s, H-9), 11.12 (1H, s, H-2), 8.36 (1H, dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, H-11), 7.93 (2H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-4, H-8), 7.85 (1H, ddd,  $J = 8.4, 5.1, 1.2$  Hz, H-13), 7.42 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-6), 7.24 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-14), 7.14 (1H, ddd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, H-12). NMR <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 178.4, (C=S), 153.3 (C-10), 145.6 (C-11), 140.1 (C-3), 139.4 (C-13), 133.8 (C-5, C-7), 124.5 (C-6), 122.4 (C-4, C-8), 118.2 (C-12), 112.9 (C-14).

HR-MS (DART)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S: 297.99725, encontrado 297.99616.

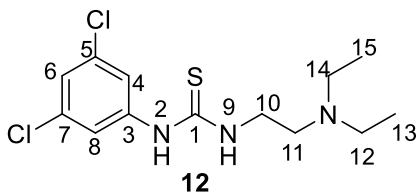
**I.8.3.5. (3,5-bis(cloro)fenil)-3-(piridin-2-il)tiourea (11)**



Sólido blanco; (Rendimiento del 98%); pf 170-173 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3245 (NH), 3023 (C-H), 1587 (C = C), 1532 (NH), 1192 (C=S).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 10,15 (1H, sa, H-9), 8,64 (1H, sa, H-2), 8,54 (1H, d,  $J = 4.3$  Hz, H-15), 7,79 (1H, dd,  $J = 6.3, 1.4$  Hz H-13), 7,68 (2H, d,  $J = 1.7$  Hz, H-4, H-8), 7,36 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz H-6), 7,29 (2H, m, H-12, H-14), 4,82 (2H, d,  $J = 4.3$  H-10). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 180.5 (C = S), 157.0 (C-11), 148.7 (C-15), 142.1 (C-3), 136.8 (C-13), 133.8 (C-5, C-7), 122.7 (C-14), 122.3 (C-12), 121.6 (C-6), 120.2 (C-4, C-8), 48.8. (C-10).

HR-MS (DART)  $m/z$ .  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$ : 312.01290, encontrado 312.01192.

**I.8.3.6. 1- (3,5-Bis(cloro)fenil) -3- (2-(dietilamino) etil) tiourea (12)**



Sólido amarillo; (Rendimiento del 92%); IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3372 (NH), 3237 (NH), 2900 (C-H), 1547 (NH), 1228 (C = S). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12,8 (1H, sa, H-2), 8,98 (2H, sa, H-2), 7,83 (1H, s, H-9), 7,37 (1H, sa, H-4, H-8), 7,20 (3H, sa, H-4, H-8, H-6), 7,11 (1H, sa, H-10), 3,63 (4H, sa, H-12, H-14), 3,40 (4H, sa, H-12, H-14), 2,67 (s, H-11), 2,62 (s, H-11), 2,49 (s, H-11), 1,07 (s, Me-13, Me-15), 0,91 (s, Me-13, Me-15). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 182.8 (C = S), 178.8 (C = S), 141.9 (C-3), 138.9 (C-3), 135.6 (C-5, C-7), 134.2 (C-5, C-7), 125.6 (C-4, C-8), 124.4 (C-4, C-8), 122.3 (C-6), 121.9 (C-6), 55.4 (C-10), 49.9 (C-10), 47.1 (C-12, C-14), 45.8 (C-12, C-14), 44.2 (C-11), 42.2 (C-11), 11.4 (Me-13, Me-15), 10,8 (Me-13, Me-15).

## EXPERIMENTAL PARTE I

---

HR-MS (DART)  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{13}H_{20}Cl_2N_3S$ : 320.07550, encontrado 320.07490.

### *1.8.4. Procedimiento general para la obtención de bis(indolil)metanos mediante calentamiento convencional*

**MÉTODO A:** En un matraz balón de 10 mL provisto de agitación magnética, se adicionaron (2 equiv) de indol (**56**), (1 equiv) del sustrato carbonílico **108-118** y 20% mol del organocatalizador (**7-12**), la reacción se llevó a cabo a 80 °C durante un periodo de 24 h. Posteriormente, el disolvente se evaporó a sequedad en rotavapor a presión reducida y el crudo de reacción se impregnó con sílica gel para realizar la purificación mediante cromatografía en columna, utilizando como fase móvil diferentes mezclas de hexanos/AcOEt obteniendo los bis(indolil)metanos correspondientes.

### *1.8.5. Procedimiento general para la obtención de bis(indolil)metanos utilizando irradiación por microondas*

**MÉTODO B:** En un tubo sellado provisto de una barra de agitación magnética se colocaron (2 equiv) de indol (**56**) y (1 equiv) del sustrato carbonílico **108-118**, posteriormente se adicionó el organocatalizador **7** en 10% mol. Enseguida la reacción se llevó a cabo en microondas a 150 °C, con 100W de potencia durante un periodo de 5-30 min. Una vez concluido el tiempo de reacción el crudo se extrajo del tubo de reacción con  $CH_2Cl_2$  para ser impregnado en sílica gel y llevarlo a su purificación por cromatografía en columna; utilizando como fase móvil diferentes mezclas de hexanos/AcOEt que van de 9:1 a 7:3 y que se especifican en la descripción experimental de cada uno.

### *1.8.6. Procedimiento general para la obtención de bis(indolil)metanos a partir de iminas*

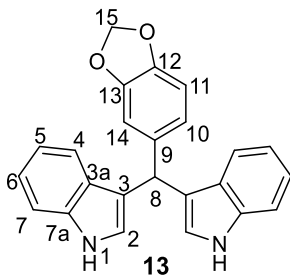
**MÉTODO C:** En un matraz de fondo redondo de 10 mL que contenía una barra de agitación magnética se colocaron (2 equiv) de indol, (1 equiv) de la imina **25-30** y 20% en moles del organocatalizador correspondientes **7-12**. La solución resultante se agitó a 70 °C durante 24 h. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como fase

## EXPERIMENTAL PARTE I

---

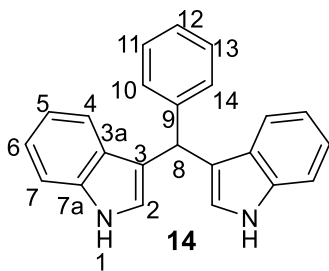
móvil diferentes mezclas de hexanos/AcOEt que van de 9:1 a 7:3 y que se especifican en la descripción experimental de cada uno de estos.

### I.8.6.1. 5-(Bis(3-indolil)metil)benzo [1,3] dioxol (13)



El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexanos/AcOEt (9:1). Sólido rojo; pf 112-114 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3405 (NH), 3052 (C-H), 1455 (C = C), 1337 (C-O). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.84 (2H, sa, H-1), 7.39 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz, H-4), 7.31 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz, H -7), 7.16 (2H, ddd,  $J = 0.7, 7.3, 7.9$  Hz, H-6), 6.98 (2H, ddd,  $J = 0.7, 7.3, 7.9$  Hz, H-5), 6.82 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, H-10), 6.80 (1H, s, H-14), 6.72 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, H-11) 6.60 (2H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-2 ), 5.9 (2 H, s, H-15), 5.8 (1 H, s, H-8). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 147.4 (C-9), 145.7 (C-13), 138.1 (C-12), 136.6 (C-3), 126.9 (C-7a), 123.8 (C-2), 121.8 (C-6), 121.5 (C-14), 119.8 (C-4), 119.6 (C-3a), 119.1 (C-5), 111.0 (C-7), 109.2 (C- 10), 107.9 (C-11), 100.7 (C-15), 39.8 (C-8). EIMS (70 eV)  $m/z$ : [M] + 366.04 (19), 250.03 (8), 117.05 (100), 90.07 (50).

### I.8.6.2. 2-(bis(3-indolil)metil)benceno (14)

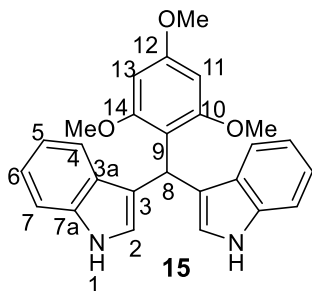


El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexanos/AcOEt (9:1). Sólido rojo; pf 149-151 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3417 (NH), 2921 (CH), 1615 (C = C), 1335 (C-O). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.85 (s, 2H, H-1), 7.40 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz, H-4), 7.34 (m, 4H, H-7, H-10 , H-14), 7.29 (2H, td,  $J = 7.0, 1.0$  Hz, H-11), 7.23 (1H, ddd,  $J = 6.4, 2.8, 1.1$  Hz, H-12), 7.18 (2H, dd,  $J = 8.1, 7.1$  Hz, H-6), 7.02 (2H, ddd,  $J = 7.9, 7.1, 1.2$  Hz, H-5), 6.63 (d, 2H,  $J = 1.21$  Hz, H-2), 5.90 (s, 1H, H-8). NMR

## EXPERIMENTAL PARTE I

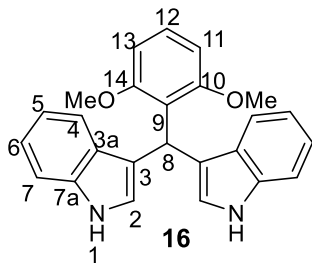
$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 144.1 (C-9), 136.8 (C-7a), 128.8 (C-10), 128.4 (C-11), 127.2 (C-3a), 126.3 (C-12), 123.8 (C-2), 122.0 (C-6), 120.1 (C-4), 119.8 (C-3), 119.3 (C-5), 111.2 (C-7), 40.3 (C-8). EMIE (70eV)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  312.08 (6), 197.09 (9), 117.09 (100), 90.09 (80).

### I.8.6.3. 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3,5-trimetoxibenceno (15)



El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexanos/AcOEt (7:3). Sólido rosa; pf 173-175 °C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3402 (NH), 2928 (CH), 1603 (C=C), 1221 (C-O). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 77.86 (2H, sa, H-1), 7.42 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-4), 7.31 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-7), 7.11 (2H, ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.0$  Hz, H-6), 6.97 (2H, ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.0$  Hz, H-5), 6.89 (2H, dd,  $J = 2.2, 1.0$  Hz, 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, sa, MeO-12). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159.5, (C-10, 14), 159.4 (C-12), 136.1 (C-3), 127.6 (C-7a), 123.3 (C-2), 121.1 (C-5), 119.8 (C-4), 118.8 (C-3a), 118.7 (C-6), 113.7 (C-9), 110.6 (C-7), 91.8 (C-11, 13), 55.8 (MeO-10', MeO-14'), 55.2 (MeO-12'), 28.3 (C-8). EMIE (70eV)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  412 (2), 117.07 (100), 90.09 (50).

### I.8.6.4. 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3-dimetoxibenceno (16)



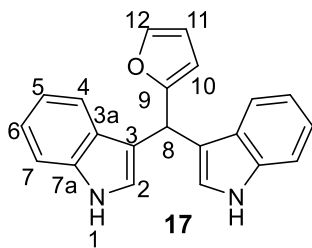
El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexanos/AcOEt (8:2). Sólido rosa; pf 208-210 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3408 (NH), 2937 (CH), 1589 (C=C), 1241.86 (C-O). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.87 (2H, sa, H-1),



## EXPERIMENTAL PARTE I

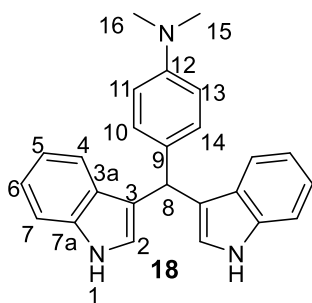
7.43 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-4), 7.32 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-7), 7.16 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-12), 7.13 (2H, ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.2$  Hz, H-6), 6.98 (2H, ddd,  $J = 7.0, 8.0, 1.2$  Hz, H-5), 6.93 (2H, dd,  $J = 2.3, 1.0$  Hz, H-2), 6.64 (1H, s, H-8), 6.61 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-11, H-13), 3.67 (1H, sa, OMe-10, OMe-14). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 135.8, (C-3), 127.6 (C-7a), 127.5 (C-12), 123.4 (C-2), 121.2 (C-6), 119.7 (C-4), 118.7 (C-5), 110.6 (C-7), 105.3 (C-9), 55.9 (MeO-10', MeO-14'), 28.5 (C-8). EMIE (70eV)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  382 (2), 117.07 (100), 90.08 (50).

### I.8.6.5. 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3-dimetoxibenceno (17)



El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexanos/AcOEt (9:1). Sólido rojo; pf 135-137 °C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3402 (NH), 2913 (CH), 1615 (C=C), 1336 (C-O). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.98 (2H, sa, H-1), 7.48 (2H, dd,  $J = 8.0, 0.7$  Hz, H-4), 7.37 (2H, dd,  $J = 8.2, 0.8$  Hz, H-7), 7.36 (1H, dd,  $J = 2.0, 0.9$  Hz, H-12) 7.17 (2H, ddd,  $J = 8.2, 7.1, 1.1$  Hz, H-6), 7.04 (2H, ddd,  $J = 8.0, 7.1, 1.0$  Hz, H-5), 6.89 (2H, dd,  $J = 2.4, 0.8$  Hz, H-2), 6.30 (1H, dd,  $J = 3.1, 2.0$  Hz, H-11), 6.06 (1H, dt,  $J = 3.1, 0.9$  Hz, H-10), 5.95 (1H, s, H-8). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 157.0, (C-9), 141.2 (C-12), 136.4 (C-3), 126.7.6 (C-7a), 122.9 (C-2), 121.9 (C-6), 119.6 (C-4), 119.3 (C-5), 117.1 (C-3a), 111.0 (C-7), 110.0 (C-11), 106.5 (C-10), 34.0 (C-8). EMIE (70eV)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  312.08 (6), 197.09 (9), 117.09 (100), 90.09 (80).

### I.8.6.6. 2-(bis(3-indolil)metil) *N,N*-*p*-dimetilbencilo (18)

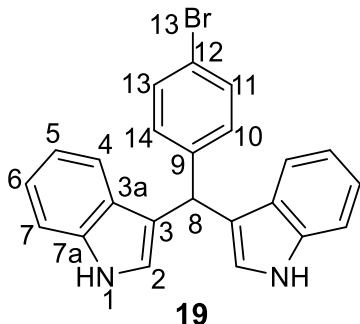


## EXPERIMENTAL PARTE I

---

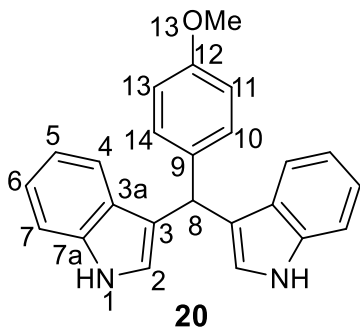
El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexanos/AcOEt (9:1). Sólido rojo; pf 140-142 ° C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ATR): 3294 (NH), 2913 (CH), 1682 (C=C), 1277 (C-N). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 77.87 (2H, sa, H-1), 7.41 (2H, dd,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, H-7), 7.33 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, H- 4), 7.20 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz, H-11, H-13) 7.15 (2H, ddd,  $J = 8.0, 7,1, 1,1$  Hz, H-5), 6.99 (2H, ddd,  $J = 7.9, 7,1, 1.0$  Hz, H-6), 6.68 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-10, H-14), 6.65 (1H, dd,  $J = 2.3, 0.8$  Hz, H-2), 5.80 (1H, s, H-8), 2.90 (1H, s, Me-15, Me-16). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 149.0 (C-12), 136.6 (C-7a), 132.3 (C-3a), 129.2 (C-11, C-13), 127.1 (C-9), 123.4 (C-2), 121.7 (C-5), 120.5 (C-3), 120.1 (C-7), 119.2 (C-6), 112.6 (C-10, C-14), 110.8 (C- 4), 40.8 (C-10,), 39.1 (C-10). EMIE (70eV)  $m/z$ : [M]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>) 322.13 (45), 245.09 (40), 117.09 (100), 90.05 (60).

### I.8.6.7. 3,3'-bis(indolil)-4-Bromidefenilmetano (19)



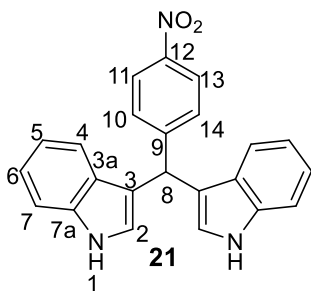
El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexanos/AcOEt (9:1). Sólido rojo; pf 179-181 ° C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ATR): 3411 (NH), 2927 (C-H), 1621 (C=C). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.83 (2H, sa, H-1), 7.35 (4H, m, H-4, H-11, H-13), 7,30 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz, H- 7), 7.16 (4H, m, H-6, H-10, H-14), 7.02 (2H, ddd,  $J = 8,2, 7,1, 1,0$  Hz, H-5), 6,59 (2H, d,  $J = 2.6$  Hz, H-2), 5.88 (1H, s, H-8). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 143.2 (C-9), 136.7 (C-7a), 131.4 (C-10, C-14), 130.6 (C-11, C-13), 126.9 (C-3a), 123.8 (C-2), 122.2 (C-6), 120.0 (C-12), 119.9 (C-4), 119.4 (C-3), 119.1 (C-5), 111.3 (C-7), 39.7 (C-8). EMIE (70eV)  $m/z$ : [M]<sup>+</sup> 401,1 (100), 245,09 (100), 201,21 (50), 117,04 (18).

**I.8.6.8. 3,3'-bis(indolil)-4-metoxifenilmetano (20)**



El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexanos/AcOEt (9:1). Sólido naranja; pf 174-176 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3411 (NH), 2927 (C-H), 1626 (C=C). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.92 (2H, sa, H-1), 7.39 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-4), 7.37 (4H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-7), 7.25 (2H, d,  $J = 8.7$ , H-10, H-14), 7.18 (2H, ddd,  $J = 8.2, 7.1, 1.2$  Hz, H-6), 7.02 (2H, ddd,  $J = 8.0, 7.1, 1.0$  Hz, H-5), 6.82 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-11, H-13), 6.63 (2H, d,  $J = 1.3$  Hz, H-2), 5.84 (1H, s, H-8), 3.78 (3H, s, MeO). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 157.8 (C-12), 144.9 (C-7a), 144.1 (C-9), 129.5 (C-10, 14), 127.0 (C-3), 123.4 (C-2), 121.8 (C-6), 120.0 (C-3a), 119.9 (C-4), 119.1 (C-5), 113.5 (C-10, C-13), 110.9 (C-10, C-7), 55.1 (C-8), 39.3 (MeO). EMIE (70eV)  $m/z$ : [M] + 352.1 (100), 245.09 (100), 201.21 (50), 117.04 (18).

**I.8.6.9. 2-(bis(3-indolil) metil) N, N-p-nitrobencilo (21)**

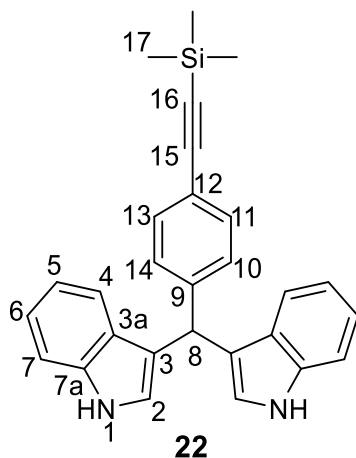


El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexanos/AcOEt (9:1). Sólido rojo; pf 140-142 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3294(NH), 2913 (CH), 1682 (C=C), 1277 (C-N). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.14 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-11, H-13), 8.02 (2H, sa, H-1), 7.51 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-10, H-14), 7.39 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-7), 7.34 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-4) 7.20 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz, H-5), 7.03 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz, H-6), 6.68 (2H, d,  $J = 3.2$  Hz, H-2), 5.99 (1H, s, H-8).

## EXPERIMENTAL PARTE I

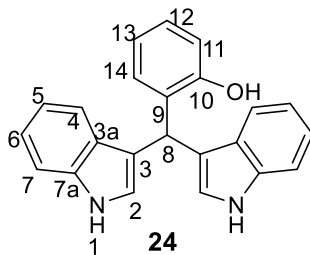
---

### I.8.6.10. 3,3' - ((4 -((trimetilsilil) etinil) fenil) metilen) bis(1H-indol) (22)



El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexanos/AcOEt (9:1). Sólido rojo; pf 174-176 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3411 (NH), 2925 (C-H), 2154,37 (C $\equiv$ C), 1621 (C = C). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.81 (2H, sa, H-1), 7.42 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-11, H-13), 7.37 (4H, d,  $J = 8.9$  Hz, H-4, H-7), 7.30 (2H, d,  $J = 8.2$ , H-10, H-14), 7,20 (2H, ddd,  $J = 8,2, 7,0, 1,2$  Hz, H-6), 7,02 (2H, ddd,  $J = 8,1, 7,1, 1,0$  Hz, H-5), 6,63 (2H, d,  $J = 1.3$  Hz, H-2), 5.89 (1H, s, H-8), 0.27 (9H , s, Me-17). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 144.9 (C-9), 136.7 (C-7a), 132.1 (C-11, 13), 128.8 (C-10, 14), 127.0 (C-3a), 123.8 (C-2), 122.1 (C-6), 120.9 (C-12), 119.9 (C-4), 119.4 (C-5), 119.2 (C-3), 111.2 (C-7), 105.5 (C-15), 93.8 (C-16), 40.2 (C-8), 0.2 (C-17). EMIE (70eV)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+ 418.16$  (100), 245.09 (100), 201.21 (50), 117.04 (18).

### I.8.6.11. 3,3'-bis (indolil) -2-hidroxifenilmetano (24)



## EXPERIMENTAL PARTE I

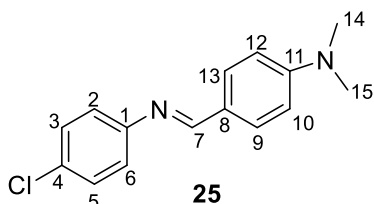
---

El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexanos/AcOEt (9:1). Sólido rojo; pf 159-261 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3055 (OH), 3411 (NH), 2925 (C-H), 2154 (C=C), 1621,59 (C=C). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.00 (2H, sa, H-1), 7.40 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-4), 7.37 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz, H- 7), 7.18 (5H, m, H- 6, H-12, H-13,), 7.02 (2H, ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.2$  Hz, H-5), 6.86 (2H, m, H -11, H-14), 6.63 (2 H, d,  $J = 1.3$  Hz, H-2), 6.00 (1 H, s, H-8). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.5 (C-10), 136.8 (C-7a), 129.9 (C-13), 128.9 (C-3a), 128.0 (C-12), 126.7 (C-9), 123.6 (C-2), 122.3 (C- 6), 120.7 (C-14), 119.8 (C-7), 119.5 (C-5), 117.1 (C-3), 116.5 (C-11), 111.1 (C-4), 25.8 (C- 8). EMIE (70eV)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  338.1 (100), 245.09 (100), 201.21 (50), 117.04 (18).

### I.8.7. Procedimiento general para la preparación de iminas

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

#### I.8.7.1. (E)-4-(4-clorofenil)imino)metil)-N, N-dimetilanilina (25)

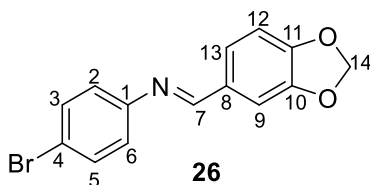


Sólido Amarillo; (Rendimiento del 91%); pf 147-149 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 2889 (C-H), 1598 (C = N), 1481 (C-H), 669 (C-Cl). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,28 (1H, s, H-7), 7,75 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz, H-3, H-5), 7,29 (2H. d,  $J = 9.0$  Hz, H-9, H-13), 7.11 (d 2H,  $J = 9.0$  Hz, H-10, H-12), 6.72 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, H-2, H -6), 3,05 (6 H, s, Me-14, Me-15). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160.5, (C-7), 152.6 (C-4), 151.4 (C-1), 130.5 (C-3, C-5), 130.3 (C-8), 129.0 (C-9, C-13), 124.0 (C-11), 122.2 (C-10, C-12), 111.5 (C-2, C-6), 40.1 (Me-14, Me-15). EIMS (70 eV)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  258.04 (100).

## EXPERIMENTAL PARTE I

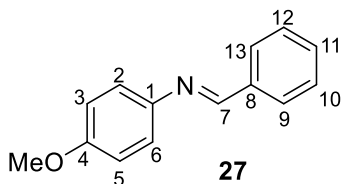
---

### I.8.7.2. (*E*)-1-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-*N*-(4-bromofenil)metanimina (26)



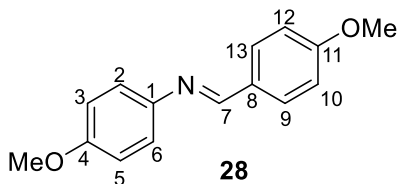
Sólido Morado; (Rendimiento del 90%); pf 106-108 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 2889 (C-H), 1621 (C = N), 1483 (C-H), 605 (C-Br). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.28 (1H, s, H-7), 7.46 (3H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-9, H-3, H-5), 7.25 (1H, dd,  $J = 1.4, 8.0$  Hz, H-13), 7.04 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2, H-6), 6.87 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-12), 6.03 (2H, s, H-14). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159.7, (C-7), 150.9 (C-4), 150.7 (C-10), 148.4 (C-11), 132.1 (C-6, C-12), 130.8 (C-8), 125.9 (C-13), 122.5 (C-2, C-3), 118.9 (C-1), 108.2 (C-9), 106.7 (C-5), 101.6, (C-14). EIMS (70 eV)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+ 204.9$  (100).

### I.8.7.3. (*E*)-*N*-(4-metoxifenil)-1-fenilmetanimina (27)



Sólido plateado (Rendimiento del 87%); pf 173-175 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 2889 (C-H), 1598 (C = N), 1481 (C-H). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.46 (1H, s, H-7), 7.88 (2H, m, H-9, H-13), 7.5 (3H, m, H-10, H-11, H-12), 7.23 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, H-2, H-6), 6.92 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, H-3, H-5), 3.81 (3H, s, OMe). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 158.3, (C-7), 158.3 (C-4), 144.8 (C-1), 136.3 (C-9), 130.9 (C-11), 128.6 (C-10, C-12), 128.5 (C-9, C-13), 122.1 (C-2, C-6), 114.3 (C-3, C-5), 55.4. (OMe). EIMS (70 eV)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+ 211.04$  (100).

### I.8.7.4. (*E*)-*N*, 1-bis(4-metoxifenil)metanimina (28)

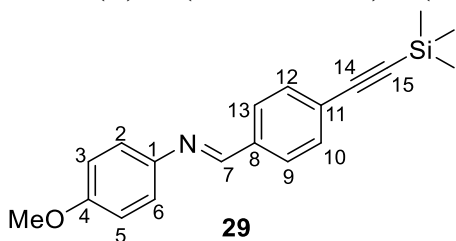


Sólido verde; (Rendimiento del 93%); pf 147-149 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 2220 (C-H), 1620 (C = N), 1470 (C-H). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.38 (1H, s, H-7), 7.82 (2H, d,  $J = 8.7$

## EXPERIMENTAL PARTE I

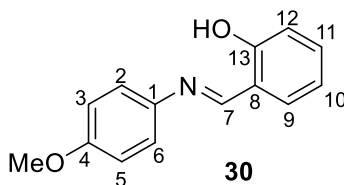
Hz, H-9, H-13), 7.20 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2, H-6), 6.96 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-12, H-10) 6.91 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-3, H-5), 3.84 (3H, s, MeO), 3.80 (3H, s, MeO). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161.9, (C-7), 157.8 (C-11), 157.7 (C-4), 145.1 (C-1), 130.1 (C-9, C-13), 129.4 (C-8), 122.0 (C-2, H-6), 114.1 (C-3, C-5), 114.1 (C-10, C-12), 55.4 (OMe), 55.3 (OMe). EIMS (70 eV)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  241.1 (100).

### I.8.7.5. (*E*)-*N*-(4-metoxifenil)-1-(4-((trimetilsilil)etnil)fenil)metanimina (29)



Sólido amarillo; (Rendimiento del 41%); pf 106-108 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 2823 (C-H), 1621 (C = N), 1490 (C-H). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.38 (1H, s, H-7), 7.81 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-9, H-13), 7.54 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-10, H-12), 7.23 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2, H-6) 6.91 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-3, H-5), 3.80 (3H, s, MeO), 0.27 (9H, s, Si (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 158.4 (C-4), 157.0 (C-7), 144.4 (C -1), 136.1 (C-8), 132.2 (C-10, C-12), 128.2 (C-9, C-13), 125.5 (11), 122.2 (C-2, C-6), 114.3 (C-3, C-5), 104.6 (C-14), 99.6 (C-15), 55.3 (OMe), -0.13 (SiCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> EIMS (70eV)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  308.1 (100).

### I.8.7.6. (*E*)-2-(((4-metoxifenil)imino)metil) fenol (30)



Sólido rojo; (Rendimiento del 89%); pf 147-149 ° C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ATR): 3221 (OH), 2889 (C-H), 1598 (C = N), 1481 (C-H). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.44 (1H, s, OH), 8.58 (1H, s, H-7), 7.35 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-9, H-11), 7.26 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, H-2, H-6), 7.01 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-12), 6.94 (3H m, H-3, H-5, H-10), 3.82 (3H, s, MeO). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160.9 (C-13), 160.3 (C-7), 158.7 (C-4), 141.2, (C-1), 132.6 (C-11), 131.9 (C-9),

## EXPERIMENTAL PARTE I

---

122.2 (C-2, C-6), 119.3 (C-8), 118.9 (C-10), 117.0 (C-12), 114.5 (C-3, C-5), 554 (OMe).

EIMS (70 eV)  $m/z$ : [M]<sup>+</sup> 227.01 (100)

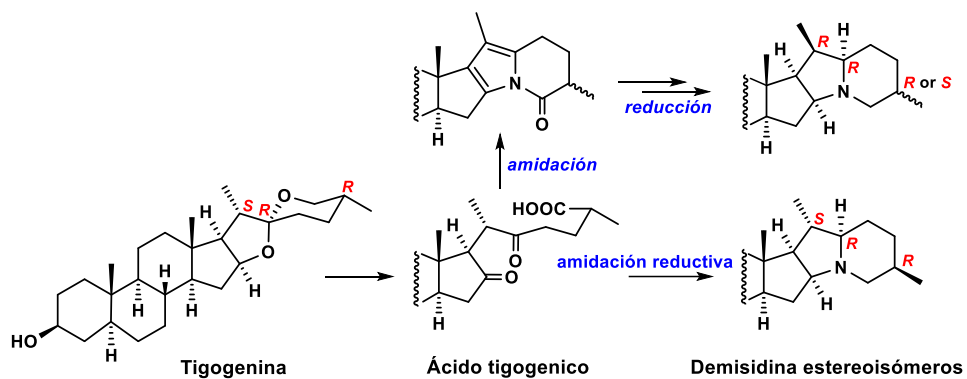


PARTE II: SÍNTESIS DE ESTEREOISÓMEROS Y ANÁLOGOS DE DEMISIDINA.



### II.1 RESUMEN

La Demisidina es un alcaloide de indolizidina aislado de varias especies de papa, incluidas *Solanum demissum*, *Solanum acaule* y *Solanum tuberosum*. La Demisidina es un disuasivo natural de insectos, inhibe el crecimiento de células de cáncer de hígado y colon humano en cultivo y actúa como inhibidor del crecimiento de *Trypanosoma cruzi*. En este sentido, el objetivo de este proyecto consistió en la síntesis química de una serie de estereoisómeros y análogos de la Demisidina. Para esto se utilizó como intermediario clave el ácido tigogénico (**31**) de fácil preparación. La transformación paso a paso de este último en indolizidina **39** y **45** dio lugar a la formación de los productos 20*R*, 25*R* o 20*R*, 25*S* mientras que la aminación reductiva directa produjo el compuesto 20*S*, 25*R* (25-*epi*-Demisidina **50**). Se desarrolló una síntesis eficiente de estereoisómeros de Demisidina **42**, **45** y **50** a partir de acetato de tigogenina. La irradiación de microondas se usó en el paso de condensación como una fuente alternativa de energía. Esta metodología demostró ser ventajosa (tiempos de reacción más cortos, mayores rendimientos) sobre el calentamiento clásico en el caso de la síntesis de pirrol **32-33**. El derivado **32-33** resultó ser una mezcla inseparable de diastereoisómeros, pero tras su hidrogenación parcial fue posible la separación de los epímeros C25 por cromatografía en columna. En el caso de la síntesis del compuesto **50** mediante una aminación reductiva del ácido tigogénico **31**, solo se obtuvo un estereoisómero con configuraciones naturales en todos los átomos de carbono quirales menos el de C25. Los estereoisómeros de Demisidina, 20-*epi* (**45**), 25-*epi* (**50**) y **39** con configuración inversa tanto en C20 como en C25 se obtuvieron con buenos rendimientos. Además de estos, se sintetizaron varios análogos de Demisidina de tipo 26-oxo y los complejos **41** y **49** utilizando varios reactivos reductores. Adicionalmente, la oxidación de **36** con SeO<sub>2</sub> permitió la obtención de productos que son intermediarios versátiles para la preparación de análogos de Leptidina. Finalmente, la favorable naturaleza cristalina de la mayoría de los derivados sintetizados, permitió la asignación inequívoca de su estereoquímica mediante el análisis de difracción de rayos-X.

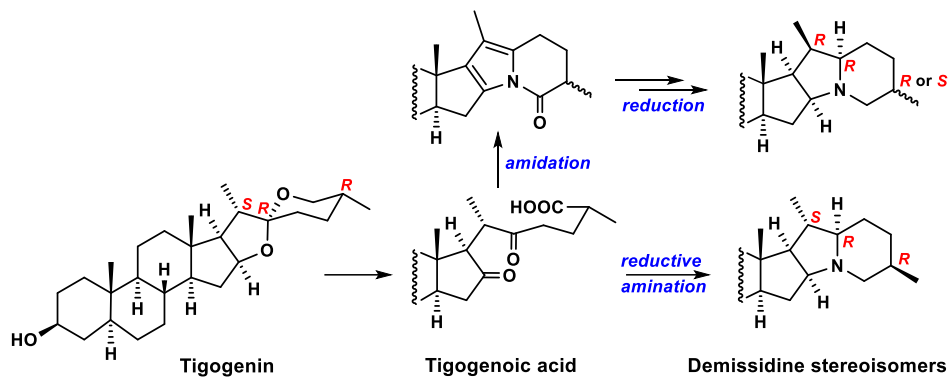


Esquema 32. Ruta general para la síntesis de estereoisómeros de Demisidina.

**Palabras clave:** Demisidina, esteroide, estereoisómero, amidación, alcaloides.

### II. 2 ABSTRACT

Demisidine is an indolizidine alkaloid isolated from several potato species, including *Solanum demissum*, *Solanum acaule*, and *Solanum tuberosum*. Demisidine is a natural insect deterrent, inhibits the growth of human liver and colon cancer cells in culture, and acts as a growth inhibitor of *Trypanosoma cruzi*. In this context, the objective of this project consisted of the chemical synthesis of a series of stereoisomers and analogs of Demisidine. For this, tigogenic acid (**31**), easily synthesized, was used as a key intermediate. Transformation of the latter stepwise into indolizidine **39** and **45** gave rise to the 20*R*, 25*R* or 20*R*, 25*S* products while direct reductive amination produced the 20*S*, 25*R* (25-*epi*-demisidine **50**) compound. We developed an efficient synthesis of Demissidine stereoisomers from tigogenin acetate. Microwave irradiation was used in the condensation step as an alternative source of energy. It proved to be advantageous (shorter reaction times, higher yields) over classical heating in the case of the synthesis of pyrrole **32-33**. Derivative **32-33** turned out to be an inseparable mixture of diastereoisomers, but after its partial hydrogenation separation was possible the separation of the C25 epimers by column chromatography. In the case of the synthesis of compound **50** by reductive amination of tigogenic acid, only one stereoisomer with natural configurations in all chiral carbon atoms except C25 was obtained. Demisidine stereoisomers, 20-*epi* (**45**), 25-*epi* (**50**) and **39** with reverse configuration at both C20 and C25 were obtained in good yields. In addition to these, various Demisidine analogs such as 26-oxo compounds and complexes **41** and **49** were synthesized using various reducing reagents. Furthermore, oxidation of **36** with SeO<sub>2</sub> provided products that are versatile intermediates for the preparation of Leptinidine analogs. Finally, the pleasing crystalline nature of numerous derivatives allowed unequivocal assignment of their stereochemistry by X-ray diffraction analysis.

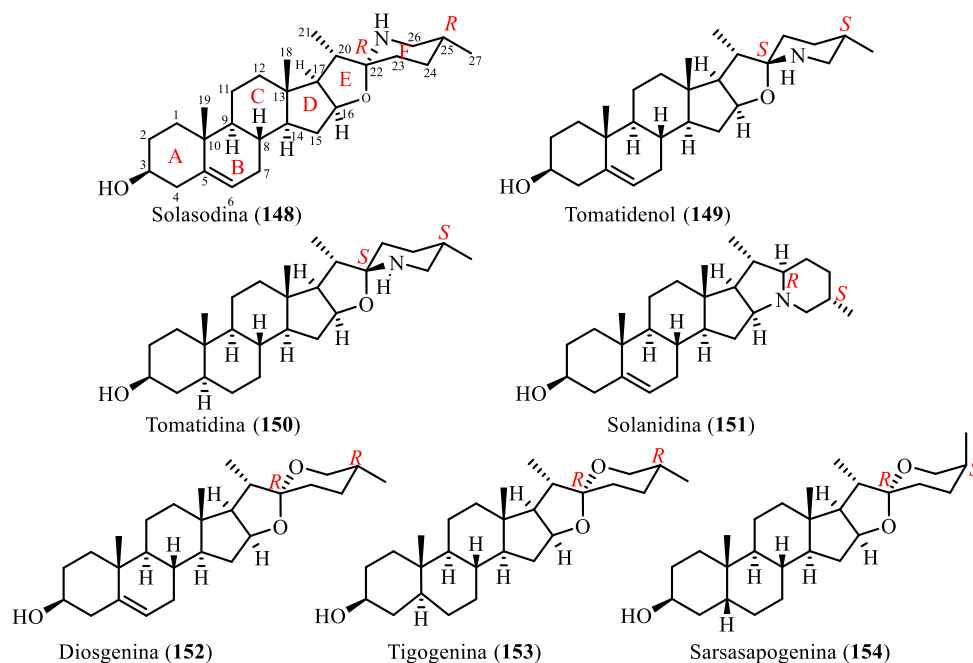


**Scheme 33.** General pathway for the synthesis of Demissidine stereoisomers.

**Keywords:** Demissidina, steroid, stereoisomer, amidation, alkaloids.

II. 3 INTRODUCCIÓN

Los alcaloides de *Solanum* son esencialmente análogos de nitrógeno de las sapogeninas esteroidales y se basan en un esqueleto colestano C27 que puede clasificarse en dos grupos según la estructura de la cadena lateral. Un grupo tiene una estructura espiro oxaza como se ejemplifica con la Tomatidina (**150**) de *S. lycopersicum* (tomate) y Solasodina (**148**) de *S. melongena* (berenjena). A diferencia de sus homólogos de oxígeno, todos estos esteroides que contienen N (espirosolanos) pueden exhibir una configuración diferente en C-22 [ $22R$  en Solasodina (**148**) y  $22S$  en Tomatidina (**150**)]. En los espirostanos de origen natural (con algunas excepciones, por ejemplo, isoplexigeninas<sup>59</sup> e hispigeninas<sup>60</sup>), la configuración en C-22 suele ser  $R$  como en diosgenina (**152**). El grupo metilo en C-25 en los espirosolanos naturales es ecuatorial, mientras que en los espirostanos puede ser ecuatorial [ $(25R)$ , ej. en sapogeninas **152** y **153**] o axial [ $(25S)$ , ej. en sarsasapogenina (**154**)]. El otro grupo de alcaloides de *Solanum* tiene una estructura de indolizidina, como se encuentra en la Solanidina (**151**) de *S. tuberosum* (papa). La configuración en C-20 en todos los espirostanos y espirosolanos naturales es siempre  $S$  (**Figura 11**).



**Figura 11.** Alcaloides esteroidales comunes de la familia *Solanum* y sapogeninas relacionadas.

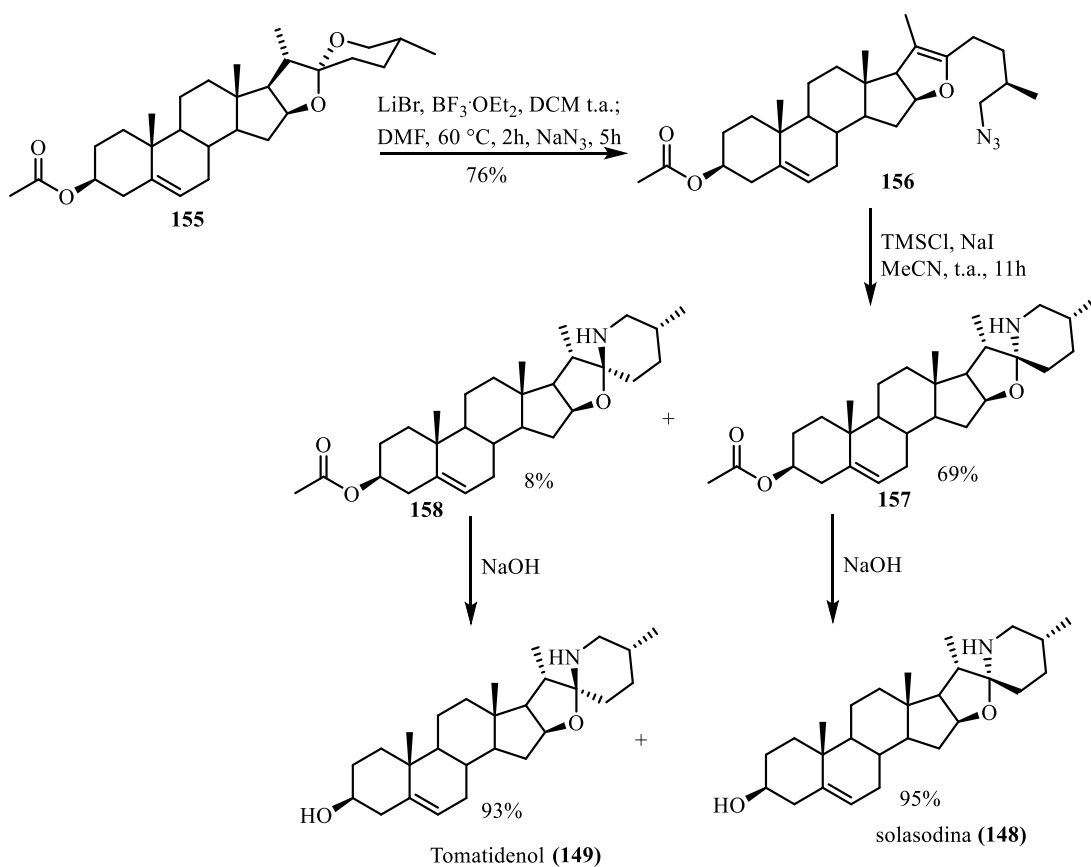
## INTRODUCCIÓN PARTE II

---

El género *Solanum* se considera de especial interés por su amplia distribución en el reino vegetal. Como revelan varios reportes de la literatura, los alcaloides esteroidales tienen propiedades terapéuticas notables,<sup>61</sup> es decir, antimicrobianos, anticonvulsivos, antiinflamatorios, antioxidantes y anticancerígenos.<sup>62</sup> Los compuestos más estudiados y mejor descritos que pertenecen a este grupo se muestran en la Figura 10, Solasodina (**148**), Tomatidenol (**149**), Tomatidina (**150**) y Solanidina (**151**), por lo que parte de este proyecto consistió en realizar la síntesis de diferentes derivados nitrogenados (azasteroidales), con potencial actividad biológica.

II. 4 ANTECEDENTES

Varias rutas sintéticas hacia los alcaloides de *Solanum* parten de sapogeninas esteroidales, dos de ellas se han reportado recientemente. Wu<sup>63</sup> describió la reacción de apertura de anillo de halogenación de espirocetales en sapogeninas esteroides a temperatura ambiente para obtener éteres de ω-halo enol con excelentes rendimientos. Lograron preparar Solasodina (**148**), alcaloide esteroideal antitumoral, a partir del acetato de diosgenina (**155**) en tres pasos como se muestra en el Esquema 34.

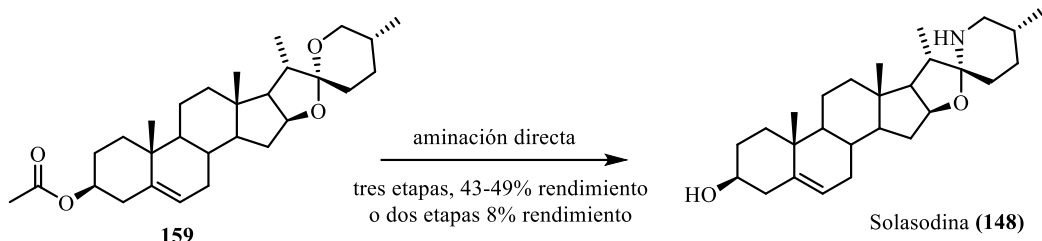


Esquema 34. Síntesis de Solasodina (**148**) y Tomatidenol (**149**).

Jing-Jing Wu reportó por primera vez vía aminación directa del fragmento espirocetal de sapogeninas esteroidales la síntesis de Solasodina (**148**).<sup>64</sup> Esta reacción proporciona una nueva estrategia y método para la síntesis de alcaloides esteroidales, que generalmente se

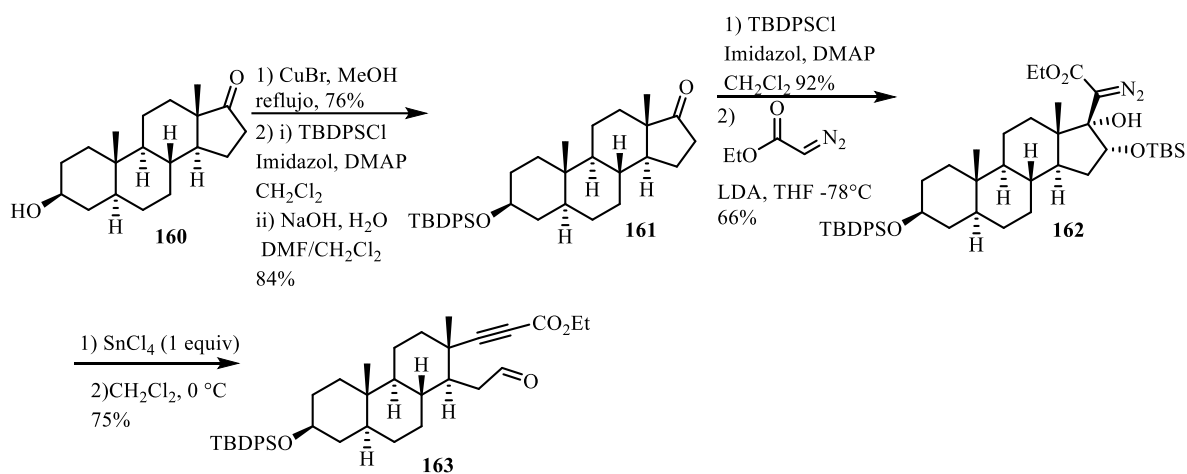


aíslan de las hierbas medicinales chinas y son farmacéuticamente atractivos. La Solasodina (**148**), es un alcaloide esteroidal con buenas bioactividades antitumorales, se sintetizó en tres etapas y en un rendimiento total del 43% (Esquema 35).

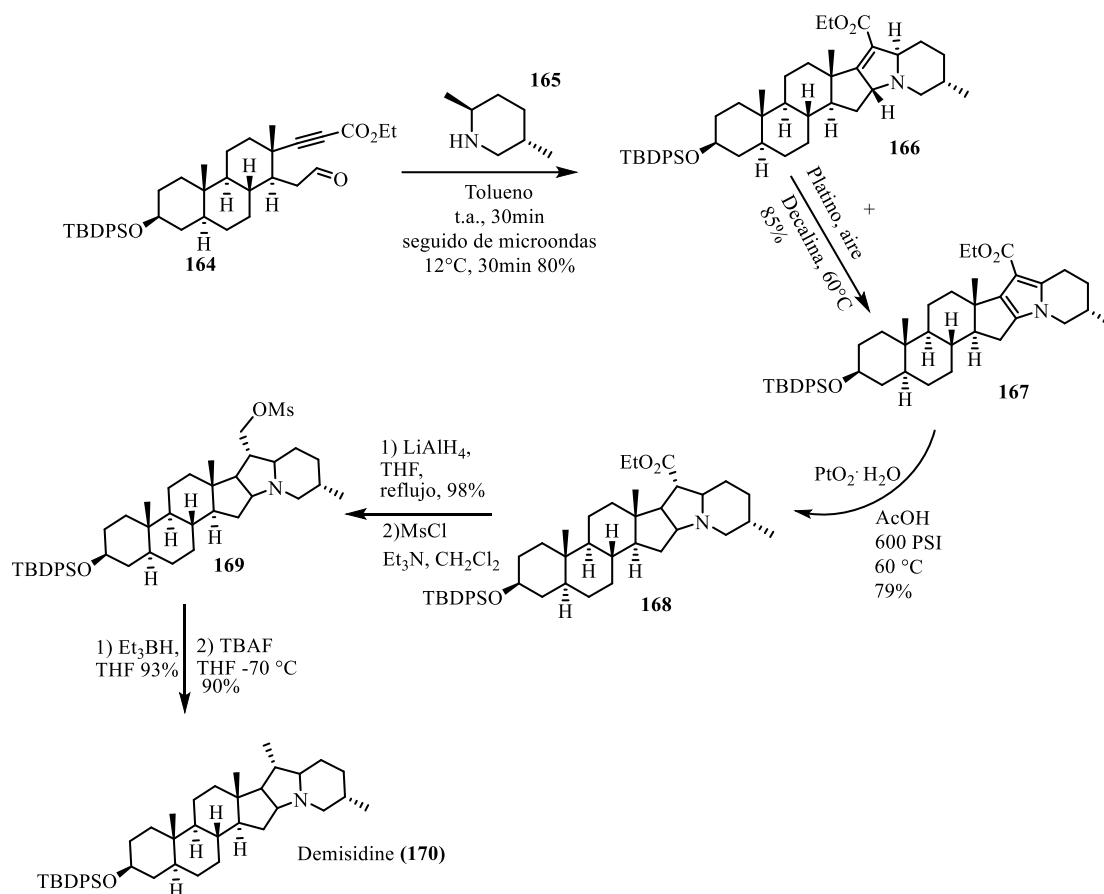


**Esquema 35.** Aminación directa para la preparación de Solasodina (**148**).

Zhe Zhang<sup>65</sup> reportó la síntesis del alcaloide esteroidal Demisidina (**170**) a partir de epiandrosterona. Realizó una reacción de fragmentación del anillo D del compuesto **160** para proporcionar el aldehído **163** intermediario clave para una posterior introducción de nitrógeno y ciclación (**Esquema 36**). La incorporación de la estructura de indolizidina se logró mediante una cicloadición 1,3-dipolar de iluro de azometina (Esquema 37).

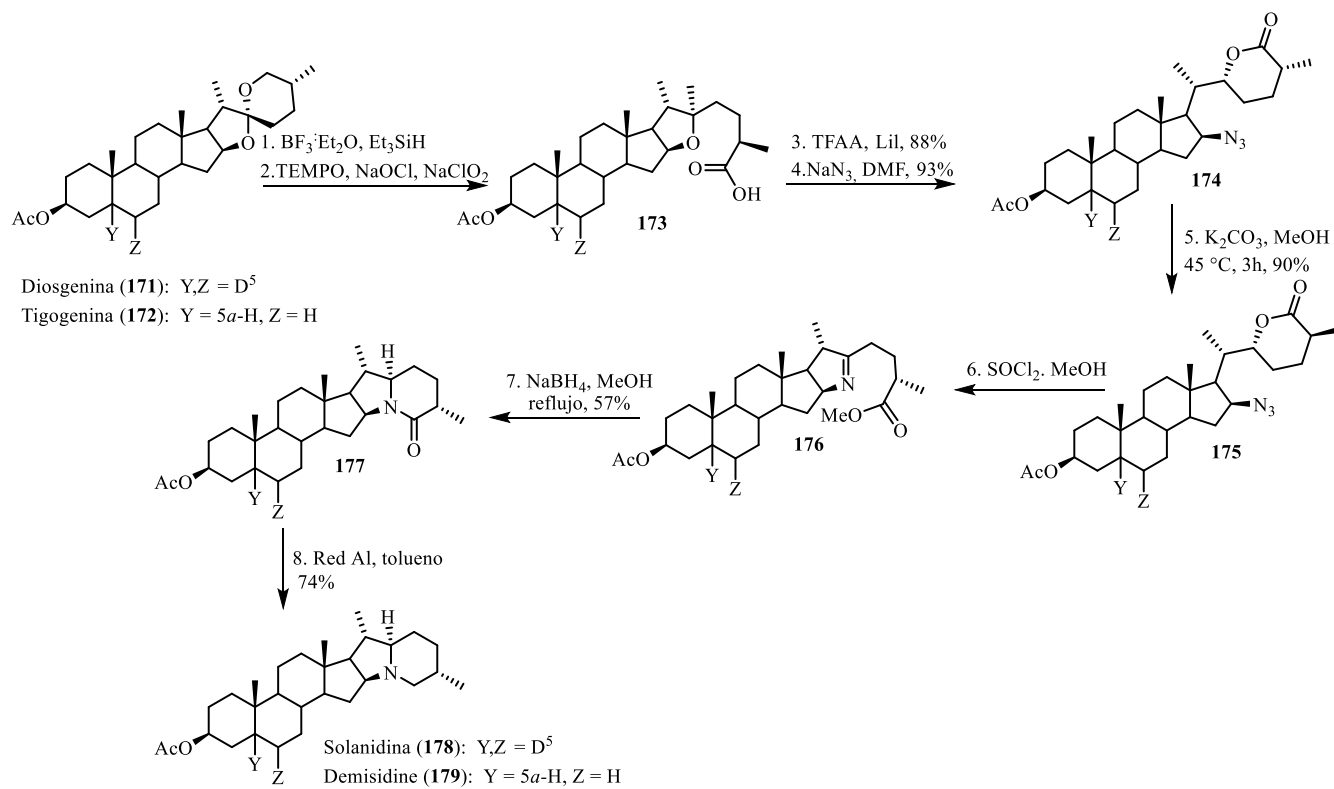


**Esquema 36.** Preparación del aldehído **163**.



**Esquema 37.** Síntesis de Demisidina (**170**).

La Demisidina (**179**) y la Solanidina (**178**), han sido sintetizadas por Zhi-Dan Zhang<sup>66</sup> y colaboradores en ocho pasos a partir de acetato de tigogenina (**172**) y acetato de diosgenina (**171**), mediante el reemplazo de tres enlaces C–O con enlaces C–N. La estrategia principal consistió en un proceso en cascada de cambio de anillación de furostan-26-ácido, una epimerización de C25, una reacción de Schmidt intramolecular y un proceso de reducción de imina/aminólisis intramolecular (Esquema 38).



**Esquema 38.** Síntesis de Solanidina (**178**) y Demisidina (**179**).

### II. 5. OBJETIVOS

#### *II.5.1. Objetivo general*

II.5.1.1. Sintetizar estereoisómeros y análogos de Demisidina a partir del acetato de tigogenina.

#### *II. 5.1.2. Objetivos específicos*

II.5.1.2.1. Realizar la oxidación del acetato de tigogenina (**172**) para la obtención del dicetoácido **31**.

II.5.1.2.2. Llevar a cabo la aminación y ciclización del ácido **31** utilizando condiciones de reacción convencionales y/o microondas.

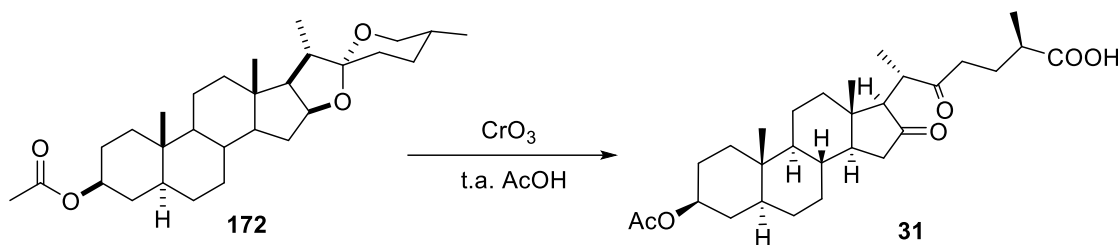
II.5.1.2.3. Realizar la reducción con diferentes agentes reductores del compuesto ciclado **36**.

II.5.1.2.4. Caracterizar los compuestos obtenidos mediante RMN, IR, MS y de ser posible asignar la configuración de los estereoisómeros mediante el análisis por difracción de rayos-X.

### II. 6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

#### II.6.1. Oxidación en medio ácido del acetato de tigogenina.

Considerando lo antes mencionado, para el desarrollo de este proyecto se inició con la preparación del compuesto **31** por oxidación en medio ácido de acetato de tigogenina (**172**). Para la optimización de las condiciones de reacción se realizaron algunos ensayos con variaciones de temperatura y del agente oxidante ( $\text{CrO}_3$  y  $\text{KMnO}_4$ ). La primera prueba se realizó con  $\text{CrO}_3$  en AcOH a  $80^\circ\text{C}$  por 3h, el producto se obtuvo con un rendimiento del 40%, por lo que se optó por realizar la prueba con  $\text{KMnO}_4$ , AcOH y temperatura ambiente como medio de reacción, obteniendo solo recuperación de materia prima. Se decidió implementar las condiciones descritas por Barton utilizando  $\text{CrO}_3$  en ácido acético a temperatura ambiente durante 14 h,<sup>67</sup> obteniendo el producto **31** con un rendimiento del 65% (Esquema 39).



Esquema 39. Síntesis de dicetoácido **31**.

Con la finalidad de obtener más información sobre la estereoquímica presente tras la apertura del anillo E y F, se realizaron pruebas de cristalización por evaporación lenta utilizando diferentes mezclas de disolventes, obteniendo cristales apropiados para el análisis por difracción de rayos-X en una mezcla 1:1 de éter etílico / hexanos. El compuesto cristalizó en un sistema cristalino ortorrómbico con el grupo espacial  $P2_12_12_1$ . En la figura 12 se puede observar la configuración en los centros estereogénicos C-20*S* y C-25*R*; sin embargo, esto no nos permitió saber una pauta de la configuración de estos centros después de la ciclación.

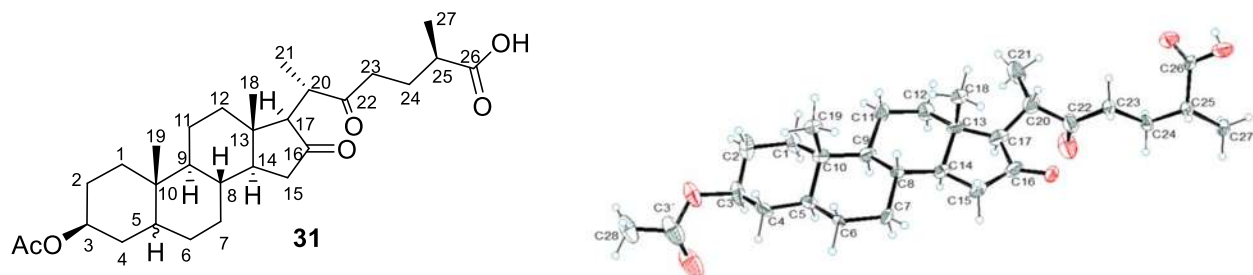
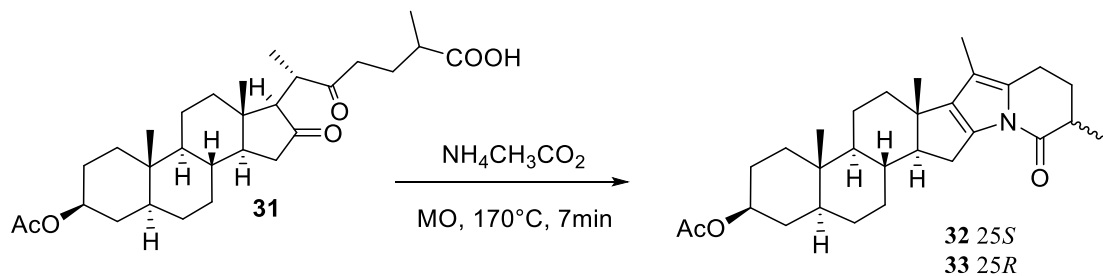


Figura 12. Estructura de rayos-X de 31.

### II.6.2. Adición de nitrógeno y la ciclación del ácido 31

El siguiente paso fue la adición de nitrógeno y la ciclación. Para encontrar las condiciones óptimas, se realizaron varias pruebas, estas se describen en la tabla 6. El experimento 2 muestra las mejores condiciones de reacción utilizando acetato de amonio y ácido acético bajo irradiación de microondas a 170 °C durante 7 min, el producto se logra con un rendimiento de 97% después de su purificación por columna cromatográfica; sin embargo, la mezcla de epímeros en C-25 se obtiene en una relación 3:1 (**Esquema 40**). La mezcla resultó ser inseparable por simple cromatografía en columna, por otro lado, este compuesto es inestable en solución, lo que complica la posibilidad de realizar un estudio de HPLC.



Esquema 40. Ciclación de dicetoácido.

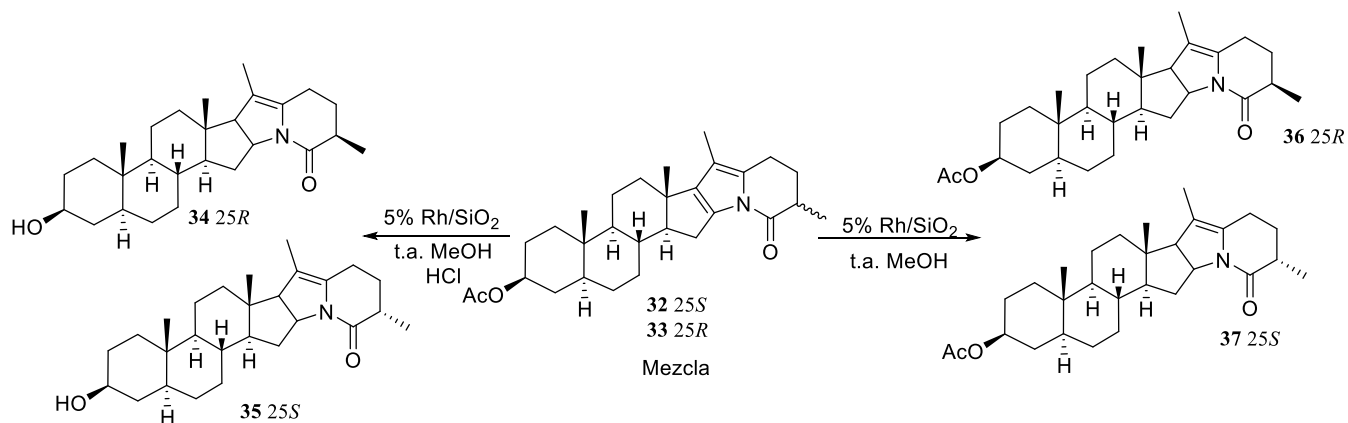
## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE II

**Tabla 6.** Condiciones ensayadas para la ciclación de **31**.

Experimento	Condiciones de reacción	Rendimiento (%)
1	Calentamiento convencional, 110°C, 24 h, NH <sub>4</sub> OAc, AcOH	17
2	Calentamiento convencional, 110°C, 24 h, NH <sub>4</sub> OCHO, AcOH	15
3	MO, 200°C, 12 min, NH <sub>4</sub> OCHO, AcOH	50
4	MO, 200°C, 12 min, NH <sub>4</sub> OAc, AcOH	63
5	MO, 200°C, 5 min, NH <sub>4</sub> OAc, AcOH	83
6	MO, 170°C, 7min, NH <sub>4</sub> OAc, AcOH	97
7	MO, 140°C-150°C, 40 ciclos, NH <sub>4</sub> OAc, AcOH	54
8	M.O, 100°C, 20min, NH <sub>4</sub> OAc, AcOH	10
9	MO, 100°C, 20 min, NH <sub>4</sub> OAc, sin disolvente	19
10	MO, 100°C, 20 min, NH <sub>4</sub> OAc, MeOH	No procede

El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

### II.6.3. Hidrogenación catalítica de la mezcla epimérica.



**Esquema 41.** Hidrogenación del anillo de pirrol **32** y **33**.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE II

La mezcla epimérica de pirroles **32** y **33** (25*R* y 25*S*) se sometió a la hidrogenación catalítica mostrada en el esquema 41. Sin embargo, no se pudo lograr una hidrogenación exhaustiva a pesar de usar varios catalizadores (PtO<sub>2</sub>, Pd/C, Rh / SiO<sub>2</sub>) y diferentes condiciones de reacción (temperatura, presión, solvente y tiempo) (Tabla 7). Con el catalizador de rodio en metanol, bajo flujo continuo de gas hidrógeno, se logró una conversión completa al dihidro-derivado en 6 h a temperatura ambiente.

**Tabla 7.** Condiciones ensayadas para la hidrogenación de la mezcla de **32** y **33**.

Experimento	Condiciones	Observación
1	PtO <sub>2</sub> , 60°C, presión 40 ATM, 24 h, AcOH	20% de rendimiento de <b>36-37</b>
2	5% Pd/C, bajo flujo de H <sub>2</sub> , t.a. durante la noche, MeOH	Conversión completa a mezcla epimérica <b>36-37</b>
3	PtO <sub>2</sub> , bajo flujo de H <sub>2</sub> , t.a. durante la noche, MeOH	89% de rendimiento de mezcla epimérica <b>36-37</b>
4	5% Pd/C, 60°C, presión 5 ATM, 24 h, MeOH	Conversión completa a mezcla epimérica <b>36-37</b>
5	5% Pd/C, bajo flujo de H <sub>2</sub> , t.a. durante la noche, AcOH	Descomposición
6	10% Pd/C, 80°C, presión 5 ATM, durante la noche, MeOH, 0.1mL HCl	Conversión completa a mezcla epimérica <b>34-35</b>
7	5% Rh/SiO <sub>2</sub> , bajo flujo de H <sub>2</sub> , t.a. 6h, MeOH	Conversión completa a mezcla epimérica <b>36-37</b>
8	5% Rh/SiO <sub>2</sub> , bajo flujo de H <sub>2</sub> , t.a. 24 h, MeOH, 0.1mL HCl	Conversión completa a mezcla epimérica <b>34-35</b>

El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

Los dos productos de reacción se separaron fácilmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Los productos resultaron ser dihidropirrol (pirrolinas) **36** y **37**, que difieren en configuración en C25. Solo el doble enlace C16-C17 se sometió a hidrogenación. El segundo doble enlace (C20-C22) permaneció intacto. Se logró la obtención de monocristales adecuados para difracción de rayos-X de ambos productos por lo que se llevaron a colección de forma individual (Figura 13 y Figura 14). El análisis demostró de manera inequívoca, que ambos productos tienen la misma configuración, el hidrógeno dirigido en  $\alpha$  en los centros quirales C16 y C17 que la Demisidina natural. El componente principal (pirrolina **36**) de la mezcla tiene una configuración opuesta en C25 (*R*) a la

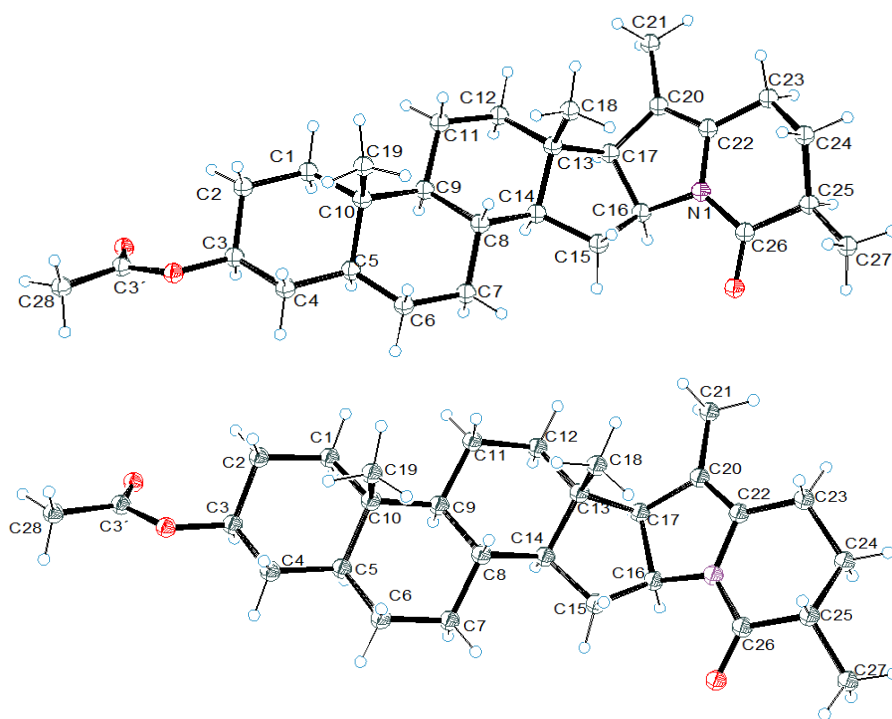


## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE II

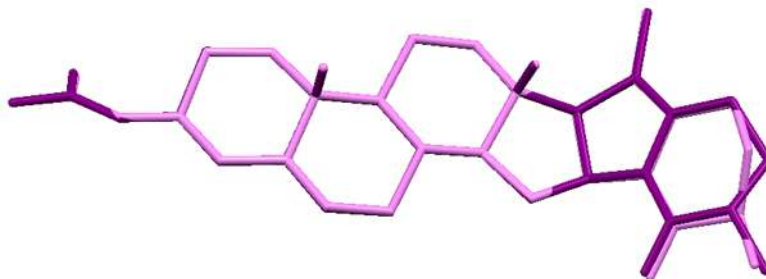
---

informada para la Demisidina. El análisis de difracción de rayos-X del epímero minoritario 35 mostró la configuración 25*S*, que es la misma que la del alcaloide natural. El átomo de nitrógeno en ambos epímeros tiene una hibridación  $sp^2$  (la suma de los ángulos alrededor del nitrógeno asciende a 361,8 ° y 359,4 ° para los epímeros 25*R* y 25*S*, respectivamente). El doble enlace C20-C22 está acoplado al átomo de nitrógeno de la lactama, y todo el sistema es casi plano (los ángulos de torsión C20-C22-N-C26 y C22-N-C26-O ascienden a 170.3 ° y -171.8 ° para 25*R*, y 175.5 ° y -171.8 ° para 25*S*, respectivamente).

La superposición de las moléculas que se muestran en la figura 14 permiten una observación clara de la diferencia en la estereoquímica que existe en el C-25 de ambos diastereoisómeros.

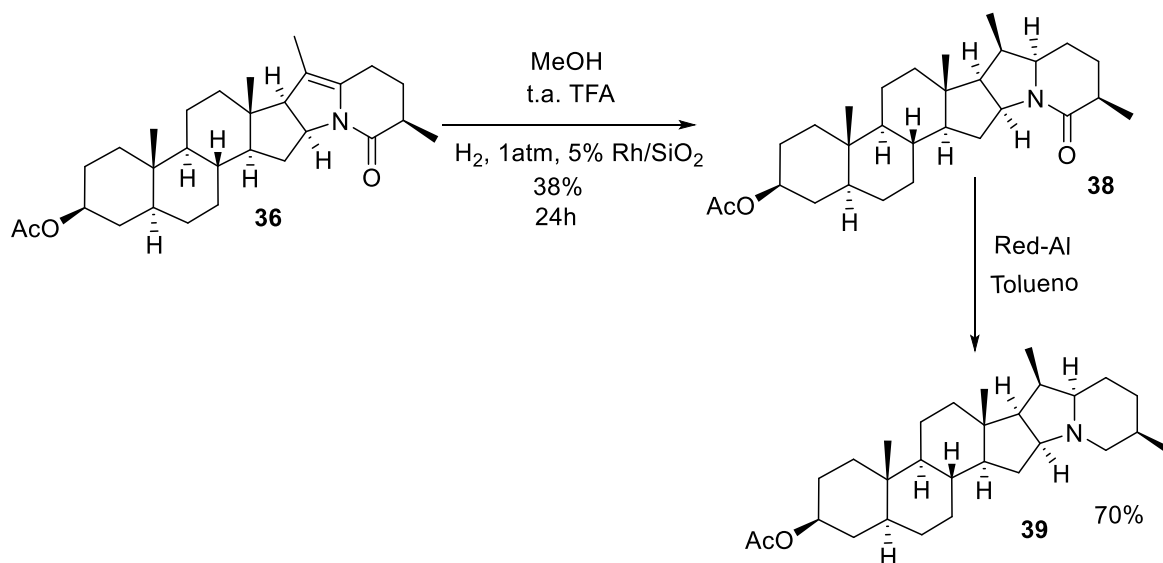


**Figure 13.** Estructuras de rayos-X de los compuestos 36 y 37.



**Figura 14.** Superposición molecular de los compuestos **36** (púrpura) y **37** (violeta). Los átomos de hidrógeno se omitieron por claridad.

Continuando con los objetivos, se decidió utilizar el compuesto **36** mayoritario, para esto se llevaron a cabo varias reacciones con el fin de obtener la hidrogenación completa del anillo de dihidropirrol y la reducción del carbonilo de lactama; se inició con la hidrogenación catalítica del compuesto **36** utilizando Rh/SiO<sub>2</sub> al 5% en metanol y TFA en agitación vigorosa a flujo de H<sub>2</sub>, temperatura ambiente durante 12 h, obteniendo la amida **38** con un rendimiento del 38%. Posteriormente esta amida se hizo reaccionar en tolueno y se añadió Red-Al a 0 °C bajo atmósfera de argón obteniendo el compuesto **39** en 70% de rendimiento (Esquema 42). Sin embargo, debido al bajo rendimiento y las condiciones drásticas de estas reacciones se decidió realizar otros experimentos en presencia de diferentes agentes reductores.

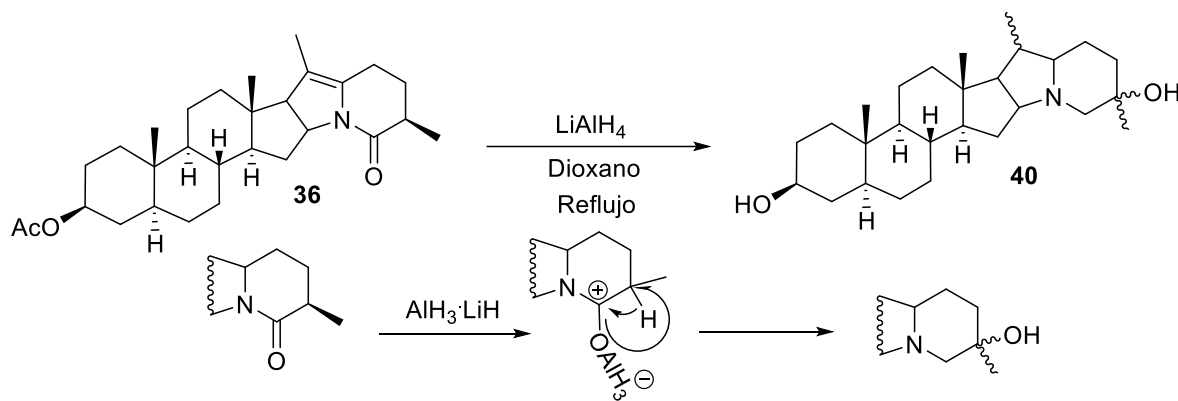


**Esquema 42.** Preparación de **39** a partir de la hidrogenación y reducción de **36**.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE II

### II.6.4. Utilización de agentes reductores

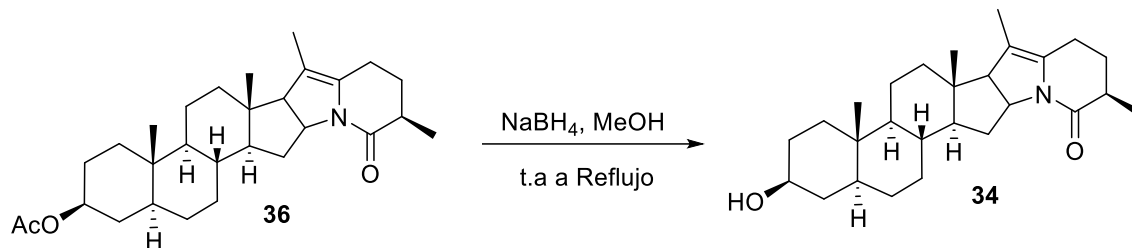
Continuando con las pruebas, se realizó la reacción con algunos agentes reductores, eligiendo como primera opción el  $\text{LiAlH}_4$ ; para esta reacción se utilizó dioxano como disolvente a reflujo y un exceso del agente reductor, encontrando que después de 14 h se observó que se consumió la materia prima, por lo que enseguida se procedió a realizar la extracción y purificación del producto obtenido; sin embargo, después de la extracción se observó una pérdida significativa del producto, por lo que se decidió repetir la reacción evitando la extracción, agregando 1 gota de agua y filtrando el crudo de reacción, con esta alternativa metodológica se logró evitar la pérdida de gran parte del producto. Enseguida el crudo de reacción fue purificado y el producto se analizó por RMN; en los espectros de protón y carbono no se observaron las señales características esperadas de los productos deseados, pero sí la desaparición de las señales del doble enlace entre C-20 y C-22 indicativo de una reducción completa en el anillo de dihidropirrol, adicional a esto la alta polaridad del compuesto y la espectrometría de masas de alta resolución nos permitió proponer la estructura **40**. La formación del compuesto **40** se puede explicar vía una migración del grupo OH sustituido en C-26 hacia C-25, esto se justifica debido a que C-25 puede formar el carbocatión más estable (Esquema 43).



Esquema 43. Reducción de **36** con  $\text{LiAlH}_4$ .

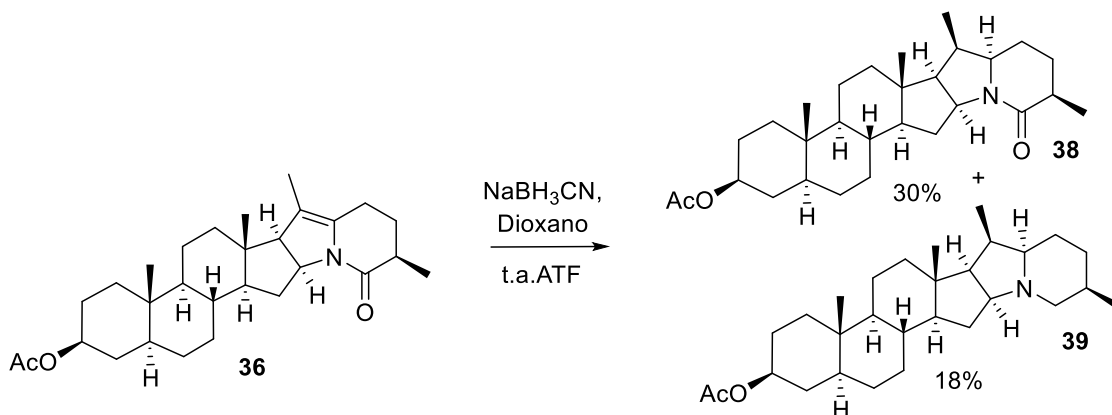
## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE II

También se realizó otro ensayo con  $\text{NaBH}_4$  en metanol a reflujo, sin embargo, con estas condiciones solo se redujo el grupo acetato. Adicionalmente, se exploró esta reacción adicionando TFA sin observar la formación del producto deseado.



**Esquema 44.** Reducción del dihidropirrol **36** con  $\text{NaBH}_4$ .

Se realizó otro experimento que consistió en tratar una solución del compuesto **36** en dioxano y ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 24 h, transcurrido este tiempo, se realizó la extracción y purificación de la mezcla, obteniendo materia prima y dos productos, siendo el mayoritario **38**, que corresponde a la estructura proveniente de la hidrogenación completa del anillo heterocíclico **E** y la permanencia del grupo carbonilo en la posición 26. La estructura del compuesto minoritario corresponde al derivado **39**, esto se confirmó mediante el análisis de la RMN.

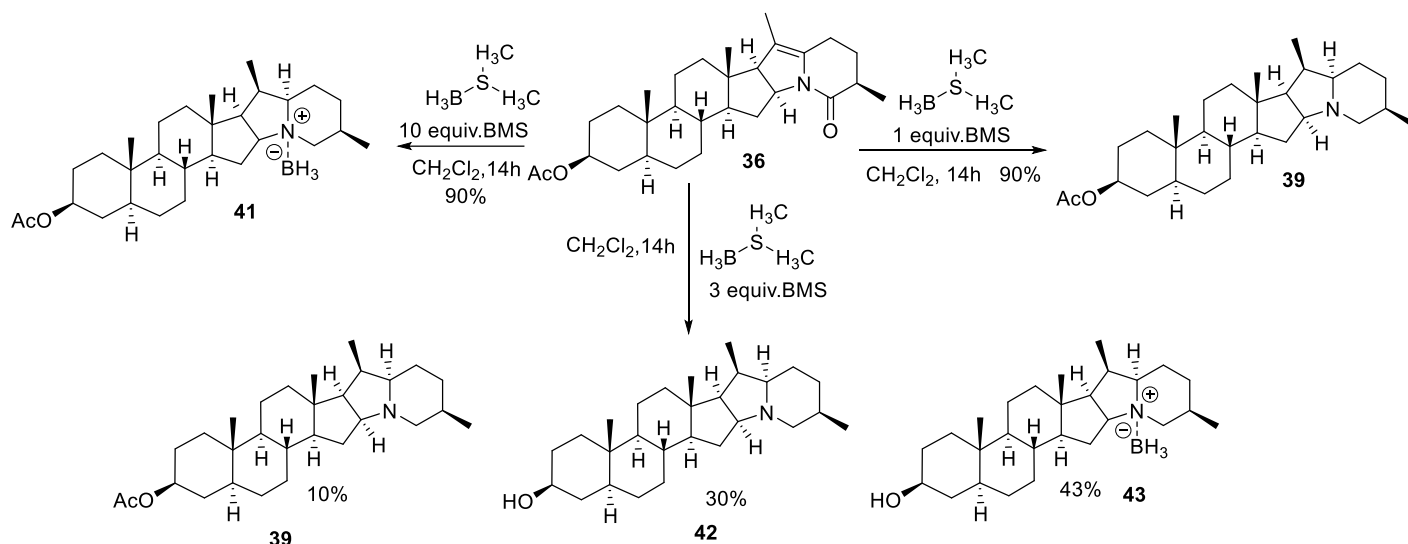


**Esquema 45.** Reducción del dihidropirrol **36** con  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ .

Debido a los bajos rendimientos, se utilizó otro agente reductor, para esto el compuesto **36** se disolvió en diclorometano anhidro y enseguida se le adicionó sulfato de dimetil borano (BMS) a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón por 14 h, encontrando la formación del producto **39**, sin embargo, cuando se agrega un exceso del agente reductor, también se

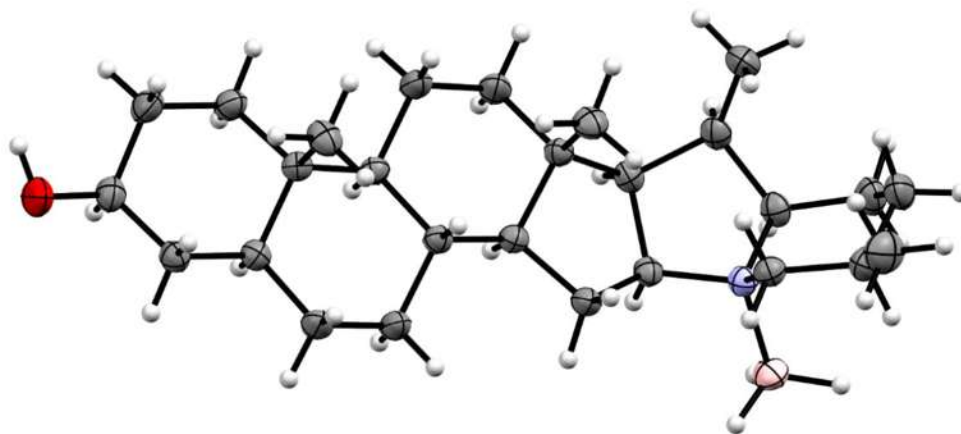
## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE II

observó la formación del complejo **41**; al aumentar la cantidad del reductor a 3 equiv. se observó la formación de los tres compuestos **39**, **42** y **43** (Esquema 46).



**Esquema 46.** Reducción del dihidropirrol **36** con BMS.

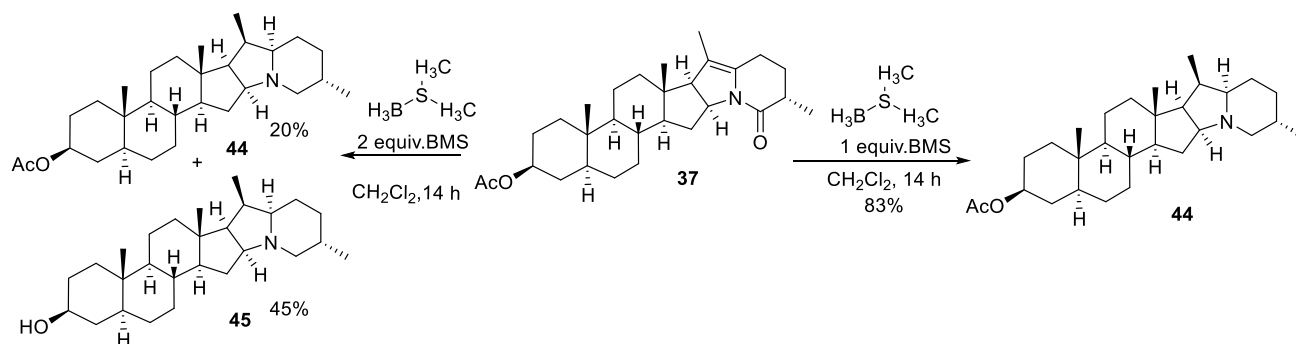
El complejo **43** se obtuvo en forma de sólido cristalino estable, después de su purificación por cromatografía en columna. Su estructura se propuso mediante el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$  y finalmente por difracción de rayos-X de monocristal (Figura 15). Este análisis permitió confirmar la estructura inequívoca y la configuración *R* en los nuevos centros estereogénicos de C20 y C22, además de la configuración *R* en el átomo de nitrógeno.



**Figura 15.** Estructura molecular del compuesto **43** con elipsoides al 30% probabilidad.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE II

La reducción con BMS, también se exploró con la 25*S*-pirrolina **37** formando el acetato de 20-*epi*-Demisidina (**44**) en un rendimiento del 83%. Con 2 equiv de BMS tuvo lugar una reducción parcial del 3-acetato dando como resultado la formación de 3  $\alpha$ -alcohol **45** (45%) además del producto **44** (20%). (Esquema 47)



**Esquema 47.** Reducción de dihidropirrol **37** con BMS.

El compuesto **45** se caracterizó por RMN, en la tabla 8 se muestra que al hacer una comparación con los datos proporcionados en literatura con la Demisidina aislada de fuente natural, se encontraron ligeras diferencias.

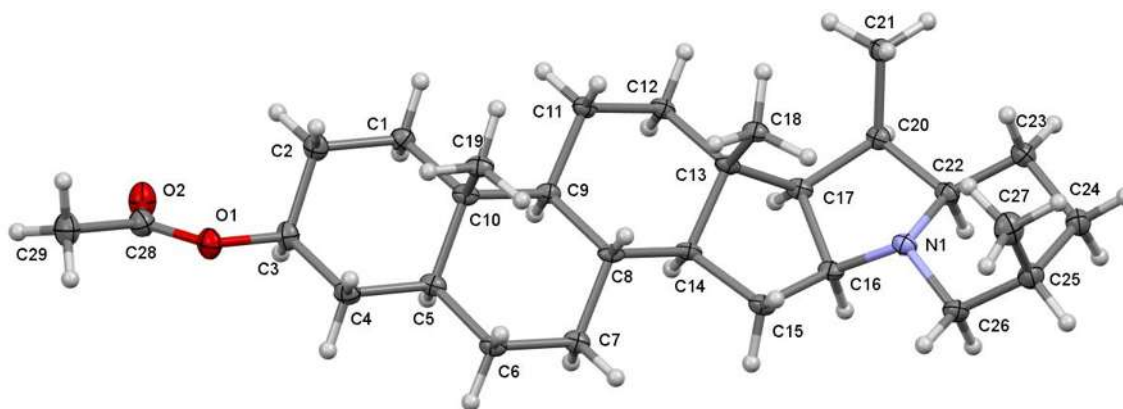
**Tabla 8.** Comparación de **45** y la Demisidina reportada por Brewer.

Brewer <sup>65</sup>	Compuesto 45	Brewer <sup>65</sup>	Compuesto 45
74.8	71.4	35.5	34.9
71.5	69.5	33.6	33.8
69.2	69.4	32.4	32.0
63.4	60.0	31.7	31.5
60.4	58.5	31.4	31.2
57.6	58.2	31.3	30.2
54.7	54.3	29.5	28.8
45.1	44.9	28.9	26.6
40.8	42.6	21.3	20.9
40.4	41.1	19.7	19.5
38.4	38.2	18.5	18.2
37.2	37.0	17.2	13.2
36.8	35.5	12.5	12.4
35.7	35.3		

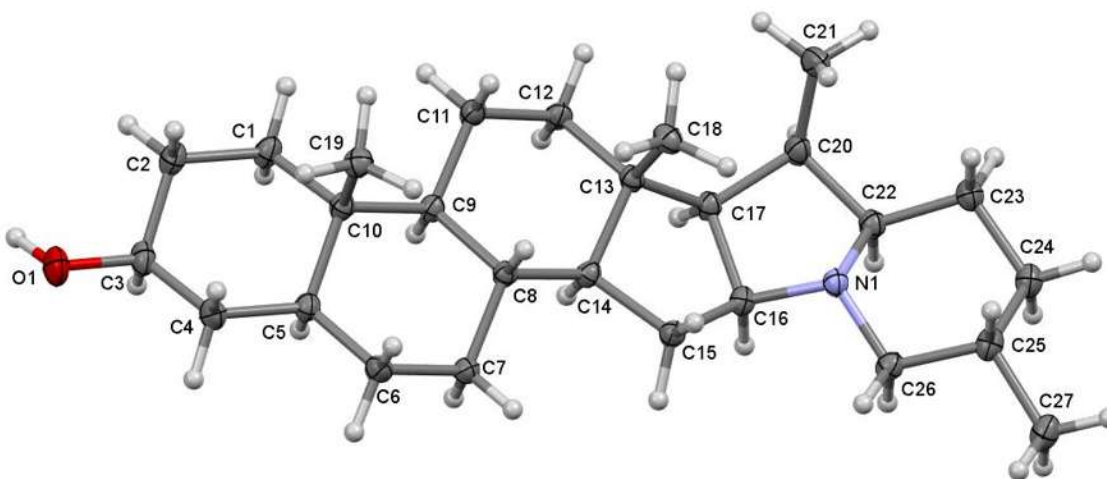
## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE II

---

Dado que no fue posible deducir la configuración de los centros estereogénicos de los compuestos **39** y **45** a partir de los espectros de RMN, se realizaron ensayos para obtener cristales adecuados para el análisis de difracción de rayos-X. En las figuras 16-18, se anexa la estructura molecular de estos compuestos.



**Figura 16.** Estructura molecular del compuesto **39**, con elipsoides al 50% de probabilidad.



**Figura 17.** Estructura molecular del compuesto **45**, con elipsoides al 50% de probabilidad.



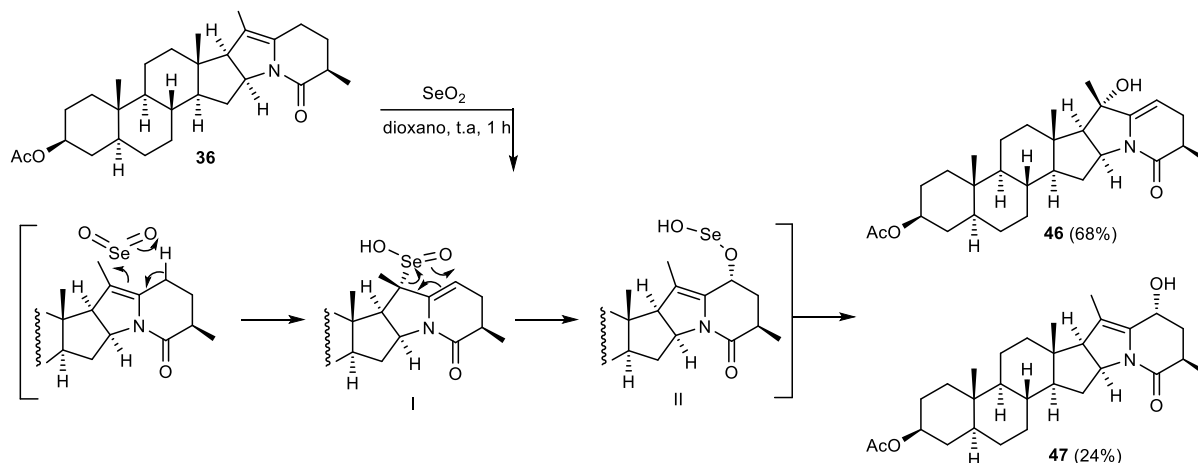
**Figura 18.** Superposición molecular de los compuestos **39** (purpura) y **45** (violeta). Los átomos de hidrógeno se omitieron por claridad.

Ambos compuestos mostraron configuración  $20R$  (opuesta a la del producto natural). Esto es el resultado del enfoque  $\alpha$  del reactivo debido a un impedimento estérico del metilo 18. Por otro lado, la configuración en C22 de ambos compuestos corresponde a  $(R)$  al igual que en la Demisidina.

### **II.6.5. Oxidación con $SeO_2$**

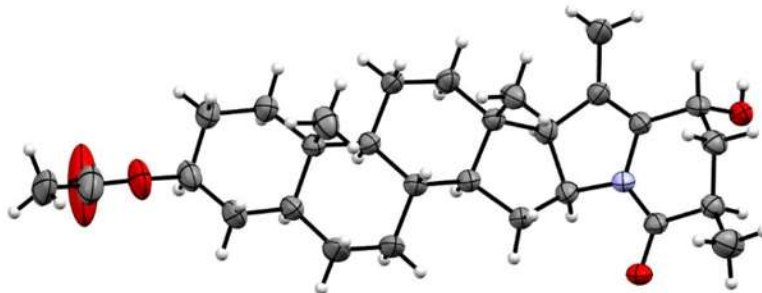
A continuación, se procedió a introducir el grupo 23-OH que está presente en ciertos alcaloides (por ejemplo, Leptidina) que actúan como disuasores de plagas. Esto se logró mediante la oxidación alílica de la pirrolina **36** con dióxido de selenio. El hidroxi-derivado **46** se obtuvo en un rendimiento del 68%, además de su isómero **47** (24%), esto puede explicarse debido a que el reactivo ( $SeO_2$ ) atacó el doble enlace en C20 de la cara  $\alpha$  menos impedida seguida de una transposición del doble enlace al anillo F (Esquema 48). El ácido selenínico alílico producido en este paso sufre un reordenamiento [2,3]-sigmatrópico para restablecer la posición del doble enlace. La rápida descomposición del intermediario selenio (II) condujo al alcohol alílico **47**.





**Esquema 48.** Oxidación del dihidropirrol **36** con  $\text{SeO}_2$ .

La configuración  $\alpha$  del grupo hidroxilo se demostró inequívocamente mediante un examen de rayos-X de monocristal del compuesto **47** (Figura 19). Un reordenamiento alílico de **47** condujo a su isómero más estable **46**, en el que el grupo hidroxilo ocupa la posición terciaria C20 (probablemente  $\alpha$ ).



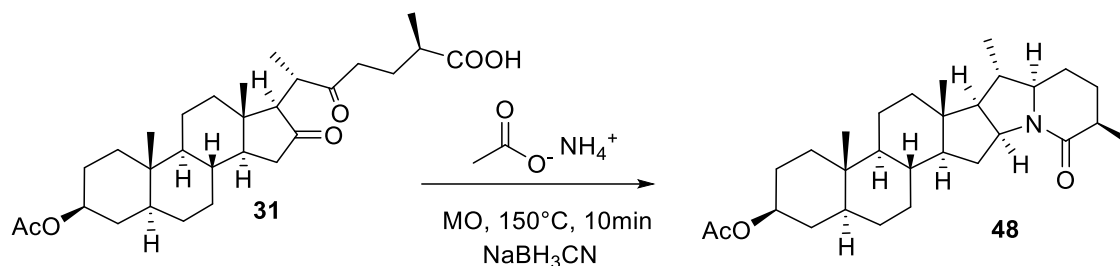
**Figura 19.** Estructura molecular del compuesto **46** con elipsoides al 30% de probabilidad.

#### II.6.6. Aminación reductiva del ácido **31**.

En un intento más por sintetizar los estereoisómeros alcaloides, se llevó a cabo la reacción en un solo paso del ácido tigogenoico (**31**) con acetato de amonio como fuente de nitrógeno y cianoborohidruro de sodio como reductor en metanol; esto a través del reactor de alta presión con calentamiento por microondas. Después de llevar a cabo la reacción durante 10 min a 150 °C, se obtuvo un único producto en un rendimiento del 96% (Esquema

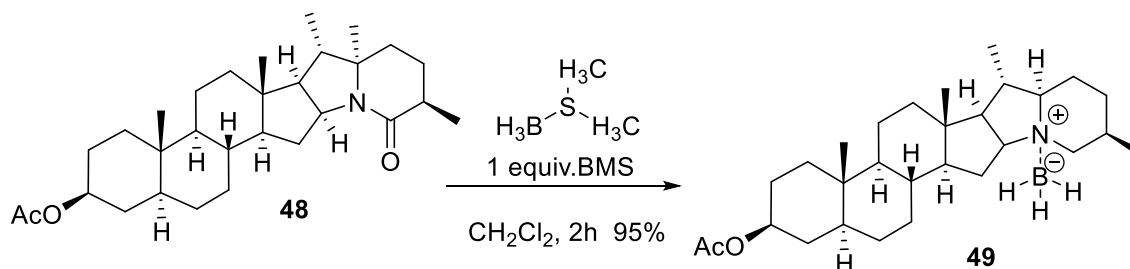
## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE II

49). El producto **48** mostró el mismo peso molecular (EM) que el compuesto **39** obtenido previamente, pero no presentó el mismo factor de retención por CCF.

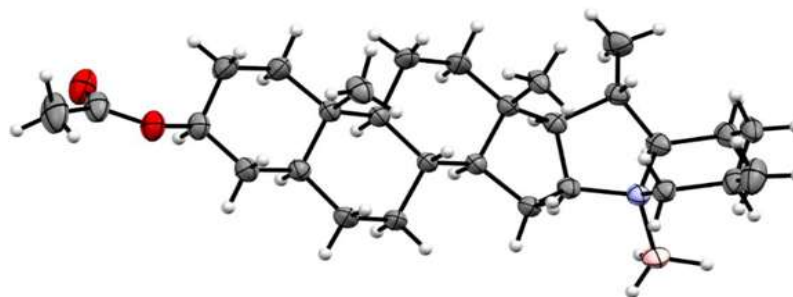


**Esquema 49.** Aminación reductiva del dicetoácido.

El grupo carbonilo de lactama del compuesto **48** se logró obtener (95%) con BMS (**Esquema 50**), sin embargo, adicionalmente se obtuvo un complejo de borano de amina terciaria (confirmado por  $^{11}\text{B}$  RMN). Su estructura se confirmó mediante el análisis de difracción de rayos-X de monocristal de **49** (Figura 20). La configuración de los átomos de los carbonos quirales en la región de la cadena lateral se determinó como  $16S$ ,  $17R$ ,  $20S$ ,  $22R$ ,  $25R$  con ayuda de la difracción de rayos-X.



**Esquema 50.** Reducción de **48** con BMS.

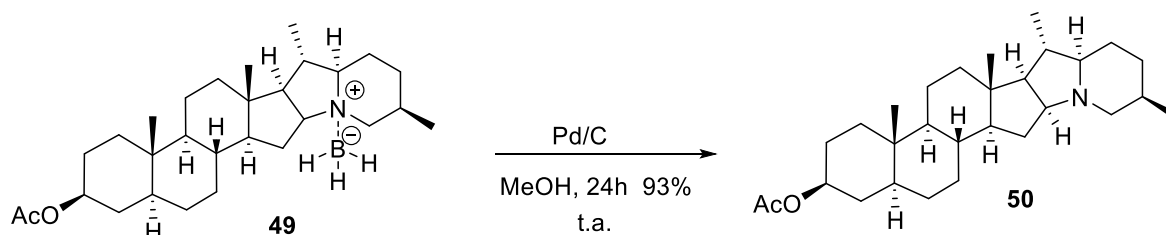


**Figura 20.** Estructura molecular de **49** con elipsoides al 30% de probabilidad.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE II

---

Generalmente, los complejos de borano-amina se forman fácilmente por reducción de amidas, imidas e iminas o por tratamiento de la amina correspondiente con diborano o borano como THF, <sup>68</sup> DMS, <sup>69</sup> y aminas.<sup>70, 71</sup> Una característica atractiva de estos complejos es que son compuestos cristalinos, generalmente estables al aire y por lo tanto, fáciles de manipular.<sup>72</sup> La transformación del complejo **49** al producto **50** se realizó mediante una metanólisis a temperatura ambiente con Pd/C (Esquema 51).



Esquema 51. Metanólisis del complejo **49**.

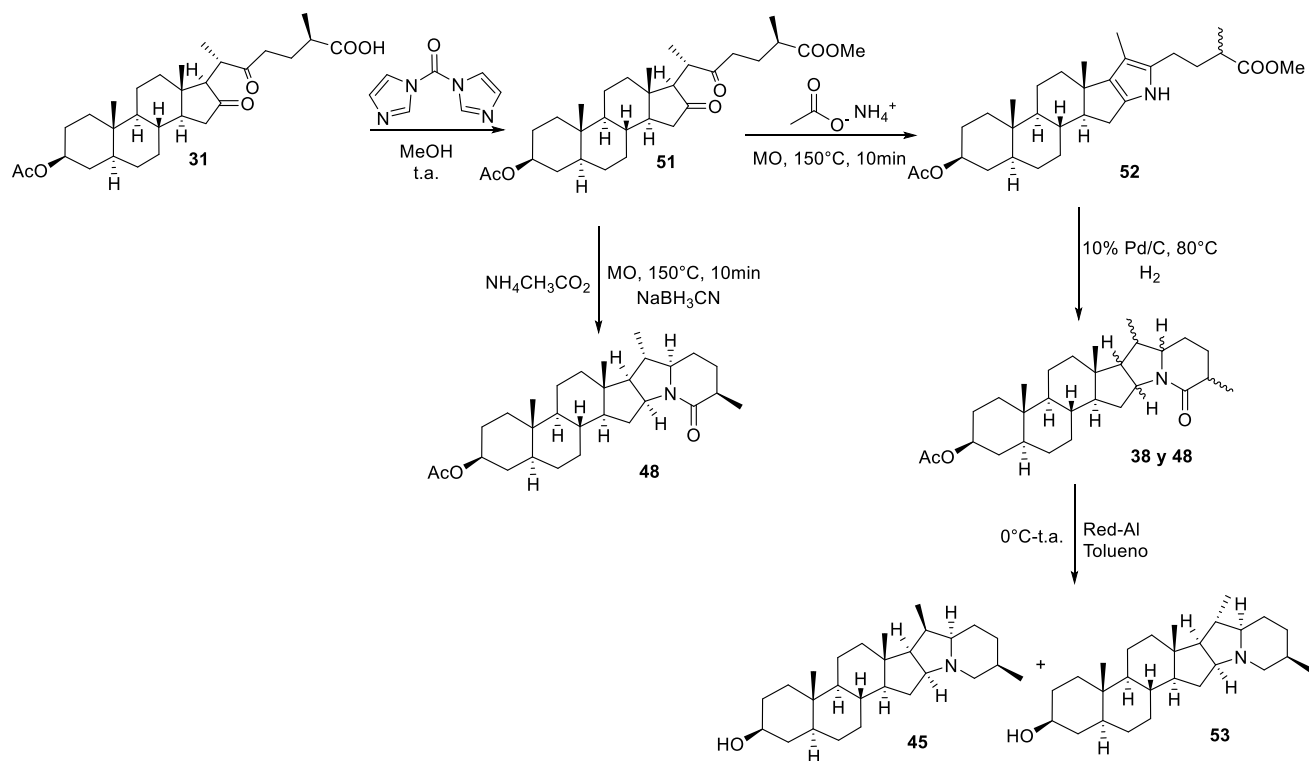
### II.6.7. Esterificación del ácido carboxílico **31** y posterior aminación reductiva del éster **51**.

Por otro lado, para observar si existía un cambio en la estereoquímica, se realizó la esterificación del ácido carboxílico **31** utilizando *N,N*-carbonildiimidazol en metanol a temperatura ambiente. El éster **51** se obtuvo con un rendimiento del 90% después de la purificación mediante columna cromatográfica. Como siguiente paso, se llevaron a cabo dos reacciones con el producto esterificado, la primera fue una aminación reductora en microondas de la misma forma que en el esquema 49. Obteniendo la reducción del éster y la ciclación para la formación del compuesto **48** (Esquema 52).

El segundo fue en ausencia de agente reductor para obtener el pirrol **52**, observándose en esta etapa la epimerización del C-25 con la cadena abierta y el éster sin reaccionar, cabe destacar que esta estructura es inestable en solución y en sílice, por lo que la hidrogenación se realiza sin purificación previa; la reducción se realizó a 80 ATM de presión y temperatura de 40 °C durante 72 h en metanol utilizando 10% de Pd/C como catalizador, obteniendo la mezcla de dos productos con un rendimiento del 70%, ambos compuestos presentaron el mismo R<sub>f</sub> por lo que mediante cromatografía en columna no fue posible su separación, el análisis de esta mezcla muestra la ciclación del anillo **F** y la reducción completa del pirrol. Posteriormente se realizó la reducción de la lactama con Red-Al obteniendo dos productos,

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS PARTE II

que fueron separados mediante cromatografía en columna. La comparación de la RMN de estos productos con los estereoisómeros anteriormente obtenidos, permitió confirmar que se trataban de los compuestos **45** y **53** (Esquema 52).



Esquema 52. Ruta sintética para la obtención de derivados de Demisidina.

### II.7. CONCLUSIONES

Se desarrolló una síntesis eficiente de estereoisómeros de Demisidina a partir de acetato de tigogenina. La irradiación de microondas se utilizó en la etapa de condensación como una fuente atractiva de energía. Resultó ventajoso (tiempos de reacción más cortos, rendimientos más altos) sobre el calentamiento convencional, en el caso de la síntesis de pirrol **32-33** y el derivado lactama **48**. Los derivados **32-33** resultaron ser una mezcla inseparable de diastereómeros, pero después de su hidrogenación parcial, la separación de los epímeros C25 fue posible por cromatografía en columna. En el caso de la síntesis del compuesto **50** a través de una aminación reductiva de ácido tigogenico, solo se obtuvo un estereoisómero con configuraciones naturales en todos los centros estereogénicos, excepto el de C25. Los estereoisómeros de Demisidina, *20-epi* (**45**), *25-epi* (**50**) y **39** con configuración inversa tanto en C20 como en C25, se obtuvieron con buenos rendimientos. Además de estos, se sintetizaron varios análogos de Demisidina como compuestos 26-oxo y los complejos **41** y **49** mediante el uso de diferentes agentes reductores. La oxidación de **36** con SeO<sub>2</sub> proporcionó productos que son intermediarios versátiles para la preparación de análogos de Leptidina.

Finalmente, gracias al análisis por difracción de rayos-X se asignó de manera inequívoca la configuración absoluta de los compuestos **31**, **36**, **37**, **39**, **43**, **45**, **46**, **49**.

### II. 8. PARTE EXPERIMENTAL

#### II. 8.1. Instrumentación y reactivos

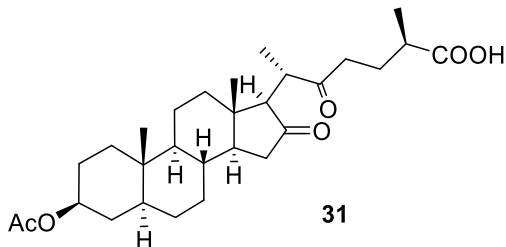
Los materiales de partida y los reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se utilizó el complejo de borano dimetilsulfuro puro (~ 10 M) de la marca Merck. Se prepararon disolventes anhidros mediante destilación sobre agentes secantes apropiados en atmósfera de argón. Los experimentos de irradiación de microondas se realizaron utilizando el equipo de microondas Discover SP (CEM Corp., Matthews, NC, EE. UU.) equipado con un detector de temperatura por infrarrojos y con un controlador de presión en un recipiente cerrado con una potencia máxima de entrada de 300 W. La cromatografía de capa fina (CCF) se realizó sobre placas de aluminio recubiertas con gel de sílice 60 F254 (Merck, Darmstadt, Alemania). La visualización de las placas de CCF se realizó atomizando las placas con una solución de molibdato de amonio y cerio (CAM), seguido de calentamiento. La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice (J.T. Baker, EE. UU.), malla 70-230 o malla 230-400, para cromatografía en columna por gravedad o ultrarrápida, respectivamente. Los puntos de fusión se determinaron por método capilar utilizando el sistema de punto de fusión MP70 (Mettler Toledo, Greifensee, Suiza). Los espectros de RMN se obtuvieron con un espectrómetro Avance II 400 (Bruker, Fällanden, Suiza) usando soluciones de  $\text{CDCl}_3$  (solo se informan las señales seleccionadas de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón (ppm) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna (0,0 ppm). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en hercios (Hz). Los espectros FT-IR se registraron en el rango entre 4000 y 500  $\text{cm}^{-1}$  con un espectrómetro Nicolet <sup>TM</sup> 6700 (Thermo Scientific, Waltham, MA, EE. UU.) Y se recogieron utilizando técnicas de reflectancia total atenuada (ATR) promediando 32 escaneos a 4  $\text{cm}^{-1}$  de resolución. Los espectros ESI-HRMS se obtuvieron en el sistema Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF ESI y LC / MS. Los datos de difracción de rayos-X se colectaron utilizando un difractómetro Oxford Diffraction SuperNova Dual Source equipado con una fuente de radiación de Cu  $K\alpha$  monocromática ( $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ ) y un

## EXPERIMENTAL PARTE II

---

difractómetro Bruker D8 Venture equipado con un PHOTON Detector de área 100 CMOS (radiación Cu K $\alpha$ ).

### II.8.2. Ácido 3 $\beta$ -acetoxi-16,22-dioxo-5 $\alpha$ -colestan-26-oico (31)



**Oxidación:** Una solución de acetato de tigogenina (**172**) (5.0 g, 22 mmol, preparado a partir de tigogenina con un rendimiento del 95%) en ácido acético glacial (100 mL.) con trióxido de cromo (5 g) en ácido acético acuoso 1:4 (50 mL.) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche (14 h), luego la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, posteriormente se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como fase móvil (Hexanos: AcOEt = 7: 3) para dar el ácido **130** (3 g, 65%) como una espuma blanca. R<sub>f</sub> = 0.27 (Hexanos/AcOEt/AcOH = 7:3: 0.3). pf: 147-149 ° C (éter etílico/Hexanos).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 4.69 (m, 1H), 2.77 (ddd,  $J$  = 17.8, 8.6, 6.4 Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J$  = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.17 (dd,  $J$  = 18.1, 7.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.21 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 218.3(C), 212.9 (C), 181.9 (C), 170.6 (C), 73.4 (CH), 66.4 (CH), 53.7 (CH), 50.9 (CH), 44.4 (CH), 43.2 (CH), 41.9 (C), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (C), 34.3 (CH), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 17.2 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>).

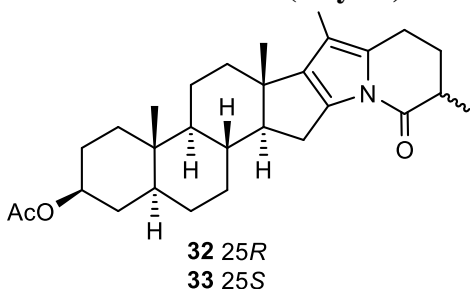
**IR  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>(ATR):** 3354, 2935, 2913, 2866, 1735, 171, 1456, 1252, 1132.

**ESI-MS** 488[M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub> 488.3138 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 488.3354.

## EXPERIMENTAL PARTE II

---

### II.8.3. Mezcla Pirrol (**32** y **33**).



**Reacción de Paal Knorr y ciclación del anillo F:** En un tubo de MO equipado con un agitador magnético se colocó 1 g (2.049 mmol) de dicetoácido **31**, 20 equiv. de acetato de amonio y 10 mL de ácido acético. Este tubo se selló y el contenido se sometió a irradiación focalizada con microondas a 170 ° C durante 7 min. El producto crudo se inactivó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como fase móvil (Hexanos/AcOEt = 95:5) para dar una mezcla de pirrol **32** y **33** como una espuma blanca. (900 mg, 95%). Rf = 0.73 (Hexanos/AcOEt = 7:3).

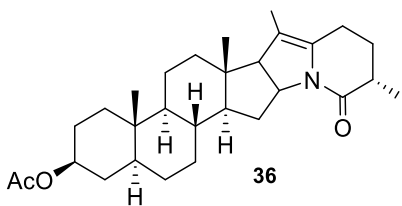
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 4.69 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 15.0, 6.3 Hz, 1H), 2.85 (dt, *J* = 15.0, 4.1 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 271.8 (C), 170.6 (C), 141.1 (C), 133.0 (C), 129.8 (C), 112.4 (C), 73.6 (CH), 60.7 (CH), 54.9 (CH), 44.7 (CH), 41.5 (C), 38.0 (CH), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (C), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 15.7.6 (CH<sub>3</sub>), 12.2 (CH<sub>3</sub>), 9.3 (CH<sub>3</sub>).

**IR ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>(ATR):** 2923, 2848, 1730, 1708, 1447, 1401, 1364, 1243.

**ESI-MS** 451[M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub> 451.3086 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 452.3189.



**II.8.4. 3 $\beta$ -Acetoxi-2,3 dihidropirrol (36) y (37)**

**Hidrogenación parcial de 32-33:** Una suspensión de 5% de Rh/SiO<sub>2</sub> (10 mg) y pirrol **32-33** (500 mg, 1.108 mmol) en metanol (20 mL) se agitó vigorosamente bajo flujo de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 6 h. Después, la solución se filtró a través de celita, el filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (Hexanos/AcOEt = 7: 3) para proporcionar 350 mg de **36**, 70% como un sólido blanco con R<sub>f</sub>=0.30 (Hexanos/AcOEt =1:1) pf: 149-151 ° C (éter etílico/Hexanos) y 25-*epi*-53 (**36**) (150 mg, 29%) como un sólido blanco. R<sub>f</sub> = 0.41 (Hexanos/AcOEt = 1:1) pf: 147-149 °C (éter etílico/Hexanos).

**Compuesto 36:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.69 (m, 1H), 4.29 (dt,  $J$  = 10.5, 7.6 Hz, 1H), 2.56 (dd,  $J$  = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J$  = 7.6, 5.8 Hz, 2H), 2.46 (dd,  $J$  = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.21 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).

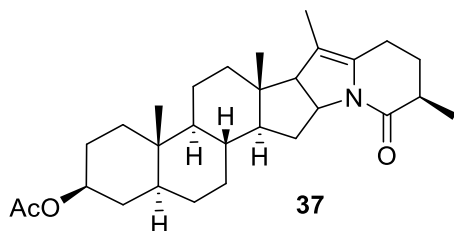
**Compuesto 36:** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 170.5 (C), 169.8 (C), 133.9 (C), 113.1 (C), 73.6 (CH), 61.5 (CH), 60.9 (CH), 55.1 (CH), 54.0 (CH), 44.5 (CH), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH), 35.4 (C), 34.8 (CH), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (C), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR**  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>(ATR): 2923, 2847, 1728, 1641, 1420, 1363, 1242.

**ESI-MS** 453 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub> 453.3243 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 454.3338.

## EXPERIMENTAL PARTE II

---



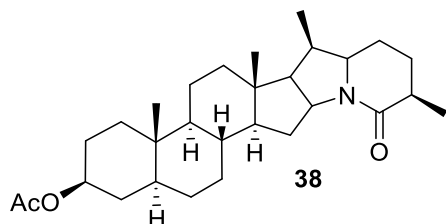
**Compuesto 37:**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.68 (m, 1H), 4.29 (dt,  $J = 10.5, 7.6$  Hz, 1H), 2.56 (dd,  $J = 9.1, 4.8$  Hz, 1H), 2.52 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 2.47 (dd,  $J = 7.7, 5.5$  Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.21 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.57 (s, 3H).

**Compuesto 37:** RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 170.6 (C), 169.6 (C), 134.0 (C), 113.2 (C), 73.6 (CH), 61.5 (CH), 60.8 (CH), 54.8 (CH), 54.0 (CH), 44.5 (CH), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 (CH), 35.5 (C), 34.8 (CH), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.9 (C), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 12.5 ( $\text{CH}_3$ ), 12.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR**  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (ATR): 2927, 2898, 2827, 1733, 1637, 1424, 1367, 1250.

**ESI-MS** 453[M + H] $^+$ . HRMS calculado  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_6$  453.3243 (M + H) $^+$ , encontrado 454.3338.

### II.8.5. Amida 38.



**Hidrogenación completa de 37:** Una suspensión de Rh al 5%/SiO<sub>2</sub> (10 mg) y dihidropirrol **133** (100 mg, 0.22 mmol) en metanol (20 mL) y 0.1 mL de TFA se agitó vigorosamente bajo el flujo de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la solución se filtró a través de celita, el filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de

## EXPERIMENTAL PARTE II

---

sílíce (Hexanos: AcOEt 7:3) para proporcionar 38 mg de **38**, en 38% de rendimiento como un sólido blanco. Rf = 0.20 (Hexanos / AcOEt = 1:1) pf: 212-214 ° C (no recristalizado).

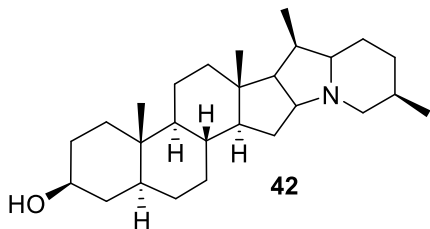
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 4.67 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 3.77 (td, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.30 (m, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 173.7 (C), 170.6 (C), 73.6(CH), 61.6 (CH), 60.2 (CH), 59.7 (CH), 56.9 (CH), 53.9 (CH), 44.6 (CH), 41.6 (C), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH), 35.4 (CH) 35.3 (C), 34.7 (CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>), 10.8 (CH<sub>3</sub>).

**IR  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>(ATR):** 2925, 2902, 2844, 2787, 1737, 1441, 1378, 1235.

**ESI-MS** 455 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub> 455.6830 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 456.3426.

### II.8.6. (21*R*,22*R*,25*R*)-5 $\alpha$ -Solanidan-3 $\beta$ -ol (**42**)



**Reducción de la amida **38** para obtener **42**:** A una solución de **38** (100 mg, 0.22 mmol) en tolueno recién destilado (5.0 mL) se le añadió hidruro de bis (2-metoxietoxi) aluminio y sodio (Red-Al, 60% en peso% en tolueno) (0.50 mL) a 0 ° C bajo atmósfera de argón. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de NaOH 1M y se extrajo con cloruro. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre

## EXPERIMENTAL PARTE II

---

gel de sílice (Hexanos/AcOEt 7:3) produjo **42** (65 mg, 74%) como un sólido blanco. Rf = 0.50 (Hexanos/AcOEt = 9: 1). pf: 168-170 ° C (no recristalizado).

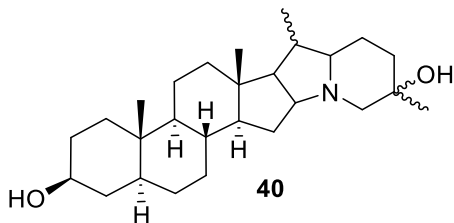
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.59 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.41 (dt, *J* = 17.3, 6.4 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 20.7, 8.8, 2.1 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 71.3 (CH), 69.7 (CH), 69.1 (CH), 58.4 (CH), 58.2 (CH), 57.5 (CH<sub>2</sub>), 54.3 (CH), 44.8 (CH), 42.4 (C), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH), 35.5 (C), 34.9 (CH) 31.9 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH<sub>3</sub>).

**IR  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup> (ATR):** 3283, 2925, 2903, 2846, 2792, 1448, 1375.

**ESI-MS** 399.3501 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO 399.3501 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 400.3

### II.8.7. (21*R*,22*R*,25*R*)-5α -Solanidan-3β, 25-ol (**40**)



A una solución de **36** (100 mg, 0.22 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) se añadió gota a gota una mezcla de LiAlH<sub>4</sub> (333 mg, 8.79 mmol) en dioxano (5 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón. Una vez completada la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 24 h, momento en el que se enfrió a 0 °C y se añadió agua destilada (2 mL). La mezcla se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (Hexanos/AcOEt: 7/3) para proporcionar 9 mg (rendimiento del 8%) del compuesto **40** como una espuma blanca: Rf = 0.43 (Hexanos/AcOEt: 1/1).

## EXPERIMENTAL PARTE II

---

---

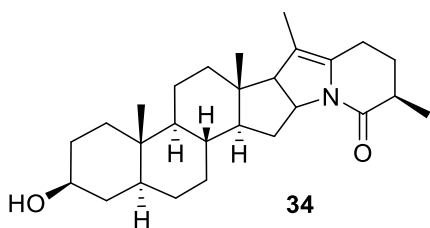
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 4.13 (m, 1H), 2.77 (td,  $J = 7.8, 4.5$  Hz, 1H), 2.66 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 79.5 (CH), 77.4 (C), 71.3(CH), 69.4 (CH), 67.3 (CH), 57.7 (CH), 57.4 ( $\text{CH}_2$ ), 54.1 (CH), 44.8 (CH), 41.4 (C), 41.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.1 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 (C), 34.9 (CH), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ) 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 (CH), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 ( $\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.2 ( $\text{CH}_3$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ).

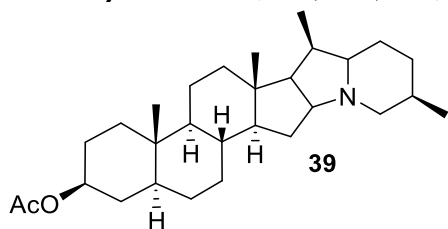
**IR  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (ATR):** 3278, 2925, 2842, 1451, 1375, 1164, 1039.

**ESI-MS** 415.3450 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_2$  415.3450 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 416.5

### II.8.8. 2,3-Dihidropirrol-3 $\beta$ -ol (**34**)



A una solución de **32** y **33** (100 mg, 0.22 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (81.9 mg, 2.16 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después, la mezcla se agitó a reflujo hasta que el producto menos polar se convirtió completamente en un tiempo de 5 h al más polar. Se añadió agua y la solución se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexanos/AcOEt: 1:1) hasta obtener **34** (99 mg, 99%) como un sólido blanco.

**II.8.9. 3 $\beta$ -Acetoxi-(21*R*,22*R*,25*R*)-5 $\alpha$ -solanidan (39)**

**Reducción de 25*R*-dihidropirrol (36):** A una solución del compuesto (36) (100 mg, 0.22 mmol) en 10 mL de dioxano se añadió ácido trifluoroacético (0.1 mL) a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (600 mg, 10.8 mmol) y se continuó la reacción durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio al 5%, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida; se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hexanos/AcOEt 7:3) para proporcionar 30 mg, del compuesto 38 en 30% de rendimiento como un sólido blanco y 17 mg de 39 en 18% como un sólido blanco.  $R_f = 0.50$  (Hexanos/AcOEt = 9:1). pf: 147-149 ° C (no recristalizado).

**Compuesto 39: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 4.67 (m, 1H), 2.65 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.41 (dt,  $J = 17.3, 6.4$  Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 0.82 (s, 3H).

**Compuesto 39: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 170.6 (C), 73.7(CH), 69.7 (CH), 69.1 (CH), 58.4 (CH), 58.1 (CH), 57.5 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (CH), 44.6 (CH), 42.4 (C), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH), 35.5 (C), 34.9 (CH) 34.0 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>), 12.2 (CH<sub>3</sub>).

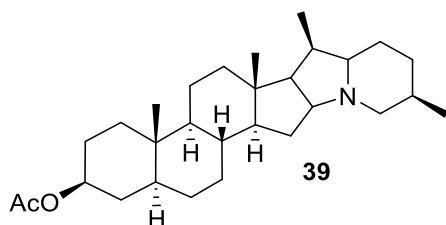
**IR  $\nu_{\text{max}}$ cm $^{-1}$  (ATR):** 2925, 2904, 2840, 2783, 1733, 1446, 1380, 1237.

**ESI-MS** 441.3606  $[\text{M} + \text{H}]^+$  HRMS calculado  $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_2$  441.3606 (M + H) $^+$ , encontrado 442.5

## EXPERIMENTAL PARTE II

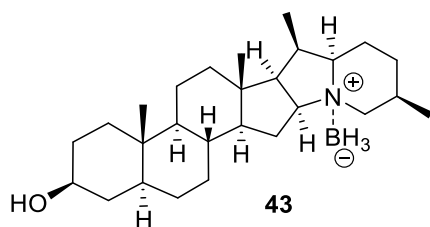
---

### II.8.10. 3 $\beta$ -acetoxi-(21*R*,22*R*,25*R*)-5 $\alpha$ -Solanidan (**39**)



**Reducción de la amida para dar 39:** A una solución de **38** (100 mg, 0.22 mmol) en diclorometano seco (10 mL) se le añadió una solución de borano-THF 1 M (0.02 mL, 0.22 mmol) a 0 ° C bajo argón. Se retiró el baño de agua helada y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos/AcOEt: 95/5) obteniendo el compuesto **39** (88 mg, 90%).

### II.8.11. Complejo de boro **43**



**Acomplejamiento y reducción para obtener 43:** A una solución de **36** (100 mg, 0.22 mmol) en diclorometano seco (10 mL) se le añadió una solución de borano-THF 1 M (0.2 mL, 2.2 mmol) a 0 ° C bajo atmósfera de argón. Se retiró el baño de agua helada y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos/AcOEt: 95/5) obteniendo **43** (92 mg, 90%) como un sólido blanco. R<sub>f</sub> = 0.41 (Hexanos/AcOEt = 1:1) pf: 169-171°C (metanol).

## EXPERIMENTAL PARTE II

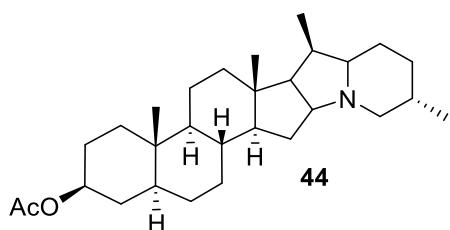
---

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 4.13 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.42 (ddd, *J* = 9.0, 5.5, 3.8 Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.96 (ddd, *J* = 12.2, 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.88 (dt, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 78.5 (CH), 71.1(CH), 71.1 (CH), 56.5 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH), 56.1 (CH), 54.0 (CH), 44.7 (CH), 43.2 (C), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (C), 33.6 (CH) 32.1 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH<sub>3</sub>).

**IR ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>(ATR):** 3278, 2925, 2842, 2380, 2322, 2275, 1451, 1375, 1164, 1039.

**ESI-MS** 413.3501 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>BNO 413.3501 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 414.3.



**Reducción de la amida 37 para obtener 44:** A una solución de **73** (100 mg, 0.22 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se le añadió una solución de borano-THF 1 M (0.02 mL, 0.22 mmol) a 0 ° C bajo atmósfera de argón. Se retiró el baño de agua helada y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos/AcOEt: 95/5) obteniendo el compuesto **44** (88 mg, 90%) como un sólido blanco y **45** (10 mg, 10%) como un sólido blanco. R<sub>f</sub> = 0,32 (Hexanos/AcOEt = 7: 3). pf: 200-202 ° C (CHCl<sub>3</sub>/Metanol).



## EXPERIMENTAL PARTE II

---

---

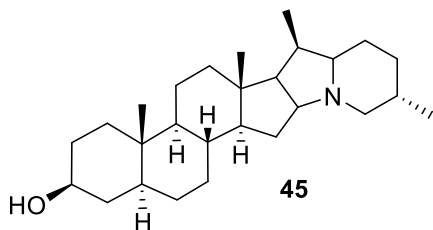
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 4.13 (m, 1H), 2.89 (dd,  $J = 10.6, 3.0$  Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.39 (dt,  $J = 16.3, 8.3$  Hz, 1H), 2.03 (s, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.82 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 170.6 (C), 73.7(CH), 69.4 (CH), 69.3 (CH), 60.0 (CH<sub>2</sub>), 58.4 (CH), 58.1 (CH), 54.1 (CH), 44.6 (CH), 42.5 (C), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH), 35.2 (CH), 34.8 (C) 34.0 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>), 12.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  (ATR):** 2925, 2904, 2840, 2783, 1733, 1446, 1380, 1237.

**ESI-MS** 441.3606 [M + H]<sup>+</sup> HRMS calculado C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>2</sub> 441.3606 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 442.5

### II.8.12. (21*R*,22*R*,25*S*)-5 $\alpha$ -Solanidan-3 $\beta$ -ol (45)



**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.59 (m, 1H), 2.89 (dd,  $J = 11.0, 4.3$  Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.39 (dt,  $J = 16.4, 8.2$  Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.81 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 71.3 (CH), 69.4 (CH), 69.3 (CH), 60.0 (CH), 58.4 (CH), 58.2 (CH<sub>2</sub>), 54.3 (CH), 44.8 (CH), 42.5 (C), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH), 35.3 (C), 34.9 (CH) 33.8 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH<sub>3</sub>).

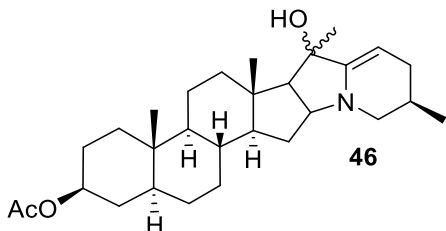
## EXPERIMENTAL PARTE II

---

IR  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$  (ATR): 3514, 2934, 2911, 2845, 1449, 1380.

ESI-MS 399.3501 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO 399.3501 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 400.3

### II.8.13. Producto oxidado **46** y **47**



**Oxidación alílica del dihidropirrol:** A una solución de **36** (400 mg, 0.88 mmol) en dioxano (10 mL) se le añadió dióxido de selenio (97.9 mg, 0.88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que en CCF se observó consumo completo de **52** y formación de dos productos. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como fase móvil (Hexanos/AcOEt: 1/1) se obtuvo **46** (280 mg, 70%) como un sólido blanco R<sub>f</sub> = 0.33 (Hexanos/AcOEt= 1:1) pf: 147-149 ° C (Etanol) y **47** (100 mg, 25%) como un sólido amarillo R<sub>f</sub> = 0.20 (Hexanos/EA = 1:1) pf: 161-163°C (etanol).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 5.06 (dd, *J* = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 4.68 (ddd, *J* = 16.2, 11.2, 4.8 Hz, 1H), 4.39 (td, *J* = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 21.1, 11.0, 6.9 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.28 (dd, *J* = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

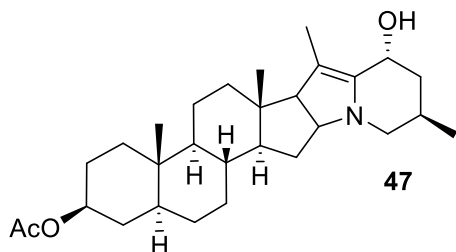
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 171.6 (C), 170.6 (C), 148.4 (C), 95.3 (CH), 76.0 (C), 73.5 (CH), 64.6 (CH), 59.7 (CH), 56.3 (CH), 53.7 (CH), 44.5 (CH), 40.9 (C), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH), 35.4 (C), 35.4 (CH), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>), 13.0 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ (ATR): 3352, 2932, 2846, 1725, 1632, 1404, 1237.

## EXPERIMENTAL PARTE II

---

**ESI-MS** 455.3999 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub> 455.3999 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 456.2750.

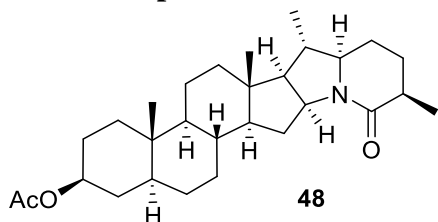


**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 4.72 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.29 (dt, *J* = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.56 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 13.1, 7.8, 5.7 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.55 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 170.1 (C), 169.5 (C), 136.8 (C), 118.3 (CH), 73.5 (CH), 61.7 (CH), 61.3 (CH), 59.6 (CH), 55.4 (CH), 54.0 (CH), 44.5 (C), 44.1 (CH), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (C), 34.8 (CH), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>), 15.8 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>), 12.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>(ATR):** 3364, 2920, 2854, 1738, 1613, 1441, 1240.

**ESI-MS** 455.3999 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub> 455.3999 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 456.2750.

**II.8.14. Preparación de la amida 48**

**Aminación reductiva:** En un tubo de MO equipado con un agitador magnético se colocó 1 g (2.049 mmol) de dicetoácido (**31**), 20 equiv. de acetato de amonio y 10 mL de metanol, se añadió cianoborohidruro de sodio (643 mg, 10.23 mmol). Este tubo se selló y el contenido se sometió a irradiación de microondas focalizada a 150 ° C durante 10 min. El crudo de reacción se inactivó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como fase móvil (Hexanos/AcOEt = 5:5) para dar la amida **48** (900 mg, 95%). Rf = 0.24 (Hexanos/AcOEt = 1:1) pf: 210-212 ° C (CHCl<sub>3</sub>/Hexanos).

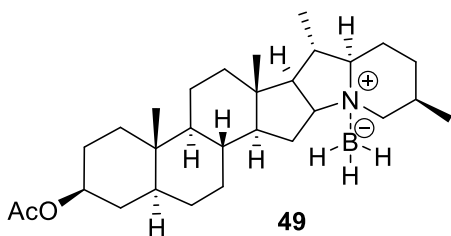
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 4.64 (1H, m, H-3), 3.92 (dd, *J* = 18.1, 7.8 Hz, 1H), 3.06 (td, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 174.0 (C), 170.6 (C), 73.6 (CH), 69.4 (CH), 62.0 (CH), 60.0 (CH), 56.3 (CH), 54.0 (CH), 44.6 (CH), 40.6 (C), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH), 35.5 (C), 34.7 (CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>(ATR):** 2923, 2861, 1728, 1652, 1452, 1416, 1237.

**ESI-MS** 455.3999 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>2</sub> 455.3999 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 456.3477.

### II.8.15. Complejo de borano **49**



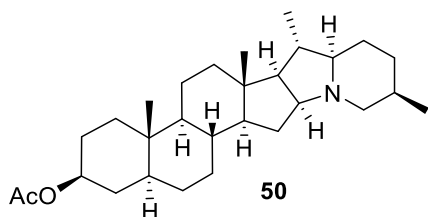
**Acomplejamiento y reducción de **48**:** A una solución de **48** (100 mg, 0.21 mmol) en diclorometano seco (10 mL) se le añadió una solución de borano-THF 1 M (0.02 mL, 0.22 mmol) a 0 ° C bajo atmósfera de argón; enseguida se retiró el baño de agua helada y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos/AcOEt: 7/3) obteniendo **49** (92 mg, 95%) como un sólido blanco. R<sub>f</sub> = 0.37 (Hexanos/ AcOEt = 1:1) pf: 171-173 ° C (Metanol / Hexanos).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 4.68 (m, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 12.2, 10.1, 8.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 170.6 (C), 78.2 (CH), 75.3 (CH), 73.5 (CH), 60.5 (CH), 57.3 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH), 54.0 (CH), 44.5 (CH), 40.3 (C), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (C), 34.4 (CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>) 32.0 (CH), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR ν<sub>max</sub><sup>cm<sup>-1</sup></sup>(ATR):** 2951, 2927, 2908, 2868, 2380, 2847, 2390, 2326, 2270, 1726, 1450, 1361, 1244, 1031.

**ESI-MS** 455.5340 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>BNO<sub>2</sub> 455.5340 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 456.3.

**II.8.16. Compuesto 50**

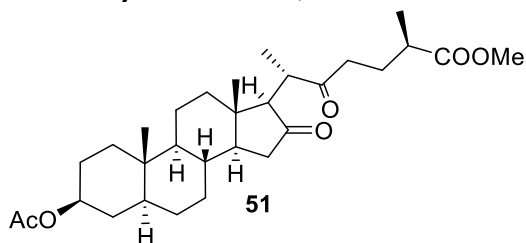
**Metanólisis del complejo 49:** Se agitó una suspensión de paladio sobre carbón al 10% (20 mg, 50% húmedo) y borano-amina 64 (100 mg, 0.22 mmol) en metanol (5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la solución se filtró a través de celita, el filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como fase móvil (Hexanos/AcOEt = 5:5) para proporcionar 91 mg del compuesto **50**, 93% como un sólido blanco. R<sub>f</sub> = 0.55 Hexanos/AcOEt = 9:1) pf: 166-168 ° C (Metanol/Hexanos).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 4.68 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 170.6 (C), 75.1 (CH), 73.4 (CH), 68.7 (CH), 62.9 (CH), 57.4 (CH<sub>2</sub>), 57.2 (CH), 54.3 (CH), 44.6 (CH), 40.6 (C), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH), 35.4 (C) 34.0 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 12.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>(ATR):** 2923, 2895, 2842, 2789, 1739, 1448, 1390, 1367, 1344, 1250, 1031.

**ESI-MS** 441.3606 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>2</sub> 441.3606 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 442.5.

**II.8.17. 3 $\beta$ -Acetoxi-16,22-dioxo-5 $\alpha$ -colestano-26-oato de metilo (51)**

**Esterificación del ácido 31:** A una solución de **31** (5 g, 10.23 mmol) en diclorometano seco (20 mL) se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (2.5 g 15.35 mmol) a temperatura ambiente 2 h, después de eso se añadieron 50 mL de metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como fase móvil (Hexanos/AcOEt: 7/3) se obtuvo el derivado **51** (4.7 g, 90%) como un sólido blanco. R<sub>f</sub> = 0.55 Hexanos/AcOEt = 9:1 pf: 103-105 °C (Metanol/Hexanos).

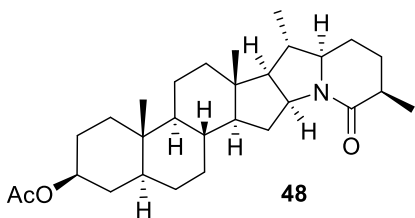
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 4.70 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.74 (ddd,  $J$  = 17.9, 9.1, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (m, 4H), 2.17 (dd,  $J$  = 18.0, 6.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.19 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 218.0 (C), 212.9 (C), 176.9 (C), 170.6 (C), 73.4 (CH), 66.4 (CH), 53.7 (CH), 51.5 (C), 50.9 (CH), 44.4 (CH), 43.2 (CH), 41.9 (C), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (C), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (C), 34.4 (CH), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>(ATR):** 2930, 2910, 2864, 2844, 1726, 1716, 1452, 1365, 1252, 1159, 1027.

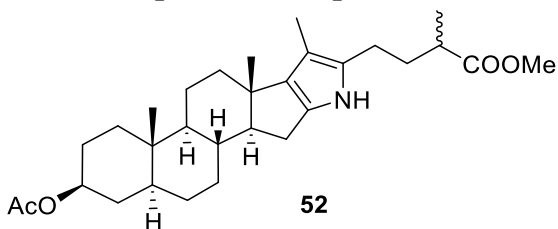
**ESI-MS** 533.3294 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub> 533.3294 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 533.3294.

### II.8.18. Obtención de la amida **48**



**Aminación reductiva:** En un tubo MO equipado con un agitador magnético se colocó 1 g de **51**, 20 equiv. de acetato de amonio y 10 mL de metanol, se añadió cianoborohidruro de sodio (600 mg, 10.8 mmol). Este tubo se selló y el contenido se sometió a irradiación de microondas focalizada a 150 ° C durante 10 min. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como fase móvil (Hexanos/AcOEt = 5:5) obteniendo la lactama **48** (3 g, 95%).

### II.8.19. Preparación del pirrol **52**.



**Reacción de Paal Knorr:** En un tubo MO equipado con un agitador magnético se colocaron **66** (1 g, 1.99 mmol), 20 equiv. de acetato de amonio y 10 mL de metanol. Este tubo se selló y el contenido se sometió a irradiación de microondas focalizada a 150 ° C durante 10 min. El Compuesto se purificó mediante lavados con metanol para dar el pirrol **52** con epimerización de C-25 (928 mg, 95%). Este compuesto es inestable en solución y en sílice.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 7.62 (ancha, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (m, 3H), 2.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 177.1 (C), 170.7 (C), 136.5 (C), 131.5 (C), 128.0 (C), 108.9 (C), 73.7 (CH), 61.2 (CH), 55.0 (CH), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 44.8 (CH), 41.9 (C), 38.9 (CH),



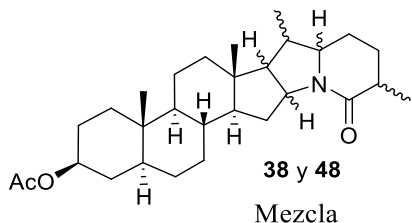
## EXPERIMENTAL PARTE II

---

36.4 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (C), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 17.15 (CH<sub>3</sub>), 12.2 (CH<sub>3</sub>), 9.3 (CH<sub>3</sub>).

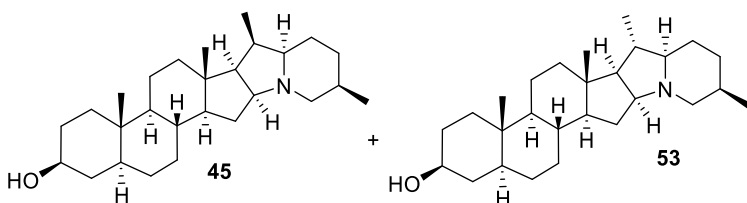
IR  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>(ATR): 3389, 2918, 2849, 1716, 1441, 1365, 1254, 1026.

### II.8.20. Mezcla diastereomérica de la amida **38** y **48**



**Hidrogenación de pirrol **6**:** Una suspensión de Pd / C al 10% (50 mg) y pirrol **52** (500 mg, 1.03 mmol) en metanol (90 mL) se calentó a 40 °C en un reactor bajo atmósfera de hidrógeno (80 ATM) 72h. Después, la solución se filtró a través de celita, el filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como fase móvil (Hexanos: AcOEt 5:5) para proporcionar 355 mg de la mezcla **38** y **48** (75% de rendimiento) como un sólido blanco en mezcla diastereomérica inseparable por cromatografía en columna. R<sub>f</sub> = 0.31 (Hexanos /AcOEt = 1:1).

### II.8.21. Obtención de los productos **45** y **53**.



**Reducción de la amida para obtener **45** y **53**:** A una solución de la mezcla (100 mg, 0.22 mmol) en tolueno recién destilado (5.0 mL) se le añadió hidruro de bis(2-metoxietoxi) aluminio y sodio (Red-Al, 60% en peso en tolueno, 0.50 mL) a 0 °C bajo argón. Se retiró el baño de agua helada y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano. Las fases

## EXPERIMENTAL PARTE II

---

---

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice y como fase móvil (Hexanos/AcOEt 7: 3) se obtuvo el compuesto **45** (134 mg, 41%) como un sólido blanco y **53** (53 mg, 16%) como un sólido blanco. pf: 168-170 °C (no recristalizado).

**Compuesto: 53** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.59 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 75.2 (CH), 71.3 (CH), 68.7 (CH), 62.9 (CH), 57.4 (CH<sub>2</sub>), 57.3 (CH), 54.4 (CH), 44.9 (CH), 40.6 (C), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH), 36.8 (CH), 35.5 (C) 35.4 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH<sub>3</sub>).

IR v<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>(ATR): 3283, 2925, 2903, 2846, 2792, 1448, 1375.

ESI-MS 399.3501 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calculado C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO 399.3501 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 400.3

### 9. RERERENCIAS

1. R.A. Shaikh, M. Farooqui, R.H. Satpute, S. Abed *J. drug deliv. ther.* **2018**, 8, 424.
2. A.J. Kochanowska, M.T. Hamann, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4489.
3. J. Soret, N. Bakkour, S. Maire, S. Durand, L. Zekri, M. Gabut, W. Fic, G. Divita, C. Rivalle, D. Dauzonne, C.H. Nguyen, P. Jeanteur, J. Tazi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2005**, 102, 8764.
4. M. Somei, F. Yamada, *Nat. Pinchar. Rep.* **2005**, 22, 73.
5. J. Hofsteenge, D.R. Mueller, T. de Beer, A. Loeffler, W.J. Richter, J.F.G. Vliegthart, *Biochemistry*, **1994**, 33, 13524.
6. S. Biswal, U. Sahoo, S. Sethy, H.K.S. Kumar, M. Banerjee, *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, **2012**, 5, 1.
7. M.I. Gluckman, T. Baum, *Psychopharm*, **1969**, 169.
8. B.B. Aggarwal, H. Ichikawa, *Cell Cycle*, **2005**, 4, 1201.
9. H. Takayama, M. Maeda, S. Ohbayashi, M. Kitajima, S.I. Sakai, N. Aimi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9337.
10. Lalit Malkania, For the Partial Fulfilment of the Degree of Masters of Sciences (Chemistry), Lovely professional university **2017**.
11. G.A. Meshram, V.D. Patil, A. Harikrishnan, J. Selvakumar, E. Gnanamani, S. Bhattacharya, C.R. Ramanathan, *New J. Chem.* **2013**, 37, 563.
12. a) E.L. Armstrong, H.K. Grover, M.A. Kerr, *J. Org.Chem.* **2013**, 78, 10534. b) S.R. Mendes, S. Thurow, M.P. Fortes, F. Penteado, F.E.J. Lenardao, D. Alves, G. Perin, R.G. Jacob. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5402. c) Z.N. Siddiqui, *S.C.R. Tarannum. Chimie.* **2013**, 16, 829. d) V.J. Rani, K.V. Vani, C.V. Rao. *Synth. Commun.* 2012, 42, 2048. e) B.P. Bandgar, A.V. Patil, V.T. Kamble. *ARKIVOC.* **2007**, 16, 252. f) K. Singh, S. Sharma, A. Sharma. *J. Mol. Cat. A.* **2011**, 347, 34. g) C.J. Magesh, R. Nagarajan, M. Karthik, P.T. Perumal, *App. Cat. A.* **2004**, 266, 1. h) Z.H. Ma, H.B. Han, Z.B. Zhou, J. Nie. *J. Mol. Cat.* **2009**, 311, 46. i) H. Veisi, A. Sedrpoushan, M.A. Zolfigol, F. Mohanazadeh, *J. Heterocycl.* **2011**, 48, 1448.

## REFERENCIAS

---

13. a) M. Zahran, Y. Abdin, H. Salama. *ARKIVOC*. **2009**, 11, 256 b) B. Das, R. Pal, J. Banerjee, C. Ramesh, G. Mahender, K. Venkateswarlu. *IJC-B*. **2005**, 44, 327.
14. S.S. Sonar, S.A. Sadaphal, A.H. Ktegaonkar, R.U. Pokalwar, B.B. Shinegate, M.S. Bull. Shingare. *Koarean. Chem. Soc.* **2009**, 30, 825.
15. a) P. I. Dalko, L. Moisan. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726. b) P. I. Dalko, L. Moisan. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
16. B. Fubini, C. O. Arean, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 373.
17. a) M. De P. Andreini, M. I. Chataigner, *Catal. Commun.* **2015**, 63, 15. b) E. Demircan, S. Eymur, A. S. Demir, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2014**, 25, 443. d) C. Yeung, R. Ziegler, J. Porco, E. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13614.
18. a) K. A. Ahrendt, C.J. Borths, D. W. C. Mac Millan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
19. B. Fubini, C. O. Arean, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 373; b) B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
20. D. W. C. Mac Millan, *Nature*, **2008**, 455, 304.
21. J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.
22. Rosario Fernández Fernández, La catálisis asimétrica en el marco de la química sostenible del siglo XXI, Real Academia Sevillana de Ciencias de Sevilla. [Archivo PDF]. Recuperado de [http://www.rasc.es/assets/rosario\\_fernandez\\_discurso.pdf](http://www.rasc.es/assets/rosario_fernandez_discurso.pdf).
23. a) H. Brunner, B. Kimel, *Monatsh. Chem.* **1996**, 127, 1063; b) D. M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13097.
24. Y. Takemoto. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299.
25. S.J. Connon, *Org. chem, Eur. J.* **2006**, 12, 5419.
26. G. Dessole, R. Herrera, P.A. Ricci, *Syn. lett.* **2004**, 23, 74.
27. Y. Gao, D. M. Du, *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, 24, 1312.
28. Y. Fan, R. K. Steven, *Org. Lett.* **2016**, 18, 188.
29. Y. Fan, R. K. Steven, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 13288.

## REFERENCIAS

---

30. S. K. Rebekka, C.R. Kennedy, M. H. Alan, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 12299.
31. Y. Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8156.
32. T.J.K. Gibbs, N.C.O. Tomkinson, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 4043.
33. R. Mohan, N. Kalla, J. V. John, H. Park, I. Kim, *Catal. Commun.* **2014**, 57, 55.
34. S.N. Handy, M. Westbrook, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4969.
35. X. Liu, S. Ma, H. T Patrick. *Org. Lett.* **2019**, 21, 9212.
36. Y. Fu, Z. Lu, K. Fang, X. He, H. Xu, Y. Hu, *RSC Adv.* **2020**, 10, 10848.
37. N. K. Mohan, S.H. Sung, Kim, *ACS Omega*, **2018**, 3, 2242.
38. J. A. Rivas Loaiza, C. E. Reyes Escobedo, Y. López, S. Rojas Lima, J. P. García Merinos, H. López Ruiz, *Lett. Org. Chem.* **2019**, 16, 959.
39. X. Mi, S. Luo, J. He, J. P. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4567.
40. J. Banerji, M. Kumar, S. Sarkar, *Indian J. Chem.* **1983**, 22B, 27.
41. M. Xia, S. H. Wang, W. B. Yuan, *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3175.
42. G. Babu, N. Sridhar, P. T. Perumal, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1609.
43. X. L. Feng, C. J. Guan, C. X. J. Zhao, *Chem. Res.* **2003**, 744.
44. X. L. Feng, Y. Zhang, Z. H. Lin, C. X. Zhao, T. Chow, *Heterocycl. Commun.* **2005**, 11, 427.
45. Y. H. Hui, Y. C. Chen, H.W. Gong, Z. F. Xie, *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 163.
46. Y. L. Zheng, Z. M. Hong, H. Chen, T. X. Hao, M. Qi, C. Xin, Q. S. Xiao, *Synthesis*, **2013**, 45, 1667.
47. N. Helmi, N. Kari, K. Andreas, K. Erich, P. Paavo, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 20, 6995.
48. L. Rusong, L. Tuomo, T. Liyan, N. Tapio, L. K. Maija, Z. Baofu, W. Honghai, P. Antti, Z. Xuelian, *Lett. Drug Des. Discov.* **2013**, 10 (7), 640.
49. A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9 (2), 407.
50. M. Esmailpour, B. Akhlaghinia, R. Jahanshahi, *J. Chem. Sci.* **2017**, 129, 313.
51. M. Bijeta, G. Pranab, *Chemistry Select.* **2021**, 6, 68.

## REFERENCIAS

---

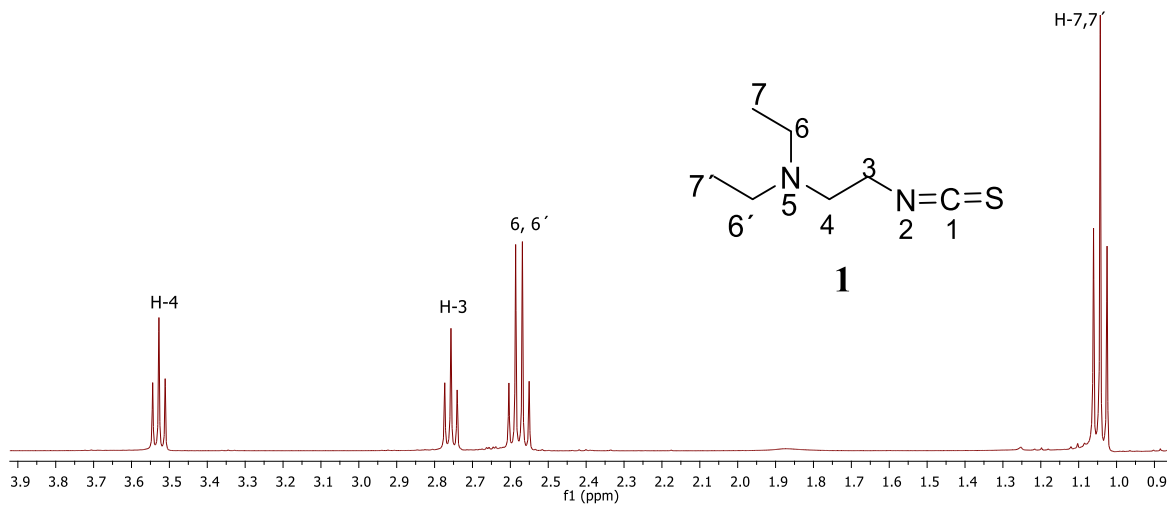
52. M. Shiri, M. A. Zolfigol, H. G. Kruger, Z. Tanbakouchian, *Chem. Rev.* **2010**, 110 (4), 2250.
53. W. Xie, K. Bloomfield, Y. Jin, N. Donley, *Synlett*, Detroit, **1999**, 4, 498.
54. Naeimi, H.; Rabiei, K. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, 95 (7), 1102.
55. Santhisudha, S.; Jayaprakash, S. H.; Siva P. S.; Selvarajan E. M. V.; Suresh R. C. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, 27, 16.
56. Ahmed, K. M.; Naseer, A. K.; Reddy K. S.; Srikanth, Y. V. V. S.; Pranay-Kumar, K. A. K.; Murthy, U. S. N. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2009**, 24(2), 559.
57. Sutapa, R.; Rahul, G.; Madhumita, M.; Churala P.; Arumugam, M.; Joydeep M.; Parasuraman, *J. Med. Chem. Res.* **2013**, 23, 1371.
58. Dolan, N.; Gavin, D. P.; Eshwika, A.; Kavanagh, K.; McGinley, J.; Stephens, J. C. *Bioorganic. Med. Chem.* **2015**, 6, 630.
59. Freire, R.; González, A. G.; Suárez, E. *Tetrahedron.* **1970**, 26, 3233.
60. Chakravarty, A. K.; Dhar, T. K.; Pakrashi, S. O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3875.
61. a) Friedman, M. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, 63, 3323. b) Heretsch, P.; Giannis, A. *The Alkaloids*, 1st ed.; Elsevier Inc., **2015**, 74, 201. c) Al Sinani, S. S. S.; Eltayeb, E. A. S. *S. Afr. J. Bot.* **2017**, 112, 253.
62. (a) Yuan, B.; Byrnes, D.; Giurleo, D.; Villani, T.; Simon, J. E.; Wu, Q. *J. Food Drug Anal.* **2018**, 26, 751. (b) Milner, S. E.; Brunton, N. P.; Jones, P. W.; O' Brien, N. M.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 3454. (c) Ikeda, T.; Tsumagari, H.; Honbu, T.; Nohara, T. *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, 26, 1198.
63. Wu, J.-J.; Shi, Y., Tian, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1215.
64. Wu, J.-J.; Gao, R.; Shi, Y., Tian, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6639.
65. Zhang, Z.; Giampa, G.M.; Draghici, C.; Huang, Q.; Brewer, M. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2100.
66. Zhang, Z-D.; Shi, Y.; Wu, J-J.; Lin, J-R.; Tian, W-S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3038.
67. Barton, D. H. R.; Kulkarni, Y. D.; Sammes, P. G. *J. Chem. Soc.* **1971**, 1149.
68. (a) Brown, H. C.; Choi, Y. M.; Narasimhan, S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3153. (b) Hercouet, M. B.; Le Corre, M. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1579.

## REFERENCIAS

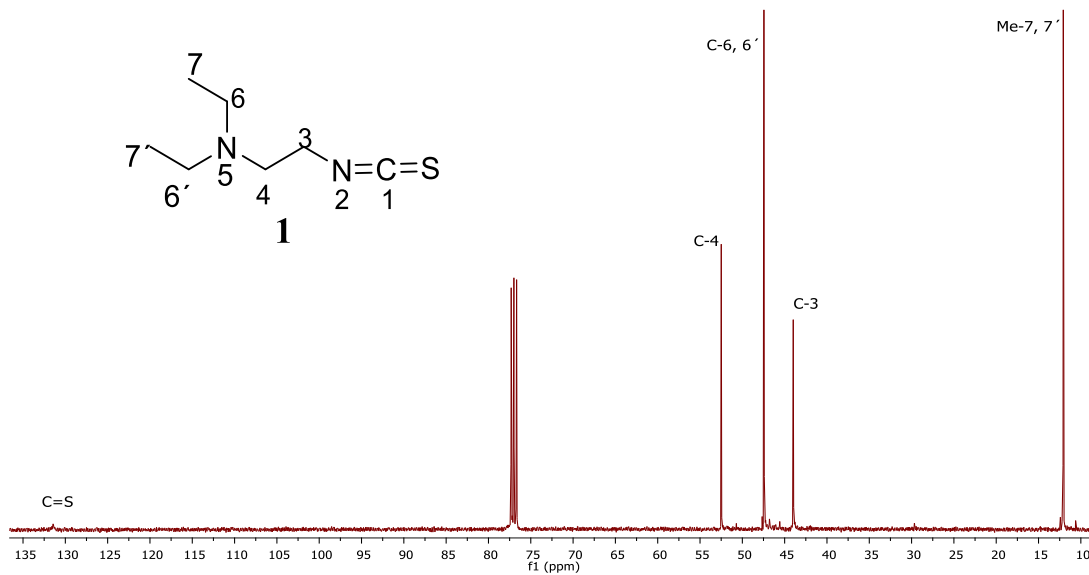
---

69. Hutchins, R. O.; Su, W.-Y.; Sivakumar, R.; Cistone, F.; Stercho, Y. P. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3412.
70. Brown, H. C.; Kanth, J. V. B.; Dalvi, P. V.; Zaidlewicz, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4655.
71. Collins, C. J.; Lanz, M.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2574.
72. Pelter, A.; Smith, K. *Comprehensive Organic Chemistry*; Nedville, J. D., Ed.; Pergamon: Oxd, **1979**; Volumen 3, Chapter 14.2, 695.

## I.10. ANEXO PARTE I



**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de **1** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



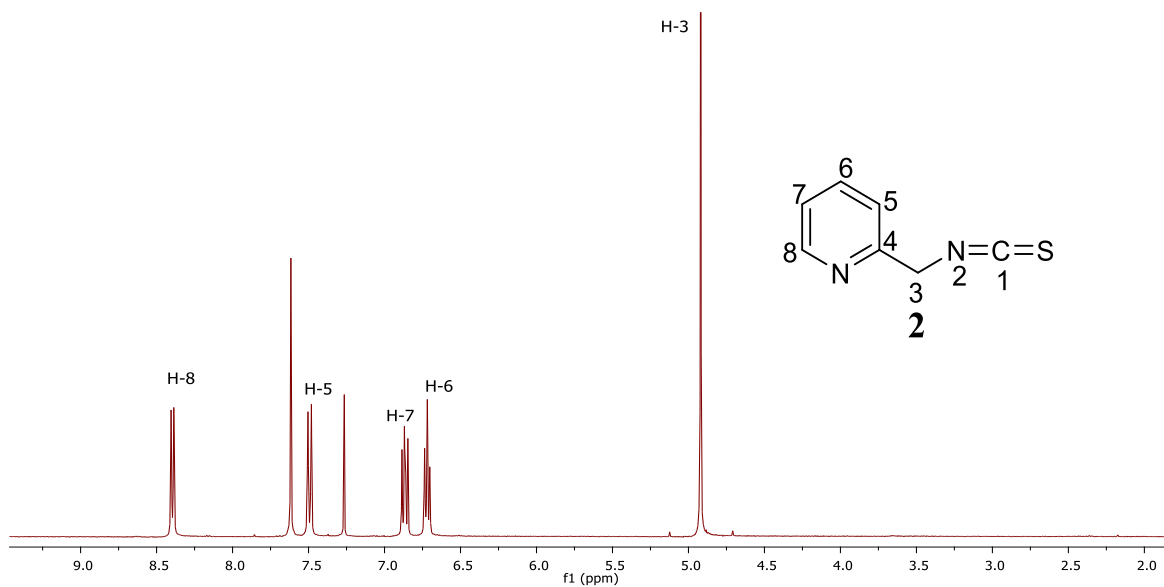


Figura 23. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de **2** en  $\text{CDCl}_3$ .

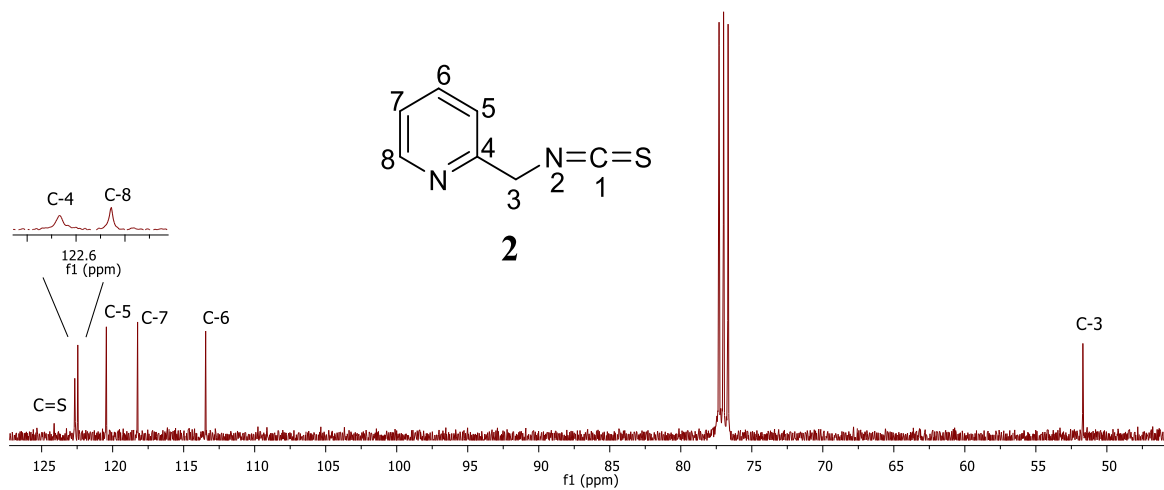


Figura 24. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **2** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

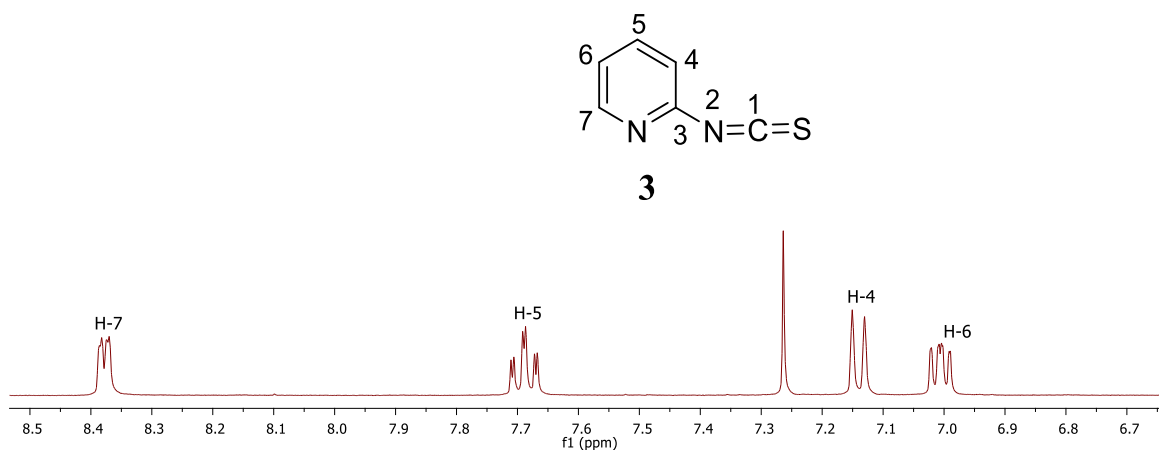


Figura 25. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de **3** en  $\text{CDCl}_3$ .

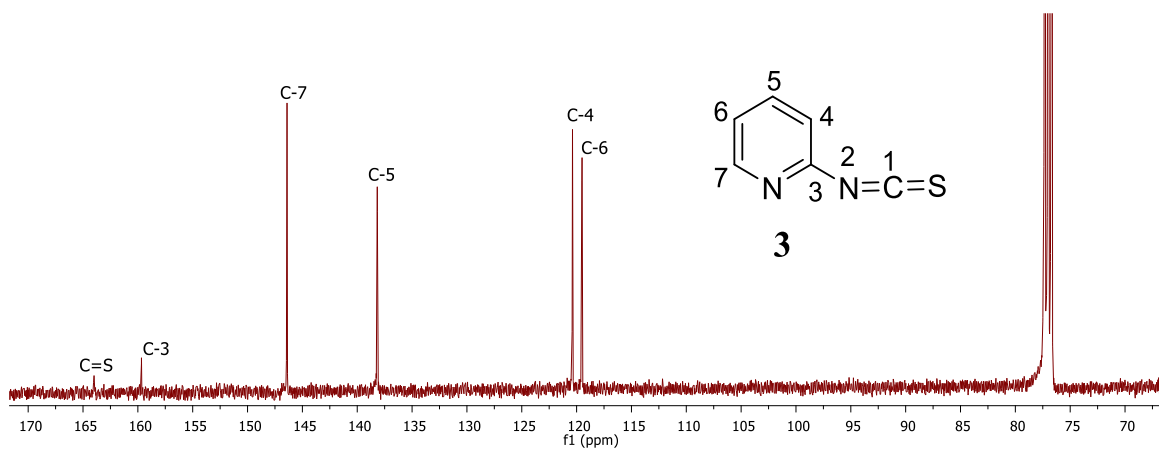
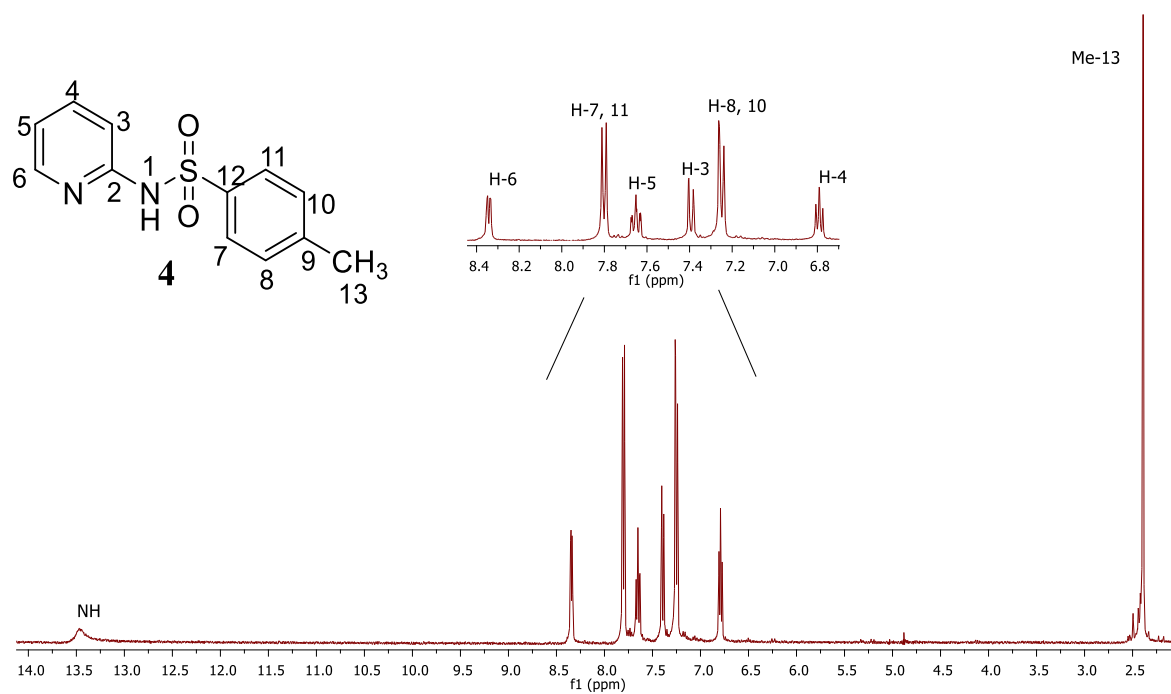


Figura 26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **3** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de **4** en  $\text{CDCl}_3$ .

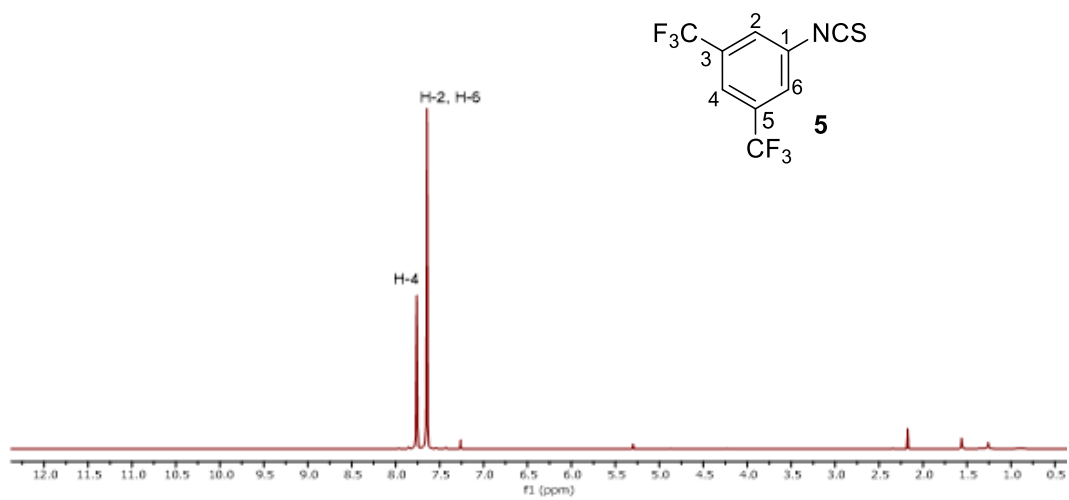


Figura 28. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de **5** en  $\text{CDCl}_3$ .

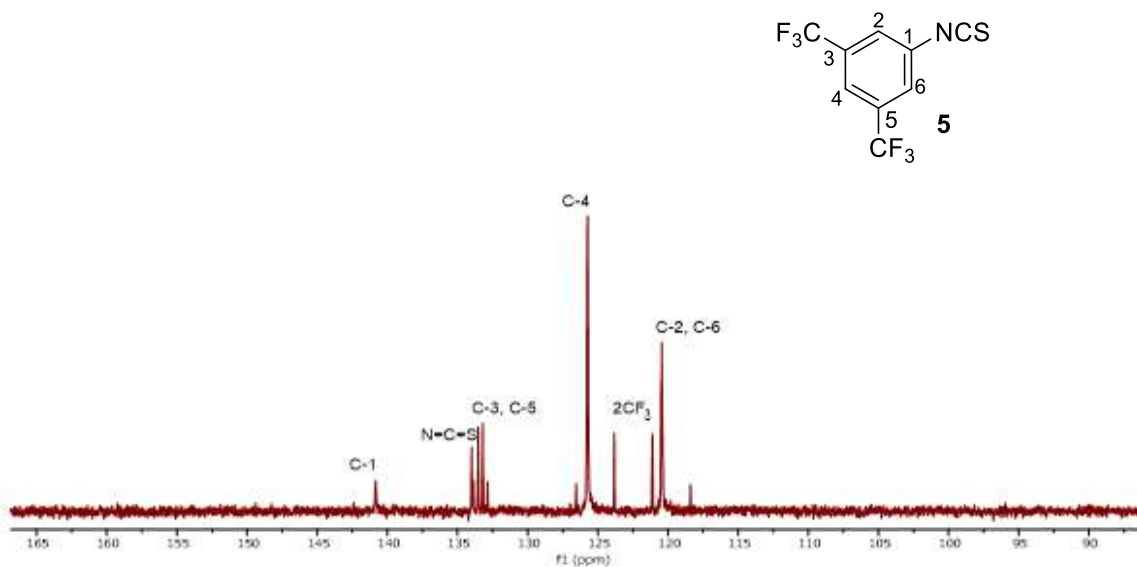


Figura 29. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **5** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

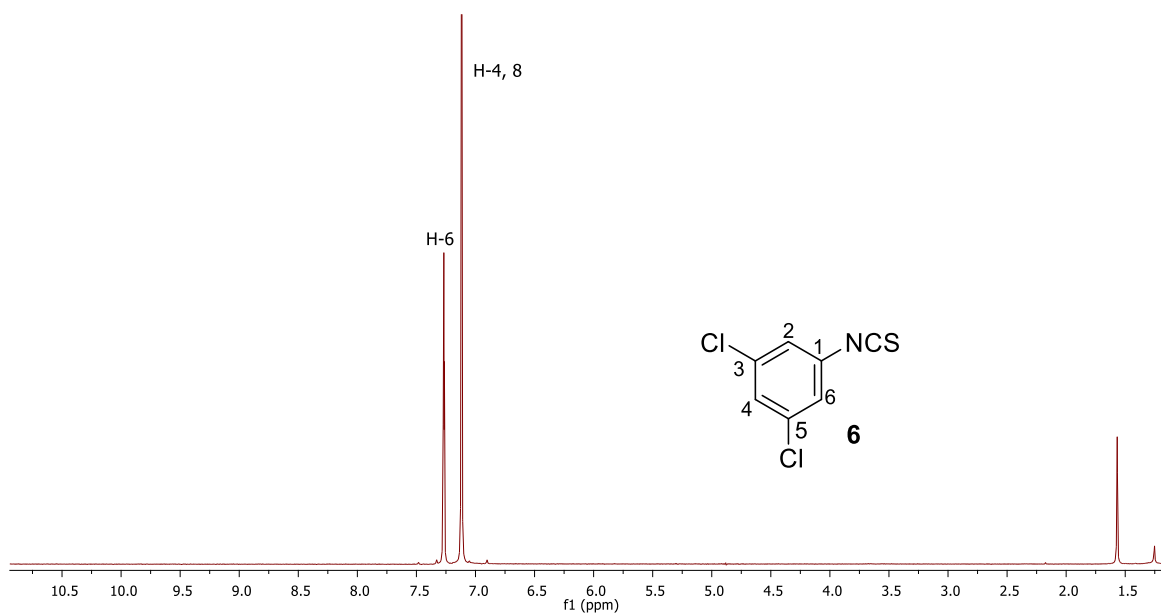


Figura 30. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de **6** en  $\text{CDCl}_3$ .

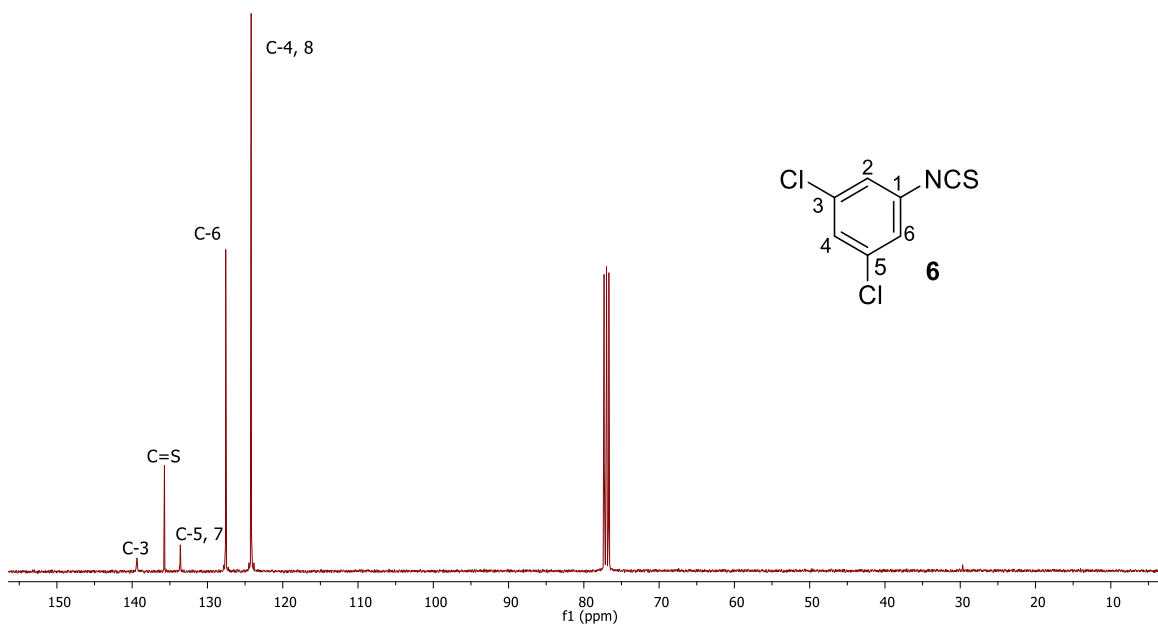


Figura 31. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **6** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

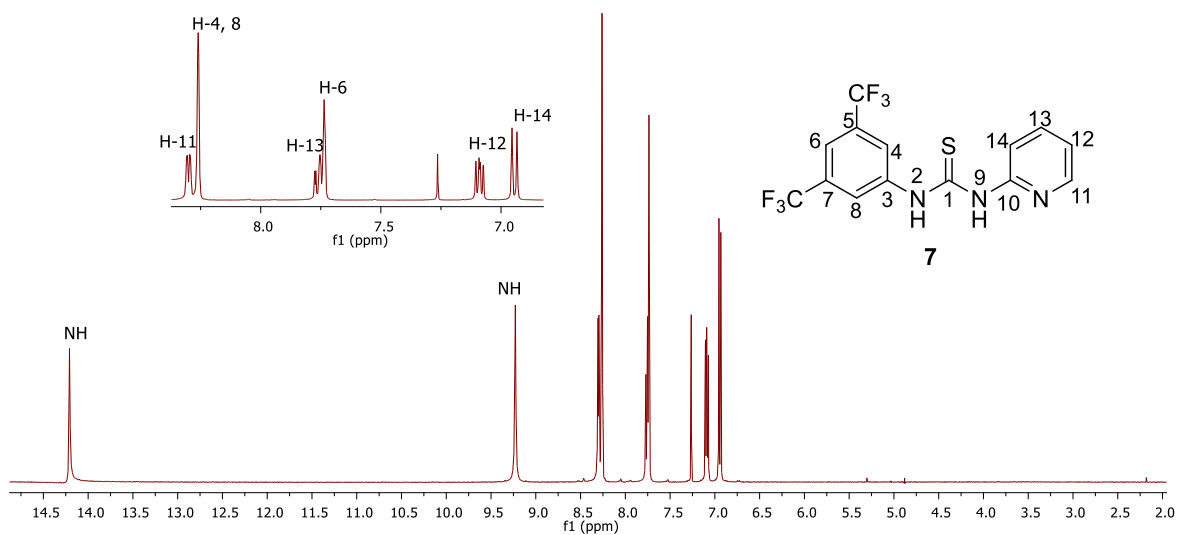


Figura 32. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de **7** en  $\text{CDCl}_3$ .

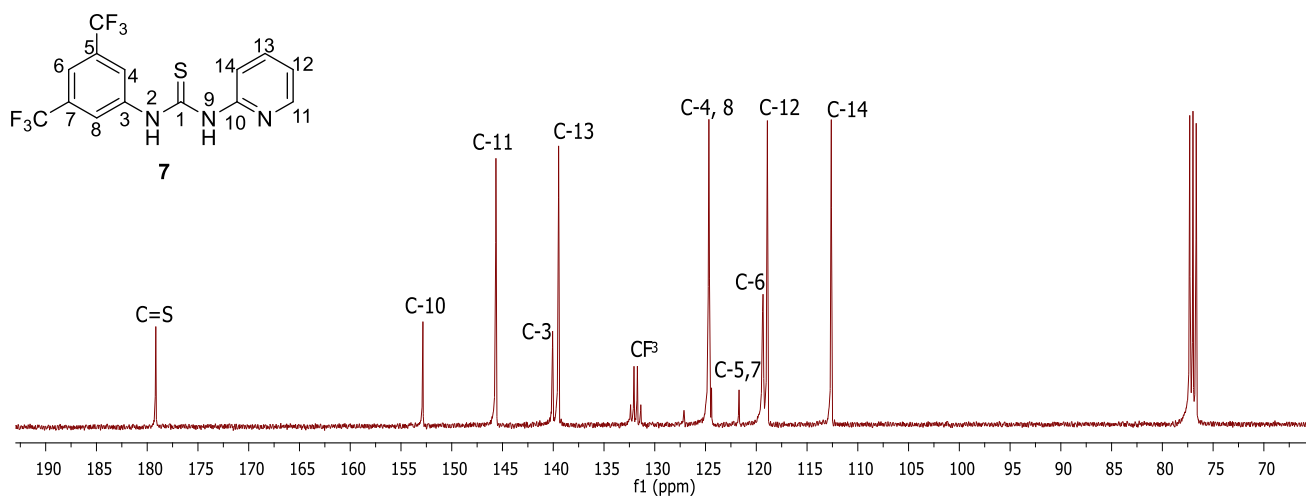


Figura 33. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **7** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

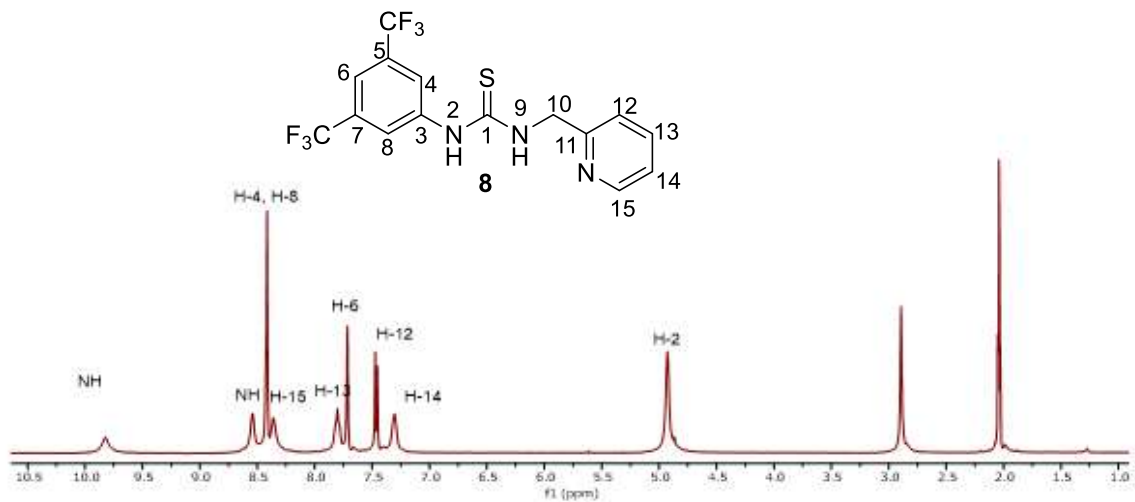


Figura 34. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de **8** en  $\text{CDCl}_3$ .

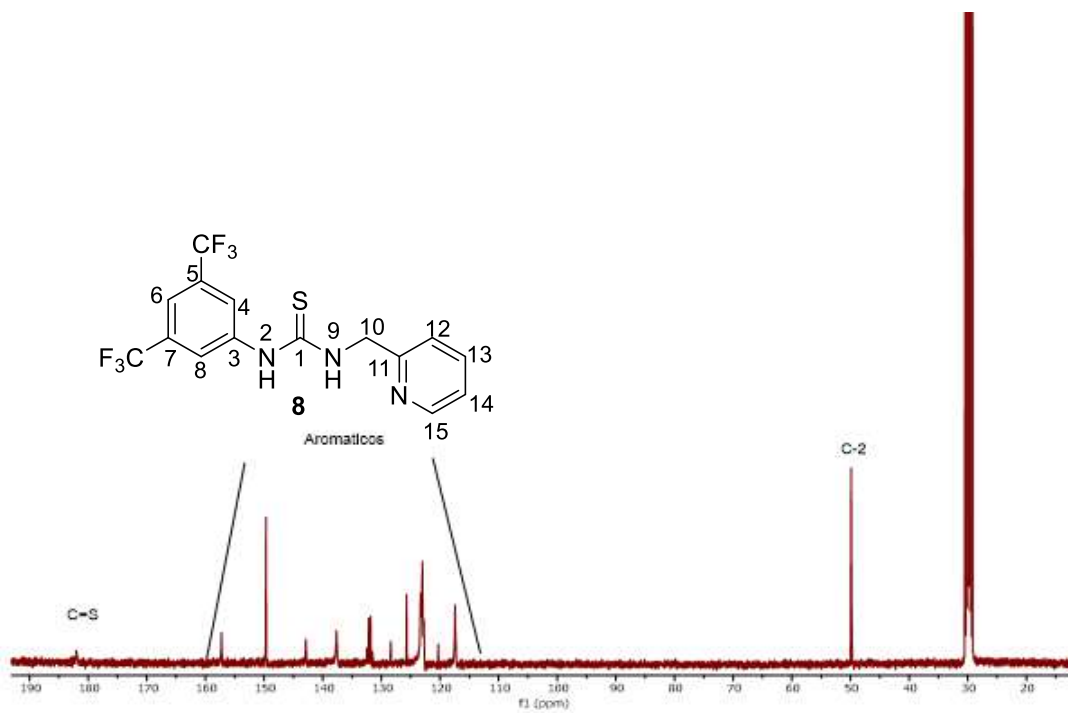
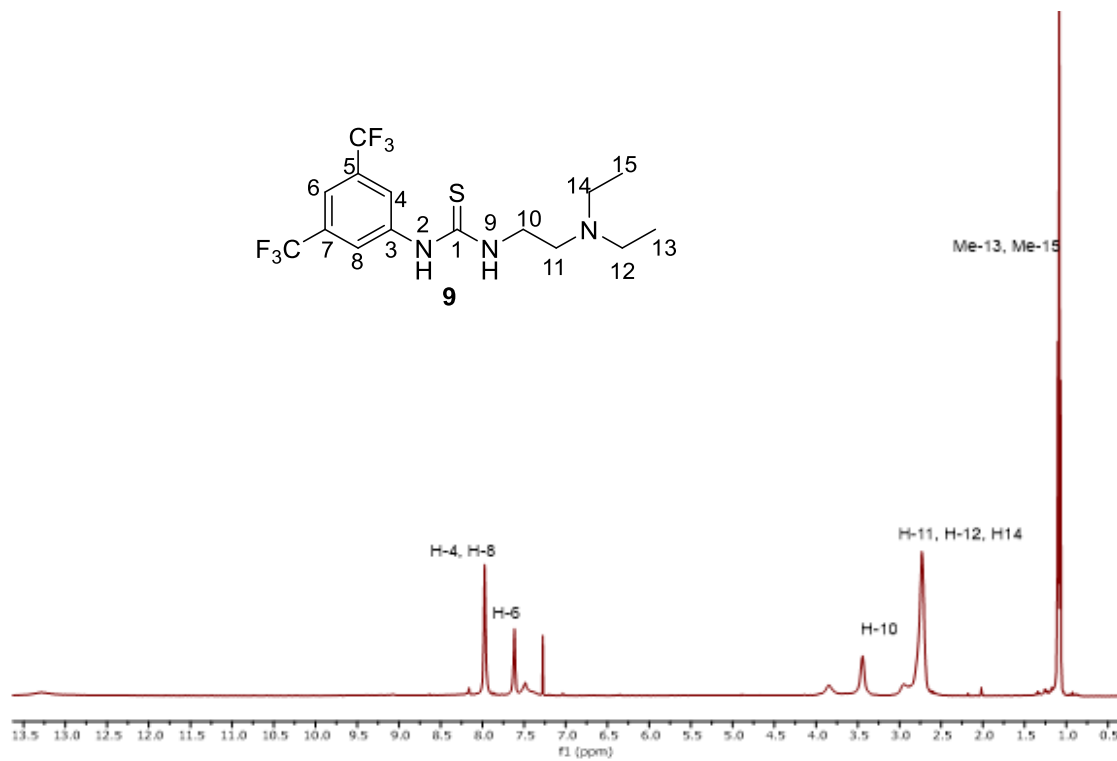
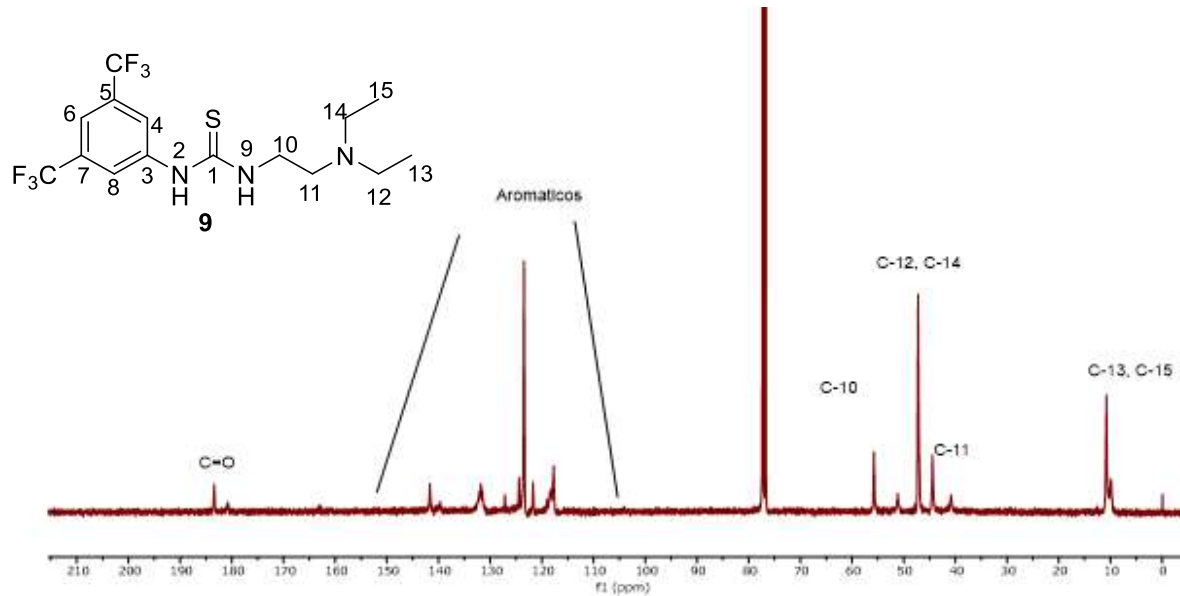


Figura 35. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **8** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de **9** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **9** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



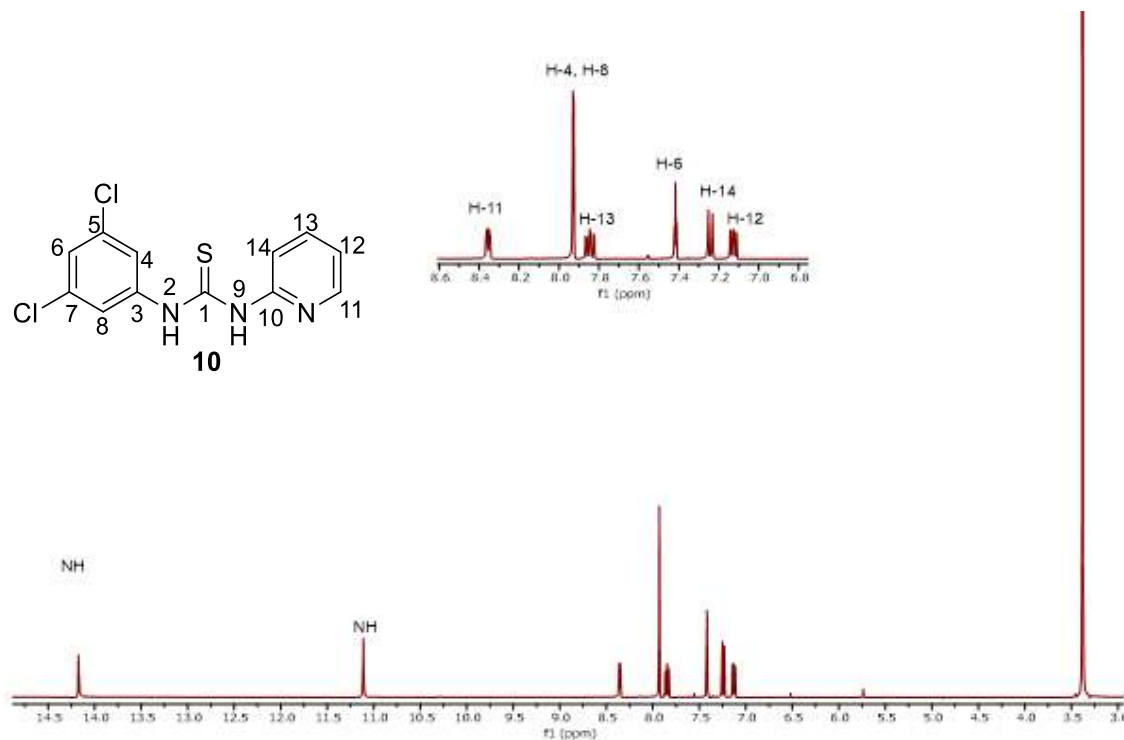


Figura 38. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de **10** en  $\text{DMSO-d}_6$ .

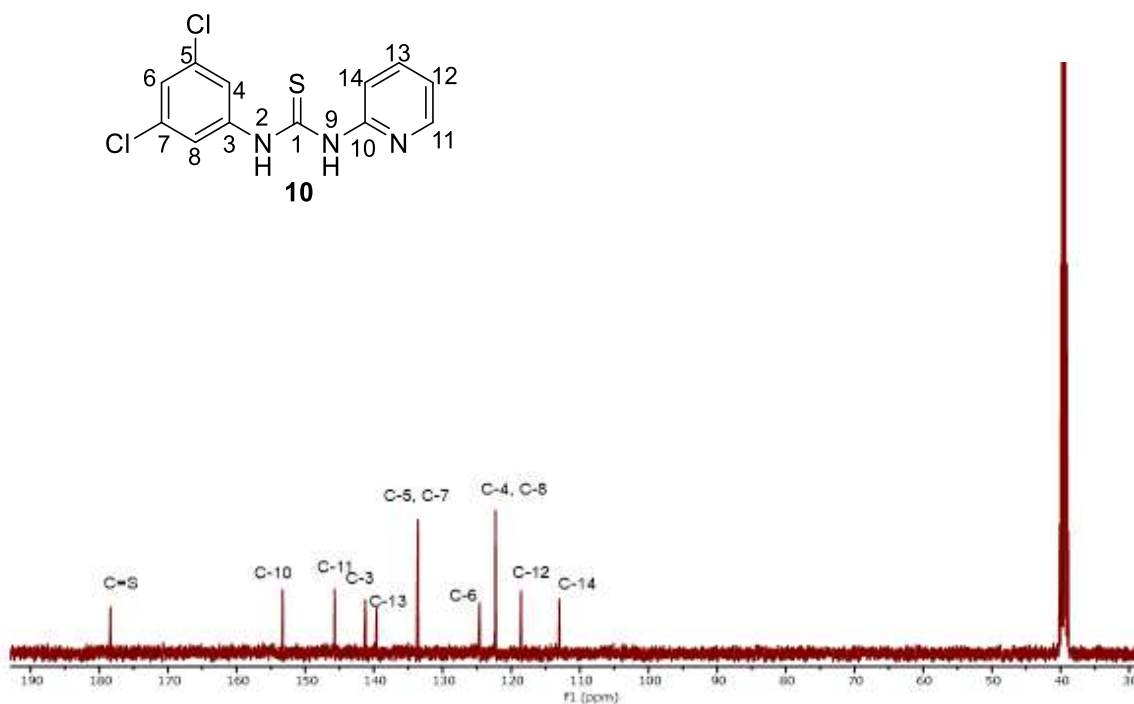


Figura 39. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **10** a 100 MHz en  $\text{DMSO-d}_6$ .

# ANEXO PARTE I

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Data: 6\_STE-9113\_JA-04

Sample Name: Dra Ylenia Lopez / Operator: Carmen Garcia

Description:

Ionization Mode: ESI+

History: Determine intz[Peak Detect[Centroid,30,Area]];Correct Base[ ];Smooth[0];Correct Base[6.0%];Average[MS]

Acquired: 3/1/2022 2:09:12 PM

Operator: AccuTOF

Mass Calibration data: cal-PEG-600-nuevo

Created: 3/2/2022 2:18:49 PM

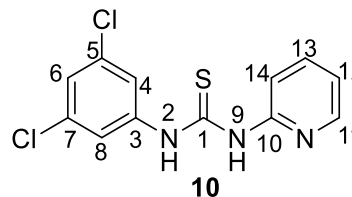
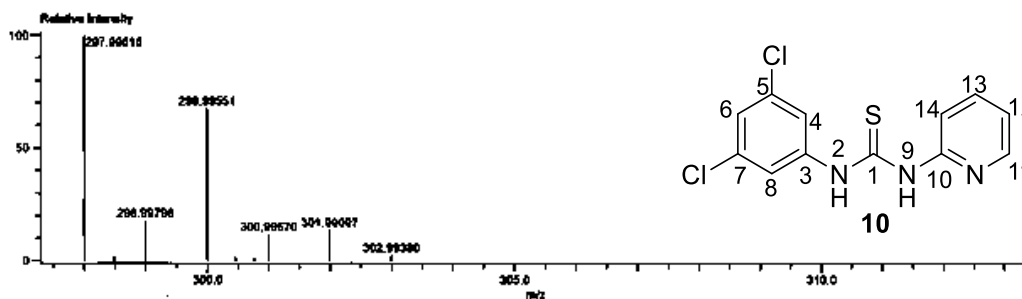
Created by: AccuTOF

Charge number: 1

Tolerance: 2.00(mmu)

Unsaturation Number: 0.0 - 15.0 (Fraction: Both)

Element: <sup>12</sup>C: 0.31, <sup>1</sup>H: 0.60, <sup>35</sup>Cl: 0.2, <sup>14</sup>N: 0.3, <sup>32</sup>S: 0.1



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
297.99616	39560.15	297.99725	-1.09	-3.65	<sup>12</sup> C <sub>12</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>	9.8



Figura 40. Espectrometría de masas del compuesto 10.

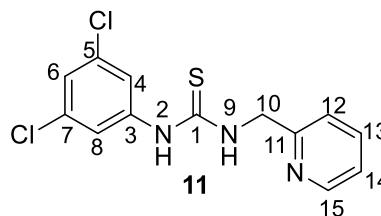
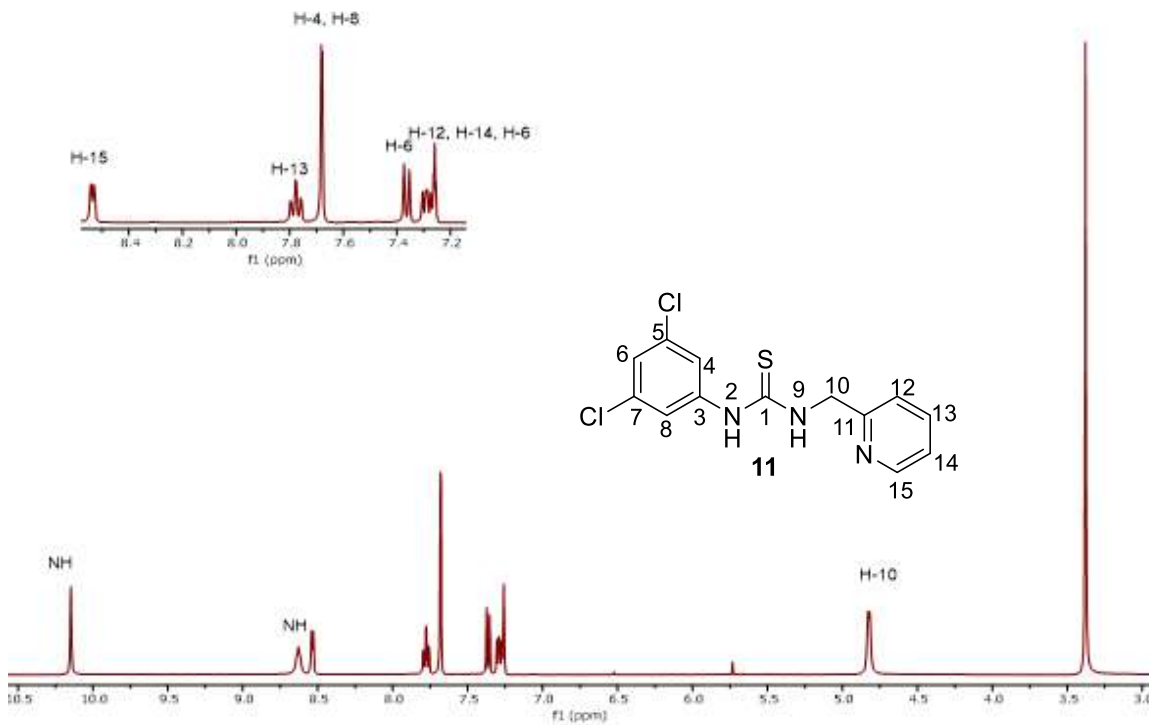


Figura 41. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) de 11 en DMSO-d<sub>6</sub>.

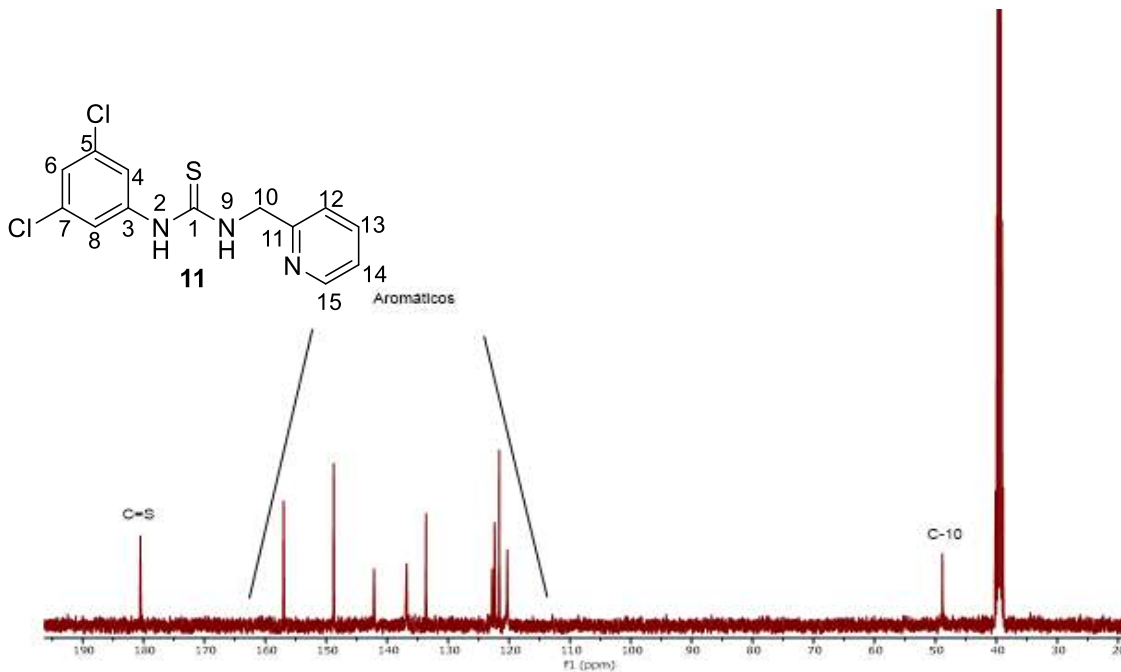


Figura 42. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **11** a 100 MHz en DMSO- $d_6$ .

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Date: 12\_STE-8124\_LA-06

Sample Name: Dra Ylana Lopez / Operator: Carmen Garcia

Description:

Ionization Mode: ESI+

History: Determine m/z (Peak Detect); Centroid; 30 Area; Correct Base; 5 Smooth; 5; Correct Base; 5.0%; Average; MS...

Acquired: 3/15/2022 2:03:30 PM

Operator: AccuTOF

Mass Calibration data: cal-PEG-600-nuevo

Created: 3/15/2022 2:51:26 PM

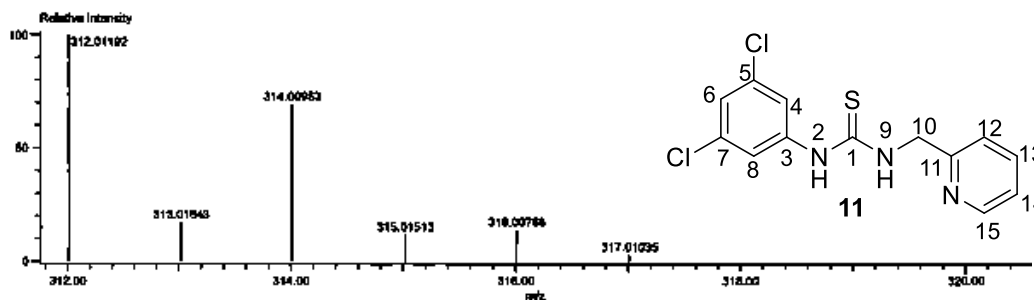
Created by: AccuTOF

Charge number: 1

Tolerance: 3.00 (mmu)

Unsaturation Number: 0.0 .. 50.0 (Fraction: Both)

Element:  $^{13}\text{C}$ : 0 .. 13,  $^1\text{H}$ : 0 .. 100,  $^{35}\text{Cl}$ : 1 .. 2,  $^{14}\text{N}$ : 1 .. 3,  $^{32}\text{S}$ : 0 .. 2



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
312.01192	59265.2%	312.01290	-0.98	-3.13	$^{13}\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$	8.5



Figura 43. Espectrometría de masas del compuesto **11**.

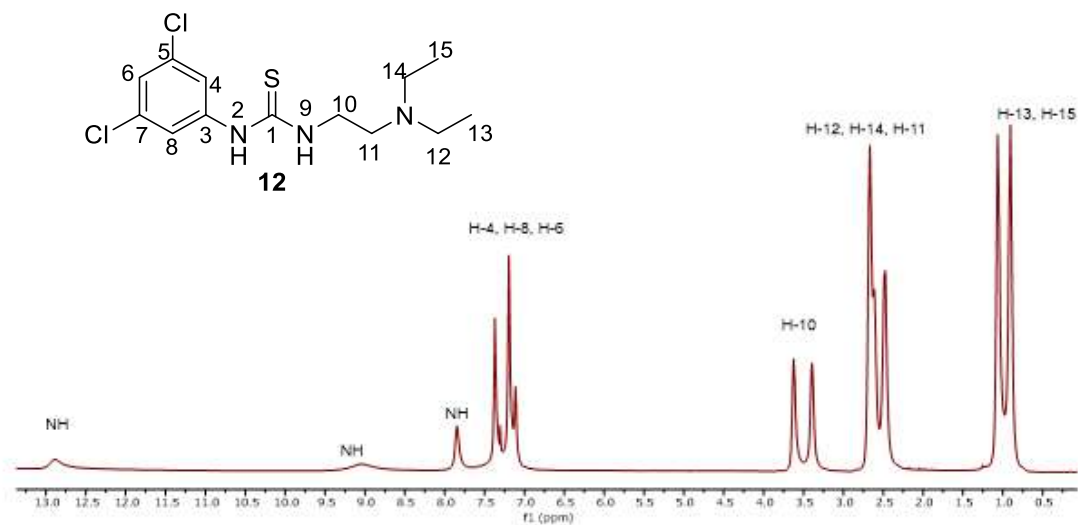


Figura 44. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de **12** en  $\text{CDCl}_3$ .

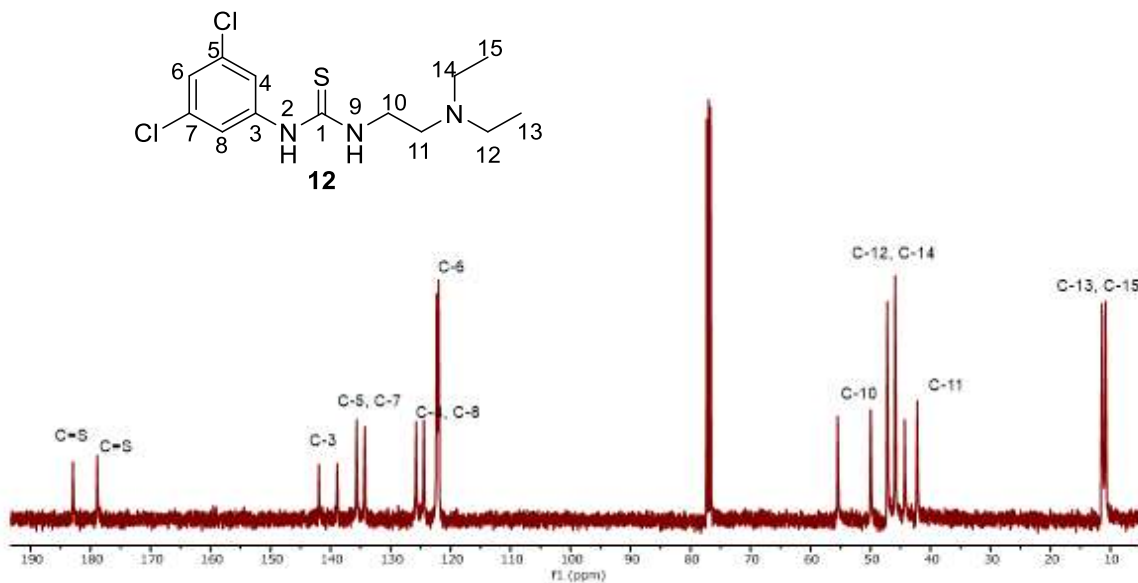


Figura 45. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **12** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

# ANEXO PARTE I

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROSCOPÍA DE MASAS

Data: 10\_STE-9111\_JA-82  
Sample Name: Dra Ylana Lopez / Operator: Carmen Garcia  
Description:  
Ionization Mode: ESI+  
History: Determine m/z (Peak Detect (Centroid, 30, Area), Correct Base (Smooth (5)), Correct Base (5.0%), Average (MS)...

Acquired: 3/17/2022 2:16:12 PM  
Operator: AccuTOF  
Mass Calibration data: cal-PEG-600-nuevo  
Created: 3/22/2022 2:28:15 PM  
Created by: AccuTOF

Charge number: 1  
Tolerance: 2.00 (mmu)  
Element: <sup>12</sup>C: 0.0... 3%, <sup>1</sup>H: 0.0... 60%, <sup>35</sup>Cl: 0.0... 2%, <sup>14</sup>N: 0.0... 3%, <sup>32</sup>S: 0.0... 1%

Unsaturation Number: 0.9... 15.0 (Fraction, Both)

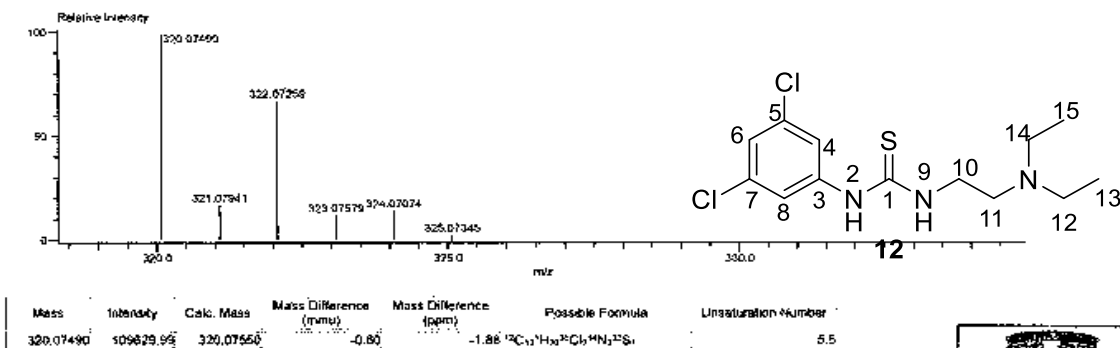


Figura 46. Espectrometría de masas del compuesto 12.

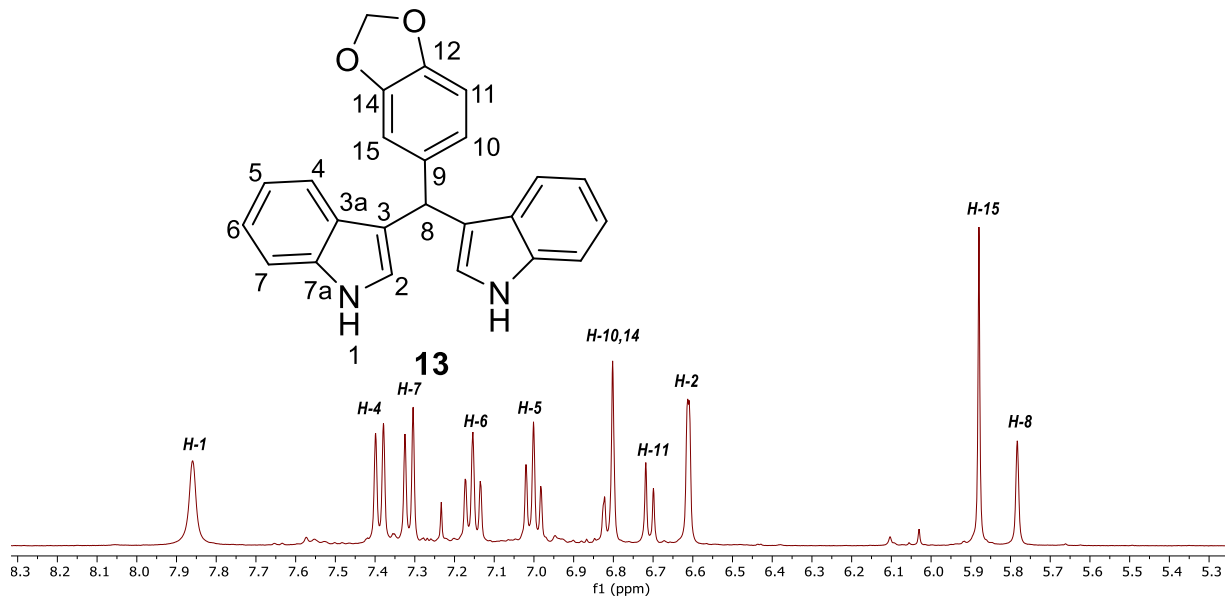
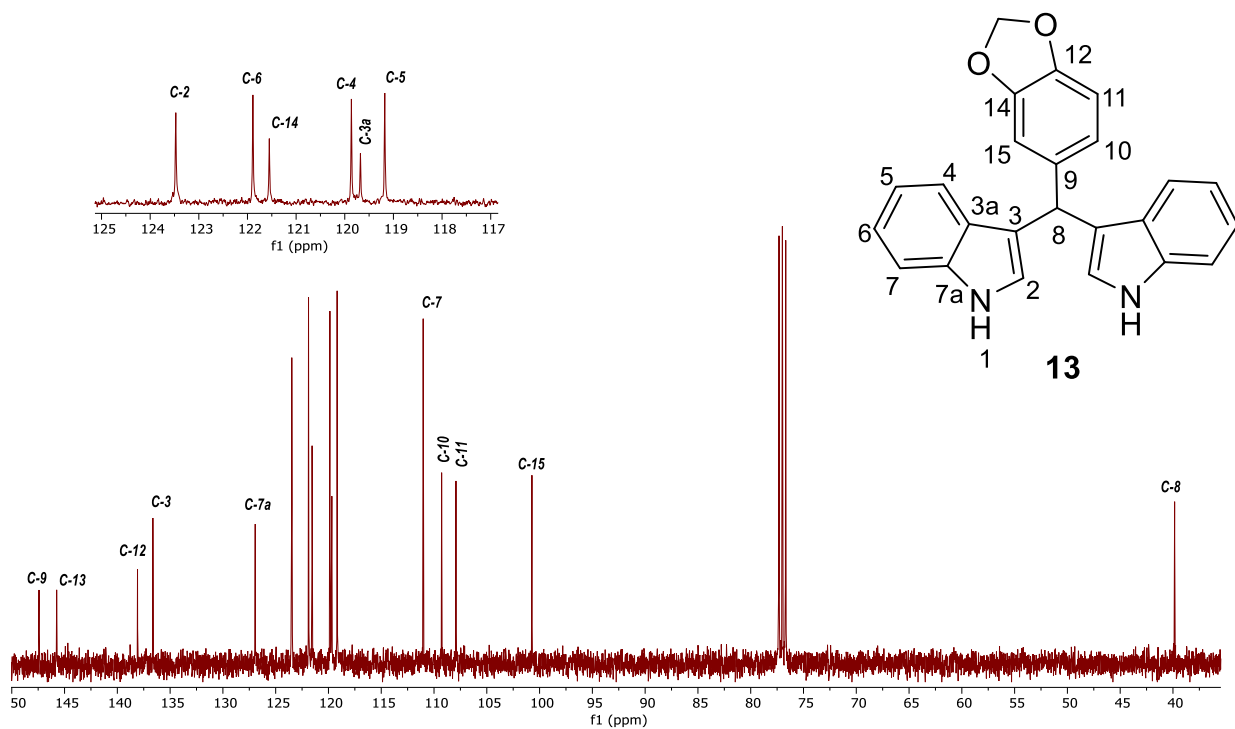
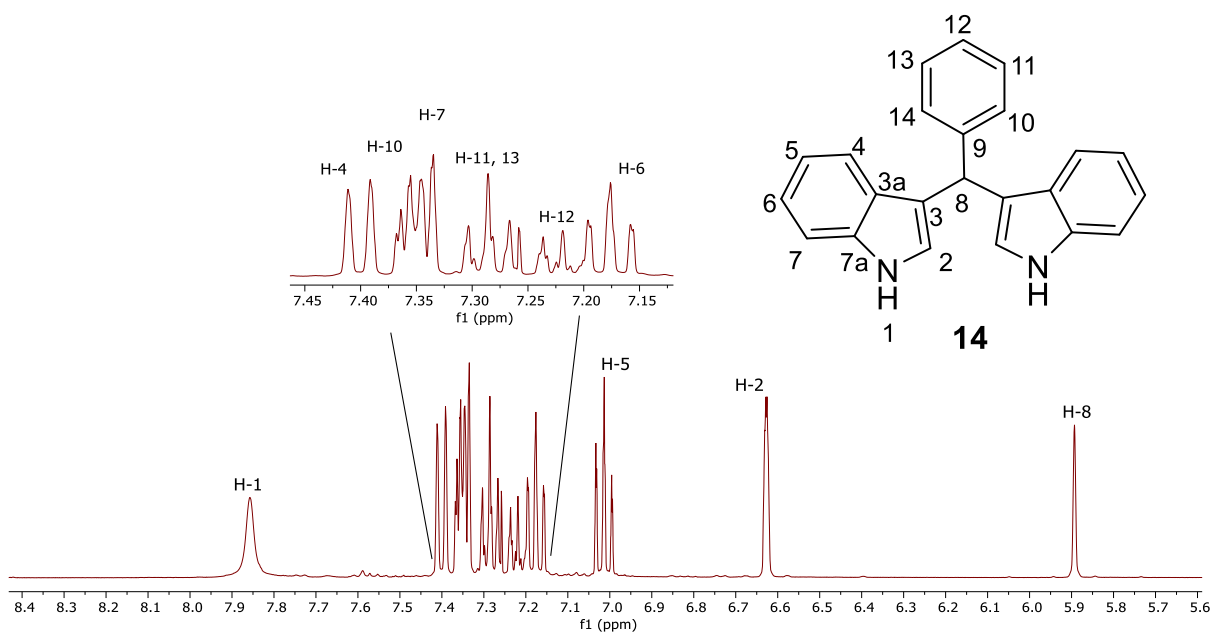


Figura 47. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto 13 a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **13** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **14** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

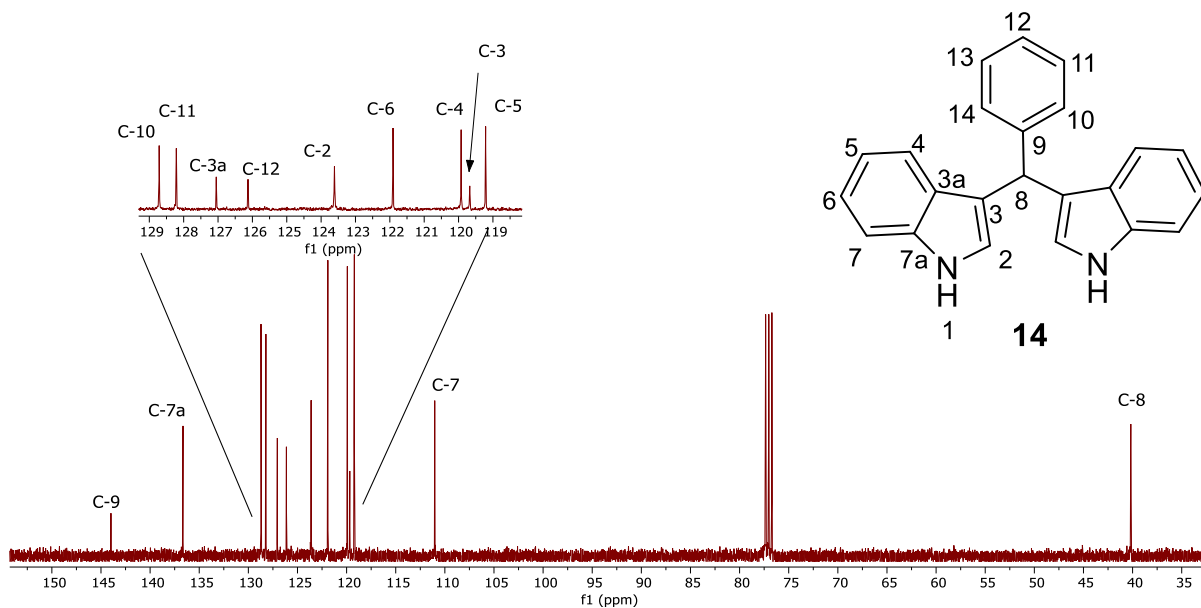


Figura 50. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **14** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

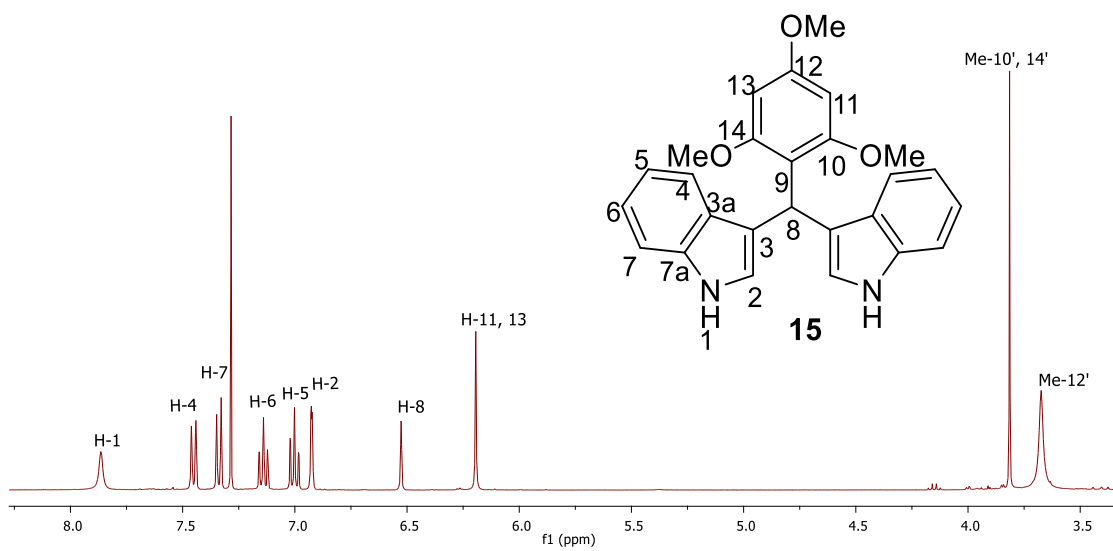


Figura 51. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **15** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

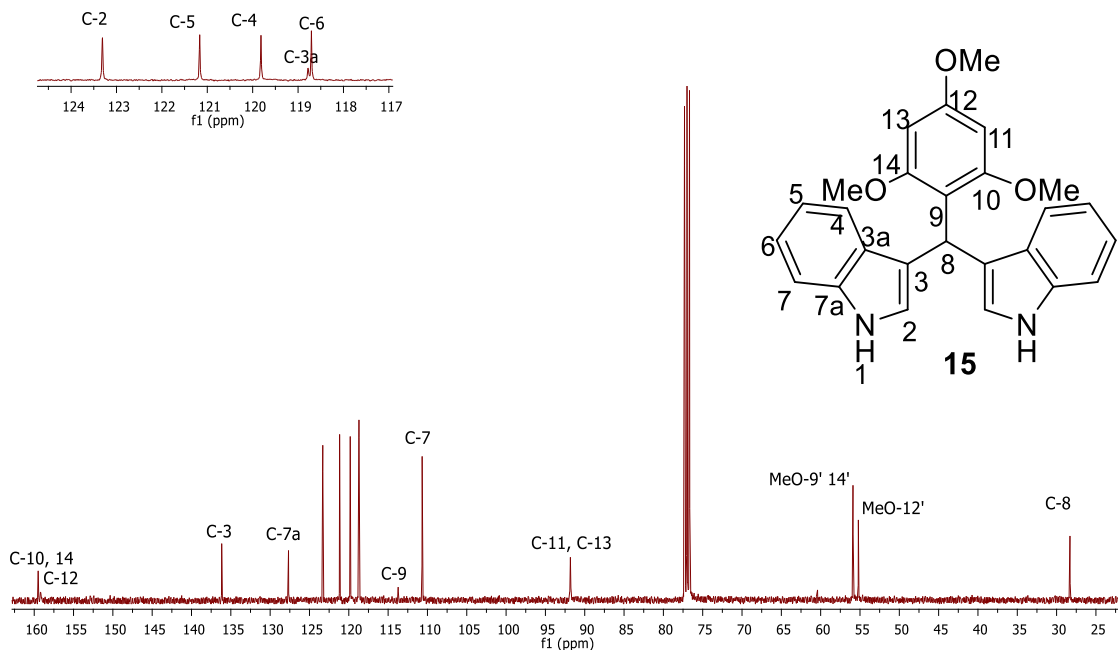


Figura 52. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **15** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

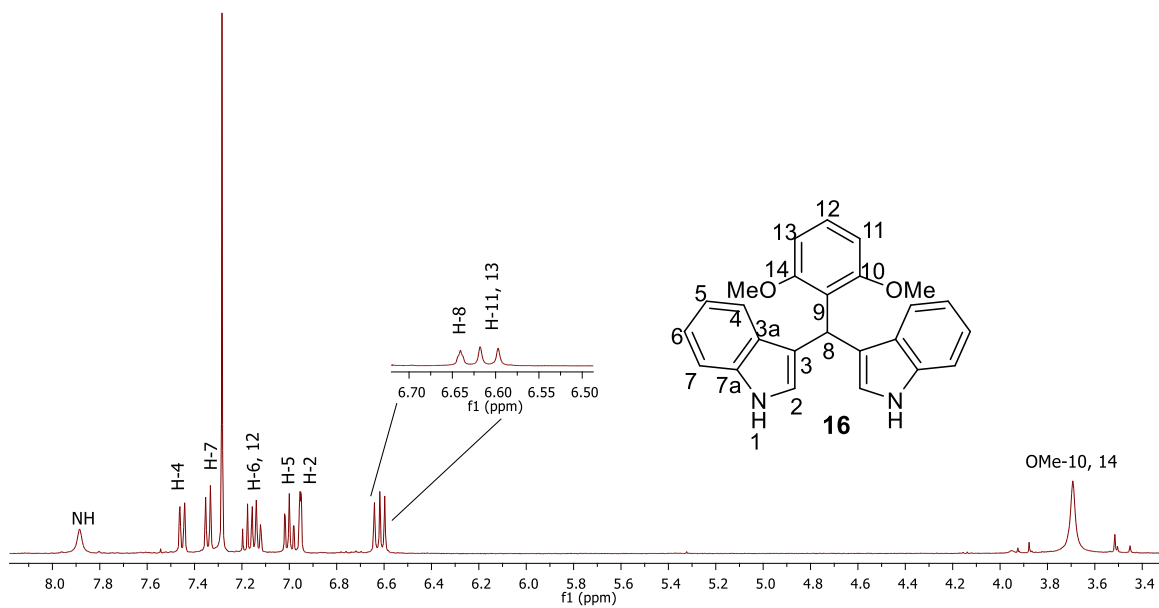


Figura 53. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **16** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



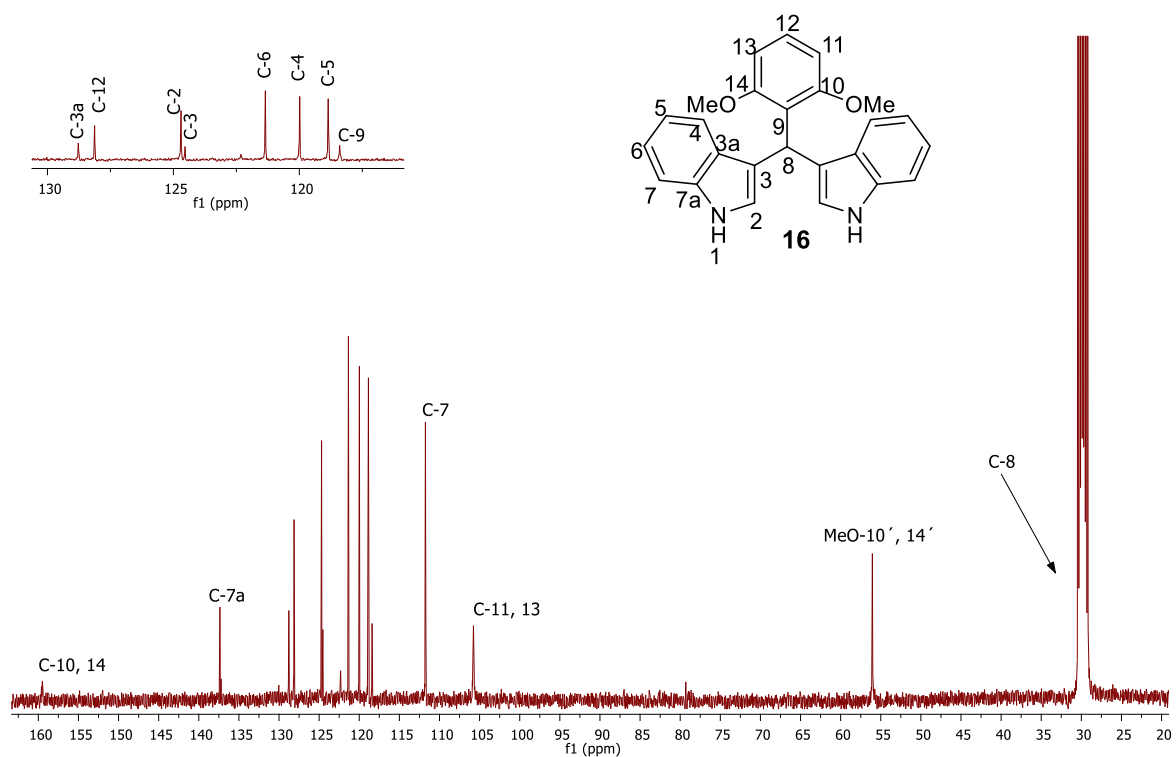


Figura 54. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **16** a 100 MHz en Acetona- $d_6$ .

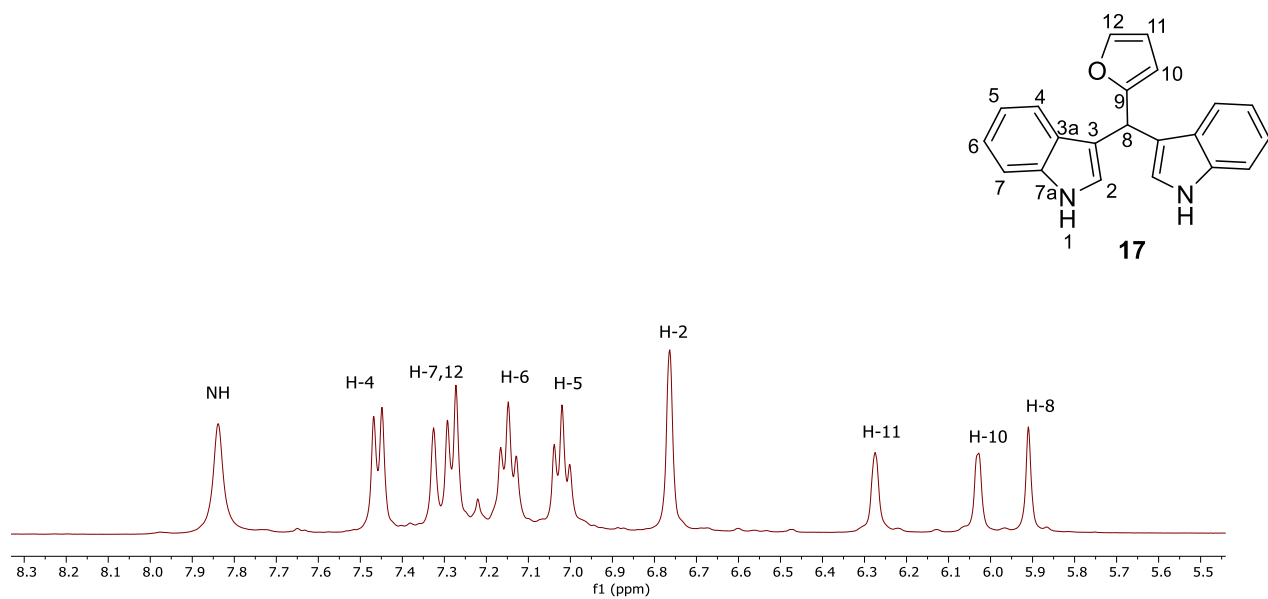


Figura 55. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **17** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

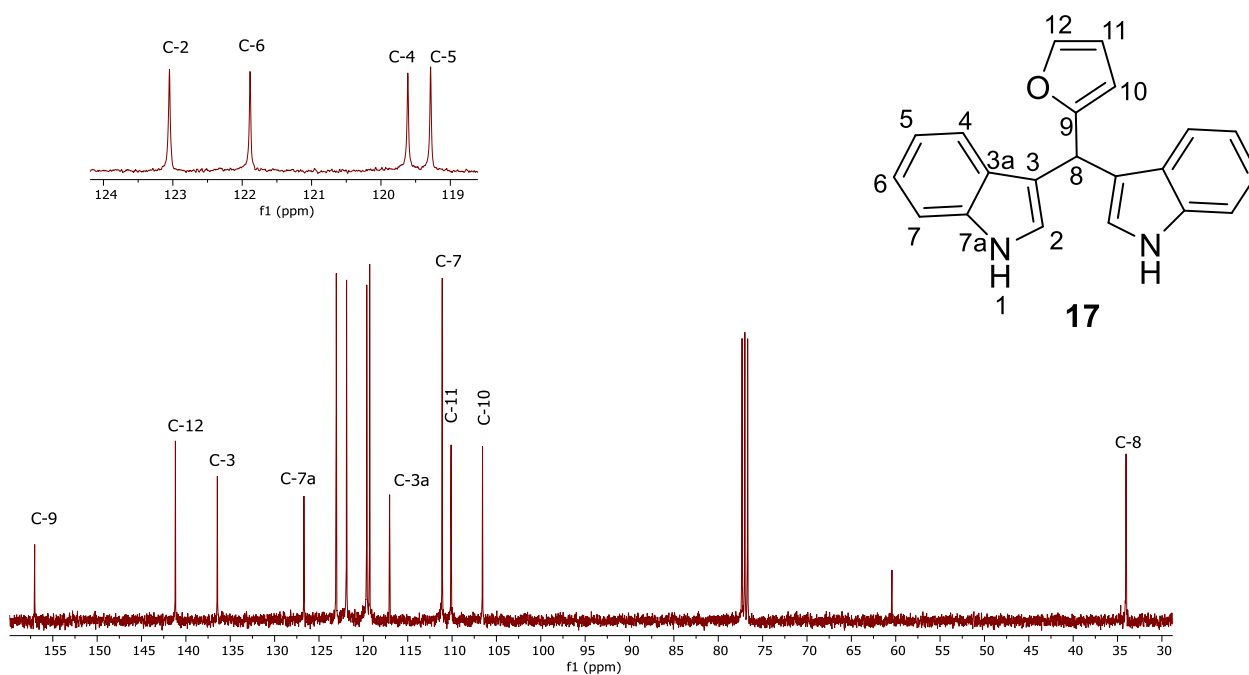


Figura 56. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **17** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

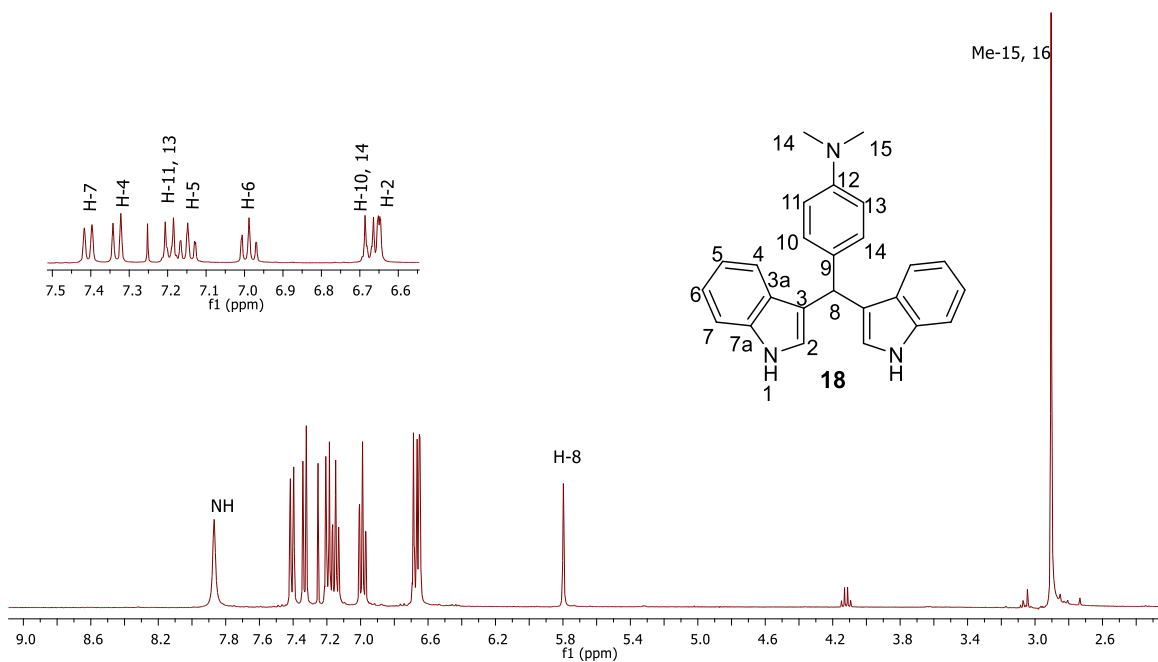
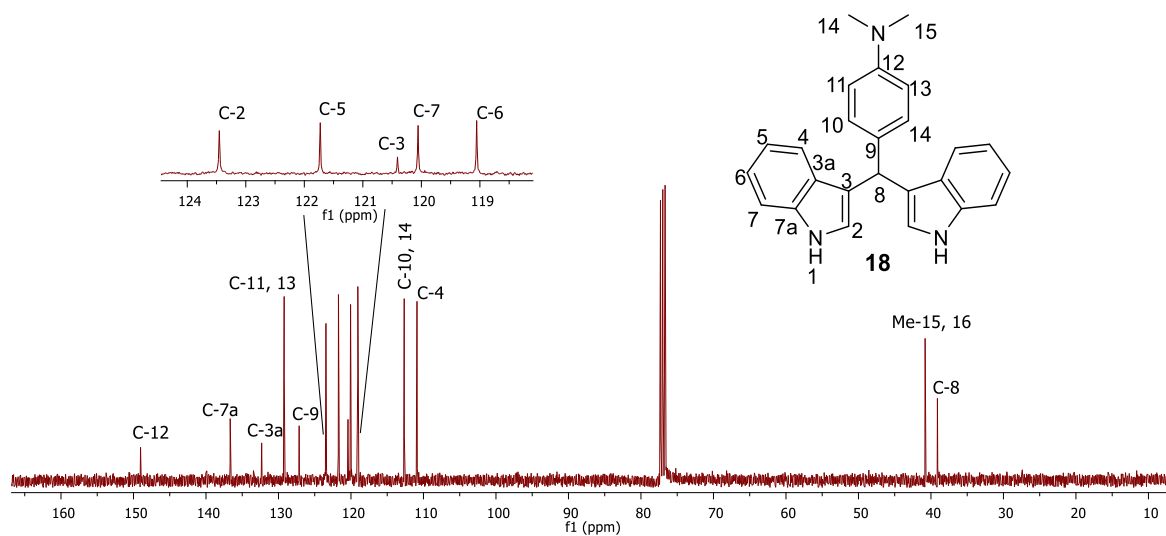
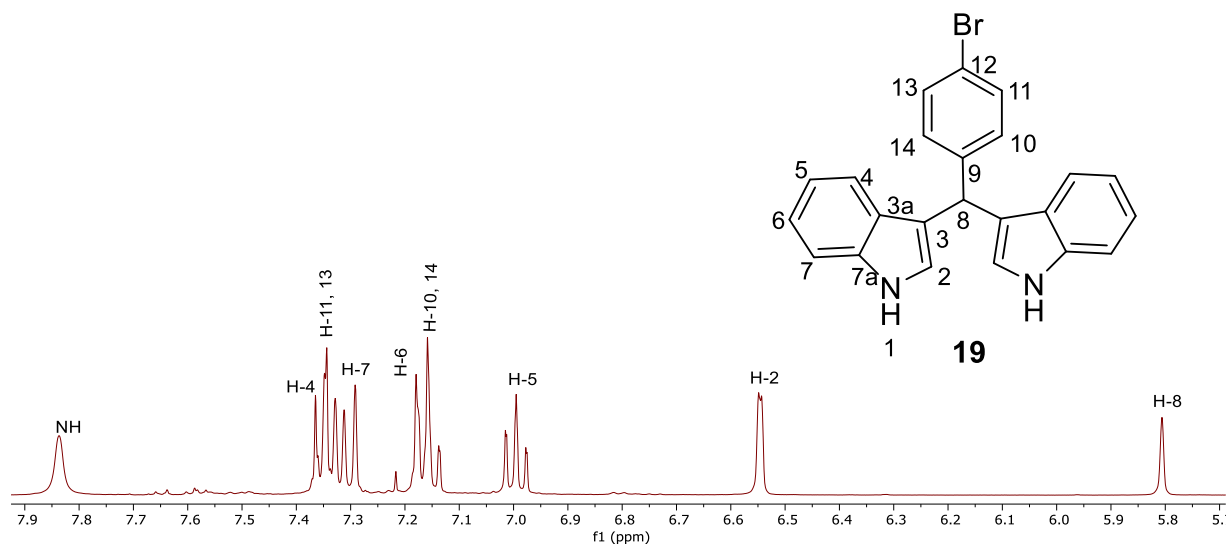


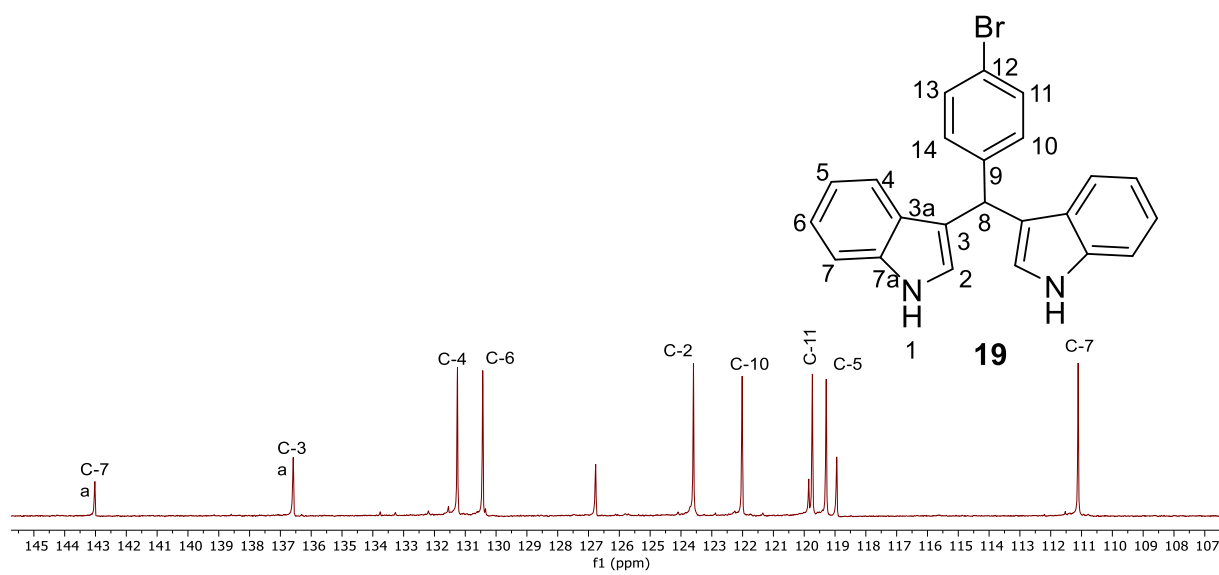
Figura 57. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **18** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



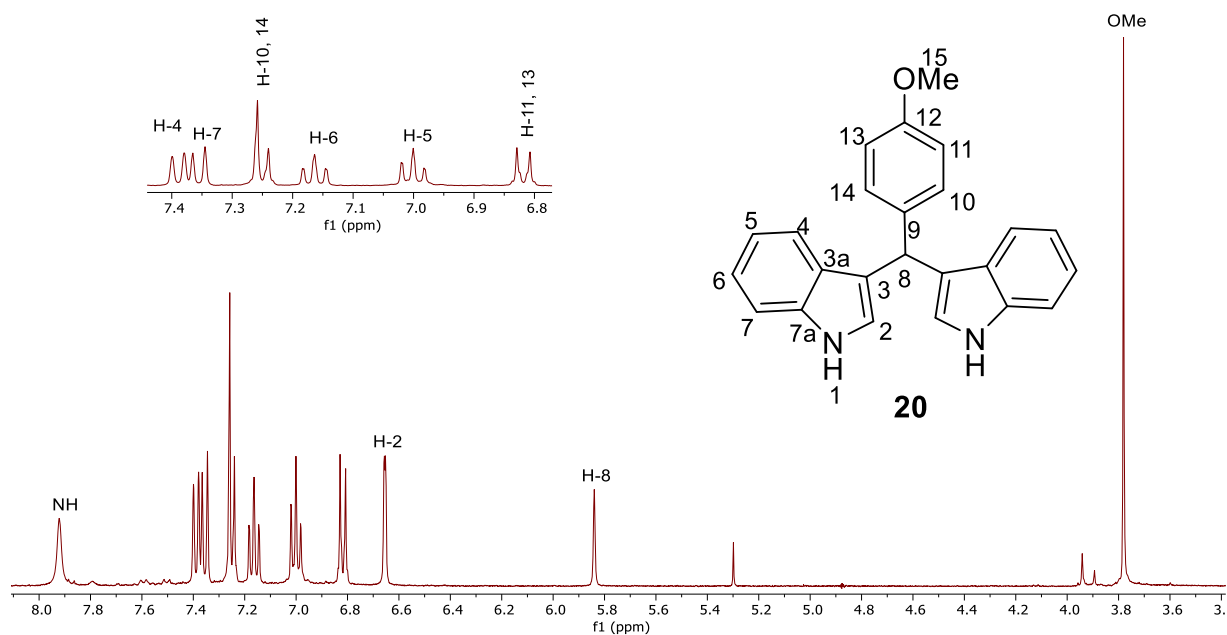
**Figura 58.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **18** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



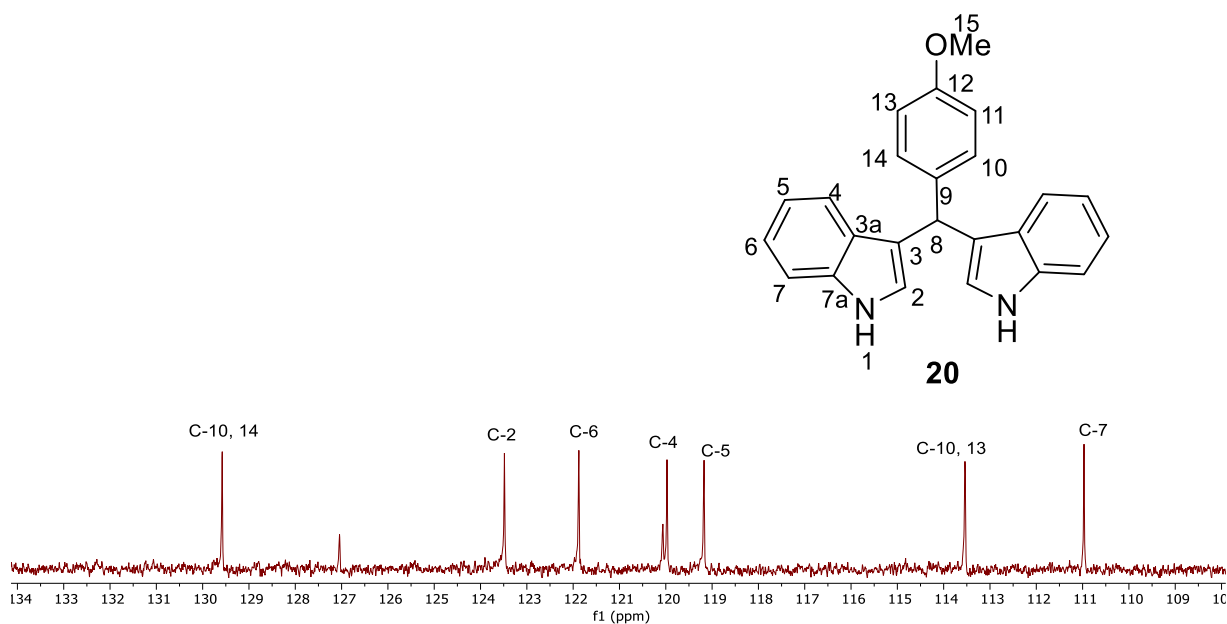
**Figura 59.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **19** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



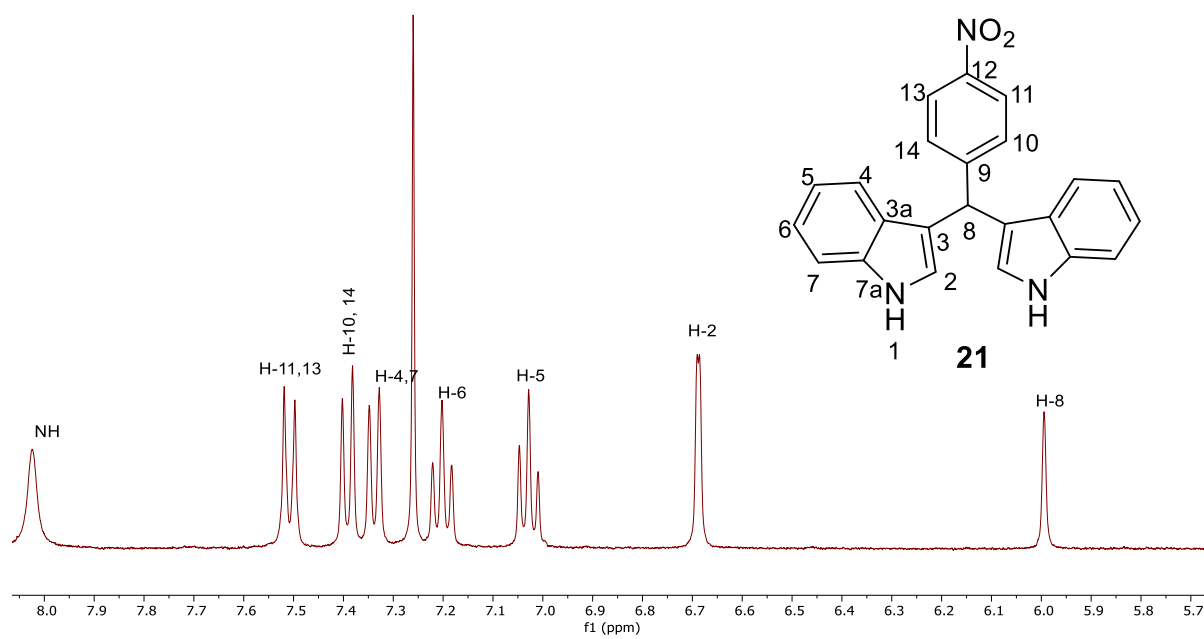
**Figura 60.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **19** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



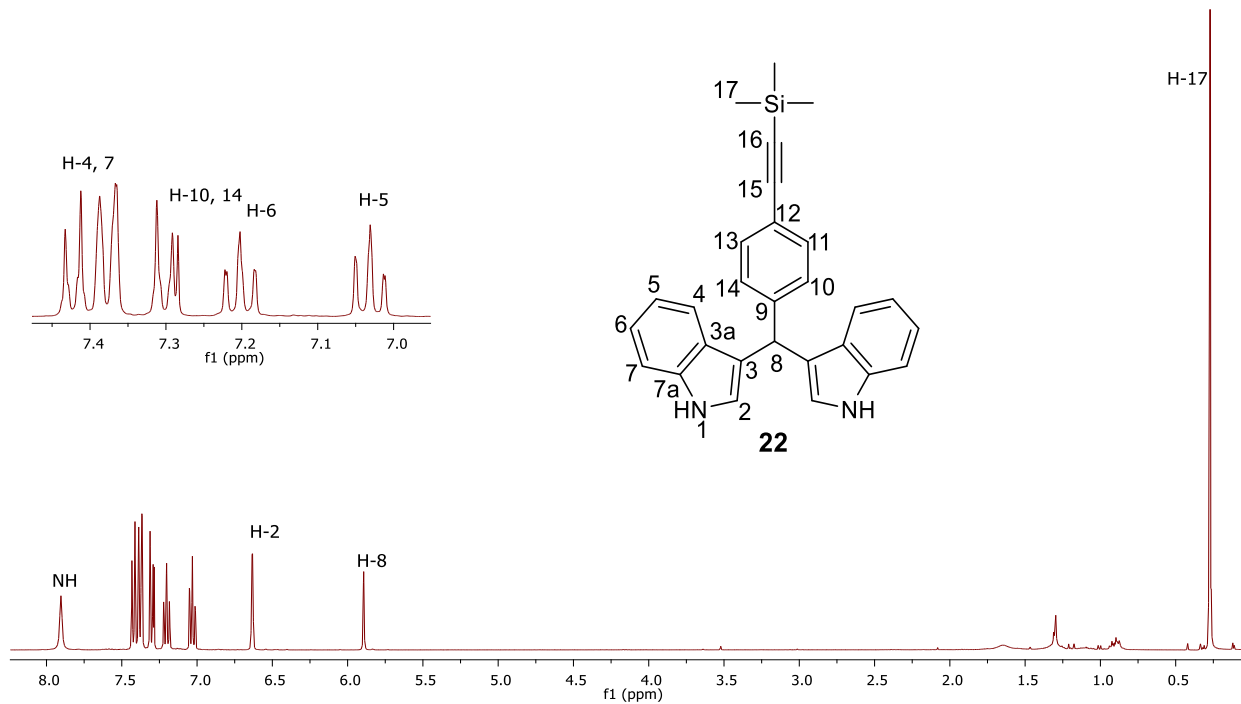
**Figura 61.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **20** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



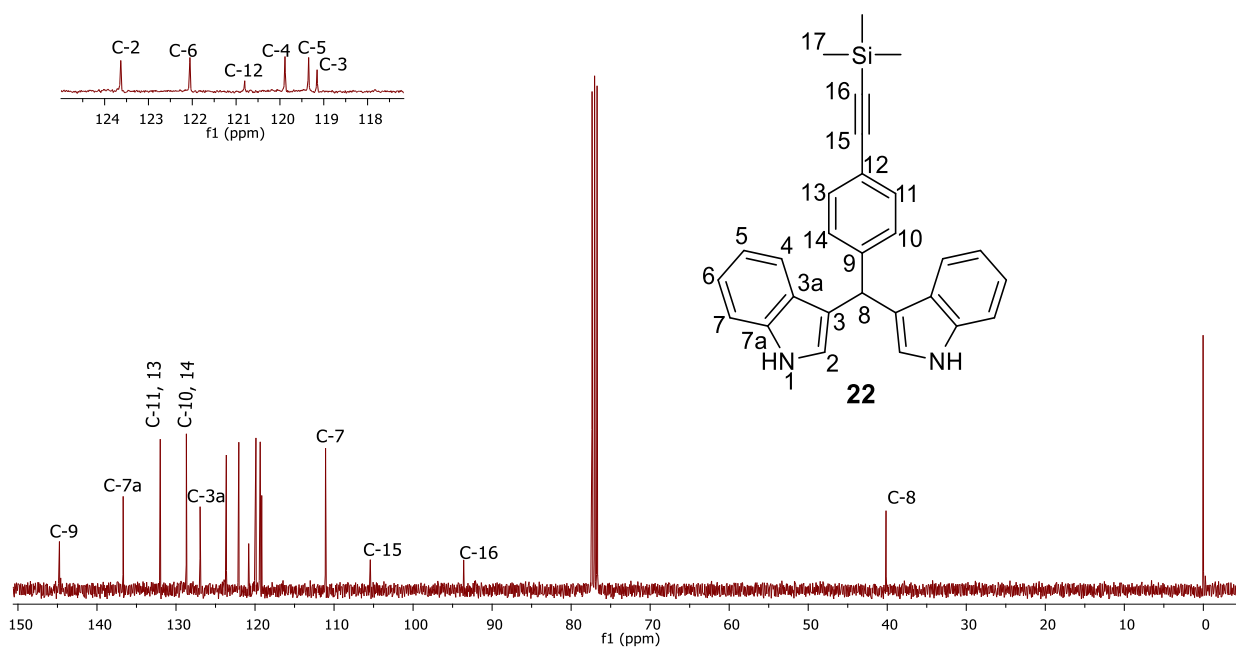
**Figura 62.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **20** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



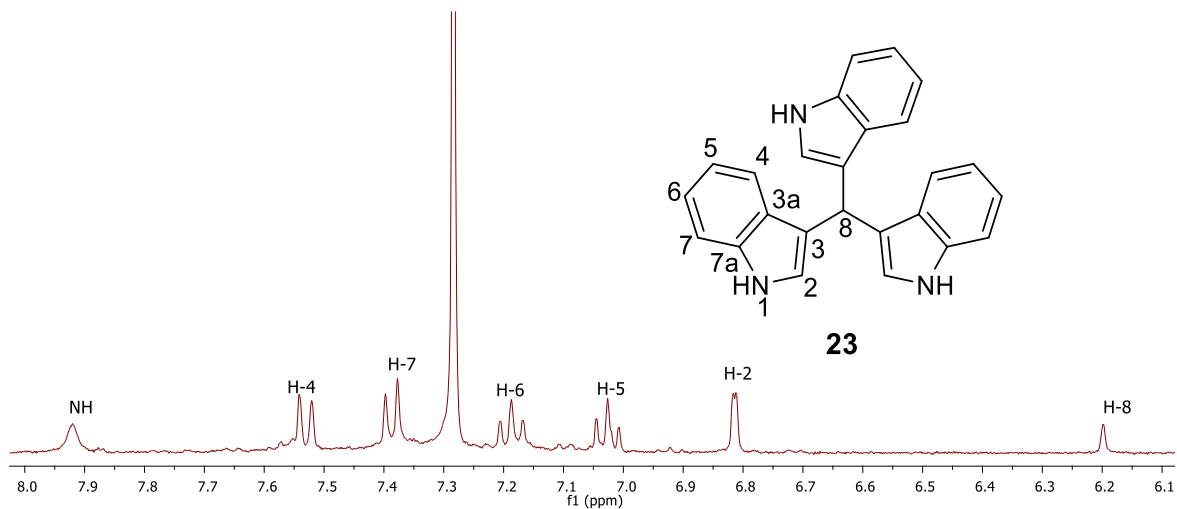
**Figura 63.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **21** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



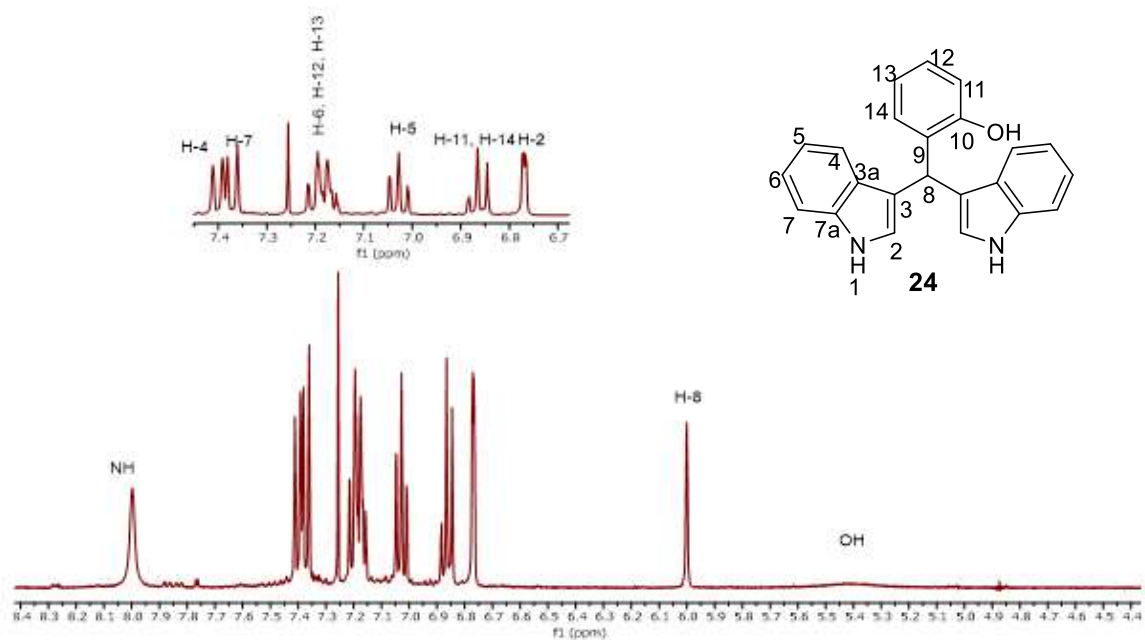
**Figura 64.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **22** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 65.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **22** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

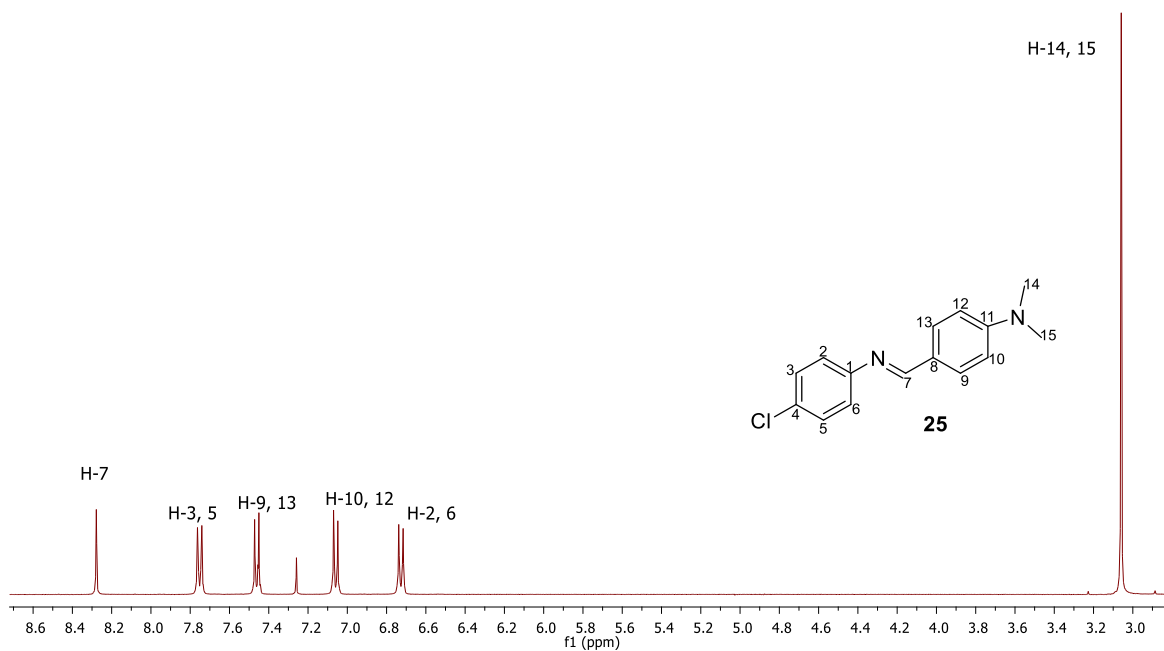


**Figura 66.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **23** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

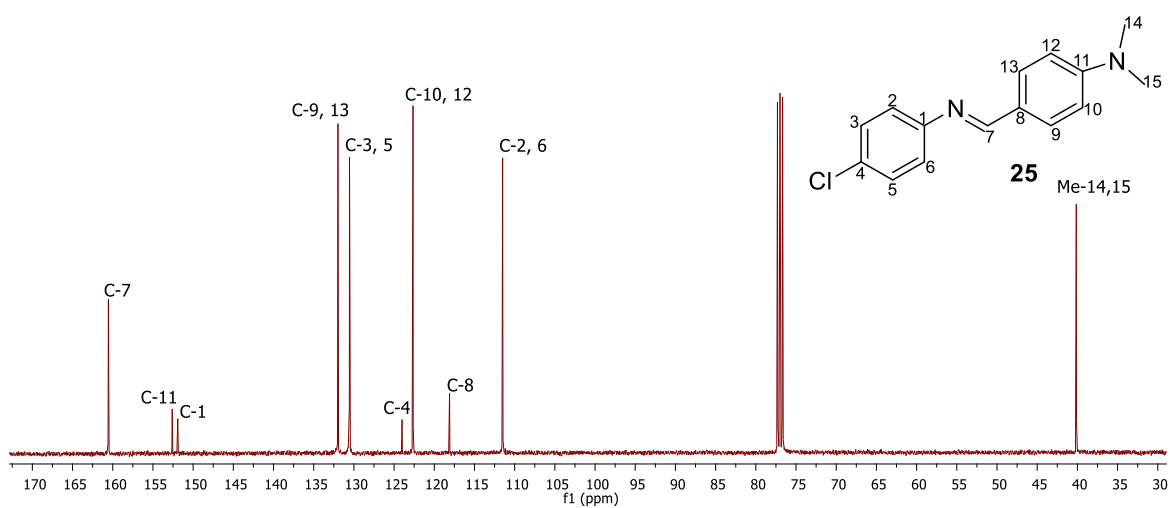


**Figura 67.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **24** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

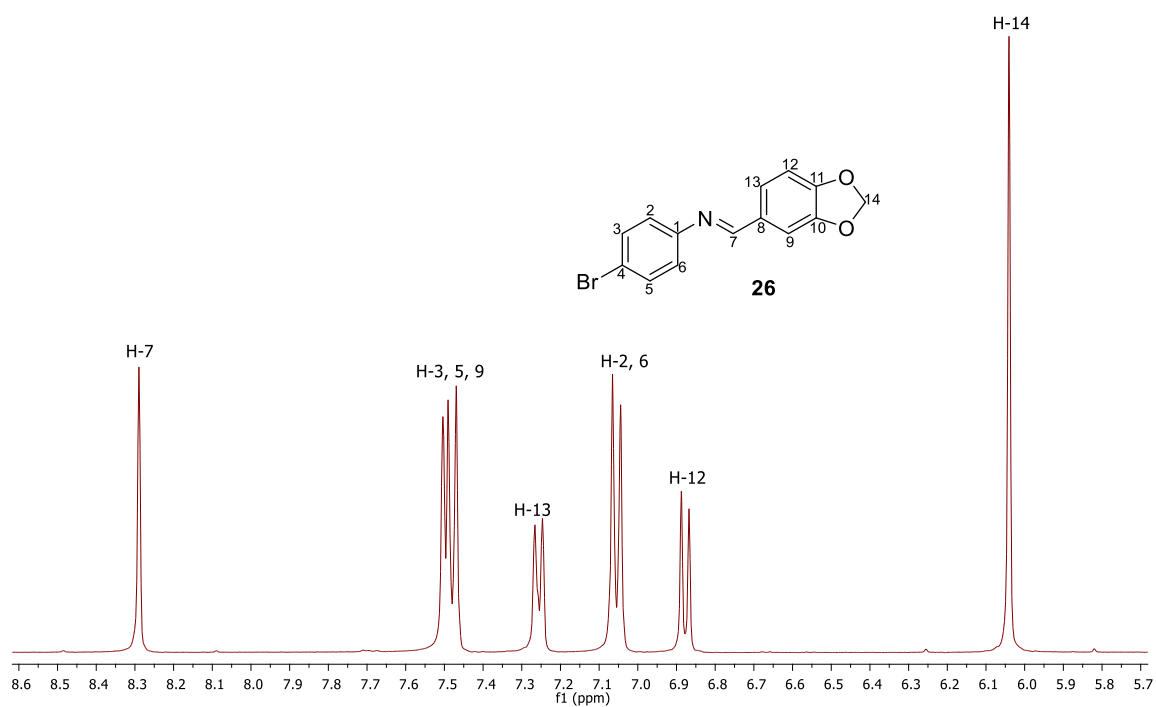




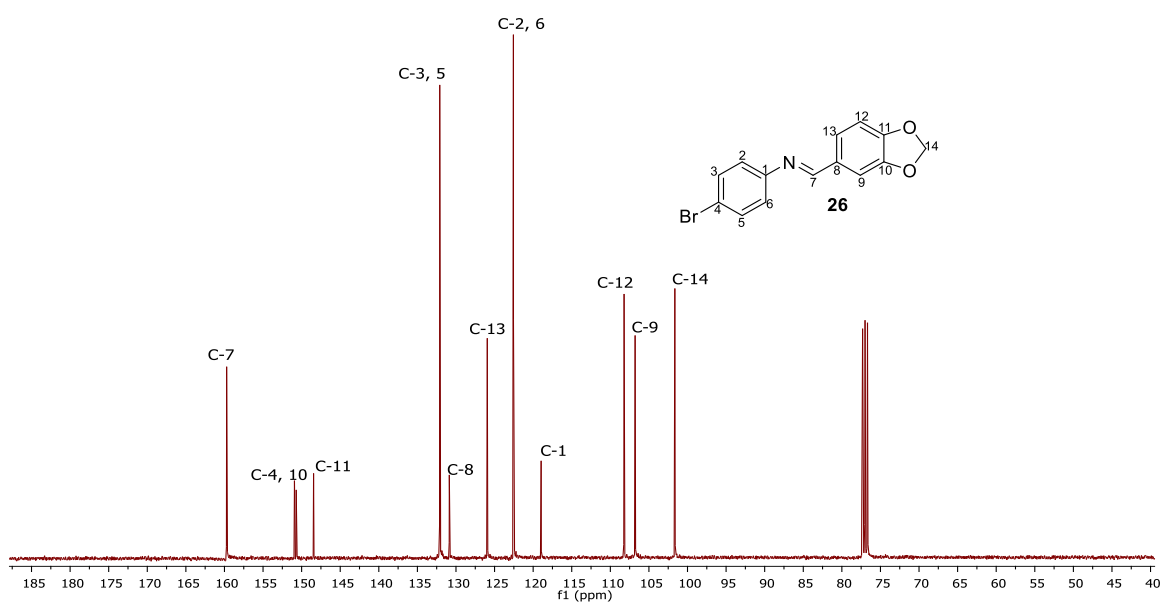
**Figura 68.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **25** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 69.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **25** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 70.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **26** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 71.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **26** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

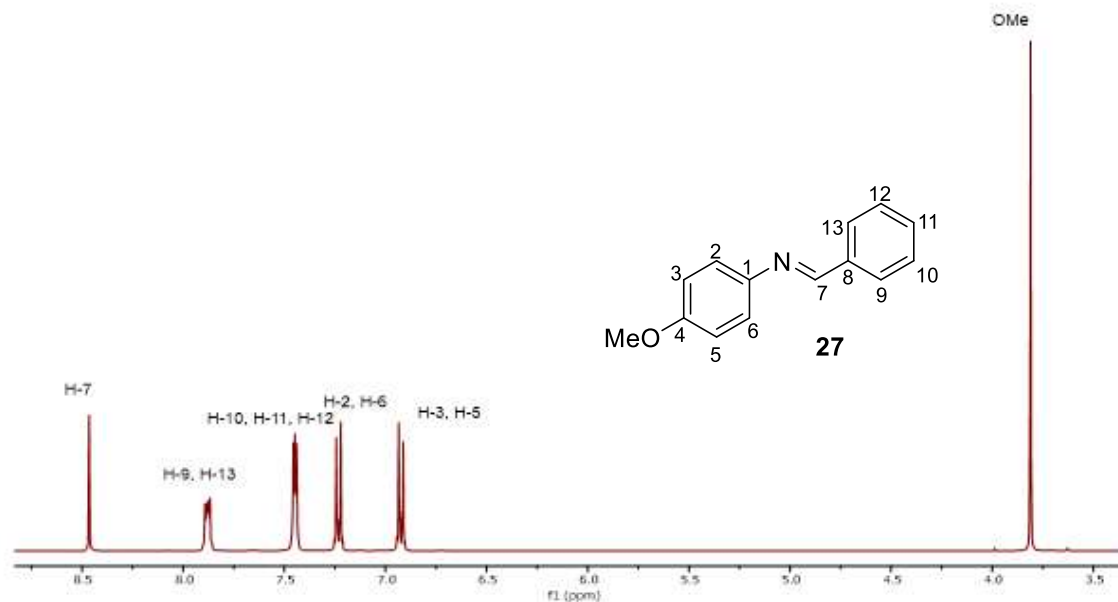


Figura 72. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **27** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

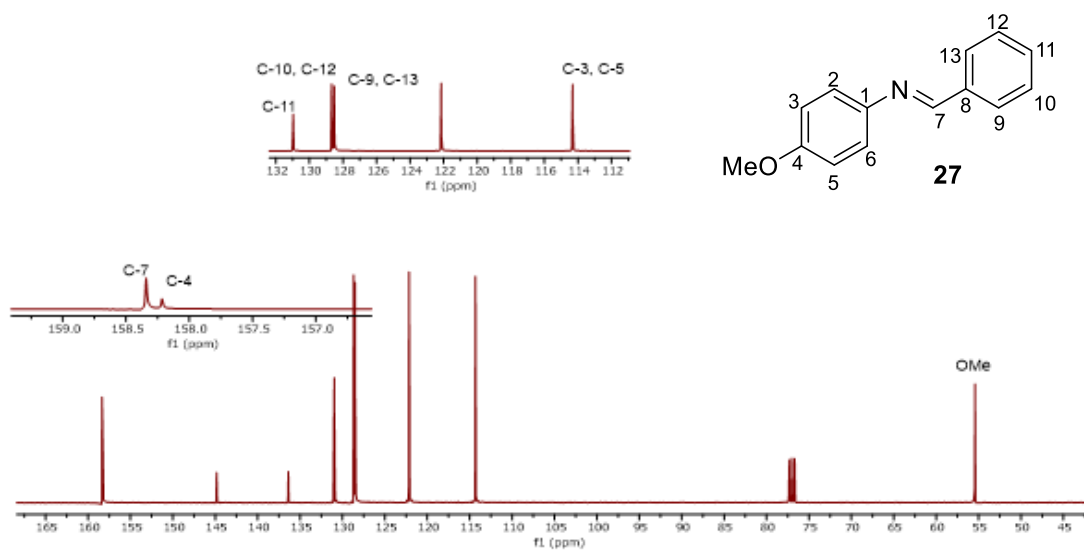


Figura 73. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **27** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

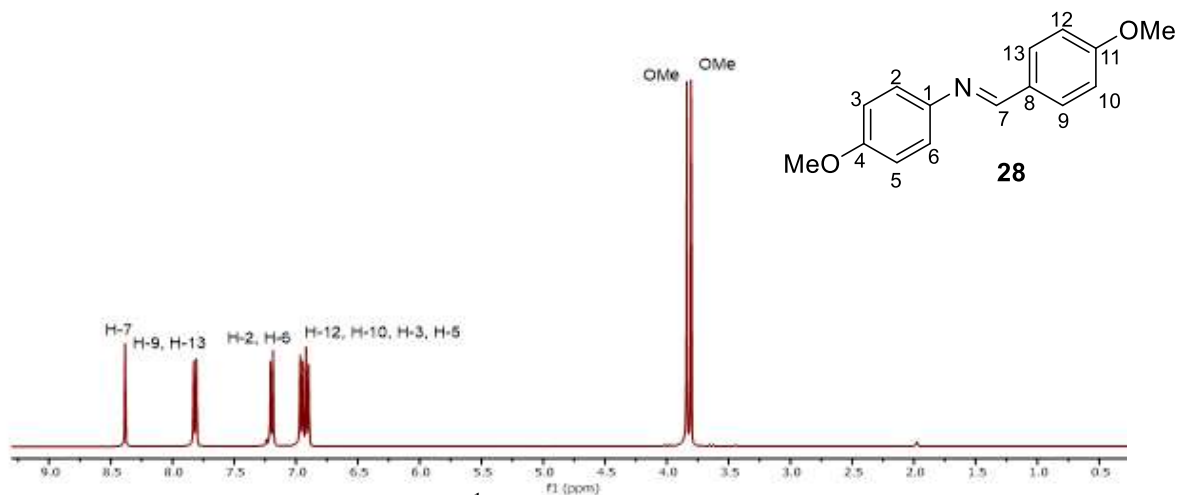


Figura 74. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **28** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

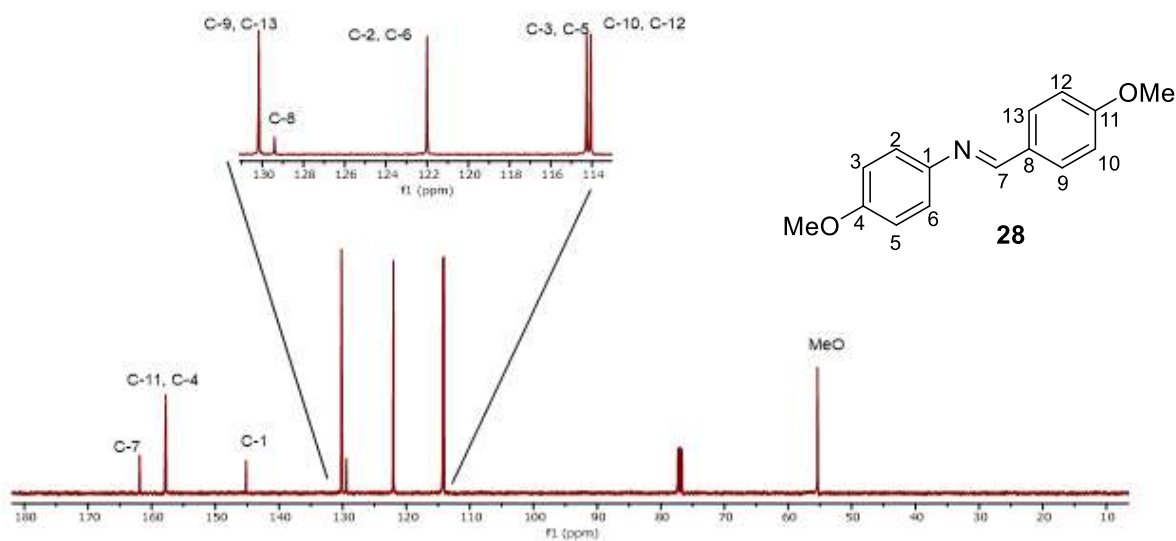
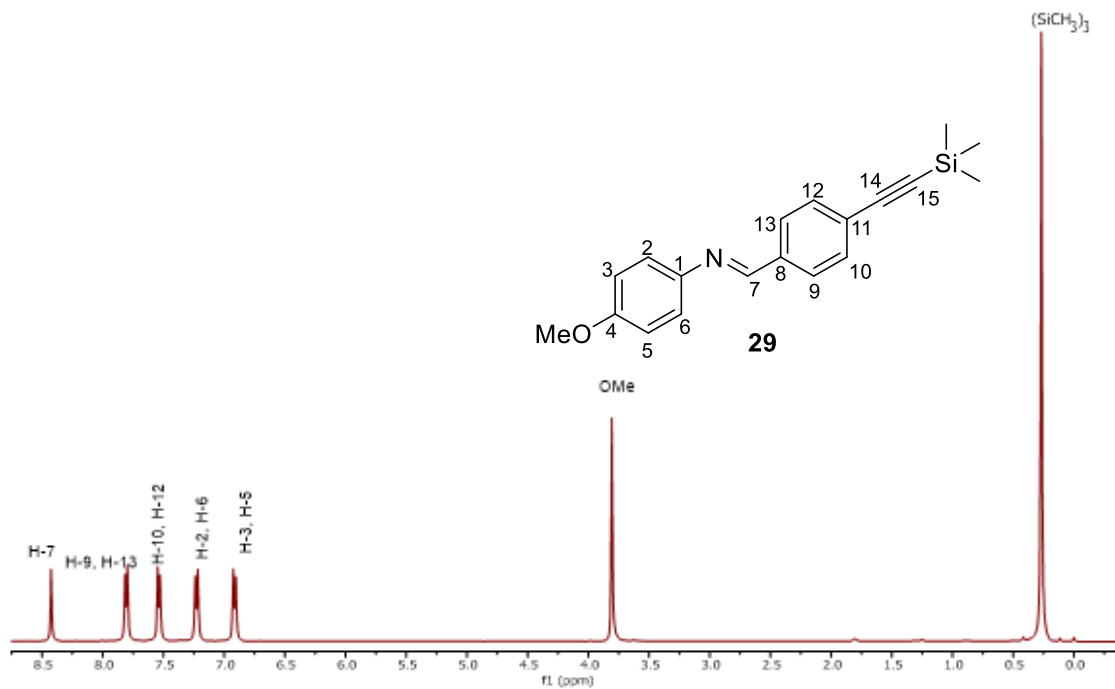
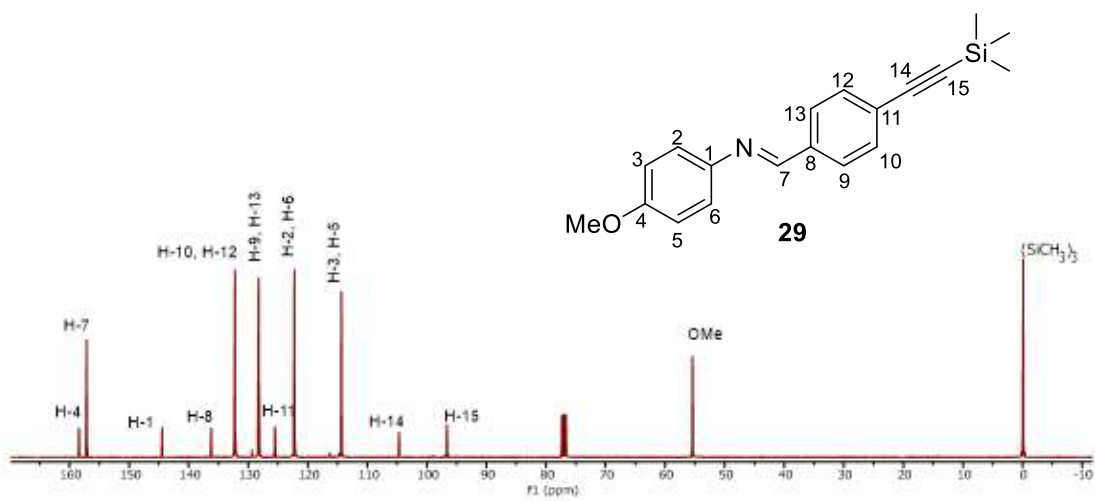


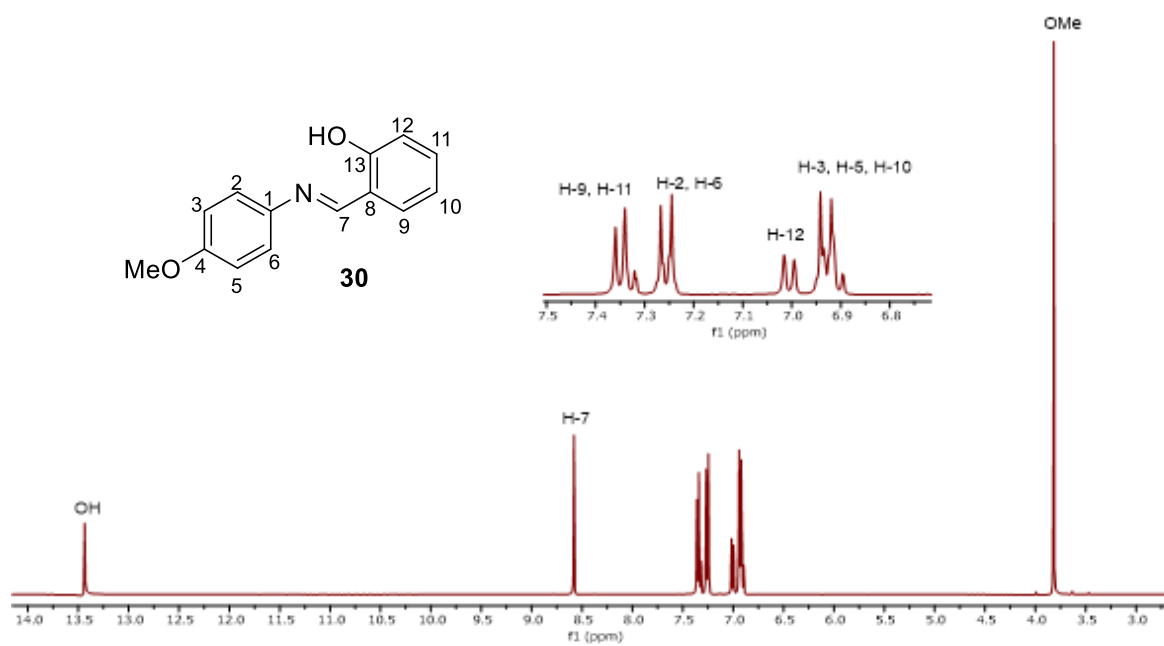
Figura 75. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **28** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



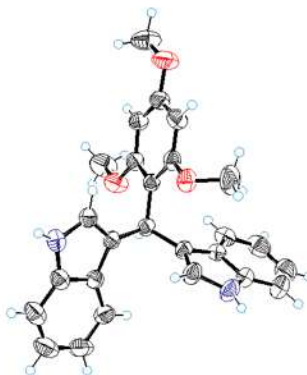
**Figura 76.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **29** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 77.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **29** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 78.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **30** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 79.** Estructura cristalina del compuesto **15**.

**Tabla 9.** Datos cristalográficos del compuesto **15**.

Solvente	Hexanos:AcOEt 9:1
Formula	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Peso Molecular	227.26
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	P-1
Tamaño del cristal	0.523 x 0.422 x 0.278 mm <sup>3</sup>
a (Å)	7.5346(10)
b (Å)	11.2111(18)
c (Å)	13.139(2)
α (°)	100.716
β (°)	95.511
γ (°)	97.632
Volume Å <sup>3</sup>	1072.5(3)
Z	2
ρ <sub>calc</sub> g/cm <sup>3</sup>	1.277
μ/mm <sup>-1</sup>	0.084
F(000)	436
2θ rango para datos de colección/°	2.749 to 29.574°
Reflexiones colectadas	43278
Reflexiones independientes	5936 [R(int) = 0.0329]
Datos/restricciones/ parámetros	5936 / 0 / 291
Bondad de ajuste en F2	1.027
Índice final de R [I ≥ 2σ (I)]	R1 = 0.0476, wR2 = 0.1193
Índice final de R [para todos los datos]	R1 = 0.0644, wR2 = 0.1371

## ANEXO PARTE I

---

---

Máxima y mínima diferencia de  
densidad electrónica / e Å<sup>-3</sup>

0.233 and -0.145

---



## II.10. ANEXO PARTE II

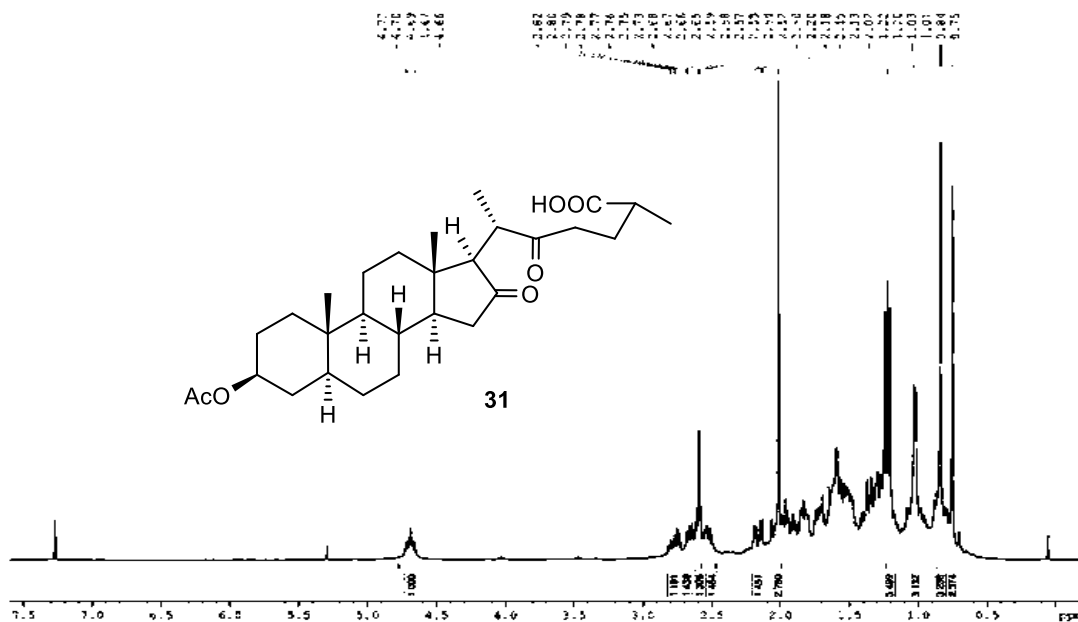


Figura 80. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto 31 a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

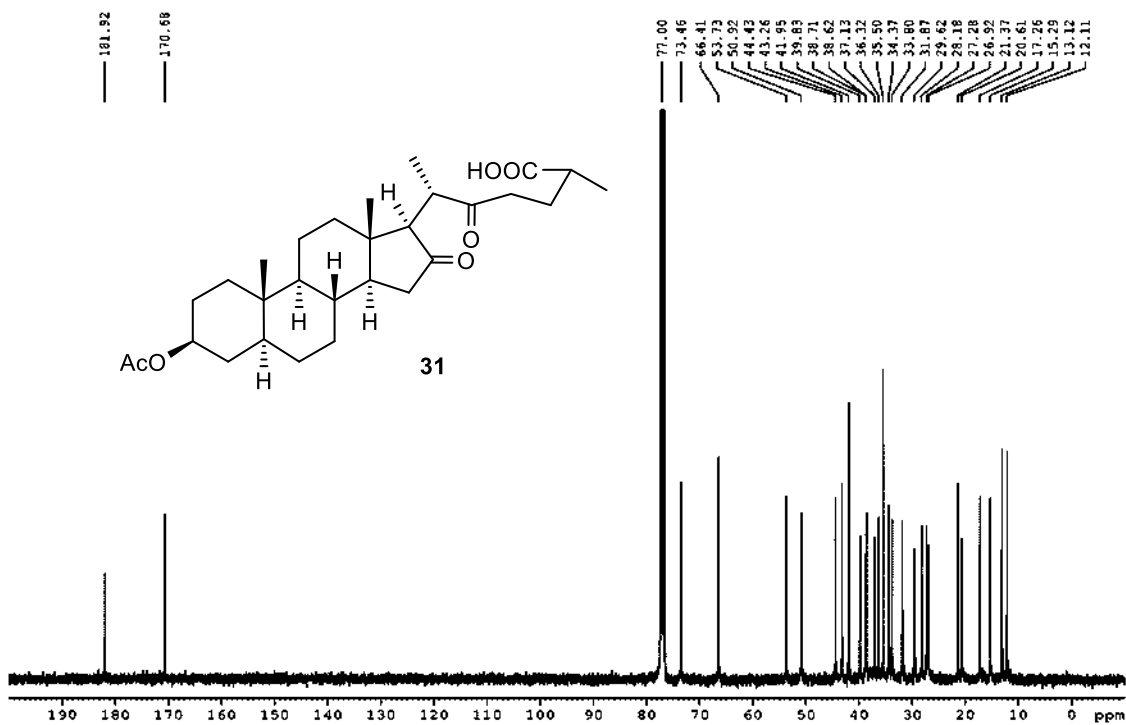


Figura 81. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto 31 a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



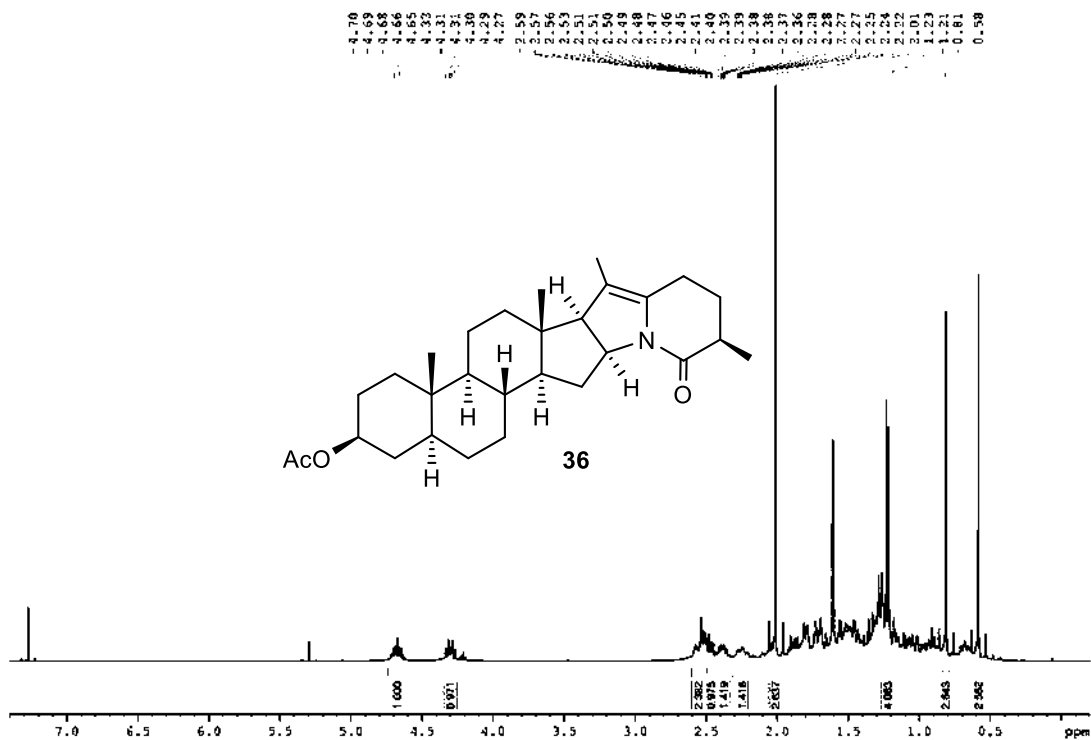


Figura 84. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **36** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

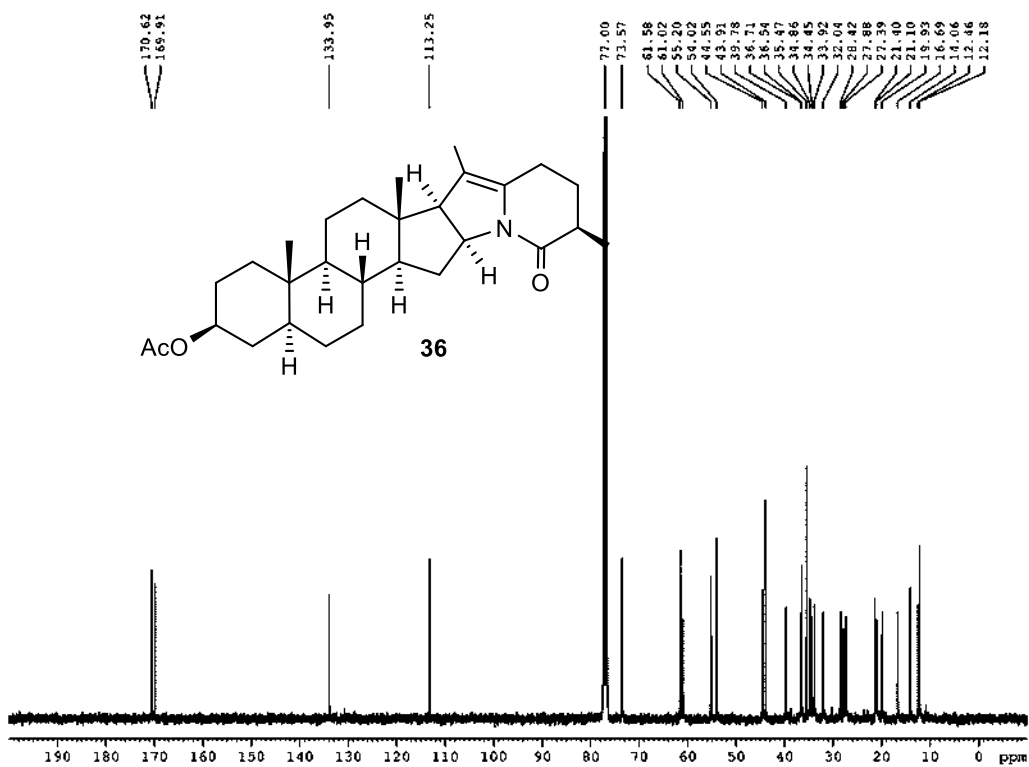


Figura 85. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **36** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



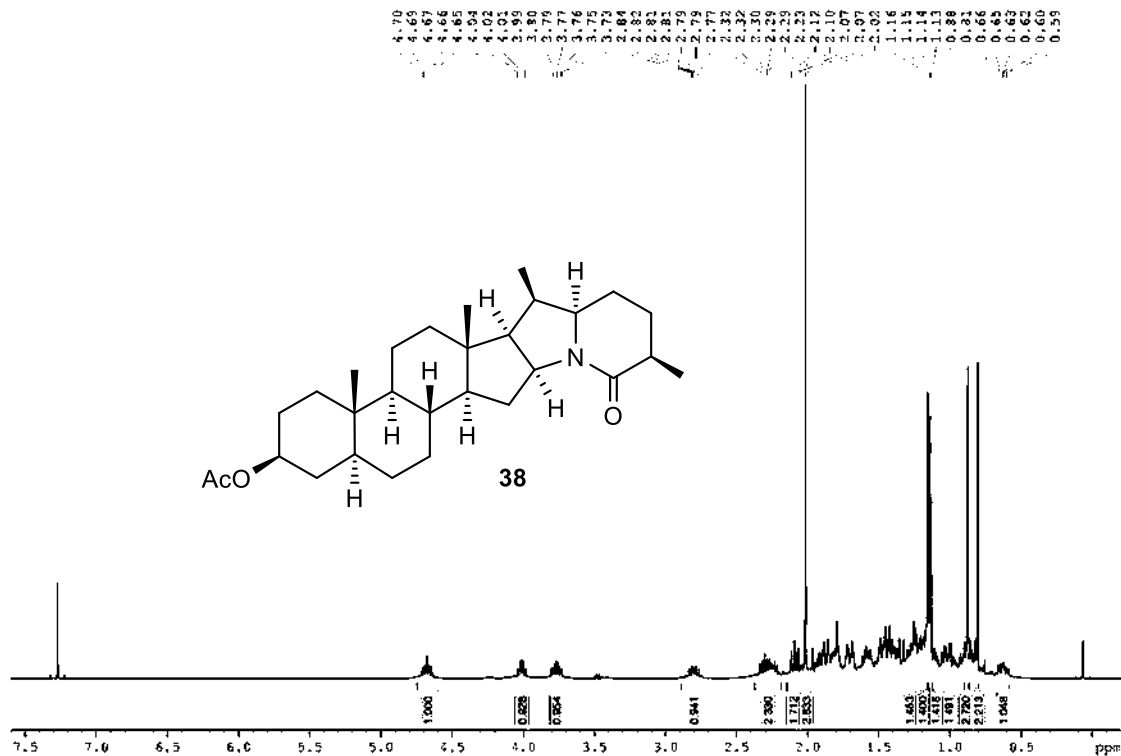


Figura 88. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **38** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

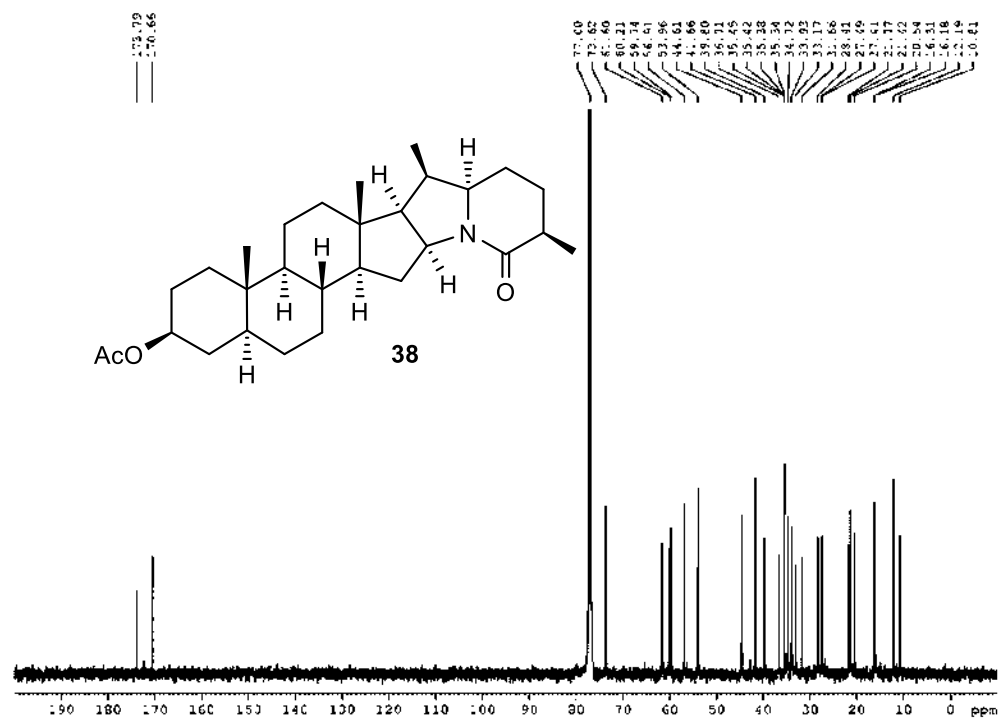


Figura 89. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **38** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

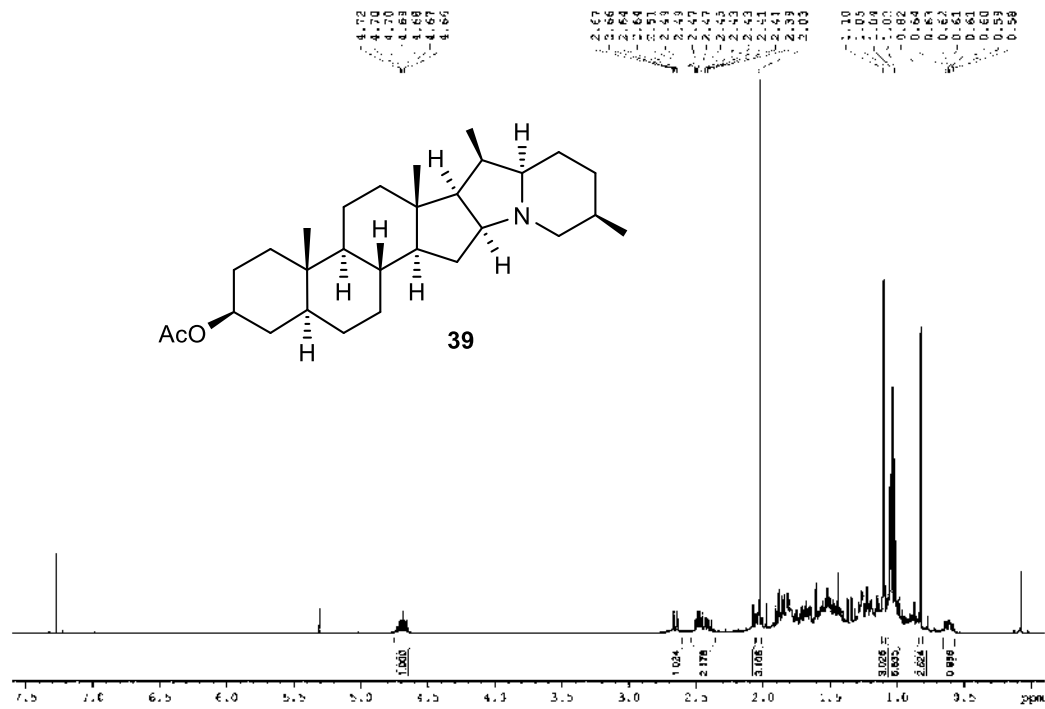


Figura 90. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **39** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

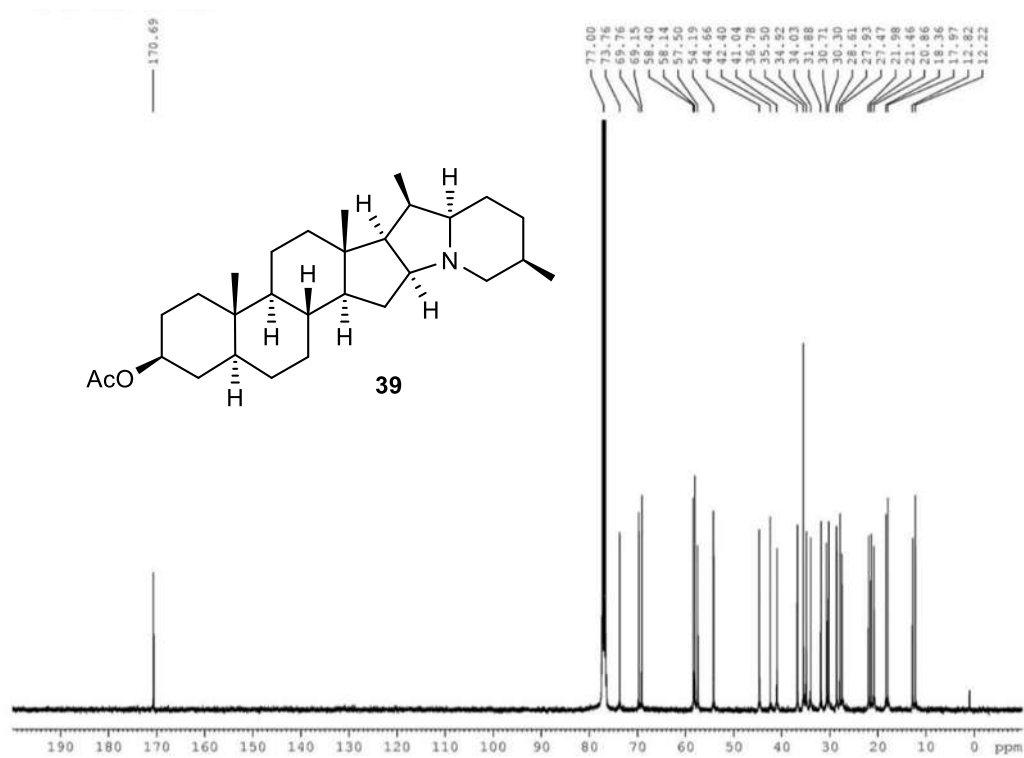


Figura 91. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **39** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

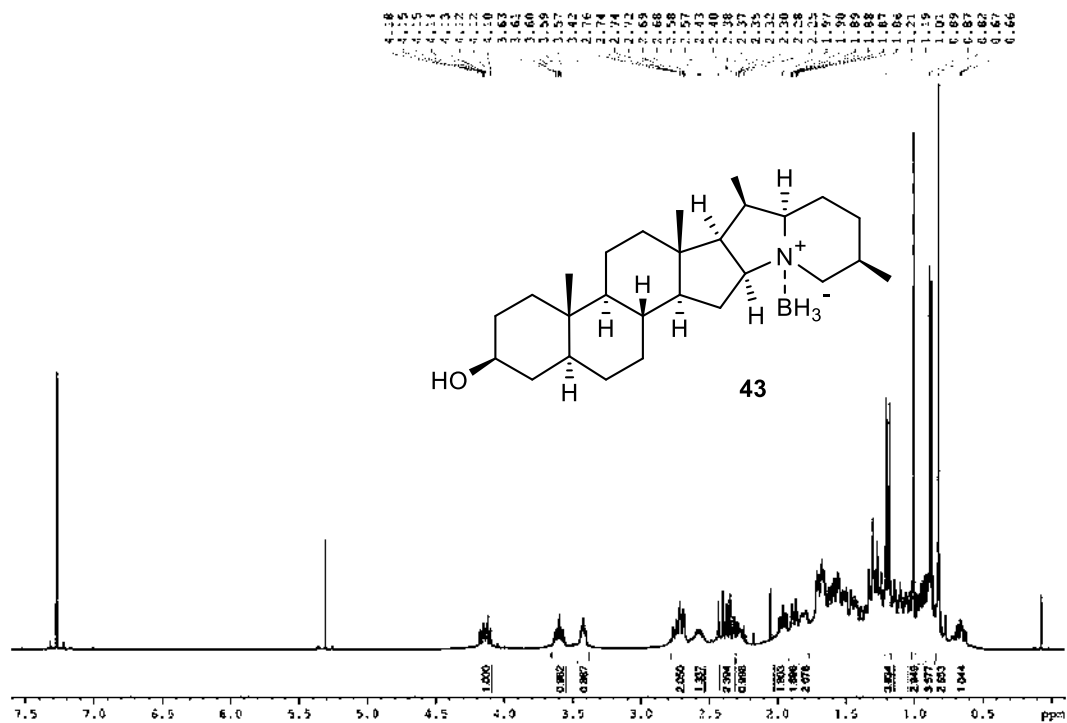


Figura 92. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto 43 a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

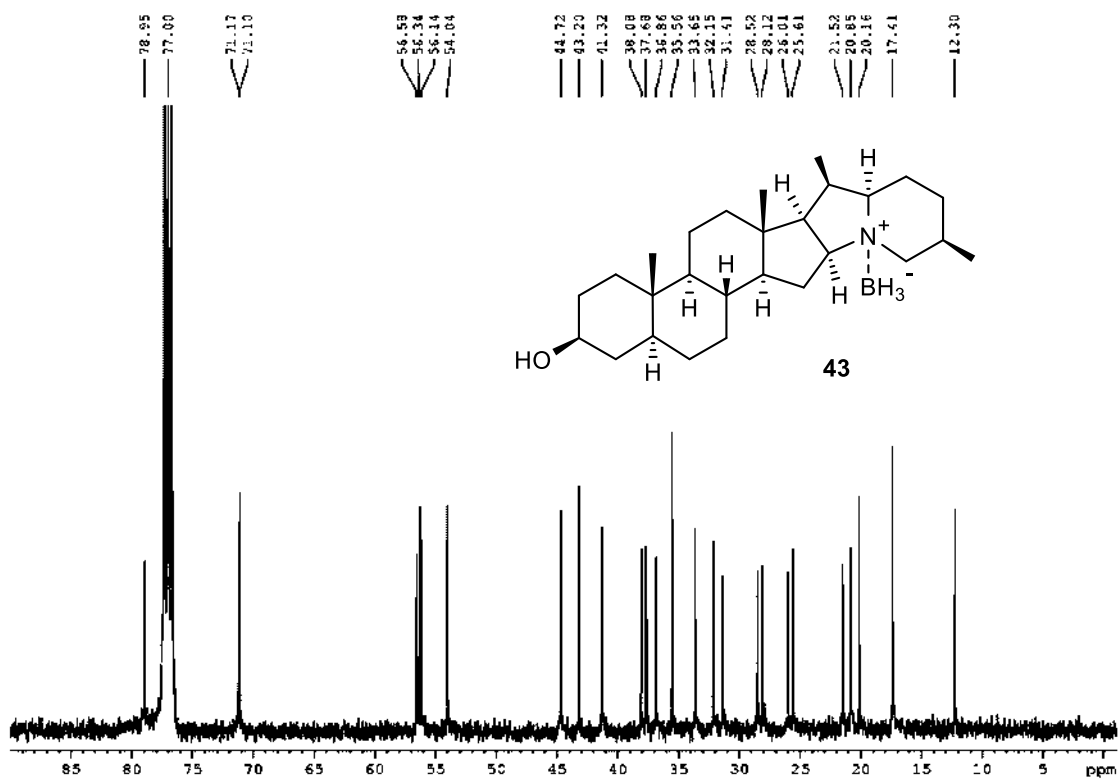


Figura 93. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto 43 a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

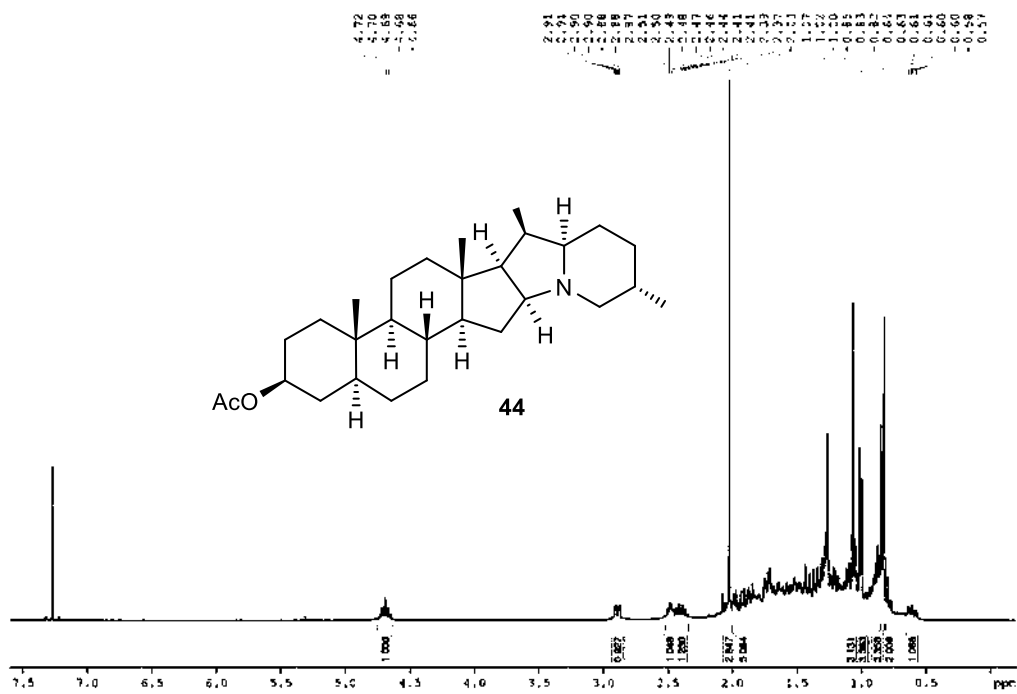


Figura 94. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto 44 a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

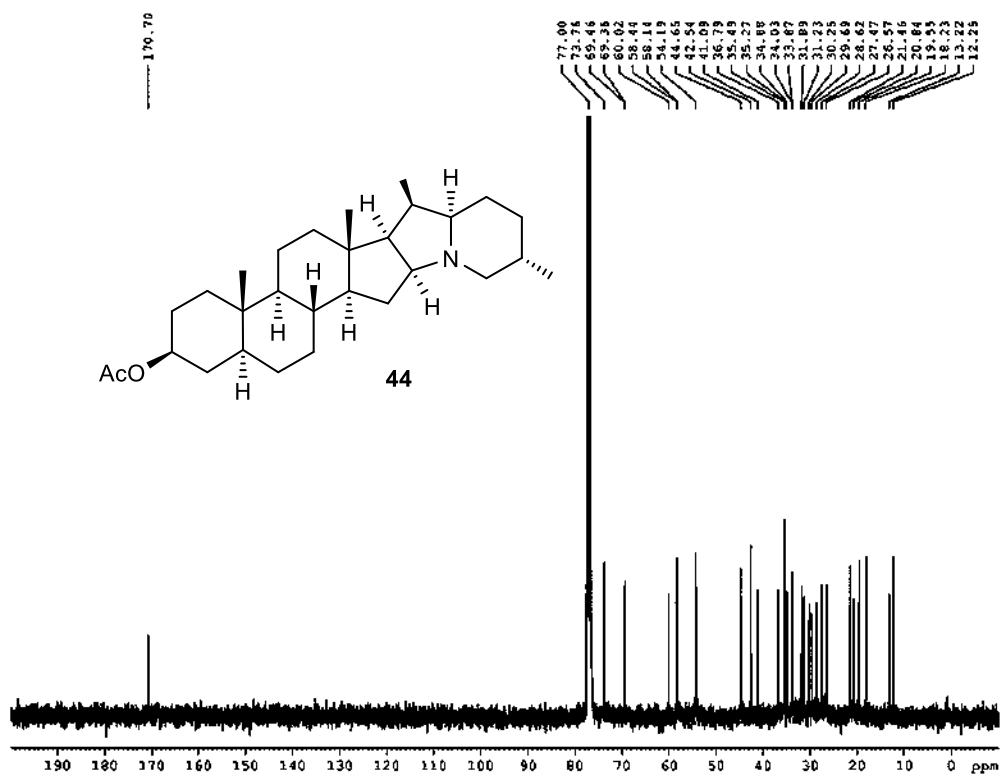


Figura 95. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto 44 a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



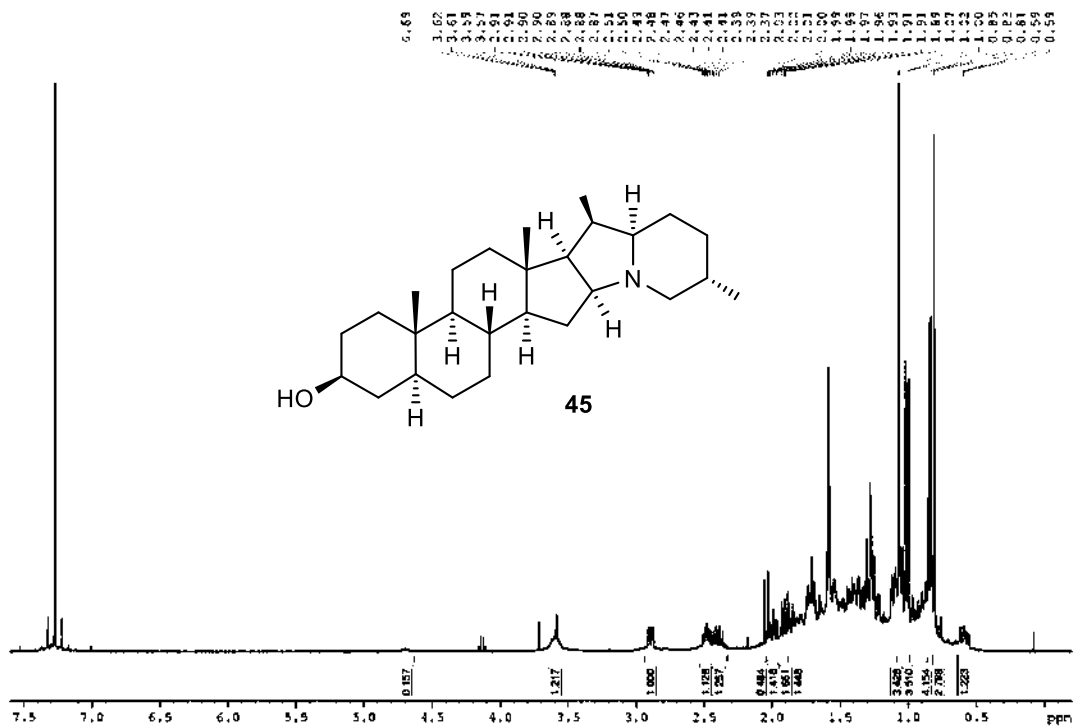


Figura 96. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto 45 a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

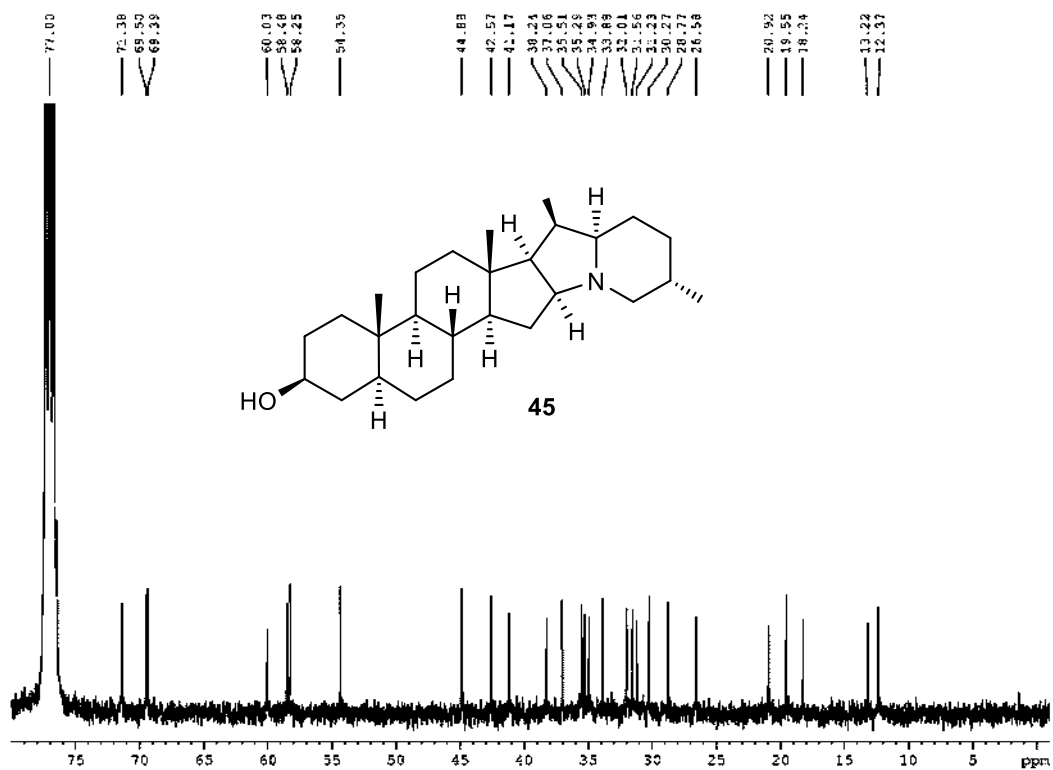


Figura 97. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto 45 a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

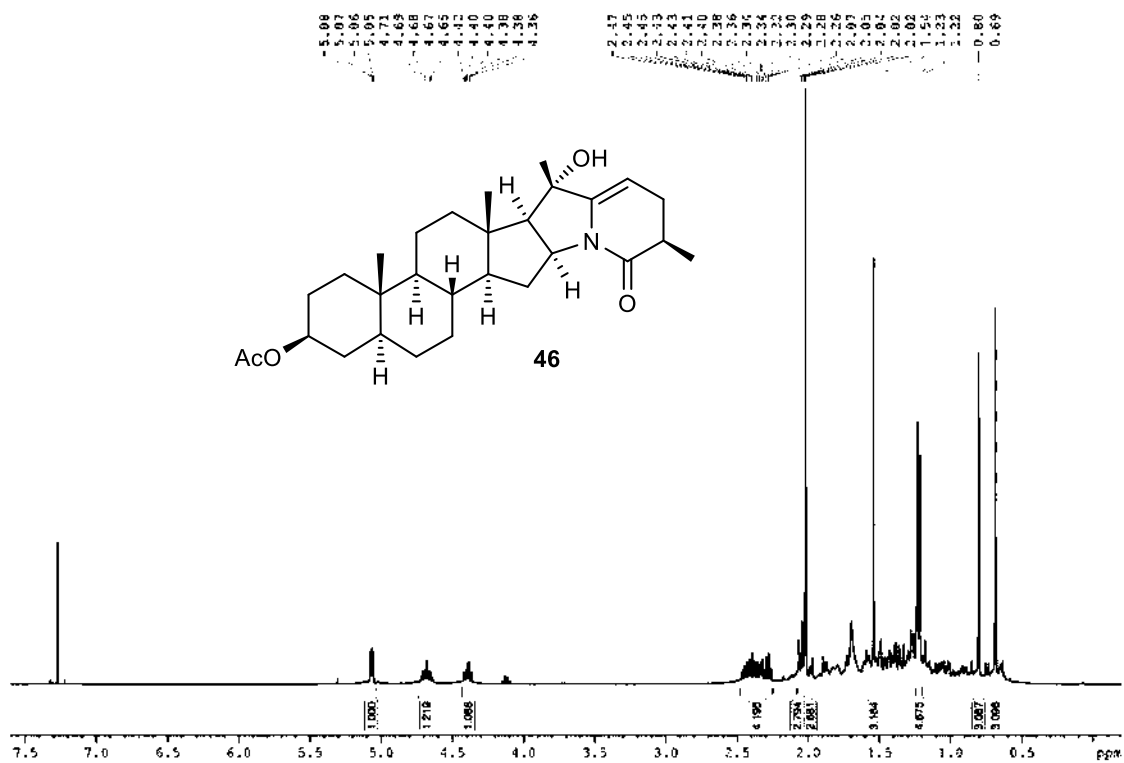


Figura 98. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto 46 a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

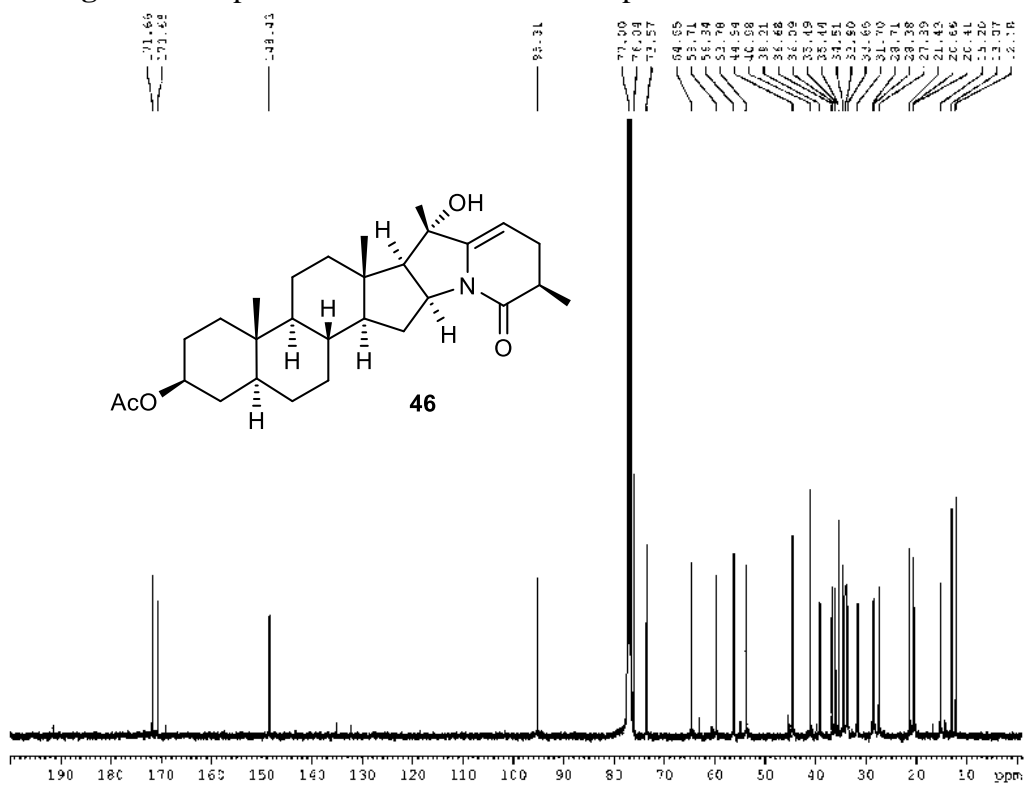


Figura 99. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto 46 a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

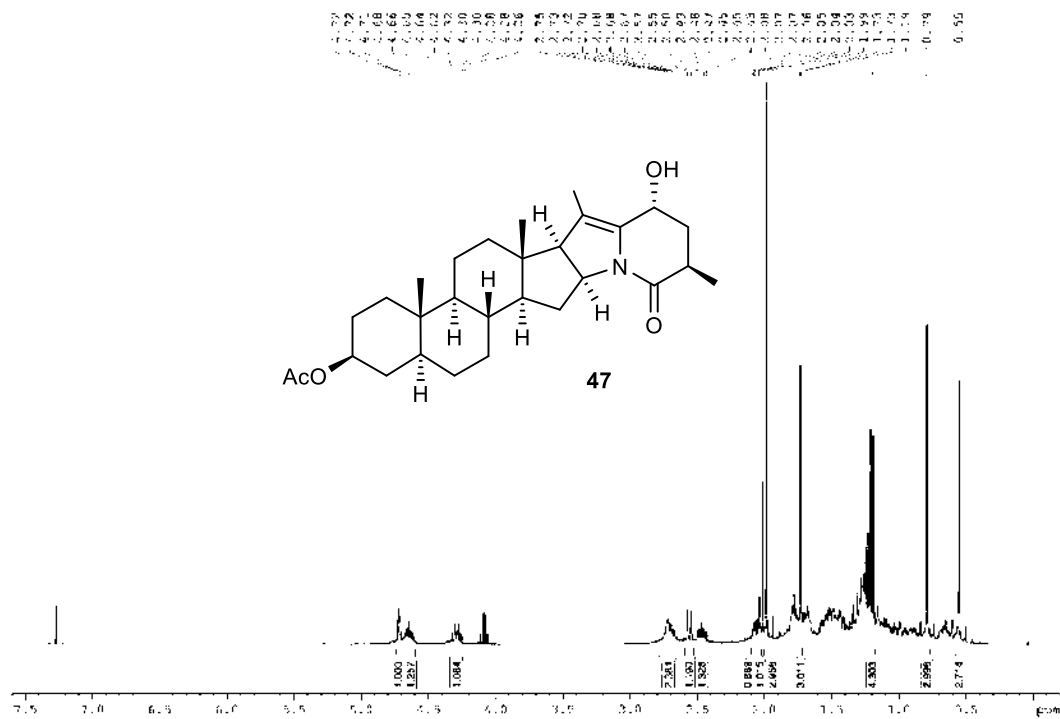


Figura 100. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **47** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

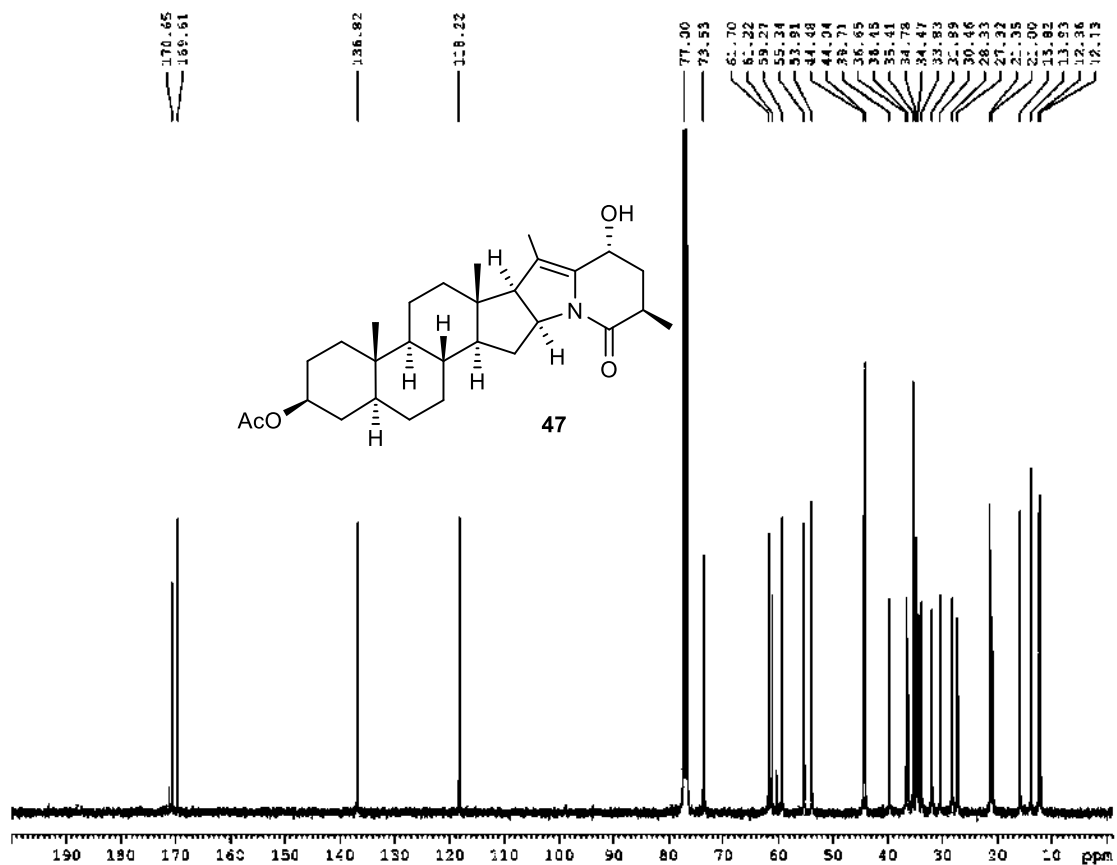


Figura 101. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **47** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



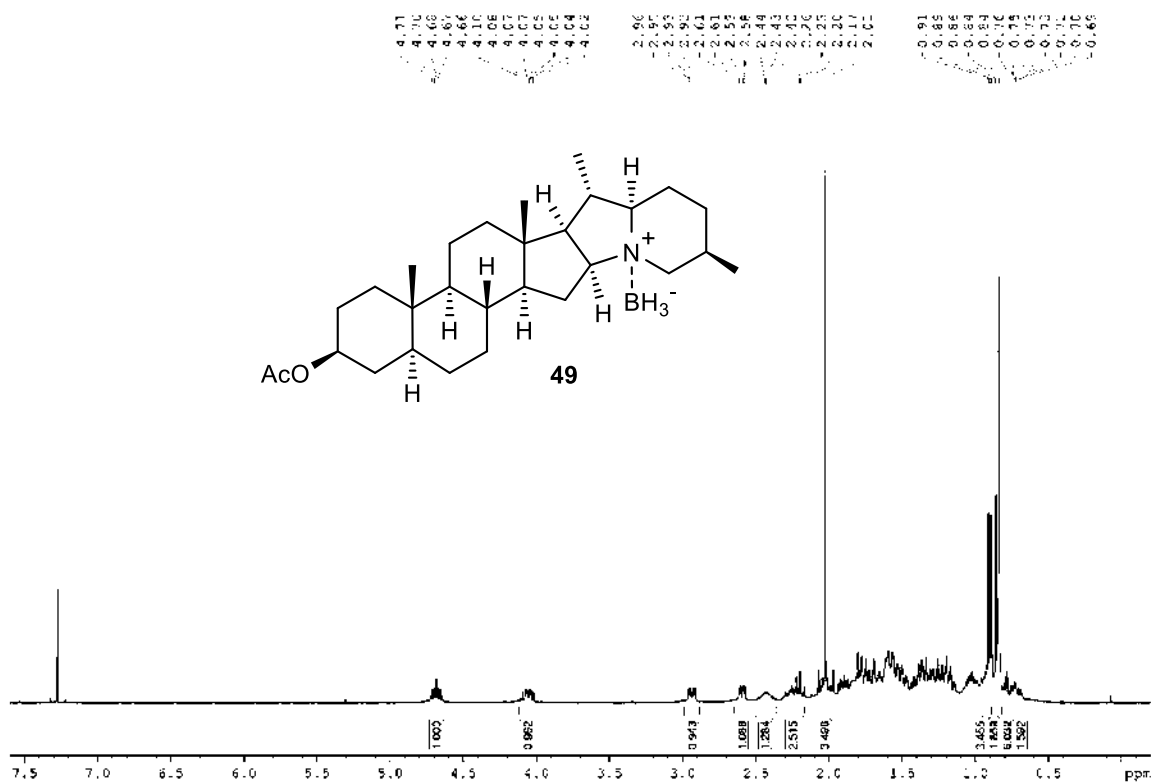


Figura 104. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **49** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

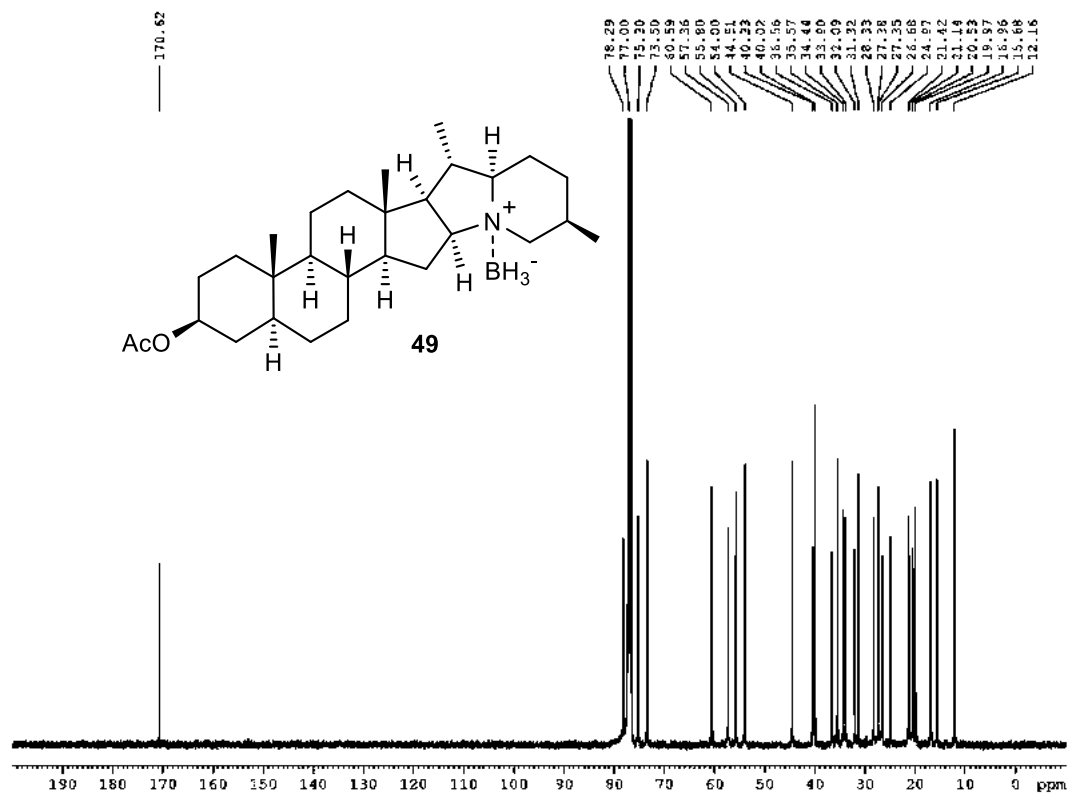


Figura 105. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **49** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

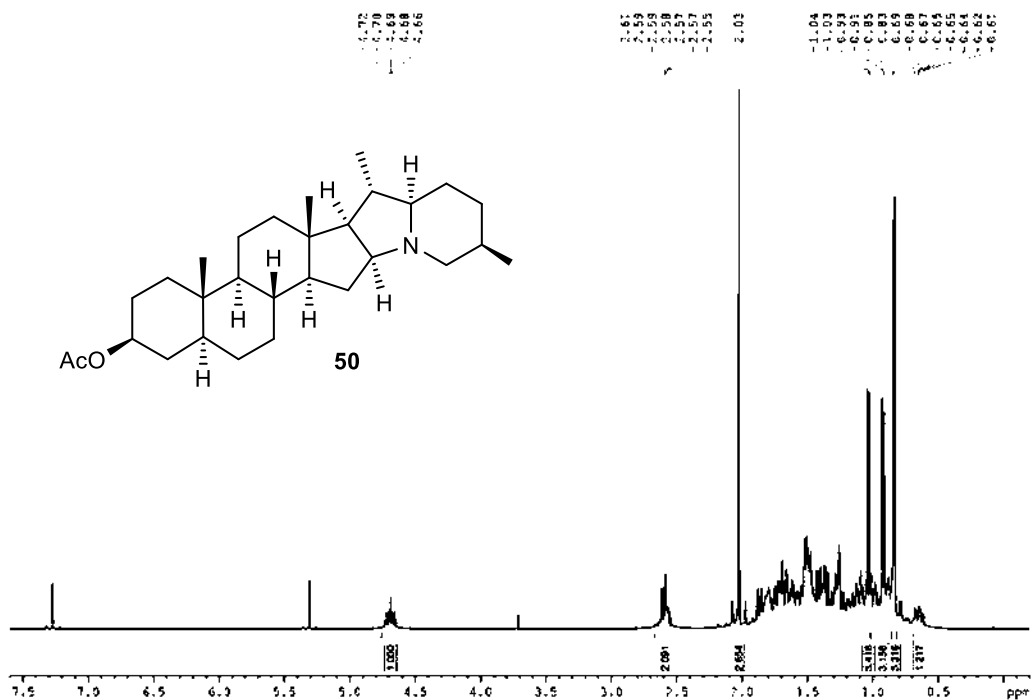


Figura 106. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **50** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

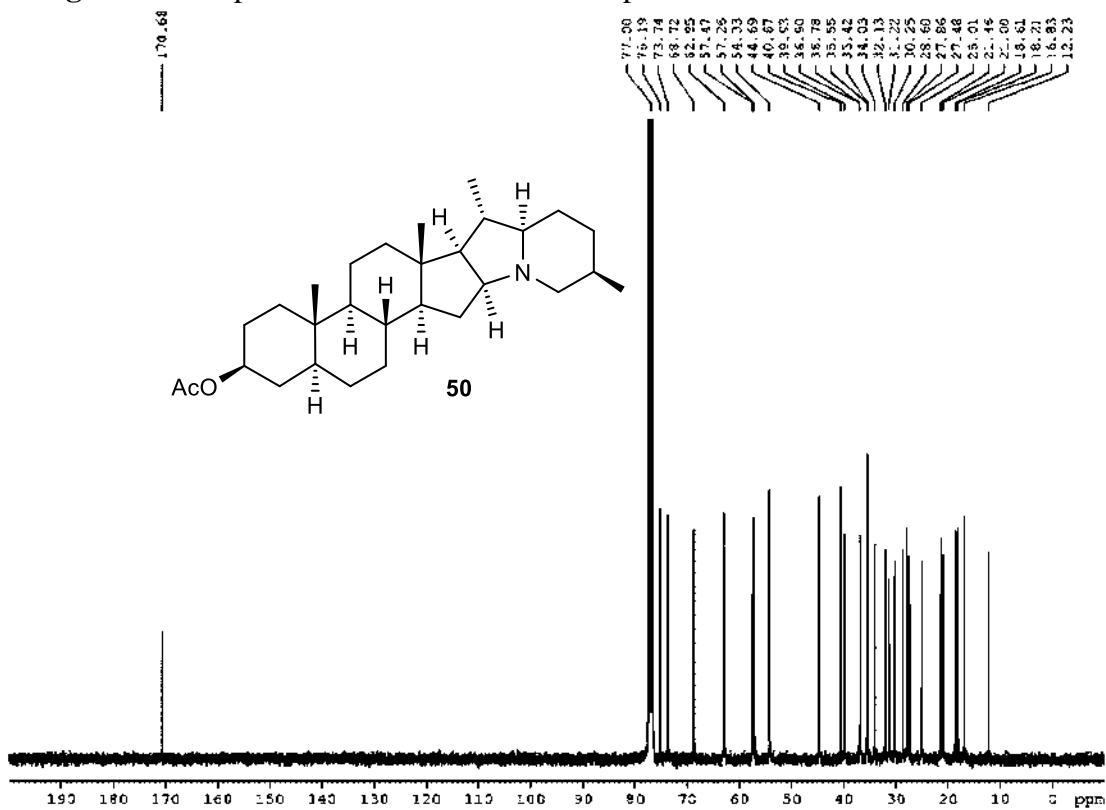


Figura 107. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **50** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

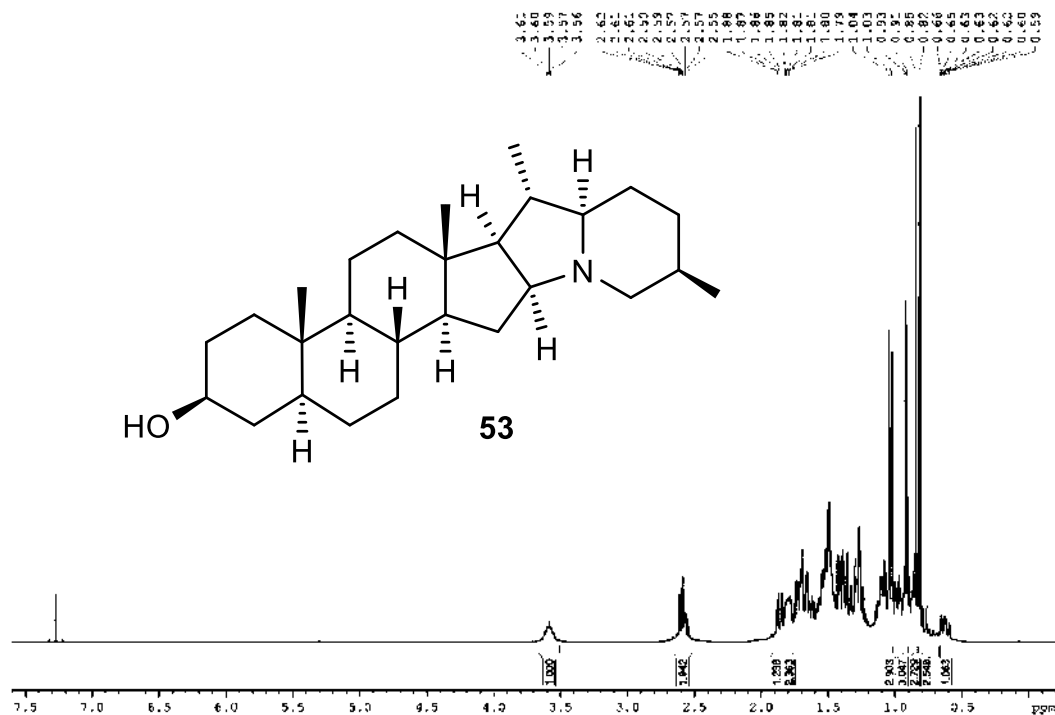


Figura 108. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **53** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

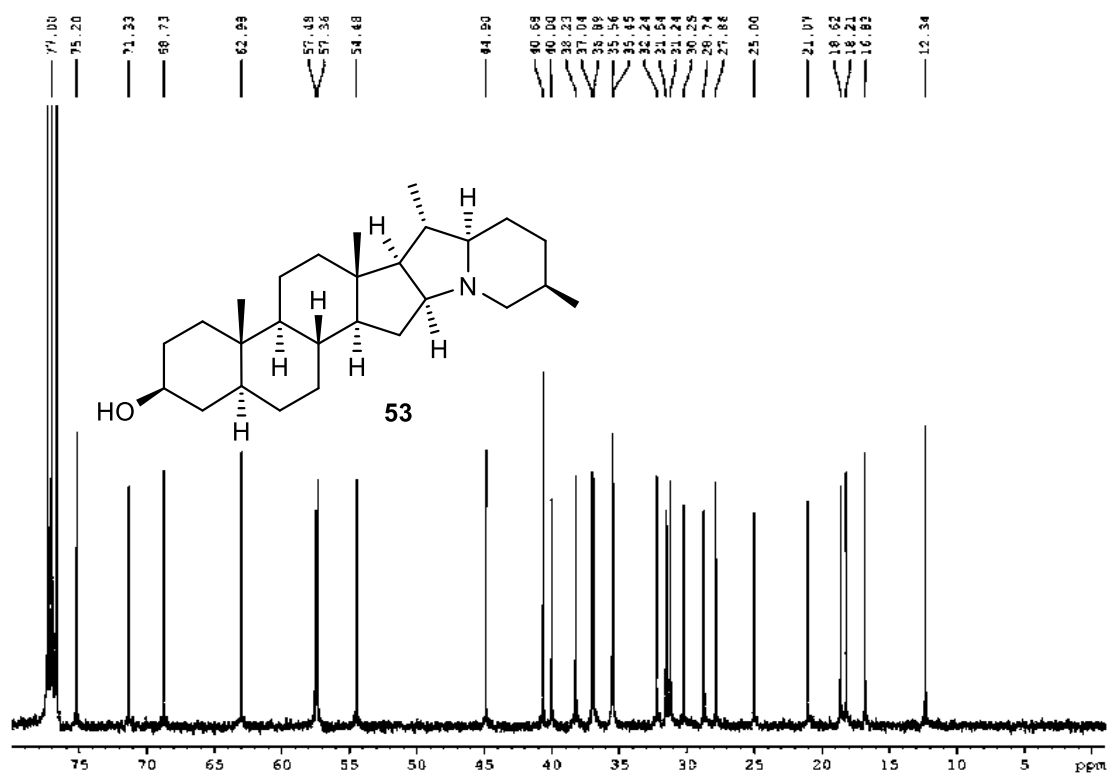


Figura 109. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **53** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

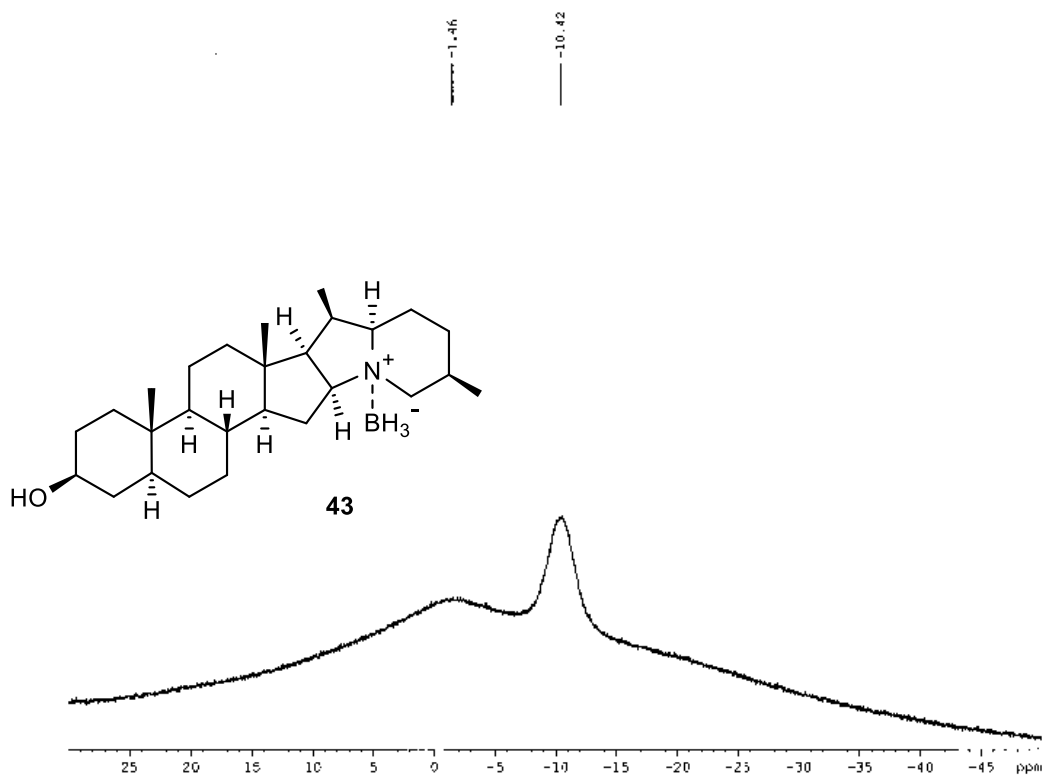


Figura 110. Espectro de RMN de <sup>11</sup>B del compuesto **43** a 128 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

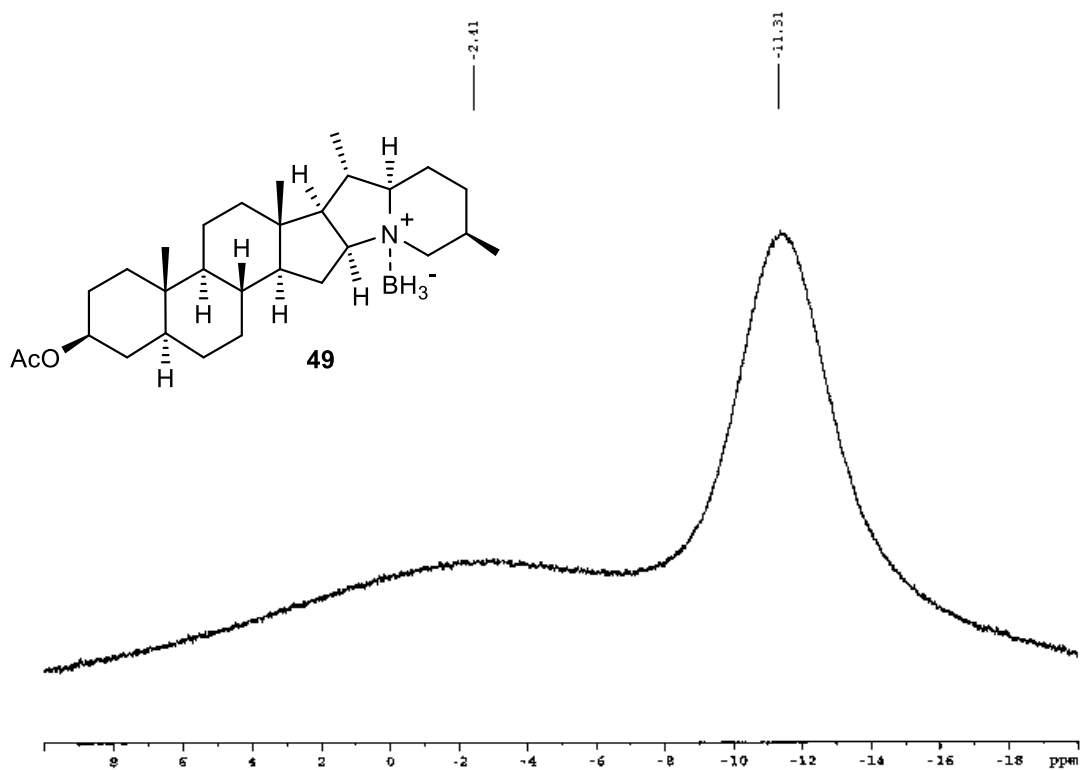


Figura 111. Espectro de RMN de <sup>11</sup>B del compuesto **49** a 128 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



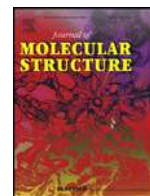
## ANEXO PARTE II

**Tabla 10.** Datos cristalográficos de los compuestos **36, 37, 39 y 45.**

Compuesto	36	37	39	45
Solvente	Hexanos:dietil eter: cloroformo 1:1:1	Dietil eter	Hexanos:AcOEt 9:1	Cloroformo: acetona 1:1
Formula,	C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>3</sub> ,	C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>3</sub> ,	C <sub>29</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>2</sub> ,	C <sub>27</sub> H <sub>45</sub> NO,
Peso Molecular	453.64	453.64	441.67	399.64
Sistema cristalino	ortorombico	ortorombico	triclinico	ortorombico
Grupo espacial	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub> <sub>2</sub> <sub>1</sub>	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub> <sub>2</sub> <sub>1</sub>	<i>P</i> <sub>1</sub>	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub> <sub>2</sub> <sub>1</sub>
a/Å	6.51248(3)	6.34008(2)	7.1753(2)	6.04949(3)
b/Å	19.33982(6)	19.35628(8)	10.6109(3)	15.09694(7)
c/Å	19.80622(6)	20.74328(11)	17.7156(4)	25.16471(12)
α/°	90	90	104.957(2)	90
β/°	90	90	93.589(2)	90
γ/°	90	90	94.811(2)	90
Volumen/Å <sup>3</sup>	2494.596(15)	2545.62(2)	1293.53(6)	2298.260(18)
Z	4	4	2	4
ρ <sub>calc</sub> g/cm <sup>3</sup>	1.208	1.184	1.134	1.155
μ/mm <sup>-1</sup>	0.597	0.585	0.529	0.511
Tamaño del cristal/mm <sup>3</sup>	0.387 × 0.104 × 0.08	0.406 × 0.224 × 0.122	0.581 × 0.174 × 0.043	0.275 × 0.187 × 0.1
2θ rango para datos de colección/°	6.388 to 153.592	6.246 to 154.07	5.184 to 153.83	6.828 to 153.666
Reflexiones colectadas	95092	94952	42194	93756
Reflexiones independientes	5246 [R <sub>int</sub> = 0.0344, R <sub>sigma</sub> = 0.0104]	5348 [R <sub>int</sub> = 0.0339, R <sub>sigma</sub> = 0.0108]	10126 [R <sub>int</sub> = 0.0327, R <sub>sigma</sub> = 0.0203]	4850 [R <sub>int</sub> = 0.0255, R <sub>sigma</sub> = 0.0077]
Datos/restricciones/ parámetros	5246/0/303	5348/1/303	10126/3/587	4850/0/270
Bondad de ajuste en F2	1.029	1.039	1.093	1.048
Índice final de R [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0289, wR <sub>2</sub> = 0.0748	R <sub>1</sub> = 0.0296, wR <sub>2</sub> = 0.0772	R <sub>1</sub> = 0.0820, wR <sub>2</sub> = 0.2508	R <sub>1</sub> = 0.0280, wR <sub>2</sub> = 0.0737
Índice final de R [para todos los datos]	R <sub>1</sub> = 0.0291, wR <sub>2</sub> = 0.0750	R <sub>1</sub> = 0.0300, wR <sub>2</sub> = 0.0778	R <sub>1</sub> = 0.0835, wR <sub>2</sub> = 0.2532	R <sub>1</sub> = 0.0283, wR <sub>2</sub> = 0.0740
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica / e Å <sup>-3</sup>	0.17/-0.20	0.13/-0.20	0.73/-0.33	0.20/-0.17
Parámetro de Flack	0.01(3)	0.01(4)	-0.03(12)	-0.01(4)

**Tabla 11.** Datos cristalográficos de los compuestos **43**, **46**, **49**.

Compuesto	43	46	49
Solvente	MeOH	MeOH:hexanos 1:2	Hexanos:AcOEt 1:1
Formula,	C <sub>27</sub> H <sub>48</sub> BNO	C <sub>27</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> BNO <sub>2</sub>
Peso Molecular	413.47	469.64	455.51
Sistema cristalino	monoclinico	ortorombico	ortorombico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a/Å	7.7674(2)	5.9190(7)	6.988(2)
b/Å	12.5702(4)	12.3766(12)	11.032(2)
c/Å	13.0576(4)	37.211(3)	35.803(7)
α/°	90	90	90
β/°	106.4890(10)	90	90
γ/°	90	90	90
Volumen/Å <sup>3</sup>	1222.48(6)	2726.0(5)	2760.0(11)
Z	2	4	4
ρ <sub>calc</sub> g/cm <sup>3</sup>	1.123	1.144	1.096
μ/mm <sup>-1</sup>	0.065	0.591	0.066
Tamaño del cristal/mm <sup>3</sup>	0.260 x 0.180 x 0.120	0.400 x 0.160 x 0.120	0.380 x 0.200 x 0.080
2θ rango para datos de colección/°	2.735 to 23.268	2.375 to 59.028	1.932 to 23.252
Reflexiones colectadas	16170	16743	58092
Reflexiones independientes	3467 [R <sub>int</sub> = 0.0263]	3864 [R <sub>int</sub> = 0.0218]	3969 [R <sub>int</sub> = 0.0390]
Datos/restricciones/ parámetros	3467 / 1 / 291	3864 / 0 / 316	3969 / 0 / 315
Bondad de ajuste en F2	1.080	1.071	1.075
Índice final de R [I >= 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0296, wR <sub>2</sub> = 0.0785	R <sub>1</sub> = 0.0444, wR <sub>2</sub> = 0.1255	R <sub>1</sub> = 0.0362, wR <sub>2</sub> = 0.0919
Índice final de R [para todos los datos]	R <sub>1</sub> = 0.0312, wR <sub>2</sub> = 0.0801	R <sub>1</sub> = 0.0454, wR <sub>2</sub> = 0.1302	R <sub>1</sub> = 0.0401, wR <sub>2</sub> = 0.0953
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica / e Å <sup>-3</sup>	0.111/-0.118	0.377/-0.231	0.112/-0.143
Parámetro de Flack	-0.6(5)	0.03(4)	0.7(4)



# Synthesis of Bis(indolyl)methanes via thiourea organocatalysts carrying 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl or 3,5-dichlorophenyl moieties

J. Antonio Rivas-Loaiza<sup>a</sup>, J. Pablo García-Merinos<sup>a,\*</sup>, Martha I. Ramírez-Díaz<sup>a</sup>,  
Heraclio López-Ruiz<sup>b</sup>, Yliana López<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ed. B-1, C.U., Morelia, Michoacán 58030, Mexico

<sup>b</sup> Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, Mineral de La Reforma, Hidalgo, CP 42076, Mexico

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 22 December 2021

Revised 27 April 2022

Accepted 29 April 2022

Available online 1 May 2022

### Keywords:

BIMs

Imines

Indole

Thiourea

Organocatalysis

## ABSTRACT

Bis(indolyl)methane derivatives (BIMs) were synthesized in moderate to good yields by electrophilic aromatic substitution of indole (**27**) with various aldehydes or imines in the presence of thiourea organocatalysts carrying 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl or 3,5-dichlorophenyl moieties. Reactions were performed under conventional and microwave (MW) irradiation without solvent. The most active organocatalyst for aldehydes was thiourea **3** and for imines, the thiourea **6**. For compound **11** derived from 2,4,6-trimethoxybenzaldehyde (**30**) its structure was confirmed by X-ray analysis. Furthermore, some of the synthesized compounds were evaluated for their effectiveness as antibacterials. Compounds **3**, **9**, **10** and **13** showed inhibitory activity against Gram positive bacteria whereas compound **5** showed inhibitory activity against Gram positive and Gram negative bacteria.

© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

In organic synthesis, there is continuous effort to develop simple and efficient synthetic methodologies to prepare indole derivatives, due to the great diversity of biological activities present in this family of compounds and because it is the core structure of many natural products, pharmaceuticals, agrochemicals, and other compounds of importance [1].

Bis(indolyl)methanes (BIMs) and tris(indolyl)methanes (TIMs) [2] (Fig. 1) are nitrogen containing heterocycles that incorporate an indole fragment. Many of the most important BIMs and TIMs have been isolated from various terrestrial and marine natural sources as well as from bacteria [3], others have been synthesized [1].

BIMs have attracted considerable attention in recent years due to their vast range of biological applications as anticancer, antimicrobial, antifungal and antihyperlipidemic agents [1,4]. They have also been used as dietary supplements for humans, to promote growth, as colorimetric sensors, contrast agents for radio-imaging and they have also found application in materials science [1,5]. These heterocycles have also been used as ligands for the synthesis of more complex molecules, and the catalytic activities of these

complexed molecules have been investigated [6]. For this reason, there is great interest from synthetic and medicinal chemists to develop new methodologies to prepare new BIMs.

The synthesis of these compounds was reported for the first time by Fischer in 1886 [7], the standard method is the Friedel-Crafts reaction between indole and carbonyl compounds in the presence of acid or base. Despite of the fact that typical protic acids and various Lewis acids can efficiently promote the reaction of aldehydes or ketones with indole to form BIMs in good to high yields and in reasonable times, new protocols for their preparation from the reaction of indole with alcohols, amines, alkynes, alkenes, and other functional groups have been reported [1]. Undoubtedly the potential pharmacological value of BIMs is responsible for the development of all these reactions and continues to trigger the development of novel routes for synthesizing BIMs, only that now from the point of view of green chemistry.

In the past few years, the search for more green and ecofriendly conditions has been growing, in particular because green chemical methodologies allow to reduce costs, hazards, waste and energy consumption, by using ecofriendly reagents, and economical reaction conditions for the synthetic procedures [8]. In this context, the use of environmentally benign solvents, solvent free conditions and non-conventional methods such as microwaves or sonochemistry, constitute convenient alternatives as green chemistry protocols.

\* Corresponding authors.

E-mail addresses: [pablo.merinos@umich.mx](mailto:pablo.merinos@umich.mx) (J.P. García-Merinos),  
[yliana.lopez@umich.mx](mailto:yliana.lopez@umich.mx) (Y. López).

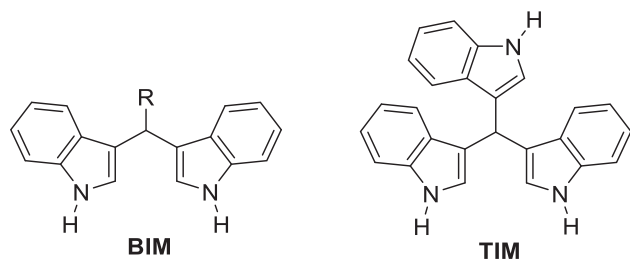


Fig. 1. Structure of bis(indolyl)methanes (BIMs) and tris(indolyl)methanes (TIMs).

On the other hand, chemical transformations that use organic catalysts, have been known for more than a century, however, it was not until the late 1990s that the field of organocatalysis emerged. It can be mentioned that between 1998 and 2008, at least 1500 manuscripts describing the use of organocatalysts in more than 130 types of reactions have been reported [8]. Although, collectively, some works did not conceptualize organocatalysts as a field of research, they demonstrated for the first time that small organocatalysts could be used to solve important problems in chemical synthesis. Then, as a result of the contributions of David W.C. MacMillan and Benjamin List “Nobel Prize in Chemistry 2021” [8], the field of organocatalysis was effectively launched and experienced an exponential growth during subsequent years. This led to numerous applications in the synthesis of organic compounds, due to its more environmentally friendly advantages, compared with the use of organometallic catalysts; in addition to availability, greater selectivity, reduction in reaction time and energy, easy handling, and reduction of chemical residues, the latter, because they are not toxic and they are stable against humidity and oxygen [5]. Consequently, the interactions between the catalyst and the substrate are well documented and several reports have demonstrated the usefulness of organocatalysts in several reactions such as, oxocarbenium addition, ketone cyanosilylation and reductive amination, among others [8]. Likewise, unsymmetrical thiourea derivatives have attracted the attention of several research groups due to their potential in medicinal chemistry [8]. The broad spectra of biological activity of thiourea derivatives and their metal complexes have been investigated and anti-malarial, antibacterial, anti-inflammatory, antifungal, antimicrobial insecticidal and herbicidal properties, have been reported [9,10].

To the best of our knowledge, the use of organocatalysts for the preparation of BIMs has only been explored for aminocatalysis [11], guanidine ionic liquid [12], choline chloride and urea (CC/U) as an organocatalyst solvent [13], lipase and water [14], bifunctional ureas and thioureas [15] and in continuation of our interest to development new methodologies for the synthesis of BIMs, we have reported different methodologies which include catalysis by triethylborane [16], (thio)urea organocatalysts [15], and the use of heterogeneous catalysts [17], thus contributing with some of the principles of sustainable chemistry. Thioureas are an important platform in organocatalysis due to their ability to form hydrogen bonds that activate the substrates. Considering that the 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl group/moiety improves the acidity of thiourea and increases its hydrogen bonding properties, in this article, we report the application of bifunctional thioureas carrying 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl or 3,5-dichlorophenyl moieties in the Friedel-Crafts reaction of indole with aldehydes and imines, for the synthesis of BIMs under conventional heating and microwave irradiation. Additionally, we report the antibacterial activity of the synthesized compounds against several Gram positive and Gram negative bacteria.

## 2. Experimental

### 2.1. Materials and methods

Infrared (IR) spectra were determined on a Thermo Scientific Nicolet iS10 spectrometers using FT IR Attenuated Total Reflectance ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ). Melting points were determined on a Fisher-Johns apparatus and are uncorrected. NMR spectra ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HETCOR and COSY) were recorded on Varian Mercury Plus 400 spectrometer and chemical shifts are stated in ppm ( $\delta$ ), and referenced to residual  $^1\text{H}$  signal ( $\delta = 7.27$ ) or to the central  $^{13}\text{C}$  triplet signal ( $\delta = 77.0$ ) for  $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$  signal ( $\delta = 2.05$ ),  $^{13}\text{C}$  ( $\delta = 29.8$ ) for acetone- $\text{d}_6$  and  $^1\text{H}$  signal ( $\delta = 2.50$ ),  $^{13}\text{C}$  ( $\delta = 39.52$ ) for  $\text{DMSO-}d_6$ . High-resolution mass spectra (HR-MS) were acquired using the DART technique, with positive ionization mode  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , on a JEOL AccuTOF JMS-T100LC mass spectrometer. The reactions were carried out using a microwave CEM-Discover mono modal with a frequency of 2.45 GHz. Separation of the products obtained was performed by column chromatography, packed with silica gel grade (70-230 mesh).

### 2.2. General procedure for the preparation of BIMs using conventional heating

**METHOD A:** In a 10mL round bottom flask provided with magnetic stirring, 1 equivalent of indole (**27**), 1 equivalent of the corresponding aldehyde (**28** to **38**) and 20% mol of the organocatalysts (**3-8**) were added and the reaction was heated at 80 °C for 24 h. Subsequently, the solvent was evaporated to dryness in a rotary evaporator under reduced pressure and the crude reaction product was impregnated over silica gel to carry out purification by column chromatography, using different hexane/EtOAc mixtures to yield the corresponding bis(indolyl)methanes.

### 2.3. General procedure for the preparation of BIMs using microwave irradiation

**METHOD B:** In a sealed tube provided with a magnetic stirring bar, 2 equivalents of indole (**27**) and 1 equivalent of the corresponding aldehyde (**28** to **38**) were placed, subsequently the organocatalyst was added in 10% mol. The reaction was carried out under microwave irradiation at 150 °C, with 100 W of power for 5–30 min. Afterwards, the crude reaction product was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and purified on a column chromatography using as eluent different mixtures of hexane/EtOAc (from 9: 1 to 7: 3).

### 2.4. General procedure for the preparation of BIMs from imines

**METHOD C:** In a 10 mL round bottom flask containing a magnetic stirring bar were placed 2 equivalents of indole (**27**), 1 equivalent of the corresponding imine (**21** to **26**) and 20 mol% of the corresponding organocatalysts **3** to **8**. The resulting solution was stirred at 70 °C for 24 h. The crude product was purified by column chromatography using as eluent different hexane/EtOAc mixtures (from 9:1 to 7:3) obtaining the respective bis(indolyl)methanes.

The formation of the products **9-19** was confirmed by comparison with the NMR data reported, and these are consistent (supplementary material and references in Tables 1 and 2).

### 2.5. Crystal structure determination for compound 11

Single crystals of product **11** suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of hexane-EtOAc (9:1) at room temperature. The X-ray measurement was performed at 293 K using a Bruker D8 Venture diffractometer equipped with a

**Table 1**  
Thioureas **3-8** catalyzed synthesis of bis(indolyl)methanes.

Entry	Aldehydes	Catalyst	Yield (%) <sup>a</sup>	Product	Melting point°C [Ref]
1	 <b>28</b>	<b>3</b>	<b>65</b>	<b>9</b>	112-114 [15]
		<b>4</b>	<b>42</b>		
		<b>5</b>	<b>44</b>		
		<b>6</b>	<b>23</b>		
		<b>7</b>	<b>24</b>		
2	 <b>29</b>	<b>3</b>	<b>84</b>	<b>10</b>	149-151 [15]
		<b>4</b>	<b>61</b>		
		<b>5</b>	<b>79</b>		
		<b>6</b>	<b>64</b>		
		<b>7</b>	<b>49</b>		
3	 <b>30</b>	<b>3</b>	<b>77</b>	<b>11</b>	173-175 [15]
		<b>4</b>	<b>31</b>		
		<b>5</b>	<b>50</b>		
		<b>6</b>	<b>24</b>		
		<b>7</b>	<b>29</b>		
4	 <b>31</b>	<b>3</b>	<b>45</b>	<b>12</b>	208-210 [15]
		<b>4</b>	<b>22</b>		
		<b>5</b>	<b>40</b>		
		<b>6</b>	<b>45</b>		
		<b>7</b>	<b>43</b>		
5	 <b>32</b>	<b>3</b>	<b>45</b>	<b>13</b>	135-137 [15]
		<b>4</b>	<b>55</b>		
		<b>5</b>	<b>42</b>		
		<b>6</b>	<b>31</b>		
		<b>7</b>	<b>45</b>		
6	 <b>33</b>	<b>3</b>	<b>37</b>	<b>14</b>	170-172 [32]
		<b>4</b>	<b>16</b>		
		<b>5</b>	<b>42</b>		
		<b>6</b>	<b>15</b>		
		<b>7</b>	<b>13</b>		
7	 <b>34</b>	<b>3</b>	<b>68</b>	<b>15</b>	179-181 [33]
		<b>4</b>	<b>40</b>		
		<b>5</b>	<b>38</b>		
		<b>6</b>	<b>47</b>		
		<b>7</b>	<b>44</b>		
8	 <b>35</b>	<b>3</b>	<b>61</b>	<b>16</b>	174-176 [15]
		<b>4</b>	<b>35</b>		
		<b>5</b>	<b>54</b>		
		<b>6</b>	<b>45</b>		
		<b>7</b>	<b>36</b>		
		<b>8</b>	<b>48</b>		

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Entry	Aldehydes	Catalyst	Yield (%) <sup>a</sup>	Product	Melting point°C [Ref]
9		3	34	17	140-142 [33]
		4	38		
		5	56		
		6	48		
		7	36		
		8	49		
10		3	65	18	174-176 [15]
		4	43		
		5	70		
		6	59		
		7	46		
		8	64		
11		3	21	19	230-232 [33]
		4	22		
		5	41		
		6	22		
		7	14		
		8	30		
12		Without catalyst		No reaction	

<sup>a</sup> All yields were determined after purification by column chromatography.

PHOTON 100 CMOS area detector. Data was collected using Cu  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ . The initial structure was solved by hybrid methods (SHELXT); program used to refine structure: SHELXL [18]; ORTEP-3 [19] for windows and Mercury programs [20] were used to prepare artwork presentations. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically, and the hydrogen atoms were found on a difference Fourier map and refined isotropically. CCDC 2125713 contain crystallographic data for this publication. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

### 2.5.1. Crystal data for compound 11

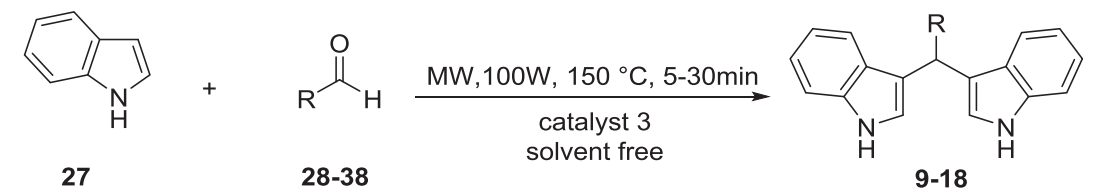
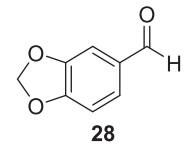
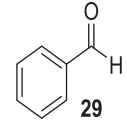
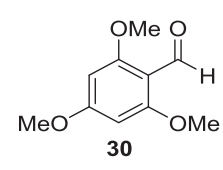
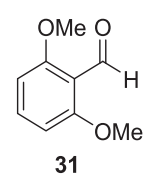
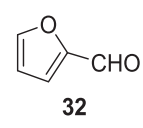
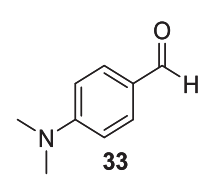
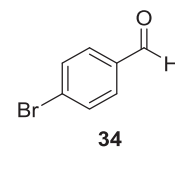
$C_{26}H_{24}N_2O_3$ , red prism, 0.5 mm x 0.4 mm x 0.2 mm, formula weight  $M = 412.47$ , Triclinic, P-1,  $a = 7.5346 (10) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.2111 (18) \text{ \AA}$ ,  $c = 13.139 (2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 100.716^\circ$   $\beta = 95.5110^\circ$   $\gamma = 97.632^\circ$ ,  $V = 1072.5 (3) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.277 \text{ Mgm}^{-3}$ ,  $\mu = 0.084 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 436$ . Collected reflections: 43278 within a theta range of 2.749 to 29.574° ( $-10 \leq h \leq 10$ ,  $-15 \leq k \leq 15$ ,  $-18 \leq l \leq 18$ ). Unique reflections: 5936 [R(int) = 0.0329]. The absorption correction was applied. Refinement: (refinement on  $F^2$ ), final  $R = 0.0476$ ,  $wR^2 = 0.1193$ , goodness-of-fit = 1.027, 4616 reflections, 291 parameters, maximum and minimum difference electron densities were 0.233  $e\text{\AA}^{-3}$  and  $-0.145 e\text{\AA}^{-3}$ , respectively.

## 2.6. In vitro bioassays

### 2.6.1. Antibacterial activity bioassay

A group of bacteria strains were used to evaluate the molecules ability to inhibit their growth: *Escherichia coli* ATCC25922, used as a CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) control strain for antimicrobial susceptibility testing was obtained from the American Type Culture Collection (ATCC); *E. coli* JM101, a laboratory strain used for investigation [21]; *Pseudomonas aeruginosa* PA14, a highly virulent reference strain was obtained from the Ausubel PA14 Transposon Insertion Mutant Library [22]; *P. aeruginosa* PAO1, obtained from Dr. B. Iglewski's collection is the most commonly strain of *Pseudomonas* used for research [23]; *P. aeruginosa* ATCC 27853, used as a CLSI control strain for antimicrobial susceptibility testing was obtained from the ATCC; *Bacillus subtilis* 168 a model organism for basic research was obtained from the Bacillus Genetic Stock Center and *Staphylococcus aureus*, a clinical strain from the collection of the Children Hospital of Morelia, Michoacán, Mexico. Microdilution method was used to determine minimum inhibitory concentration (MIC). Antibacterial activity of the tested compound was determined using bacterial cultures growth for 18 h at 37 °C. The test samples were first of all dissolved in absolute ethanol. The solution obtained was then added to Mueller Hinton Broth (MHB) and the final concentra-

**Table 2**  
Synthesis of bis(indolyl)methanes with thiourea **3** as catalysts under microwave irradiation.

Entry	Aldehydes	Time	<sup>a</sup> Yield (%) MW	<sup>a</sup> Yield (%) conventional	Product
	 <p> <chem>c1ccc2c(c1)c[nH]2</chem> (<b>27</b>) + <chem>R-CHO</chem> (<b>28-38</b>) <math>\xrightarrow[\text{catalyst 3, solvent free}]{\text{MW, 100W, 150 }^\circ\text{C, 5-30min}}</math> <chem>R-C(Indolyl)2</chem> (<b>9-18</b>)         </p>				
1	 <p><b>28</b></p>	20 min	30	65	<b>9</b>
2	 <p><b>29</b></p>	5 min	95	84	<b>10</b>
3	 <p><b>30</b></p>	10 min	80	77	<b>11</b>
4	 <p><b>31</b></p>	10 min	55	45	<b>12</b>
5	 <p><b>32</b></p>	10 min	50	45	<b>13</b>
6	 <p><b>33</b></p>	10 min	35	37	<b>14</b>
7	 <p><b>34</b></p>	10 min	72	68	<b>15</b>
8	 <p><b>35</b></p>	10 min	66	61	<b>16</b>

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Entry	Aldehydes	Time	<sup>a</sup> Yield (%) MW	<sup>a</sup> Yield (%) conventional	Product
9		15 min	58	34	17
10		10 min	76	65	18
11		30 min	55	21	19

<sup>a</sup> All yields were determined after purification by column chromatography.

tions of the tested compound ranged from 0.5 µg/mL to 512 µg/mL. The MICs were determined visually as the lowest concentration of tested agent that showed no microbe growth after 24–48 h. Preliminary analysis with ethanol absolute did not inhibit the growth of the test organisms. All experiments were done in triplicate.

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Chemistry

As a continuation of our interest in the synthesis of BIMs by using thiourea organocatalysts [15], in this work, we decided to explore the catalytic reactivity of bifunctional thioureas **3** and **6** which have a 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl and a 3,5-dichlorophenyl moieties, respectively [24–26]. To evaluate a representative set of thiourea derivatives with a diverse substitution pattern, the series of *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-disubstituted thioureas **3–8** were prepared and first reaction conditions were optimized for the precursors intermediates **1** and **2** which were synthesized in 99% yield, using the reported procedure with minor modifications [27]. Then, treatment of 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (**1**) or 1,3-dichloro-5-isothiocyanatobenzene (**2**) with primary amines such as 2-aminopyridine, 2-picolylamine and or *N,N*-diethylethylenediamine in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> afforded organocatalysts **3–8** as air-stable solids in 98% of yield. (Fig. 2). The structure of thioureas **3–5** was confirmed by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR which were consistent with those reported, (see, Supplementary Material).

The structure of catalysts **3–8** were confirmed by inspection of their spectral data. In the case of the thiocarbonyl derivatives **3–8** where the C=S group is linked to nitrogen, three bands consistently appear in the regions 1395–1570 cm<sup>-1</sup>, 1260–1420

cm<sup>-1</sup> and 940–1140 cm<sup>-1</sup> [28]. For thioureas **3–5** the absorption band around 1045–1130 cm<sup>-1</sup> confirms the presence of CF<sub>3</sub>, in the case of compounds **6–8** the absorption band in the range of 850–550 cm<sup>-1</sup> is due to C-Cl bond. In addition to previously reported bands, the absence of characteristic infrared absorption peak stretching bands for (N-H) around 3000 cm<sup>-1</sup>, (C=N) 1560–1620 cm<sup>-1</sup> and (C-N) in 1300 cm<sup>-1</sup> also confirmed formation of thioureas **3–8**. The <sup>1</sup>H NMR of the new thiourea **6** showed two singlets at δ 14.1 ppm and 11.1 ppm which were assigned to both N-H protons, this chemical shift evidences intramolecular hydrogen bond [29]. The signals at 8.36, 7.85, 7.24 and 7.14 ppm were assigned to the pyrimidine-H and the two downfield singlets at 7.93 and 7.42 ppm were assigned to the aromatic protons H-8 and H-6. For all compounds (**3–8**), the thiocarbonyl groups of the thiourea moiety were also observed in <sup>13</sup>C-NMR. The formation of thioureas **3–8** can be explained by the reaction pathway previously described [30,31].

We then moved to investigate the catalytic efficiency of thioureas **3–8** in the Friedel-Crafts alkylation of indole (**27**) with aldehydes **28–38**. To this end we carried out the reaction with no solvent, at 80 °C and catalyst loading of 20% mol %. Bis(indolyl)methane products **9–19** were obtained in moderate to good yields depending on the aldehyde and catalyst used. It is important to note that, as in our previous report [15], the minimum amount of the catalyst required to obtain the desired product was 20 mol% under conventional heating conditions. From Table 1 we can see that thiourea **3**, was the most active catalyst for this reaction, and as expected, the bifunctional thioureas with electron-withdrawing groups proved to be more active compared with those without these substituents [25]. In order to evaluate the role of the organocatalysts, we decided to carry out the reaction in the absence of thioureas **3–8**, we found that after 24 h of re-



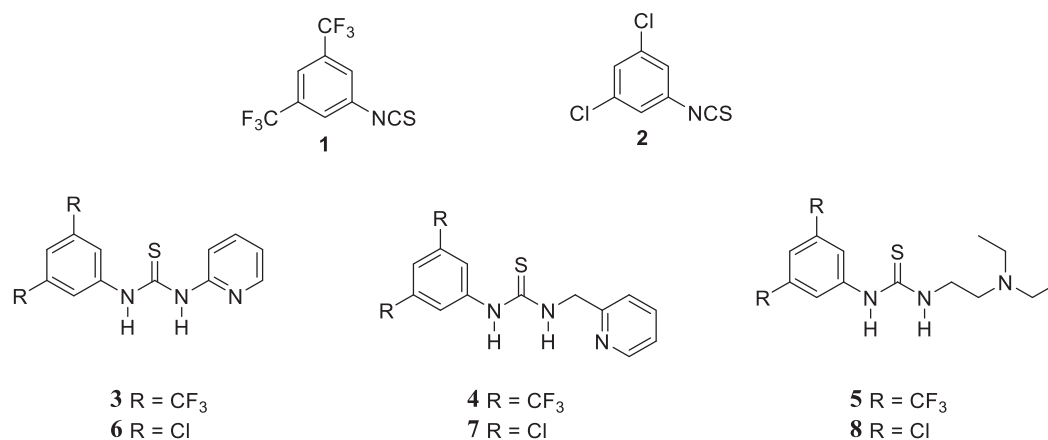


Fig. 2. Structures of isothiocyanate 1-2 and thiourea catalysts 3-8.

action, only starting materials were recovered (see Table 1, entry 12).

The BIMs were obtained in moderate to good yields with the thioureas 3-8 (Table 1). Thioureas 3 and 5 were the most active catalysts under the reaction conditions shown in Table 1. When aromatic aldehydes such as, piperonal, benzaldehyde (Table 1, entries 1 and 2), and other aldehydes containing electron-donating or electron-withdrawing groups were used (Table 1, entries 3, 4, 7, 8, 10), the best organocatalysts was thiourea 3, while for *N,N*-dimethylaminobenzaldehyde (33), 4-nitrobenzaldehyde (36), and indole-3-carboxaldehyde (38), the best organocatalyst was thiourea 5 (Table 1, entries 6, 9 and 11).

Since the best results were obtained with catalysts 3; we decided to explore the catalytic potential of this thiourea in the reaction of indole (27) and the aromatic aldehydes 28-38 under microwave. For this, considering our previous work, where we observed that the synthesis of BIMs via thioureas in MW proceeds with a smaller amount of the catalyst, compared to the conventional heating method, were carried out first the reaction with MW, performing several reactions with indole (27), 2,4,6-trimethoxybenzaldehyde (30) and using different catalyst loadings of 3; the results observed were the following: with 5% of 3, compound 11 was obtained in 52% of yield, when 10%, 15%, and 20% of 3 were used, product 11 was isolated after purification by column chromatography in 80%, 68% and 78% of yield, respectively. With this background, we decided to use the reaction conditions shown in the scheme of Table 2.

A comparison between the results obtained under conventional oil bath heating and microwave-assisted synthesis for the conversion at 150 °C during 5-30 min in sealed-vessel is shown in Table 2. In general, higher yields were obtained when the reactions are carried out under dielectric heating (entries 2, 4, 5 and 7-11). However, conventional heating gave higher conversion in the case of entry 1, probably because the overall reaction time was more 24 h and the reaction temperature is reached smoothly with the oil bath which does not provide localized overheating and overpressure thus reducing decomposition. At this point it is worth mentioning that one of the limitations of the MW is that it depends on the ability of the molecules to absorb them, also it is important to highlight that, when molecules were exposed to MW irradiation for more than 30 min, reaction decomposition was observed.

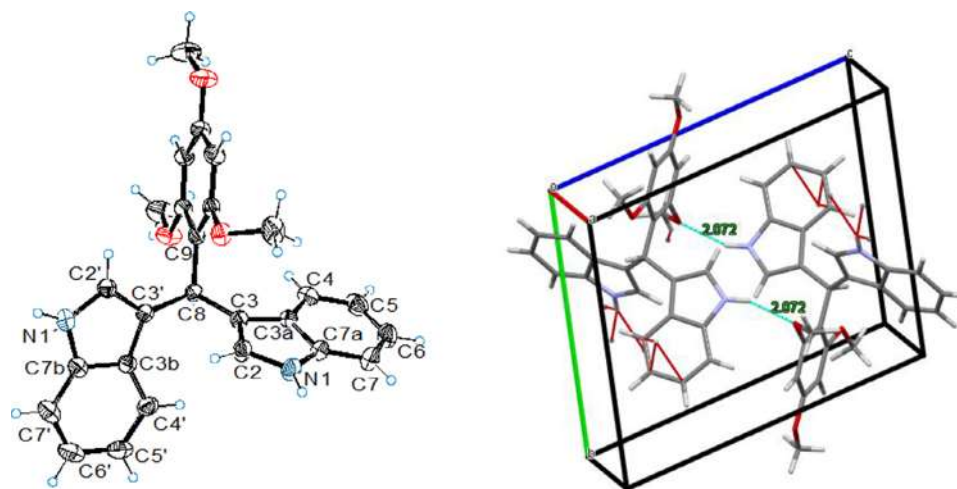
Considering that the two methods are different one can expect differences in product yields and although MW irradiation is a sophisticated method this does not guarantee that is the best option for all reactions; conventional heating allows heating for a longer

time without showing decomposition of the starting materials in several cases. Despite the above, there is still considerable controversy on the exact reasons why microwave irradiation can enhance chemical reactions and even some authors attribute the wonder of MW in organic synthesis to the phenomenon known as "specific microwave effect".

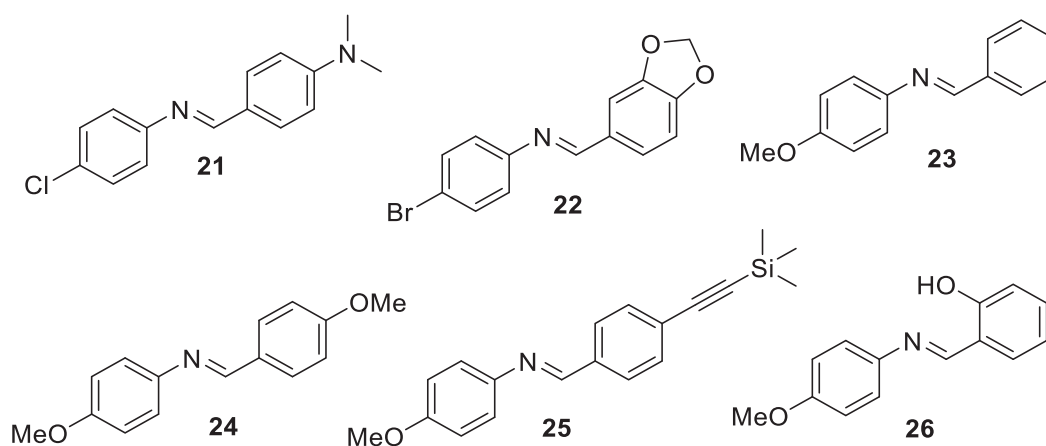
The results in Table 2 indicated that a wide variety of aryl aldehydes possessing different functional groups reacted well, for instance, BIMs 10 (95%), 11 (80%), 15 (72%), 16 (66%) and 18 (76%) were obtained in good yields after short reaction times (5-10 min). On the other hand, the least reactive aldehydes 31, 32, 36 and 38, under conventional heating, afforded the BIMs 12 (55%), 13 (50%), 17 (58%) and 19 (55%) in moderate yields and reaction times from 10 to 30 min (Table 2, entries 4, 5, 9 and 11). Only in the cases of piperonal (28) and *N,N*-dimethylaminobenzaldehyde (33), the yield of the products 9, 14 after 20 or 10 min decreased (Table 2, entries 1 and 6).

From the results obtained in Tables 1 and 2, observed that with catalyst 3 the reactions proceeded under conventional and microwave heating; in the presence of both types of aldehydes, those substituted with electron-donating such as alkoxy group 28, 30, 31, 35 and those with electron-withdrawing groups 34, 37 gave better yields, with some exceptions, as in the case of *N,N*-dimethylaminobenzaldehyde (33) and 4-nitrobenzaldehyde (36) (Table 2). Benzaldehyde (29) proved to be the most active aldehyde under both methods, the application of these methodologies to the synthesis of compound 18 in good yields (Table 2, entry 10), from aldehyde containing terminal alkyne and trimethylsilyl groups, shows good functional group tolerance.

Suitable crystals for X-ray analysis of the compound 11 were obtained by slow evaporation from a mixture of hexane/EtOAc (9:1) as solvent; compound 11 crystallized in a triclinic system, space group P1, showing the following unit cell parameters,  $a = 7.5346$  (10) Å,  $b = 11.2111$  (18) Å,  $c = 13.139$  (2) Å and angle  $\alpha = 100.716$  (6)°,  $\beta = 95.510$  (5)° and  $\gamma = 97.632$  (5)°. In the ORTEP diagram, an indole fragment is perpendicular to the second indole substituent. The X-ray crystal structure analysis showed torsion angles for the fragment N(1)-C(2)-C(3)-C(8) = 178.53 (12)°, and for N(1')-C(2')-C(3')-C(8) = 175.56 (10)° (Fig. 3a). In the analysis of the packing of the crystalline lattice in solid state (Fig. 3b), it is observed that the molecules present intermolecular interactions of the X-H... $\pi$  type with distances less than 3 Å corresponding to: N(1)-H(1)...C(4) with a distance of 2.58 Å, N(1)-H(1)...C(5) to 2.71 Å, N(1)-H(1)...C(6) at 2.71 Å. In addition, a conventional hydrogen bond, of the N(1)-H(1)...O(1) type, with a distance of 2.07 Å less than the sum of the Van der Waals radii was observed.



**Fig. 3.** a) Molecular structure of BIMs (**11**). Thermal ellipsoids at 30% probability level. b) The crystal packing of the title compound, viewed along the *a* axis. The dashed lines indicate the X-H $\cdots$  $\pi$  interactions and H $\cdots$ H bond.



**Fig. 4.** Imines **21-26**.

To extend the application of thioureas **3-8** on the alkylation of indole, we decided to explore the scope of these catalysts for the reaction with imines, although imines are less electrophilic as compared to aldehydes or ketones. Taking this into consideration, a literature search showed that some examples have been described, where imines react with indole to generate BIMs [1,34–37]. However, published works via imines are scarce as compared to those using the standard method, “Friedel-Crafts reaction between indole and carbonyl compounds in the presence of protic or Lewis acid”. The first indole reactions with imines were reported in the presence of glacial acetic acid-benzene, followed by the works described by Banerji et al., using  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  as a catalyst [36,37]. Following these examples, other studies were carried out under different conditions [1] such as, MW/Lewis acids [38]  $\text{InCl}_3$  [39], lanthanide triflates [34], and more recently dithiocarbonylhydrazone Schiff base/ $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [40]. Despite these advances, it is important to note, that there have been limited studies on the reactions of indole with imines [41]. In this context, the cheap and commonly available imines **21-26** were prepared as described by Hossein Naeimi (Fig. 4) [42]. The formation of imines **21-26** was confirmed by comparison with the NMR data reported, and these are consistent (see, supplementary material).

To evaluate these imines on the indole alkylation reaction, we decided to start the essays using the methodology previously used

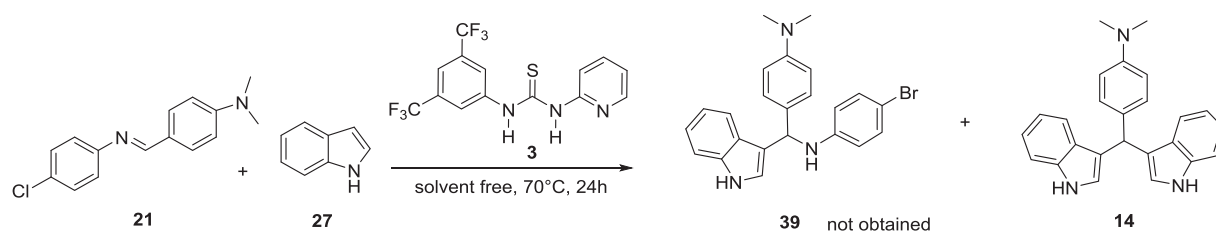
with aldehydes under the conventional heating conditions, modifying only the temperature to 70 °C (Scheme 1). Despite the fact that some investigations have described [27,34,43], that secondary indolyl amines could be obtained as byproduct; with these reaction conditions after 24 h only **14** was observed as major product. It is important to note that with the use of organocatalyst **3**, the formation of product **39** obtained by direct alkylation on the imine bond, was not observed, as previously described with the use of  $\text{Ln}(\text{OTf})_3$  as catalyst [34]. In addition to confirm this observation, the NMR of the crude reaction was analyzed, revealing the exclusive BIMs formation and starting unreacted material.

The results are summarized in Table 3. The reactions of Schiff bases with indole and thiourea organocatalysts **3-8** proceeded in low to moderate yields. The best yields were observed in most cases with thioureas **3** and **6**; chlorinated thiourea **6** showed to be the most active, forming the BIMs **14** (46%), **15** (75%), **10** (89%) and **18** (38%) in higher yields than the rest of imines. For the thiourea **3**, BIMs **14**, **15** and **10** were formed in yields of 51%, 64% and 49%, respectively. A blank test in the absence of thioureas **3-8** was carried out, and after 24 h only starting materials were observed by TLC and by NMR analysis of the reaction mixture (Table 3, entry 7). These results indicate that imines are useful alternatives to the classical aldehydes or ketones for the synthesis of BIMs under con-

**Table 3**  
Synthesis of BIMs, via the reaction of indole (27) with imines 21-26, using thioureas 3-8 as catalysts.

Entry	Imine [Ref]	Catalyst	<sup>a</sup> Yield (%)	Product	Melting point°C [Ref]
1		3 4 5 6 7 8	51 18 23 46 27 51	14	170-172 [32]
2		3 4 5 6 7 8	64 39 34 75 51 50	15	179-181 [15]
3		3 4 5 6 7 8	49 49 22 89 61 60	10	149-151 [15]
4		3 4 5 6 7 8	23 20 24 21 17 20	16	174-176 [15]
5		3 4 5 6 7 8	30 18 22 38 25 29	18	174-176 [15]
6		3 4 5 6 7 8	20 26 26 33 28 29	20	159-161 [33]
7		Without catalyst		No reaction	

Note: <sup>a</sup>All yields were determined after purification by column chromatography.



**Scheme 1.** Reaction of imine **21** and indole (**27**) using thiourea **3** as the catalyst.

**Table 4**

Minimal inhibitory concentration (MIC) of tested compounds against different bacterial strains.

Strain	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )				
	3	5	9	10	13
Gram negative bacteria					
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	>256	64	>256	>256	>256
<i>Escherichia coli</i> JM101	>256	64	>256	>256	>256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA14	>256	64	>256	>256	>256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	>256	64	>256	>256	>256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	>256	64	>256	>256	>256
Gram positive bacteria					
<i>Bacillus subtilis</i>	128	4	32	4	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	128	2	16	2	2

Values are the mean of three experiments.

ventional heating. Efforts to select a more active catalytic system are in due course.

In relation to thiourea organocatalysts there are several reports related to the mechanistic investigations in hydrogen-bonding organocatalysis. In our case, based on a previous report we propose that the formation of BIMs from imines in the presence of **3-8**, proceeds via deamination pathway to give as a key intermediate azafulvene, as described by Feng et al. [41].

### 3.2. Antibacterial activity

With the goal of evaluating the antibacterial activity of these compounds against several Gram positive and Gram negative bacterial strains, we determined the minimal Inhibitory concentration (MIC) by microdilution in Mueller–Hinton assay for compounds **3-5**, **9-14**, **18** and **19**. The collection of bacterial strains used for the MIC assay included *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* (Gram positive strains) and *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* (Gram-negative strains). The results showed that the BIMs **9**, **10** and **13** were able to show a good antibacterial activity against Gram positive strains displaying MICs values of 4 to 16  $\mu\text{g/mL}$  for *B. subtilis* and 2 to 32  $\mu\text{g/mL}$  for *S. aureus* (Table 4). The inhibition activity of BIMs **9** was previously reported for *S. aureus* [48], but our data indicated that this compound also inhibits the growth of *B. subtilis*, another Gram positive bacteria. Moreover, it was previously reported that the BIMs **10** and **13** in addition to inhibiting the growth of Gram positive strains are able to inhibit the growth of Gram negative strains [49,50] however, under the conditions assayed, our analysis only showed inhibition against the Gram positive strains employed in this study. Thiourea **3** showed a moderate inhibitory activity against the Gram positive exhibiting MICs values of 128  $\mu\text{g/mL}$  for *B. subtilis* and *S. aureus* strains and did not show inhibition of growth of Gram negative strains. To our knowledge the bacterial inhibitory activity of this compound has not been reported previously. In addition, thiourea **5** was able to inhibit the growth of both Gram negative and Gram positives strains, however the inhibition was greater on Gram positives strains at MICs values of 2 and 4  $\mu\text{g/mL}$  for *B. subtilis* and *S. aureus*, respectively, in comparison to the MICs observed for Gram negative strains (64  $\mu\text{g/mL}$ )

(Table 4). The inhibitory effect of the thiourea **5** on the growth of *E. coli* and *S. aureus* has been previously reported [51]. Our study indicates that this compound also displays an inhibitory effect on *P. aeruginosa* strains, a bacterium intrinsically more resistant to several antibiotics and compounds than *E. coli*.

These results indicate that the **3**, **5**, **9**, **10** and **13** compounds possess the potential to act as antibacterial molecules.

### 4. Conclusion

In summary, six thiourea organocatalyst **3-8** increase the reactivity of aldehydes or imines in the Friedel-Crafts alkylation reaction with indole (**27**) and performed efficiently under conventional heating and MW, although better yields were obtained under MW irradiation, under free solvent conditions. Catalyst **3** derived from 2-aminopyridine was the most active. In the case of imines, the most active catalyst was the chlorinated thiourea **6** for reactions under conventional heating. These results represent the first example of the synthesis of BIMs using asymmetric bifunctional thioureas carrying 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl or 3,5-dichlorophenyl moieties.

These methods provide a convenient alternative way to obtain BIMs under mild conditions with improved yields via conventional heating or MW compared to the conventional synthesis of BIMs in the presence of acidic media or using organometallic reagents. The simplicity of these organocatalysts, together with their mild conditions, will make them valuable to the chemistry community. The structure of BIM **11** was unequivocally established by single-crystal X-ray diffraction. Further investigation concerning the scope of the catalytic system is underway in our group. Compounds **3**, **9**, **10** and **13** showed inhibitory activity against Gram positive bacteria whereas compound **5** showed inhibitory activity against both Gram positive and Gram negative bacteria.

### Declaration of Competing Interest

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

## CRediT authorship contribution statement

**J. Antonio Rivas-Loaiza:** Methodology, Investigation, Formal analysis, Funding acquisition, Writing – original draft, Writing – review & editing. **J. Pablo García-Merinos:** Conceptualization, Methodology, Validation, Writing – review & editing, Formal analysis, Funding acquisition. **Martha I. Ramírez-Díaz:** Formal analysis, Funding acquisition, Validation, Writing – review & editing. **Heraclio López-Ruiz:** Conceptualization, Supervision, Writing – review & editing. **Yliana López:** Supervision, Resources, Project administration, Funding acquisition, Writing – original draft, Writing – review & editing.

## Acknowledgments

Financial support from CIC-UMSNH and CONACYT (project: 286638) is gratefully acknowledged. The authors thanks D.Sc. Rosa Santillan for helpful discussions of the manuscript and M.Sc. Ramón Guzmán-Mejía for X-ray data collection. J.A.R.L. thanks CONACYT for a scholarship (grant: 575843).

## Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.molstruc.2022.133209.

## References

- M. Shiri, M.A. Zolfigol, H.G. Kruger, Z. Tanbakouchian, Bis and trisindolylmethanes (BIMs and TIMs), *Chem. Rev.* 110 (4) (2010) 2250–2293, doi:10.1021/cr900195a.
- L.T. An, J.J. Cai, X.Q. Pan, T.M. Chen, J.P. Zou, W. Zhang, Ga(DS)<sub>2</sub> catalysed double hydroarylation of acetylenic esters with indoles for the synthesis of bisindolyl propanoates, *Tetrahedron Lett* 56 (26) (2015) 3996–3998, doi:10.1016/j.tetlet.2015.05.024.
- B.R. Nemallapudi, G.V. Zyryanov, B. Avula, M.R. Guda, S. Gundala, An effective green and ecofriendly catalyst for synthesis of bis(Indolyl)methanes as promising antimicrobial agents, *J. Heterocycl. Chem.* 56 (12) (2019) 3324–3332, doi:10.1002/jhet.3729.
- T.R. Garbe, M. Kobayashi, N. Shimizu, N. Takesue, M. Ozawa, H. Yukawa, Indolyl carboxylic acids by condensation of indoles with  $\alpha$ -keto acids, *J. Nat. Prod.* 63 (5) (2000) 596–598, doi:10.1021/np990517s.
- K.V. Sashidhara, R.K. Modukuri, R. Sonkar, K.B. Rao, G. Bhatia, Hybrid benzofuran–bisindole derivatives: new prototypes with promising anti-hyperlipidemic activities, *Eur. J. Med. Chem.* 68 (2013) 38–46, doi:10.1016/j.ejmech.2013.07.009.
- M.R. Mason, B.N. Fneich, K. Kirschbaum, Titanium and zirconium amido complexes ligated by 2,2'-Di(3-Methylindolyl)methanes: synthesis, characterization, and ethylene polymerization activity, *Inorg. Chem.* 42 (21) (2003) 6592–6594, doi:10.1021/jc0347236.
- Ueber einige Reactionen der Indole - Fischer-Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Wiley Online Library, 1886 <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cber.188601902296> (accessed 2021 -08 -30).
- D.W.C. MacMillan, The advent and development of organocatalysis, *Nature* 455 (7211) (2008) 304–308, doi:10.1038/nature07367.
- M.R. Mannam, S.R. Devineni, C.M. Pavuluri, N.R. Chamarthi, R.S.P. Kottapalli, Urea and thiourea derivatives of 3-(Trifluoromethyl)-5,6,7,8-Tetrahydro-[1, 2, 4]Triazol[4,3-a]pyrazine: synthesis, characterization, antimicrobial activity and docking studies, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 194 (9) (2019) 922–932, doi:10.1080/10426507.2019.1577845.
- W. Han, Z. Zhi-Wen, S. Yan-Xia, T. Cheng-Xia, W. Jian-Quan, H. Liang, L. Bao-Ju, L. Xing-Hai, Novel trifluoromethylpyrazole acyl thiourea derivatives: synthesis, antifungal activity and docking study, *Lett. Drug Des. Discov.* 16 (7) (2019) 785–791, doi:10.2174/1570180815666180704103047.
- T.J.K. Gibbs, NCO Tomkinson, Aminocatalytic preparation of bisindolylalkanes, *Org. Biomol. Chem.* 3 (22) (2005) 4043–4045, doi:10.1039/B513394G.
- R.M.N. Kalla, J.V. John, H. Park, I. Kim, Tetramethyl guanidinium chlorosulfonate as a highly efficient and recyclable organocatalyst for the preparation of bis(Indolyl)methane derivatives, *Catal. Commun.* 57 (2014) 55–59, doi:10.1016/j.catcom.2014.08.003.
- S. Handy, N.M. Westbrook, A mild synthesis of bis(Indolyl)methanes using a deep eutectic solvent, *Tetrahedron. Lett.* 55 (35) (2014) 4969–4971, doi:10.1016/j.tetlet.2014.07.024.
- Y. Fu, Z. Lu, K. Fang, X. He, H. Xu, Y. Hu, Enzymatic approach to cascade synthesis of bis(Indolyl)methanes in pure water, *RSC Adv.* 10 (18) (2020) 10848–10853, doi:10.1039/C9RA10014H.
- J.A. Rivas-Loaiza, C. Reyes-Escobedo, Y. López, S.R. Lima, J.P. García-Merinos, H.L. Ruiz, (Thio)urea-catalyzed friedel-crafts reaction: synthesis of Bis(Indolyl)-methanes, *Lett. Org. Chem.* 16 (12) (2019) 959–968, doi:10.2174/1570178616666190222150915.
- J.P.G. Merinos, H.L. Ruiz, Y. López, S.R. Lima, Synthesis of bis(Indolyl)methanes catalyzed by triethylborane, *Lett. Org. Chem.* 12 (5) (2015) 332–336, doi:10.2174/1570178616666150220225335.
- E. Reyes-Mercado, J.A. Rivas-Loaiza, J.P. García-Merinos, Y. López, J.B. González-Campos, Chitosan-supported copper salt and copper metal nanoparticles/copper (i) oxide microcrystals: efficient and recyclable heterogeneous catalysts for the synthesis of Bis(Indolyl)methanes, *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* 159 (2021) 108201, doi:10.1016/j.cep.2020.108201.
- G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71 (1) (2015) 3–8, doi:10.1107/S2053229614024218.
- L.J. Farrugia, ORTEP-3 for windows - a version of ORTEP-III with a graphical user interface (GUI), *J. Appl. Crystallogr.* 30 (5–1) (1997) 565, doi:10.1107/S0021889897003117.
- C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. Streek, P.A. van de; Wood, Mercury CSD 2.0 – new features for the visualization and investigation of crystal structures, *J. Appl. Crystallogr.* 41 (2) (2008) 466–470, doi:10.1107/S0021889807067908.
- L.-L. Li, J.E. Malone, B.H. Iglewski, Regulation of the pseudomonas aeruginosa quorum-sensing regulator VqsR, *J. Bacteriol.* 189 (12) (2007) 4367–4374, doi:10.1128/JB.00007-07.
- L.G. Rahme, E.J. Stevens, S.F. Wolfort, J. Shao, R.G. Tompkins, F.M. Ausubel, Common virulence factors for bacterial pathogenicity in plants and animals, *Science* 268 (5219) (1995) 1899–1902, doi:10.1126/science.7604262.
- C. Yanisch-Perron, J. Vieira, J. Messing, Improved M13 phage cloning vectors and host strains: nucleotide sequences of the M13mp18 and pUC19 vectors, *Gene* 33 (1) (1985) 103–119, doi:10.1016/0378-1119(85)90120-9.
- R.P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, Catalytic enantioselective friedel-crafts alkylation of indoles with nitroalkenes by using a simple thiourea organocatalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44 (40) (2005) 6576–6579, doi:10.1002/anie.200500227.
- A. Wittkopp, P.R. Schreiner, Metal-free, noncovalent catalysis of Diels–alder reactions by neutral hydrogen bond donors in organic solvents and in water, *Chem. Eur. J.* 9 (2) (2003) 407–414, doi:10.1002/chem.200390042.
- E. Marqués-López, R.P. Herrera, El renacer de un nuevo campo: la Organocatálisis Asimétrica. Thioureas como organocatalizadores, *An. Quím.* 105 (1) (2009) 05–12, doi:10.13039/501100008767.
- L. Kusong, L. Tuomo, T. Liyan, N. Tapio, L.-K. Majja, Z. Baofu, W. Honghai, P. Antti, Z. Xuelian, Synthesis and biological evaluation of arylthiourea derivatives with antitubercular activity, *Lett. Drug Des. Discov.* 10 (7) (2013) 640–650 Note: General procedure for the synthesis of isothiocyanates: To a solution of 0.90 g (5.3 mmol) of amine dissolved in 15 mL of dichloromethane was added an equal volume of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> at room temperature. The resulting solution was stirred and 0.50 mL (6.5 mmol) of thiophosgene was added dropwise. After 2 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL  $\times$  3). The combined organic material was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure, doi:10.2174/1570180811310070012.
- C.N.R. Rao, R. Venkataraghavan, The C=S stretching frequency and the “-N-C=S bands” in the infrared, *Spectrochim. Acta* 18 (4) (1962) 541–547, doi:10.1016/S0371-1951(62)80164-7.
- A. Kascheres, M. Ueno, Preferred conformations of some 2-pyridyl substituted thiourea derivatives. a reinvestigation of nmr spectral data, *J. Heterocycl. Chem.* 28 (8) (1991) 2057–2058, doi:10.1002/jhet.5570280847.
- M.M. Ghorab, M.S. Alsaïd, M.S.A. El-Gaby, M.M. Elaasser, Y.M. Nissan, Antimicrobial and anticancer activity of some novel fluorinated thiourea derivatives carrying sulfonamide moieties: synthesis, biological evaluation and molecular docking, *Chem. Cent. J.* 11 (1) (2017) 32, doi:10.1186/s13065-017-0258-4.
- A.D. Jangale, P.P. Kumavat, Y.B. Wagh, Y.A. Tayade, P.P. Mahuliakar, D.S. Dalal, Green process development for the synthesis of aliphatic symmetrical N,N'-disubstituted thiourea derivatives in aqueous medium, *Synth. Commun.* 45 (3) (2015) 376–385, doi:10.1080/00397911.2014.963876.
- M. Esmailpour, B. Akhlaghinia, R. Jahanshahi, Green and efficient synthesis of aryl/alkylbis(Indolyl)methanes using expanded perlite-PPA as a heterogeneous solid acid catalyst in aqueous media, *J. Chem. Sci.* (2017), doi:10.1007/s12039-017-1246-x.
- M. Bijeta, G. Pranab, Humic acid: a biodegradable organocatalyst for solvent-free synthesis of bis(Indolyl)methanes, bis(Pyrazolyl)methanes, bis-coumarins and Bis-lawsones, *ChemistrySelect* 6 (2021) 68–81, doi:10.1002/slct.202004245.
- W. Xie, K.M. Bloomfield, Y. Jin, N.Y. Dolney, P.G. Wang, Lanthanide triflates catalyzed reactions of imines with indole in protic media, *Synlett* 1999 (4) (1999) 498–500, doi:10.1055/s-1999-2642.
- X. Mi, S. Luo, J. He, J.P. Cheng, Dy(OTf)<sub>3</sub> in ionic liquid: an efficient catalytic system for reactions of indole with aldehydes/ketones or imines, *Tetrahedron. Lett.* 45 (23) (2004) 4567–4570, doi:10.1016/j.tetlet.2004.04.039.
- J. Banerji, M. Kumar, S. Sarkar, Reaction of indole with benzalaniline, *Indian J. Chem.* 22B (1983) 27–29, doi:10.1002/chin.198329170.
- J. Banerji, M. Saha, R. Chakrabarti, A.K. Das, U.K. Pandit, A. Chatterjee, Reaction of indoles with iminium system, *Indian J. Chem.* 25B (1986) 1204–1208, doi:10.1002/chin.198721153.
- M. Xia, S. Wang, W. Yuan, Lewis acid catalyzed electrophilic substitution of indole with aldehydes and Schiff's bases under microwave solvent-free

- irradiation, *Synth. Commun.* 34 (17) (2004) 3175–3182, doi:[10.1081/SCC-200028611](https://doi.org/10.1081/SCC-200028611).
- [39] G. Babu, N. Sridhar, P.T.A. Perumal, Convenient method of synthesis of bis-indolylmethanes: indium trichloride catalyzed reactions of indole with aldehydes and Schiff's bases, *Synth. Commun.* 30 (9) (2000) 1609–1614, doi:[10.1080/00397910008087197](https://doi.org/10.1080/00397910008087197).
- [40] Y.H. Hui, Y.C. Chen, H.W. Gong, Z.F. Xie, Convenient synthesis of Bis(Indolyl)alkanes by dithiocarbonylhydrazone Schiff base/ $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  catalyzed Friedel-Crafts reaction of indoles with imines, *Chin. Chem. Lett.* 25 (1) (2014) 163–165, doi:[10.1016/j.ccllet.2013.09.010](https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2013.09.010).
- [41] (a) X.L. Feng, C.J. Guan, C.X. Zhao, Ion Exchange Resin Catalysed Reactions of Indole with Imines: Formation of Diindolylmethanes, *J. Chem. Res.* 2003 (11) (2003) 744–745, doi:[10.3184/030823403322863175](https://doi.org/10.3184/030823403322863175); (b) X.L. Feng, Y. Zhang, Z.H. Lin, C.X. Zhao, Synthesis of diindolylmethanes-montmorillonite clay K10 and KSF catalyzed condensation of indole with imines, *Heterocycl. Commun.* 11 (2005) 427–432, doi:[10.1515/HC.2005.11.5.427](https://doi.org/10.1515/HC.2005.11.5.427).
- [42] H. Naeimi, K. Rabiei, A novel catalyst-free one-pot synthesis of some new N-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)formamides by treatment of 2,2-dichloroaziridines with dimethyl sulfoxide and water under neutral conditions, *Helv. Chim. Acta* 95 (7) (2012) 1102–1107, doi:[10.1002/hlca.201100453](https://doi.org/10.1002/hlca.201100453).
- [43] T. Shaikh, A. Sharma, H. Kaur, Ultrasonication-Assisted Synthesis of 3-Substituted Indoles in Water Using Polymer Grafted ZnO Nanoparticles as Eco-Friendly Catalyst, *ChemistrySelect* 4 (1) (2019) 245–249, doi:[10.1002/slct.201802702](https://doi.org/10.1002/slct.201802702).
- [44] R. Pagadala, J.S. Meshram, H.N. Chopde, V. Jetti, V. Udayini, An expeditious one-pot synthesis of substituted phenylazetid-2-ones in the presence of zeolite, *J. Heterocycl. Chem.* 48 (5) (2011) 1067–1072, doi:[10.1002/jhet.604](https://doi.org/10.1002/jhet.604).
- [45] V. Tamiltendral, R. Ramesh, J.G. Malecki, Arene Diruthenium(II)-mediated synthesis of imines from alcohols and amines under aerobic condition, *Appl. Organomet. Chem.* 35 (3) (2021) e6122, doi:[10.1002/aoc.6122](https://doi.org/10.1002/aoc.6122).
- [46] R.K. Bowman, J.S. Johnson, Lewis acid catalyzed dipolar cycloadditions of an activated imidate, *J. Org. Chem.* 69 (24) (2004) 8537–8540, doi:[10.1021/jo0485536](https://doi.org/10.1021/jo0485536).
- [47] D. Frath, S. Azizi, G. Ulrich, P. Retailleau, R. Ziessel, Facile synthesis of highly fluorescent boranil complexes, *Org. Lett.* 13 (13) (2011) 3414–3417, doi:[10.1021/ol2011665](https://doi.org/10.1021/ol2011665).
- [48] S. Santhisudha, S.H. Jayaprakash, P.S. Siva, E.M.V. Selvarajan, R.C. Suresh, *Chin. Chem. Lett.* 27 (2015) 16–20, doi:[10.1016/j.ccllet.2015.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2015.08.012).
- [49] K.M. Ahmed, A.K. Naseer, K.S. Reddy, Y.V.V.S. Srikanth, K.A.K. Pranay-Kumar, U.S.N. Murthy, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* 24 (2) (2009) 559–565, doi:[10.1080/14756360802292974](https://doi.org/10.1080/14756360802292974).
- [50] R. Sutapa, G. Rahul, M. Madhumita, P. Churala, M. Arumugam, M. Joy-deep, *J. Parasuraman, Med. Chem. Res.* 23 (2013) 1371–1377, doi:[10.1007/s00044-013-0737-7](https://doi.org/10.1007/s00044-013-0737-7).
- [51] N. Dolan, D.P. Gavin, A. Eshwika, K. Kavanagh, J. McGinley, J.C. Stephens, *Bioorganic. Med. Chem.* 6 (2015) 630–635, doi:[10.1016/j.bmcl.2015.11.058](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.11.058).

# Synthesis of *Solanum* Alkaloid Demissidine Stereoisomers and Analogues

Juan A. Rivas-Loaiza, Aneta Baj, Yliana López, Stanisław Witkowski, Agnieszka Wojtkielewicz, and Jacek W. Morzycki\*



Cite This: *J. Org. Chem.* 2021, 86, 1575–1582



Read Online

ACCESS |



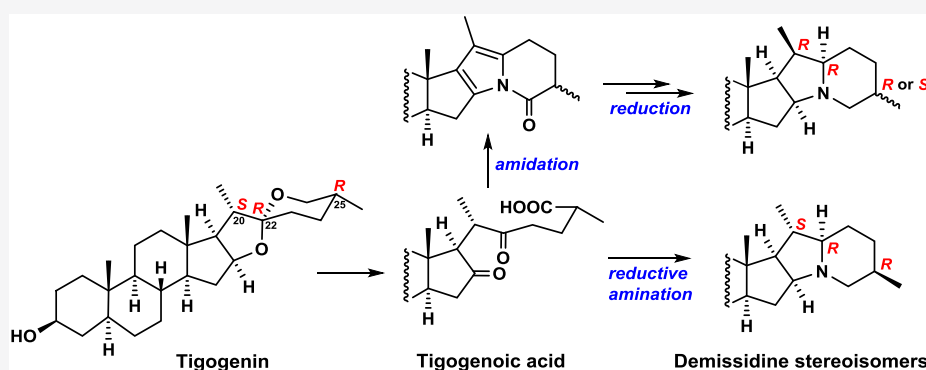
Metrics & More



Article Recommendations



Supporting Information



**ABSTRACT:** Demissidine is an indolizidine alkaloid isolated from several potato species. A simple synthesis of demissidine stereoisomers and analogues from a common steroidal sapogenin tigogenin is presented in the paper. The key intermediate in the synthesis of these compounds is readily available tigogenoic acid. Its step-by-step transformation to indolizidine yielded 20*R*,25*R* or 20*R*,25*S* products while the direct reductive amination produced the 20*S*,25*R* compound (25-*epi*-demissidine).

## INTRODUCTION

The most common steroidal alkaloids are synthesized by plants from cholesterol by biotransformation of its side chain. The alkaloids occur mainly in *Solanaceae* plants, particularly in the *Solanum* genus, which includes such important species as potato, tomato, and eggplant. The two major groups of *Solanum* alkaloids (Figure 1) are spirosoanans and solanidanes.<sup>1</sup> Alkaloids with spiro-connected E and F rings belong to the former group. The configuration at stereogenic centers in the side-chain region may be either 22*R*,25*R*, such as in solasodine and soladulcine, or 22*S*,25*S*, as in the case of tomatidine. The alkaloids of the solanidane group possess an indolizidine ring system with the 22*R*,25*S* configuration. The most common alkaloids of this group are solanidine and demissidine. They usually do not have a substituent on the indolizidine moiety, but this is not always the case. Leptinidine, an alkaloid enhancing plant resistance to pests, contains a 23β-hydroxyl group.<sup>2</sup> Solagantamine from *S. giganteum* also possesses 23β-OH in addition to the 3β-amino group.<sup>3</sup> Interestingly, this compound has an inverse configuration at C25. In turn, antiophidic solanidane alkaloids from *S. campaniforme* possess the 22,23α-epoxy function.<sup>4</sup> Further phytochemical investigations of *Solanum* plants brought new discoveries,<sup>5</sup> and it is clear that the search for further alkaloid analogues will be continued. It is worth noting that solanidane-type alkaloids

have been also found in plants belonging to other families. The epimeric 22*S*-solanidanes were isolated from the Chinese medicinal plant *Fritillaria anhuiensis*, which belongs to the *Liliaceae* family.<sup>6</sup>

The aim of our study was the chemical synthesis of a series of stereoisomers and analogues of demissidine. This alkaloid was isolated from several potato species, including *Solanum demissum*, *Solanum acaule*, and *Solanum tuberosum*. Demissidine is a natural insect deterrent, inhibits the growth of human colon and liver cancer cells in culture, and acts as a growth inhibitor of *Trypanosoma cruzi*.

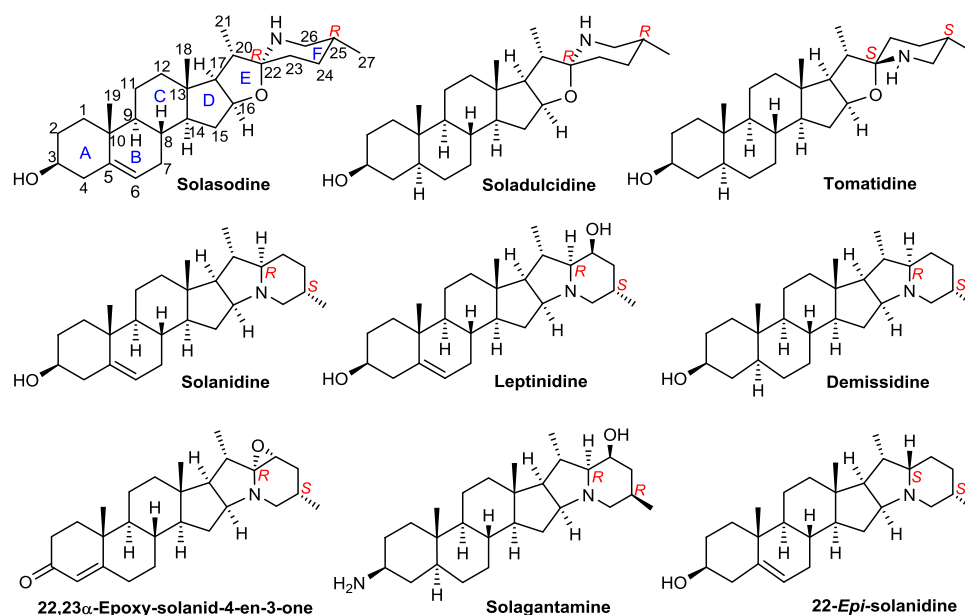
## RESULTS AND DISCUSSION

There are several described approaches toward the synthesis of major *Solanum* alkaloids, spirosoanans and solanidanes, with most of them concerning alkaloids of the former group.<sup>7</sup> Fewer syntheses of solanidine and demissidine are recorded. These syntheses employ different steroidal starting materials:

Received: October 11, 2020

Published: January 4, 2021

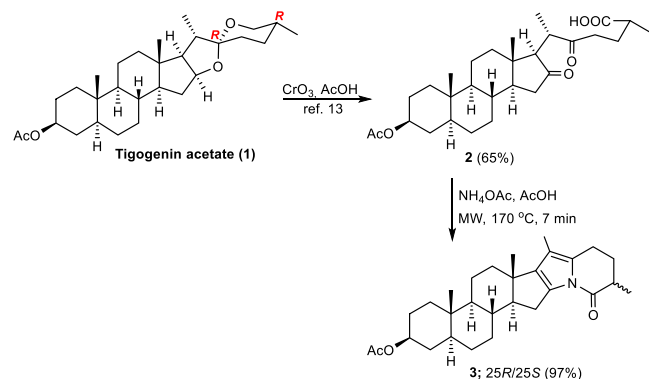




**Figure 1.** Common steroidal alkaloids of the *Solanum* family (upper row, spirosolanen; middle and bottom rows, solanidanen). The last compound was isolated from *Fritillaria anhuiensis* (*Liliaceae*).

epiandrosterone,<sup>8</sup> pregnenolone,<sup>9</sup> tomatidenol,<sup>10</sup> diosgenin, or tigogenin.<sup>11</sup> There is also one report on the synthesis of 22-*epi*-solanidine from diosgenin.<sup>12</sup> Though the synthesis of solanidanen from steroidal sapogenin (spirostanes) requires the replacement of two oxygen atoms of the spiroketal with one nitrogen atom and seems impractical, this approach allows for an easy construction of indolizidine systems from inexpensive and readily available starting material. The key intermediate in the synthesis of novel demissidine stereoisomers and analogues reported herein was 3 $\beta$ -acetoxy-16,22-dioxo-5 $\alpha$ -cholestan-26-oic acid (tigogenoic acid), which has never been used for this purpose previously. Tigogenoic acid (**2**) was obtained by CrO<sub>3</sub> oxidation of tigogenin acetate (**1**) in acetic acid (Scheme 1).<sup>13</sup> Alternatively, compound **2** can be

### Scheme 1. Preparation of Tigogenoic Acid (**2**) and Its Further Transformation to Pyrrole **3** under Microwave Conditions



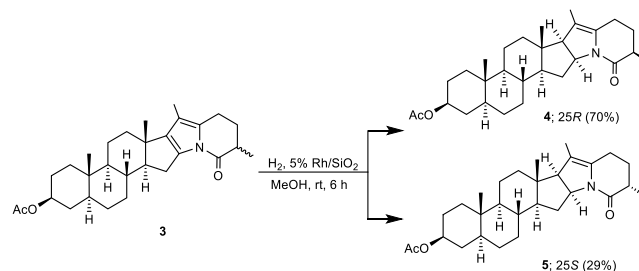
prepared from the same starting material by RuO<sub>4</sub> oxidation.<sup>14</sup> Because there are three stereogenic centers (C17, C20, C25) at  $\alpha$  positions to the carbonyl groups in compound **2**, it was important to verify that the configurations did not change during synthesis. The X-ray diffraction analysis of a single crystal of tigogenoic acid (**2**) unequivocally confirmed that the

17*R*,20*S*,25*R* configurations of tigogenin remained intact (Figure S1).

In the next step, tigogenoic acid (**2**) was treated with ammonium acetate in glacial acetic acid under reflux. Despite prolonged heating (24 h), the conversion rate was only 15%. Then the conventional heating was replaced by a short (7 min) microwave irradiation at 170 °C (optimized conditions). To our delight, pyrrole **3** was obtained in excellent yield (97%). The product showed a single spot by TLC, but under the reaction conditions, equilibration at C25 occurred and the product proved to be a mixture of 2*S**R*- and 2*S**S*-epimers in a 2.4:1 ratio as established by integration of 2*S*-methyl group signals (doublets) of both epimers at  $\delta \sim 1.3$  ppm in the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the mixture (see Supporting Information, p S16). The mixture turned out to be inseparable by column chromatography and even by HPLC. In addition, compound **3** was susceptible to autoxidation in solution, which complicated the separation of the mixture.

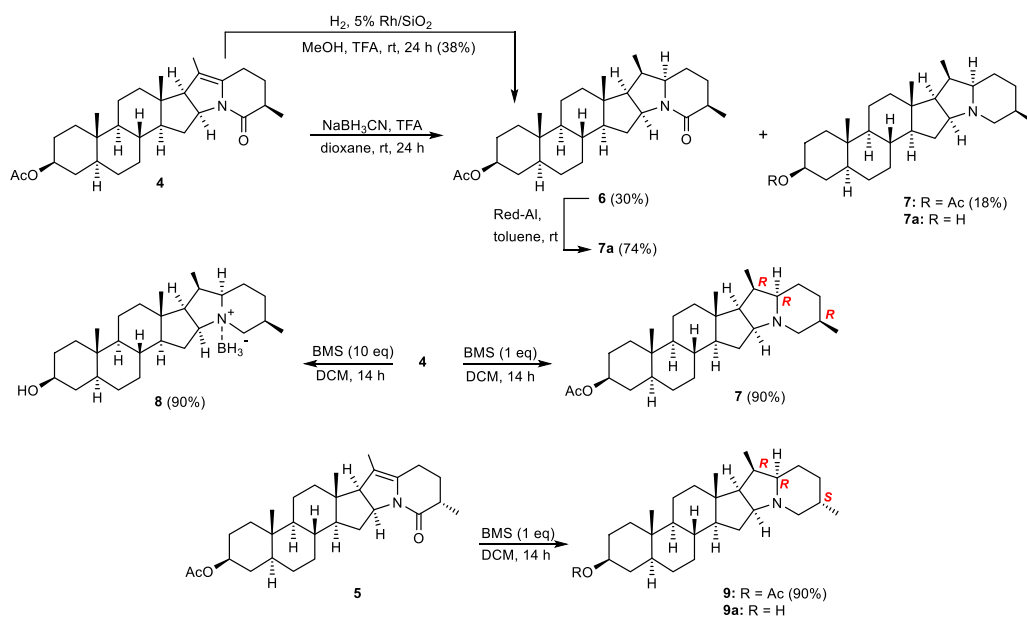
The epimeric mixture of pyrroles **3** (2*S**R* and 2*S**S*) was subjected to catalytic hydrogenation (Scheme 2). Interestingly, exhaustive hydrogenation could not be achieved despite using different catalysts (PtO<sub>2</sub>, Pd/C, Rh/SiO<sub>2</sub>) and various reaction conditions (temperature, pressure, solvent, reaction time). With the rhodium catalyst in methanol, under the flow of hydrogen gas, a complete conversion to the dihydro derivative was achieved within 6 h at room temperature. The two

### Scheme 2. Partial Hydrogenation of Pyrrole **3**





**Scheme 3. Catalytic Hydrogenation of Pyrroline 4 and Its Reduction with NaBH<sub>3</sub>CN (upper part), and the Pyrroline (4 and 5) Reductions with BMS under Various Conditions (lower part)**



reaction products were easily separated by silica gel column chromatography. The products proved to be dihydropyrroles (pyrrolines) 4 and 5, which differ in configuration at C25. Only the C<sub>16</sub>–C<sub>17</sub> double bond underwent hydrogenation. The second double bond (C<sub>20</sub>–C<sub>22</sub>) remained intact. Because the C25 epimers had been separated, single crystals of both products were individually subjected to X-ray examination (Figures S2–S4). The analysis unequivocally proved that both products have the same  $\alpha$ -directed hydrogen configuration at C16 and C17 chiral centers as natural demissidine. The major component (more polar pyrroline 4) of the mixture has an opposite configuration at C25 (*R*) to that reported for demissidine. The X-ray diffraction analysis of the minor epimer 5 (less polar) showed the 2*SS* configuration, which is the same as that of the natural alkaloid. The nitrogen atom in both epimers has an sp<sup>2</sup> hybridization (the sum of angles around nitrogen amounts to 361.8° and 359.4° for 2*SR*- and 2*SS*-epimers, respectively). The C<sub>20</sub>–C<sub>22</sub> double bond is coupled to the lactam nitrogen atom, and the whole system is almost flat (torsion angles C20–C22–N–C26 and C22–N–C26–O amount to 170.3° and –171.8° for 2*SR*, and 175.5° and –171.8° for 2*SS*, respectively). This explains why the double bond in pyrrolines 4 and 5 is polar and relatively resistant to catalytic hydrogenation.

Further hydrogenation of the C<sub>20</sub>–C<sub>22</sub> double bond in pure pyrroline 4 with the Rh/SiO<sub>2</sub> catalyst required addition of trifluoroacetic acid and a prolonged reaction time (24 h). The completely hydrogenated product 6 was obtained under these conditions in 38% yield (Scheme 3).

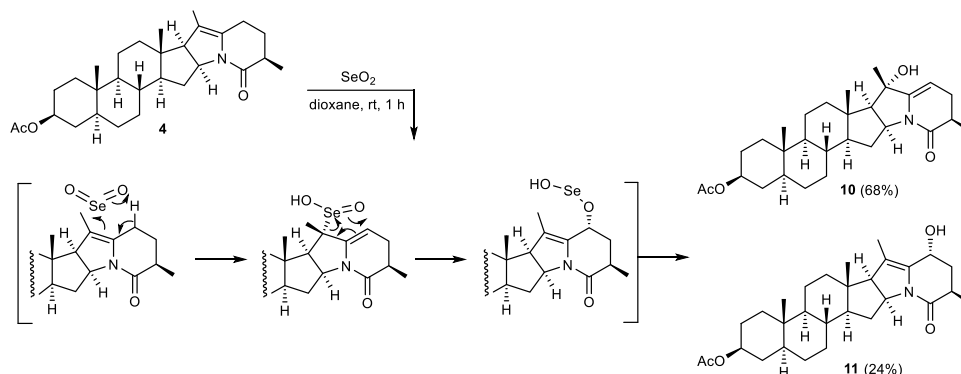
The polar double bonds are usually susceptible to hydride reduction. Different complex aluminum and boron hydride reagents were attempted. Relatively good results were obtained using sodium cyanoborohydride in dioxane in the presence of trifluoroacetic acid at room temperature.<sup>15</sup> However, the reaction was slow and did not go to completion (Scheme 3). In addition to the hydrogenation of the double bond (compound 6 was obtained in 30% yield), the reduction of the lactam carbonyl group occurred to some extent, ultimately yielding

product 7 (18%). The reduction of amides or lactams to amines with sodium cyanoborohydride is unprecedented to the best of our knowledge. However, the sodium borohydride reduction of amides activated with Tf<sub>2</sub>O was described in literature.<sup>16</sup> In a separate experiment compound 6 was effectively reduced with Red-Al to give the demissidine stereoisomer 7a in good yield.

Another reducing agent used for this transformation was borane dimethyl sulfide complex (BMS). With this reagent, both the double bond and the carbonyl group could be reduced smoothly using only 1 equiv of BMS, while the 3 $\beta$ -acetoxy group remained unaffected under these conditions. The 20*R*,22*R*,25*R*-demissidine isomer 7 was obtained in 90% yield. When a large excess (10 equiv) of the reagent was used, the product 8 was isolated as a borane complex (Scheme 3). The complex proved to be a stable, crystalline compound, which could be purified by column chromatography.<sup>17</sup> Its structure was confirmed by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and <sup>11</sup>B NMR spectra and finally by an X-ray diffraction analysis of a single crystal (Figures S5 and S6). The analysis unequivocally proved the *R* configurations at newly formed stereogenic centers at C20 and C22, and also the *R* configuration at the nitrogen atom. The same favorable conditions were also used for the complete reduction of 2*SS*-pyrroline 5. The reaction proceeded smoothly, affording 20-*epi*-demissidine acetate (9) in 90% yield. With 2 equiv of BMS, a partial reduction of 3-acetate took place, resulting in the formation of 3 $\beta$ -alcohol 9a (67%) in addition to product 9 (20%). Because it was not possible to deduce the configuration of the stereogenic centers in compounds 7 and 9 from NMR spectra only, attempts were undertaken to grow single crystals of these compounds suitable for X-ray diffraction analysis. This aim was achieved, though in the 2*SS* series better crystals were obtained for the free alcohol 9a (Figures S7–S9).

Both compounds showed the 20*R* configuration (opposite to that of the natural product). This is a result of the  $\alpha$  approach of the reagent due to a steric hindrance from the angular 18-

## Scheme 4. Allylic Oxidation of Pyrroline 4 with Selenium Dioxide

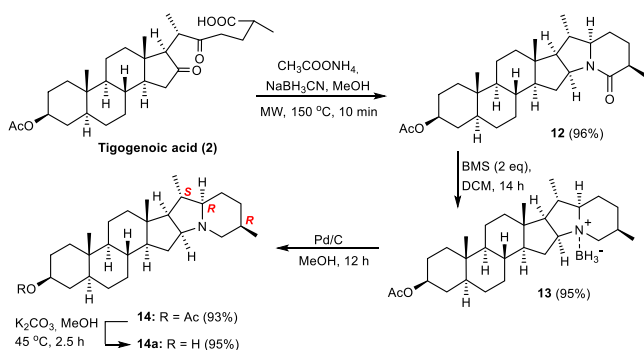


methyl group. On the other hand, configurations at C22 in both compounds proved the same (*R*) as that in demissidine.

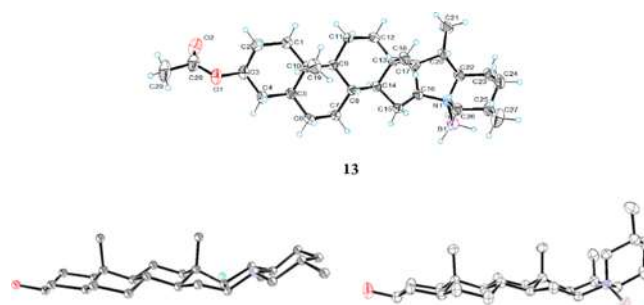
Next, we attempted to introduce the 23-OH group that is present in certain alkaloids (e.g., leptinidine) that act as pest deterrents. This was achieved by allylic oxidation of pyrroline 4 with selenium dioxide. The hydroxy derivative 10 was obtained in 68% yield, in addition to its isomer 11 (24%). The reagent ( $\text{SeO}_2$ ) most likely attacked the double bond at C20 from the less hindered  $\alpha$ -face with a shift of the double bond to the F ring (Scheme 4). The allylic seleninic acid produced in this step undergoes a [2,3]-sigmatropic rearrangement to reinstate the double bond position. Rapid decomposition of the Se(II) intermediate led to allylic alcohol 11.

The  $\alpha$  configuration of the hydroxyl group was unequivocally proved by an X-ray examination of a single crystal of compound 11 (Figures S10 and S11). An allylic rearrangement of 11 according to the  $\text{S}_{\text{N}}1'$  mechanism led to its more stable isomer 10, in which the hydroxyl group occupies the tertiary position C20 (presumably  $\alpha$ ). This reaction is likely to occur during the aqueous workup of the reaction mixture. Further transformations of compound 11 toward leptinidine analogues, including the isomerization of the allylic alcohol to 23-ketone and its stereoselective reduction or the tandem isomerization/transfer hydrogenation process using transition metal complexes, will be carried out in due course.<sup>18</sup>

One more attempt to synthesize alkaloid stereoisomers was a one-pot reaction of tigogenoic acid (2) with ammonium acetate as a source of nitrogen and sodium cyanoborohydride as a reducing agent in methanol in the high-pressure reactor with microwave heating. After the 10 min reaction was carried out at 150 °C, a single product was obtained in 96% yield (Scheme 5). The product 12 showed the same molecular

Scheme 5. A Short Synthesis of 25-*epi*-Demissidine 14a

weight (MS) as that for previously obtained compound 6 but was not identical by TLC. The configurations at all stereogenic centers were elucidated on the basis of the X-ray examination of the product of its reduction with  $\text{BH}_3\cdot\text{S}(\text{CH}_3)_2$  (BMS). The lactam carbonyl group in 12 was successfully (95%) reduced with BMS, but a borane complex (confirmed by  $^{11}\text{B}$  NMR) of tertiary amine was obtained. Its structure was solved by the X-ray diffraction analysis of a single crystal of 13 (Figure 2). The



**Figure 2.** (Above) The X-ray crystal structures of compound 13. Displacement ellipsoids are drawn at the 30% probability level. (Below) The comparison between demissidine hydroiodide and compound 13 structures.

configuration of chiral carbon atoms in the side-chain region was 16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,25*R*; the configuration at nitrogen was found to be *R*. The structure showed the same configurations at all chiral carbon atoms as the natural product demissidine but one at C25 (See at the bottom of Figure 2 the X-ray structure of demissidine hydroiodide for comparison).<sup>19</sup> Furthermore, also the configuration at the nitrogen atom (*R*) in compound 13 is opposite to that in demissidine hydroiodide (*S*). The E and F rings in borane complex 13 are *cis* fused in contrast to the *trans* fusion of the rings found in demissidine hydroiodide. For this reason, the 25-methyl group can assume the equatorial position in both compounds.

The borane complex 13 was easily decomposed by treatment with Pd/C in methanol to give compound 14 (25-*epi*-demissidine acetate) in 93% yield. The free alkaloid 14a was obtained by mild basic hydrolysis of acetate 14.

Because the described above route to 25-*epi*-demissidine is short and efficient, some attempts of epimerization at C25 have been made. Unfortunately, no equilibration occurs when compound 12 is treated with strong bases. However, it is likely that the reductive amination approach (2 → 12) can also be applied to the synthesis of solanidanes from other sapogenoic acids, including those prepared from 2*SS* sapogenins (e.g.,

yamogenin, sarsasapogenin), without affecting the configuration at this chiral center.

The comparison of  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts of demissidine stereoisomers (20R,25R-7a, 20R,25S-9a, and 20S,25R-14a) described within the paper with those reported for demissidine (20S,25S)<sup>5</sup> are shown in Table S4 (see Supporting Information, p S14). These data, along with characteristic profiles of their  $^1\text{H}$  NMR spectra in the region  $\delta$  1.9–2.9 ppm (signals of four protons at carbon atoms adjacent to nitrogen) and chemical shifts of C20- and C25-methyl group doublets, may be useful in analysis of minor metabolites present in plant extracts.

## CONCLUSION

In summary, we developed an efficient synthesis of demissidine stereoisomers from tigogenin acetate. The microwave irradiation was used in the condensation step as an attractive source of energy. It proved to be advantageous (shorter reaction times, higher yields) over the classical heating in the case of pyrrole 3 and lactam 12 synthesis. The derivative 3 turned out to be an inseparable mixture of diastereomers, but after its partial hydrogenation, the separation of C25 epimers was possible by column chromatography. In the case of the compound 12 synthesis via a reductive amination of tigogenin acid, only one stereoisomer was obtained with natural configurations at all chiral carbon atoms but the one at C25. The stereoisomers of demissidine, 20-*epi* (9a), 25-*epi* (14a), and 7a with inversed configuration at both C20 and C25 were obtained in good yields. In addition to those, several demissidine analogues as 26-oxo compounds, and complexes 8 and 13, were synthesized by using various reducing reagents. Moreover, oxidation of 4 with  $\text{SeO}_2$  provided products that are versatile intermediates for the preparation of leptinidine analogues. Finally, the nice crystalline nature of numerous derivatives allowed for the unambiguous assignment of their stereochemistry by the X-ray diffraction analysis.

## EXPERIMENTAL SECTION

**General Information.** Starting materials and reagents were obtained from commercial sources and used without further purification. Borane dimethyl sulfide complex neat (~10 M) from Merck was used. Tigogenin acid (2) was prepared by  $\text{CrO}_3$  oxidation of tigogenin acetate (1) according to the literature procedure (see SI, p S3).<sup>13</sup> Anhydrous solvents were prepared by distillation over appropriate drying agents under argon atmosphere. Microwave irradiation experiments were conducted in a closed vessel using a Discover SP microwave synthesizer (CEM Corp., Matthews, NC) equipped with an infrared temperature detector and a pressure controller (maximum power input of 300 W). Thin-layer chromatography (TLC) was performed on aluminum plates coated with silica gel 60 F254 (Merck, Darmstadt, Germany). The visualization of TLC plates was performed by spraying the plates with cerium ammonium molybdate (CAM) solution, followed by heating. Column chromatography was performed on silica gel (J.T. Baker, Phillipsburg, NJ), 70–230 mesh or 230–400 mesh, for gravity or flash column chromatography, respectively. Melting points were determined by capillary method using the MP70 Melting Point System (Mettler Toledo, Greifensee, Switzerland). The optical rotations were measured on a Jasco P-2000 polarimeter at  $\lambda = 589$  nm; concentration (c) is given in g/100 mL. NMR spectra were recorded with an Avance II 400 spectrometer (Bruker, Fällanden, Switzerland) using  $\text{CDCl}_3$  solutions (only selected signals of the  $^1\text{H}$  NMR spectra are reported). Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in parts per million (ppm) using tetramethylsilane (TMS) as the internal standard (0.0 ppm). Coupling constants (*J*) are given in hertz (Hz). The FT-IR spectra

were recorded in the range between 4000 and 500  $\text{cm}^{-1}$  with a Nicolet 6700 spectrometer (Thermo Scientific, Waltham, MA) and collected using attenuated total reflectance (ATR) techniques by averaging 32 scans at 4  $\text{cm}^{-1}$  resolution. ESI-HRMS spectra were obtained on the Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF ESI and LC/MS system. Single crystal (selected crystals were mounted on a fiber loop) X-ray diffraction data were collected using Oxford Diffraction SuperNova Dual Source diffractometer equipped with a monochromated  $\text{Cu K}\alpha$  radiation source ( $\lambda = 1.54184$  Å) or a Bruker D8 Venture diffractometer equipped with a Photon 100 CMOS area detector ( $\text{Cu K}\alpha$  radiation).

**Synthesis of Pyrrole 3.** Tigogenin acid (2, 1.00 g, 2.05 mmol),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (3.16 g, 41 mmol), and  $\text{AcOH}$  (10 mL) were placed in a MW tube equipped with a magnetic stirrer. The tube was sealed, and its contents were subjected to focused microwave irradiation at 170  $^\circ\text{C}$  for 7 min. Then the reaction mixture was quenched with water and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 95:5) to afford compound 3 (mixture of epimers) as a white foam (900 mg, 97%):  $R_f = 0.73$  (hexane/ethyl acetate = 7:3); IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  2923, 2848, 1730, 1708, 1447, 1401, 1364, 1243  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (major 25R-epimer) 4.73–4.67 (m, 1H), 2.93 (dd,  $J_1 = 15.0$ ,  $J_2 = 6.3$ , 1H), (dt,  $J_1 = 15.0$ ,  $J_2 = 4.1$ , 1H), 2.62–2.57 (m, 2H), 2.46–2.40 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.9$ , 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.8 (C), 170.6 (C), 141.2 (C), 133.1 (C), 129.8 (C), 112.5 (C), 73.6 (CH), 60.7 (CH), 54.9 (CH), 44.8 (CH), 41.5 (C), 38.1 (CH), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (C), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>), 12.2 (CH<sub>3</sub>), 9.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{NO}_3$  452.3165, found 452.3189.

**Partial Hydrogenation of Pyrrole 3.** A mixture of 5%  $\text{Rh}/\text{SiO}_2$  (10 mg) and pyrrole 3 (500 mg, 1.11 mmol) in MeOH (20 mL) was vigorously stirred under a flow of hydrogen gas at room temperature. After 6 h, it was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to FC (hexane/ethyl acetate = 7:3) to provide 25S-pyrroline 5 (eluted first; 145 mg, 29%) and 25R-pyrroline 4 (350 mg, 70%) as colorless crystals.

Compound 4:  $R_f = 0.30$  (hexane/ethyl acetate = 1:1); mp 149–151  $^\circ\text{C}$  ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane}$ ); IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  2923, 2847, 1728, 1641, 1420, 1363, 1242  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.70–4.65 (m, 1H), 4.29 (dt,  $J_1 = 10.5$ ,  $J_2 = 7.6$ , 1H), 2.59–2.41 (m, 3H), 2.40–2.36 (m, 1H), 2.28–2.21 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.21 (d,  $J = 7.2$ , 3H), 0.80 (s, 3H), 0.58 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.5 (C), 169.8 (C), 133.9 (C), 113.1 (C), 73.6 (CH), 61.5 (CH), 60.9 (CH), 55.1 (CH), 54.0 (CH), 44.5 (CH), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH), 35.4 (C), 34.8 (CH), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (C), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_3$  454.3321, found 454.3296.

Compound 5:  $R_f = 0.41$  (hexane/ethyl acetate = 1:1); mp 147–149  $^\circ\text{C}$  ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane}$ ); IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  2927, 2898, 2827, 1733, 1637, 1424, 1367, 1250  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.72–4.66 (m, 1H), 4.29 (dt,  $J_1 = 10.5$ ,  $J_2 = 7.6$ , 1H), 2.58–2.45 (m, 3H), 2.43–2.36 (m, 1H), 2.35–2.22 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.21 (d,  $J = 7.1$ , 3H), 0.82 (s, 3H), 0.57 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.6 (C), 169.6 (C), 134.0 (C), 113.2 (C), 73.6 (CH), 61.5 (CH), 60.8 (CH), 54.8 (CH), 54.0 (CH), 44.5 (CH), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH), 35.5 (C), 34.8 (CH), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (C), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>), 12.2 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_3$  454.3321, found 454.3338.

**Complete Hydrogenation of Pyrroline 4.** A mixture of 5%  $\text{Rh}/\text{SiO}_2$  (10 mg) and pyrroline 4 (100 mg, 0.22 mmol) in MeOH (20

mL) and TFA (0.1 mL) was stirred vigorously under a flow of hydrogen gas at room temperature. After 24 h, it was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 7:3) to give compound **6** (38 mg, 38%) as a white solid:  $R_f$  = 0.28 (hexane/ethyl acetate = 1:1); mp 212–214 °C (not recrystallized); IR (ATR):  $\nu_{\max}$  2923, 2860, 1728, 1654, 1415, 1240, 1023  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.70–4.65 (m, 1H), 4.02 (dd,  $J_1$  = 13.6,  $J_2$  = 7.9, 1H), 3.77 (dt,  $J_1$  = 11.5,  $J_2$  = 5.6, 1H), 2.84–2.77 (m, 1H), 2.32–2.23 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.15 (d,  $J$  = 6.9, 3H), 1.14 (d,  $J$  = 7.8, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8 (C), 170.7 (C), 73.6 (CH), 61.6 (CH), 60.2 (CH), 59.7 (CH), 56.9 (CH), 54.0 (CH), 44.6 (CH), 41.7 (C), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 (CH), 35.42 (CH), 35.38 (C), 34.7 (CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.5 ( $\text{CH}_2$ ), 16.3 ( $\text{CH}_3$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3$ ), 12.2 ( $\text{CH}_3$ ), 10.8 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{NO}_3$  456.3478, found 456.3484.

**Reduction of Pyrroline 4 with  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ .** Trifluoroacetic acid (1 mL) and  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (680 mg, 10.8 mmol) were added to a solution of pyrroline **4** (100 mg, 0.22 mmol) in dioxane (10 mL) and stirred at room temperature overnight. After 24 h, the reaction mixture was poured into water and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with 5% sodium bicarbonate solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography affording compound **7** (eluted with hexane/ethyl acetate = 8:2; 17 mg, 18%) as colorless crystals and compound **6** (eluted with hexane/ethyl acetate = 7:3; 30 mg, 30%) as a white solid.

Compound **7**:  $R_f$  = 0.35 (hexane/ethyl acetate = 9:1); mp 147–149 °C (not recrystallized); IR (ATR):  $\nu_{\max}$  2925, 2904, 2840, 2783, 1733, 1446, 1380, 1237  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.72–4.66 (m, 1H), 2.67–2.63 (m, 1H), 2.50–2.39 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 6.4, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 7.7, 3H), 0.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.6 (C), 73.7 (CH), 69.7 (CH), 69.1 (CH), 58.4 (CH), 58.1 (CH), 57.5 ( $\text{CH}_2$ ), 54.1 (CH), 44.6 (CH), 42.4 (C), 41.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 (CH), 35.5 (C), 34.9 (CH), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 (CH), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 (CH), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_2$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ), 12.2 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NO}_2$  442.3685, found 442.3676.

**Reduction of Pyrroline 6 with Red-Al.** Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride (Red-Al, 60 wt % in toluene, 0.50 mL) was added to a stirred solution of pyrroline **6** (100 mg, 0.22 mmol) in freshly distilled dry toluene (5.0 mL) at 0 °C under argon. The ice–water bath was removed, and stirring was continued at room temperature. After 3 h, the reaction mixture was quenched with 1 M aqueous NaOH solution and extracted with chloroform. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by FC (hexane/ethyl acetate = 7:3) to afford compound **7a** (65 mg, 74%) as colorless crystals:  $R_f$  = 0.54 (hexane/ethyl acetate = 1:1); mp 168–170 °C (not recrystallized);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  +33.4 (c 0.20, MeOH); IR (ATR):  $\nu_{\max}$  3283, 2925, 2903, 2846, 2792, 1448, 1375  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.62–3.58 (m, 1H), 2.67–2.63 (m, 1H), 2.50–2.39 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 6.4, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 7.7, 3H), 0.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  71.3 (CH), 69.7 (CH), 69.1 (CH), 58.4 (CH), 58.2 (CH), 57.5 ( $\text{CH}_2$ ), 54.3 (CH), 44.8 (CH), 42.4 (C), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 (CH), 35.5 (C), 34.9 (CH), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 (CH), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}$  400.3579, found 400.3575.

**Reduction of Pyrroline 4 with 1 Equiv of Borane Dimethyl Sulfide Complex (BMS).** BMS (0.022 mL, 0.22 mmol) was added to a solution of pyrroline **4** (100 mg, 0.22 mmol) in dry DCM (10 mL) at 0 °C under argon. The ice–water bath was removed, and the

mixture was stirred at room temperature for 14 h. The mixture was quenched with a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 95:5) to afford compound **7** (87 mg, 90%) as colorless crystals.

**Synthesis of Borane Complex 8.** Compound **8** was prepared according to the procedure described above using pyrrole **4** (100 mg, 0.22 mmol), dry DCM (10 mL), and BMS (0.22 mL, 2.2 mmol, 10 equiv). Purification by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 95:5) afforded compound **8** (82 mg, 90%) as colorless crystals:  $R_f$  = 0.64 (hexane/ethyl acetate = 1:1); mp 169–171 °C (methanol); IR (ATR):  $\nu_{\max}$  3278, 2925, 2842, 2380, 2322, 2275, 1451, 1375, 1164, 1039  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.18–4.10 (m, 1H), 3.63–3.57 (m, 1H), 3.43–3.39 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.67–2.52 (m, 1H), 2.43–2.35 (m, 2H), 2.32–2.24 (m, 1H), 1.19 (d,  $J$  = 8.2, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.88 (d,  $J$  = 6.6, 3H), 0.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  78.5 (CH), 71.1 (CH), 71.1 (CH), 56.5 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 (CH), 56.1 (CH), 54.0 (CH), 44.7 (CH), 43.2 (C), 41.3 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 37.6 (CH), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 (C), 33.6 (CH), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 (CH), 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 ( $\text{CH}_2$ ), 20.1 ( $\text{CH}_2$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ );  $^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  –10.42; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{BNONa}^+$  436.3727, found 436.3756.

**Reduction of Pyrroline 5 with 1 Equiv of BMS.** Reduction of pyrroline **5** (100 mg, 0.22 mmol) with BMS (0.022 mL, 0.22 mmol) was performed according to the procedure described above. Purification by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 95:5) afforded compound **9** (88 mg, 90%) as colorless crystals:  $R_f$  = 0.32 (hexane/ethyl acetate = 9:1); mp 174–176 °C (not recrystallized), IR (ATR):  $\nu_{\max}$  2925, 2904, 2840, 2783, 1733, 1446, 1380, 1237  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.72–4.66 (m, 1H), 2.89 (dd,  $J_1$  = 10.6,  $J_2$  = 3.0, 1H), 2.51–2.44 (m, 1H), 2.41–2.37 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (d,  $J$  = 7.9, 3H), 0.84 (d,  $J$  = 6.6, 3H), 0.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.6 (C), 73.7 (CH), 69.4 (CH), 69.3 (CH), 60.0 ( $\text{CH}_2$ ), 58.4 (CH), 58.1 (CH), 54.1 (CH), 44.6 (CH), 42.5 (C), 41.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 (CH), 35.2 (CH), 34.8 (C), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 (CH), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 13.2 ( $\text{CH}_3$ ), 12.2 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NO}_2$  442.3685, found 442.3678.

**Reduction of Pyrroline 5 with 2 Equiv of BMS.** Reduction of pyrroline **5** (100 mg, 0.22 mmol) with BMS (0.044 mL, 0.44 mmol) was performed according to the procedure previously described. Purification by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 7:3) afforded compounds **9** (19 mg, 20%) and **9a** (59 mg, 67%) as colorless crystals.

Compound **9a**:  $R_f$  = 0.54 (hexane/ethyl acetate = 1:1); mp 200–202 °C (chloroform/methanol);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  +25.7 (c 0.20, MeOH); IR (ATR):  $\nu_{\max}$  3514, 2934, 2911, 2845, 1449, 1380  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.62–3.57 (m, 1H), 2.89 (dd,  $J_1$  = 11.0,  $J_2$  = 4.3, 1H), 2.51–2.43 (m, 1H), 2.41–2.37 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (d,  $J$  = 7.9, 3H), 0.84 (d,  $J$  = 6.7, 3H), 0.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  71.4 (CH), 69.5 (CH), 69.4 (CH), 60.0 (CH), 58.5 (CH), 58.3 ( $\text{CH}_2$ ), 54.4 (CH), 44.9 (CH), 42.6 (C), 41.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 (CH), 35.3 (C), 34.9 (CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 (CH), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 13.2 ( $\text{CH}_3$ ), 12.4 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}$  400.3579, found 400.3575.

**Oxidation of pyrroline 4 with  $\text{SeO}_2$ .**  $\text{SeO}_2$  (97.9 mg, 0.88 mmol) was added to a stirred solution of pyrroline **4** (400 mg, 0.88 mmol) in dioxane (10 mL) at room temperature. After 1 h, TLC showed complete consumption of substrate and the presence of two products. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel column chromatog-

raphy (hexane/ethyl acetate = 1:1) afforded compound **10** (280 mg, 68%) as a white solid and compound **11** (100 mg, 24%) as yellowish crystals.

Compound **10**:  $R_f$  = 0.42 (ethyl acetate); mp 147–149 °C (ethanol); IR (ATR):  $\nu_{\max}$  3352, 2932, 2846, 1725, 1632, 1404, 1237  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.06 (dd,  $J_1 = 6.2$ ,  $J_2 = 2.4$ , 1H), 4.71–4.65 (m, 1H), 4.39 (dt,  $J_1 = 7.8$ ,  $J_2 = 5.4$ , 1H), 2.47–2.26 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.7$ , 3H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.6 (C), 170.6 (C), 148.4 (C), 95.3 (CH), 76.0 (C), 73.5 (CH), 64.6 (CH), 59.7 (CH), 56.3 (CH), 53.7 (CH), 44.5 (CH), 40.9 (C), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 (CH), 35.4 (C), 34.5 (CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_2$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3$ ), 13.0 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_4$  470.3270, found 470.3278.

Compound **11**:  $R_f$  = 0.33 (ethyl acetate); mp 161–163 °C (ethanol); IR (ATR):  $\nu_{\max}$  3364, 2920, 2854, 1738, 1613, 1441, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.72 (t,  $J = 2.5$ , 1H), 4.68–4.62 (m, 1H), 4.29 (dt,  $J_1 = 10.5$ ,  $J_2 = 7.5$ , 1H), 2.74–2.67 (m, 2H), 2.56 (d,  $J = 10.7$ , 1H), 2.50–2.43 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.20 (d,  $J = 7.2$ , 3H), 0.79 (s, 3H), 0.55 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.7 (C), 169.6 (C), 136.8 (C), 118.2 (CH), 73.5 (CH), 61.7 (CH), 61.2 (CH), 59.3 (CH), 55.3 (CH), 53.9 (CH), 44.5 (C), 44.0 (CH), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 (C), 34.8 (CH), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 (CH), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ), 15.8 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 12.4 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_4$  470.3270, found 470.3278.

**Synthesis of Compound 12.** Tigogenoic acid **2** (1.00 g, 2.05 mmol),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (3.16 g, 41.0 mmol), MeOH (10 mL), and  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (643 mg, 10.23 mmol) were placed in a MW tube equipped with a magnetic stirrer. The tube was sealed, and the content was subjected to focused microwave irradiation at 150 °C for 10 min. The crude product was quenched with water and extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1:1) to give lactam **12** (900 mg, 96%) as a white solid:  $R_f$  = 0.15 (hexane/ethyl acetate = 1:1); mp 210–212 °C (chloroform/hexane); IR (ATR):  $\nu_{\max}$  2923, 2861, 1728, 1652, 1452, 1416, 1237  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.71–4.65 (m, 1H), 3.92 (dt,  $J_1 = 18.1$ ,  $J_2 = 7.8$ , 1H), 3.06 (td,  $J_1 = 10.3$ ,  $J_2 = 3.6$ , 1H), 2.41–2.35 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.21 (d,  $J = 7.3$ , 3H), 0.99 (d,  $J = 6.6$ , 3H), 0.82 (s, 3H), 0.73 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.0 (C), 170.6 (C), 73.6 (CH), 69.4 (CH), 62.0 (CH), 60.0 (CH), 56.3 (CH), 54.0 (CH), 44.6 (CH), 40.6 (C), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.6 (CH), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 (CH), 35.5 (C), 34.7 (CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ), 19.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{NO}_3$  456.3478, found 456.3477.

**Synthesis of Borane Complex 13.** Compound **13** was prepared according to the procedure described above using compound **12** (100 mg, 0.21 mmol), BMS (0.042 mL, 0.42 mmol), and dry DCM (10 mL). Purification by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 7:3) afforded compound **13** (92 mg, 95%) as a white solid:  $R_f$  = 0.79 (hexane/ethyl acetate = 1:1); mp 171–173 °C (methanol/hexane); IR (ATR):  $\nu_{\max}$  2951, 2927, 2908, 2868, 2380, 2847, 2390, 2326, 2270, 1726, 1450, 1361, 1244, 1031  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.71–4.66 (m, 1H), 4.06 (ddd,  $J_1 = 12.2$ ,  $J_2 = 10.1$ ,  $J_3 = 8.0$ , 1H), 2.94 (dd,  $J_1 = 12.0$ ,  $J_2 = 4.5$ , 1H), 2.60 (dd,  $J_1 = 11.1$ ,  $J_2 = 3.2$ , 1H), 2.44–2.42 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.3$ , 3H), 0.85 (d,  $J = 7.7$ , 3H), 0.84 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.6 (C), 78.2 (CH), 75.3 (CH), 73.5 (CH), 60.5 (CH), 57.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.8 (CH), 54.0 (CH), 44.5 (CH), 40.3 (C), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 (C), 34.4 (CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 (CH), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 (CH), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ), 20.5 ( $\text{CH}_2$ ), 19.9 ( $\text{CH}_3$ ), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ), 15.6 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 ( $\text{CH}_3$ );  $^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

–11.31; HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{BNO}_2\text{Na}^+$  478.3832, found 478.3842.

**Methanolysis of Complex 13.** A mixture of 10% Pd/C (20 mg) and borane–amine complex **13** (100 mg, 0.22 mmol) in MeOH (5 mL) was stirred at room temperature for 12 h. The solution was then filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1:1) to provide compound **14** (91 mg, 93%) as a white solid:  $R_f$  = 0.28 (hexane/ethyl acetate = 9:1); mp 166–168 °C (methanol/hexane); IR (ATR):  $\nu_{\max}$  2923, 2895, 2842, 2789, 1739, 1448, 1390, 1367, 1344, 1250, 1031  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.72–4.66 (m, 1H), 2.61–2.55 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.03 (d,  $J = 7.0$ , 3H), 0.92 (d,  $J = 6.7$ , 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.7 (C), 75.2 (CH), 73.7 (CH), 68.7 (CH), 63.0 (CH), 57.5 ( $\text{CH}_2$ ), 57.3 (CH), 54.3 (CH), 44.7 (CH), 40.7 (C), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 36.9 (CH), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.6 (CH), 35.4 (C) 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 (CH), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 12.2 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NO}_2$  442.3685, found 442.3683.

**Synthesis of Compound 14a.** A solution of compound **14** (100 mg, 0.23 mmol) in MeOH (10 mL) was treated with  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (304 mg, 2.2 mmol) and stirred at 45 °C. After 2.5 h, the reaction mixture was neutralized with aqueous HCl solution and stirred for another 15 min at room temperature. Water was added, and the mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by FC (hexane/ethyl acetate = 5:5) to afford compound **14a** (86 mg, 95%) as a white solid:  $R_f$  = 0.53 (hexane/ethyl acetate = 1:1); mp 168–170 °C (not recrystallized);  $[\alpha]_D^{25} +30.1$  ( $c$  0.235, MeOH); IR (ATR):  $\nu_{\max}$  3283, 2925, 2903, 2846, 2792, 1448, 1375  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.61–3.56 (m, 1H), 2.62–2.55 (m, 2H), 1.03 (d,  $J = 7.0$ , 3H), 0.92 (d,  $J = 6.7$ , 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  75.2 (CH), 71.3 (CH), 68.7 (CH), 63.0 (CH), 57.5 ( $\text{CH}_2$ ), 57.4 (CH), 54.5 (CH), 44.9 (CH), 40.7 (C), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 (CH), 36.8 (CH), 35.6 (C) 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 (CH), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}$  400.3579, found 400.3580.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.0c02410>.

Crystallographic data for compounds **4** (CCDC no. 1983613), **5** (CCDC no. 1983610), **7** (CCDC no. 1983606), **8** (CCDC no. 2016179), **9a** (CCDC no. 1983609), **11** (CCDC no. 2016178), and **13** (CCDC no. 2016177). Copies of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra for all products, and  $^{11}\text{B}$  NMR spectra of compounds **8** and **13** (PDF)

### Accession Codes

CCDC 1983606, 1983609–1983610, 1983613, and 2016177–2016179 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif), or by emailing [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk), or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

## AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

Jacek W. Morzycki – Faculty of Chemistry, University of Białystok, 15-245 Białystok, Poland; [orcid.org/0000-0002-9049-5670](https://orcid.org/0000-0002-9049-5670); Phone: +48 85 738 82 60; Email: [morzycki@uwb.edu.pl](mailto:morzycki@uwb.edu.pl); Fax: +48 85 738 80 99

### Authors

Juan A. Rivas-Loaiza – Faculty of Chemistry, University of Białystok, 15-245 Białystok, Poland

Aneta Baj – Faculty of Chemistry, University of Białystok, 15-245 Białystok, Poland; [orcid.org/0000-0001-9684-9954](https://orcid.org/0000-0001-9684-9954)

Yliana López – Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán 58030, Mexico

Stanisław Witkowski – Faculty of Chemistry, University of Białystok, 15-245 Białystok, Poland

Agnieszka Wojtkielewicz – Faculty of Chemistry, University of Białystok, 15-245 Białystok, Poland; [orcid.org/0000-0002-4783-6548](https://orcid.org/0000-0002-4783-6548)

Complete contact information is available at:

<https://pubs.acs.org/10.1021/acs.joc.0c02410>

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by the National Science Centre, Poland, grant no. 2015/17/B/ST5/02892. Funding for purchase of the Oxford Diffraction SuperNova DualSource diffractometer was provided by EFRD within Operational Programme Development of Eastern Poland 2007–2013 (project no. POPW.01.03.00-20-004/11). The authors are grateful to Leszek Siergiejczyk (University of Białystok) for recording NMR spectra and Michał Sienkiewicz (University of Białystok) for HRMS measurements and assistance with MW experiments. One of the authors, J.A.R.L., acknowledges financial support from CONACYT (project no. 286638) and for an international mobility scholarship (grant no. 462529).

## REFERENCES

- (1) (a) Ripperger, H. Solanum Steroid Alkaloids - an Update. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Pergamon, 1998; Vol. 12, pp 103–185. (b) Heretsch, P.; Giannis, A. The Veratrum and Solanum Alkaloids. In *The Alkaloids, Chemistry and Biology*; Knölker, H.-J., Ed.; Academic Press, 2015; Vol. 74, Chapter 4, pp 201–232.
- (2) Shakya, R.; Navarre, D. A. LC-MS Analysis of Solanidane Glycoalkaloid Diversity among Tubers of Four Wild Potato Species and Three Cultivars (*Solanum tuberosum*). *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 6949–6958.
- (3) Chakravarty, A. K.; Das, B.; Ali, E.; Pakrashi, S. C. Studies on Indian Medicinal Plants. Part 77. Structure and Stereochemistry of Some New Steroidal Alkaloids from *Solanum pseudocapsicum* and *Solanum giganteum* by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 467–474.
- (4) (a) Torres, M. C. M.; Pinto, F. d. C. L.; Braz-Filho, R.; Silveira, E. R.; Pessoa, O. D. L.; Jorge, R. J. B.; Ximenes, R. M.; Monteiro, H. S. A.; Evangelista, J. S. A. M.; Diz-Filho, E. B. S.; Toyama, M. H. Antiopidic Solanidane Steroidal Alkaloids from *Solanum campaniforme*. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2168–2173. (b) Torres, M. C. M.; Jorge, R. J. B.; Ximenes, R. M.; Alves, N. T. Q.; Santos, J. V. de A.; Marinho, A. D.; Monteiro, H. S. A.; Toyama, M. H.; Braz-Filho, R.; Silveira, E.

R.; Pessoa, O. D. L. Solanidane and iminosolanidane alkaloids from *Solanum campaniforme*. *Phytochemistry* **2013**, *96*, 457–464.

(5) Zhang, Z.; Giampa, G. M.; Draghici, C.; Huang, Q.; Brewer, M. Synthesis of Demissidine by a Ring Fragmentation 1,3-Dipolar Cycloaddition Approach. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2100–2103.

(6) Shou, Q. Y.; Tan, Q.; Wu Shen, Z. Two 22S-Solanidine-Type Steroidal Alkaloids from *Fritillaria anhuiensis*. *Fitoterapia* **2010**, *81*, 81–84.

(7) (a) Kou, Y.; Koag, M. C.; Cheun, Y.; Shin, A.; Lee, S. Application of Hypiodite-mediated Aminyl Radical Cyclization to Synthesis of Solasodine Acetate. *Steroids* **2012**, *77*, 1069–1074.

(b) Wojtkielewicz, A.; Kielczewska, U.; Morzycki, J. W. Two-step Synthesis of Solasodine Pivalate from Diosgenin Pivalate. *Molecules* **2019**, *24*, 1132. (c) Wu, J.-J.; Shi, Y.; Tian, W.-S. Facile Synthesis of Solasodine Based on a Mild Halogenation-Ring Opening Reaction of Spiroketal in Steroidal Sapogenins. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1215–1217. (d) Zha, X.; Sun, H.; Hao, J.; Zhang, Y. Efficient Synthesis of Solasodine, O-Acetylsolasodine, and Soladulcidine as Anticancer Steroidal Alkaloids. *Chem. Biodiversity* **2007**, *4*, 25–31.

(e) Zhang, G.-P.; Shen, S.-D.; Lei, M.; Hu, L.-H. A Facile and Efficient Method for the Synthesis of Solasodine from Diosgenin. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5894–5896.

(8) Zhang, Z.; Giampa, G. M.; Draghici, C.; Huang, Q.; Brewer, M. Synthesis of Demissidine by a Ring Fragmentation 1,3-Dipolar Cycloaddition Approach. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2100–2103.

(9) Adam, G.; Schreiber, K. Synthese des Steroidalkaloids Demissidin aus 3 $\beta$ -Acetoxy-pregn-5-en-20-on; Aufbau des Solanidan-Gerüsts Durch Hofmann-Löffler-Freytag-Cyclisierung. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 943–948.

(10) Kuhn, R.; Löw, I.; Trischmann, H. Überführung von Tomatidin in Demissidin. *Angew. Chem.* **1952**, *64*, 397–397.

(11) (a) Zhang, Z.-D.; Shi, Y.; Wu, J.-J.; Lin, J.-R.; Tian, W.-S. Synthesis of Demissidine and Solanidine. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3038–3040. (b) Wang, Y.; Huang, G.; Shi, Y.; Tian, W.-S.; Zhuang, C.; Chen, F.-E. Asymmetric Synthesis of (–)-Solanidine and (–)-Tomatidenol. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3169–3176.

(12) Hou, L.-L.; Shi, Y.; Zhang, Z.-D.; Wu, J.-J.; Yang, Q.-X.; Tian, W.-S. Divergent Synthesis of Solanidine and 22-*epi*-Solanidine. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7463–7469.

(13) Barton, D. H. R.; Kulkarni, Y. D.; Sammes, P. G. Transformation of the Steroidal Sapogenin Side Chain. Part II. A New Method for the Preparation of 16-Alkylated-pregn-16-en-20-ones. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1149–1156.

(14) Piatak, D. M.; Bhat, H. B.; Caspi, E. Oxidation of Steroidal Ketones. VII. Cleavage of Steroidal Conjugated Ketones with Ruthenium Tetroxide. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 112–116.

(15) Morzycki, J. W.; Wilczewska, A. Z.; Zochowska, E.; Lotowski, Z. Stereoselective Reduction of the Double Bond in  $\Delta^5$ -3-Oxo-4-azasteroids. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2729–2736.

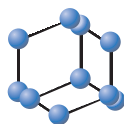
(16) Xiang, S.-H.; Xu, J.; Yuan, H.-Q.; Huang, P.-Q. *Synlett* **2010**, 2010, 1829–1832.

(17) (a) Bonnat, M.; Hercouet, A.; Corre, M. L. Effect of the Temperature on the Stoichiometry of Borane Dimethyl Sulfide Reduction of Secondary and Tertiary Amides. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1579–1582. (b) Brown, H. C.; Kanth, J. V. B. P.; Dalvi, V.; Zaidlewicz, M. Molecular Addition Compounds. 16. New, Highly Reactive Borane Adducts with *N,N*-Dialkyl-*tert*-alkylamines for Hydroboration. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4655–4661.

(18) (a) Díaz-Alvarez, A. E.; Crochet, P.; Cadierno, V. Ruthenium-catalyzed Reduction of Allylic Alcohols using Glycerol as Solvent and Hydrogen Donor. *Catal. Commun.* **2011**, *13*, 91–96. (b) Bianchini, C.; Meli, A.; Oberhauser, W. Isomerization of Allylic Alcohols to Carbonyl Compounds by Aqueous-biphase Rhodium Catalysis. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 11–12. (c) Guo, K.; Zhang, Z.; Li, A.; Li, Y.; Huang, J.; Yang, Z. Photoredox-Catalyzed Isomerization of Highly-Substituted Allylic Alcohols via C-H bond activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 11660–11668.

(19) Höhne, E. Kristallstruktur von Demissidin-hydrojodid (C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO·HJ·0,5 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH). *J. Prakt. Chem.* **1972**, *314*, 371–376.

## RESEARCH ARTICLE

BENTHAM  
SCIENCE

## (Thio)urea-catalyzed Friedel-Crafts Reaction: Synthesis of Bis(indolyl)-methanes



Juan A. Rivas-Loaiza<sup>1</sup>, Carlos E. Reyes-Escobedo<sup>2</sup>, Yliana Lopez<sup>1</sup>, Susana Rojas-Lima<sup>2</sup>, Juan Pablo García-Merinos<sup>1,\*</sup> and Heraclio López-Ruiz<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, 58030 Morelia, Michoacán, México; <sup>2</sup>Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera-Pachuca-Tulancingo Km 4.5, Ciudad Universitaria, 42184 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México

## ARTICLE HISTORY

Received: October 02, 2018  
Revised: February 08, 2019  
Accepted: February 11, 2019

DOI:  
10.2174/1570178616666190222150915



CrossMark

**Abstract:** Bis(indolyl)methane derivatives (BIMs) were synthesized in moderate to good yields by (thio)urea catalyzed electrophilic substitution of indole (**2**) with various aldehydes **1**. Reactions were performed under conventional and microwave (MW) heating, either using 1,2-dichloroethane as solvent or without solvent. The procedure using microwave heating was also applied to the synthesis of the natural products vibrindole A (**3n**), arsendoline A (**3i**), arundine (**3o**) and tris(1H-indol-3-yl)methane (**3j**). Additionally, the synthesis of streptindole was carried out *via* intermediate **3g**. This methodology is well suited for the synthesis of bis(indolyl)methanes: it offers good yields of products, low sensitivity to moisture and oxygen, high tolerance to different functional groups on the aldehydes such as alkynes and trimethylsilane, and simplicity in operation

**Keywords:** (Thio)urea, Bis(indolyl)methane, Microwave reaction, Solvent free conditions, Catalysts, Indole, Vibrindole A.

## 1. INTRODUCTION

Indole is an important heterocyclic nitrogen compound which plays an important role in medicinal chemistry because many natural products and synthetic derivatives containing indole, have important biological properties [1]; *e.g.*, bis(indolyl)methanes (BIMs) have been reported to have antimicrobial [2], anti-inflammatory [3], anti-oxidant [4], anticancer [5] properties, and induction of apoptosis [6]. Additionally, oxidized BIMs have been used as dyes [7] and colorimetric sensors [8]. In view of these important applications, there is a continuing interest in the preparation of BIMs. Most methods rely on the electrophilic substitution of indole with carbonyl compounds catalyzed by Brønsted [9] or Lewis acids [10, 11] and green alternatives [12, 13]. Some methods, however, have limitations, such as long reaction times, use of toxic organic solvents, high reaction temperatures, moderate yields and limited substrate scope. Therefore, the development of suitable alternative processes, such as organocatalytic, solvent free conditions or microwave

irradiation are still welcomed. Compared to conventional heating, microwave-assisted organic reactions offer very attractive advantages: notable acceleration of chemical reactions, high chemical yields and reduction of unwanted side reactions [14-16]. On the other hand, (thio)urea and its derivatives have been frequently employed as organocatalysts in organic chemistry [17]. The availability of structure-diverse (thio)urea derivatives greatly facilitates their development to be the main pillar of noncovalente organocatalysts [18].

We show herein that bis(indolyl)methanes can be efficiently prepared from indoles and aldehydes by microwave irradiation under solvent free conditions using (thio)ureas **I-V** as catalysts (Fig. 1). From the viewpoint of green chemistry, the (thio)urea catalysts have many advantages such as thermal stability and recoverability; it is environmentally benign and biologically acceptable medium for drug delivery.

## 2. RESULTS AND DISCUSSION

As part of our research efforts directed towards the development of new methodologies for the synthesis of heterocyclic compounds [19] we have described the synthesis of BIMs catalyzed by triethylborane [10]. In this work, we report the catalytic activity of some (thio)ureas in the synthesis of BIM derivatives from indole and carbonyl compounds. In order to establish optimal reaction conditions for

\*Address correspondence to these authors at the Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, 58030 Morelia, Michoacán, México; Tel: +52 4433223500 Ext. 4207; Fax: +52 4433265790 Ext. 103; E-mail: jgarciam@umich.mx; and Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera-Pachuca-Tulancingo Km 4.5, Ciudad Universitaria, 42184 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México; Tel: +52 7717172000X2209; Fax: +52 7717172000 6502; E-mail: heraclio@uaeh.edu.mx

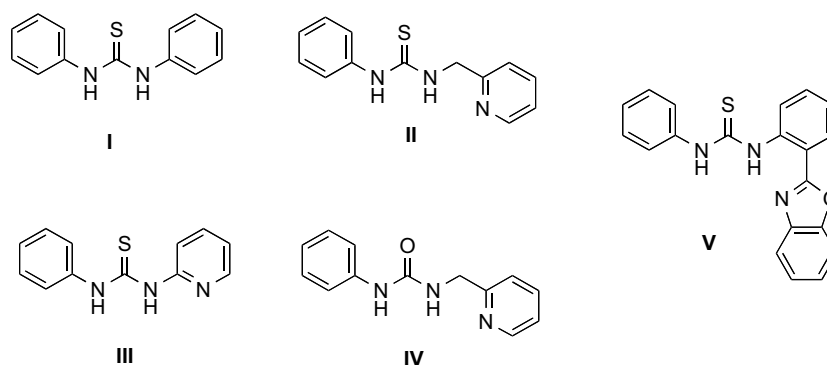
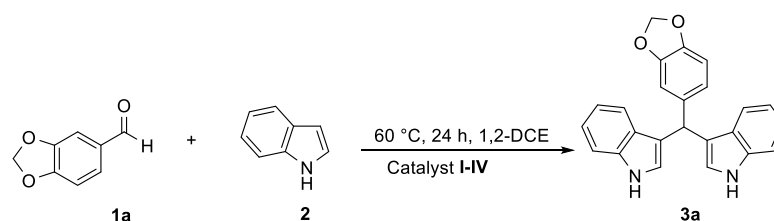


Fig. (1). Structure of (thio)urea catalysts I-V.

Table 1. Optimization of the reaction conditions<sup>a</sup>.

Entry	Catalyst	Catalyst (mol%)	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>
1	I	0	60	24	NR
2	I	5	60	24	32
3	I	10	60	24	33
4	I	15	60	24	44
5	I	20	60	24	50
6	I	20	r.t.	24	NR
7	I	20	reflux	48	30
8	II	20	60	24	19
9	III	20	60	24	10
10	IV	20	60	24	19

<sup>a</sup>Reactions conditions: 2 equiv. of indole (**2a**) and 1 equiv. of piperonal (**1a**) in 1,2-DCE.

the organocatalytic electrophilic substitution reaction of indole (**2**) with carbonyl compounds (**1**), we initially investigated a model reaction between indole (**2**) and piperonal (**1a**) using (thio)ureas I-IV as catalysts (Table 1). Thus, reactions carried out in 1,2-dichloroethane at 60°C with catalyst I, at loadings of 5, 10, 15 and 20 mol%, afforded product **3a** in yields of 32, 33, 44 and 50%, respectively (Table 1, entries 1-5). Similar screening with (thio)ureas II-IV (entries 8-10) demonstrated that (thio)urea I was the most active catalyst for this reaction.

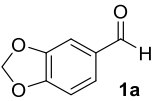
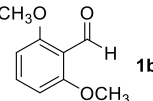
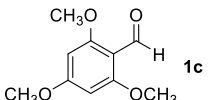
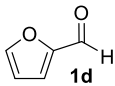
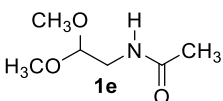
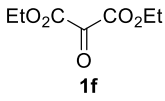
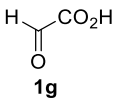
Then, catalysts I-IV were evaluated with several carbonyl compounds (Table 2). BIMs were obtained in moderate to good yields (Table 2). Thioureas I and II were the most active catalysts. When aromatic aldehydes such as piperonal (entry 1) and furfural (entry 4) and other carbonyl compounds with electron accepting groups (entries 6 and 7) were used, the best organocatalyst was thiourea I. With the strong-

ly donating methoxy group on benzaldehyde the best organocatalyst was thiourea II.

Next, the catalytic potential of (thio)ureas I-V was explored in the reaction of indole (**2**) and carbonyl compounds (**1**) under microwave heating. MW irradiation was set at 100°C and 100 W power without solvent using 10 mol% of thioureas I-V (Table 3). Structures of the bis(indolyl)-methanes (**3**) were supported by spectral and analytical data (see experimental section). Additionally, single-crystal X-ray structures (Fig. 2) were obtained for compounds **3b** and **3i** [20]. The results in Table 3 indicated that a wide variety of aryl and alkyl aldehydes possessing different functional groups reacted well. Compounds **3d** (85%), **3f** (85%) and **3h** (65%) were obtained in good yields using organocatalyst III. On the other hand, an optimum yield (75%) of compound **3l** was obtained using organocatalyst I. In addition, the natural products arsendoline A (**3i**), vibrindole A



Table 2. Synthesis of various bis(indolyl)methanes derivatives with thioureas I-IV as catalysts<sup>a</sup>.

Entry	Carbonyl Compound	Cat	Yield (%) <sup>c</sup>	Product <sup>b</sup>
1		I	50	3a
		II	19	
		III	10	
		IV	19	
2		I	30	3b
		II	50	
		III	15	
		IV	18	
3		I	31	3c
		II	34	
		III	10	
		IV	10	
4		I	66	3d
		II	64	
		III	20	
		IV	30	
5		I	32	3e
		II	16	
		III	15	
		IV	11	
6		I	64	3f
		II	37	
		III	25	
		IV	32	
7		I	50	3g
		II	31	
		III	21	
		IV	32	

<sup>a</sup>Reaction conditions: carbonyl compound **1** (0.85 mmol, 1 equiv.), indole **2** (0.43 mmol, 2 equiv.) organocatalyst (20 mol%), 1,2-DCE, at 60°C. <sup>b</sup>All products were characterized by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C, IR and MS, <sup>c</sup>Isolated yields.

(**3n**), were obtained in 35% and 45% yield, respectively using organocatalyst **I** and arundine (**3o**) was obtained in 45% yield using organocatalyst **III**.

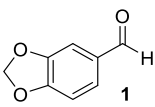
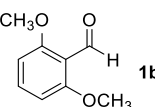
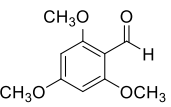
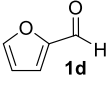
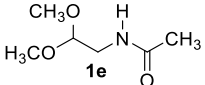
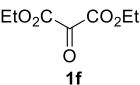
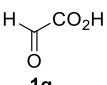
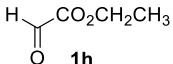
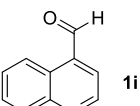
We studied the effect of the proximity of the heteroatom in the heterocycle linked to the thio(urea), finding that when it is closer (as in catalysts **I** and **III**) the yields are higher.

Based on the mechanistic studies, a plausible mechanism pathway is shown in Scheme (1). First, (thio)urea **I** binds piperonal **1** by a bifurcated hydrogen bond as shown in complex **A** [21]. Then, addition of indole **2** produces indolylmethanol **B** [10] that dehydrates to afford an intermediate azafulvene **C**. Finally, addition of a second molecule of indole **2** gives compound **3a**.

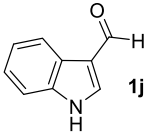
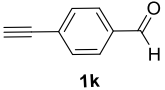
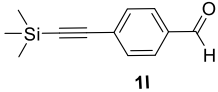
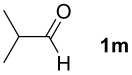
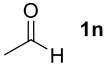
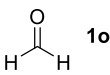
### 3. EXPERIMENTAL

IR spectra were acquired on a FT-IR Perkin Elmer System using KBr pellets and Thermo Scientific Nicolet iS10 FT-IR ( $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) spectrophotometers. NMR spectra (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT, HSQC, COSY and HMBC) were recorded on Bruker Acend 400 MHz and Varian Mercury Plus 400 spectrometers and chemical shifts are stated in ppm ( $\delta$ ), and referenced to the residual <sup>1</sup>H signal ( $\delta = 7.27$ ) or to the central <sup>13</sup>C triplet signal ( $\delta = 77.0$ ) for CDCl<sub>3</sub>. Mass spectra were obtained at 70 eV with a Thermo Scientific TRACE 1300-ISQ spectrometer. The reactions were carried out using a microwave CEM-Discover mono modal with a frequency of 2.45 GHz. Crystal data were recorded on an Oxford Diffraction Gemini CCD diffractometer using a graphite-monochromator

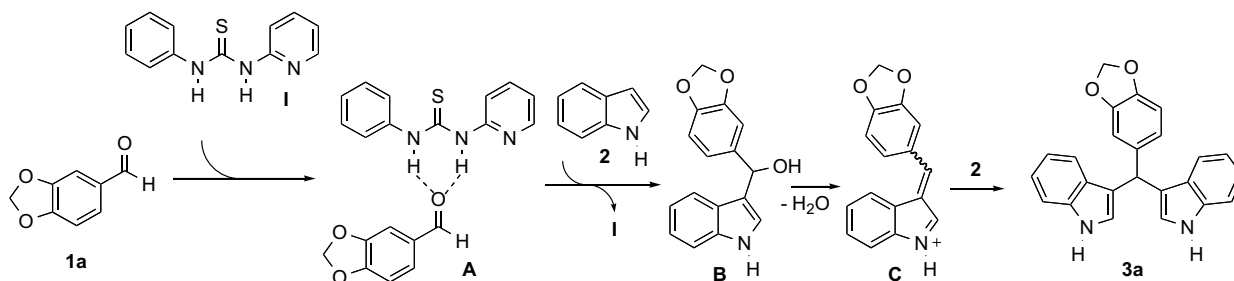
Table 3. Synthesis of various bis(indolyl)methanes derivatives with (thio)ureas I-V as catalysts under microwave irradiation<sup>a</sup>.

Entry	Carbonyl Compound	Cat	Yield (%) <sup>c</sup>	Product <sup>b</sup>
1	 1	I	20	3a
		II	20	
		III	40	
		IV	16	
2	 1b	I	36	3b
		II	10	
		III	35	
		IV	21	
3	 1c	I	38	3c
		II	11	
		III	27	
		IV	11	
4	 1d	I	50	3d
		II	44	
		III	85	
		IV	16	
5	 1e	I	30	3e
		II	37	
		III	43	
		IV	11	
6	 1f	I	43	3f
		II	40	
		III	85	
		IV	36	
7	 1g	I	33	3g
		II	15	
		III	35	
		IV	12	
8	 1h	I	62	3h
		II	60	
		III	65	
		IV	60	
		V	45	
9	 1i	I	35	3i
		II	15	
		III	32	
		IV	20	

(Table 3) Contd....

Entry	Carbonyl Compound	Cat	Yield (%) <sup>c</sup>	Product <sup>b</sup>
10	 1j	I	33	3j
		II	10	
		III	25	
		IV	13	
		V	10	
11	 1k	I	66	3k
		II	37	
		III	59	
		IV	44	
		V	49	
12	 1l	I	75	3l
		II	40	
		III	69	
		IV	53	
		V	71	
13	 1m	I	33	3m
		II	15	
		III	35	
		IV	12	
		V	28	
14	 1n	I	45	3n
		II	20	
		III	40	
		IV	33	
		V	33	
15	 1o	I	40	3o
		II	32	
		III	45	
		IV	40	
		V	15	

<sup>a</sup>Reaction conditions: carbonyl compound **1** (0.43 mmol, 1 equiv.), indole **2** (0.85 mmol, 2 equiv.) organocatalyst (20 mol%), at 100W and 100°C, 10 min. <sup>b</sup>All products were characterized by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, IR and MS, <sup>c</sup>Product was further purified by silica gel chromatography.



**Scheme (1).** Plausible reaction pathway.

(Cu  $K\alpha$   $\lambda$  = 1.54184) at 293 K. Data were integrated, scaled, sorted, and averaged using the CrysAlis software package [22]. An analytical numeric absorption correction was applied by using the CrysAlis software. The structures were solved by direct methods, using SHELXTL NT Version 5.10 and refined by full-matrix least squares against  $F^2$  with anisotropic thermal parameters for the non-hydrogen atoms. The positions of the hydrogen atoms were kept fixed with a common isotropic displacement parameter [23]. The products were separated by chromatography over silica gel (70–230 mesh). Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254 nm or 365 nm). Melting points were determined on a Büchi Melting Point B-540 apparatus and are uncorrected. Reagent-grade solvents were dried according to the procedures reported in the literature. All reagents were purchased from Sigma-Aldrich.

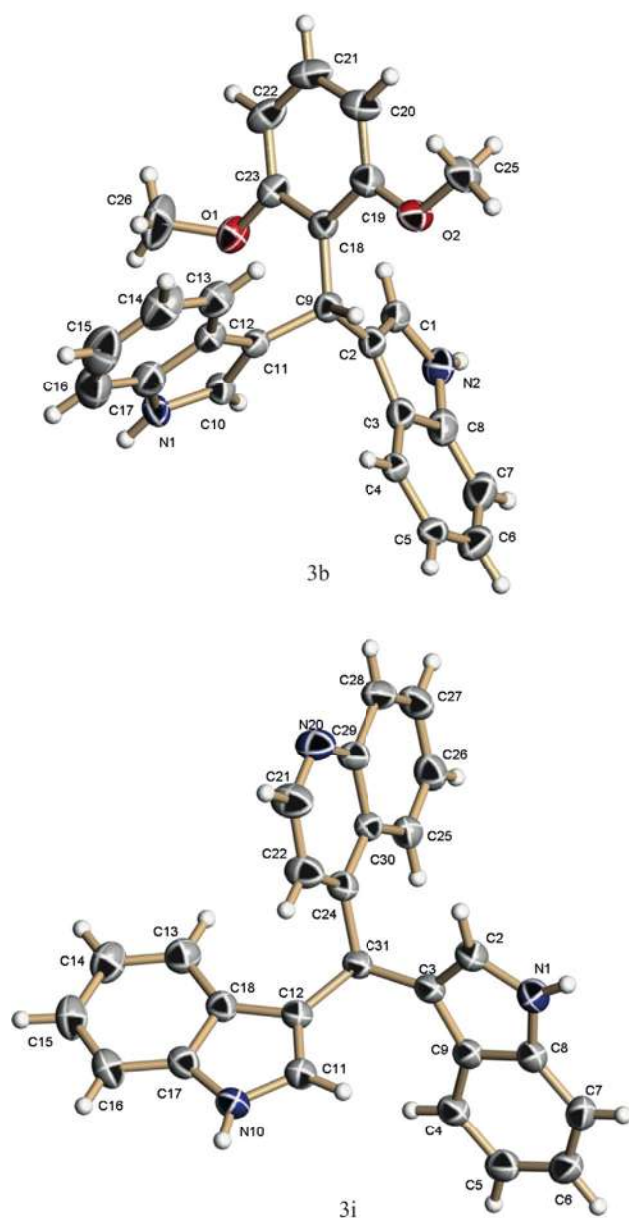


Fig. (2). X-ray structures of 3b and 3i.

### 3.1. Crystal Data for Compound 3b

$C_{25}H_{22}N_2O_2$ , reddish prism, 0.5 mm  $\times$  0.4 mm  $\times$  0.1 mm, formula weight  $M$  = 382.44 g/mol, orthorhombic,  $P2_12_12_1$  (No. 19),  $a$  = 7.64073(12) Å,  $b$  = 8.47571(12) Å,  $c$  = 30.7167(5) Å,  $V$  = 1989.24(5) Å<sup>3</sup>,  $Z$  = 4,  $T$  = 293 K,  $\mu$ (Cu $K\alpha$ ) = 0.647 mm<sup>-1</sup>,  $F(000)$  = 808.0,  $D_{calc}$  = 1.277 g/cm<sup>3</sup>, 29248 reflections measured ( $5.754^\circ \leq 2\theta \leq 155.316^\circ$ ), 4206 unique ( $R_{int}$  = 0.0298,  $R_{sigma}$  = 0.0154), 265 parameters, which were used in all calculations. The final  $R_1$  was 0.0386 ( $I > 2\sigma(I)$ ) and  $wR_2$  was 0.1098 (all data), Goodness-of-fit on  $F^2$  = 1.023, maximum and minimum difference electron densities were 0.17 eÅ<sup>-3</sup> and -0.16 eÅ<sup>-3</sup>, respectively.

### 3.2. Crystal Data for Compound 3i

$C_{28}H_{25}N_3O$ , orangish prism, 0.4 mm  $\times$  0.35 mm  $\times$  0.3 mm, formula weight  $M$  = 419.51 g/mol, monoclinic,  $P2_1/c$  (No. 14),  $a$  = 11.0087(2) Å,  $b$  = 10.47970(10) Å,  $c$  = 19.8086(3) Å,  $\beta$  = 90.225(2)°,  $V$  = 2285.26(6) Å<sup>3</sup>,  $Z$  = 4,  $T$  = 293.15 K,  $\mu$ (Cu $K\alpha$ ) = 0.588 mm<sup>-1</sup>,  $F(000)$  = 888.0,  $D_{calc}$  = 1.219 g/cm<sup>3</sup>, 34369 reflections measured ( $8.032^\circ \leq 2\theta \leq 155.304^\circ$ ), 4818 unique ( $R_{int}$  = 0.0325,  $R_{sigma}$  = 0.0140), 312 parameters, which were used in all calculations. The final  $R_1$  was 0.0538 ( $I > 2\sigma(I)$ ) and  $wR_2$  was 0.1691 (all data), Goodness-of-fit on  $F^2$  = 1.041, maximum and minimum difference electron densities were 0.28 eÅ<sup>-3</sup> and -0.25 eÅ<sup>-3</sup>, respectively.

### 3.3. General Procedures for the Preparation of Compounds I-V

To a solution of amines (1 equiv) in (10 mL) of  $CH_2Cl_2$ , was added the corresponding isothiocyanate or phenylisocyanate (1 equiv), and the resulting solution was stirred at room temperature until TLC indicated the reaction was complete (24 h for (thio)ureas) and (4h for ureas). The solvent was removed in vacuum. The crude product was purified by column chromatography to afford (thio)ureas I-V. The pure products I-III and V were obtained by recrystallization from  $CH_2Cl_2$ . Compound IV was purified by chromatography on a column of silica gel with AcOEt/Acetone (9:1).

#### 3.3.1. N-phenyl-N'-(2-pyridynyl)thiourea (I)

Colorless solid; 99% yield; mp 176–178°C IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3172 (NH), 3037 (C-H), 1594 (C=C), 1547 (NH), 1188 (C=S). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 13.70 (1H, broad, H-9), 9.17 (1H, broad, H-2), 8.23 (1H, dd,  $J$ =5.3, 1.1 Hz, H-5), 7.67 (2H, dd,  $J$ =7.9, 2.3 Hz, H-11, 15), 7.63 (1H, d,  $J$ =8.1 Hz, H-7), 7.43 (2H, t,  $J$ =7.9 Hz, H-12, H-14), 7.27 (1H, m, H-13), 7.00 (1H, ddd,  $J$ =7.3, 5.3, 0.8 Hz, H-6), 6.92 (1H, d,  $J$ =8.1 Hz, H-8). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 178.7 (C=S), 153.1 (C-3), 145.6 (C-5), 139.0 (C-7), 138.6 (C-10), 128.7 (C-12, 14), 126.3 (C-13), 124.9 (C-11, 15), 118.2 (C-6), 112.4 (C-8). EI MS (70eV)  $m/z$ : [M-1]<sup>+</sup> 228.17 (10), 227.14 (56), 78.03 (100), 77.05 (20) [24].

#### 3.3.2. N-phenyl-N'-(2-pyridylmethyl)thiourea (II)

Colorless solid; 84% yield; mp 139–141°C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3334 (NH), 3165 (NH), 2989 (C-H), 1590 (C=C), 1184 (C=S). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.87 (1H, broad, H-2), 8.39 (1H, d,  $J$ =5.0 Hz, H-6), 7.90 (1H, broad, H-10), 7.67 (1H, td,  $J$ =7.5, 1.1 Hz, H-8), 7.40 (2H, dd,  $J$ =11.2, 4.5

Hz, H-12, H-16), 7.30 (3H, dd,  $J=11.2, 6.7$  Hz, H-13, H-15, H-14), 7.24 (1H, t,  $J=7.3$  Hz, H-9), 7.16 (1H, t,  $J=7.5, 5.0$  Hz, H-7), 4.94 (2H, s, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179.7 (C=S), 155.3 (C-11), 148.5 (C-6), 136.6 (C-8, 11), 129.6 (C-12, 16), 126.4 (C-9), 124.4 (C-13, 15), 122.2 (C-7), 121.9 (C-14), 49.54 (C-3). EIMS (70eV)  $m/z$ : 242.17 [ $\text{M}-1$ ]<sup>+</sup> (10), 227.14 (56), 78.03 (100), 77.05 (20) [25].

### 3.3.3. *N*-phenyl-*N'*-(2-pyridynyl)urea (III)

White solid; 98% yield; mp 192-194°C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  KBr): 3214 (NH), 2979 (C-H), 1886 (C=O), 1597 (C=C).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.82 (1H, broad, H-2), 9.30 (1H, broad, H-9), 8.26 (1H, dd,  $J=5.1, 1.3$  Hz, H-5), 7.67 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, H-7), 7.64 (2H, dd,  $J=7.1, 1.5$  Hz, H-11, H-15), 7.36 (2H, ddd,  $J=7.5, 5.5, 2.8$  Hz, H-12, H-14), 7.10 (1H, dd,  $J=7.4, 1.0$  Hz, H-13), 6.99 (1H, d,  $J=8.3$ , H-8), 6.93 (1H, ddd,  $J=7.2, 5.1, 0.7$  Hz, H-6).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 153.9 (C=O), 153.1 (C-3), 145.8 (C-5), 138.6 (C-7), 138.5 (C-10), 128.9 (C-12, 14), 123.3 (C-13), 120.2 (C-11, 14), 117.1 (C-8), 112.4 (C-6). EIMS (70eV)  $m/z$ : 212.12 [ $\text{M}-1$ ]<sup>+</sup> (10), 119.06 (8), 93.05 (100), 77.02 (14) [26].

### 3.3.4. *N*-phenyl-*N'*-(2-pyridylmethyl)urea (IV)

Colorless crystals; 99% yield; mp 110-112°C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  KBr): 3329 (NH), 3289 (NH), 3022 (C-H), 1627 (C=O), 1593 (C=C).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.46 (1H,  $J=5.0$  Hz, d, H-6), 7.91 (1H, broad, H-10), 7.62 (1H, td,  $J=7.3, 1.8$  Hz, H-8), 7.28 (3H, dd,  $J=11.7, 5.9$  Hz, H-9, H-12, H-16), 7.22 (2H, dd,  $J=11.7, 7.3$  Hz, H-13, H-15), 7.15 (1H, dd,  $J=7.3, 5.0$  Hz, H-7), 6.99 (1H, dd,  $J=7.3, 1.1$  Hz H-14), 6.55 (1H, t,  $J=5.4$  Hz, H-2), 4.52 (2H, d,  $J=5.4$  Hz, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 157.9 (C=O), 156.4 (C-4), 148.8 (C-6), 138.9 (C-11), 136.9 (C-8), 129.0 (C-12, 16), 123.1 (C-14), 122.3 (C-7), 122.1 (C-12, 15), 120.2 (C-9), 45.4 (C-3). EIMS (70eV)  $m/z$ : 227.12 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (6), 135.05 (50), 93.04 (100), 92.04 (70), 78.02 (24) [25].

### 3.3.5. 1-(2-(benzoxazol-2-yl)phenyl)-3-phenylthiourea (V)

Colorless crystals; 85% yield; mp 162-163°C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  KBr): 3435 (NH), 3152 (C-H), 1625 (C=O), 1591 (C=N), 1369 (C=S).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.08 (1H, s, NH1), 9.09 (1H,  $J=8.4$  Hz, H3'), 8.43 (1H, s, NH2), 8.14 (1H, dd,  $J=7.9, 1.5$  Hz, H-6'), 7.57-7.50 (6H, m, H-4', H-10', H-7, H-9'), 7.45 (1H, td,  $J=6.9, 1.8$  Hz, H-1, H-11'), 7.33 (1H, td,  $J=7.8, 1.2$  Hz, H-6), 7.27 (2H, m, H-5, H-5'), 7.11 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-4).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179.6 (C=S), 161.2 (C-2), 149.2 (C-7a), 140.6 (C-3a), 139.4 (C-2'), 136.8 (C-8'), 131.4 (C-4'), 129.9 (C-10'), 128.3 (C-6'), 127.5 (C-11'), 126.1 (C-9'), 125.6 (C-6), 124.7 (C-5), 124.0 (C-5'), 123.5 (C-3'), 119.7 (C-4), 115.5 (C-1'), 110.6 (C-7). Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$  C, 69.54; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 69.31; H, 4.34, N, 11.92%.

## 3.4. The General Procedure for the Preparation of BIMs

### 3.4.1. Method A

In a 10 mL round-bottomed flash containing a magnetic stirring bar was placed 2 equiv of indole (0.85 mmol) (2) in 1 mL of 1,2-dichloroethane, 1 equiv of the carbonyl compound 1 (0.43 mmol, 1.0 equiv.), 20 mol% of corresponding or-

ganocatalysts I-IV. The resulting solution was stirred at 60°C during 6 or 24 h and the solvent was removed in vacuum. The crude product was purified by column chromatography to afford BIMs.

### 3.4.2. Method B

In a MW tube equipped with a magnetic stirrer was placed 2 equiv of indole (2), 1 equiv of carbonyl compound (1) followed by the addition of 20 mol% of corresponding organocatalysts I-V. This tube was sealed, and the content was subjected to focused microwave irradiation at 100 W for 5-10 min W at 100°C. The crude product was purified by column chromatography.

## 3.5. 5-(Bis(3-indolyl)methyl)benzo[1,3]dioxol (3a) [27]

Red solid; **method A** (50% yield), **method B** (40% yield); mp 112-114°C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  KBr): 3405 (NH), 3052 (C-H), 1455(C=C), 1337(C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.84 (2H, broad, H-1), 7.39 (2H, d,  $J=7.8$  Hz, H-4), 7.31 (2H, d,  $J=8.1$  Hz, H-7), 7.16 (2H, ddd,  $J=0.7, 7.3, 8.1$  Hz, H-6), 6.98 (2H, ddd,  $J=0.7, 7.3, 7.8$  Hz, H-5), 6.82 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, H-10), 6.80 (1H, s, H-14), 6.72 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, H-11) 6.60 (2H, d,  $J=1.8$  Hz, H-2), 5.9 (2H, s, H-15), 5.8 (1H, s, H-8).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 147.4, (C-9), 145.7 (C-13), 138.1 (C-12), 136.6 (C-3), 126.9 (C-7a), 123.8 (C-2), 121.8 (C-6), 121.5 (C-14), 119.8 (C-4), 119.6 (C-3a), 119.1 (C-5), 111.0 (C-7), 109.2 (C-10), 107.9 (C-11), 100.7 (C-15), 39.8 (C-8). EIMS (70eV)  $m/z$ : [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 366.04 (19), 250.03 (8), 117.05 (100), 90.07 (50).

## 3.6. 2-(bis(3-indolyl)methyl)-1,3-dimethoxybenzene (3b)

Red solid; **method A** (50% yield), **method B** (36% yield); mp 208-210°C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  KBr): 3408.34 (NH), 2937.37 (CH), 1589.21 (C=C), 1241.86 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.87 (2H, broad, H-1), 7.43 (2H, d,  $J=7.9$  Hz, H-4), 7.32 (2H, d,  $J=8.1$  Hz, H-7), 7.16 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, H-12), 7.13 (2H, ddd,  $J=8.1, 7.1, 0.9$  Hz, H-6), 6.98 (2H, ddd,  $J=7.9, 7.1, 0.9$  Hz, H-5), 6.93 (2H, dd,  $J=2.3, 1.0$  Hz, H-2), 6.64 (1H, s, H-8), 6.61 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, H-11, H-13), 3.67 (1H, broad, MeO-10, MeO-14).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 159.5 (C-10, 14), 137.4, (C-7a), 128.7 (C-3a), 128.1 (C-12), 124.7 (C-2), 124.5 (C-3), 121.3 (C-6), 119.9 (C-4), 118.8 (C-5), 118.5 (C-9), 111.7 (C-7), 105.7 (C-11, 13), 56.0 (MeO-10, MeO-14), 28.5 (C-8). EIMS (70eV)  $m/z$ : [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 382 (2), 117.07 (100), 90.08 (50) [28].

## 3.7. 2-(bis(3-indolyl)methyl)-1,3,5-trimethoxybenzene (3c)

Pink solid; **method A** (34% yield), **method B** (38% yield); mp 173-175°C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  KBr): 3402.45 (NH), 2928.54 (CH), 1603.92 (C=C), 1221.26 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.86 (2H, broad, H-1), 7.42 (2H, d,  $J=8.0$  Hz, H-4), 7.31 (2H, d,  $J=8.1$  Hz, H-7), 7.11 (2H, ddd,  $J=8.1, 7.1, 1.0$  Hz, H-6), 6.97 (2H, ddd,  $J=8.0, 7.1, 1.0$  Hz, H-5), 6.89 (2H, dd,  $J=2.2, 0.9$  Hz, 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, broad, MeO-12).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159.5, (C-10, 14), 159.4 (C-12), 136.1 (C-3), 127.6 (C-7a), 123.3 (C-2), 121.1 (C-5), 119.8 (C-4), 118.8 (C-3a), 118.7 (C-6), 113.7 (C-9), 110.6 (C-7), 91.8 (C-11, 13), 55.8 (MeO-10,

14), 55.2 (MeO-12), 28.3 (C-8). EIMS (70eV) *m/z*: [M]<sup>+</sup>+ 412 (2), 117.07 (100), 90.09 (50) [29].

### 3.8. 2-(bis(3-indolyl)methyl)furane (3d)

Red solid; **method A** (64% yield), **method B** (85% yield); mp 135-137°C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3402.45 (NH), 2913.82 (CH), 1615(C=C), 1336.06 (C-O). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.98 (2H, broad, H-1), 7.48 (2H, dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, H-4), 7.37 (2H, dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, H-7), 7.36 (1H, dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, H-12) 7.17 (2H, ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.0 Hz, H-6), 7.04 (2H, ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, H-5), 6.89 (2H, dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, H-2), 6.30 (1H, dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, H-11), 6.06 (1H, dt, *J* = 3.2, 0.9 Hz, H-10), 5.95 (1H, s, H-8). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 157.0, (C-9), 141.2 (C-12), 136.4 (C-3), 126.7.6 (C-7a), 122.9 (C-2), 121.9 (C-6), 119.6 (C-4), 119.3 (C-5), 117.1 (C-3a), 111.0 (C-7), 110.0 (C-11), 106.5 (C-10), 34.0 (C-8). EIMS (70eV) *m/z*: [M]<sup>+</sup>+ 312.08 (6), 197.09 (9), 117.09 (100), 90.09 (80) [27].

### 3.9. *N*-(2,2-bis(3-indolyl)ethyl)acetamide (3e)

Yellow oil; **method A** (32% yield), **method B** (43% yield); IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3408.34 (NH), 2928.54 (C-H), 1727.56 (C=O), 1651.02 (NH) 1533.28 (C=C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.22 (2H, broad, H-1), 7.57 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H-4), 7.32 (2H, d, *J*=8.1 Hz, H-7), 7.21 (2H, ddd, *J*=8.1, 7.1, 1.0 Hz, H-6), 7.08(2H, ddd, *J*=8.0, 7.0, 0.9 Hz, H-5), 6.91 (2H, d, *J*=2.3 Hz, H-2), 5.62 (2H, broad, H-10), 4.70 (2H, t, *J*=7.2 Hz, H-8), 3.99 (2H, dd, *J*=7.0, 2.1, H-9), 1.84 (3H, s, Me-12). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 170.3 (C=O), 136.5, (C-3), 126.7 (C-7a), 122.0 (C-2), 122.1 (C-6), 119.3 (C-4), 119.4 (C-5), 116.7 (C-3a), 111.2 (C-7) 43.8 (C-9), 34.1 (C-8), 23.3 (C-12). EIMS (70eV) *m/z*: [M]<sup>+</sup>+ 317 (2), 207.03 (20), 83.96 (84), 48.95 (100) [30].

### 3.10. 2,2-bis(3-indolyl)diethyl malonate (3f)

Brown oil; **method A** (64% yield), **method B** (85% yield); IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3431.89 (NH), 2987.41 (C-H), 1748.16 (C=O), 1465.48 (C=C), 1238.92 (C-O). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.27 (2H, broad, H-1), 7.71 (2H, dd, *J*=8.0, 0.6 Hz, H-4), 7.38 (2H, d, *J*=2.6 Hz, H-2), 7.29 (2H, dd, *J*=8.2, 0.9 Hz, H-7), 7.17 (2H, ddd, *J*=8.2, 7.1, 1.2 Hz, H-6), 7.11 (2H, ddd, *J*=8.0, 7.1, 1.1 Hz, H-5), 4.30 (4H, m, H-10a, H-10b), 1.27 (6H, t, *J*=7.1, Me-11, 11'). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 170.1 (C-9, 9'), 136.4, (C-3a), 123.9 (C-7a), 122.1 (C-2), 120.8 (C-5), 119.9 (C-7), 111.6 (C-6), 111.5 (C-3), 77.3 (C-4) 62.8 (C-8), 13.9 (C-10a, 10b), 23.3 (Me-11, 11'). EIMS (70eV) *m/z*: [M]<sup>+</sup>+ 390 (1), 275.08 (20), 244.03 (8), 202.05 (100) [31].

### 3.11. 2,2-bis(3-indolyl) acetic acid (3g)

Red solid; **method A** (50% yield), **method B** (35% yield); mp 185-187°C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3396.57 (NH), 2887.33 (C-H), 1621.59 (C=O), 1462.63 (C=C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.05 (1H, s, OH) 8.05 (2H, broad, H-1), 7.63 (2H, d, *J*=7.9 Hz, H-4), 7.35 (2H, d, *J*=8.1 Hz, H-7), 7.19 (2H, ddd, *J*=8.1, 7.2, 1.1 Hz, H-6), 7.12 (2H, d, *J*=2.1 Hz, H-2), 7.09 (2H, ddd, *J*=7.9, 7.2, 1.0 Hz, H-5), 5.53 (1H, s, H-8). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 176.7 (C=O), 136.3, (C-3), 126.5 (C-7a), 123.4 (C-2), 122.8 (C-6), 119.7 (C-5),

119.3 (C-4), 113.0 (C-3a), 111.2 (C-7), 30.8 (C-8). EIMS (70eV) *m/z*: [M-1]<sup>+</sup>+ 289 (2), 244.01 (8), 109.12 (60), 55.09 (100) [30].

### 3.12. 2,2-bis(3-indolyl)ethyl acetate (3h)

Red resin; **method B** (65% yield); mp 75-77°C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3405.40 (NH), 2981.52 (C-H), 1721.67 (C=O), 1618.64 (C=C), 1244.81 (C-O). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.07 (2H, broad, H-1), 7.65 (2H, dd, *J*=8.0, 1.0 Hz, H-4), 7.30 (2H, dd, *J*=8.2, 0.7 Hz, H-7), 7.18 (2H, ddd, *J*=8.2, 7.1, 1.2 Hz, H-6), 7.10 (2H, ddd, *J*=8.0, 7.1, 1.1 Hz, H-5), 6.99 (2H, broad, H-2) 5.49 (1H, s, H-8), 4.23 (2H, c, *J*=7.1 Hz, H-10), 1.27 (3H, t, *J*=7.1 Hz, Me-11). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 173.4 (C=O), 136.3 (C-7a), 126.7 (C-3a), 123.3 (C-2), 122.1 (C-6), 119.5 (C-5), 119.3 (C-4), 113.7 (C-3), 111.2 (C-7), 61.0 (C-10), 40.6 (C-8), 14.2 (C11). EIMS (70eV) *m/z*: [M]<sup>+</sup>+ 318.11 (20), 245.09 (100), 218.11 (18), 121.64 (21) [10].

### 3.13. 4-(bis(3-indolyl)methyl)quinoline (3i)

Orange solid; **method B** (35% yield); mp 189-191°C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3387.20 (NH), 2923.71 (C-H), 1620.46 (C=C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.76 (1H, d, *J*=4.5 Hz, H-14), 8.23 (1H, d, *J*=8.3 Hz, H-13), 8.19 (1H, d, *J*=8.3 Hz, H-10), 8.10 (2H, abroad, H-1), 7.72 (1H, ddd, *J*=8.3, 6.9, 1.2 Hz, H-12), 7.48 (1H, ddd, *J*=8.3, 6.9, 1.3 Hz, H-11) 7.40 (4H, t, *J*=8.1 Hz, H-7, H-4), 7.24 (2H, ddd, *J*=8.1, 7.0, 1.2 Hz, H-5), 7.22 (1H, d, *J*=4.5 Hz, H-15) 7.05 (2H, ddd, *J*=8.1, 7.0, 1.0 Hz, H-6), 6.69 (1H, s, H-8), 6.62 (2H, d, *J*=1.8 Hz, H-2). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 151.1 (C-9), 150.0 (C-14), 148.0 (C-8a) 136.7 (C-3a), 129.5 (C-13), 128.4 (C-12), 127.4 (C-9a), 126.8 (C-7a), 126.6 (C-11), 124.3 (C-10), 124.2.1 (C-2), 122.3 (C-5), 120.9 (C-15), 119.6 (C-6), 119.4 (C-7), 117.5 (C-3), 111.2 (C-4), 35.6 (C-8). EIMS (70eV) *m/z*: [M-1]<sup>+</sup>+ 372.39 (5), 281.08 (18) 245.13 (20), 207.06 (25), 57.11 (100) [30].

### 3.14. 1,1,1-tri(indolyl)methane (3j)

Orange solid; **method B** (33% yield); mp 230-232°C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3434.72 (NH), 2922.76 (C-H), 1636.97 (C=C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.70 (3H, broad, H-1), 7.51 (3H, d, *J*=8.2 Hz, H-4), 7.36 (3H, d, *J*=8.2 Hz, H-7), 7.16 (3H, ddd, *J*=8.2, 7.0, 1.2 Hz, H-6), 7.00 (3H, ddd, *J*=8.0, 7.0, 1.0 Hz, H-5), 6.79 (3H, dd, *J*=2.3, 1.0 Hz, H-2), 6.17 (1H, s, H-8). EIMS (70eV) *m/z*: [M-3, C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>, 358.10 (15)]<sup>+</sup>, 245.08 (100), 117.03 (30), 89.05 (20) [28].

### 3.15. 1-(4-ethylphenyl)-1,1-bis(3-indolyl)methane (3k)

Red solid; **method B** (66% yield); mp 165-167°C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3420.11 (NH), 2922.65 (C-H), 2157 (C=C), 1624.53 (C=C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.93 (2H, broad, H-1), 7.41 (2H, d, *J*=8.3 Hz, H-11), 7.37 (2H, dd, *J*=8.0, 0.6 Hz, H-4), 7.35 (2H, dd, *J*=8.2, 0.7 Hz, H-7), 7.30 (2H, d, *J*=8.3, H-10), 7.18 (2H, ddd, *J*=8.2, 7.1, 1.0 Hz, H-6), 7.02 (2H, ddd, *J*=8.0, 7.1, 1.0 Hz, H-5), 6.63 (2H, broad, H-2), 5.88 (1H, s, H-8), 3.04 (1H, s, H-14). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 145.2 (C-9), 136.8 (C-7a), 132.3 (C-11), 128.9 (C-10), 127.0 (C-3a), 123.8 (C-2), 122.2 (C-6), 119.9 (C-12), 119.9 (C-4), 119.5 (C-5), 119.2 (C-3), 111.2 (C-7),

84.0 (C-14), 76.8 (C-13), 40.2 (C-8). EIMS (70eV) m/z: [M]<sup>+</sup> 346 (94), 245.10 (100), 228.08 (50), 117.09 (10).

### 3.16. 3,3'-((4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)methylene)bis(1H-indole) (3l)

Red solid; **method B** (75% yield); mp 174-175°C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3411.28 (NH), 2925.59 (C-H), 2154.37 (C≡C), 1621.59 (C=C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.81 (2H, broad, H-1), 7.42 (2H, d, J=8.2 Hz, H-11), 7.37 (4H, d, J=8.3 Hz, H-4, H-7), 7.30 (2H, d, J=8.2, H-10), 7.20 (2H, ddd, J=8.3, 7.1, 1.2 Hz, H-6), 7.02 (2H, ddd, J=8.3, 7.1, 1.0 Hz, H-5), 6.63 (2H, d, J=1.3 Hz, H-2), 5.89 (1H, s, H-8), 0.27 (9H, s, Me-15). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 144.9 (C-9), 136.7 (C-7a), 132.1 (C-11), 128.8 (C-10), 127.0 (C-3a), 123.8 (C-2), 122.1 (C-6), 120.9 (C-12), 119.9 (C-4), 119.4 (C-5), 119.2 (C-3), 111.2 (C-7), 105.5 (C-13), 93.8 (C-14), 40.2 (C-8), 0.2 (C-15). EIMS (70eV) m/z: [M]<sup>+</sup> 418.16 (100), 245.09 (100), 201.21 (50), 117.04 (18).

### 3.17. 2-methyl-1,1-bis(3-indolyl)propane (3m)

Yellow oil; **method B** (33% yield); IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3414.23 (NH), 2955.03 (C-H), 1621.59 (C=C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.86 (2H, broad, H-1), 7.68 (2H, d, J=8.0 Hz, H-4), 7.33 (2H, d, J=8.2 Hz, H-7), 7.14 (2H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.2 Hz, H-6), 7.10 (2H, d, J=2.1 Hz, H-2), 7.07 (2H, ddd, J=8.0, 7.0, 1.2 Hz, H-5) 4.27 (1H, d, J=8.3 Hz, H-8), 2.58 (1H, m, H-9), 1.03 (6H, d, J= 6.6 Hz, H-10). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 136.4 (C-7a), 127.9 (C-3a), 121.8 (C-6), 119.8 (C-3), 119.8 (C-2), 119.8 (C-4), 119.1 (C-5), 111.1 (C-7), 41.2 (C-8), 32.9 (C-9), 21.9 (C-10). EIMS (70eV) m/z: [M]<sup>+</sup> 288.14 (10), 245.11 (16), 172.14 (100), 117.08 (40) [10].

### 3.18. 1,1-bis(3-indolyl)ethane (3n) [10]

Brown solid; **method B** (45% yield); mp 185-187°C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3431.89 (NH), 2922.65 (C-H), 1639.25 (C=C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.92 (2H, broad, H-1), 7.59 (2H, dd, J=8.0, 1.2 Hz, H-4), 7.35 (2H, dd, J=8.1, 1.0 Hz, H-7), 7.18 (2H, ddd, J=8.1, 7.0, 1.2 Hz, H-6), 7.06 (2H, ddd, J=8.1, 7.0, 1.1 Hz, H-5), 6.92 (2H, dd, J=2.4, 1.0 Hz, H-2), 4.69 (1H, q, J=7.1 Hz, H-8), 1.82 (3H, d, J=7.1 Hz, H-9). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 136.8 (C-7a), 127.1 (C-3a), 121.9 (C-6), 121.8 (C-3), 121.3 (C-2), 119.9 (C-4), 119.2 (C-5), 111.2 (C-7), 28.3 (C-8), 21.9 (C-9). EIMS (70eV) m/z: [M]<sup>+</sup> 260.15 (50), 245.13 (100), 118.10 (18), 121.06 (40).

### 3.19. 1,1-bis(3-indolyl)methane (3o) [10]

Red solid; **method B** (45% yield); mp 163-165°C. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup> KBr): 3387.20 (NH), 2923.71 (C-H), 1620.46 (C=C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.85 (2H, broad, H-1), 7.65 (2H, d, J=7.9 Hz, H-4), 7.39 (2H, d, J=8.0 Hz, H-7), 7.22 (2H, ddd, J=8.0, 7.1, 1.0 Hz H-6), 7.13 (2H, ddd, J=7.9, 7.1, 0.9 Hz, H-5), 6.97 (2H, s, H-2), 4.28 (1H, s, H-8). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 136.4 (C-7a), 127.6 (C-3a), 122.1 (C-2), 121.9 (C-6), 119.2 (C-4), 119.1 (C-5), 115.7 (C-3), 111.2 (C-7), 21.2 (C-8). EIMS (70eV) m/z: [M]<sup>+</sup> 246.14 (84), 245.12 (100), 217.10 (20), 121.64 (30).

## CONCLUSION

In summary, we have described the application of bifunctional (thio)ureas (**I-V**) for the synthesis of BIMs. We applied this procedure to the synthesis of arsindoline A (**3i**), vibrindole A (**3n**), and arundine (**3o**). Compound **3h** is an intermediate for the synthesis of arsindoline B and streptindole. The structure of arsindoline A (**3i**) was unequivocally established by single-crystal X-ray diffraction. The reactions proceeded better with thiourea **I** when aromatic aldehydes such as piperonal and furfural are used by conventional heating. On the other hand, urea **III** was more efficient employing MW irradiation using diethyl ketomalonate and ethyl glyoxalate as the carbonyl partners. The MW methodology was extended to aldehydes containing terminal alkyne and trimethylsilyl groups, thus showing good functional group tolerance. This method has the advantages of environmental friendliness, moderate yields, and short reaction times.

## CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

## AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

The authors confirm that the data supporting the findings of this research are available within the article.

## FUNDING

CONACyT (Project No: 183980) for financial support and scholarships to J.A. Rivas-Loaiza and E. Reyes-Escobedo (606742).

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We are indebted to Dr. J.M. Muchowski for friendly, helpful discussions version, and Y. Lopez acknowledges the Scientific Research Council of the Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo (CIC-UMSNH).

## REFERENCES

- Endo, T.; Tsuda, M.; Dromont, J.; Kobayashi, J.; Hyrtinadine, A. J. *Nat. Prod.*, **2007**, *70*(3), 423-424.
- Sivaprasad, G.; Perumal, P.T.; Prabavathy, V.R.; Mathivanan, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 6302-6305.
- Sujatha, K.; Perumal, P.T.; Muralidharan, D.; Rajendran, M. *Indian J. Chem.*, **2009**, *48*, 267-272.
- Benabadi, S.H.; Wen, R.; Zheng, J.B.; Dong, X.; Yuan, S. *Acta. Pharmacol. Sin.*, **2004**, *25*(5), 666-671.
- Sashidhara, K.V.; Kumar, M.; Sonkar, R.; Singh, B.S.; Khanna, A.K.; Bhatia, G. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*(6), 2769-2779.
- Shiri, M.; Zolfigol, M.A.; Kruger, H.G.; Tanbakouchian, Z. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 2250-2293.
- He, X.; Hu, S.; Liu, K.; Guo, Y.; Xu, J.; Shao, S. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 333-336.
- Martinez, R.; Espinosa, A.; Tarraga, A.; Molina, P. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2184-2191.
- Azizi, N.; Gholiberglo, E.; Manocheri, Z. *Scientia Iranica*, **2012**, *19*, 574-578.

- [10] García-Merinos, J.P.; López-Ruiz, H.; López, Y.; Rojas-Lima, S. *Lett. Org. Chem.*, **2015**, *12*, 332-336.
- [11] Kalla, R.M.N.; Hong, S.C.; Kim, I. *ACS Omega*, **2018**, *3*, 2242-2253.
- [12] Siadatifard, S.H.; Abdoli-Senejani, M.; Bodaghifard, M.A. *Cogent Chemistry*, **2016**, *2*, 1188435.
- [13] (a) Zahran, M.; Abdin, Y.; Salama, H. *ARKIVOC*, **2008**, (xi), 256-265. (b) Pal R. *Int. J. Org. Chem.*, **2013**, *3*, 136-142.
- [14] Polshettiwar, V.; Nadagouda, M.N.; Varma, R.S. *Aust. J. Chem.*, **2009**, *62*, 16-26.
- [15] Polshettiwar, V.; Varma, R.S. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 629-639.
- [16] Gawande, M.B.; Shelke, S.N.; Zboril, R.; Varma, R.S. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1338-1348.
- [17] (a) Zhang, Z.; Bao, Z.; Xing, H. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 3151-3162. (b) Kotke, M.; Schreiner, P.R. *In hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Pihko, M.P., Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2009**, pp. 141-351.
- [18] (a) Saeed, A.; Qamar, R.; Fattah, T.A. Flörke, U.; Erben, M. F. *Res. Chem. Intermed.*, **2017**, *43*, 3053-3093. (b) Saeed, A.; Flörke, U.; Erben, M.F. *J. Sulfur. Chem.*, **2014**, *35*, 318-355.
- [19] López-Ruiz, H.; Briseño-Ortega, H.; Rojas-Lima, S.; Santillan, R.; Farfan, N. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 4308-4312.
- [20] X-ray data Crystallographic data (excluding structure factors) for the structures in this paper has been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as a Supplementary Publication Numbers, CCDC 1007167 No. for 3b and CCDC 1007170 No. for 3i. Copy of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK [fax: +44(0) 1223 336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].
- [21] Gatfaoui, S.; Mezni, A.; Roisnel, T.; Marouani, H. *J. Mol. Struct.*, **2017**, *1139*, 52-59.
- [22] *Oxford Diffraction, CrysAlis Software System, Version 1.171.33.31, Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, UK, 2009.*
- [23] *SHELXTL, Version 5.10, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA, 1998.*
- [24] Lin, B.; Waymouth, R.N. *Macromolecules*, **2018**, *51*, 2932-2938.
- [25] Stojanovic, A.; Morgenbesser, C.; Galanski, M.; Kogelnig, D.; Roller, A.; Krachler, R.; Keppler, B.K. *J. Mol. Struct.*, **2010**, *965*, 50-55.
- [26] Yu, W.; Huang, Y.; Li, J.; Tang, X.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 9334-9343.
- [27] Mendes, S.R.; Thurow, S.; Penteado, F.; da Silva, M.S.; Gariani, R.A.; Perin, G.; Lenardão, E.J. *Green Chem.*, **2015**, *17*, 4334-4339.
- [28] Noland, W.E.; Kumar, H.V.; Flic, G.C.; Aspros, C.L.; Yoon, J.; Wilt, A.C.; Dehkordi, N.; Thao, S.; Schneerer, A.K.; Gao, S.; Tritch, K.J. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 3913-3922.
- [29] Swetha, A.; Babu, B.M.; Meshram, H.M. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 1775-1779.
- [30] Praveen, P.J.; Parameswaran, P.S.; Majik, M.S. *Synthesis*, **2015**, *47*, 1827-1837.
- [31] Manas, C.; Sulakshana K.; Yoshihiro, H. *Heterocycles*, **2005**, *65*, 37-48.