



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



**SÍNTESIS DE UREAS Y TIUREAS BIFUNCIONALES Y SU
APLICACIÓN COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA
PREPARACIÓN DE BIS(INDOLIL)METANOS**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

Q.F.B. JUAN ANTONIO RIVAS LOAIZA

ASESORES

DC. YLIANA LÓPEZ CASTRO

DC. HERACLIO LÓPEZ RUIZ

FEBRERO, 2017. MORELIA, MICHOACÁN



DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mi madre María de los Ángeles Loaiza Zepeda por cada palabra y cada gesto de cariño y orgullo, por guiar los pasos a lo largo de mi vida, por impulsarme con valor y amor para tomar decisiones, por los sacrificios que juntos hemos pasado y por ser la mejor madre que Dios me pudo haber regalado.

*“La ciencia es un regalo de Dios
para comprender todo lo que un día fue
creado por Él”*



AGRADECIMIENTOS

Ante todo doy gracias a Dios por ser mi fortaleza, bendecir mis decisiones, rodearme de personas maravillosas y estar siempre en mi caminar.

Con amor y respeto agradezco a mis padres Ma. De los Ángeles Loaiza Zepeda y Antonio Rivas Gonzalez por darme la vida, por regalarme la gran herencia del estudio, por enseñarme la importancia del saber trabajar, ya que con su testimonio de trabajo y esfuerzo me han enseñado a salir adelante sin importar la grandeza de las dificultades.

A mi familia Ma. Del Carmen Rivas Loaiza, Yanet Rivas Loaiza, Naomi Lucas Loaiza, Ángel Eduardo Ramírez Rivas, Caleb Ramírez Rivas, Fabián Ramírez Campas, Juan Antonio Lucas Reyes, Amado Piña Reyes a quienes quiero y estimo, les doy las gracias.

Con mucho cariño agradezco a mi novia por estar conmigo en todo momento, por confiar en mí y alentarme a seguir luchando por mis sueños.

A los sinodales D.C. Rosa E. Norma del Río Torres, D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco, D.C. Jannet Betzabe González Campos por el tiempo que le dedicaron a la revisión de esta tesis, así como por sus valiosos consejos y aportaciones.

Agradezco al D.Q. Juan Pablo García Merinos, por su amistad, sus consejos, observaciones y la confianza que me ha brindado.

De manera muy especial agradezco a la Dra. Susana Rojas Lima por sus enseñanzas en Rayos-X y sobre todo por el buen trato que recibí durante mi estancia en su laboratorio.

Al D.C. Hugo Alejandro García, D.C. Pedro Navarro, M.C. Ramón Guzmán y M.C. Gerardo Moran por sus consejos y amistad.

Al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos y la M.C. Concepción Armenta Rodríguez Salinas por la determinación de los espectros de RMN además por su amistad.

Al M.C. José Luis Salvador Hernández por la determinación de masas baja resolución.

A mis amigos de laboratorio; Roció, Dani, Alex, Cristhian, Tocayito e Isaí gracias por su apoyo, su compañía y sobre todo su amistad.

A mis amigos del instituto y fuera de él; Arturo, Basilio, Yarim, Mine, Martin, Equipo, David, Luisja, Jourdan, Lupita, Karen, Juan K, Pancho, Lu, Moni, Héctor, Miriam, Glo, Ady, Diego, Octavio y a todos los que me faltan. Les agradezco los consejos, apoyo y la amistad que me han brindado.

Agradezco a Verónica Díaz Juárez, Xochilt Ceron Romero, Sarai Garrido y Carlos Ernesto Reyes Escobedo por sus consejos, amistad y su apoyo durante mi estancia en la UAEH.

Con aprecio agradezco al D.C. Heraclio López Ruiz por aceptar ser mi coasesor, por la orientación y ayuda para la realización de esta tesis, por el apoyo que me ha brindado, por todo el tiempo y paciencia que tuvo para mí, la dedicación, consejos, enseñanzas, agradezco su confianza, gracias por aceptarme en su grupo de investigación y por el buen trato que recibí de su parte durante la estancia realizada en su laboratorio.

De manera muy especial agradezco a la Dra. Yliana López Castro porque más allá de haberme asesorado en la elaboración de este proyecto, agradezco la atención y paciencia que tuvo conmigo, sus consejos, observaciones, su esfuerzo y dedicación para realizar la presente tesis, gracias por todo el apoyo que me brindó. Sobre todo quiero agradecerle la oportunidad de formar parte de su grupo de trabajo; gracias por su confianza.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la Dra. Yliana López Castro y el Dr. Heraclio López Ruíz, con apoyo financiero de los proyectos CONACYT 183980, CIC-UMSNH y con una beca otorgada por el CONACYT con número de registro (575843). Parte de este trabajo se realizó durante una estancia de investigación en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, con apoyo de una beca mixta de Movilidad Nacional CONACYT con número de registro (405571).

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

- **Juan A. Rivas-Loaiza**, Yliana López, J. Pablo García-Merinos, Heraclio López-Ruiz, Susana Rojas-Lima. **"Nueva metodología para la síntesis de BIMs."** en las actividades académicas organizadas en la segunda semana del posgrado en ciencias químicas en el marco de su aniversario celebrado en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo Morelia, Michoacán el 11 de Noviembre de 2015.
- **Juan A. Rivas-Loaiza**, Yliana López, Heraclio López-Ruiz, Susana Rojas-Lima, J. Pablo García-Merinos. **"Síntesis de ureas y tioureas bifuncionales a partir de diferentes amino piridinas."** en la 12a Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, celebrada los días 18, 19 y 20 de mayo de 2016 en la ciudad de Xalapa, Veracruz.
- **Juan A. Rivas-Loaiza**, Rocio Huanosto-Vázquez, Yliana López, Heraclio López-Ruiz, Susana Rojas-Lima, J. Pablo García-Merinos. **"Síntesis de BIMs vía organocatálisis."** en la 3^a. Semana del Posgrado en Ciencias Químicas en la ciudad de Morelia, Michoacán, el 28 de junio de 2016.
- **Juan Antonio Rivas-Loaiza**, Rocio Huanosto-Vázquez, Heraclio López-Ruiz, Susana Rojas-Lima, Mario A. Gómez-Hurtado, Rosa E. del Rio, Yliana López, J. Pablo García-Merinos. **"Síntesis de bis(indolil)metanos vía organocatalizadores bifuncionales derivados de urea y tiourea."** en el 51° Congreso Mexicano de Química y 35° Congreso Nacional de Educación Química en Pachuca de Soto, Hidalgo, México, durante los días 28 de septiembre al 1 de octubre del 2016.

-
-
- Rocio Huanosto-Vázquez, **Juan Antonio Rivas-Loaiza**, Heraclio López-Ruiz, Susana Rojas-Lima, Yliana López, J. Pablo García-Merinos. “**Síntesis y caracterización de BIMs.**” en el 11º Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Quinto Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, durante los días 13 y 14 de octubre del 2016, en Morelia, Michoacán.

 - **Juan Antonio Rivas-Loaiza**, Carlos Ernesto Reyes-Escobedo, Rocío Huanosto-Vázquez, Heraclio López-Ruiz, Susana Rojas-Lima, Yliana López, J. Pablo García-Merinos. “**Síntesis y aplicación de ureas y tioureas bifuncionales en la preparación de BIMs utilizando irradiación por microondas.**” en el evento “30 años diseñando moléculas y formando investigadores: Dra. Rosa Santillan” celebrado los días 20 y 21 de octubre de 2016, en Orizaba, Veracruz.

INDICE

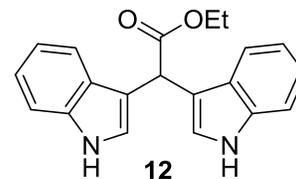
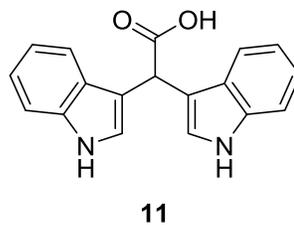
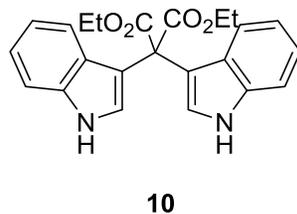
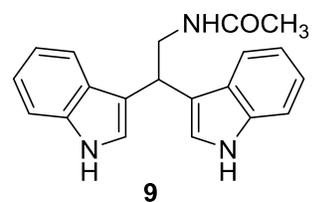
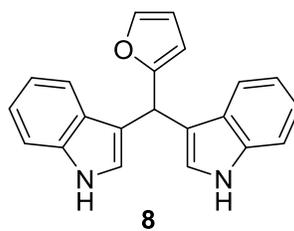
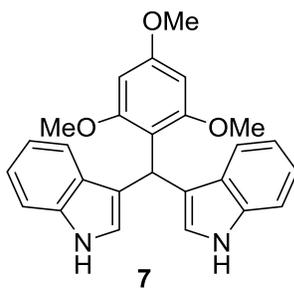
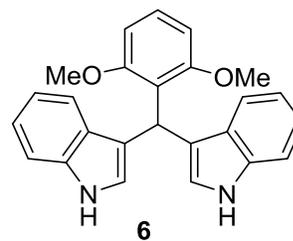
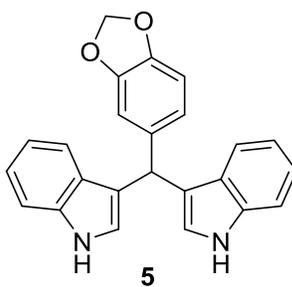
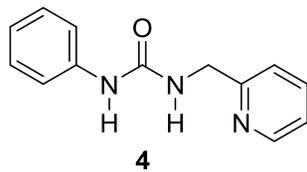
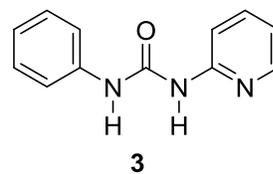
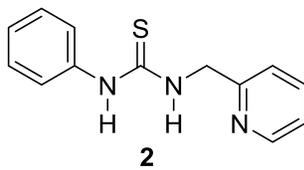
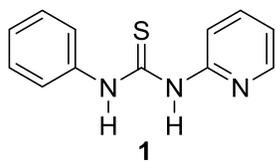
ÍNDICE GENERAL

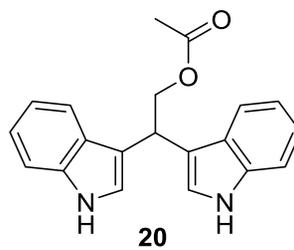
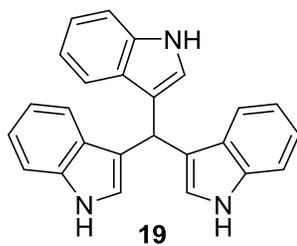
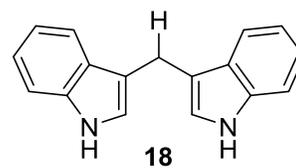
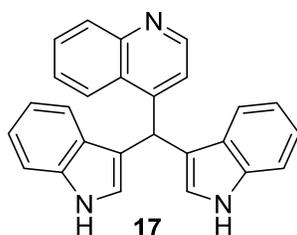
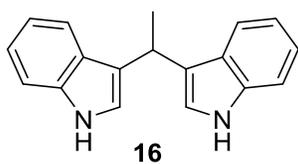
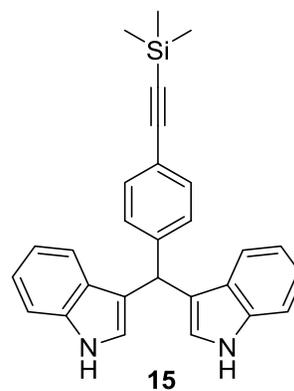
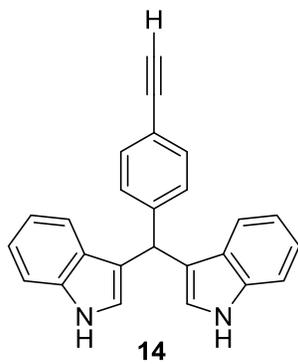
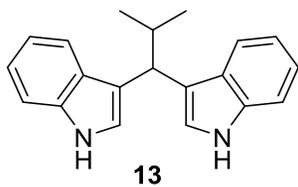
ÍNDICE DE COMPUESTOS	XII
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS.....	XIV
1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN	5
4. ANTECEDENTES.....	10
4.1. Síntesis de bis(indolil)metanos (BIMs) vía catálisis ácida	14
4.2. Síntesis de BIMs utilizando catalizadores metálicos	23
4.3. Síntesis de bis(indolil)alcanos vía organocatalizadores.....	25
4.4. Avances en la síntesis de los BIMs de origen natural.....	27
5. OBJETIVOS.....	29
5.1 General.....	29
5.2 Específicos	29
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	30
6.1. Síntesis de la <i>N</i> -fenil- <i>N'</i> -(2-piridinil)tiourea (1) y la <i>N</i> -fenil- <i>N'</i> -(2-piridilmetil)-tiourea (2). 31	
6.2. Síntesis de la <i>N</i> -fenil- <i>N'</i> -(2-piridinil) urea (3) y <i>N</i> -(2-piridilmetil)- <i>N'</i> -fenilurea (4).. 31	
6.3. Aplicación de las tioureas y ureas en la preparación de BIMs mediante el método convencional.	33
6.4. Síntesis de los BIMs utilizando irradiación por microondas.	43
6.5 Valoración de los organocatalizadores en la síntesis de BIMs utilizando grupos funcionales sensibles.....	46
6.6. Síntesis de los BIMs naturales.	48
7. CONCLUSIONES	55
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	57
8.1. Instrumentación y reactivos	57
8.2. Síntesis de <i>N</i> -fenil- <i>N'</i> -(2-piridinil)tiourea (1)	58
8.3. Síntesis de <i>N</i> -fenil- <i>N'</i> -(2-piridilmetil)tiourea (2).....	59
8.4. Síntesis de <i>N</i> -fenil- <i>N'</i> -(2-piridinil)urea (3).....	60
8.5. Síntesis de <i>N</i> -feni- <i>N'</i> -(2-piridilmetil)urea (4).....	61

8.6. Procedimiento general para la obtención de los bis(indolil)metanos mediante calentamiento convencional.....	62
8.7. Procedimiento general para la obtención de los bis(indolil)metanos utilizando irradiación por microondas.	62
8.8. Síntesis del 5-(bis(3-indolil)metil)benzo[1,3]dioxol.....	63
8.9. Síntesis del 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3-dimetoxibenceno (6).....	64
8.10. Síntesis del 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3,5-trimetoxibenceno (7)	65
8.11. Síntesis del 2-(bis(3-indolil)metil)furano (8)	66
8.12. Síntesis del <i>N</i> -(2,2-bis(3-indolil)etil)acetamida (9).....	67
8.13. Síntesis del 2,2-bis(3-indolil)malonato de dietilo (10).....	68
8.14. Síntesis del ácido 2,2-bis(3-indolil)acético acético (11)	69
8.15. Síntesis del 2,2-bis(3-indolil)acetato de etilo (12)	70
8.16. Síntesis del 2-metil-1,1-bis(3-indolil)propano (13).....	71
8.17. Síntesis del 1-(4-etinilfenil)-1,1-bis(3-indolil)metano (14)	72
8.18. Síntesis del 3,3'-((4-((trimetilsilil)etnil)fenil)metileno)bis(1 <i>H</i> -indol) (15).....	73
8.19. Síntesis del 1,1-bis(3-indolil)etano (16).....	74
8.20. Síntesis del 4-(bis(3-indolil)metil)quinolina (17).....	75
8.21. Síntesis del 1,1-bis(3-indolil)metano (18).....	76
8.22. Síntesis del 1,1,1-tri(indolil)metano (19)	77
8.23. Síntesis del acetato de 2,2-bis(3-indolil)etilo (20)	78
9. REFERENCIAS	79
10. APENDICE	84



ÍNDICE DE COMPUESTOS





ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

Å	Ångström
AcOEt	Acetato de etilo
AlCl ₃	Tricloruro de aluminio
AgOTf	Triflato de plata
ATR	Attenuated Total Reflection
BIMs	bis(indolil)metanos
BF ₃ ·OEt ₂	Eterato de dietilo de trifluoruro de boro
Bu ₄ NHSO ₄	Hidrogeno sulfato de tetrabutilamonio
COSY	Correlation Spectroscopy
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno, diclorometano
DCE	1,2-Dicloroetano
CCF	Cromatografía en capa fina
CC/U	Cloruro de colina y urea
CeCl ₃	Tricloruro de cerio
cm ⁻¹	Unidades de frecuencia
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DMF	Dimetil formamida
DPP	fosfato de difenilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMU	Dimetilurea
EM	Espectrometría de masas
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
Et ₂ O	Éter etílico, dietil éter
eV	Electrón-Volt
F-C	Friedel Crafts
Fe ₂ O ₃	Óxido de hierro III
GAA	Guanidina ácido acético

g	Gramos
IR	Infrarrojo
h	Horas
LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio
HSO ₄	Hidrogenosulfato
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
MWCNT	Nanotubos de carbono multicapa multifuncional
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
NaI	Yoduro de sodio
MS	<i>Mass Spectrometry</i>
N.R.	No reacciona
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
ppm	Partes por millón
PEG-400	Polietilenglicol 400
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
PTA	Ácido fosfotúngstico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SiO ₂	Óxido de silicio
SnCl ₂	Cloruro de estaño II

S	Simple
t.a.	Temperatura ambiente
TEB	Trietilborano
<i>t</i> -Bu	ter-butilo
THA	Tris (hidroximetil) metano-amonio
TMS	Tetrametilsilano
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
TIMs	tris(indolil)metanos
ZnCl ₂	Cloruro de zinc
ZrCl ₄	Cloruro de circonio IV
[M ⁺]	Ión molecular
°C	Grados Celsius
¹³ C	Carbono 13
¹ H	Hidrógeno
Δ	Desplazamiento químico
<i>ν</i>	Frecuencia

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras biológicamente activas que contienen el fragmento indol.	5
Figura 2. Estructuras de diferentes dímeros de indol.	6
Figura 3. Estructuras de derivados de bis(indolil)metano aislados de fuentes naturales.	7
Figura 5. Ejemplos de moléculas co-cristalizadas con la urea 21	10
Figura 6. Efecto de autoasociación.	11
Figura 7. Activación dual y concepto de organocatalizador bifuncional donde la ruta A es la más viable.	12
Figura 8. Rayos-X del vibrindol A.	21
Figura 9. Estructura molecular obtenida por difracción de Rayos-X de 4	32
Figura 10. BIMs obtenidos con la tiourea 1	35
Figura 11. Espectro de RMN de ¹ H del compuesto 6 a 400 MHz en CDCl ₃	41
Figura 12. Espectro de RMN de ¹³ C del compuesto 6 a 100 MHz en Acetona-d ₆	42
Figura 13. Estructura de Rayos-X del compuesto 6	42
Figura 14. Empaquetamiento estructural del compuesto 6	43
Figura 15. Estructuras de bis(indolil)metano obtenidos de fuentes naturales.	48
Figura 16. Espectro de RMN de ¹ H del compuesto 20 a 400 MHz en CDCl ₃	50
Figura 17. Espectro de RMN de ¹³ C del compuesto 20 a 100 MHz en CDCl ₃	51

Figura 18. Diagrama ORTEP del compuesto 17 .	52
Figura 19. Empaquetamiento estructural del compuesto 17 .	52
Figura 20. Diagrama ORTEP del compuesto 18 .	53
Figura 21. Empaquetamiento estructural del compuesto 18 .	53
Figura 22. Diagrama ORTEP del compuesto 19 .	54
Figura 23. Empaquetamiento estructural del compuesto 19 .	54
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 1 a 400 MHz en CDCl_3 .	84
Figura 25. Espectro COSY del compuesto 1 en CDCl_3 .	84
Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 1 a 100 MHz en CDCl_3 .	85
Figura 27. Espectro HETCOR para 1 en CDCl_3 .	85
Figura 28. Experimento infrarrojo de 1 .	86
Figura 29. Espectro de masa de 1 .	86
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 2 a 400 MHz en CDCl_3 .	87
Figura 31. Espectro COSY del compuesto 2 en CDCl_3 .	87
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 2 a 100 MHz en CDCl_3 .	88
Figura 33. Espectro HETCOR para 2 en CDCl_3 .	88
Figura 34. Experimento infrarrojo de 2 .	89
Figura 35. Espectro de masas de 2 .	89
Figura 36. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 3 a 400 MHz en CDCl_3 .	90
Figura 37. Espectro COSY del compuesto 3 en CDCl_3 .	90
Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 3 a 100 MHz en CDCl_3 .	91
Figura 39. Espectro HETCOR para 3 en CDCl_3 .	91
Figura 40. Experimento infrarrojo de 3 .	92
Figura 41. Espectro de masa de 3 .	92
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 4 a 400 MHz en CDCl_3 .	93
Figura 43. Espectro COSY del compuesto 4 en CDCl_3 .	93
Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 4 a 100 MHz en CDCl_3 .	94
Figura 45. Espectro HETCOR para 4 en CDCl_3 .	94
Figura 46. Experimento infrarrojo de 4 .	95
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 5 a 400 MHz en CDCl_3 .	96
Figura 49. Espectro COSY del compuesto 5 en CDCl_3 .	96
Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 5 a 100 MHz en CDCl_3 .	97
Figura 51. Espectro HETCOR para 5 en CDCl_3 .	97
Figura 52. Experimento infrarrojo de 5 .	98
Figura 53. Espectro de masa de 5 .	98
Figura 54. Espectro COSY del compuesto 6 en CDCl_3 .	99
Figura 55. Espectro HETCOR para 6 en CDCl_3 .	99
Figura 56. Experimento infrarrojo de 6 .	100
Figura 57. Espectro de masa de 6 .	100
Figura 58. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 7 a 400 MHz en CDCl_3 .	101
Figura 59. Espectro COSY del compuesto 7 en CDCl_3 .	101
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 7 a 100 MHz en CDCl_3 .	102
Figura 61. Espectro HETCOR para 7 en CDCl_3 .	102
Figura 62. Experimento infrarrojo de 7 .	103
Figura 63. Espectro de masa de 7 .	103
Figura 64. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 8 a 400 MHz en CDCl_3 .	104
Figura 65. Espectro COSY del compuesto 8 en CDCl_3 .	104

Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 8 a 100 MHz en CDCl_3	105
Figura 67. Espectro HETCOR para 8 en CDCl_3	105
Figura 68. Experimento infrarrojo de 8	106
Figura 69. Espectro de masa de 8	106
Figura 70. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 9 a 400 MHz en CDCl_3	107
Figura 71. Espectro COSY del compuesto 9 en CDCl_3	107
Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 9 a 100 MHz en CDCl_3	108
Figura 73. Espectro HETCOR para 9 en CDCl_3	108
Figura 74. Experimento infrarrojo de 9	109
Figura 75. Espectro de masa de 9	109
Figura 76. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 10 a 400 MHz en CDCl_3	110
Figura 77. Espectro COSY del compuesto 10 en CDCl_3	110
Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 10 a 100 MHz en CDCl_3	111
Figura 79. Espectro HETCOR para 10 en CDCl_3	111
Figura 80. Experimento infrarrojo de 10	112
Figura 81. Espectro de masa de 10	112
Figura 82. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 11 a 400 MHz en CDCl_3	113
Figura 83. Espectro COSY del compuesto 11 en CDCl_3	113
Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 11 a 100 MHz en CDCl_3	114
Figura 85. Espectro HETCOR para 11 en CDCl_3	114
Figura 86. Experimento infrarrojo de 11	115
Figura 87. Espectro de masa de 11	115
Figura 88. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 12 a 400 MHz en CDCl_3	116
Figura 89. Espectro COSY del compuesto 12 en CDCl_3	116
Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 12 a 100 MHz en CDCl_3	117
Figura 91. Espectro HSQC para 12 en CDCl_3	117
Figura 92. Experimento infrarrojo de 12	118
Figura 93. Espectro de masa de 12	118
Figura 94. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 13 a 400 MHz en CDCl_3	119
Figura 95. Espectro COSY del compuesto 13 en CDCl_3	119
Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 13 a 100 MHz en CDCl_3	120
Figura 97. Experimento infrarrojo de 13	121
Figura 98. Espectro de masa de 13	121
Figura 99. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 14 a 400 MHz en CDCl_3	122
Figura 100. Espectro COSY del compuesto 14 en CDCl_3	122
Figura 101. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 14 a 100 MHz en CDCl_3	123
Figura 102. Espectro HMBC para 14 en CDCl_3	123
Figura 103. Experimento infrarrojo de 14	124
Figura 104. Espectro de masa de 14	124
Figura 105. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 15 a 400 MHz en CDCl_3	125
Figura 106. Espectro COSY del compuesto 15 en CDCl_3	125
Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 15 a 100 MHz en CDCl_3	126
Figura 108. Espectro HSQC para 15 en CDCl_3	126
Figura 109. Experimento infrarrojo de 15	127
Figura 110. Espectro de masa de 15	127
Figura 111. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 16 a 400 MHz en CDCl_3	128
Figura 112. Espectro COSY del compuesto 16 en CDCl_3	128

Figura 113. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 16 a 100 MHz en CDCl_3 .	129
Figura 114. Espectro HSQC para 16 en CDCl_3 .	129
Figura 115. Experimento infrarrojo de 16 .	130
Figura 116. Espectro de masa de 16 .	130
Figura 117. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 17 a 400 MHz en CDCl_3 .	131
Figura 118. Espectro COSY del compuesto 17 en CDCl_3 .	131
Figura 119. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 17 a 100 MHz en CDCl_3 .	132
Figura 120. Espectro HSQC para 17 en CDCl_3 .	132
Figura 121. Experimento infrarrojo de 17 .	133
Figura 122. Espectro de masa de 17 .	133
Figura 123. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 18 a 400 MHz en CDCl_3 .	134
Figura 124. Espectro COSY del compuesto 18 en CDCl_3 .	134
Figura 125. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 18 a 100 MHz en CDCl_3 .	135
Figura 126. Espectro HSQC para 18 en CDCl_3 .	135
Figura 127. Experimento infrarrojo de 18 .	136
Figura 128. Espectro de masa de 18 .	136
Figura 129. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 19 a 400 MHz en CDCl_3 .	137
Figura 130. Espectro COSY del compuesto 19 en CDCl_3 .	137
Figura 131. Experimento infrarrojo de 19 .	138
Figura 132. Espectro de masa de 19 .	138
Figura 133. Espectro COSY del compuesto 20 en CDCl_3 .	139
Figura 134. Espectro HSQC para 20 en CDCl_3 .	139
Figura 135. Experimento infrarrojo de 20 .	140
Figura 136. Espectro de masa de 20 .	140

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reacción de alilación de sulfóxidos catalizada por la urea 22 .	11
Esquema 2. Adición de Michael de malonatos a nitroalquenos.	12
Esquema 3. Alquilación de Friedel-Crafts de indoles con nitroolefinas catalizada por la tiourea bifuncional 28 .	13
Esquema 4. Formación de bis(indolil)alcanos en medio ácido.	14
Esquema 5. Síntesis de 2,2-bis(indolil)nitroetanos vía reacción de Michael.	14
Esquema 6. Obtención de derivados de bis(indoil)etilamina utilizando DPP como catalizador.	15
Esquema 9. Obtención de BIMs con el ácido 5-sulfosalicílico.	16
Esquema 10. Síntesis “one-pot” de derivados de 3-arilmetil y diarilmetilindoles utilizando ZnCl_2 como ácido de Lewis.	17
Esquema 11. Síntesis de bis(indolil)metanos utilizando cloruro de circonio (IV) activado por microondas.	17
Esquema 12. Síntesis “one-pot” de derivados de bis(indolil)metanos usando silice-ácido difenilico como catalizador heterogéneo.	18
Esquema 13. Síntesis de bis(indolil)metanos utilizado ácido oleico como ácido de brønsted.	18
Esquema 14. Síntesis de diferentes BIMs funcionalizados en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.	19
Esquema 15. Síntesis de bis(indolil)metanos utilizando hidrogenosulfato de tetrabutilamonio como catalizador ácido.	19

Esquema 16. Alquilación Friedel-Crafts catalizada por óxido de grafeno.....	20
Esquema 17. Síntesis de bis(indolil)metanos utilizando sulfato de hidrógeno de tris (hidroximetil) metano-amonio [(THA (HSO ₄)).	20
Esquema 18. Síntesis de BIMs mediante la alquilación de Friedel-Crafts del indol con TEB.....	21
Esquema 19. Síntesis de BIMs basada en dos reacciones de cicloadición hetero-Diels-Alder.....	22
Esquema 20. Alquilación de Friedel-Crafts utilizando un complejo de Cu-satín soportado sobre Fe ₂ O ₃	23
Esquema 21. Sustitución electrofílica de indol utilizando nanopartículas de Ag como catalizador.....	23
Esquema 22. Síntesis de BIMs utilizando el catalizador 64	24
Esquema 23. Síntesis de BIMs utilizando el catalizador nanocatalizador 66	24
Esquema 24. La síntesis de bis y tris(indolil)alcanos mediante aminocatálisis.....	25
Esquema 25. Preparación de BIMs mediante organocatálisis.....	25
Esquema 26. Síntesis de BIMs utilizando cloruro de colina y urea (CC/U) como disolvente organocatalizador.....	26
Esquema 27. Obtención de bis(indolil)metanos vía el uso de ácido <i>L</i> -(+)-tartárico y urea.....	26
Esquema 28. Ejemplo de rutas sintéticas para la obtención de BIMs de origen natural.....	27
Esquema 29. Obtención de las tioureas y ureas bifuncionales.....	30
Esquema 30. Obtención de los derivados de tiourea 1 y 2	31
Esquema 31. Obtención de las ureas 3 y 4	32
Esquema 32. Condiciones de reacción optimizadas para la síntesis del BIM 5	33
Esquema 33. Condiciones optimizadas utilizando MO para la síntesis de BIMs.....	44
Esquema 34. Comparación de los resultados obtenidos con MO y el método convencional.....	45
Esquema 35. Condiciones de reacción utilizadas en la síntesis de BIMs con grupos funcionales sensibles.....	47
Esquema 36. BIMs sintetizados con grupos funcionales sensibles.....	47
Esquema 37. Condiciones de reacción utilizadas para la síntesis de los BIMs naturales 16-19	48
Esquema 38. BIMs naturales obtenidos vía MO.....	49
Esquema 39. Síntesis del estreptindol 20 a partir del BIM 12	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sustratos carbonílicos a ensayar para la obtención de BIMs.....	30
Tabla 2. Condiciones de reacción ensayadas utilizando como catalizador la tiourea 1	33
Tabla 3. BIMs 6-11 obtenidos con la tiourea 1	34
Tabla 4. BIMs 5-11 obtenidos en presencia de la tiourea 2	36
Tabla 5. BIMs 5-11 obtenidos en presencia de la urea 3	38
Tabla 6. Resultados con la urea 4	39
Tabla 7. Aldehídos alifáticos.....	44
Tabla 9. Aldehídos para la obtención de BIMs de origen natural.....	49
Tabla 10. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para 4	141
Tabla 11. Distancias de enlace para el compuesto 4	142

Tabla 12. Ángulos de enlace para el compuesto 4	143
Tabla 13. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para 6	145
Tabla 14. Distancias de enlace para el compuesto 6	146
Tabla 15. Ángulos de enlace para el compuesto 6	146
Tabla 16. Ángulos diedros para el compuesto 6	147
Tabla 17. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para 17	148
Tabla 18. Distancias de enlace para el compuesto 17	149
Tabla 19. Ángulos de enlace para el compuesto 17	150
Tabla 20. Ángulos diedros para el compuesto 17	151
Tabla 21. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para 18	152
Tabla 22. Distancias de enlace para el compuesto 18	153
Tabla 23. Ángulos de enlace para el compuesto 18	153
Tabla 24. Ángulos diedros para el compuesto 18	153
Tabla 25. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para 19	154
Tabla 26. Distancias de enlace para el compuesto 19	155
Tabla 27. Ángulos de enlace para el compuesto 19	156
Tabla 28. Ángulos diedros para el compuesto 19	157

1. RESUMEN

Los compuestos heterocíclicos derivados de indol son de importancia sintética debido a la variedad de aplicaciones como productos farmacéuticos, agroquímicos y propiedades biológicas benéficas como anticancerígena, antibacteriales, antifúngicos y antiinflamatorios. En relación a los bis(indolil)metanos (BIMs) en los últimos años se han descrito diversos trabajos relacionados con su actividad biológica, además de interesantes aplicaciones como sensores colorimétricos. Este amplio rango de aplicaciones ha dado como resultado el desarrollo de diferentes métodos sintéticos para tener acceso a estos compuestos, sin embargo, muchos de estos procedimientos presentan algunos inconvenientes como son, el requerimiento de cantidades estequiométricas del catalizador, tiempos de reacción largos, el uso de catalizadores caros, bajos rendimientos, condiciones de reacción drásticas, así como el uso de reactivos tóxicos; estos inconvenientes han dado lugar a nuevas metodologías, entre las que destacan la utilización de microondas (MO) y la organocatálisis que ofrecen ventajas, como son tiempos menores de reacción, sencillez y economía atómica en los procedimientos experimentales así como el uso de residuos no tóxicos. Considerando lo anterior, en el presente trabajo se realizó la síntesis de los organocatalizadores bifuncionales **1-4** los cuales fueron obtenidos en rendimientos del 84 al 99% en condiciones de reacción suaves. Posteriormente se evaluó la actividad catalítica de estos organocatalizadores en la preparación de los BIMs **5-20** a partir del indol **29** con diferentes sustratos carbonílicos **77-92**. Los BIMs **5-11** se obtuvieron en condiciones de calentamiento convencional en rendimientos de moderados a buenos 10-66% en un tiempo de reacción de 6 a 24 horas. La actividad catalítica de los catalizadores **1-4** se determinó vía el uso de microondas logrando sintetizar los BIMs **5-13** sin el uso de disolvente y en rendimientos de 10 al 85%, además se observó una disminución en los tiempos de reacción 5 a 10 minutos en comparación con el método anterior; adicionalmente se prepararon los BIMs **14** y **15** en rendimientos del 37% al 75% conteniendo grupos funcionales alquino y trimetilsilano, demostrando la utilidad del método de microondas en la obtención BIMs conteniendo fragmentos funcionales lábiles.

La metodología por microondas también se utilizó para la síntesis de los BIMs naturales vibrindol A (**16**), arsendolin A (**17**), arundin (**18**) y el tri(1H-indol-3-il)metano

(19), los cuales han sido descritos como metabolitos obtenidos a partir de las bacterias marinas *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas sp*, así como de la raíz de *Arundo donax*, y de la bacteria *Vibrio parahaemolyticus* respectivamente. Finalmente mediante el método con microondas se demostró que los catalizadores 1-4, funcionan favorablemente para obtener el BIM 12 en buenos rendimientos, esto resultó de gran interés ya que 12 es el intermediario principal para la síntesis del estreptindol (20), que es un producto natural reportado a partir de la bacteria *Streptococcus faecium*; la importancia del intermediario 12 se demostró logrando sintetizar el BIM 20 a partir de 12 en un rendimiento del 90%.

Palabras clave: BIMs, organocatalizador, urea, tiourea, organocatálisis.

2. ABSTRACT

The heterocyclic compounds derived from indole are of synthetic importance due to the wide variety of applications such as pharmaceuticals, agrochemicals and beneficial biological properties such as anticancer, antibacterial, antifungal and anti-inflammatory. In relation to the BIMs in the last years have been described several works related with their biological activity as well as interesting applications such as colorimetric sensors. This wide range of applications has resulted in the development of different synthetic methods in order to have access to these compounds, however, many of these procedures have some disadvantages such as, the requirement for stoichiometric amounts of the catalyst, long reaction times, expensive catalysts, low yields, drastic reaction conditions, as well as the use of toxic reagents; these disadvantages have led to new methodologies, highlighting the use of microwaves and organocatalysis the which offer advantages such as, short reaction times, simplicity and economy atomic in the experimental procedures, as well as the use of non-toxic wastes. Considering the above, in the present work was carried out the synthesis of the bifunctional organocatalysts **1-4** the which were obtained under mild reaction conditions and in 84% to 99% of yield. The catalytic activity of these organocatalysts was evaluated in the obtention of the BIMs **5-20** from indole **29** with the different carbonyl substrates **77-92**. The BIMs **5-11** were obtained under conventional heating conditions in yields from 10% to 66% after 6 or 24 hours of reaction. In addition the catalytic activity of the organocatalysts **1-4** was determined via microwaves obtaining BIMs **5-13** without solvent use in yields from 10% to 85% and accompanied by a decrease in the reaction times, 5 to 10 minutes compared to the previous method; moreover the BIMs **14** and **15** were obtained with microwave from 37% to 75% of yield, containing alkyne and trimethylsilane functional groups, demonstrating the utility of this method in the synthesis of BIMs with labile functional groups.

The methodology with microwaves was also applied in the synthesis of natural BIMs vibrindol A (**16**), arsindolin A (**17**), arundin (**18**) and tri(1H-indol-3-yl)methane (**19**), the which have been described as metabolites obtained from the marine bacteria *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas sp*, as well as from the root *Arundo donax* and from the bacteria *Vibrio parahaemolyticus* respectively. Finally using microwave methodology it was demonstrated that the catalysts **1-4** work very well giving BIM **12** in good yields, the latter one it's very important since compound **12** is the main intermediary in the synthesis of the natural product streptindole (**20**) the which has been described from the bacterium *Streptococcus faecium* and in our case the synthesis of streptindole (**20**) was achieved starting from **12** in a 90% of yield.

Key words: BIMs, organocatalyst, urea, thiourea, organocatalysis.

3. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterociclos forman la más grande de las divisiones clásicas de la química orgánica y son de inmensa importancia biológica, industrial y para el funcionamiento de cualquier sociedad humana desarrollada. La mayoría de los productos farmacéuticos y los agroquímicos biológicamente activos son heterocíclicos, así como aditivos y modificadores utilizados en industrias tan variadas como la cosmética, la reprografía, textiles, petrolífera, entre algunas otras.^{1, 2} Entre los heterociclos de mayor importancia se encuentra el indol quien ha sido ampliamente identificado como una estructura "privilegiada" con representación en más de 3000 aislamientos naturales y 40 agentes medicinales de diversa acción terapéutica.³

El núcleo indol se encuentra presente en moléculas con actividad biológica como es el psiclosin medicamento que posee adecuados efectos farmacológicos en el tratamiento de enfermedades psicóticas como la depresión, la esquizofrenia y el Alzheimer;⁴ el sumatriptano usado para el tratamiento de migraña.⁵ Existen otras moléculas de importancia biológica que intervienen en procesos metabólicos y contienen este fragmento, un ejemplo es la melatonina; hormona responsable de controlar el ritmo diurno de las funciones fisiológicas. La serotonina, otro derivado indólico, es un neurotransmisor muy importante tanto en el sistema nervioso central como en el sistema gastrointestinal y cardiovascular (Figura 1).⁶

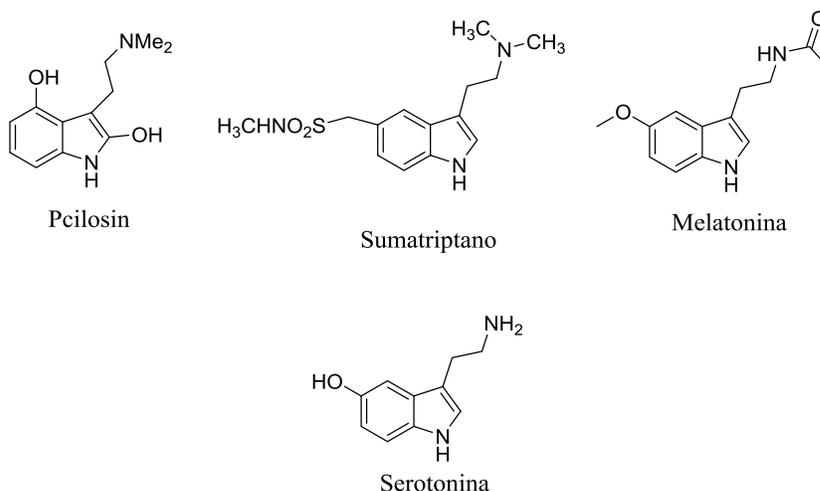


Figura 1. Estructuras biológicamente activas que contienen el fragmento indol.

Por otra parte existe una diversidad de compuestos que contienen dos moléculas de indol unidas directamente o mediante algún grupo puente. Entre los distintos tipos de dímeros del indol, se encuentran los bisindoles; unidos por el anillo pirrolinico, los bisindoles unidos por el anillo bencénico, las indolilindolinas, los indolocarbazoles y finalmente los bis(indolil)metanos (Figura 2).⁷

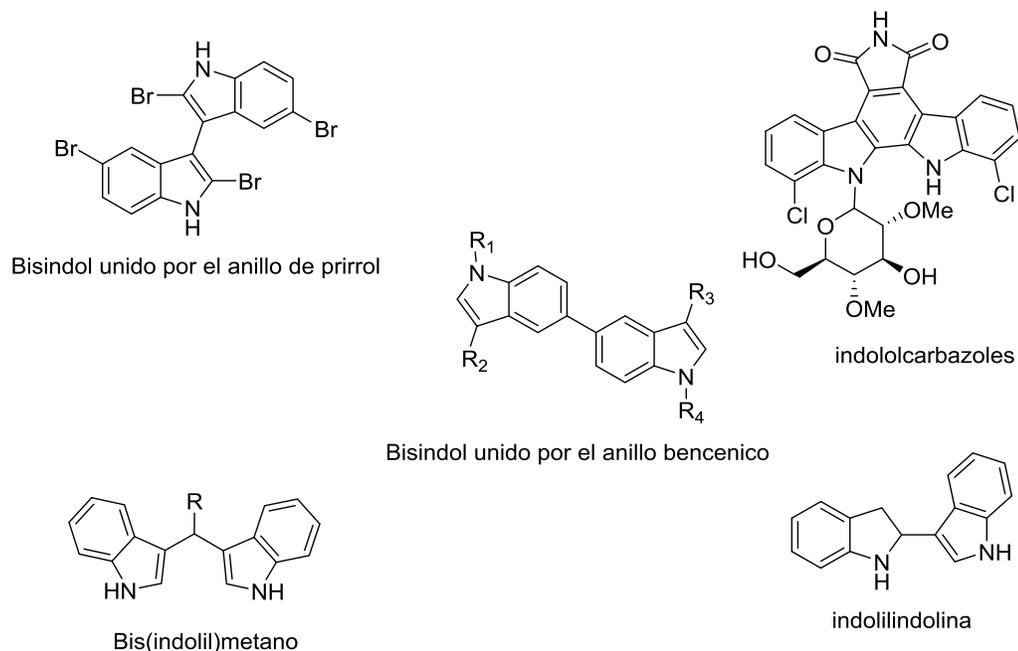


Figura 2. Estructuras de diferentes dímeros de indol.

En relación a los bis(indolil)metanos, el aislamiento y síntesis de este tipo de compuestos ha sido de gran interés debido a que presentan un amplio espectro de actividades biológicas que incluyen antibacterianos,⁸ antitumorales,⁹ antimicóticos,¹⁰ antiinflamatorios,¹¹ antihiperlipidémico,¹² antimetastático,¹³ hipolipidémicos y antiobesidad,¹⁴ además de sus aplicaciones biológicas, se han encontrado que algunas formas oxidadas de BIMs se utilizan como sensores colorimétricos.¹⁵

Los bis(indolil)metanos han sido aislados de fuentes naturales marinas y terrestres, incluyendo plantas, bacterias parasitarias, tunicados y esponjas, etc.¹⁶ (Figura 1)

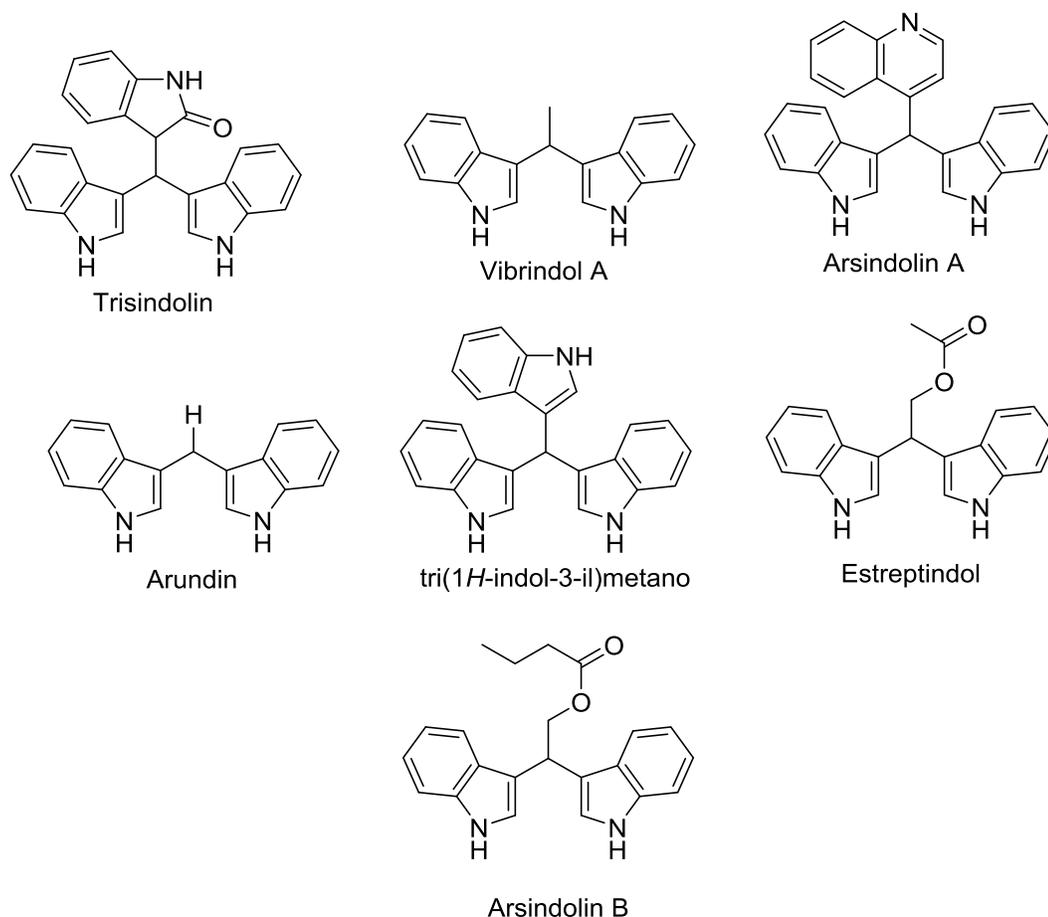


Figura 3. Estructuras de derivados de bis(indolil)metano aislados de fuentes naturales.

Debido a su versátil actividad y a su prevalencia en los recursos naturales, las síntesis de BIMs han seguido siendo de gran interés. Como resultado de esta prevalencia y prominencia, se han descrito diversos métodos para su síntesis usando ácidos de Lewis y Brønsted, catalizadores soportados y sistemas superácidos. Por ejemplo, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$,¹⁷ AuCl_3 ,¹⁸ yodo molecular,¹⁹ TMSCl ,²⁰ FeCl_3 ,²¹ y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ²² se han utilizado como ácidos de Lewis para estos tipos de reacciones. También se han utilizado predominantemente ácidos de Brønsted tales como TfOH ,²³ TFA ,²⁴ PTSA .²⁵ Sin embargo, muchos de estos procedimientos presentan algunos inconvenientes como son, el requerimiento de cantidades estequiométricas del catalizador, tiempos de reacción largos, el uso de catalizadores caros,

bajos rendimientos, condiciones de reacción drásticas, tratamientos complejos del crudo de reacción y el uso de reactivos tóxicos.

El desarrollo de nuevas metodologías continúa siendo objeto de estudio por el importante impacto en el terreno ambiental y económico además abriendo las puertas a nuevos métodos basados en la organocatálisis.²⁶

Las reacciones organocatalíticas se están convirtiendo en herramientas importantes para la construcción de esqueletos moleculares. Las diversas investigaciones donde son utilizados los organocatalizadores muestran que en los últimos años la organocatálisis se ha abierto paso en la química orgánica como una subdisciplina propia. De tal forma que la “organocatálisis” se define como “la aceleración de reacciones químicas con una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico, el cual no contiene ningún átomo metálico”, ésta ha tenido un desarrollo en los últimos años ya que ofrece una serie de ventajas, tales como el empleo de reactivos económicos, la sencillez de los procedimientos experimentales y la minimización de subproductos de reacción. Los organocatalizadores se pueden clasificar de acuerdo a su mecanismo de acción:²⁷

1. Formación de enlaces covalentes con uno de los sustratos, como es el caso del catalizador *L*-prolina y derivados.
2. Los que no forman enlaces covalentes con el sustrato y la activación se produce mediante interacciones más débiles.
3. Los denominados catalizadores de transferencia de fase, que transportan un ión orgánico de una fase a otra en la cual reaccionará por intercambio iónico.
4. Y aquellos catalizadores que pueden seleccionar el sustrato, por ejemplo los utilizados en la química de inclusión.

Las ureas y tioureas constituyen el principal ejemplo de organocatalizadores que llevan la activación mediante interacciones más débiles, estas han sido empleadas como catalizadores versátiles por su capacidad para formar puentes de hidrógeno, la facilidad de estos compuestos para formar este tipo de enlaces les confiere la disponibilidad de actuar como ácidos de Brønsted, activando un gran número de reacciones, por lo cual las ureas y tioureas en los últimos años han sido pieza clave en el avance y evolución de la organocatálisis.

En la búsqueda de catalizadores más activos y selectivos, y considerando 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.²⁸ A diferencia de lo que ocurre en la catálisis 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. Las ureas y tioureas con un sustituyente nitrogenado adicional constituyen el ejemplo más representativo de organocatalizadores bifuncionales efectivos, y ejercen la activación dual (Figura 4).²⁹

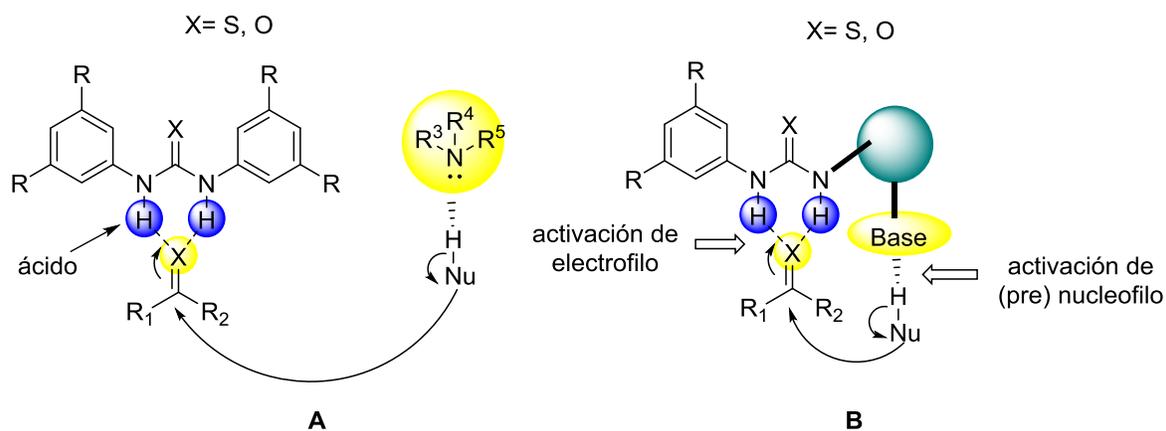


Figura 4. Principio de diseño de los organocatalizadores bifuncionales.

En el presente proyecto de investigación se diseñaron y sintetizaron organocatalizadores bifuncionales derivados de urea y tiourea, con la finalidad de evaluar su actividad catalítica en la preparación de BIMs, vía condiciones de reacción convencionales con calentamiento o mediante irradiación por microondas.

4. ANTECEDENTES

Etter y colaboradores³⁰ han reportado que las diaril ureas con sustituyentes electroattractores, tales como **21** cocristalizan fácilmente con una gran variedad de aceptores de protones conteniendo en su estructura grupos nitro, éteres, carbonilos, óxidos de fosfinas y sulfóxidos (Figura 5). Este hecho inspiró el desarrollo posterior de un nuevo campo empleando ureas/tioureas como catalizadores.

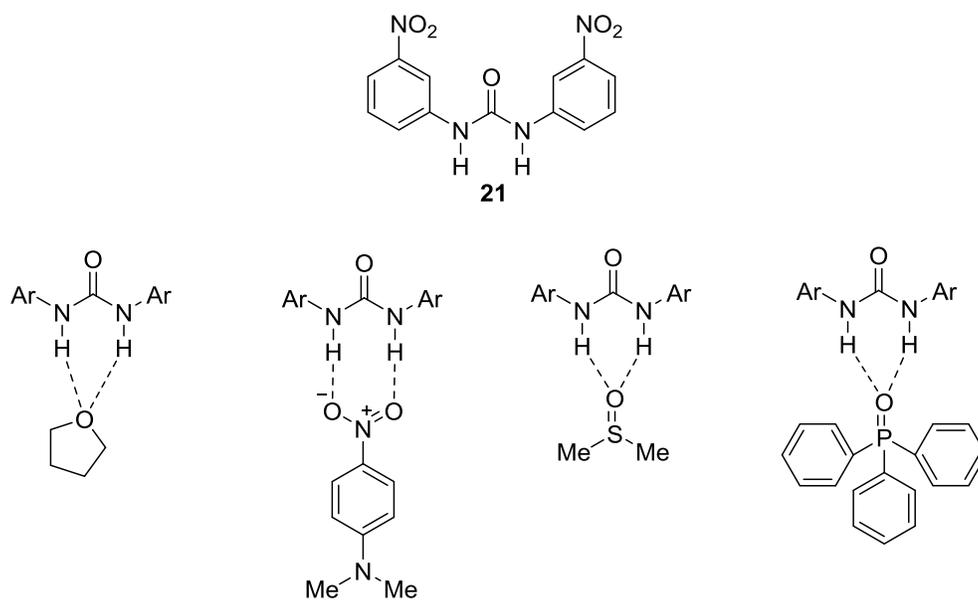
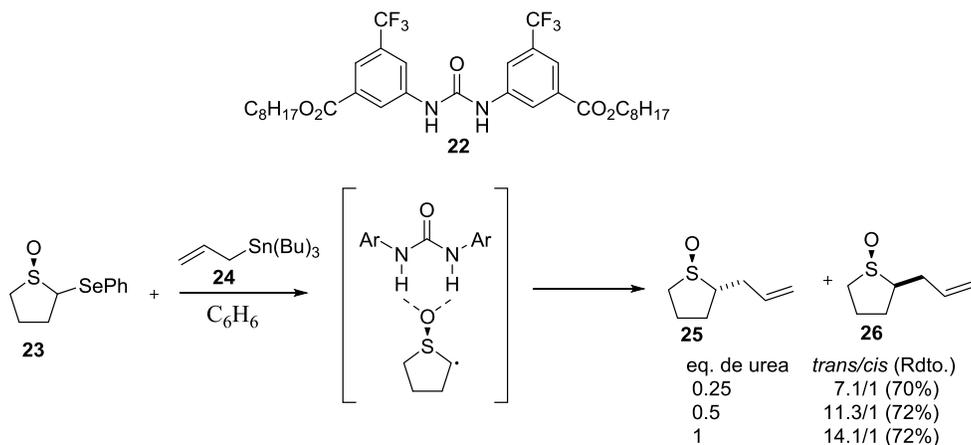


Figura 5. Ejemplos de moléculas co-cristalizadas con la urea **21**.

Los primeros en utilizar este tipo de moléculas como organocatalizadores fueron Curran y Kuo³¹ quienes emplearon la diaril urea **22** en la reacción de alilación de sulfóxidos (**Esquema 1**) y en el reordenamiento de Claisen, convirtiéndose así en los pioneros de este campo.



Esquema 1. Reacción de alilación de sulfóxidos catalizada por la urea **22**.

Sin embargo, el desarrollo de catalizadores se ha enfocado ampliamente sobre las tioureas en comparación con las ureas debido a las siguientes razones:³²

1. Las tioureas son solubles en una mayor variedad de disolventes orgánicos.
2. Las tioureas poseen una capacidad donadora de hidrógeno superior que las ureas, como consecuencia de su mayor acidez (pKa tiourea = 21.0, pKa 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 6).

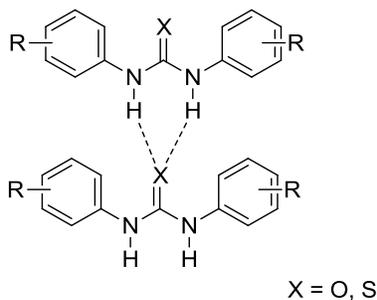
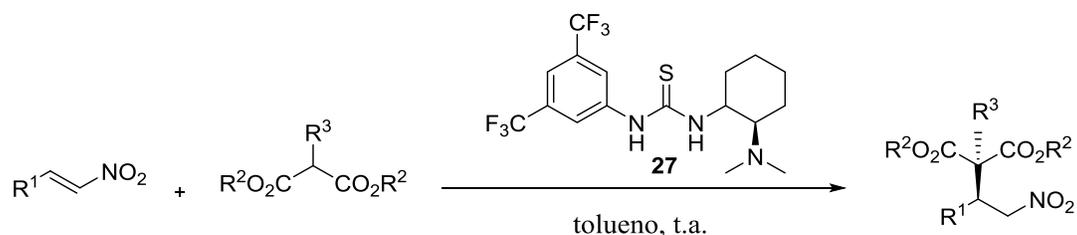


Figura 6. Efecto de autoasociación.

Una de las adiciones de Michael importantes en química orgánica es la de nucleófilos a nitroolefinas, debido a la elevada funcionalización de los compuestos que se forman. En 2004, Takemoto³³ describió el uso de tioureas quirales como grupos activadores por medio de enlaces por puente de hidrógeno, para realizar la adición de malonatos a nitroalquenos reportando muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos (**Esquema 2**).



Esquema 2. Adición de Michael de malonatos a nitroalquenos.

Con la tiourea **27**, el grupo de Takemoto introdujo el concepto de catalizador bifuncional, es decir, la tiourea activaría a la nitroolefina y de forma simultánea, la amina al nucleófilo. De este modo, fue posible controlar estereoselectivamente la aproximación de ambos sustratos (Figura 7).³³

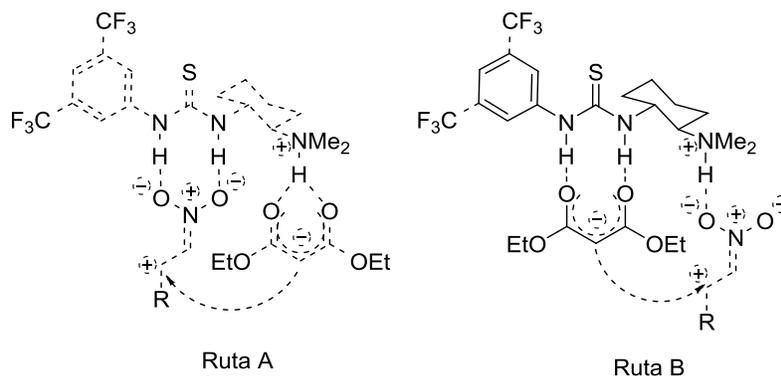
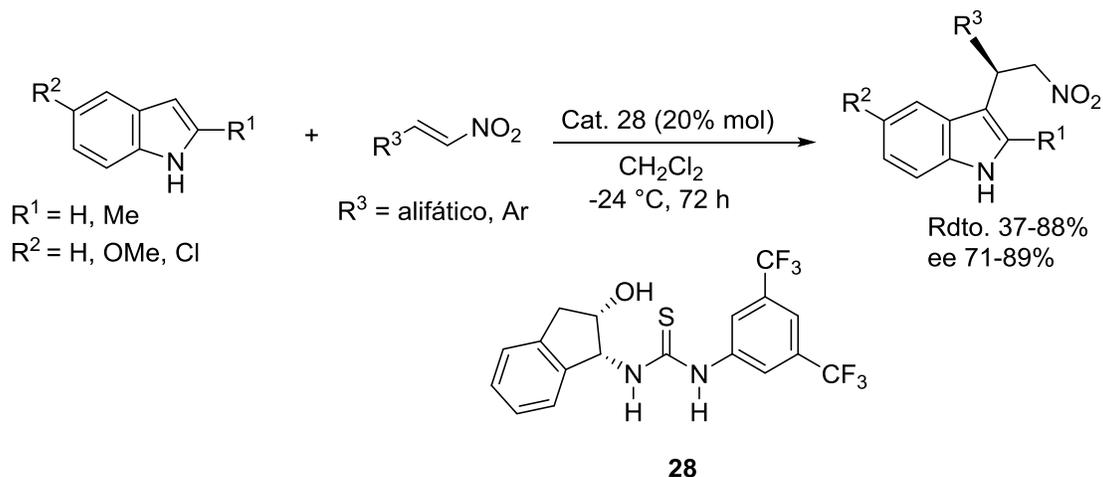


Figura 7. Activación dual y concepto de organocatalizador bifuncional donde la ruta A es la más viable.

Ricci y colaboradores³⁴ 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 3**).

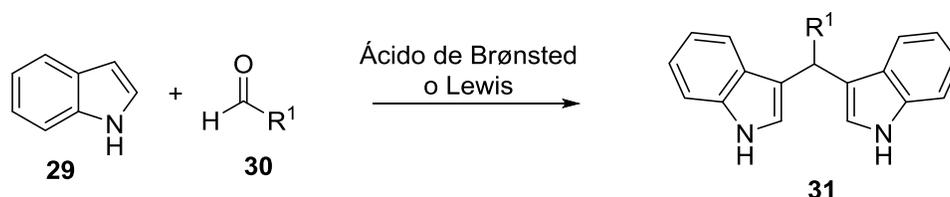


Esquema 3. Alquilación de Friedel-Crafts de indoles con nitroolefinas catalizada por la tiourea bifuncional **28**.

Lo anterior resulta de interés ya que los indoles obtenidos mediante alquilaciones de F-C juegan un papel muy importante debido a sus aplicaciones en diferentes áreas de investigación, tales como, ciencia de los materiales, productos agroquímicos y farmacéuticos.³⁵⁻³⁶ La magnitud de la literatura concerniente con las manipulaciones sintéticas del fragmento indol ha ido incrementando constantemente dirigiendo el interés hacia el diseño y desarrollo de alquilaciones más eficientes y estereoselectivas de unidades de benzopirroles. A continuación se describen algunos métodos.

4.1. Síntesis de bis(indolil)metanos (BIMs) vía catálisis ácida

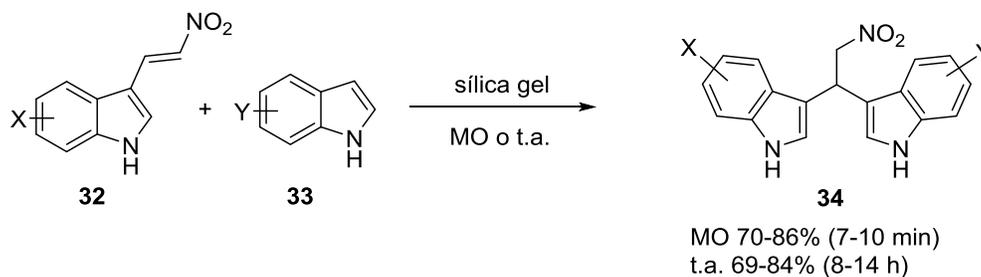
Una de las metodologías más comunes para la síntesis de bis(indolil)alcanos es utilizando ácidos de Brønsted o de Lewis vía el tratamiento del aldehído apropiado con dos equivalentes del indol para generar el producto correspondiente **31** (**Esquema 4**). Anteriormente estas reacciones requerían condiciones ácidas fuertes y temperaturas elevadas, con la finalidad de obtener el producto en rendimientos razonables en la mayoría de los casos; sin embargo, bajo estas condiciones se limita a la utilización de ciertos grupos sensibles a estas condiciones.



Esquema 4. Formación de bis(indolil)alcanos en medio ácido.

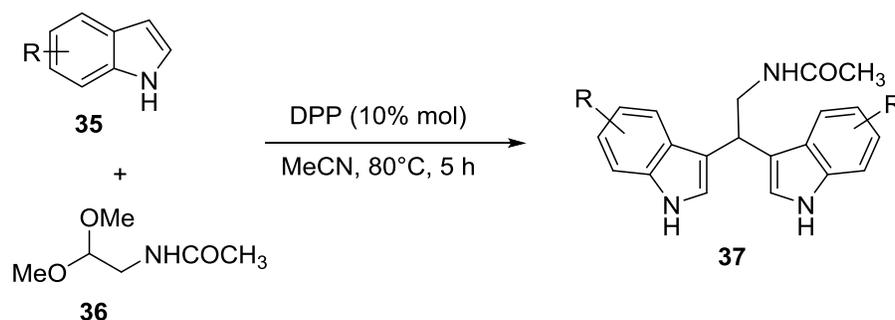
Por lo anterior diversos estudios se han desarrollado con la finalidad de mejorar el método tradicional, y con el interés de obtener estos derivados de indol en condiciones de reacción, más accesibles y eficientes, por lo cual a continuación se describen algunas variaciones del método para la obtención de estos compuestos.

La síntesis del 2,2-bis(indolil)nitroetano (**34**) se reportó por Chakrabarty³⁷ y colaboradores vía reacción de Michael de indoles al 3-(2'-nitrovinil)indol (**32**) en presencia de sílica gel ácida como catalizador. El producto **34** es un precursor en la síntesis de productos naturales biológicamente importantes como las bis(indolil)etilaminas (BIEAs). En este reporte el efecto de la irradiación de microondas, acorta el tiempo de la reacción significativamente de horas a minutos (**Esquema 5**).



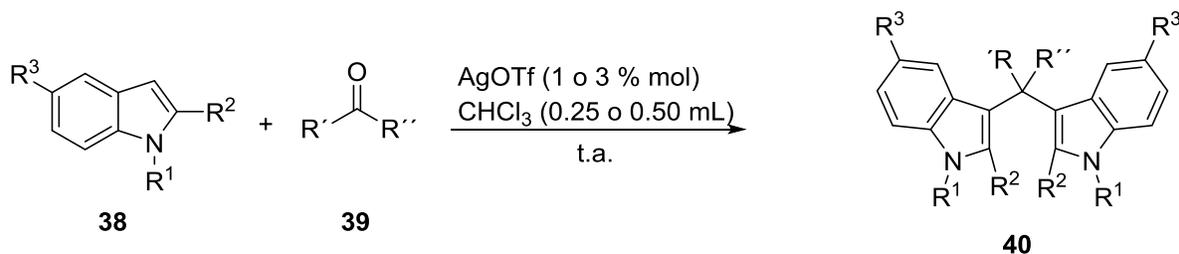
Esquema 5. Síntesis de 2,2-bis(indolil)nitroetanos vía reacción de Michael.

Piersanti y colaboradores³⁸ reportaron la obtención de derivados de bisindoiletilamina mediante una doble indolización en presencia de un ácido de Brønsted; utilizaron el acetal de dimetil(acetilamino) acetaldehído (**36**) conteniendo un nitrógeno electrófilo con el fosfato de difenilo (DPP) como organocatalizador. Adicionalmente reportaron que cuando utilizan el DPP al 5%mol, se obtiene la *N*-[2,2-di(1*H*-indol-3-il)] acetamida (**37**) en excelentes rendimientos, pero en tiempos de reacción largos (72 h). Por lo anterior después de varios experimentos para optimizar los tiempos de reacción, encontraron que con 10%mol del catalizador DPP en acetonitrilo se obtienen mejores resultados en términos del tiempo de reacción (5 h). Además mencionan que en ausencia del catalizador la reacción no procede y la presencia de agua afecta drásticamente la reacción (**Esquema 6**).



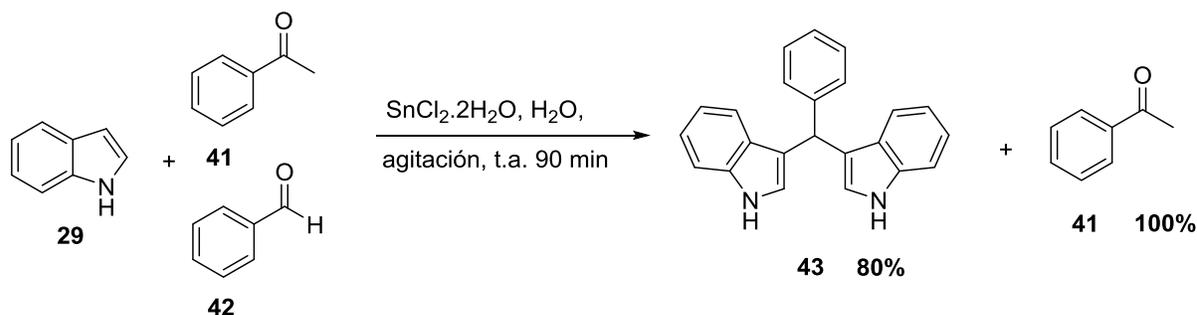
Esquema 6. Obtención de derivados de bis(indol)etilamina utilizando DPP como catalizador.

Otros reportes en donde utilizan diferentes indoles sustituidos (**38**) con aldehídos o cetonas (**39**) en presencia de AgOTf en cloroformo, generan en un solo paso diferentes bis(indolil)metanos (**40**) en buenos rendimientos y tiempos de reacción largos que van desde 8 a 48 h (**Esquema 7**).³⁹

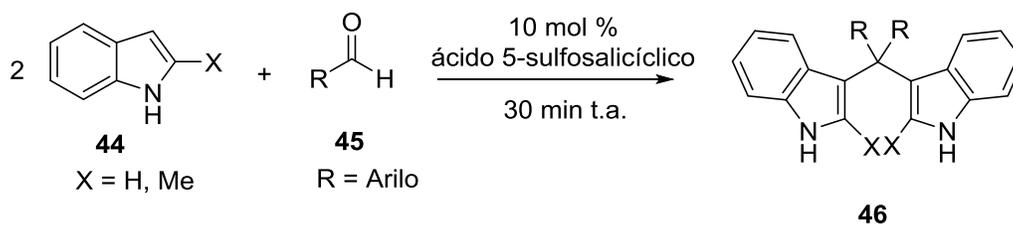


Esquema 7. Preparación de BIMs utilizando AgOTf.

La reacción de sustitución electrofílica del indol con una variedad de compuestos carbonilos catalizada con cloruro de estaño (II) en medio acuoso, fue descrita en el 2014 por Ahmed⁴⁰ aportando un nuevo método de química verde y de tipo quimioselectiva ya que el indol (**29**) reacciona con el benzaldehído (**42**) en presencia de acetofenona (**41**) (**Esquema 8**). En el mismo año Jadhav⁵ reportó una metodología para la obtención de BIMs en rendimientos cuantitativos mediante el uso del indol (**44**) con el ácido 5-sulfosalicílico como catalizador en metanol y 30 minutos de reacción (**Esquema 9**).

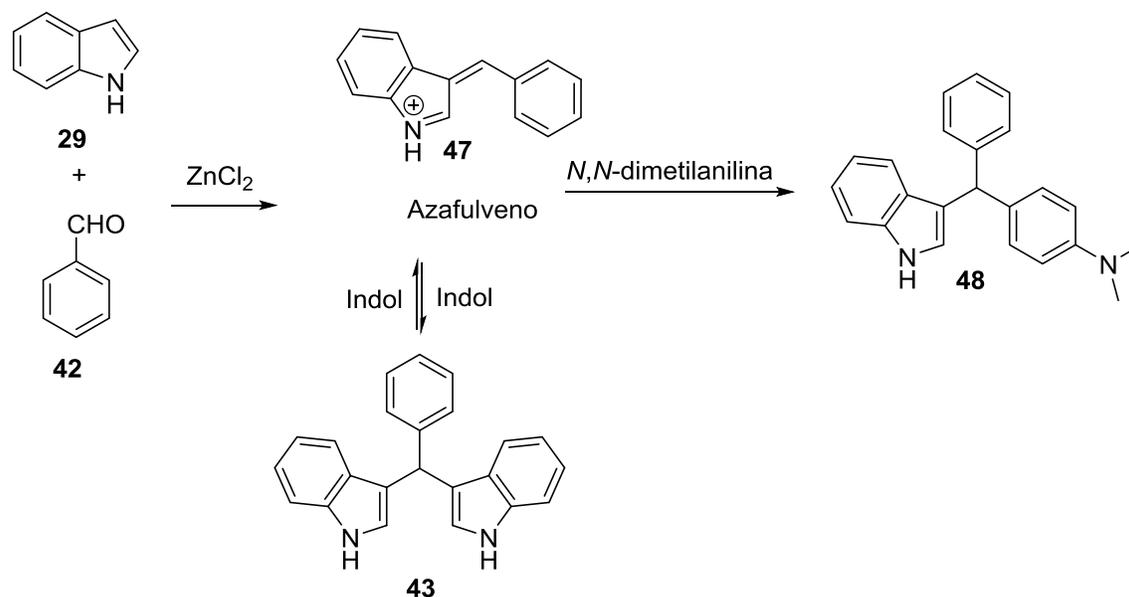


Esquema 8. Reacción de sustitución electrofílica del indol catalizada con cloruro de estaño (II).



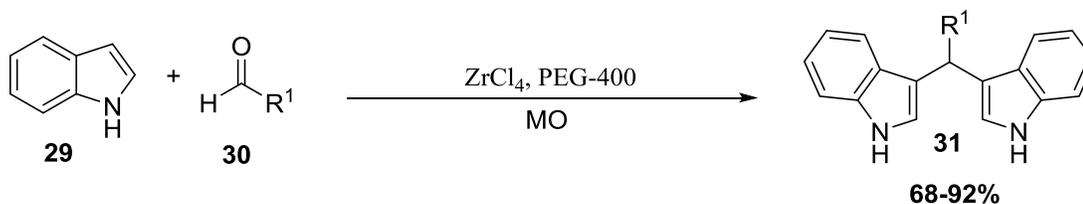
Esquema 9. Obtención de BIMs con el ácido 5-sulfosalicílico.

En el 2014 Ganesan,⁴¹ demostró que el uso de ZnCl_2 o AlCl_3 (anhidro) promueve la síntesis “one-pot” de derivados de 3-arilmetil y diarilmetilindoles vía la formación *in situ* de un intermediario cinéticamente estable de tipo BIMs (**43**) el cual subsecuentemente se transforma mediante presión, en el producto termodinámicamente más estable 3-diarilmetil indol (**48**) en rendimientos variables del 54 al 71% de acuerdo al catalizador empleado (**Esquema 10**).



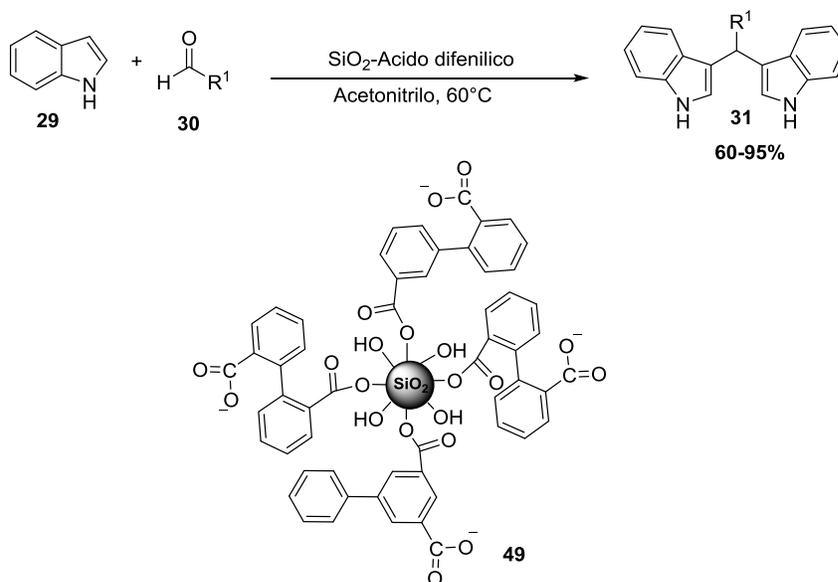
Esquema 10. Síntesis “one-pot” de derivados de 3-arilmetil y diarilmetilindoles utilizando ZnCl_2 como ácido de Lewis.

En 2015 Bhikan J. y Bhata R.⁴² reportan una síntesis sencilla y altamente eficiente de bis(indolil)metanos (**31**) utilizando cloruro de circonio (IV) activado por microondas como y polietilenglicol (PEG) como disolvente. El cloruro de circonio (IV) es un catalizador atractivo para la reacción de adición electrofílica de indol (**29**) con aldehídos (**30**) para proporcionar el correspondiente bis (indolil) metano. Los autores reportan que el ZrCl_4 en PEG-400 puede reutilizarse hasta 4 veces sin pérdida significativa en los rendimientos (**Esquema 11**).



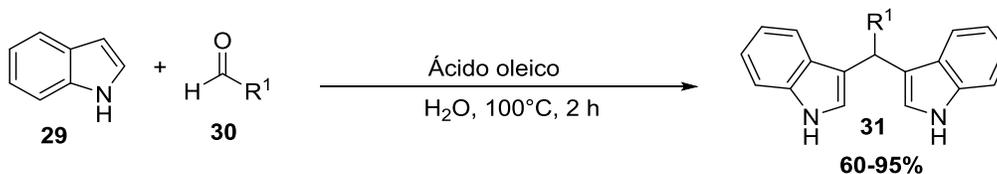
Esquema 11. Síntesis de bis(indolil)metanos utilizando cloruro de circonio (IV) activado por microondas.

Vaid y colaboradores⁴³ en 2015 desarrollaron un procedimiento ecológico para la síntesis “one-pot” de derivados de bis(indolil)metanos (**31**) por reacción de sustitución electrofílica en la posición C-3 de indol (**29**) con diversos aldehídos (**30**) usando silice-ácido difenilico (**49**) como nuevo catalizador heterogéneo. Este método tiene diversas características tales como tiempo de reacción corto, buen rendimiento de productos, actividad notable y selectividad del catalizador (**Esquema 12**).



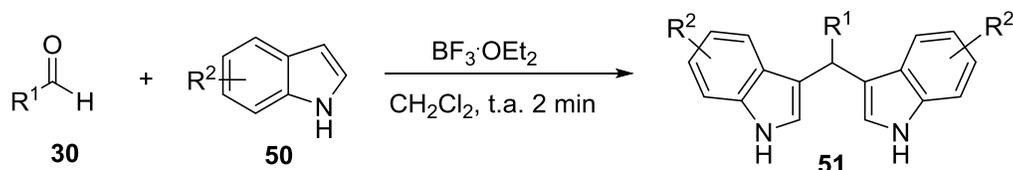
Esquema 12. Síntesis “one-pot” de derivados de bis(indolil)metanos usando silice-ácido difenilico como catalizador heterogéneo.

En el mismo año Asaithampi Ganesan y colaboradores⁴⁴ observaron la sinergia entre la acidez de Brønsted y la capacidad tensioactiva del ácido oleico naturalmente disponible el cual se explotó para catalizar la síntesis de bis(indolil)metanos (**31**). Las condiciones óptimas las encontraron al utilizar el catalizador al 12.5%mol utilizando agua como disolvente a 100°C durante un tiempo de 2 h de reacción obteniendo rendimientos del 85 al 99% (**Esquema 13**).



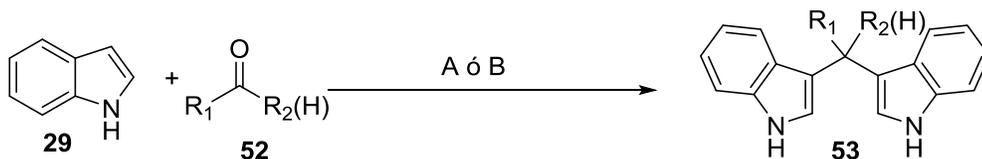
Esquema 13. Síntesis de bis(indolil)metanos utilizado ácido oleico como ácido de Brønsted.

Meshram y colaboradores⁴⁵ describieron la síntesis de diferentes BIMs funcionalizados mediante la reacción del indol con aldehídos en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Esta metodología es rápida y aplicable en aldehídos aromáticos, alifáticos y heteroaromáticos (**Esquema 14**). Sin embargo, con el uso de aldehídos alifáticos se observó una disminución significativa de los rendimientos.



Esquema 14. Síntesis de diferentes BIMs funcionalizados en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Sayed⁴⁶ describe un procedimiento eficaz para la síntesis de bis(indolil)metanos (**60**) a partir de la condensación de indol (**29**) y aldehídos aromáticos o cetonas **52**. Las reacciones de sustitución electrofílica aromática de indol con aldehídos aromáticos y cetonas la realizan en presencia de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio como catalizador ácido (**Esquema 15**).

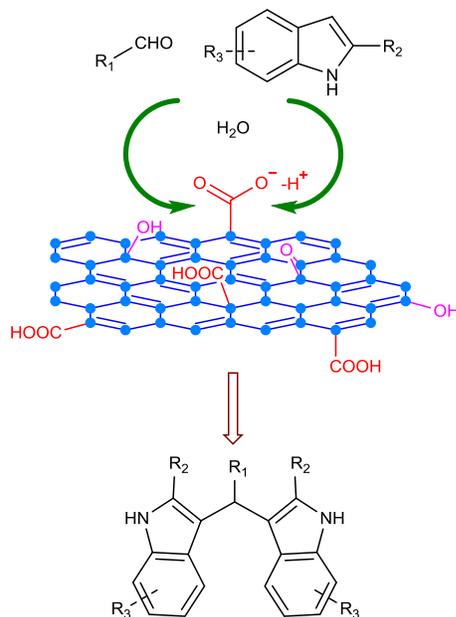


A: Bu_4NHSO_4 (0.1mmol), 60°C , EtOAc (1mL).

B: Bu_4NHSO_4 (0.1mmol), 60°C .

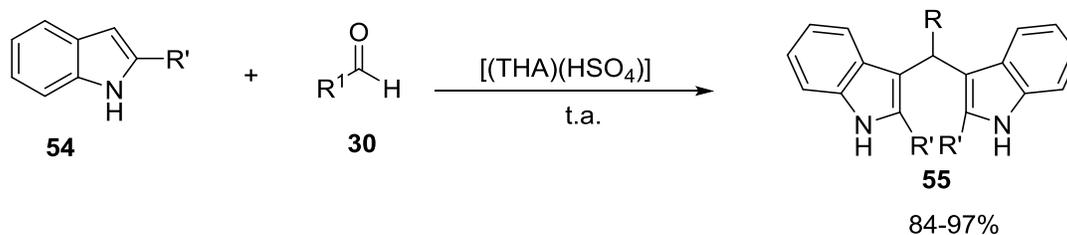
Esquema 15. Síntesis de bis(indolil)metanos utilizando hidrogenosulfato de tetrabutilamonio como catalizador ácido.

Recientemente en 2016 Yihong Wang y colaboradores⁴⁷ desarrollaron una síntesis eficiente de bis(indolil)metanos a partir de diferentes aldehídos con indoles mediante una alquilación Friedel-Crafts catalizada por óxido de grafeno (**Esquema 16**). La reacción procede en agua usando óxido de grafeno como único catalizador para proporcionar los productos deseados en buenos rendimientos. Sin embargo, esta metodología no se ha explorado con otros sustratos.



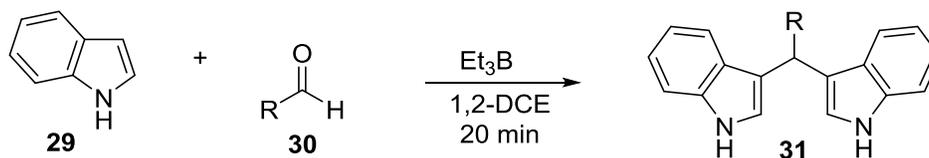
Esquema 16. Alquilación Friedel-Crafts catalizada por óxido de grafeno.

En 2017⁴⁸ se ha descrito la síntesis de bis(indolil)metanos (**55**) a temperatura ambiente en condiciones libres de disolventes, utilizando sulfato de hidrógeno de tris (hidroximetil) metano-amonio [(THA) (HSO₄)], representando uno de los primeros ejemplos de líquido iónico a base de amonio nanoalifático a través de una ruta química simple en agua, amigable al medio ambiente, y en buenos rendimientos (**Esquema 17**).



Esquema 17. Síntesis de bis(indolil)metanos utilizando sulfato de hidrógeno de tris (hidroximetil) metano-amonio [(THA) (HSO₄)].

En 2015⁴⁹ nuestro grupo de investigación reportó una metodología para la obtención de BIMs (**Esquema 18**) vía alquilación de Friedel-Crafts con TEB. Esta propuesta resultó de gran interés ya que se utilizaron condiciones suaves de reacción y tiempos cortos. Mediante este método se obtuvo del producto natural vibrindol A en 48% de rendimiento. La confirmación de su estructura se realizó mediante análisis por difracción de Rayos-X (Figura 8). Los ensayos de este método se realizaron con 7 aldehídos diferentes, observando rendimientos bajos en la mayoría de los casos, el mejor rendimiento fue superior al 90% cuando se utilizó el glioxalato de etilo contribuyendo así con una nueva estrategia para la síntesis de un intermediario de gran relevancia para la obtención de los productos naturales arsindolin B y estreptindol.



Esquema 18. Síntesis de BIMs mediante la alquilación de Friedel-Crafts del indol con TEB.

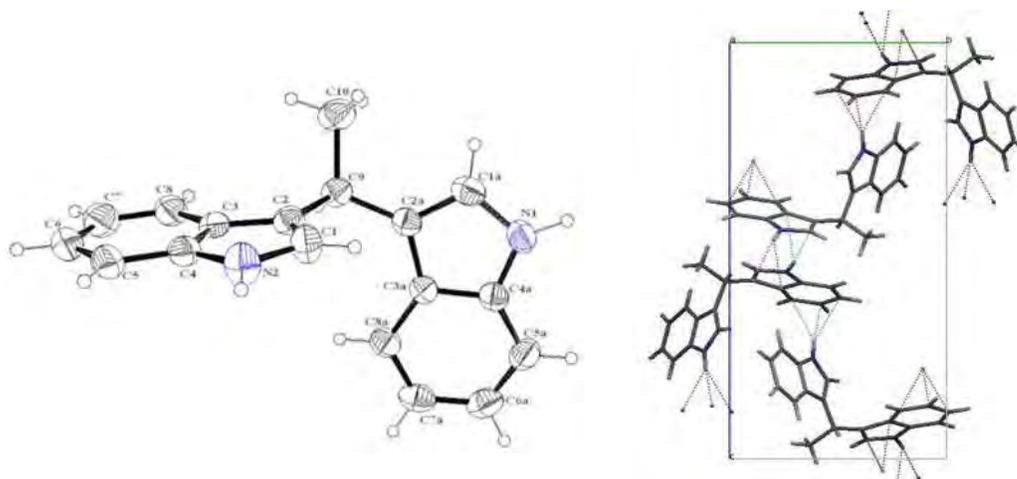
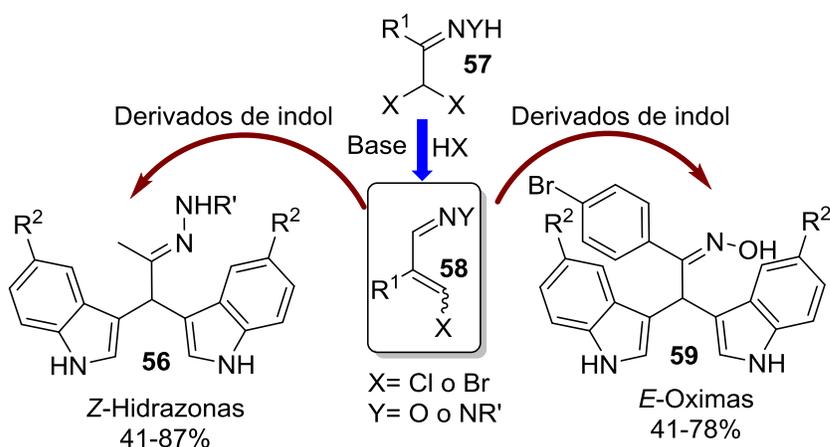


Figura 8. Rayos-X del vibrindol A.

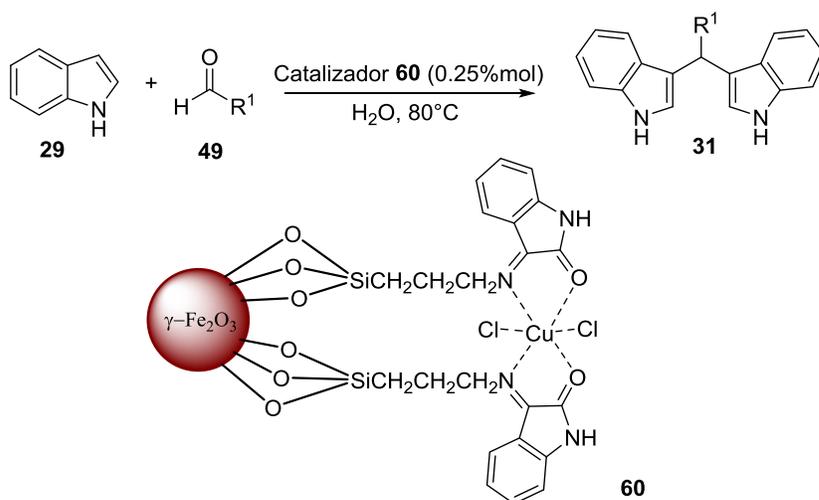
Recientemente Grosso y colaboradores⁵⁰ describieron una estrategia “one-pot” para la síntesis de BIMs basada en dos reacciones de cicloadición hetero-Diels-Alder consecutivas de nitroalquenos con indoles reportando una gama de 1-hidroxiiminometilbis(indolil)metanos (**Esquema 19**). Adicionalmente describieron la obtención de 1-hidrazonometilbis(indolil)metanos. También realizaron la evaluación biológica de los bis(indolil)metanos como agentes anticancerosos encontrando que los 1-hidroxiiminometilbis(indolil)metanos presentan actividad antitumoral interesante, en particular en líneas celulares de linfoma. Por otra parte, la evaluación biológica de los 1-hidrazonometilbis(indolil)metanos indicó solo actividad anticancerosa moderada.



Esquema 19. Síntesis de BIMs basada en dos reacciones de cicloadición hetero-Diels-Alder.

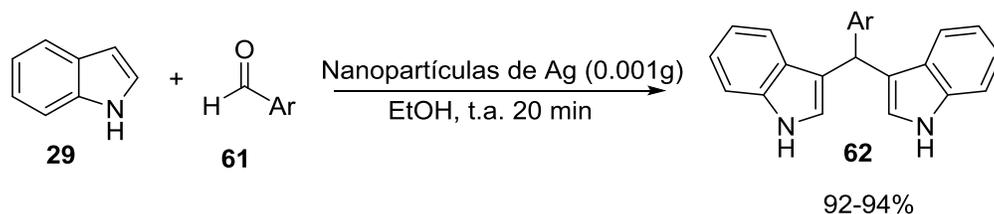
4. 2. Síntesis de BIMs utilizando catalizadores metálicos

Sobhani⁵¹ llevó a cabo una reacción de alquilación de Friedel-Crafts utilizando un complejo de Cu-satín soportado sobre Fe₂O₃ (**60**) como un nuevo catalizador heterogéneo y reutilizable para la síntesis eficiente de bis(indolil)metanos (**31**) en medio acuoso (**Esquema 20**). El catalizador se separó fácilmente de la mezcla de reacción usando un imán externo y se reutilizó ocho veces sin pérdida significativa de su reactividad.



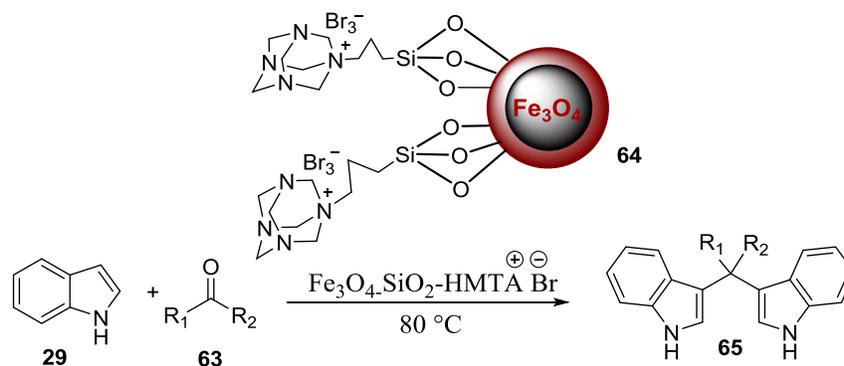
Esquema 20. Alquilación de Friedel-Crafts utilizando un complejo de Cu-satín soportado sobre Fe₂O₃.

Sadeghi y colaboradores⁵² en 2015 describieron que las nanopartículas de Ag resultan ser un catalizador eficiente para la reacción de sustitución electrofílica de indol con aldehídos proporcionando el bis(indolil)metano (**62**) en buenos rendimientos (**Esquema 21**).



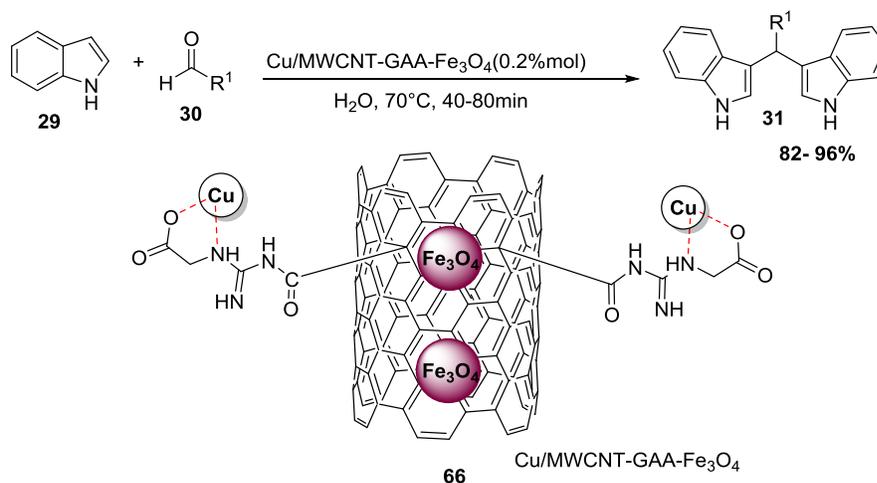
Esquema 21. Sustitución electrofílica de indol utilizando nanopartículas de Ag como catalizador.

Sahar y Yavari⁵³ reportan que la hexametilentetramina inmovilizada covalentemente sobre nanopartículas magnéticas recubiertas con sílice **64** promueven la síntesis de bis(indolil)metanos en rendimientos superiores al 90% (**Esquema 22**). Sin embargo, los autores reportan que el catalizador puede reutilizarse únicamente cuatro veces sin pérdida significativa de su actividad.



Esquema 22. Síntesis de BIMs utilizando el catalizador **64**.

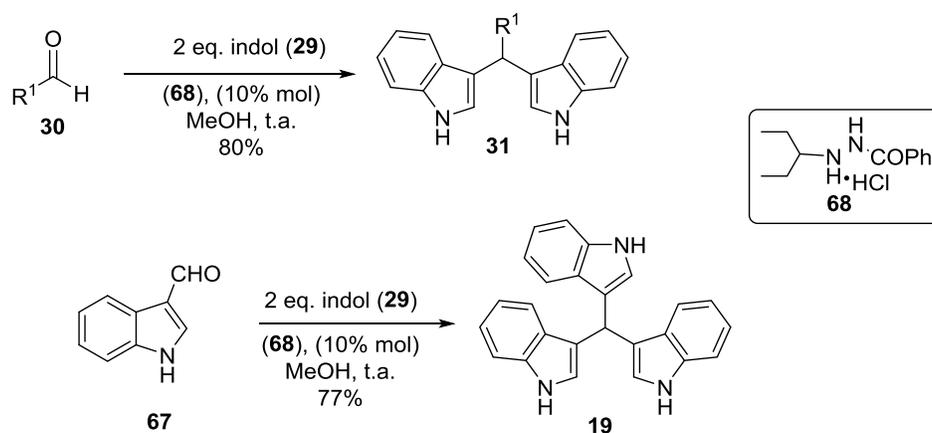
Otro reporte donde se utilizan metales como catalizadores en la síntesis de BIMs **31** es el trabajo realizado en 2016 por Ahmad y colaboradores⁵⁴ quienes realizaron un nuevo nanocatalizador de cobre soportado, con partículas altamente dispersas, a base de nanotubos de carbono multicapa multifuncional (MWCNT) funcionalizados con guanidina ácido acético (GAA) (**Esquema 23**). Los resultados muestran una amplia gama de bis(indolil)metanos (**31**) sintetizados en buenos rendimientos y en tiempos cortos de reacción.



Esquema 23. Síntesis de BIMs utilizando el catalizador nanocatalizador **66**.

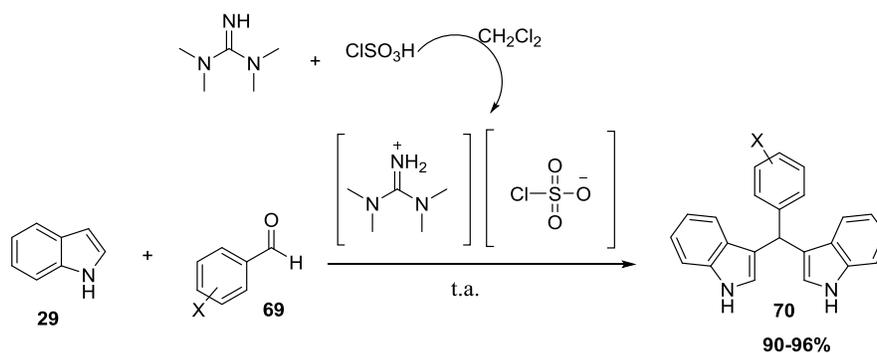
4.3. Síntesis de bis(indolil)alcanos vía organocatalizadores

La síntesis de bis y tris(indolil)alcanos **31**, **19** también se ha descrito mediante aminocatálisis,⁵⁵ este tipo de reacción procede en rendimientos del 42 al 84 % en disolventes como metanol, agua, DMSO, DMF y usando el catalizador **68** al 10%mol, las reacciones proceden en 24 h; adicionalmente mencionan que el uso de una menor cantidad del aminocatalizador **68** al 1%mol conduce a la formación de los productos en tiempos de reacción largos, 32 h (**Esquema 24**).



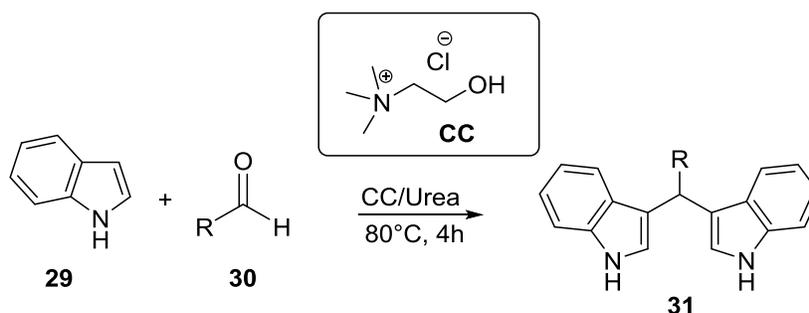
Esquema 24. La síntesis de bis y tris(indolil)alcanos mediante aminocatálisis.

Reddi Mohan y su grupo de investigación⁵⁶ 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. El líquido iónico de guanidina (LIG) fue utilizado para la síntesis de varios bis(indolil)metanos en buenos rendimientos (90-96%) y tiempos de reacción cortos (**Esquema 25**).



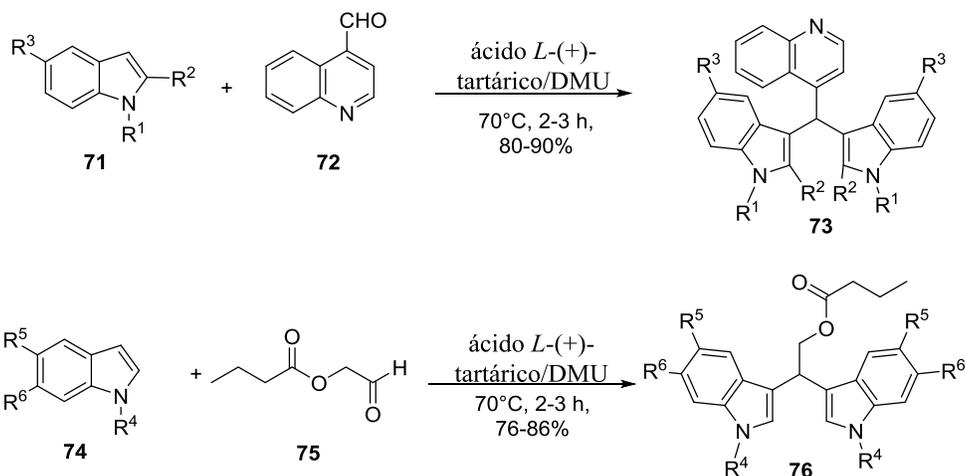
Esquema 25. Preparación de BIMs mediante organocatálisis.

El uso de cloruro de colina y urea (CC/U) como disolvente organocatalizador,⁵⁷ se reporta para la preparación de diferentes derivados de bis(indolil)metanos **31**, los cuales se obtienen después de un tiempo de 4 h a 80 °C (**Esquema 26**). 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 26. Síntesis de BIMs utilizando cloruro de colina y urea (CC/U) como disolvente organocatalizador.

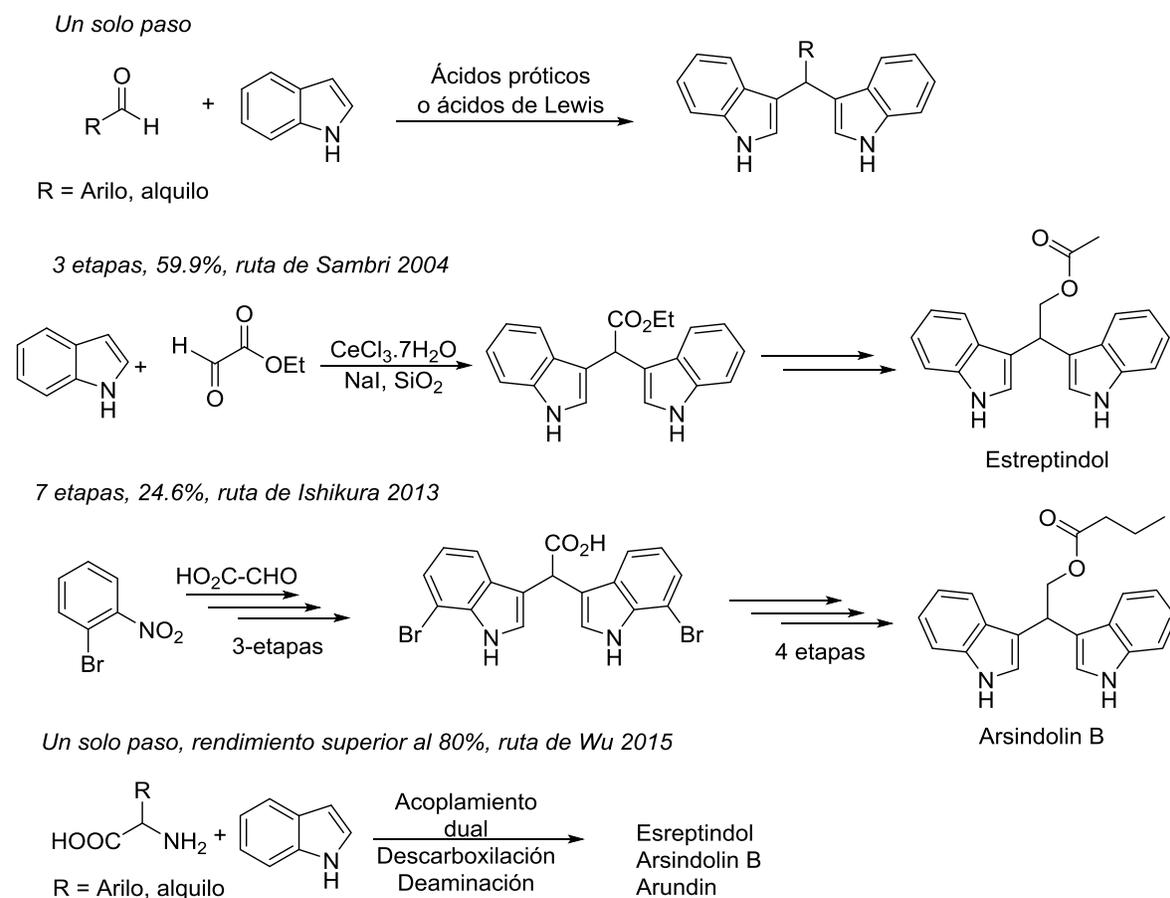
Nagarajan y colaboradores⁵⁸ reportaron la síntesis de los BIMs Arsindolin A **73** y Arsindolin B **76**. La obtención de estos bis(indolil)metanos se realizó vía el uso de una mezcla del ácido *L*-(+)-tartárico y urea la cual funciona como catalizador y disolvente; aportando una metodología en condiciones suaves de reacción, no tóxica y ambientalmente amigable, debido a que la mezcla es fácilmente biodegradable (**Esquema 27**). Esta reacción funcionó con índoles del tipo **71** en rendimientos que van del 70 al 90%.



Esquema 27. Obtención de bis(indolil)metanos vía el uso de ácido *L*-(+)-tartárico y urea.

4. 4. Avances en la síntesis de los BIMs de origen natural.

En relación a la síntesis de los BIMs naturales arundin, arsindolin A, arsindolin B y estreptindol a la fecha existen pocos reportes. En el 2004 Sambri y colaboradores⁵⁹ describieron la síntesis del estreptindol mediante tres etapas a partir del indol con el glicoxalato de etilo en presencia de CeCl₃, NaI y SiO₂, el producto se obtuvo en un rendimiento del 60%. En el 2013 Ishikura y colaboradores⁶⁰ reportaron una metodología de construcción en 7 pasos para este tipo de BIMs vía la síntesis de índoles de Bartoli; y más recientemente el grupo de Wu y colaboradores⁶¹ reportaron en un solo paso la síntesis del estreptindol, arsindolin B y arundin vía un proceso descarboxilación-aminación, a partir del indol con el correspondiente aminoácido en presencia de PTA y aloxan monohidrato (Esquema 28).



Esquema 28. Ejemplo de rutas sintéticas para la obtención de BIMs de origen natural.

Considerando lo anterior, cabe resaltar la gran importancia del uso de tioureas bifuncionales como organocatalizadores efectivos en reacciones de adición enantioselectivas, reacciones de adición de Michael asimétricas, reacciones aldólicas enantioselectivas, entre otras.⁶² No obstante a pesar del progreso alcanzado en esta área, a la fecha existe poca diversidad de reportes relacionados con la obtención de BIMs vía el uso de organocatalizadores; en este sentido, en el presente proyecto se plantea la síntesis de ureas y tioureas bifuncionales que incorporan el fragmento piridínico, con el objeto de evaluarlas como organocatalizadores frente a este tipo de reacciones bajo condiciones de reacción convencionales con calentamiento y mediante el uso de microondas.

5. OBJETIVOS

5.1 General

- Desarrollar una metodología general para la preparación de compuestos heterocíclicos con posible actividad biológica mediante la síntesis de ureas y tioureas bifuncionales y su evaluación como organocatalizadores en reacciones de tipo F-C.

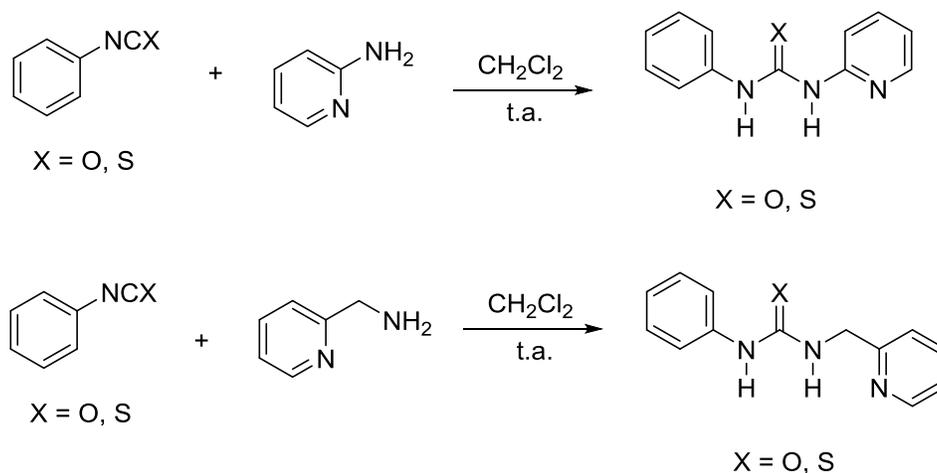
5.2 Específicos

- Sintetizar ureas y tioureas bifuncionales, utilizando isocianato y tiocianato con diferentes amino piridinas.
- Encontrar las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción de tipo F-C de indoles en presencia de aldehídos utilizando ureas y tioureas bifuncionales como organocatalizadores.
- Aplicar la metodología desarrollada para la preparación de productos naturales que contengan bis(indolil)metanos.
- Caracterizar los compuestos obtenidos por métodos espectroscópicos y de ser posible difracción de Rayos-X.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En los últimos años se han descrito diversas metodologías para la obtención de BIMs sin embargo, debido al gran interés que existe sobre la obtención de estos compuestos heterocíclicos; se hace necesario desarrollar nuevas metodologías más eficientes y prácticas que cumplan con los requisitos que el área de la síntesis heterocíclica demanda y que permitan obtener estructuras interesantes desde el punto de vista químico-biológico.

En la primera parte de este trabajo se llevó a cabo la obtención de las ureas y tioureas bifuncionalizadas, estas fueron preparadas utilizando fenilisocianato y fenilisotiocianato con diferentes amino piridinas en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (**Esquema 29**). Posteriormente fueron utilizadas como organocatalizadores en la reacción de tipo F-C del indol para la preparación de BIMs utilizando los compuestos carbonílicos mostrados en la Tabla 1.

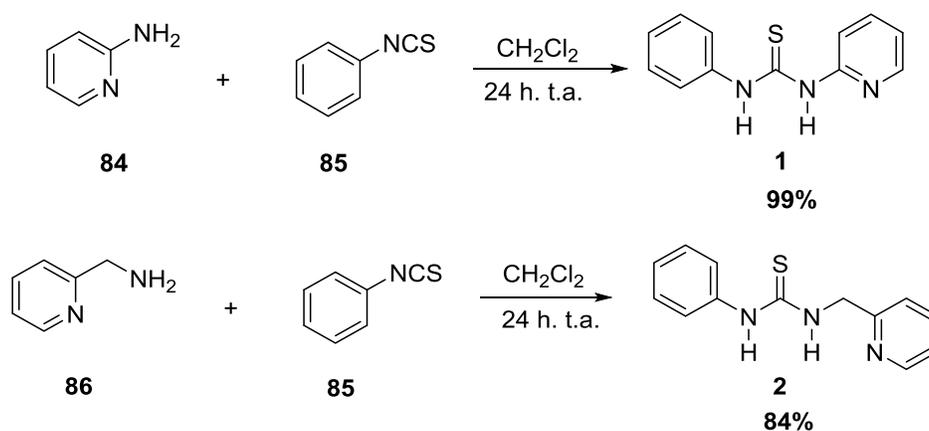


Esquema 29. Obtención de las tioureas y ureas bifuncionales.

Tabla 1. Sustratos carbonílicos a ensayar para la obtención de BIMs.			

6.1. Síntesis de la *N*-fenil-*N'*-(2-piridinil)tiourea (1) y la *N*-fenil-*N'*-(2-piridilmetil)-tiourea (2).

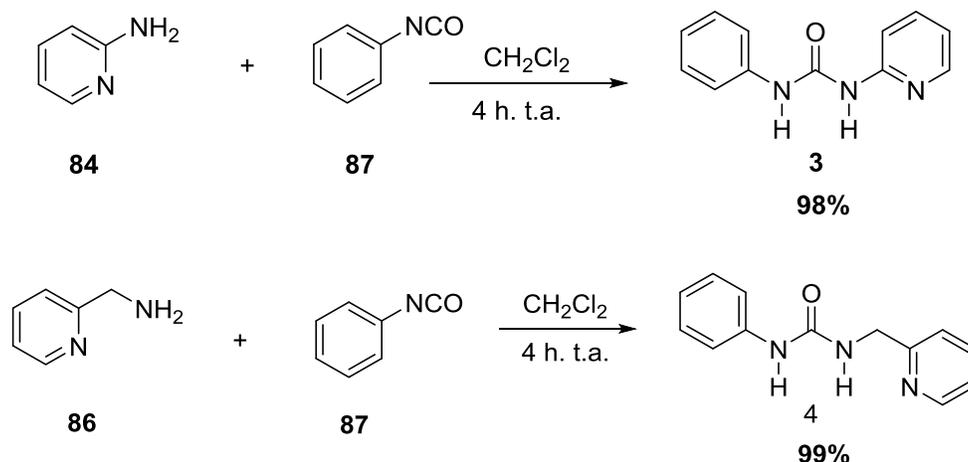
Los compuestos **1** y **2** se obtuvieron mediante el tratamiento de las aminas con el fenilisotiocianato en diclorometano a temperatura ambiente en un periodo de 24h respectivamente (**Esquema 30**) siguiendo la metodología descrita por Bandgar.⁶³ Sin embargo para el derivado **2** únicamente se logró obtener el producto deseado en un rendimiento del 34% debido a la descomposición del mismo, lo cual se confirmó mediante la RMN de hidrógeno del crudo de reacción. Con la finalidad de mejorar el rendimiento de esta reacción se realizaron diferentes ensayos, utilizando DCM anhidro, modificando el orden de adición de los reactivos, así como los tiempos de reacción; sin embargo, finalmente se encontró que evitando el contacto con la luz durante el tiempo de reacción se obtiene el compuesto **2** en un rendimiento del 84%. La caracterización del compuesto **2** se llevó a cabo mediante los análisis espectroscópicos de RMN de una y dos dimensiones (¹H, ¹³C, COSY, HETCOR, HSQC) además se realizaron los espectros de IR y espectrometría de masa, estos se muestran en el Anexo (Página 90).



Esquema 30. Obtención de los derivados de tiourea **1** y **2**.

6.2. Síntesis de la *N*-fenil-*N'*-(2-piridinil) urea (3) y *N*-(2-piridilmetil)-*N'*-fenilurea (4).

Las ureas **3** y **4** se obtuvieron en buenos rendimientos vía el tratamiento de las aminas con el fenilisocianato en diclorometano a temperatura ambiente en un periodo de 4 horas (**Esquema 31**).



Esquema 31. Obtención de las ureas **3** y **4**.

En el caso del compuesto **4** se obtuvieron cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos-X de monocristal, lo cual permitió confirmar la estructura. Mediante el análisis cristalino de este compuesto se observó el fenómeno característico de autoasociación vía interacciones intermoleculares por puente de hidrógeno entre el átomo de O1 con los H-5 y H-6 presentando una distancia intermolecular de 2.134 y 2.124 Å menores a la suma de los radios de Van der Waals, adicionalmente se encontró que la estructura presenta configuración *Z, Z* en el fragmento urea (Figura 9).

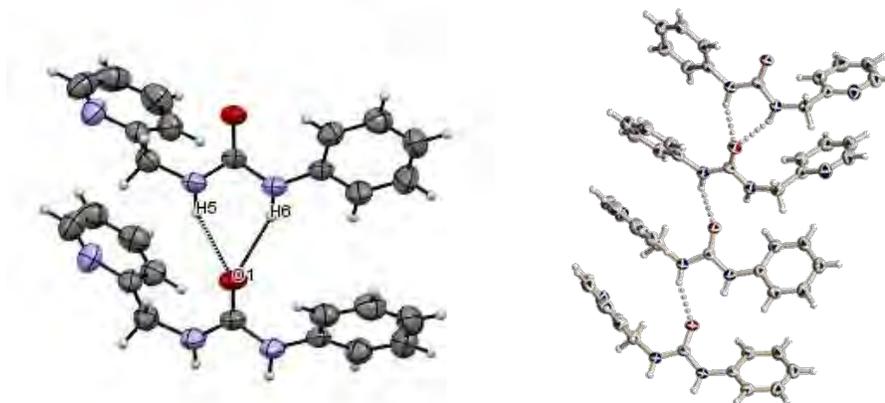
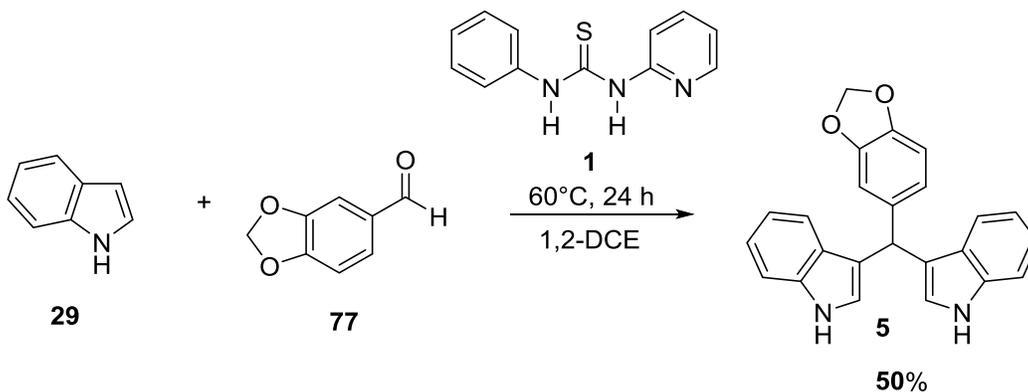


Figura 9. Estructura molecular obtenida por difracción de Rayos-X de **4**.

6.3. Aplicación de las tioureas y ureas en la preparación de BIMs mediante el método convencional.

Con la finalidad de encontrar las condiciones de reacción óptimas y valorar la actividad como organocatalizadores de las ureas y tioureas 1-4 en la síntesis de diferentes BIMs; Se decidió iniciar con la reacción del indol (29), piperonal (77) y tiourea 1 (Esquema 32). En la tabla 2 se muestran los diferentes ensayos variando condiciones de reacción y %mol del catalizador.



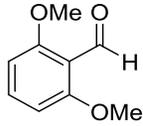
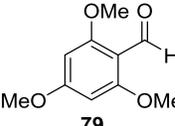
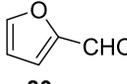
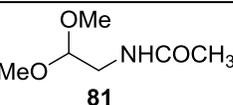
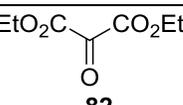
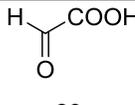
Esquema 32. Condiciones de reacción optimizadas para la síntesis del BIM 5.

Tabla 2. Condiciones de reacción ensayadas utilizando como catalizador la tiourea 1.

Ensayo	%mol catalizador	Temperatura °C	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	0	60	24	N.R.
2	5	60	6	25
3	5	60	24	32
4	10	60	6	33
5	10	60	24	36
6	15	60	6	33
7	15	60	24	44
8	20	60	6	50
9	20	60	24	50
10	20	t.a	24	N.R.
11	20	reflujo	48	30

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo con los resultados obtenidos en la tabla anterior, se determinó que las mejores condiciones para la obtención del BIM **5** son las que proceden como se indica en el ensayo 6 sin embargo no todos los compuestos carbonílicos se comportaron de la misma manera por lo que se realizaron las condiciones del ensayo 9 en ambos casos con recuperación del producto **1**. Con estos datos se decidió explorar la obtención de los BIMs **6-11** (Figura 10) en presencia de la tiourea **1** y los compuestos carbonílicos **78-83** (Tabla 3).

Tabla 3. BIMs 6-11 obtenidos con la tiourea 1.				
Reacción	Sustrato Carbonílicos	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
1	 78	24	6	30
2	 79	24	7	31
3	 80	6	8	66
4	 81	24	9	32
5	 82	24	10	64
6	 83	24	11	50
<p>Nota: Los rendimientos fueron determinados después de la purificación mediante cromatografía en columna. Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente del derivado carbonílico 78-82, 2 equivalentes de indol, utilizando como disolvente 1,2-DCE y 20%mol del catalizador durante un tiempo de 6 a 24 h.</p>				

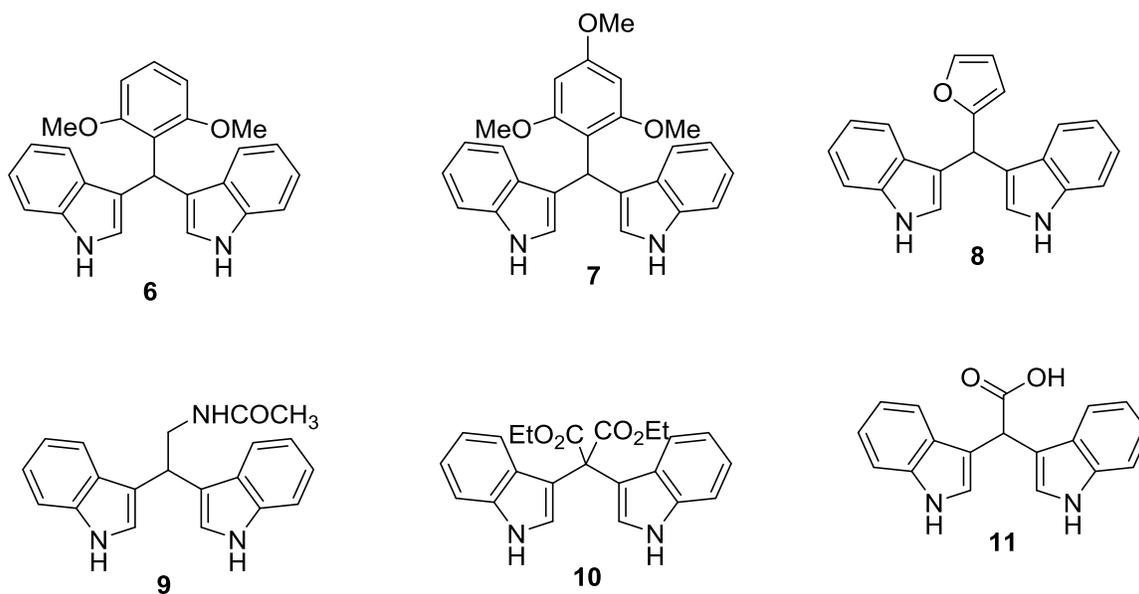


Figura 10. BIMs obtenidos con la tiourea 1.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Concluida la serie de experimentos con la tiourea **1**; se procedió a realizar los ensayos con indol **29** y los sustratos carbonílicos **77-83** en presencia de la tiourea **2**, los resultados se muestran en la Tabla 4.

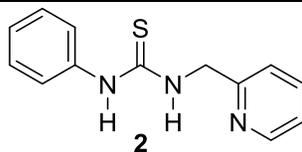


Tabla 4. BIMs **5-11** obtenidos en presencia de la tiourea **2**.

Reacción	Sustrato Carbonílicos	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento %
1	 77	24	5	19
2	 78	24	6	50
3	 79	24	7	34
4	 80	6	8	64
5	 81	24	9	16
6	 82	24	10	37
7	 83	24	11	31

Nota: Los rendimientos fueron determinados después de la purificación mediante cromatografía en columna. Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente del derivado carbonílico **77-83**, 2 equivalentes de indol, utilizando como disolvente 1,2-DCE y 20%mol del catalizador **2** durante un tiempo de 6 a 24 h.

De los diferentes derivados carbonílicos explorados en presencia de la tiourea **1** (Tabla 3), se tiene que los compuestos **80** y **82** reaccionaron favorablemente permitiendo la obtención de los BIMs **8** y **10** en rendimientos superiores al 64%, esto se puede atribuir a que algunos aldehídos aromáticos como es el caso del furfural son tolerantes a este tipo de reacciones favoreciendo su electrofilia, mientras que el sustrato **82** está doblemente activado por la presencia de los dos grupos carbonilos de éster.

Adicionalmente los resultados de la tabla 4 con el organocatalizador **2** reflejan nuevamente que el aldehído **80** favorece la obtención del BIM **8** en buenos rendimientos 64% mientras que a diferencia de la tiourea **1**, en presencia de **2** el BIM **6** se obtiene en mejores rendimientos.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Concluido el análisis sobre la aplicación de las tioureas **1** y **2**, se procedió a evaluar la actividad catalítica de las ureas **3** y **4**; en las tablas 5 y 6 se muestran los resultados.

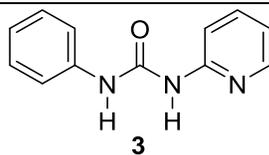


Tabla 5. BIMs **5-11** obtenidos en presencia de la urea **3**.

Reacción	Sustrato Carbonílicos	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento %
1	 77	24	5	10
2	 78	24	6	15
3	 79	24	7	10
4	 80	6	8	20
5	 81	24	9	15
6	 82	24	10	25
7	 83	24	11	21

Nota: Los rendimientos fueron determinados después de la purificación mediante cromatografía en columna. Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente del derivado carbonílico **77-83**, 2 equivalentes de indol, utilizando como disolvente 1,2-DCE y 20%mol del catalizador **3** durante un tiempo de 6 a 24 h.

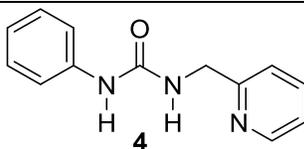


Tabla 6. Resultados con la urea 4.

Reacción	Sustrato Carbonílicos	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento %
1	 77	24	5	19
2	 78	24	6	18
3	 79	24	7	10
4	 80	6	8	30
5	 81	24	9	11
6	 82	24	10	32
7	 83	24	11	32

Nota: Los rendimientos fueron determinados después de la purificación mediante cromatografía en columna. Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente del derivado carbonílico 77-83, 2 equivalentes de indol, utilizando como disolvente 1,2-DCE y 20%mol del catalizador 4 durante un tiempo de 6 a 24 h.

Comparando los resultados mostrados en las tablas 3-6, se observó que los rendimientos de los BIMs **5-11** son bajos cuando se emplean las ureas **3** y **4**, esto se puede justificar debido al fenómeno de autoasociación que presentan las ureas mediante interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares, lo cual quedó demostrado mediante el análisis por difracción de rayos-X del compuesto **4**. Por otra parte, los resultados de las tablas 3 y 4 indican que las tioureas **1** y **2** catalizan la reacción favoreciendo la obtención de los BIMs **5-11** en mejores rendimientos en comparación con los organocatalizadores **3** y **4**; esto se puede evidenciar debido a la mayor acidez de las tioureas en comparación con estos últimos, justificando la mayor actividad como ácido de Brønsted para promover la formación de los productos deseados.

Los BIMs **5-11** fueron caracterizados mediante los análisis espectroscópicos de RMN de una y dos dimensiones, IR y espectrometría de masa de baja resolución. La asignación estructural de algunos compuestos también se realizó por comparación con los datos reportados en la literatura.

A manera de ejemplo en las figuras 11 y 12 se muestran los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto **6**.

En la figura 8 se muestra el espectro de RMN de ^1H para **6**, donde se observan las señales características para los NH en 7.87 ppm, en 7.43 ppm se encuentra una señal doble con una $J = 8.5$ Hz asignada al H-4, en 7.32 ppm se asignó una señal doble con integral para dos protones y $J = 8.1$ Hz al H-7, mientras que la doble que integra para un hidrógeno en 7.16 ppm se asignó al H-12, en 7.13 ppm se observa una señal doble de doble de doble con $J = 8.1, 6.8, 1.5$ Hz asignada al H-6. En 6.98 se observa una señal doble de doble de doble que integra para 2 hidrógenos con $J = 7.1, 7.9, 0.9$ Hz que se asignó a H-5; en 6.93 ppm la señal doble de doble con $J = 2.3, 1.0$ Hz para H-2, se observa una señal simple en 6.64 ppm asignada al H-8 y la señal doble en 6.61 ppm que integra para dos protones y $J = 8.3$ Hz corresponde a los H-11 e H-13. La señal simple ancha en 3.67 ppm se asignó a los metoxilos OMe-10 y OMe-14.

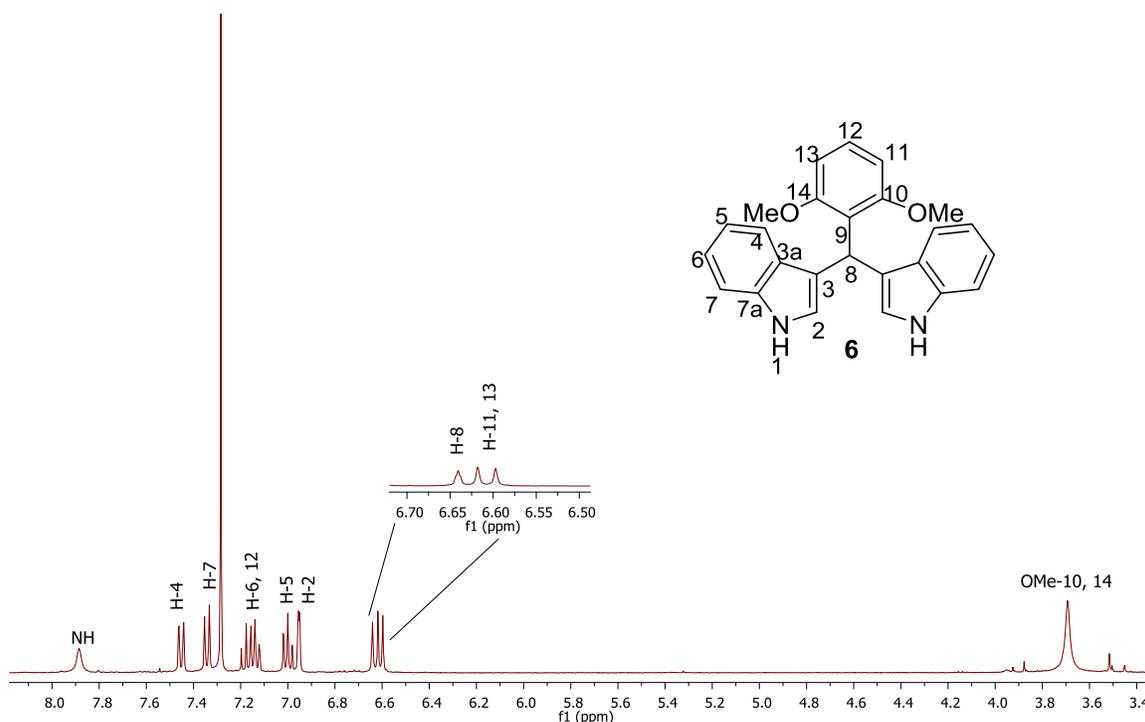


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **6** a 400 MHz en CDCl₃.

En relación al experimento de ¹³C del compuesto **6**, en la figura 12 se anexa el espectro en Acetona-d₆ debido a la poca solubilidad de la muestra en cloroformo, lo cual dificultaba la localización de las señales para algunos carbonos cuaternarios. Algunas señales más representativas se describen a continuación; el C-8 se localizó en 29.5 ppm traslapado con la señal del disolvente, mientras que los carbonos de los grupos OMe-10' y OMe-14' se asignaron en 56.0 ppm. Los carbonos metínicos se asignaron con ayuda del experimento HETCOR, asignando en 111.7 ppm la señal correspondiente al C-7 debido a su correlación con H-7. Las señales en 118.5 ppm, 119.9 ppm, 121.3 ppm y 124.7 ppm se asignaron a los carbonos C-5, C-4, C-6 y C-2 respectivamente debido a que mostraron correlación con sus respectivos hidrógenos en el experimento HETCOR y de esta manera se asignó el resto de los carbonos metínicos para este compuesto. Los carbonos cuaternarios C-10 y C-14, C-7a, C-3a, C-3 y C-9 se etiquetaron en 159.5 ppm, 137.4 ppm, 128.7 ppm, 124.5 ppm, y 118.5 respectivamente, con ayuda del experimento HMBC.

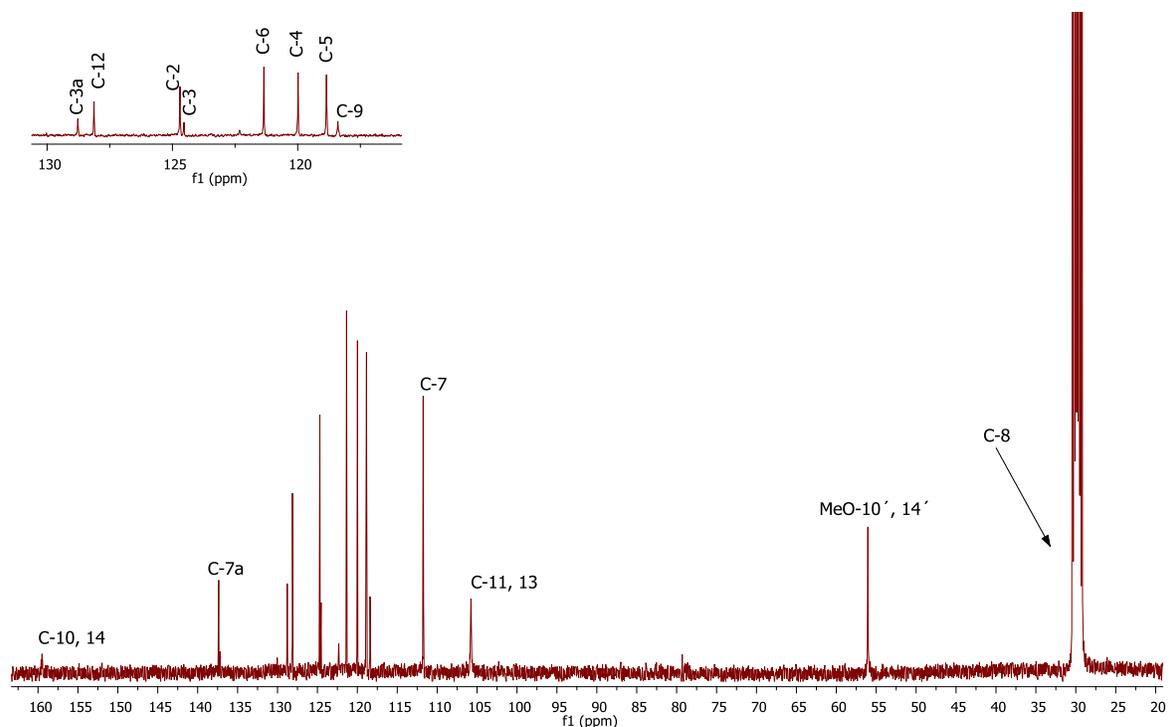


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **6** a 100 MHz en Acetona- d_6 .

Para el BIM **6** se lograron obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos-X, confirmando la estructura de **6**. El compuesto cristalizó en un sistema ortorrómbico con un grupo espacial $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$, mostrando los siguientes parámetros de celda unitaria, $a = 7.64073 (12) \text{ \AA}$, $b = 8.47571 (11) \text{ \AA}$, $c = 30.7167 (5) \text{ \AA}$ y ángulos α , β , $\gamma = 90$. En la figura 13, se muestra el diagrama ORTEP del compuesto **6** en el que se puede observar que un fragmento del indol se encuentra perpendicular al segundo sustituyente de indol, de tal forma que adopta una posición libre de tensión con respecto al segundo anillo.

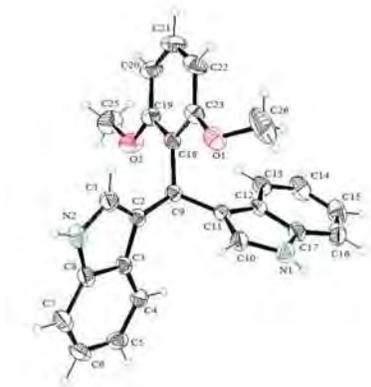


Figura 13. Estructura de Rayos-X del compuesto **6**.

En el análisis del empaquetamiento de la red cristalina en estado sólido (Figura 14), se observa que las moléculas presentan interacciones intermoleculares de tipo X-H... π con distancias menores a 3 Å, las cuales se describen a continuación; N(2)-H(1)...C(3) con una distancia de 2.87 Å, N(2)-H(1)...C(4) a 2.65 Å, N(2)-H(1)...C(5) a 2.56 Å y N(2)-H(1)...C(6) a 2.72 Å. Adicionalmente se observó un puente de hidrógeno convencional, de tipo N(2)-H(2)...O(1) con una distancia de 2.36 Å menor a la suma de los radios de Van der Waals. Los parámetros geométricos de estas interacciones se muestran en el anexo.

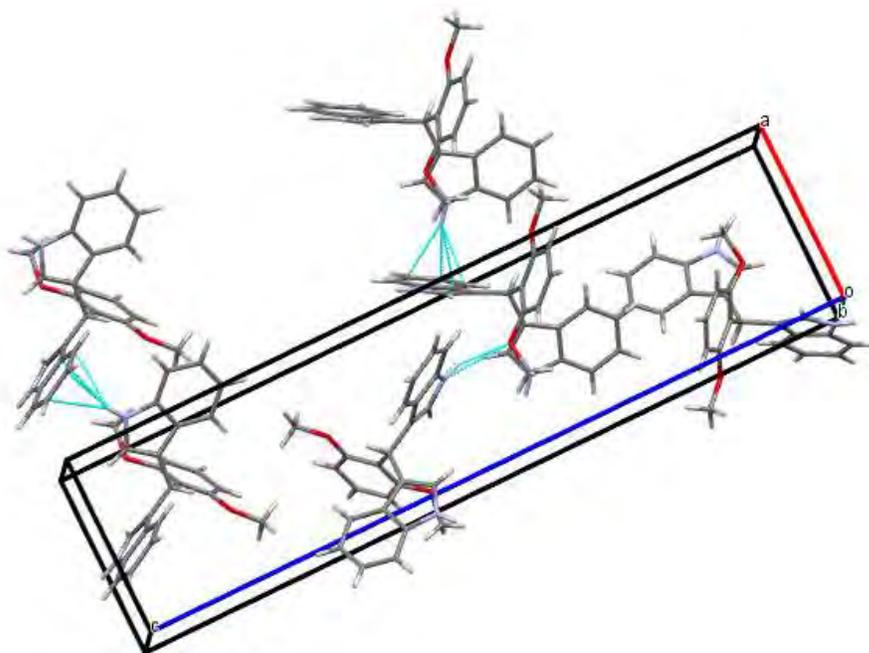


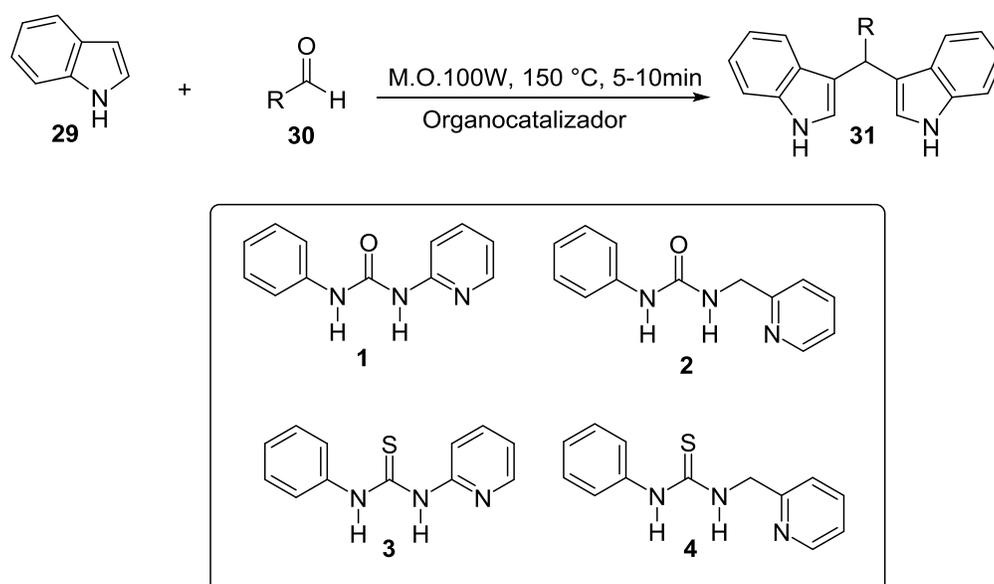
Figura 14. Empaquetamiento estructural del compuesto 6.

6.4. Síntesis de los BIMs utilizando irradiación por microondas.

En la actualidad, un método alternativo en la síntesis química es mediante el calentamiento utilizando radiación de microondas (MO); estos procesos han permitido llevar a cabo transformaciones químicas con mejores rendimientos y tiempos de reacción cortos, debido a que el calentamiento es más efectivo y rápido en comparación con el calentamiento usando la técnica convencional.⁶⁴ Bajo este principio se decidió evaluar la alquilación del indol utilizando irradiación de microondas con los organocatalizadores **1-4** y los sustratos carbonílicos explorados anteriormente en condiciones de calentamiento convencional; esto con el interés de observar si se favorecía una disminución en tiempos de reacción y posible incremento en los rendimientos de reacción. Para ello se inició

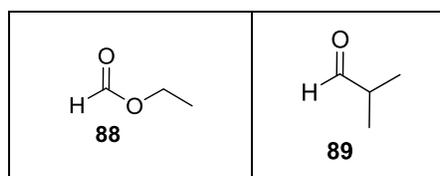
optimizando las condiciones de reacción bajo este método. Después de algunos ensayos, se determinó que para el uso de las tioureas **1** y **2** las condiciones óptimas se favorecen cuando se utiliza 1 equivalente de aldehído con 2 equivalentes de indol en presencia de 10%mol del organocatalizador, 100W a 150 °C, durante 5 minutos, sin el uso de disolvente; para el caso de las ureas el tiempo de reacción varía a 10 minutos debido a que estas permiten un mayor tiempo de reacción ya que presentan punto de fusión mayor en comparación con las tioureas.

Optimizadas las condiciones de reacción mediante MO (**Esquema 33**), se procedió a explorar el alcance del método utilizando los sustratos carbonílicos **77-83** e incorporando otros aldehídos de tipo alifáticos **88-89** (Tabla 7).



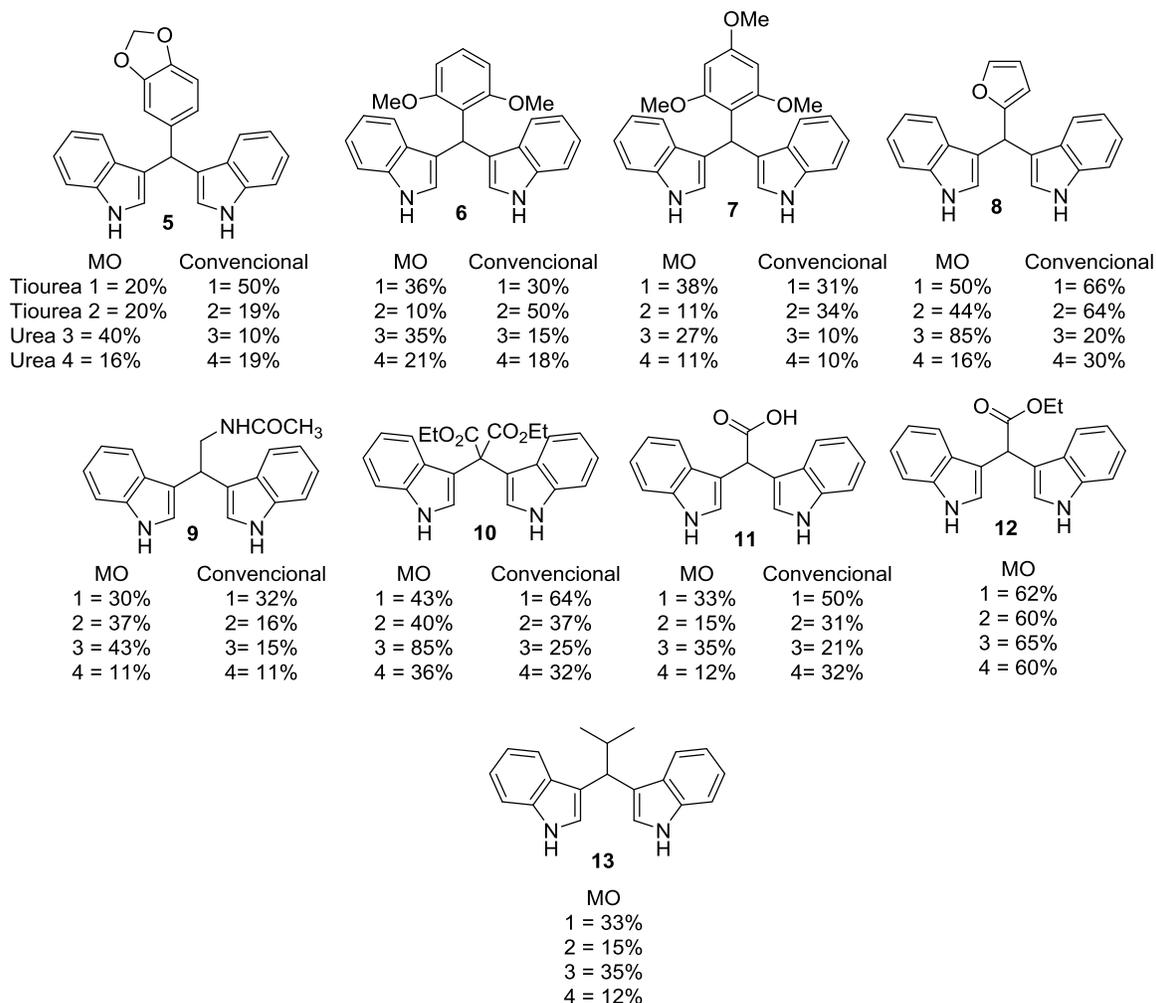
Esquema 33. Condiciones optimizadas utilizando MO para la síntesis de BIMs.

Tabla 7. Aldehídos alifáticos



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el esquema 34 se muestran los resultados en términos de rendimientos para la obtención de los BIMs 5-13.



Esquema 34. Comparación de los resultados obtenidos con MO y el método convencional.

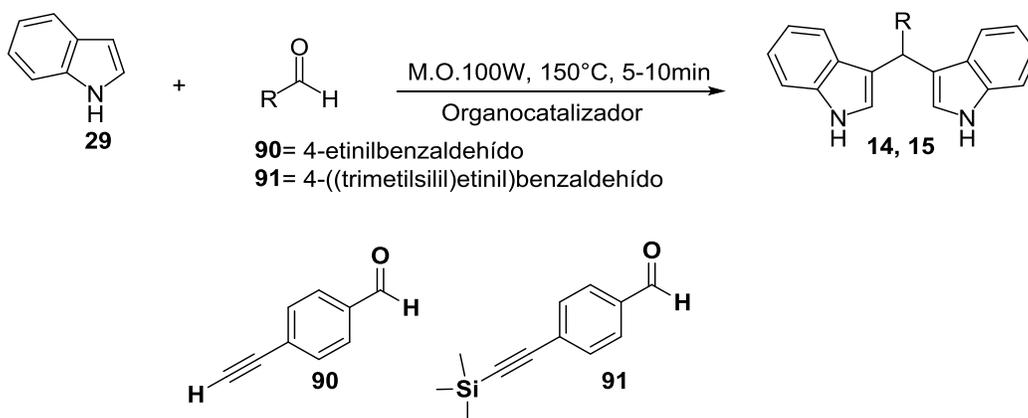
Los productos deseados se obtienen en rendimientos de moderados a buenos; por ejemplo, el uso de la tiourea **1** con MO no mostró cambio significativo en los rendimientos de los BIMs **6-9**, mientras que para los BIMs **5**, **10-11** se observó una ligera disminución en el rendimiento; con excepción del BIM **12** el cual se obtuvo con los catalizadores **1-4** en rendimientos del 60 a 65%. Con la tiourea **2** a diferencia del catalizador **1** los BIMs **9-11** mostraron un ligero incremento en los rendimientos, mientras que la urea **3** con el método de MO favorece la obtención de los BIMs **8** y **10** en mejor rendimiento (85%), en comparación con el 20 y 25% empleando calentamiento convencional.

Por otra parte, el uso de la urea **4** en microondas no reflejó incremento alguno sobre los rendimientos de los BIMs **5-11**. Mediante el uso de este método cabe resaltar la disminución en los tiempos de reacción el cual pasa de 6 a 24 h (calentamiento convencional), a un lapso de 5 a 10 minutos con la técnica de MO, además de promover la obtención de los BIMs **5-13** sin el uso de disolvente. En ausencia del organocatalizador, la obtención de los bis(indolil)metanos únicamente se observa en trazas después de un periodo de 20 minutos.

Adicionalmente cabe destacar que la obtención de los BIMs **11** y **12** es de gran relevancia ya que son intermediarios clave en la síntesis de los BIMs naturales como el estreptindol y arsindolin B, los cuales presentan actividad biológica analgésica, antiinflamatoria y antimicrobiana. Sambri en 2004, reportó la síntesis del BIMs **12** utilizando CeCl_3 , NaI, y SiO_2 en un tiempo de reacción de 48 h, lo cual comparado con la metodología mostrada en esta investigación, presenta una diferencia significativa en los tiempos de reacción ya que utilizando MO, el producto **12** se obtiene en un lapso de 5-10 minutos. Por otra parte, Ishikura en 2013 describió la síntesis del arsindolin B en 7 etapas teniendo como intermediario el BIM **11**, el cual lo obtienen vía tres etapas anteriores y haciendo uso de condiciones drásticas de reacción como son el uso de reactivos de Grignard en condiciones anhidras y condiciones ácidas como HCl y H_2SO_4 en tiempos de reacción de hasta 3 h.

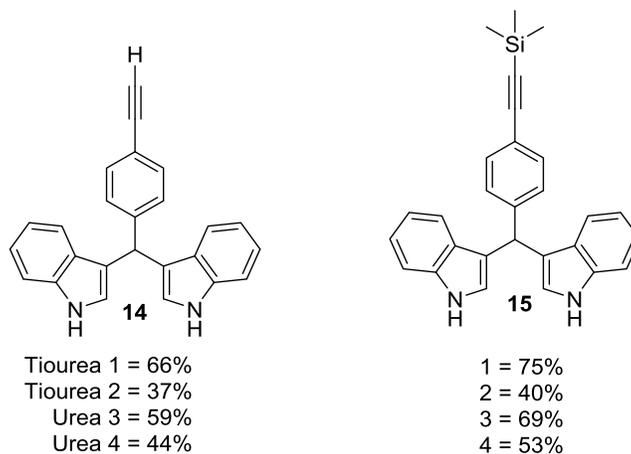
6.5 Valoración de los organocatalizadores en la síntesis de BIMs utilizando grupos funcionales sensibles.

Con el interés de evaluar la tolerancia a diferentes grupos funcionales como son la presencia de alquinos terminales y grupos protectores como el trimetilsilano, se realizó la síntesis de los BIMs **14** y **15** (Esquema 35) a partir de los aldehídos **90** y **91**



Esquema 35. Condiciones de reacción utilizadas en la síntesis de BIMs con grupos funcionales sensibles.

La obtención de los BIMs **14** y **15** en rendimientos moderados a buenos, permite resaltar el uso de las ureas y tioureas como organocatalizadores en la preparación de BIMs que contienen los grupos alquino y trimetilsilano terminales y los cuales al no ser afectados bajos estas condiciones, permite concluir que dichas condiciones son suaves (**Esquema 36**).



Esquema 36. BIMs sintetizados con grupos funcionales sensibles.

6.6. Síntesis de los BIMs naturales.

Recordando un poco acerca de algunos derivados de BIMs como son el vibrindol A (**16**) descrito a partir de la bacteria marina *Vibrio parahaemolyticus*,⁶⁵ arsindolin A (**17**) obtenido de bacterias marinas identificadas como *Aeromonas sp.*,⁶⁶ arundin (**18**) aislado de la raíz de *Arundo donax*,⁶⁷ así como el tris(1H-indol-3-il)metano (**19**)⁶⁸ y el estreptoindol (**20**)⁶⁹ identificados de las bacterias *Vibrio parahaemolyticus* y *Streptococcus faecium* respectivamente, (Figura 15) lo cuales son de gran interés por su potencial actividad biológica, sin embargo, el bajo rendimiento y la dificultad de su extracción constituyen uno de los motores principales que da paso al desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de estos compuestos. Considerando lo anterior se decidió explorar la síntesis de los BIMs naturales **16-19** mediante el método de MO (Esquema 37), con el uso de los aldehídos mostrados en la tabla 9.

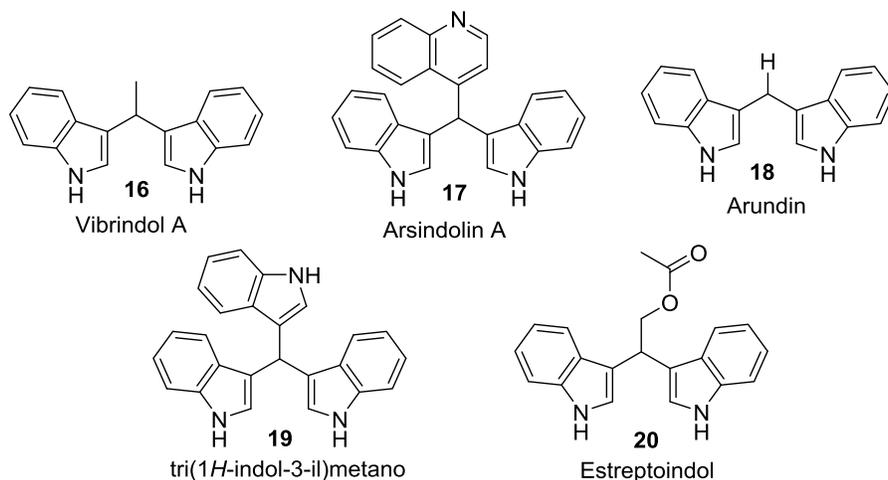
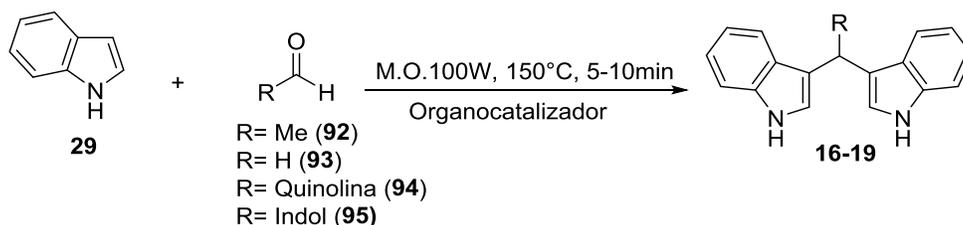
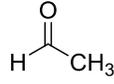
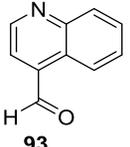
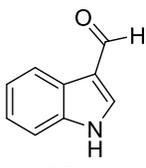


Figura 15. Estructuras de bis(indolil)metano obtenidos de fuentes naturales.

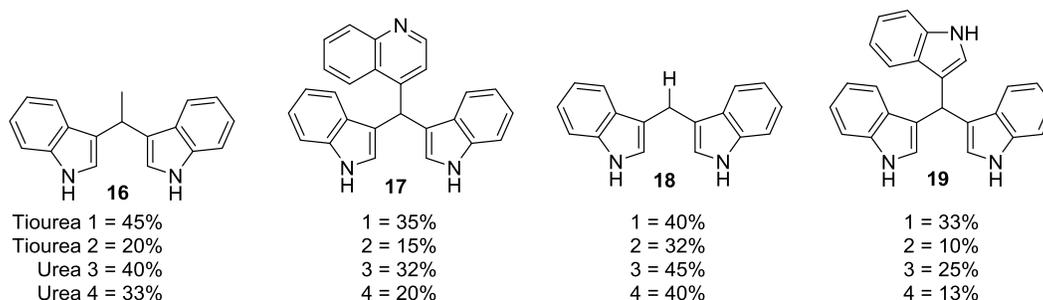


Esquema 37. Condiciones de reacción utilizadas para la síntesis de los BIMs naturales **16-19**.

Tabla 9. Aldehídos para la obtención de BIMs de origen natural

 92	 93	 94	 95
--	--	--	--

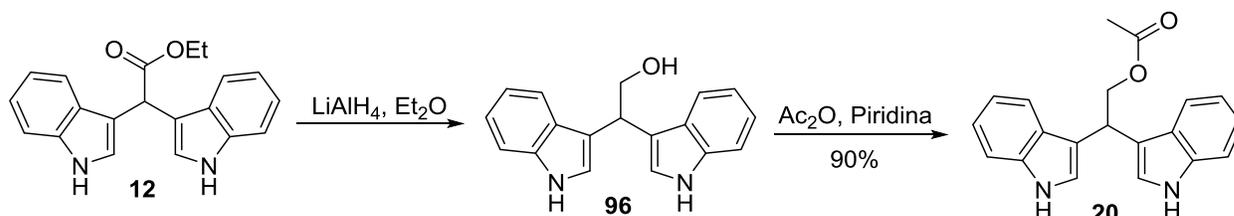
En el esquema 38 se describen los BIMs **16-19** obtenidos en rendimientos moderados, permitiendo demostrar la primera aplicación de los organocatalizadores **1-4** en la síntesis de los productos naturales vibrindol A (**16**), arsindolin A (**17**), arundin (**18**) y tris(*1H*-indol-3-il)metano (**19**).



Esquema 38. BIMs naturales obtenidos vía MO.

En continuación con la síntesis de BIMs naturales y considerando que en el esquema 33 se sintetizó el compuesto **12** en buenos rendimientos bajo el método de MO, se decidió continuar con la síntesis del producto natural estreptindol (**20**).

Para ello se llevó a cabo la reducción del grupo éster sobre el compuesto **12** con LiAlH_4 obteniendo el alcohol deseado **96** con un rendimiento del 92%, posteriormente se preparó el derivado acetilado a partir del tratamiento de **96** con anhídrido acético y piridina, logrando obtener el producto natural deseado en un rendimiento del 90% después de la purificación del crudo de reacción mediante columna cromatográfica (**Esquema 39**).



Esquema 39. Síntesis del estreptindol **20** a partir del BIM **12**.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Todos los productos obtenidos se caracterizaron por RMN de una y dos dimensiones, IR y espectrometría de masa. A manera de ejemplo a continuación se muestra la RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **20**.

En la Figura 16 se muestra el espectro de RMN de ^1H para **20**, donde se observan las señales características para los NH en 7.97 ppm, en 7.67 ppm se encuentra una señal doble con $J = 7.9$ Hz asignada al H-7, en 7.35 ppm se localiza una señal doble con integral para dos protones y con $J = 8.1$ Hz asignada para al H-4, en 7.22 ppm se observa una señal doble de doble de doble con integral para dos hidrógenos y $J = 7.8, 7.0, 0.9$ Hz asignada a H-5, en 7.11 ppm se localiza una señal doble de doble de doble que integra para 2 hidrógenos con $J = 7.9, 7.1, 1.0$ Hz, asignada a H-6. La señal simple ancha en 6.93 ppm se asignó a H-2 mientras que las señales a menor frecuencia, 4.99 ppm y 4.77 ppm observadas como una triple y una doble con $J = 7.1$ se asignaron a los H-8 e H-9 respectivamente. La señal simple en 2.01 ppm corresponde a los hidrógenos del grupo metilo del acetilo.

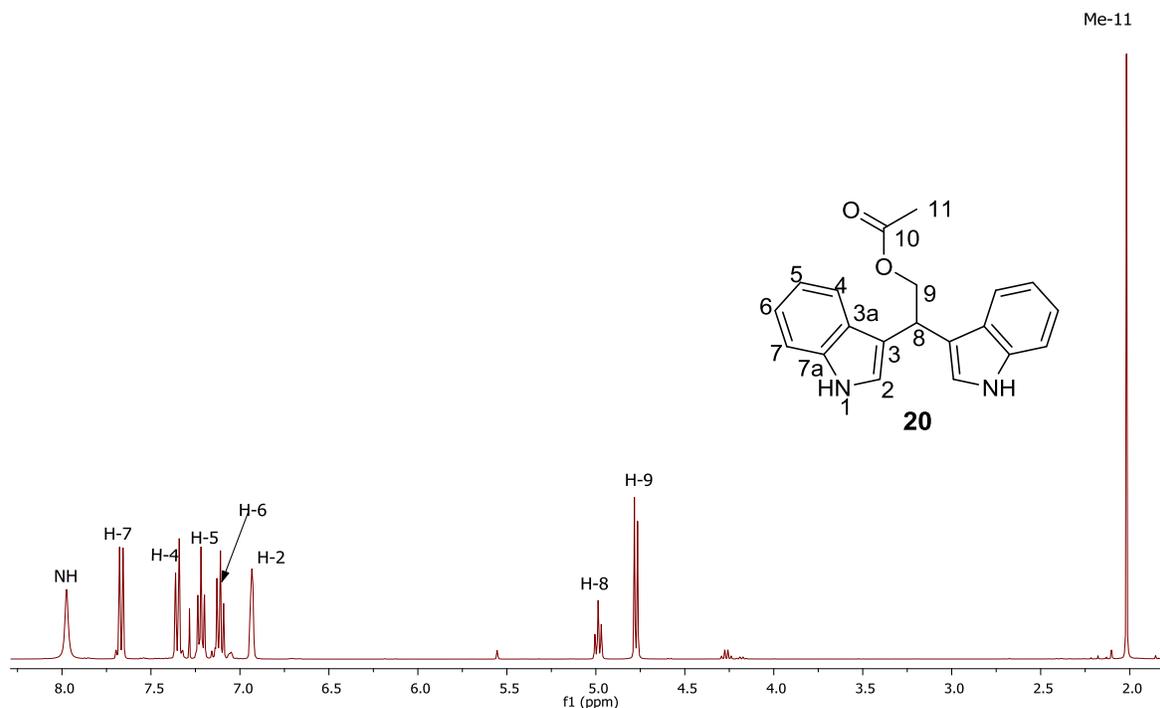


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **20** a 400 MHz en CDCl_3 .

En el espectro de ^{13}C (Figura 17) del compuesto **20** muestra en 171.4 ppm la señal del grupo carbonilo del acetilo, el C-8 característico de los BIMs apareció en 33.5 ppm, mientras que el carbono base de oxígeno C-9 se observa en 67.4 ppm y el carbono del

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

metilo del grupo acetilo se observa en 21.2 ppm. Los carbonos metínicos del fragmento indol se asignaron con ayuda del experimento HSQC en 122.2 ppm, 122.0 ppm, 119.5 ppm, 119.3 ppm y 111.2 ppm a los carbonos C-2, C-5, C-7, C-6 y C-4 respectivamente; las señales observadas en 136.4 ppm, 126.8 ppm, y 116.2 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-7a, C-3a y C-3 respectivamente.

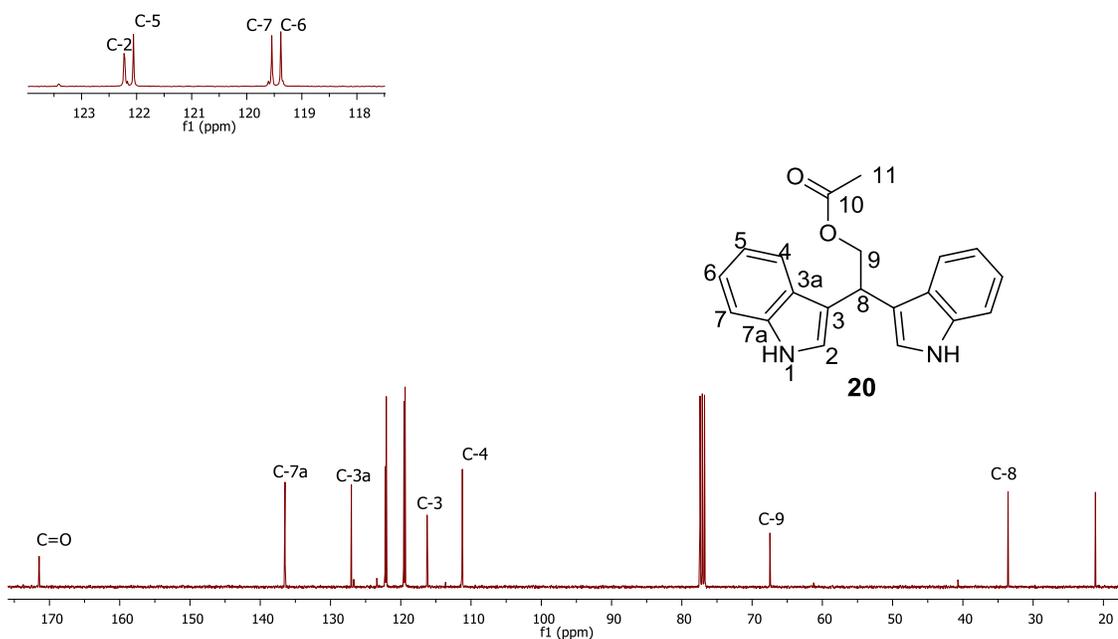


Figura 17. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **20** a 100 MHz en CDCl₃.

El espectro de masa para el compuesto **20** mostró el ion de [M]⁺ $m/z = 302.12$ y en el espectro de infrarrojo se observaron las bandas de estiramiento del grupo (NH) en 3408 cm⁻¹ y 1727 cm⁻¹ para el (C=O).

Adicionalmente, la estructura de los productos **17-19** se confirmó mediante el análisis por difracción de Rayos-X de monocristal. Los datos cristalinos se describen a continuación.

El compuesto **17**, cristalizó en un sistema monoclinico con un grupo espacial P2₁/c, mostrando los siguientes parámetros de celda unitaria, $a = 12.7295 (4) \text{ \AA}$, $b = 19.5369 (8) \text{ \AA}$, $c = 15.8936 (6) \text{ \AA}$ y ángulo $\beta = 91$. En la estructura del diagrama ORTEP se observa que cocrystalizó con una molécula de etanol en la celda unitaria; los parámetros obtenidos mediante el análisis por difracción de rayos-X se muestran en la Tabla 17 del apéndice de rayos-X.

En el diagrama ORTEP (Figura 18) para este compuesto se observa que la molécula de etanol se encuentra ligeramente desordenada. Por otro lado el empaquetamiento cristalino (Figura 19) revela que existen interacciones intermoleculares entre los átomos etiquetadas como; O(1)⋯N(1) con una distancia de 2.98 Å y N(1)⋯H(1) de 1.88 Å.

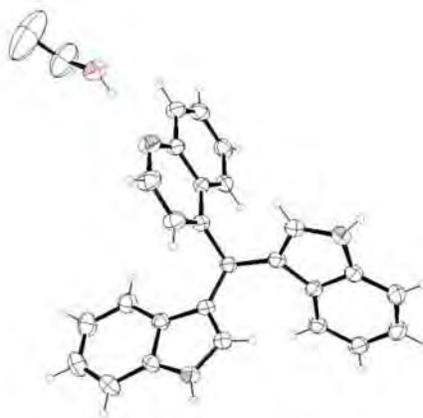


Figura 18. Diagrama ORTEP del compuesto 17.

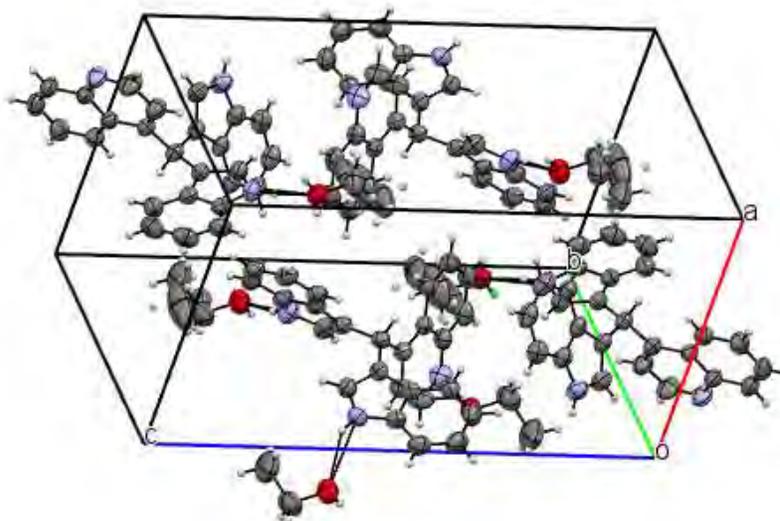


Figura 19. Empaquetamiento estructural del compuesto 17.

El compuesto **18**, cristalizó en un sistema monoclinico con un grupo espacial $I2/a$, mostrando los siguientes parámetros de celda unitaria, $a = 8.4264 (2) \text{ \AA}$, $b = 5.7619 (15) \text{ \AA}$, $c = 26.0915 (7) \text{ \AA}$ y ángulo $\beta = 91$. En la figura 20, se muestra el diagrama ORTEP del compuesto **18**.

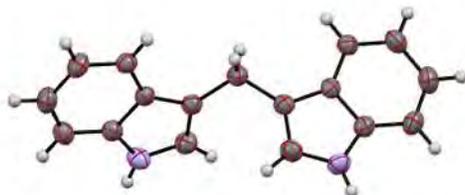


Figura 20. Diagrama ORTEP del compuesto **18**.

El análisis del empaquetamiento de la red cristalina de **18** en estado sólido, permite observar que las moléculas presentan interacciones intermoleculares de tipo $C-H \cdots \pi$ con distancias menores a 3 \AA , etiquetadas como $C(1)_H(1) \cdots C(3)$ con una distancia de 2.85 \AA , $C(1)_H(1) \cdots C(4)$ a 2.57 \AA , $C(1)_H(1) \cdots C(15)$ de 2.57 \AA y $C(1)_H(1) \cdots C(18)$ en 2.86 \AA (Figura 21).

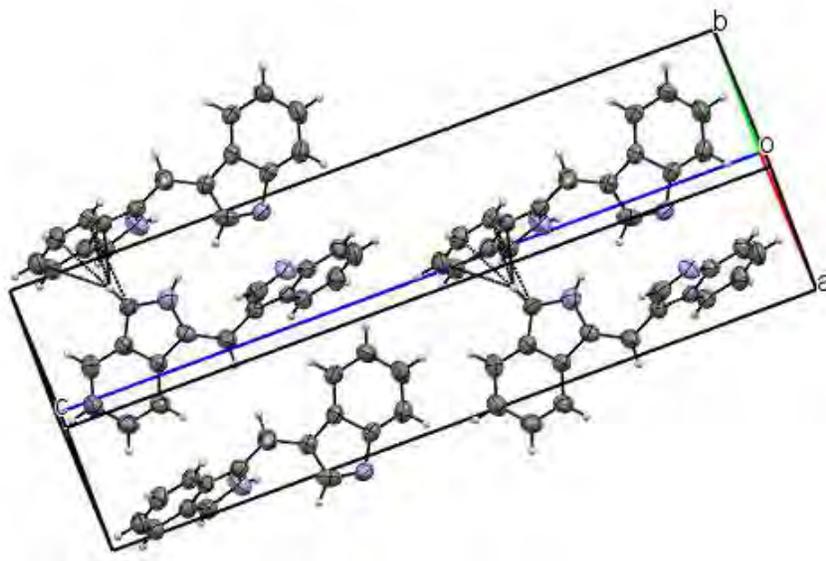


Figura 21. Empaquetamiento estructural del compuesto **18**.

El compuesto **19**, cristalizó en un sistema monoclinico con un grupo espacial $P2_1/c$, mostrando los siguientes parámetros de celda unitaria, $a = 12.7295 (4) \text{ \AA}$, $b = 19.5369 (8) \text{ \AA}$, $c = 15.8936 (6) \text{ \AA}$ y ángulo $\beta = 91$. En la figura 22, se muestra el diagrama ORTEP del compuesto **19** en la que se observa que cristalizó con dos moléculas por celda unitaria.



Figura 22. Diagrama ORTEP del compuesto **19**.

El análisis del empaquetamiento de la red cristalina en estado sólido, permite observar que las moléculas presentan interacciones no convencionales de tipo C-H \cdots π con distancias menores a 3 \AA , etiquetados como N(6)-H(6)...C(3) con una distancia de 2.88 \AA , N(6)-H(6)...C(4) a 2.75 \AA , N(6)-H(6)...C(5) a 2.57 \AA , N(6)-H(6)...C(6) en 2.56 \AA , N(6)-H(6)...C(7) en 2.73 \AA y N(6)-H(6)...C(8) en 2.88 \AA (Figura 23). Todas las interacciones son menores a la suma de los de los radios de Van der Waals.

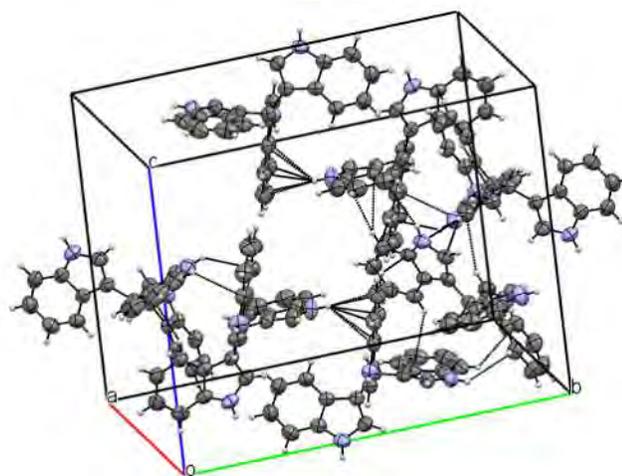


Figura 23. Empaquetamiento estructural del compuesto **19**.

7. CONCLUSIONES

Fue posible establecer una metodología eficiente para la preparación de tioureas y ureas **1-4** mediante la reacción de diferentes amino piridinas en presencia de fenilisotiocianato o fenilsocianato.

La aplicación de las ureas **1-4** como organocatalizadores se demostró en la reacción de tipo Friedel-Crafts del indol con diferentes sustratos carbonílicos vía calentamiento convencional y mediante el uso de microondas.

Los resultados obtenidos con el método de calentamiento convencional ponen de manifiesto que las tioureas **1** y **2** catalizan la reacción favoreciendo la obtención de los BIMs **5-11** en mejores rendimientos en comparación con los organocatalizadores **3** y **4** lo cual se justificó debido a la mayor acidez de las tioureas, en comparación con las ureas y por el fenómeno de autoasociación que presentan estas últimas.

El fenómeno de autoasociación para el caso de la urea **4** se demostró mediante el análisis por difracción de rayos-X de las interacciones intermoleculares por puente de hidrógeno O1...H5 y O1...H 6 con una distancia intermolecular de 2.134 y 2.124 Å menores a la suma de los radios de Van der Waals.

El método de microondas mostró ser eficiente para el uso de la urea **3**, específicamente en la síntesis de los BIMs **8** y **10** los cuales fueron obtenidos en rendimientos del 85%. Adicionalmente con el uso de este método se estableció una buena metodología para la obtención del BIM **12** el cual es un precursor importante en la síntesis del producto natural estreptindol (**20**). Los tiempos de reacción para la obtención de BIMs disminuyen significativamente de 5 a 10 minutos en MO comparados con el calentamiento tradicional; además de favorecer la síntesis de estos productos sin el uso de disolvente.

La síntesis de los compuestos **14** y **15** permitió demostrar la tolerancia del uso de MO en la obtención de BIMs, conteniendo grupos terminales sensibles de tipo alquino y sililados.

La síntesis se llevó a cabo de los productos naturales BIMs **16-20** en rendimientos moderados y para el caso de los compuestos **17-19** el análisis estructural se confirmó mediante difracción de Rayos-X de monocristal.

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C , y los experimentos en dos dimensiones (COSY, HMBC, HSQC y/o HETCOR); IR y espectrometría de masa.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1. Instrumentación y reactivos

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR- Perkin-Elmer System en película de KBr y en un espectrómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS10 empleando la técnica ATR. Los datos se expresan en números de onda (ν cm⁻¹) para los máximos principales de absorción.

Los espectros de masa (EM) fueron obtenidos a 70 eV en un espectrómetro Thermo Scientific trace 1300-ISQ para masa de baja resolución.

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

Las estructuras de Rayos-X se determinaron en un difractómetro Gemini de Agilent, con detector Atlas usando radiación de cobre, Cu K α ($\lambda = 1.54184$).

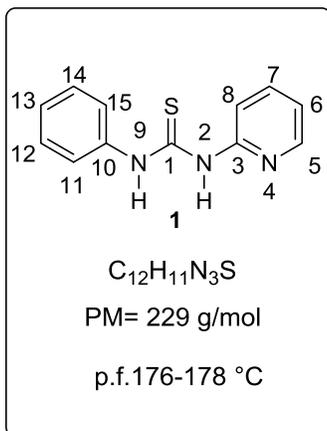
Los experimentos en microondas se llevaron a cabo utilizando un equipo CEM-Discover mono modal que opera a una frecuencia de 2.45 GHz.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Büchi Melting Point B-540 utilizando tubos capilares abiertos.

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

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasmas (4 cm x 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).

8.2. Síntesis de *N*-fenil-*N'*-(2-piridinil)tiourea (**1**)



En un matraz de balón de 25 mL provisto de agitación magnética, se adicionaron 300 mg (3.187 mmol) de la 2-amino piridina (**84**), 10 mL de CH_2Cl_2 y 430.85 mg (3.187 mmol) de fenilisotiocianato (**85**), la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 24 h. Al término de la reacción la tiourea **1** se purificó por recristalización con CH_2Cl_2 , los cristales obtenidos se lavaron con la mínima cantidad de metanol, obteniendo 725 mg del producto **1** en 99% de rendimiento.

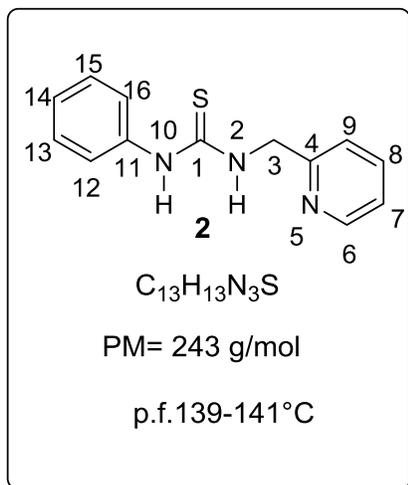
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 13.70 (1H, ancha, H-9), 9.17 (1H, ancha, H-2), 8.23 (1H, dd, $J= 5.5, 1.1$ Hz, H-5), 7.67 (2H, dd, $J= 7.9, 2.3$ Hz, H-11, 15), 7.63 (1H, d, $J=1.9$ Hz, H-7), 7.43 (2H, t, $J= 7.9$ Hz, H-12, H-14), 7.27 (1H, m, H-13), 7.00 (1H, ddd, $J= 7.3, 5.1, 0.8$ Hz, H-6), 6.92 (1H, d, $J= 8.3$, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 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).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 3172 (NH), 3037 (C-H), 1594 (C=C), 1547 (NH), 1188 (C=S).

EMIE (70eV) m/z : $[M-1]^+$ 228.17 (10), 227.14 (56), 78.03 (100), 77.05 (20).

8.3. Síntesis de *N*-fenil-*N'*-(2-piridilmetil)tiourea (**2**)



En un matraz de balón de 25 mL provisto de agitación magnética y protegido de la luz con papel aluminio, se adicionaron 300 mg (2.767 mmol) de la 2- picolilamina (**86**), 10 mL de CH_2Cl_2 y 374.14 mg (2.767 mmol) de fenilisotiocianato (**85**); la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética aislada de la luz durante 24 h, tiempo en el que se observó la completa desaparición de la materia prima por placa cromatográfica. La tiourea **2** se purificó por recristalización con CH_2Cl_2 y los cristales obtenidos se lavaron con la mínima cantidad de metanol, obteniendo 550

mg del producto **2** en 84% de rendimiento.

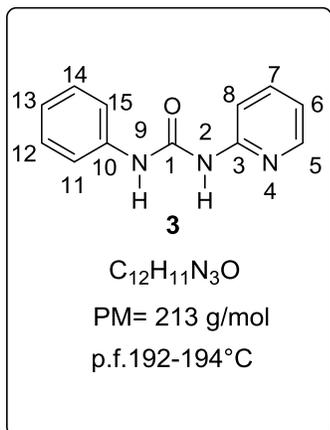
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.87 (1H, ancha, H-2), 8.39 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-6), 7.90 (1H, ancha, H-10), 7.67 (1H, td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, H-8), 7.40 (2H, dd, $J = 11.0, 4.5$ Hz, H-12, H-16), 7.30 (3H, dd, $J = 11.3, 6.7$ Hz, H-13, H-15, H-14), 7.24 (1H, t, $J=7.3$ Hz, H-9), 7.16 (1H, t, $J = 7.3, 5.1$ Hz, H-7), 4.94 (2H, s, H-3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 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).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 3334 (NH), 3165 (NH), 2989 (C-H), 1590 (C=C), 1184 (C=S).

EMIE (70eV) m/z : 242.17 $[M-1]^+$ (10), 227.14 (56), 78.03 (100), 77.05 (20).

8.4. Síntesis de *N*-fenil-*N'*-(2-piridinil)urea (**3**)



En un matraz de balón de 25 mL provisto de agitación magnética, se adicionaron 300 mg (3.187 mmol) de la 2-amino piridina (**84**), 10 mL de CH_2Cl_2 y 378.63 mg (3.187 mmol) de fenilisocianato (**87**), esta solución se mantuvo en agitación durante 4h. Posteriormente la urea **3** se purificó mediante precipitación, por evaporación del disolvente, obteniendo un sólido blanco el cual se lavó con metanol. Finalmente se obtuvieron 810 mg del producto **3** en 98% de rendimiento.

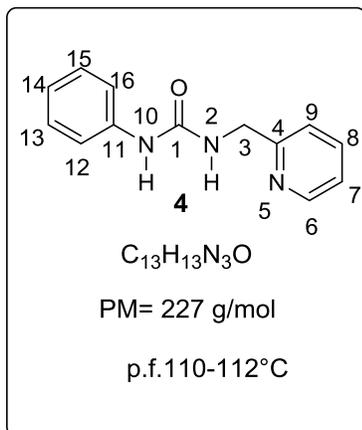
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11.82 (1H, ancha, H-2), 9.30 (1H, ancha, H-9), 8.26 (1H, dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz, H-5), 7.67 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-7), 7.64 (2H, dd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, H-11, H-15), 7.36 (2H, ddd, $J = 7.5, 5.5, 2.8$ Hz, H-12, H-14), 7.10 (1H, dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, H-13), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$, H-8), 6.93 (1H, ddd, $J = 7.2, 5.1, 0.7$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 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).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 3214 (NH), 2979 (C-H), 1886 (C=O), 1597 (C=C).

EMIE (70eV) m/z : 212.12 [$M-1$] $^+$ (10), 119.06 (8), 93.05 (100), 77.02 (14).

8.5. Síntesis de *N*-fenil-*N'*-(2-piridilmetil)urea (**4**)



En un matraz de balón de 25 mL provisto de agitación magnética, se adicionaron 300 mg (2.767 mmol) de la 2-picolilamina (**84**), 10 mL de CH_2Cl_2 y 329.60 mg (2.767 mmol) de fenilisocianato (**87**), enseguida la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La purificación del crudo se llevó a cabo mediante cromatografía en columna, utilizando como fase móvil una mezcla AcOEt/Acetona (9:1) fueron obtenidos 628 mg de la urea **4** en 99 % de rendimiento.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.46 (1H, d, H-6), 7.91 (1H, ancha, H-10), 7.62 (1H, td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, H-8), 7.28 (3H, dd, $J = 12.7, 5.9$ Hz, H-9, H-12, H-16), 7.22 (2H, dd, $J = 10.6, 5.2$ Hz, H-13, H-15), 7.15 (1H, dd, $J = 7.1, 5.3$ Hz, H-7), 6.99 (1H, dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz H-14), 6.55 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, H-2), 4.52 (2H, d, $J = 5.6$ Hz, H-3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 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).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 3329 (NH), 3289 (NH), 3022 (C-H), 1627 (C=O), 1593 (C=C).

EMIE (70eV) m/z : 227.12 [M] $^+$ (6), 135.05 (50), 93.04 (100), 92.04 (70), 78.02 (24).

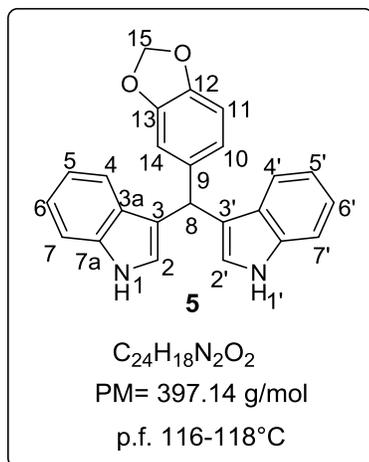
8.6. Procedimiento general para la obtención de los bis(indolil)metanos mediante calentamiento convencional.

MÉTODO A; En un matraz balón de 10mL provisto de agitación magnética, se adicionaron 0.5mL de 1,2-DCE, 100 mg de indol (**29**) (2 equivalentes), 1 equivalente del sustrato carbonílico correspondiente y 20%mol del organocatalizador (**1-4**), la reacción se llevó a cabo a 60 °C durante un periodo de 6 a 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 hexano y/o AcOEt obteniendo los bis(indolil)metanos correspondientes.

8.7. Procedimiento general para la obtención de los bis(indolil)metanos utilizando irradiación por microondas.

MÉTODO B; En un tubo sellado provisto de una barra de agitación magnética se colocaron 100 mg de indol (**29**) (2 equivalentes) y 1 equivalente del sustrato carbonílico, posteriormente se adicionó el organocatalizador **1-4** en 10%mol. Enseguida la reacción se llevó a cabo en microondas a 150 °C, con 100W de potencia durante un periodo de 5 minutos para el caso de las tioureas **1, 2** y durante 10 minutos en presencia de las ureas **3** y **4**. Una vez concluido el tiempo de reacción el crudo se extrajo del tubo de reacción con AcOEt y/o CH₂Cl₂ para ser impregnado en sílica gel y llevarlo a su purificación por cromatografía en columna; utilizando como fase móvil diferentes mezclas de hexano y/o AcOEt obteniendo los bis(indolil)metanos respectivos

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



MÉTODO A; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 64 mg (1 equivalente) de piperonal (**77**), el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el compuesto **5** en forma de sólido rojo en un rendimiento del 10 al 50% según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas de resultados 2-5)

MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 64 mg (1 equivalente) de piperonal (**77**), el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo **5** en forma de un sólido rojo en rendimientos del 16 al 40% según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

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

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

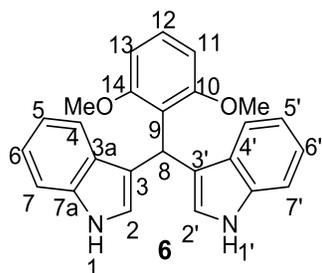
IR ν_{max}cm⁻¹(ATR): 3405 (NH), 3052(C-H), 1455(C=C), 1337(C-O).

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

8.9. Síntesis del 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3-dimetoxibenceno (6)

MÉTODO A; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 70 mg (1 equivalente) de 2, 6-dimetoxibenzaldehído (**78**), una vez concluida la reacción, el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto **6** como un sólido cristalino rosa en rendimientos del 18 al 50% según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas de resultados 2-5)

MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 70 mg (1 equivalente) del 2,6-dimetoxibenzaldehído (**78**), el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto como un sólido cristalino rosa en rendimientos del 10 al 36% según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)



$C_{25}H_{22}N_2O_2$

PM= 382.117 g/mol

p.f. 112-114 °C

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.87 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.43 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-4, H-4'), 7.32 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H-7, H-7'), 7.16 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-12), 7.13 (2H, ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.5$ Hz, H-6, H6'), 6.98 (2H, ddd, $J = 7.1, 7.9, 0.9$ Hz, H-5, H-5'), 6.93 (2H, dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, H-2, H-2'), 6.64 (1H, s, H-8), 6.61 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-11, H-13), 3.67 (1H, ancha, OMe-10, OMe-14).

La RMN de ^{13}C se determinó en acetona, debido a que en cloroformo la muestra es poco soluble, por lo tanto se anexan los dos experimentos.

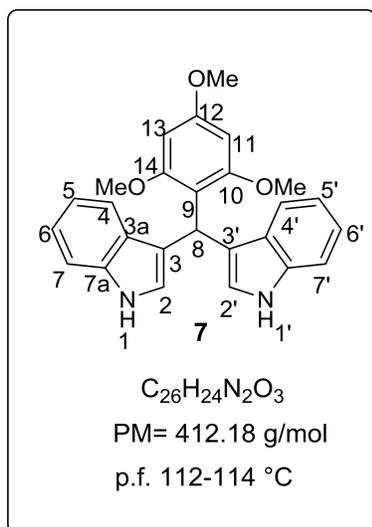
RMN ^{13}C (100 MHz, Acetona- d_6) δ ppm: 159.5 (C-10, 14), 137.4, (C-7a), 128.7 (C-3a), 128.1 (C-12), 124.7 (C-2), 124.5 (C-3), 121.3 (C-6), 119.9 (C-4), 118.8 (C-5), 118.5 (C-9), 111.7 (C-7), 105.7 (C-11, 13), 56.0 (MeO-10', MeO-14'), 28.5 (C-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 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).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 3408.34 (NH), 2937.37 (CH), 1589.21 (C=C), 1241.86 (C-O).

EMIE (70eV) m/z : $[M]^+$ 382 (2), 117.07 (100), 90.08 (50).

8.10. Síntesis del 2-(bis(3-indolil)metil)-1,3,5-trimetoxibenceno (7)



MÉTODO A; se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (29) y 83 mg (1 equivalente) de 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (79), posteriormente el crudo de reacción se purificó utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (7:3), obteniendo el producto 7 como un sólido rosa en rendimientos del 10 al 34%, según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas de resultados 2-5)

MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (29) y 83 mg (1 equivalente) del 2, 4, 6-trimetoxibenzaldehído (79), el crudo de reacción se purificó utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (7:3), obteniendo el producto 7 como un sólido rosa. En rendimientos del 11 al 38% según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

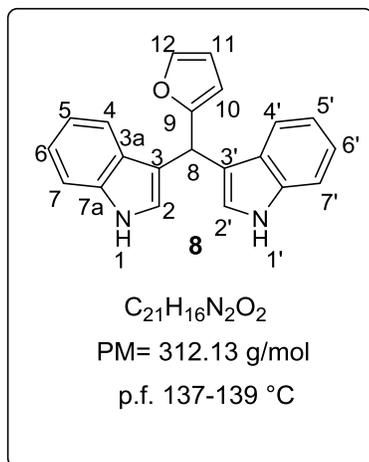
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.86 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.42 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, H-4, H-4'), 7.31 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-7, H-7'), 7.11 (2H, ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, H-6, H-6'), 6.97 (2H, ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, H-5, 5'), 6.89 (2H, dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, H-2, H-2'), 6.50 (1H, s, H-8)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

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 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-9', 14'), 55.2 (MeO-12'), 28.3 (C-8).

IR *v*_{max}cm⁻¹(ATR): 3402.45 (NH), 2928.54 (CH), 1603.92 (C=C), 1221.26 (C-O).

EMIE (70eV) *m/z*: [M]⁺ 412 (2), 117.07 (100), 90.09 (50).

8.11. Síntesis del 2-(bis(3-indolil)metil)furano (**8**)



MÉTODO A; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 0.035 mL (1 equivalente) de furfural (**80**), el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto como un sólido rojo en rendimientos del 20 al 64%, según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas de resultados 2-5)

MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 0.035 mL (1 equivalente) de furfural (**80**), el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto **8** como un sólido rojo en rendimientos del 16 al 85%, según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

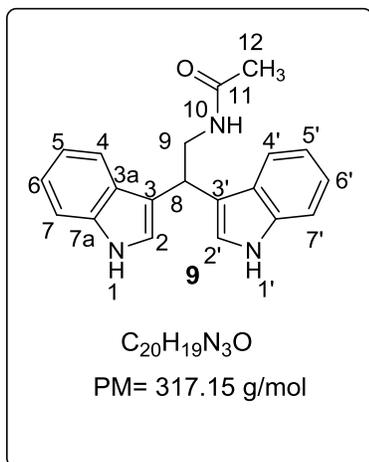
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.98 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.48 (2H, dd, $J = 7.9$, 0.7 Hz, H-4, 4'), 7.37 (2H, dd, $J = 8.1$, 0.8 Hz, H-7, H-7'), 7.36 (1H, dd, $J = 2.1$, 1.0 Hz, H-12) 7.17 (2H, ddd, $J = 8.2$, 7.1, 1.1 Hz, H-6, H-6'), 7.04 (2H, ddd, $J = 8.0$, 7.1, 1.0 Hz, H-5, H-5'), 6.89 (2H, dd, $J = 2.4$, 0.8 Hz, H-2, 2'), 6.30 (1H, dd, $J = 3.2$, 1.9 Hz, H-11), 6.06 (1H, dt, $J = 3.1$, 0.8 Hz, H-10), 5.95 (1H, s, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 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).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 3402.45 (NH), 2913.82 (CH), 1615(C=C), 1336.06 (C-O).

EMIE (70eV) m/z : $[M]^+$ 312.08 (6), 197.09 (9), 117.09 (100), 90.09 (80).

8.12. Síntesis del *N*-(2,2-bis(3-indolil)etil)acetamida (**9**)



MÉTODO A; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 62 mg (1 equivalente) de la acetamida (**81**) preparada conforme a la literatura,⁷⁰ el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt obteniendo el producto **9** como un aceite amarillo en rendimientos del 11 al 32%, según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas de resultados 2-5)

MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 62 mg (1 equivalente) de la acetamida (**81**) preparada conforme a la literatura,⁷⁰ el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente AcOEt, obteniendo el producto deseado en forma de aceite amarillo en rendimientos del 11 al 43%, según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

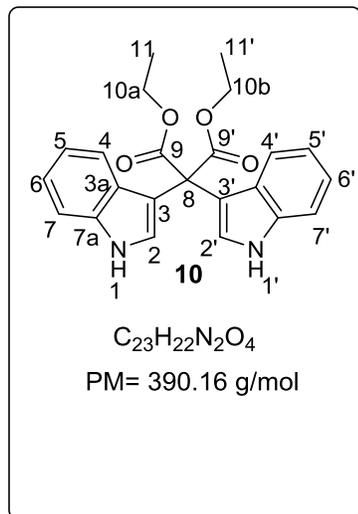
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.22 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.57 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-4, H-4'), 7.32 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-7, 7'), 7.21 (2H, ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, H-6, H-6'), 7.08 (2H, ddd, *J* = 8.0, 7.0, 0.9 Hz, H-5, H-5'), 6.91 (2H, d, *J* = 2.3 Hz, H-2, H-2'), 5.62 (2H, ancha, H-10),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

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 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).

IR ν_{\max} cm⁻¹(ATR): 3408.34 (NH), 2928.54 (C-H), 1727.56 (C=O), 1651.02 (NH) 1533.28 (C=C).

EMIE (70eV) *m/z*: [M]⁺ 317 (2), 207.03 (20), 83.96 (84), 48.95 (100).

8.13. Síntesis del 2,2-bis(3-indolil)malonato de dietilo (10)



MÉTODO A; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 0.083 mL (1 equivalente) de cetomalonato de dietilo (**82**), el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (8:2), obteniendo el producto **10** como una miel café en rendimientos del 25 al 64%, según el catalizador utilizado. (Ver tablas de resultados 2-5)

MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 0.083 mL (1 equivalente) de cetomalonato de dietilo (**82**), el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (8:2), obteniendo el producto **10** como una miel café en rendimientos del 36 al 85%, según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

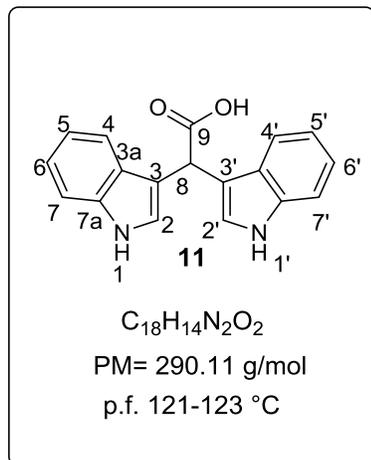
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.27 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.71 (2H, dd, *J* = 8.0, 0.6 Hz, H-4, H-4'), 7.38 (2H, d, *J* = 2.6 Hz, H-2, 2'), 7.29 (2H, dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, H-7, 7'), 7.17 (2H, ddd, *J* = 7.7, 6.9, 1.2 Hz, H-6, 6'), 7.11 (2H, ddd, *J* = 7.6, 7.0, 1.1 Hz, H-5, H-5'), 4.30 (4H, m, H-10a, H-10b), 1.27 (6H, t, *J* = 7.1, Me-11, 11').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 170.14 (C=O), 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').

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 3431.89 (NH), 2987.41 (C-H), 1748.16 (C=O), 1465.48 (C=C), 1238.92 (C-O).

EMIE (70eV) *m/z*: [M]⁺ 390 (1), 275.08 (20), 244.03 (8), 202.05 (100).

8.14. Síntesis del ácido 2,2-bis(3-indolil)acético acético (**11**)



MÉTODO A; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 38 mg (1 equivalente) de ácido glioxílico (**83**), posteriormente el crudo de reacción se purificó utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (5:5) obteniendo el producto **11** como un sólido rojo en rendimientos del 21 al 50%, según el organocatalizador utilizado. (Ver tablas de resultados 2-5)

MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 38 mg (1 equivalente) de ácido glioxílico (**83**), el crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (5:5) obteniendo el producto **11** como un sólido rojo en rendimiento del 12 al 35%. (Ver esquema 34)

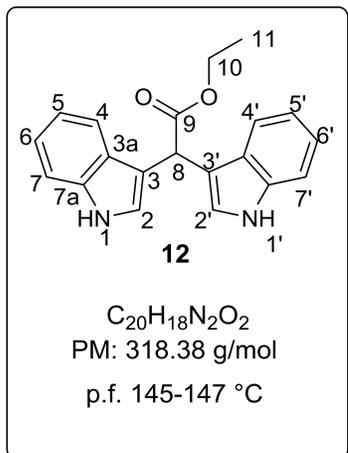
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10.05 (1H, s, OH) 8.05 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.63 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-4, 4'), 7.35 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H-7, 7'), 7.19 (2H, ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.1$ Hz, H-6, H-6'), 7.12 (2H, d, $J = 2.1$ Hz, H-2, H-2'), 7.09 (2H, ddd, H-5, $J = 8.3, 7.1, 1.0$ Hz), 5.53 (1H, s, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 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).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 3396.57 (NH), 2887.33 (C-H), 1621.59 (C=O), 1462.63 (C=C)

EMIE (70eV) m/z : $[M-1]^+$ 289 (2), 244.01 (8), 109.12 (60), 55.09 (100).

8.15. Síntesis del 2,2-bis(3-indolil)acetato de etilo (**12**)



MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 0.080 mL (1 equivalente) de glioxilato de etilo (**88**), el crudo de reacción se purificó utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (8:2), obteniendo el producto **12** en forma de sólido rojo en rendimiento del 60 al 65%, según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

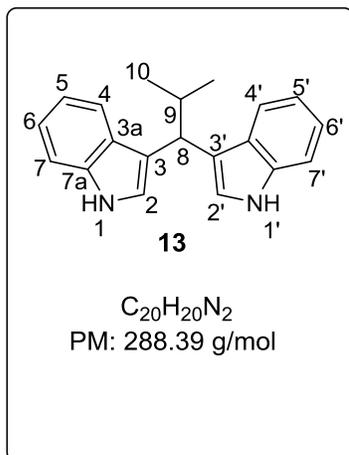
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.07 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.65 (2H, dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, H-4, H-4'), 7.30 (2H, dd, *J* = 8.1, 0.7 Hz, H-7, H-7'), 7.18 (2H, ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, H-6, H-6'), 7.10 (2H, ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, H-5, 5'), 6.99 (2H, ancha, H-2, H-2') 5.49 (1H, s, H-8), 4.23 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, H-10), 1.27 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, Me-11).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 173.44 (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).

IR ν_{max}cm⁻¹(KBr): 3405.40 (NH), 2981.52 (C-H), 1721.67 (C=O), 1618.64 (C=C), 1244.81 (C-O)

EMIE (70eV) m/z: [M]⁺ 318.11 (20), 245.09 (100), 218.11 (18), 121.64 (21).

8.16. Síntesis del 2-metil-1,1-bis(3-indolil)propano (13)



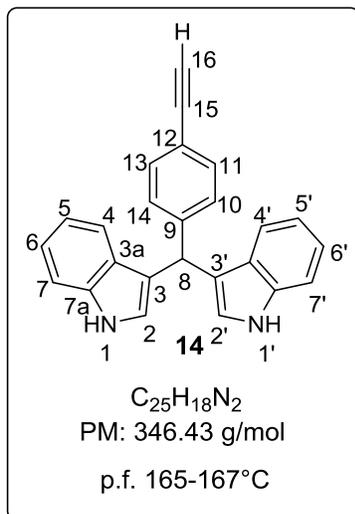
MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 0.038mL (1 equivalente) de isobutiraldehído (**89**), posteriormente el crudo de reacción se purificó utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto **13** como un aceite color amarillo, en rendimientos del 20 al 64%, según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.86 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.68 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, H-4, H-4'), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H-7, H-7'), 7.14 (2H, ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, H-6, H-6'), 7.10 (2H, d, $J = 2.1$ Hz, H-2, 2'), 7.07 (2H, ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, H-5, 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).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 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).

IR $\nu_{max}cm^{-1}(KBr)$: 3414.23 (NH), 2955.03 (C-H), 1621.59 (C=C).

EMIE (70eV) m/z : $[M]^+$ 288.14 (10), 245.11 (16), 172.14 (100), 117.08 (40).

8.17. Síntesis del 1-(4-etinilfenil)-1,1-bis(3-indolil)metano (**14**)

MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 56 mg (1 equivalente) de 4-etinilbenzaldehído (**90**), el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto **14** como un sólido rojo en rendimientos del 37 al 66%, según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

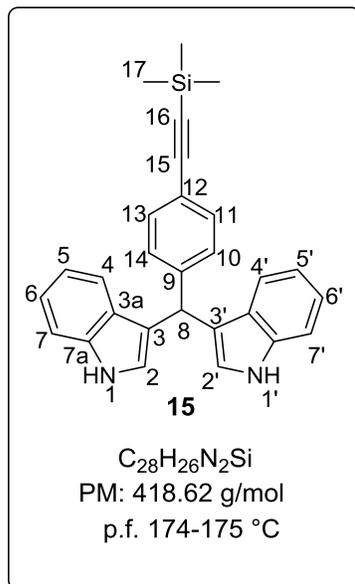
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.93 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-11, H-13), 7.37 (2H, dd, $J = 4.5, 0.5$ Hz, H-4, H-4'), 7.35 (2H, dd, $J = 4.3, 0.7$ Hz, H-7, H-7'), 7.30 (2H, d, $J = 8.2$, H-10, H-14), 7.18 (2H, ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.0$ Hz, H-6, H-6'), 7.02 (2H, ddd, $J = 7.9, 7.1, 1.0$ Hz, H-5, H-5'), 6.63 (2H, ancha, H-2, H-2'), 5.88 (1H, s, H-8), 3.04 (1H, s, H-16).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 145.2 (C-9), 136.8 (C-7a), 132.3 (C-11, 13), 128.9 (C-10, 14), 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-16), 76.8 (C-15), 40.2 (C-8).

IR $\nu_{max}cm^{-1}(KBr)$: 3420.11 (NH), 2922.65 (C-H), 2157 (C \equiv C), 1624.53 (C=C).

EMIE (70eV) m/z : $[M]^+$ 346 (94), 245.10 (100), 228.08 (50), 117.09 (10).

8.18. Síntesis del 3,3'-((4-((trimetilsilil)etnil)fenil)metileno)bis(1*H*-indol) (15)



MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 86 mg (1 equivalente) de 4-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído (**91**), el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto **15** en forma de sólido rojo en rendimientos del 40 al 75 %, según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

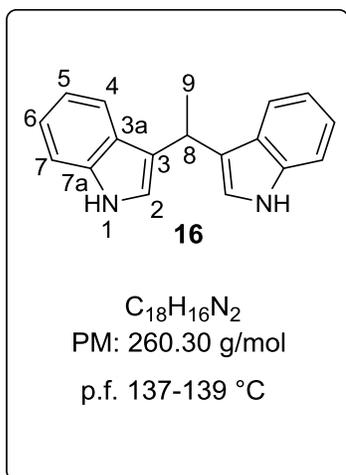
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7.81 (2H, ancha, H-1), 7.42 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-11, H-13), 7.37 (4H, d, *J* = 8.9 Hz, H-4, H-4', H-7, H-7'), 7.30 (2H, d, *J* = 8.2, H-10, H-14), 7.20 (2H, ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, H-6, H-6'), 7.02 (2H, ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, H-5, 5'), 6.63 (2H, d, *J* = 1.3 Hz, H-2, H-2'), 5.89 (1H, s, H-8), 0.27 (9H, s, Me-17).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 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).

IR ν_{max}cm⁻¹(KBr): 3411.28 (NH), 2925.59 (C-H), 2154.37 (C≡C), 1621.59 (C=C).

EMIE (70eV) m/z: [M]⁺ 418.16 (100), 245.09 (100), 201.21 (50), 117.04 (18).

8.19. Síntesis del 1,1-bis(3-indolil)etano (16)



MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 0.024 mL (1 equivalente) de acetaldehído (**92**), el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto **16** como un sólido café en rendimientos del 20 al 45%, según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

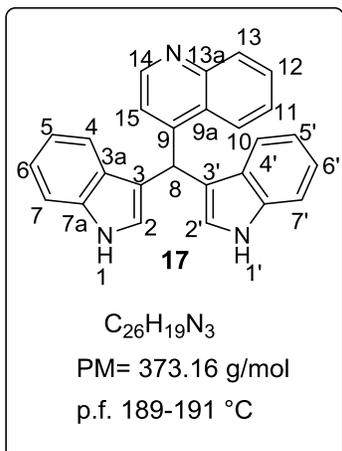
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7.92 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.59 (2H, dd, $J = 8.0$, 1.2 Hz, H-4, H-4'), 7.35 (2H, dd, $J = 8.1$, 1.0 Hz, H-7, H-7'), 7.18 (2H, ddd, $J = 8.1$, 7.0, 1.2 Hz, H-6, H-6'), 7.06 (2H, ddd, $J = 8.1$, 7.0, 1.1 Hz, H-5, H-5'), 6.92 (2H, dd, $J = 2.4$, 1.0 Hz, H-2, H-2'), 4.69 (1H, c, $J = 7.1$ Hz, H-8), 1.82 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 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).

IR $\nu_{max}cm^{-1}(KBr)$: 3431.89 (NH), 2922.65 (C-H), 1639.25 (C=C).

EMIE (70eV) m/z : $[M]^+$ 260.15 (50), 245.13 (100), 118.10 (18), 121.06 (40).

8.20. Síntesis del 4-(bis(3-indolil)metil)quinolina (17)



MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 66 mg (1 equivalente) de 4-quinolincarboxaldehído (**93**), el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (7:3), obteniendo el producto **17** como un sólido cristalino rojo en rendimiento del 15 al 35%, según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

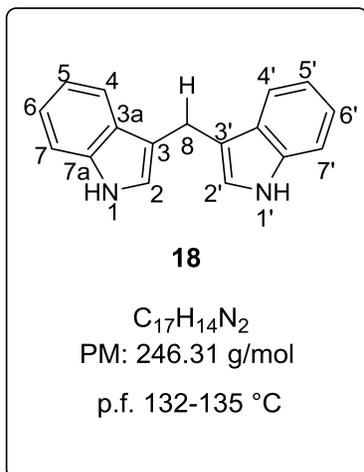
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 8.76 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, H-14), 8.23 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-13), 8.19 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-10), 8.10 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.72 (1H, ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.2$ Hz, H-12), 7.48 (1H, ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, H-11) 7.40 (4H, t, $J = 8.2$ Hz, H-7, H-4), 7.24 (2H, ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, H-5, 5'), 7.22 (1H, d, $J = 4.3$ Hz, H-15) 7.05 (2H, ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz, H-6, 6'), 6.69 (1H, s, H-8), 6.62 (2H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2, H-2').

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 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).

IR $\nu_{max}cm^{-1}$ (ATR): 3387.20 (NH), 2923.71 (C-H), 1620.46 (C=C).

EMIE (70eV) m/z : $[M-1]^+$ 372.39 (5), 281.08 (18) 245.13 (20), 207.06 (25), 57.11 (100).

8.21. Síntesis del 1,1-bis(3-indolil)metano (18)



MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 13 mg (1 equivalente) del formaldehído (**94**), enseguida el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (9:1), obteniendo el producto **18** como un sólido cristalino rojo en rendimiento del 32 al 45%, según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

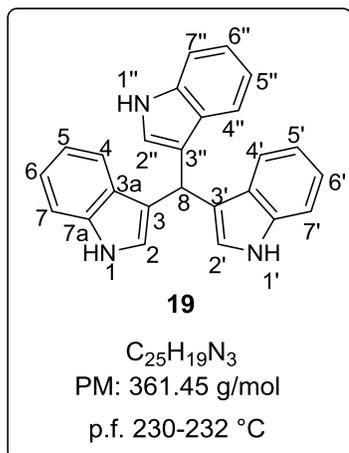
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.85 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.65 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, H-4, H-4'), 7.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-7, H-7'), 7.22 (2H, ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz H-6, H-6'), 7.13 (2H, ddd, $J = 7.9, 7.1, 0.9$ Hz, H-5, 5'), 6.97 (2H, s, H-2), 4.28 (1H, s, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 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).

IR $\nu_{max}cm^{-1}(KBr)$: 3387.20 (NH), 2923.71 (C-H), 1620.46 (C=C).

EMIE (70eV) m/z : $[M]^+$ 266.14 (84), 245.12 (100), 217.10 (20), 121.64 (30).

8.22. Síntesis del 1,1,1-tri(indolil)metano (**19**)

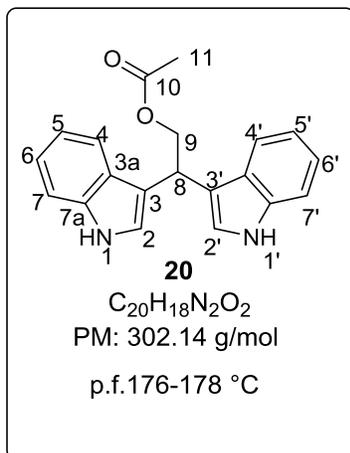


MÉTODO B; Se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**29**) y 61 mg (1 equivalente) de indol-3-carboxialdehído (**95**), el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (8:2), obteniendo el producto **19** como un sólido cristalino naranja en rendimientos del 10 al 33%, según el organocatalizador utilizado. (Ver esquema 34)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.70 (3H, ancha, H-1, H-1', H-1''), 7.51 (3H, d, $J = 8.2$ Hz, H-4, H-4', H-4''), 7.36 (3H, d, $J = 8.2$ Hz, H-7, H-7', H-7''), 7.16 (3H, ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, H-6, H-6', H-6''), 7.00 (3H, ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, H-5, H-5', H-5''), 6.79 (3H, dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, H-2, H-2', H-2''), 6.17 (1H, s, H-8).

IR $\nu_{max}cm^{-1}(KBr)$: 3434.72 (NH), 2922.76 (C-H), 1636.97 (C=C).

EMIE (70eV) m/z: $[M]^+$ ($C_{25}H_{16}N_3$) 358.10 (15), 245.08 (100), 117.03 (30), 89.05 (20).

8.23. Síntesis del acetato de 2,2-bis(3-indolil)etilo (**20**)

En un matraz de balón de 25 mL provisto de agitación magnética se adicionaron 150 mg (0.47 mmol) del BIM (**12**), después se agregaron 10 mL de Et₂O anhidro, la mezcla se enfrió en baño de hielo-sal hasta alcanzar 0°C, se adiciono en pequeñas porciones 8.9 mg (0.47 mmol) de LiAlH₄. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 4 h hasta observar la desaparición de la materia prima por TLC. Concluido el tiempo, la reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se filtró sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró en rotavapor. Posteriormente el crudo de reacción se sometió a una acetilación, utilizando 1mL de anhídrido acético y 0.04 mL de piridina durante 24h. Finalmente la mezcla de reacción se trató con una solución al 10% de HCl y la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ la cual se filtró sobre sulfato de magnesio anhidro, para purificar la reacción mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt (8:2), obteniendo el producto **20** en forma de un sólido rojo en rendimiento del 90%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.97 (2H, ancha, H-1, H-1'), 7.67 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, H-7, H-7'), 7.35 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-4, H-4'), 7.22 (2H, ddd, *J* = 7.8, 7.0, 0.9 Hz, H5, H-5'), 7.11 (2H, ddd, *J* = 7.9, 7.1, 1.0 Hz, H-6, H-6'), 6.93 (1H, s, H-2, H-2'), 4.99 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, H-8), 4.77 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-9), 2.01 (3H, s, Me-11).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 171.4 (C=O), 136.4 (C-7a), 126.8 (C-3a), 122.2 (C-2), 122.0 (C-5), 119.5 (C-7), 119.3 (C-6), 116.2 (C-3), 111.2 (C-4), 67.4 (C-9), 33.5 (C-8), 21.1 (Me-11).

IR ν_{max}cm⁻¹(KBr): 3408.34 (NH), 2916.76 (C-H), 1727.56 (C=O), 1456.75 (C=C), 12427.15 (C-O).

EMIE (70eV) m/z: [M]⁺ 302.12 (18), 301 (25), 258.10 (100), 245.08 (100), 128.13 (50).

9. REFERENCIAS

1. Alan R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125
2. Arora, P. Arora, V. Lamba, H. S. Wadhwa, D. *IJPSR*, **2012**, *3*, 2947.
3. Austin, J. F. MacMillan, W. C. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
4. Yamada, F. Tamura M. Hasegawa, A. Somei M. *Chemical farmaceuticallbulletin*, **2002**, *50*, 92.
5. Jadhav, V. B. *Elixir Appl. Chem.*, **2014**, *70*, 24010.
6. Sinha, D. Tiwari, A. Singh, S. Shukla, G. Mishra, P. Chandra, H. Mishra, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 160.
7. Tesis de Licenciatura, Ana Lorena Morales García, UAEH, (**2008**).
8. Bell, R. Carmeli, S. Sar, N. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1587.
9. Jamsheena, V. Shilpa, G. Saranya, J. Harry, N. A. Lankalapalli, R. Priya, S. *S. Chem. Biol. Interact.* **2016**, *247*, 11.
10. Sivaprasad, G. Perumal, P. T. Prabavathy, V. R. Mathivanan, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6302.
11. Sujatha, K. Perumal, P. T. Muralidharan, D. Rajendran, M. *Indian J. Chem.* **2009**, *48B*, 267.
12. Sashidhara, K. V. Modukuri, R. K. Sonkar, R. K. Rao, B. Bhatia, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *68*, 38.
13. (a) Valeria, L. Ernesto, M. EP0887348, **1998**. (b) Valeria, L. Ernesto, M. Ambrogio, O. Frank, G. Hans-Willi, K. EP0991645, **2000**.
14. Sashidhara, K. V. Kumar, M. Sonkar, R. Singh, B. S. Khanna A. K. Bhatia, G. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2769.
15. a) He, X. Hu, S. Liu, K. Guo, Y. Xu, J. Shao, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 333. b) Martinez, R. Espinosa, A. Tarraga, A. Molina, P. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 2184. c) Wang, L. He, X. Guo, Y. Xu, J. Shao, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 218. d) Kim, H. J. Lee, H. Lee, J. H. Choi, D. H. Jung, J. H. Kim, J. S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10918. e) Kumari, N. Jha, S. Bhattacharya, S. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2805.
16. a) Porter, J. K. Bacon, C. W. Robbins, J. D. Himmelsbach, D. S. Higman, H. C. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *25*, 88. b) Garbe, T. R. Kobayashi, M.

- Shimizu, N. Takesue, N. Ozawa, M. Yukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 596. c) Oh, K. B. Mar, W. Kim, S. Kim, J. Y. Lee, T. H. Kim, J. G. Shin, D. Sim, C. Shin, J. J. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 570. d) Fahy, E. Potts, B. C. M. Faulkner, D. J. Smith, K. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 564.
17. Genovese, S. Epifana, F. Pelucchini, C. Curini, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1132.
18. (a) Nair, V. Abhilash, K. G. Vidya, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5857. (b) Nair, V. Vidya, N. Abhilash, K. G. *Synthesis.* **2006**, *21*, 3647.
19. Jaratjaroonphong, J. Tuengpanya, S. Saeeng, R. Udompong, S. Srisook, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 561.
20. Gagieva, S. C. Sukhova, T. A. Savinov, D. V. Tuskaev, V. A. Lyssenko, K. A. Bravaya, N. M. Belokon, Yu. N. Bulychyev, B. M. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 1794.
21. Thirupathi, P. Kim, S. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5240.
22. (a) Alonso, N. Esquivias, J. Omez-Array, R. G. Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6401. (b) Temelli, B. Unaleroglu, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10130. (c) Esquivias, J. Gomez-Array, R. G. Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 629.
23. Ohishi, T. Kojima, T. Matsuoka, T. Shiro, M. Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2493.
24. Roberts, B. A. Cave, G. W. V. Raston, C. L. Scott, J. L. *Green Chem.* **2001**, *3*, 280.
25. Barbero, M. Cadamuro, S. Dughera, S. Rucci, M. Spano, G. Venturello, P. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1818.
26. a) Rad-Moghadam, K. Sharifi-Kiasaraie, M. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8816. b) Mulla, S. A. R. Sudalai, A. Pathan, M. Y. Siddique, S. A. Inamdar, S. M. Chavan, S. S. Reddy, R. S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 3525.
27. a) Dalko, P. I. Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; b) Dalko, P. I. Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
28. a) Shibasaki, M. Matsunaga, S. Kumagai, N. *Syn. lett.* **2008**, 1583. b) Connon, S. J. *Chem. Comm.* **2008**, 2499. c) Zhang, Z. G. Schreiner, P.

- R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187. d) Briere, J. F. Oudeyer, S. Dalla, V. Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1696.
29. 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.
30. a) Etter M. C. Panunto T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896; b) Etter M. C. Urbańczyk-Lipkowska Z. Zia-Ebrahimi M. Panunto T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415; c) Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120; d) Kelly, T. R., Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7072.
31. Curran, D. P. Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259.
32. Marqués-López, E. Herrera, R. P. *An. Quím.* **2009**, 105, 5.
33. T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672
34. Dessole, G. Herrera, R. Ricci, P. A. *Synlett.* **2004**, 2374.
35. Lo, K. K-W. Tsang, K. H-K. Hui, W-K. Zhu, N. *Chem. Commun.* **2003**, 2704.
36. Plimmer, J. R. Gammon, D. W. Ragsdale, N. N. *Encyclopedia of Agrochemicals*, Vol. 3; John Wiley & Sons: New York, **2003**.
37. a) Chakrabarty, M. Basak, R. Ghosh, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 41, 3913; b) Chakrabarty, M. Basak, R. Ghosh, N. Harigaya, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1941.
38. Mari, M. Tassoni, A. Lucarini, S. Fanelli, M. Piersanti, G. Spadoni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3822.
39. Beltrá, J. Gimeno, M. C. Herrera, R. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2206.
40. Antule, A. A. Kazi, R. S. Shaikh, H. A. Ahmed, M. Z. *Elixir. Org. Chem.* **2014**, 71, 25135.
41. Ganesan, S. S. Ganesan, A. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 694.
42. Bhikan J. K. Bhata R. C. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, 7, 241.
43. Vaid, R. Gupta, Chambyal, M. Gupta, R. *J. Chem. Sci.* **2015**, 127, 987.

-
44. Ganesan A. Jagatheeswaran K. Jagadeesh B. Subramaniapillai N. Ganesan S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 28597.
 45. Swetha, A. Babu, B. M. Meshram, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1775.
 46. Sayed, H. S. Abdoli-Sand, M. Mohammad, A. B. *Cogent Chemistry*, **2016**, *2*, 1188435
 47. Yihong W. Rui S. Yang Z. Li G. Mei G. Yong W. *Catal. Commun.* **2017**, *89*, 138.
 48. Farhad, S. Fallah-Shojaei, A. Laleh, S. Masoumeh. A. *RSC Adv.* **2017**, *6*, 48469.
 49. García-Merinos, J. P. López-Ruiz, H. López, Y. Rojas-Lima, S. *Lett. Org. Chem.* **2015**, *12*, 33.
 50. Carla, G. Ana, L. C. Maria J. R. c, Cátia, M. Luísa, B. Américo, L. Teresa, M.D.V. Pinho M. *Bioog. Medic. Chem.* **2017**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.028>. (Artículo en prensa).
 51. Sobhani, S. Asadi, S. Mehri, S. Zarifi, F. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *822*, 154.
 52. Sadeghi B. Amiri F. Bahareh A. Sadeghia, Tavasolia F. A. Hassanabadi A. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2015**, *45*, 1396.
 53. Sahar K. Yavari Y. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 14115.
 54. Ahmad, S. Ronak, A. Seyyed, E. Azadeh, T. Fatemeh, H. *RSC. Adv.* **2015**, *00*, 1.
 55. Gibbs, T.J.K. Tomkinson, N.C.O. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 4043.
 56. Mohan, R. Kalla, N. John, J. V. Park, H. Kim I. *Catal. Commun.* **2014**, *57*, 55.
 57. Handy, S.N. Westbrook, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4969.
 58. Jella, R. R. Nagarajan, R. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 10249.
 59. Bartoli, G. Bosco, M. Foglia, G. Giuliani, A. Marcantoni, E. Sambri, L. *Synthesis.* **2004**, 895.
 60. Abe, T. Nakamura, S. Yanada, R. Choshi, T. Hibino, S. Ishikura, M. *Org. Lett.* , **2013**, *15*, 3622.

-
61. Xiang, J. Wang, J. Wang, M. Meng, X. Wu, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4240.
 62. a) Andreini, M. De Paolis, M. Chataigner, I. *Catal. Commun.* **2015**, *63*, 15;
b) Demircan, E. Eymur, S. Sitki Demir, A. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2014**, *25*, 443; c) Bai, Z. Ji, L. Ge, Z. Wang, X. Li, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015** (DOI: 10.1039/c5ob00708a); d) Yeung, C. Ziegler, R. Porco, J. Jacobsen, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13614; e) Quiaó, X. Zhang, Z. Bo, Z. Baogen, S. Xing, H. Yang, Q. Ren, Q. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 42566.
 63. Bandgar, B. P. Abasaheb, V. Patil, V. Kamble, T. *ARKIVOC.* **2007**, *16*, 252.
 64. Hoz, A. Diaz, A. Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.
 65. Osawa, T. Namiki, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4719.
 66. Cai, S. X. Li, D. H. Zhu, T. J. Wang, F. P. Xiao, X. Gu, Q. Q. *Helv. Chim. Acta.* **2010**, *93*, 791
 67. Khuzhaev, B. U. Aripova, S. F. Shakirov, R. S. *Chem. Nat. Compd.* **1994**, *30*, 635.
 68. Veluri, R. Oka, I. Irene, W. Hartmut, L. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1520.
 69. Bell, R. Carmeli, S. Sar, N. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1587
 70. Righi, M. Bedini, A. Piersanti, G. Romagnoli, F. Spadoni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 704.

10. APENDICE

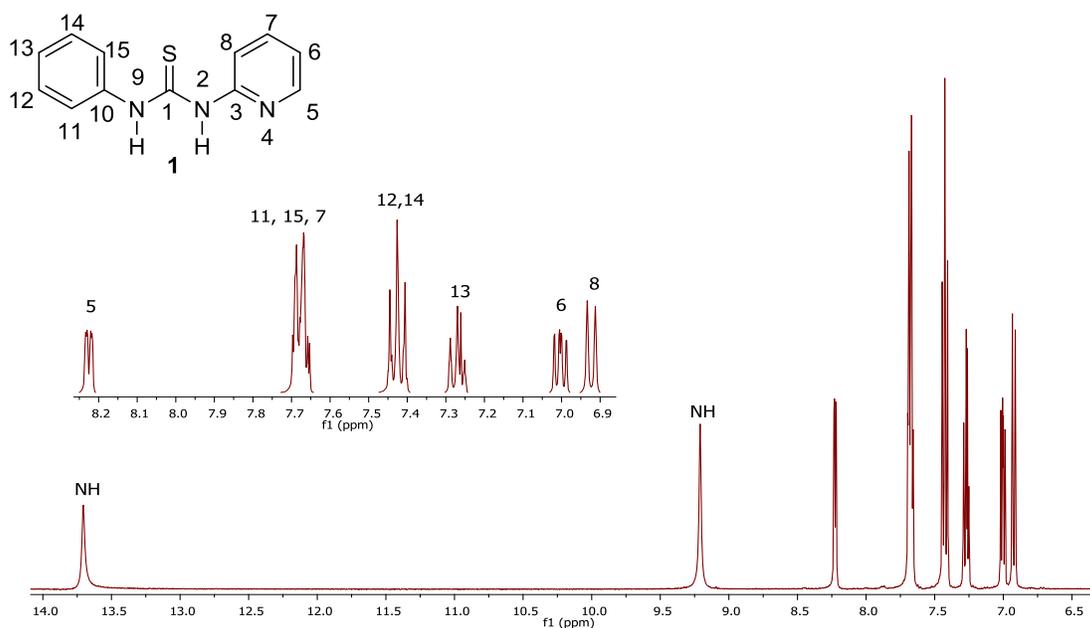


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **1** a 400 MHz en CDCl_3 .

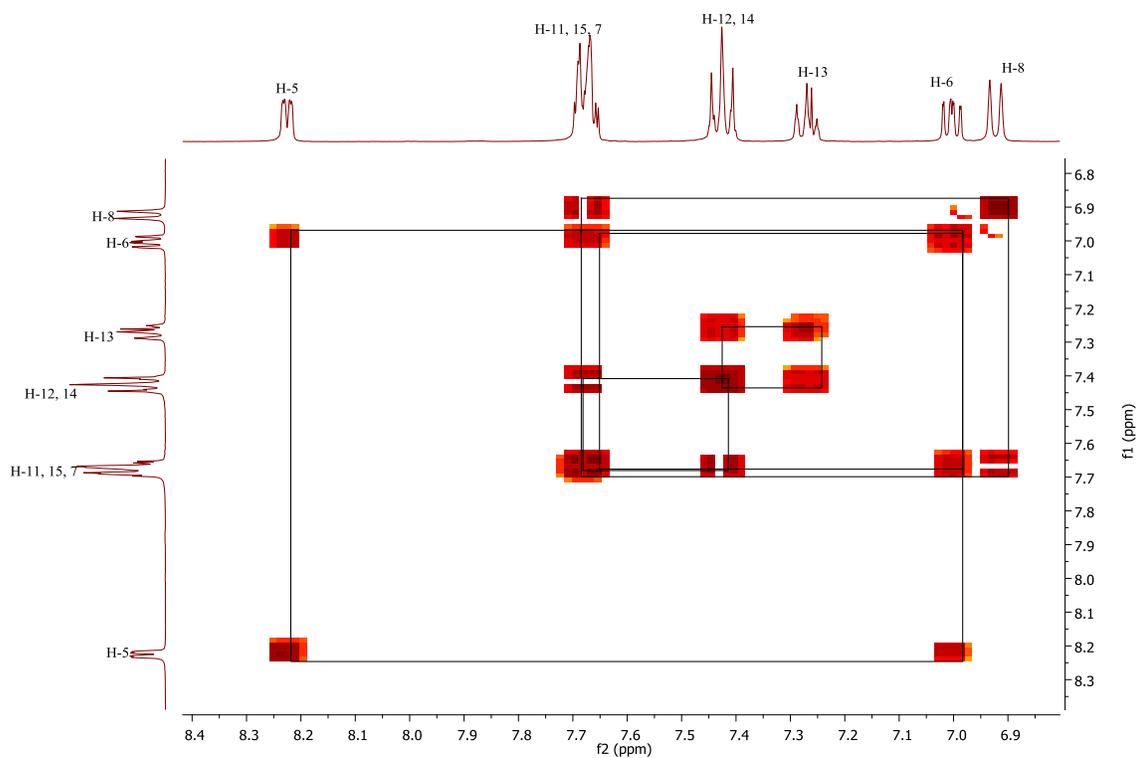


Figura 25. Espectro COSY del compuesto **1** en CDCl_3 .

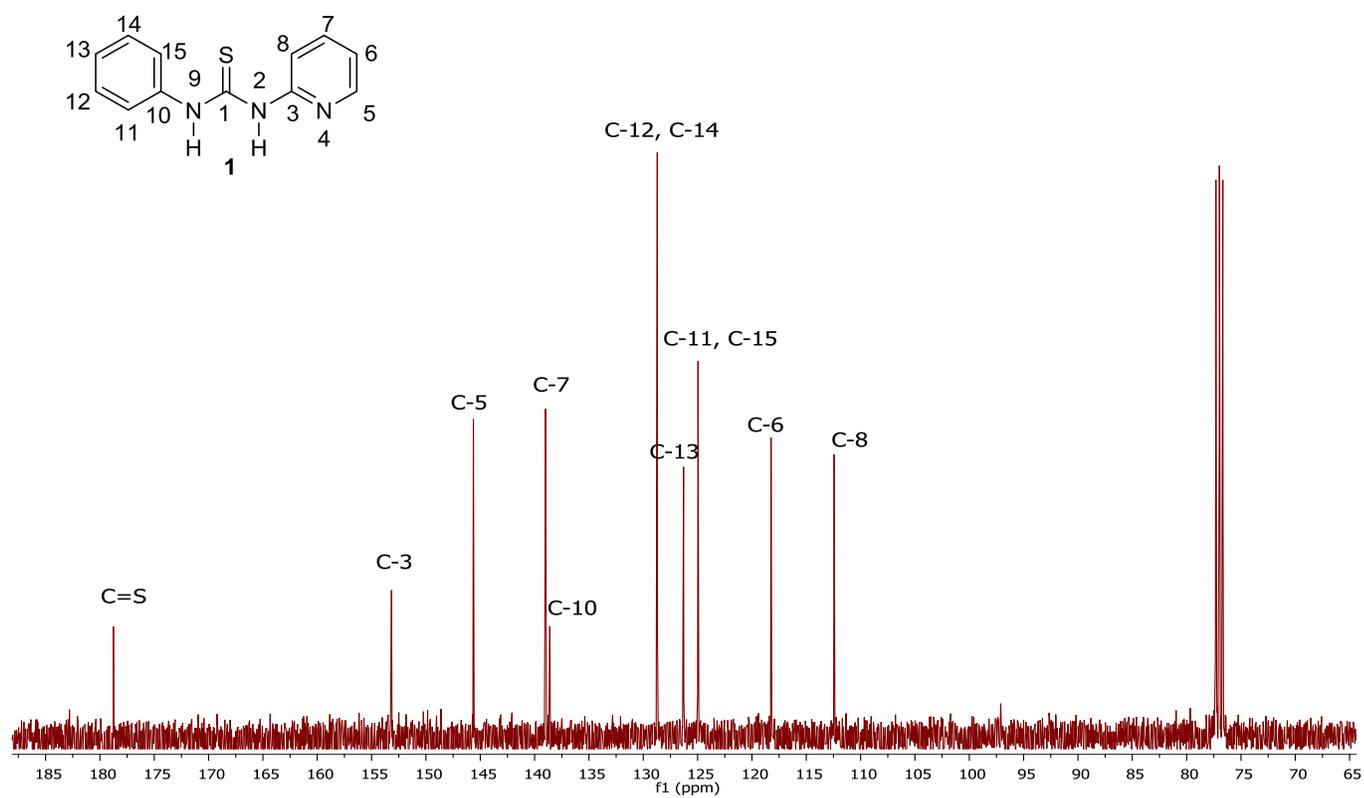


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **1** a 100 MHz en CDCl_3 .

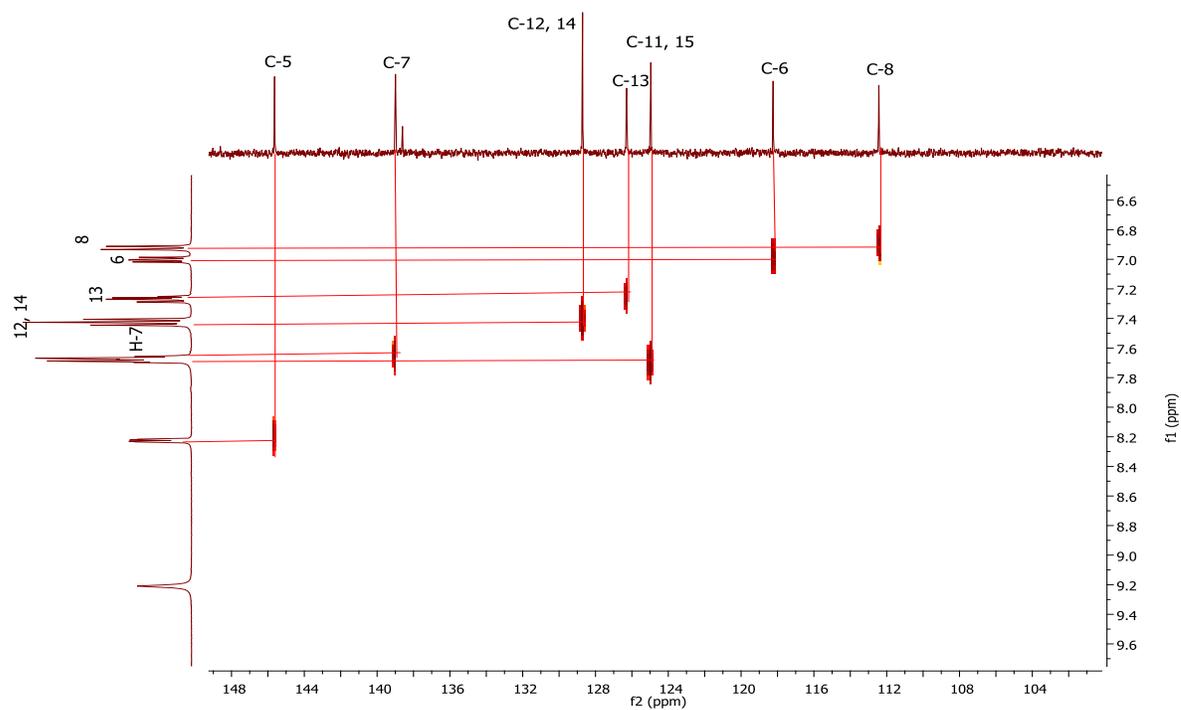


Figura 27. Espectro HETCOR para **1** en CDCl_3 .

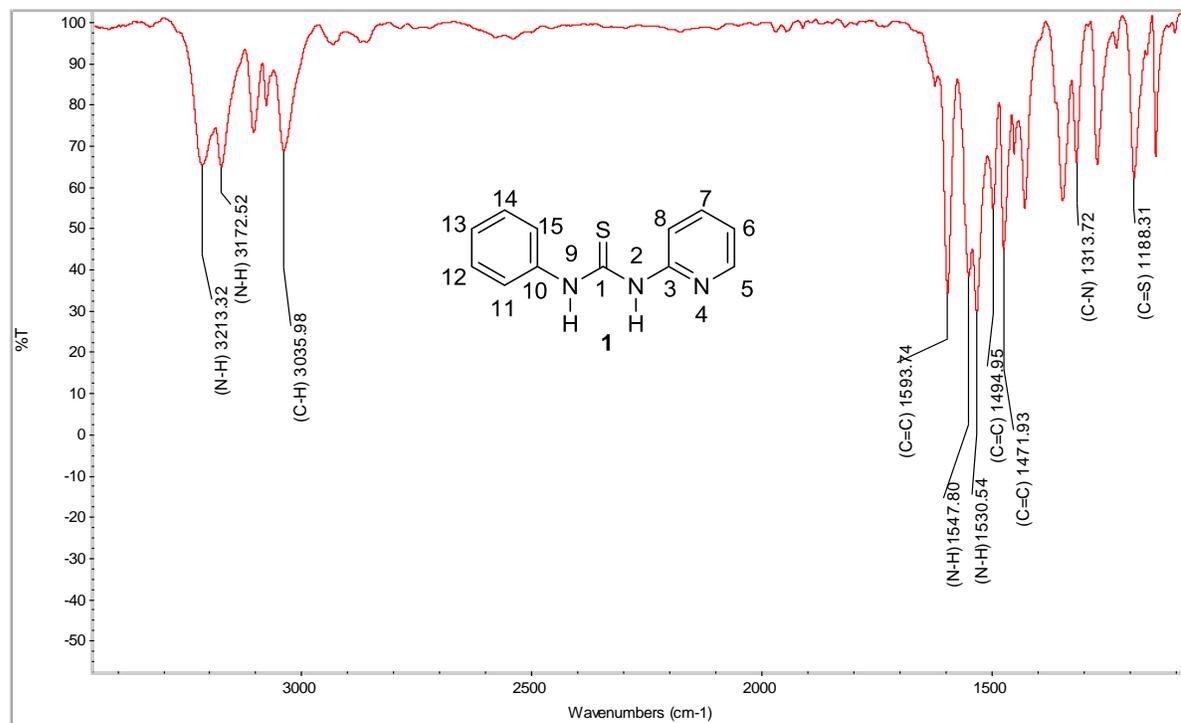


Figura 28. Experimento infrarrojo de 1.

YLC-1 #3104 RT: 14.56 AV: 1 NL: 1.45E7
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-400.00]

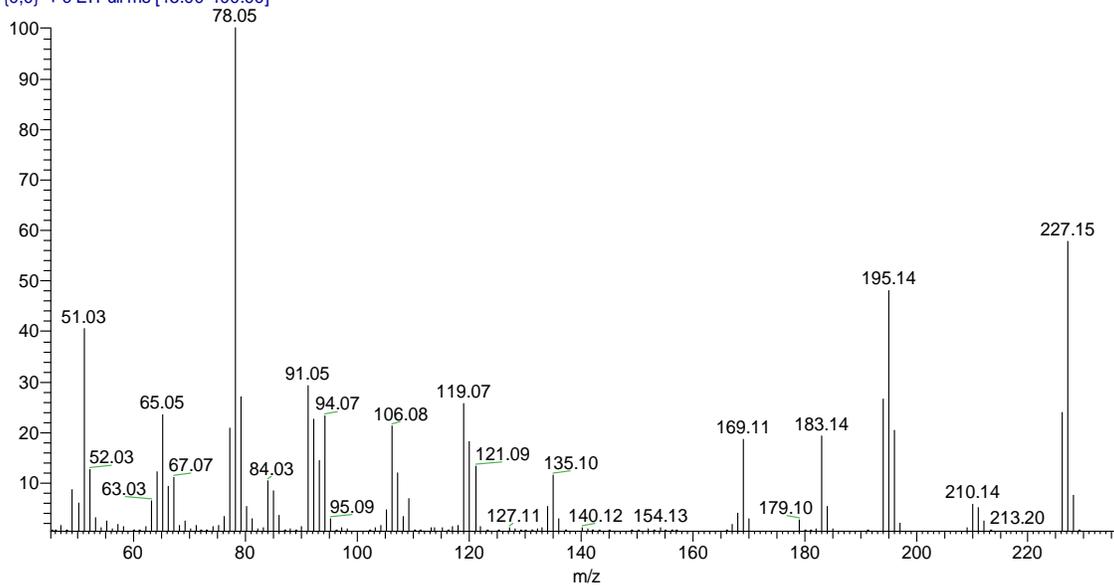


Figura 29. Espectro de masa de 1.

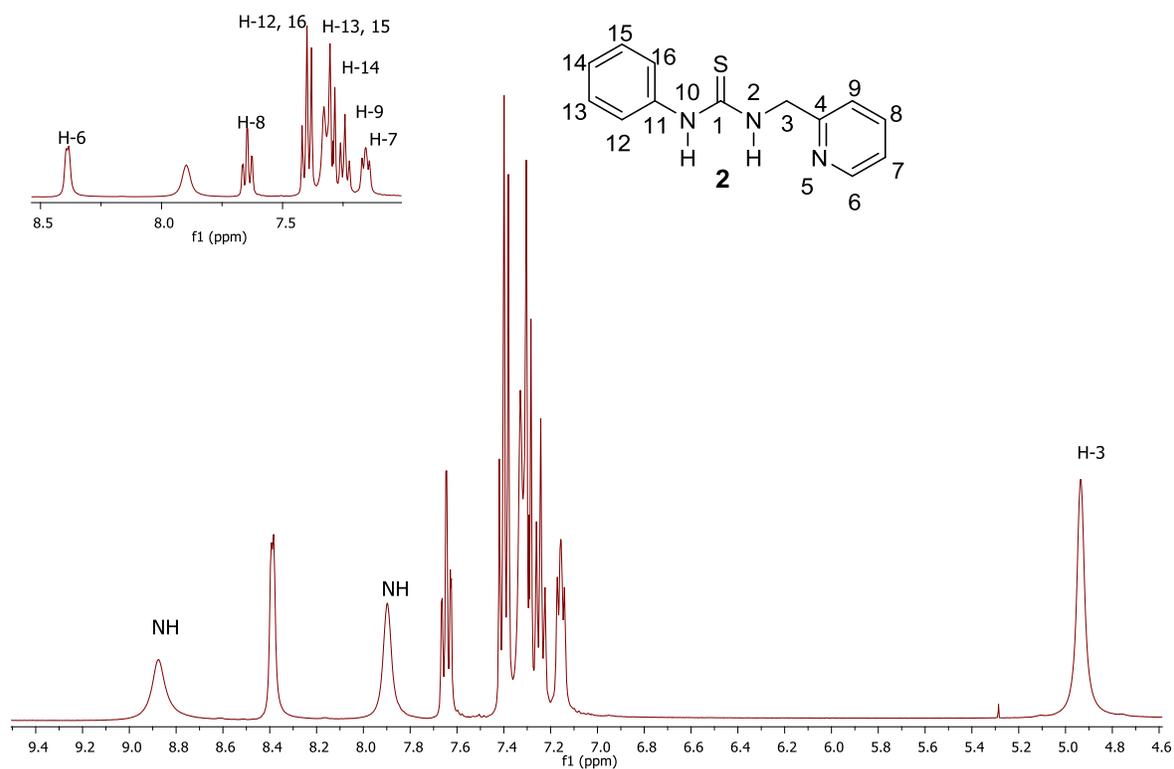


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **2** a 400 MHz en CDCl_3 .

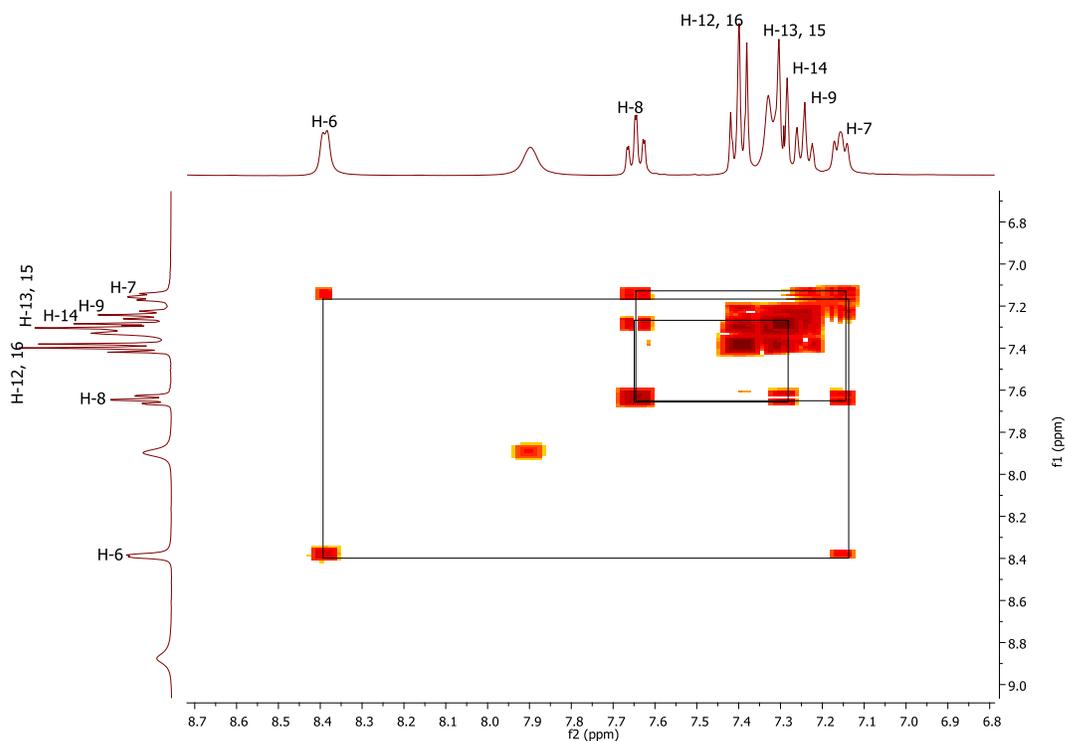


Figura 31. Espectro COSY del compuesto **2** en CDCl_3 .

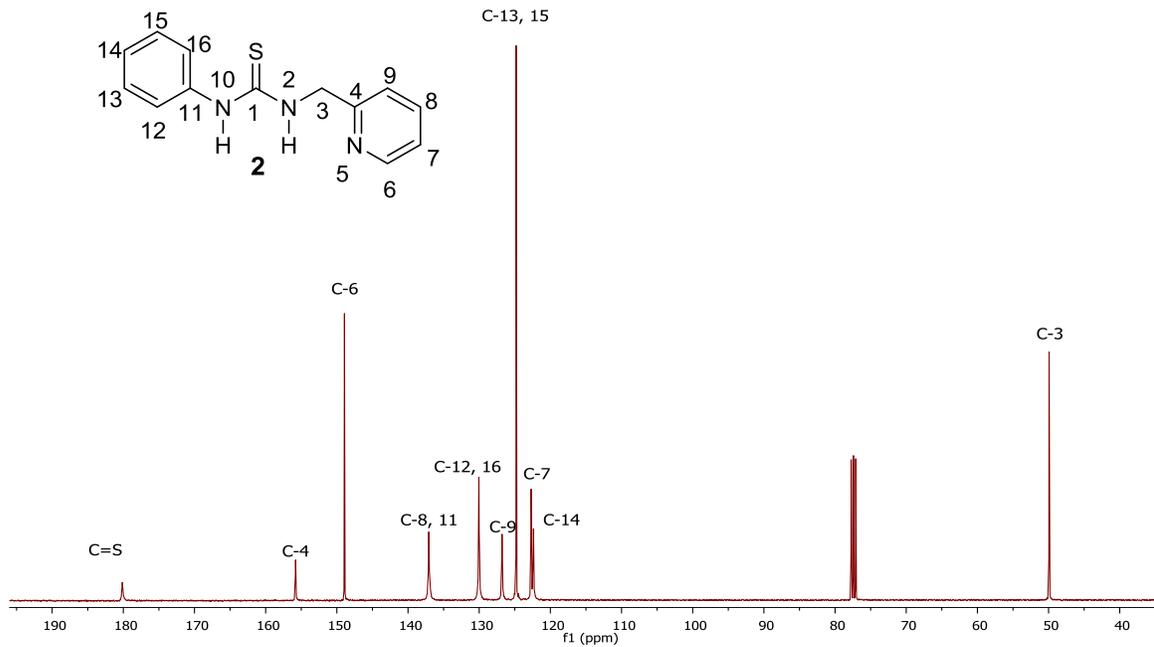


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **2** a 100 MHz en CDCl_3 .

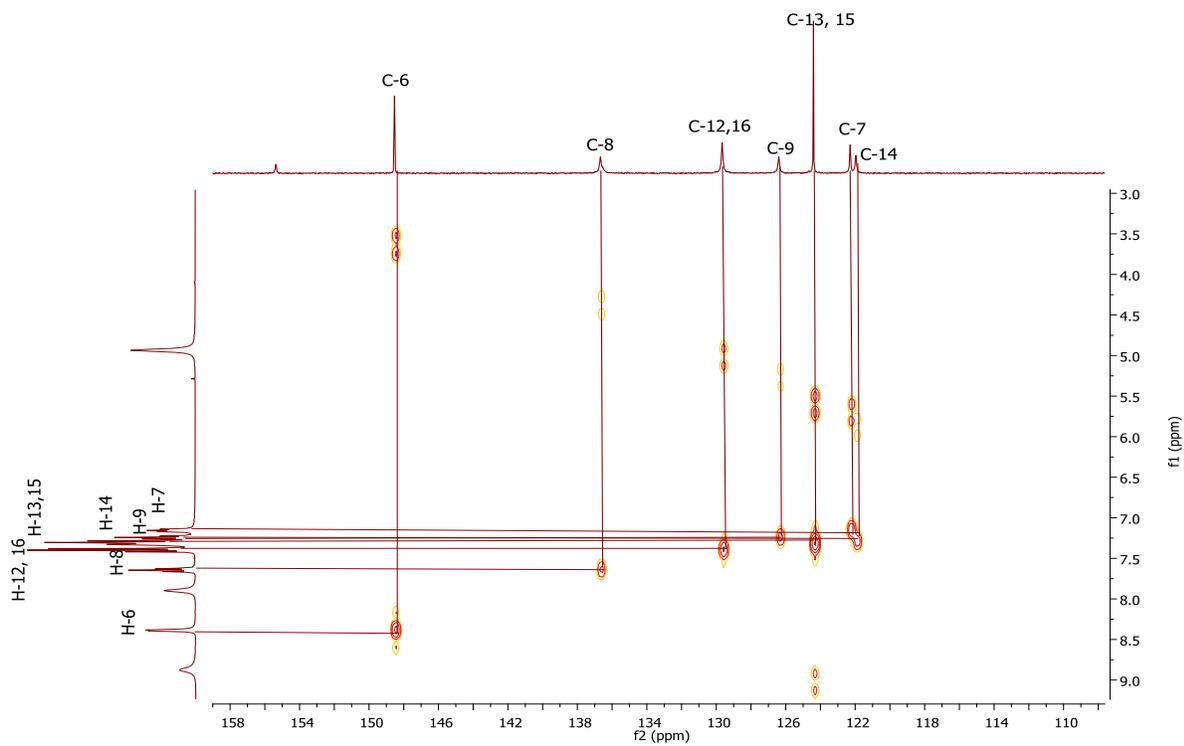


Figura 33. Espectro HETCOR para **2** en CDCl_3 .

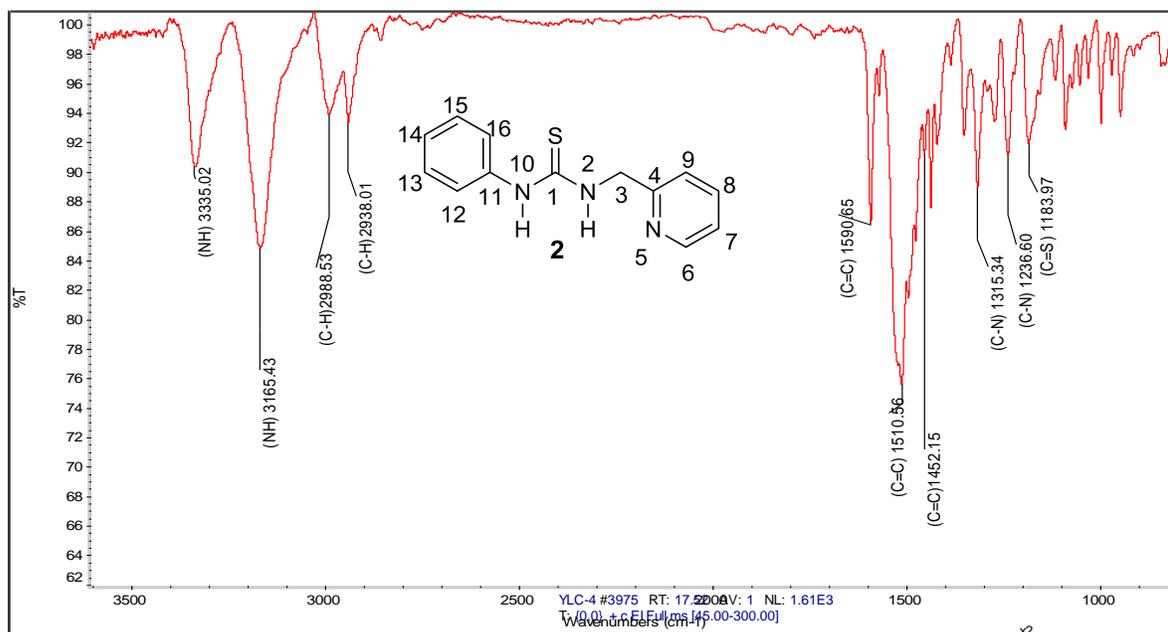


Figura 34. Experimento infrarrojo de 2.

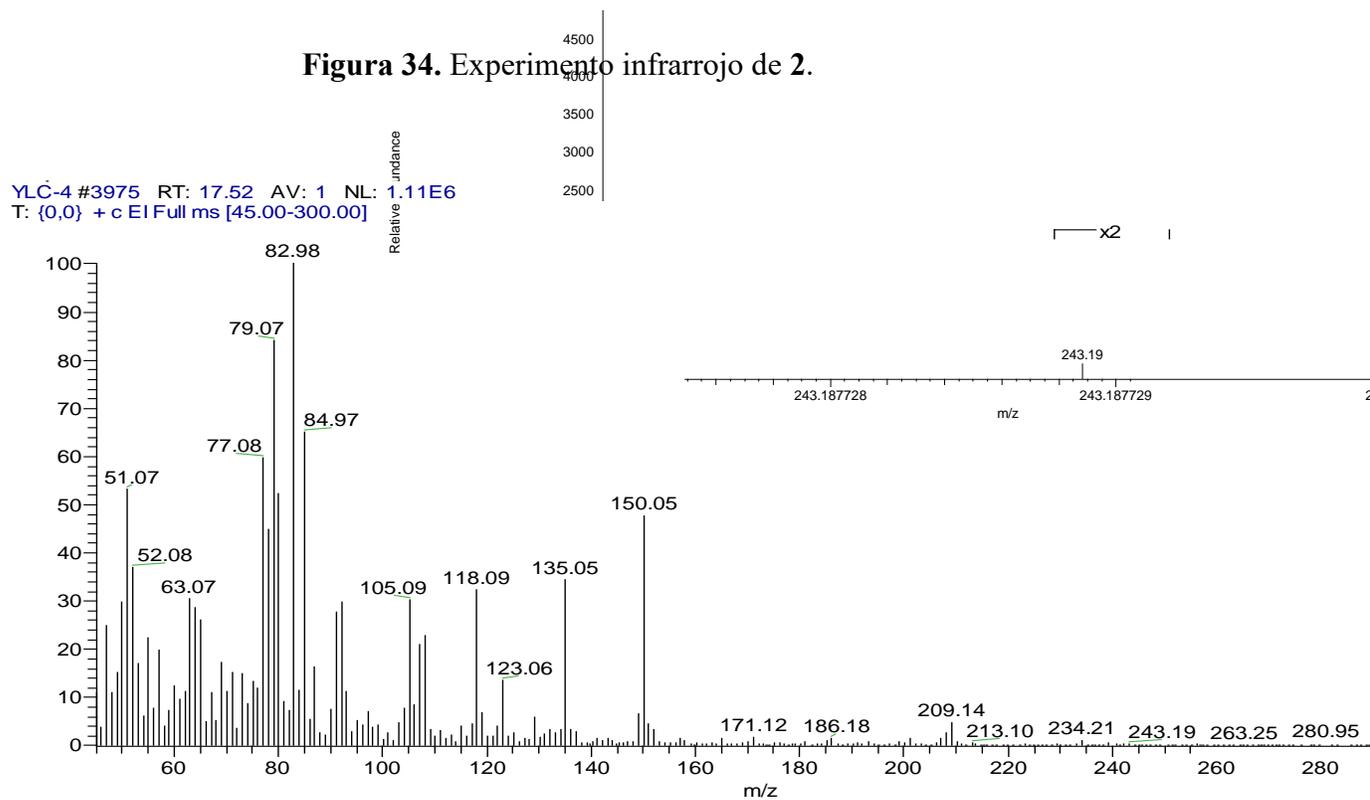


Figura 35. Espectro de masas de 2.

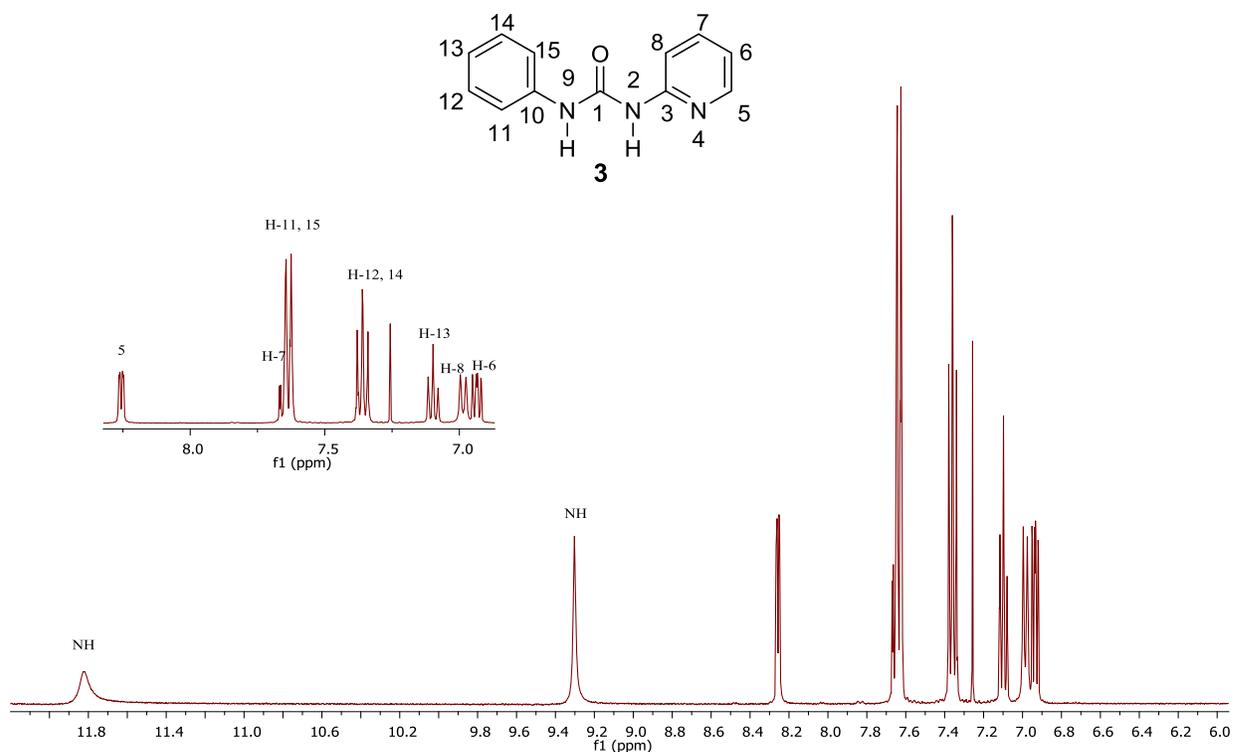


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **3** a 400 MHz en CDCl_3 .

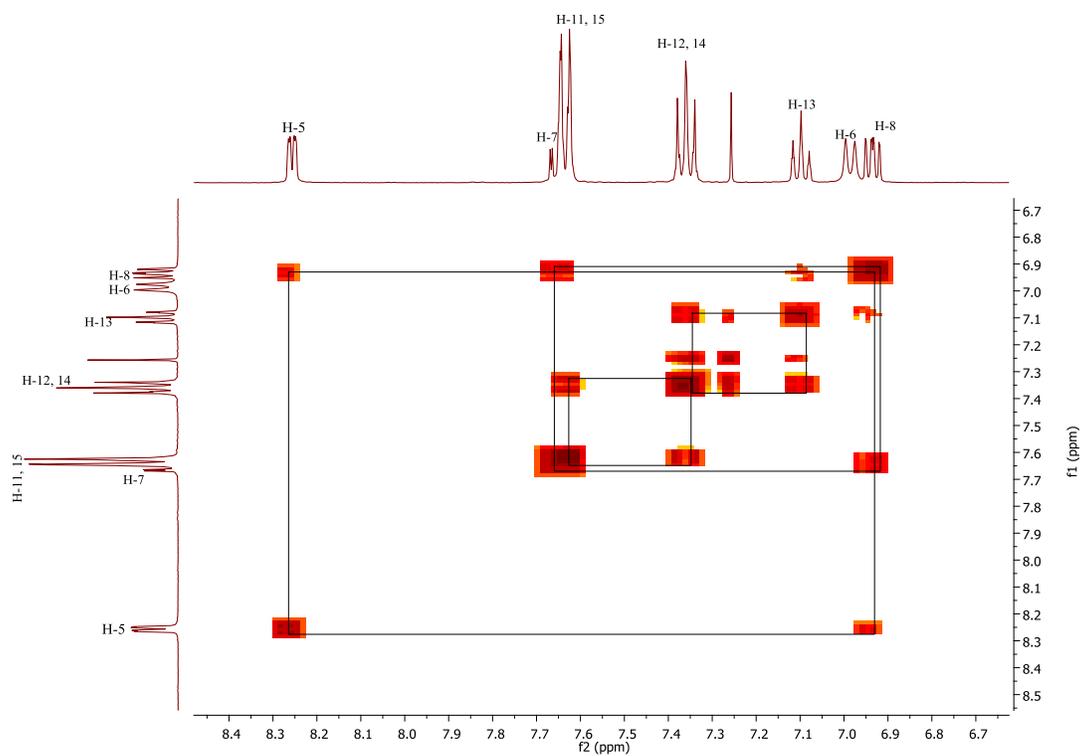


Figura 37. Espectro COSY del compuesto **3** en CDCl_3 .

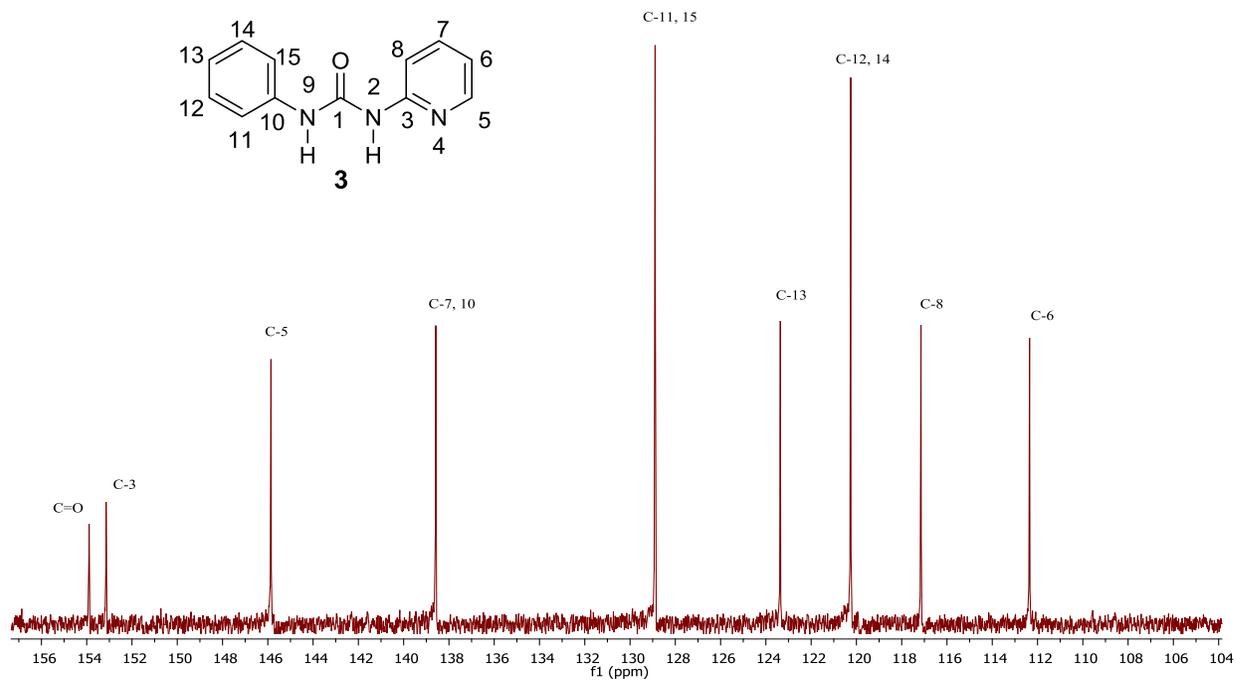


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **3** a 100 MHz en CDCl_3 .

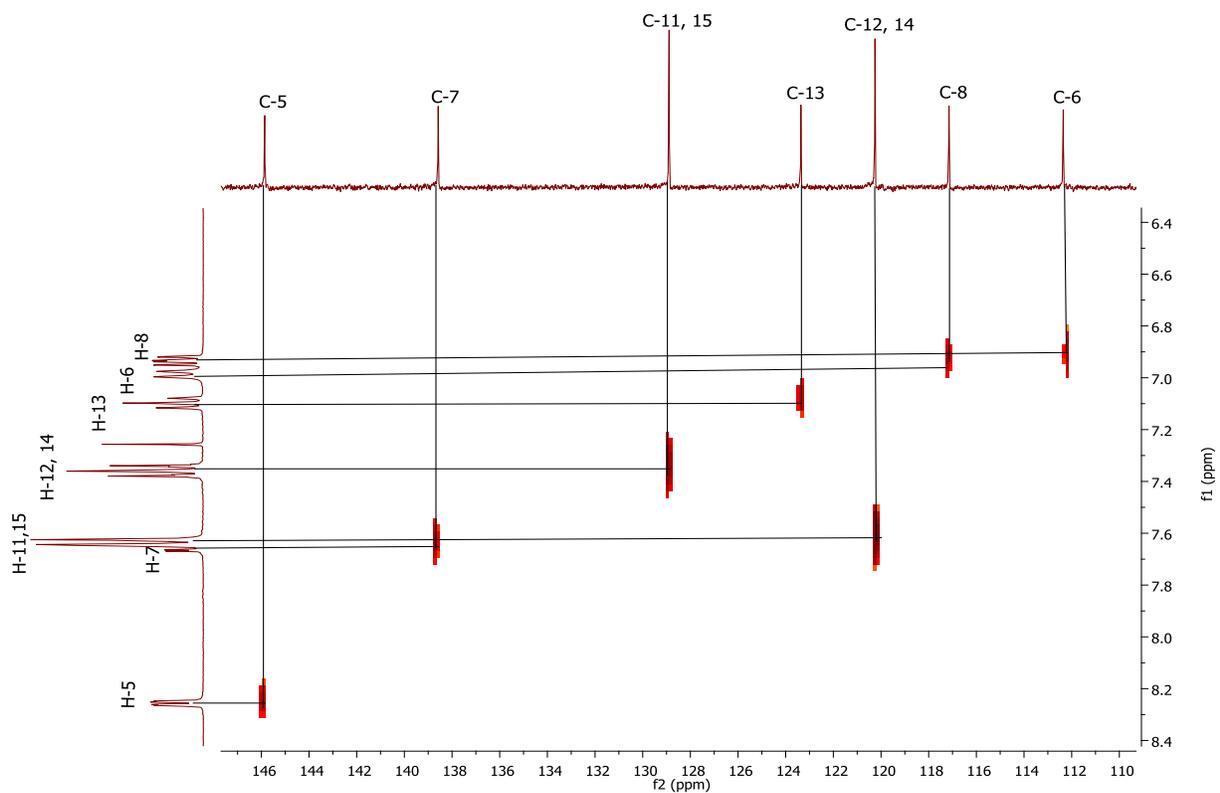


Figura 39. Espectro HETCOR para **3** en CDCl_3 .

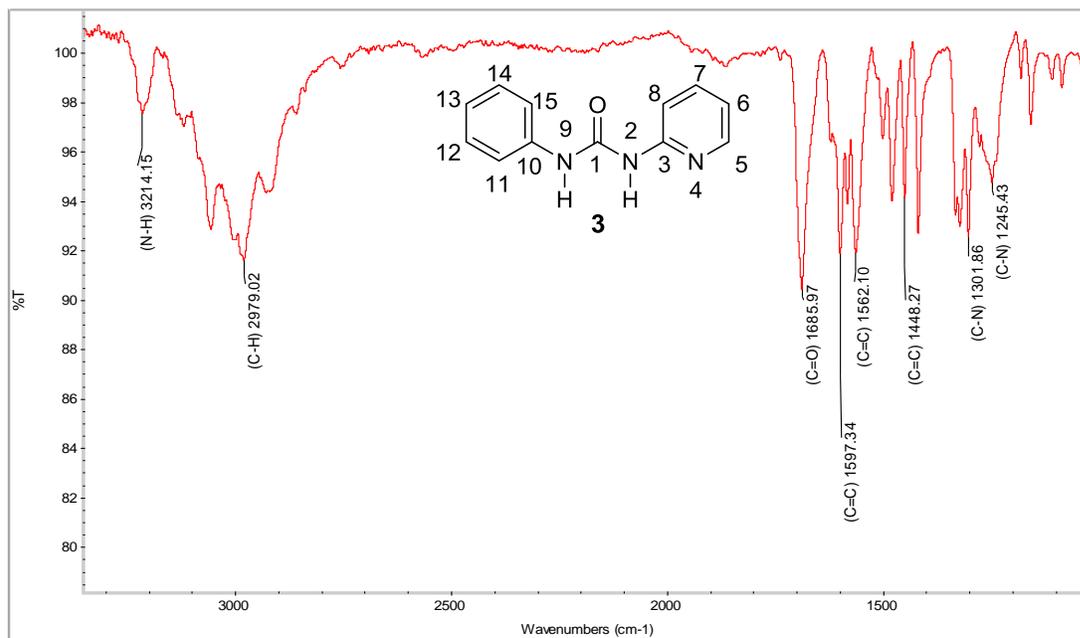


Figura 40. Experimento infrarrojo de 3.

YLC-3 #4150 RT: 18.11 AV: 1 NL: 7.77E6
 T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-400.00]

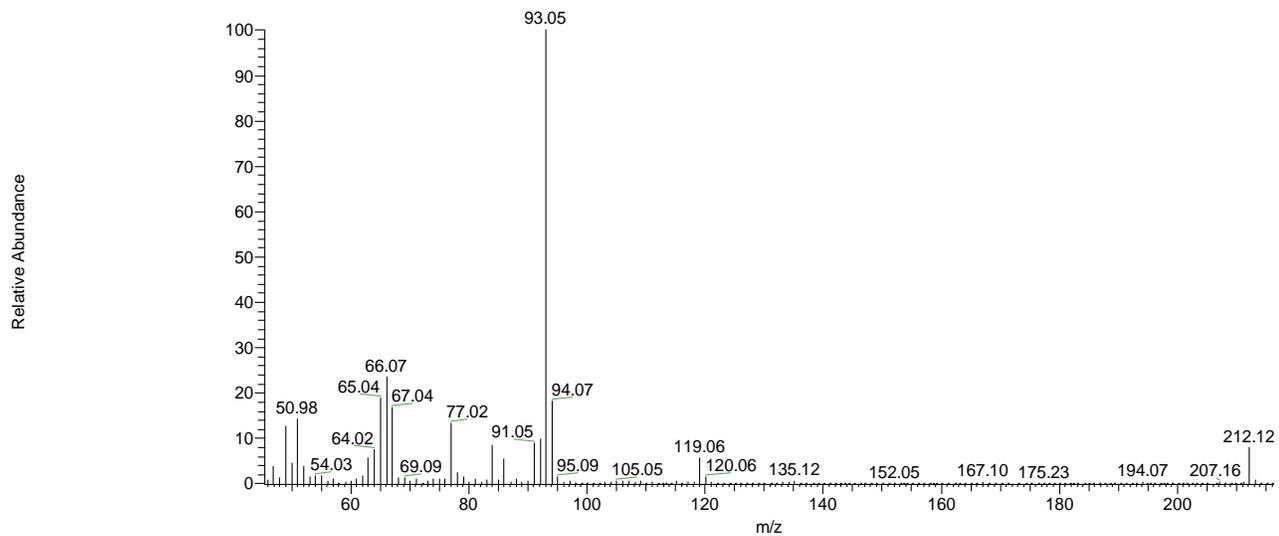


Figura 41. Espectro de masa de 3.

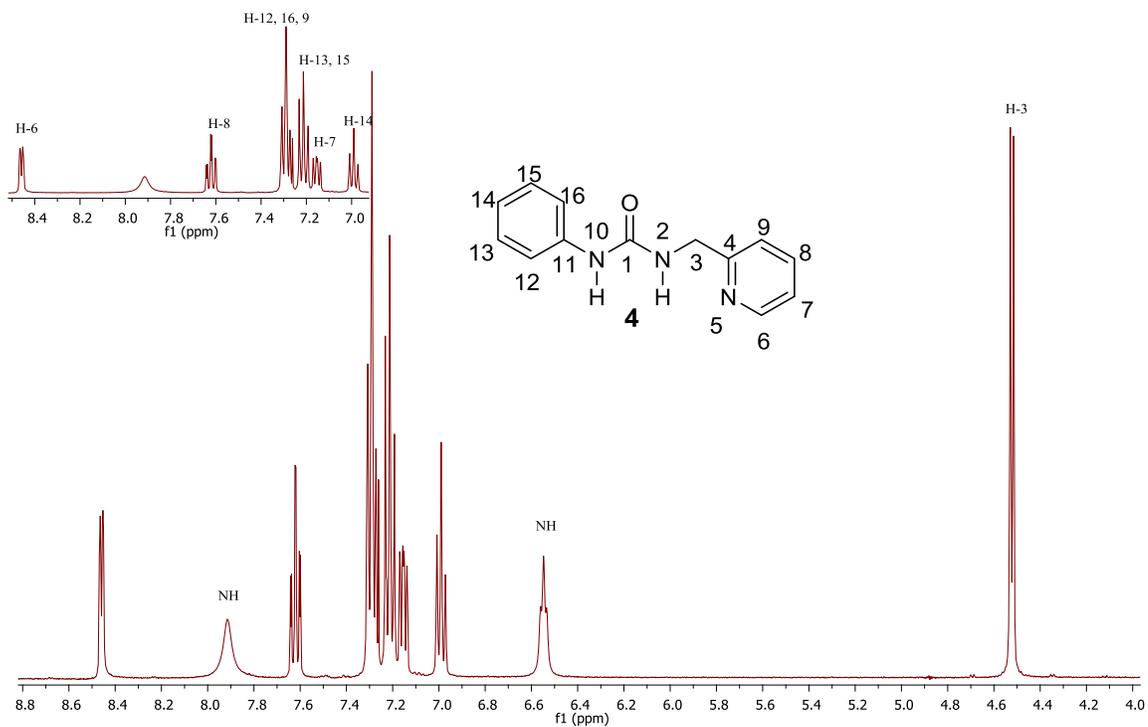


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **4** a 400 MHz en CDCl_3 .

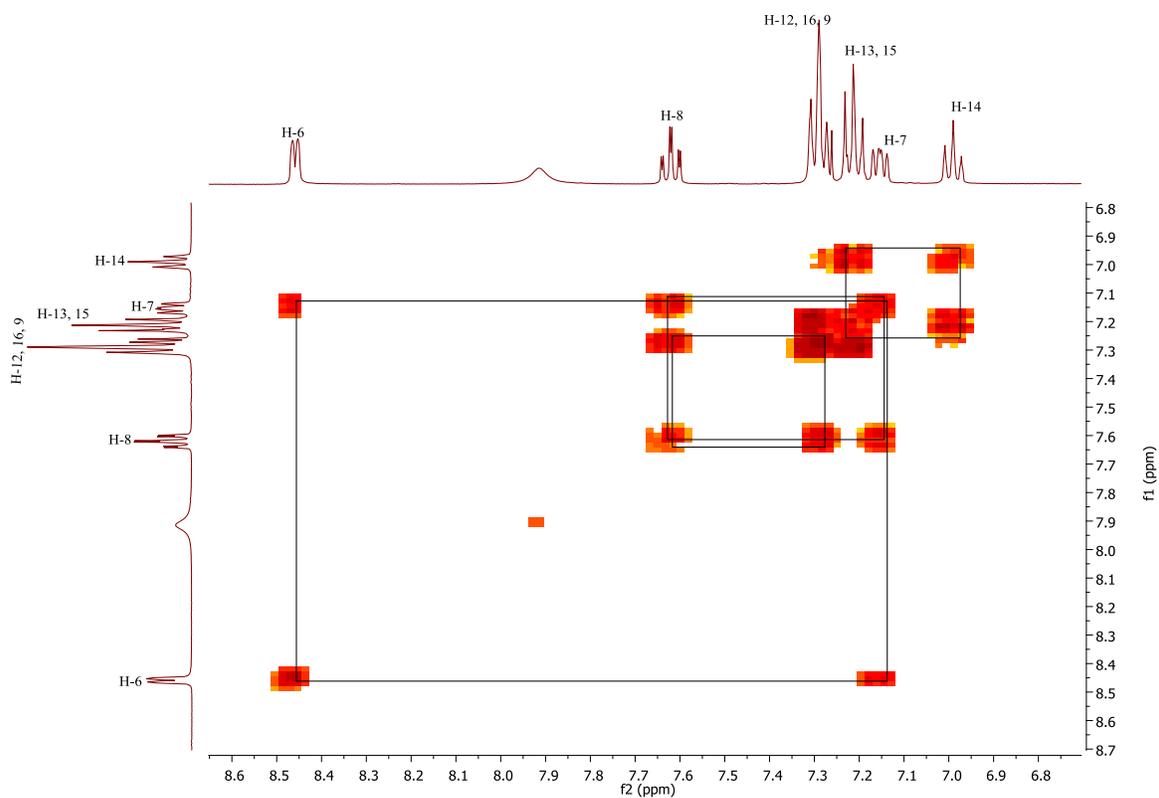
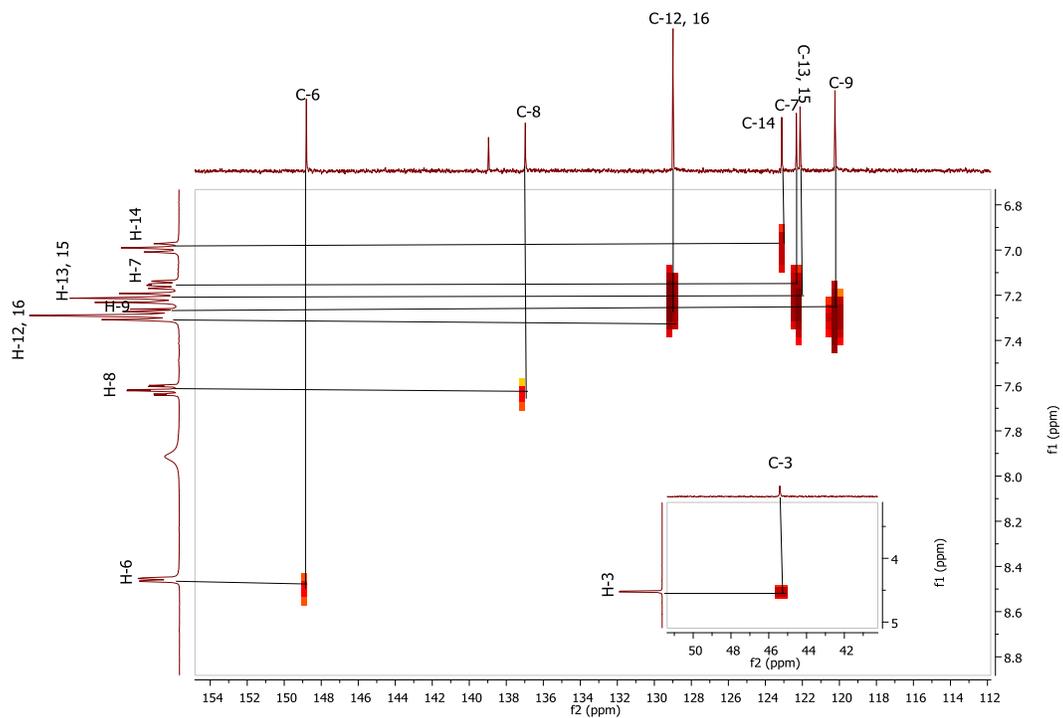
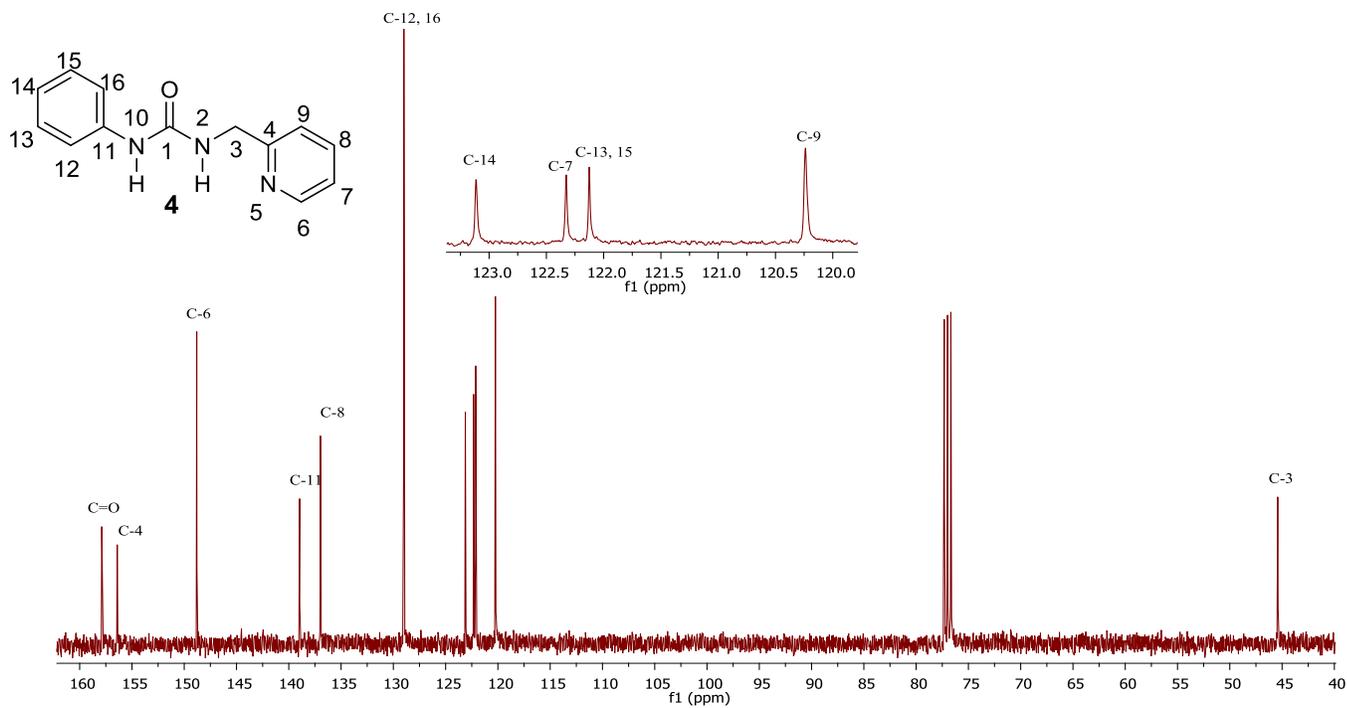


Figura 43. Espectro COSY del compuesto **4** en CDCl_3 .



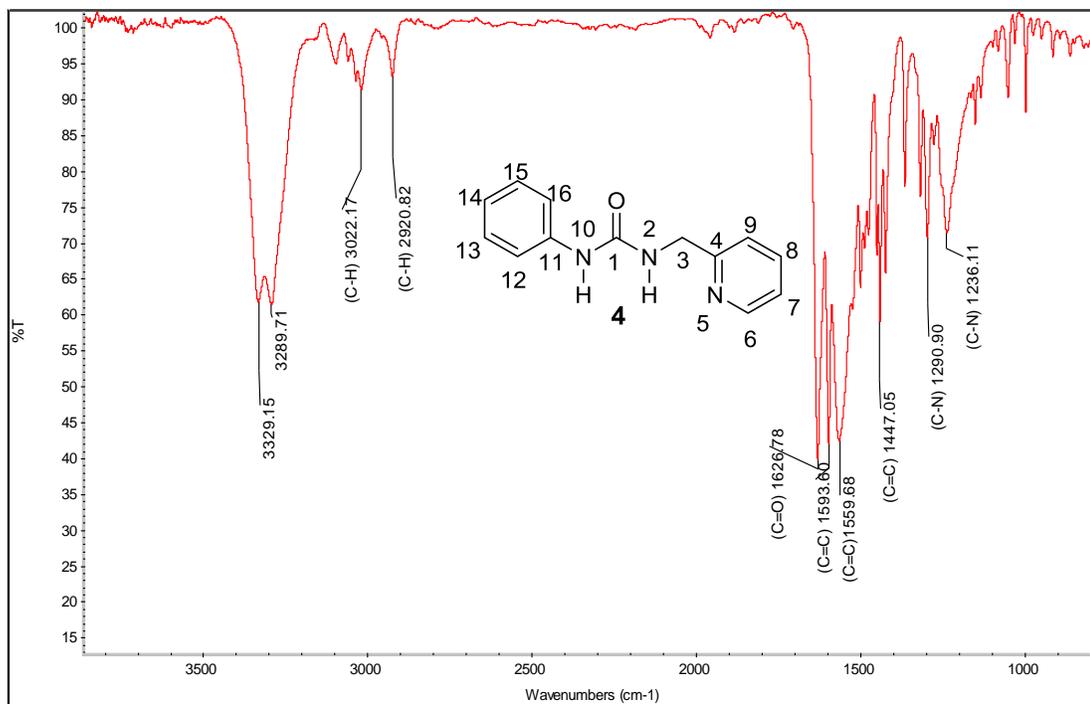


Figura 46. Experimento infrarrojo de 4.

YLC-2 #4578 RT: 19.57 AV: 1 NL: 1.31E8
 T: (0,0) + c EI Full ms [45.00-400.00]

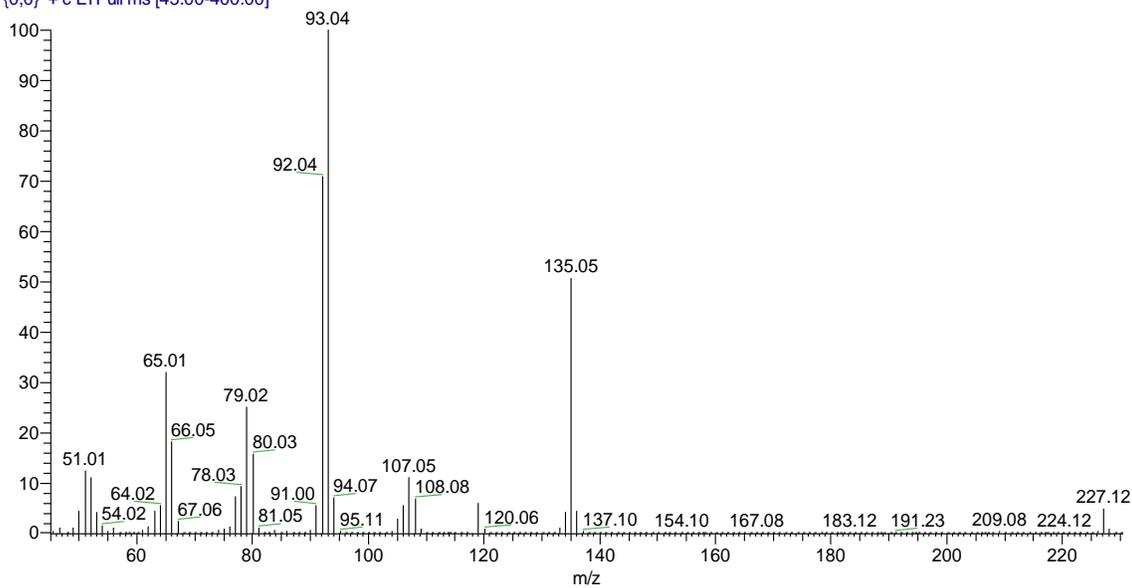


Figura 47. Espectro de masa de 4.

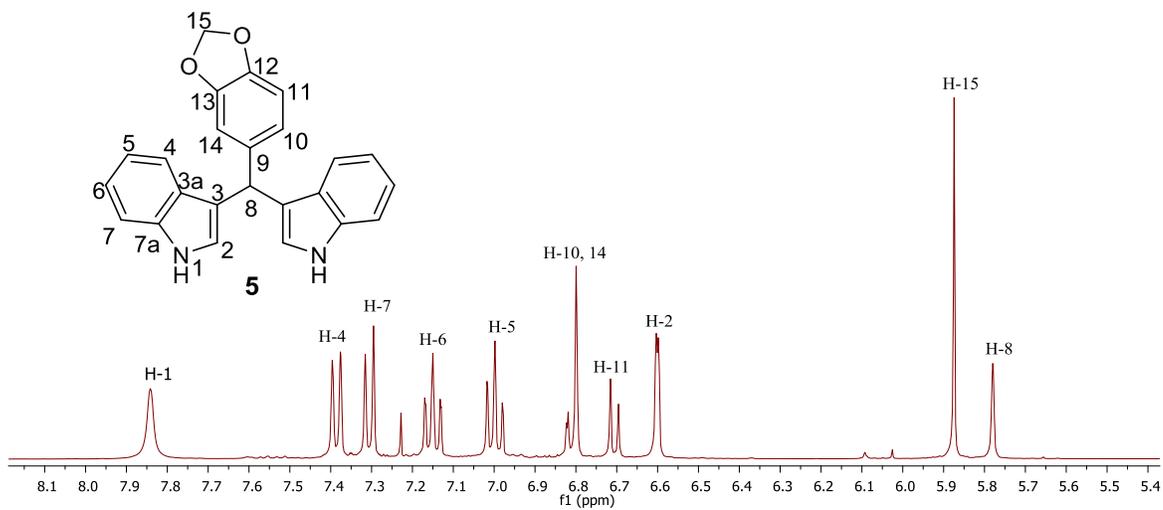


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **5** a 400 MHz en CDCl_3 .

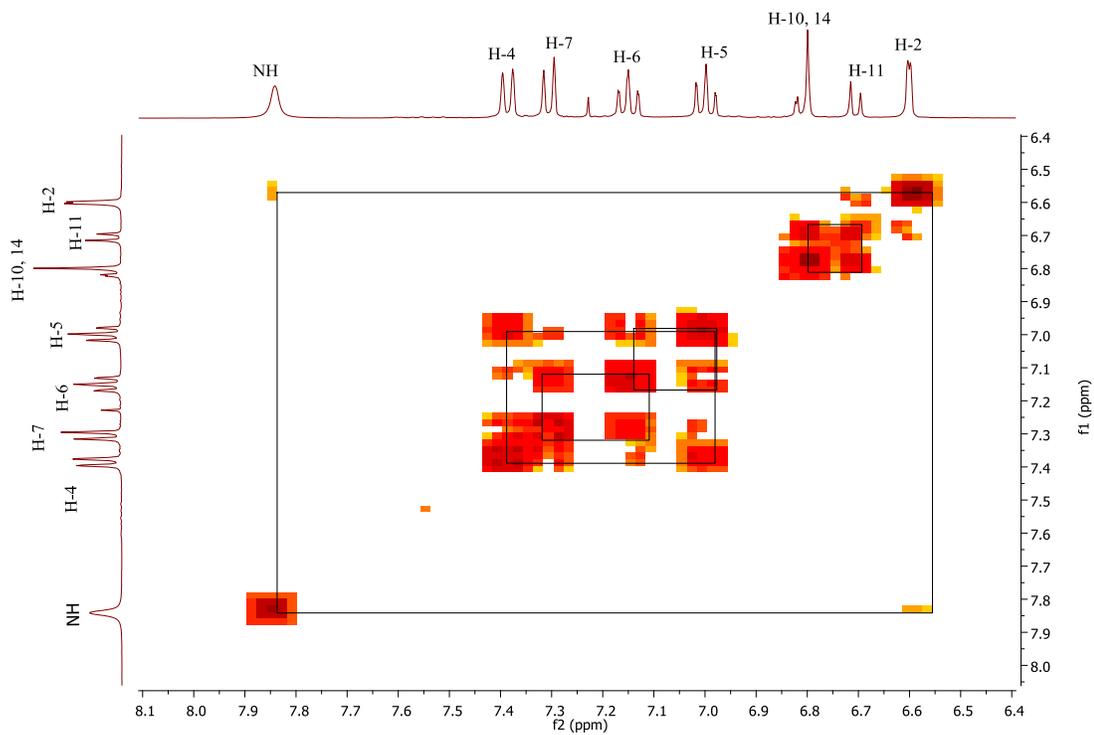


Figura 49. Espectro COSY del compuesto **5** en CDCl_3 .

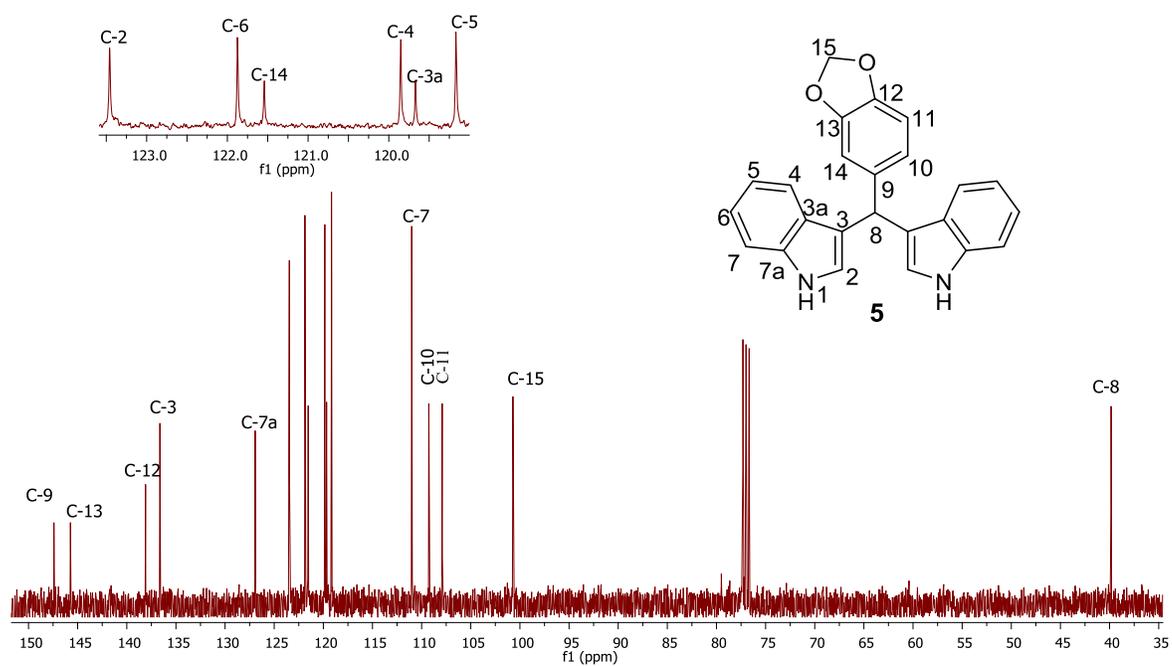


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5** a 100 MHz en CDCl_3 .

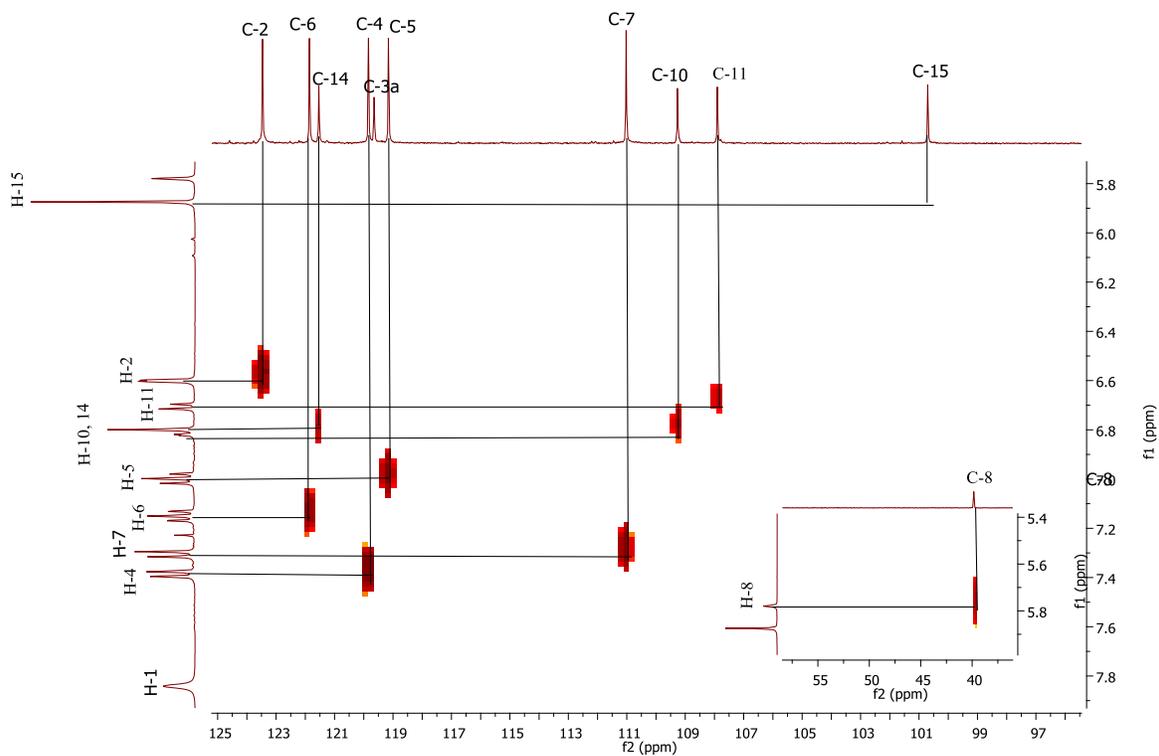


Figura 51. Espectro HETCOR para **5** en CDCl_3 .

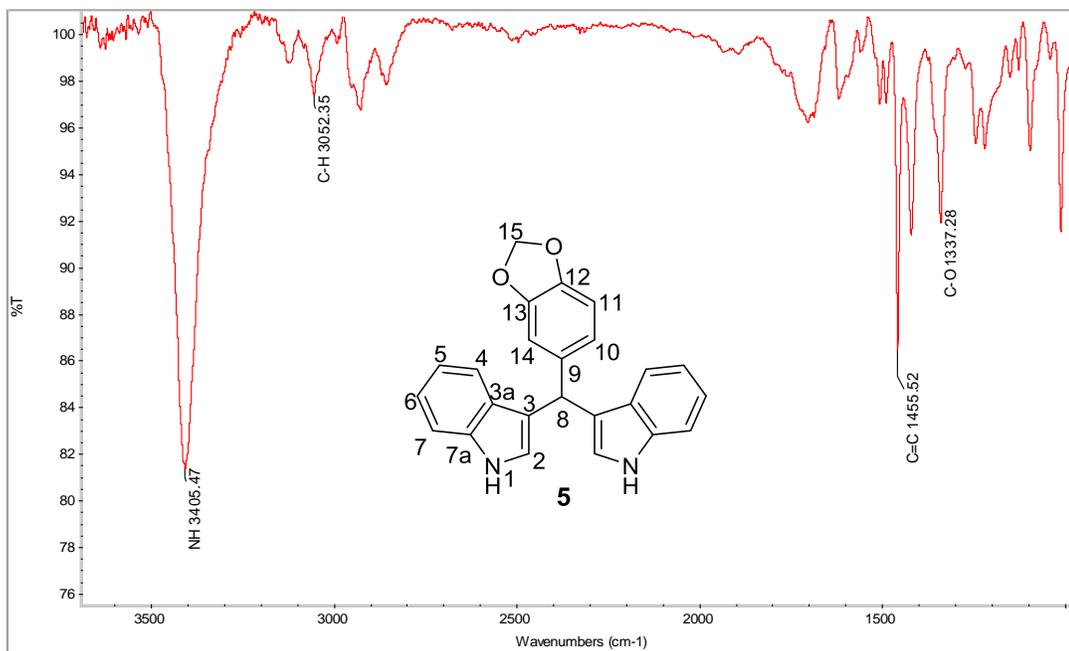


Figura 52. Experimento infrarrojo de 5.

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

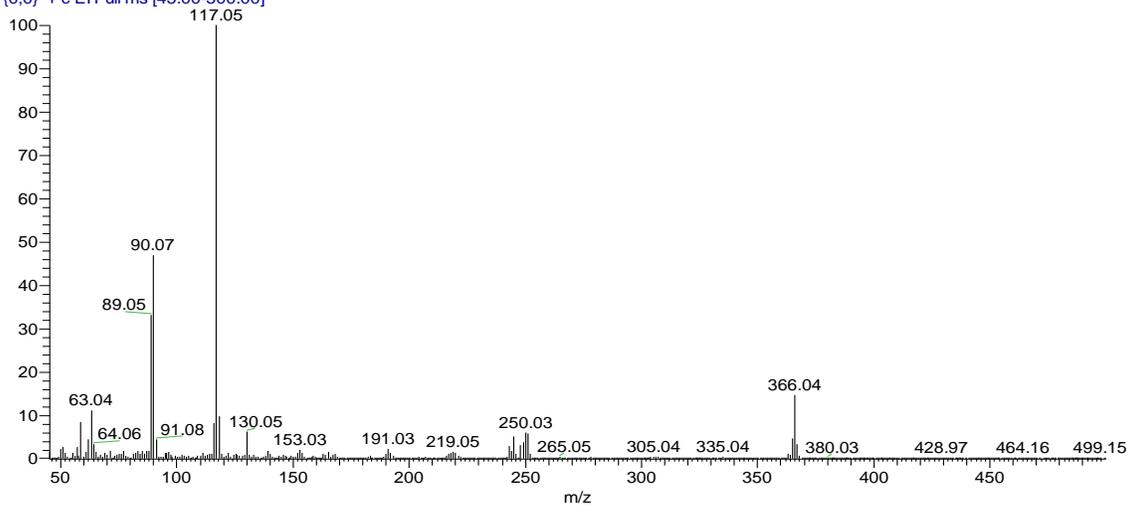


Figura 53. Espectro de masa de 5.

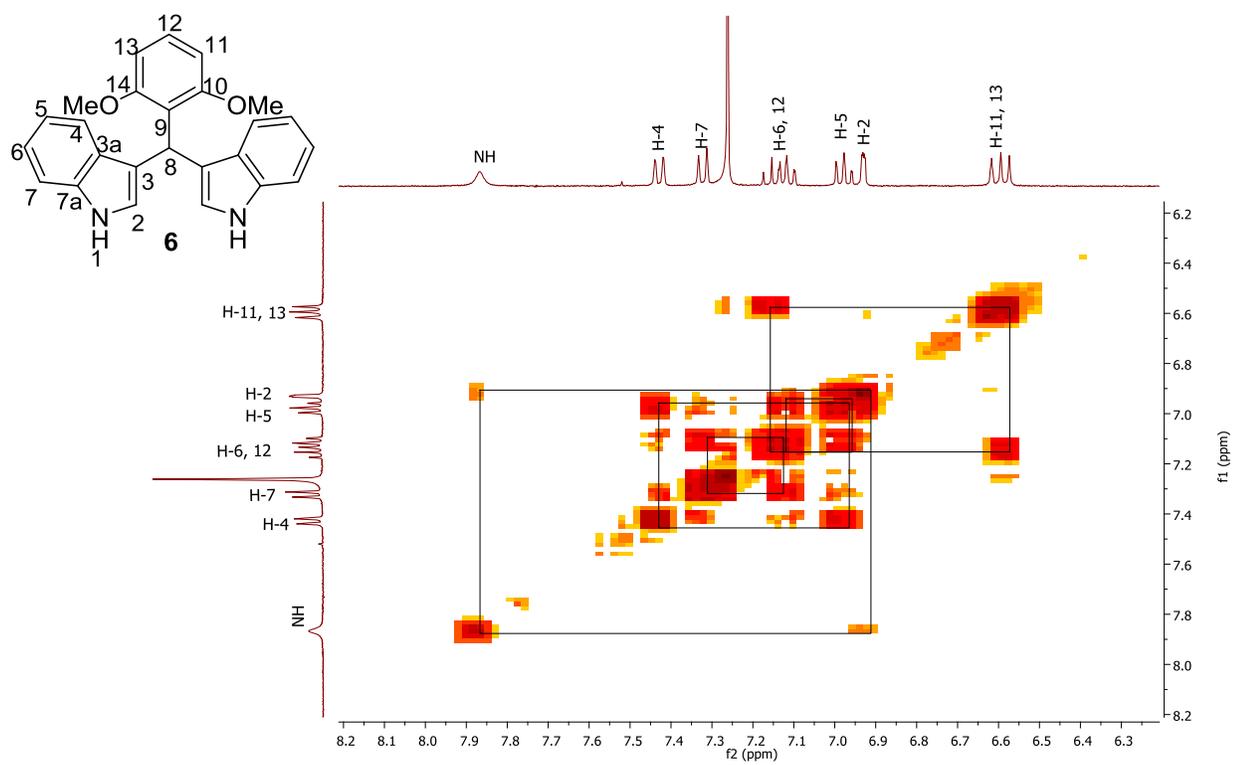


Figura 54. Espectro COSY del compuesto **6** en CDCl₃.

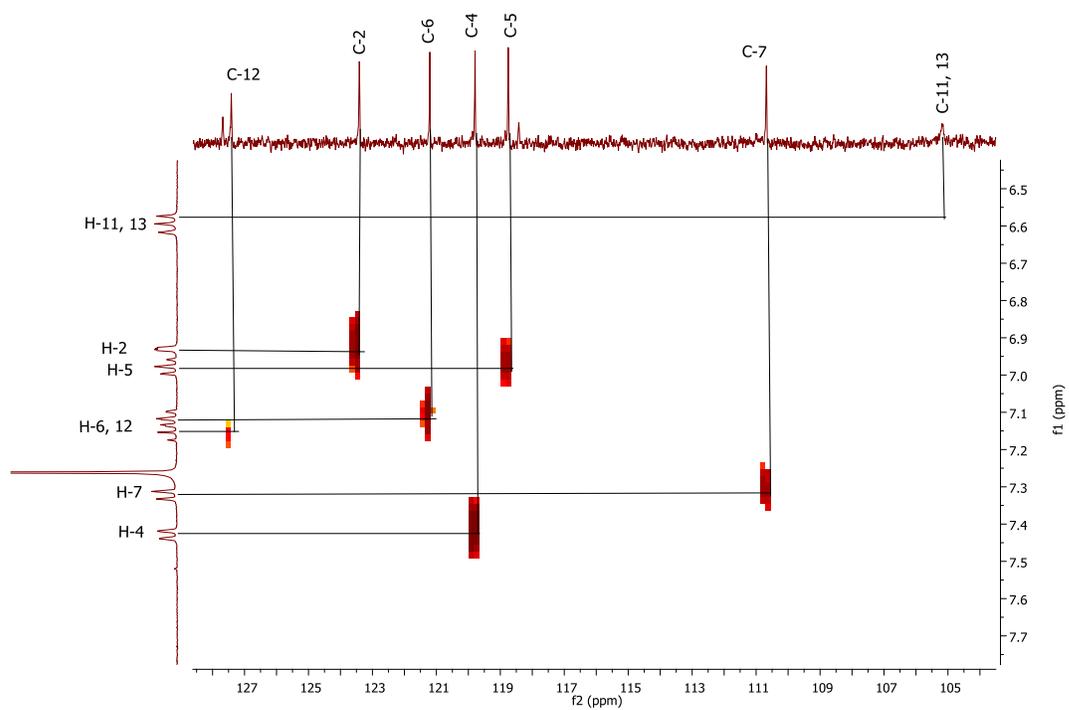


Figura 55. Espectro HETCOR para **6** en CDCl₃.

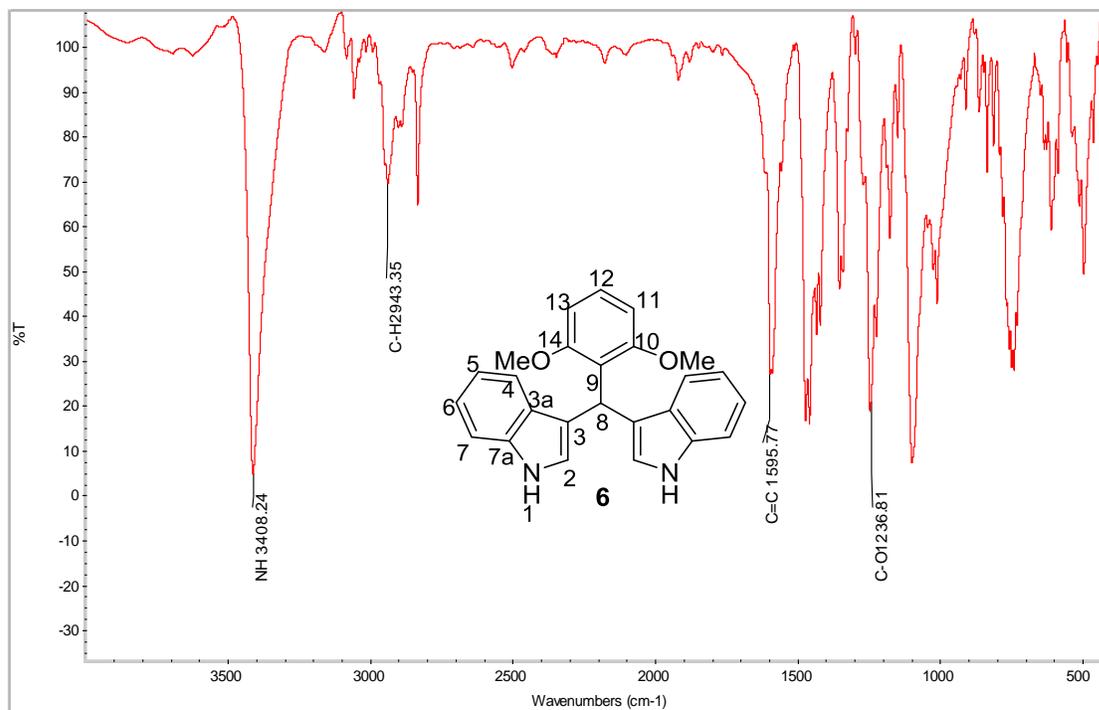


Figura 56. Experimento infrarrojo de 6.

YLC-9 #216 RT: 0.77 AV: 1 NL: 2.91E8
 T: (0,0) + c EI Full ms [45.00-500.00]

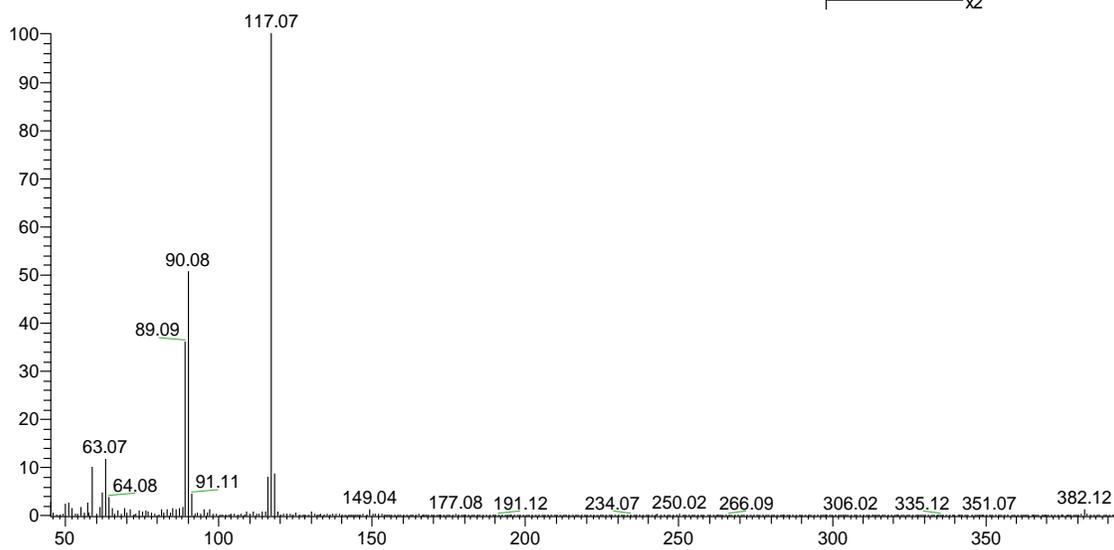


Figura 57. Espectro de masa de 6.

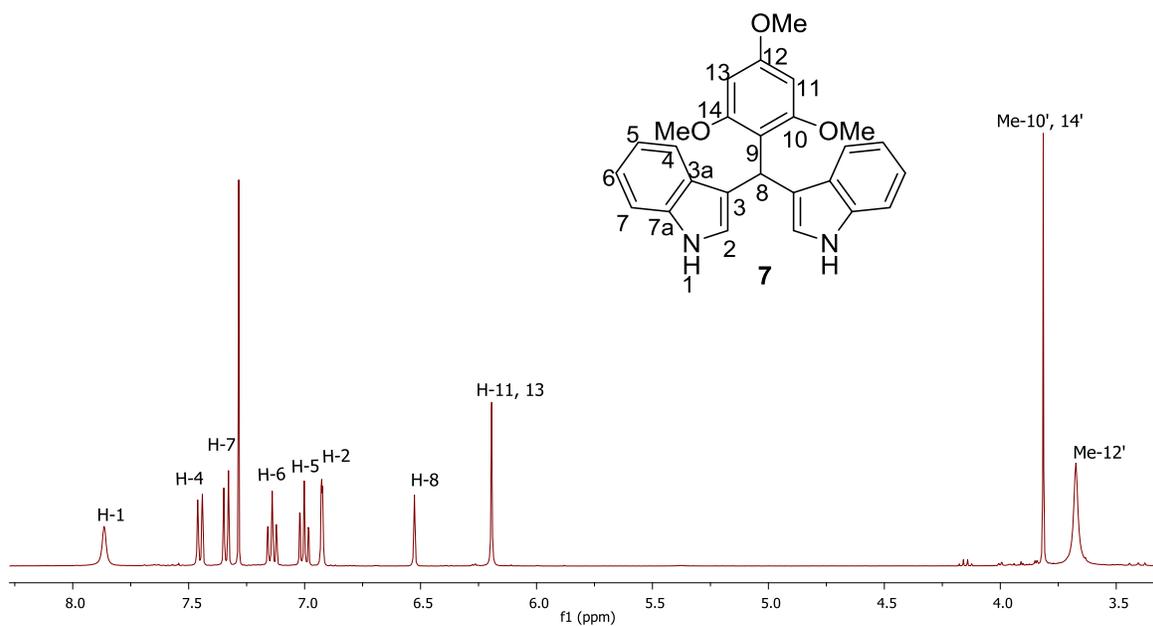


Figura 58. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **7** a 400 MHz en CDCl₃.

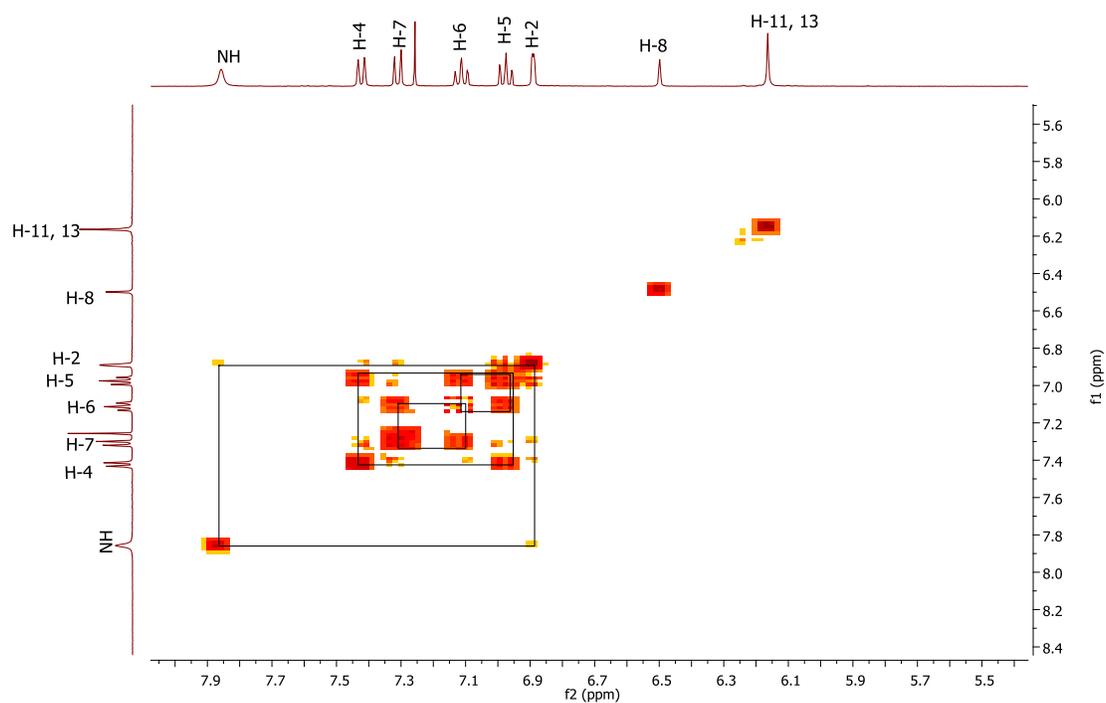


Figura 59. Espectro COSY del compuesto **7** en CDCl₃.

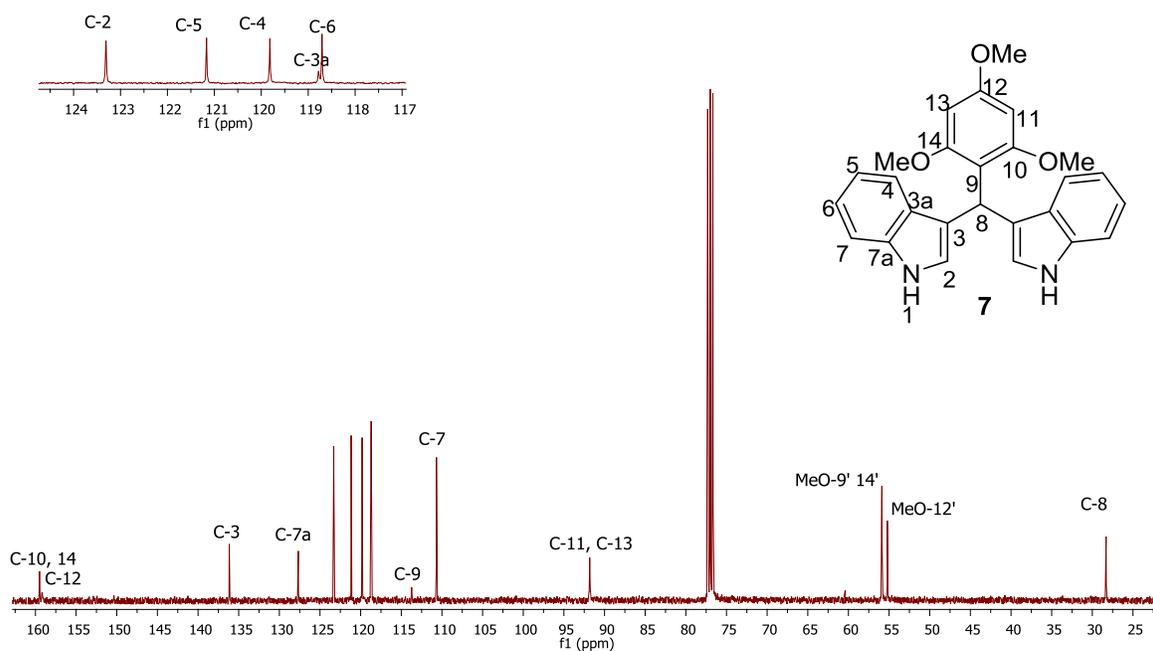


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **7** a 100 MHz en CDCl_3 .

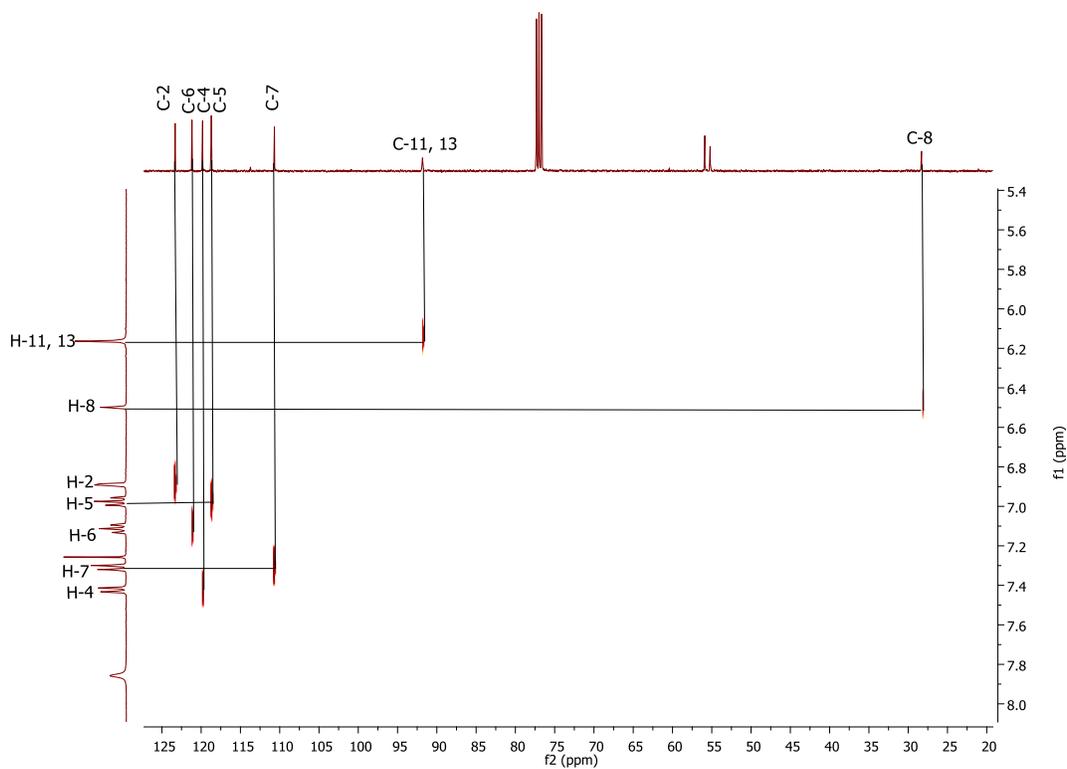


Figura 61. Espectro HETCOR para **7** en CDCl_3 .

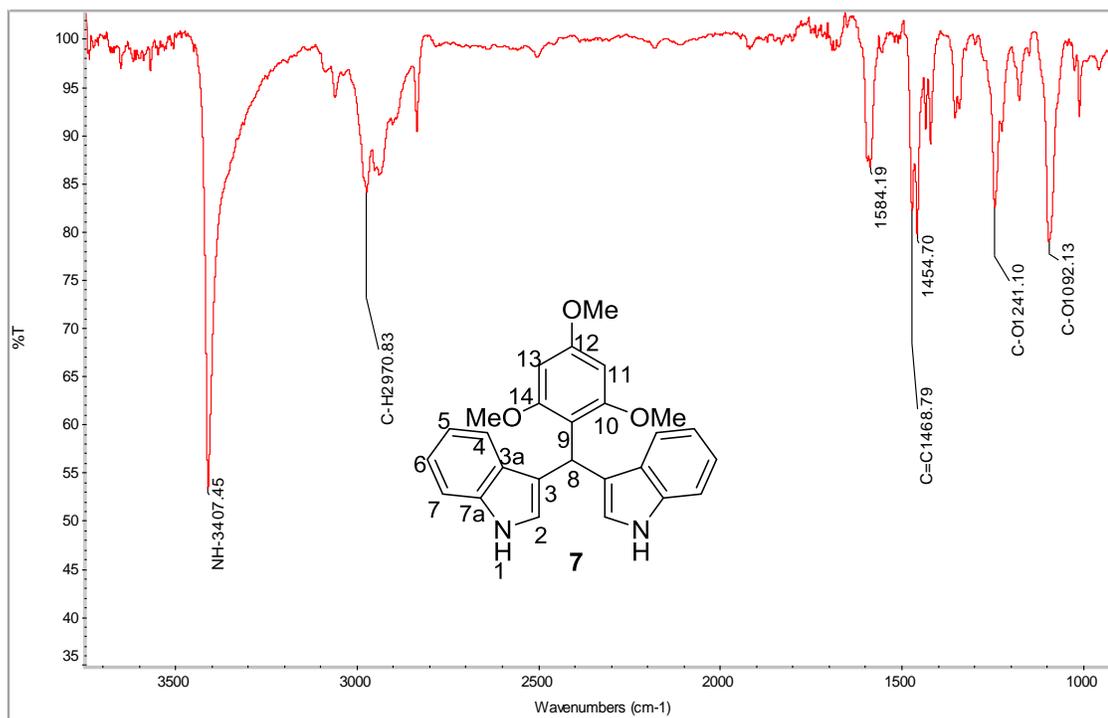


Figura 62. Experimento infrarrojo de 7.

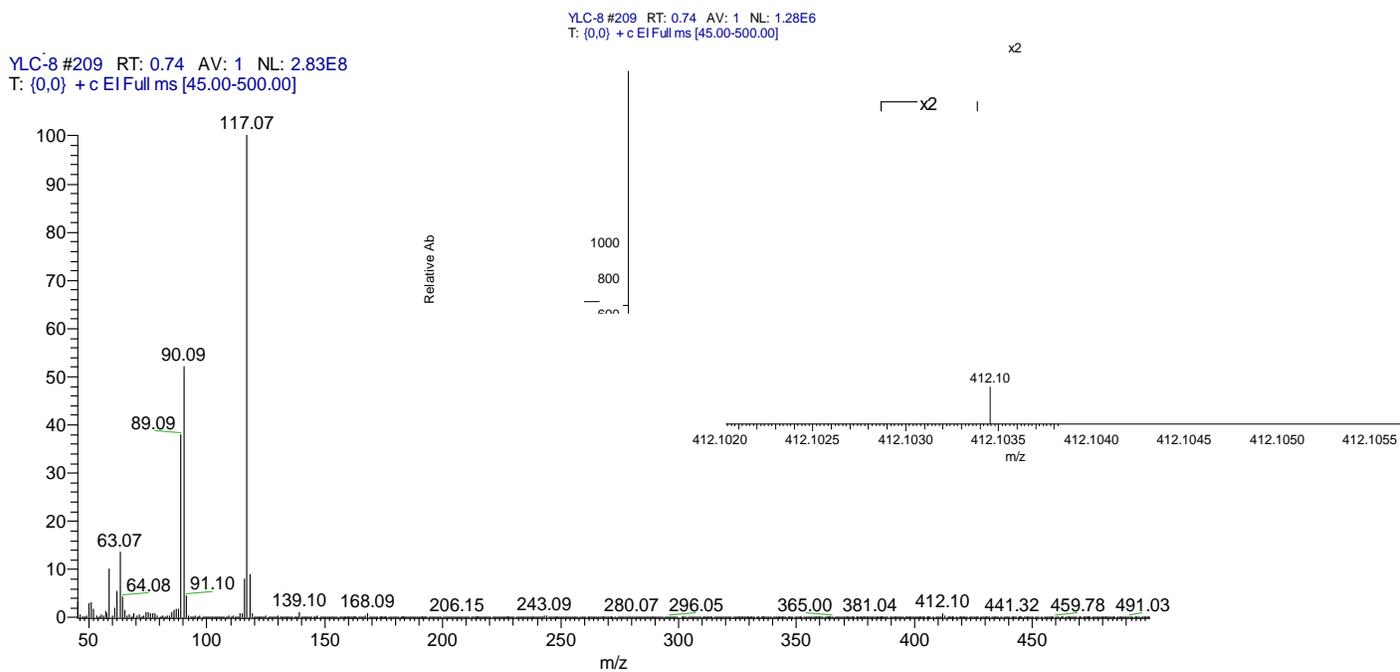


Figura 63. Espectro de masa de 7.

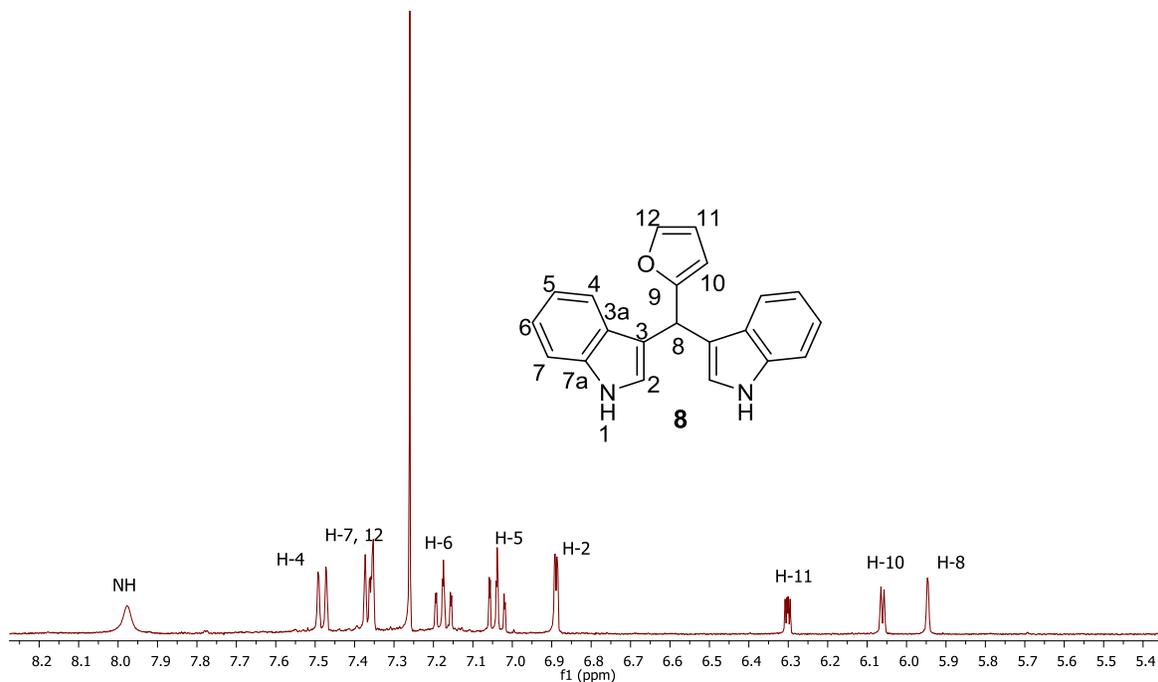


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **8** a 400 MHz en CDCl_3 .

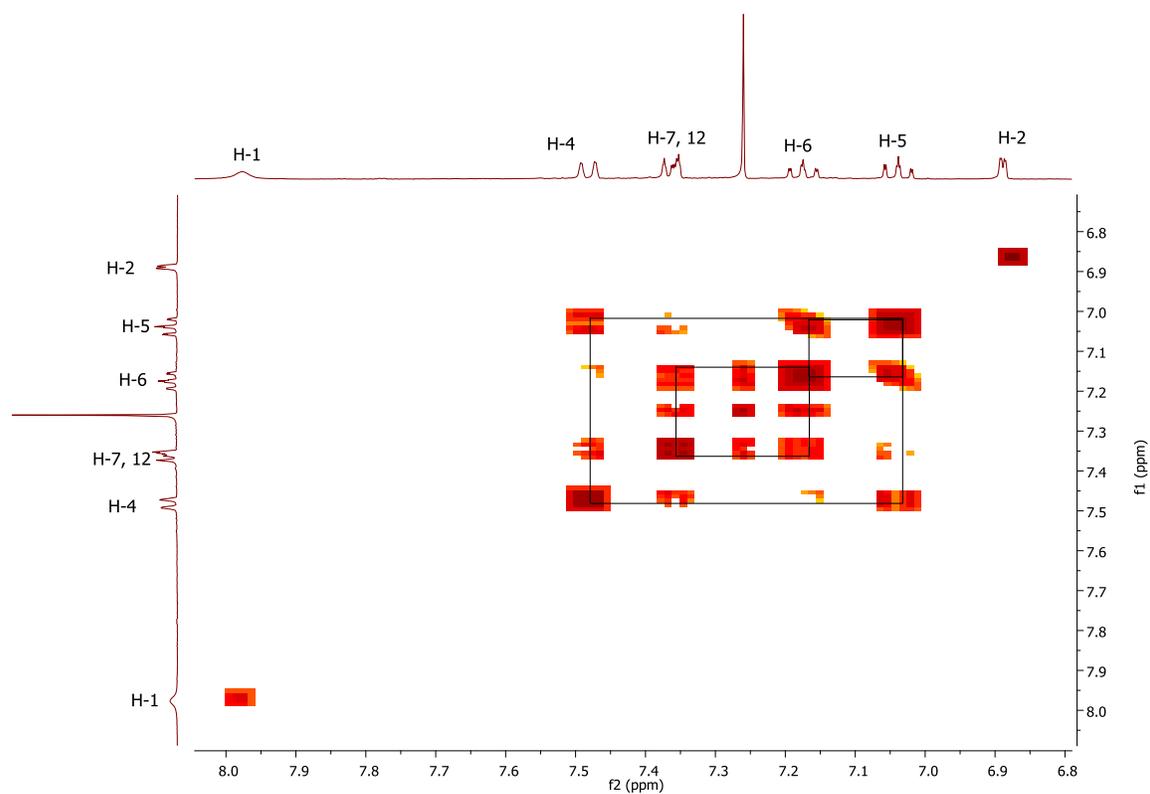


Figura 65. Espectro COSY del compuesto **8** en CDCl_3 .

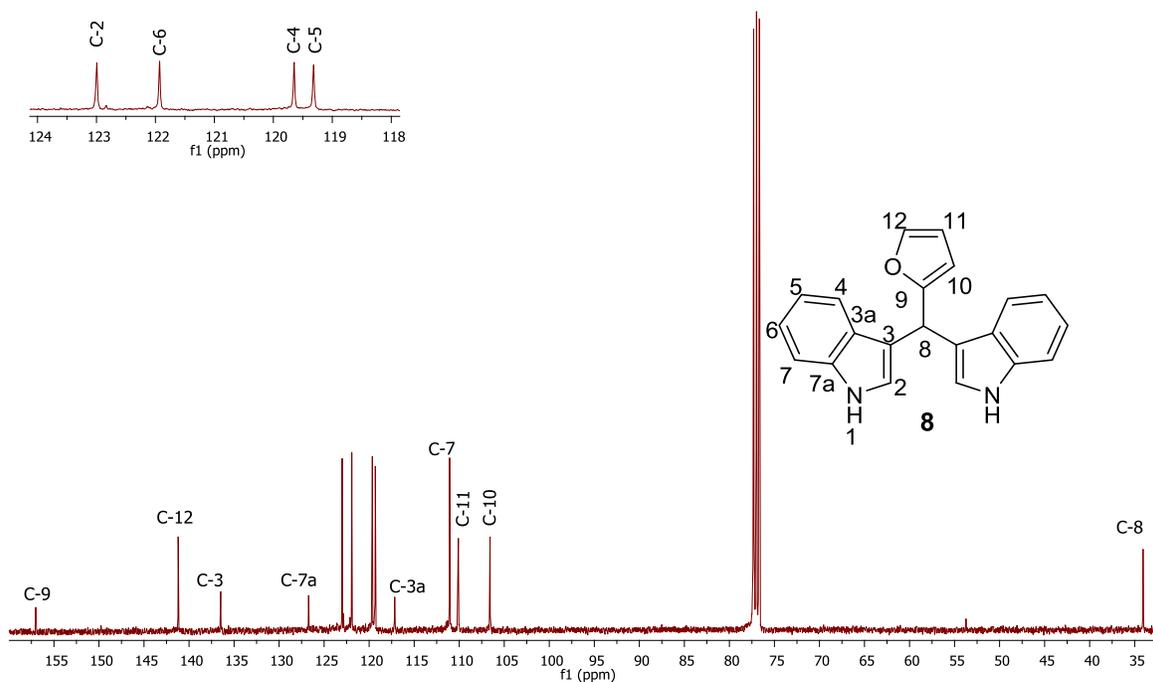


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **8** a 100 MHz en CDCl_3 .

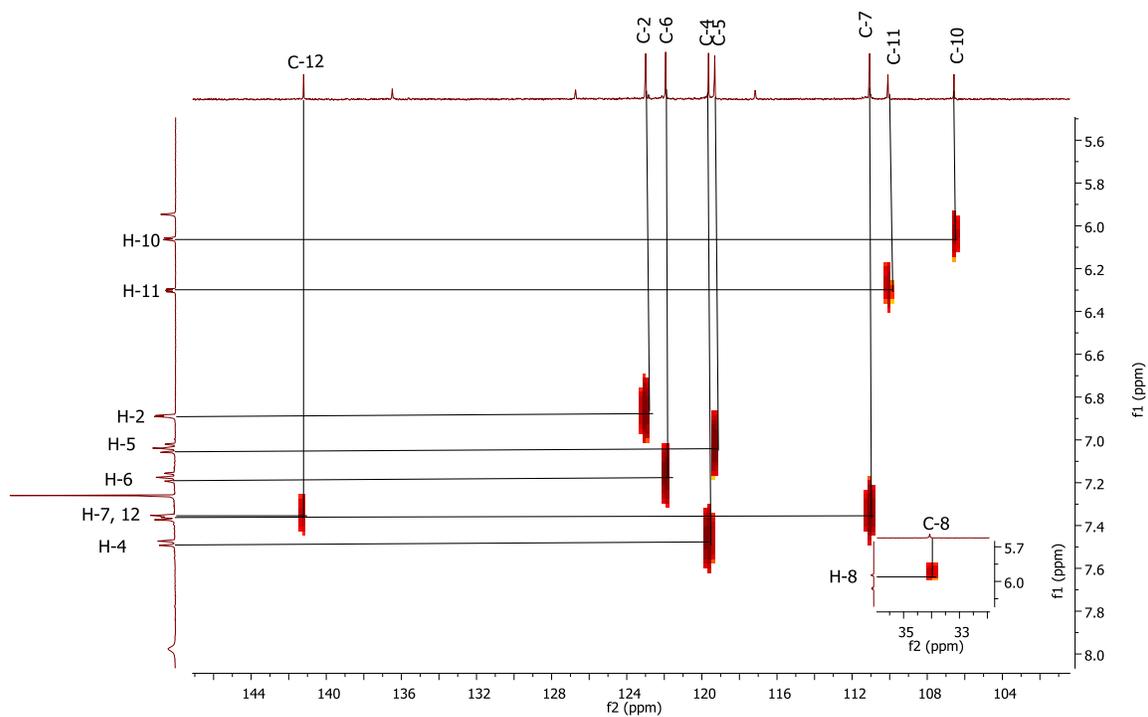


Figura 67. Espectro HETCOR para **8** en CDCl_3 .

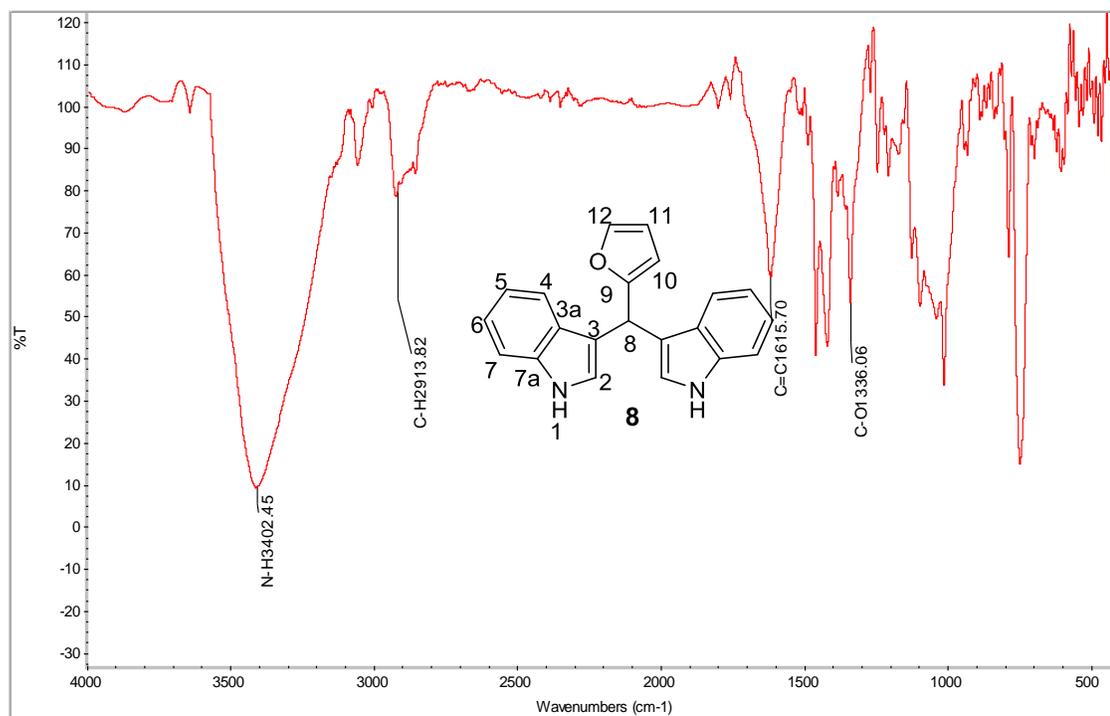


Figura 68. Experimento infrarrojo de 8.

YLC-7 #208 RT: 0.74 AV: 1 NL: 1.98E8
 T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-500.00]

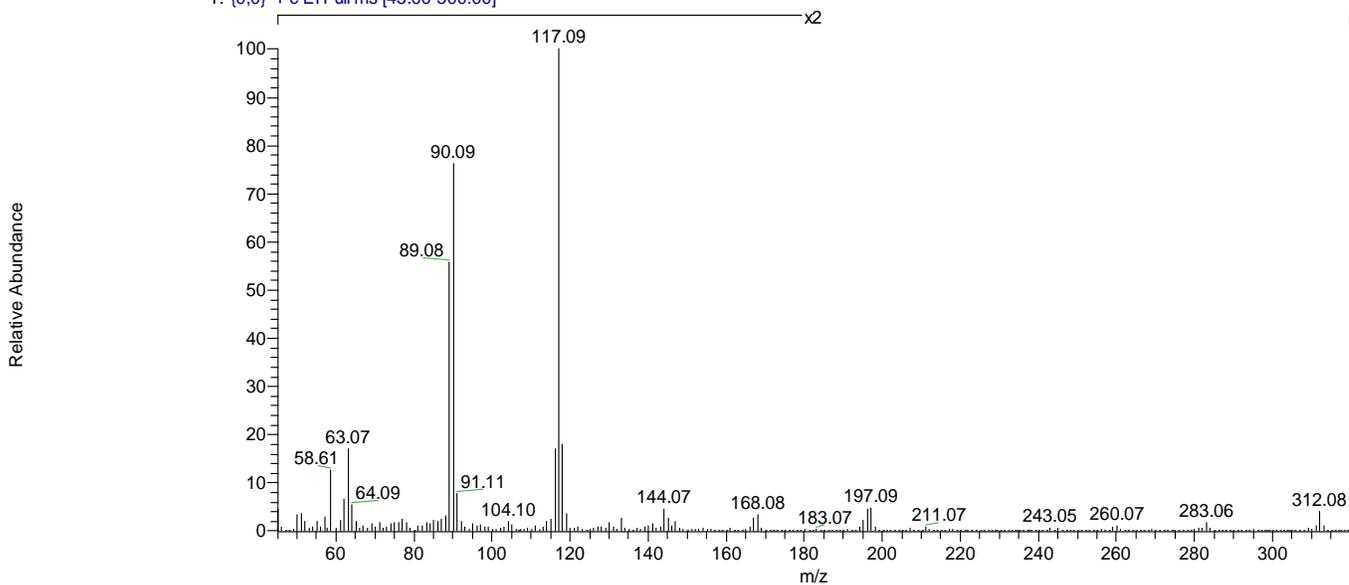


Figura 69. Espectro de masa de 8.

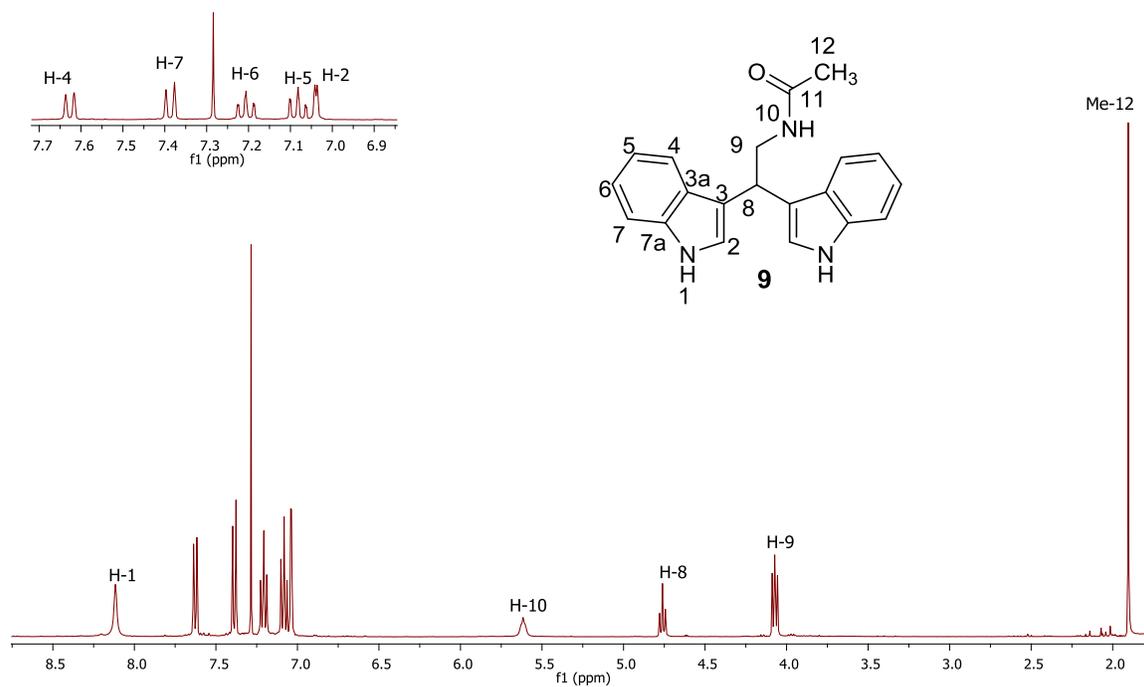


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **9** a 400 MHz en CDCl_3 .

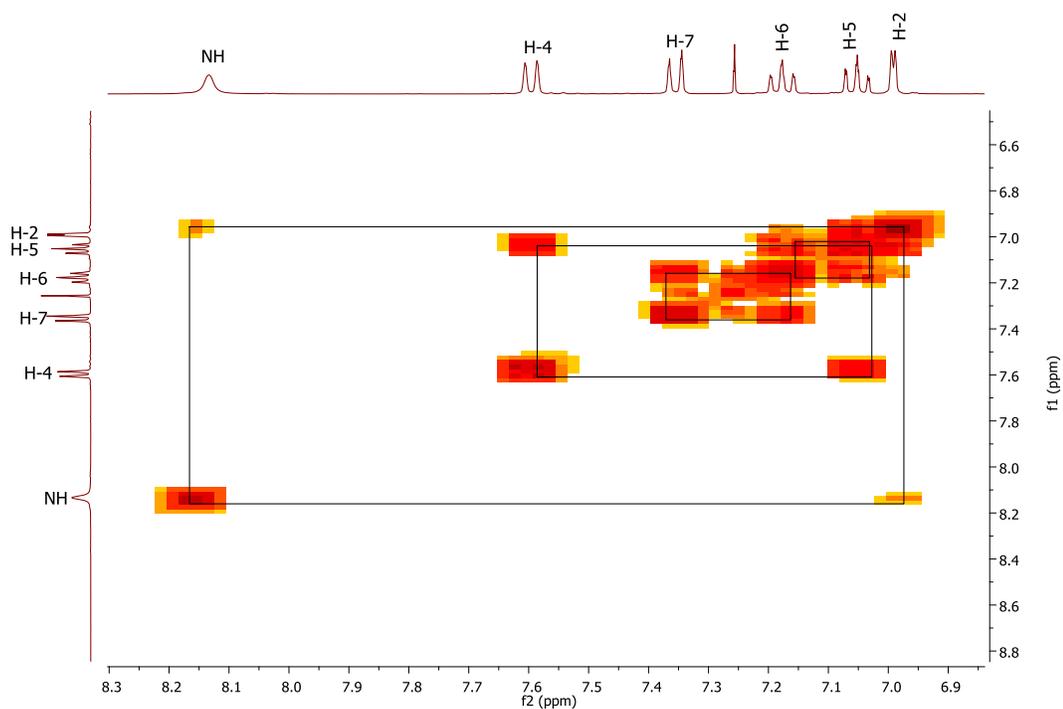


Figura 71. Espectro COSY del compuesto **9** en CDCl_3 .

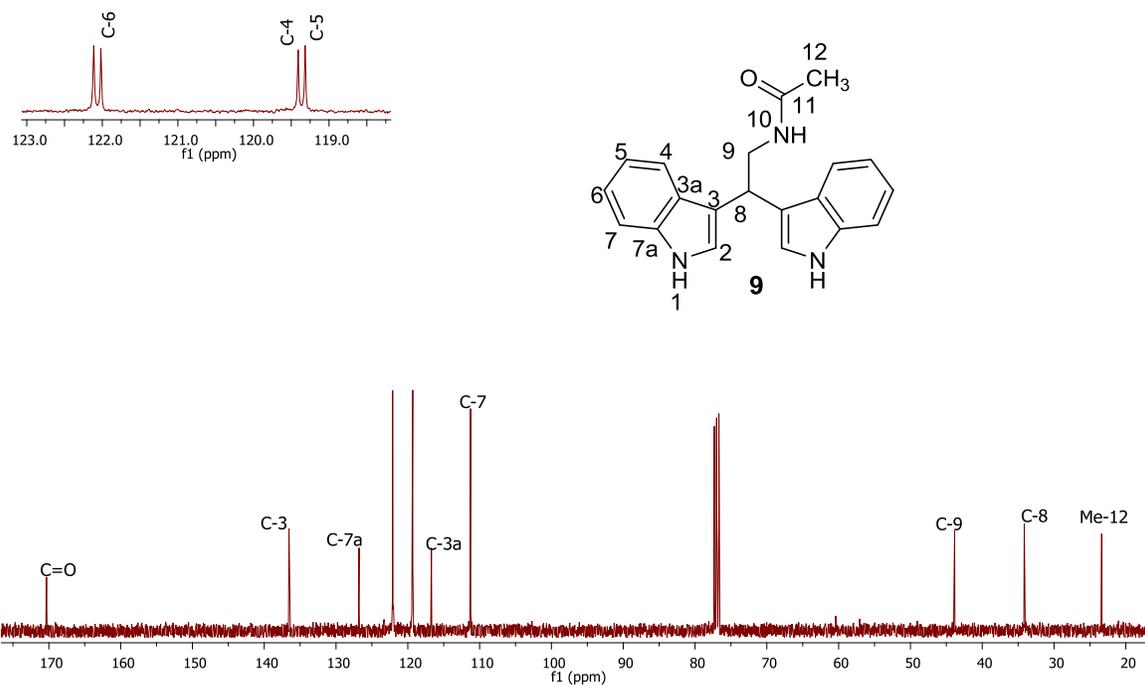


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **9** a 100 MHz en CDCl_3 .

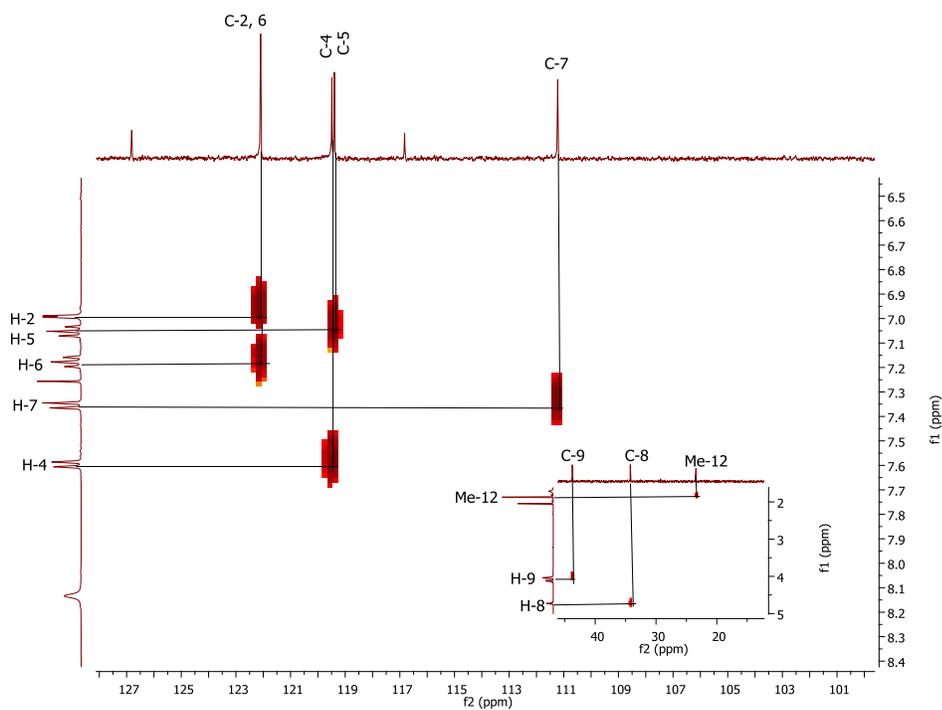


Figura 73. Espectro HETCOR para **9** en CDCl_3 .

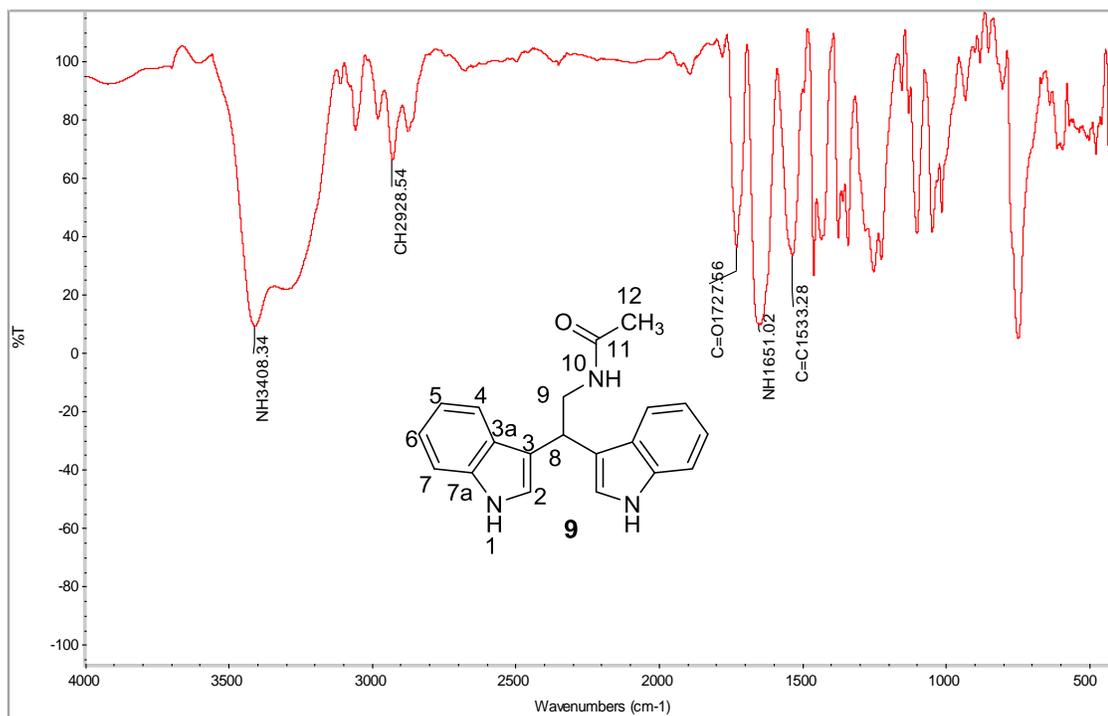


Figura 74. Experimento infrarrojo de 9.

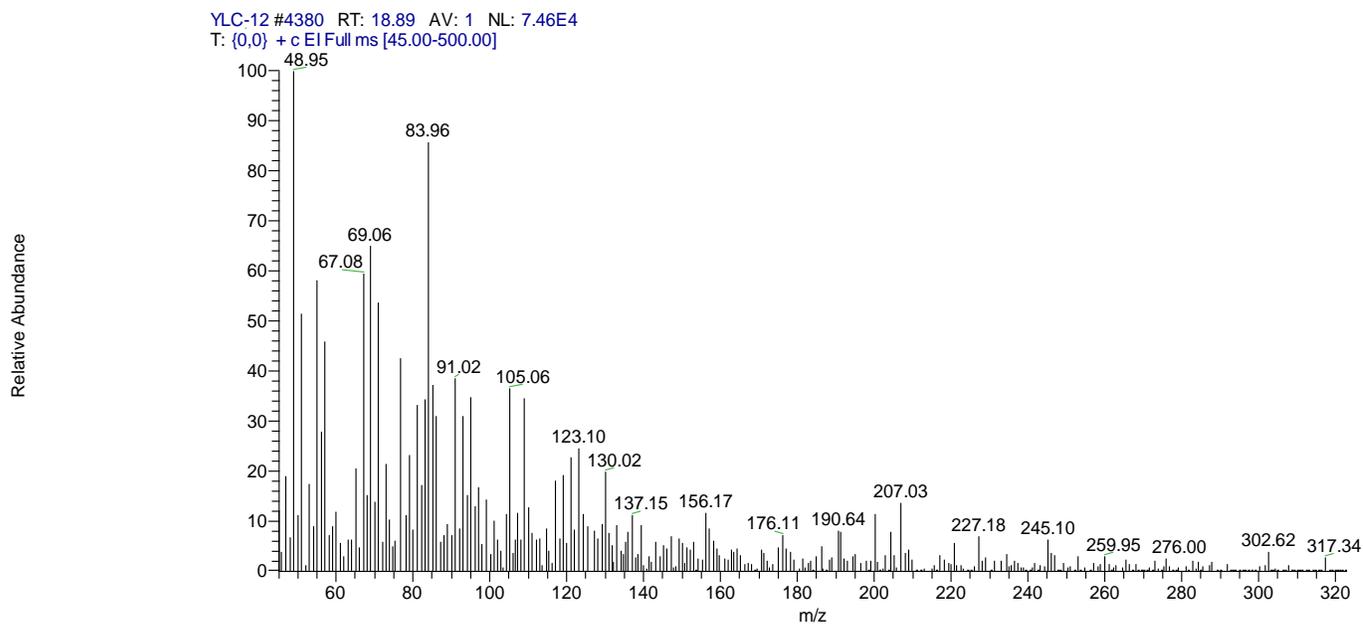


Figura 75. Espectro de masa de 9.

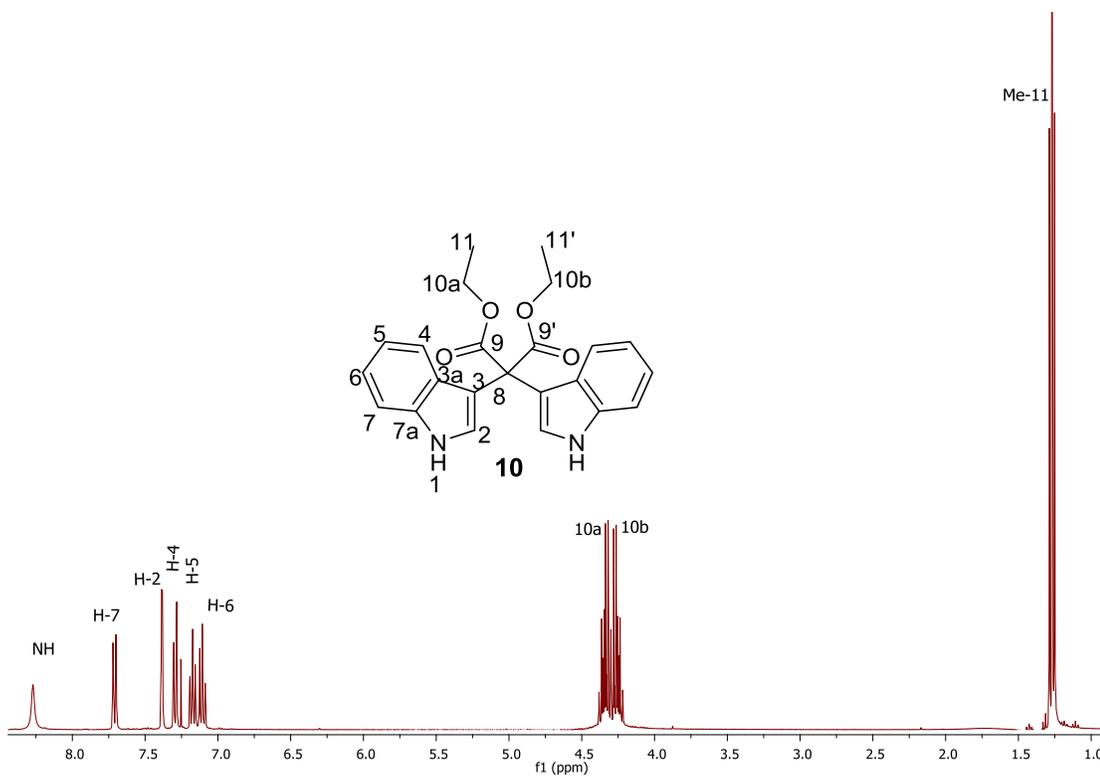


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **10** a 400 MHz en CDCl_3 .

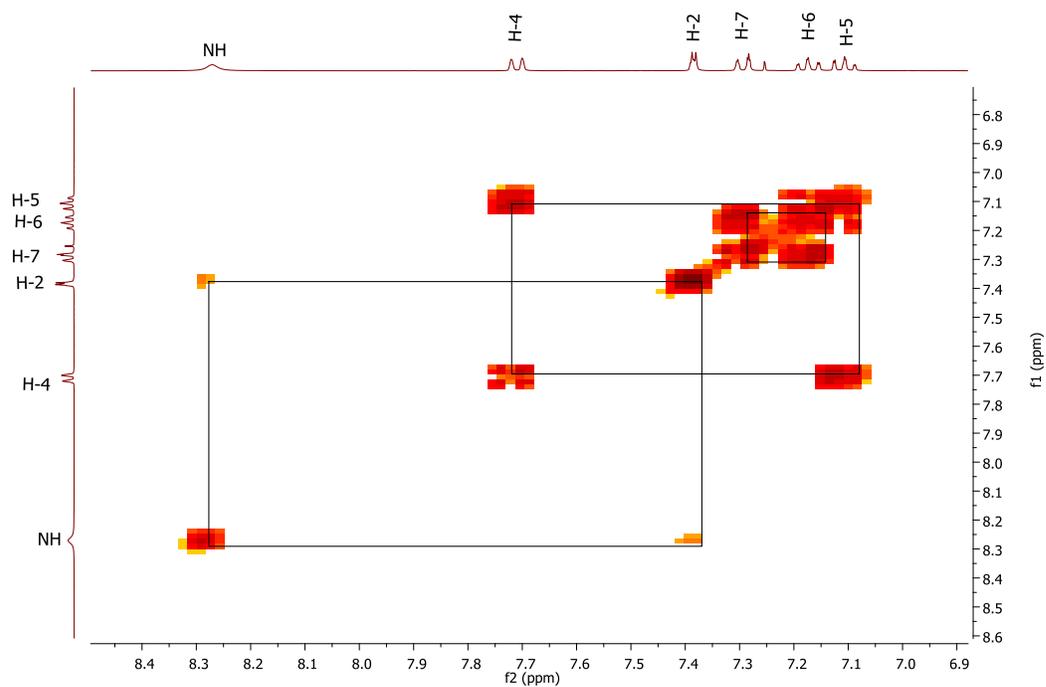


Figura 77. Espectro COSY del compuesto **10** en CDCl_3 .

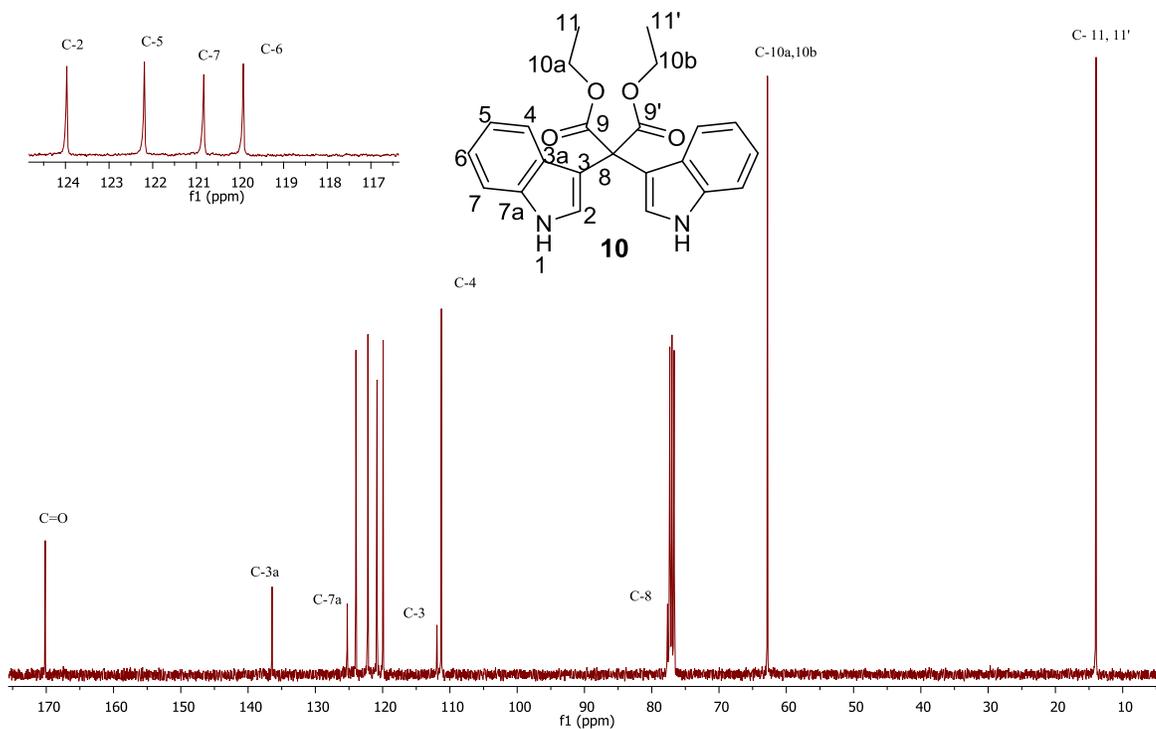


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **10** a 100 MHz en CDCl_3 .

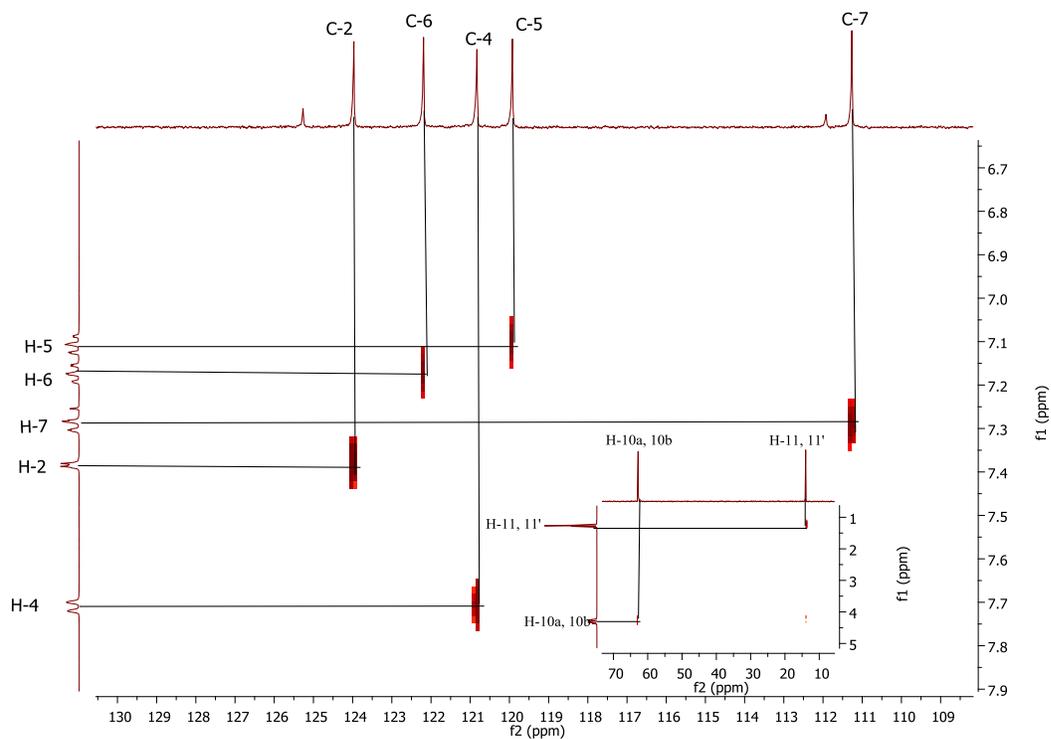


Figura 79. Espectro HETCOR para **10** en CDCl_3 .

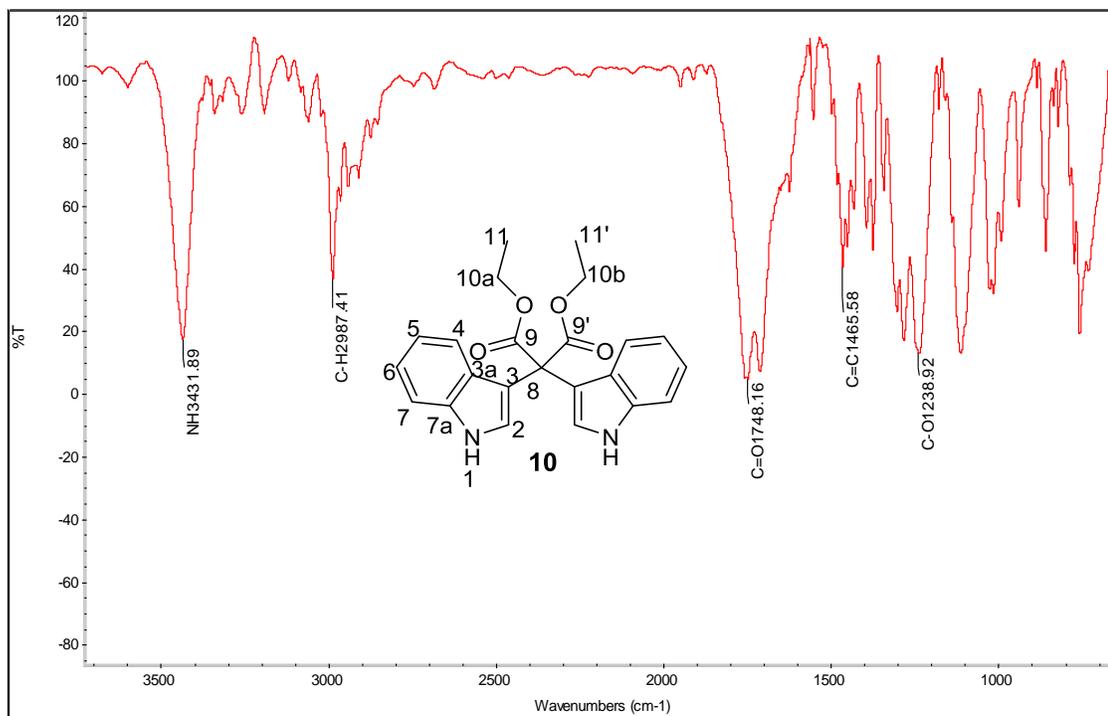


Figura 80. Experimento infrarrojo de 10.

YLC-10 #213 RT: 0.76 AV: 1 NL: 4.63E7
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-500.00]

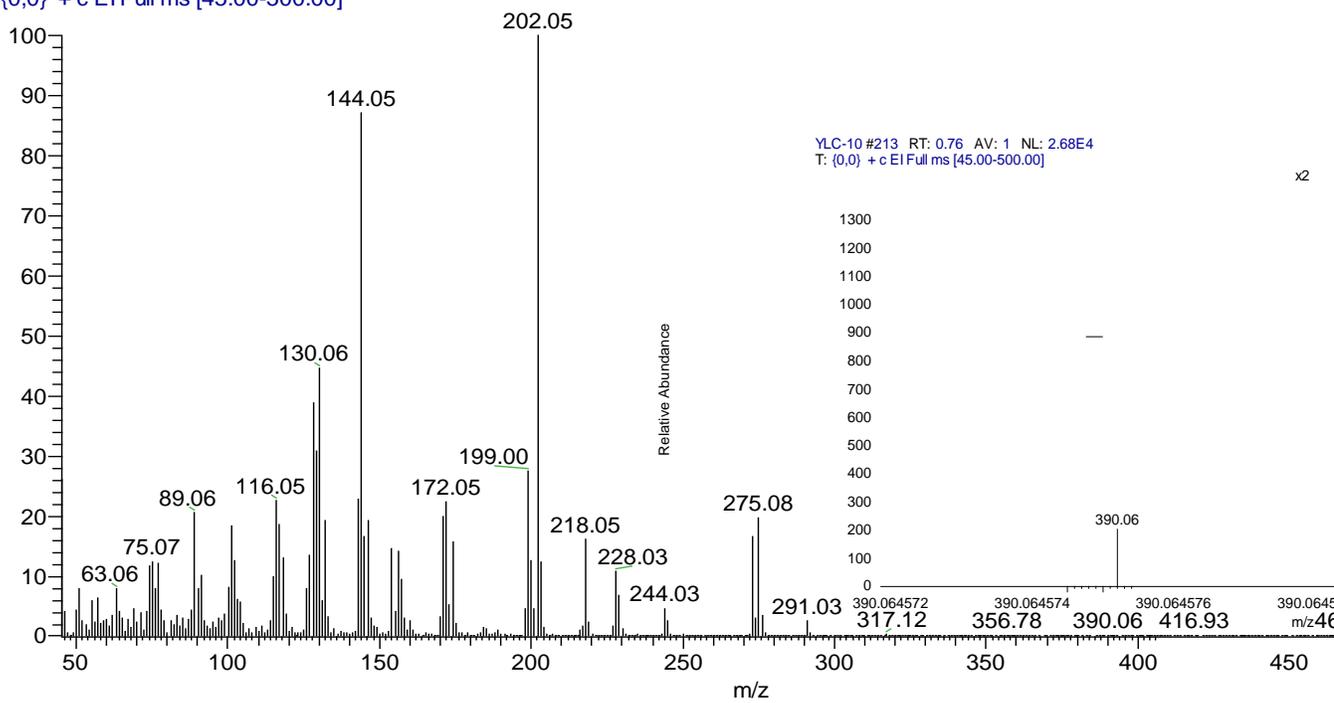


Figura 81. Espectro de masa de 10.

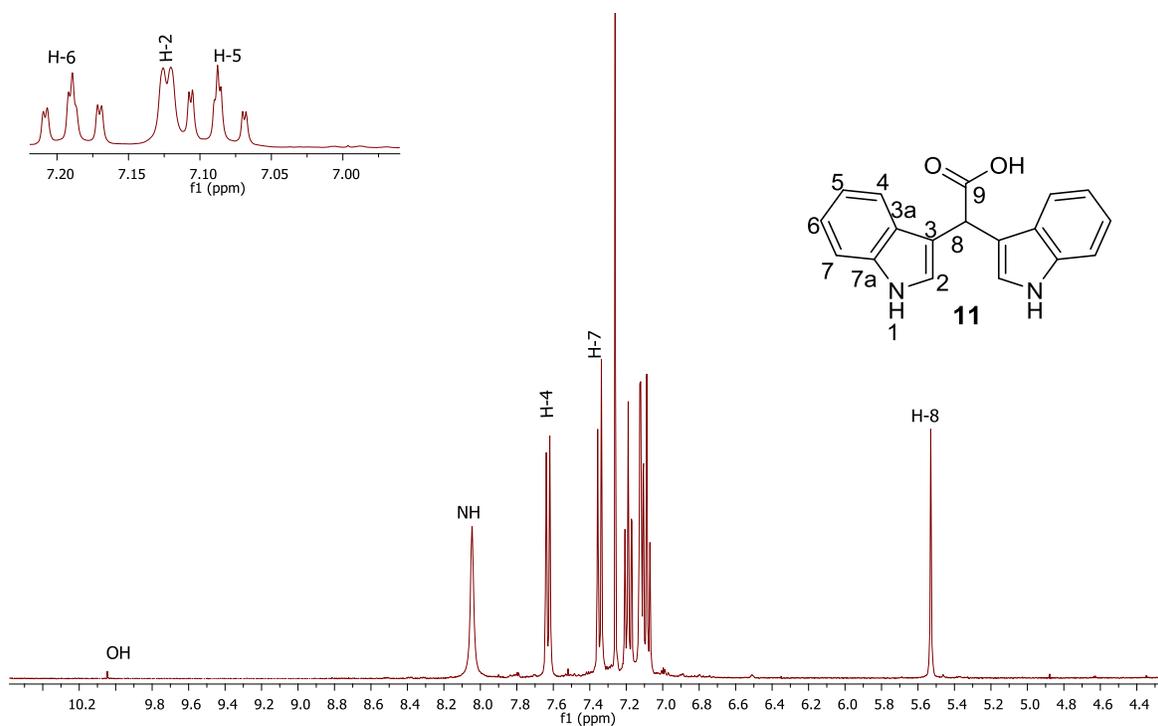


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **11** a 400 MHz en CDCl_3 .

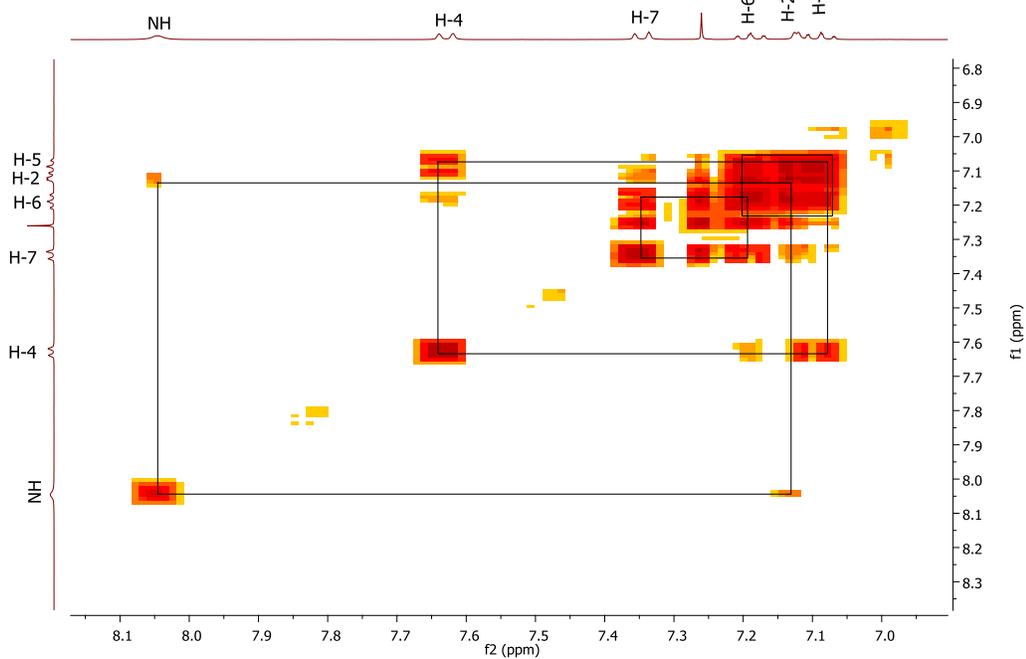


Figura 83. Espectro COSY del compuesto **11** en CDCl_3 .

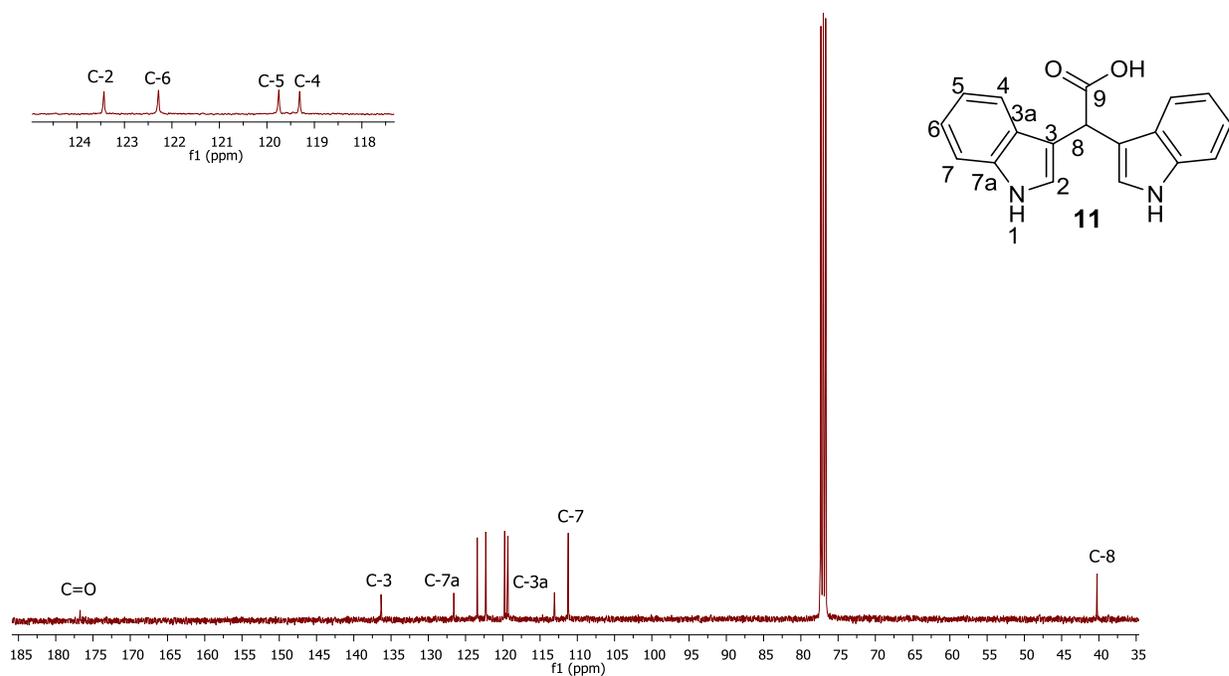


Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **11** a 100 MHz en CDCl_3 .

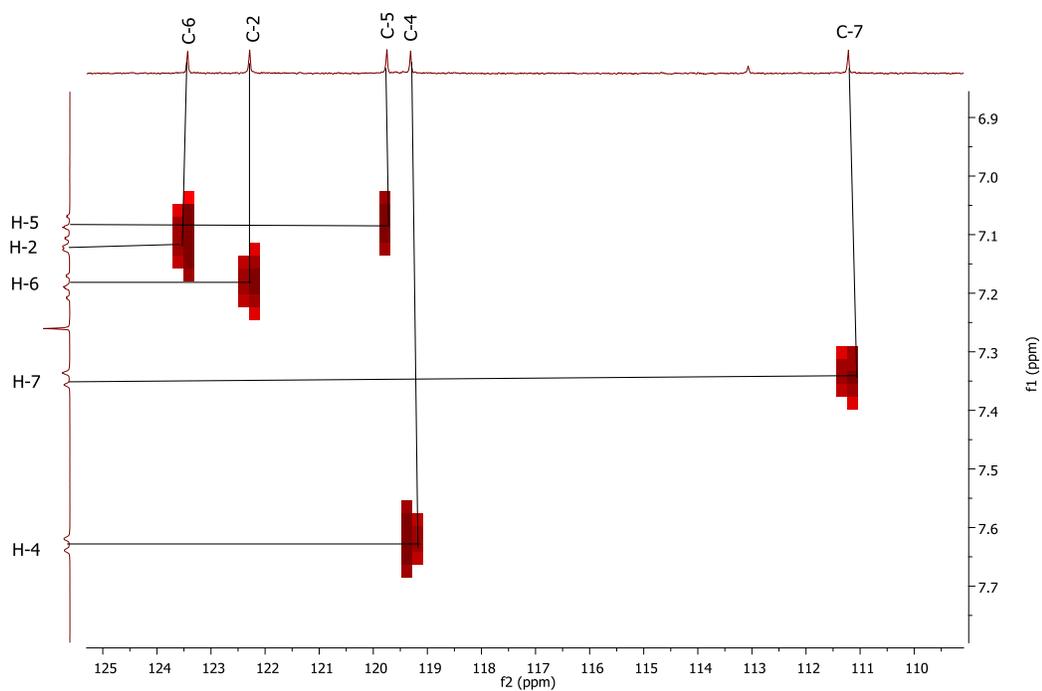


Figura 85. Espectro HETCOR para **11** en CDCl_3 .

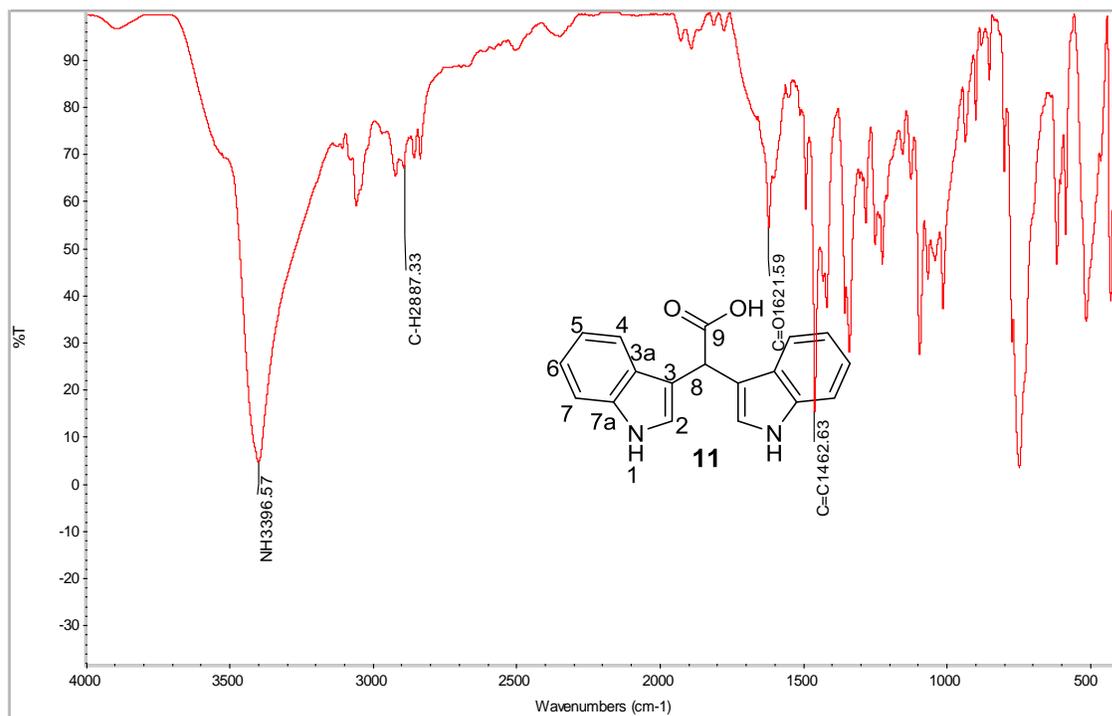


Figura 86. Experimento infrarrojo de 11.

YLC-14 #2584 RT: 12.79 AV: 1 NL: 2.98E5
 T: (0,0) + c EI Full ms [45.00-500.00]

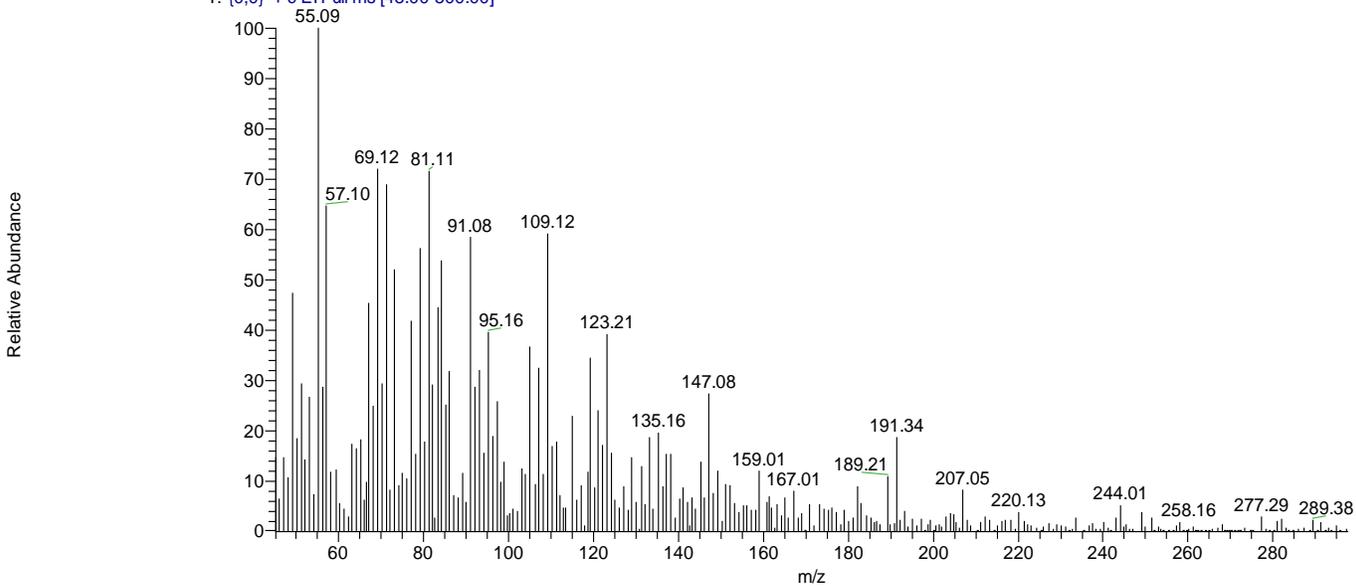


Figura 87. Espectro de masa de 11.

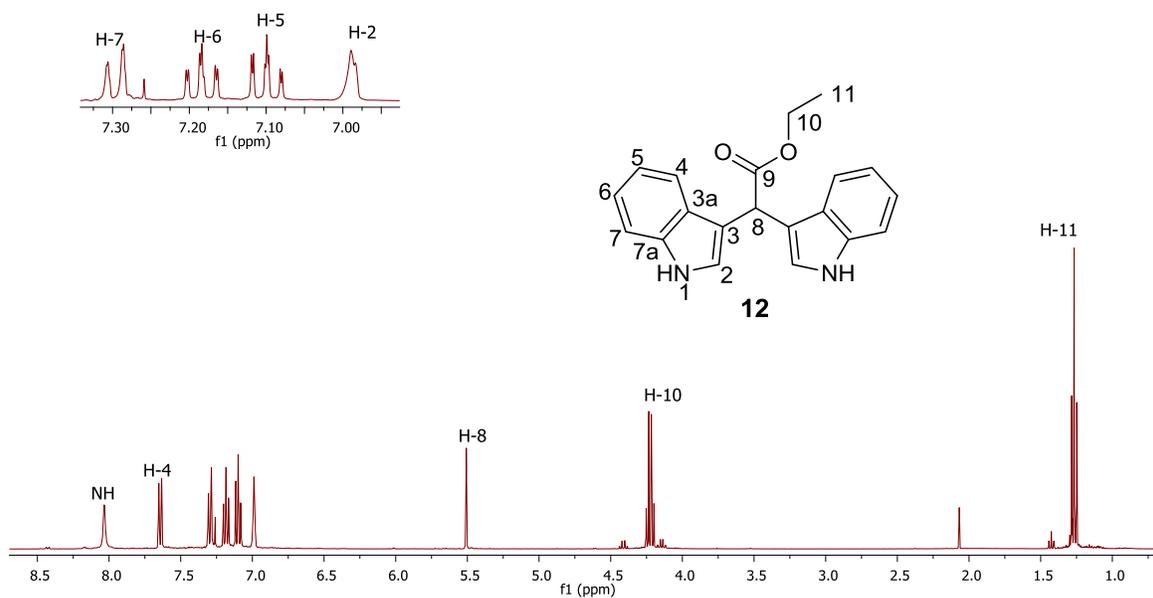


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **12** a 400 MHz en CDCl_3 .

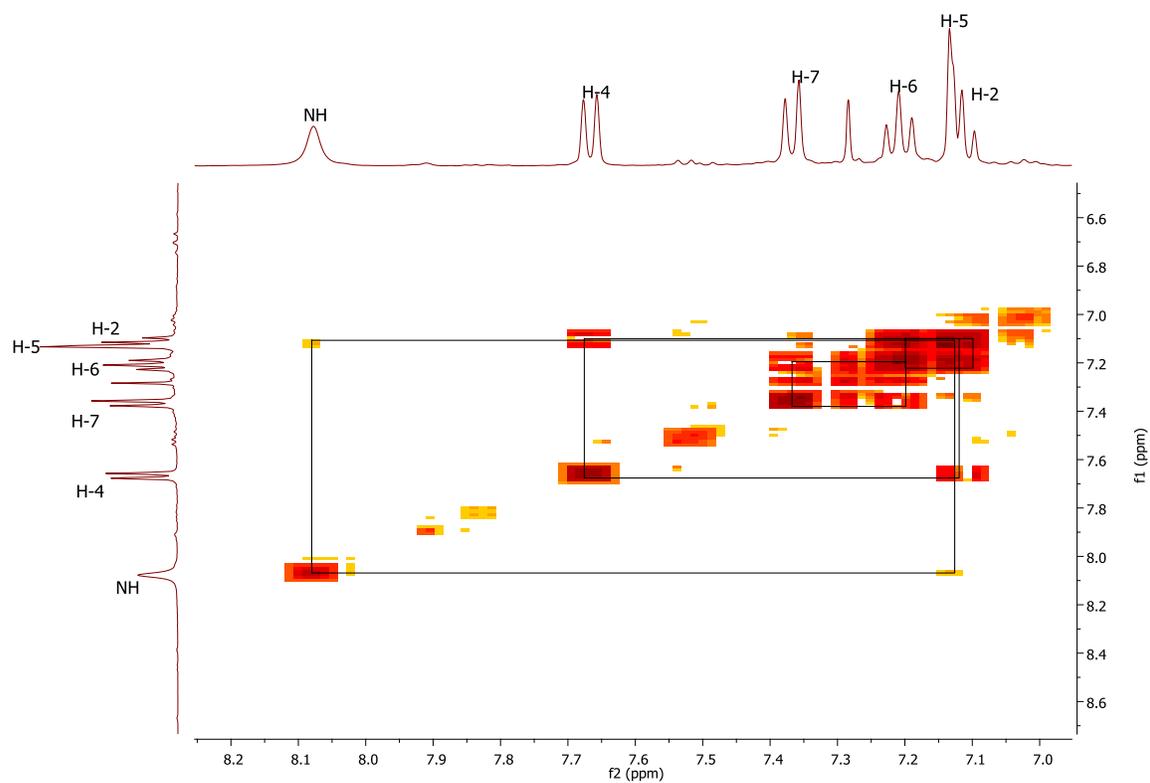


Figura 89. Espectro COSY del compuesto **12** en CDCl_3 .

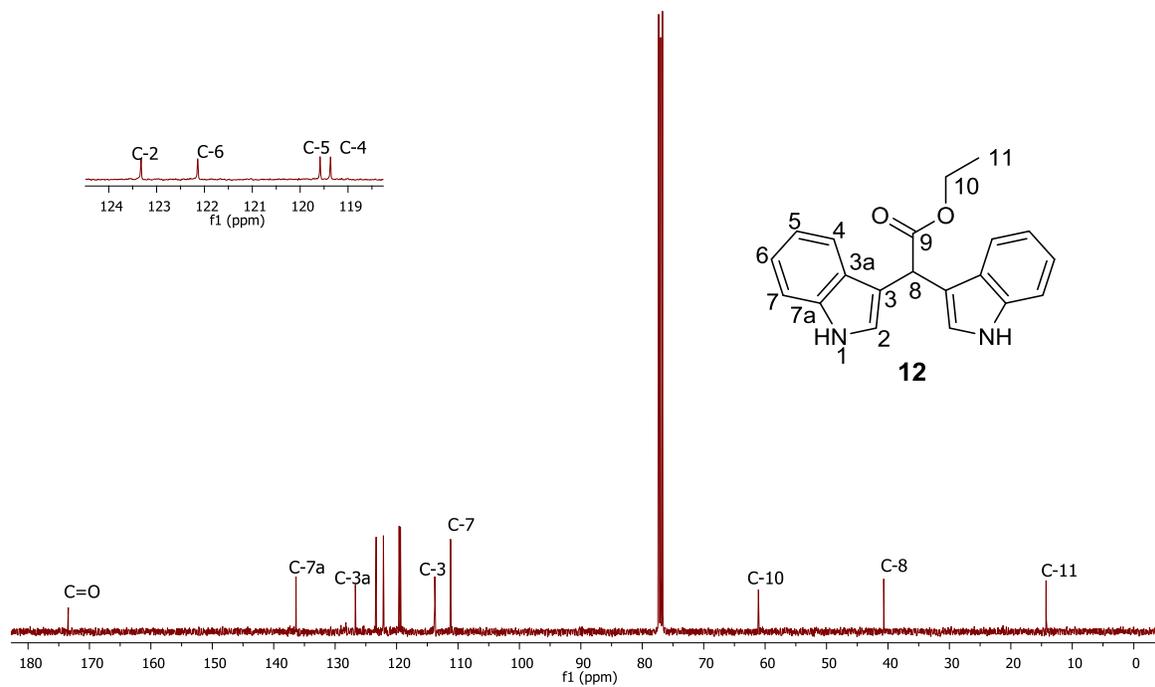


Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **12** a 100 MHz en CDCl_3 .

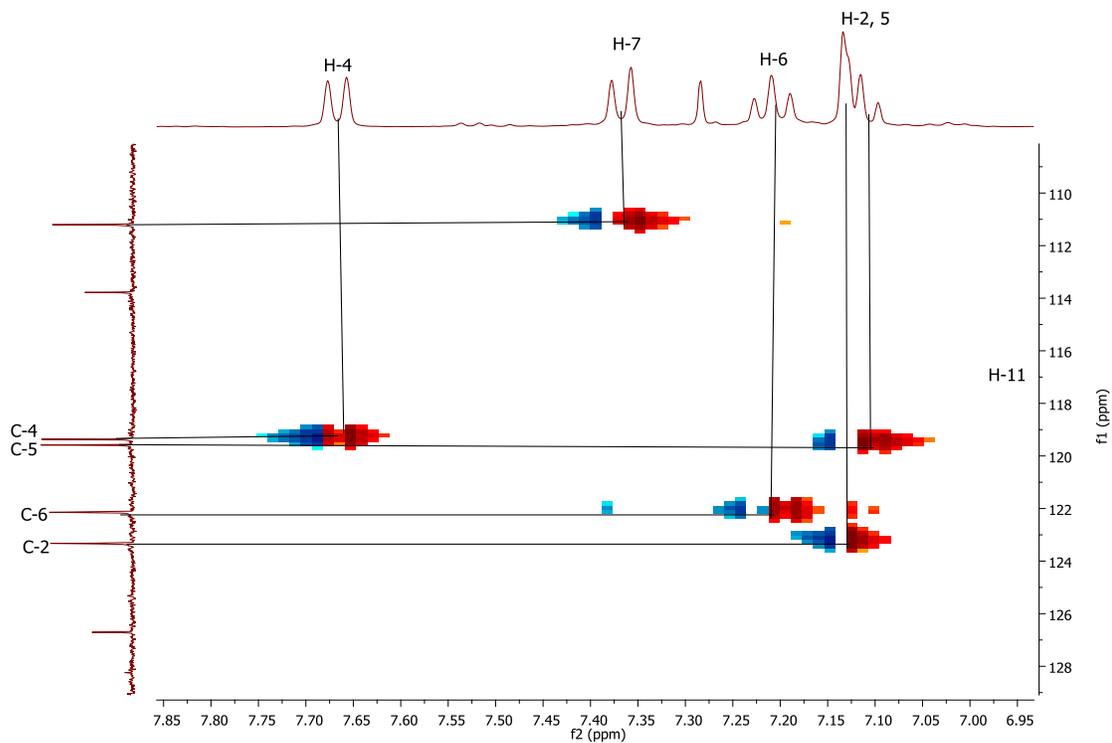


Figura 91. Espectro HSQC para **12** en CDCl_3 .

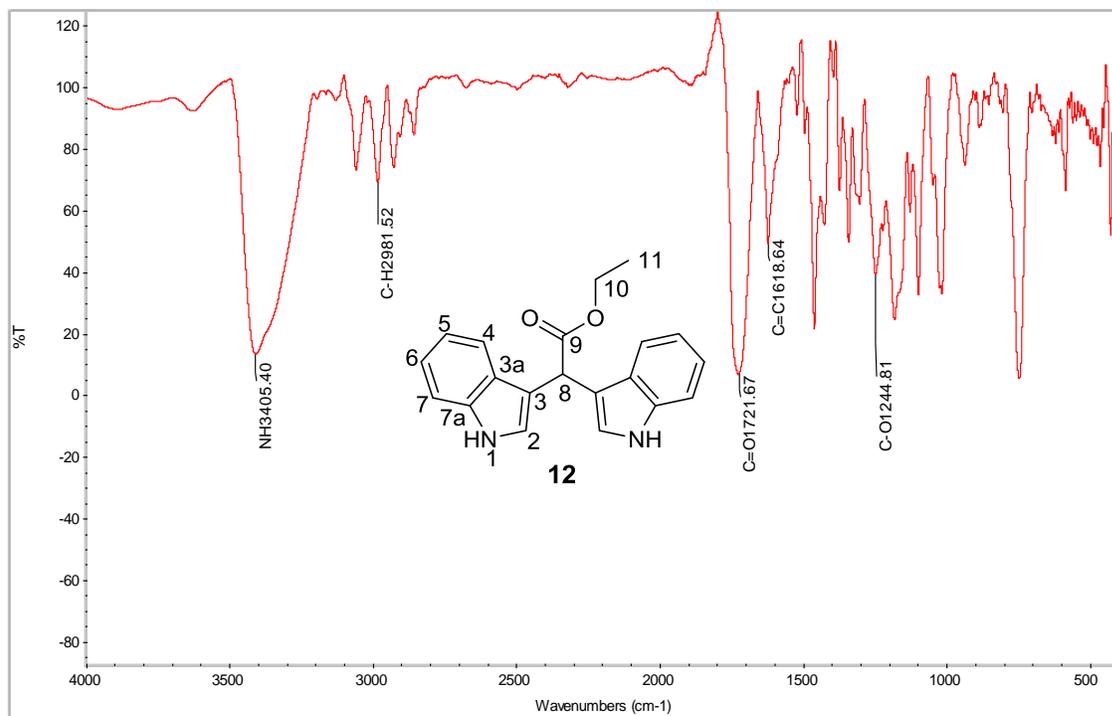


Figura 92. Experimento infrarrojo de 12.

YLC-34 #7132 RT: 28.25 AV: 1 NL: 7.16E8
 T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-500.00]

Relative Abundance

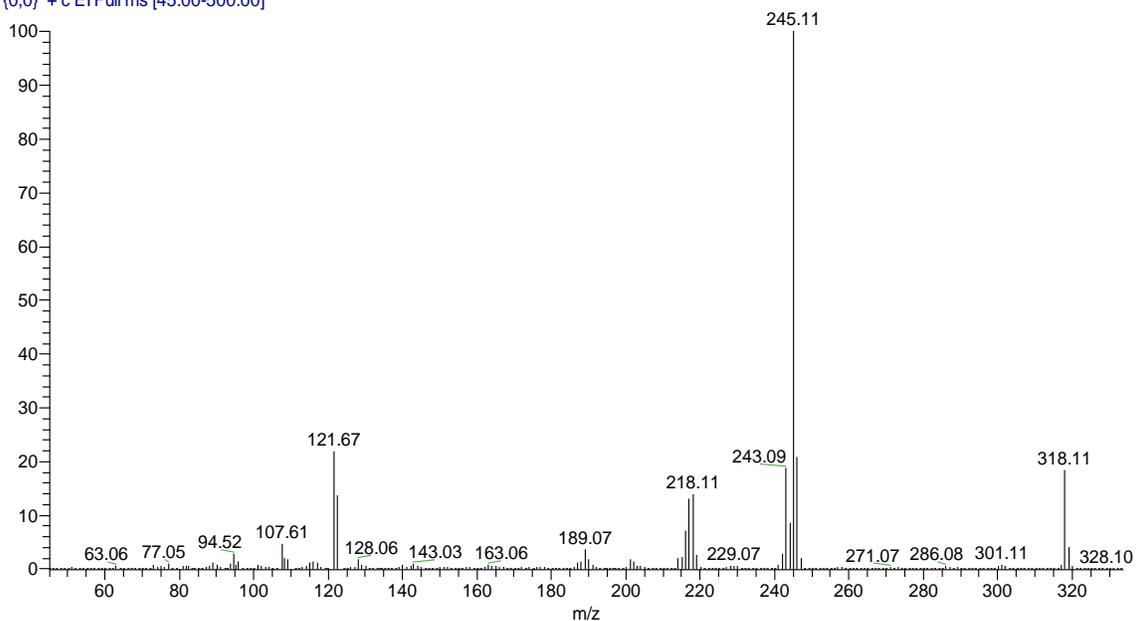


Figura 93. Espectro de masa de 12.

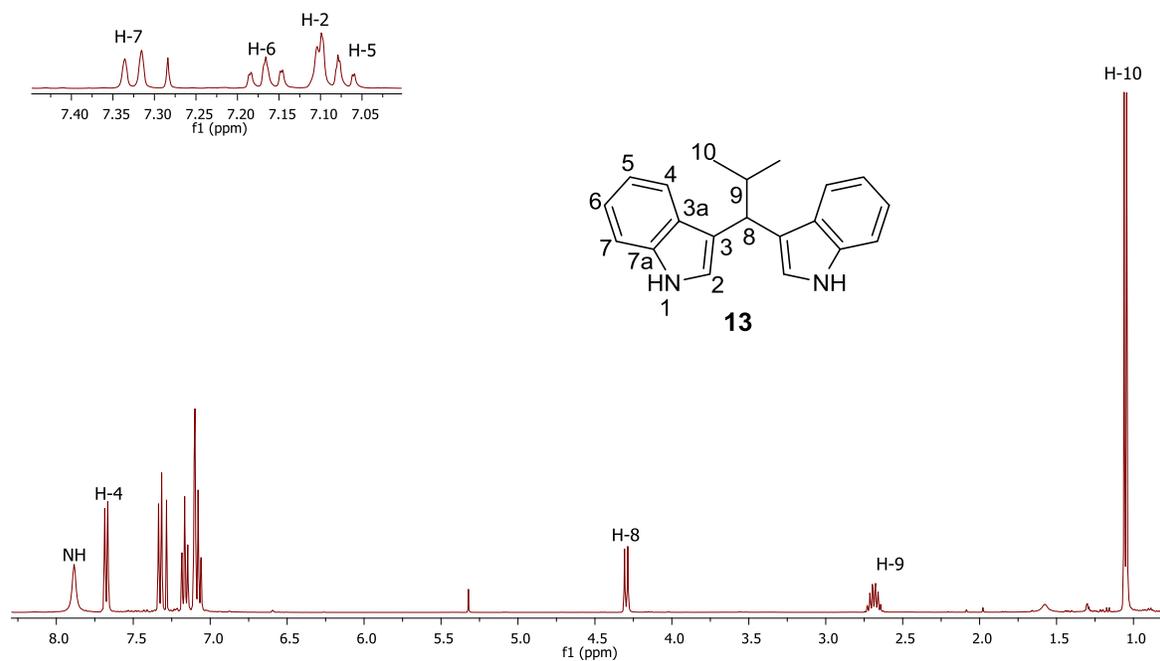


Figura 94. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **13** a 400 MHz en CDCl₃.

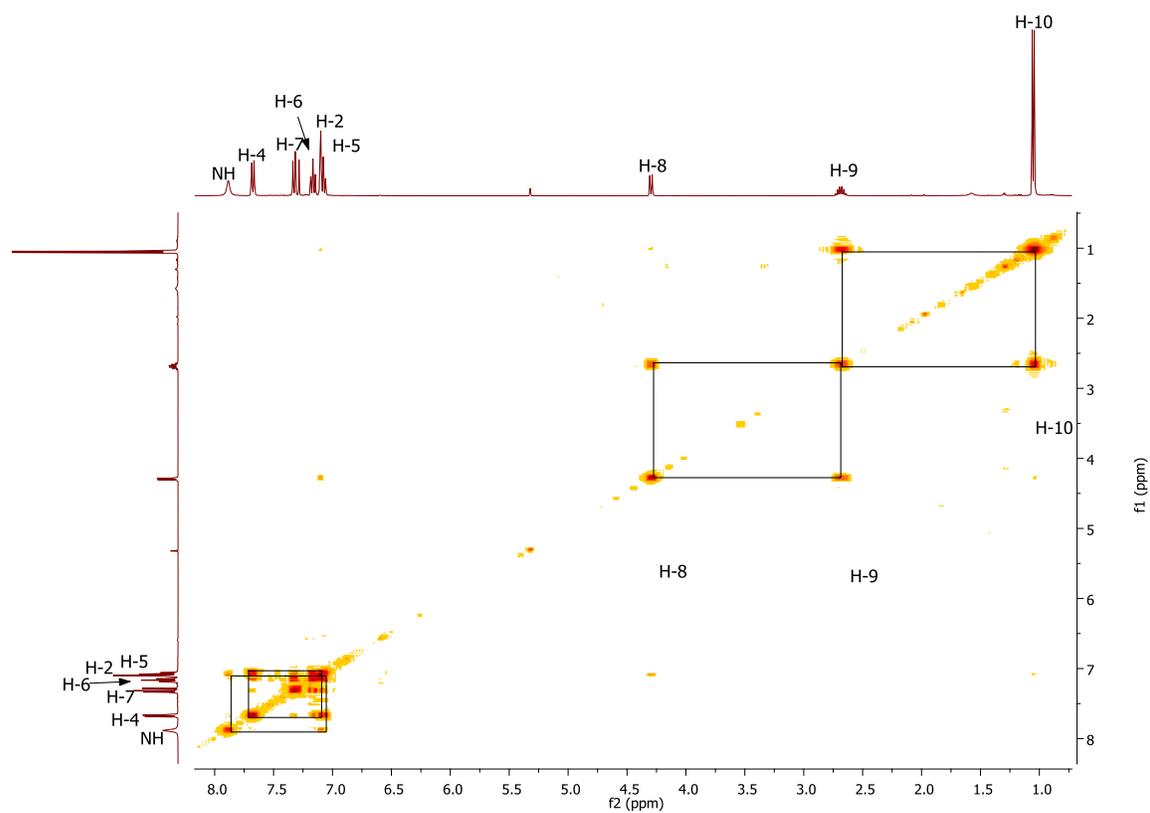


Figura 95. Espectro COSY del compuesto **13** en CDCl₃.

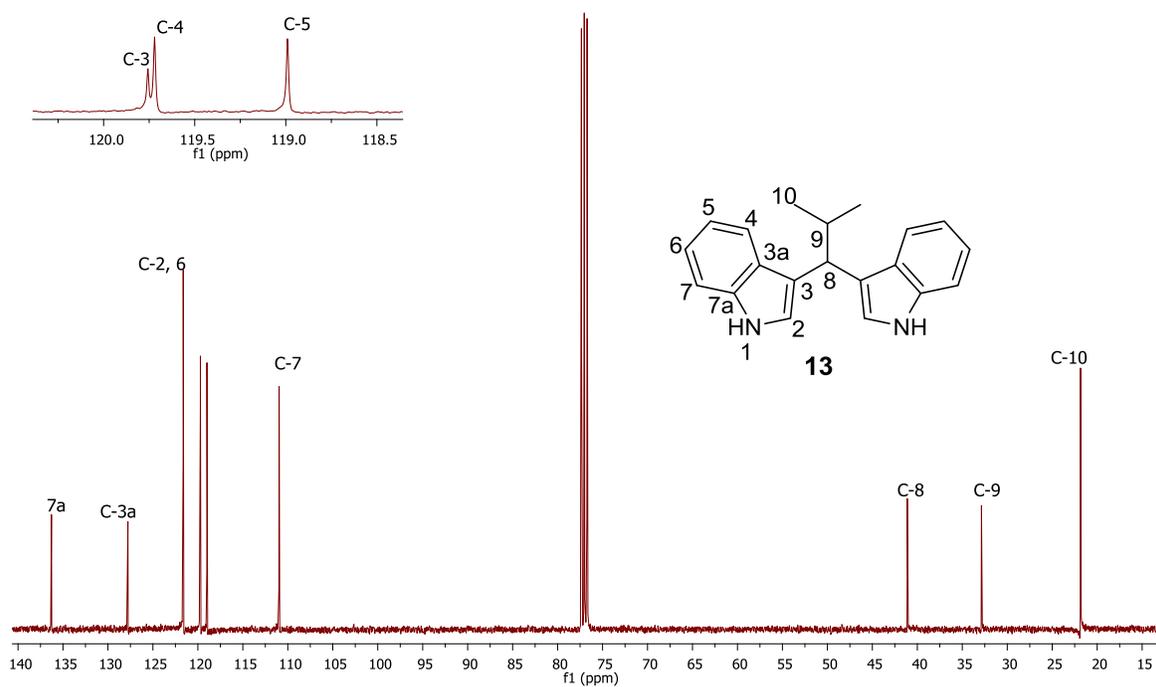


Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **13** a 100 MHz en CDCl_3 .

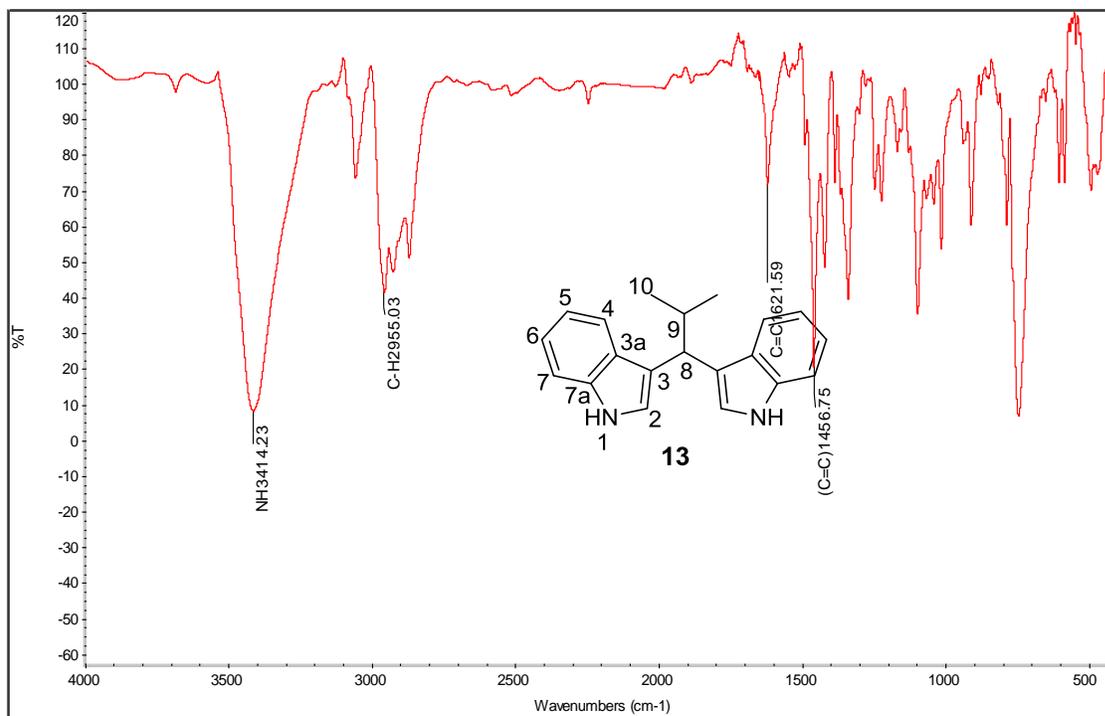


Figura 97. Experimento infrarrojo de 13.

YLC-28 #5095 RT: 21.33 AV: 1 NL: 9.00E6
 T: (0,0) + c EI Full ms [45.00-500.00]

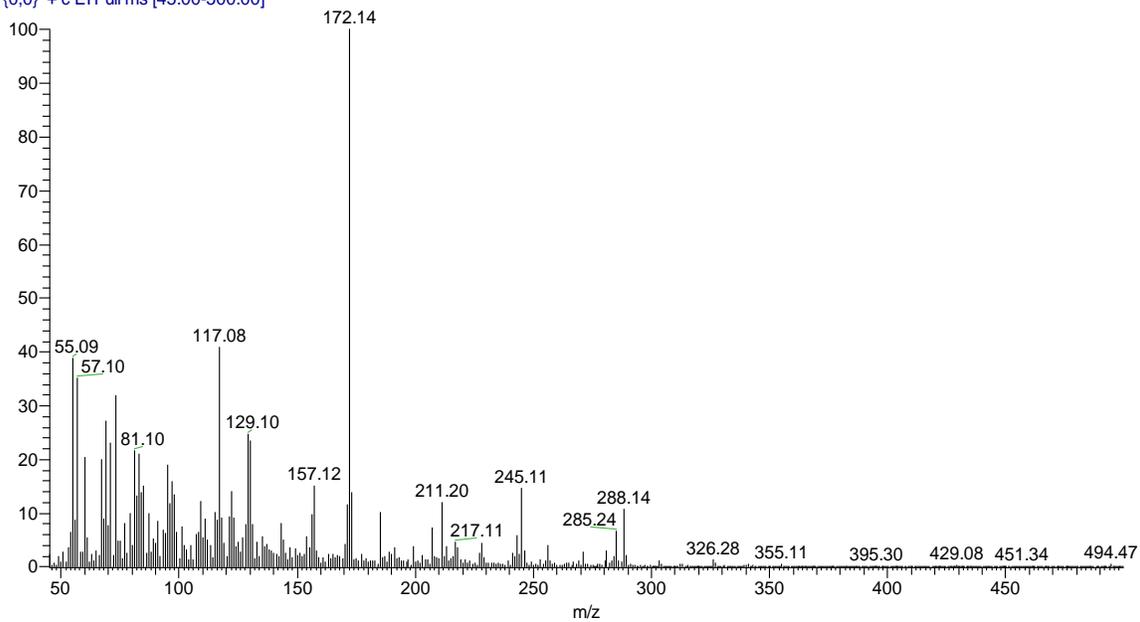


Figura 98. Espectro de masa de 13.

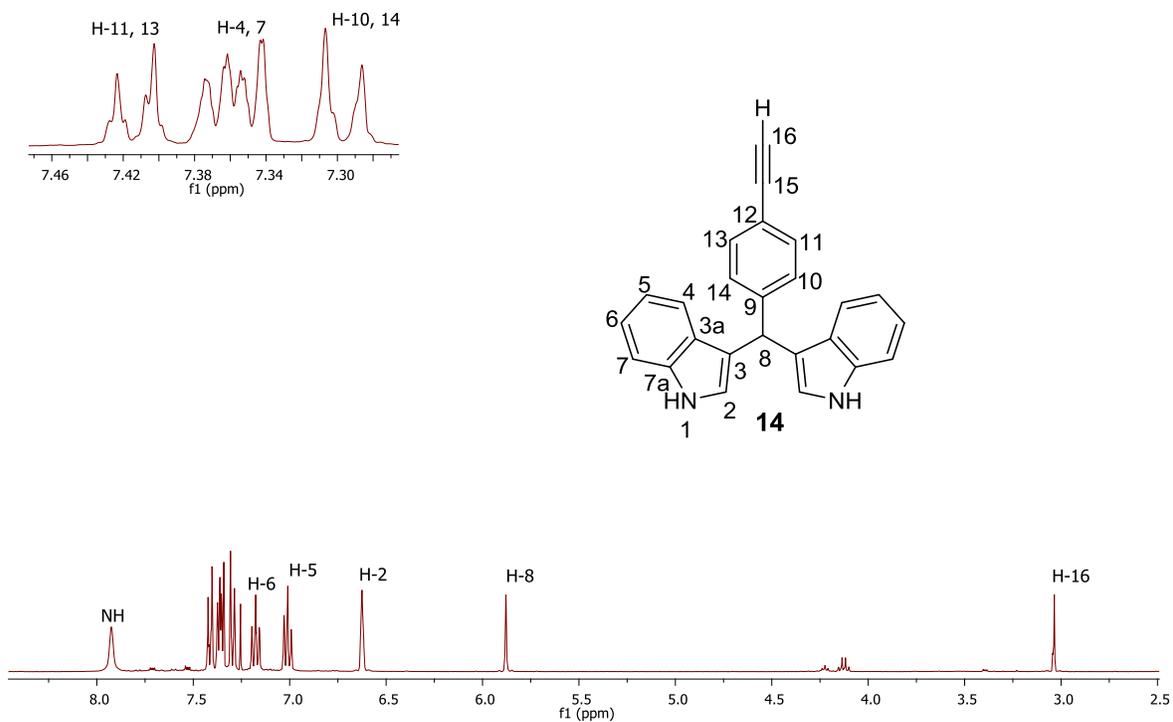


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **14** a 400 MHz en CDCl_3 .

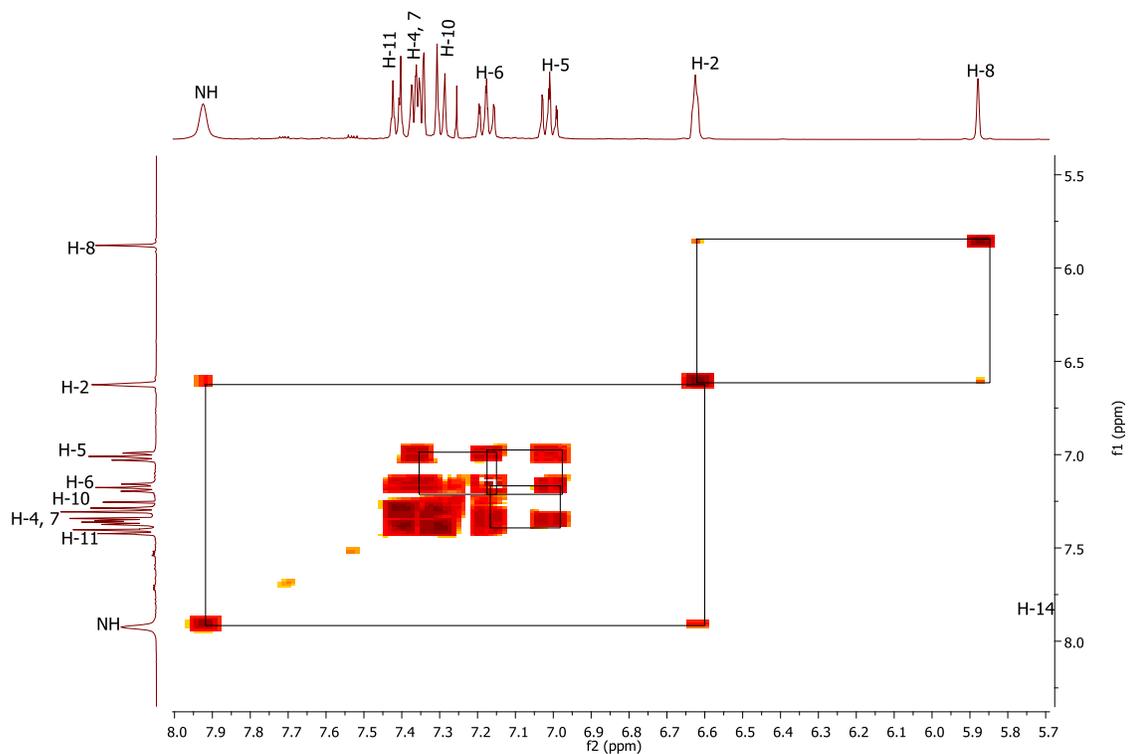


Figura 100. Espectro COSY del compuesto **14** en CDCl_3 .

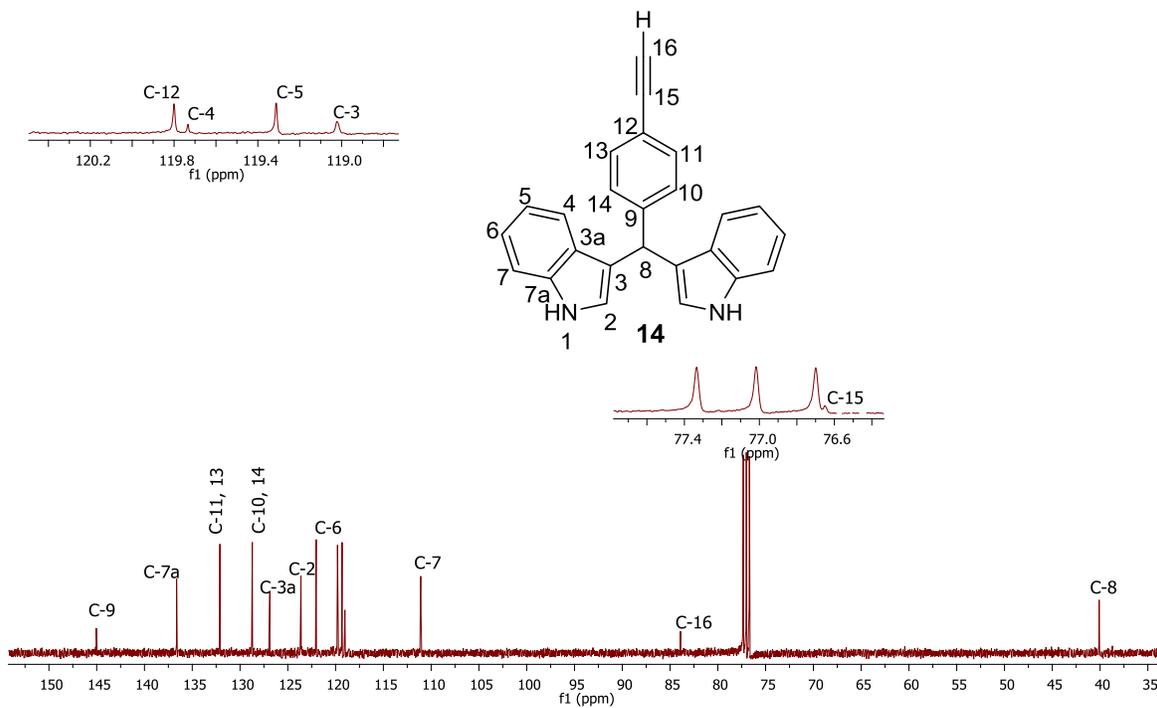


Figura 101. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **14** a 100 MHz en CDCl_3 .

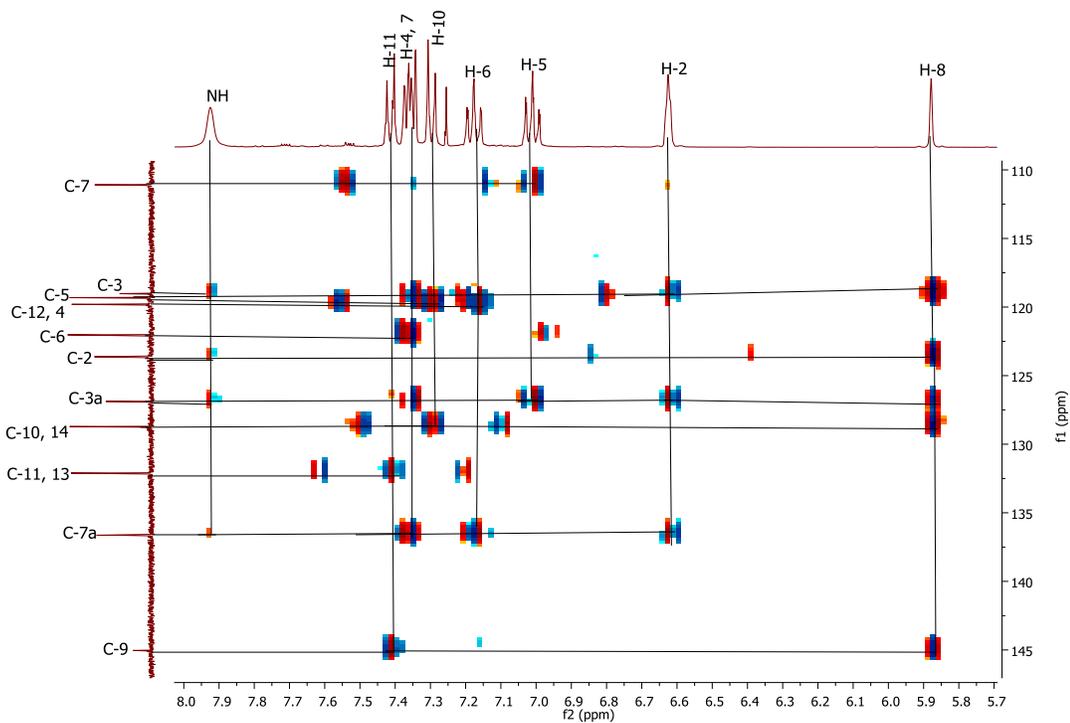


Figura 102. Espectro HMBC para **14** en CDCl_3 .

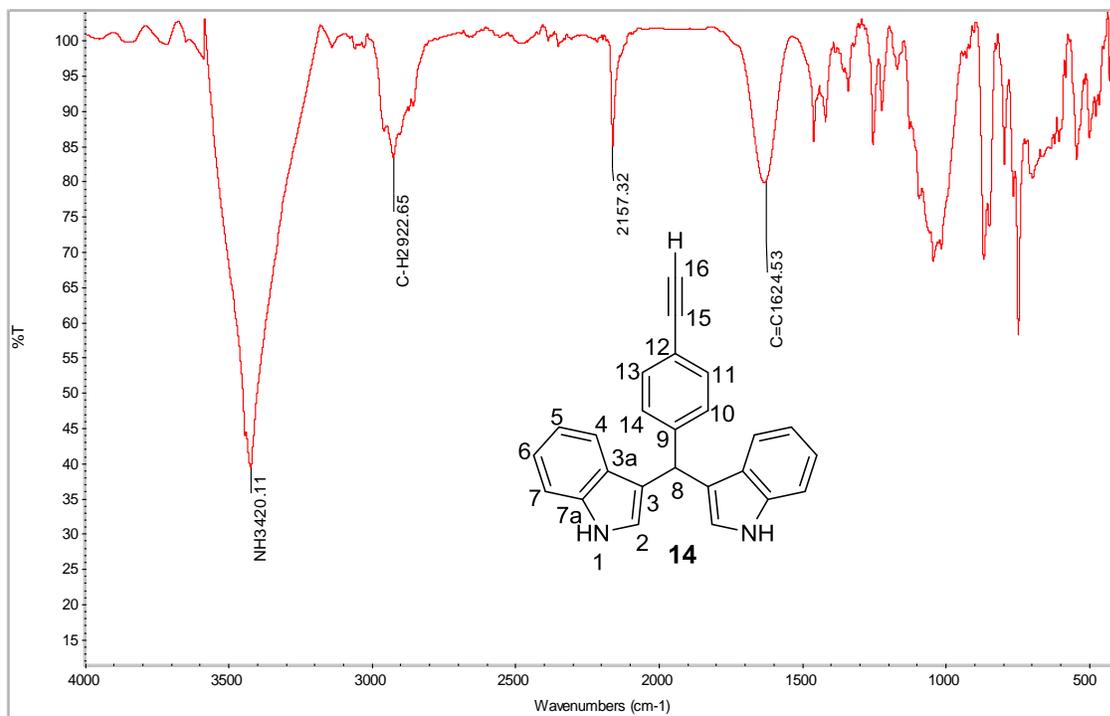


Figura 103. Experimento infrarrojo de 14.

YLC-32 #5486 RT: 22.66 AV: 1 NL: 4.51E7
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-500.00]

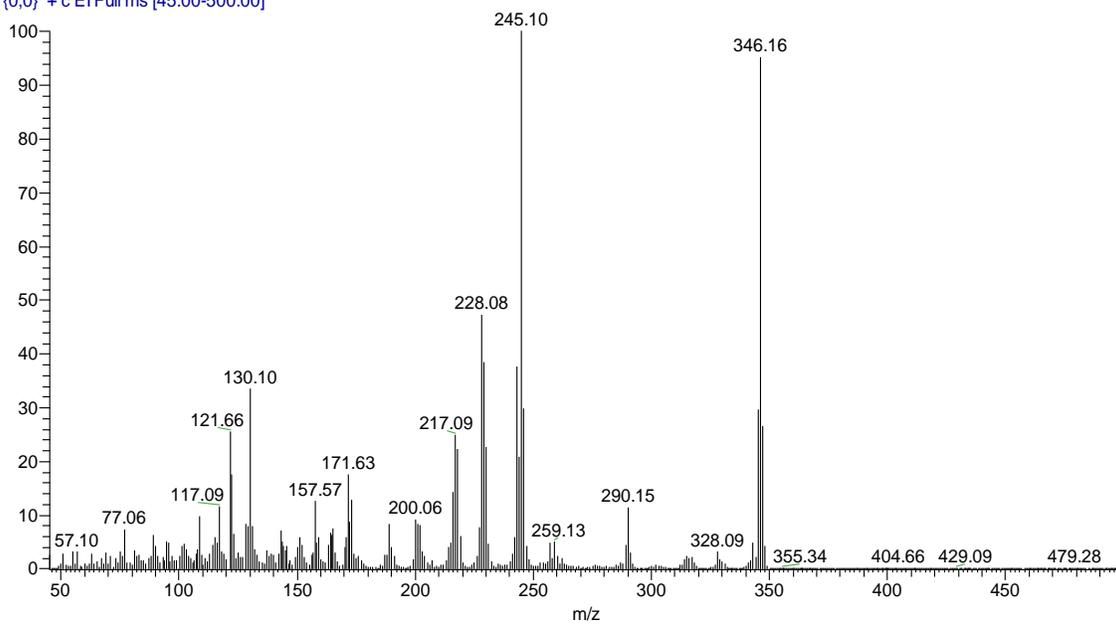


Figura 104. Espectro de masa de 14.

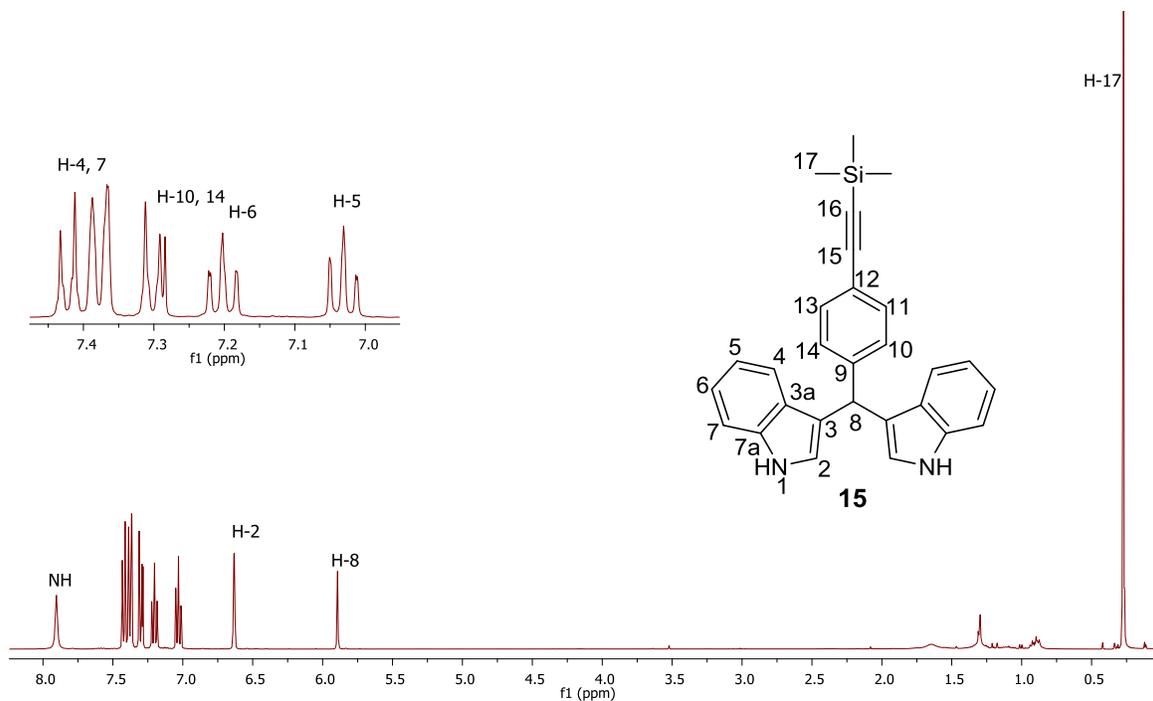


Figura 105. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **15** a 400 MHz en CDCl_3 .

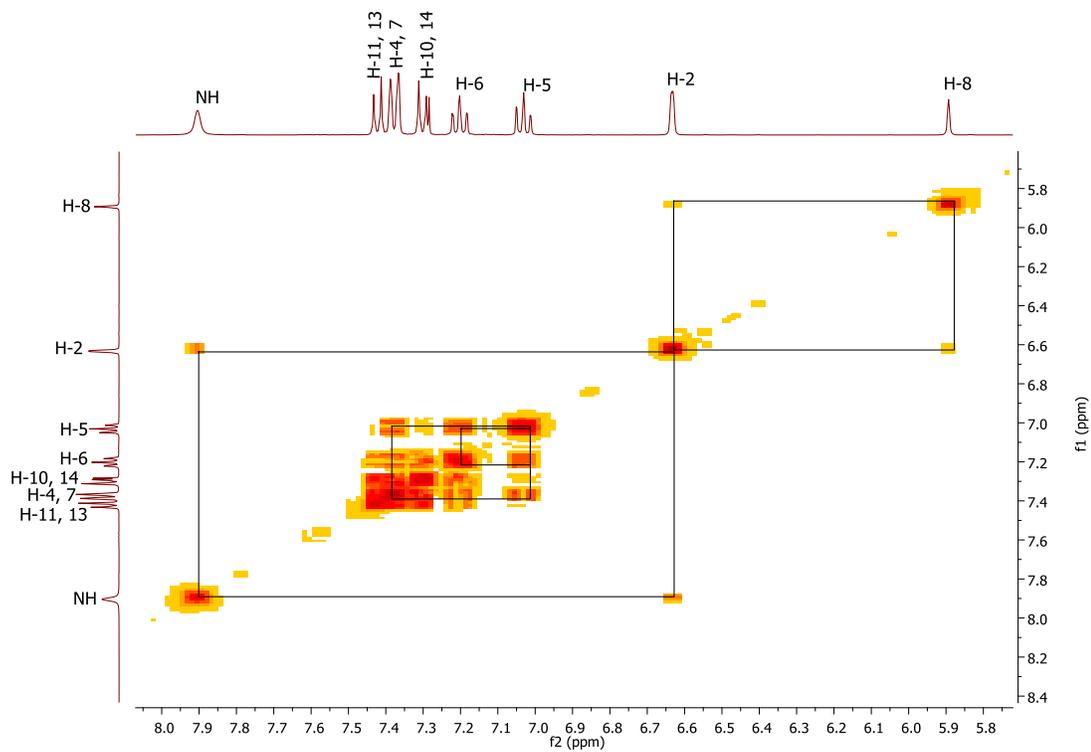


Figura 106. Espectro COSY del compuesto **15** en CDCl_3 .

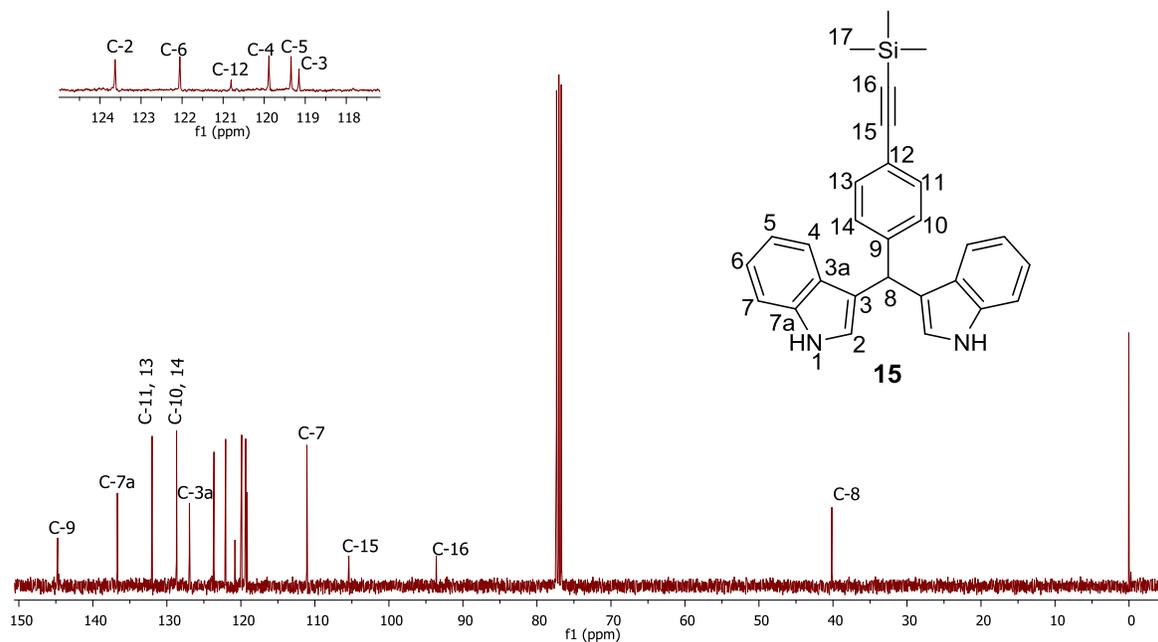


Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **15** a 100 MHz en CDCl_3 .

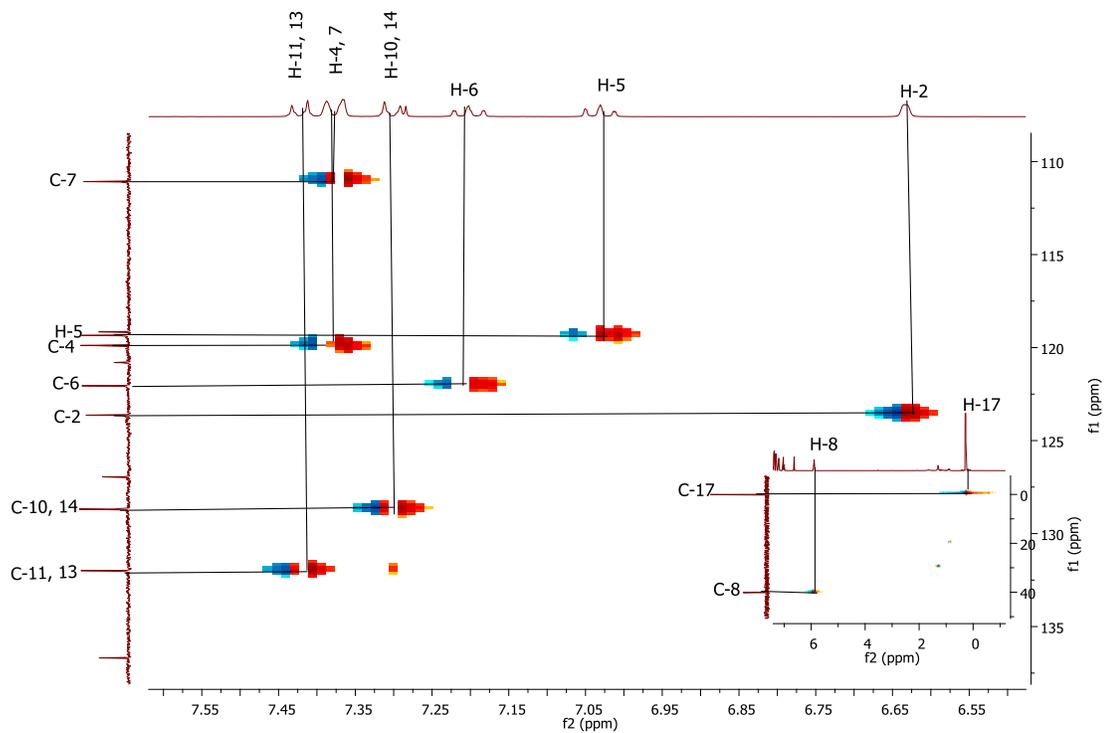


Figura 108. Espectro HSQC para **15** en CDCl_3 .

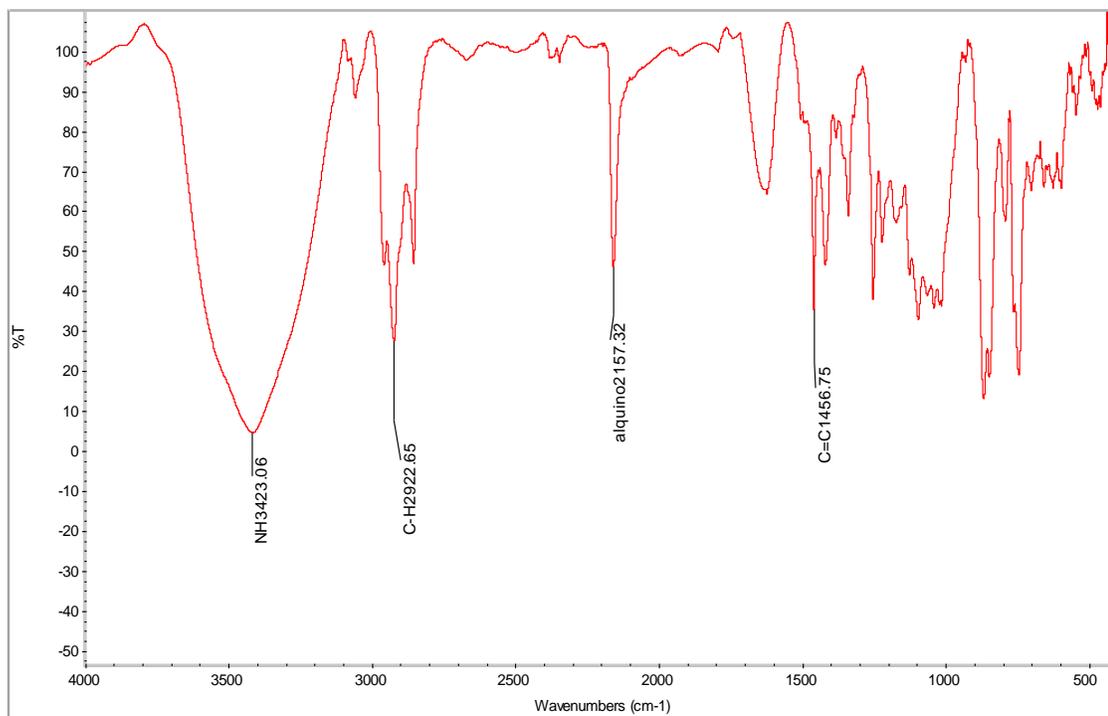


Figura 109. Experimento infrarrojo de 15.

YLC-35 #6219 RT: 25.15 AV: 1 NL: 1.68E7
T: (0,0) +c EI Full ms [45.00-500.00]

Relative Abundance

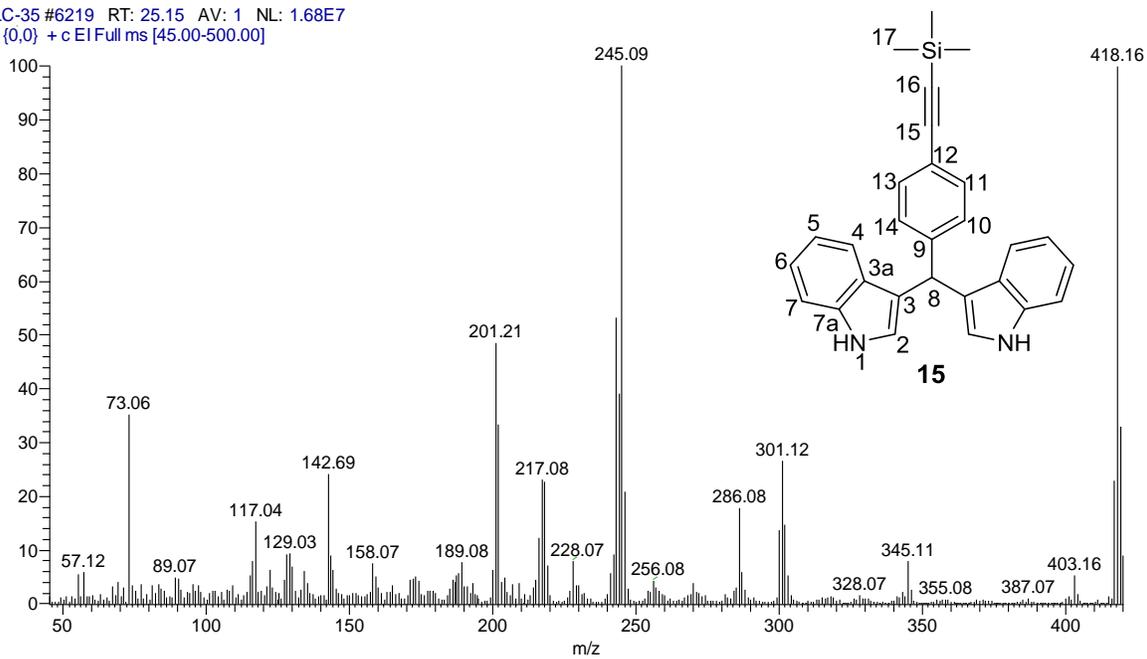


Figura 110. Espectro de masa de 15.

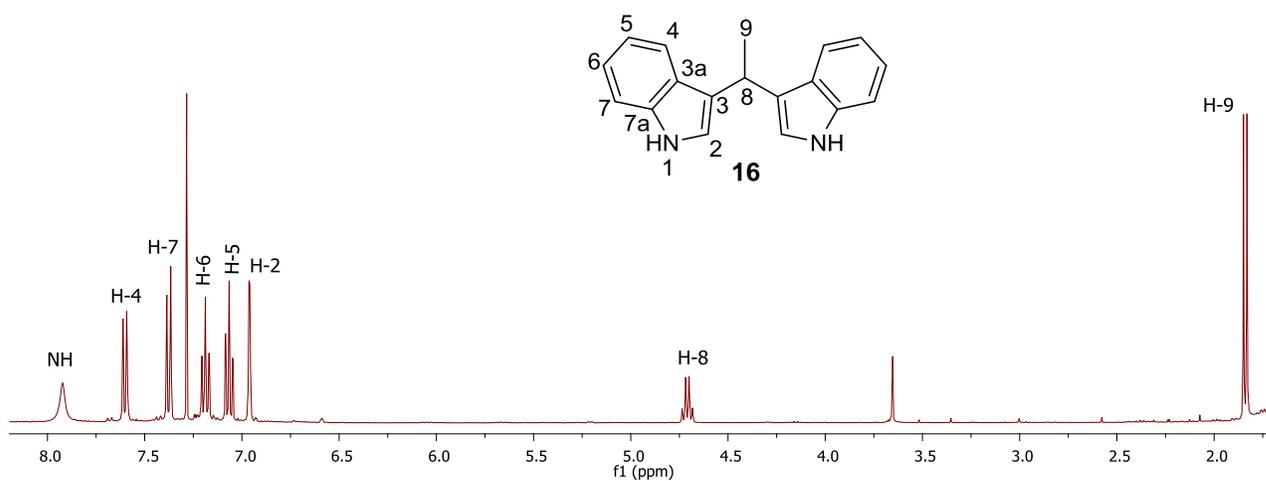


Figura 111. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **16** a 400 MHz en CDCl_3 .

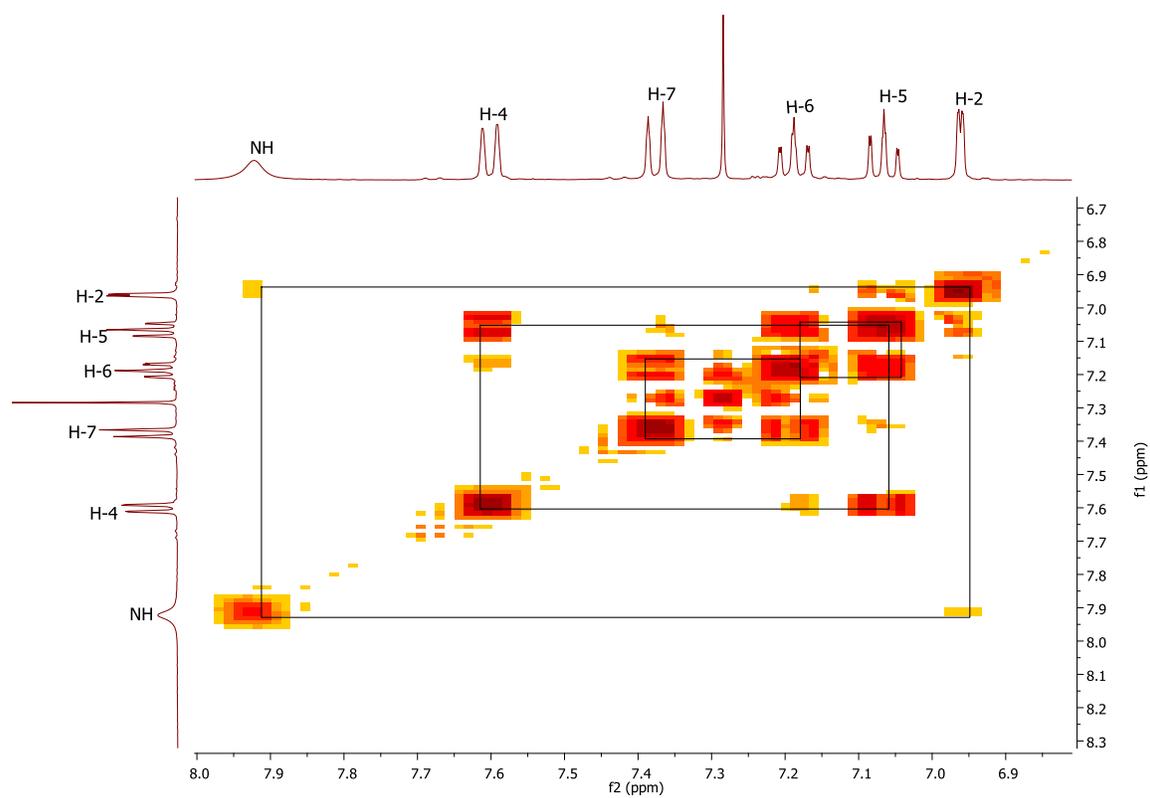


Figura 112. Espectro COSY del compuesto **16** en CDCl_3 .

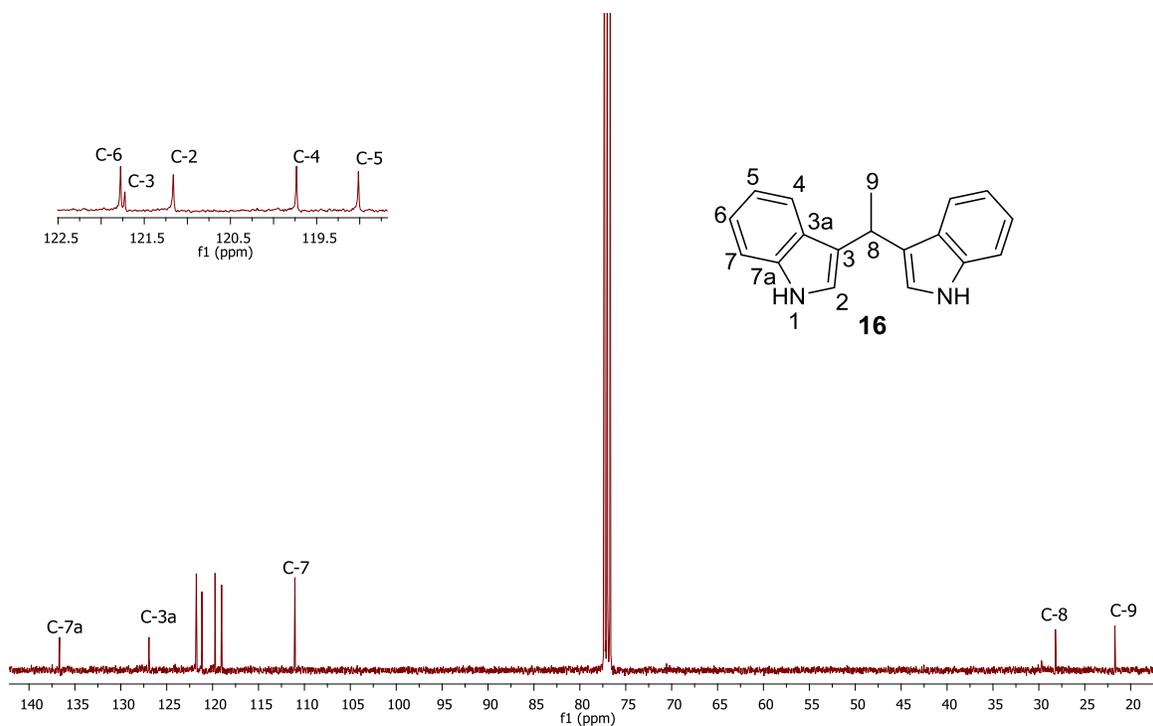


Figura 113. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **16** a 100 MHz en CDCl_3 .

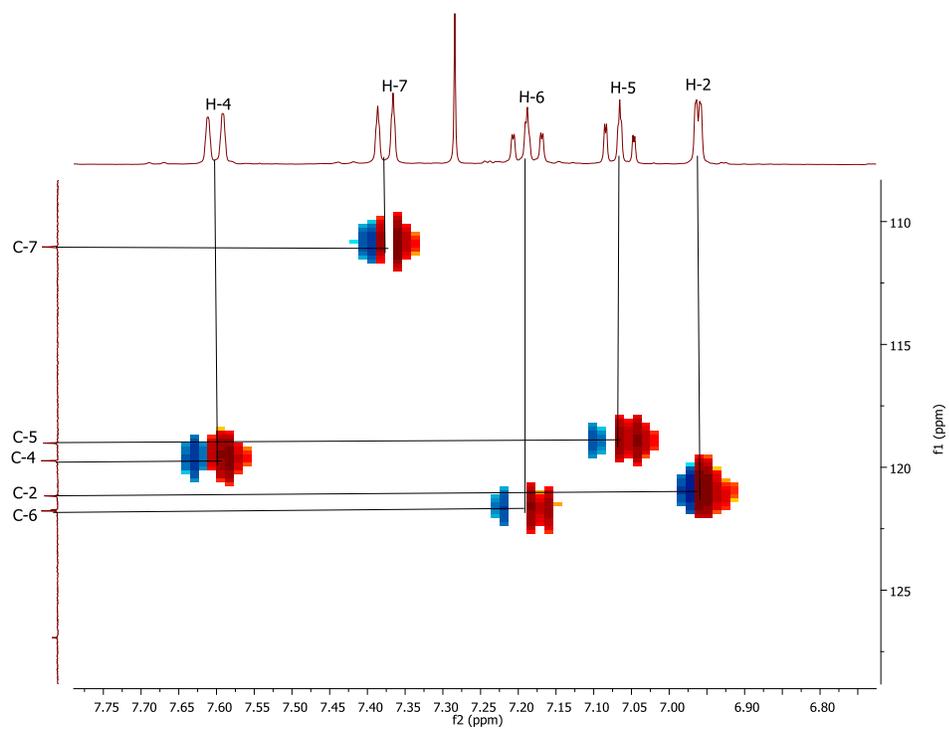


Figura 114. Espectro HSQC para **16** en CDCl_3 .

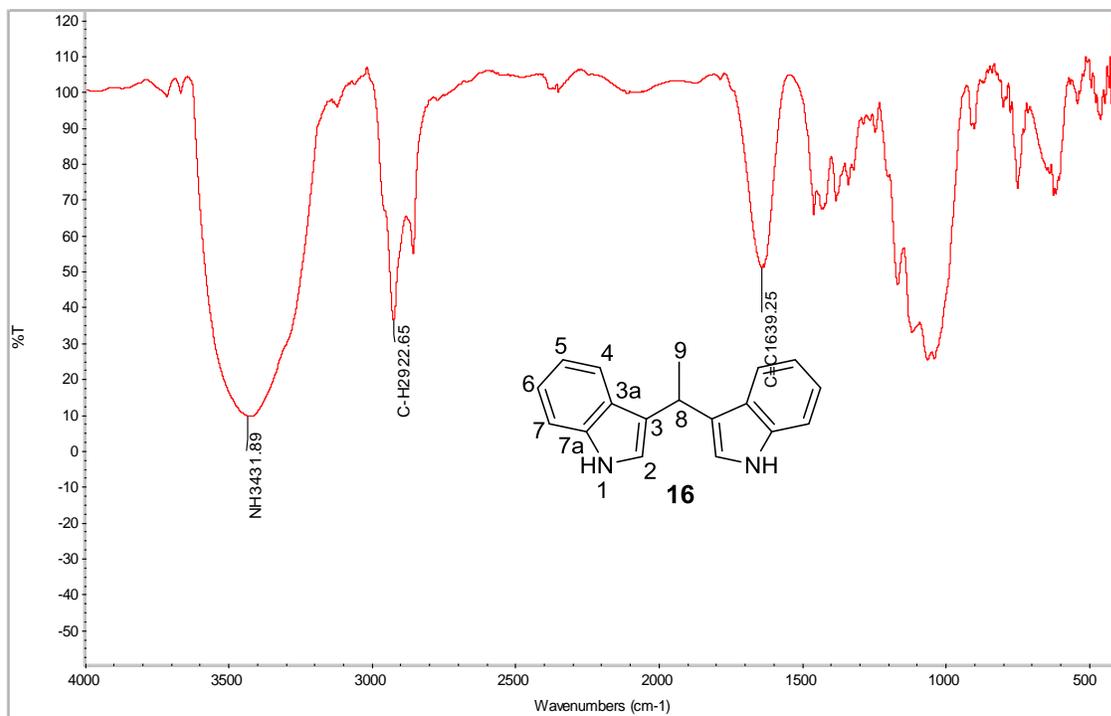


Figura 115. Experimento infrarrojo de 16.

YLC-31 #5412 RT: 22.40 AV: 1 NL: 6.75E8
 T: (0,0) + c EI Full ms [45.00-500.00]

Relative Abundance

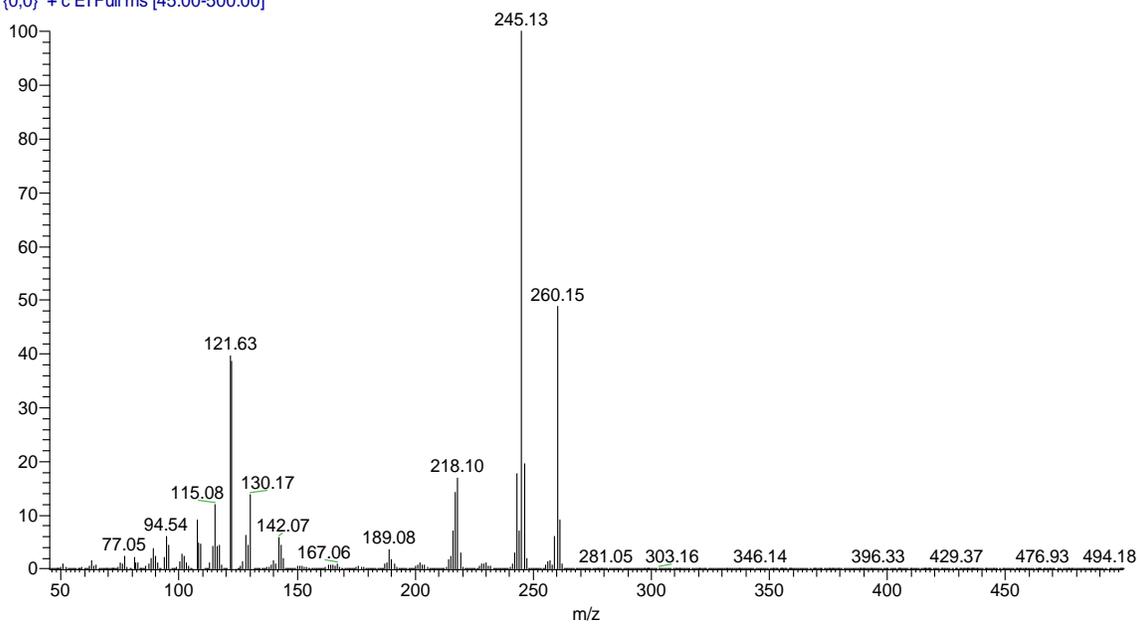


Figura 116. Espectro de masa de 16.

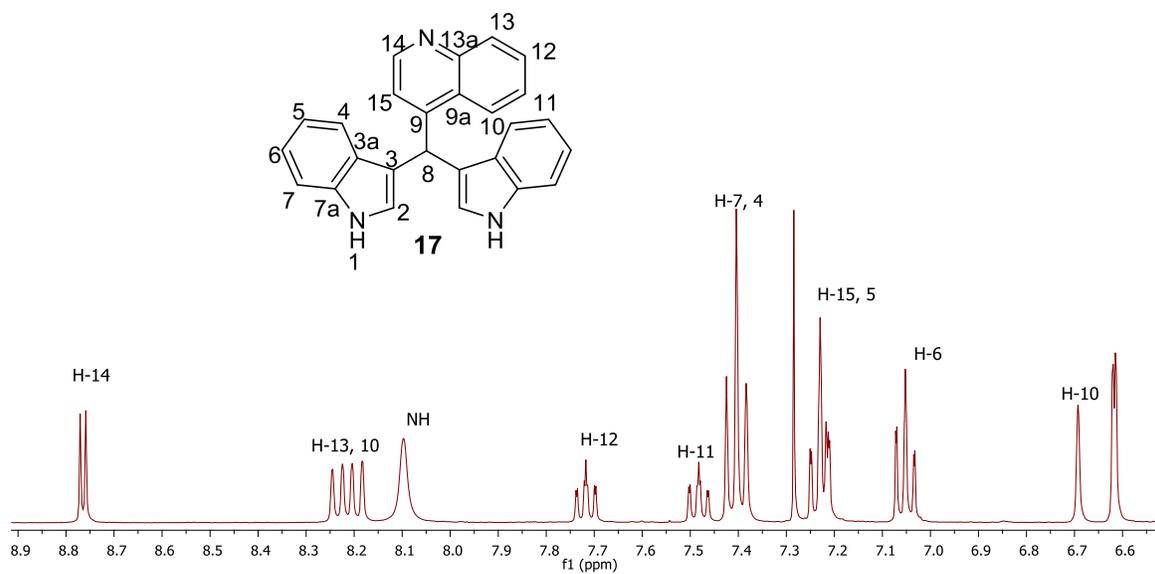


Figura 117. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **17** a 400 MHz en CDCl_3 .

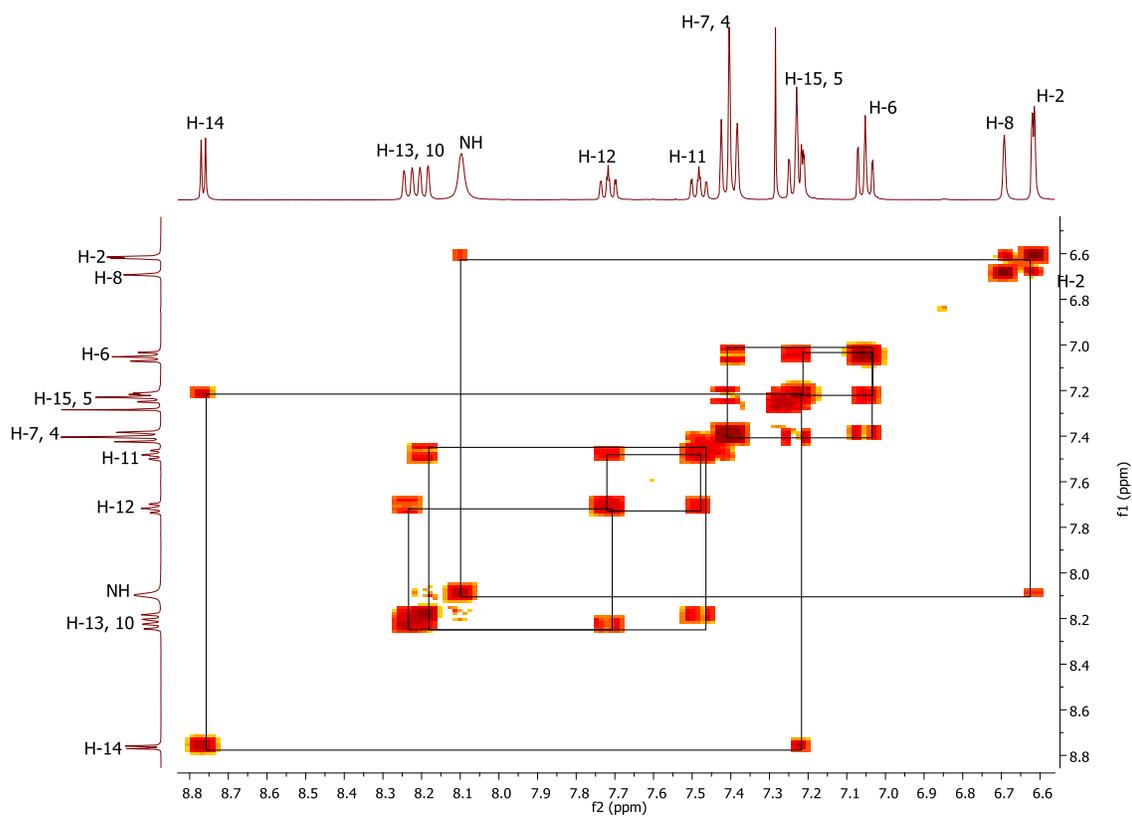


Figura 118. Espectro COSY del compuesto **17** en CDCl_3 .

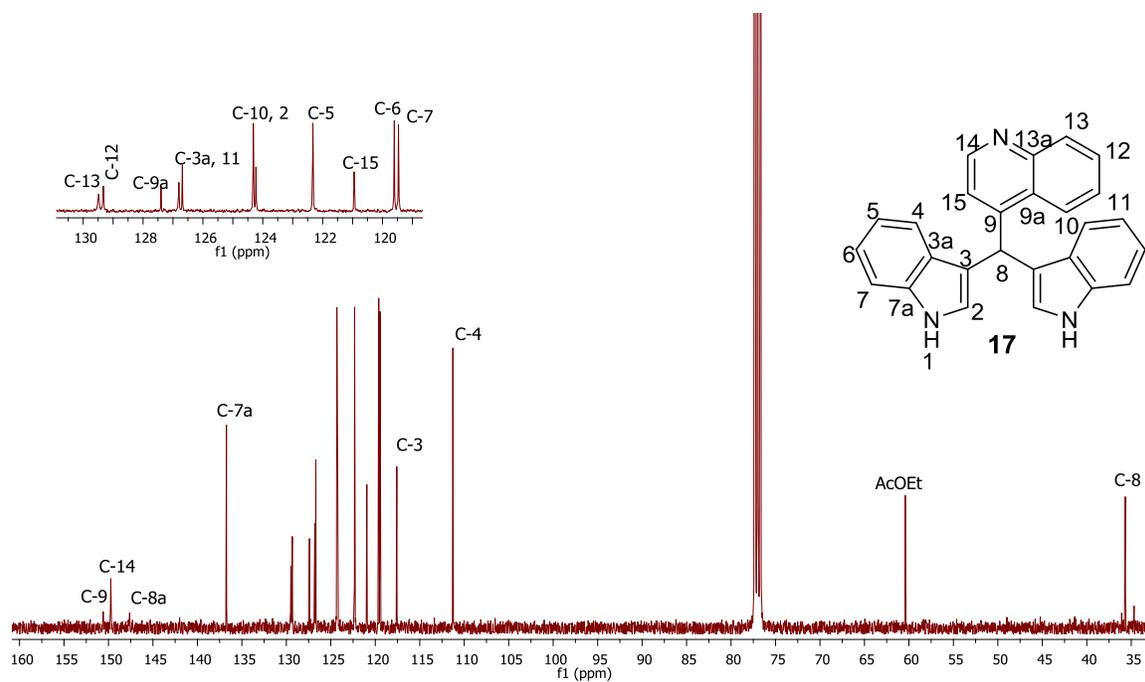


Figura 119. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **17** a 100 MHz en CDCl_3 .

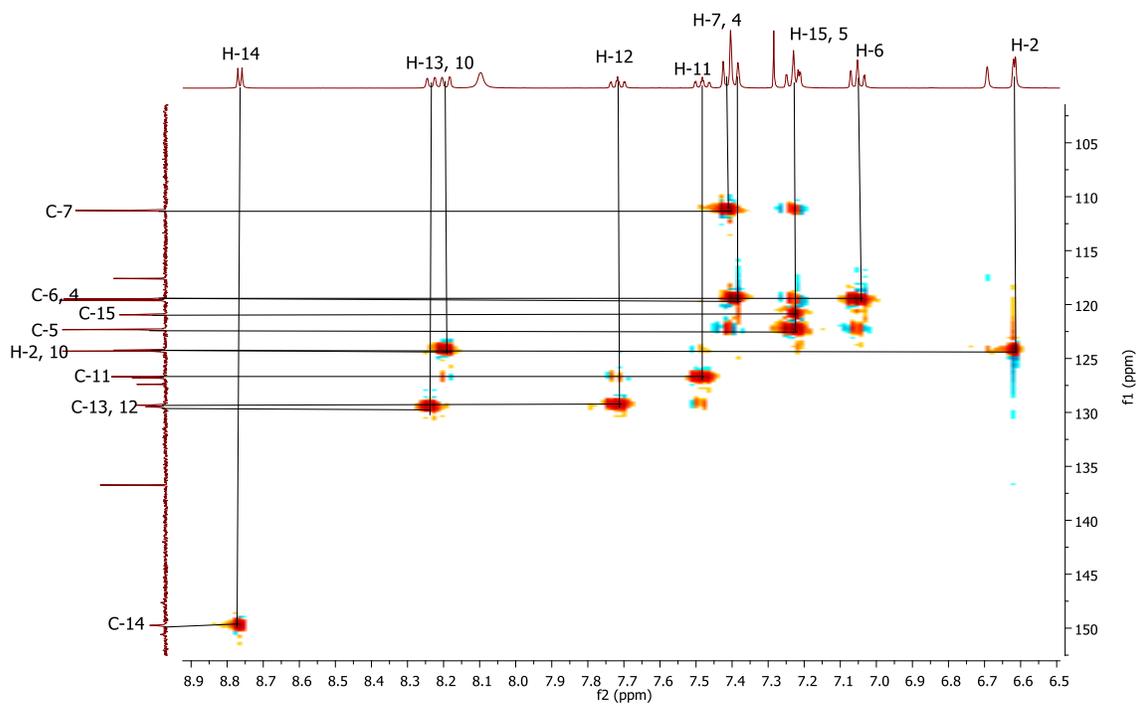


Figura 120. Espectro HSQC para **17** en CDCl_3 .

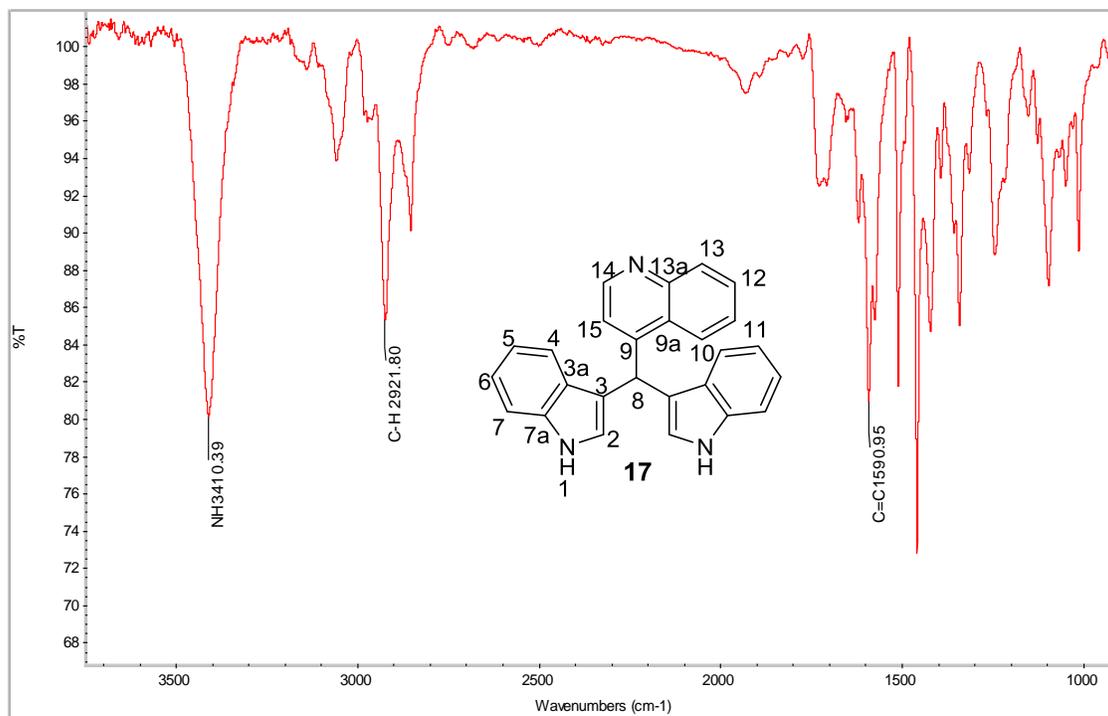


Figura 121. Experimento infrarrojo de 17.

YLC-33 #5067 RT: 21.23 AV: 1 NL: 3.19E6
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-500.00]

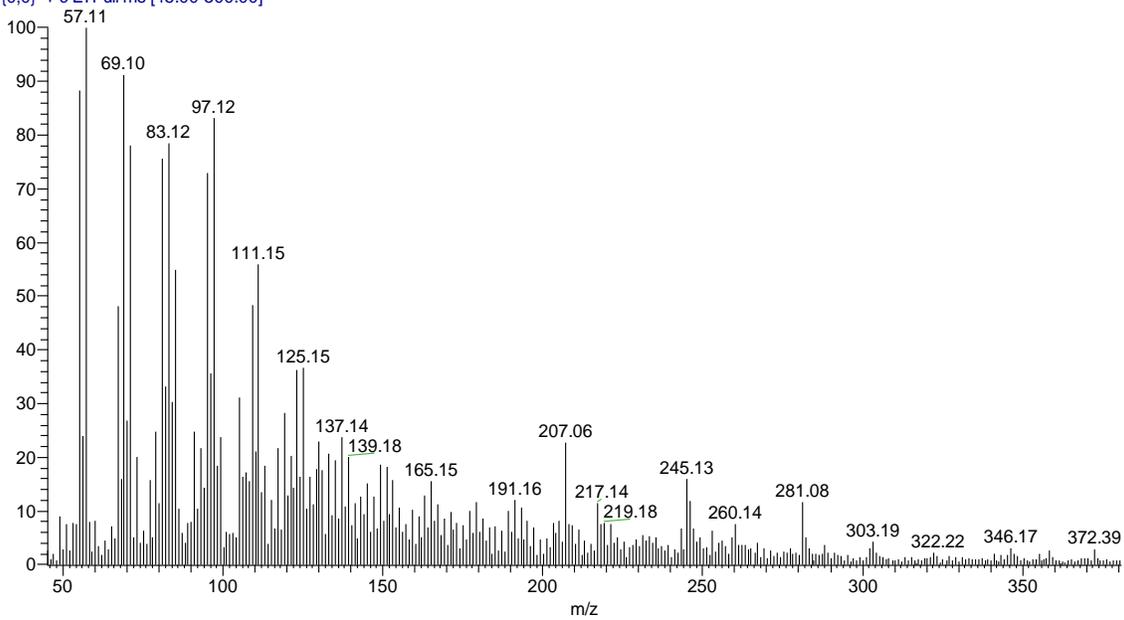


Figura 122. Espectro de masa de 17.

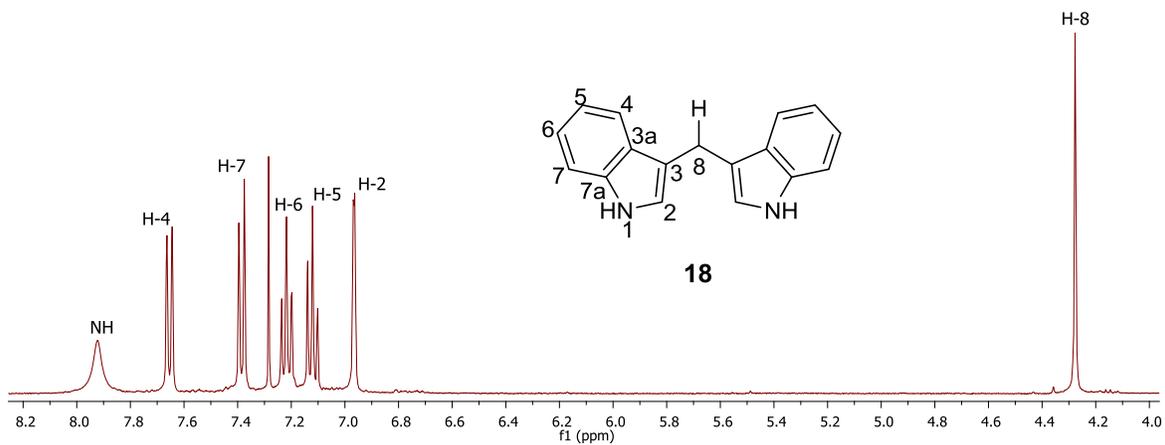


Figura 123. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **18** a 400 MHz en CDCl_3 .

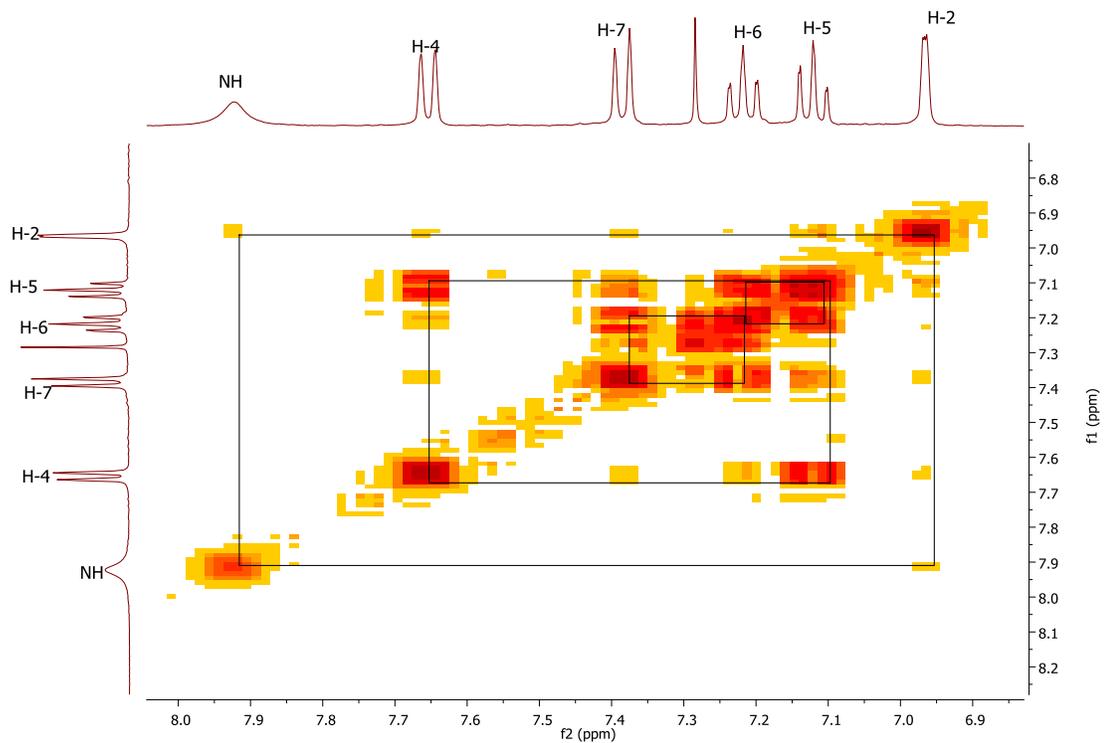


Figura 124. Espectro COSY del compuesto **18** en CDCl_3 .

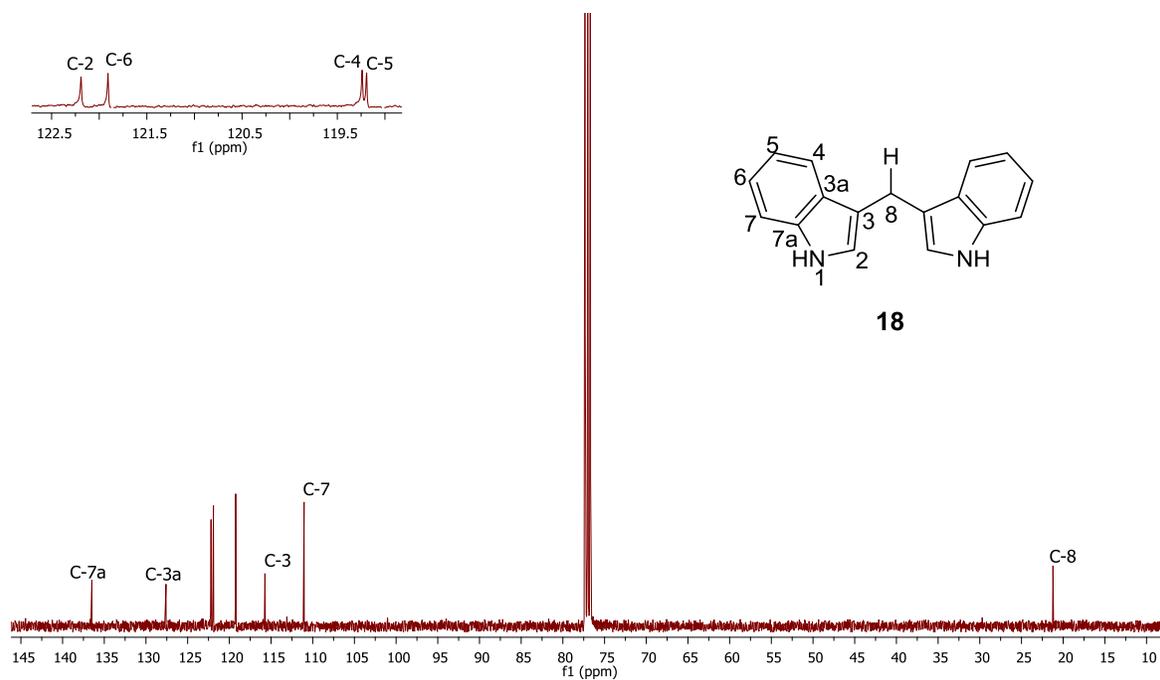


Figura 125. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **18** a 100 MHz en CDCl_3 .

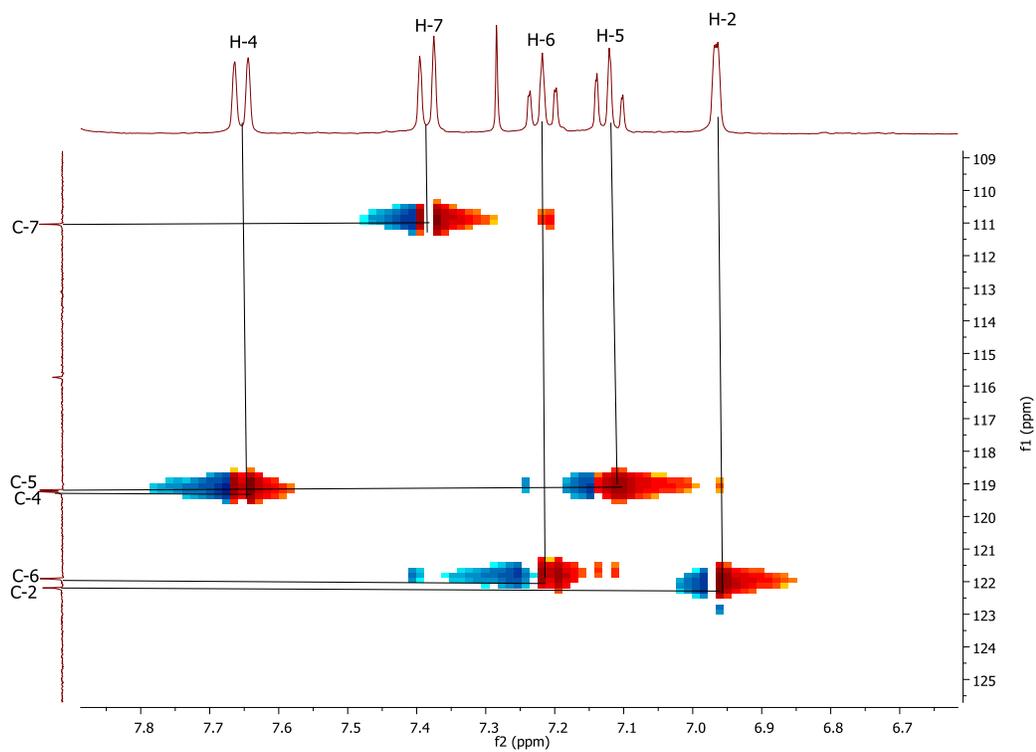


Figura 126. Espectro HSQC para **18** en CDCl_3 .

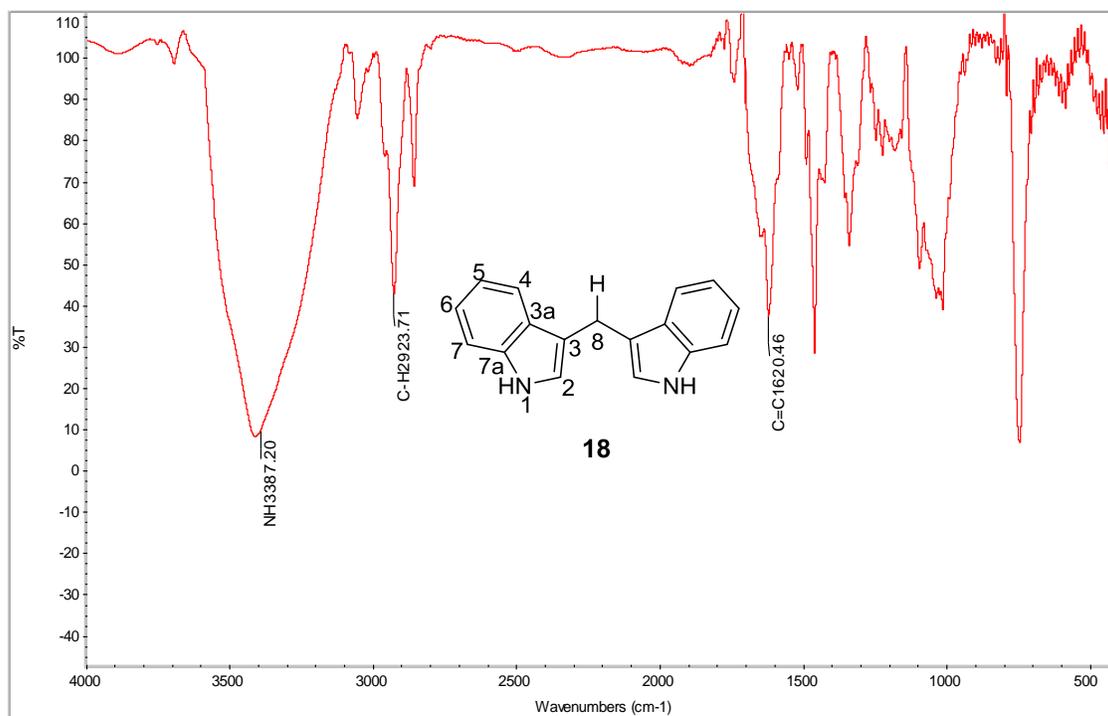


Figura 127. Experimento infrarrojo de **18**.

YLC-32 #5365 RT: 22.24 AV: 1 NL: 5.26E8
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-500.00]

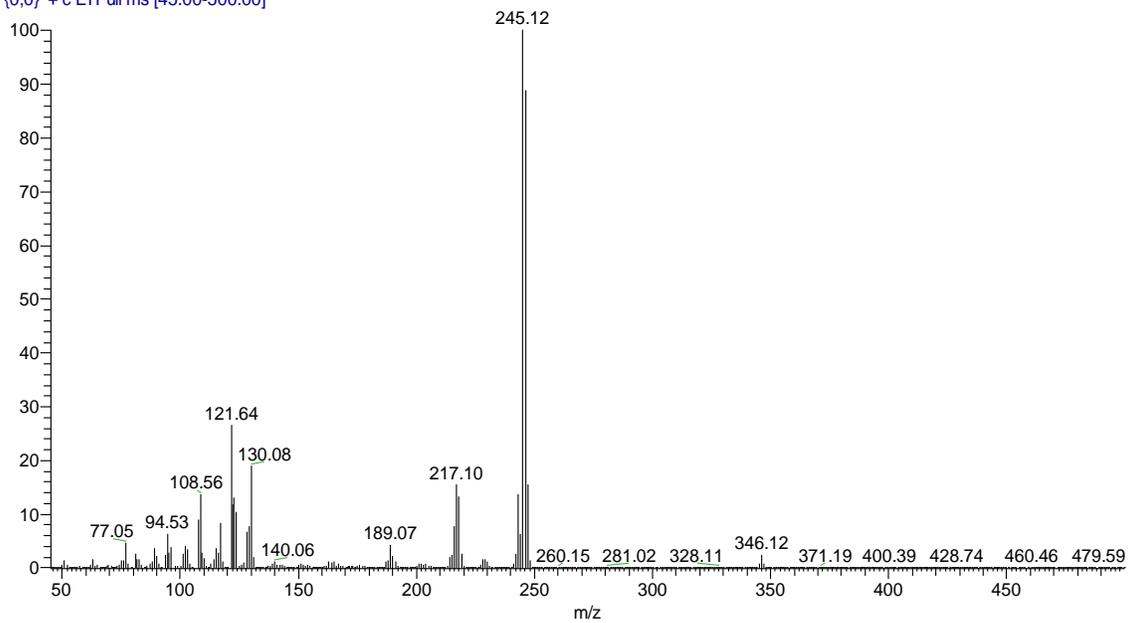


Figura 128. Espectro de masa de **18**.

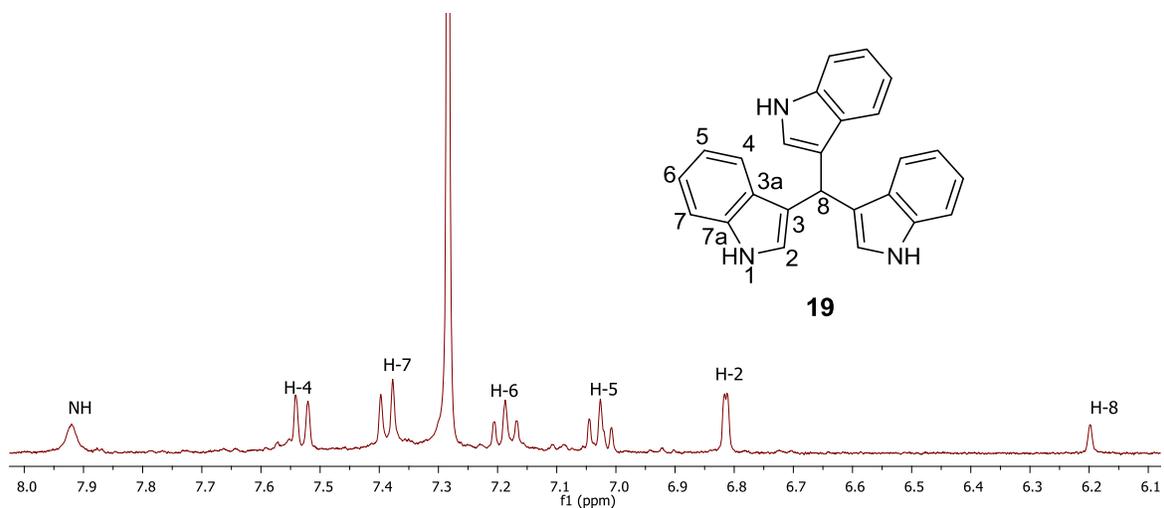


Figura 129. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **19** a 400 MHz en CDCl_3 .

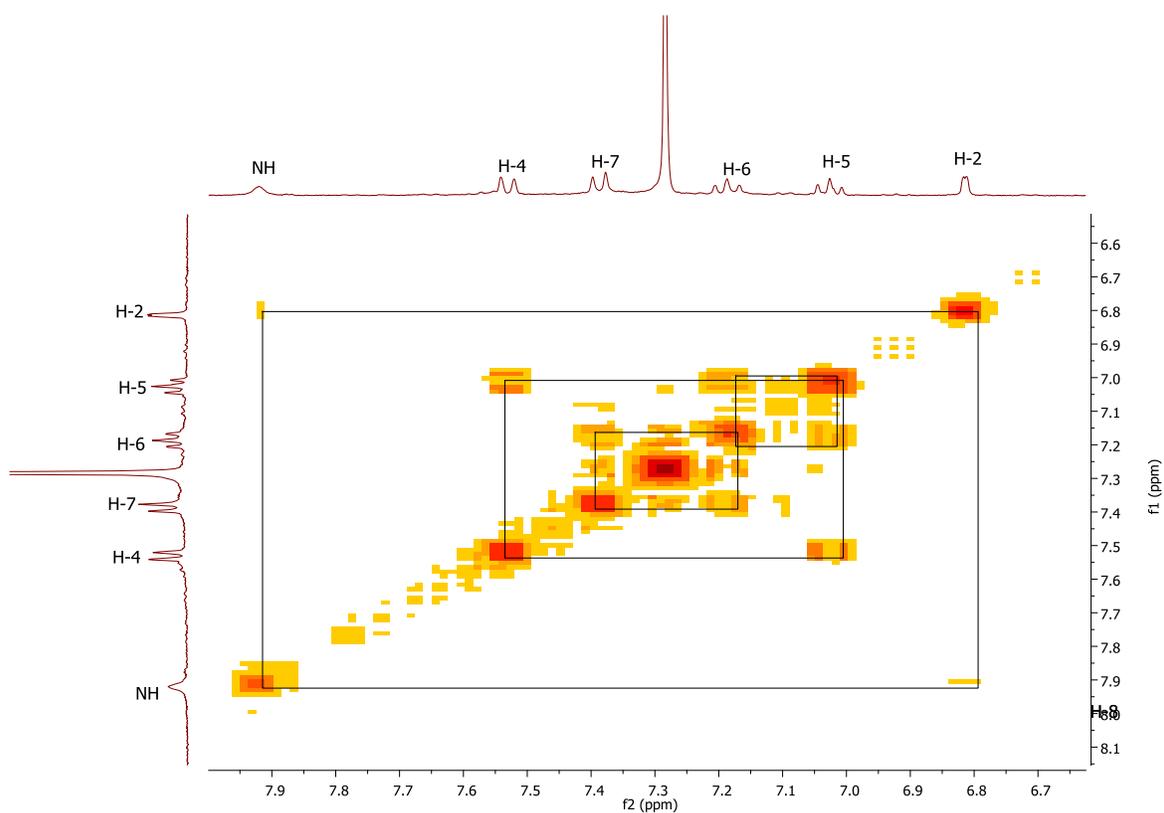


Figura 130. Espectro COSY del compuesto **19** en CDCl_3 .

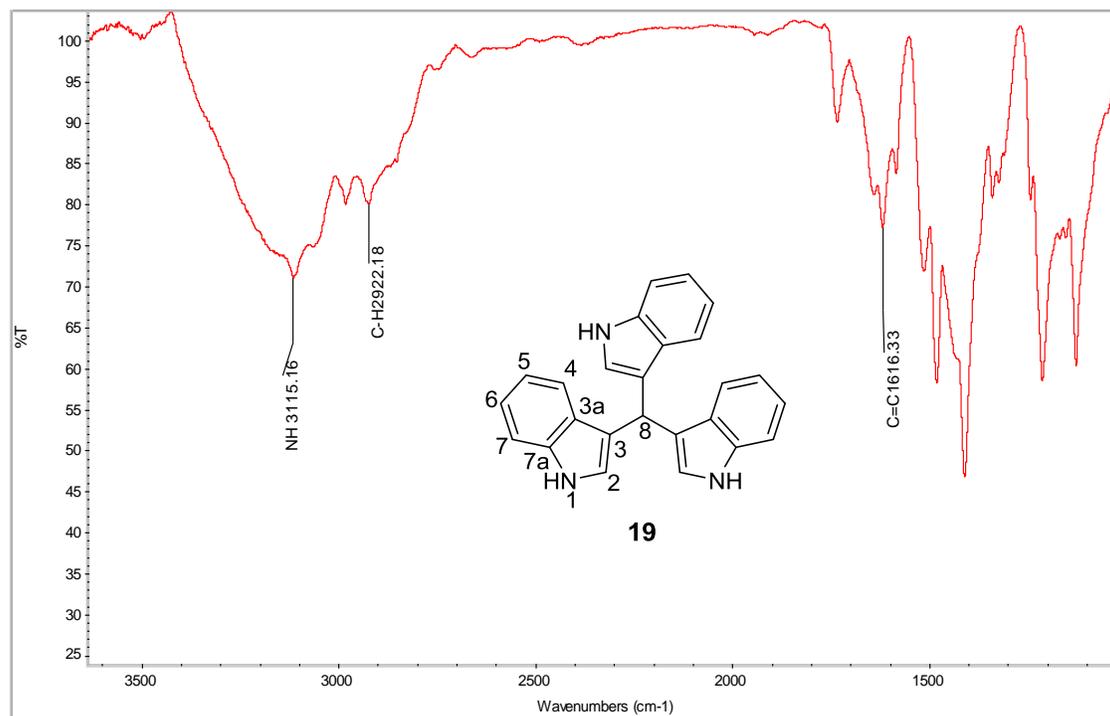


Figura 131. Experimento infrarrojo de 19.

YLC-35 #5694 RT: 23.36 AV: 1 NL: 4.85E6
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-500.00]

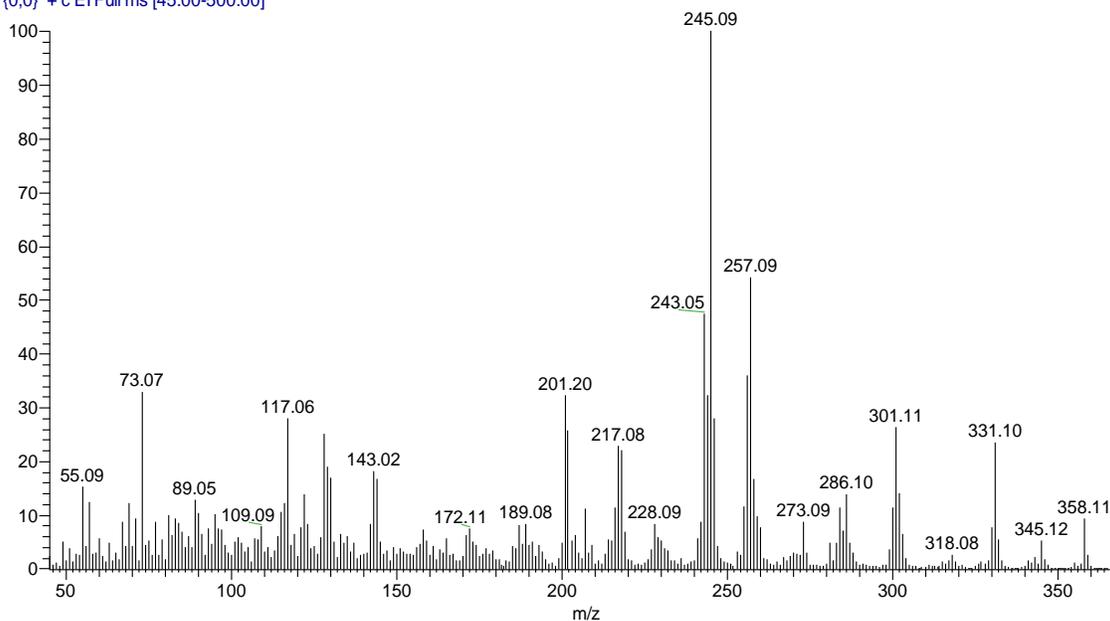


Figura 132. Espectro de masa de 19.

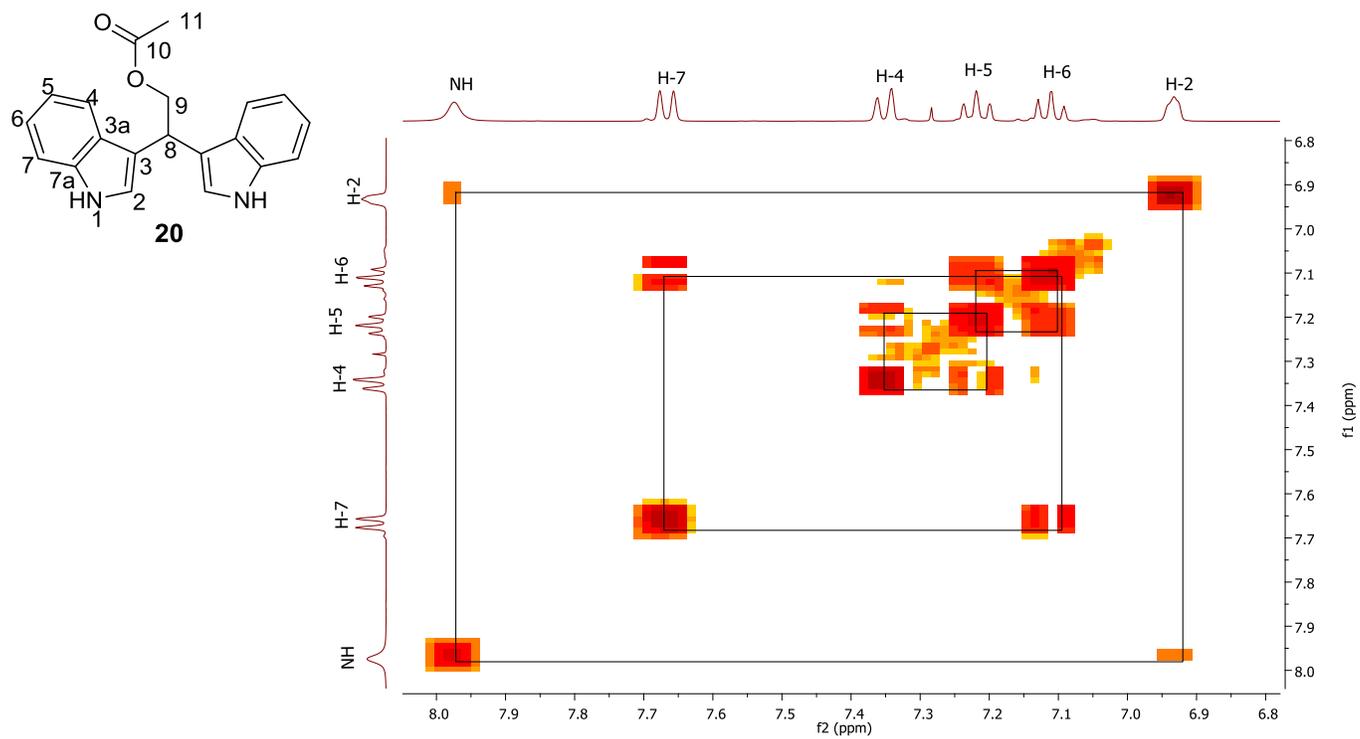


Figura 133. Espectro COSY del compuesto **20** en CDCl₃.

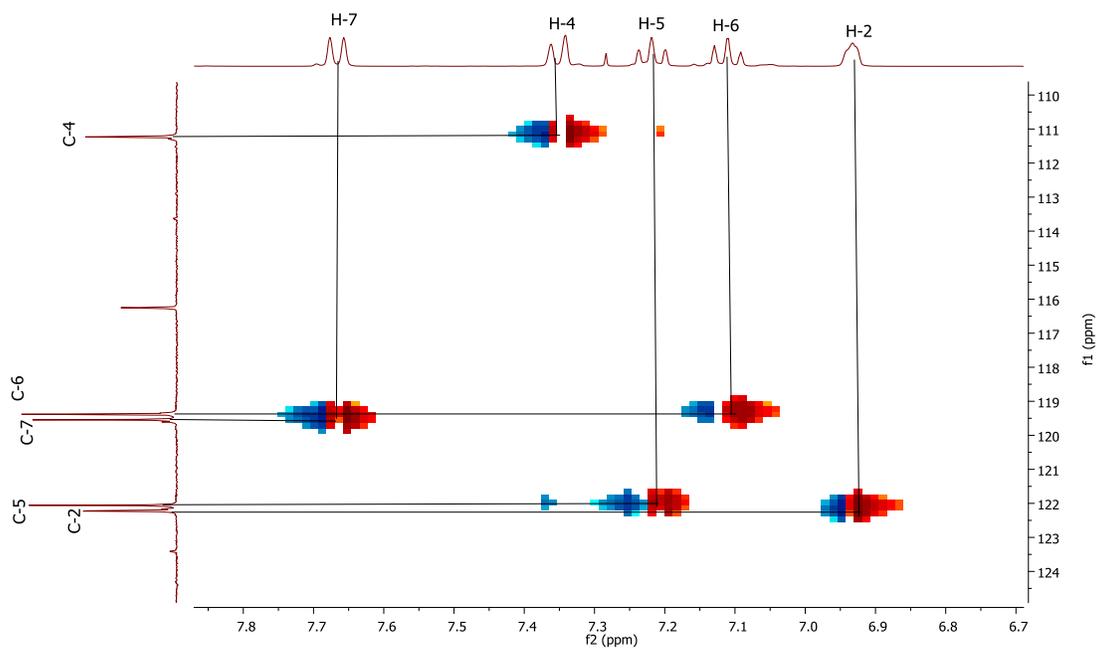


Figura 134. Espectro HSQC para **20** en CDCl₃.

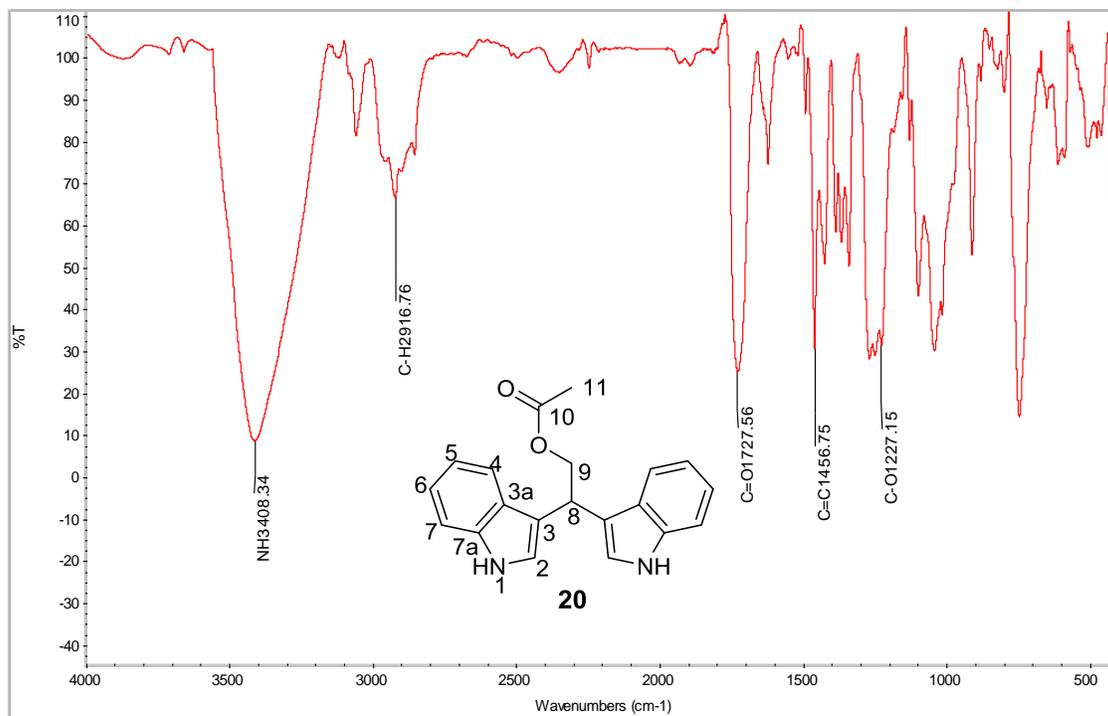


Figura 135. Experimento infrarrojo de 20.

YLC-36 #5832 RT: 23.83 AV: 1 NL: 6.10E6
T: (0,0) + c EI Full ms [45.00-500.00]

Relative Abundance

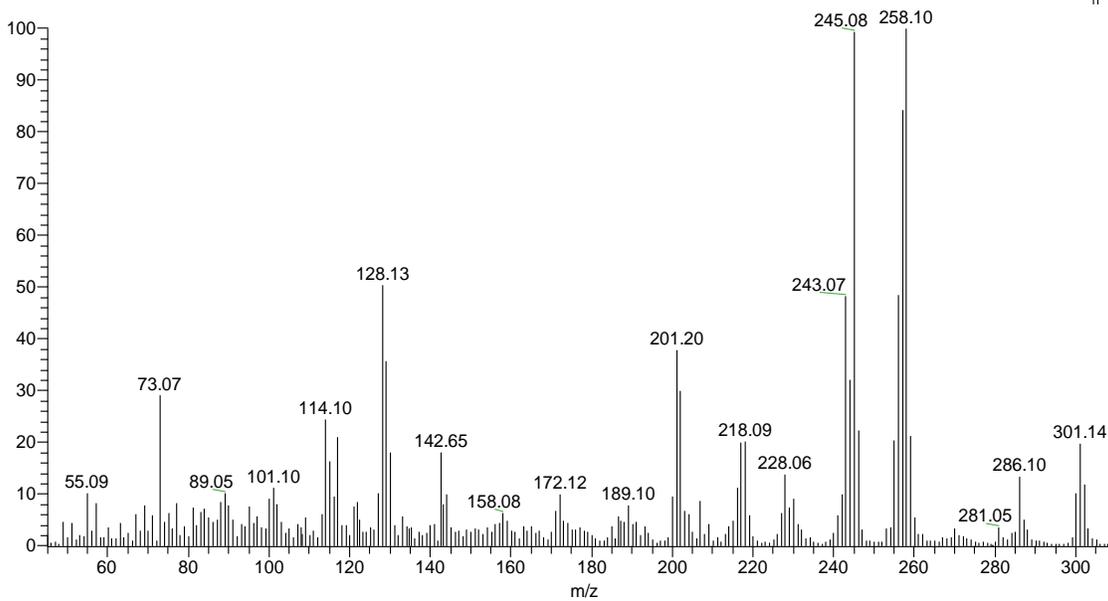
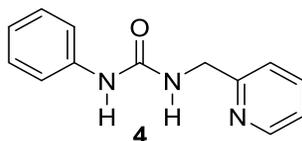


Figura 136. Espectro de masa de 20.

Tabla 10. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para **4**.


Fórmula empírica	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O
Peso molecular	227.26
Temperatura K	293
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	Pbc2 ₁
Tamaño de cristal	0.1 × 0.1 × 0.08
a (Å)	18.0701(3)
b (Å)	12.02161(18)
c (Å)	21.3494(3)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volumen Å³	4637.77(12)
Z	16
Densidad (calculada) g/cm³	1.302
Coefficiente de absorción mm⁻¹	0.690
F(000)	1920.0
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	8.282 to 155.424
Intervalos de índice	-21 ≤ h ≤ 22, -15 ≤ k ≤ 15, -26 ≤ l ≤ 26
Reflexiones Colectadas	41332
Reflexiones Independientes	9542 [R _{int} = 0.0262, R _{sigma} = 0.0176]
Datos/restricciones/parámetros	9542/1/613
Bondad de ajuste en F²	1.075
Índice final de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0396, wR ₂ = 0.1023
Índice final de R [para todos los datos]	R ₁ = 0.0452, wR ₂ = 0.1080
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.17/-0.20

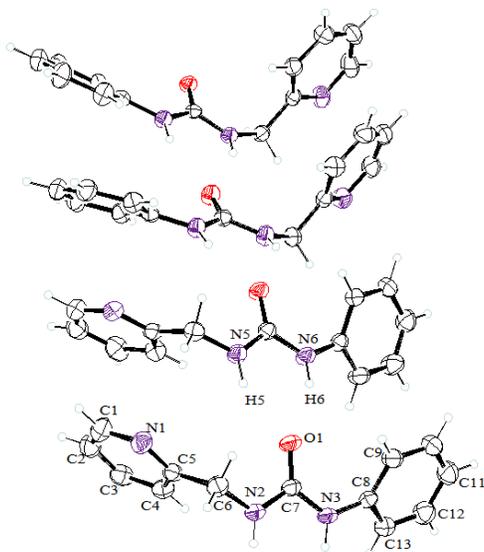


Tabla 11. Distancias de enlace para el compuesto 4.

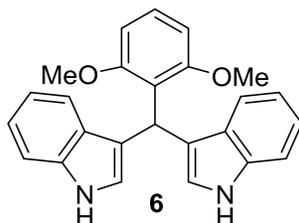
Átomos		Distancia (Å)	Átomos		Distancia (Å)
O1	C7	1.231(3)	O3	C33	1.233(3)
N1	C1	1.326(4)	N7	C33	1.352(3)
N1	C5	1.333(4)	N7	C34	1.417(3)
N2	C6	1.450(4)	N8	C32	1.444(4)
N2	C7	1.343(4)	N8	C33	1.355(4)
N3	C7	1.360(3)	N9	C27	1.337(4)
N3	C8	1.411(4)	N9	C31	1.332(4)
C1	C2	1.380(5)	C27	C28	1.355(6)
C2	C3	1.359(5)	C28	C29	1.364(6)
C3	C4	1.386(5)	C29	C30	1.384(5)
C4	C5	1.377(4)	C30	C31	1.378(4)
C5	C6	1.505(4)	C31	C32	1.511(4)
C8	C9	1.388(4)	C34	C35	1.387(4)
C8	C13	1.385(4)	C34	C39	1.380(4)
C9	C10	1.379(5)	C35	C36	1.379(4)
C10	C11	1.374(6)	C36	C37	1.378(5)
C11	C12	1.377(6)	C37	C38	1.372(5)
C12	C13	1.380(5)	C38	C39	1.378(5)
O2	C20	1.232(3)	O4	C46	1.240(3)
N4	C14	1.330(5)	N10	C46	1.360(3)
N4	C18	1.329(4)	N10	C47	1.410(3)

N5	C19	1.441(4)		N11	C45	1.443(3)
N5	C20	1.346(3)		N11	C46	1.341(3)
N6	C20	1.363(3)		N12	C40	1.346(5)
N6	C21	1.401(3)		N12	C44	1.326(4)
C14	C15	1.373(6)		C40	C41	1.366(6)
C15	C16	1.366(6)		C41	C42	1.359(6)
C16	C17	1.382(5)		C42	C43	1.377(5)
C17	C18	1.380(4)		C43	C44	1.373(4)
C18	C19	1.510(4)		C44	C45	1.513(4)
C21	C22	1.385(4)		C47	C48	1.383(4)
C21	C26	1.380(4)		C47	C52	1.382(4)
C22	C23	1.390(4)		C48	C49	1.384(4)
C23	C24	1.362(5)		C49	C50	1.367(5)
C24	C25	1.365(5)		C50	C51	1.379(5)
C24	C25	1.365(5)		C50	C51	1.379(5)
C25	C26	1.380(5)		C51	C52	1.377(5)

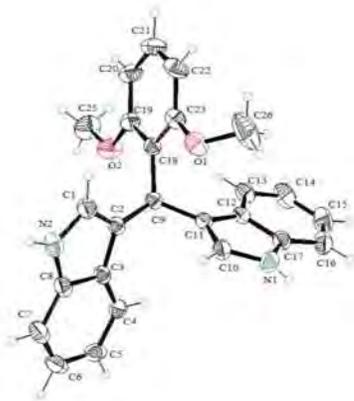
Tabla 12. Ángulos de enlace para el compuesto 4.

Átomos		Ángulo (°)		Átomos		Ángulo (°)	
C1	N1	C5	118.0(3)	C33	N7	C34	125.6(2)
C7	N2	C6	121.0(2)	C33	N8	C32	121.4(2)
C7	N3	C8	126.1(2)	C31	N9	C27	117.4(3)
N1	C1	C2	123.6(3)	N9	C27	C28	124.3(4)
C3	C2	C1	118.2(3)	C27	C28	C29	118.0(3)
C2	C3	C4	119.3(3)	C28	C29	C30	119.6(3)
C5	C4	C3	118.8(3)	C31	C30	C29	118.5(3)
N1	C5	C4	122.2(3)	N9	C31	C30	122.2(3)
N1	C5	C6	114.0(2)	N9	C31	C32	113.6(2)
C4	C5	C6	123.8(3)	C30	C31	C32	124.1(3)
N2	C6	C5	116.0(2)	N8	C32	C31	115.9(2)
O1	C7	N2	122.5(3)	O3	C33	N7	123.6(2)
O1	C7	N3	122.8(3)	O3	C33	N8	121.7(2)
N2	C7	N3	114.7(2)	N7	C33	N8	114.7(2)
C9	C8	N3	122.0(3)	C35	C34	N7	121.7(3)
C13	C8	N3	118.9(3)	C39	C34	N7	118.8(2)
C13	C8	C9	119.1(3)	C39	C34	C35	119.4(3)

C10	C9	C8	119.8(3)		C36	C35	C34	119.4(3)
C11	C10	C9	121.2(3)		C37	C36	C35	121.4(3)
C10	C11	C12	119.1(3)		C38	C37	C36	118.6(3)
C11	C12	C13	120.6(4)		C37	C38	C39	121.0(3)
C12	C13	C8	120.3(3)		C38	C39	C34	120.2(3)
C18	N4	C14	117.6(3)		C46	N10	C47	126.8(2)
C20	N5	C19	122.2(2)		C46	N11	C45	121.9(2)
C20	N6	C21	126.4(2)		C44	N12	C40	116.8(3)
N4	C14	C15	123.8(3)		N12	C40	C41	124.0(3)
C16	C15	C14	118.1(3)		C42	C41	C40	118.0(3)
C15	C16	C17	119.4(3)		C41	C42	C43	119.4(3)
C18	C17	C16	118.4(3)		C44	C43	C42	118.9(3)
N4	C18	C17	122.7(3)		N12	C44	C43	122.8(3)
N4	C18	C19	114.2(2)		N12	C44	C45	113.8(2)
C17	C18	C19	123.0(3)		C43	C44	C45	123.4(2)
N5	C19	C18	115.2(2)		N11	C45	C44	115.5(2)
O2	C20	N5	122.3(2)		O4	C46	N10	123.1(2)
O2	C20	N6	123.3(2)		O4	C46	N11	122.0(2)
N5	C20	N6	114.4(2)		N11	C46	N10	114.9(2)
C22	C21	N6	123.2(2)		C48	C47	N10	122.8(2)
C26	C21	N6	117.9(2)		C52	C47	N10	118.2(2)
C26	C21	C22	118.9(3)		C52	C47	C48	119.0(3)
C21	C22	C23	119.4(3)		C47	C48	C49	120.0(3)
C24	C23	C22	121.3(3)		C50	C49	C48	121.2(3)
C23	C24	C25	119.2(3)		C49	C50	C51	118.6(3)
C24	C25	C26	120.7(3)		C52	C51	C50	121.0(3)
C21	C26	C25	120.5(3)		C51	C52	C47	120.2(3)

Tabla 13. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para **6**.


Fórmula empírica	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂
Peso molecular	382.44 g/mol
Temperatura K	293
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Tamaño de cristal	0.5 × 0.4 × 0.1 mm ³
a (Å)	7.64073(12)
b (Å)	8.47571(12)
c (Å)	30.7167(5)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volumen Å ³	1989.24(5)
Z	4
Densidad (calculada) g/cm ³	1.277
Coefficiente de absorción mm ⁻¹	0.647
F(000)	808.0
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	5.754 to 155.316
Intervalos de índice	-8 ≤ h ≤ 9, -10 ≤ k ≤ 10, -38 ≤ l ≤ 38
Reflexiones Colectadas	29248
Reflexiones Independientes	4206 [R _{int} = 0.0298, R _{sigma} = 0.0154]
Datos/restricciones/parámetros	4206/0/265
Bondad de ajuste en F2	1.023
Índice final de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0386, wR ₂ = 0.1070
Índice final de R [para todos los datos]	R ₁ = 0.0406, wR ₂ = 0.1098
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.17/-0.16 eÅ ⁻³


Tabla 14. Distancias de enlace para el compuesto **6**.

Átomos		Distancia (Å)	Átomos		Distancia (Å)
O1	C23	1.382(3)	C9	C11	1.515(3)
O1	C26	1.399(4)	C9	C18	1.527(3)
O2	C19	1.357(3)	C10	C11	1.356(3)
O2	C25	1.419(3)	C11	C12	1.432(3)
N1	C10	1.373(3)	C12	C13	1.403(3)
N1	C17	1.365(3)	C12	C17	1.410(3)
N2	C1	1.373(3)	C13	C14	1.372(4)
N2	C8	1.368(3)	C14	C15	1.405(5)
C1	C2	1.355(3)	C15	C16	1.364(4)
C2	C3	1.434(3)	C16	C17	1.399(3)
C2	C9	1.508(3)	C18	C19	1.402(3)
C3	C4	1.395(3)	C18	C23	1.393(3)
C3	C8	1.410(3)	C19	C20	1.394(3)
C4	C5	1.384(3)	C20	C21	1.373(4)
C5	C6	1.393(4)	C21	C22	1.372(4)
C6	C7	1.374(4)	C22	C23	1.393(3)
C7	C8	1.394(3)			

Tabla 15. Ángulos de enlace para el compuesto **6**.

Átomos			Ángulo (°)	Átomos			Ángulo (°)
C23	O1	C26	116.9(3)	C12	C11	C9	125.75(17)
C19	O2	C25	119.0(2)	C13	C12	C11	134.2(2)
C17	N1	C10	108.73(19)	C13	C12	C17	118.7(2)
C8	N2	C1	108.73(19)	C17	C12	C11	107.10(17)
C2	C1	N2	110.5(2)	C14	C13	C12	119.1(3)

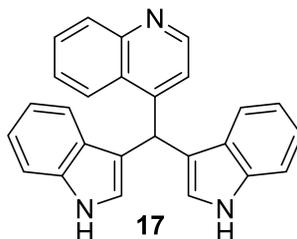
C1	C2	C3	106.23(18)		C13	C14	C15	121.0(2)
C1	C2	C9	130.70(19)		C16	C15	C14	121.6(3)
C3	C2	C9	123.00(17)		C15	C16	C17	117.5(3)
C4	C3	C2	133.31(19)		N1	C17	C12	107.49(19)
C4	C3	C8	119.6(2)		N1	C17	C16	130.3(2)
C8	C3	C2	107.09(19)		C16	C17	C12	122.1(2)
C5	C4	C3	118.4(2)		C19	C18	C9	119.53(18)
C4	C5	C6	121.1(3)		C23	C18	C9	122.90(19)
C7	C6	C5	121.7(2)		C23	C18	C19	117.52(19)
C6	C7	C8	117.4(2)		O2	C19	C18	115.74(19)
N2	C8	C3	107.42(19)		O2	C19	C20	123.2(2)
N2	C8	C7	130.8(2)		C20	C19	C18	121.0(2)
C7	C8	C3	121.7(2)		C21	C20	C19	119.6(3)
C2	C9	C11	112.57(15)		C22	C21	C20	121.0(2)
C2	C9	C18	113.83(16)		C21	C22	C23	119.4(2)
C11	C9	C18	113.26(15)		O1	C23	C18	117.11(19)
C11	C10	N1	110.52(18)		O1	C23	C22	121.4(2)
C10	C11	C9	128.07(18)		C18	C23	C22	121.4(2)
C10	C11	C12	106.16(18)					

Tabla 16. Ángulos diedros para el compuesto 6.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O2	C19	C20	C21	-178.9(3)	C9	C18	C23	O1	-7.0(3)
N1	C10	C11	C9	179.02(19)	C9	C18	C23	C22	175.5(2)
N1	C10	C11	C12	0.6(2)	C10	N1	C17	C12	-0.1(3)
N2	C1	C2	C3	-0.8(2)	C10	N1	C17	C16	-177.8(2)
N2	C1	C2	C9	176.1(2)	C10	C11	C12	C13	178.1(2)
C1	N2	C8	C3	0.0(3)	C10	C11	C12	C17	-0.6(2)
C1	N2	C8	C7	-178.7(2)	C11	C9	C18	C19	129.9(2)
C1	C2	C3	C4	-179.9(2)	C11	C9	C18	C23	-47.3(2)
C1	C2	C3	C8	0.7(2)	C11	C12	C13	C14	-178.1(2)
C1	C2	C9	C11	116.0(2)	C11	C12	C17	N1	0.4(2)
C1	C2	C9	C18	-14.6(3)	C11	C12	C17	C16	178.3(2)
C2	C3	C4	C5	-178.0(2)	C12	C13	C14	C15	0.2(4)
C2	C3	C8	N2	-0.4(2)	C13	C12	C17	N1	-178.5(2)
C2	C3	C8	C7	178.4(2)	C13	C12	C17	C16	-0.6(3)
C2	C9	C11	C10	-17.0(3)	C13	C14	C15	C16	-0.9(5)
C2	C9	C18	C19	-99.9(2)	C15	C16	C17	N1	177.3(3)
C2	C9	C18	C23	82.9(2)	C15	C16	C17	C12	-0.1(4)

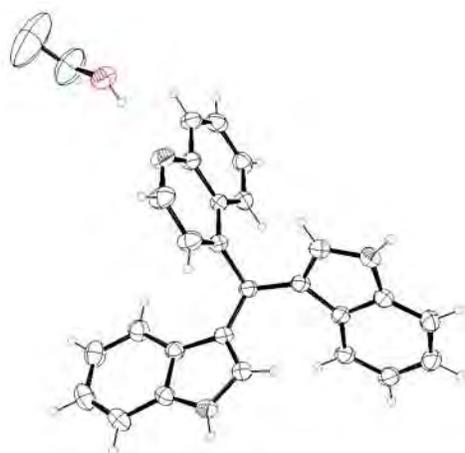
C3	C2	C9	C11	-67.5(2)		C17	N1	C10	C11	-0.3(3)
C3	C2	C9	C18	161.86(17)		C17	C12	C13	C14	0.5(3)
C3	C4	C5	C6	0.0(3)		C18	C9	C11	C10	114.0(2)
C4	C3	C8	N2	-179.91(19)		C18	C9	C11	C12	-67.9(2)
C4	C3	C8	C7	-1.1(3)		C18	C19	C20	C21	0.1(4)
C4	C5	C6	C7	-1.7(4)		C19	C18	C23	O1	175.72(19)
C5	C6	C7	C8	1.9(4)		C19	C18	C23	C22	-1.8(3)
C6	C7	C8	N2	178.0(2)		C19	C20	C21	C22	-1.7(4)
C6	C7	C8	C3	-0.5(3)		C20	C21	C22	C23	1.4(4)
C8	N2	C1	C2	0.5(3)		C21	C22	C23	O1	-177.1(2)
C8	C3	C4	C5	1.3(3)		C21	C22	C23	C18	0.3(4)
C9	C2	C3	C4	2.9(3)		C23	C18	C19	O2	-179.4(2)
C9	C2	C3	C8	-176.49(17)		C23	C18	C19	C20	1.5(3)
C9	C11	C12	C13	-0.4(3)		C25	O2	C19	C18	179.0(3)
C9	C11	C12	C17	-179.10(18)		C25	O2	C19	C20	-1.9(4)
C9	C18	C19	O2	3.3(3)		C26	O1	C23	C18	131.9(4)
C9	C18	C19	C20	-175.8(2)		C26	O1	C23	C22	-50.6(4)

Tabla 17. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para 17.



Fórmula empírica	C ₂₈ H ₂₄ N ₃ O
Peso molecular	418.50
Temperatura K	293.15
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Tamaño de cristal	0.4 × 0.35 × 0.3
a (Å)	11.0087(2)
b (Å)	10.47970(10)
c (Å)	19.8086(3)
α (°)	90
β (°)	90.225(2)
γ (°)	90
Volumen Å ³	2285.26(6)
Z	4

Densidad (calculada) g/cm ³	1.216
Coefficiente de absorción mm ⁻¹	0.587
F(000)	884.0
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	8.032 to 155.304
Intervalos de índice	$-13 \leq h \leq 13, -13 \leq k \leq 13, -24 \leq l \leq 23$
Reflexiones Colectadas	34369
Reflexiones Independientes	4818 [$R_{\text{int}} = 0.0325, R_{\text{sigma}} = 0.0140$]
Datos/restricciones/parámetros	4818/4/312
Bondad de ajuste en F ²	1.042
Índice final de R [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0538, wR_2 = 0.1605$
Índice final de R [para todos los datos]	$R_1 = 0.0591, wR_2 = 0.1686$
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.28/-0.25 Å ⁻³


Tabla 18. Distancias de enlace para el compuesto 17.

Átomos		Distancia (Å)	Átomos		Distancia (Å)
O1	C41A	1.4006(10)	C13	C14	1.377(3)
O1	C41B	1.4011(10)	C13	C18	1.399(2)
C41A	C42A	1.5386(10)	C14	C15	1.393(3)
C41B	C42B	1.5391(10)	C15	C16	1.363(3)
C2	C3	1.357(2)	C16	C17	1.391(2)
C2	N1	1.378(2)	C18	C17	1.407(2)
C3	C9	1.440(2)	N20	C21	1.307(3)
C3	C31	1.514(2)	N20	C29	1.367(2)
C4	C5	1.373(2)	C21	C22	1.390(2)
C4	C9	1.399(2)	C24	C30	1.4238(19)
C5	C6	1.398(3)	C24	C31	1.5261(19)

C6	C7	1.373(3)		C24	C22	1.364(2)
C7	C8	1.396(2)		C25	C26	1.363(2)
C8	C9	1.409(2)		C25	C30	1.423(2)
C8	N1	1.369(2)		C26	C27	1.403(3)
C11	C12	1.358(2)		C27	C28	1.356(3)
C11	N10	1.375(2)		C28	C29	1.416(2)
C12	C18	1.437(2)		C29	C30	1.420(2)
C12	C31	1.5135(18)		C17	N10	1.366(2)

Tabla 19. Ángulos de enlace para el compuesto 17.

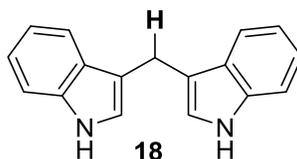
Átomos		Ángulo (°)		Átomos			Ángulo (°)
O1	C41A	C42A	104.7(4)	C17	C18	C12	107.03(13)
O1	C41B	C42B	109.1(4)	C21	N20	C29	117.65(14)
C3	C2	N1	110.64(14)	N20	C21	C22	124.16(17)
C2	C3	C9	106.05(14)	C30	C24	C31	121.87(12)
C2	C3	C31	128.08(14)	C22	C24	C30	117.87(14)
C9	C3	C31	125.85(13)	C22	C24	C31	120.24(13)
C5	C4	C9	119.31(16)	C26	C25	C30	121.05(15)
C4	C5	C6	121.02(16)	C25	C26	C27	120.48(17)
C7	C6	C5	121.24(16)	C28	C27	C26	120.37(15)
C6	C7	C8	117.90(16)	C27	C28	C29	120.81(16)
C7	C8	C9	121.69(16)	N20	C29	C28	118.31(15)
N1	C8	C7	130.62(16)	N20	C29	C30	122.27(14)
N1	C8	C9	107.70(14)	C28	C29	C30	119.42(15)
C4	C9	C3	134.08(15)	C25	C30	C24	124.41(13)
C4	C9	C8	118.84(14)	C29	C30	C24	117.73(13)
C8	C9	C3	107.07(13)	C29	C30	C25	117.86(13)
C12	C11	N10	110.31(13)	C3	C31	C24	110.34(11)
C11	C12	C18	106.23(13)	C12	C31	C3	112.49(11)
C11	C12	C31	127.83(13)	C12	C31	C24	111.54(11)
C18	C12	C31	125.89(13)	C16	C17	C18	122.38(15)
C14	C13	C18	118.71(17)	N10	C17	C16	129.90(15)
C13	C14	C15	121.66(17)	N10	C17	C18	107.63(13)
C16	C15	C14	121.03(17)	C8	N1	C2	108.54(14)
C15	C16	C17	117.79(17)	C17	N10	C11	108.80(12)
C13	C18	C12	134.54(14)	C24	C22	C21	120.32(16)

C13	C18	C17	118.40(14)					
-----	-----	-----	------------	--	--	--	--	--

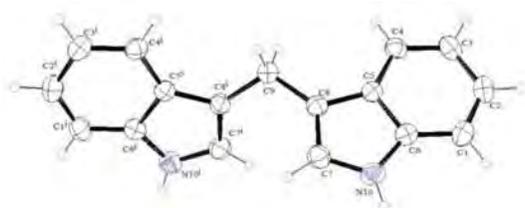
Tabla 20. Ángulos diedros para el compuesto 17.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
C2	C3	C9	C4	179.56(16)	C18	C17	N10	C11	0.88(17)
C2	C3	C9	C8	0.42(16)	N20	C21	C22	C24	-0.1(3)
C2	C3	C31	C12	-112.45(17)	N20	C29	C30	C24	-0.3(2)
C2	C3	C31	C24	12.8(2)	N20	C29	C30	C25	178.91(14)
C3	C2	N1	C8	0.08(19)	C21	N20	C29	C28	179.85(18)
C4	C5	C6	C7	-0.2(3)	C21	N20	C29	C30	-0.2(3)
C5	C4	C9	C3	-179.96(15)	C25	C26	C27	C28	-0.1(3)
C5	C4	C9	C8	-0.9(2)	C26	C25	C30	C24	179.51(14)
C5	C6	C7	C8	-0.6(2)	C26	C25	C30	C29	0.4(2)
C6	C7	C8	C9	0.7(2)	C26	C27	C28	C29	-0.7(3)
C6	C7	C8	N1	-179.63(16)	C27	C28	C29	N20	-178.73(16)
C7	C8	C9	C3	179.39(14)	C27	C28	C29	C30	1.3(2)
C7	C8	C9	C4	0.1(2)	C28	C29	C30	C24	179.67(14)
C7	C8	N1	C2	-179.55(16)	C28	C29	C30	C25	-1.1(2)
C9	C3	C31	C12	65.66(18)	C29	N20	C21	C22	0.4(3)
C9	C3	C31	C24	-169.08(13)	C30	C24	C31	C3	85.30(16)
C9	C4	C5	C6	1.0(2)	C30	C24	C31	C12	-148.91(13)
C9	C8	N1	C2	0.19(18)	C30	C24	C22	C21	-0.4(3)
C11	C12	C18	C13	178.00(17)	C30	C25	C26	C27	0.3(2)
C11	C12	C18	C17	0.40(16)	C31	C3	C9	C4	1.1(3)
C11	C12	C31	C3	3.1(2)	C31	C3	C9	C8	-178.03(13)
C11	C12	C31	C24	-121.46(16)	C31	C12	C18	C13	0.5(3)
C12	C11	N10	C17	-0.64(18)	C31	C12	C18	C17	-177.08(13)
C12	C18	C17	C16	176.16(15)	C31	C24	C30	C25	3.2(2)
C12	C18	C17	N10	-0.79(16)	C31	C24	C30	C29	-177.65(13)
C13	C14	C15	C16	-1.4(3)	C31	C24	C22	C21	177.87(17)
C13	C18	C17	C16	-1.9(2)	N1	C2	C3	C9	-0.31(18)
C13	C18	C17	N10	-178.84(14)	N1	C2	C3	C31	178.09(14)
C14	C13	C18	C12	-175.50(17)	N1	C8	C9	C3	-0.37(16)
C14	C13	C18	C17	1.9(2)	N1	C8	C9	C4	-179.67(13)
C14	C15	C16	C17	1.4(3)	N10	C11	C12	C18	0.14(17)
C15	C16	C17	C18	0.2(3)	N10	C11	C12	C31	177.55(14)
C15	C16	C17	N10	176.42(17)	C22	C24	C30	C25	-178.59(15)
C16	C17	N10	C11	-175.76(17)	C22	C24	C30	C29	0.6(2)
C18	C12	C31	C3	-179.93(13)	C22	C24	C31	C3	-92.87(17)
C18	C12	C31	C24	55.47(18)	C22	C24	C31	C12	32.9(2)
C18	C13	C14	C15	-0.3(3)					

Tabla 21. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para **18**.



Fórmula empírica	C ₁₇ H ₁₄ N ₂
Peso molecular	246.30
Temperatura K	293
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	I2/a
Tamaño de cristal	0.2 × 0.1 × 0.03 mm ³
a (Å)	8.4264(2)
b (Å)	5.76190(15)
c (Å)	26.0915(7)
α (°)	90
β (°)	91.589(2)
γ (°)	90
Volumen Å³	1266.31(6)
Z	4
Densidad (calculada) g/cm³	1.292
Coefficiente de absorción mm⁻¹	0.595
F(000)	520.0
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	6.778 to 154.524
Intervalos de índice	-10 ≤ h ≤ 10, -7 ≤ k ≤ 7, -32 ≤ l ≤ 32
Reflexiones Colectadas	15152
Reflexiones Independientes	1347 [R _{int} = 0.0343, R _{sigma} = 0.0130]
Datos/restricciones/parámetros	1347/0/87
Bondad de ajuste en F²	1.055
Índice final de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0401, wR ₂ = 0.1120
Índice final de R [para todos los datos]	R ₁ = 0.0484, wR ₂ = 0.1216
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.16/-0.16 e Å ⁻³


Tabla 22. Distancias de enlace para el compuesto **18**.

Átomos		Distancia (Å)	Átomos		Distancia (Å)
N1	C1	1.3664(19)	C3	C8	1.4028(18)
N1	C4	1.3668(18)	C4	C5	1.388(2)
C1	C2	1.367(2)	C5	C6	1.371(2)
C2	C3	1.4307(18)	C6	C7	1.401(2)
C2	C9	1.5032(17)	C7	C8	1.377(2)
C3	C4	1.4161(18)	C9	C2 ¹	1.5033(17)

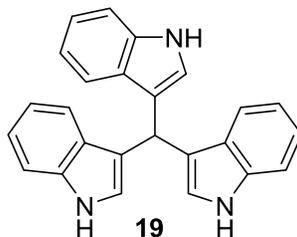
Tabla 23. Ángulos de enlace para el compuesto **18**.

Átomos			Ángulo (°)	Átomos			Ángulo (°)
C1	N1	C4	109.27(12)	N1	C4	C3	107.01(12)
N1	C1	C2	110.43(13)	N1	C4	C5	130.52(13)
C1	C2	C3	105.87(12)	C5	C4	C3	122.47(13)
C1	C2	C9	127.53(13)	C6	C5	C4	117.62(14)
C3	C2	C9	126.54(12)	C5	C6	C7	121.40(14)
C4	C3	C2	107.42(12)	C8	C7	C6	121.07(14)
C8	C3	C2	134.31(12)	C7	C8	C3	119.17(13)
C8	C3	C4	118.26(12)	C2	C9	C2 ¹	115.10(17)

Tabla 24. Ángulos diedros para el compuesto **18**.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
N1	C1	C2	C3	-0.39(16)	C3	C2	C9	C2 ¹	-145.80(14)
N1	C1	C2	C9	177.03(12)	C3	C4	C5	C6	-0.2(2)
N1	C4	C5	C6	-179.73(14)	C4	N1	C1	C2	0.73(17)
C1	N1	C4	C3	-0.75(15)	C4	C3	C8	C7	-0.23(19)
C1	N1	C4	C5	178.86(14)	C4	C5	C6	C7	0.3(2)
C1	C2	C3	C4	-0.08(14)	C5	C6	C7	C8	-0.4(2)
C1	C2	C3	C8	-179.19(14)	C6	C7	C8	C3	0.4(2)
C1	C2	C9	C2 ¹	37.29(12)	C8	C3	C4	N1	179.78(11)
C2	C3	C4	N1	0.51(14)	C8	C3	C4	C5	0.13(19)
C2	C3	C4	C5	-179.14(12)	C9	C2	C3	C4	-177.53(11)
C2	C3	C8	C7	178.80(14)	C9	C2	C3	C8	3.4(2)

Tabla 25. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para **19**.



Fórmula empírica	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂
Peso molecular	361.43
Temperatura K	293
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Tamaño de cristal	0.2 × 0.1 × 0.1 mm ³
a (Å)	12.7295(4)
b (Å)	19.5369(8)
c (Å)	15.8936(6)
α (°)	90
β (°)	91.433(3)
γ (°)	90
Volumen Å ³	3951.4(3)
Z	8
Densidad (calculada) g/cm ³	1.215
Coefficiente de absorción mm ⁻¹	0.563
F(000)	1520.0
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	6.946 to 155.226
Intervalos de índice	-15 ≤ h ≤ 15, -22 ≤ k ≤ 24, -19 ≤ l ≤ 17
Reflexiones Colectadas	53761
Reflexiones Independientes	8312 [R _{int} = 0.0575, R _{sigma} = 0.0393]
Datos/restricciones/parámetros	8312/0/505
Bondad de ajuste en F ²	1.045
Índice final de R [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0548, wR ₂ = 0.1405
Índice final de R [para todos los datos]	R ₁ = 0.0871, wR ₂ = 0.1658
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.16/-0.23 Å ⁻³

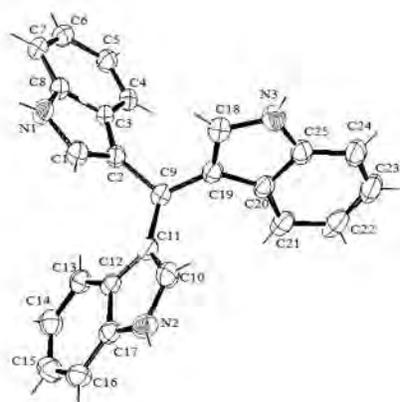


Tabla 26. Distancias de enlace para el compuesto 19.

Átomos		Distancia (Å)	Átomos		Distancia (Å)
N1	C1	1.374(3)	N4	C26	1.379(3)
N1	C8	1.372(3)	N4	C33	1.366(3)
N2	C10	1.379(3)	N5	C43	1.378(3)
N2	C17	1.370(3)	N5	C50	1.376(3)
N3	C18	1.372(3)	N6	C35	1.377(3)
N3	C25	1.370(3)	N6	C42	1.370(3)
C1	C2	1.358(3)	C26	C27	1.358(3)
C2	C3	1.432(3)	C27	C28	1.436(3)
C2	C9	1.513(3)	C27	C34	1.514(3)
C3	C4	1.397(3)	C28	C29	1.402(3)
C3	C8	1.417(3)	C28	C33	1.412(3)
C4	C5	1.383(3)	C29	C30	1.385(4)
C5	C6	1.401(3)	C30	C31	1.396(4)
C6	C7	1.377(4)	C31	C32	1.370(4)
C7	C8	1.397(3)	C32	C33	1.395(4)
C9	C11	1.507(3)	C34	C36	1.510(3)
C9	C19	1.513(3)	C34	C44	1.506(3)
C10	C11	1.366(3)	C35	C36	1.359(4)
C11	C12	1.435(3)	C36	C37	1.440(3)
C12	C13	1.404(3)	C37	C38	1.399(3)
C12	C17	1.410(3)	C37	C42	1.413(3)
C13	C14	1.375(3)	C38	C39	1.379(3)
C14	C15	1.399(4)	C39	C40	1.398(4)
C15	C16	1.378(4)	C40	C41	1.371(4)
C16	C17	1.396(3)	C41	C42	1.394(4)

C18	C19	1.362(3)		C43	C44	1.363(3)
C19	C20	1.433(3)		C44	C45	1.442(3)
C20	C21	1.402(3)		C45	C46	1.400(3)
C20	C25	1.417(3)		C45	C50	1.409(3)
C21	C22	1.403(4)		C46	C47	1.372(4)
C22	C23	1.406(5)		C47	C48	1.407(4)
C23	C24	1.359(5)		C48	C49	1.381(4)
C24	C25	1.390(3)		C49	C50	1.397(4)

Tabla 27. Ángulos de enlace para el compuesto 19.

Átomos			Ángulo (°)		Átomos			Ángulo (°)
C8	N1	C1	108.63(18)		C33	N4	C26	109.0(2)
C17	N2	C10	108.93(19)		C50	N5	C43	108.60(18)
C25	N3	C18	108.6(2)		C42	N6	C35	109.2(2)
C2	C1	N1	110.5(2)		C27	C26	N4	110.2(2)
C1	C2	C3	106.54(18)		C26	C27	C28	106.2(2)
C1	C2	C9	127.9(2)		C26	C27	C34	128.3(2)
C3	C2	C9	125.51(18)		C28	C27	C34	125.2(2)
C4	C3	C2	133.92(19)		C29	C28	C27	134.0(2)
C4	C3	C8	119.21(19)		C29	C28	C33	118.6(2)
C8	C3	C2	106.86(18)		C33	C28	C27	107.3(2)
C5	C4	C3	119.0(2)		C30	C29	C28	118.9(2)
C4	C5	C6	120.9(2)		C29	C30	C31	121.1(3)
C7	C6	C5	121.6(2)		C32	C31	C30	121.4(3)
C6	C7	C8	117.6(2)		C31	C32	C33	117.8(2)
N1	C8	C3	107.47(18)		N4	C33	C28	107.2(2)
N1	C8	C7	130.8(2)		N4	C33	C32	130.6(2)
C7	C8	C3	121.7(2)		C32	C33	C28	122.1(2)
C2	C9	C19	111.62(17)		C36	C34	C27	112.89(19)
C11	C9	C2	112.08(17)		C44	C34	C27	113.63(18)
C11	C9	C19	113.49(17)		C44	C34	C36	111.94(17)
C11	C10	N2	110.3(2)		C36	C35	N6	110.3(2)
C10	C11	C9	129.0(2)		C35	C36	C34	128.0(2)
C10	C11	C12	105.94(19)		C35	C36	C37	106.1(2)
C12	C11	C9	125.02(18)		C37	C36	C34	125.9(2)
C13	C12	C11	133.5(2)		C38	C37	C36	133.8(2)

C13	C12	C17	118.8(2)		C38	C37	C42	118.8(2)
C17	C12	C11	107.63(19)		C42	C37	C36	107.4(2)
C14	C13	C12	119.3(2)		C39	C38	C37	118.8(2)
C13	C14	C15	120.9(2)		C38	C39	C40	121.4(3)
C16	C15	C14	121.6(3)		C41	C40	C39	121.3(3)
C15	C16	C17	117.5(2)		C40	C41	C42	117.6(3)
N2	C17	C12	107.3(2)		N6	C42	C37	107.0(2)
N2	C17	C16	130.8(2)		N6	C42	C41	130.9(3)
C16	C17	C12	122.0(2)		C41	C42	C37	122.1(3)
C19	C18	N3	110.6(2)		C44	C43	N5	110.6(2)
C18	C19	C9	127.6(2)		C43	C44	C34	127.2(2)
C18	C19	C20	106.3(2)		C43	C44	C45	105.9(2)
C20	C19	C9	126.0(2)		C45	C44	C34	126.56(18)
C21	C20	C19	133.9(2)		C46	C45	C44	133.6(2)
C21	C20	C25	119.1(2)		C46	C45	C50	119.0(2)
C25	C20	C19	106.9(2)		C50	C45	C44	107.38(19)
C20	C21	C22	118.0(3)		C47	C46	C45	118.9(2)
C21	C22	C23	120.8(3)		C46	C47	C48	121.4(2)
C24	C23	C22	122.0(3)		C49	C48	C47	121.1(3)
C23	C24	C25	117.6(3)		C48	C49	C50	117.2(2)
N3	C25	C20	107.54(19)		N5	C50	C45	107.5(2)
N3	C25	C24	129.9(3)		N5	C50	C49	130.1(2)
C24	C25	C20	122.5(3)		C49	C50	C45	122.4(2)

Tabla 28. Ángulos diedros para el compuesto 19.

A	B	C	D	Ángulo (°)		A	B	C	D	Ángulo (°)
N1	C1	C2	C3	0.1(3)		N4	C26	C27	C28	0.0(3)
N1	C1	C2	C9	179.0(2)		N4	C26	C27	C34	173.7(2)
N2	C10	C11	C9	-179.2(2)		N5	C43	C44	C34	174.70(19)
N2	C10	C11	C12	0.1(3)		N5	C43	C44	C45	0.5(2)
N3	C18	C19	C9	-176.8(2)		N6	C35	C36	C34	177.7(2)
N3	C18	C19	C20	-1.1(3)		N6	C35	C36	C37	-0.4(3)
C1	N1	C8	C3	-1.1(2)		C26	N4	C33	C28	1.6(3)
C1	N1	C8	C7	176.8(2)		C26	N4	C33	C32	-175.2(3)
C1	C2	C3	C4	-179.3(2)		C26	C27	C28	C29	178.8(3)
C1	C2	C3	C8	-0.7(2)		C26	C27	C28	C33	1.0(3)
C1	C2	C9	C11	31.9(3)		C26	C27	C34	C36	127.0(3)
C1	C2	C9	C19	-96.7(3)		C26	C27	C34	C44	-1.8(3)
C2	C3	C4	C5	177.3(2)		C27	C28	C29	C30	-175.6(3)
C2	C3	C8	N1	1.1(2)		C27	C28	C33	N4	-1.6(3)

C2	C3	C8	C7	-177.0(2)		C27	C28	C33	C32	175.5(2)
C2	C9	C11	C10	-110.8(2)		C27	C34	C36	C35	-23.1(3)
C2	C9	C11	C12	70.0(3)		C27	C34	C36	C37	154.8(2)
C2	C9	C19	C18	20.6(3)		C27	C34	C44	C43	119.7(2)
C2	C9	C19	C20	-154.31(19)		C27	C34	C44	C45	-67.2(3)
C3	C2	C9	C11	-149.3(2)		C28	C27	C34	C36	-60.4(3)
C3	C2	C9	C19	82.1(2)		C28	C27	C34	C44	170.8(2)
C3	C4	C5	C6	0.1(4)		C28	C29	C30	C31	-0.5(5)
C4	C3	C8	N1	179.93(19)		C29	C28	C33	N4	-179.7(2)
C4	C3	C8	C7	1.8(3)		C29	C28	C33	C32	-2.6(4)
C4	C5	C6	C7	0.3(4)		C29	C30	C31	C32	-0.5(5)
C5	C6	C7	C8	0.4(4)		C30	C31	C32	C33	-0.1(5)
C6	C7	C8	N1	-179.0(2)		C31	C32	C33	N4	178.0(3)
C6	C7	C8	C3	-1.4(3)		C31	C32	C33	C28	1.7(4)
C8	N1	C1	C2	0.7(3)		C33	N4	C26	C27	-1.0(3)
C8	C3	C4	C5	-1.1(3)		C33	C28	C29	C30	2.0(4)
C9	C2	C3	C4	1.7(4)		C34	C27	C28	C29	4.8(4)
C9	C2	C3	C8	-179.73(19)		C34	C27	C28	C33	-173.0(2)
C9	C11	C12	C13	0.3(3)		C34	C36	C37	C38	1.5(4)
C9	C11	C12	C17	178.92(18)		C34	C36	C37	C42	-177.4(2)
C9	C19	C20	C21	-1.3(4)		C34	C44	C45	C46	3.0(4)
C9	C19	C20	C25	175.28(19)		C34	C44	C45	C50	-173.80(19)
C10	N2	C17	C12	-0.5(2)		C35	N6	C42	C37	0.6(3)
C10	N2	C17	C16	177.9(2)		C35	N6	C42	C41	-178.2(3)
C10	C11	C12	C13	-179.0(2)		C35	C36	C37	C38	179.7(3)
C10	C11	C12	C17	-0.4(2)		C35	C36	C37	C42	0.8(3)
C11	C9	C19	C18	-107.2(3)		C36	C34	C44	C43	-9.6(3)
C11	C9	C19	C20	77.9(3)		C36	C34	C44	C45	163.4(2)
C11	C12	C13	C14	177.8(2)		C36	C37	C38	C39	-178.4(2)
C11	C12	C17	N2	0.5(2)		C36	C37	C42	N6	-0.8(3)
C11	C12	C17	C16	-178.0(2)		C36	C37	C42	C41	178.0(2)
C12	C13	C14	C15	0.3(4)		C37	C38	C39	C40	0.4(4)
C13	C12	C17	N2	179.38(18)		C38	C37	C42	N6	-180.0(2)
C13	C12	C17	C16	0.8(3)		C38	C37	C42	C41	-1.1(3)
C13	C14	C15	C16	0.1(4)		C38	C39	C40	C41	-0.8(4)
C14	C15	C16	C17	0.1(4)		C39	C40	C41	C42	0.2(4)
C15	C16	C17	N2	-178.7(2)		C40	C41	C42	N6	179.3(3)
C15	C16	C17	C12	-0.5(3)		C40	C41	C42	C37	0.8(4)
C17	N2	C10	C11	0.2(3)		C42	N6	C35	C36	-0.1(3)
C17	C12	C13	C14	-0.7(3)		C42	C37	C38	C39	0.4(3)
C18	N3	C25	C20	-2.6(3)		C43	N5	C50	C45	1.5(2)
C18	N3	C25	C24	174.4(2)		C43	N5	C50	C49	-174.7(2)
C18	C19	C20	C21	-177.1(2)		C43	C44	C45	C46	177.3(2)
C18	C19	C20	C25	-0.5(2)		C43	C44	C45	C50	0.4(2)
C19	C9	C11	C10	16.7(3)		C44	C34	C36	C35	106.7(3)

C19	C9	C11	C12	-162.41(18)		C44	C34	C36	C37	-75.5(3)
C19	C20	C21	C22	174.3(2)		C44	C45	C46	C47	-174.7(2)
C19	C20	C25	N3	1.9(2)		C44	C45	C50	N5	-1.2(2)
C19	C20	C25	C24	-175.3(2)		C44	C45	C50	C49	175.4(2)
C20	C21	C22	C23	0.3(4)		C45	C46	C47	C48	-0.1(4)
C21	C20	C25	N3	179.1(2)		C46	C45	C50	N5	-178.60(19)
C21	C20	C25	C24	1.8(3)		C46	C45	C50	C49	-2.0(3)
C21	C22	C23	C24	1.7(4)		C46	C47	C48	C49	-1.6(4)
C22	C23	C24	C25	-1.8(4)		C47	C48	C49	C50	1.4(4)
C23	C24	C25	N3	-176.5(2)		C48	C49	C50	N5	176.1(2)
C23	C24	C25	C20	0.1(4)		C48	C49	C50	C45	0.4(4)
C25	N3	C18	C19	2.4(3)		C50	N5	C43	C44	-1.3(3)
C25	C20	C21	C22	-2.0(3)		C50	C45	C46	C47	1.8(3)