



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“SINTESIS DE BISINDOLES EN FASE HETEROGENEA
EMPLEANDO UNA ARCILLA BENTONITICA Y ENERGIA
DE INFRARROJO”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
CESAR IGNACIO SANDOVAL CHAVEZ

ASESOR DE TESIS: DR. JOSE GUILLERMO PENIERES CARRILLO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Síntesis de Bisindoles en fase heterogénea empleando una arcilla
benzoónica y energía de infrarrojo"

que presenta el pasante: César Ignacio Sandoval Chávez
con número de cuenta: 09855503-5 para obtener el título de :
Químico

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Junio de 2004

PRESIDENTE Dr. René Miranda Ruvalcaba

VOCAL Dr. José Guillermo Ponieros Carrillo

SECRETARIO QFB. Delia Reyes Jaramillo

PRIMER SUPLENTE Q. Juan José Mendoza Flores

SEGUNDO SUPLENTE Q. Ofelia Vega Vázquez

A mis Padres.

Por darme la oportunidad de ser alguien en la vida, por todo el amor, cariño y paciencia que han tenido conmigo, reciban esto como una pequeña muestra de mi amor hacia ustedes. Gracias.

A mi Hermano Daniel Augusto.

Por todo los buenos momentos que hemos compartidos a pesar de esas discusiones de hermanos, se te aprecia por todo lo bueno que aprendido de ti. Gracias Augusto.

A mis Abuelos Ana María y Danie .

Por aguantarme la mayor parte de mi vida y tolerarme mi mal humor por todo ese cariño que han tenido conmigo. Gracias.

A toda la Familia Chávez.

Por todo el apoyo que tuvieron con mi pequeña familia y conmigo, por estar en las buenas y en las malas.

A toda la Familia Sandoval.

Gracias a todos por que ellos fueron los que plantaron la semilla de terminar una carrera y por todos los sábados que disfrute estando conviviendo con ellos. Gracias.

A mi Tíos Memo e Irma

Por todo el apoyo que recibí de ellos desde que tengo uso de razón, por los consejos que siempre me han dado, por el cariño que han tenido conmigo y mi hermano, y las buenas carnes asadas que compartimos en su casa. Gracias Tíos

Dedicatorias.

A mis Padrinos Marino y Sofía

Por todo el cariño que han tenido conmigo y los buenos momentos que pase cuando estaba con ellos por preocuparse de uno, por que siempre pude contar con ellos. Gracias.

A mis Tíos Alberto y Rosaura.

Por las molestias que ocasionaba de vez en cuando en su casa y por la gran amistad que han tenido con mi familia

A mis padrinos Carmen y Francisco.

Por que se siempre puedo contar con ustedes y aunque no pude compartir mucho con ellos se que siempre están con uno. Gracias.

A mi Tía Lupe.

Por que siempre estuvo al pendiente de uno y mi familia en las buenas y en las malas.

A mi Tío Rafael y Flora.

Por los buenos domingos que disfrutaba en su casa y por su hospitalidad que tenían con uno siempre.

A mis Primos Toño, Marcela, Gerardo Paco y Claudia.

Por que para mi fueron los primeros en motivarme a terminar una carrera universitaria. Gracias Primos.

A mis primos Guillermo, Alberto, Mariana, José Domingo y David.

Por compartir los mejores momentos de mi niñez y todas las travesuras que pasamos, pero sobre todo por la amistad que hemos mantenido. Gracias Primos.

Dedicatorias

A mis compañeros del Bachillerato, Argelia, Edgar, Ernesto, Jorge, Ubaldo, por la buena amistad que hemos mantenido todos estos años, porque cada día damos un paso para cumplir lo que alguna vez soñamos. Muchas Gracias.

A Ernesto por la amistad que hemos mantenido desde el comienzo de nuestra carrera por que creo que han sido más triunfos que fracasos los que hemos compartido. Gracias Ernesto.

A Sandra, Sandy, Rosa, Teresa, Lidia, Raymundo, Roberto, Alejandro, David, Jorge, Jose Luis, Claudia Briones por estar conmigo en las buenas y en las malas

A Rafael, Claudia y Rubén por su gran amistad que espero seguir manteniendo y el apoyo que siempre me brindaron en cualquier aspecto. .Gracias.

A Frani porque por ti soy una persona mejor cada día, por todas las cosas que me haces sentir. Gracias mi cielo. TE AMO.

A la familia García López por la confianza que han tenido en mí, en especial a Isa, Margarita y Alejandra. Gracias.

A todos los que alguna vez formaron parte de la Generación 25 de la Carrera de Química que tengan éxito en todo lo que hagan, en especial a John, Aldo, Adán y Marcos

A todas las personas con la que alguna vez compartir un aula porque de alguna forma tocaron mi vida y hoy puedo estar hasta aquí

Dedicatorias

Al Maestro Memo por todos los conocimientos, sus consejos, su paciencia, confianza y sobre todo su amistad que me ha brindado.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés por su apoyo y preocupación en esta parte de mi formación.

Este trabajo de Tesis se realizó en el Laboratorio L-121 de la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), bajo la asesoría del Dr. José Guillermo Penieres Carrillo.

De manera muy especial se agradece el apoyo brindado para la realización de esta Tesis a la DGAPA-UNAM, realizada bajo el proyecto PAPIIT IN 223602.

Se agradece a Raymundo Garduño M. Por el apoyo técnico brindado durante este trabajo.

Se agradece al Sr. Draucin Jiménez por la ayuda prestada durante el desarrollo de este trabajo en la elaboración y mantenimiento del material de vidrio.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés, a la Doctora Carmen Ortega Alfaro, al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, cDR. Fernando Ortega, y a todos los compañeros del laboratorio de Química Inorgánica por el apoyo y aliento que me brindaron en la realización de este trabajo. Gracias.

Al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo por haberme permitido trabajar con el y apoyado durante la realización de mi tesis.

A mis compañeros de laboratorio Lucía, Eduardo, Fran, Ana, Angélica, Ernesto, profesora Claudia, maestra Ofelia por haber hecho menos tedioso el trabajo experimental.

A los sinodales por sus valiosas aportaciones para la elaboración de este trabajo.

Al profesor José Guadalupe García por su colaboración en mi parte experimental y brindarme su amistad.

A los pasantes de la carrera de Química Ernesto Valdez, Francisca García, por la gran ayuda que recibí de ellos en el laboratorio y que me permitió terminar con este objetivo.

A los profesores Elia, Rafael y Victoria por sus consejos y preocupación hacia los estudiantes de la carrera de química.

A toda la sección de Química Orgánica en especial a los profesores: Penieres, Olivia García, Benjamín Velazco, Jaime Mondragón, José Luis Arias, Georgina, Rocio, Rene por todos sus conocimientos que adquirí al paso de esta sección.

Al cDR. Hulme Rios y Dr. Rene Miranda por su colaboración en el espectro de RMN de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan.

A mi Facultad la FESC- por todos los grandes momentos que me dio y la valiosa educación que recibí de ella.

A mi Alma Mater la Universidad Nacional Autónoma de México, por la educación de excelencia que ofrece a esta nación y que siempre llevare en mi corazón.

Índice.

	<i>Página</i>
<i>Introducción.</i>	ii
<i>Capítulo I. Objetivos.</i>	
I. Objetivos.	1
<i>Capítulo II. Generalidades.</i>	
II.1 Bentonita.	2
II.1.1 Estructura de la Bentonita.	3
II.1.2 Composición química de la Bentonita.	4
II.1.3 Acidez de la Bentonita.	5
II.1.4 Empleo de la Bentonita en Química Orgánica.	6
II.2 Infrarrojo.	8
II.2.1 Empleo de la Luz Infrarroja en Síntesis Orgánica.	9
II.3 Química del Indol.	10
II.3.1 Propiedades Químicas del Indol.	12
II.3.2 Reacciones Electrofilicas del Indol.	13
II.3.3 Reacciones del Indol con Aldehídos y Cetonas.	15
<i>Capítulo III. Antecedentes.</i>	
III.1 Síntesis de Bisindoles.	16
<i>Capítulo IV. Métodos de Síntesis.</i>	
IV.1 Síntesis del Bis-(2-fenil-3-indolil)metano.	20
IV.2 Síntesis del Bis-(2-metil-3-indolil)metano.	
IV.3 Síntesis del Bis-(N-metil-3-indolil)metano.	

Capítulo V Resultados.

V.1	Resultados y Análisis de Resultados.	24
-----	--------------------------------------	----

Capítulo VI. Conclusiones.

VI.1	Conclusiones.	32
------	---------------	----

Capítulo VII. Referencias.

VII.	Referencias.	33
------	--------------	----

Apéndice. Espectros de ^{13}C , ^1H y Espectrometría de Masas

Capítulo I

Introducción

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos fundamentales de estudio en la química, es el de encontrar nuevas alternativas para la síntesis de compuestos, de una manera fácil, rápida, económica, que tengan un menor impacto al ambiente y que sean importantes tanto a nivel comercial, así como útiles para la sociedad.

La química heterocíclica ha sido motivo de muchos estudios para alcanzar este objetivo. Un compuesto heterocíclico, es aquel que posee una estructura cíclica con al menos dos diferentes clases de átomos en un anillo; al respecto, los heteroátomos más comunes son el nitrógeno, oxígeno y azufre, pero pueden también encontrarse muchos otros.

Los compuestos heterocíclicos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y son esenciales para la vida en muchos aspectos. Un gran número de éstos se obtienen por síntesis química y poseen valiosas propiedades, como fármacos, colorantes, monómeros, etc.¹

Entre toda la gama de heterociclos que existen reportados, se encuentran los bisindoles, los cuales están formados por dos moléculas de un indol unidas por un átomo de carbono con hibridación sp_3 . La síntesis de estas moléculas ha tomado una gran importancia debido a la aplicación biológica que presentan, un ejemplo de ello es el 3,3'-diindolilmetano, compuesto que ha mostrado tener propiedades anticancerígenas, de ahí la importancia de diseñar nuevos métodos de síntesis de este tipo de moléculas.²

En la actualidad, la química heterocíclica ha tenido que ir evolucionando con respecto al diseño de nuevas síntesis de compuestos, además de que estos métodos alternativos deben ser menos dañinos al medio ambiente. Es por ello que se han empleado diferentes materiales inorgánicos que pueden servir como catalizadores en síntesis orgánica; un ejemplo, son las arcillas bentoníticas, que sirven como catalizador, medio de reacción y soporte de reactivos en diferentes transformaciones de compuestos orgánicos. También, se han reportado síntesis o reacciones usando alúmina,³ sílica gel⁴ y otros

materiales inorgánicos. Por otro lado, además de utilizar estos sólidos inorgánicos como medio de reacción, se han desarrollado métodos de síntesis que manejan fuentes de energía alternativas a la térmica, como la luz infrarroja⁵ y las microondas,⁶ en donde éstas abaten los tiempos de reacción y requieren condiciones menos drásticas al ambiente.

En relación a todo lo antes mencionado en esta tesis se presenta la síntesis de tres bisindoles, compuestos con posible actividad biológica, utilizando a la bentonita, una arcilla de origen nacional como catalizador y soporte de reactivos, además de radiación infrarroja como fuente de energía, con lo que se pretende generar un método alternativo de síntesis que pueda servir a cualquier persona del área de la química y favorecer al desarrollo de ésta como ciencia.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

- Generar un método alternativo de síntesis de compuestos orgánicos heterocíclicos, mediante el empleo de una arcilla bentonítica de origen nacional y el uso de luz infrarroja como una fuente de energía.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Estudiar, proponer y realizar la síntesis del Bis-(2-fenil-3-indolil)metano, Bis-(N-metil-3-indolil)metano y del Bis-(2-metil-3-indolil)metano en fase heterogénea y utilizando luz infrarroja como fuente de energía.
- Emplear una arcilla bentonítica como soporte, medio de reacción y catalizador en la síntesis de bisindoles.
- Identificar los bisindoles por Espectrometría de Masas y Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de (^1H , ^{13}C).
- Analizar los resultados obtenidos, mediante la metodología propuesta.

Capítulo II

Generalidades

GENERALIDADES

II.1 Bentonita.

Las arcillas son materiales naturales, terrosos y de grano fino formado por partículas muy pequeñas cuyo tamaño es inferior a cuatro micras, éstos tipos de materiales poseen plasticidad con el agua, en su mayoría están compuestas por sílice, alúmina y agua, frecuentemente con cantidades apreciables de hierro, álcalis y tierras alcalinas. Por lo tanto, una arcilla se puede definir como una materia natural que tiene la composición química de un aluminosilicato y que, por lo general, puede estar mezclado con una cantidad definida de arena y otros minerales, formando un conjunto que se hace plástico cuando se mezcla con una cantidad apropiada de agua.⁷

La bentonita es una arcilla formada por la descomposición de la ceniza volcánica,⁸ siendo la definición más aceptada en la actualidad es la siguiente: *"Bentonita es todo aquel suelo que contiene más del 50% de minerales del grupo de las montmorillonitas, estando presentes otros minerales en una proporción menor como son la caolinita, la illita, y la beidelita."*⁹

La composición y cantidad de montmorillonitas varía en los diferentes tipos de bentonitas, dependiendo notablemente del lugar de origen. Este tipo de arcillas se distribuyen principalmente en Estados Unidos de Norteamérica, Italia, Nueva Zelanda, África del Norte, Argentina, Inglaterra, Alemania, Canadá y en la zona donde anteriormente se conocía como la Unión Soviética.^{10,11} En nuestro país, las bentonitas se extraen primordialmente en los estados de Tlaxcala, Morelos, Durango y Puebla.

II.1.1 Estructura.

El principal componente de las bentonitas son las montmorillonitas. Las montmorillonitas son filiosilicatos constituidos por capas laminares.

Cada una de estas unidades se encuentra formada por la unión de dos unidades tetraédricas externas y una octaédrica interna (filiosilicato de tipo 2:1, o también tetraédrica-octaédrica-tetraédrica, "tot"), existiendo un espacio entre cada capa, el cual se denomina espacio intercapa.¹²

Cada unidad tetraédrica presenta un arreglo polimérico bidimensional de tetraedros de SiO_4 unidos por tres vértices a manera de formar anillos hexagonales. El tipo de sistema geométrico mencionado es también un arreglo bidimensional pero en este caso de octaedros de $\text{Al}(\text{OH})_2\text{O}_4$. Ambas unidades presentan un átomo central. Las primeras tienen silicio y las segundas aluminio. Es así como 9 capas de la naturaleza forman un cristal de la arcilla. Así, en una unidad estructural, formada por 20 átomos de oxígeno y 4 grupos hidroxilo, existen 8 sitios tetraédricos y 6 octaédricos (figura1).

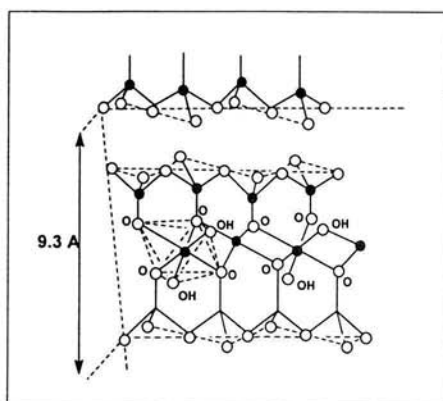


Figura 1. Estructura general de una montmorillonita.

II.1.2- Composición Química.

La composición química de una arcilla suele expresarse en términos del contenido de los óxidos básicos: SiO_2 , Al_2O_3 , Fe_2O_3 , FeO , MgO , CaO , K_2O , Na_2O y TiO_2 , entre otros, además de H_2O (Tabla1).

Es importante mencionar que aunque las arcillas corresponden a una misma clasificación, llegan a presentar diferencias en sus propiedades texturales, como puede ser en el área superficial, tamaño y volumen de poro entre otros, dependiendo del lugar de dónde ha sido extraída y tratada.

Debido a esto, una descripción más significativa de la composición química de una arcilla es la fórmula estructural, en la que se precisa el grado de sustitución catiónica de las capas.

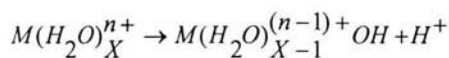
Tabla 1. Composición química del Tonsil Actisil FF *(bentonita).

Componente	Porcentaje
SiO_2	63.49
Al_2O_3	12.70
MgO	3.14
Fe_2O_3	4.93
CaO	1.53
K_2O	3.16
TiO_2	0.59
H_2O	9.48

*Tonsil Actisil FF (TAFF) Nombre comercial de una bentonita

II.1.3 Acidez de la Bentonita.

Una propiedad importante que tienen estos sólidos inorgánicos, es la presencia de sitios ácidos de Lewis y de Brønsted en su superficie o interior poroso, de ahí la importancia catalítica de estos sólidos inorgánicos en la síntesis de compuestos orgánicos. Para el caso particular de las arcillas, se ha explicado su actividad como catalizadores en reacciones con base a la acidez de Brønsted, producida por los iones H^+ ubicados en la zona de intercalas, o más comúnmente por la disociación del agua relacionada con los cationes metálicos intercambiables, como se muestra en la siguiente ecuación química:



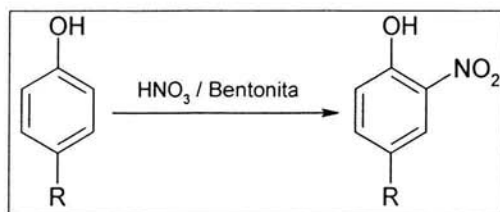
Este equilibrio depende de la naturaleza del ión metálico. Se establece que a mayor radio de carga del ión, éste estará más hidratado y, por lo tanto, se tendrá un ácido más fuerte. Así, una arcilla con Al^{3+} como ión intercambiable es más fuerte como ácido de Brønsted que una arcilla con Na^+ .

A su vez, los sitios ácidos de Lewis en la arcilla suelen deberse a los cationes metálicos estructurales expuestos y capaces de aceptar electrones de un ligante, aunque también los cationes metálicos intercambiables pueden funcionar como ácidos de Lewis. En este caso, las moléculas pueden funcionar como ácidos de Lewis, ya que se solvatan o están coordinadas con aceptores potenciales de electrones, de tal manera que si una arcilla puede actuar como ácido de Lewis para una molécula de agua, ésta puede ser removida para dejar esos sitios disponibles.¹³

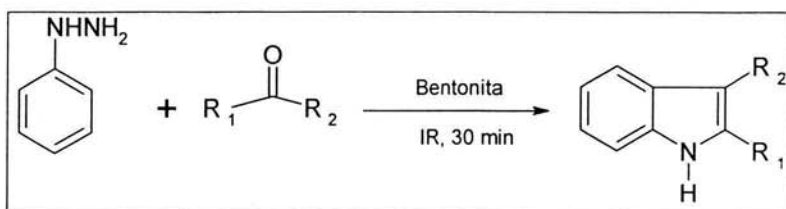
II.1.4 Empleo de la Bentonita (TAFF) en Química Orgánica.

En la actualidad se conocen ya varios trabajos que reportan el empleo de la bentonita en reacciones orgánicas, ya sea como soporte de reactivos, medios de reacción o como catalizador. A continuación se presentan algunos ejemplos.

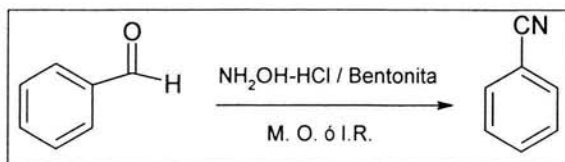
Reacciones con reactivos soportados. Mononitración de Fenoles.¹⁴



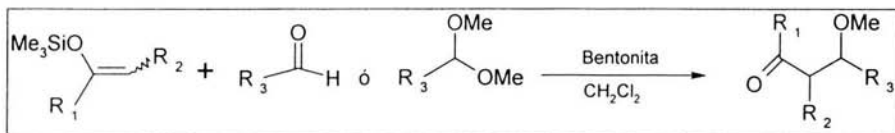
Síntesis de Indoles. Modificación a la Reacción de Fischer.¹⁵



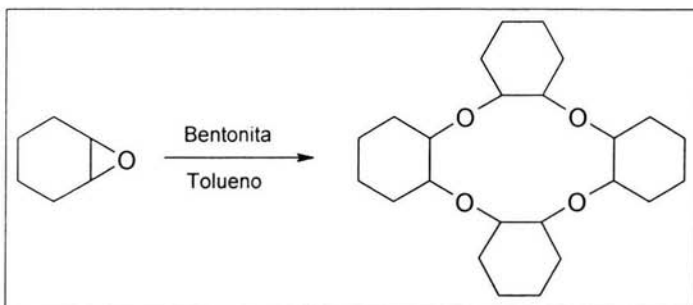
Síntesis de Nitrilos.¹⁶



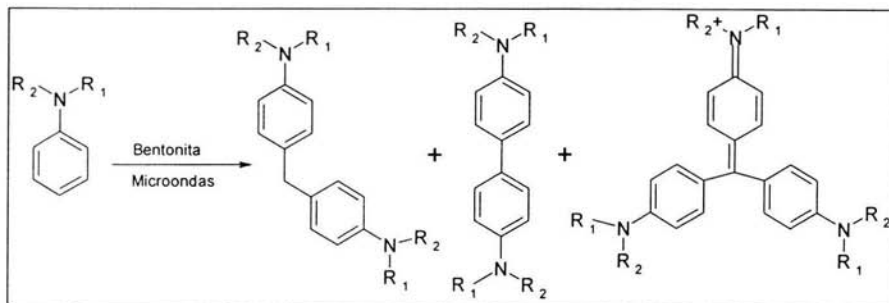
Reacciones de Condensación. ¹⁷⁻¹⁸



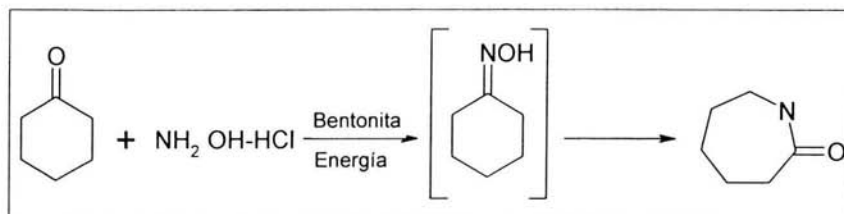
Reacciones de Isomerización. Síntesis del Éter Corona del Óxido de Ciclohexeno. ¹⁹



Síntesis de Derivados del Bifenilo, Difenilmetano y Trifenilmetano. ⁶



Transposición de Beckman. Síntesis de la ϵ -Caprolactama¹³.



II.2 Infrarrojo.

En 1865 James Clerk Maxwell propuso que la luz era una onda que tenía una componente magnética y eléctrica; por lo tanto, la radiación electromagnética son ondas energéticas producidas por la oscilación o aceleración de una carga eléctrica. Este tipo de radiación puede ser observada mejor mediante un arreglo conocido como espectro electromagnético.²⁰

La región del infrarrojo en el espectro electromagnético se extiende desde el extremo del rojo del espectro visible hasta la región de las microondas. Esta región incluye longitudes de onda comprendidas entre 0.7 y 500 μm , equivalente a una frecuencia de 14000 y 20 cm^{-1} .

Generalmente, esta región es dividida en cercano (13300 a 4000 cm^{-1} de frecuencia y 0.75 a 2.5 μm de longitud de onda), medio (4000 a 200 cm^{-1} y 2.5 a 25 μm) y lejano infrarrojo (200 a 10 cm^{-1} y 2.5 a 15 μm).

La absorción de radiación infrarroja se limita a gran parte de las especies moleculares en las cuales existen pequeñas diferencias entre la energía vibracional y rotacional.²¹ Para que una molécula pueda absorber este tipo de radiación debe experimentar un cambio neto en el momento bipolar como consecuencia de su movimiento vibracional y rotacional. La rotación de las

moléculas no simétricas alrededor de sus centros de masa, produce una fluctuación bipolar periódica, haciendo posible su interacción con la radiación.

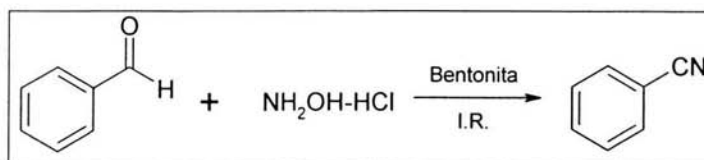
En este sentido, la rotación molecular y la vibración de estructuras cristalinas usualmente ocurren a longitudes de onda grandes. Además, se sabe que una excitación pronunciada en la región del infrarrojo, puede producir la ruptura de enlaces químicos.²²

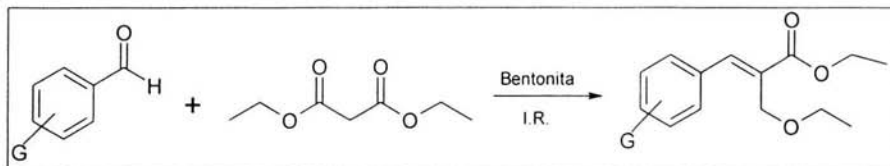
Una de las propiedades que caracterizan a la luz infrarroja es la generación de energía en forma de calor, de tal manera que a esta región del espectro electromagnético se le suele definir también como la zona más allá de la luz roja, cuyas ondas son invisibles pero cálidas.²³

II.2.1 Empleo de luz infrarroja en Síntesis Orgánica.

Dentro de los trabajos reportados empleando esta forma de energía, se encuentra la reacción de obtención de nitrilos a partir de aldehídos aromáticos,²⁴ condensación de Knövenagel entre aldehídos aromáticos con derivados de ácido malónico,²⁵ con la 2-Cianoacetamida,²⁶ o con malonitrilo.²⁷ También, en la síntesis de trioxanos a partir de aldehídos²⁸ y en la síntesis de indoles mediante una modificación al método de Fischer.¹⁵

Síntesis de Nitrilos a partir de Aldehídos Aromáticos²⁴.



Condensación de Knövenagel.²⁵

II.3 Química del Indol.

La química del indol ocupa un importante lugar en la historia de la química orgánica, el interés por el indol se desarrolló a mediados del siglo XIX, debido al impulso de estudios acerca de una materia colorante de nombre índigo, derivado de varias especies de *Indigofera*. El primer personaje en proponer una fórmula del Indol fue Baeyer en 1869, el cual realizó la síntesis de este compuesto por medio de la siguiente ruta sintética (figura 2).

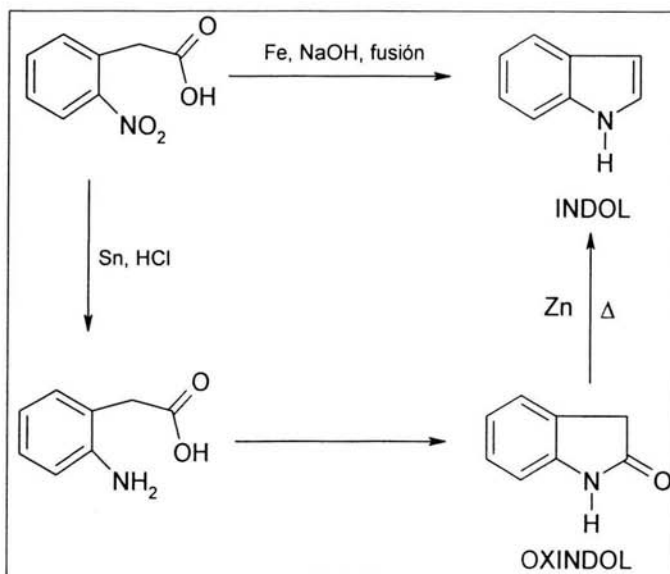


Figura 2. Determinación de la estructura del Indol.

En la actualidad, uno de los métodos más empleados en la síntesis de indoles es el de Fischer, mediante el cual la fenilhidrazona de un aldehído o cetona se calienta en presencia de un catalizador, la reacción es catalizada con ácido, como el cloruro de zinc, trifloruro de boro o ácido polifosfórico (figura 3), por citar algunos ejemplos, ya que se han empleados muchos otros catalizadores para tal efecto.

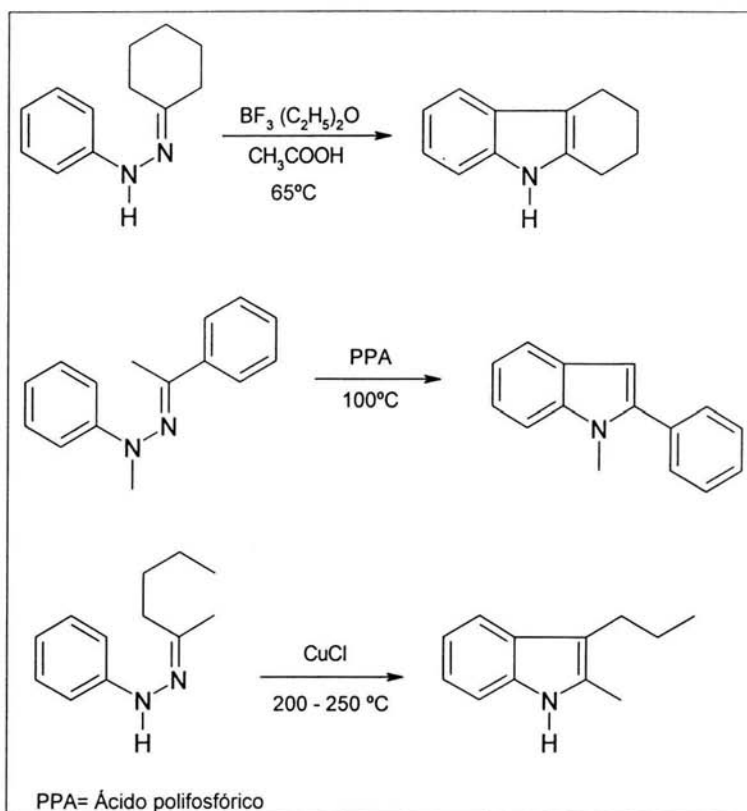


Figura 3. Síntesis de Indoles por el método de Fischer.

El indol es una molécula heteronuclear planar formada por un anillo de benceno fusionada a la cara *b* de un anillo de pirrol, la numeración de los átomos de indol comienza en el nitrógeno (figura 4).

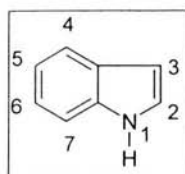


Figura 4. Estructura del Indol.

El sistema de indol se encuentra presente en muchos compuestos de gran interés químico y bioquímico, por citar algunos ejemplos, en el aminoácido esencial triptófano, el cual es un importante constituyente de muchas vitaminas, en la hormona del crecimiento de las plantas como el ácido-3-indolacético y en el colorante de nombre Índigo,²⁹ entre otros.

II.3.1 Propiedades Químicas del Indol.

Las propiedades químicas del Indol son en general, muy similares a las del pirrol, con la gran diferencia de la influencia del anillo de benceno, la cual se ve reflejada en el gran número de reacciones que tiene este compuesto con reactivos electrofílicos directamente en la posición 3 del indol. Sin embargo, se conocen una gran cantidad de reacciones del indol, por lo que existen varias vías de transformación de esta entidad.

Entre las reacciones más conocidas del indol se encuentran, las de adición, oxidación, y de sustitución (sobre el átomo de Nitrógeno y sustitución electrofílica aromática); figura 5

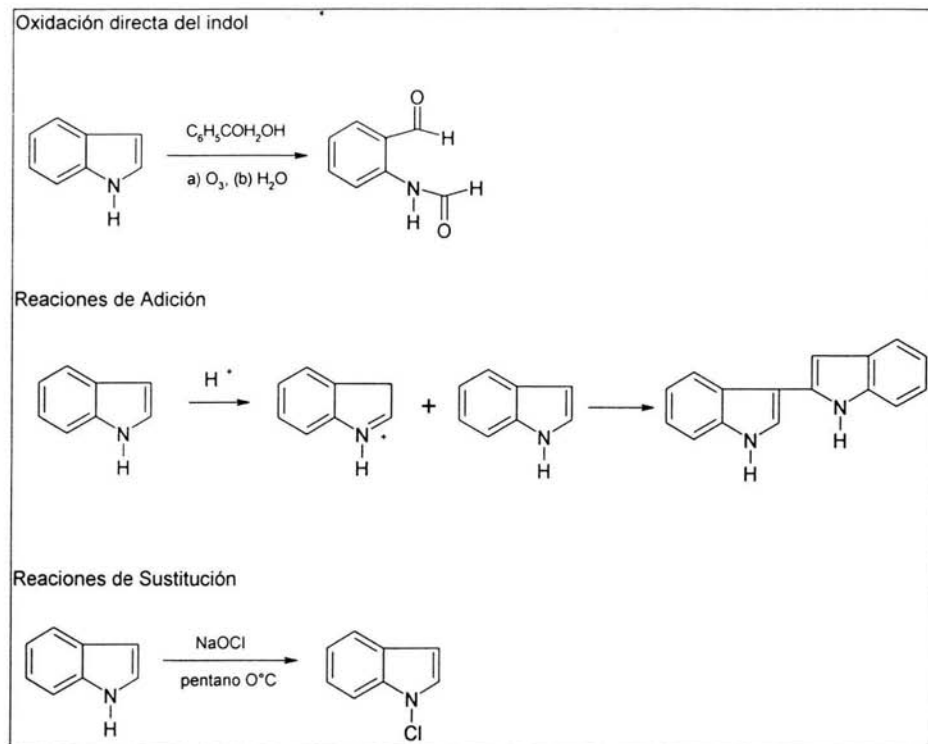


Figura 5. Reacciones de sustitución del indol.

II.3.2 Reacciones Electrófilicas del Indol.

El Indol es un heterociclo que presenta propiedades nucleofílicas; es por esto la gran facilidad que tiene a reaccionar con reactivos electrofílicos. El sitio preferido para la sustitución electrofílica es en el C-3 (figura 4), haciéndolo de una manera mucho más rápido que en el C-2, en contraste como lo hace la molécula del pirrol. El catión formado por el ataque al C-3 (figura 6), es más estable que el formado por el ataque del C-2, sin tomar en cuenta el anillo de benceno de la molécula.

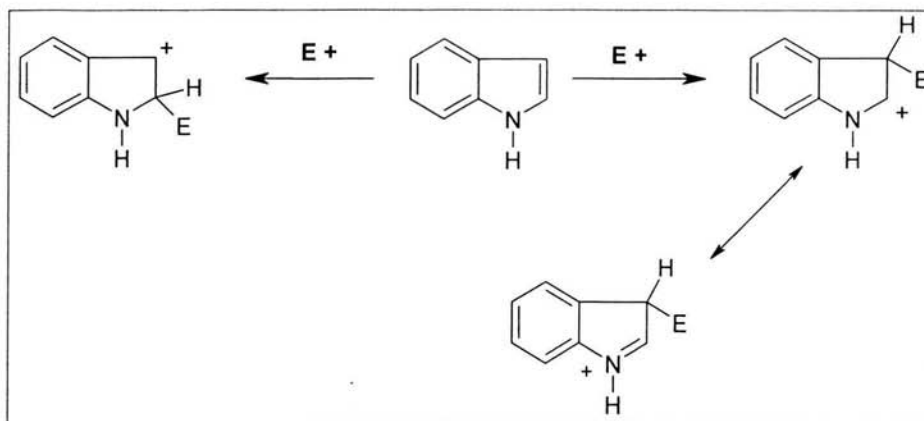


Figura 6. Intermediarios formados por un ataque electrofílico en C-2 y C-3.

Si se toma en cuenta en las estructuras de resonancia que ocurren si el ataque es en el C-3, se puede observar en la figura 7 que la mayor densidad electrónica producida por el orbital π del indol se encuentra sobre el C-3 es por esto que se espera un mayor ataque sobre esta posición.³⁰

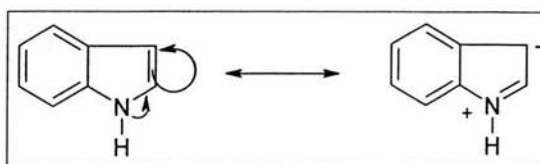


Figura 7. Distribución de la densidad electrónica en el Indol ante un ataque electrofílico.

II.3.3 Reacciones con Aldehídos y Cetonas.

Los indoles reaccionan con aldehídos y cetonas en condiciones ácidas, en donde se cree que el primer producto de esta reacción es el 3-indolilcarbinol, (figura 8) el cual debido a las condiciones ácidas es muy difícil aislarlo, ya que éste puede hidratarse para formar los cationes 3-alkiliden-3H-indolinio. Estos cationes al ser muy reactivos pueden reaccionar con otra molécula de Indol, obteniéndose los correspondientes bisindoles.³¹

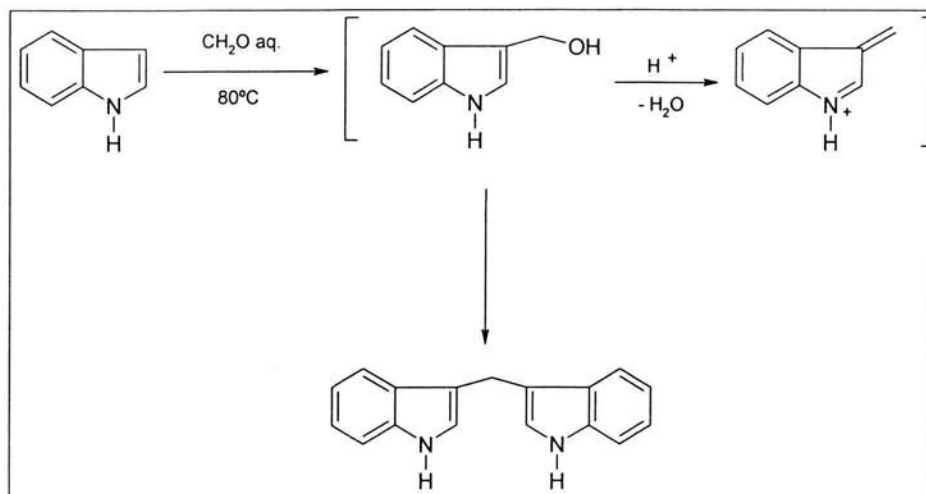


Figura 8. Reacciones del Indol con Aldehídos.

Capítulo III

Antecedentes

ANTECEDENTES

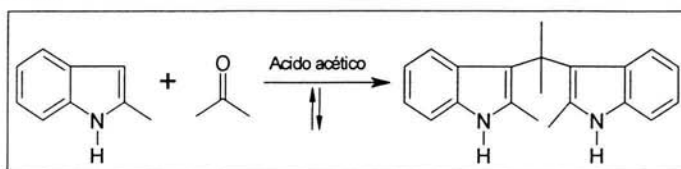
III.1 Síntesis de Bisindoles.

Los bisindoles y sus derivados constituyen un importante grupo de compuestos con actividad biológica, es por esto que en la actualidad la síntesis de este tipo de moléculas ha llamado la atención de los químicos.

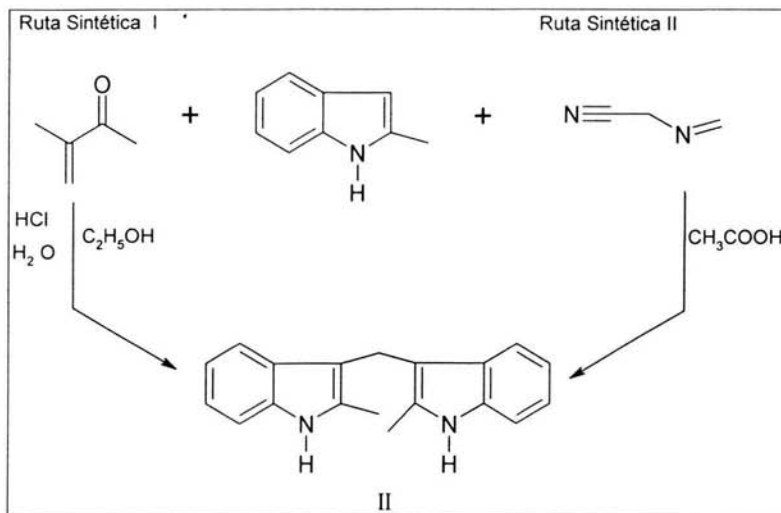
Debido a esto, a continuación se presentan algunos métodos de obtención de bisindoles.

En 1913 Scholts,³² describe de manera fácil cómo realizar la condensación del 2-metilindol con acetona en presencia de ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y observó con base a sus resultados que la condensación se lleva mejor a cabo utilizando condiciones de reflujo con alcohol etílico.

Noland³³ y colaboradores reportan la formación del bisindol, por medio de la condensación de la acetona con el 2- metilindol a reflujo con una solución de ácido acético glacial por un tiempo de 60 minutos obteniendo un 78 % de rendimiento.



En estudios posteriores, los autores Noland, Vekiteswaran y Lovald,³⁴ obtuvieron la formación de 2,2'-dimetil-3,3'-metilenbisindol por dos rutas sintéticas, como se muestra en el siguiente esquema:



Estos investigadores trataron de mejorar las condiciones de reacción que empleó Voisnet,³⁵ el cual obtuvo el mismo bisindol (II) por medio de la reacción de condensación del 2-metilindol con el formaldehído.

Noland³⁴ y colaboradores sintetizaron (II) por la ruta sintética I la cual se llevó a cabo por la reacción de condensación del 2-metilindol y la 2-metilisopropenilcetona, alcohol etílico al 95 % y utilizando como catalizador ácido clorhídrico.

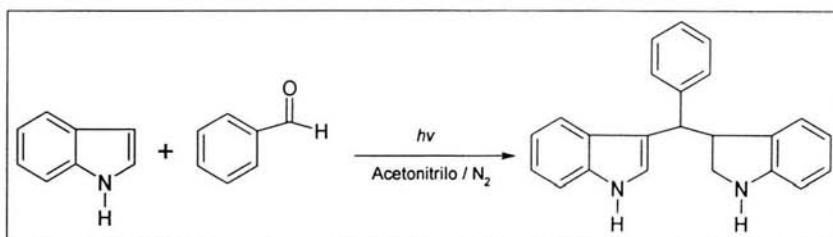
El otro método que utilizaron fue por medio de la reacción del 2-metilindol con el metilnaminoacetónitrilo (ruta sintética II) en ácido acético glacial en agitación por 2 horas de reacción, hasta observar la formación de un sólido blanco que indica la formación del bisindol (II).

Kamal³⁶ y colaboradores realizaron la síntesis de una serie de bisindoles, por medio de la condensación de varios aldehídos con indol, 2-metilindol y 3-metilindol en solución acuosa, variando el pH de la solución; para ello, utilizaron ácido sulfúrico, ácido malónico, ácido acético y urea, para encontrar un pH óptimo en la síntesis de estos compuestos, es importante

mencionar que estos autores obtiene la formación de los bisindoles con un tiempo de reacción de 10 días.

Jackson, Prasitpan, Shannon y Tinker³⁷ reportaron la formación de bisindoles mediante la reacción de indol con formaldehído, en reflujo de ácido acético glacial bajo atmósfera de nitrógeno y por un tiempo de 9 horas de reacción, hasta la obtención de bisindoles.

D'Auria³⁸ desarrolló un método empleando luz ultravioleta como fuente de energía, disolviendo al indol y benzaldehído en acetonitrilo irradiando la mezcla de reacción con luz ultravioleta por un tiempo de 6 horas bajo atmósfera de nitrógeno.



Penieres y colaboradores³⁹ realizaron la síntesis de una serie de aril-3,3'-diindolilmetanos utilizando a la bentonita como catalizador y medio de reacción, empleando luz infrarroja como energía obteniendo tiempos de reacción de 15 minutos bajo estas condiciones de reacción.

Es importante mencionar que en los trabajos de algunos investigadores también reportan la formación de dímeros del Indol, el primero que caracterizó a este tipo de unidades fue Keller,⁴⁰ y subsecuentemente estudios realizados por Schmitz-Dumont⁴¹ lograron identificar el dímero y que fue de vital importancia ya que puede explicar muchas de las reacciones reportadas en la literatura como son: la formación de monoacilo, y no los derivados diacilos bajo condiciones normales, entre otras muchas reacciones relacionadas con el indol.

Capítulo IV

Métodos de Síntesis

MÉTODOS DE SÍNTESIS.

Para llevar a cabo la síntesis de los compuestos objetivo se utilizaron reactivos de las marcas Aldrich (2-fenilindol y N-metilindol), Merck (2-metilindol) y J.T. Baker (formaldehído al 37%) todos sin purificar.

Para la técnica de Cromatografía en Capa Fina (CCF) se utilizaron cromatofolios de aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y como fase móvil Hexano y Acetato de Etilo destilados, empleando luz ultravioleta como revelador.

Para la obtención de los espectros de RMN ^1H , ^{13}C , y HETCOR, para el Bis-(N-metil-3-indolilmetano) se utilizó un equipo de marca JEOL ECLIPSE de 300 MHz. El disolvente empleado fue CDCl_3 , los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano(TMS) como referencia.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y DEPT para el Bis-(2-metil-3-indolilmetano) y Bis-(2-fenil-3-indolil)metano, fueron obtenidos en un equipo de marca Varian de 300 MHz, usando CDCl_3 y Acetona deuterada respectivamente.

La técnica de espectrometría de masas por impacto electrónico se realizó con un equipo Hewlett Packard 5953.

La irradiación de las muestra se realizó utilizando una lampara Osram tipo comercial de 250 W, 127 V conectada a un reóstato.

A continuación, se presentan las condiciones óptimas a las cuales se obtienen los bisindoles, para ello se realizaron una serie de experimentos hasta encontrar el tiempo adecuado de irradiación, así como las cantidades idóneas de reactivos.

Síntesis del Bis-(2-Fenil-3-indolil)metano y Bis-(2-Metil-3-indolil)metano.

Se realizó la misma metodología para ambos bisindoles que a continuación se presenta.

IV.1. Síntesis del Bis-(2-Fenil-3-indolil)metano.

En un matraz de bola de 100 ml se colocan 3 g de la arcilla bentonítica Tonsil Actisil FF (TAFF), 1 g de 2-fenilindol (0.0052 moles) y 0.5 ml de formaldehído al 37 % en exceso (0.0133 moles), colocándose un refrigerante en posición de reflujo (figura 9), después, se irradia la mezcla de reacción con luz infrarroja. El avance de la reacción se realiza mediante la técnica de cromatografía en capa fina (ccf) utilizando como fase móvil una mezcla de *n*-hexano-acetato de etilo en una proporción (80:20, respectivamente).

IV.2 Síntesis del Bis-(2-Metil-3-indolil)metano.

Para la síntesis de este bisindol se emplea el mismo montaje que en el método anterior, se mezclan 1 g de 2-metilindol (0.00763 moles), 0.5 ml de formaldehído al 37% (0.0133 moles) y 3 g de arcilla TAFF, el avance de la reacción se realizó por ccf, utilizando el mismo sistema de fase móvil y estacionaria que IV.1

IV.3 Síntesis del Bis-(N-Metil-3-indolil)metano.

Para esta reacción en particular, se coloca en un matraz de bola de 100 ml, 3 g de la arcilla TAFF., 1 ml de 1-metilindol (0.0078 mol) y 0.5 ml de formaldehído al 37% (0.0067 moles) y bentonita, se homogeneiza perfectamente la mezcla de

reacción, y por medio de ccf, utilizando el mismo sistema de fase móvil que en los anteriores métodos, se observa la formación de bisindol que a un tiempo cero de irradiación de la mezcla de reacción con luz infrarroja, de tal manera que se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 1 hora para poder determinar algún cambio con respecto al tiempo cero y realizar posteriormente la extracción, hay que hacer notar que no se encontró cambio alguno entre ambos tiempos de reacción.

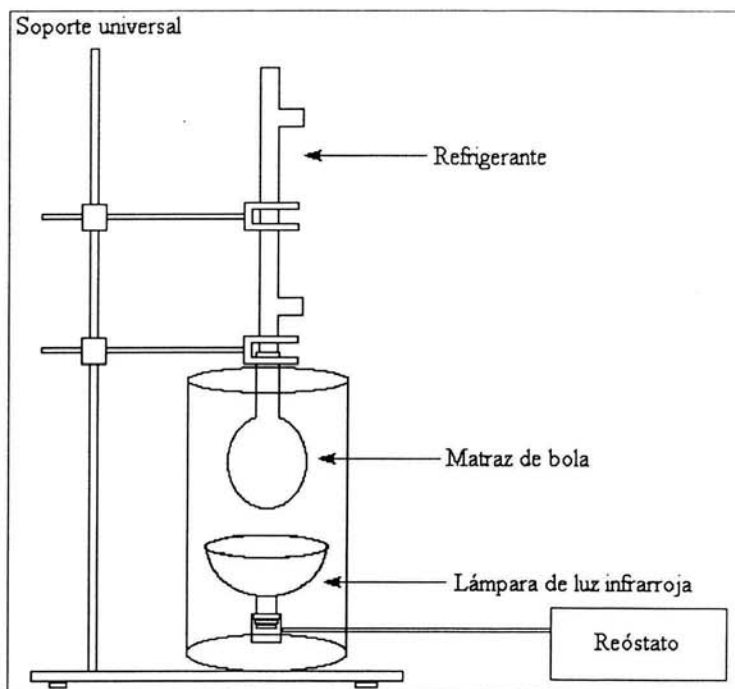
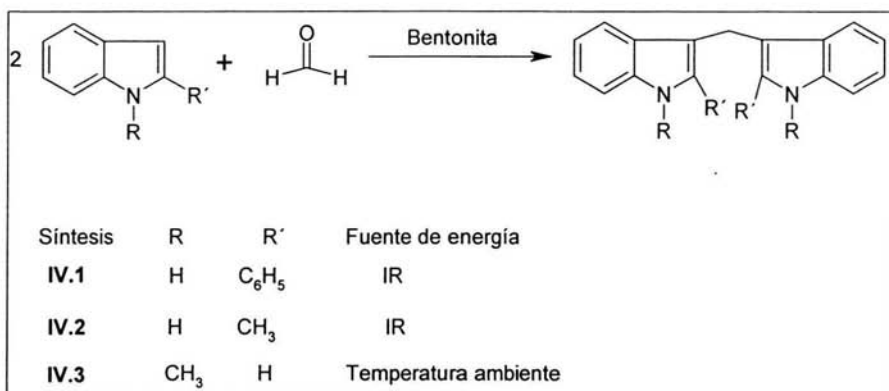


Figura 9. Montaje experimental para irradiar la mezcla de reacción.

El proceso de extracción, utilizado para los tres métodos de síntesis de los bisindoles, consiste en agregar acetato de etilo a la mezcla de reacción que se encuentra soportada en la arcilla, se filtra y se realizan varios lavados. Los filtrados se concentran en un rotavapor para poder evaporar la mayor cantidad de acetato de etilo, después, se agrega etanol para precipitar al Bis-(2-Fenil-3-indolilmetano),

los otros dos bisindoles no es necesario precipitarlos con este disolvente solo se extraen de la arcilla con el acetato de etilo.

A continuación se presenta un esquema general de las tres síntesis realizadas en este trabajo.



Para la purificación del Bis-(2-Fenil-3-indolil)metano se realizó por cromatografía en placa preparativa, utilizando como fase estacionaria sílica gel, las cuales se preparan de la siguiente manera: en un vaso de precipitados se pesan 25 g de sílica, después se agregan aproximadamente 50 ml de agua y se mezclan perfectamente, si esta mezcla se encuentra saturada hasta el grado que no puede agitarse, se añaden pequeñas cantidades de agua cuidando de no añadir mas de 60 ml de agua. Una vez que se encuentra preparado el gel se vierte sobre una superficie de vidrio de 20 X 20 cm, previamente lavada con agua y seca con acetona para quitar de la superficie la mayor cantidad de grasa, después de añadir el gel de sílice se esparce por todo el vidrio, se deja secar, y la placa esta lista para aplicar la muestra a purificar, antes de aplicar la muestra a purificar, la placa se coloca en la estufa por un tiempo de 1 hora a una temperatura de 100°C.

La fase móvil que se empleó en la síntesis IV.1 fue una mezcla de Hexano-Acetato de Etilo en una proporción de 80:20. El disolvente que se empleó para la extracción del bisindol de la sílica fue hexano.

Para la purificación de IV:2, una vez obtenido el precipitado, éste se disuelve en la menor cantidad de acetato de etilo, se calienta en un baño de agua caliente agregándose una pequeña cantidad de carbón activado, se vuelve a calentar la solución y se filtra por gravedad con lo que se puede observar que el color café de la solución casi desaparece, al filtrado se le agrega poco a poco hexano para precipitar al bisindol, se repite la metodología anterior hasta ver la formación de cristales.

Los tiempos de reacción de cada uno de los métodos de síntesis se encuentran reportados en la tabla 2.

Síntesis	Tiempo de irradiación(min)	% de Rendimiento
IV.1	15	65
IV.2	5	75
IV.3	Instantáneo	80

Tabla 2. Tiempos de reacción.

Capítulo V

Resultados

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La síntesis del Bis-(N-metil-3-indolil)metano, se realizó de una manera fácil y rápida, ya que al poner en contacto al N-metilindol y el formaldehído se observó inmediatamente la formación de este bisindol, por lo que para la síntesis de este producto en específico, no se necesitó irradiar con luz infrarroja. Una vez que se realizó el proceso de purificación por medio de cromatografía en placa preparativa (ccp), se logró aislar un sólido cristalino el cual presentó un punto de fusión de 113-114°C sin corregir, Jackson³⁷ reportó un punto de fusión de 112-113°C,

Es importante resaltar que los tiempos de reacción que se obtuvieron en los tres métodos anteriores son muy cortos en comparación a los reportados en la literatura³⁴ ya que por ejemplo, el Bis-(N-metil-3-indolil)metano se encontró que se obtiene después de 5 horas de reacción y en condiciones que tal vez no puedan realizar en cualquier laboratorio, como es el empleo de atmósfera inerte (N₂); además, esta reacción se necesita realizarla en un cuarto oscuro para evitar la descomposición del bisindol, debido a que este tipo de compuesto es fotosensible.

Una vez aislado el producto mayoritario en cada uno de los métodos de síntesis antes mencionados, se realizó el correspondiente análisis de espectrometría de masas y de espectroscopia de resonancia magnética nuclear (¹H y ¹³C).

La técnica de espectroscopia de resonancia magnética nuclear es una muy buena herramienta que tenemos los químicos para poder determinar la estructura de compuestos desconocidos, ya que si se puede tener el espectro de ¹H y ¹³C, podemos conocer todo los tipos de carbonos e hidrógenos diferentes presentes en la molécula en estudio, así como el ambiente químico que rodea a los núcleos.

En el caso del Bis-(N-metil-3-indolil)metano de acuerdo al espectro 1(anexo), el cual corresponde a ¹³C, se observan dos señales que son de

importancia en nuestra molécula, una señal con un desplazamiento químico de aproximadamente 32 ppm, el cual corresponde al carbono del metilo, hacia campos mas altos se encuentra una señal aproximadamente en 21 ppm asignada al carbono del grupo del metileno. También, aparecen una serie de señales en alrededor de 137-109 ppm las cuales corresponden a la región aromática del compuesto esperado.

Los espectros 2 y 3 corresponden a la resonancia magnética nuclear de ^1H del Bis-(N-metil-3-Indolil)metano, que complementan la información del espectro de ^{13}C . En el espectro de ^1H , se observa una señal con un desplazamiento de 4.221 ppm con una multiplicidad de un singulete, que es producida por el metileno del bisindol, la otra señal que aparece hacia campos altos con un desplazamiento de 3.6385 ppm corresponde al grupo metilo. Las otras señales que parecen alrededor de 7.63-6.77 ppm, son las correspondientes al sistema aromático de la molécula de estudiada.

Después de obtener los correspondientes espectros de resonancia magnética nuclear en una dimensión, se realizó un experimento en dos dimensiones (HETCOR), para encontrar la relación de cual protón de la molécula está acoplado a cual átomo de carbono.

De acuerdo al espectro 4 RMN-HETCOR se puede apreciar que los protones que presentaron una multiplicidad de un singulete en RMN ^1H se encuentran acoplados al carbono de un metileno; por lo tanto, para que estos hidrógenos presenten esta multiplicidad este metileno debe de estar unido a un átomo de carbono cuaternario por lo que este metileno se encuentra enlazado a los dos anillos del N-metilindolilo. Con respecto a los protones que corresponden a los de los grupos metilo, también presentaron una multiplicidad de un singulete, lo que comprueba el metilo unido al heteroátomo que corresponde al que se encuentra enlazado al nitrógeno de la molécula del bisindol.

Otra técnica que fue fundamental para poder determinar la estructura de este bisindol fue la de espectrometría de masas, en el espectro 5, utilizando como fuente de ionización el impacto electrónico, se observa un pico de m/z 274, con una abundancia relativa de 100 correspondiente al ión molecular, el cual es congruente con el peso molecular (274 g/mol). Otra información que se puede obtener es la presencia del pico m/z 273 con una muy buena abundancia relativa del 90 %, esto debido a la gran estabilidad del catión producido. La pérdida de un grupo metilo se identifica mediante el ión de 259 m/z . Finalmente un ión fundamental que se puede observar en este espectro y que bien puede justificar la presencia del grupo metileno unido al N-metilindol fue el pico de m/z 144.

A continuación, se presenta un posible patrón de fragmentación que corrobora lo anteriormente expuesto y que valida la obtención del Bis-(N-metil-3-indolil)metano (figura 10).

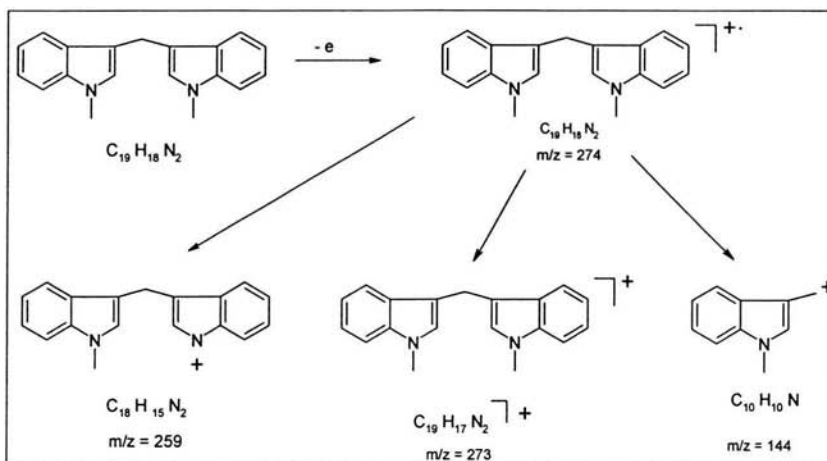
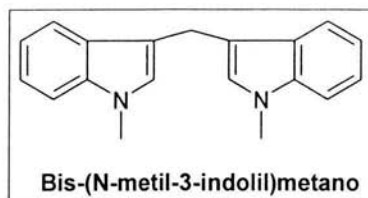


Figura 10. Propuesta de Patrón de Fragmentación del Bis-(N-Metil-3-indolil)metano.

Con base a los análisis de espectrometría de masas y de resonancia magnética nuclear, se determinó la siguiente estructura.



Por otro lado, la síntesis del Bis-(2-fenil-3-indolil)metano se logró con un buen tiempo de reacción de la muestra con luz infrarroja, en esta síntesis también se logró la obtención de un sólido cristalino, el cual presentó un punto de fusión de 136°C sin corregir.

En el espectro 6 (anexo) se observa el experimento de resonancia magnética nuclear de ^{13}C , en donde debido a la gran cantidad de carbonos de sistemas aromáticos de la molécula, se pueden observar una serie de señales sobrepuestas en la región de sistemas aromáticos que es alrededor de 108-136 ppm, el único carbono alifático que se observa es el metileno el cual aparece en aproximadamente 22.6 ppm.

Para poder comprobar la presencia de que esta señal corresponde a un carbono de un grupo metileno se realizó un experimento DEPT (espectro 7), el cual permite conocer todos aquellos carbonos presentes en la molécula que tengan al menos unido un átomo de hidrógeno; por lo tanto, gracias a este experimento, se apreció que la señal de 22.6 es asignada al único metileno del bisindol. De acuerdo al espectro 6 este bisindol presenta 12 señales de carbono de tipo aromático, y que por el experimento DEPT, se observa la desaparición de 5 señales, los cuales corresponden a los átomos de carbono cuaternario y que corresponden a los átomos cuaternarios de nuestro bisindol.

El experimento de resonancia magnética nuclear de hidrógeno para este compuesto corresponde al espectro 8 que corrobora muy bien con lo explicado anteriormente, ya que se observan un gran número de señales en la región de

aromáticos porque la molécula presenta varios anillos aromáticos y esto hace que las señales tengan un desplazamiento muy parecido de ahí el traslape de algunas señales, y los únicos hidrógenos alifáticos que pertenecen al metileno aparecen en alrededor de 4.628 ppm.

El espectro 9 corresponde a la espectrometría de masas del Bis-(2-fenil-3-indolil)metano, y en donde se observa al ión molecular con una relación de 398 m/z, el cual coincide con el peso molecular de este bisindolil (figura 11). En este espectro se puede observar un pico que tiene una relación de masa carga de 206, que corresponde a un fragmento en donde se ha perdido una unidad de indol. Como se explicó en el capítulo anterior, el sitio activo del indol frente a electrófilos preferentemente es la posición 3 (figura 5) que es donde se lleva a cabo la reacción de sustitución electrofílica aromática sobre el anillo del indol, además de que en este caso no se puede dar la reacción sobre la posición 2, ya que esta posición, se encuentra sustituida por el grupo fenilo de la materia prima.

A continuación se presenta una propuesta del patrón de fragmentación del Bis-(2-fenil-3-indolil)metano, para los principales picos observados

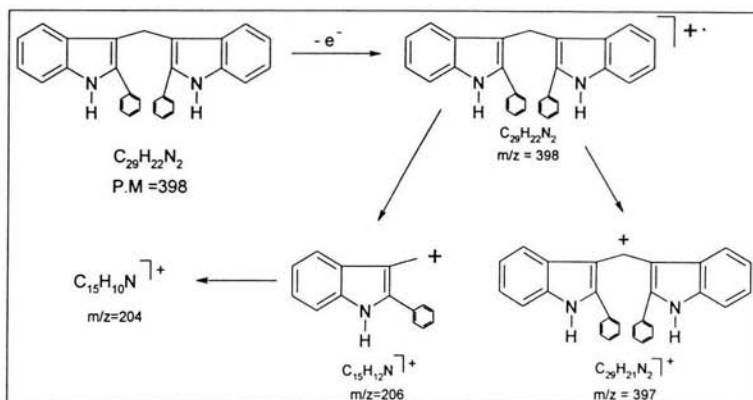
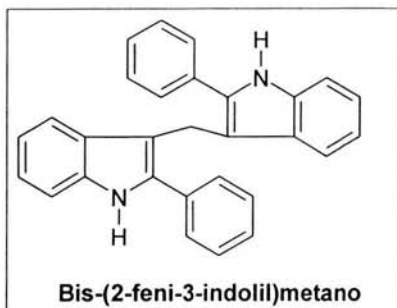


Figura 11. Propuesta de Patrón de Fragmentación del Bis-(2-fenil-3-indolil)metano.

Con base a estos análisis se logró identificar al siguiente bisindol.



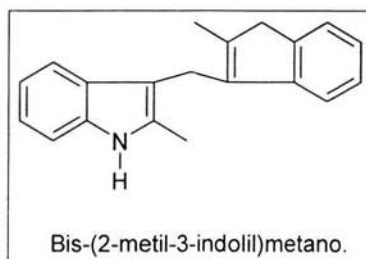
Finalmente, el Bis-(2-metil-3-indolil)metano se obtuvo de una forma muy rápida, ya que con un tiempo de irradiación muy corto se logra la obtención de este compuesto.

El espectro 10 es el experimento de resonancia magnética nuclear de ^{13}C y en donde se puede observar que en la región de aromáticos se observan 8 señales, en 136 ppm se aprecia una señal que corresponden a los carbonos fusionados de sistema de indol el cual está en posición α al átomo de nitrógeno ya que al estar inmediatamente unido a este átomo este carbono llega a desprotegerse y se desplaza hacia campos bajos en comparación a los otros carbonos. En cuanto a la región alifática en los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C se esperaban dos señales producidas por el grupo metileno de la molécula y el grupo metilo, estas dos señales aparecen en aproximadamente en 19.334 y 11.85 ppm, respectivamente. La asignación de estos carbonos se obtuvo del Experimento DEPT, este experimento tiene como objetivo conocer todos los carbonos que tienen unidos al menos un átomo de hidrógeno, como se observa en el espectro 11, aparecen 4 gráficos, el primer gráfico corresponde al espectro de ^{13}C de todos los carbonos que tiene nuestra molécula, el gráfico 2 se observan todos los grupos metinos (CH) de nuestra molécula de estudio, el tercer gráfico son los grupos metilenos (CH_2) y en el gráfico 4 se pueden apreciar todos los grupos metilos que se encuentran en nuestra molécula.

Con base al espectro 11 se observan la presencia del grupo metileno y metilo que corresponden al Bis-(2-metil-3-indolil)metano.

En la resonancia magnética nuclear de ^1H espectro 12 se observa la presencia de los hidrógenos del grupo metilo en 2.314 ppm, los hidrógenos del grupo metileno tuvieron un desplazamiento de 4.081 ppm los esperados para esta molécula y los hidrógenos aromáticos de este sistema presentaron un desplazamiento de 7.1-7.5 ppm, por lo que se pueden comprobar la obtención de este compuesto.

La otra evidencia experimental de la obtención de este bisindol fue la técnica de espectrometría de masas. En el espectro 13, se observa al ión molecular con una relación de m/z de 274 correspondiente al peso molecular de este bisindol, el pico base de esta molécula se observa en una relación m/z de 143 y el cual se propone es formado por la pérdida de una molécula del indol correspondiente y lo que puede justificar la presencia de un metileno que une a las dos moléculas del 2-metilindol, por lo tanto, el bisindol sintetizado fue el siguiente.



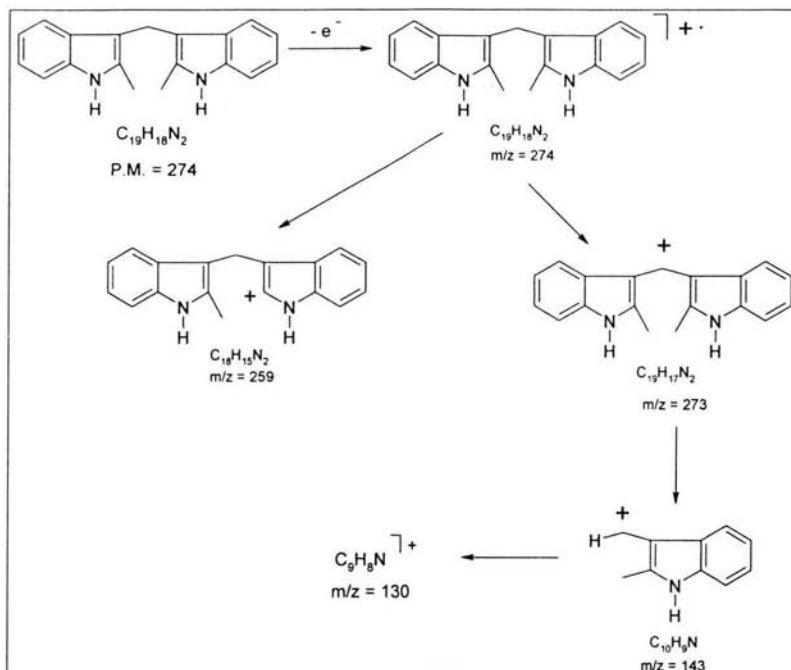


Figura 12. Propuesta de Patrón de Fragmentación del Bis-(2-metil-3-indolil)metano.

Con base a estos resultados se puede observar que estos métodos de síntesis se realizan de una manera fácil y rápida, ya que los encontrados en la literatura se realizan con tiempos de reacción de 9 horas, 10 días y 5 horas sólo por citar unos ejemplos, y en presente trabajo el tiempo de reacción mas alto fue de sólo 15 minutos, por lo que queda de manifiesto cómo la bentonita es hoy en la actualidad ya una alternativa para la síntesis de compuestos orgánicos, que por los métodos convencionales tardan en realizarse en hasta semanas, con este material inorgánico se obtienen en tan solo minutos o como fue en el caso de la síntesis del Bis-(N-metil-3-indolil)metano que se realizó instantáneamente.

Capítulo VI

Conclusiones

CONCLUSIONES.

- Se generó un método alternativo de síntesis de bisindoles, en donde se plantea el uso de fuentes de energías alternativas a la térmica, como fue la luz infrarroja, obteniéndose menores tiempos de reacción, a los encontrados en la literatura.
- Se logró la síntesis del Bis-(N-metil-3-indolil)metano, Bis-(2-fenil-3-indolil)metano y Bis-(2-metil-3-indolil)metano en fase heterogénea de una manera rápida, fácil y muy buen porcentaje de rendimiento.
- Se demostró las propiedades catalíticas de la bentonita en la transformación de moléculas orgánicas, y la importancia que tiene este material inorgánico como sustituto de reactivos y medio de reacción en la síntesis de compuestos heterocíclicos.
- Por medio de las técnicas de Espectrometría de Masas, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C se logró la identificación de bisindoles.
- Una vez más queda de manifiesto con este trabajo, que en la actualidad, la química debe de encontrar métodos de síntesis que tengan un menor impacto al medio ambiente, así como la optimización de métodos ya planteados, para la obtención de compuestos que puedan tener un beneficio para el hombre.

Capítulo VII

Referencias

REFERENCIAS.

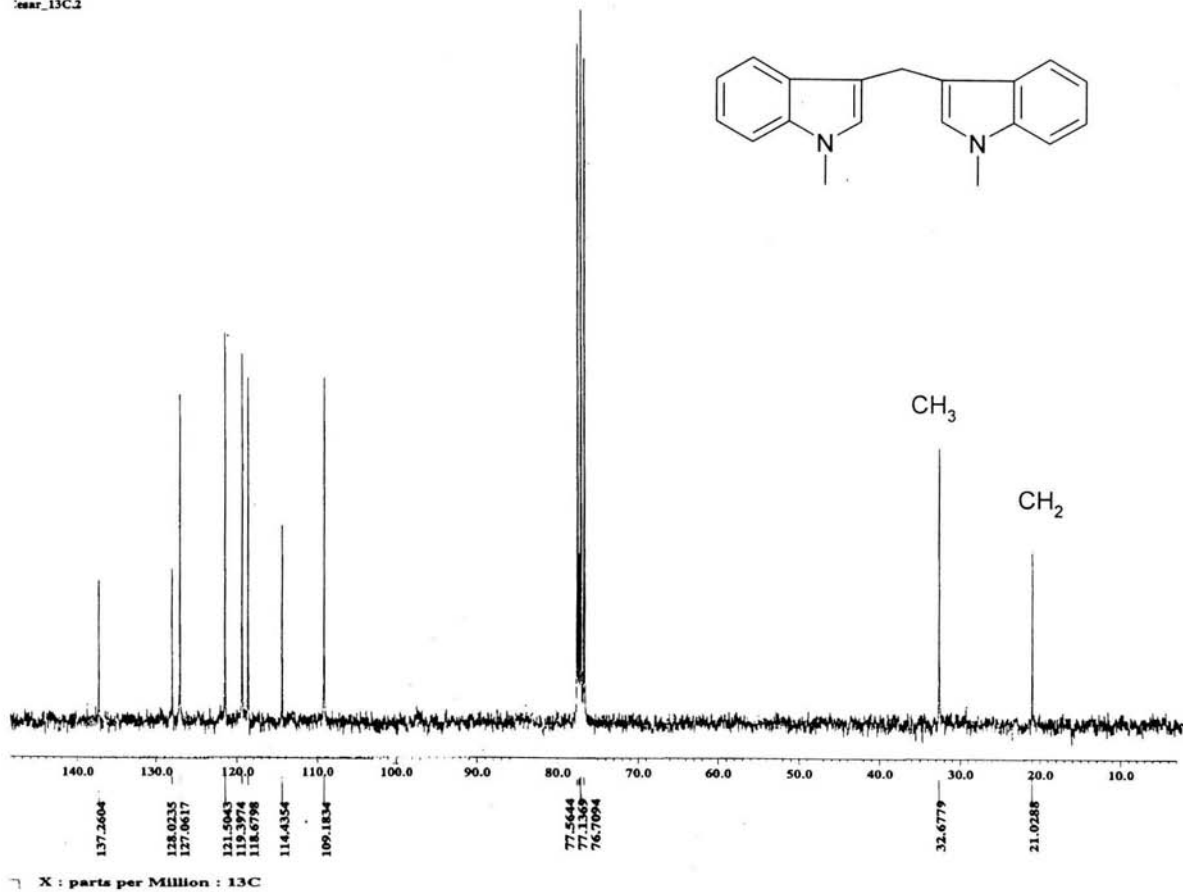
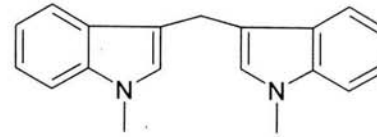
1. Acheson R.M., "Química heterocíclica", México, D.F 1981, Publicaciones Cultural, S.A.
2. Zeligs. M. <http://www.dimfaq.com/site/articles>.
3. Bram, G, A. Loupy, D. Villemin, "Solid supports and catalysts in organic synthesis", 1992, Prentice Hall.
4. Clark, J. H. "Catalysis of organic reactions by supported inorganic reagents", Weinheim, 1994.
5. Canton, C. G., "Reuso de una bentonita en la preparación de ϵ -caprolactama", Tesis de Licenciatura, Ingeniero Químico, FES Cuautitlán, UNAM, Edo. de Méx., 2001.
6. López J. G. C., "Una síntesis rápida y económica de difenilmetanos, bifenilos y análogos respectivos", Tesis de Licenciatura, FES Cuautitlán, UNAM, Edo. de Méx., 1997.
7. Searle, A. B., "Refractory materials", Griffin, London, 1924.
8. Knight, W.C. *Eng Mining J.*, 66, 491, 1998.
9. Wright, P. C., *J. Geol. Soc.* 15, 347, 1968.
10. Grim E. R., "Clay Mineralogy", 2nd Edition, McGraw Hill, New York, 1968.
11. Deer W. A., R. A. Howie, T. Zussman, "An introduction to the rockforming minerals", Longman, London, 1966.
12. Domínguez J. M., A. Montoya, L. P. Galán, L. A. Gómez, O. Guzmán, I. Shiffer., *Rev. del Inst. Mex. del Pet.*, 23, 52, 1991.
13. Penieres, G. C., "Síntesis de compuestos heterocíclicos asistida por una arcilla bentonítica en ausencia de disolventes", Tesis Doctoral, Facultad de Química, UNAM, México, 1999.

14. García, J.G., "Mono- Nitración de fenoles con ácido nítrico soportado en una arcilla bentonítica". Tesis de Licenciatura, FES Cuautitlán, UNAM, Edo. de Méx., 1993.
15. Penieres, G., Miranda, R., García, J., Aceves, J.M., Delgado, F. *Heterocycl. Commun.*, 2, 401, 1996.
16. Delgado F., A. C. Cano, J. Álvarez, C. Álvarez, O. García, L. Velasco, H Rudler, *Synth. Commún.*, 22, 2125, 1992.
17. Hawai M., M.Onaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 1237, 1988.
18. Hawai M., M.Onaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 2157, 1988.
19. García O., C., Cano, C. Álvarez, *Tet. Lett.*, 34, 623, 1993.
20. Bodner G. M., Lyman H. Rickard, J. N. Spencer, "Chemistry. Structure and dynamics", John Wiley & Sons, Inc.,USA, 1996.
21. Wilson, E. B., J.C. Decious and P. C. Croos, "Molecular vibrations. theory of infrared and raman vibrational spectra", Mc Graw-Hill, New York, 1995.
22. Conn G. K., D. G. Avery, "Infrared methods. principles and applications", Academic Press, New York, 1960.
23. Smith, R.A., F. E. Jones, R. P. Chascar, "The detection and measurement of infrared radiation", Oxford at the Clarendon Press, London, 1958.
24. Alvarado, J. G., "Síntesis directa de nitrilos a partir de aldehídos y de amidas a partir de cetonas utilizando una bentonita mexicana", Tesis de Licenciatura, Químico, FES-Cuautitlán, UNAM, Edo. de Méx., 1997.
25. Landa, M., "Aplicación del método de irradiación infrarroja para la condensación en fase sólida entre el éster malónico y aldehídos aromáticos, utilizando una arcilla bentonítica como catalizador".Tesis de Licenciatura, Químico, FES-Cuautitlán, UNAM, Edo. de Méx., 1993.
26. Daza A. G., "Reacciones de condensación de Knövenagel entre la 2-cianocetamida y aldehídos aromáticos, catalizadas con una arcilla bentonítica en ausencia de disolventes".Tesis de Licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM, Edo. de Méx., 1996.

27. Castro M.A., "Obtención de bencilidenmalonitrilos utilizando una arcilla bentonítica como catalizador e irradiación infrarroja como fuente de energía". Tesis de Licenciatura, Química, FES- Cuautitlán, UNAM, Edo. de Méx., **1997**.
28. Penieres, G., R. Miranda, J. García, J. M., Aceves, F. Delgado, *Heterocycl Commun.*, **34**, 6857, **1993**.
29. Paquete Leo A. "Fundamentos de química heterocíclica", Ed. Limusa, México, D.F **1999**.
30. Gilchrist L. Thomas "Heterocyclic chemistry", 3rd Edition, Longman, England, **1997**.
31. Joule J. A., K. Mills, G.F Smith. "Heterocyclic chemistry", 3rd Edition, Chapman & Hall, London, **1996**.
32. M. Scholtz, "*Ber*", **46**, 1082, **1913**.
33. Noland W., E., M. R. Venkiteswarn., C. G. Richards, *J. Org. Chem.*, **26**, 4241, **1961**.
34. Noland W., E., M. R. Venkiteswarn., C. G. Richards, *J. Org, Chem.*, **26**, 4249, **1961**.
35. Viosenet E. *Bull. Soc. Chim. Franc*, **4**, 736, **1909**.
36. Kamal A., A. Qureshi. *Tetrahedron*, **19**, 513, **1963**.
37. Jackson H. A., N. Prasitpan. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I*, 2543-2551, **1987**.
38. D' Auria M., *Tetrahedron*, **47**, 9225, **1991**.
39. Penieres, G. J.G. García, C. Álvarez, J. L. Gutiérrez *Green Chemistry*, **5**, 337-339, **2003**.
40. Keller, K., *Dtsch. Chem. Ges.*, **46**, 726, **1913**.
41. Schmitz-Dumont, O. Horts, *J. Liebig's Ann.*, **538**, 261, **1939**.

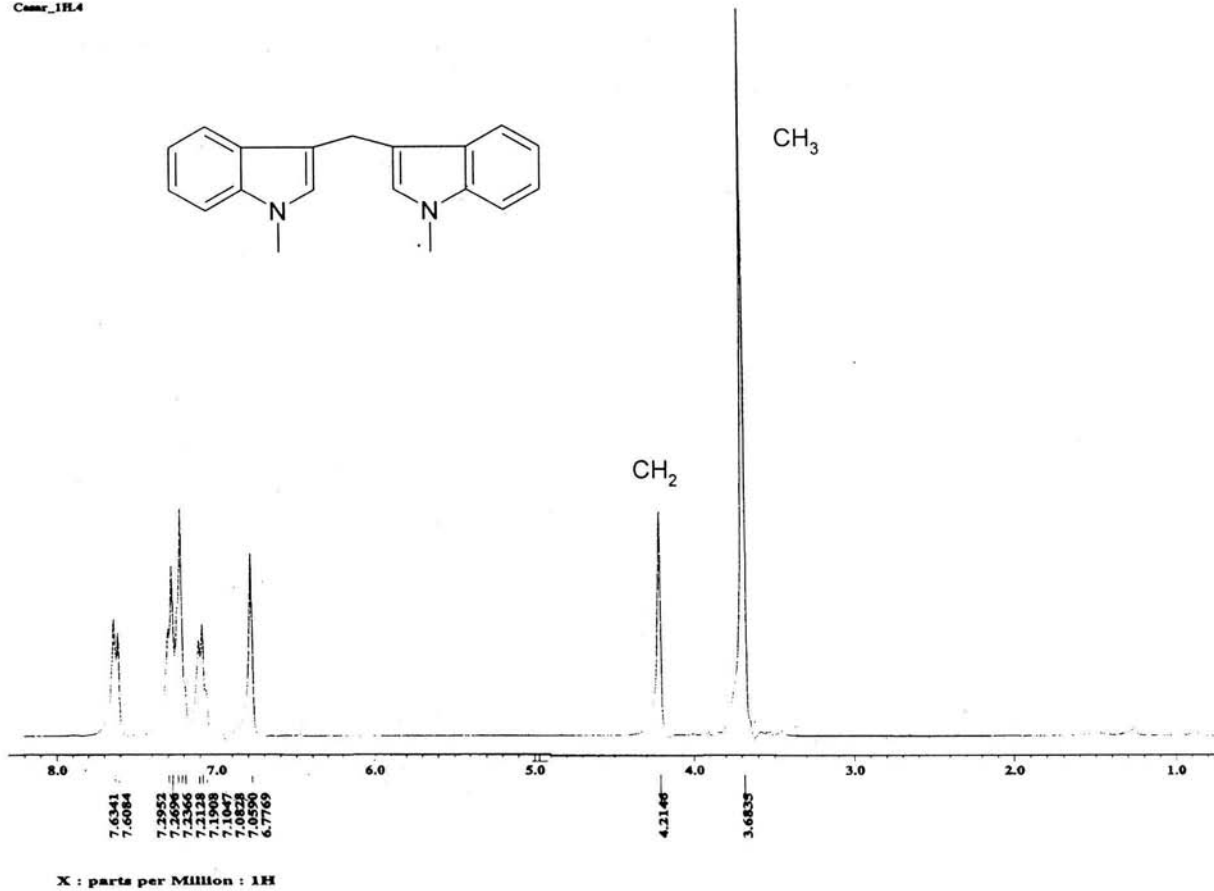
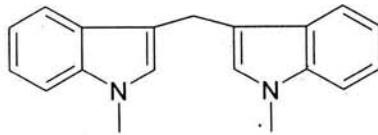
Apéndice

esar_13C.2

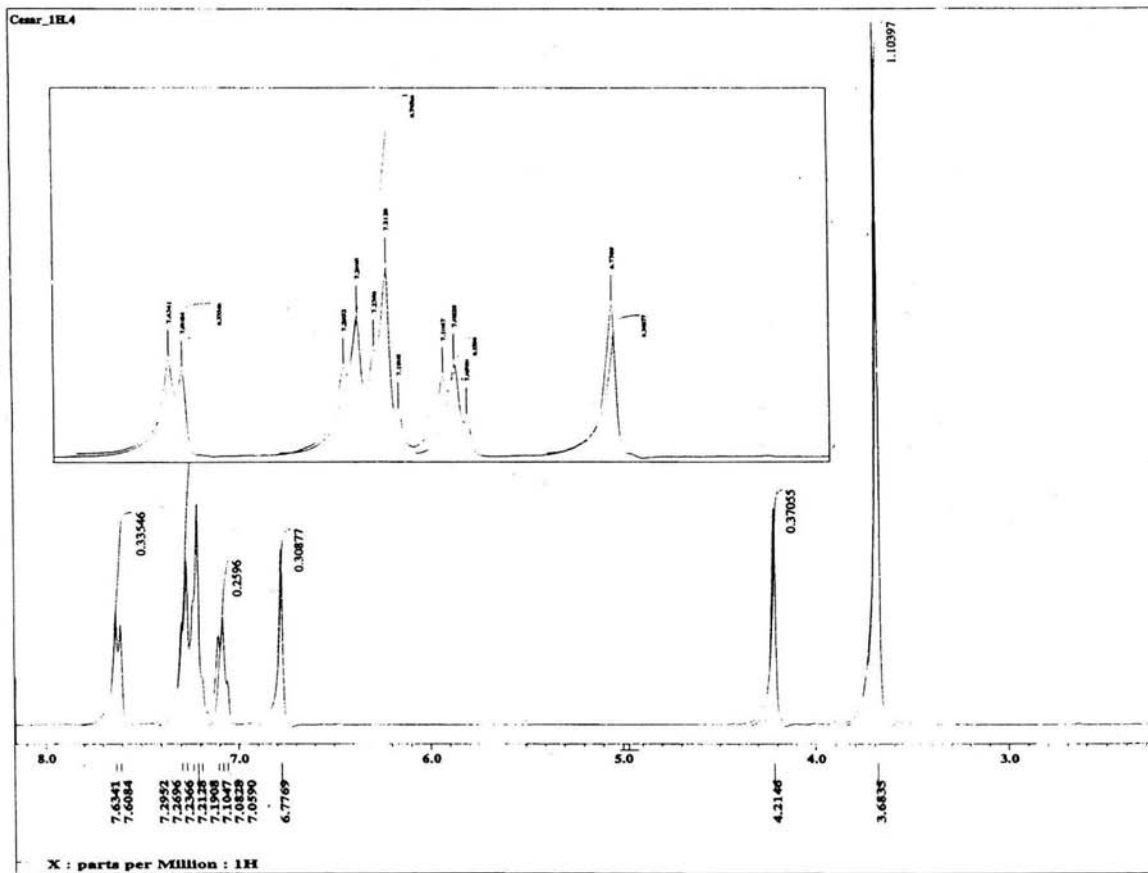


Espectro 1. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C del Bis-(N-metil-3-indolil)metano.

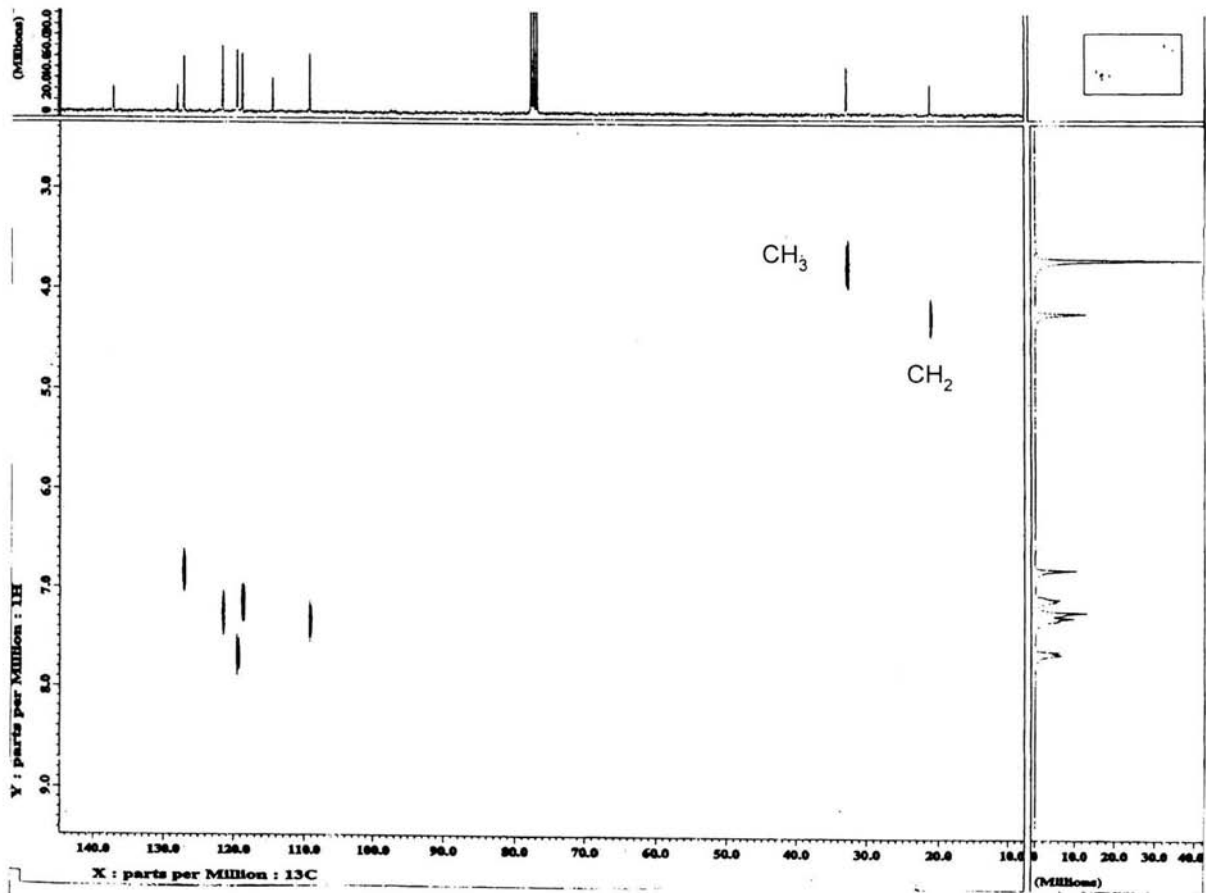
Camr_1HL4



Espectro 2. Resonancia Magnetica Nuclear¹H del Bis-(N-metil-3-indolil)metano.

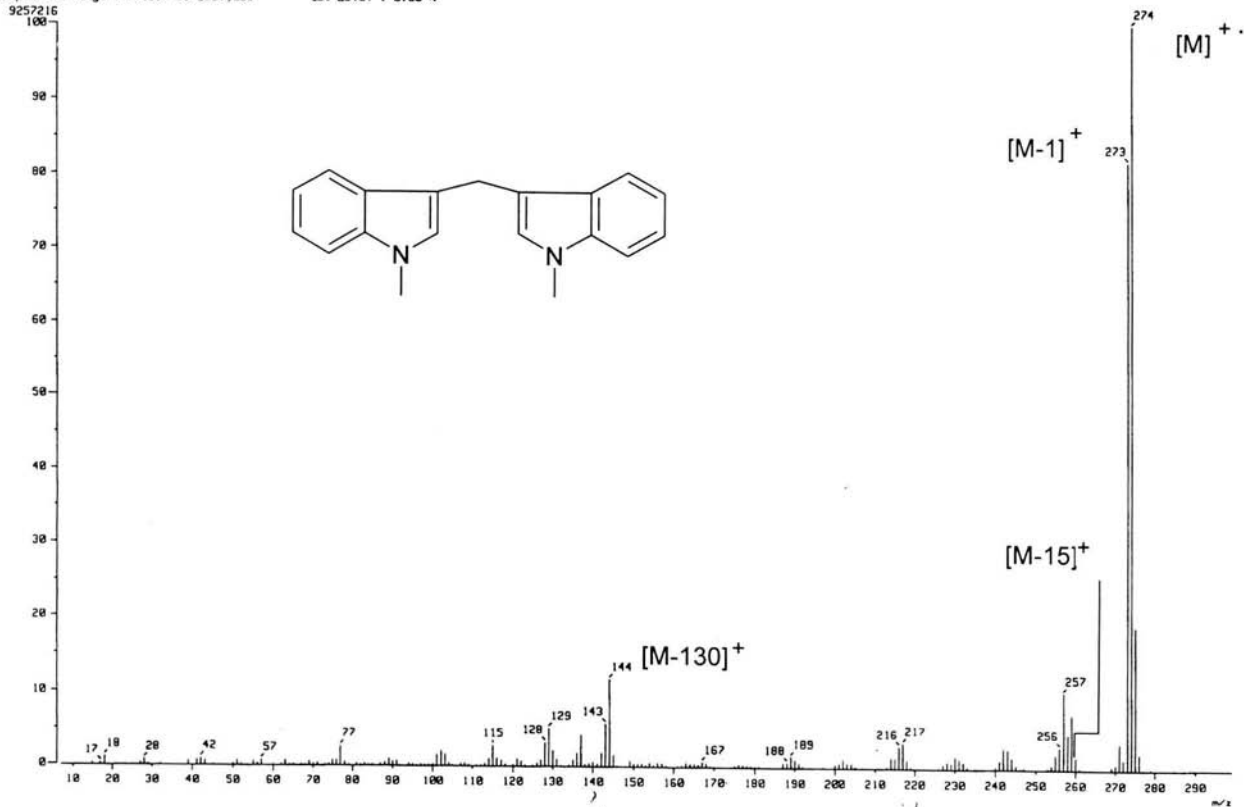


Espectro 3. Resonancia Magnética Nuclear ^1H del Bis-(N-metil-3-indolil)metano.



Espectro 4. HETCOR del Bis-(N-metil-3-indolil)metano.

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Lopez-Jose-951 Date : 30-Mar-104 17:44
Sample: 300304-42 DIM-N jeol 505HR
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 0.44 min Scan# : (0,15) Temp : 75.1 deg.C
BP : m/z 274.0000 Int. : 002.04
Output m/z range : 7.1217 to 293.1058 Cut Level : 0.00 %
9257216

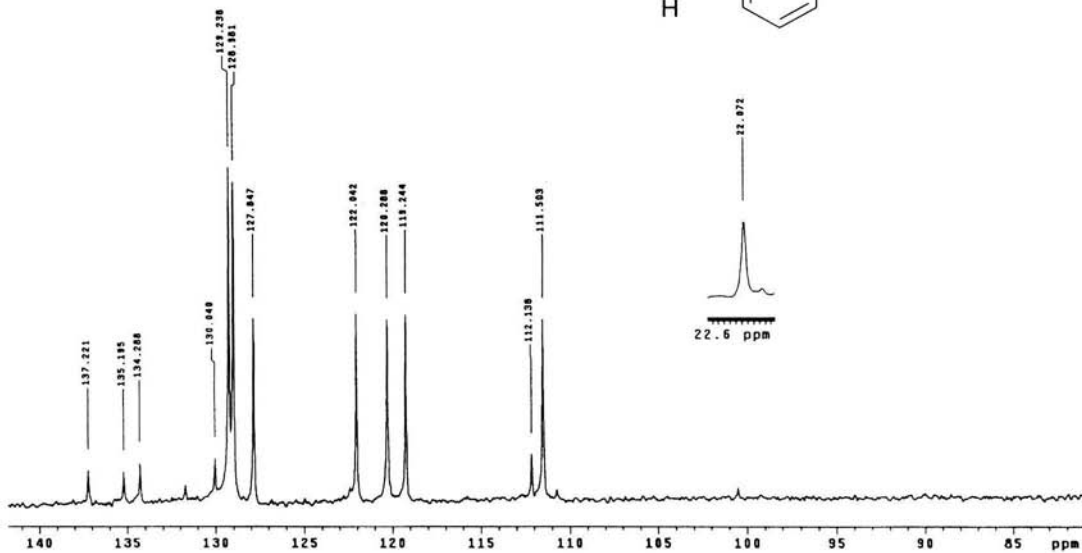
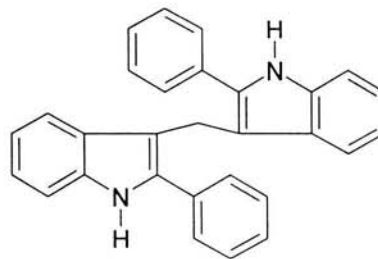


Espectro 5. Espectro de Masas del Bis-(N-metil-3-indolil)metano

DIM-FENIL

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: Acetone
Ambient temperature
Mercury-30000 "mercury300"

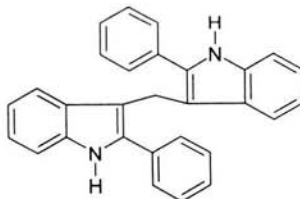
Relax. delay 0.800 sec
Pulse 34.8 degrees
Acq. time 0.391 sec
Width 10891.6 Hz
10240 repetitions
OBSERVE C13, 75.4552548 MHz
DECOUPLE H1, 300.0022248 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 32768
Total time 3 hr, 15 min, 35 sec



Espectro 6. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C del Bis-(2-fenil-3-indolil)metano.

DIN-FENIL
Pulse Sequence: DEPT
Solvent: Acetone
Ambient Temperature
Mercury-3000 "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.381 sec
Width 18172.3 Hz
4096 resoltions
DASRVF C13. 75.4522540 MHz
DECOUPLE M1. 99.6822240 MHz
Low power 1023 dB atten.
SOLVENT ACETONE
Or. Solvent 99.6822240 MHz
WALTZ16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 32768
Total time 6 hr, 10 min, 37 sec



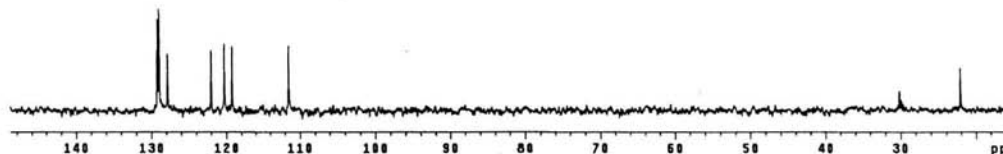
CH₃



CH₂

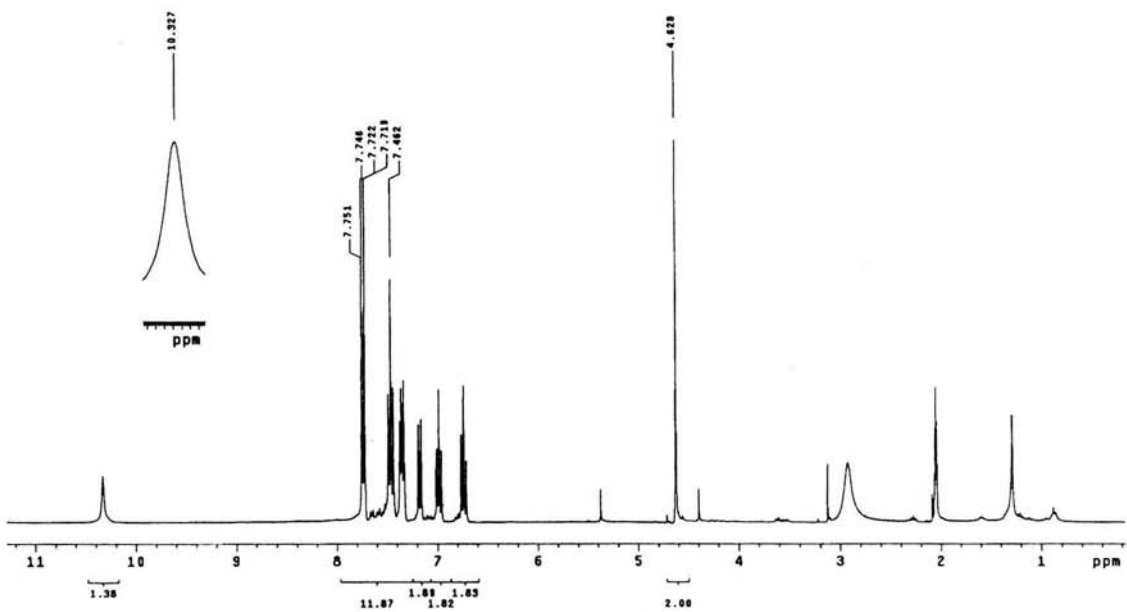


CH



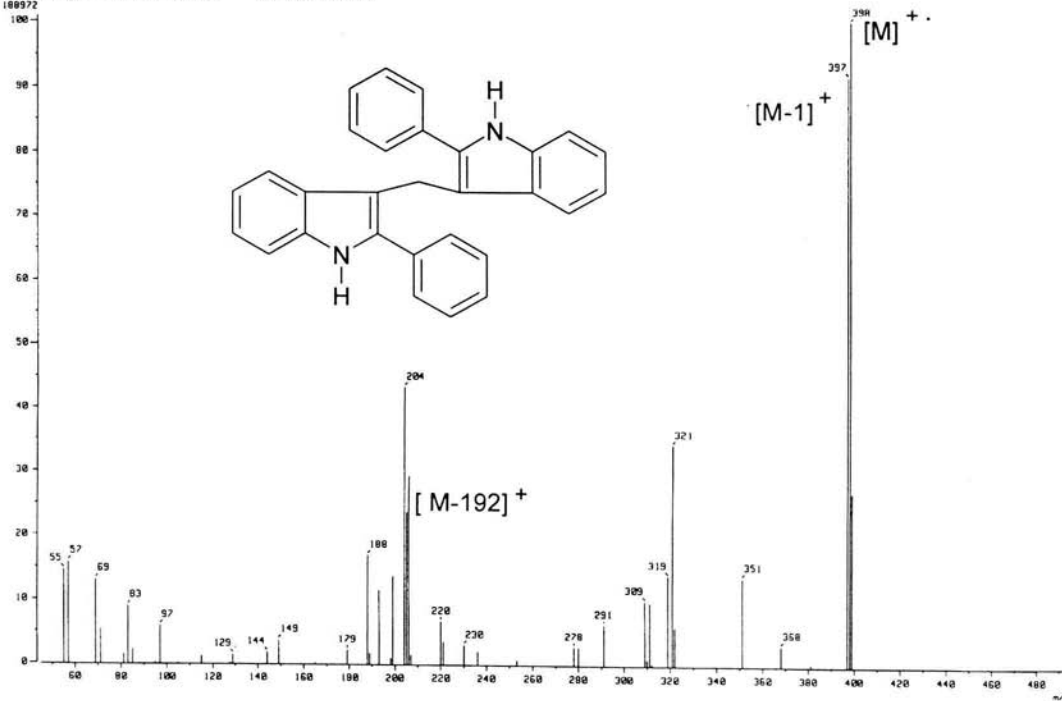
Espectro 7. Espectro DEPT Bis-(2-fenil-3-indolil)metano.

DIM-FENIL
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: Acetone
 Ambient Temperature
 Mercury-30005 "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 60.0 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 3343.1 Hz
 24 repetitions
 OBSERVE W1, 300.0805040 MHz
 DATA PROCESSING
 FI size 131072
 Total time 1 min, 14 sec

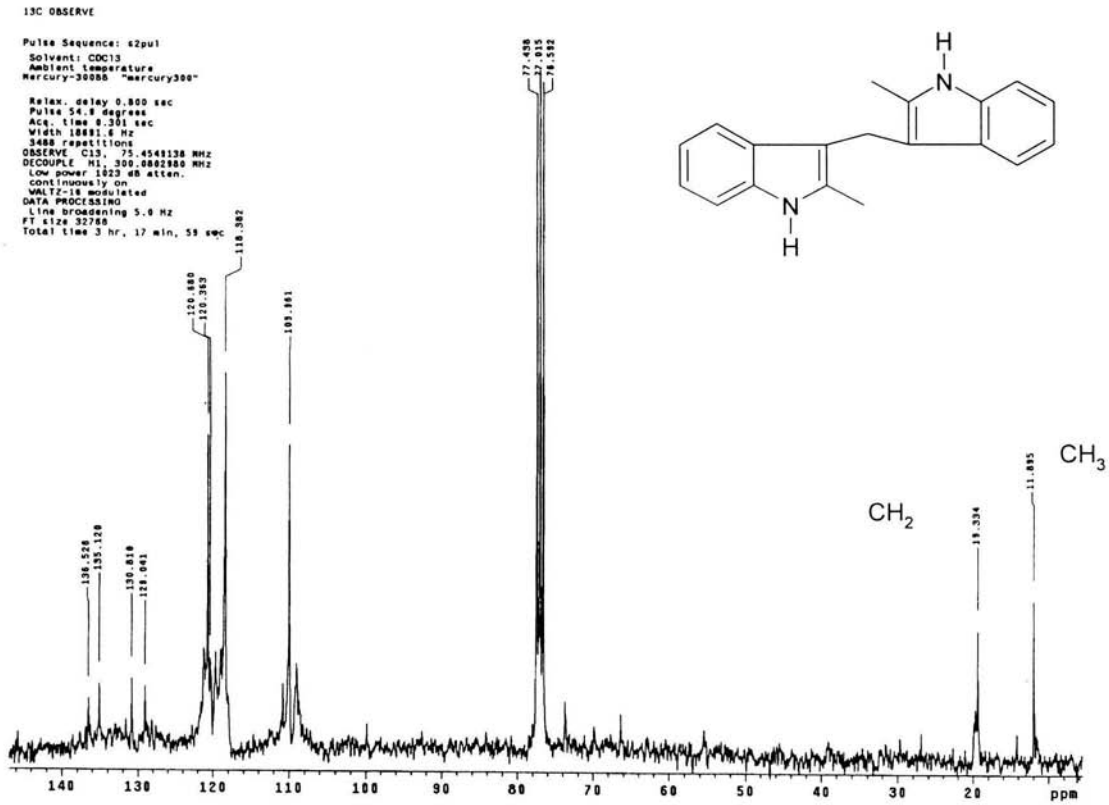


Espectro 8. Resonancia Magnética Nuclear ¹H del Bis-(2-fenil-3-indolil)metano

Mass Spectrum]
Data : Dr-Lopez-Guadalupe-004 Date : 07-Jul-10 10:47
Sample: 070704-10 CDF-1 Rx5054H
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (PF-Linear)
RT : 1.58 min Scan : (14,56) Temp : 149.6 deg.C
BP : m/z 398 0000 Int. : 17.87
Output m/z range : 45.1839 to 494.9555 Cut Level : 0.00 X
188972



Espectro 9. Espectro de Masas del Bis-(2-fenil-3-indolil)metano.

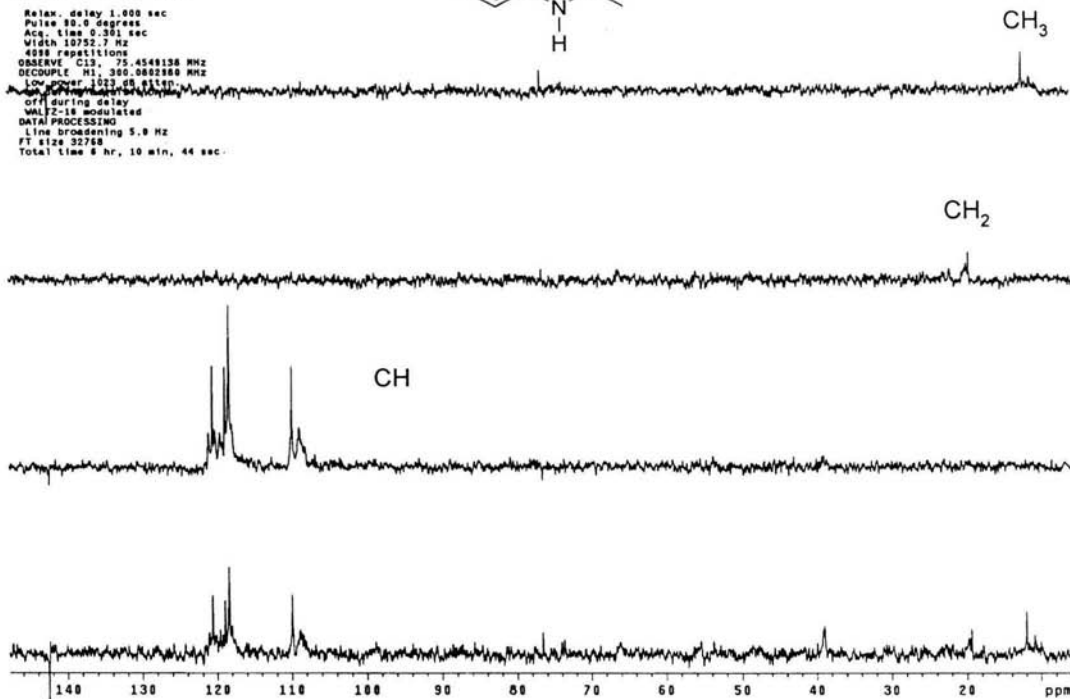
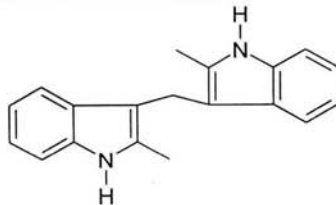


Espectro 10. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear del Bis-(2-metil-3-indolil)metano.

13C OBSERVE

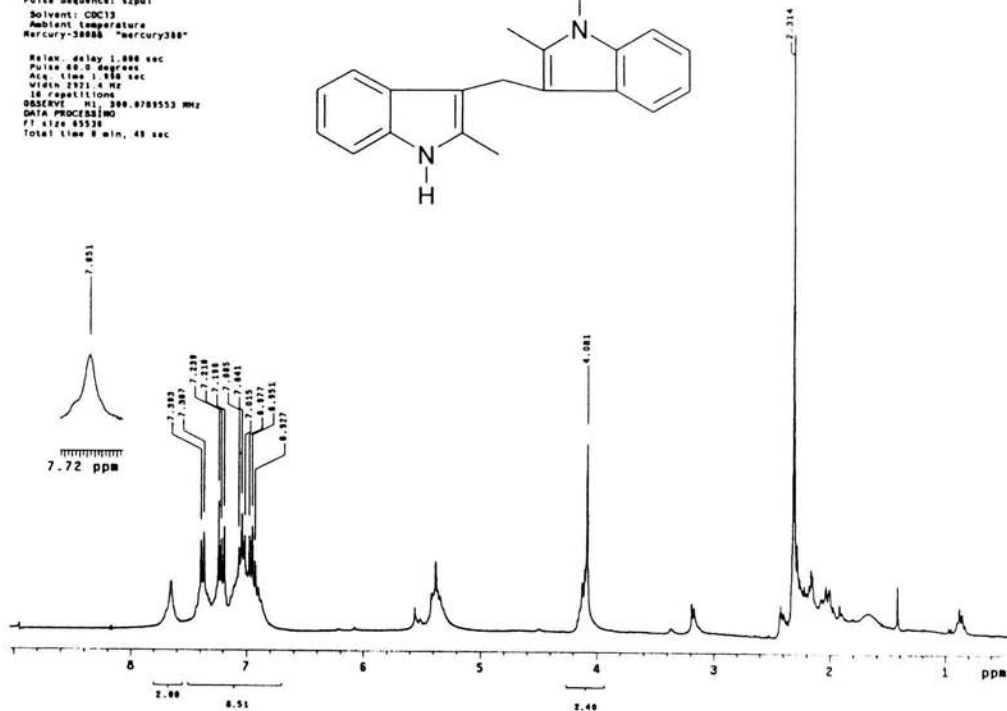
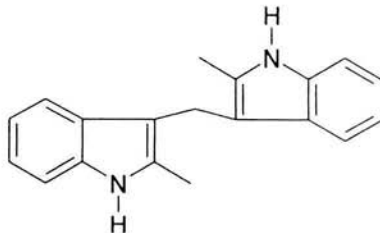
Pulse Sequence: DEPT
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 80.0 degree
Acq. time 0.381 sec
Width 10752.7 Hz
4098 repetitions
OBSERVE C13, 75.4548136 MHz
DECUPLE H1, 350.0821880 MHz
Low power 1023 dB step
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 32768
Total time 0 hr, 10 min, 44 sec.



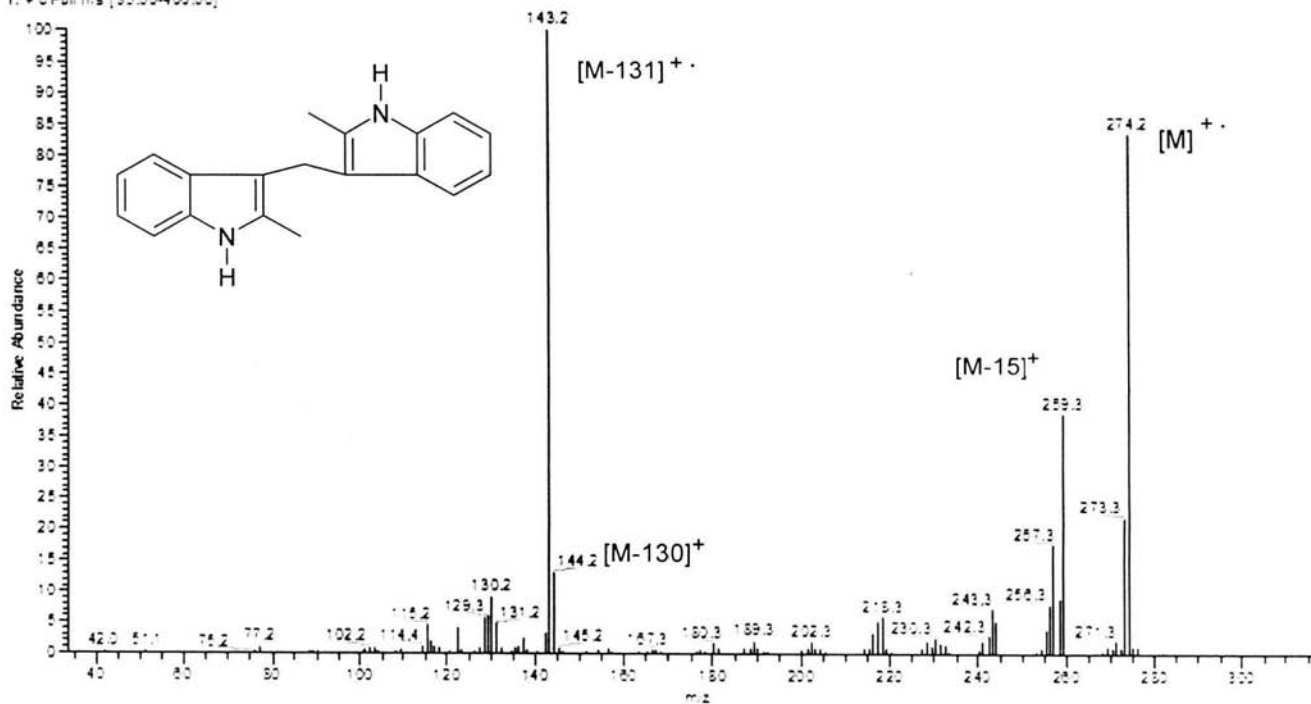
Espectro 11 .Espectro DEPT del Bis-(2-metil-3-indolil)metano.

DIM-2METIL
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
Nuc: Mercury-3000B "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 60.0 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 2921.4 Hz
18 repetitions
OBSERVE: H1, 300.078553 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 65520
Total time 8 min, 48 sec



Espectro 12. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H del Bis-(2-metil-3-indolil)metano

Z-Met=2206-2216 RT: 19.02-19.10 AV: 13 SB: 62 19.15-19.27, 18.73-19.00 NL: 3.99E5
T: + c Full ms [35.00-400.00]



Espectro 13. Espectro de Masas del Bis-(2-metil-3-indolilmetano).