



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

---

---

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA  
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE UREAS Y TIOUREAS DERIVADAS DE  
2-ARILBENZOXAZOLES Y SU APLICACIÓN COMO  
ORGANOCATALIZADORES

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADO EN QUÍMICA

Presenta:  
Carlos Ernesto Reyes Escobedo

Directores:  
Dr. Heraclio López Ruiz  
Dra. Susana Rojas Lima



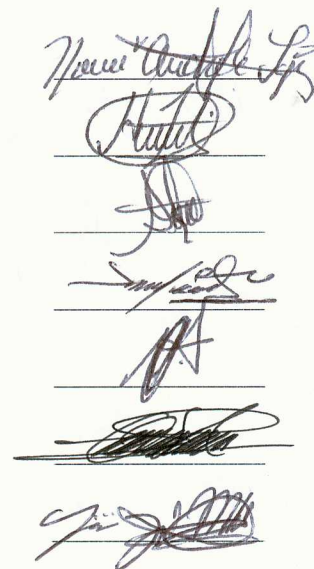
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
**Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería**  
*Institute of Basic Sciences and Engineering*  
**Área Académica de Química**  
*Chemistry Department*

**M. en A. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO,**  
**DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR**  
**DE LA U.A.E.H.,**  
**Presente:**

Por este medio le comunico que el Jurado asignado al Pasante de Licenciatura en Química **Carlos Ernesto Reyes Escobedo**, quien presenta el trabajo de titulación "**Síntesis de ureas y tioureas derivadas de 2-arilbenzoxazoles y su aplicación como organocatalizadores**" después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación firman de conformidad los integrantes del Jurado:

PRESIDENTE: Dra. Noemí López Andrade  
PRIMER VOCAL: Dr. Heraclio López Ruíz  
SEGUNDO VOCAL: Dra. Susana Rojas Lima  
TERCER VOCAL: Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia  
SECRETARIO: Dra. Verónica Salazar Pereda  
PRIMER SUPLENTE: Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo  
SEGUNDO SUPLENTE: Dr. Simplicio González Montiel



Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE  
"Amor, Orden y Progreso"  
Mineral de la Reforma, Hidalgo a 1 de julio de 2016.

Dra. Myriam Meléndez Rodríguez  
Coordinadora Adjunta de la Lic. en Química.



Ciudad del Conocimiento  
Carretera Pachuca - Tulancingo km. 4.5  
Colonia Carboneras  
Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, C.P. 42184  
Tel. +52 771 7172000 exts. 2200 y 2201, Fax 6502  
aaq\_icbi@uaeh.edu.mx

[www.uaeh.edu.mx](http://www.uaeh.edu.mx)

## **Agradecimientos**

A Dios por permitirme culminar esta etapa en mi vida.

A mi hermana Brenda por todo el apoyo incondicional que me brindo.

A mi madre, porque a pesar de las dificultades, siempre ha estado presente y me da la fortaleza para seguir adelante.

A mi sobrina Maytte por toda la alegría que ha traído a mi vida.

A mis asesores, Dra. Susana Rojas Lima y Dr. Heraclio López Ruiz por permitirme trabajar en su laboratorio, por todo el apoyo brindado y sobre todo por el esfuerzo en la parte final para la realización de este trabajo.

A mis sinodales, Dra. Noemí Andrade López, Dra. Verónica Salazar Pereda, Dr. J. Jesús Martin Torres Valencia, Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo y Dr. Simplicio González Montiel por el tiempo que me brindaron para mejorar este trabajo.

A Imelda y a Lizbeth por ser mis compañeras y maestras en el laboratorio, gracias por toda tu paciencia.

A mis compañeros de laboratorio, Mayra, Emilo y Raúl por todo su apoyo.

A mis amigos y compañeros de la licenciatura por lo momentos que pase con cada uno de ustedes y por el apoyo que me brindaron.

El presente trabajo se realizó bajo la dirección del Dr. Heraclio López Ruiz y de la Dra. Susana Rojas Lima en el laboratorio 7 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, con el financiamiento del proyecto de investigación CONACyT “Diseño y síntesis de moléculas orgánicas con potencial actividad en reacciones organocatalíticas asimétricas” clave CB-2012/182415. Además, se contó con el apoyo económico de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) como asistente de proyecto nivel 1 para estudiantes de licenciatura con No. de becario 22102.

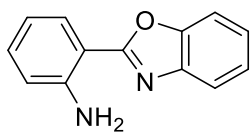


## Abreviaturas y símbolos

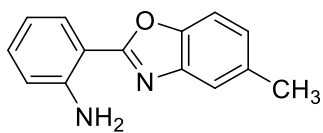
BIMs	bis(indolil)metanos
TIMs	tris(indolil)metanos
NHCs	carbenos <i>N</i> -heterocíclicos
<i>t</i> -Bu	terc-butilo
Et	etilo
MeOH	metanol
<i>p</i> -TsOH	ácido tosílico
B:	base de Lewis
A	ácido de Lewis
DPP	fosfato de difenilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMU	dimetilurea
DMC	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
CC/U	cloruro de colina y urea
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
eq.	equivalente
mL	mililitros
mg	miligramos
MO	microondas
t.a.	temperatura ambiente
min	minutos
h	horas
SOMO	Single Occupied Molecular Orbital

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
COSY	Correlation Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
MHz	Megahertz
ppm	partes por millón
<i>J</i>	constante de acoplamiento
$\delta$	desplazamiento químico
$\nu$	frecuencia
IR	Infrarrojo

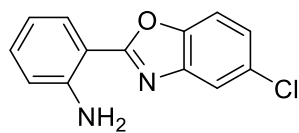
## COMPUESTOS SINTETIZADOS



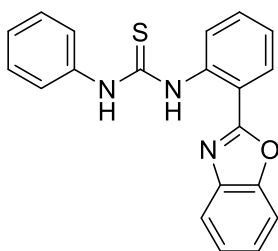
**3a**



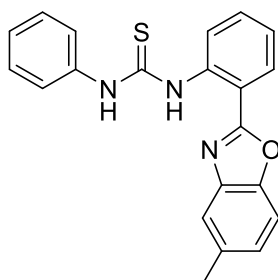
**3b**



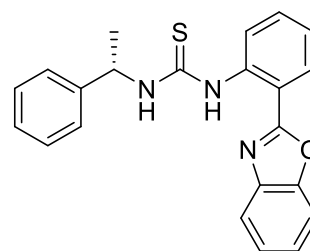
**3c**



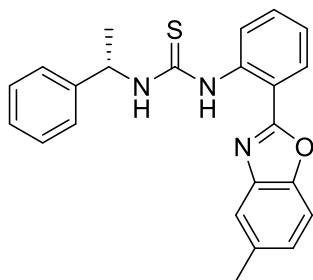
**5a**



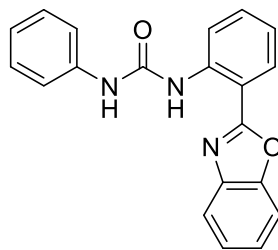
**5b**



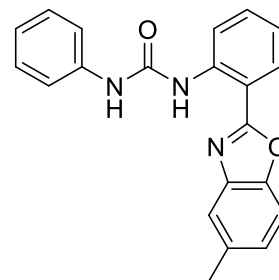
**7a**



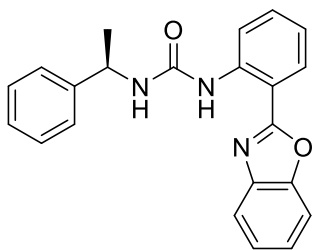
**7b**



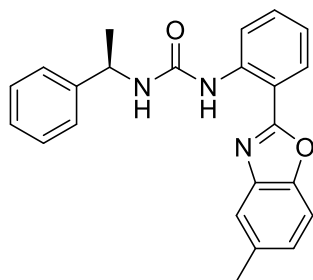
**9a**



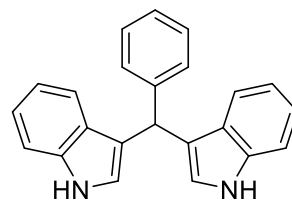
**9b**



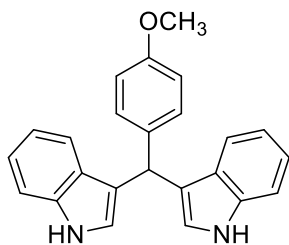
11a



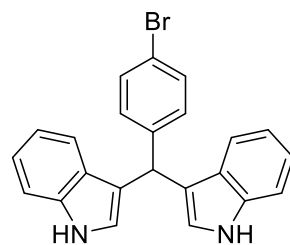
11b



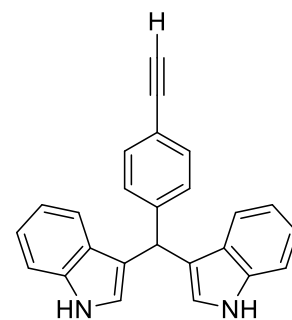
14



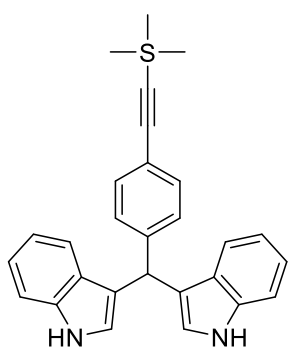
15



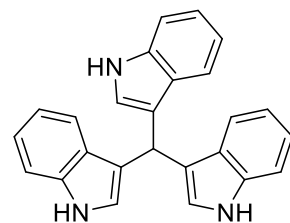
16



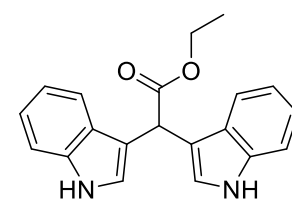
17



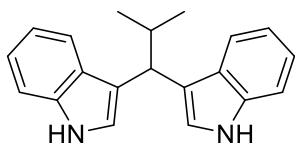
18



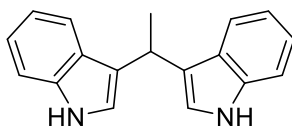
19



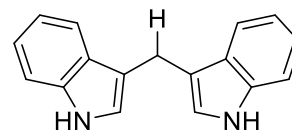
20



21



22



23

## INDICE

1. Introducción .....	1
2. Antecedentes .....	6
2.1 Aplicaciones de organocatalizadores en química orgánica .....	6
2.2 Síntesis de Bis(indolil)metanos (BIMs).....	12
3. Objetivos .....	18
3.1 Objetivo General .....	18
3.2 Objetivos Específicos .....	18
4. Resultados y discusión .....	20
4.1. Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles .....	20
4.2 Síntesis de tioureas .....	22
4.3 Síntesis de ureas .....	25
4.4 Evaluación catalítica de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea ( <b>5a</b> ) en la síntesis de bis(indolil)metanos .....	28
5. Conclusiones.....	32
6. Parte Experimental.....	33
6.1 Instrumentación y reactivos .....	33
6.2 Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles.....	34
6.3 Preparación de tioureas.....	34
6.4 Preparación de ureas .....	35
6.5 Preparación de bis(indolil)metanos.....	35
6.1.1 Preparación de 2-(2-aminofenil)benzoxazol ( <b>3a</b> ).....	36
6.1.2 Preparación de 2-(2-aminofenil)-5-metilbenzoxazol ( <b>3b</b> ).....	37
6.1.3 Preparación de 2-(2-aminofenil) 5-clorobenzoxazol ( <b>3c</b> ) .....	38
6.2.1 Preparación de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea ( <b>5a</b> ).....	39
6.2.2 Preparación de 1-(2-(5-metilbenzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea ( <b>5b</b> ).....	40
6.2.3 Preparación de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea ( <b>7a</b> ).....	41
6.2.4 Preparación de 1-(2-(5-metilbenzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea ( <b>7b</b> ) ....	42
6.3.1 Preparación de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-fenilurea ( <b>9a</b> ).....	43
6.3.2 Preparación de 1-(2-(5-metilbenzoxazol-2-il)fenil)-3-fenilurea ( <b>9b</b> ) .....	44

6.3.3 Preparación de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletíl)urea ( <b>11a</b> ) .....	45
6.3.4 Preparación de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletíl)urea ( <b>11b</b> ) .....	46
6.4.1 Preparación de 3,3'-bis(indolil)fenilmetano ( <b>14</b> ) .....	47
6.4.2 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-4-metoxifenilmetano ( <b>15</b> ) .....	48
6.4.3 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-4-bromofenilmetano ( <b>16</b> ).....	49
6.4.4 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-4-etinilfenilmetano ( <b>17</b> ) .....	50
6.4.5 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-4-((trimetilsilil)etinil)fenilmetano ( <b>18</b> ) .....	51
6.4.6 Preparación de 3,3'-tris(indolil)metano ( <b>19</b> ).....	52
6.4.7 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-2,2-dietilacetato ( <b>20</b> ).....	52
6.4.8 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-2-metilpropano ( <b>21</b> ) .....	54
6.4.9 Preparación de 3,3'-bis(indolil)etano ( <b>22</b> ) .....	55
6.4.10 Preparación de 3,3'-bis(indolil)metano ( <b>23</b> ) .....	56
7. Apéndice.....	57
7.1 Resonancia Magnética Nuclear .....	55
7.2 Tablas de difracción de Rayos-X de monocristal .....	99

## 1. Introducción

Los catalizadores son sustancias que modifican la velocidad de una reacción química sin cambiar el producto final de la misma. Para que una reacción química tenga lugar se debe alcanzar el valor de la energía de activación. Una vez vencida esa barrera el sistema evoluciona de forma tal que llega al estado final de la reacción. La velocidad de reacción puede incrementarse de dos maneras: aumentando la concentración del "complejo activado" o eventualmente disminuyendo la energía de activación. Este último proceso es el que se pone de manifiesto cuando se emplean sustancias llamadas catalizadores. Estas sustancias generalmente aceleran las reacciones químicas disminuyendo la energía libre de activación, se combinan con los reactivos para producir un estado de transición de menor energía que el estado de transición de la reacción no catalizada (Figura 1).<sup>1</sup>

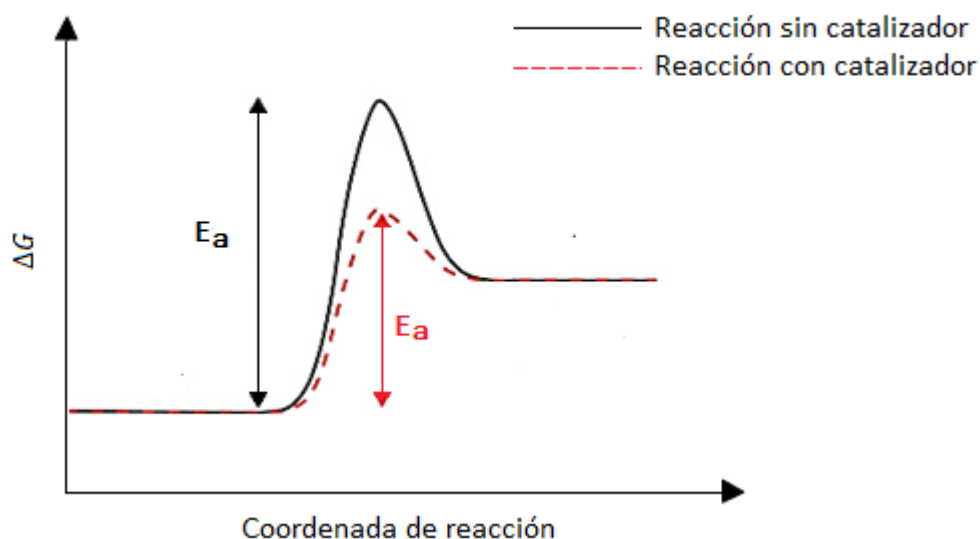


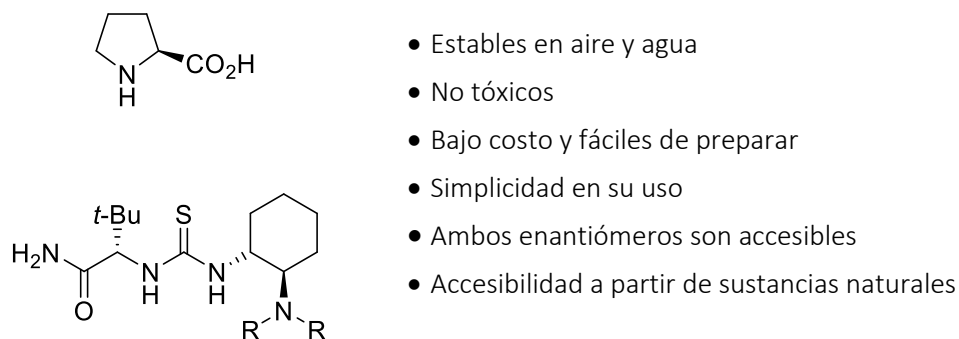
Figura 1: Transcurso de la reacción con catalizador y sin catalizador.

<sup>1</sup>Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.; *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science Books, California, 2006, 489-490.



Las reacciones químicas catalíticas se pueden llevar a cabo utilizando dos tipos de catálisis: catálisis heterogénea y catálisis homogénea. En la catálisis heterogénea el catalizador está presente en una fase diferente a la de los reactivos. Generalmente el catalizador es un sólido y los reactivos son líquidos, gases o se encuentran disueltos. La catálisis homogénea ocurre cuando el catalizador y los reactivos se encuentran en una sola fase, lo que conduce a una mejor interacción entre los reactivos y el catalizador durante el proceso catalítico correspondiente. Otra ventaja no menos despreciable de este tipo de catálisis es la ausencia de efectos de envenenamiento tan frecuentes en la catálisis heterogénea, y que obliga a tratamientos costosos de eliminación de impurezas. Finalmente, el impulso que han dado los complejos organometálicos a la catálisis homogénea ha sido decisivo en su aplicación industrial a gran escala.<sup>1</sup>

En la última década, la organocatálisis ha experimentado un crecimiento exponencial, con numerosas aplicaciones.<sup>2</sup> La organocatálisis, la cual se refiere al uso de moléculas orgánicas pequeñas para catalizar transformaciones orgánicas, presenta una serie de ventajas prácticas frente al uso de catalizadores organometálicos y enzimas, tales como ahorro en costos, tiempo y energía, manipulación sencilla de las reacciones y minimización de residuos químicos. En cuanto a los organocatalizadores, que en general no son tóxicos, son estables frente a la humedad y oxígeno, además de su fácil disponibilidad (Figura 2).<sup>3</sup>



**Figura 2.** Organocatalizadores típicos y ventajas de la organocatálisis.

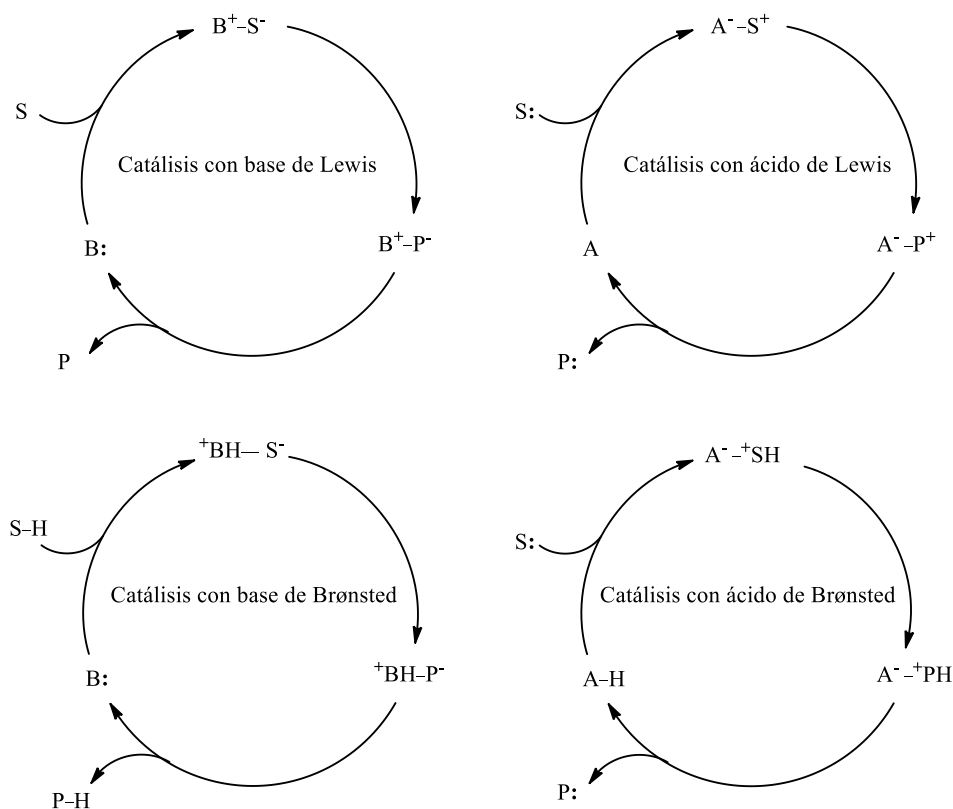
<sup>2</sup> Jacobsen, E. N.; MacMillan, D. W. C. *PNAS*, **2010**, *107*, 20618.

<sup>3</sup> MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.

List<sup>4</sup> describió cuatro tipos básicos de organocatalizadores, bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de Brønsted. Estos catalizadores inician sus ciclos catalíticos ya sea por la donación o aceptación de electrones o protones a partir de un sustrato o un estado de transición.

De esta forma, un organocatalizador que actúa como base de Lewis (B:) inicia el ciclo catalítico a través de la adición nucleofílica al sustrato (S). El complejo resultante sufre una transformación química en la que el fragmento que proviene del sustrato se convierte en el producto (P), el cual es liberado recuperándose el catalizador que se reincorpora en un nuevo ciclo. Asimismo, los organocatalizadores que actúan como ácidos de Lewis (A) activan a sustratos nucleofílicos (S:) de manera similar.

En contraste, los ciclos catalíticos que involucran bases o ácidos de Brønsted se inician mediante un proceso de desprotonación o protonación, respectivamente (Figura 3).<sup>5</sup>



**Figura 3.** Ciclos organocatalíticos.

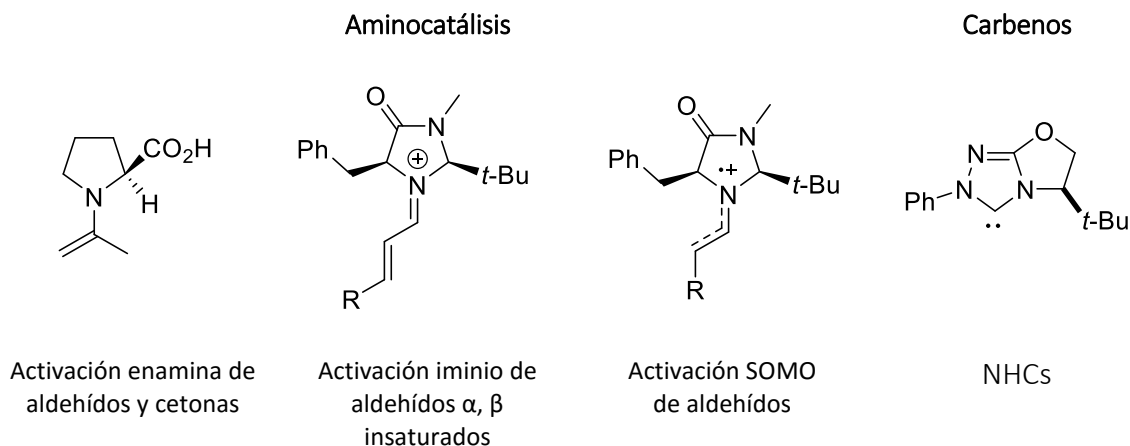
<sup>4</sup> List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413.

<sup>5</sup> Juaristi, E. *Educación Química*, **2011**, *22*, 12.

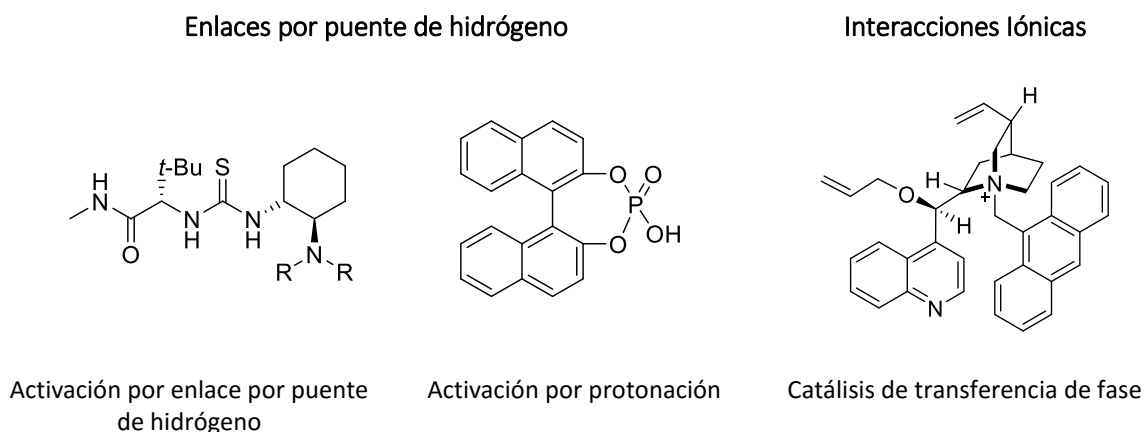
El organocatalizador puede activar al sustrato uniéndose de forma covalente a este o bien mediante una unión no covalente.<sup>6</sup> Dentro de la unión covalente se encuentran las aminas primarias y secundarias (aminocatálisis), así como los carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs). Por otro lado, la activación de los sustratos por unión no covalente se lleva a cabo mediante la formación de enlaces por puente de hidrógeno empleando derivados de tioureas y de ácidos fosfóricos o bien por interacciones iónicas como son las bases quirales o los catalizadores de transferencia de fase (Figura 4).<sup>7</sup>

## Organocatálisis

### Catálisis covalente



### Catálisis no covalente



**Figura 4.** Clasificación de la organocatálisis covalente y no covalente.

<sup>6</sup> Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.

<sup>7</sup> Alemán, J.; Cabrera, S. *An. Quím.* **2009**, *105*, 189.

La organocatálisis se ha convertido en un campo de vital importancia para la síntesis química; ésta resulta especialmente atractiva desde el punto de vista medioambiental debido a la ausencia de metales o en la preparación de compuestos que no toleran la contaminación metálica, como es el caso de los fármacos.

Una clase importante de organocatalizadores que actúan mediante la formación de enlaces por puente de hidrógeno; son las ureas y tioureas ya que estas especies son capaces de donar dos enlaces por puente de hidrógeno por lo que son utilizados como ácidos de Brønsted en varias transformaciones orgánicas de interés, como la alilación radicalaria de sulfóxidos, la transposición de Claisen de alilvinil éteres, cianación de cetonas y aldehídos, reacción de Strecker, reacción de Mannich, reacción de Biginelli, aminación reductiva, alquilación de Friedel-Crafts, entre otras.

Por otro lado, los enlaces por puente de hidrógeno tienen un impacto muy importante en la naturaleza.<sup>8</sup> Además del papel crucial que juegan en las propiedades del agua, son esenciales para mantener la forma y función de muchos sistemas biológicos, así como en el reconocimiento molecular del ADN y ARN, y otras moléculas. También son importantes en las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas, y en el ciclo catalítico de algunas enzimas.

En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de nuevas tioureas y ureas, derivadas de 2-aminobenzoxazoles y su aplicación en la síntesis de bis(indolil)alcanos. El análisis estructural de los compuestos obtenidos se llevó a cabo por técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear, infrarrojo y en algunos casos difracción de rayos-X de monocristal.

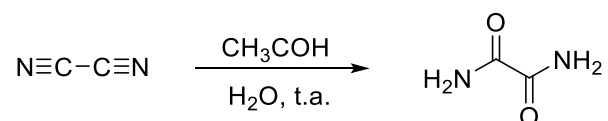
---

<sup>8</sup> Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382.

## 2. Antecedentes

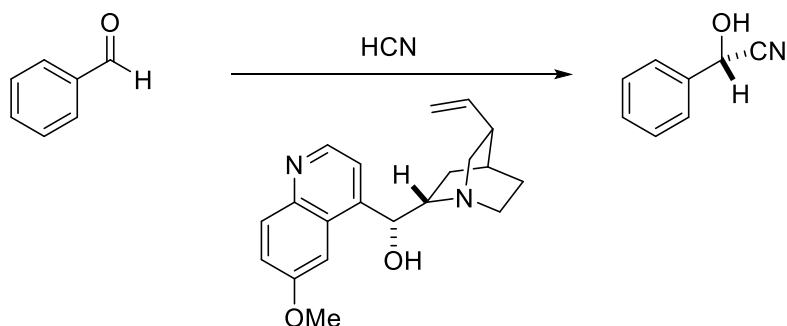
### 2.1 Aplicaciones de organocatalizadores en química orgánica

Las reacciones químicas que utilizan catalizadores orgánicos se han documentado durante el siglo pasado, por ejemplo, adiciones de Michael catalizadas por aminas, reacciones aldólicas o reacciones de condensación de Knoevenagel. De hecho, el descubrimiento de la primera reacción organocatalítica se atribuye a Liebig, quién llevo a cabo la formación de oxamida a partir de diciano en presencia de una solución acuosa de acetaldehído (Esquema 2.1).<sup>9</sup>



**Esquema 2.1.** Síntesis de oxamida a partir de diciano.

La primera reacción organocatalítica asimétrica fue reportada por Bredig en 1912, quien realizó la adición de cianuro de hidrógeno a benzaldehído utilizando como catalizador los alcaloides de la quinina o quinidina proporcionando cianhidrinas ópticamente activas. (Esquema 2.2). Esta reacción se consideró innovadora, sin embargo, la enantioselectividad de la reacción fue menor al 10%.<sup>10</sup>

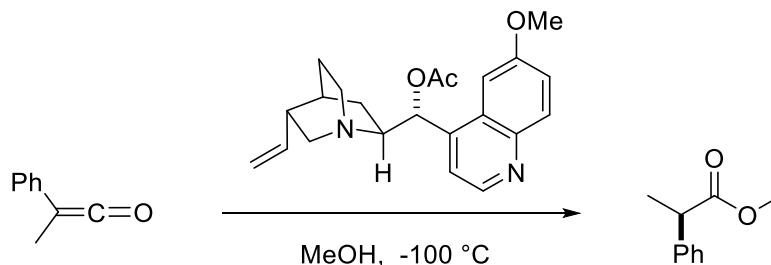


**Esquema 2.2.** Reacción de hidrocianación catalizada con (-)-quinina.

<sup>9</sup> Liebig J. *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1860**, 113, 246.

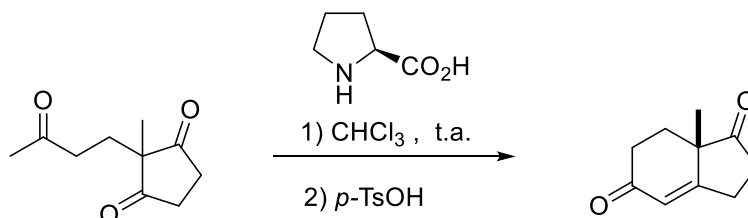
<sup>10</sup> Bredig, G.; Fiske, P.S. *Biochem Zeits* **1912**, 46, 7.

Pracejus describió el uso de *O*-acetilquinina como catalizador para la conversión enantioselectiva de fenilmetilcetena al éster respectivo, proporcionando el primer ejemplo de una transformación organocatalítica con enantioselectividad del 76% (Esquema 2.3).<sup>11</sup>



**Esquema 2.3.** Síntesis enantioselectiva de 2-fenilpropanoato de metilo.

Sin embargo, la capacidad de inducción asimétrica de catalizadores orgánicos, fue reconocida hasta 1970, cuando en la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert se utilizó *L*-prolina para catalizar una condensación aldólica intramolecular con 92% de *ee* (Esquema 2.4). Estas reacciones catalizadas por *L*-prolina permiten el acceso a compuestos intermediarios en la síntesis total de esteroides y de productos naturales.<sup>12</sup>



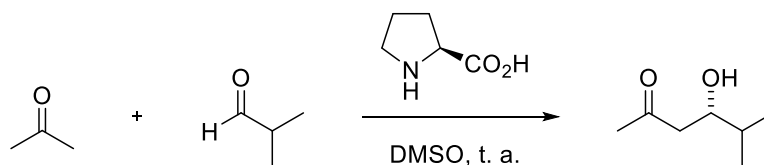
**Esquema 2.4.** Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert

A partir del año 2000 el campo de organocatálisis emergió mediante los trabajos de List y colaboradores en la catálisis de enamina y del grupo investigación de MacMillan en la catálisis de iminio. List<sup>13</sup> utilizó la *L*-prolina como catalizador asimétrico para la reacción aldólica directa entre la acetona y una variedad de aldehídos. Estos autores propusieron que la *L*-prolina funciona como una "microaldolasa" que imita el mecanismo de activación vía enamina en reacciones aldólicas intermoleculares con hasta 96% de *ee* (Esquema 2.5).

<sup>11</sup> Pracejus, H. *Ann Chem.* **1960**, 634, 9.

<sup>12</sup> Micheli, R. A.; Hajos, Z. G.; Cohen, N.; Parrish, D. R.; Portland, L. A.; Sciamanna, W.; Scott, M. A.; Wehrli, P. *A. J. Org. Chem.* **1975**, 40, 675.

<sup>13</sup> List, B.; Lerner, R.A.; Barbas, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

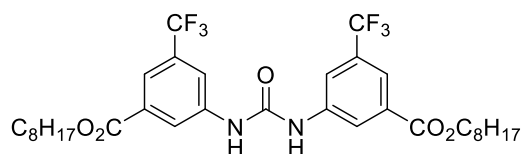


**Esquema 2.5.** Reacción aldólica entre la acetona e isobutilaldehído.

El trabajo de List demostró que el mecanismo de la reacción de Hajos-Parrish podría extenderse a otras transformaciones y tener una aplicación más amplia. Por otra parte, MacMillan mostró que moléculas orgánicas pequeñas, como la prolina, pueden catalizar las mismas reacciones químicas con moléculas orgánicas mucho más grandes utilizando mecanismos similares.

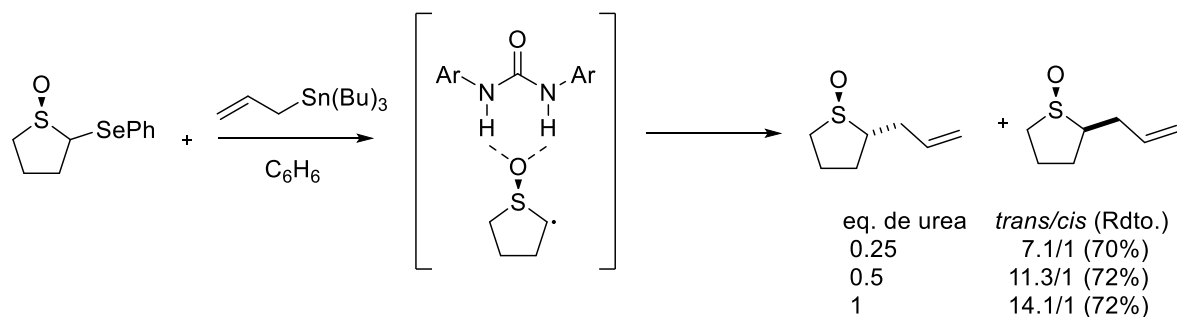
Por otro lado, uno de los mecanismos de activación de los sustratos por unión no covalente se basa en las interacciones de enlaces por puente de hidrógeno empleando tioureas y ureas, dioles y cationes amidinio. Particularmente, derivados de ureas y tioureas se han convertido en un tema de gran interés para el diseño de catalizadores en los últimos años.

Curran y Kuo<sup>14</sup> fueron los primeros en utilizar este tipo de moléculas como catalizadores, utilizando la diarilurea (Figura 2.1) en la reacción de alilación de sulfóxidos y en el reordenamiento de Claisen. En los resultados se observó que el empleo de cantidades mayores del organocatalizador producía un aumento en la diastereoselectividad de la reacción. Este hecho podía ser explicado asumiendo la activación del sulfóxido por parte de la urea, que estabiliza el estado de transición mediante enlaces por puente de hidrógeno entre la urea y el sulfóxido (Esquema 2.6).



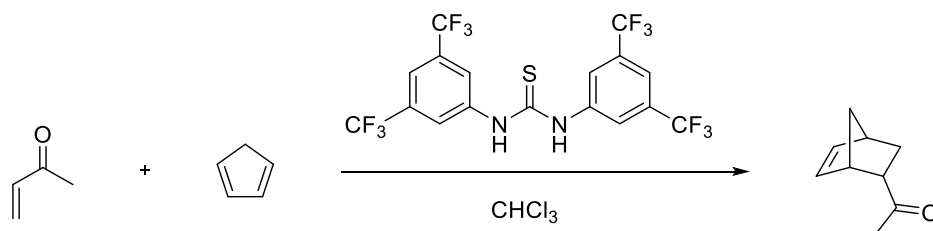
**Figura 2.1.** Catalizador de urea

<sup>14</sup>a) Curran, D. P.; Kuo, L. H.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647. b) Curran, D. P.; Kuo, L. H.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259.



**Esquema 2.6.** Reacción de alilación de sulfóxidos catalizada por urea.

Schreiner<sup>15</sup> y colaboradores fueron los primeros en mostrar la actividad catalítica de las tioureas al introducir el sustituyente *N*-trifluorometilfenil que incrementa la solubilidad y acidez del grupo N–H, esta tiourea fue utilizada en el estudio de la reacción de Diels-Alder (Esquema 2.7).



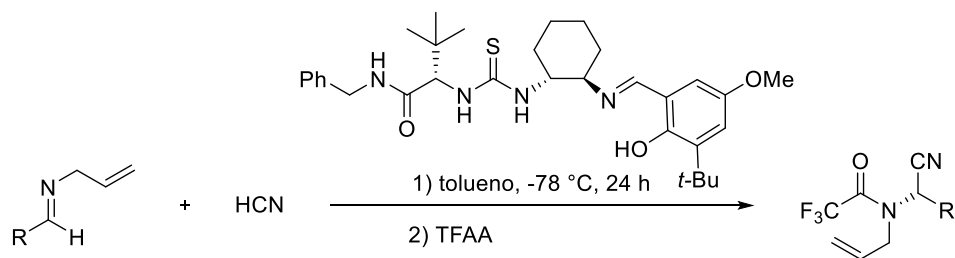
**Esquema 2.7.** Reacción de Diels-Alder catalizada por tiourea.

El avance más destacado en el campo de las ureas y tioureas como organocatalizadores fue dado a conocer por el grupo de investigación de Jacobsen<sup>16</sup>, el cual informó por primera vez la aplicación de una tiourea como organocatalizador utilizando la reacción de Strecker asimétrica (Esquema 2.8). Jacobsen propuso que la tiourea activa la imina mediante puentes de hidrógeno y la disposición que adopta el péptido en el espacio produce la quiralidad observada.

<sup>15</sup> Wittkopp, R. C.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407.

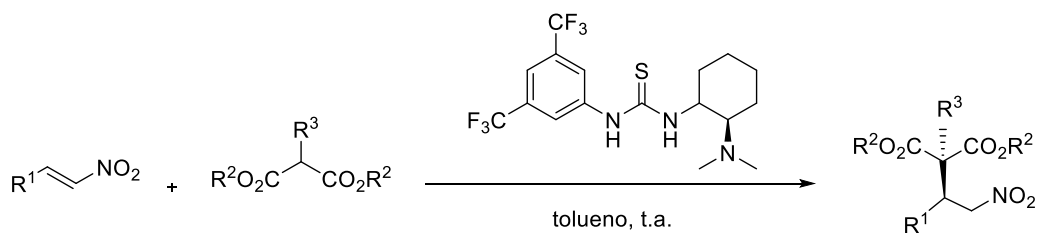
<sup>16</sup> Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.





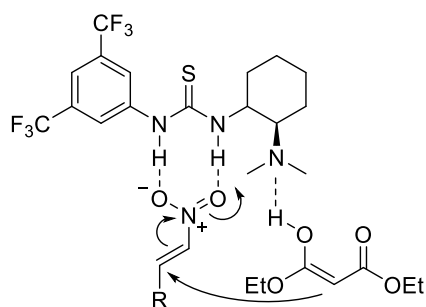
**Esquema 2.8.** Hidrocianación de iminas catalizadas por tiourea.

Una de las adiciones de Michael más importantes en química orgánica es la de nucleófilos a nitroolefinas, debido a la elevada funcionalización de los compuestos que se forman. Takemoto<sup>17</sup> describió la utilización de tioureas quirales como grupos activadores a través de enlaces por puente de hidrógeno, para realizar la adición de malonatos a nitroalquenos. Se obtuvieron muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos, siendo los mejores resultados alcanzados hasta el momento para esta reacción (Esquema 2.9).



**Esquema 2.9.** Adición de Michael de malonatos a nitroalquenos.

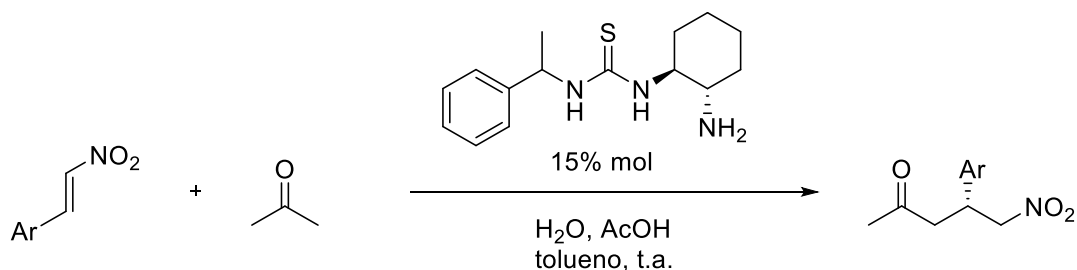
Con esta tiourea, el grupo de Takemoto introdujo el concepto de catalizador bifuncional, es decir, la tiourea activaría a la nitroolefina y, de forma simultánea, la amina al nucleófilo. De este modo, fue posible controlar estereoselectivamente la aproximación de ambos sustratos (Figura 2.2).



**Figura 2.2.** Activación dual y concepto de organocatalizador bifuncional.

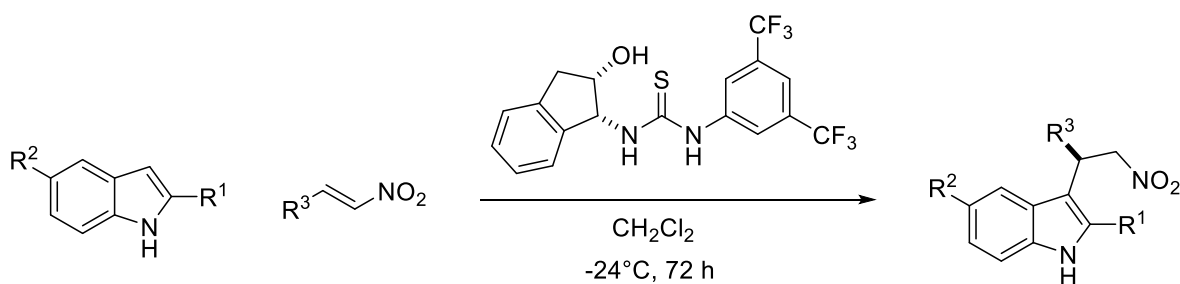
<sup>17</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.

En 2006, Tsogoeva<sup>18</sup> y colaboradores sintetizaron un catalizador bifuncional, teniendo al grupo tiourea y una amina primaria en un fragmento quiral. Este catalizador fue muy eficaz en la adición de acetona a diferentes nitroolefinas aromáticas obteniendo  $\gamma$ -nitrocetonas con altos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 2.10).



**Esquema 2.10.** Adición de Michael de cetonas a nitroalquenos.

Ricci<sup>19</sup> y colaboradores 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, reacción clave en química orgánica sintética para la formación de enlaces C-C. Se obtuvieron buenos rendimientos y buenos excesos enantioméricos con nitroolefinas aromáticas, heteroaromáticas y alifáticas. La presencia del grupo NH en el indol y del hidroxilo en el catalizador resultó ser esencial para la alta selectividad observada.



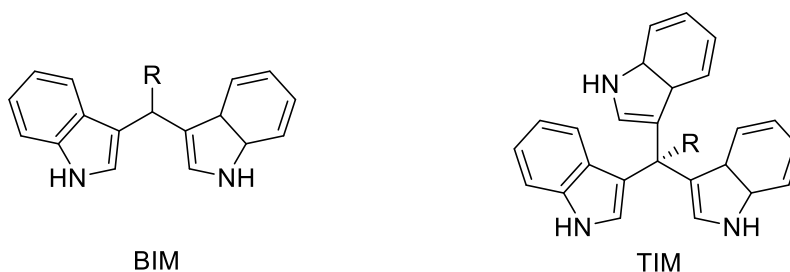
**Esquema 2.11.** Alquilación de Friedel-Crafts de indoles con nitroolefinas catalizada por la tiourea bifuncional

<sup>18</sup> Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Chem. Comm.*, **2006**, 1451.

<sup>19</sup> Dessole, G.; Herrera, R. P.; Ricci, A. *Synlett* **2004**, 2374–2378

## 2.2 Síntesis de Bis(indolil)metanos (BIMs)

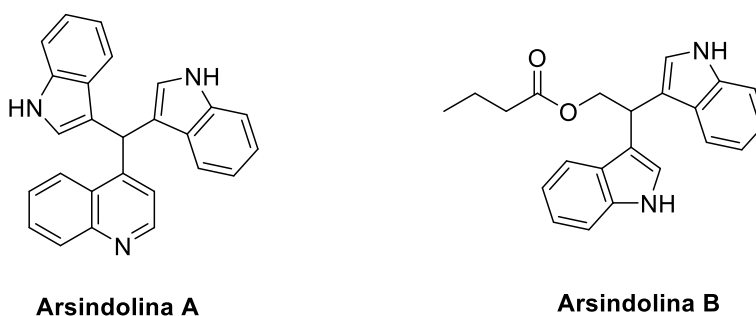
El sistema de anillo de indol está presente en muchos productos naturales, productos farmacéuticos, productos agroquímicos y otros compuestos de importancia. La unidad de indol constituye la base general para la estructura de bis(indolil)metanos (BIMs) y tris(indolil)metanos (TIMs) (Figura 2.3).<sup>20</sup>



**Figura 2.3** Estructura de bis(indolil)metanos (BIMs) y tris(indolil)metanos (TIMs)

Los BIMs han atraído considerablemente la atención en los últimos años debido al número de aplicaciones que presentan como productos farmacéuticos, agroquímicos, anticancerígenos, antimicrobianos, inhibidores de la topoisomerasa II, antifúngicos, antiinflamatorios y antibióticos. Además de sus aplicaciones biológicas, los BIMs también se han utilizado como sensores colorimétricos para metales y fluoruro.<sup>21</sup>

Por otra parte, algunos derivados de BIMs, han sido aislados de fuentes naturales, por ejemplo, los compuestos arsindolina A y B han sido aislados de fuentes marinas (Figura 2.4).<sup>22</sup>



**Figura 2.4.** Estructuras de arsindolina A y B

<sup>20</sup> Li-Tao An, L.T.; Cai, J. J.; Pan, X. Q.; Chen, T. M.; Zou, J. P.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3996.

<sup>21</sup> a) Hawkins, I.; Handy, S. T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *49*, 9200.; b) Novak, T. J.; Kramer, D. N.; Klapper, H., Daasch, L. W.; Murr, B. L. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 870.

<sup>22</sup> Xiang, J.; Wang, J.; Wang, M.; Meng, X.; Wu, A.; *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 4240.

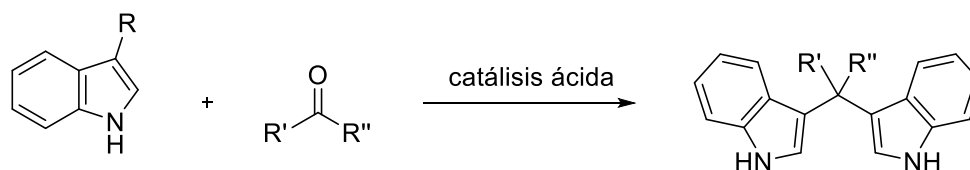
Otros compuestos que también han sido aislados y han mostrado actividad biológica, son el arundin y el estreptindol los cuales son anticancerígenos, y el vibrindol A que presenta actividad antibacteriana (Figura 2.5).



**Figura 2.5.** Estructuras de arundin, vibrindol A y estreptindol.

Debido a la amplia gama de aplicaciones que poseen estos compuestos se han desarrollado diferentes metodologías para sintetizarlos; entre éstas se encuentra la reacción de Friedel-Crafts entre el indol y un compuesto carbonílico catalizada con ácidos de Lewis, ácidos de Brønsted, organocatalizadores, disolventes no tradicionales (agua y líquidos iónicos a temperatura ambiente) y, utilizando fuentes de energía alternativas como microondas (Esquema 2.12).<sup>20, 23</sup>

La mayoría de los BIMs encontrados en la literatura son del tipo 3,3' debido a la reactividad de ésta posición, estos fueron preparados por primera vez por Fischer en 1886.<sup>24</sup>



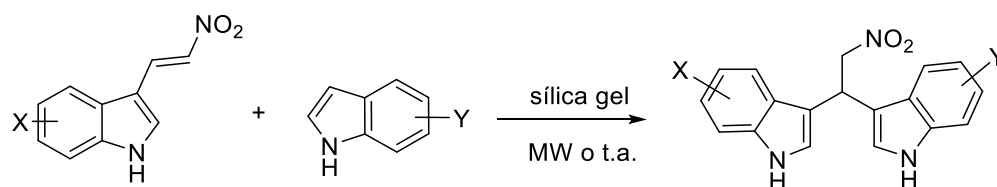
**Esquema 2.12.** Reacción de Friedel-Crafts de indoles con aldehídos y cetonas.

<sup>23</sup> Shiri, M.; Zolfigol, M.A.; Kruger, H.G.; Tanbakouchian, Z. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2250.

<sup>24</sup> Fischer, H. E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1887**, *242*, 372.

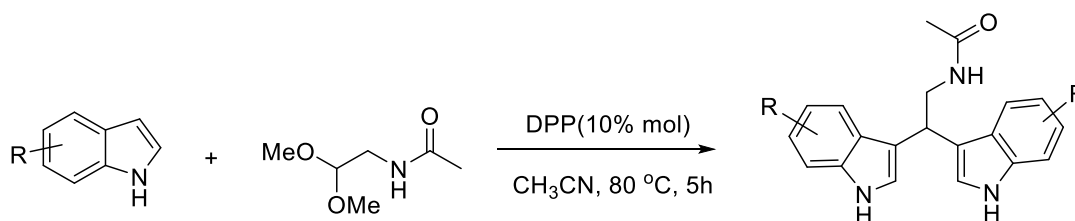
Por lo anterior se han desarrollado diversos estudios a fin de mejorar el método tradicional y con el interés de obtener estos derivados en condiciones de reacción más eficientes y de forma accesible; a continuación, se describen algunos de éstos métodos.

Charkrabarty<sup>25</sup> describió la síntesis del 2,2-bis(indolil)nitrometano mediante la reacción de adición de tipo Michael de indoles al 3-(2'-nitrovinil)indol en presencia de silicagel ácida como catalizador. En este reporte el empleo de radiación de microondas acortó de forma importante el tiempo de reacción (Esquema 2.13).



**Esquema 2.13.** Reacción de Friedel-Crafts de indoles catalizada con silicagel

Por otra parte, Piersanti y colaboradores, describieron la obtención de derivados de bisindoletilaminas mediante la reacción de indoles con la *N*-(2,2-dimetoxietil)acetamida en presencia de fosfato de difenilo (DPP) obteniendo excelentes rendimientos<sup>26</sup> (Esquema 2.14).

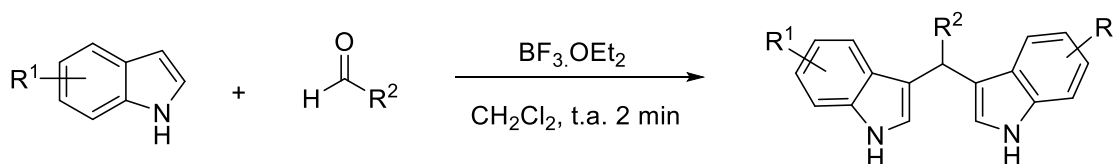


**Esquema 2.14.** Reacción de Friedel-Crafts de indoles catalizada con fosfato de difenilo.

<sup>25</sup> 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.

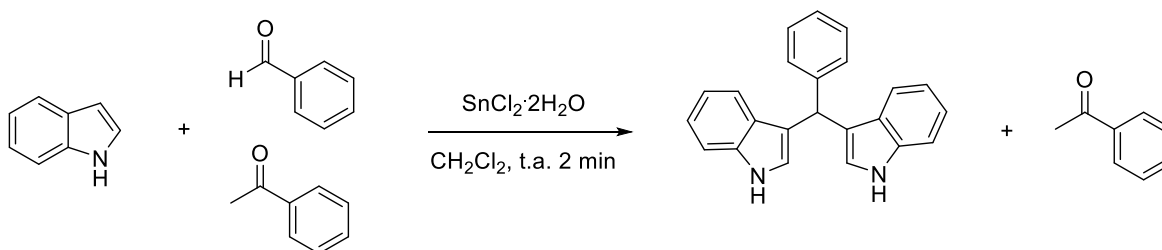
<sup>26</sup> Mari, M.; Tassoni, A.; Lucarini, S.; Fanelli, M.; Piersanti, G.; Spadoni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3822.

Recientemente Meshram y colaboradores 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<sup>27</sup> (Esquema 2.15).



**Esquema 2.15.** Reacción de Friedel-Crafts de indoles catalizada  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$

Ahmed y colaboradores<sup>28</sup> estudiaron la reacción de sustitución electrofílica del indol con una variedad de compuestos carbonílicos catalizada con cloruro estanoso en medio acuoso. En este estudio se observó que la reacción ocurre de forma quimioselectiva hacia el benzaldehído ya que la reacción se llevó a cabo en presencia de acetofenona que se recuperó cuantitativamente de la reacción (Esquema 2.16).



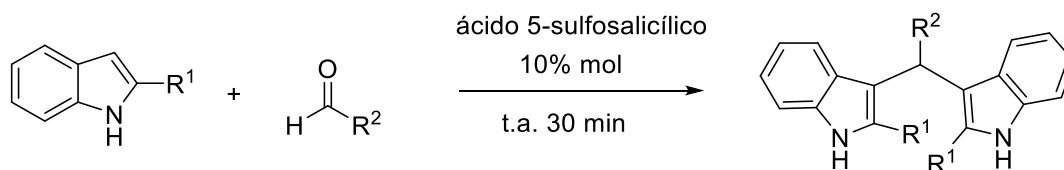
**Esquema 2.16.** Reacción de Friedel-Crafts de indoles catalizada con  $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Por otra parte, Jadhav<sup>29</sup> reportó una metodología para la obtención de BIMs en rendimientos cuantitativos mediante el uso del ácido 5-sulfosalicílico como catalizador en MeOH (Esquema 2.17).

<sup>27</sup> Swetha, A.; Babu, B. M.; Meshram, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1775.

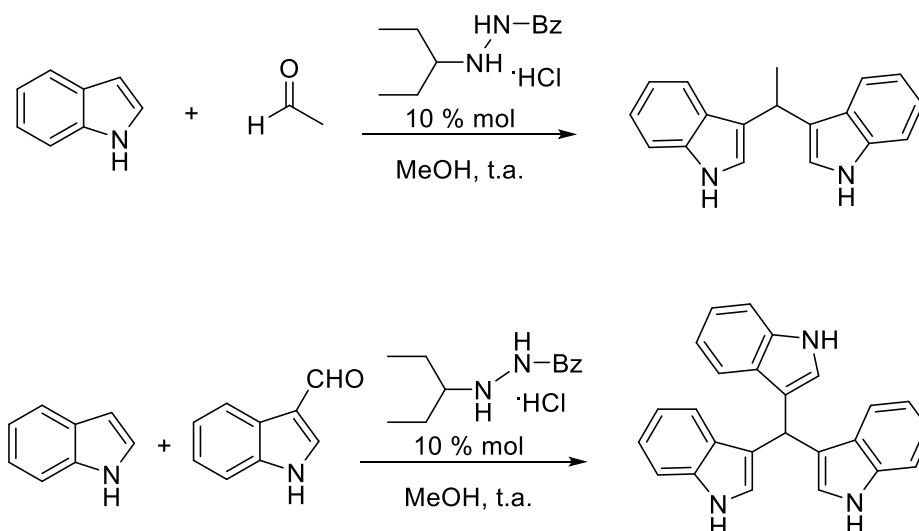
<sup>28</sup> Antule, A. A.; Kazi, R. S.; Shaikh, H. A.; Ahmed, M. Z. *Elixir. Org. Chem.* **2014**, 71, 25135.

<sup>29</sup> Jadhav, V. B. *Elixir Appl. Chem.*, **2014**, 70, 24010.



**Esquema 2.17.** Reacción de Friedel-Crafts de indoles catalizada con el ácido 5-sulfosalicílico

La síntesis de bis y tris(indolil)alcanos fue descrita mediante aminocatálisis, estas reacciones procedieron en rendimientos que van del 42 al 84 % en disolventes como el MeOH, H<sub>2</sub>O, DMSO, DMF y utilizando el clorhidrato de la benzohidrazida como catalizador<sup>30</sup> (Esquema 2.18).

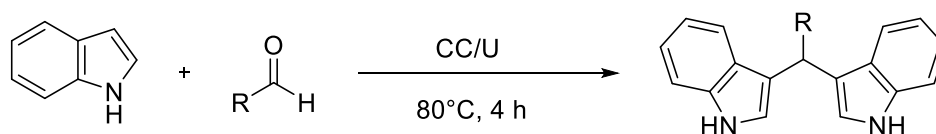


**Esquema 2.18.** Reacción de Friedel-Crafts de indoles catalizada con benzohidrazida

Handy y colaboradores<sup>31</sup> reportaron el uso de cloruro de colina y urea (CC/U) como disolvente y organocatalizador para la preparación de diferentes derivados BIMs los cuales se obtuvieron después de 4 h a 80°C y con excelentes rendimientos (Esquema 2.19). Handy propuso que CC/U es capaz de actuar como organocatalizador activando al carbonilo del aldehído mediante enlaces por puente de hidrógeno.

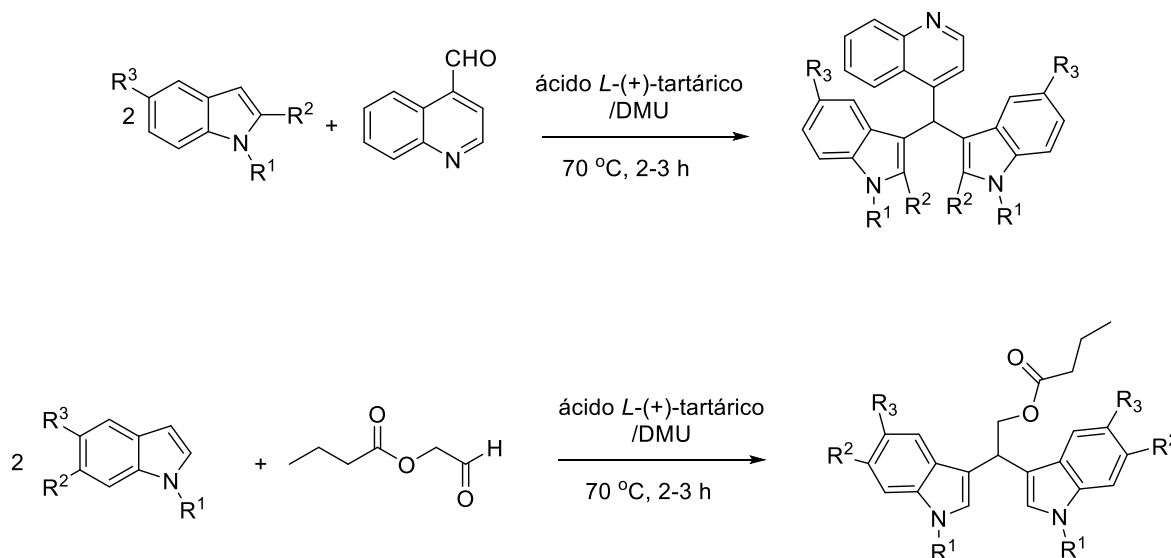
<sup>30</sup> Gibbs, T.J.K.; Tomkinson, N.C.O. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 4043.

<sup>31</sup> Handy, S.; Westbrook, N. M.; *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 4969.



**Esquema 2.19.** Reacción de Friedel-Crafts de indoles utilizando cloruro de colina y urea.

Nagarajan y colaboradores<sup>32</sup> reportaron la síntesis de los BIMs Arsidolin A y B utilizando como catalizador el ácido *L*-(+)-tartárico y la dimetilurea (DMU) bajo condiciones de reacción muy suaves y ambientalmente amigable debido a que el organocatalizador es fácilmente biodegradable (Esquema 2.20).



**Esquema 2.20.** Síntesis de arsidolin A y B utilizando como catalizador el ácido *L*-(+)-tartárico y la dimetilurea.

<sup>32</sup> Jella, R. R. Nagarajan, R. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 10249.



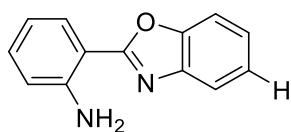
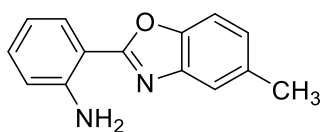
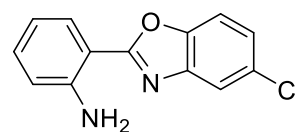
### 3. Objetivos

#### 3.1 Objetivo General

Sintetizar organocatalizadores que contengan en su estructura grupos urea o tiourea mediante la adición de aminas aromáticas a isocianatos e isotiocianatos y evaluar su actividad catalítica en la reacción de tipo Friedel-Crafts de indoles con aldehídos.

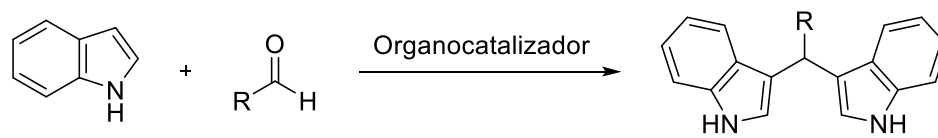
#### 3.2 Objetivos Específicos

1.- Sintetizar 2-aminobenzoxazoles a partir de anhídrido isatóico y *o*-aminofenoles.

**3a****3b****3c**

2.- Establecer las condiciones adecuadas para la síntesis de organocatalizadores derivados de 2-aminobenzoxazoles con isocianatos e isotiocianatos.

3.- Evaluar la actividad organocatalítica de un derivado de 2-aminobenzoxazoles en reacciones tipo Friedel-Crafts utilizando indoles y aldehídos (Esquema 3.1).



R = H, alquilo, aromático

4.- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones, espectroscopia vibracional, y en caso de obtener cristales adecuados, mediante difracción de rayos-X de monocristal.

## 4. Resultados y discusión

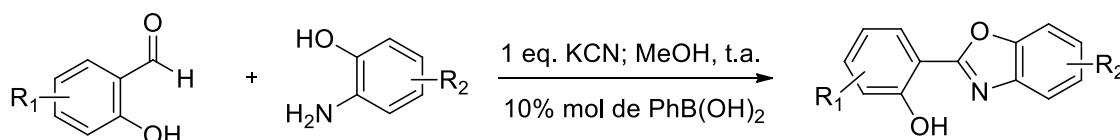
### 4.1. Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles

Los benzoxazoles son una clase importante de compuestos orgánicos que se encuentran en una amplia gama de productos naturales y sintéticos, estos heterociclos han mostrado actividad biológica como agentes antivirales, antimicrobianos, antitumorales y han sido utilizados como antibióticos.<sup>33</sup>

Los derivados de los benzoxazoles son utilizados en la síntesis de compuestos naturales, farmacéuticos y agroquímicos. Además, se han encontrado numerosas aplicaciones en la industria, tales como agentes fluorescentes, colorantes para laser, biomarcadores y biosensores.<sup>34</sup>

Debido a la importancia que presentan estos compuestos, Boyd<sup>35</sup> dividió los métodos para la síntesis de la benzoxazoles en: (a) la reacción de *o*-aminofenoles con derivados de ácido carboxílico en presencia de ácidos fuertes a altas temperaturas (b) ciclación catalizada por metales de 2-halo *N*-acilanilinas (c) ciclación oxidativa de las bases de Schiff fenólicas derivadas de la condensación de aldehídos con *o*-aminofenoles utilizando diferentes agentes oxidantes.

En la actualidad el método que utilizamos en nuestro grupo de trabajo para la síntesis de benzoxazoles es a partir de derivados de salicilaldehído y 2-aminofenol en presencia de cianuro de potasio, catalizada por ácido fenilborónico (Esquema 4.1).<sup>36</sup>



**Esquema 4.1.** Síntesis de benzoxazoles.

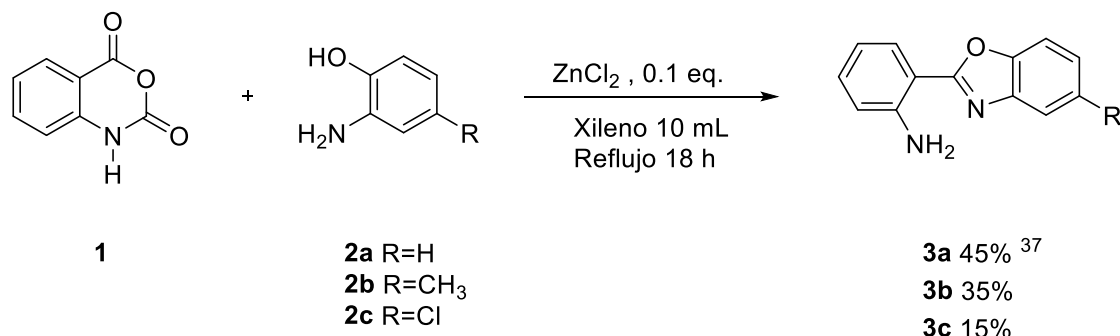
<sup>33</sup> Reyes, H.; Beltran, H. I.; Rivera-Becerril, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 52, 308.

<sup>34</sup> Miao, D.; Shi, X.; He, G.; Tong, Y.; Jiang, Z.; Han, S.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, 71, 431.

<sup>35</sup> Boyd, G. V. *In Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*; **2001**; 11, 481.

<sup>36</sup> López-Ruiz, H.; Briseño-Ortega, H.; Rojas-Lima, S.; Santillán, R.; Farfán, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4308.

Aprovechando la versatilidad del anhídrido isatóico (**1**), se realizó la síntesis de los benzoxazoles **3a-c** utilizando la metodología descrita previamente por nuestro grupo de investigación.<sup>37</sup> La cual consiste en hacer reaccionar este anhídrido con el 2-aminofenol (**2a**), 2-amino-4-metilfenol (**2b**) y 2-amino-4-clorofenol (**2c**) en presencia de ZnCl<sub>2</sub> como catalizador a reflujo en xileno. Los resultados obtenidos muestran rendimientos moderados (Esquema 4.2).



**Esquema 4.2.** Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles **3a-3c**.

Al analizar los resultados de los compuestos **3a**, **3b** y **3c** se observó que al introducir un grupo electroatractor (Cl) en posición *para* al grupo OH en el aminofenol, disminuye considerablemente el rendimiento de la reacción.

Los compuestos fueron caracterizados mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H, donde se puede observar la señal característica correspondiente al grupo –NH<sub>2</sub>, las cuales se encuentran en un intervalo de 6.21 a 6.16 ppm. En la Tabla 4.1 se muestran los desplazamientos químicos del grupo –NH<sub>2</sub> de los compuestos **3a-c**.

**Tabla 4.1** Desplazamiento químico de NH para los compuestos **3a-c**.

Compuesto	RMN de <sup>1</sup> H
	δ de NH <sub>2</sub>
<b>3a</b>	6.21
<b>3b</b>	6.19
<b>3c</b>	6.16

<sup>37</sup> Pérez-Pérez, I. Tesis de doctorado “Diseño y síntesis de (S)-prolinamidas que contienen el fragmento 2-arilbenzoxazol y su posible aplicación en organocatálisis asimétrica”, 2014, Química, UAEH, México, 109.

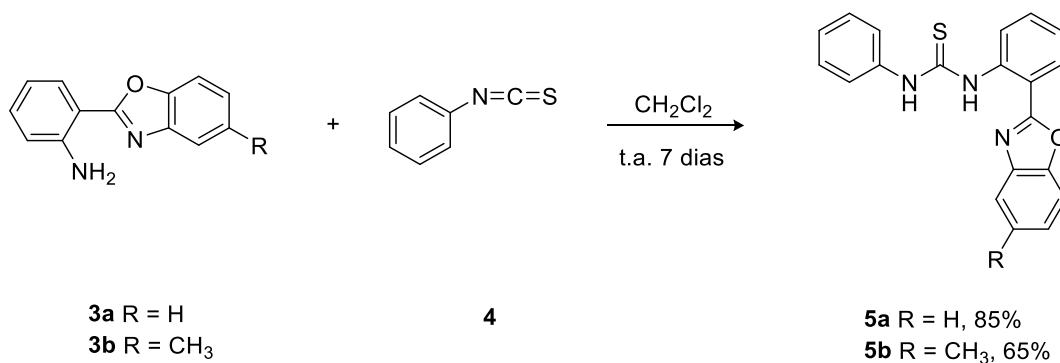
Los espectros de IR mostraron una banda de vibración entre 3398 y 3465  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo  $\text{NH}_2$ , una banda entre 1625 y 1592  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración del grupo  $\text{C}=\text{N}$ , también se observa una banda entre 1592 y 1590  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo  $-\text{O}-\text{C}=\text{N}$  del anillo de cinco miembros del benzoxazol (Tabla 4.2).

**Tabla 4.2** Bandas de vibración para los compuestos **3a-c**.

Compuesto	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )		
	$\text{NH}_2$	$\text{C}=\text{N}$	$\text{O}-\text{C}=\text{N}$
<b>3a</b>	3398	1625	1592
<b>3b</b>	3465	1614	1590
<b>3c</b>	3447	1626	1593

#### 4.2 Síntesis de tioureas

Una vez sintetizados y caracterizados los benzoxazoles **3a** y **3b**, se llevó a cabo la síntesis de las tioureas **5a-b** a través de la reacción de adición de los 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles **3a** y **3b** al fenilisotiocianato utilizando diclorometano como disolvente en agitación constante a temperatura ambiente; como se muestra en el Esquema 4.3.<sup>38</sup> La purificación del compuesto se realizó mediante cristalización.



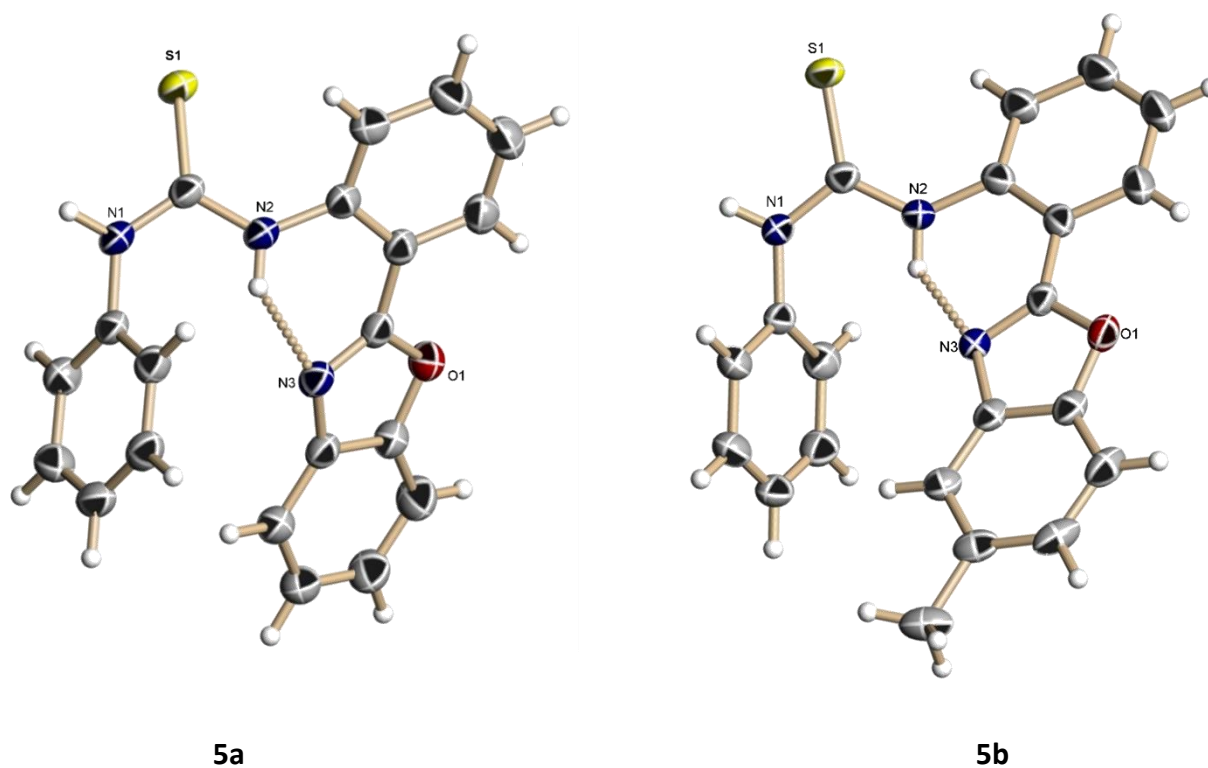
**Esquema 4.3.** Síntesis de tioureas **5a-5b**.

<sup>38</sup> Nguyen, T.; Toffano, M.; Bournaud, C.; Vo-Thanh, G.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6377.

Como se puede observar en el Esquema 4.3 el mejor rendimiento se obtuvo utilizando el benzoxazol **3a**. Al utilizar el benzoxazol **3b**, el rendimiento es de 65%, dicho rendimiento probablemente se debe a la mayor solubilidad del compuesto **5b** lo que origina que se obtenga una menor cantidad al llevar a cabo la cristalización.

La asignación inequívoca de los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizó a partir de los experimentos en dos dimensiones COSY, HMBC y HSQC (ver Apéndice, página 64).

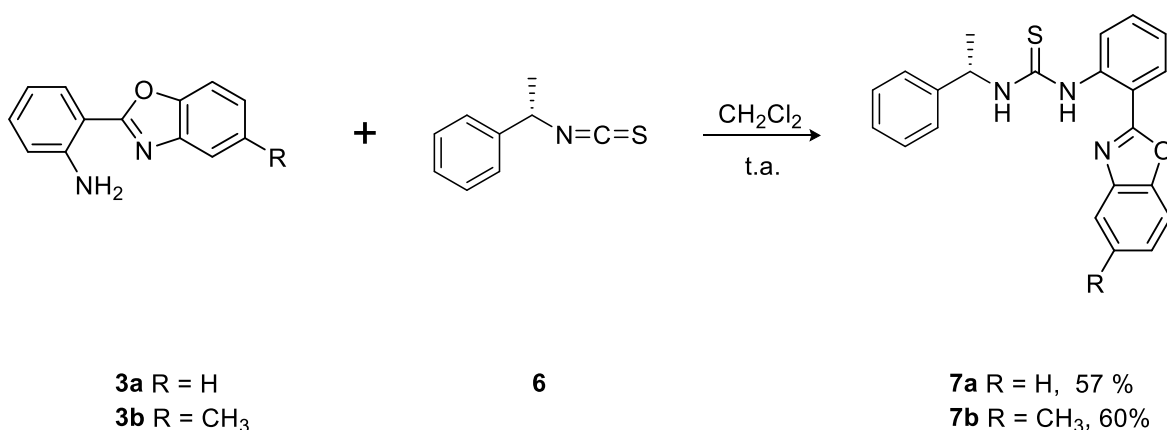
Las estructuras moleculares obtenidas mediante difracción de rayos-X de monocristal de los compuestos **5a** y **5b** mostraron interacciones intramoleculares de enlace por puente de hidrogeno entre uno el hidrogeno  $\text{NH}_1$  del grupo tiourea y el átomo de nitrógeno del anillo del benzoxazol; a esta interacción se atribuye la estabilidad de las tioureas sintetizadas. Además, se observa la configuración *E-Z* en ambas tioureas (Figura 4.1).



**Figura 4.1** Estructura molecular obtenida mediante difracción de rayos-X de **5a** y **5b**

Los excelentes resultados obtenidos en la síntesis de las tioureas **5a** y **5b** utilizando fenilisotiocianato, motivaron el estudio para la obtención de sus análogos quirales, que también pueden presentar una interesante actividad catalítica en reacciones asimétricas.

La síntesis de tioureas quirales **7a-b**, se llevó a cabo mediante la reacción de los 2-aminobenzoxazoles **3a** y **3b** con (*S*)- $\alpha$ -isotiocianato de metilbencilo (**6**) utilizando diclorometano como disolvente en agitación constante a temperatura ambiente; obteniéndose las tioureas correspondientes con rendimientos moderados (Esquema 4.4).

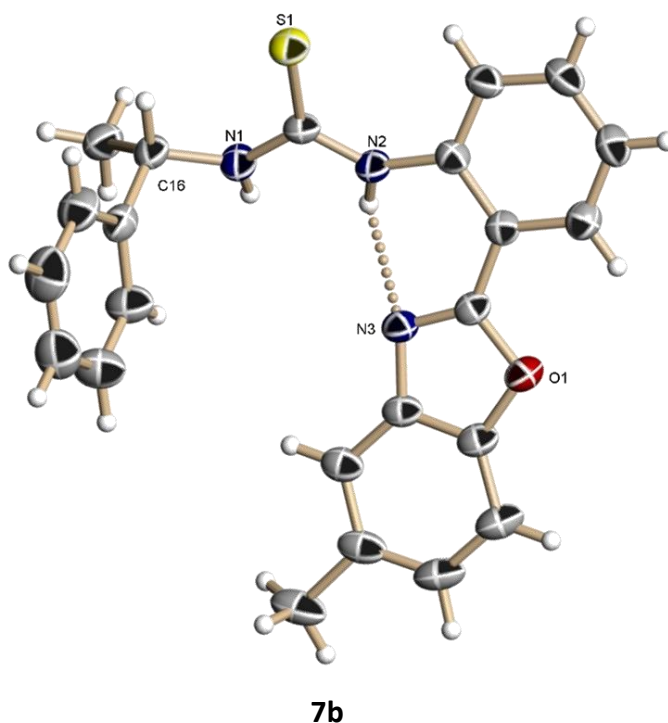


**Esquema 4.4.** Síntesis de tioureas **7a** y **7b**.

Como se puede observar en el Esquema 4.4 el mayor rendimiento en esta reacción fue del 60% utilizando el benzoxazol **3b**. Estos rendimientos son moderados debido a la menor estabilidad del (*S*)- $\alpha$ -isotiocianato de metilbencilo presenta mayor impedimento estérico. Con la finalidad de mejorar estos rendimientos se incrementó el tiempo de reacción, sin embargo, este no incremento de forma significativa después de 10 días de reacción.

Es importante mencionar que todas las señales observadas en los espectros de y resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se asignaron inequívocamente utilizando los experimentos de dos dimensiones como: COSY, HMBC y HSQC (ver Apéndice, página 73).

En éste caso, la caracterización estructural de la tiourea **7b** se complementó también mediante la difracción de rayos-X de monocristal en la cual se puede observar una interacción intramolecular de uno de los hidrógenos del grupo tiourea y el nitrógeno del benzoxazol, además se observa la configuración *Z,Z* del grupo tiourea. Esta conformación muestra un arreglo *sin*-periplanar entre el enlace C-H del fragmento  $\alpha$ -feniletilo y el segmento N-C(S), manifestando la tensión alílica ( $A^{1,3}$ )<sup>39</sup> (Figura 4.2).



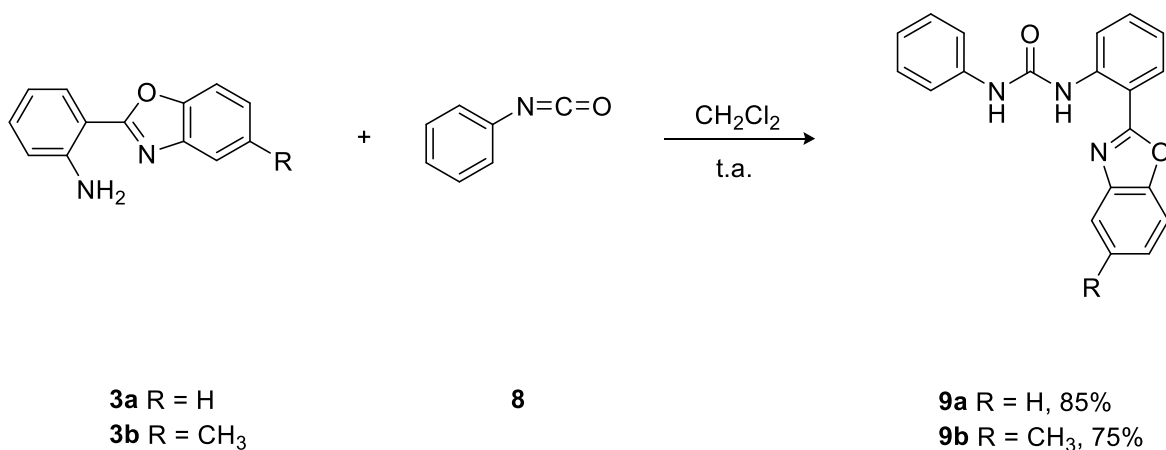
**Figura 4.2** Estructura molecular obtenida mediante difracción de rayos-X de **7b**.

### 4.3 Síntesis de ureas

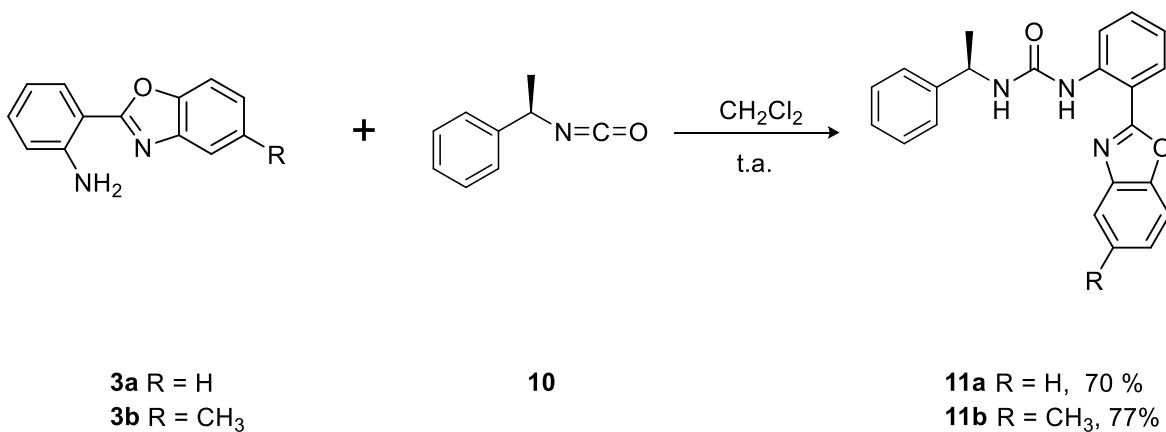
Con la finalidad de explorar la metodología descrita para la síntesis de tioureas, se llevó a cabo la preparación de las ureas **9a** y **9b** utilizando los benzoxazoles **3a** y **3b** en presencia de fenilisocianato (**8**) utilizando diclorometano como disolvente en agitación constante a temperatura ambiente; como se muestra en el Esquema 4.5.

<sup>39</sup> Hoffman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841



Esquema 4.5. Síntesis de ureas **9a-9b**.

Además, se realizó la síntesis de ureas quirales **11a** y **11b** utilizando los benzoxazoles **3a** y **3b** y el (*R*)- $\alpha$ -isocianato de metilbencilo (**10**) en diclorometano a temperatura ambiente como se muestra en el siguiente Esquema 4.6.

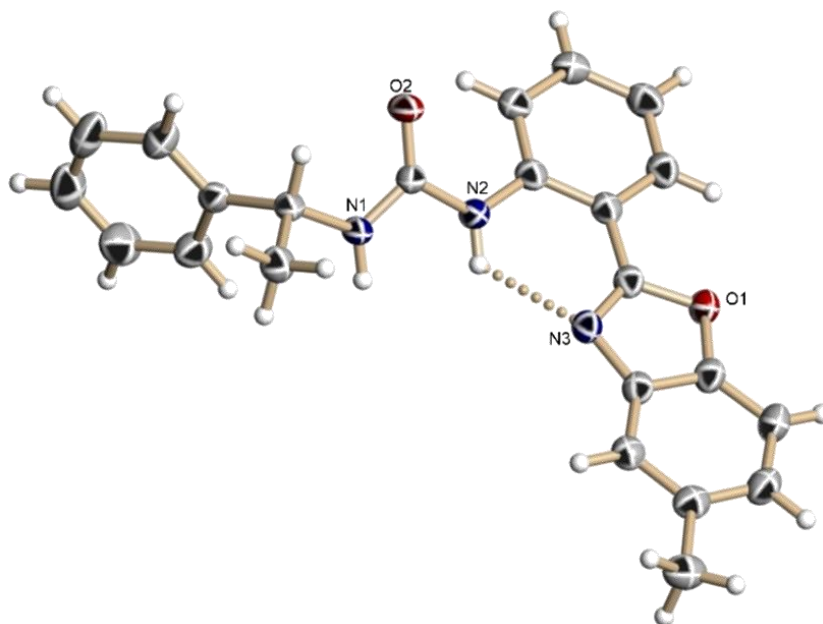
Esquema 4.6. Síntesis de ureas **11a-11b**.

Como se puede observar en la Tabla 4.3 los rendimientos obtenidos son excelentes sin importar la naturaleza del isocianato, en tiempos de reacción similares. Los productos finales se purificaron mediante recristalización.

Tabla 4.3. Rendimientos y tiempos de reacción de las ureas **9a**, **9b**, **11a** y **11b**

Compuesto	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento %	Punto de fusión (°C)	Aspecto/color
<b>9a</b>	12	80	220-221	Sólido blanco
<b>9b</b>	12	75	228-229	Sólido blanco
<b>11a</b>	12	65	214-215	Sólido blanco
<b>11b</b>	12	75	189-190	Sólido blanco

En el caso del compuesto **11b** se obtuvieron cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos-X de monocristal, complementando de esta forma su caracterización. A través de este estudio se observó la interacción intramolecular de uno de los hidrógenos del grupo urea y el nitrógeno del benzoxazol, además se observó la configuración *Z,Z* en el grupo urea. Esta conformación muestra un arreglo *sin*-periplanar entre el enlace C-H del fragmento  $\alpha$ -feniletilo y el segmento N-C(O), manifestando el efecto de tensión alílica ( $A^{1,3}$ )<sup>39</sup> (ver Figura 4.3).

**11b****Figura 4.3** Estructura molecular obtenida por difracción de rayos-X de **11b**.

#### 4.4 Evaluación catalítica de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (**5a**) en la síntesis de bis(indolil)metanos

En la actualidad, un método alternativo en la síntesis química es mediante el uso de organocatalizadores y/o 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 mediante esta técnica es más efectivo y rápido en comparación con el calentamiento usando la técnica convencional.<sup>40</sup>

Bajo este principio se decidió evaluar la reacción de Friedel-Crafts catalizada por 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (**5a**) con diferentes aldehídos y el indol bajo irradiación de microondas con la intención de reducir los tiempos de reacción (Esquema 4.6). Cabe mencionar que se decidió utilizar el compuesto **5a** debido a las características estructurales que presenta, tales como la presencia del grupo NH que puede actuar como ácido de Brønsted activando al aldehído para que este incremente su capacidad electrofílica. Para ello se inició con 1 equivalente de benzaldehído (**12**) y 2 equivalentes de indol (**13**) en presencia de 10% mol del organocatalizador **5a**, mediante irradiación por microondas durante dos minutos sin disolvente.

Con las condiciones optimizadas, se decidió explorar el alcance del método utilizando diversos aldehídos, alifáticos y aromáticos. Los resultados muestran rendimientos de moderados a buenos. Otra de las ventajas de este método es que muestra tolerancia a diferentes grupos funcionales presentes en el aldehído como la presencia de alquinos terminales y grupos protectores como el trimetilsilano.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.4. Cabe mencionar que cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia del organocatalizador **5a** se observó solamente trazas del bis(indolil)metano.

<sup>40</sup> Hoz, A.; Diaz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 164.

Tabla 4.4 Aplicaciones de la tiourea 5a en la síntesis de BIMs.

Reacción	R	Producto	Rendimiento %	Tiempo (min)
1	 13a	 14	70	2
2	 13b	 15	59	2
3	 13c	 16	65	2

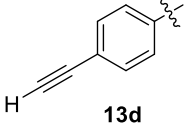
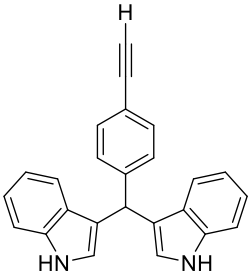
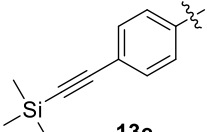
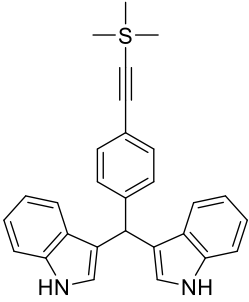
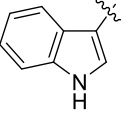
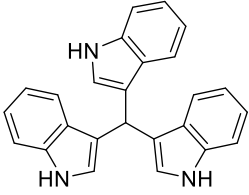
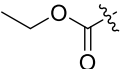
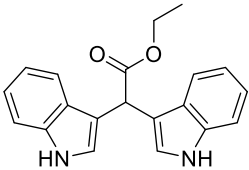

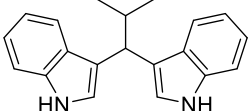

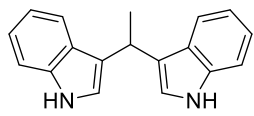

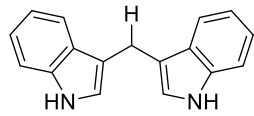
Tabla 4.4. Continuación				
4	 <p><b>13d</b></p>	 <p><b>17</b></p>	49	2
5	 <p><b>13e</b></p>	 <p><b>18</b></p>	71	2
6	 <p><b>13j</b></p>	 <p><b>19</b></p>	10	6
7	 <p><b>13g</b></p>	 <p><b>20</b></p>	45	4
8	 <p><b>13h</b></p>	 <p><b>21</b></p>	28	2

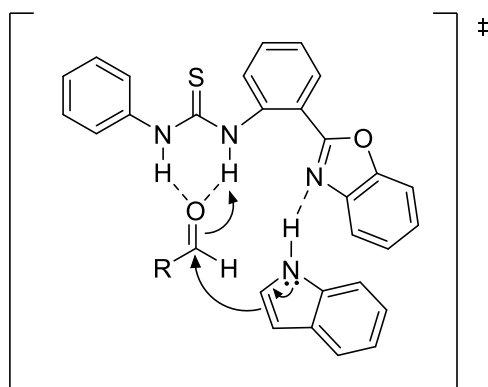
Tabla 4.4. Continuación				
9	 13i	 22	33	2
10	 13j	 23	15	2

Como se puede observar en los resultados reunidos en la Tabla 4.4 la formación de bis(indolil)metanos se lleva a cabo con rendimientos de moderados a buenos. El mejor rendimiento se obtuvo cuando se utilizó el 4-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído (**13e**).

Estos resultados son de gran importancia debido a que estos compuestos son precursores de productos naturales, auridin y el vibrindol A.

Cabe mencionar que en todos los casos el organocatalizador se recuperó de forma eficiente por recristalización de la mezcla de reacción.

Con base a estos resultados se propone el siguiente estado de transición (Figura 4.5) en donde se observa la importancia tanto de la función tiourea, así como la presencia del anillo de benzoxazol que colaboran para que la reacción se lleve a cabo. Cabe mencionar que es necesario realizar experimentos adicionales que corroboren dicha propuesta.



**Figura 4.5** Estructura del estado de transición.

## 5. Conclusiones

Se estableció una metodología para la preparación de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles a partir de la reacción de anhídrido isatoico con 2-aminofenoles en presencia de  $ZnCl_2$  como catalizador y xileno como disolvente, obteniendo rendimientos químicos mayores a los descritos.

Se estableció una metodología eficiente para la preparación de tioureas y ureas mediante la reacción de los 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles sintetizados en presencia de fenilisotiocianatos o fenilisocianatos. Esta metodología se aplicó para la preparación de tioureas y ureas quirales derivadas de la  $\alpha$ -feniletilamina.

Con la finalidad de estudiar el alcance de los organocatalizadores sintetizados, se llevó a cabo la evaluación del organocatalizador **5a** mediante la reacción de tipo Friedel-Crafts utilizando dos equivalentes de indol, un equivalente de aldehído y 10 % mol del organocatalizador, obteniéndose como producto principal los BIMs con rendimientos de moderados a buenos.

Una de las ventajas de este método es que permite el uso de aldehídos con grupos funcionales sensibles a la presencia de ácidos tales como alquinos terminales y grupos protectores como el trimetilsilano.

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de  $^1H$  y  $^{13}C$ , experimentos de dos dimensiones COSY, HSQC y HMBC y espectroscopia vibracional. Para los compuestos **5a**, **5b**, **7b** y **11b** se obtuvieron las estructuras moleculares mediante difracción de rayos-X de monocristal.

## 6. Parte Experimental

### 6.1 Instrumentación y reactivos

Los reactivos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich. Los disolventes empleados en las reacciones se utilizaron sin tratamiento previo.

El avance de reacción se determinó por medio de cromatografía en capa fina con cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 F254, espesor 0.2 mm, utilizando una lámpara de UV. La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando columnas empacadas con gel de sílice Fluka tamaño de partícula 0.04-0.063 mm (230-400 Mesh ASTM)

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 espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , experimentos de dos dimensiones COSY, HSQC y HMBC fueron obtenidos en un equipo Bruker de 400 MHz y en un equipo Varian VNMR de 400 MHz utilizando  $\text{CDCl}_3$  para los compuestos de la serie 2-(2'-aminofenil)benzoxazol y la serie de tiourea, para los compuestos de la serie de urea se utilizó  $\text{DMSO-}d_6$ .

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR- Perkin-Elmer System en película de KBr para todos los compuestos. El análisis elemental fue obtenido en un equipo Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400.

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

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



## 6.2 Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles

### Metodología general

En un matraz balón de 100 mL, provista de una barra magnética, se disolvió 1 equivalente (500 mg, 3.0 mmol) de anhídrido isatóico (**1**) en 15 mL de *m*-xileno, la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó 1 equivalente (3.0 mmol) del aminofenol (**2**) correspondiente y 0.030 mL de ZnCl<sub>2</sub> anhidro (1 M en éter) como catalizador. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 h, al término de ese tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida, el producto obtenido se disolvió en 7.5 mL de diclorometano y se lavó con 10 mL de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Los compuestos obtenidos fueron purificados por cromatografía en columna utilizando una fase hexano-etilacetato (8:2). Se determinó el punto de fusión.

## 6.3 Preparación de tioureas

### Metodología general

En un matraz balón de 50 mL, provista de una barra magnética, se colocaron 100 mg (1 equivalente) del correspondiente 2-arylbenzoxazol. Este compuesto se disolvió utilizando 5 mL de diclorometano, posteriormente se adicionaron 1.03 equivalentes del isotiocianato correspondiente. La solución se mantuvo en agitación durante 7 días a temperatura ambiente. Al término de ese tiempo el disolvente se evaporó a presión reducida y se obtuvo la tiourea correspondiente por cristalización.

## 6.4 Preparación de ureas

### Metodología general

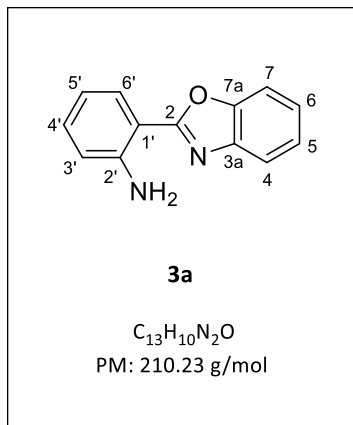
En un matraz balón de 50 mL, provisto de una barra magnética, se colocaron 100 mg (1 equivalente) del 2-arilbenzoxazol. Este compuesto se disolvió en 5 mL de diclorometano, posteriormente se adicionaron 1.03 equivalentes del isocianato correspondiente. La solución se mantuvo en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol frío y se obtuvo la urea correspondiente por cristalización.

## 6.5 Preparación de bis(indolil)metanos

### Metodología general

En un vial conteniendo una barra magnética se colocaron 100 mg de indol (**12**) (2 equivalentes) y 1 equivalente del aldehído, se agregaron 0.1 equivalentes (14 mg) del organocatalizador **5a**, la reacción se llevó a cabo en microondas a 100°C, 100 W de potencia durante 2 minutos, obteniendo como producto principal el correspondiente bis(indolil)metano. La purificación se logró mediante cromatografía por columna utilizando como fase móvil mezcla hexano/etilacetato (9:1 a 9:3).

### 6.1.1 Preparación de 2-(2-aminofenil)benzoxazol (**3a**)



De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 500 mg (3.0 mmol) de anhídrido isatoico (**1**) y 334 mg (3.0 mmol) de 2-aminofenol (**2a**) obteniéndose 284 mg (45 % de rendimiento) del compuesto **3a** como un sólido blanco con punto de fusión de 106.9-107.4 °C. Los datos físicos y espectroscópicos coinciden con los descritos.<sup>37</sup>

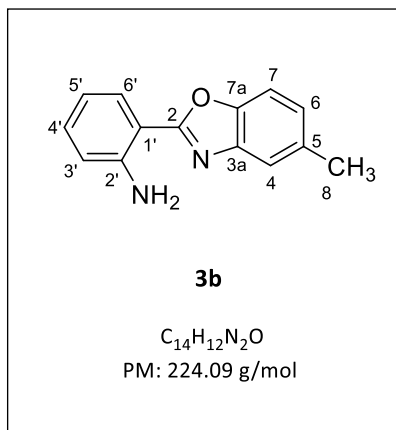
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 8.09 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H, H-6'), 7.74 (m, 1H, H-4), 7.58 (m, 1H, H-7), 7.34 (m, 2H, H-5, H-6), 7.29 (m, 1H, H-4'), 6.81 (m, 2H, H-5', H-3'), 6.21 (s, 2H,  $NH_2$ ).

RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 163.2 (C-2), 149.3 (C-7a), 147.9 (C-2'), 141.9 (C-3a), 132.5 (C-4'), 128.8 (C-6'), 124.8 (C-5), 124.4 (C-6), 119.4 (C-4), 116.8 (C-5'), 116.3 (C-3'), 110.5 (C-7), 108.7 (C-1').

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3398  $NH_2$ , 3053 C-H (aromáticos), 1625 C=N, 1592 O-C=N.

<sup>37</sup> Pérez-Pérez, I. Tesis de doctorado "Diseño y síntesis de (S)-prolinamidas que contienen el fragmento 2-arilbenzoxazol y su posible aplicación en organocatálisis asimétrica", 2014, Química, UAEH, México, 109.

### 6.1.2 Preparación de 2-(2-aminofenil)-5-metilbenzoxazol (**3b**)



Siguiendo la metodología establecida, a partir de 500 mg (3.0 mmol) de anhídrido isatóico **1** y 377 mg (3.0 mmol) de 2-amino-4-metilfenol (**2b**) se obtuvieron 235 mg (35% de rendimiento) del compuesto **3b** como un sólido blanco con punto de fusión de 131.7-132.4 °C.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 8.06 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H, H-6'), 7.51 (dd,  $J = 1.7, 0.8$  Hz, 1H, H-4), 7.43 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-7), 7.27 (td,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H, H-4'), 7.13 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H, H-6), 6.79 (m, 2H, H-5', H-3'), 6.19 (s, 2H,  $NH_2$ ), 2.49 (s, 3H,  $CH_3$ ).

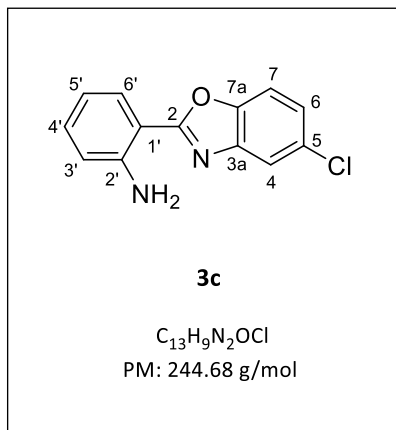
RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 163.3 (C-2), 149.9 (C-7a), 147.6 (C2'), 142.2 (C-3a), 134.2 (C-4'), 132.3 (C-6'), 128.8 (C-5), 125.8 (C-6), 119.5 (C-4), 116.9 (C-5'), 116.3 (C-3'), 109.7 (C-7), 108.9 (C-1), 21.7 (C-8).

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3465  $NH_2$ , 3324 C-H (aromáticos), 1614 C=N, 1590 O-C=N.

#### Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	74.98	5.39	12.49
Experimental	74.67	5.47	12.37

### 6.1.3 Preparación de 2-(2-aminofenil)-5-clorobenzoxazol (3c)



De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 500 mg (3.00 mmol) de anhídrido isatóico **1** y 440 mg (3.00 mmol) de 2-amino-4-clorofenol (**2c**) obteniendo 95 mg (15% de rendimiento) del compuesto **3c** como un sólido verde con punto de fusión de 129.4-130.0 °C.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 8.03 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 7.68 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H-4), 7.47 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-7), 7.29 (m, 2H, H-4', H-6), 6.80 (m, 2H, H-5', H-3'), 6.16 (s, 2H,  $NH_2$ ).

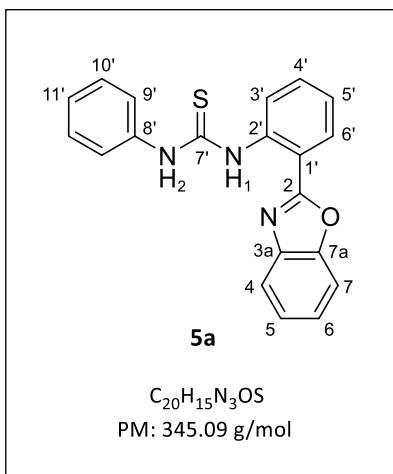
RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 164.6 (C-2), 148.2 (C-7a), 147.9 (C2'), 143.1 (C-3a), 132.9 (C-4'), 129.8 (C-6'), 128.9 (C-5), 124.9 (C-6), 119.4 (C-4), 116.9 (C-5'), 116.6 (C-3'), 111.0 (C-7), 108.2 (C-1).

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3447  $NH_2$ , 3325 C-H (aromáticos), 1626 C=N, 1593 O-C=N.

#### Análisis elemental

Valor (%)	C	H
Calculado	63.81	3.71
Experimental	63.60	3.82

### 6.2.1 Preparación de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (5a)



De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (1 equivalente) de **3a** y 0.058 mL (1.03 equivalentes) de fenilisotiocianato (**4**). Al término de la reacción, el disolvente se evapora y se obtuvieron 140 mg (85% de rendimiento) como un sólido cristalino con punto de fusión de 162.0-163.2 °C.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 12.08 (s, 1H,  $NH_1$ ), 9.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-3'), 8.43 (s, 1H,  $NH_2$ ), 8.14 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H, H-6'), 7.57-7.50 (m, 6H, H-4', H-10', H-7, H-9'), 7.45 (td,  $J = 6.9, 1.8$  Hz, 1H, H-11'), 7.33 (td,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H, H-6), 7.27 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-4).

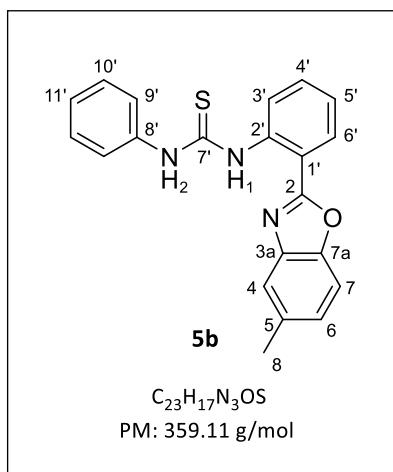
RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 179.6 (C-7'), 161.2 (C-2), 149.2 (C-7a), 140.6 (C-3a), 139.4 (C-2'), 136.8 (C-8'), 131.4 (C-4'), 129.9 (C-10'), 128.3 (C-6'), 127.5 (C-11'), 126.1 (C-9'), 125.6 (C-6), 124.7 (C-5), 124.0 (C-5'), 123.5 (C-3'), 119.7 (C-4), 115.5 (C-1'), 110.6 (C-7).

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3435 NH, 3152 C-H (aromáticos), 1625 O-C=N, 1591 C=N, 1369 C=S.

#### Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	69.54	4.38	12.17
Experimental	69.31	4.34	11.92

### 6.2.2 Preparación de 1-(2-(5-metilbenzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (5b)



De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (1 equivalente) de **3b** y 0.054 mL (1.03 equivalentes) de fenilisotiocianato (**4**). Al término de la reacción, se obtuvieron 104 mg (65% de rendimiento) como un sólido cristalino con punto de fusión de 149.8-150.5 °C.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 12.09 (s, 1H,  $NH_1$ ), 9.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-3'), 8.11 (dd,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 1H, H-6'), 7.99 (s, 1H,  $NH_2$ ), 7.54-7.39 (m, 5H, H-4', H-10', H-9', H-11'), 7.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-7), 7.23 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-5'), 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-6), 6.88 (s, 1H, H-4), 2.43 (s, 3H, H-8).

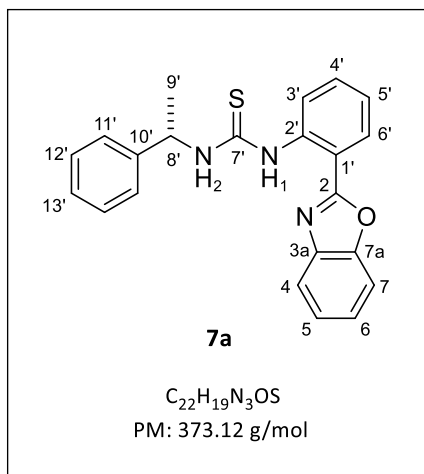
RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 179.8 (C-7'), 161.4 (C-2'), 147.6 (C-7a), 140.8 (C-3a), 139.4 (C-2'), 136.9 (C-8'), 134.6 (C-5), 131.4 (C-4'), 130.0 (C-10'), 128.3 (C-6'), 127.6 (C-11'), 126.8 (C-6), 126.1 (C-9'), 124.1 (C-5'), 123.5 (C-3'), 119.7 (C-4), 115.7 (C-1'), 110.0 (C-7), 21.7 (C-8).

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3453NH, 3193 C-H (aromáticos), 1629 O-C=N, 1601 C=N, 1364 C=S.

#### Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	70.17	4.77	11.69
Experimental	69.79	4.78	11.15

### 6.2.3 Preparación de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea (7a)



Siguiendo la metodología establecida, a partir de 100 mg (1 equivalente) de **3a** y 0.073 mL (1.03 equivalentes) de (S)- $\alpha$ -Isotiocianato de metilbencilo (**6**). Al término de la reacción, se obtuvieron 101 mg (57% de rendimiento) como un sólido cristalino con punto de fusión de 132.1-133.6 °C.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 12.08 (s, 1H,  $NH_1$ ), 9.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-3'), 8.21 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H, H-6'), 7.71 (m, 2H, H-4), 7.65-7.20 (m, H, , H-7, H-4', H-11', H-12'), 7.30 (tt,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H, H-13'), 7.21 (m, 2H, H-5', H-6), 6.73 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $NH_2$ ), 5.70 (s, 1H, H-8'), 1.73 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $H_9'$ ).

RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 179.8 (C-7'), 161.6 (C-2), 149.4 (C-7a), 142.1 (C-10'), 140.9 (C-3a), 139.6 (C-2'), 136.8 (C-5), 131.8 (C-4'), 129.0 (C-12'), 128.9 (C-6'), 127.9 (C-13'), 127.1 (C-6), 126.4 (C-11'), 124.1 (C-5'), 123.5 (C-3'), 119.7 (C-4), 115.5 (C-1'), 110.8 (C-7), 54.1 (C-8'), 22.4 (C-9').

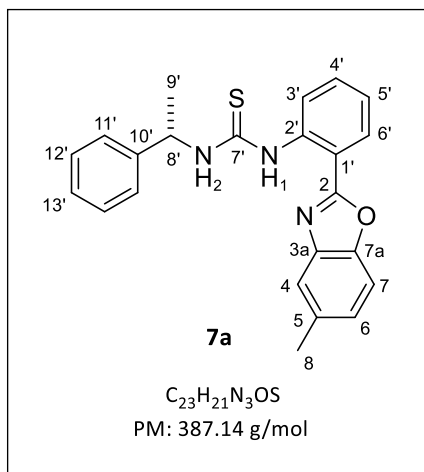
IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3447 NH, 3314 C-H (aromáticos), 1632 O-C=N, 1609 C=N, 1379 C=S.

#### Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	70.75	5.13	11.25
Experimental	70.06	5.11	11.00



### 6.2.4 Preparación de 1-(2-(5-metilbenzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea (7b)



De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (1 equivalente) de **3b** y 0.069mL (1.03 equivalentes) de (S)- $\alpha$ -Isotiocianato de metilbencilo (**6**). Al término de la reacción, el disolvente se evaporó y se obtuvieron 110 mg (60% de rendimiento) como un sólido cristalino con punto de fusión de 135.9-136.6 °C.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 11.57 (s, 1H,  $NH_1$ ), 8.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-3'), 8.18 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H, H-6'), 7.53-7.43 (m, 5H, H-4', H-7, H-4, H-11'), 7.37 (tt,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 2H, H-12'), 7.30 (tt,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H, H-13'), 7.21 (m, 2H, H-5', H-6), 6.62 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $NH_2$ ), 5.67 (s, 1H, H-8'), 2.50 (s, 3H, H8), 1.71 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H9').

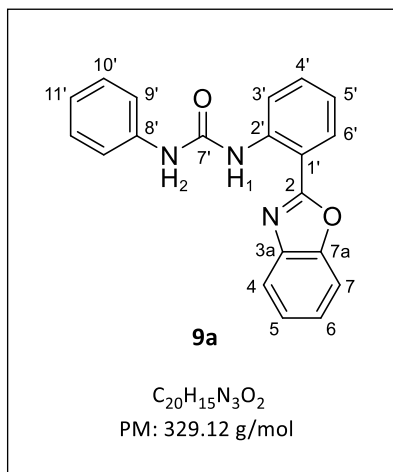
RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 179.8 (C-7'), 161.7 (C-2), 147.7 (C-7a), 142.2 (C-10'), 141.2 (C-3a), 139.2 (C- C-2'), 135.0 (C-5), 131.7 (C-4'), 129.1 (C-12'), 128.9 (C-6'), 127.9 (C-13'), 127.1 (C-6), 126.4 (C-11'), 123.8 (C-5'), 122.6 (C-3'), 119.6 (C-4), 115.6 (C-1'), 110.2 (C-7), 54.1 (C-8'), 22.5 (C-9'), 21.6 (C-8).

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3436 NH, 3202 C-H (aromáticos), 1633 O-C=N, 1600 C=N, 1373 C=S.

#### Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	71.29	5.46	10.84
Experimental	71.17	5.51	10.45

### 6.3.1 Preparación de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-fenilurea (9a)



Siguiendo la metodología establecida, a partir de 100 mg (1 equivalente) en **3a** y 0.053 mL (1.03 equivalentes) de fenilisocianato (**8**), se obtuvieron 125 mg (80% de rendimiento) como un sólido blanco con punto de fusión de 220.3-221.1°C.

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm = 10.74 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 9.83 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 8.43 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-3'), 8.16 (dd,  $J$  = 8.0, 1.5 Hz 1H, H-6'), 7.84 (m, 1H, H-4, H-7), 7.61 – 7.52 (m, 3H, H-4', H-9'), 7.47 (m, 2H, H-6, H-5), 7.33 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, H-10'), 7.19 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-5'), 7.04 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-11').

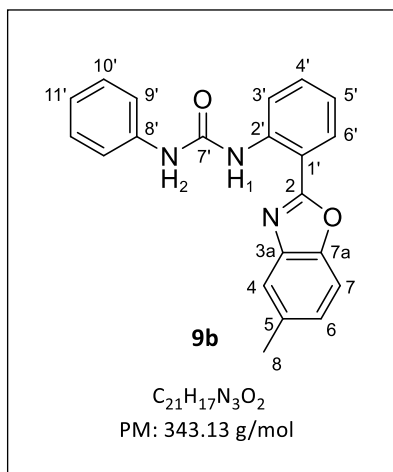
RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm = 161.4 (C-2), 152.5 (C-7'), 148.9 (C-7a), 140.5 (C-3a), 139.8 (C-2'), 139.5 (C-8'), 132.5 (C-4'), 128.8 (C-10'), 128.4 (C-6'), 125.9 (C-5), 125.11 (C-6), 122.5 (C-11'), 121.7 (C-5'), 120.3 (C-3'), 119.7 (C-4), 119.5 (C-9'), 112.2 (C-1'), 110.9 (C-7).

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3450 NH, 3304 C-H (aromáticos), 1675 C=O, 1622 O-C=N, 1593 C=N.

#### Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	72.94	4.59	12.76
Experimental	72.77	4.55	12.56

### 6.3.2 Preparación de 1-(2-(5-metilbenzoxazol-2-il)fenil)-3-fenilurea (9b)



De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (1 equivalente) de **3b** y 0.049 mL (1.03 equivalentes) de fenilisocianato (**8**), obteniéndose 114 mg (75% de rendimiento) como un sólido blanco con punto de fusión de 228.3-229.1°C.

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm = 10.78 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 9.80 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 8.42 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-3'), 8.13 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H-6'), 7.67 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.64 (s, 1H, H-4), 7.57 (m, 3H, H-4', H-9'), 7.33 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H-10'), 7.27 (dd,  $J$  = 8.5, 1.6 Hz, 2H, H-6), 7.18 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-5'), 7.04 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-11'), 2.46 (s, 3H, H-8).

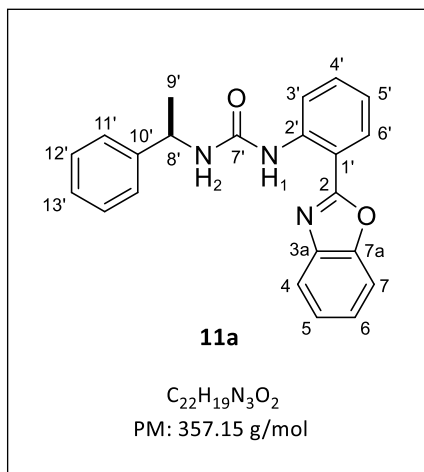
RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm = 161.4 (C-2), 152.4 (C-7'), 147.1 (C-7a), 140.7 (C-3a), 139.7 (C-2'), 139.5 (C-8'), 134.5 (C-5), 132.3 (C-4'), 128.7 (C-10'), 128.2 (C-6'), 126.8 (C-6), 122.4 (C-11'), 121.6 (C-5'), 120.2 (C-3'), 119.5 (C-4), 119.3 (C-9'), 112.2 (C-1'), 110.3 (C-7), 21.0 (C-8).

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3445 NH, 3280 C-H (aromáticos), 1668 C=O, 1621 O-C=N, 1592 C=N.

#### Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	73.45	4.99	12.24
Experimental	73.25	4.92	11.36

### 6.3.3 Preparación de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)urea (11a)



De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (1 equivalente) de **3b** y 0.069 mL (1.03 equivalentes) de (*R*)- $\alpha$ -isocianato de metilbencilo (**10**). Al término de la reacción, el disolvente se evaporo y se obtuvieron 111 mg (65% de rendimiento) como un sólido cristalino con punto de fusión de 214.5-215.1°C.

**RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm =** 10.53 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.46 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-3'), 8.10 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-6'), 7.98 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, NH<sub>2</sub>), 7.89 (m,  $J$  = 6.0, 1H, H-4), 7.80 (m,  $J$  = 6.0, 1H, H-7), 7.46 (m,  $J$  = 5H, H-4', H-6', H-5', H-11'), 7.33 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, H-12'), 7.22 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-13'), 7.10 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-5'), 4.95 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H, H-8'), 1.47 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H-9').

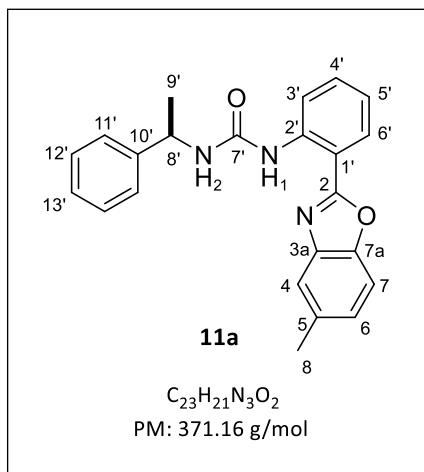
**RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm =** 161.5 (C-2), 154.1 (C-7'), 148.8 (C-7a), 145.2 (C-10'), 140.5 (C-3a), 140.5 (C-2'), 132.4 (C-4'), 128.3 (C-6'), 128.2 (C-12'), 126.6 (C-13'), 125.9 (C-11'), 125.8 (C-6), 124.9 (C-5), 120.9 (C-10'), 119.7 (C-4), 119.6 (C-3'), 111.3 (C-1'), 110.8 (C-7), 49.0 (C-8'), 22.8 (C-9').

**IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ :** 3473 NH, 3315 C-H (aromáticos), 1657 C=O, 1620 O-C=N, 1593 C=N.

#### Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	73.93	5.36	11.76
Experimental	73.86	5.99	11.68

### 6.3.4 Preparación de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)urea (11b)



Siguiendo la metodología establecida, a partir de 100 mg (1 equivalente) de **3b** en 5 mL de  $CH_2Cl_2$ . Posteriormente se adiciono 0.065 mL (1.03 equivalentes) de (*R*)- $\alpha$ -isocianato de metilbencilo (**10**). Al término de la reacción, el disolvente se evaporo y se obtuvieron 124 mg (75% de rendimiento) como un sólido cristalino con punto de fusión de 188.8 190.1°C.

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm = 10.57 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.43 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, H-3'), 8.09 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-6'), 7.94 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, NH<sub>2</sub>), 7.68 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, H-4, H-7), 7.47 (ddd,  $J$  = 8.8, 7.3, 1.6 Hz, 1H, H-4'), 7.41 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, H-11'), 7.33 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H-12'), 7.28 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-6), 7.22 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H-13'), 7.10 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-5'), 4.93 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, H-8'), 2.48 (s, 3H, H-8), 1.46 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H-9').

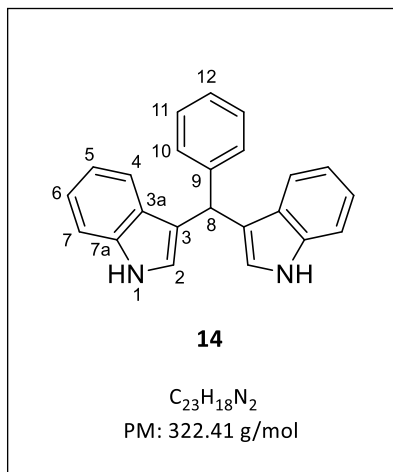
RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm = 161.6 (C-2), 154.1 (C-7'), 147.1 (C-7a), 145.3 (C-10'), 140.7 (C-3a), 140.4 (C-2'), 134.5 (C-5), 132.3 (C-4'), 128.3 (C-12'), 128.2 (C-6'), 126.8 (C-13'), 126.6 (C-6), 126.0 (C-11'), 120.9 (C-5'), 119.5 (C-4), 119.4 (C-3'), 111.4 (C-1'), 110.3 (C-7), 49.0 (C-8'), 22.8 (C-9'), 21.0 (C-8).

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3445 NH, 3320 C-H (aromáticos), 1666 C=O, 1619 O-C=N, 1592 C=N.

#### Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	74.37	5.70	11.31
Experimental	74.12	5.74	11.54

### 6.4.1 Preparación de 3,3'-bis(indolil)fenilmetano (**14**)



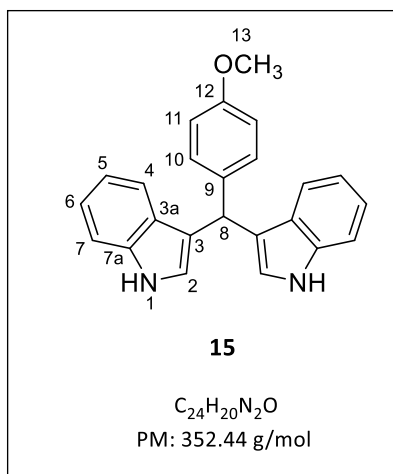
De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**12**) y 0.043 mL (1 equivalente) de benzaldehído (**13a**), el producto se purificó utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (9:1) obteniendo 96 mg (70% de rendimiento) como un sólido rojo con punto de fusión de 149.3-150.1°C.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 7.85 (s, 2H, H-1), 7.40 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-4), 7.38–7.32 (m, 4H, H-7, H-10), 7.29 (td,  $J = 7.0, 1.0$  Hz, 2H, H-11), 7.25 – 7.22 (m, 1H, H-12), 7.21–7.15 (m, 2H, H-6), 7.02 (tt,  $J = 7.0, 1.2$  Hz, 2H, H-5), 6.63 (d,  $J = 1.21$  Hz, 2H, H-2), 5.90 (s, 1H, H-8).

RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 144.1 (C-9), 136.8 (C-7a), 128.8 (C-10), 128.4 (C-11), 127.2 (C-3a), 126.3 (C-12), 123.8 (C-2), 122.0 (C-6), 120.1 (C-4), 119.8 (C-3), 119.3 (C-5), 111.2 (C-7), 40.3 (C-8).

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3417, 2921, 1730, 1615, 1503, 1453, 1417, 1335, 1210, 1095, 1009.

### 6.4.2 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-4-metoxifenilmetano (**15**)



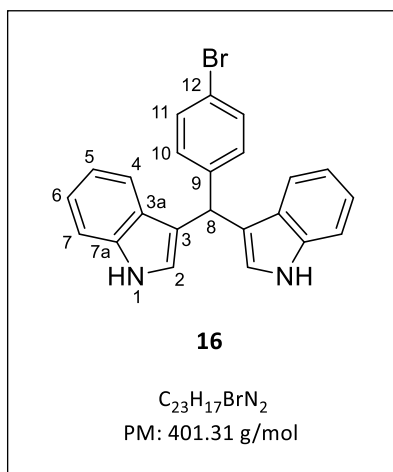
De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**12**) y 0.051 mL (1 equivalente) de 4-metoxibenzaldehído (**13b**), el producto se purificó utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (9:3) obteniendo 89 mg (70% de rendimiento) como un aceite naranja.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 7.91 (s, 2H, H-1), 7.42 – 7.33 (m, 4H, H-4, H-7), 7.25 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-10), 7.16 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 2H, H-6), 7.00 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 2H, H-5), 6.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H-11), 6.66 (dd,  $J$  = 2.4, 1.1 Hz, 2H, H-2), 5.84 (s, 2H, H-2), 3.78 (s, 3H,  $OCH_3$ ).

RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 158.1 (C-12), 136.9 (C-7a), 136.4 (C-9), 129.8 (C-10), 127.2 (C-3a), 123.6 (C-2), 122.1 (C-6), 120.3 (C-3), 120.1 (C-4), 119.4 (C-5), 113.7 (C-11), 111.1 (C-7), 55.4 (C- $OCH_3$ ), 39.5 (C-8).

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3411, 2927, 1626, 1540, 1508, 1455, 1422, 1338, 1257, 1245, 1170, 1092, 1030, 742.

### 6.4.3 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-4-bromofenilmetano (**16**)



De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**12**) y 78 mg (1 equivalente) de 4-bromobenzaldehído (**13c**), el producto se purificó utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (9:3) obteniendo 112 mg (65% de rendimiento) como un sólido rojo.

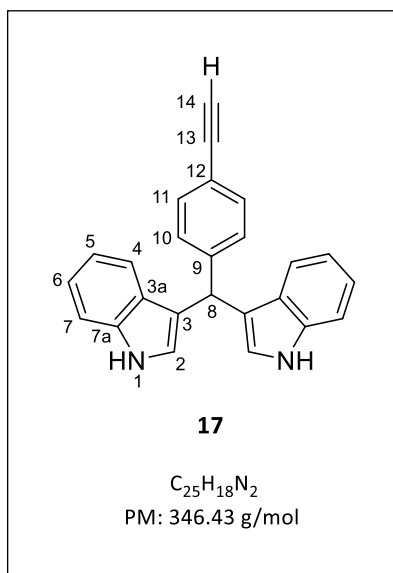
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.83 (s, 2H, NH), 7.49 – 7.39 (m, 4H, H-4, H-10), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-7), 7.23 (m, 4H, H-11, H-6), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-5), 6.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, H-2), 5.88 (s, 1H, H-8).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 143.2 (C-9), 136.7 (C-7a), 131.4 (C-10), 130.6 (C-11), 126.9 (C-3a), 123.8 (C-2), 122.2 (C-6), 120.0 (C-12), 119.9 (C-4), 119.4 (C-3), 119.1 (C-5), 111.3 (C-7), 39.7 (C-8).

IR ν<sub>max</sub> (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3411, 2927, 1621, 1485, 1454, 1416, 1336, 1242, 1215, 1112, 1092, 1071, 1036, 1009.



#### 6.4.4 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-4-etinilfenilmetano (**17**)



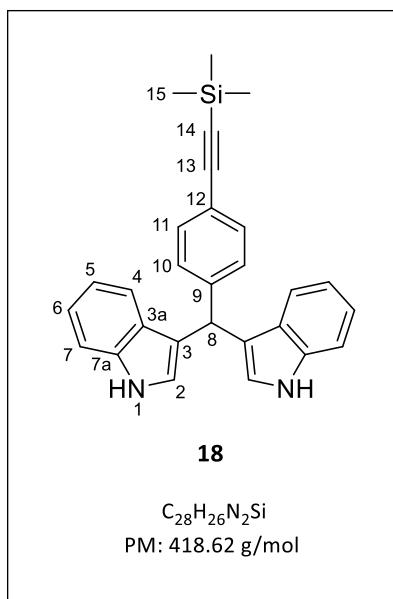
De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**12**) y 56 mg (1 equivalente) de 4-etinilbenzaldehído (**13d**), el producto se purificó utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (9:1) obteniendo 73 mg (70% de rendimiento) como un aceite color rojo.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 7.93 (s, 2H, NH), 7.46 – 7.38 (m, 2H, H-11), 7.36 (m, 4H, H-4, H-7), 7.32 – 7.28 (m, 2H, H-10), 7.18 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.1, 1.0 Hz, 2H, H-6), 7.02 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.1, 1.0 Hz, 2H, H-5), 6.63 (tt,  $J$  = 2.5, 1.1 Hz, 2H, H-2), 5.88 (s, 1H, H-8), 3.04 (s, 1H, H-14).

RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 145.2 (C-9), 136.8 (C-7a), 132.3 (C-11), 128.9 (C-10), 127.0 (C-3a), 123.8 (C-2), 122.2 (C-6), 119.9 (C-12), 119.9 (C-4), 119.5 (C-5), 119.2 (C-3), 111.2 (C-7), 84.0 (C-14), 76.8 (C-13), 40.2 (C-8).

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3427, 2927, 2348, 2161, 1625, 1457, 1411, 1250, 1220, 1170, 1092, 1039, 871, 743.

### 6.4.5 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-4-((trimetilsilil)etnil)fenilmetano (**18**)



De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**12**) y 86 mg (1 equivalente) de 4-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído (**13e**), el producto se purifico utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (9:1) obteniendo 125 mg (71% de rendimiento) como un sólido rojo con punto de fusión de 175.3-176.7 °C.

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm =** 7.81 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H, H-1), 7.45–7.34 (m, 2H, H-11), 7.38–7.35 (m, 2H, H-4), 7.34 (dt,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 2H, H-7), 7.30–7.26 (m, 2H, H-10), 7.19 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.2$  Hz, 2H, H-6), 7.02 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.0$  Hz, 2H, H-5), 6.56 (dd,  $J = 2.4, 1.1$  Hz, 2H, H-2), 5.87 (s, 1H, H-8), 0.27 (s, 9H, H-15).

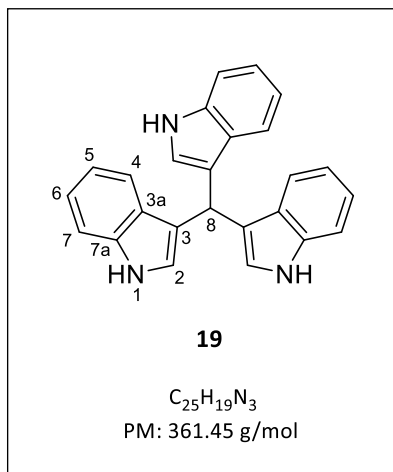
**RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm =** 144.9 (C-9), 136.7 (C-7a), 132.1 (C-11), 128.8 (C-10), 127.0 (C-3a), 123.8 (C-2), 122.1 (C-6), 120.9 (C-12), 119.9 (C-4), 119.4 (C-5), 119.2 (C-3), 111.2 (C-7), 105.5 (C-13), 93.8 (C-14), 40.2 (C-8), 0.2 (C-15).

**IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ :** 3417, 2921, 2348, 2157, 1628, 1500, 1457, 1417, 1335, 1251, 1216, 1170, 1121, 1091, 866, 845, 741.

#### Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	80.34	6.26	6.69
Experimental	79.88	6.26	5.86

#### 6.4.6 Preparación de 3,3'-tris(indolil)metano (**19**)

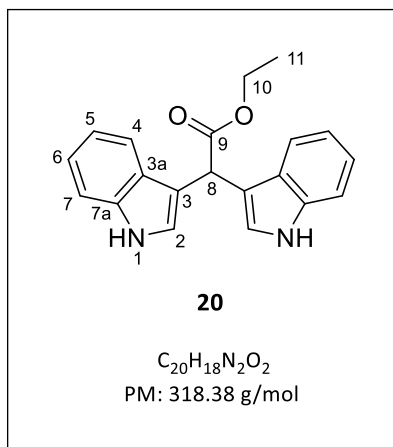


De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**12**) y 61 mg (1 equivalente) de indol-3-carboxialdehído (**13f**), el producto se purificó utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (9:4) obteniendo 17 mg (10% de rendimiento) como un aceite color rojo.

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

IR  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3444, 2924, 2352, 1638, 1469, 1381, 1164, 1111, 1059.

### 6.4.7 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-2,2-dietilacetato (**20**)



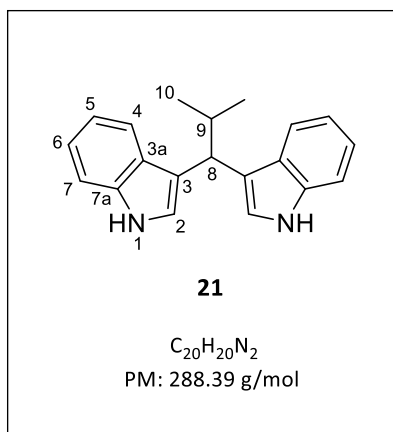
De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**12**) y 0.080 mL (1 equivalente) de glioxilato de etilo (**13g**), el producto se purificó utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (9:1) obteniendo 62 mg (45% de rendimiento) como un sólido color rojo.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 7.86 (s, 2H, H-2), 7.65 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 2H, H-4), 7.33–7.25 (m, 2H, H-7), 7.14 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 2H, H-6), 7.09–7.02 (m, 4H, H-2, H-5), 4.27 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-8), 2.86–2.50 (m, 1H, H-9), 1.03 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H, H-10).

RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3401, 3055, 2980, 2927, 1720, 1621, 1519, 1490, 1457, 1417, 1368, 1338, 1299, 1246, 1246, 1177, 1098, 1009, 741.

### 6.4.8 Preparación de 3,3'-bis(indolil)-2-metilpropano (**21**)



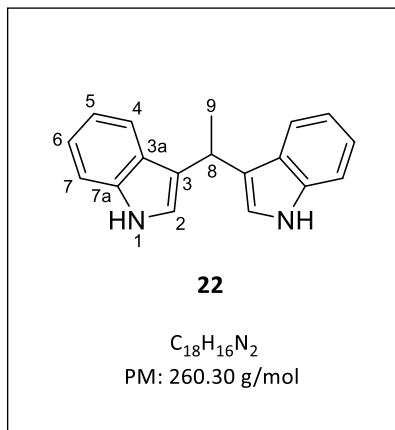
De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**12**) y 0.038mL (1 equivalente) de isobutiraldehído (**13h**), el producto se purifico utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (9:2) obteniendo 35 mg (28% de rendimiento) como un aceite color amarillo.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 7.86 (s, 2H, H-2), 7.65 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 2H, H-4), 7.33 – 7.25 (m, 2H, H-7), 7.14 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.2$  Hz, 2H, H-6), 7.09 – 7.02 (m, 4H, H-2, H-5), 4.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-8), 2.86 – 2.50 (m, 1H, H-9), 1.03 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, H-10).

RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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  $\nu_{max}$  (KBr),  $cm^{-1}$ : 3414, 3055, 2953, 1618, 1455, 1418, 1337, 1243, 1220, 1164, 1094, 1010, 741.

### 6.4.9 Preparación de 3,3'-bis(indolil)etano (**22**)



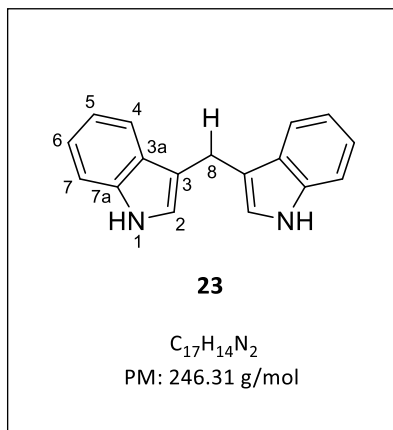
De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**12**) y 0.024 mL (1 equivalente) de acetaldehído (**13i**), el producto se purificó utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (9:2) obteniéndose 37 mg (33% de rendimiento) como un sólido color café.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.85 (s, 2H, H-1), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 2H, H-4), 7.35 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H, H-7), 7.18 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 2H, H-6), 7.06 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 2H, H-5), 6.92 (dd, *J* = 2.4, 1.0 Hz, 2H, H-2), 4.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-8), 1.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-9).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 ν<sub>max</sub> (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3417, 2960, 2929, 1628, 1456, 1422, 1338, 1239, 1221, 1166, 1098, 1018, 757, 740.

### 6.4.1 Preparación de 3,3'-bis(indolil)metano (**23**)



De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 100 mg (2 equivalentes) de indol (**12**) y 13 mg (1 equivalente) de *p*-formaldehído (**13j**), el producto se purificó utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (9:3) obteniendo 23 24 mg (33% de rendimiento) como un aceite color rojo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.85 (s, 2H, H-1), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-4), 7.38 – 7.32 (m, 4H, H-7, H-10), 7.29 (td, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 2H, H-11), 7.25 – 7.22 (m, 1H, H-12), 7.21 – 7.15 (m, 2H, H-6), 7.02 (tt, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 2H, H-5), 6.63 (d, *J* = 1.21 Hz, 2H, H-2), 5.90 (s, 1H, H-8).

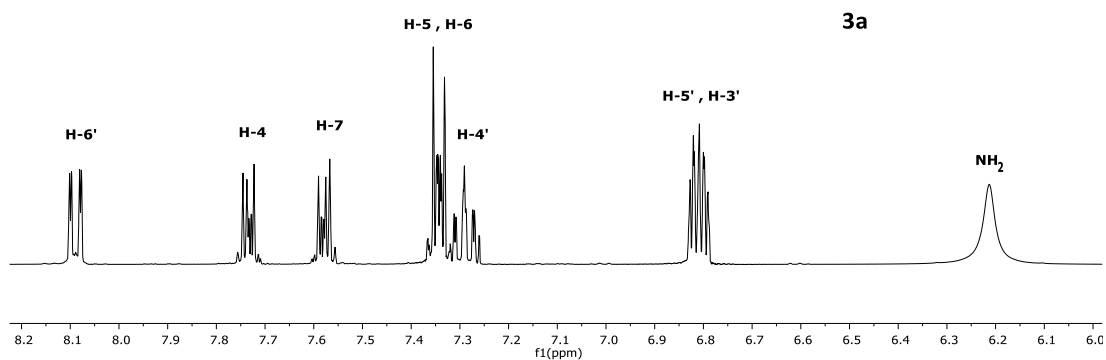
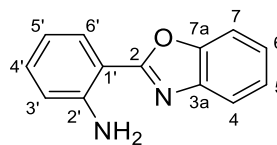
RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 144.1 (C-9), 136.8 (C-7a), 128.8 (C-10), 128.4 (C-11), 127.2 (C-3a), 126.3 (C-12), 123.8 (C-2), 122.0 (C-6), 120.1 (C-4), 119.8 (C-3), 119.3 (C-5), 111.2 (C-7), 40.3 (C-8).

IR ν<sub>max</sub> (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3414, 3052, 2927, 2855, 1618, 1483, 1455, 1421, 1337, 1243, 1221, 1174, 1092, 1009, 741.

## 7. Apéndice

### 7.1 Resonancia Magnética Nuclear

#### 2-(2-aminofenil)benzoxazol (3a)



Espectro de RMN de  $H^1$  (400 MHz) del compuesto **3a** en  $CDCl_3$  a 25°C.

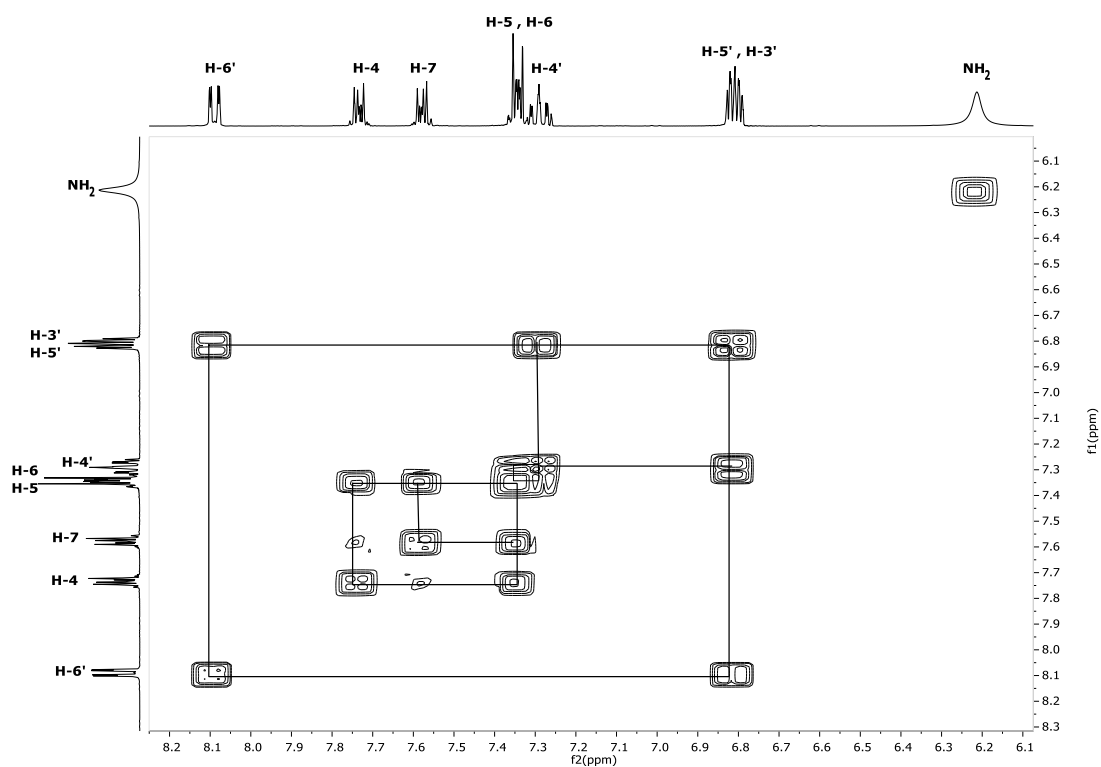
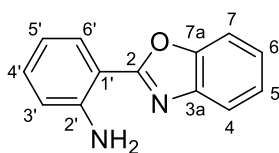
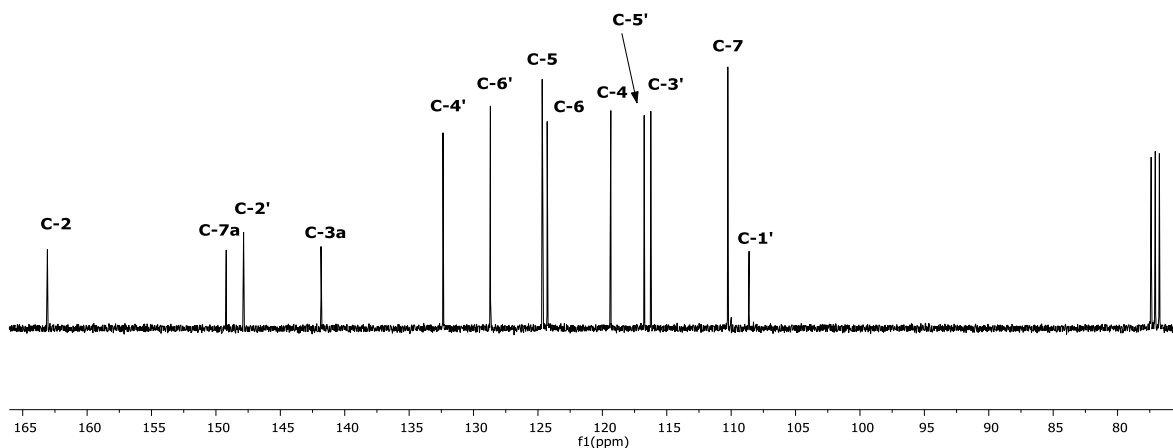


Diagrama COSY del compuesto **3a** en  $CDCl_3$  a 25°C.





**3a**



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **3a** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

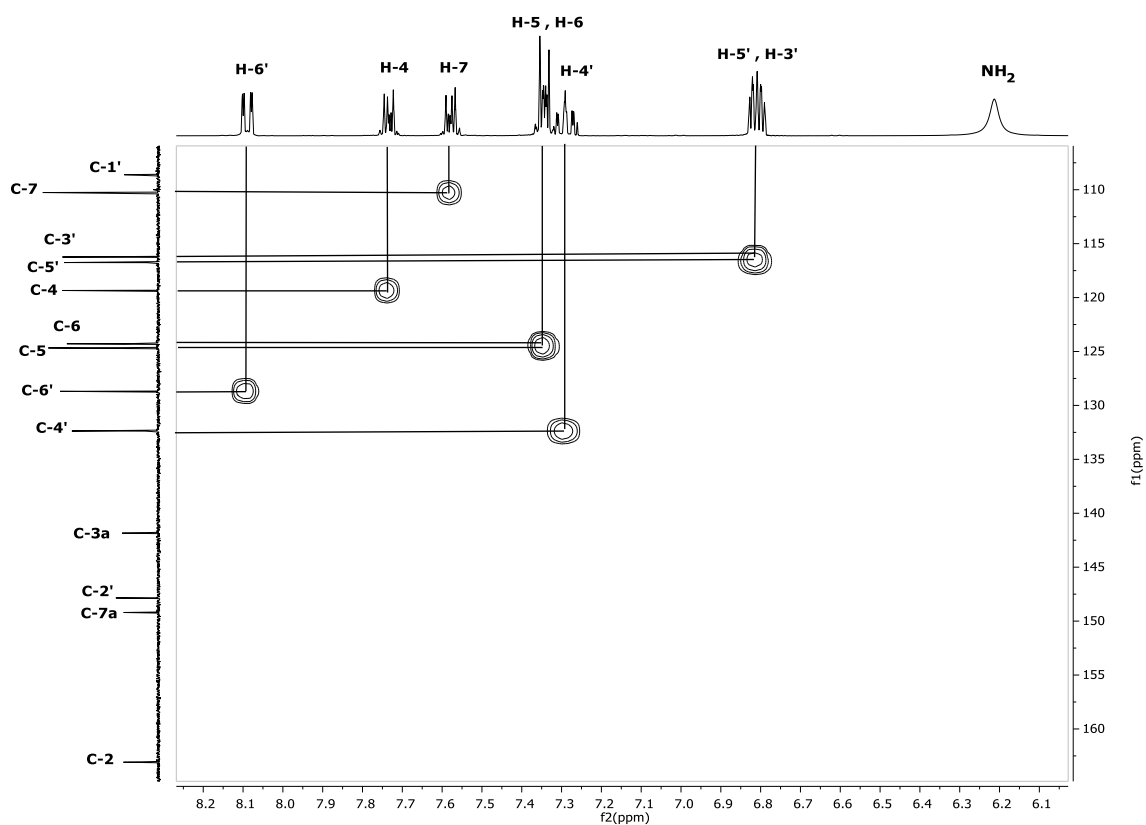
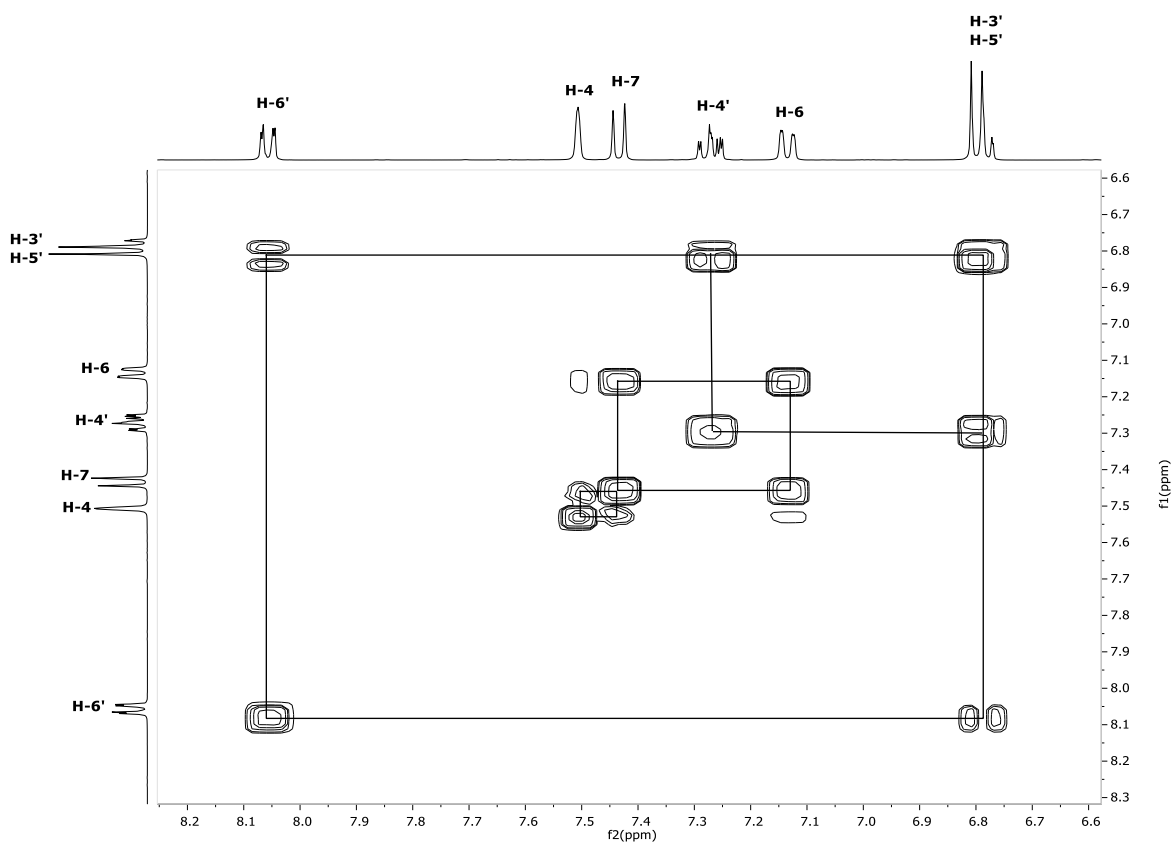
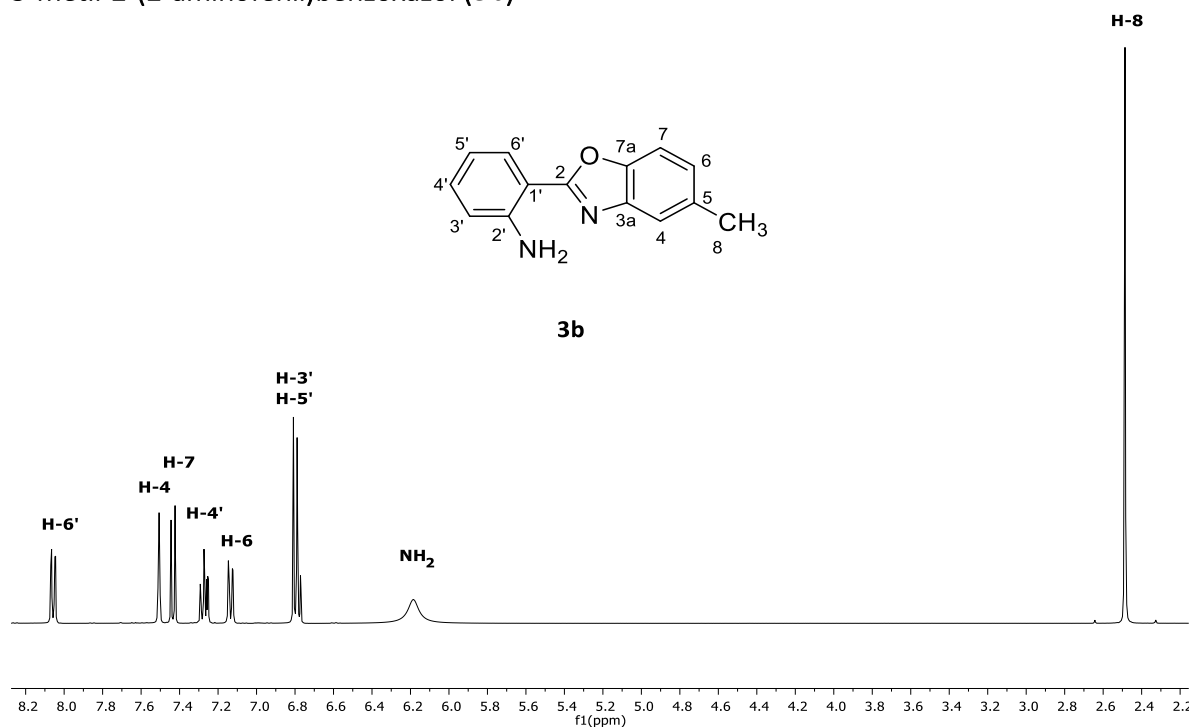
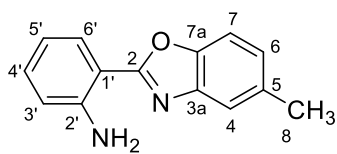


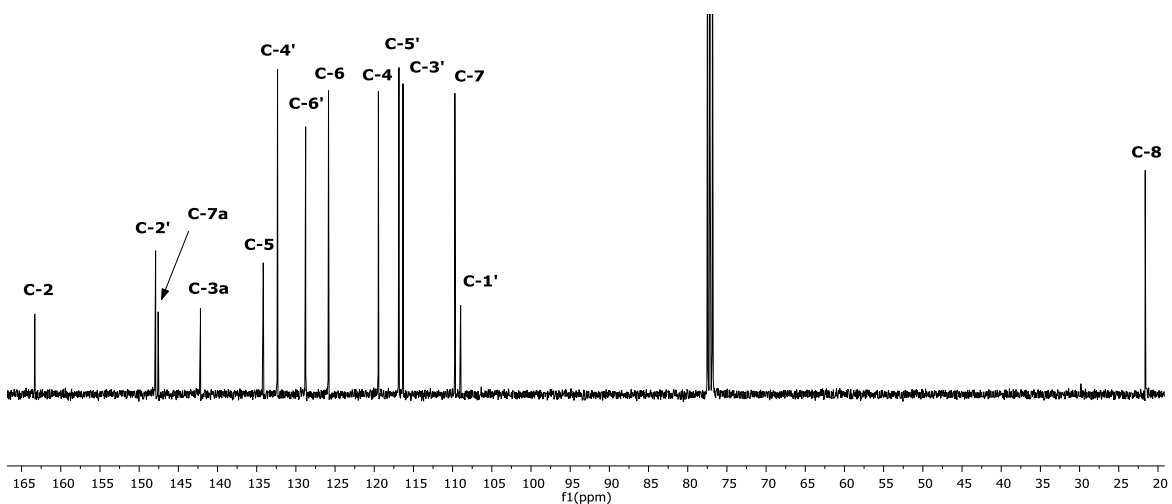
Diagrama HSQC del compuesto **3a** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

5-metil-2-(2-aminofenil)benzoxazol (**3b**)





**3b**



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **3b** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

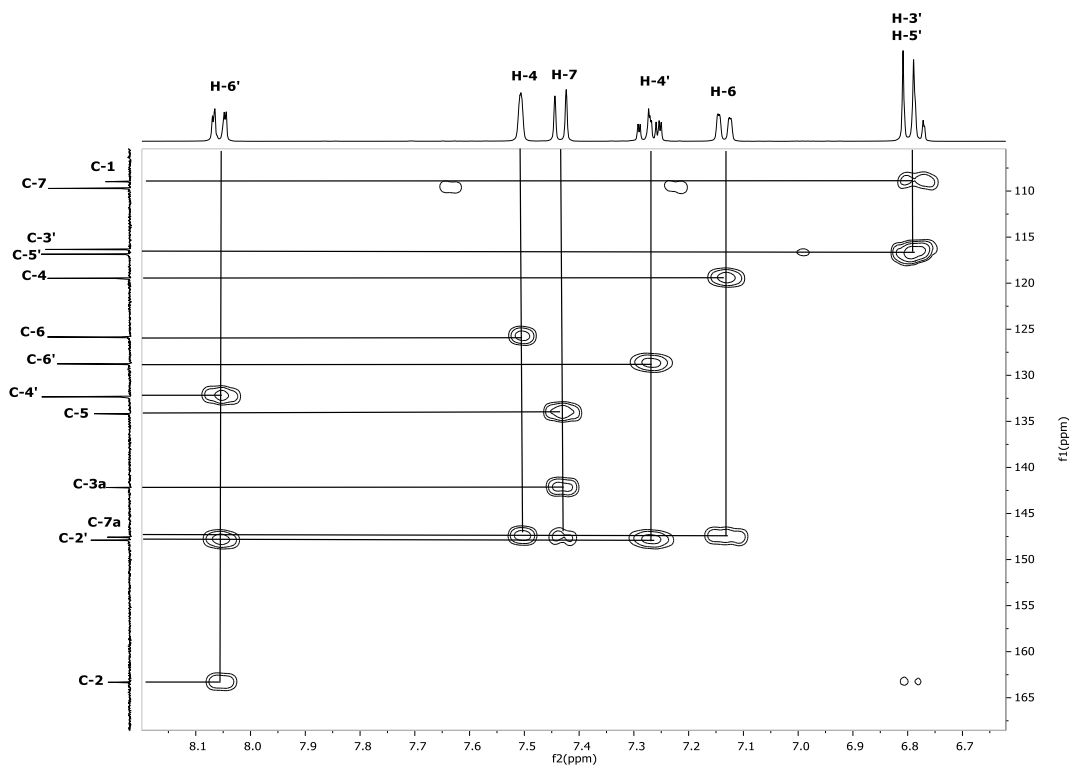
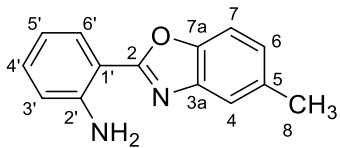
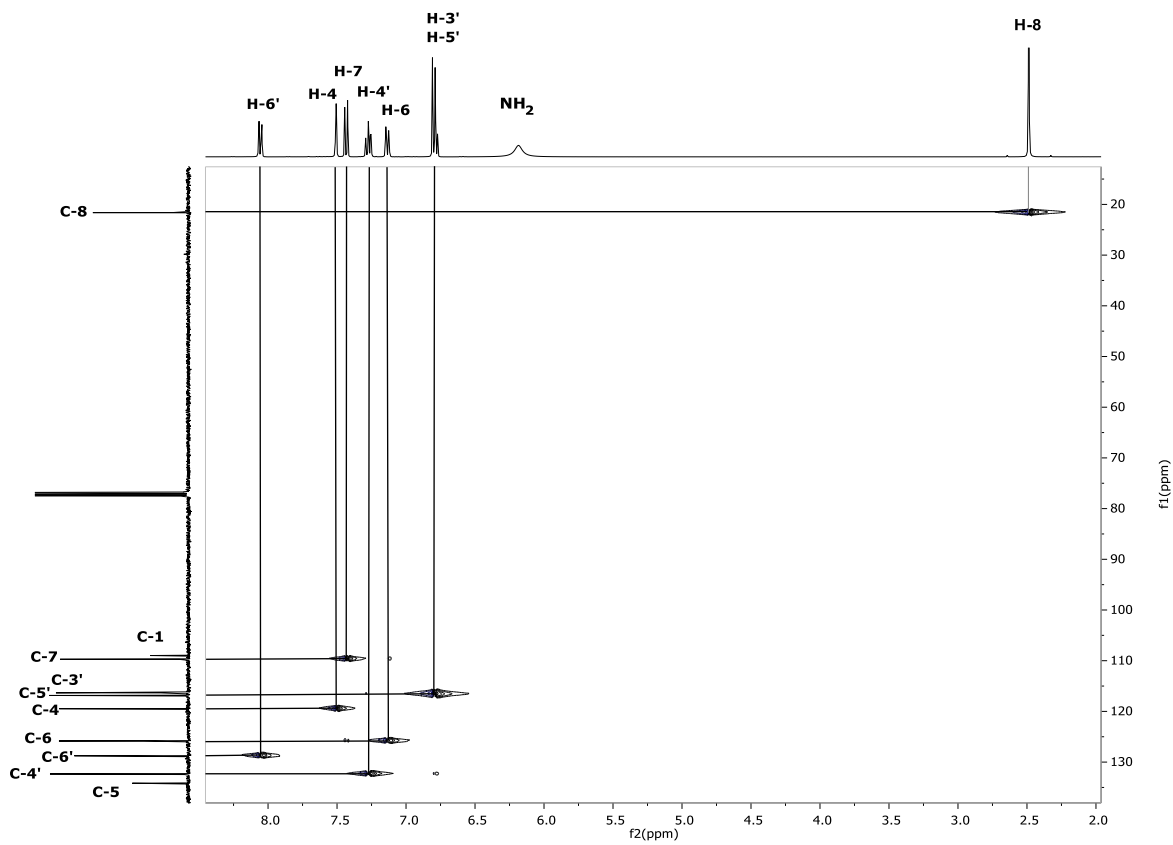
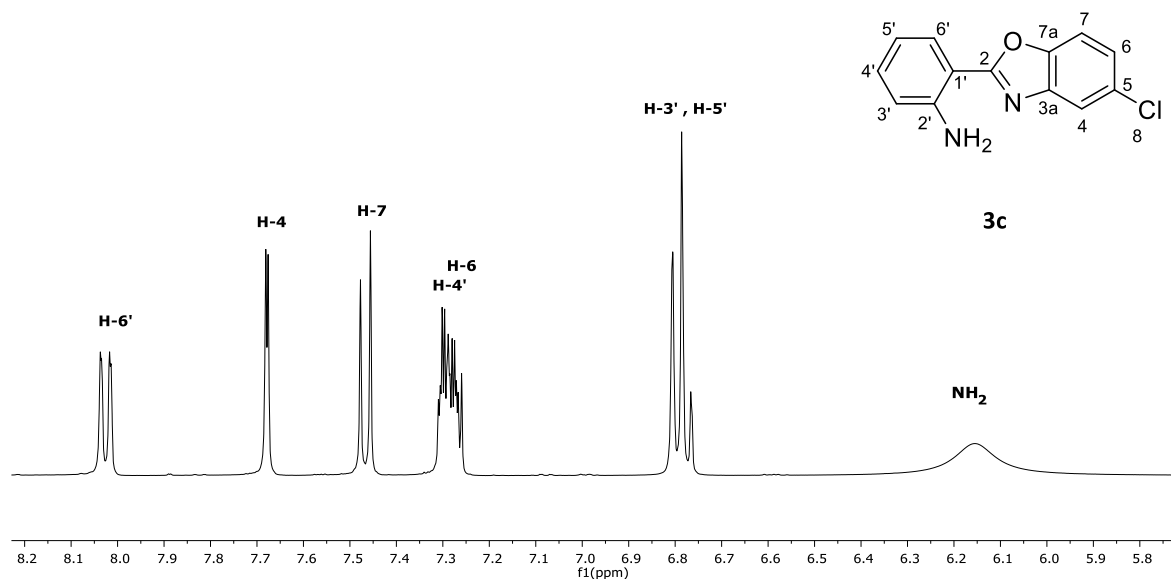
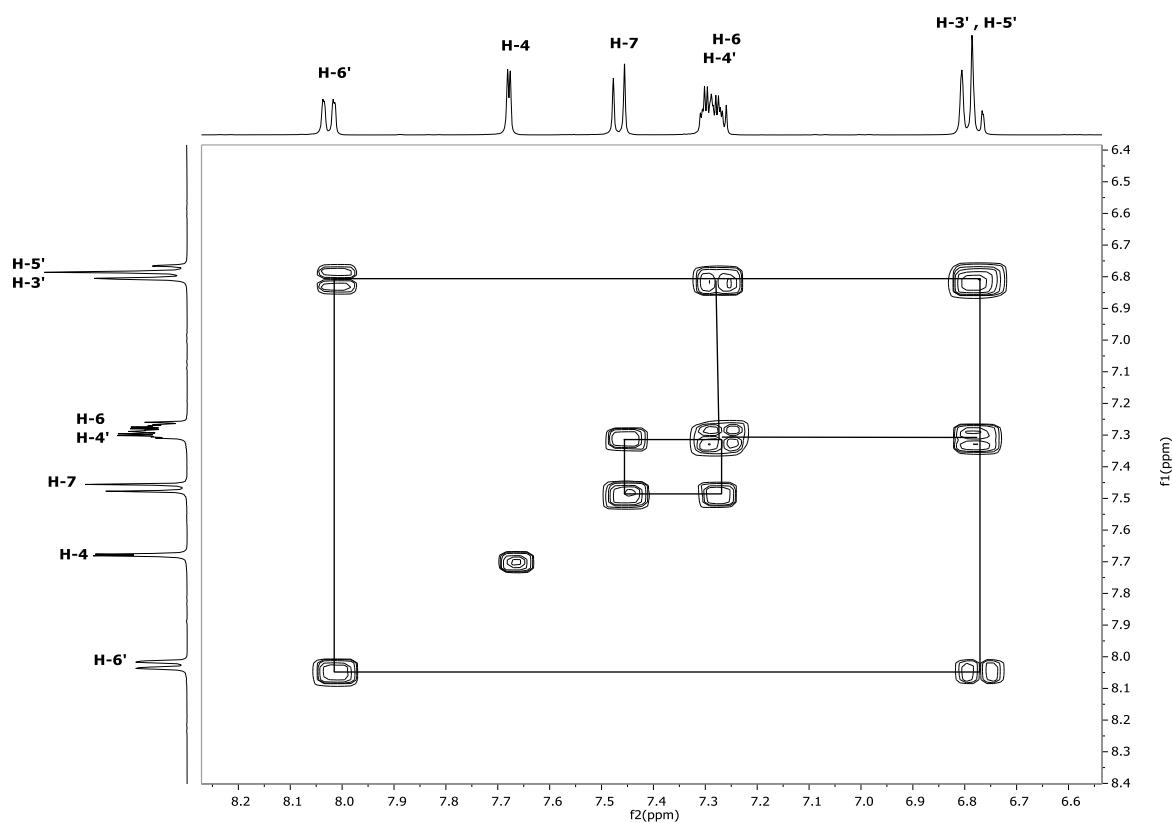
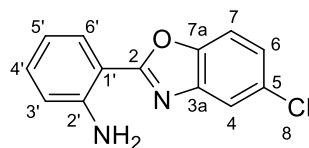
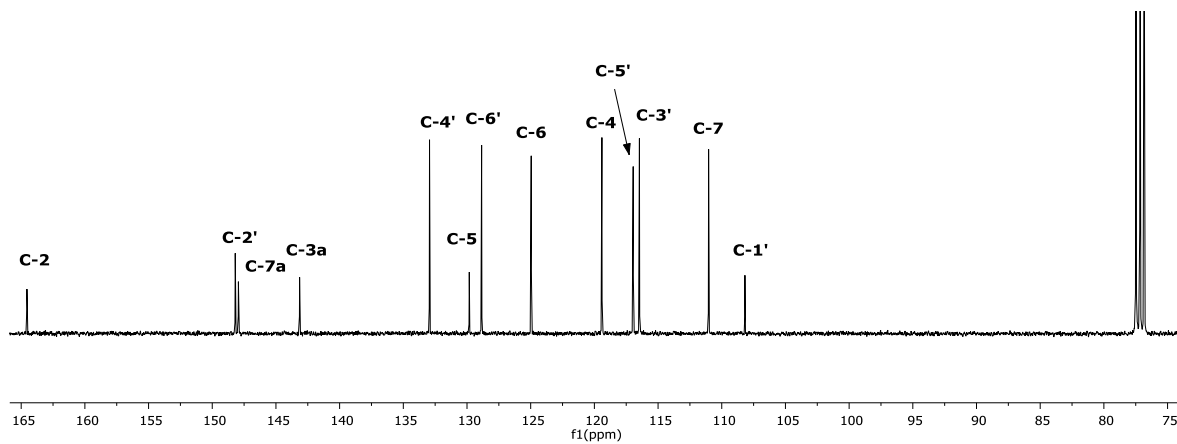
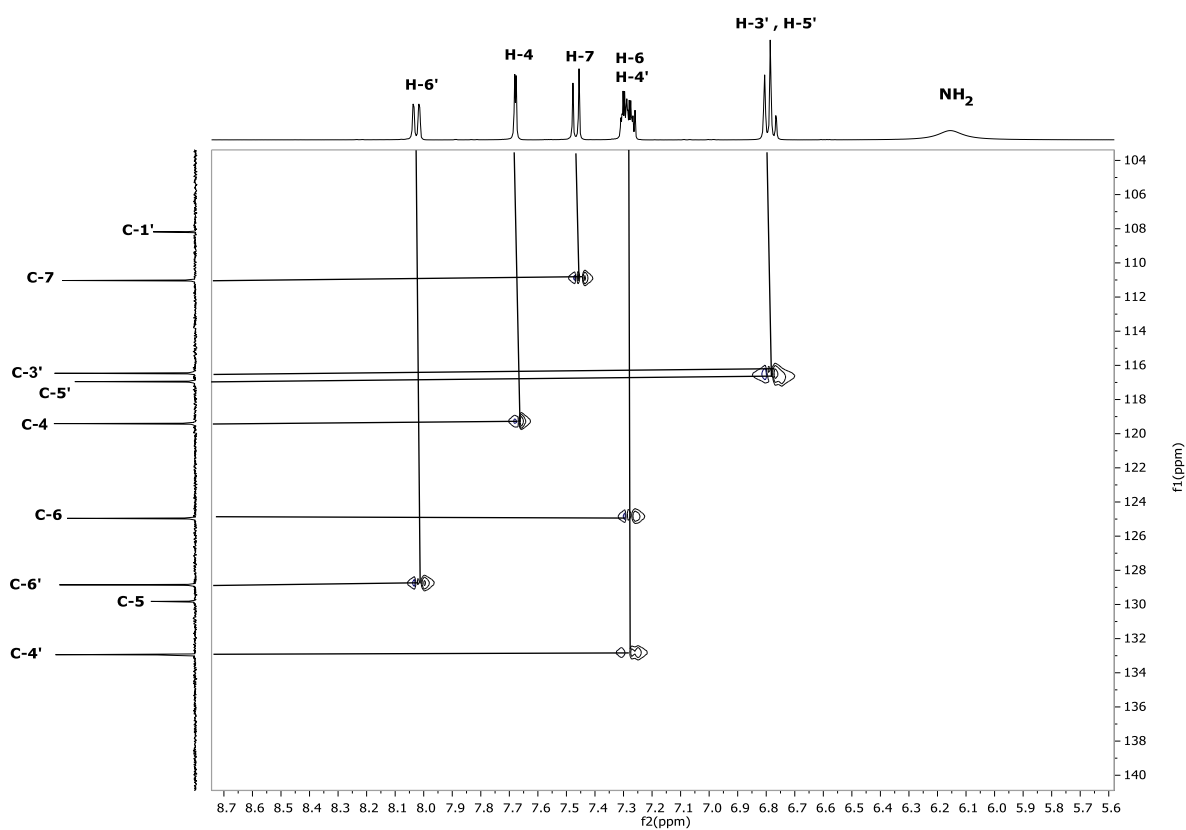


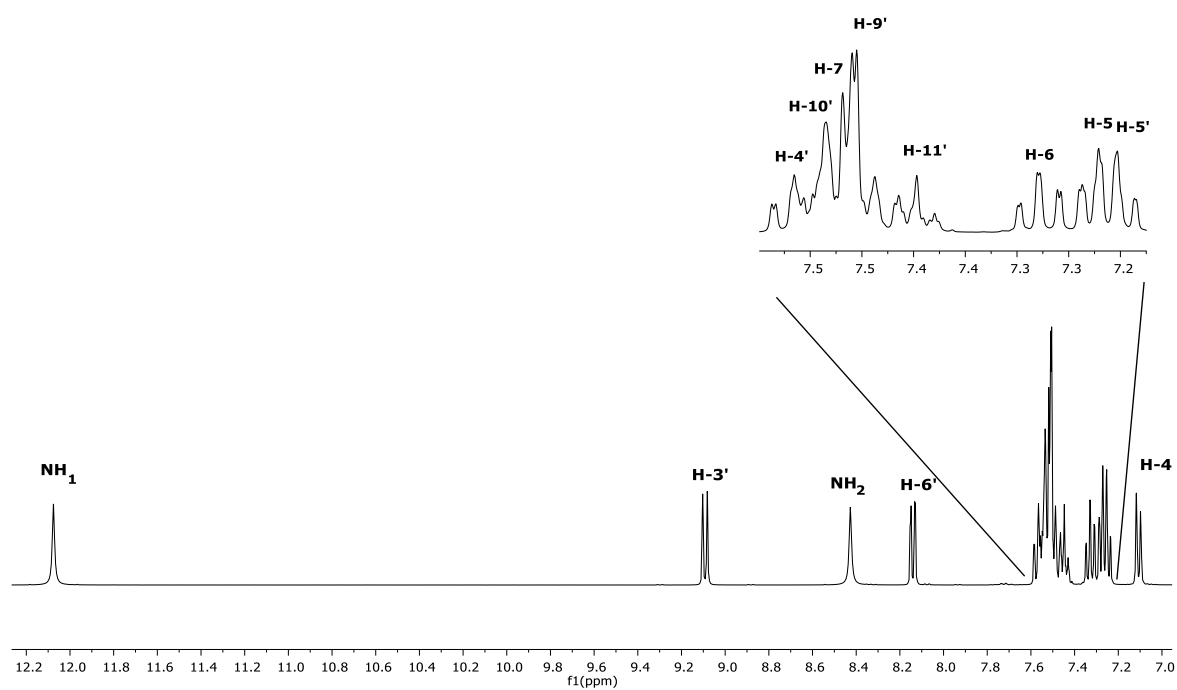
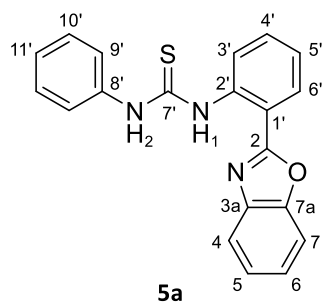
Diagrama HMBC del compuesto **3b** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

**3b**

5-cloro-2-(2-aminofenil)benzoxazol (**3c**)Espectro de RMN de  $H^1$  (400 MHz) del compuesto **3c** en  $CDCl_3$  a 25°C.Diagrama COSY del compuesto **3c** en  $CDCl_3$  a 25°C.

**3c**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **3c** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .Diagrama HSQC del compuesto **3c** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

## 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (5a)



Espectro de RMN de  $\text{H}^1$  (400 MHz) del compuesto **5a** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

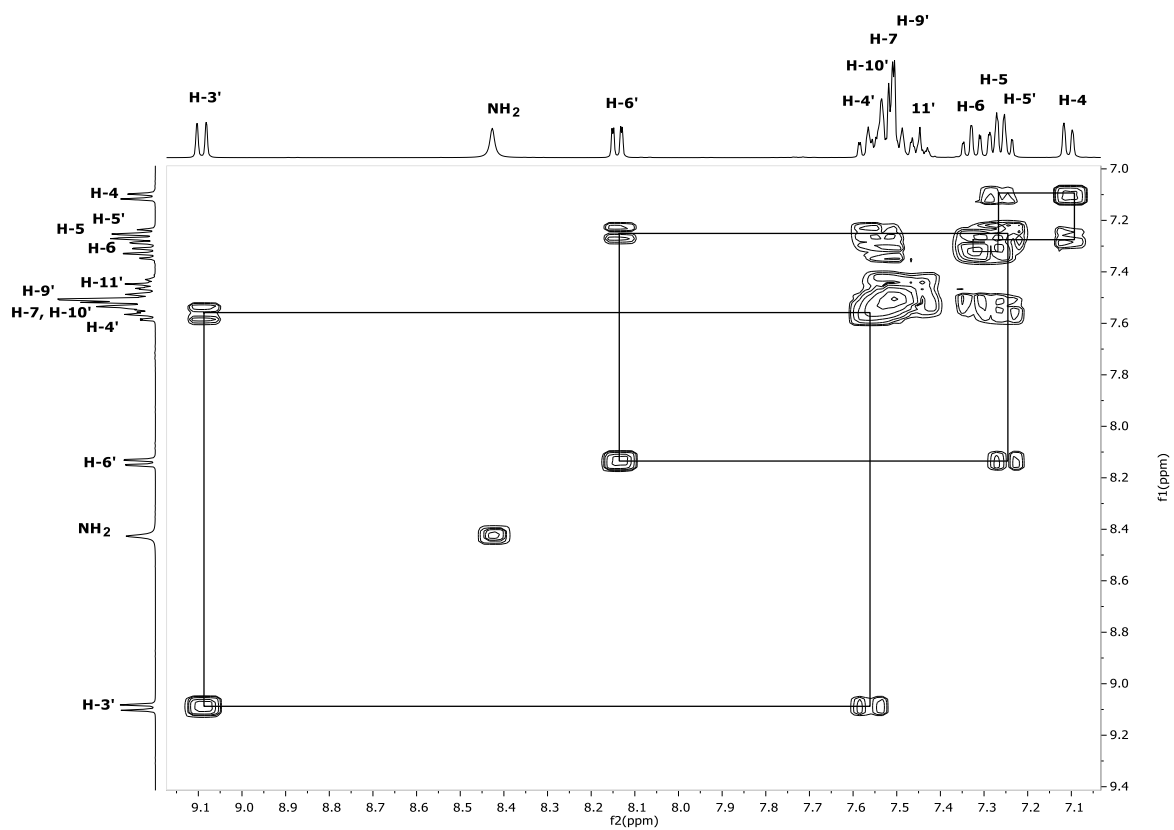
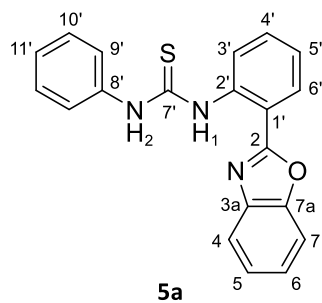
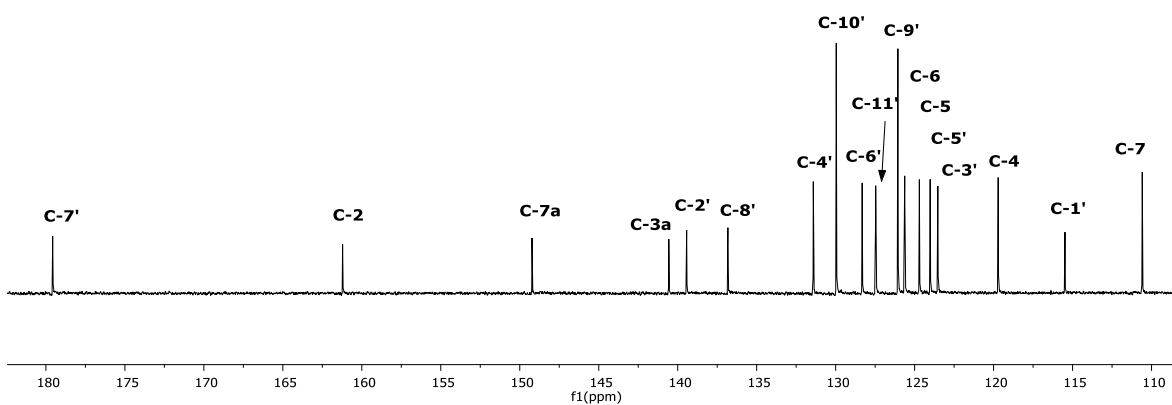
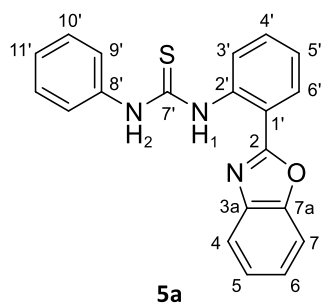


Diagrama COSY del compuesto **5a** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .





Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz) del compuesto **5a** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.

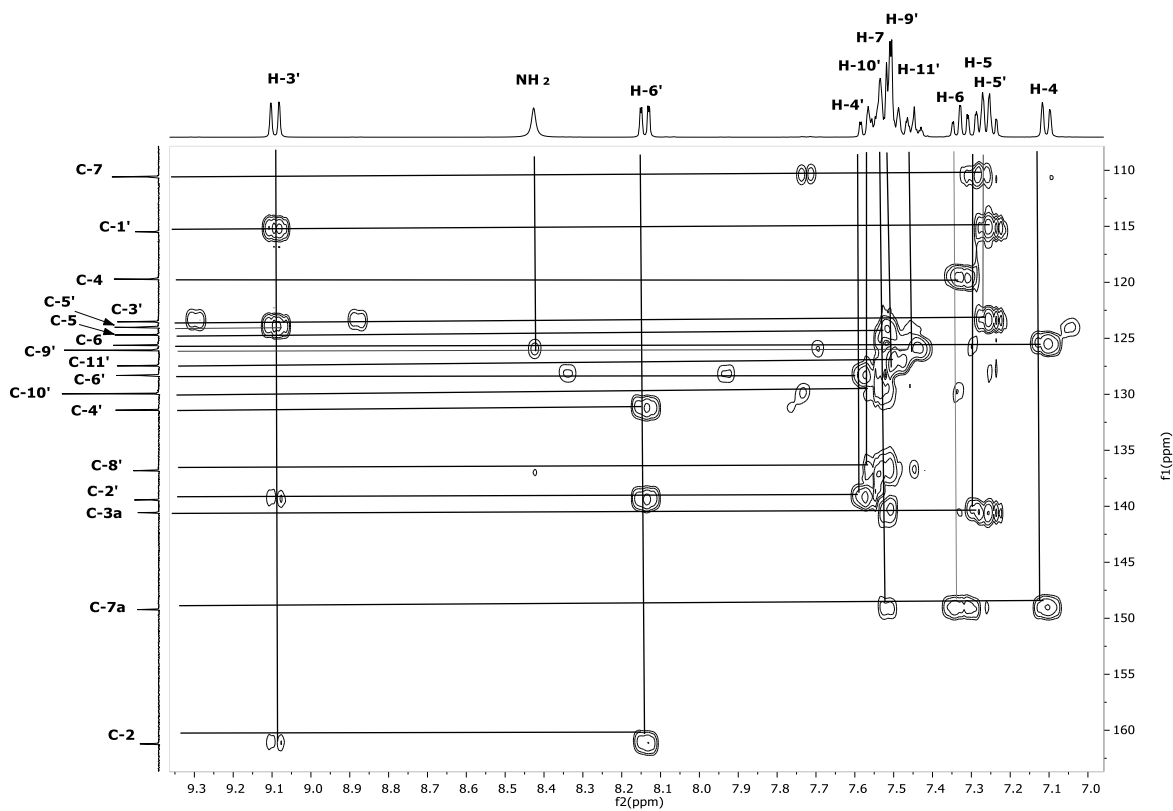
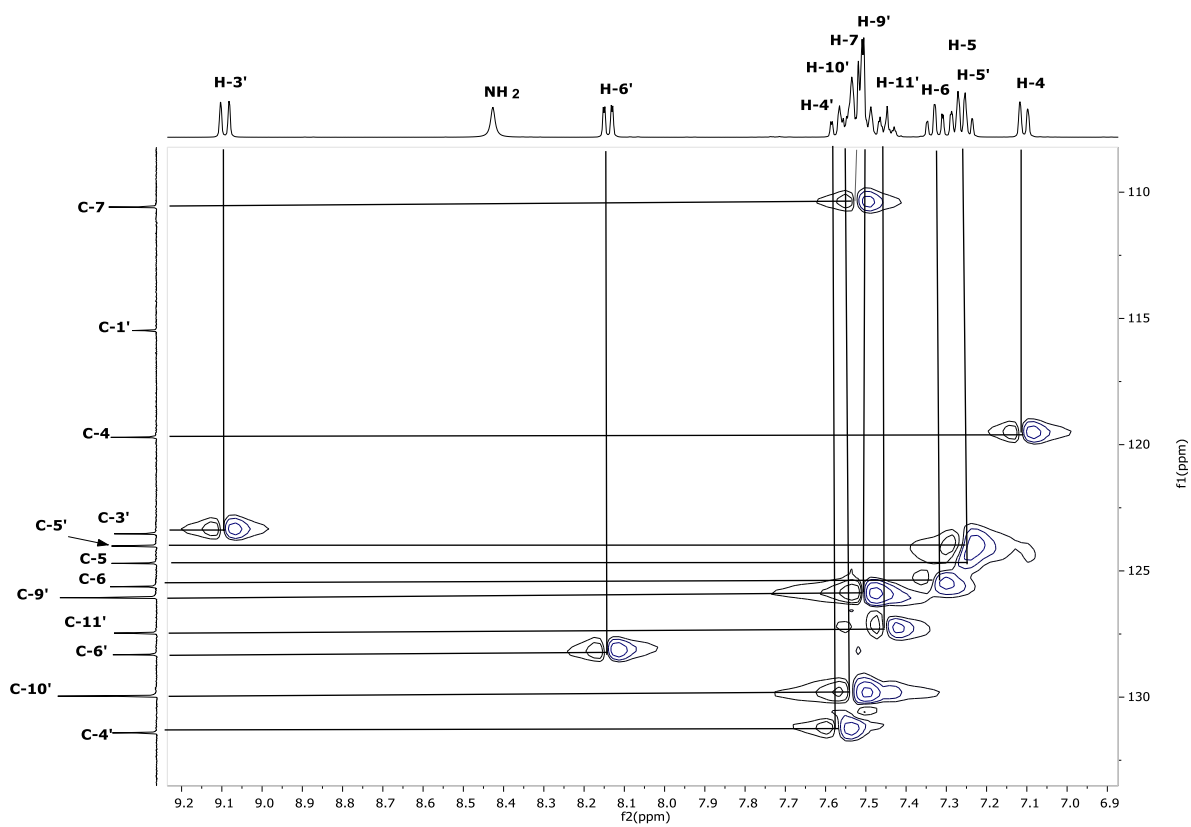
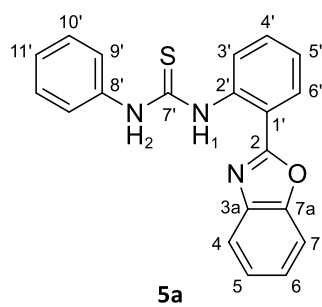
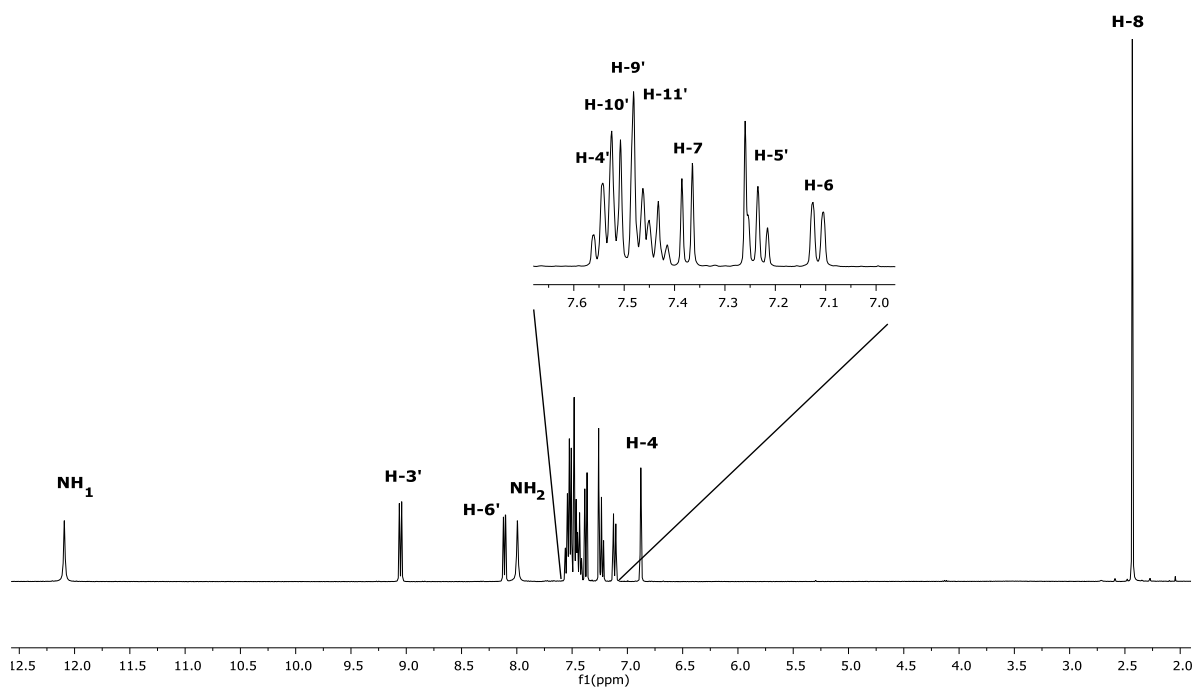
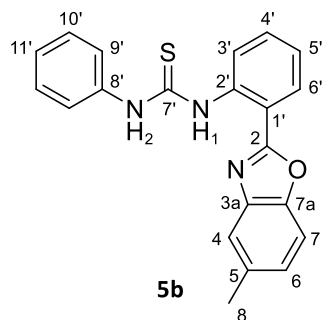
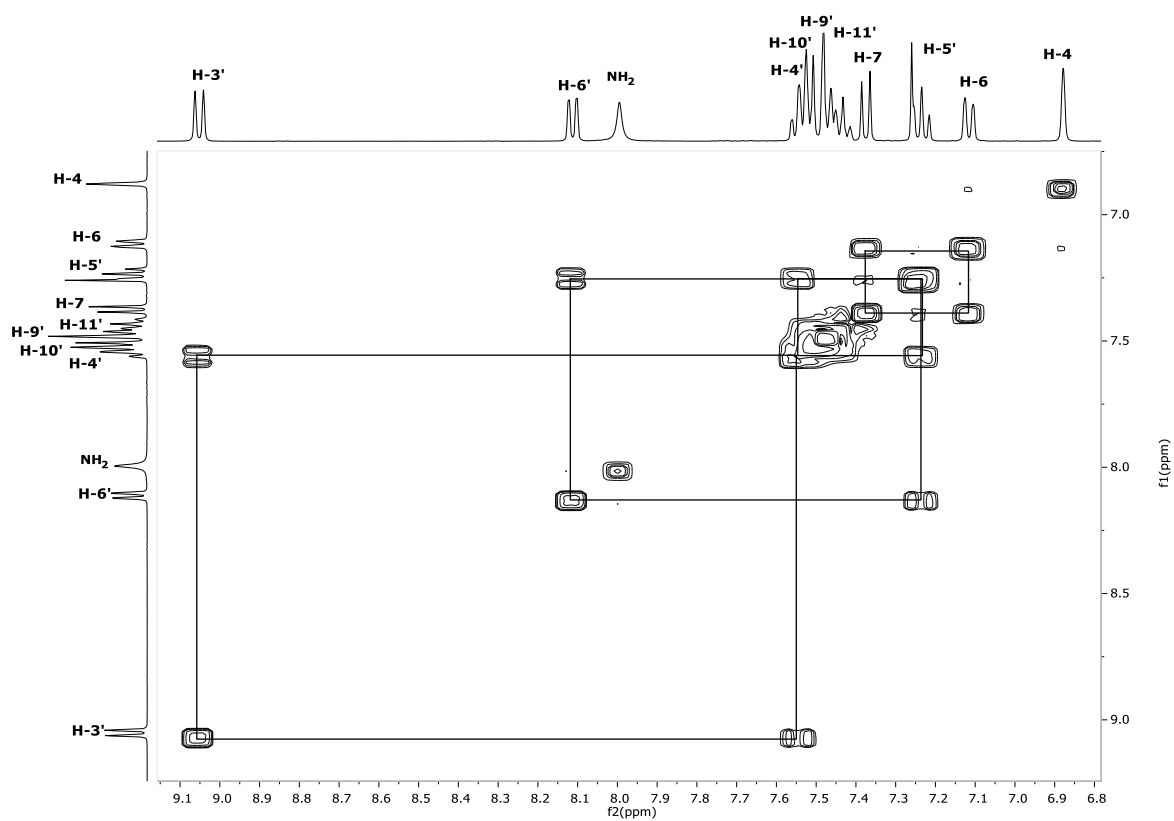
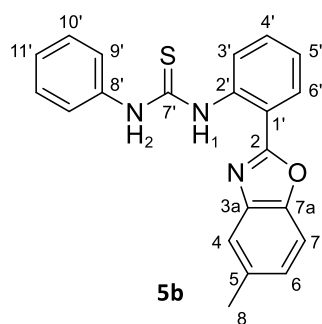


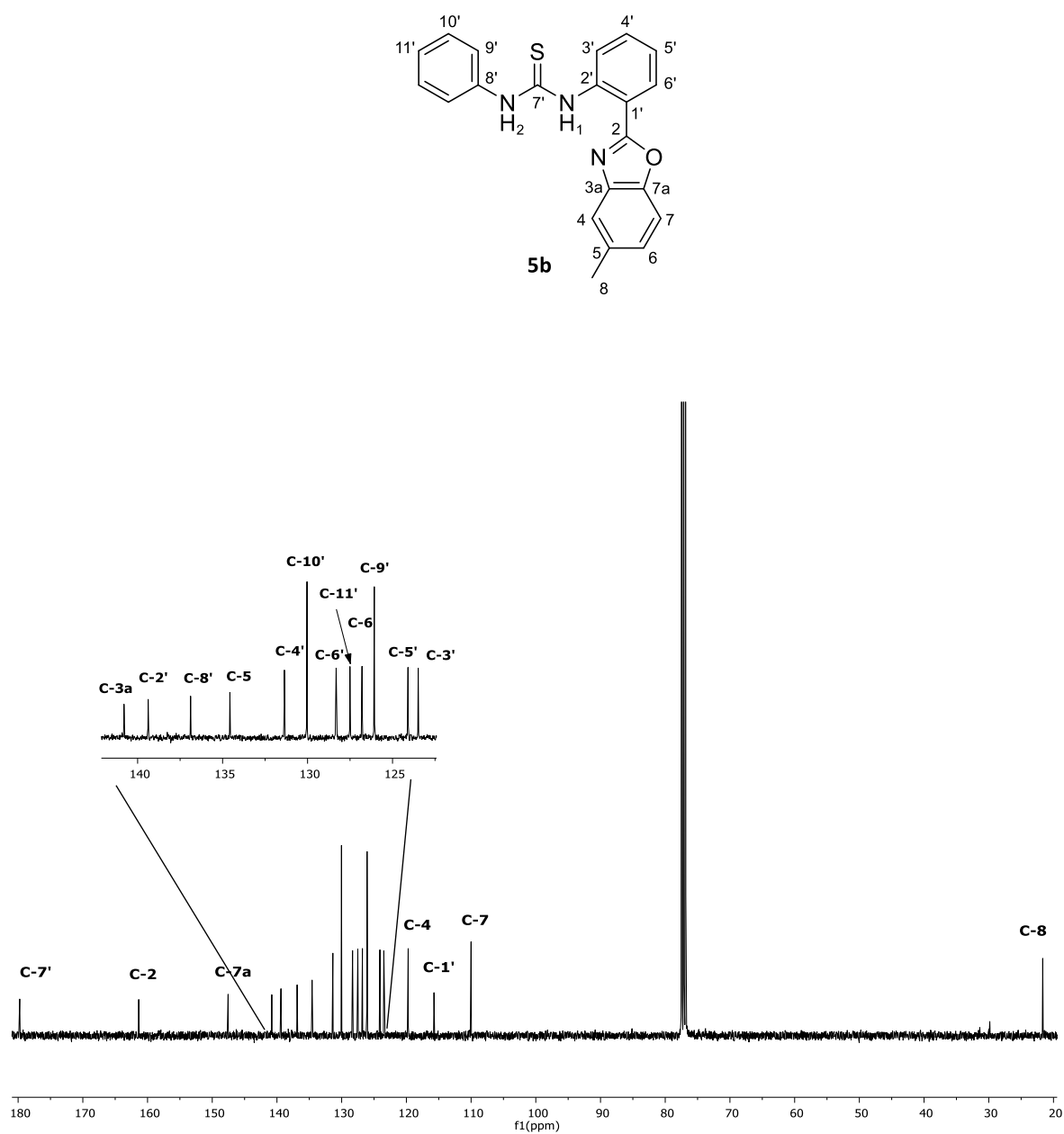
Diagrama HMBC del compuesto **5a** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.

Diagrama HSQC del compuesto **5a** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.

1-(2-(5-metilbenzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (**5a**)

Espectro de RMN de  $H^1$  (400 MHz) del compuesto **5b** en  $CDCl_3$  a 25°C.

Diagrama COSY del compuesto **5b** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **5b** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

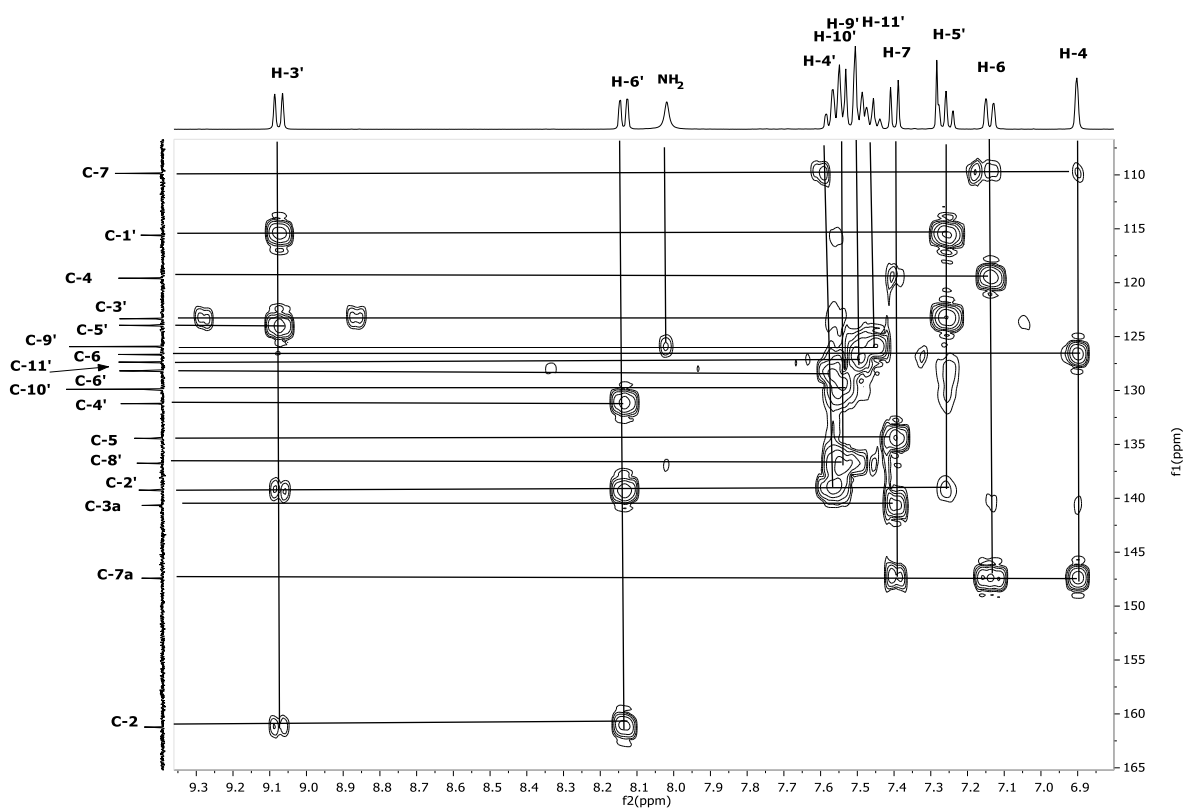
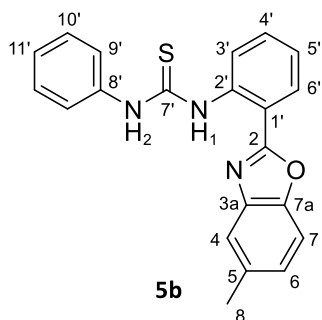


Diagrama HMBC del compuesto **5b** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

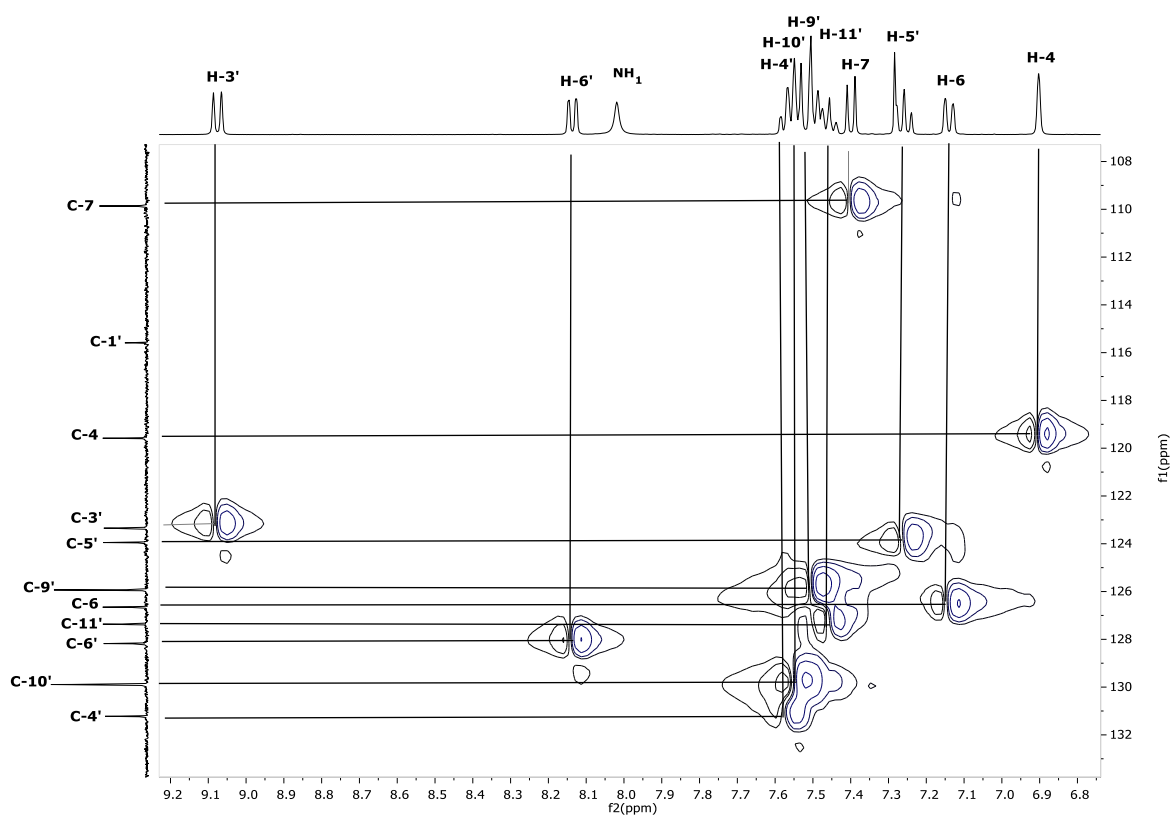
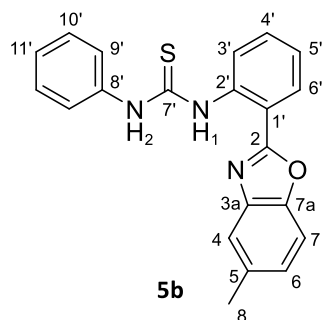
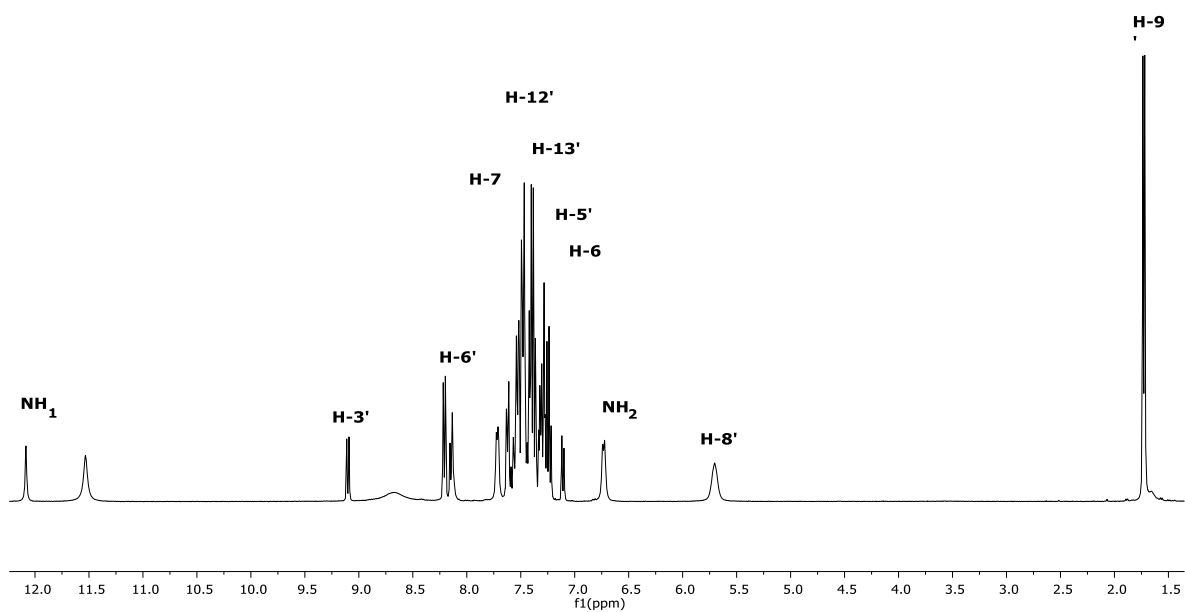
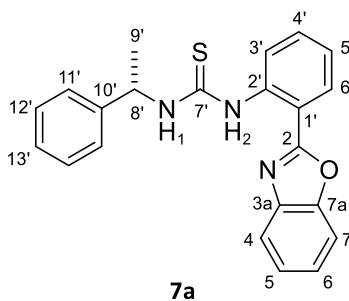
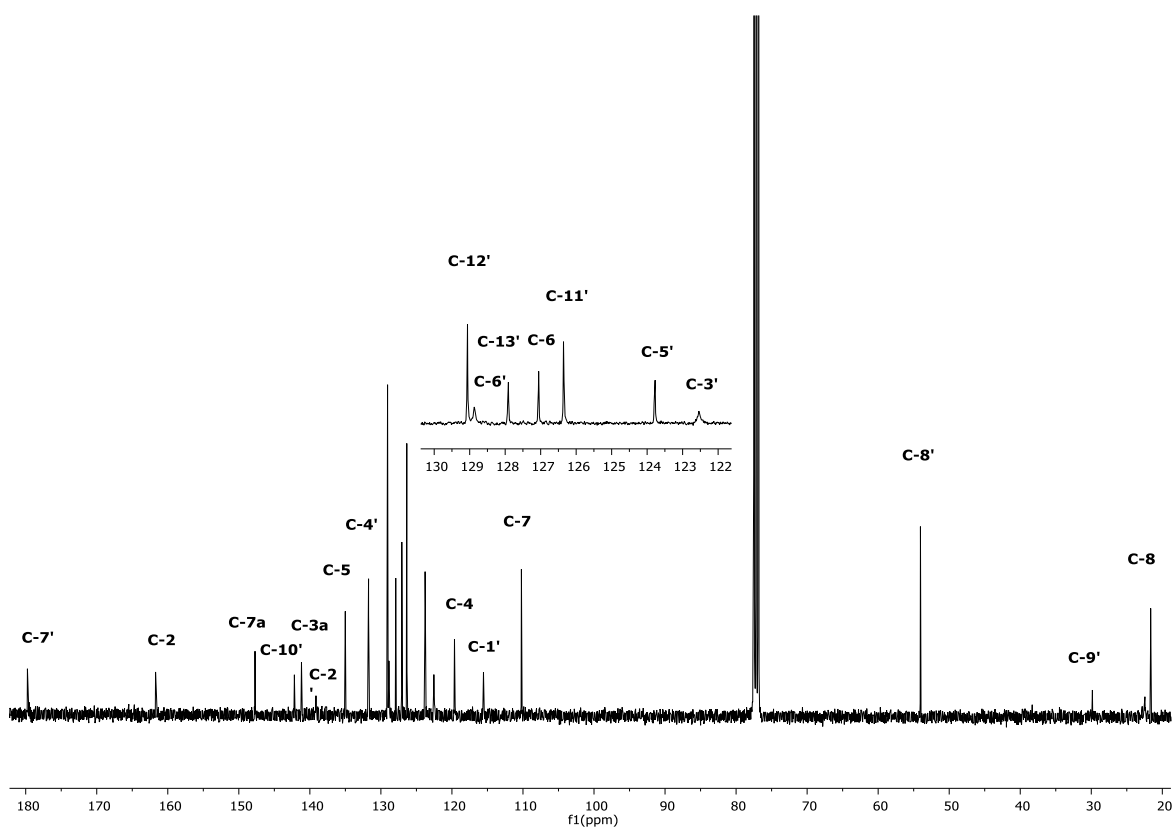
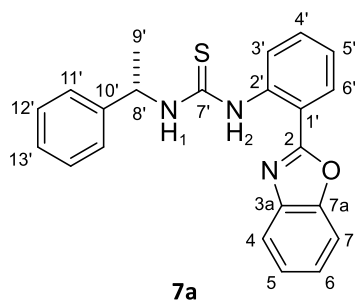


Diagrama HSQC del compuesto **5b** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

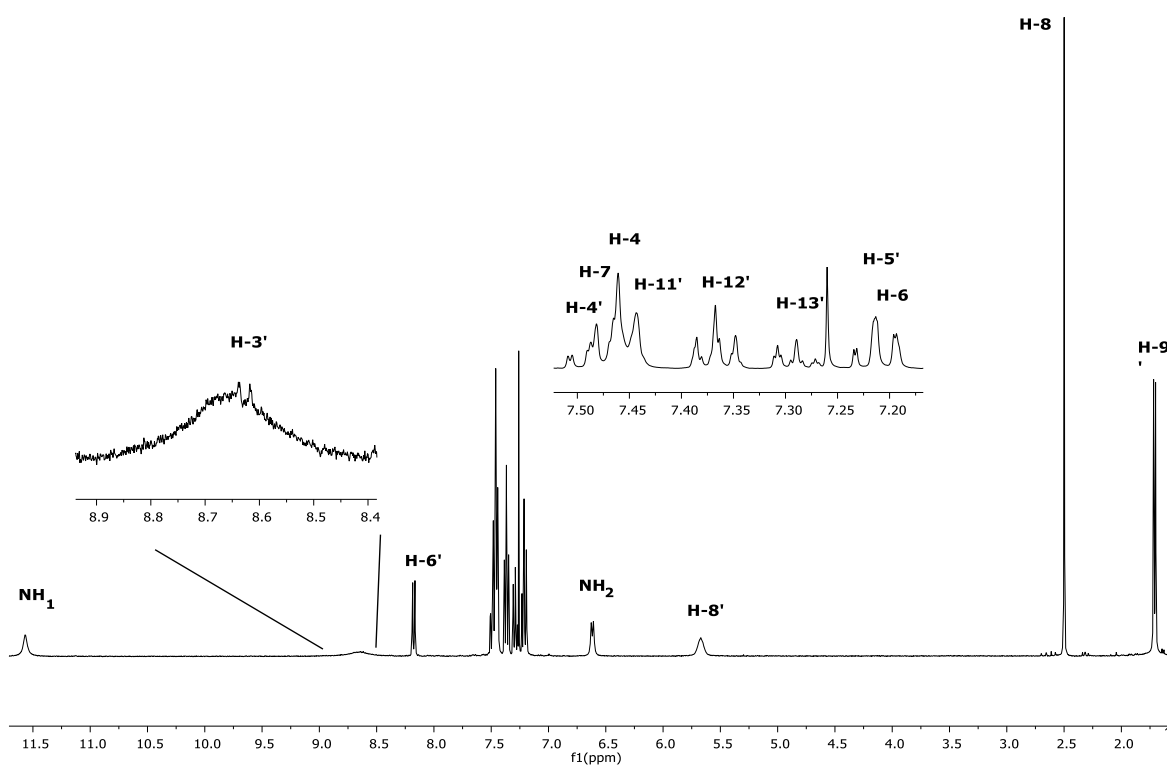
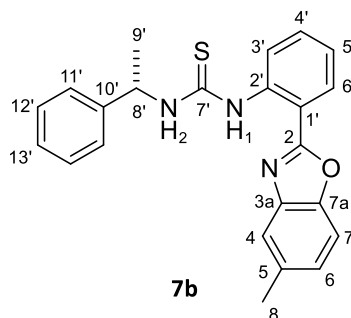
1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea (**7a**)

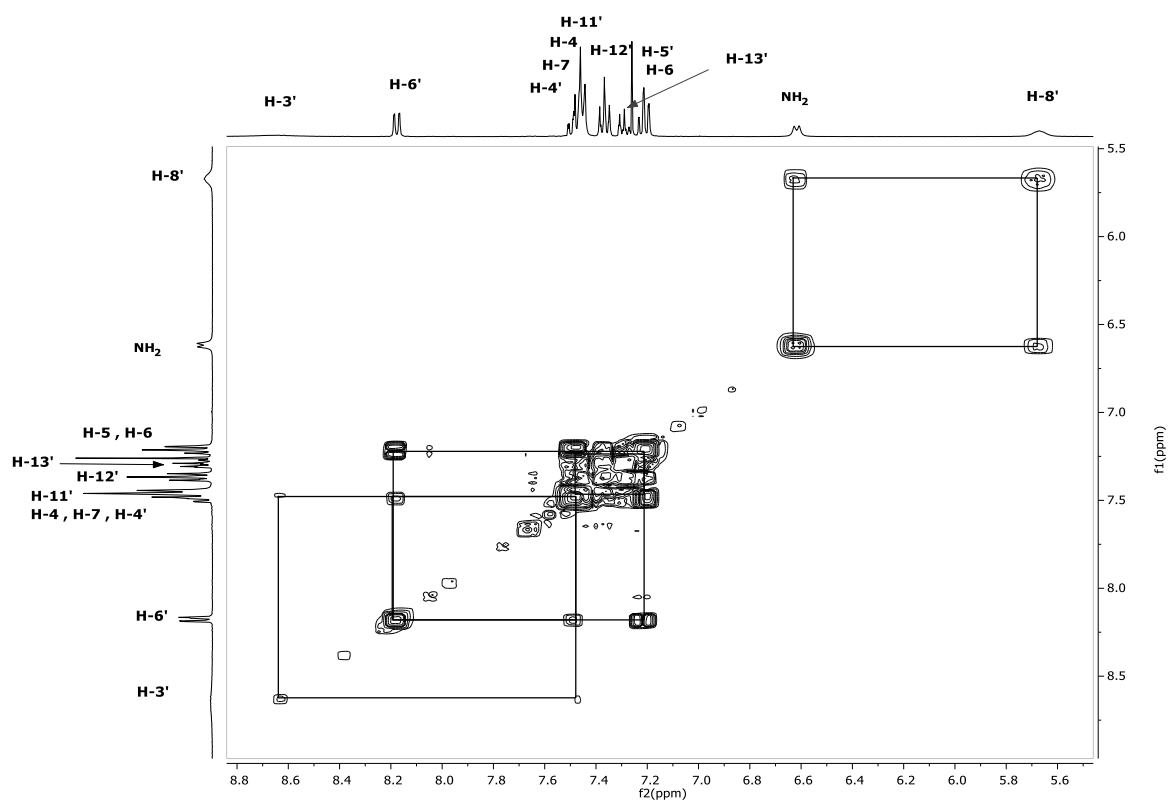
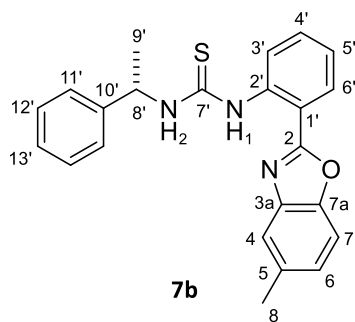
Espectro de RMN de  $H^1$  (400 MHz) del compuesto **7a** en  $CDCl_3$  a 25°C.

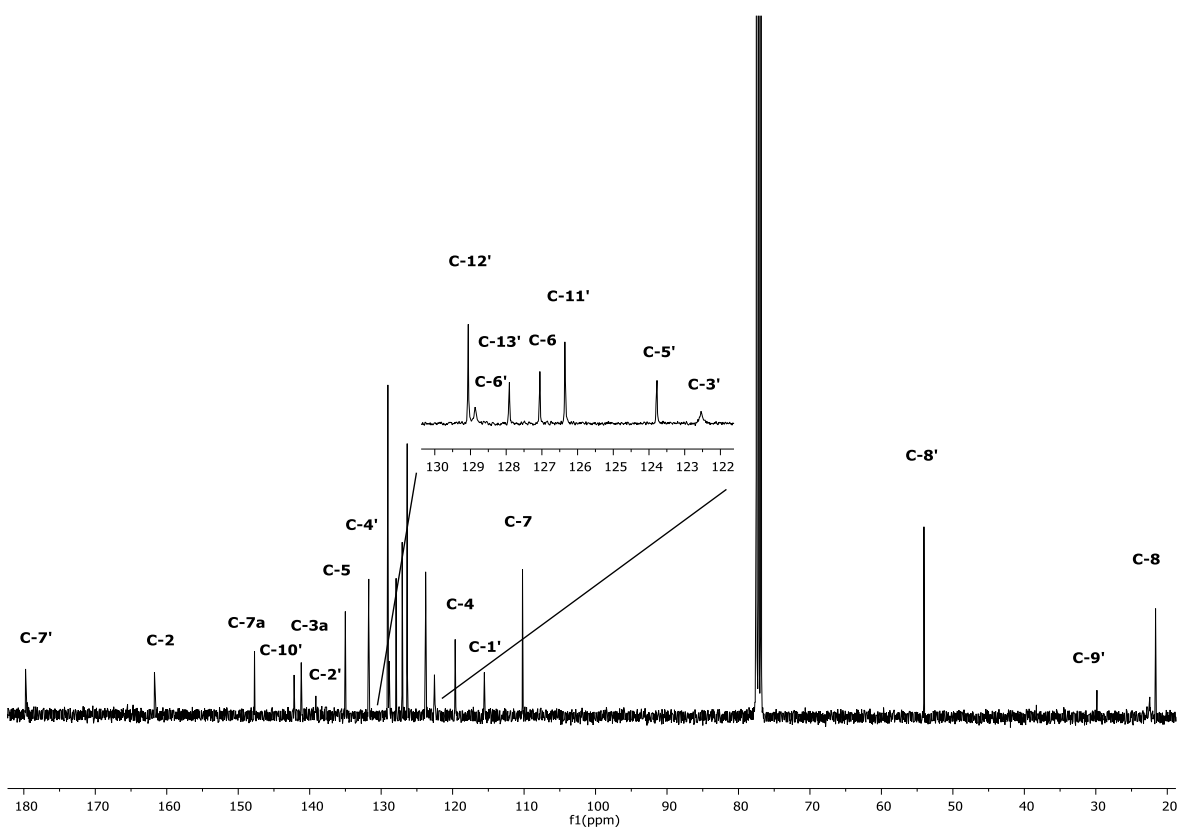
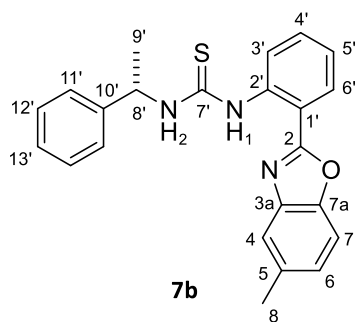




Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz) del compuesto **7a** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.

1-(2-(5-metilbenzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea (**7b**)Espectro de RMN de  $H^1$  (400 MHz) del compuesto **7b** en  $CDCl_3$  a 25°C.

Diagrama COSY del compuesto **7b** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **7b** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

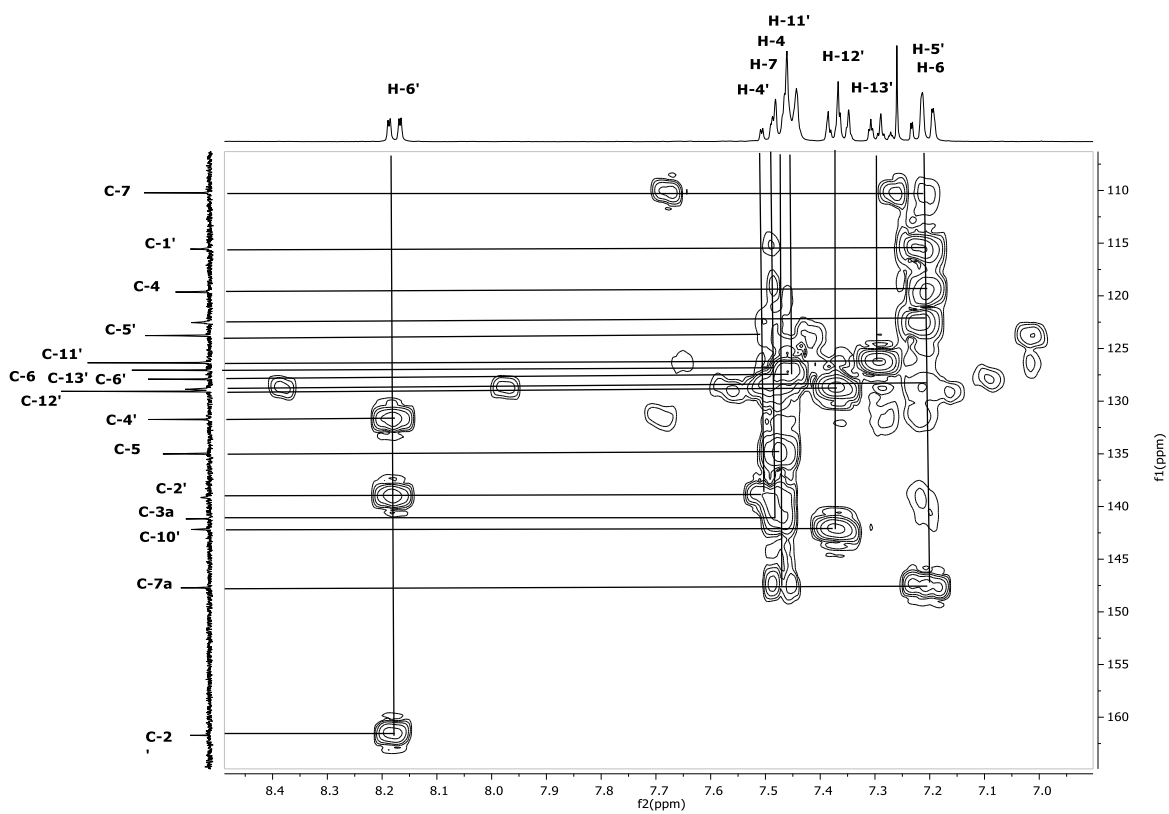
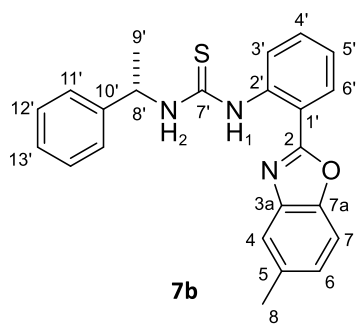


Diagrama HMBC del compuesto **7b** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.

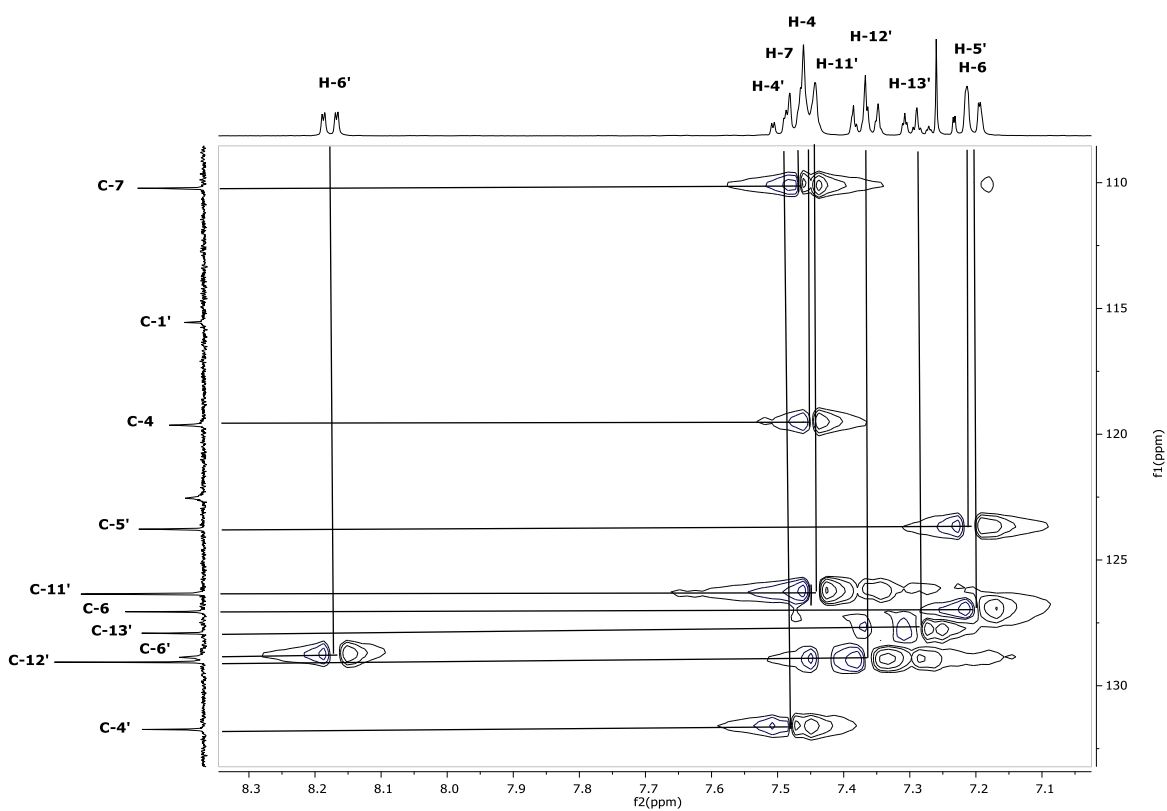
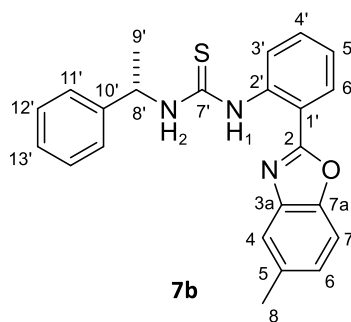
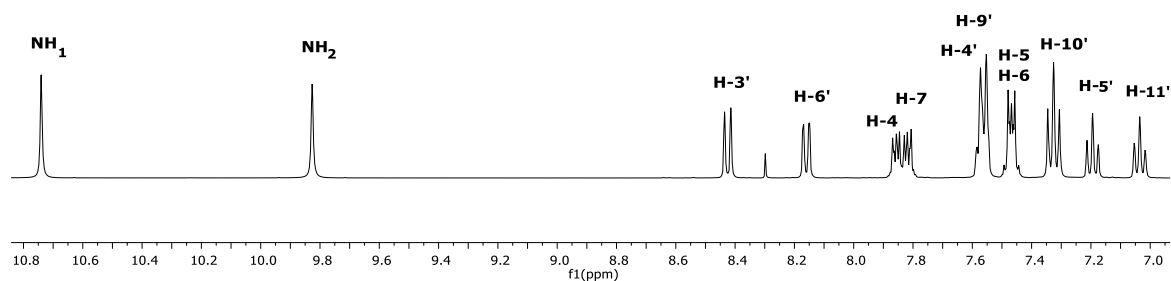
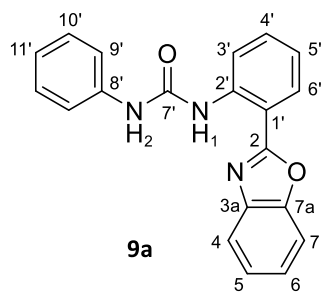
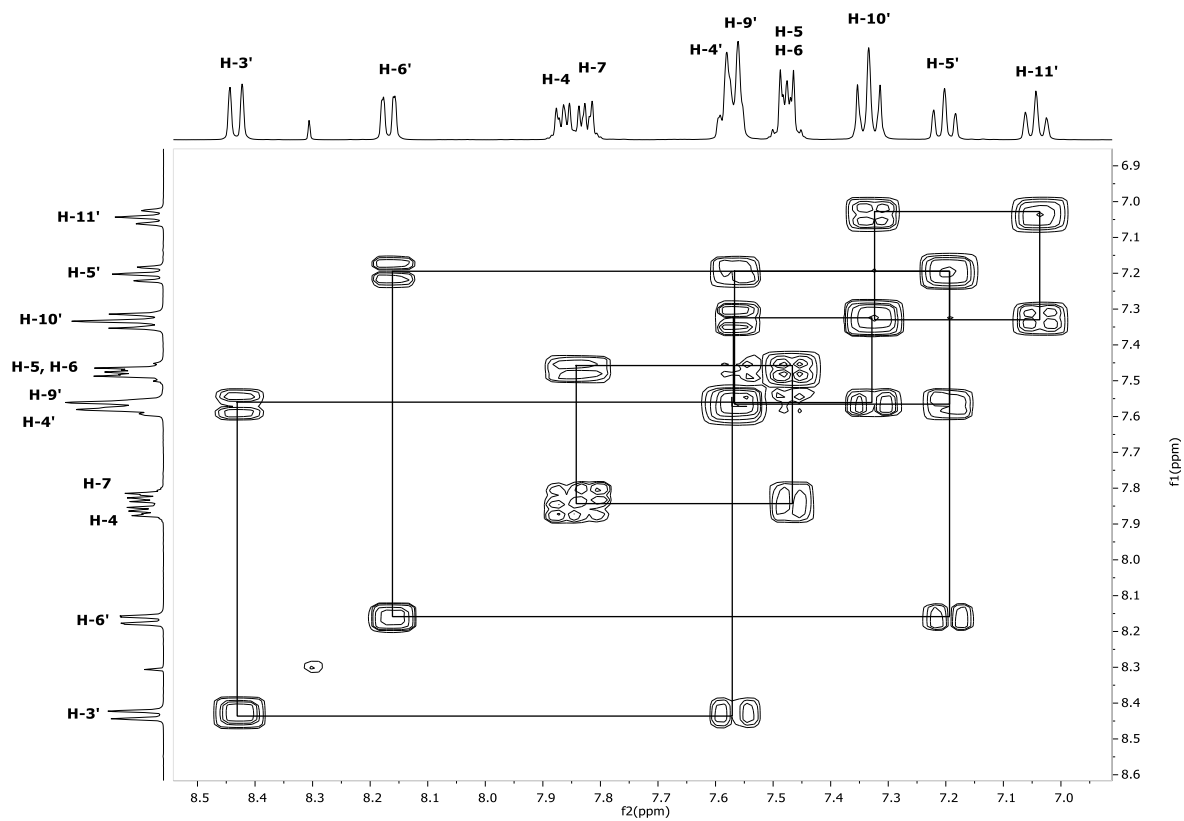
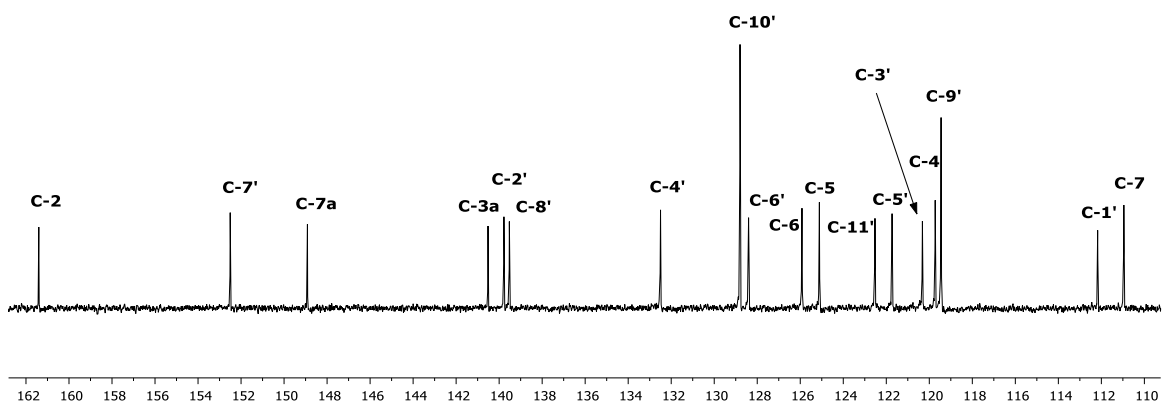
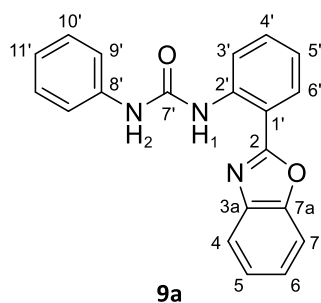


Diagrama HSQC del compuesto **7b** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

## 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (9a)

Espectro de RMN de  $H^1$  (400 MHz) del compuesto **9a** en  $DMSO-d_6$  a 25°C.Diagrama COSY del compuesto **9a** en  $DMSO-d_6$  a 25°C.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **9a** en DMSO- $d_6$  a 25°C.

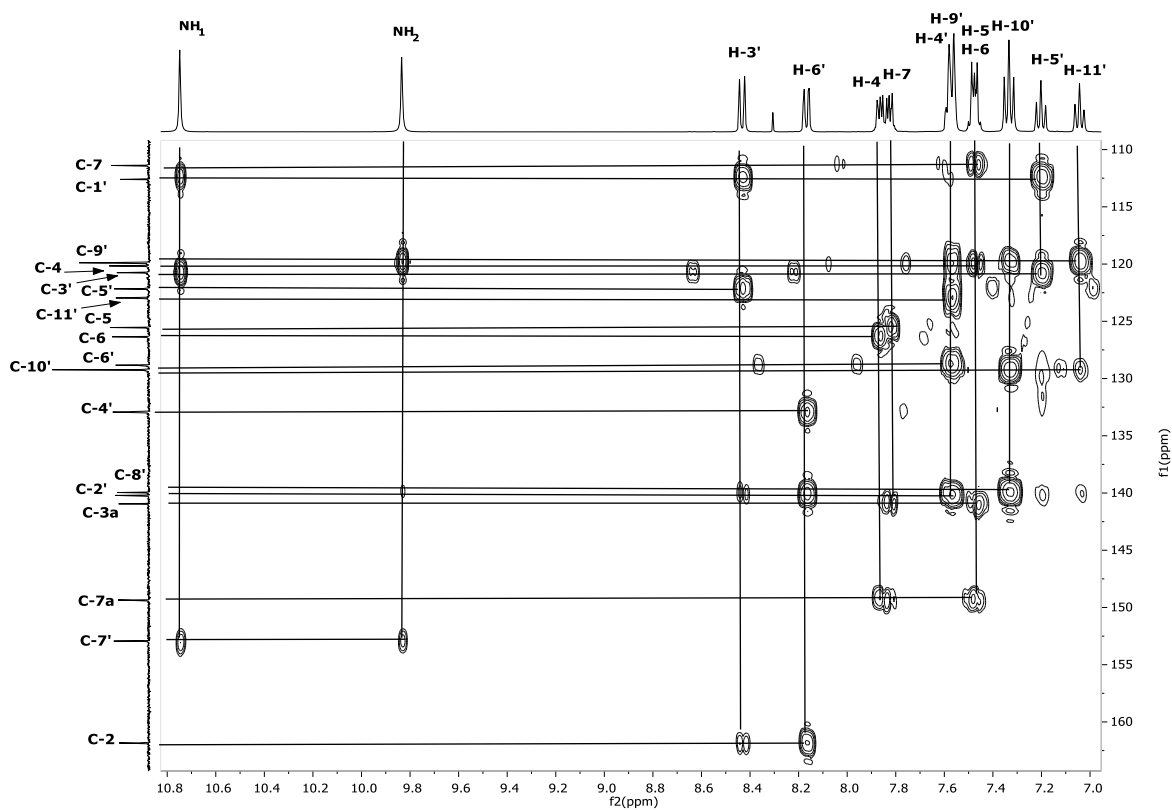


Diagrama HMBC del compuesto **9a** en DMSO- $d_6$  a 25°C.



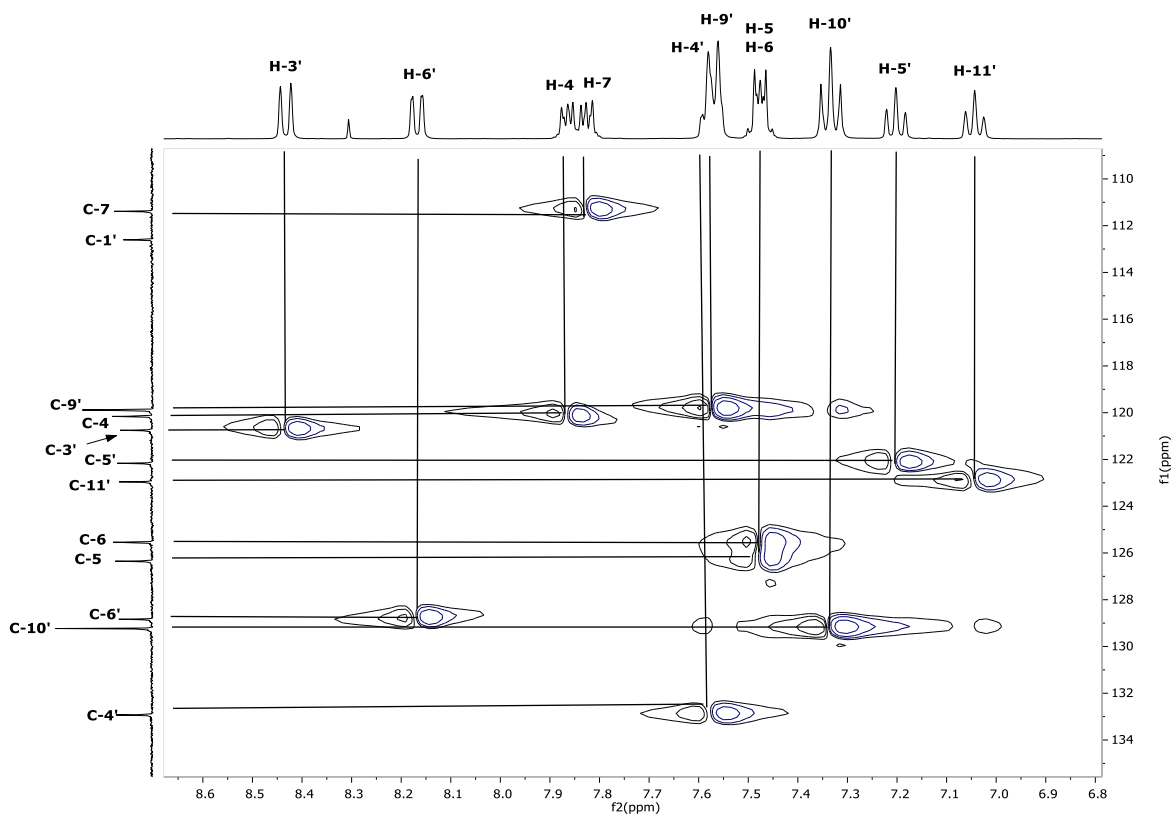
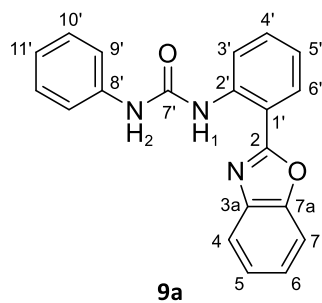
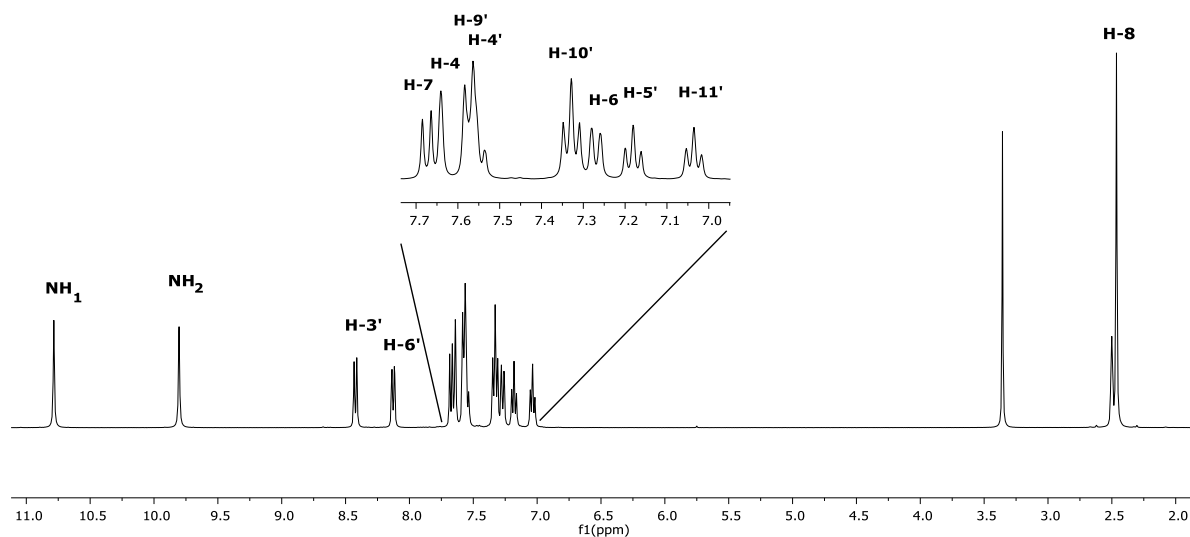
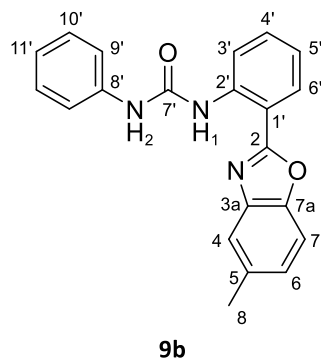
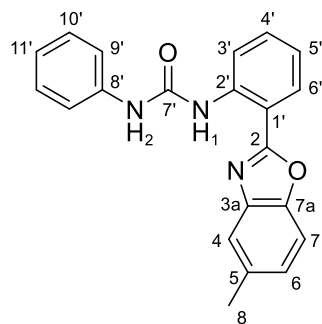


Diagrama HSQC del compuesto **9a** en DMSO- $d_6$  a 25°C.

1-(2-(5-metilbenzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (**9b**)

Espectro de RMN de  $\text{H}^1$  (400 MHz) del compuesto **9b** en  $\text{DMSO}-d_6$  a  $25^\circ\text{C}$ .



9b

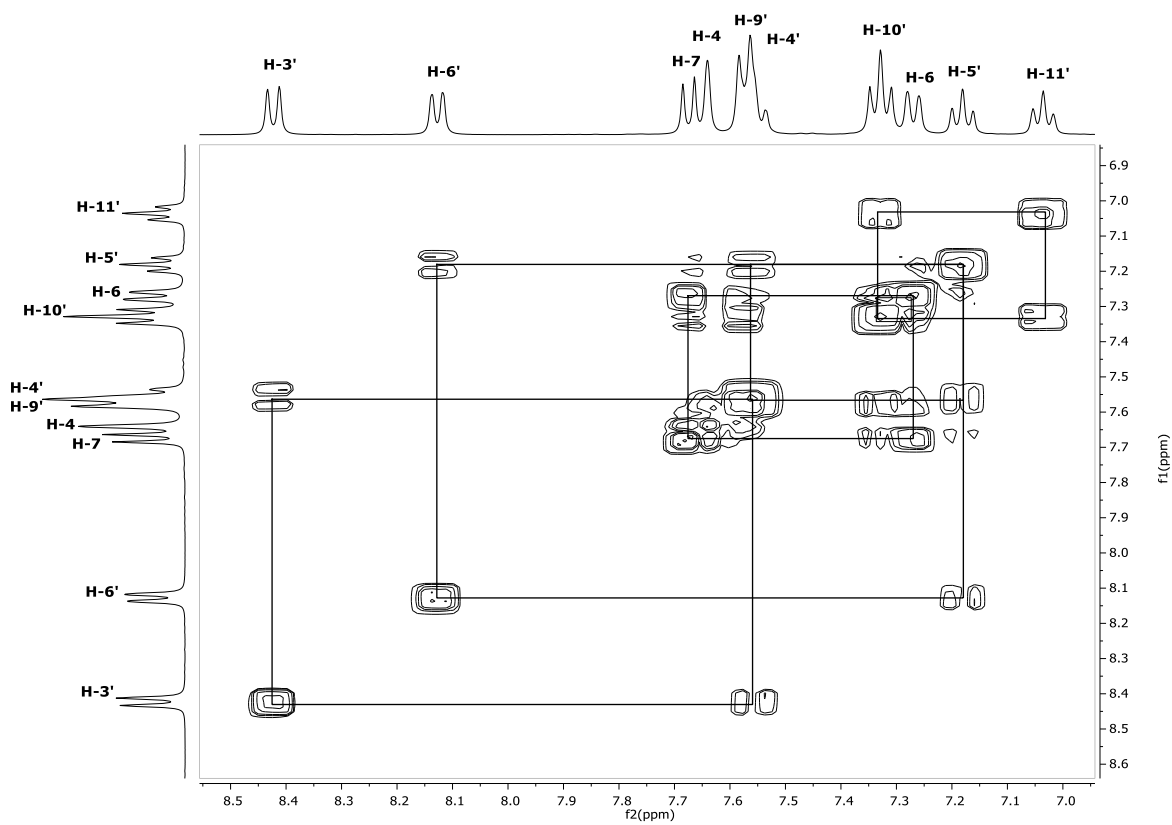
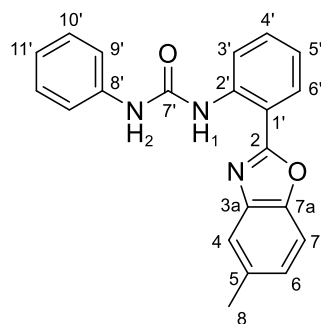
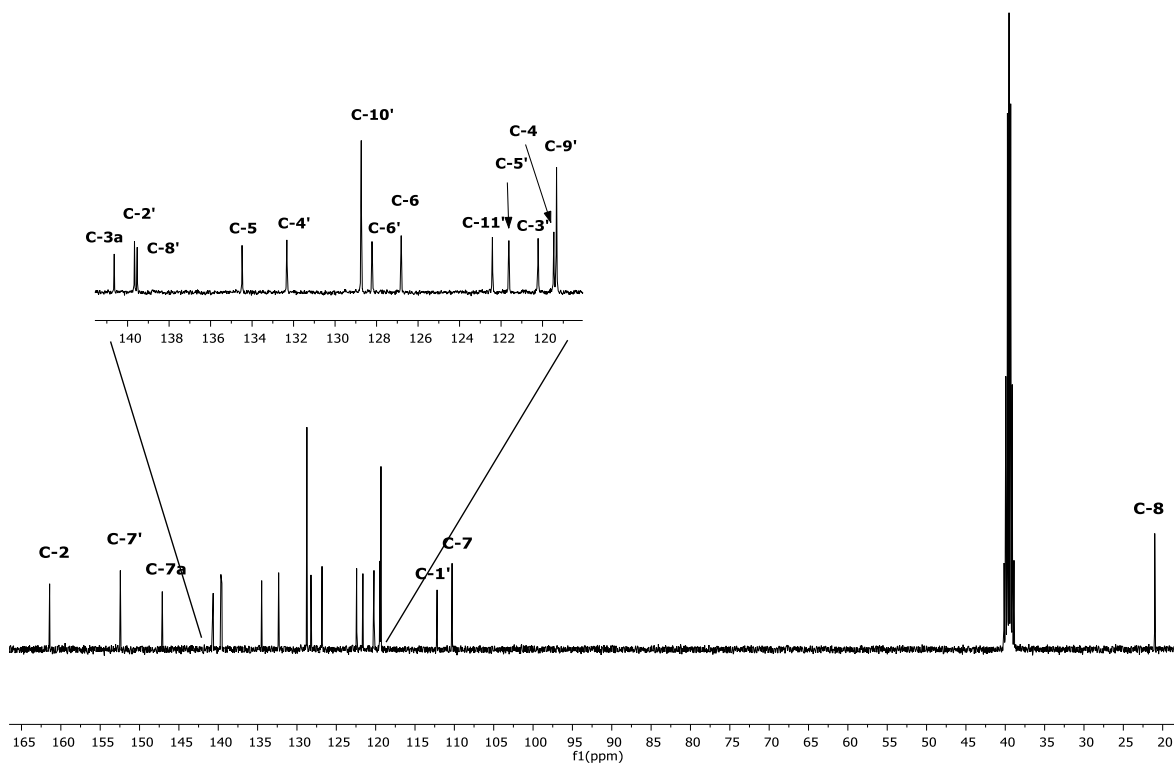


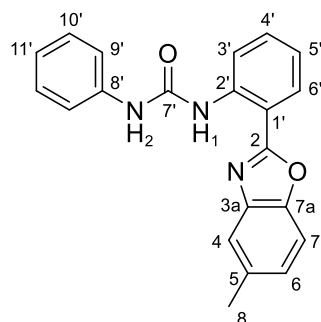
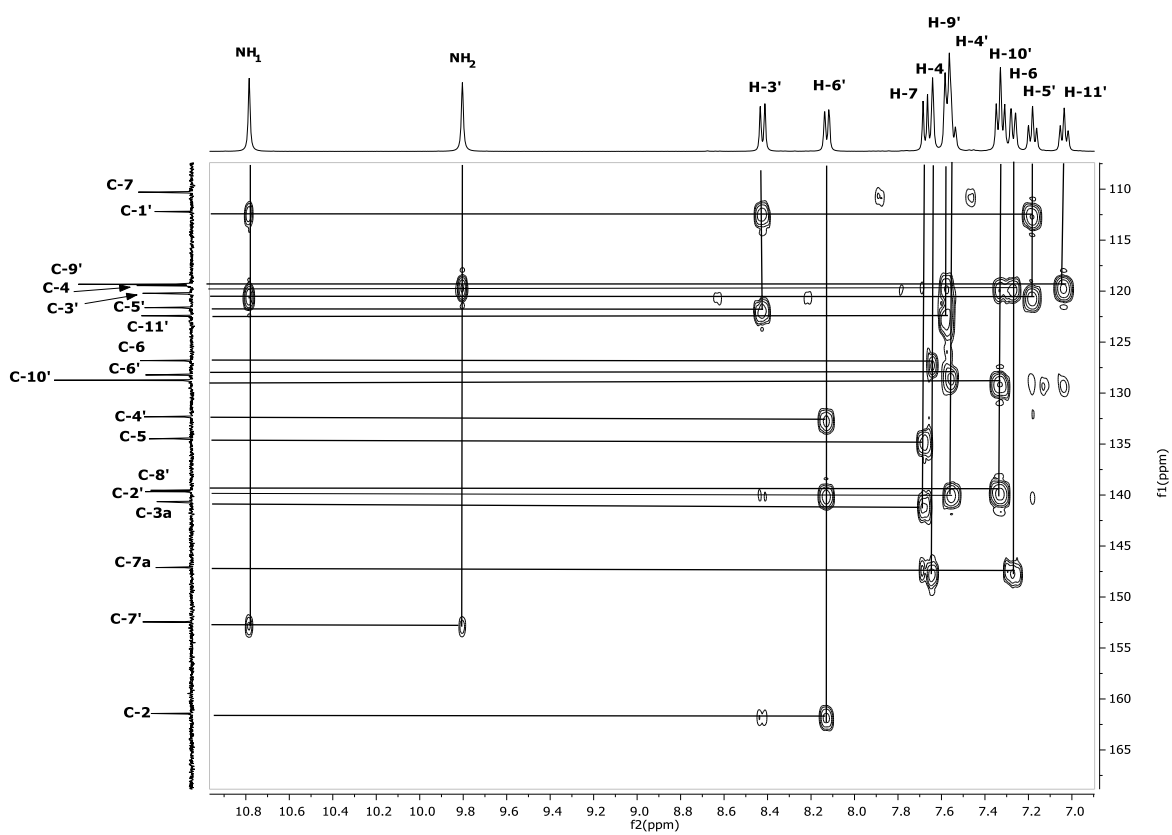
Diagrama COSY del compuesto **9b** en DMSO- $d_6$  a 25°C.



**9b**



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **9b** en  $\text{DMSO-}d_6$  a  $25^\circ\text{C}$ .

**9b**Diagrama HMBC del compuesto **9b** en DMSO- $d_6$  a 25°C.

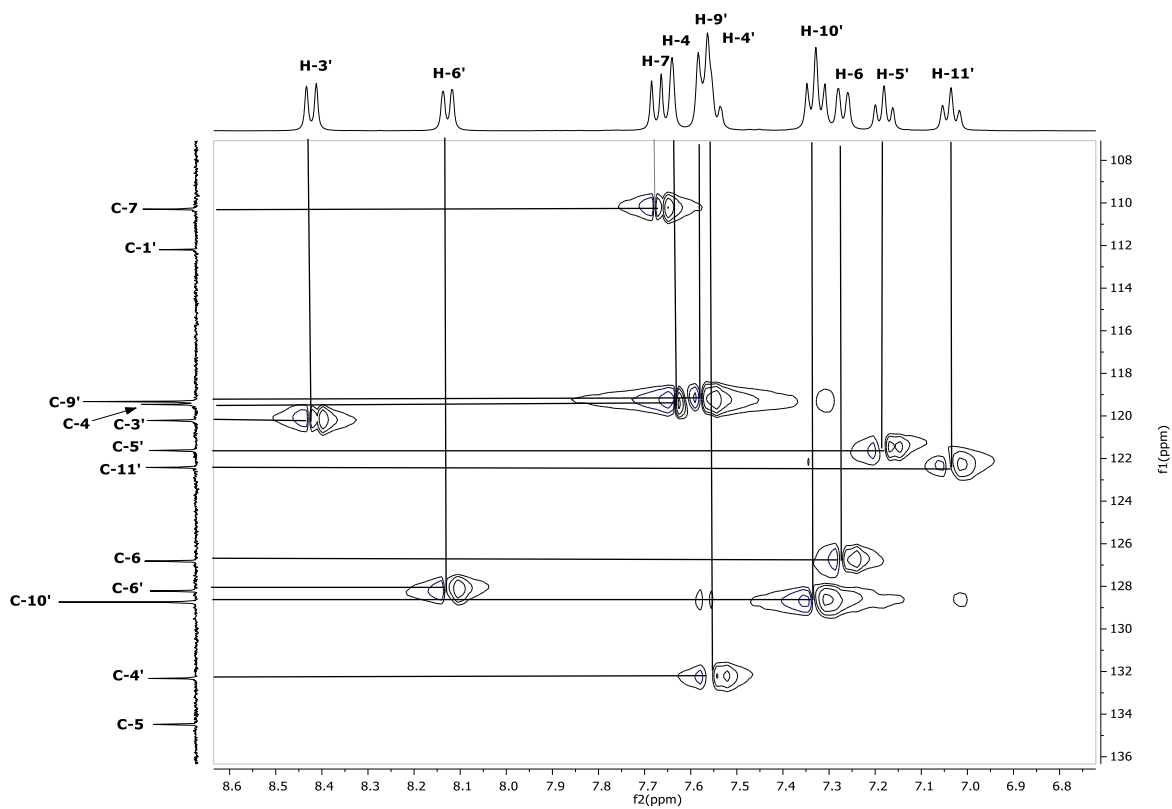
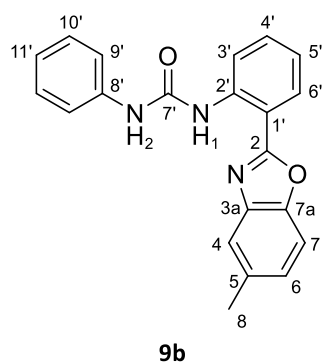
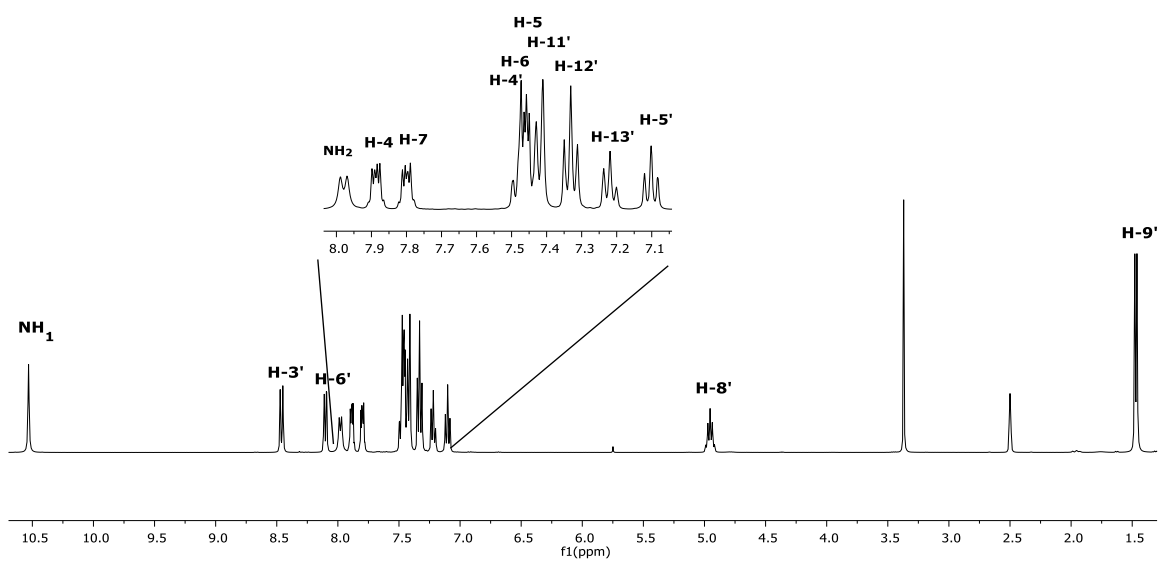
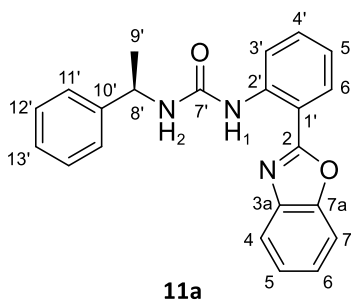


Diagrama HSQC del compuesto **9b** en DMSO- $d_6$  a 25°C.

1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)urea (**11a**)

Espectro de RMN de H<sup>1</sup> (400 MHz) del compuesto **11a** en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 25°C.

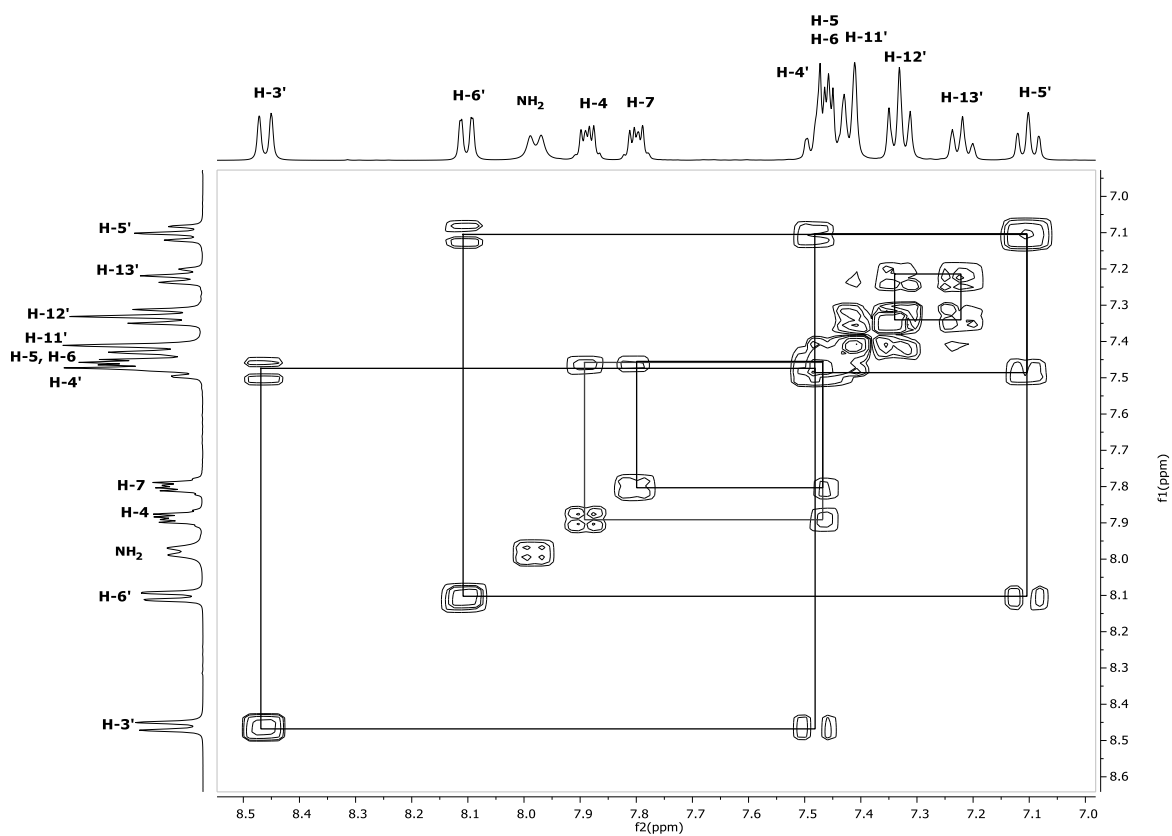
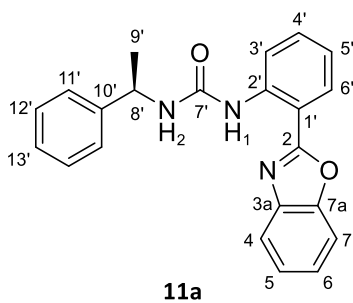
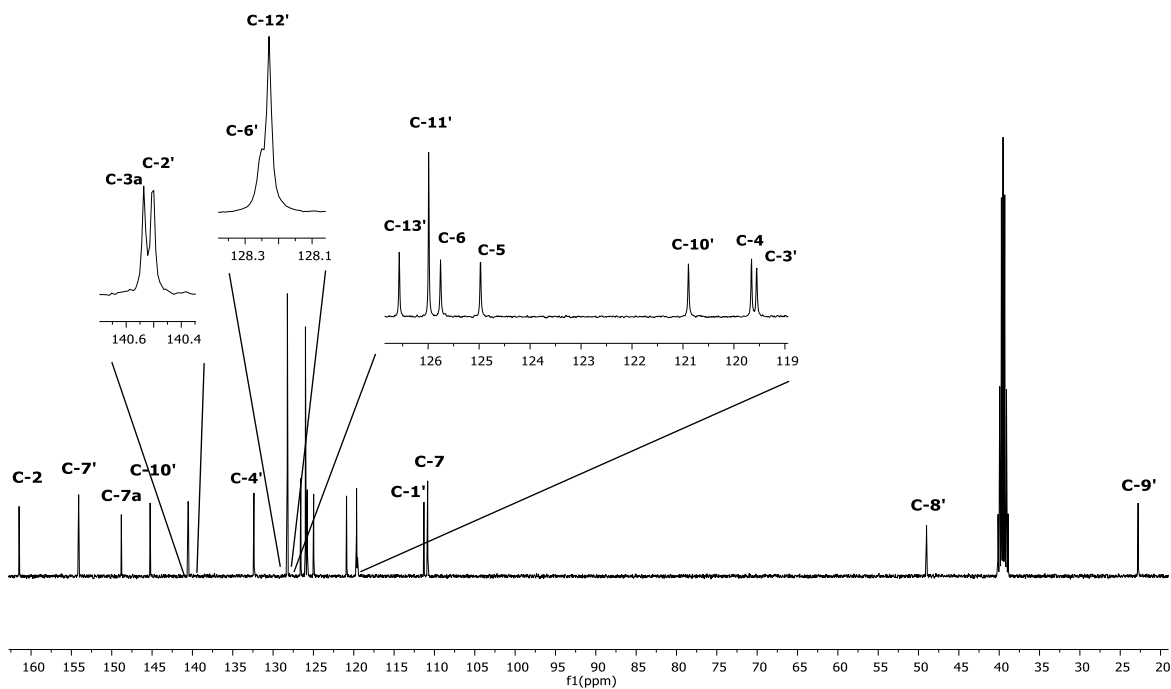
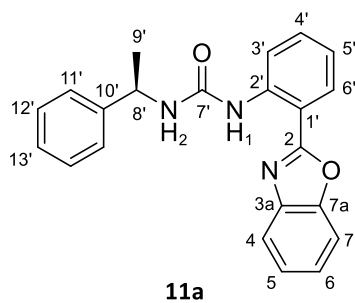


Diagrama COSY del compuesto **11a** en DMSO- $d_6$  a 25°C.





Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **11a** en  $\text{DMSO-}d_6$  a  $25^\circ\text{C}$ .

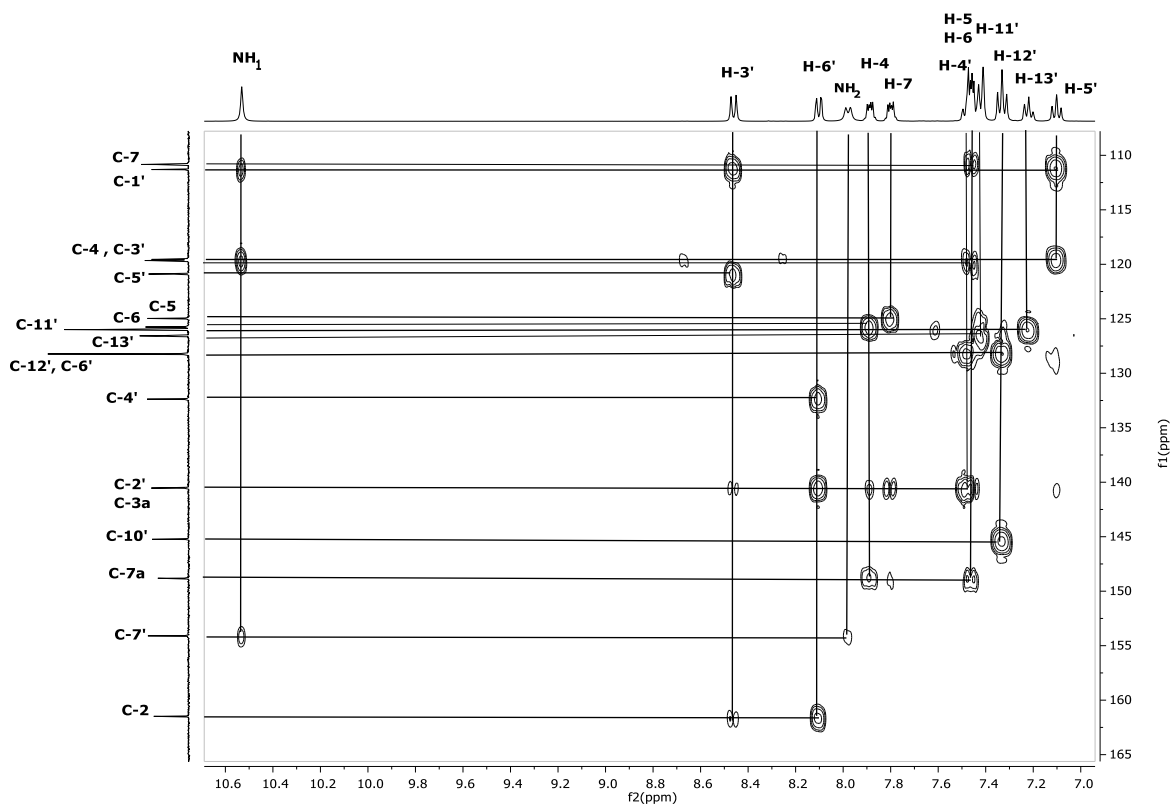
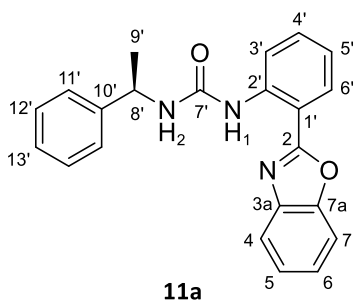


Diagrama HMBC del compuesto **11a** en DMSO- $d_6$  a 25°C.

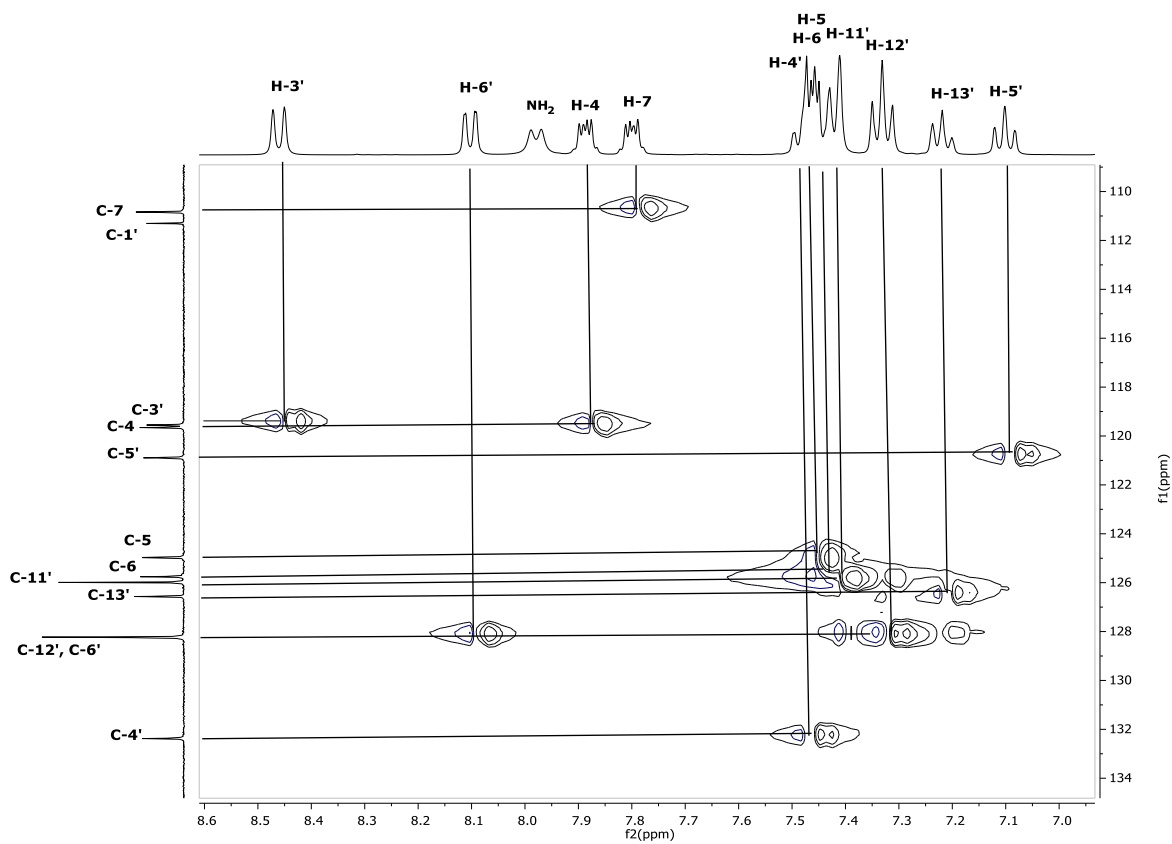
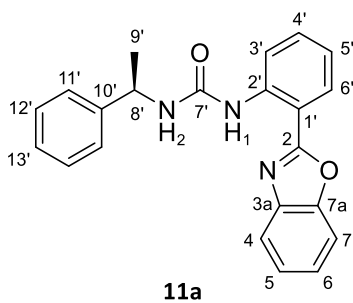
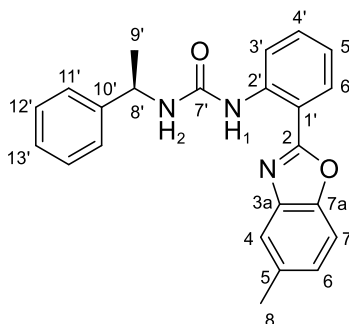
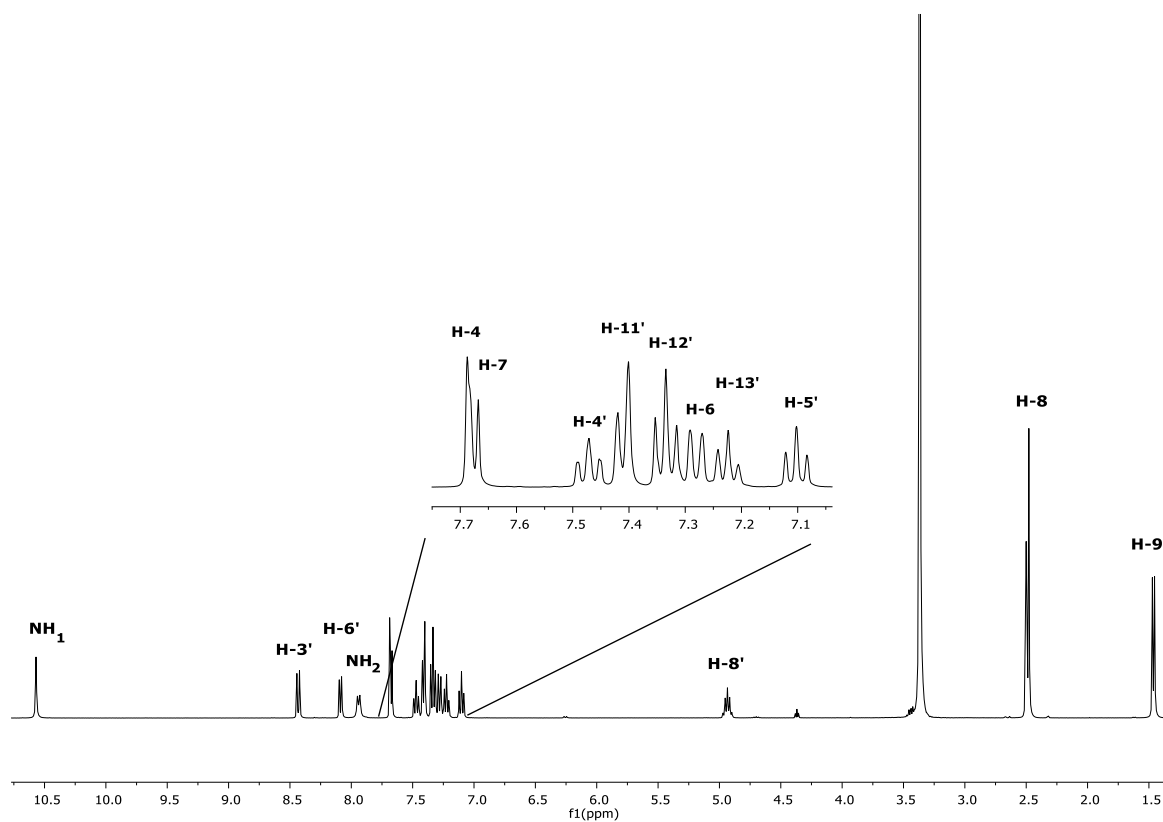


Diagrama HSQC del compuesto **11a** en DMSO- $d_6$  a 25°C.

1-(2-(5-metilbenzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)urea (**11b**)**11b**

Espectro de RMN de  $H^1$  (400 MHz) del compuesto **11b** en  $DMSO-d_6$  a 25°C.

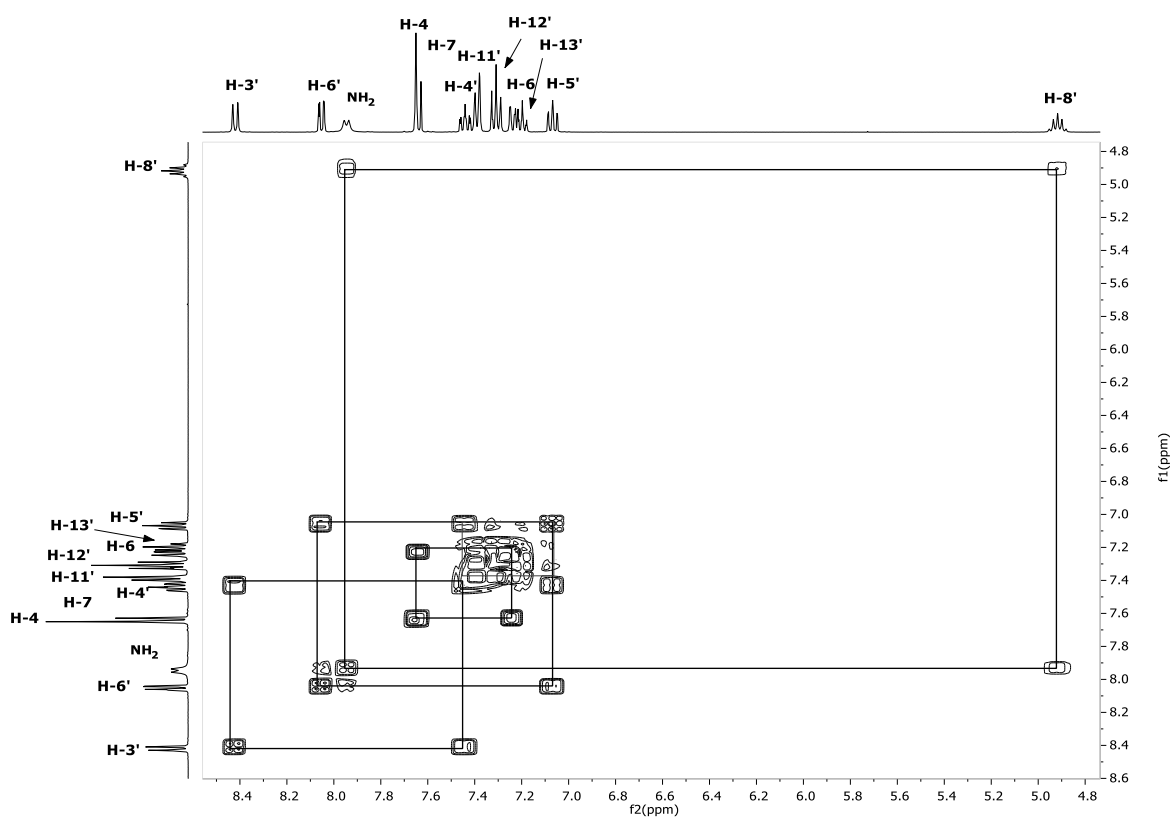
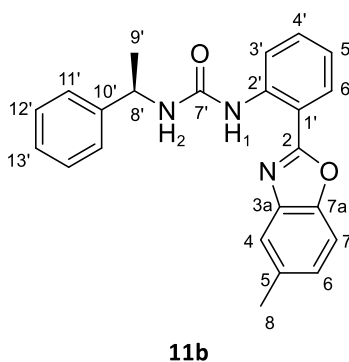
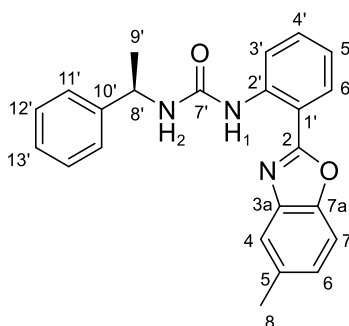
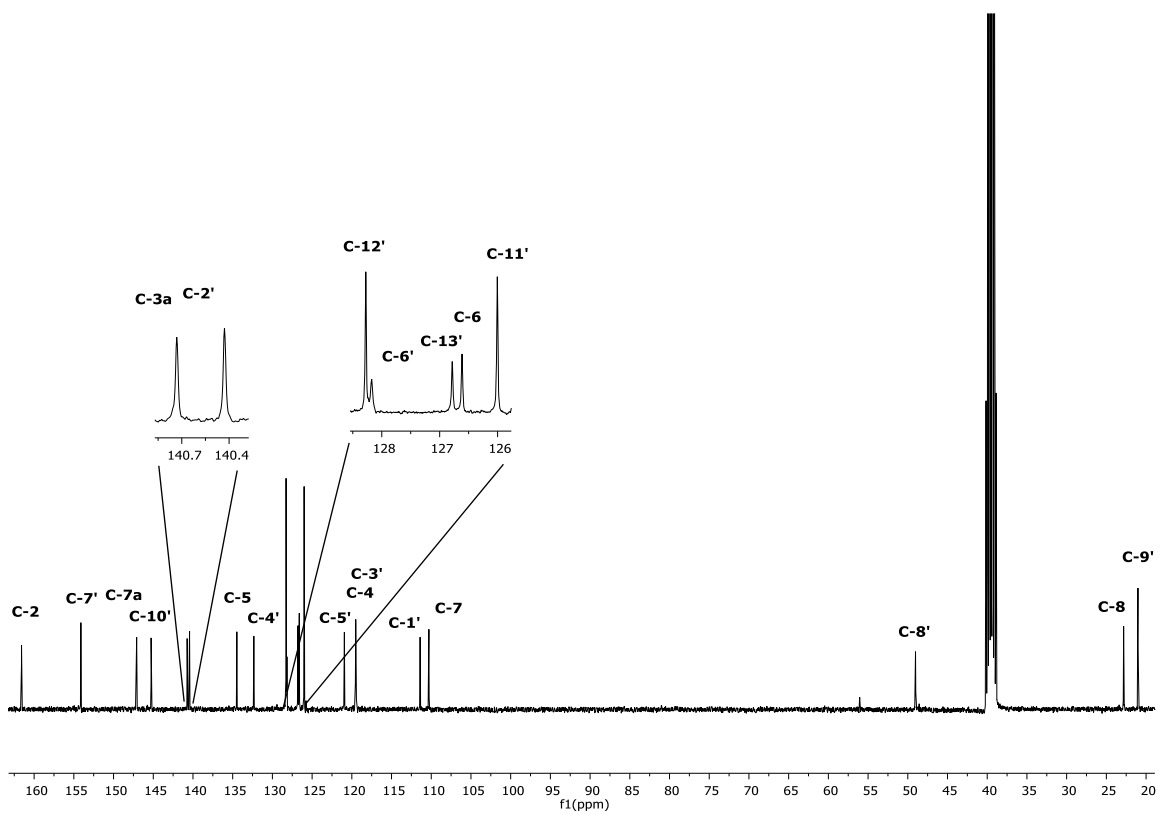


Diagrama COSY del compuesto **11b** en DMSO- $d_6$  a 25°C.

**11b**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **11b** en  $\text{DMSO-}d_6$  a  $25^\circ\text{C}$ .

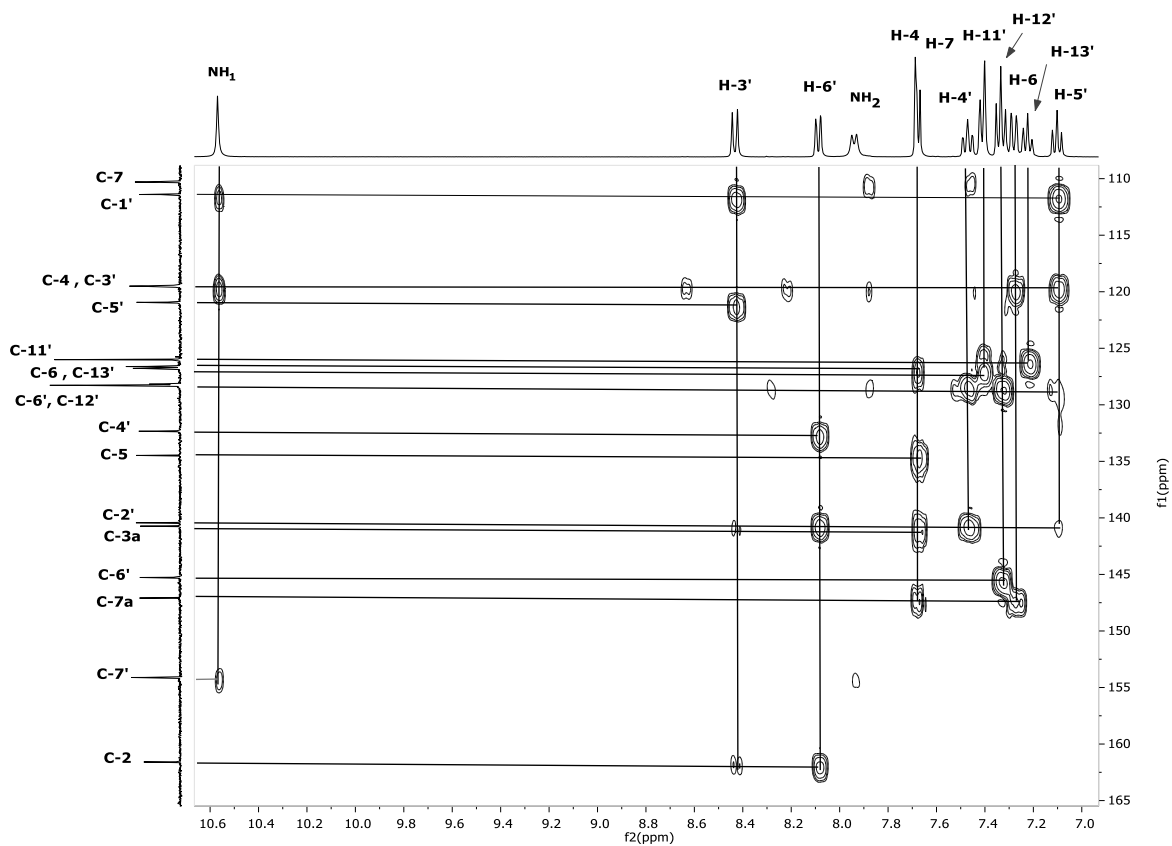
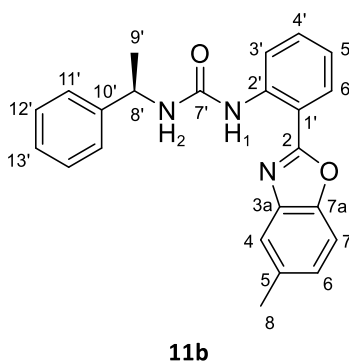
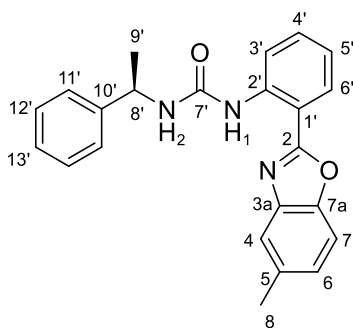


Diagrama HMBC del compuesto **11b** en DMSO- $d_6$  a 25°C.



**11b**

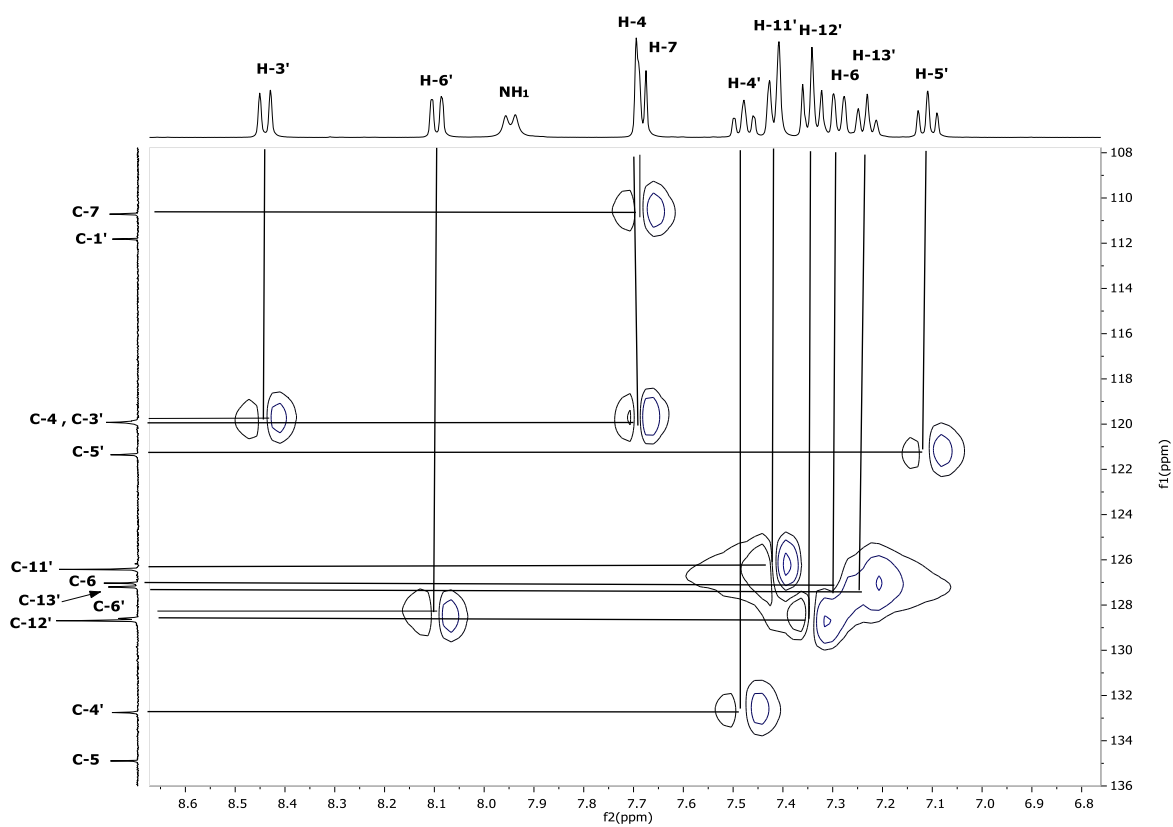
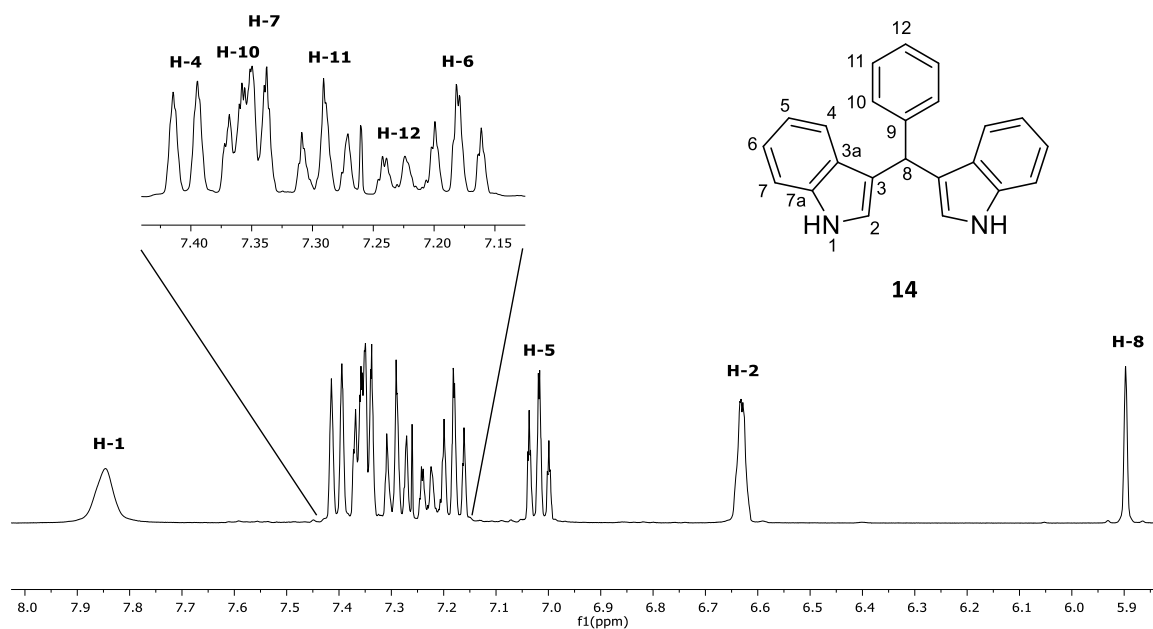
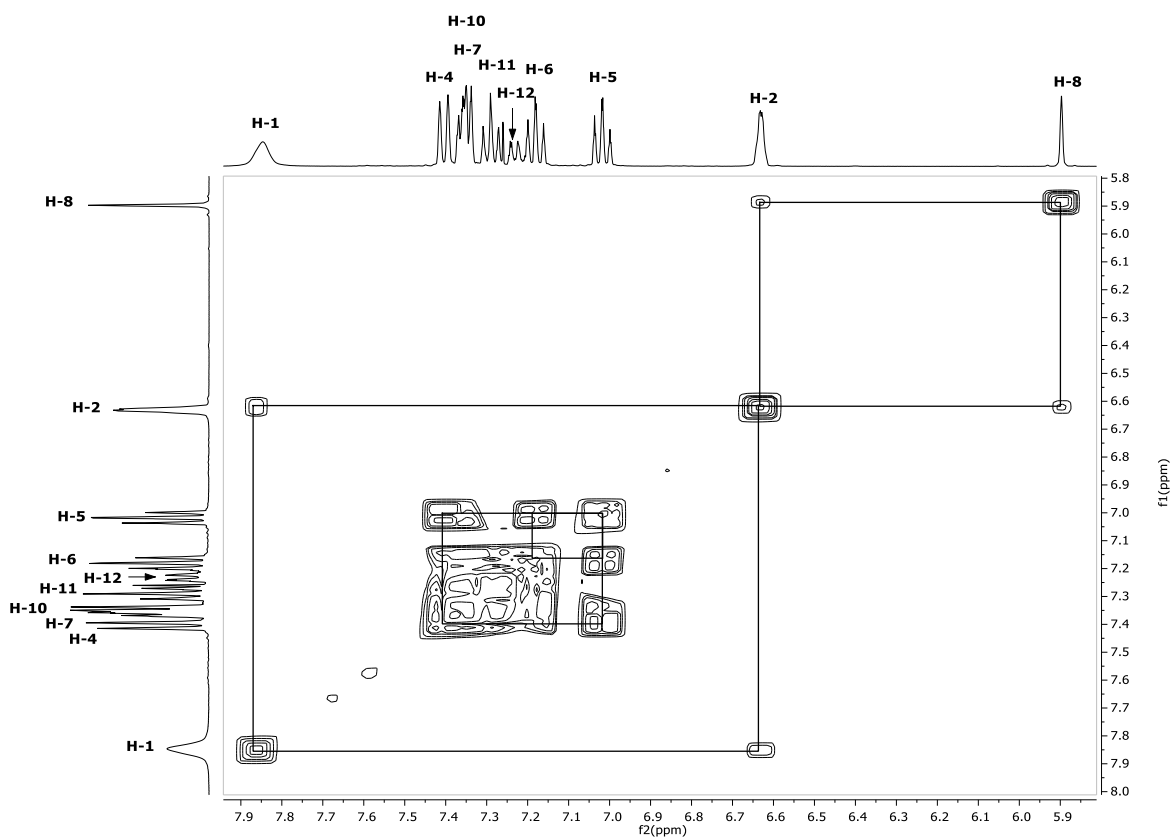
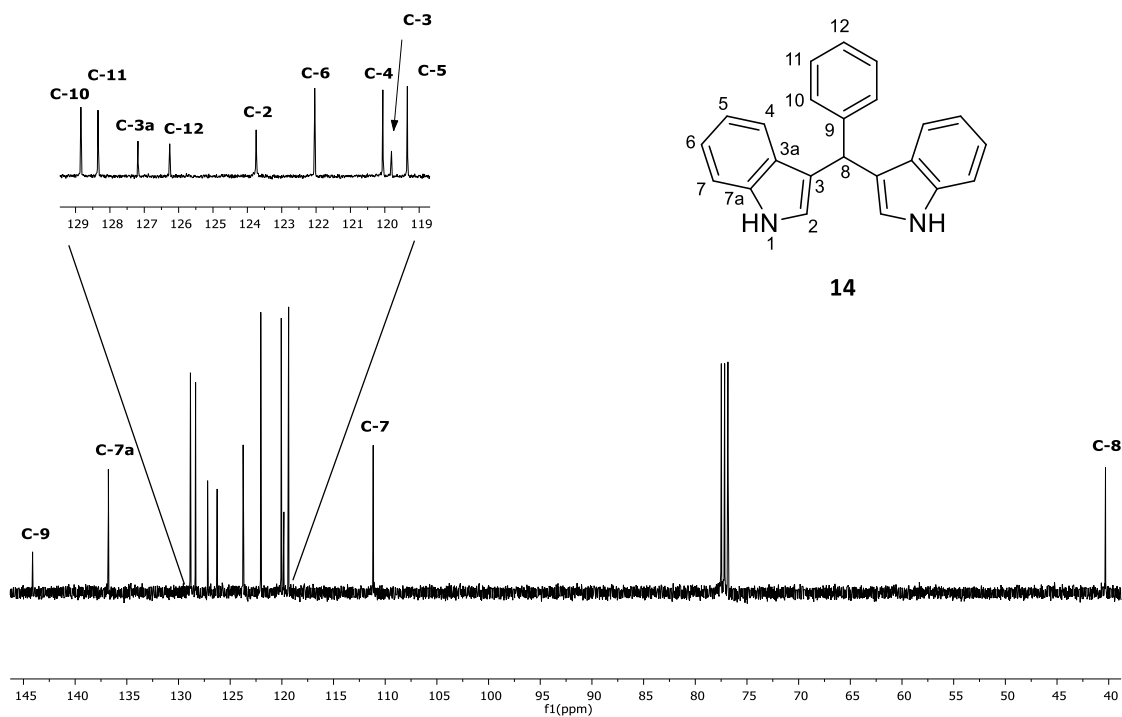


Diagrama HSQC del compuesto **11b** en DMSO- $d_6$  a 25°C.



3,3'-bis(indolil)fenilmetano (**14**)Espectro de RMN de  $\text{H}^1$  (400 MHz) del compuesto **14** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.Diagrama COSY del compuesto **14** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **14** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

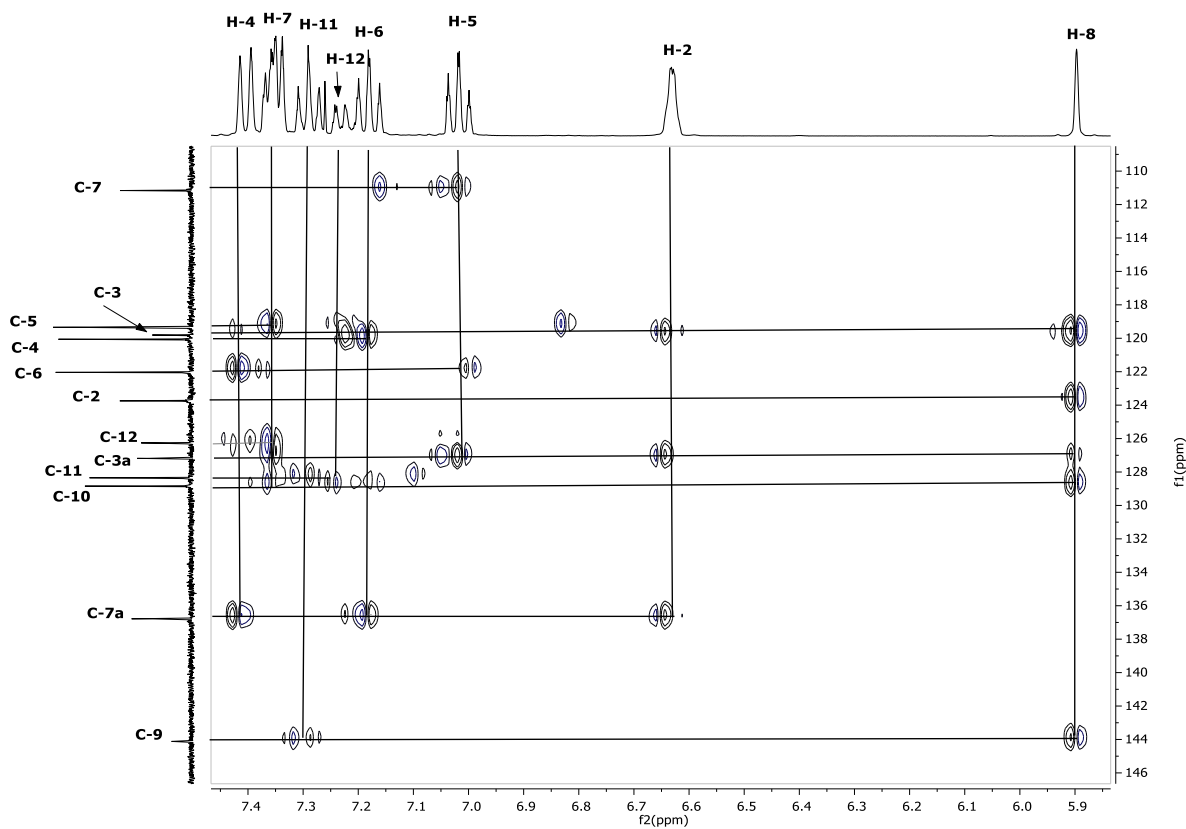
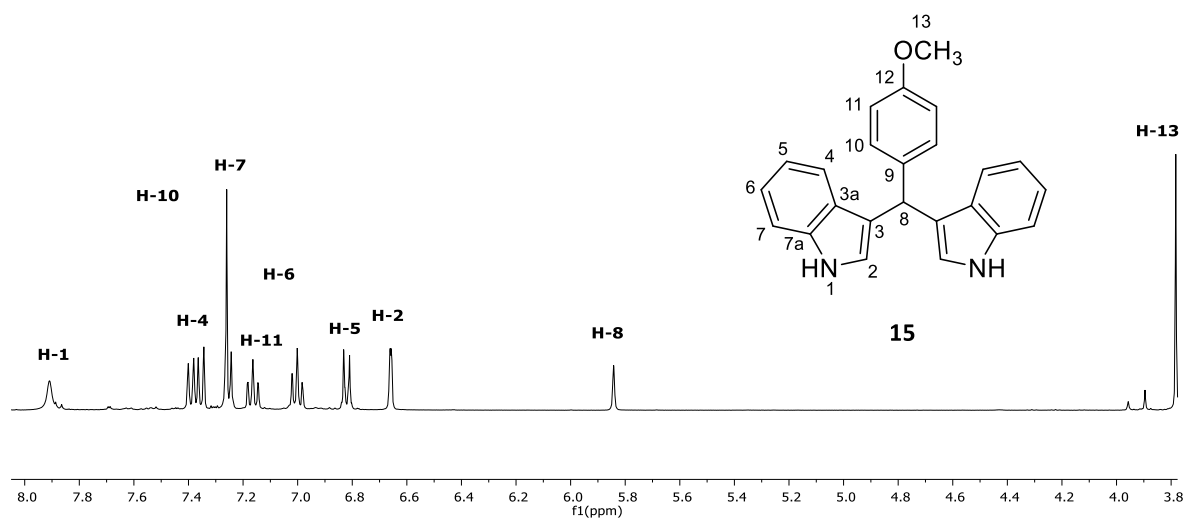


Diagrama HMBC del compuesto **14** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

3,3'-bis(indolil)-4-metoxifenilmetano (**15**)



Espectro de RMN de H<sup>1</sup> (400 MHz) del compuesto **15** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.

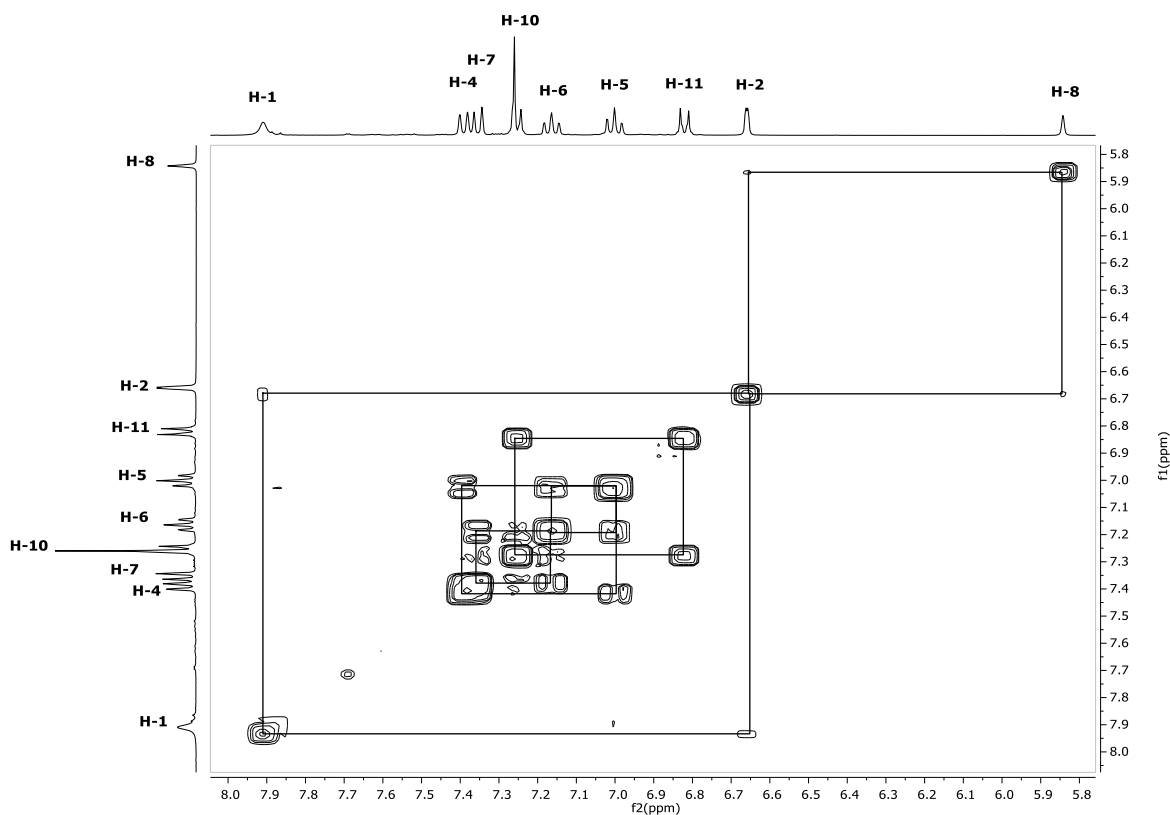
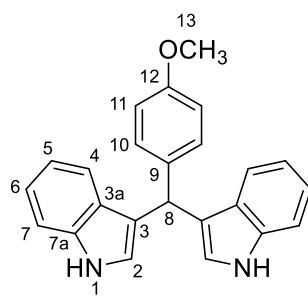
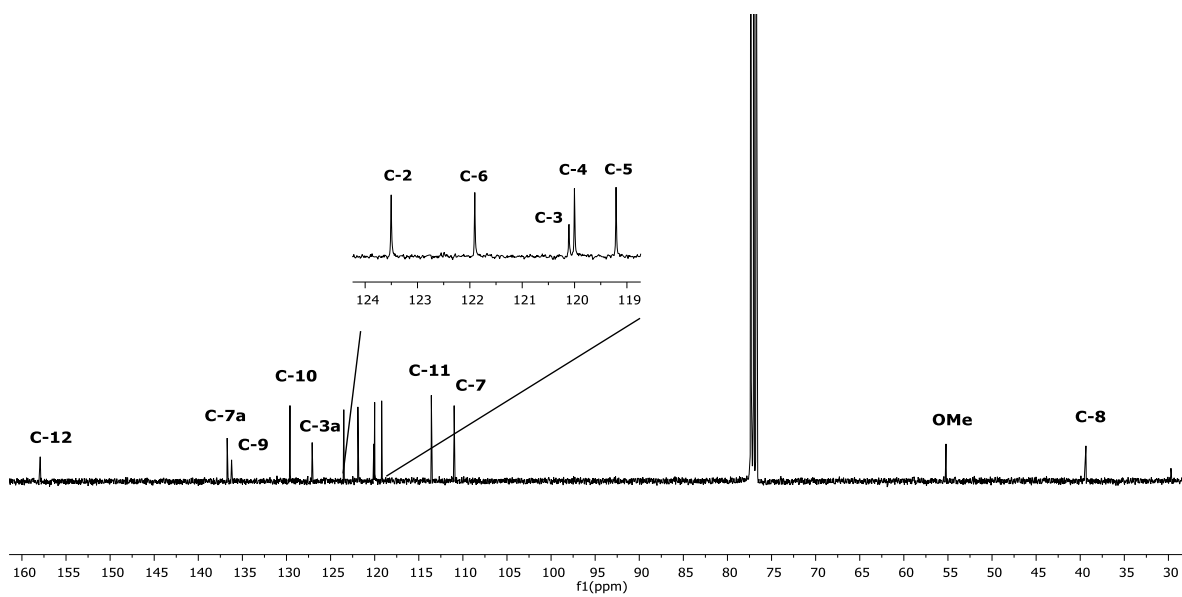
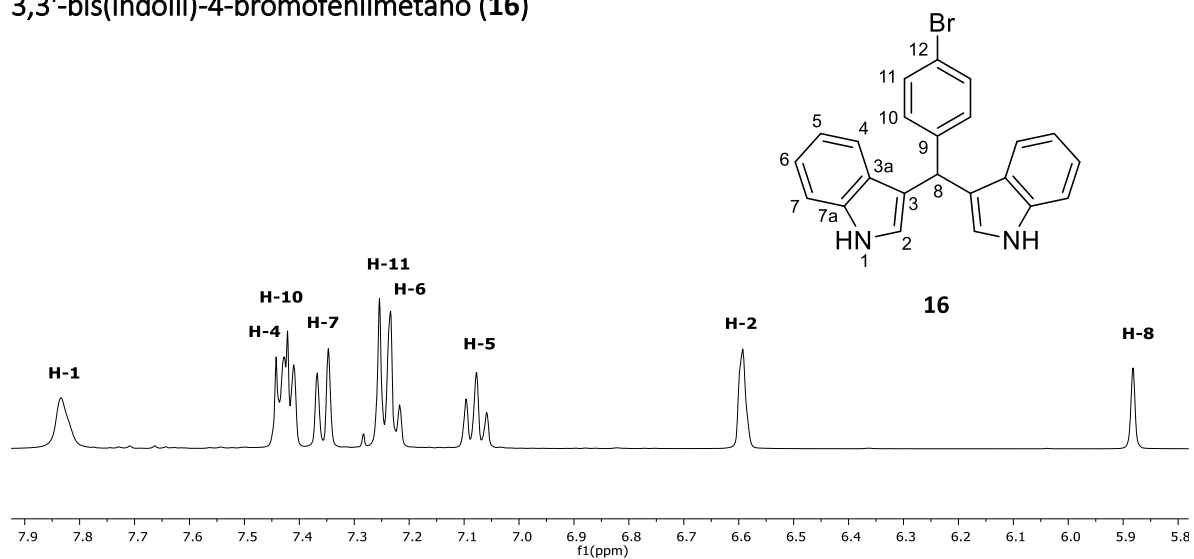
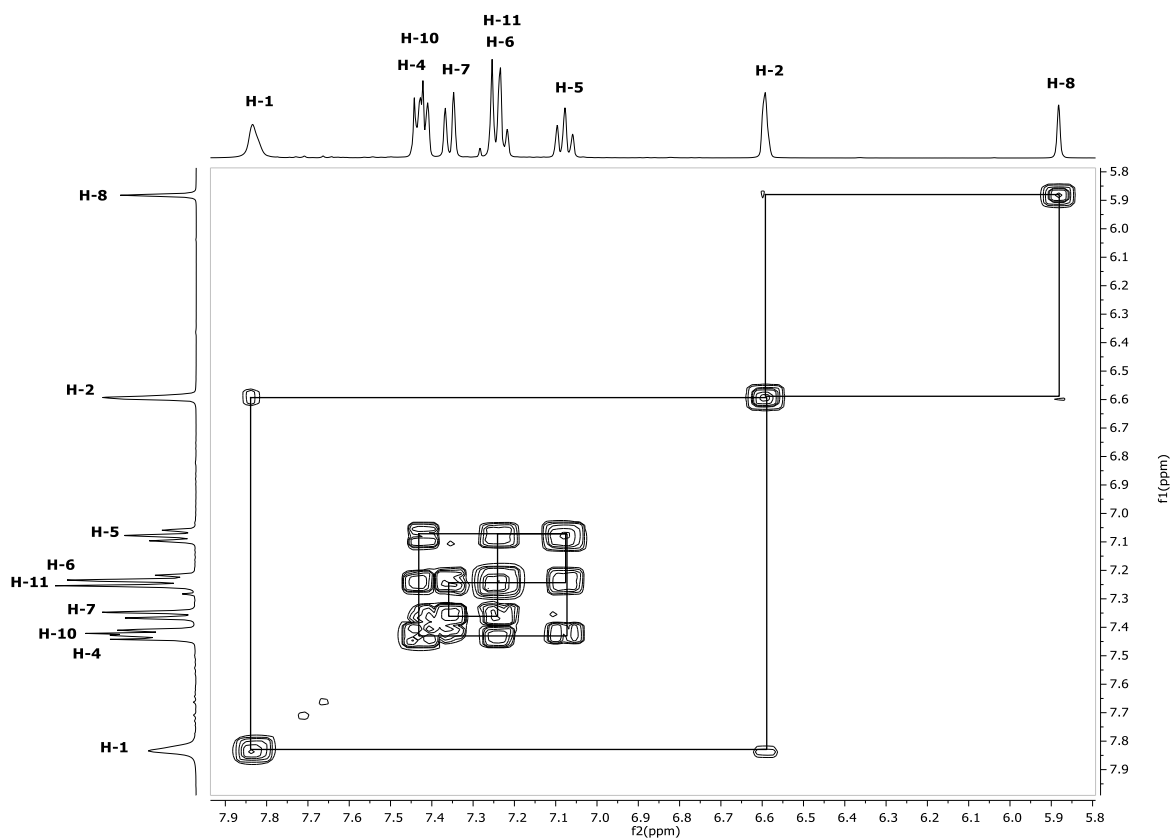
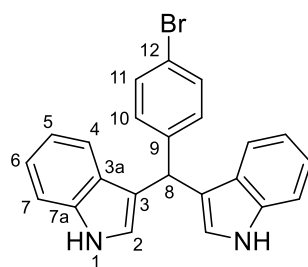
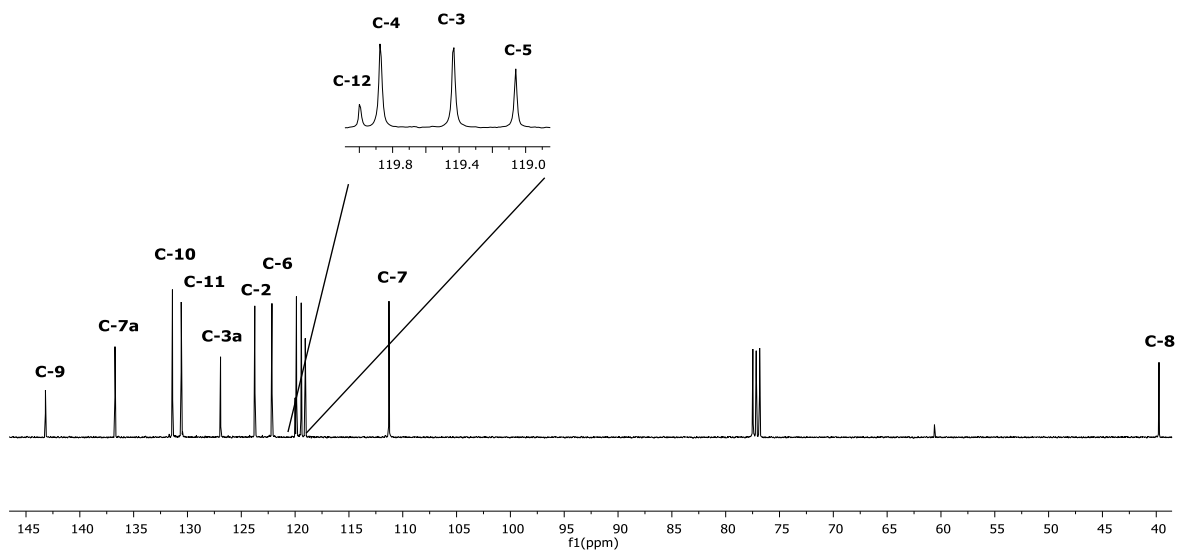


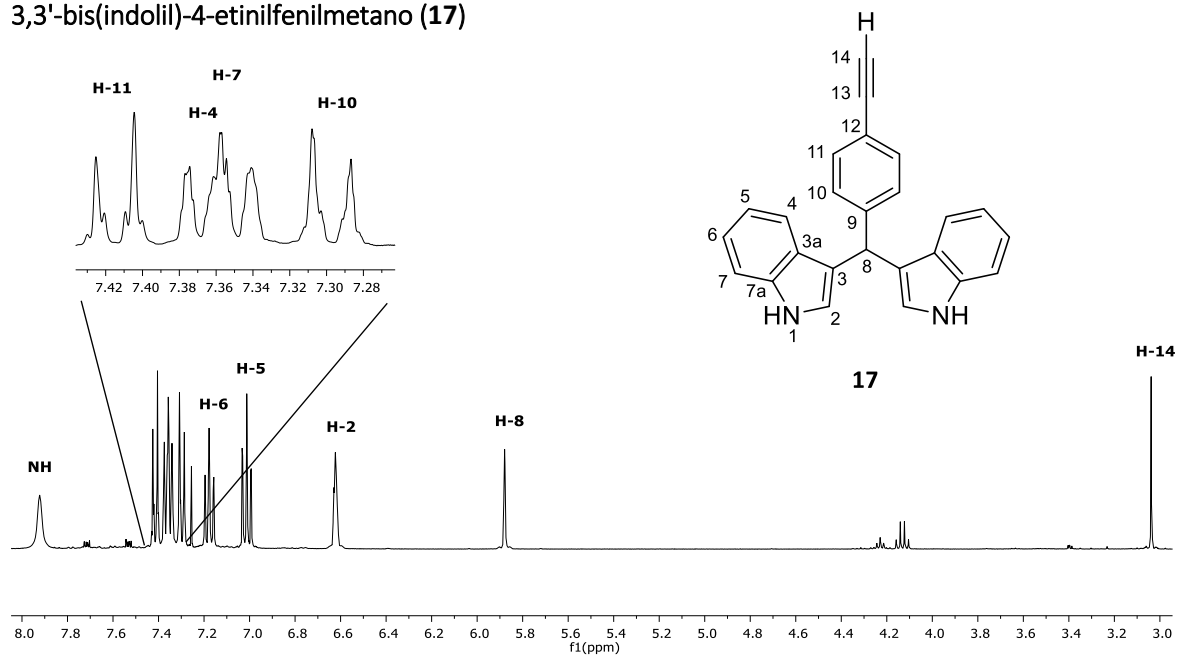
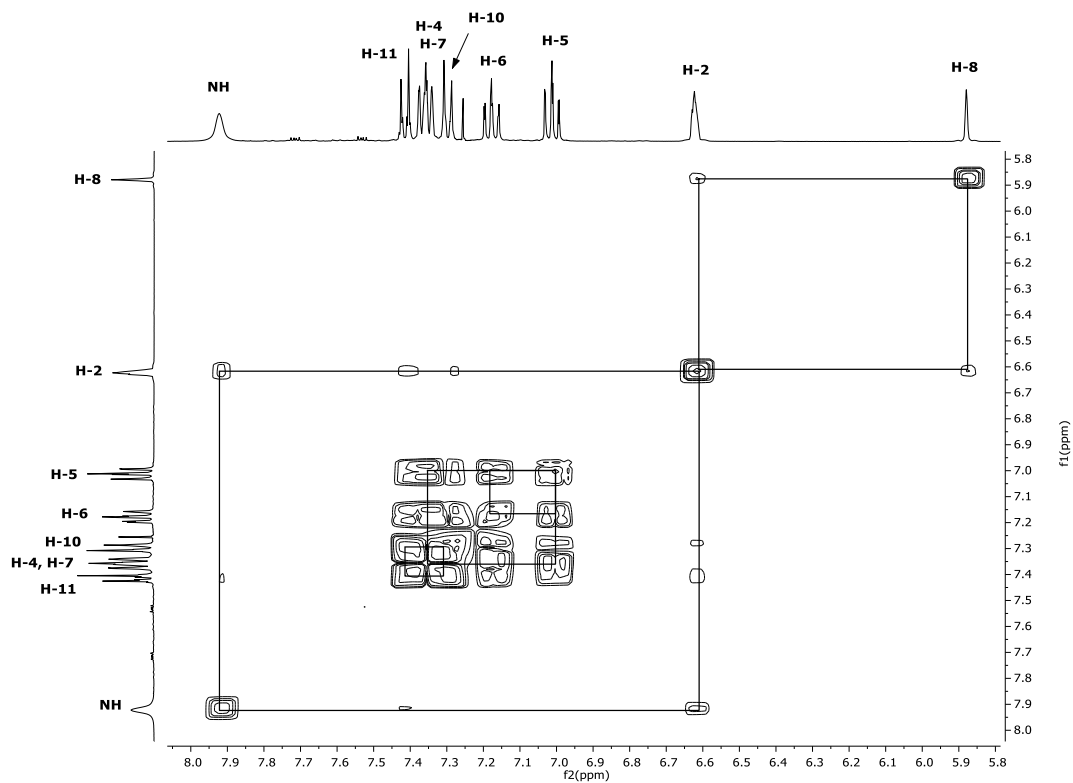
Diagrama COSY del compuesto **15** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.

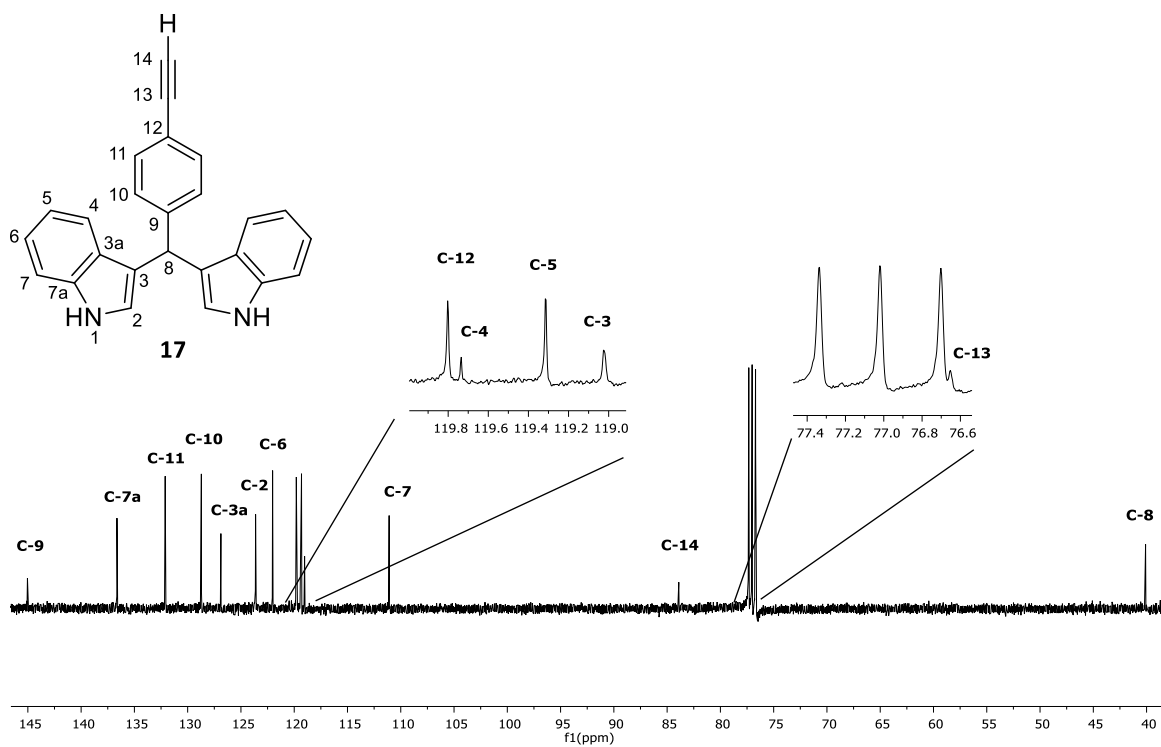
**15**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **15** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

3,3'-bis(indolil)-4-bromofenilmetano (**16**)Espectro de RMN de  $\text{H}^1$  (400 MHz) del compuesto **16** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.Diagrama COSY del compuesto **16** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.

**16**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **16** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

3,3'-bis(indolil)-4-etinilfenilmetano (**17**)Espectro de RMN de  $\text{H}^1$  (400 MHz) del compuesto **17** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .Diagrama COSY del compuesto **17** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **17** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.

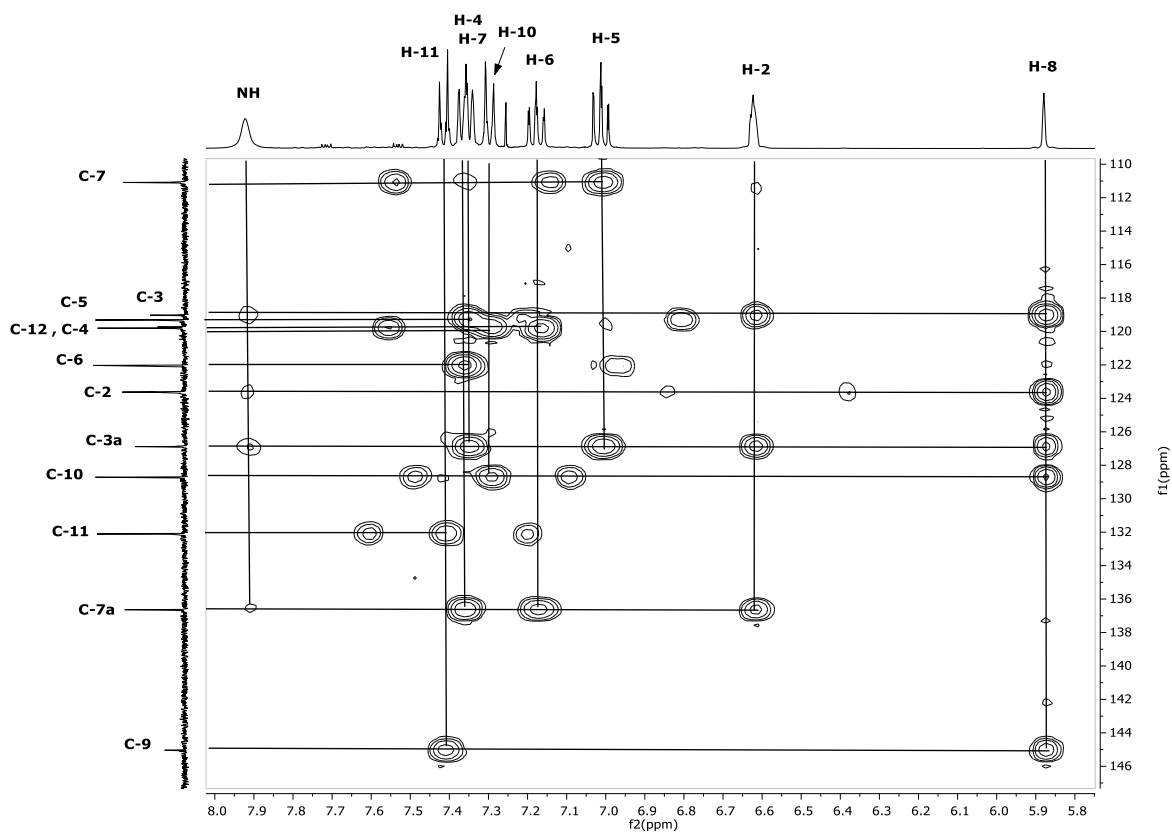
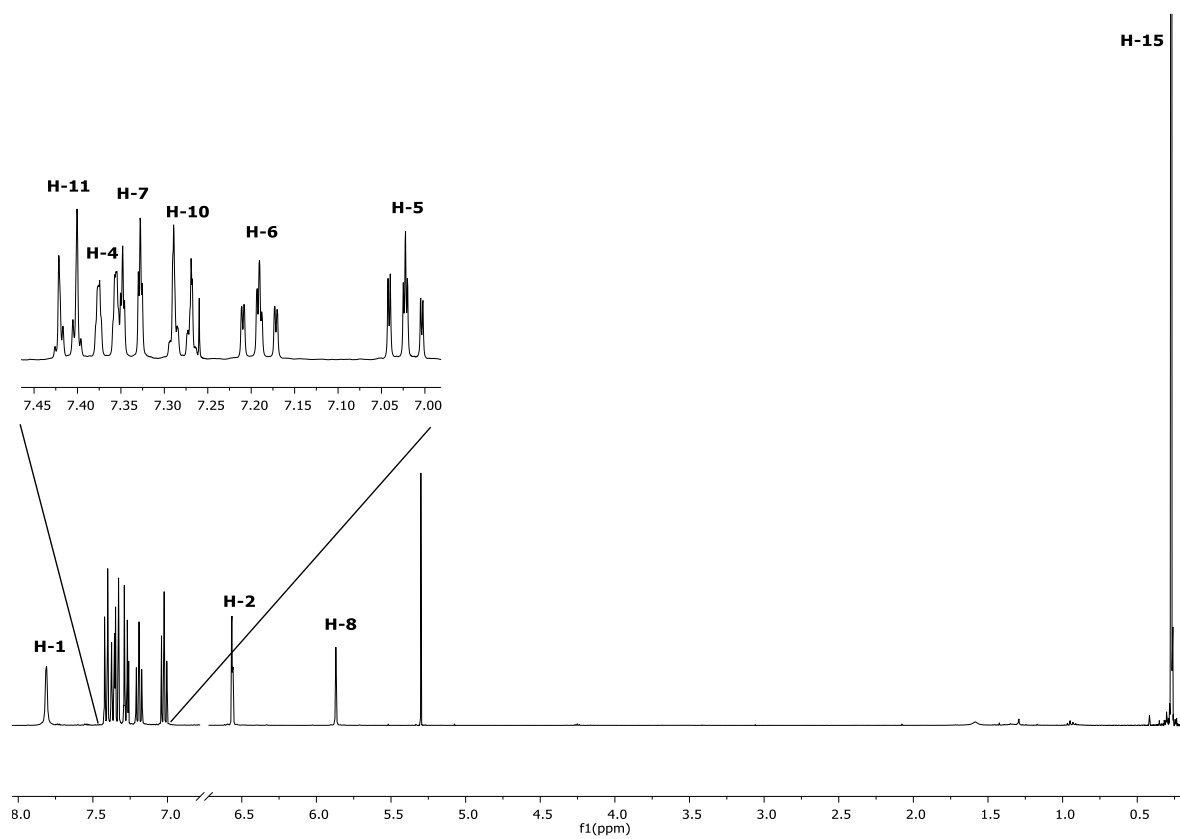
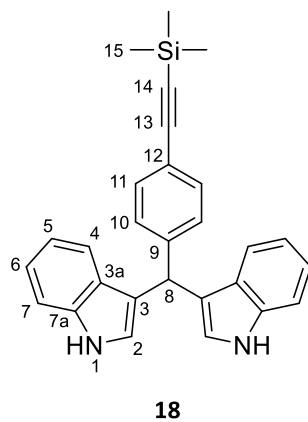
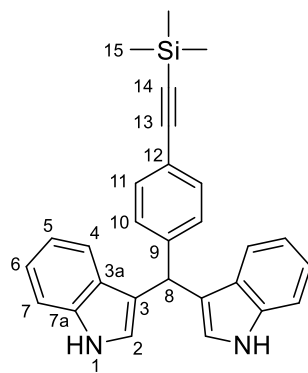


Diagrama HMBC del compuesto **17** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.



3,3'-bis(indolil)-4-((trimetilsilil)etnil)fenilmetano (**18**)Espectro de RMN de  $H^1$  (400 MHz) del compuesto **18** en  $CDCl_3$  a 25°C.



**18**

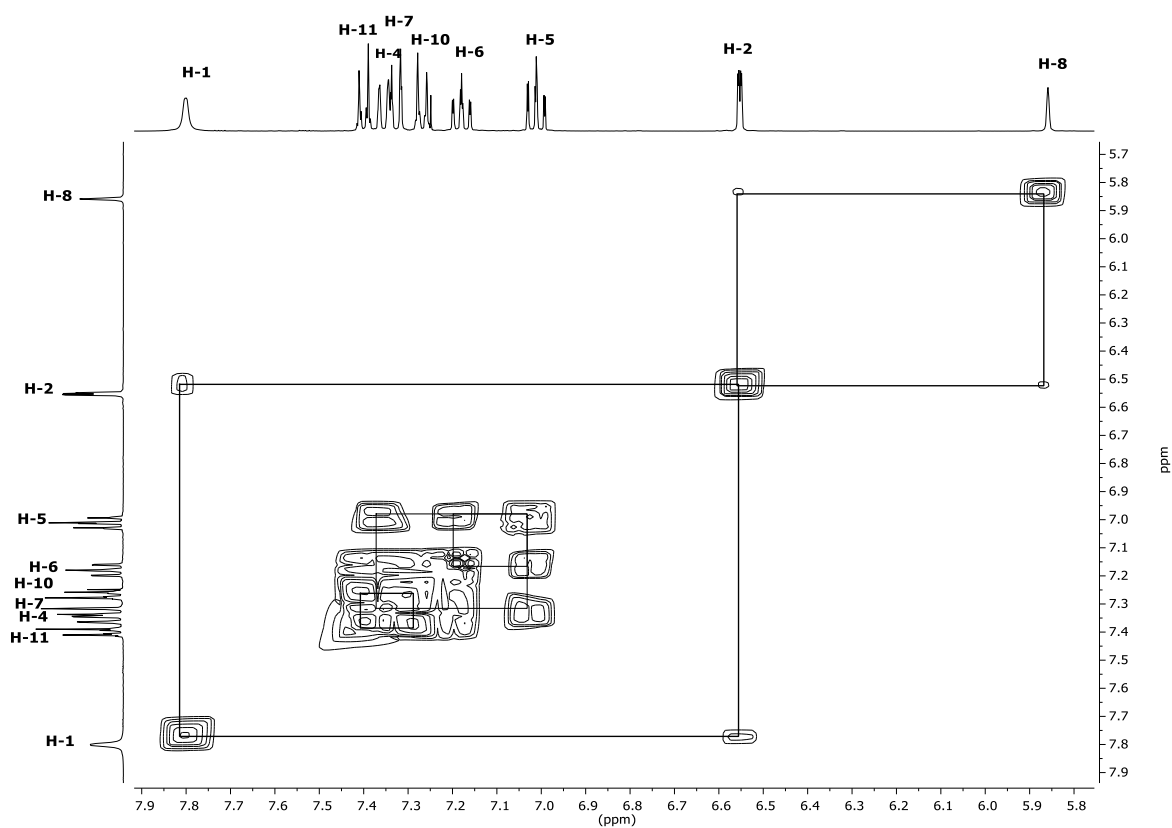
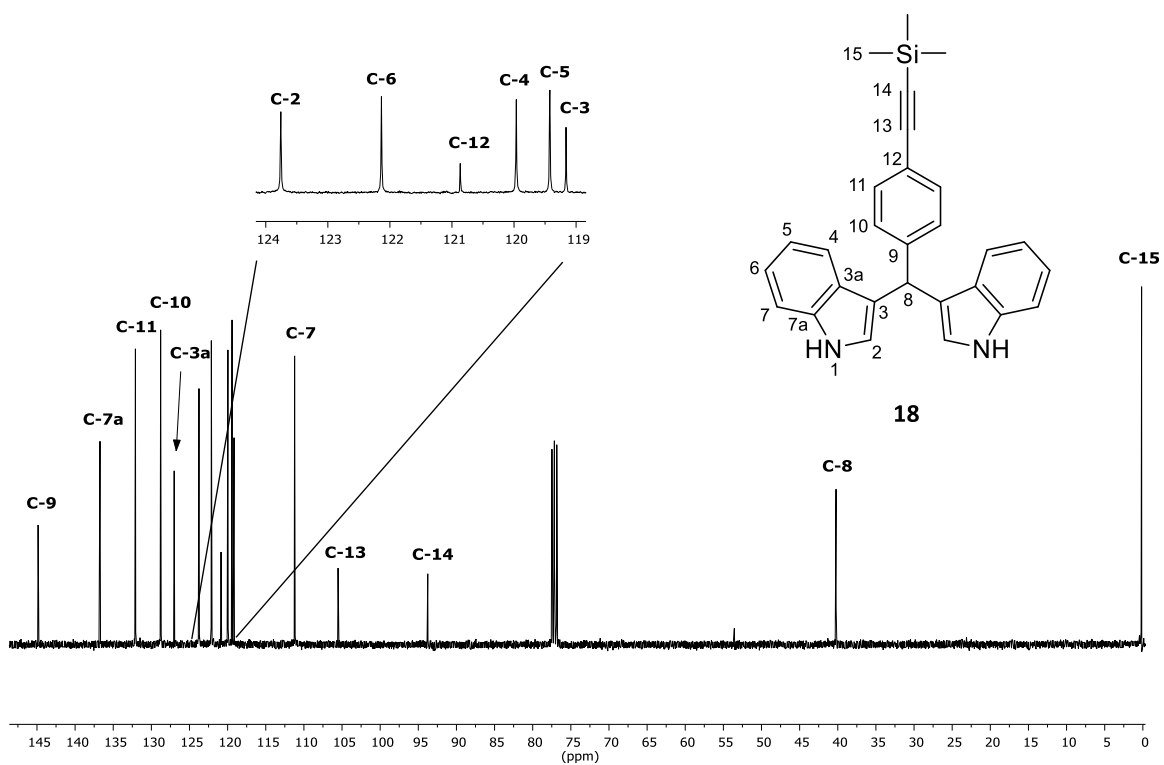


Diagrama COSY del compuesto **18** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **18** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

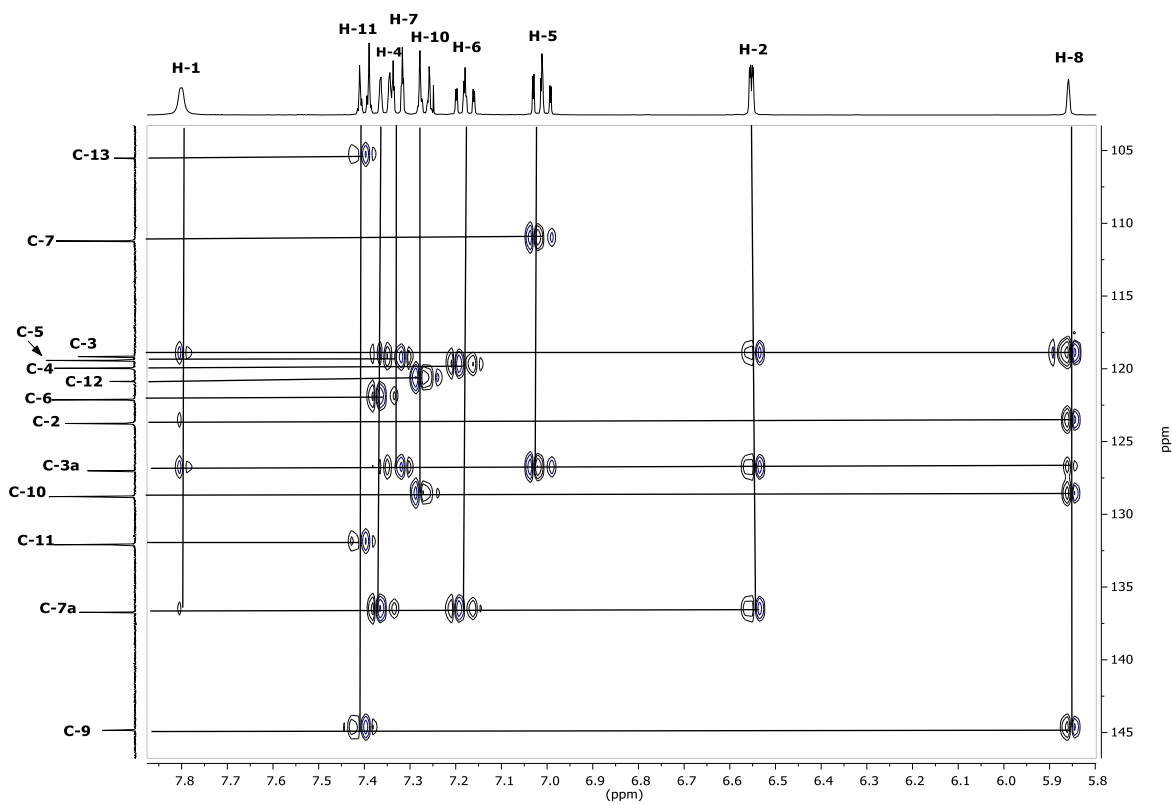
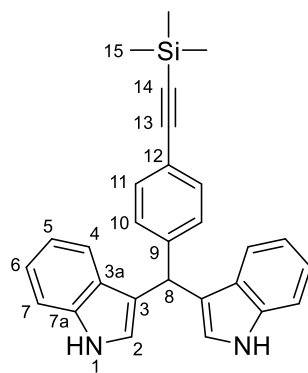
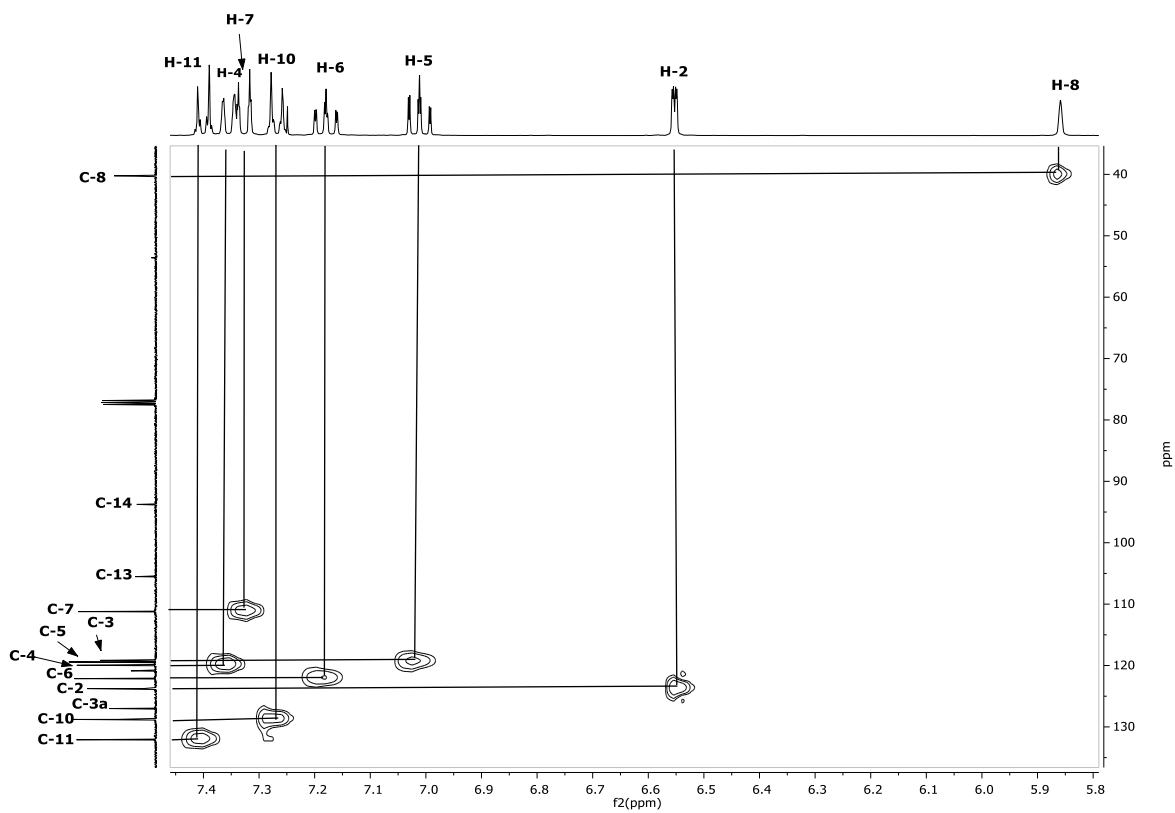
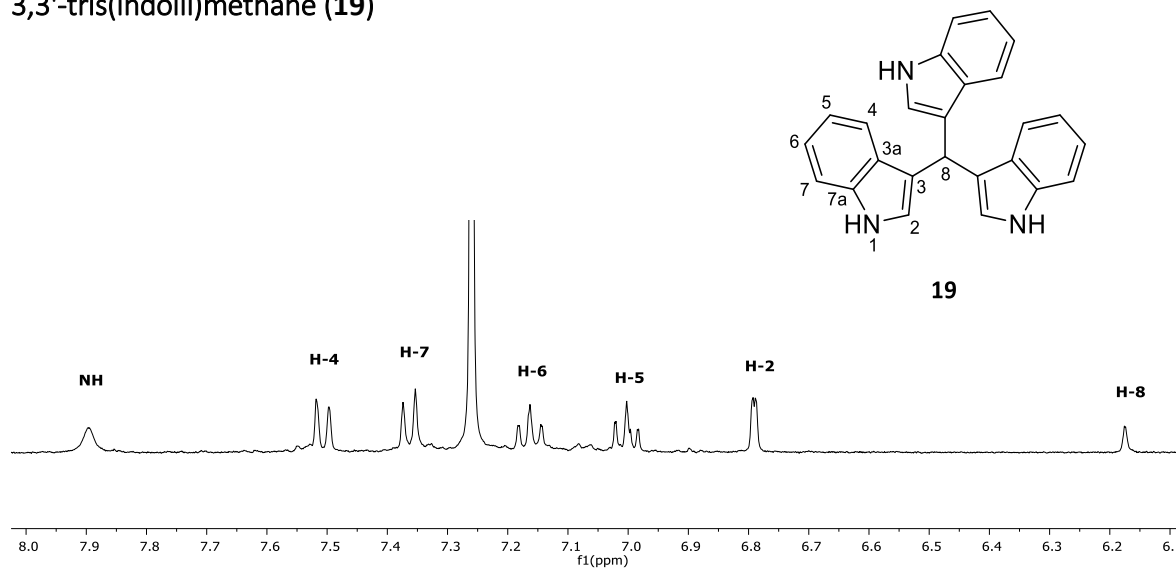
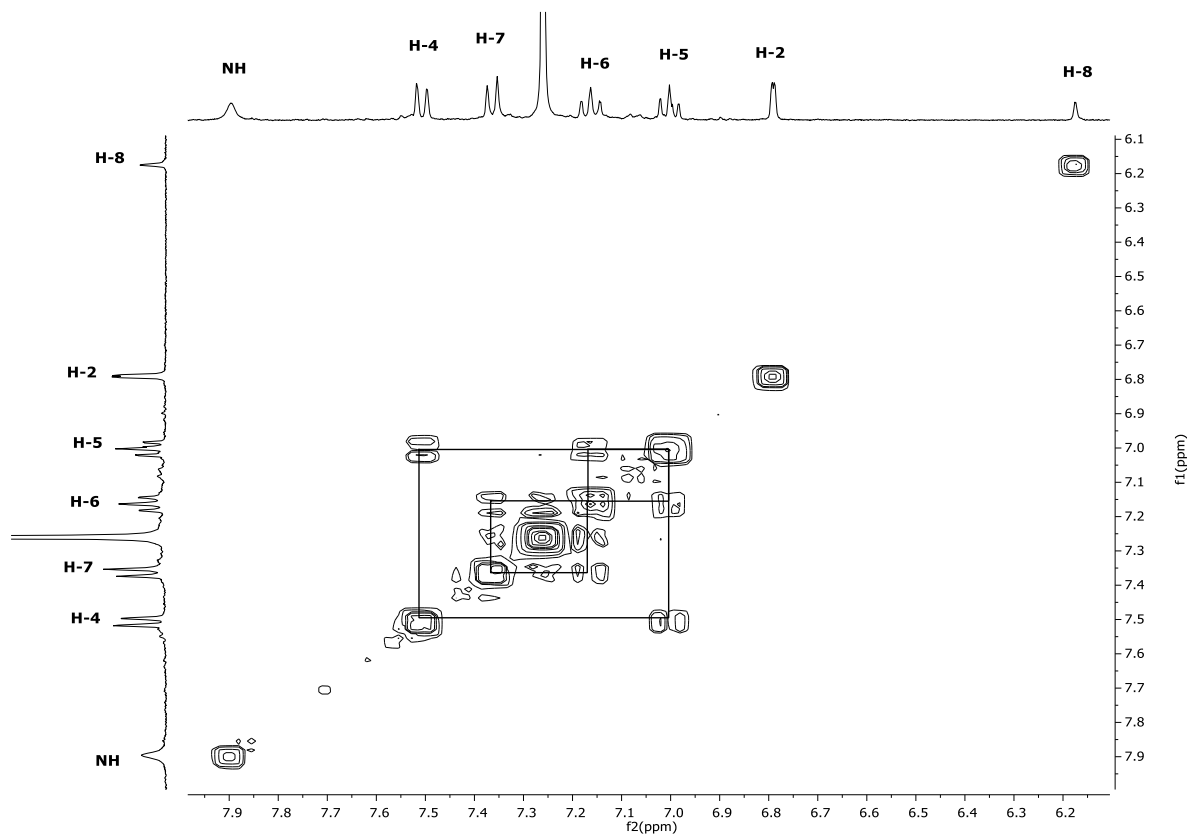
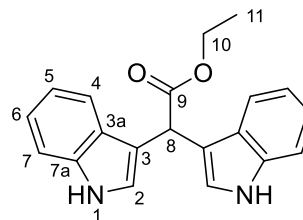


Diagrama HMBC del compuesto **18** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

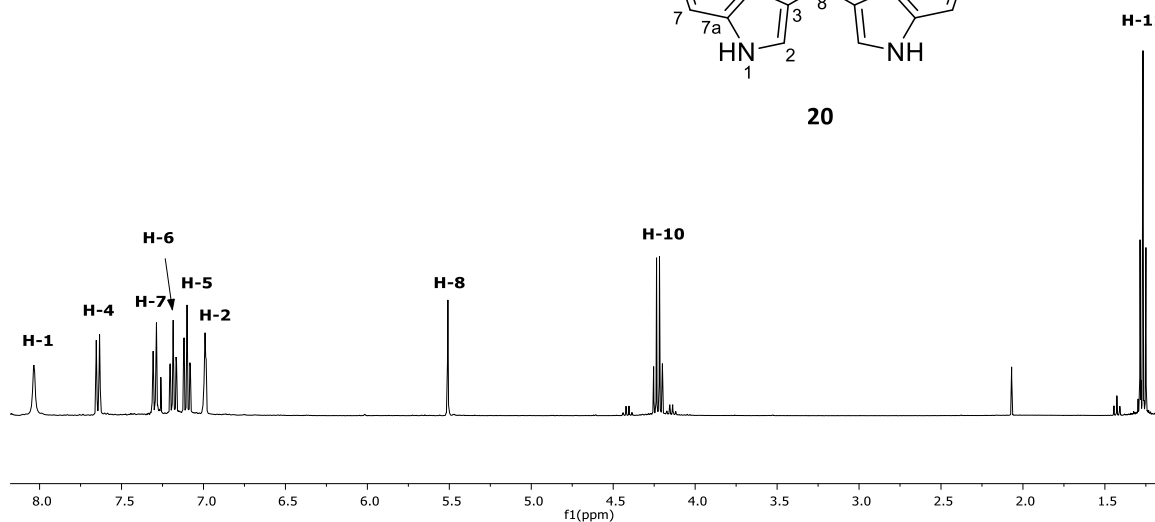
**18**Diagrama HSQC del compuesto **18** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.

3,3'-tris(indolil)metano (**19**)Espectro de RMN de  $\text{H}^1$  (400 MHz) del compuesto **19** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.Diagrama COSY del compuesto **19** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.

3,3'-Bis(indolil)-2,2-dietilacetato (**20**)



**20**



Espectro de RMN de  $H^1$  (400 MHz) del compuesto **20** en  $CDCl_3$  a 25°C.

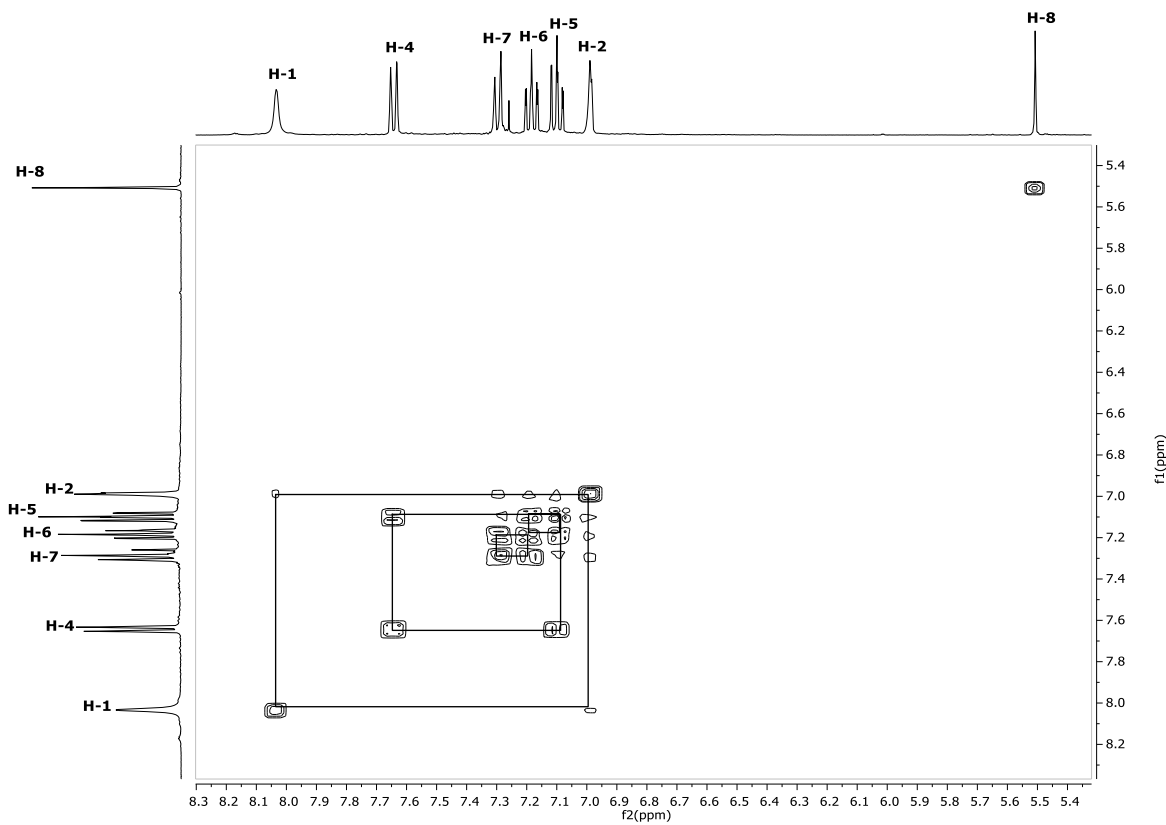
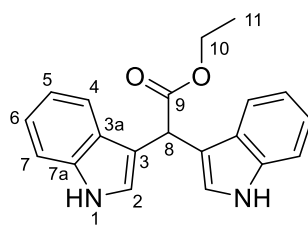
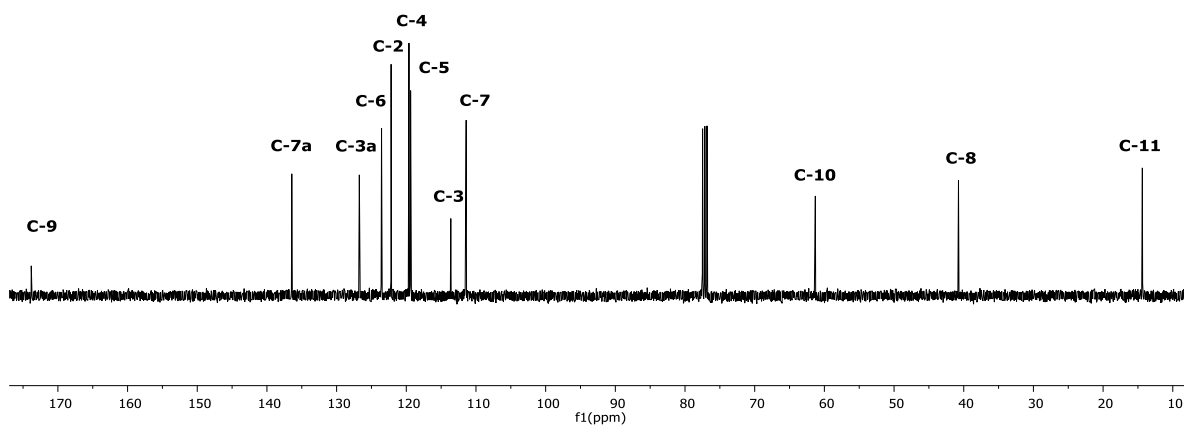
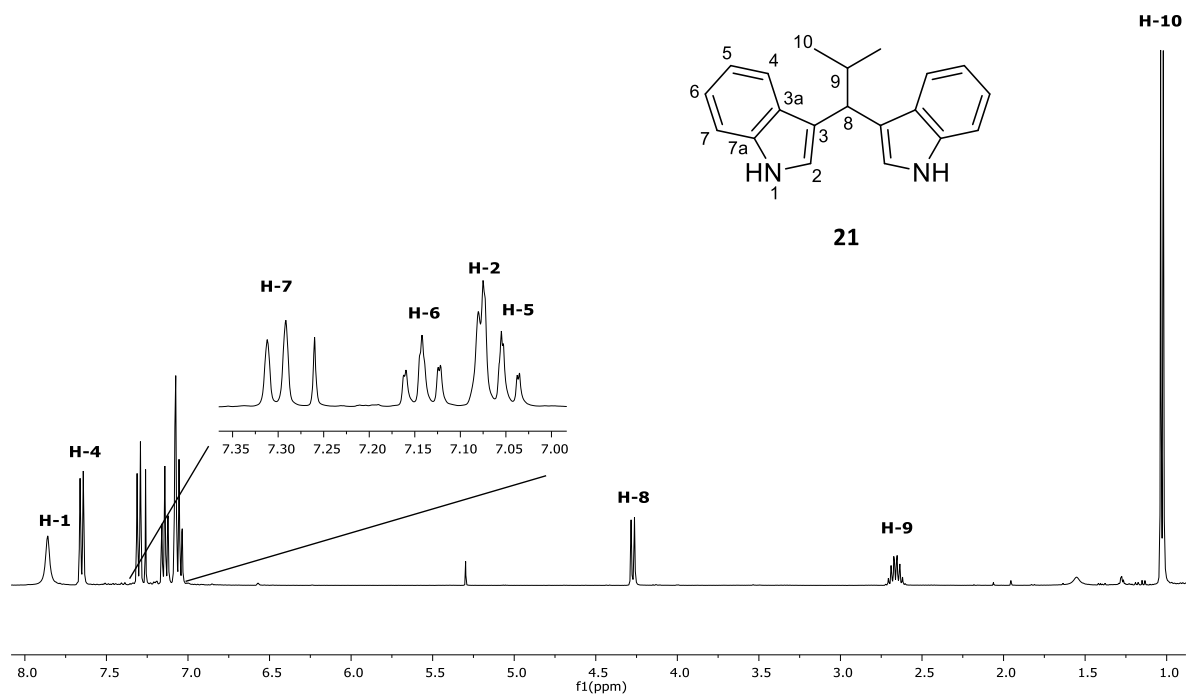


Diagrama COSY del compuesto **20** en  $CDCl_3$  a 25°C.

**20**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **20** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

3,3'-Bis(indolil) 2-metilpropano (**21**)



Espectro de RMN de  $\text{H}^1$  (400 MHz) del compuesto **21** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.

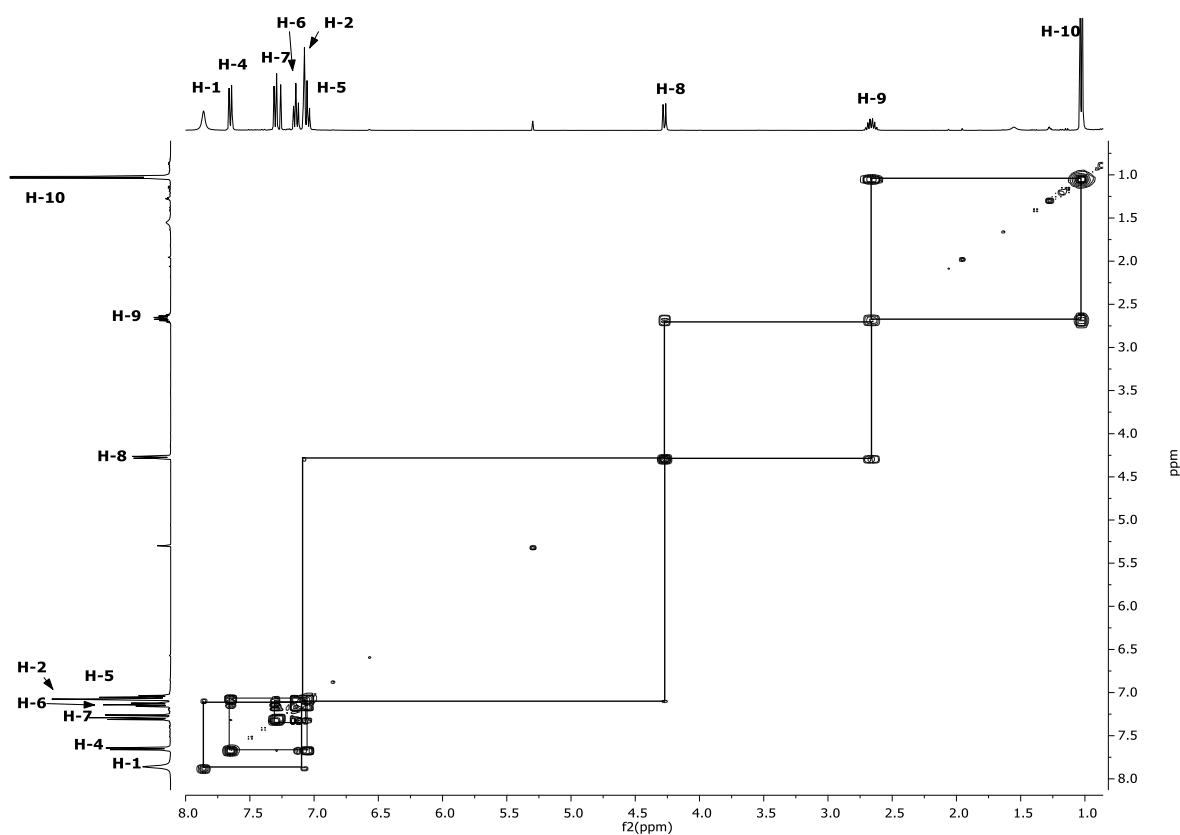
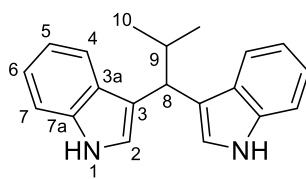
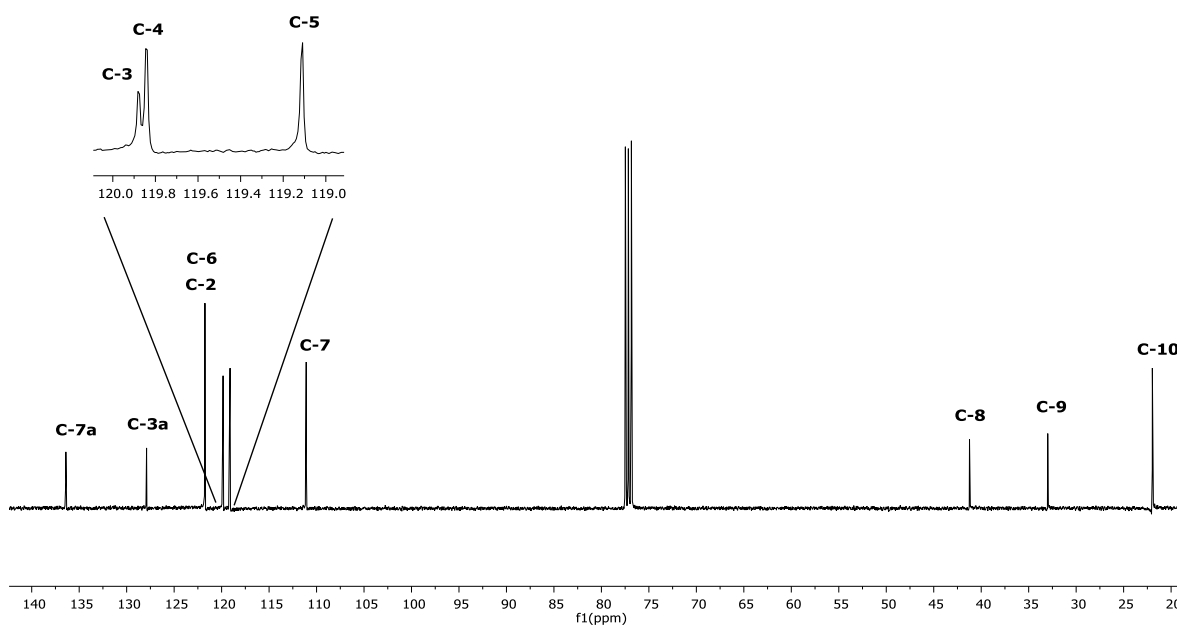
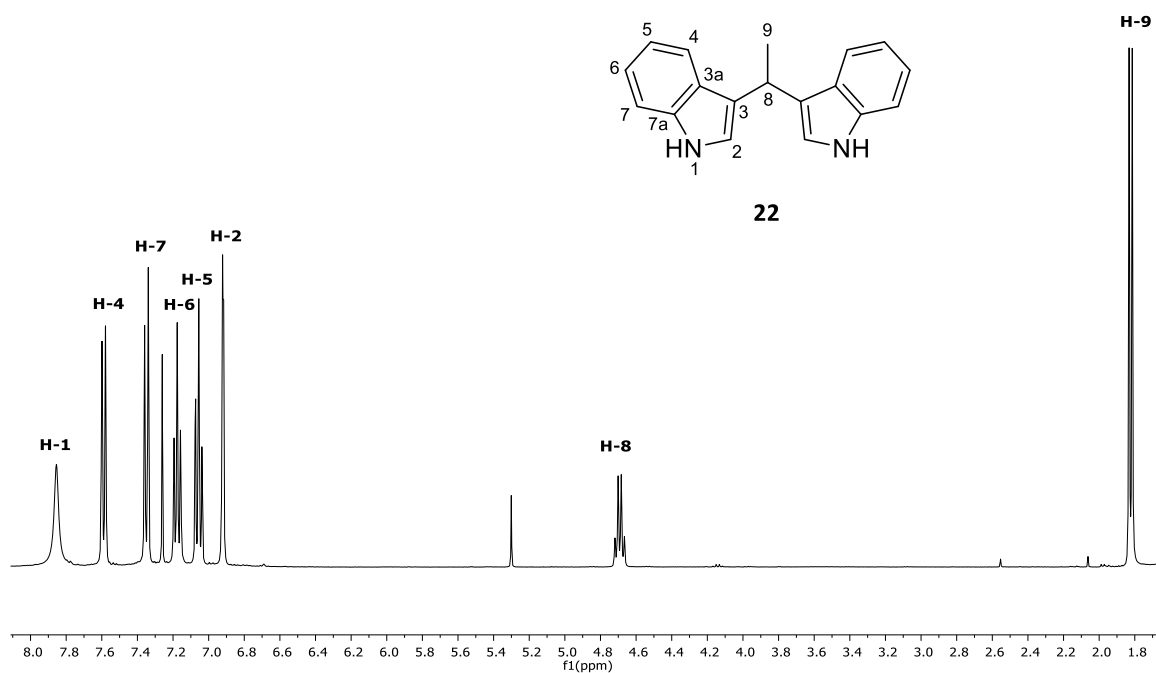
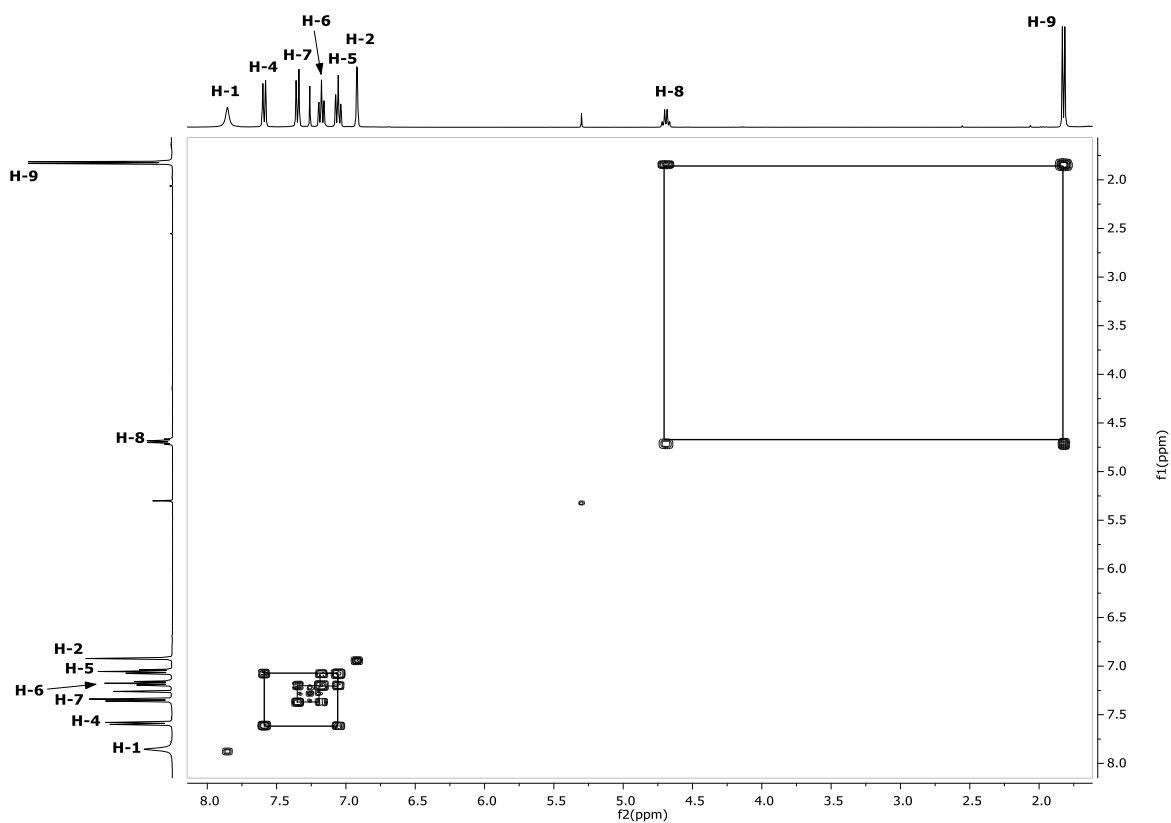
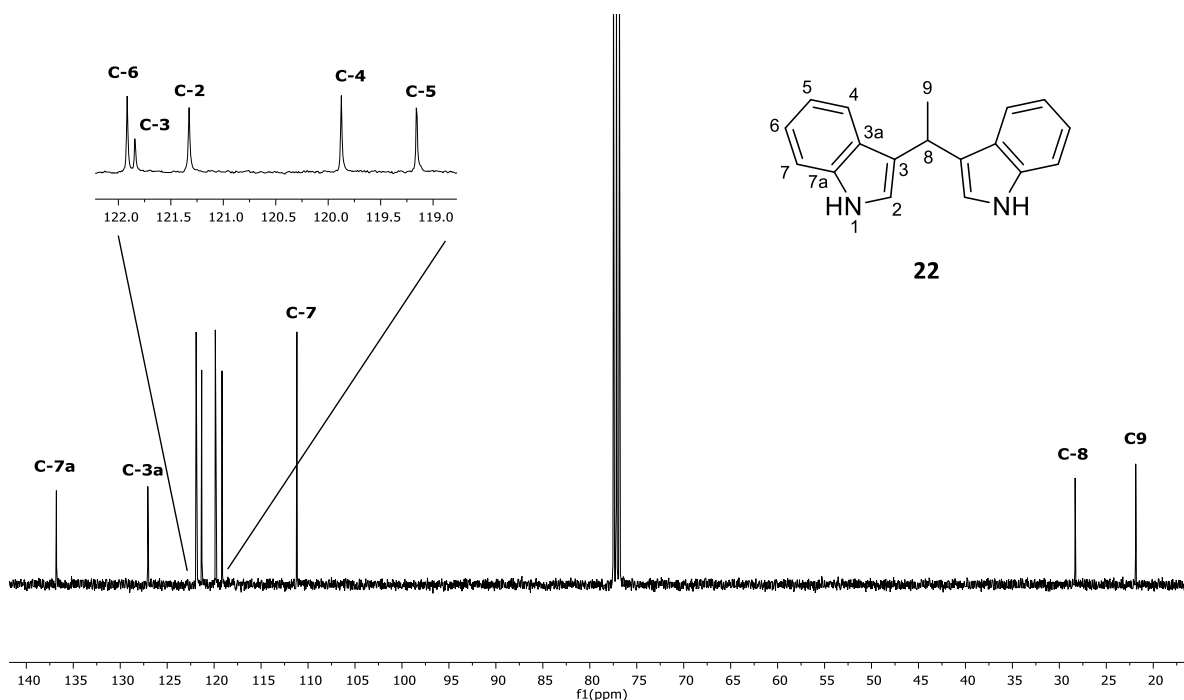


Diagrama COSY del compuesto **21** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.



**21**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **21** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

3,3'-Bis(indolil)etano (**22**)Espectro de RMN de  $\text{H}^1$  (400 MHz) del compuesto **22** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.Diagrama COSY del compuesto **22** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **22** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

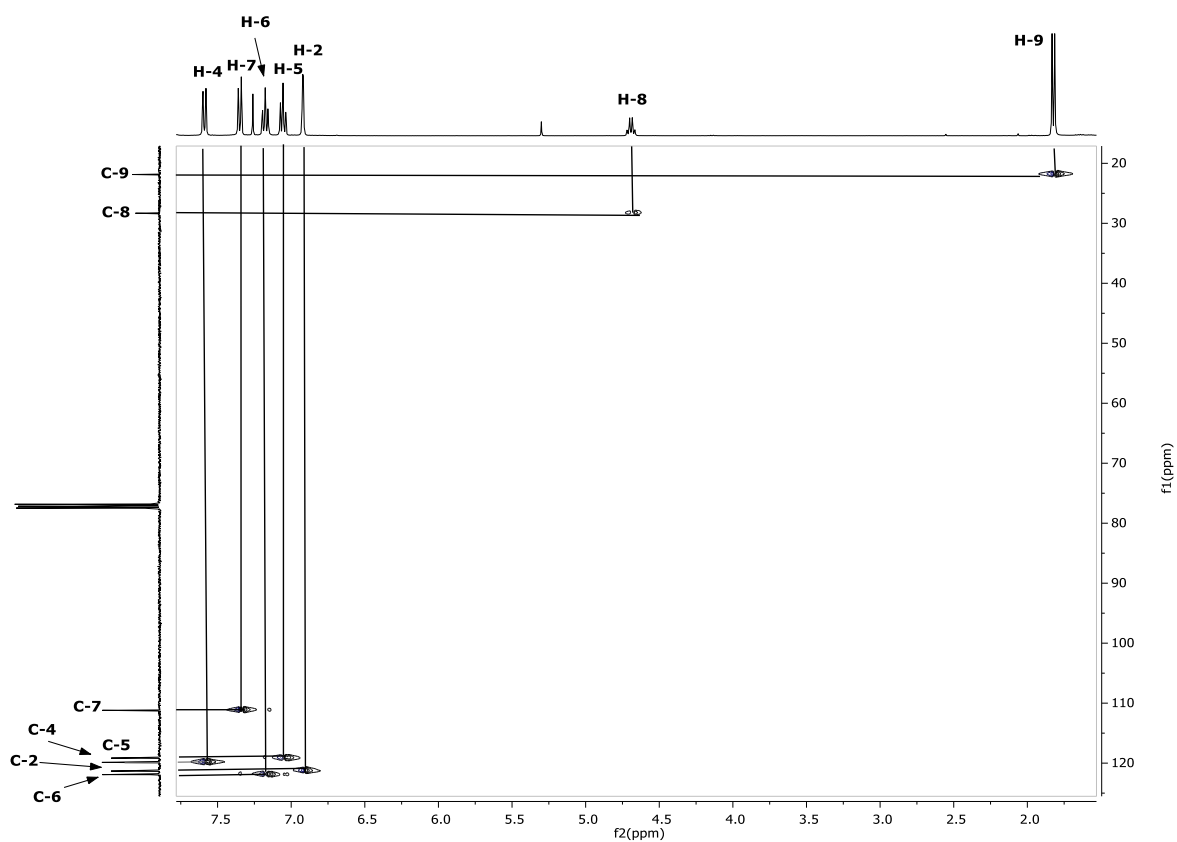
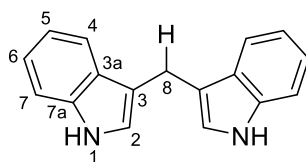
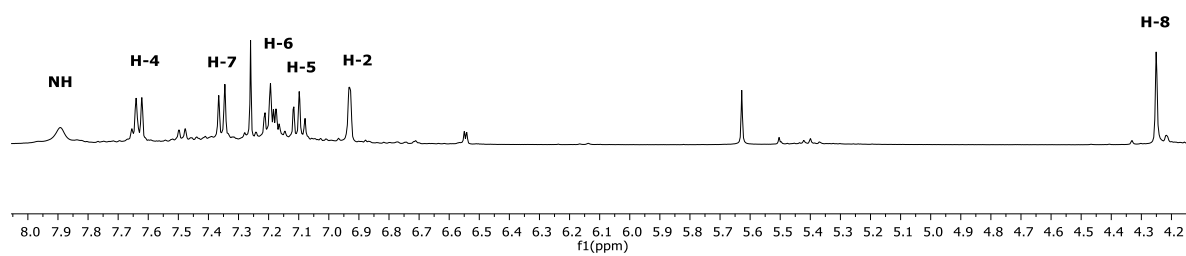
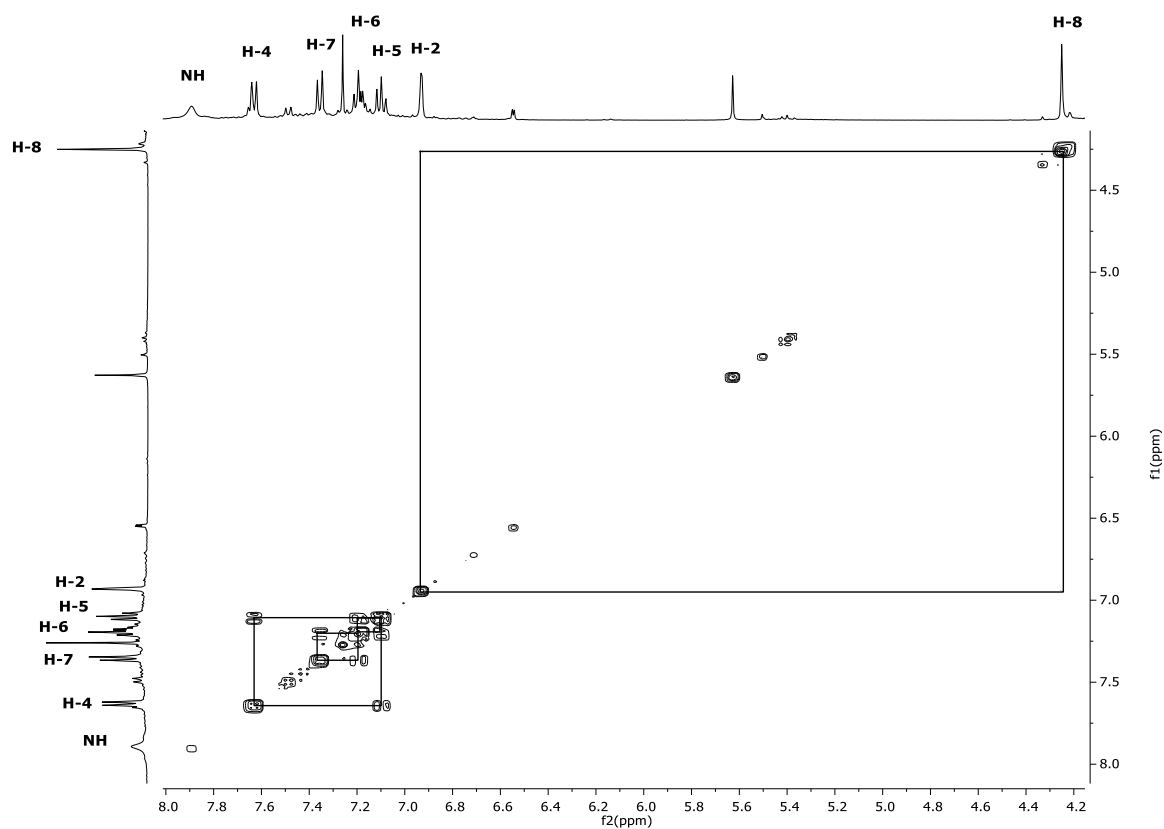
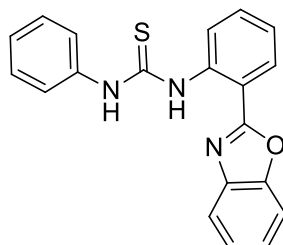


Diagrama HSQC del compuesto **22** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

3,3'-bis(indolil)metano (**23**)**23**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **23** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .Diagrama COSY del compuesto **23** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

## 7.2 Tablas de difracción de Rayos-X de monocristal

Tabla 7.2.1. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para **5a**.

Formula empírica	C <sub>40</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
Peso molecular	690.82 g/mol
Temperatura K	293
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P-1
Tamaño de cristal	0.2 × 0.4 × 0.6 mm <sup>3</sup>
a (Å)	9.9435(3)
b (Å)	13.1525(5)
c (Å)	14.3084(4)
α (°)	84.856(3)
β (°)	88.737(2)
γ (°)	67.794(3)
Volumen Å <sup>3</sup>	1725.37(10)
Z	2
Densidad (calculada) g/cm <sup>3</sup>	1.330
Coeficiente de absorción mm <sup>-1</sup>	1.762
F(000)	720.0
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	6.2 to 155.14
Intervalos de índice	-12 ≤ h ≤ 12, -16 ≤ k ≤ 16, -17 ≤ l ≤ 17
Reflexiones Colectadas	36190
Reflexiones Independientes	7284 [R <sub>int</sub> = 0.0244, R <sub>sigma</sub> = 0.0156]
Datos/restricciones/parámetros	7284/0/452
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.038
Índice final de R [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0369, wR <sub>2</sub> = 0.1024
Índice final de R [para todos los datos]	R <sub>1</sub> = 0.0457, wR <sub>2</sub> = 0.1098
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.20/-0.20 eÅ <sup>-3</sup>

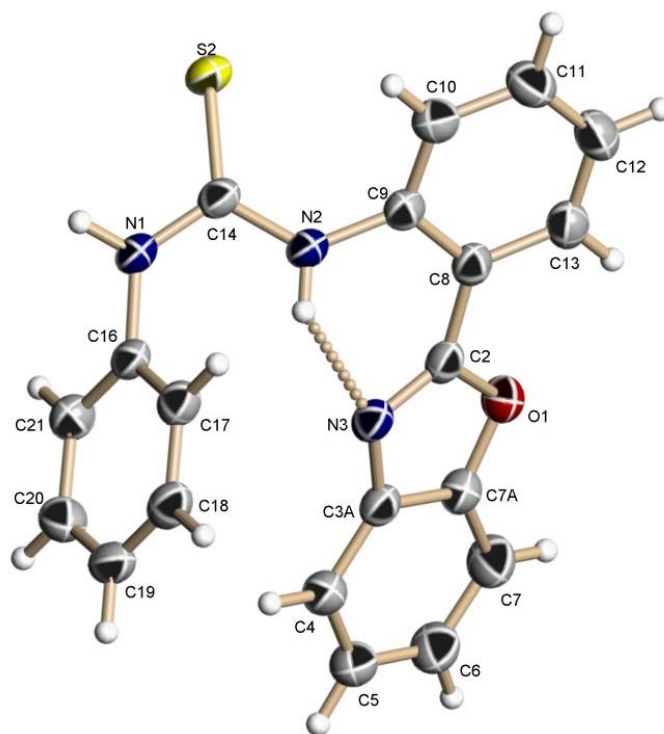


Tabla 7.2.2. Distancias de enlace para el compuesto **5a**.

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
S1 C14	1.6828(16)	S1' C14'	1.6858(15)
O1 C2	1.3655(19)	O1' C2'	1.3670(19)
O1 C7A	1.376(2)	O1' C7A'	1.373(2)
N1 C14	1.3459(19)	N1' C14'	1.341(2)
N1 C15	1.421(2)	N1' C15'	1.4251(19)
N2 C9	1.4045(18)	N2' C9'	1.406(2)
N2 C14	1.355(2)	N2' C14'	1.3525(19)
N3 C2	1.2933(19)	N3' C2'	1.2920(19)
N3 C3A	1.400(2)	N3' C3A'	1.396(2)
C2 C8	1.453(2)	C2' C8'	1.457(2)
C3A C4	1.388(2)	C3A' C4'	1.384(2)
C3A C7A	1.373(2)	C3A' C7A'	1.377(2)
C4 C5	1.377(3)	C4' C5'	1.375(3)
C5 C6	1.381(3)	C5' C6'	1.387(3)
C6 C7	1.374(3)	C6' C7'	1.374(3)
C7 C7A	1.374(3)	C7' C7A'	1.377(3)

Tabla 7.2.2. Continuación

C8	C9	1.402(2)	C8'	C9'	1.403(2)
C8	C13	1.399(2)	C8'	C13'	1.394(2)
C9	C10	1.389(2)	C9'	C10'	1.387(2)
C10	C11	1.378(3)	C10'	C11'	1.376(3)
C11	C12	1.368(3)	C11'	C12'	1.373(3)
C12	C13	1.371(3)	C12'	C13'	1.374(3)
C15	C16	1.385(3)	C15'	C16'	1.378(2)
C15	C20	1.381(2)	C15'	C20'	1.377(2)
C16	C17	1.383(2)	C16'	C17'	1.381(2)
C17	C18	1.368(3)	C17'	C18'	1.367(3)
C18	C19	1.374(4)	C18'	C19'	1.370(3)
C19	C20	1.389(3)	C19'	C20'	1.383(2)

Tabla 7.2.3. Ángulos de enlace para el compuesto 5a.

Átomos			Ángulo (°)	Átomos			Ángulo (°)
C2	O1	C7A	104.08(12)	C2'	O1'	C7A'	104.10(12)
C14	N1	C15	128.47(14)	C14'	N1'	C15'	127.68(13)
C14	N2	C9	128.49(13)	C14'	N2'	C9'	127.25(13)
C2	N3	C3A	104.47(13)	C2'	N3'	C3A'	105.06(13)
O1	C2	C8	116.30(13)	O1'	C2'	C8'	117.18(13)
N3	C2	O1	114.97(14)	N3'	C2'	O1'	114.61(14)
N3	C2	C8	128.72(15)	N3'	C2'	C8'	128.20(14)
C4	C3A	N3	131.68(17)	C4'	C3A'	N3'	131.35(15)
C7A	C3A	N3	108.59(15)	C7A'	C3A'	N3'	108.11(14)
C7A	C3A	C4	119.74(17)	C7A'	C3A'	C4'	120.53(16)
C5	C4	C3A	117.06(19)	C5'	C4'	C3A'	116.99(17)
C4	C5	C6	121.7(2)	C4'	C5'	C6'	121.32(19)
C7	C6	C5	122.1(2)	C7'	C6'	C5'	122.45(19)
C7A	C7	C6	115.2(2)	C6'	C7'	C7A'	115.27(19)
C3A	C7A	O1	107.89(15)	O1'	C7A'	C3A'	108.12(14)
C3A	C7A	C7	124.17(19)	O1'	C7A'	C7'	128.44(17)
C7	C7A	O1	127.95(18)	C3A'	C7A'	C7'	123.44(17)
C9	C8	C2	121.76(13)	C9'	C8'	C2'	120.81(14)
C13	C8	C2	119.23(16)	C13'	C8'	C2'	120.16(15)
C13	C8	C9	119.01(16)	C13'	C8'	C9'	119.02(15)

Tabla 7.2.3. Continuación

C8	C9	N2	119.08(14)	C8'	C9'	N2'	118.97(14)
C10	C9	N2	121.53(16)	C10'	C9'	N2'	121.82(15)
C10	C9	C8	119.32(15)	C10'	C9'	C8'	119.18(15)
C11	C10	C9	120.0(2)	C11'	C10'	C9'	120.34(18)
C12	C11	C10	121.08(19)	C12'	C11'	C10'	120.92(18)
C11	C12	C13	119.81(17)	C11'	C12'	C13'	119.45(17)
C12	C13	C8	120.70(19)	C12'	C13'	C8'	120.99(18)
N1	C14	S1	119.84(12)	N1'	C14'	S1'	120.22(11)
N1	C14	N2	114.85(13)	N1'	C14'	N2'	115.43(13)
N2	C14	S1	125.22(12)	N2'	C14'	S1'	124.28(12)
C16	C15	N1	121.88(14)	C16'	C15'	N1'	118.77(15)
C20	C15	N1	118.14(17)	C20'	C15'	N1'	121.51(15)
C20	C15	C16	119.83(17)	C20'	C15'	C16'	119.67(15)
C17	C16	C15	120.01(18)	C15'	C16'	C17'	120.21(17)
C18	C17	C16	120.3(2)	C18'	C17'	C16'	120.01(18)
C17	C18	C19	119.9(2)	C17'	C18'	C19'	120.05(16)
C18	C19	C20	120.7(2)	C18'	C19'	C20'	120.36(17)
C15	C20	C19	119.3(2)	C15'	C20'	C19'	119.68(17)

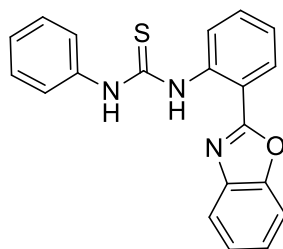
Tabla 7.2.4. Ángulos diedros para el compuesto 5a.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O1	C2	C8	C9	171.20(14)	O1'	C2'	C8'	C9'	-164.36(13)
O1	C2	C8	C13	-9.3(2)	O1'	C2'	C8'	C13'	16.8(2)
N1	C15	C16	C17	176.31(16)	N1'	C15'	C16'	C17'	178.01(16)
N1	C15	C20	C19	-175.6(2)	N1'	C15'	C20'	C19'	-178.58(14)
N2	C9	C10	C11	179.14(17)	N2'	C9'	C10'	C11'	179.21(16)
N3	C2	C8	C9	-9.7(2)	N3'	C2'	C8'	C9'	17.1(2)
N3	C2	C8	C13	169.80(16)	N3'	C2'	C8'	C13'	-161.64(15)
N3	C3A	C4	C5	179.76(18)	N3'	C3A'	C4'	C5'	179.02(17)
N3	C3A	C7A	O1	0.13(19)	N3'	C3A'	C7A'	O1'	0.06(18)
N3	C3A	C7A	C7	-179.8(2)	N3'	C3A'	C7A'	C7'	-179.73(18)
C2	O1	C7A	C3A	-0.23(18)	C2'	O1'	C7A'	C3A'	-0.17(17)
C2	O1	C7A	C7	179.7(2)	C2'	O1'	C7A'	C7'	179.61(19)
C2	N3	C3A	C4	179.72(18)	C2'	N3'	C3A'	C4'	-179.02(17)
C2	N3	C3A	C7A	0.03(18)	C2'	N3'	C3A'	C7A'	0.07(17)

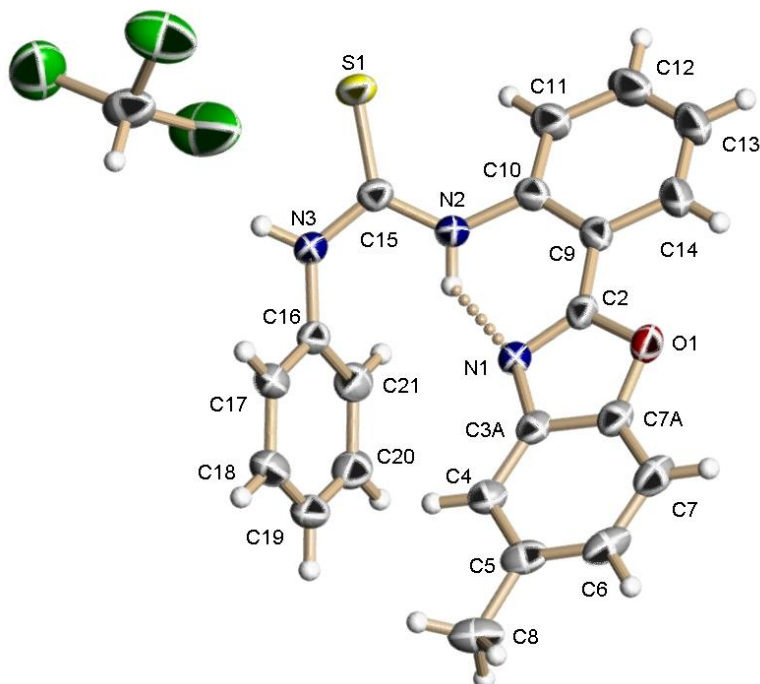


Tabla 7.2.4. Continuación

C2	C8	C9	N2	0.0(2)	C2'	C8'	C9'	N2'	2.8(2)
C2	C8	C9	C10	177.16(15)	C2'	C8'	C9'	C10'	-175.12(14)
C2	C8	C13	C12	-178.47(16)	C2'	C8'	C13'	C12'	176.82(15)
C3A	N3	C2	O1	-0.20(18)	C3A'	N3'	C2'	O1'	-0.19(17)
C3A	N3	C2	C8	-179.27(15)	C3A'	N3'	C2'	C8'	178.33(14)
C3A	C4	C5	C6	0.3(3)	C3A'	C4'	C5'	C6'	0.4(3)
C4	C3A	C7A	O1	-179.60(16)	C4'	C3A'	C7A'	O1'	179.27(15)
C4	C3A	C7A	C7	0.4(3)	C4'	C3A'	C7A'	C7'	-0.5(3)
C4	C5	C6	C7	0.1(4)	C4'	C5'	C6'	C7'	-0.4(4)
C5	C6	C7	C7A	-0.3(4)	C5'	C6'	C7'	C7A'	-0.1(4)
C6	C7	C7A	O1	-180.0(2)	C6'	C7'	C7A'	O1'	-179.21(19)
C6	C7	C7A	C3A	0.0(4)	C6'	C7'	C7A'	C3A'	0.5(3)
C7A	O1	C2	N3	0.28(18)	C7A'	O1'	C2'	N3'	0.23(18)
C7A	O1	C2	C8	179.47(13)	C7A'	O1'	C2'	C8'	-178.46(13)
C7A	C3A	C4	C5	-0.6(3)	C7A'	C3A'	C4'	C5'	0.0(3)
C8	C9	C10	C11	2.1(3)	C8'	C9'	C10'	C11'	-2.9(3)
C9	N2	C14	S1	7.6(2)	C9'	N2'	C14'	S1'	-0.6(2)
C9	N2	C14	N1	-175.97(15)	C9'	N2'	C14'	N1'	-177.51(15)
C9	C8	C13	C12	1.1(2)	C9'	C8'	C13'	C12'	-2.0(2)
C9	C10	C11	C12	-0.4(3)	C9'	C10'	C11'	C12'	0.4(3)
C10	C11	C12	C13	-0.9(3)	C10'	C11'	C12'	C13'	1.3(3)
C11	C12	C13	C8	0.6(3)	C11'	C12'	C13'	C8'	-0.5(3)
C13	C8	C9	N2	-179.52(14)	C13'	C8'	C9'	N2'	-178.40(14)
C13	C8	C9	C10	-2.4(2)	C13'	C8'	C9'	C10'	3.7(2)
C14	N1	C15	C16	43.1(2)	C14'	N1'	C15'	C16'	123.88(19)
C14	N1	C15	C20	-141.31(18)	C14'	N1'	C15'	C20'	-58.7(2)
C14	N2	C9	C8	-142.69(16)	C14'	N2'	C9'	C8'	134.99(16)
C14	N2	C9	C10	40.2(2)	C14'	N2'	C9'	C10'	-47.2(2)
C15	N1	C14	S1	-170.10(13)	C15'	N1'	C14'	S1'	-175.23(13)
C15	N1	C14	N2	13.3(2)	C15'	N1'	C14'	N2'	1.8(2)
C15	C16	C17	C18	-1.2(3)	C15'	C16'	C17'	C18'	0.5(3)
C16	C15	C20	C19	0.2(3)	C16'	C15'	C20'	C19'	-1.2(2)
C16	C17	C18	C19	0.7(4)	C16'	C17'	C18'	C19'	-0.9(3)
C17	C18	C19	C20	0.2(4)	C17'	C18'	C19'	C20'	0.3(3)
C18	C19	C20	C15	-0.6(4)	C18'	C19'	C20'	C15'	0.8(3)
C20	C15	C16	C17	0.8(3)	C20'	C15'	C16'	C17'	0.6(3)

Tabla 7.3.1. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para **7b**.

Formula empírica	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS
Peso molecular	359.11
Temperatura K	293(2)
Sistema cristalino	triclinic
Grupo espacial	P-1
Tamaño de cristal	0.3 × 0.5 × 0.4 mm <sup>3</sup>
a (Å)	9.8032(3)
b (Å)	9.9547(3)
c (Å)	12.8057(4)
α (°)	104.957(3)
β (°)	108.727(3)
γ (°)	92.268(3)
Volumen Å <sup>3</sup>	1133.14(6)
Z	2
Densidad (calculada) g/cm <sup>3</sup>	1.105
Coeficiente de absorción mm <sup>-1</sup>	1.908
F(000)	393.0
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	7.6 to 155.28
Intervalos de índice	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -16 ≤ l ≤ 16
Reflexiones Colectadas	66889
Reflexiones Independientes	4796 [Rint = 0.0763, Rsigma = 0.0245]
Datos/restricciones/parámetros	4796/0/273
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.081
Índice final de R [I ≥ 2σ (I)]	R1 = 0.0773, wR2 = 0.2324
Índice final de R [para todos los datos]	R1 = 0.0877, wR2 = 0.2458
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	1.01/-0.92eÅ <sup>-3</sup>

Tabla 7.3.2. Distancias de enlace para el compuesto **5b**.

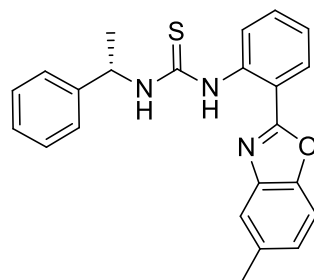
Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)		
C11	C22	1.690(5)	C5	C6	1.398(6)
C12	C22	1.725(6)	C5	C8	1.511(6)
C13	C22	1.754(6)	C6	C7	1.386(7)
S1	C15	1.698(3)	C7	C7A	1.376(5)
O1	C2	1.376(4)	C9	C10	1.406(5)
O1	C7A	1.376(4)	C9	C14	1.401(4)
N1	C15	1.335(4)	C10	C11	1.387(5)
N1	C16	1.421(4)	C11	C12	1.375(6)
N2	C10	1.408(4)	C12	C13	1.371(8)
N2	C15	1.353(4)	C13	C14	1.374(7)
N3	C2	1.300(4)	C16	C17	1.385(5)
N3	C3A	1.394(4)	C16	C21	1.383(5)
C2	C9	1.446(5)	C17	C18	1.389(5)
C3A	C4	1.378(5)	C18	C19	1.352(7)
C3A	C7A	1.381(4)	C19	C20	1.372(7)
C4	C5	1.390(5)	C20	C21	1.384(6)

Tabla 7.3.3. Ángulos de enlace para el compuesto **5b**.

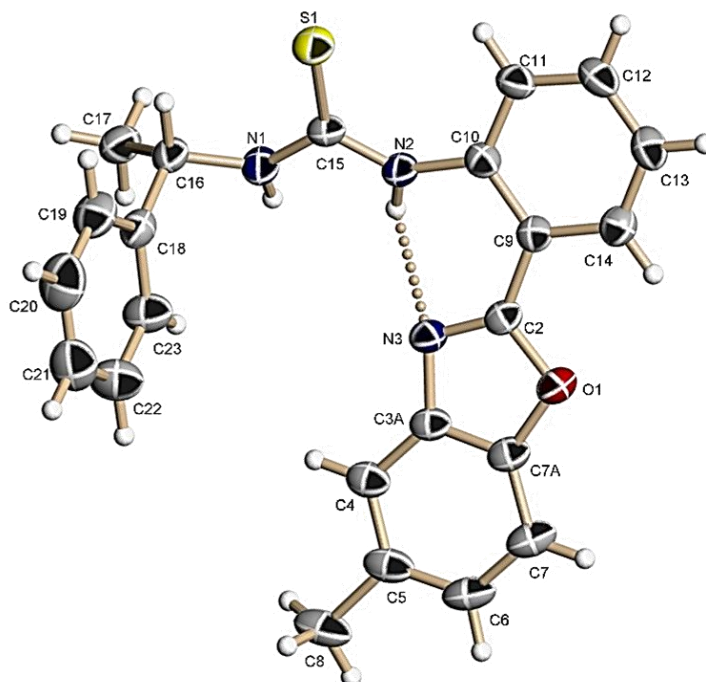
Átomos			Ángulo (°)	Átomos			Ángulo (°)
C11	C22	C12	112.5(4)	C10	C9	C2	121.8(3)
C11	C22	C13	110.9(3)	C14	C9	C2	119.9(3)
C12	C22	C13	109.2(3)	C14	C9	C10	118.3(3)
C2	O1	C7A	104.1(2)	C9	C10	N2	118.5(3)
C15	N1	C16	127.8(3)	C11	C10	N2	122.3(3)
C15	N2	C10	129.5(3)	C11	C10	C9	119.1(3)
C2	N3	C3A	105.5(2)	C12	C11	C10	121.1(4)
O1	C2	C9	118.0(3)	C13	C12	C11	120.4(4)
N3	C2	O1	114.1(3)	C12	C13	C14	119.6(4)
N3	C2	C9	127.9(3)	C13	C14	C9	121.4(4)
C4	C3A	N3	131.5(3)	N1	C15	S1	119.3(2)
C4	C3A	C7A	120.4(3)	N1	C15	N2	115.0(3)
C7A	C3A	N3	108.1(3)	N2	C15	S1	125.7(2)
C3A	C4	C5	118.5(3)	C17	C16	N1	118.7(3)
C4	C5	C6	119.5(4)	C21	C16	N1	121.9(3)
C4	C5	C8	120.5(4)	C21	C16	C17	119.3(3)
C6	C5	C8	120.0(4)	C16	C17	C18	119.8(4)
C7	C6	C5	122.6(3)	C19	C18	C17	120.6(4)
C7A	C7	C6	115.9(4)	C18	C19	C20	120.0(4)
O1	C7A	C3A	108.3(3)	C19	C20	C21	120.5(4)
O1	C7A	C7	128.6(3)	C16	C21	C20	119.7(4)
C7	C7A	C3A	123.1(4)				

Tabla 7.3.4. Ángulos diedros para el compuesto **5b**.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O1	C2	C9	C10	-176.2(3)	C6	C7	C7A	C3A	0.8(5)
O1	C2	C9	C14	4.9(4)	C7A	O1	C2	N3	0.4(3)
N1	C16	C17	C18	176.8(3)	C7A	O1	C2	C9	-177.9(2)
N1	C16	C21	C20	-178.0(3)	C7A	C3A	C4	C5	-0.6(4)
N2	C10	C11	C12	-179.1(4)	C8	C5	C6	C7	179.8(3)
N3	C2	C9	C10	5.7(5)	C9	C10	C11	C12	-2.6(5)
N3	C2	C9	C14	-173.2(3)	C10	N2	C15	S1	-1.7(5)
N3	C3A	C4	C5	179.1(3)	C10	N2	C15	N1	-178.6(3)
N3	C3A	C7A	O1	0.4(3)	C10	C9	C14	C13	-0.2(6)
N3	C3A	C7A	C7	180.0(3)	C10	C11	C12	C13	0.3(7)
C2	O1	C7A	C3A	-0.5(3)	C11	C12	C13	C14	2.0(7)
C2	O1	C7A	C7	179.9(3)	C12	C13	C14	C9	-2.0(7)
C2	N3	C3A	C4	-179.8(3)	C14	C9	C10	N2	179.1(3)
C2	N3	C3A	C7A	-0.1(3)	C14	C9	C10	C11	2.5(5)
C2	C9	C10	N2	0.2(4)	C15	N1	C16	C17	125.0(4)
C2	C9	C10	C11	-176.4(3)	C15	N1	C16	C21	-58.1(5)
C2	C9	C14	C13	178.7(4)	C15	N2	C10	C9	145.6(3)
C3A	N3	C2	O1	-0.2(3)	C15	N2	C10	C11	-37.9(5)
C3A	N3	C2	C9	177.9(3)	C16	N1	C15	S1	-179.3(3)
C3A	C4	C5	C6	0.8(5)	C16	N1	C15	N2	-2.2(5)
C3A	C4	C5	C8	-179.2(3)	C16	C17	C18	C19	1.3(6)
C4	C3A	C7A	O1	-179.9(3)	C17	C16	C21	C20	-1.1(5)
C4	C3A	C7A	C7	-0.2(5)	C17	C18	C19	C20	-1.2(6)
C4	C5	C6	C7	-0.2(5)	C18	C19	C20	C21	-0.1(6)
C5	C6	C7	C7A	-0.6(5)	C19	C20	C21	C16	1.2(6)
C6	C7	C7A	O1	-179.6(3)	C21	C16	C17	C18	-0.2(5)

Tabla 7.4.1. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para **7b**.

Formula empírica	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS
Peso molecular	387.49
Temperatura K	293(2)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub>
Tamaño de cristal	0.4 × 0.1 × 0.1 mm <sup>3</sup>
a (Å)	5.9020(2)
b (Å)	16.2972(9)
c (Å)	10.4120(5)
α (°)	90.00
β (°)	92.769(4)
γ (°)	90.00
Volumen Å <sup>3</sup>	1000.32(8)
Z	4
Densidad (calculada) g/cm <sup>3</sup>	2.573
Coeficiente de absorción mm <sup>-1</sup>	3.149
F(000)	816.0
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	8.5 to 155.12
Intervalos de índice	-7 ≤ h ≤ 7, -20 ≤ k ≤ 20, -13 ≤ l ≤ 13
Reflexiones Colectadas	17416
Reflexiones Independientes	4222 [R <sub>int</sub> = 0.0452, R <sub>sigma</sub> = 0.0328]
Datos/restricciones/parámetros	4222/1/256
Bondad de ajuste en F2	1.053
Índice final de R [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0423, wR <sub>2</sub> = 0.1163
Índice final de R [para todos los datos]	R <sub>1</sub> = 0.0531, wR <sub>2</sub> = 0.1282
Parametro de Flack	-0.03(2)
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.26/-0.17 eÅ <sup>-3</sup>

Tabla 7.4.2. Distancias de enlace para el compuesto **7b**

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
S1 C15	1.678(2)	C7 C7A	1.381(4)
O1 C2	1.364(3)	C9 C10	1.415(3)
O1 C7A	1.386(3)	C9 C14	1.405(4)
N1 C15	1.339(3)	C10 C11	1.391(3)
N1 C16	1.458(3)	C11 C12	1.386(4)
N2 C10	1.398(3)	C12 C13	1.367(5)
N2 C15	1.343(3)	C13 C14	1.377(4)
N3 C2	1.303(3)	C16 C17	1.512(4)
N3 C3A	1.395(3)	C16 C18	1.513(4)
C2 C9	1.453(3)	C18 C19	1.379(4)
C3A C4	1.395(4)	C18 C23	1.397(4)
C3A C7A	1.368(4)	C19 C20	1.378(7)
C4 C5	1.385(4)	C20 C21	1.375(7)
C5 C6	1.391(5)	C21 C22	1.358(7)
C5 C8	1.517(5)	C22 C23	1.377(5)
C6 C7	1.383(5)		

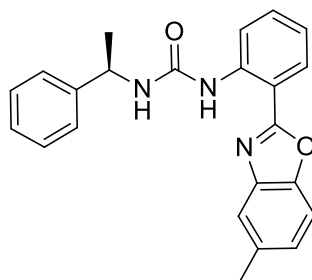
Tabla 7.4.3. Ángulos de enlace para el compuesto **7b**

Átomos			Ángulo (°)	Átomos			Ángulo (°)
C2	O1	C7A	104.1(2)	N2	C10	C9	117.4(2)
C15	N1	C16	126.6(2)	C11	C10	N2	123.2(2)
C15	N2	C10	132.4(2)	C11	C10	C9	119.3(2)
C2	N3	C3A	104.9(2)	C12	C11	C10	119.8(3)
O1	C2	C9	118.3(2)	C13	C12	C11	121.4(3)
N3	C2	O1	114.4(2)	C12	C13	C14	120.0(3)
N3	C2	C9	127.3(2)	C13	C14	C9	120.4(3)
N3	C3A	C4	130.7(2)	N1	C15	S1	121.63(18)
C7A	C3A	N3	108.7(2)	N1	C15	N2	111.98(19)
C7A	C3A	C4	120.6(2)	N2	C15	S1	126.37(19)
C5	C4	C3A	117.4(3)	N1	C16	C17	109.7(3)
C4	C5	C6	120.3(3)	N1	C16	C18	110.6(2)
C4	C5	C8	119.1(3)	C17	C16	C18	112.2(2)
C6	C5	C8	120.6(3)	C19	C18	C16	121.3(3)
C7	C6	C5	122.9(3)	C19	C18	C23	117.3(3)
C7A	C7	C6	115.3(3)	C23	C18	C16	121.4(3)
C3A	C7A	O1	107.9(2)	C20	C19	C18	120.9(4)
C3A	C7A	C7	123.5(3)	C21	C20	C19	120.7(4)
C7	C7A	O1	128.5(3)	C22	C21	C20	119.4(4)
C10	C9	C2	122.0(2)	C21	C22	C23	120.3(4)
C14	C9	C2	119.0(2)	C22	C23	C18	121.4(4)
C14	C9	C10	119.0(2)				

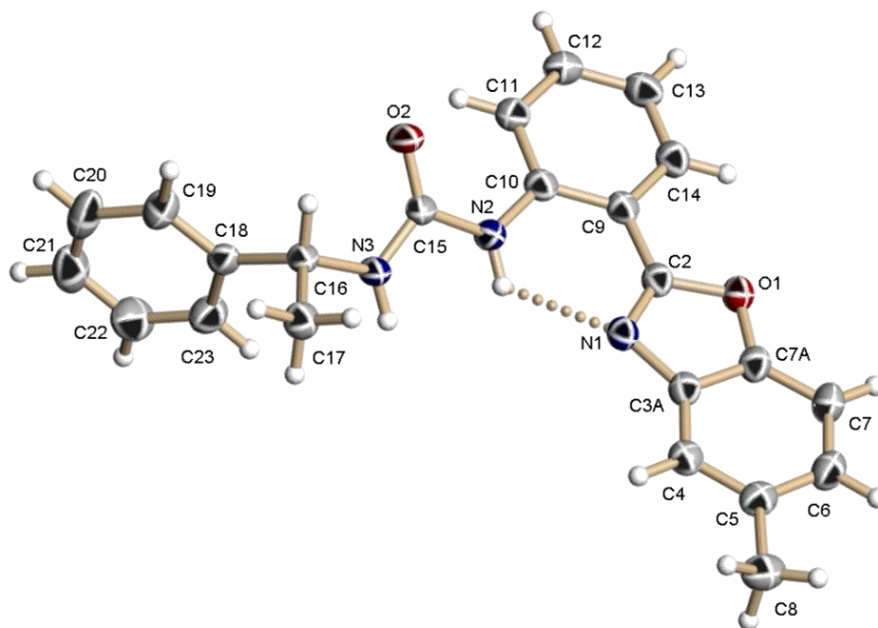


Tabla 7.4.4. Ángulos diedros para el compuesto **7b**

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O1	C2	C9	C10	-178.2(2)	C7A	O1	C2	C9	179.8(2)
O1	C2	C9	C14	1.5(3)	C7A	C3A	C4	C5	-0.3(4)
N1	C16	C18	C19	128.1(3)	C8	C5	C6	C7	-179.6(3)
N1	C16	C18	C23	-54.7(4)	C9	C10	C11	C12	-1.3(4)
N2	C10	C11	C12	-179.8(3)	C10	N2	C15	S1	7.0(4)
N3	C2	C9	C10	1.2(4)	C10	N2	C15	N1	-174.5(3)
N3	C2	C9	C14	-179.1(3)	C10	C9	C14	C13	1.1(4)
N3	C3A	C4	C5	-178.8(3)	C10	C11	C12	C13	1.1(5)
N3	C3A	C7A	O1	-0.3(3)	C11	C12	C13	C14	0.2(5)
N3	C3A	C7A	C7	178.8(3)	C12	C13	C14	C9	-1.3(5)
C2	O1	C7A	C3A	0.1(3)	C14	C9	C10	N2	178.8(2)
C2	O1	C7A	C7	-179.0(3)	C14	C9	C10	C11	0.2(4)
C2	N3	C3A	C4	179.2(3)	C15	N1	C16	C17	138.6(3)
C2	N3	C3A	C7A	0.5(3)	C15	N1	C16	C18	-97.1(3)
C2	C9	C10	N2	-1.5(3)	C15	N2	C10	C9	146.9(3)
C2	C9	C10	C11	179.9(2)	C15	N2	C10	C11	-34.6(5)
C2	C9	C14	C13	-178.6(3)	C16	N1	C15	S1	-18.2(4)
C3A	N3	C2	O1	-0.5(3)	C16	N1	C15	N2	163.3(3)
C3A	N3	C2	C9	-179.9(2)	C16	C18	C19	C20	177.0(4)
C3A	C4	C5	C6	0.4(4)	C16	C18	C23	C22	-178.1(3)
C3A	C4	C5	C8	179.9(3)	C17	C16	C18	C19	-109.1(3)
C4	C3A	C7A	O1	-179.2(2)	C17	C16	C18	C23	68.1(4)
C4	C3A	C7A	C7	-0.1(4)	C18	C19	C20	C21	1.1(7)
C4	C5	C6	C7	-0.1(5)	C19	C18	C23	C22	-0.7(5)
C5	C6	C7	C7A	-0.2(5)	C19	C20	C21	C22	-0.7(7)
C6	C7	C7A	O1	179.2(3)	C20	C21	C22	C23	-0.3(7)
C6	C7	C7A	C3A	0.3(4)	C21	C22	C23	C18	1.1(7)
C7A	O1	C2	N3	0.3(3)	C23	C18	C19	C20	-0.3(5)

Tabla 7.5.1. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para **11b**.

Formula empírica	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Peso molecular	371.43
Temperatura K	293(2)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub>
Tamaño de cristal	0.3 × 0.1 × 0.04 mm <sup>3</sup>
a (Å)	5.1221(3)
b (Å)	11.1480(6)
c (Å)	16.9968(13)
α (°)	90.00
β (°)	93.793(6)
γ (°)	90.00
Volumen Å <sup>3</sup>	968.41(11)
Z	2
Densidad (calculada) g/cm <sup>3</sup>	1.274
Coeficiente de absorción mm <sup>-1</sup>	0.663
F(000)	392.0
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	9.5 to 155.76
Intervalos de índice	-5 ≤ h ≤ 6, -14 ≤ k ≤ 14, -21 ≤ l ≤ 21
Reflexiones Colectadas	19933
Reflexiones Independientes	4122 [R <sub>int</sub> = 0.0566, R <sub>sigma</sub> = 0.0370]
Datos/restricciones/parámetros	4122/1/256
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.045
Índice final de R [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0399, wR <sub>2</sub> = 0.0955
Índice final de R [para todos los datos]	R <sub>1</sub> = 0.0549, wR <sub>2</sub> = 0.1047
Parametro de Flack	0.2(3)
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.13/-0.13 eÅ <sup>-3</sup>

Tabla 7.5.2. Distancias de enlace para el compuesto **11b**.

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
O1 C2	1.372(2)	C7 C7A	1.375(3)
O1 C7A	1.378(3)	C9 C10	1.409(3)
O2 C15	1.217(2)	C9 C14	1.400(3)
N1 C15	1.343(3)	C10 C11	1.398(3)
N1 C16	1.459(3)	C11 C12	1.380(3)
N2 C10	1.396(3)	C12 C13	1.383(4)
N2 C15	1.382(3)	C13 C14	1.377(4)
N3 C2	1.301(3)	C16 C17	1.529(3)
N3 C3A	1.401(3)	C16 C18	1.513(3)
C2 C9	1.456(3)	C18 C19	1.379(3)
C3A C4	1.389(3)	C18 C23	1.384(3)
C3A C7A	1.381(3)	C19 C20	1.385(4)
C4 C5	1.388(3)	C20 C21	1.351(5)
C5 C6	1.403(4)	C21 C22	1.373(5)
C5 C8	1.511(3)	C22 C23	1.382(4)
C6 C7	1.388(4)		

Tabla 7.5.3. Ángulos de enlace para el compuesto **11b**.

Átomos			Ángulo (°)	Átomos			Ángulo (°)
C2	O1	C7A	103.98(16)	N2	C10	C9	119.89(19)
C15	N1	C16	122.01(16)	N2	C10	C11	121.8(2)
C15	N2	C10	125.59(18)	C11	C10	C9	118.28(19)
C2	N3	C3A	104.77(17)	C12	C11	C10	121.0(2)
O1	C2	C9	116.08(17)	C11	C12	C13	120.7(2)
N3	C2	O1	114.75(18)	C14	C13	C12	119.3(2)
N3	C2	C9	129.17(18)	C13	C14	C9	121.1(2)
C4	C3A	N3	132.04(19)	O2	C15	N1	123.25(19)
C7A	C3A	N3	108.29(19)	O2	C15	N2	123.29(18)
C7A	C3A	C4	119.6(2)	N1	C15	N2	113.45(17)
C5	C4	C3A	118.8(2)	N1	C16	C17	109.33(18)
C4	C5	C6	119.2(2)	N1	C16	C18	114.03(19)
C4	C5	C8	120.8(2)	C18	C16	C17	110.56(17)
C6	C5	C8	120.0(2)	C19	C18	C16	119.9(2)
C7	C6	C5	123.0(2)	C19	C18	C23	117.1(2)
C7A	C7	C6	115.4(2)	C23	C18	C16	122.8(2)
O1	C7A	C3A	108.21(18)	C18	C19	C20	121.4(3)
C7	C7A	O1	127.8(2)	C21	C20	C19	120.7(3)
C7	C7A	C3A	123.9(2)	C20	C21	C22	119.2(3)
C10	C9	C2	121.89(18)	C21	C22	C23	120.5(3)
C14	C9	C2	118.51(19)	C22	C23	C18	121.1(3)
C14	C9	C10	119.59(19)				

Tabla 7.5.4. Ángulos diedros para el compuesto **11b**.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O1	C2	C9	C10	-178.72(17)	C7A	O1	C2	C9	179.03(16)
O1	C2	C9	C14	0.6(3)	C7A	C3A	C4	C5	1.6(3)
N1	C16	C18	C19	-145.6(2)	C8	C5	C6	C7	-179.7(2)
N1	C16	C18	C23	40.3(3)	C9	C10	C11	C12	-0.1(3)
N2	C10	C11	C12	-176.8(2)	C10	N2	C15	O2	-13.4(4)
N3	C2	C9	C10	1.0(3)	C10	N2	C15	N1	168.2(2)
N3	C2	C9	C14	-179.64(19)	C10	C9	C14	C13	-0.7(3)
N3	C3A	C4	C5	-176.63(19)	C10	C11	C12	C13	-0.1(3)
N3	C3A	C7A	O1	-0.2(2)	C11	C12	C13	C14	-0.1(4)
N3	C3A	C7A	C7	178.0(2)	C12	C13	C14	C9	0.5(3)
C2	O1	C7A	C3A	0.5(2)	C14	C9	C10	N2	177.21(18)
C2	O1	C7A	C7	-177.6(2)	C14	C9	C10	C11	0.5(3)
C2	N3	C3A	C4	178.1(2)	C15	N1	C16	C17	-136.6(2)
C2	N3	C3A	C7A	-0.3(2)	C15	N1	C16	C18	99.1(2)
C2	C9	C10	N2	-3.4(3)	C15	N2	C10	C9	155.2(2)
C2	C9	C10	C11	179.83(18)	C15	N2	C10	C11	-28.2(3)
C2	C9	C14	C13	179.9(2)	C16	N1	C15	O2	-3.5(4)
C3A	N3	C2	O1	0.6(2)	C16	N1	C15	N2	174.9(2)
C3A	N3	C2	C9	-179.09(18)	C16	C18	C19	C20	-173.3(3)
C3A	C4	C5	C6	-0.8(3)	C16	C18	C23	C22	173.6(3)
C3A	C4	C5	C8	177.95(19)	C17	C16	C18	C19	90.7(2)
C4	C3A	C7A	O1	-178.74(18)	C17	C16	C18	C23	-83.4(3)
C4	C3A	C7A	C7	-0.6(3)	C18	C19	C20	C21	-1.0(5)
C4	C5	C6	C7	-0.9(4)	C19	C18	C23	C22	-0.7(4)
C5	C6	C7	C7A	1.8(4)	C19	C20	C21	C22	0.3(5)
C6	C7	C7A	O1	176.7(2)	C20	C21	C22	C23	0.2(6)
C6	C7	C7A	C3A	-1.1(4)	C21	C22	C23	C18	0.0(5)
C7A	O1	C2	N3	-0.7(2)	C23	C18	C19	C20	1.2(4)