



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DEL
9,9-BIS(3-INDOLIL)FLUORENO**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
ANGÉLICA ITURBIDE MEZA

ASESORES:
DR. JOSÉ GUILLERMO PENIERES CARRILLO
MC. EDUARDO LÓPEZ MANRÍQUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE



ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Síntesis de nuevos derivados del 9,9-bis(3-indolil)fluoreno.

que presenta la pasante: Angélica Iturbide Meza
con número de cuenta: 40001264-5 para obtener el título de :
Duímica Farmacéutica Bióloga

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 Agosto de 2009

PRESIDENTE	<u>Dr. José Guillermo Penieres Carrillo</u>	
VOCAL	<u>MC. Ma. del Rocío Ramírez Salgado</u>	
SECRETARIO	<u>MC. Luis Antonio Martínez Arellano</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Dr. Gabriel Arroyo Razo</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Dra. Geórgina Enriqueta Espinosa Pérez</u>	

DEDICATORIAS

A Dios, por darme la vida y la fuerza.

A mis padres y hermanos, por apoyarme y confiar en mí.

A mis abuelos, por el apoyo brindado, cariño y enseñanzas.

A Lalo, por el apoyo brindado, la paciencia, la enseñanza y por formar parte de mi vida.

A mis compañeros de carrera: Teresa Catalina, Mario, Lupita, Soledad, Lalo, Daniela, Cata y Mandy, por su amistad y comprensión.

A mis compañeros del L-121 Roberto Osnaya, Lucía, Francis, César, Ernesto, Lalo, Sandra, Ana, Paola, Alma, Mitzi, Abrhán, Juan Carlos por su amistad

A los profesores Enrique Ángeles, Adriana Ganem, Adriana Morales, Idalia, José Juan, Gabriel, Luis Antonio, Claudia, Gerardo, Rene, Bety, Eva, Memo, por su apoyo y enseñanzas.

A Memo por el apoyo, la confianza y la paciencia para terminar esta tesis.

A mis sinodales por el apoyo brindado en la revisión de tesis.

AGRADECIMIENTOS

A la beca otorgada por DGPA con numero de proyecto IN215505 en el “Programa de apoyo a proyectos de investigación e Innovación tecnológica”.

A la beca de titulación otorgada por la SEP en el programa “Fortalecimiento del programa de becas 2008-2009”.

Al Dr. Hulme Rios por el apoyo brindado para la obtención de los espectros de resonancia magnética nuclear.

Al Sr. Draucin Jiménez por el apoyo brindado en la reparación del material de vidrio.

ÍNDICE

Abreviaturas	1
1. Introducción.....	2
2. Generalidades	3
2.1. Química Verde	3
2.1.1. Arcillas	4
2.1.1.1. Bentonita como catalizador.....	8
2.1.2. Fuentes de energía alterna	10
2.1.2.1. Energía de microondas	11
2.2. 9-Fluorenona e Indoles	13
2.2.1. 9-Fluorenona.....	13
2.2.2. Indoles	15
3. Antecedentes	19
3.1. Derivados de los diindolilalcanos	19
4. Hipótesis.....	23
5. Objetivos	24
5.1. Objetivo general.....	24
5.2. Objetivos particulares.....	24
6. Metodología experimental	25
6.1. Síntesis	25
6.2. Purificación y caracterización	25
7. Resultados y Discusión	27
7.1. Caracterización espectroscópica	30
7.1.1. 9,9-Bis(1H-3-indolil)fluoreno	31
7.1.2. 9,9-Bis(<i>N</i> -metil-3-indolil)fluoreno.....	33
7.1.3. 9,9-Bis(2-metil-3-indolil)fluoreno	34
7.1.4. 9,9-Bis(2-fenil-3-indolil)fluoreno	37
8. Conclusiones.....	39
9. Referencias	40
10. Apéndice	

ABREVIATURAS

CENP-E	Proteína de centrómero E
1,4-DHP	1,4-Dihidropiridina
DIA	Diindolilalcano
DIM	Diindolilmetano
EM	Espectrometría de masas
GHz	Gigahertz
Hz	Hertz
I3C	3-Indolilcarbinol
IR	Infrarrojo
MHz	Megahertz
MO	Microondas
P. B.	Pico base
RMN	Resonancia magnética nuclear
SEA	Sustitución electrofílica aromática
TAFF	Tonsil actisil FF
TMS	Tetrametilsilano
US	Ultrasonido
UV	Ultravioleta
W	Watts

1. INTRODUCCIÓN

La Química Verde tiene el propósito de ser una química menos nociva para el ambiente, fomentando la prevención del deterioro ambiental, parte de esto se logra mediante la reducción del uso de disolventes, el empleo de fuentes alternas de energía como son las microondas, el ultrasonido, la radiación ultravioleta y la de infrarrojo, entre otras, además de la utilización de catalizadores de origen natural y que sean renovables, entre otros principios de la Química Verde.

Dentro de la naturaleza existe una gran variedad de sustancias que en sus estructuras contienen a la molécula del indol. El estudio de estos compuestos resulta interesante, debido a que muchos de los compuestos que contienen a los indoles tienen actividad biológica; ejemplos de lo anterior son el ácido indolil-3-acético, un agente regulador del crecimiento de las plantas, los alcaloides indólicos derivados del aminoácido (S)-triptófano e indoles relacionados con la triptamina y la serotonina, así como el 3,3'-diindolilmetano (DIM), que presenta actividad anticancerígena.^{1,2}

Por otro lado, algunos de los derivados del fluoreno presentan actividad antineoplásica³ y también se ha reportado que disminuyen los niveles del colesterol.⁴

Así entonces, resulta interesante sintetizar nuevos compuestos que contengan las estructuras del indol y del fluoreno. Dichas moléculas, podrán presentar actividad biológica, que posteriormente pueden ser objeto de investigación.

2. GENERALIDADES

2.1. QUÍMICA VERDE

En el año de 1990 se promulga en Estados Unidos de Norteamérica la ley ambiental, que establece que se debe prevenir la generación de desechos que contaminen el ambiente, durante los procesos industriales. Posteriormente, la ley dió origen a la Química Verde, la cual pretende conjuntar todos los beneficios que genera la Química, como son el diseño de nuevos productos y procesos químicos, que son importantes para el desarrollo de la sociedad. Además, la Química Verde pretende que dichos procesos químicos resulten ser menos agresivos para los ecosistemas, ya sea eliminando o disminuyendo el empleo y la generación de sustancias perjudiciales para la salud de los seres vivos. Así, la Química Verde establece que los procesos químicos deben ser lo más ambientalmente benignos, para lo cual ha planteado doce principios, los cuales son mejor conocidos como “Los doce principios de la Química Verde”,⁵ que se presentan a continuación:

1. Prevención de la producción de residuos agresivos con el ambiente.
2. En los métodos de síntesis, las materias primas se transformarán en el producto final al máximo, evitando la formación de subproductos.
3. Siempre que sea posible los métodos de síntesis deberán utilizar y generar sustancias con la menor toxicidad.
4. Los productos que se desarrollen deberán ser de eficaces pero no tóxicos.
5. Se evitará en lo posible es el uso de sustancias que no sea imprescindibles o auxiliares.
6. El consumo energético deberá de reducirse en lo posible debido al impacto ambiental y económico.

7. En los procesos químicos se emplearán materias primas renovables siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. Se evitará en lo posible la formación de derivados y subproductos de reacción.
9. Si se requiere el uso de catalizadores, se emplearán catalizadores selectivos y reutilizables.
10. Los productos químicos generados deben ser biodegradables.
11. Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir una monitorización y control en tiempo real de los procesos.
12. Los accidentes químicos se evitarán mediante con la utilización de sustancias poco peligrosas.

2.1.1. LAS ARCILLAS

Las arcillas dentro de la Química Verde han adquirido importancia debido a que en los últimos años, éstas se han empleado como catalizadores de reacciones químicas, además de funcionar como medio de reacción. Las arcillas son un recurso natural que forman gran parte de la corteza terrestre, localizándose en forma de depósitos geológicos en zonas terrestres erosionadas, son un sedimento terroso, con un tamaño de partícula inferior a 4 micras, compuesto de silicatos de aluminio hidratados, entre otros minerales. Así, las arcillas presentan una amplia diversidad en cuanto a sus características químicas y físicas.

Estructuralmente algunas arcillas forman láminas tetraédricas y octaédricas coordinadas con cationes metálicos, destacando las diversas combinaciones de aluminosilicatos que forman dichas capas. La clasificación de los silicatos laminares se basa en el tipo de capa, carga de la capa, tipo de lámina, composición química y geometría de las capas individuales y de los espacios interlaminares, como se muestra en la Tabla 1.⁶

Tipo de capa	Grupo	Subgrupo	Especie
1:1	Serpentina-caolín	Serpentinas	Crisolita, antigorita, lizardita, amesita
		Caolines	Caolinita, dickita, nacrita
2:1	Talco-pirofillita	Talcos	Talco, willemseita
		Pirofillitas	Pirofillita
	Smectita	Saponitas	Saponita, hectorita, sauconita
		Montmorillonitas	Montmorillonita, beidelita, nontronita
	Vermiculita	Vermiculitas trioctaédricas	Vermiculita trioctaédricas
		Vermiculitas dioctaédricas	Vermiculita dioctaédricas
	Mica	Micas trioctaédricas	Flogopita, biotita, lepidolita
		Micas dioctaédricas	Muscovita, paragonita, illita
	Mica quebradiza	Micas quebradizas trioctaédricas	Clintonita, anandita
		Micas quebradizas dioctaédricas	Margarita
	Clorita	Cloritas trioctaédrica	Clinocloro, chamosit, nimita, pennantita
Cloritas dioctaédricas		Donbassita	
Cloritas di, trioctaédricas		Cookeita, sudoita	
2:1 Cintas invertidas	Sepiolita-paligorakita	Sepiolitas	Sepiolita, loughlinita
		Paligorakitas	Paligorakita

Tabla 1. Clasificación de las arcillas minerales en relación al tipo de capa.

En nuestro país una de las arcillas mexicanas que se comercializa es la arcilla bentonítica, Tonsil Actisil FF (TAFF), siendo la montmorillonita el componente principal de esta arcilla, representando el 50 % mínimo de su composición, entre otros materiales arcillosos que se encuentran en menor proporción.⁷

La montmorillonita es un filosilicato,⁸ que se encuentra constituido por capas laminares de tipo 2:1, es decir, cada capa laminar está formada por la unión de dos unidades tetraédricas externas y una octaédrica interna (tetraédrica-octaédrica-tetraédrica) existiendo un espacio entre cada capa, denominado espacio interlaminar o también llamado intercapa, la distancia entre las capas adyacentes varía entre 10-21Å, Figura 1.^{7, 9, 10}

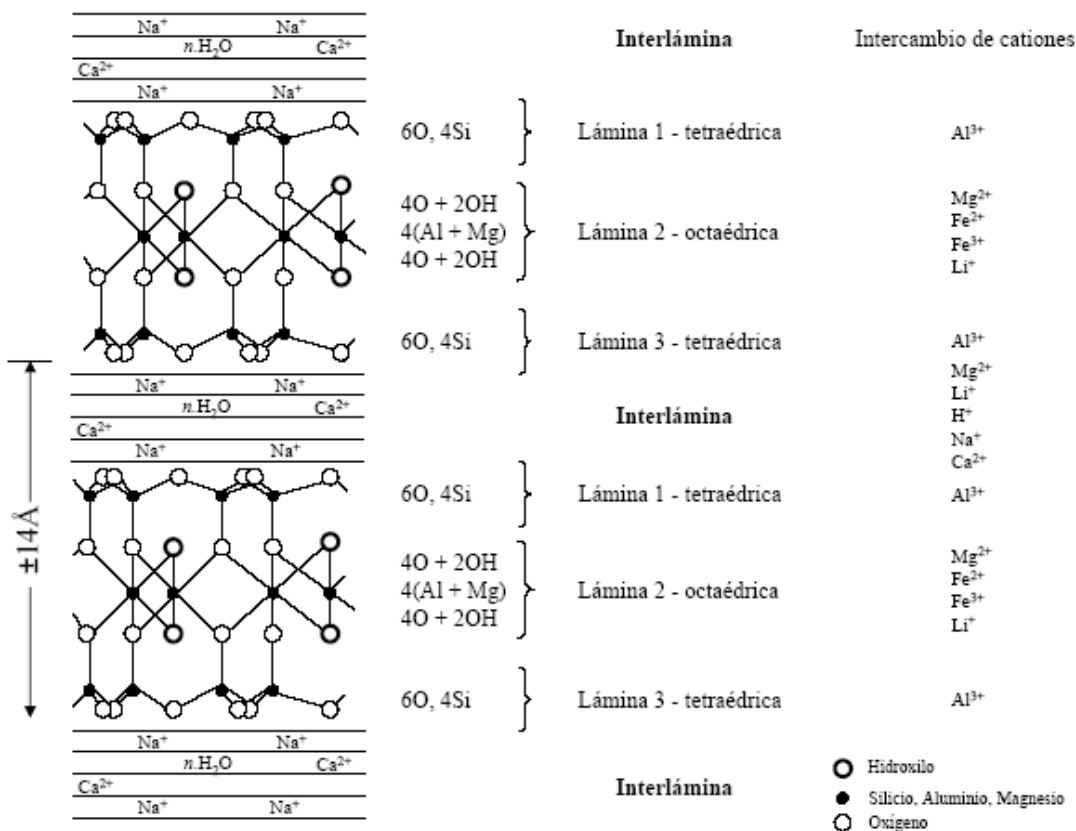
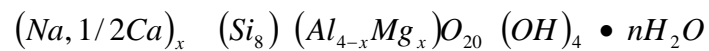


Figura 1: Estructura de la arcilla smectita y composición química de la montmorillonita.⁸

El tetraedro que conforma las capas laminares, está compuesto por un átomo central de silicio y cuatro átomos de oxígeno en los vértices. Cada unidad tetraédrica presenta un arreglo polimérico tridimensional de unidades de SiO₄ unidas por tres vértices formando anillos hexagonales, mientras que el octaedro tiene como átomo central el aluminio y los vértices están ocupados por los iones OH⁻ ó O²⁻. La unidad octaédrica presenta un arreglo bidimensional de unidades de Al(OH)₂O₄.^{7, 10}

En la capa interna el silicio puede ser remplazado por aluminio y ocasionalmente por el hierro. Así también en la capa interna, cationes como litio, magnesio, zinc o hierro pueden remplazar al aluminio. A este proceso de cambios de átomos originales por otros de menor valencia se le conoce como sustitución isomórfica (generada principalmente en la capa octaédrica), originando una carga neta negativa, la cual es compensada por iones sodio, calcio, potasio, magnesio e hidronio localizados en la intercapa.^{8, 10} Considerando lo anterior, la fórmula estructural ideal de la arcilla es la siguiente:



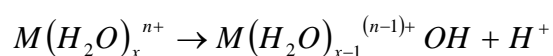
La arcilla bentonítica (TAFF) fue caracterizada en 1999 por Penieres y colaboradores⁷, ellos determinaron la composición química de la bentonita (Tabla 2) y el contenido de metales, entre lo más abundantes se encuentran: Sr, Ba, V, Zr, Rb, entre otros. Algunas de sus propiedades texturales son: área superficial específica de 161.074 m²/g, volumen de poro de 0.3235 cm³/g, diámetro de poro de 77.08 Å.

Componente	%	Componente	%
SiO ₂	63.49	P ₂ O ₅	0.13
Al ₂ O ₃	12.7	MnO	0.03
Fe ₂ O ₃	4.93	Na ₂ O	0.8
MgO	3.14	TiO ₂	0.59
K ₂ O ₃	3.16	H ₂ O	9.48
CaO	1.53		

Tabla 2. Composición química de la bentonita (TAFF).⁷

2.1.1.1. BENTONITA COMO CATALIZADOR

La arcilla es utilizada como soporte, medio de reacción y catalizador de reacciones químicas, considerando la estructura y la composición química de las arcillas (TAFF), resulta interesante mencionar algunos de los aspectos que explican la capacidad de las arcillas para funcionar como catalizadores. La actividad de catálisis se basa en la acidez de Brønsted-Lowry, otorgada por los iones H⁺ ubicados en la zona de intercapas, que presentan las arcillas, o más comúnmente, por la disociación del agua relacionada con los cationes metálicos intercambiables,^{7, 11} según el siguiente equilibrio químico:

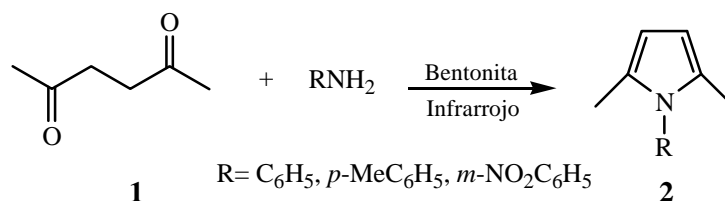


El equilibrio depende de la naturaleza del ión metálico, donde a mayor radio del ión, éste estará más hidratado y por lo tanto se tendrá un ácido más fuerte; así, una arcilla con Al³⁺ como ión intercambiable es más fuerte como ácido de Brønsted-Lowry que una arcilla de Na⁺.

Por otro lado, una arcilla puede actuar como ácido de Lewis, debido a los cationes metálicos que se encuentran estructuralmente expuestos constituyendo sitios ácidos de Lewis, capaces de aceptar electrones de un ligante. Además, los cationes intercambiables electroaceptores también funcionan como ácidos de Lewis, esta acidez es afectada por moléculas de agua que solvatan o están coordinadas con los sitios ácidos.⁷

Las arcillas constituidas por aluminosilicatos contienen el grupo silanol, que al deshidratarse entre 200-400°C, genera los grupos siloxano (O₃Si-O-SiO₃), radicales sililoxi (O₃Si-O[·]) y dímeros (O₃Si-O-O-SiO₃), el enlace silicio-oxígeno es excepcionalmente fuerte y los radicales sililoxi son especies oxidantes, altamente reactivas.⁷

A nivel de laboratorio, la arcilla bentonítica actualmente se emplea como catalizador, soporte y medio de reacción; y con el empleo de diferentes fuentes de energía alterna, como las microondas, la radiación de infrarrojo, ultravioleta y ultrasonido. Ejemplo de lo anterior, es la reacción reportada por Penieres y colaboradores,¹² en 1998 (Esquema 1), en donde desarrollaron una nueva estrategia para la síntesis de 2,5-dimetilpirroles *N*-sustituidos **2**, a partir de acetonilacetona (**1**) y una amina sustituida; la reacción fue llevada a cabo en fase heterogénea, en ausencia de disolventes, empleando irradiación infrarroja, obteniendo rendimientos mayores al 85%, en tiempos menores a 10 minutos de reacción.¹²



Esquema 1

2.1.2. FUENTES DE ENERGÍA ALTERNA

En la Química Verde se utilizan las fuentes de energía alterna, con la finalidad de sustituir la energía térmica por una fuente de activación más económica y que para generarla se emplee menor energía eléctrica, contribuyendo a la preservación de un mejor ambiente. Los diferentes tipos de radiación como son ultravioleta, infrarrojo, microondas y ultrasonido, son fuentes de energía alterna que se utilizan en sistemas químicos, para la inducción, aceleración o modificación de diversos procesos.

La radiación electromagnética, es una forma de energía que se transmite por el espacio a grandes velocidades, que se describe como ondas sinusoidales que tienen una longitud de onda, frecuencia y amplitud. La longitud de onda (λ), es la distancia de un máximo de la onda al siguiente, expresado en metros, la frecuencia (ν); es la cantidad de máximos de onda que pasan por un punto fijo por segundo (Hz); la amplitud es la altura de una onda, medida desde el punto medio hasta el máximo.¹³

El espectro electromagnético se divide en las regiones de los rayos γ , rayos X, ultravioleta, visible, infrarrojo, microondas, ondas de radiofrecuencia (Figura 2).

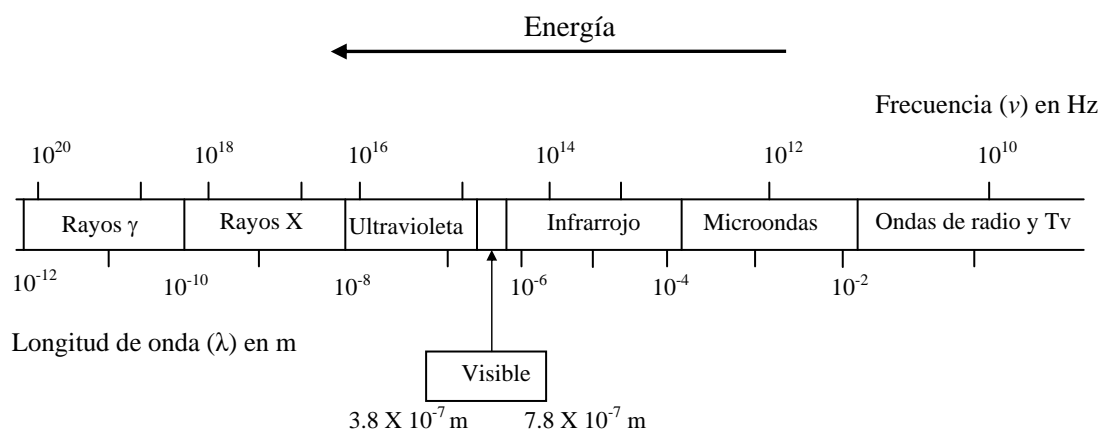


Figura 2: Regiones del espectro electromagnético.¹⁴

2.1.2.1. ENERGÍA DE MICROONDAS

La radiación por microondas tiene en el espectro electromagnético las longitudes de onda de 1 cm a 1 m y las frecuencias que van desde 30 GHz hasta los 300 MHz. Este tipo de radiación se encuentra entre la región infrarroja y las radiofrecuencias. Las frecuencias de 915, 2450, 13,5800 y 22125 MHz son empleadas para el uso científico y comercial, donde la frecuencia 2450 MHz es la más empleada, además de ser la usada en todos los hornos de microondas domésticos, que tienen una potencia de salida de 600 a 700 W.

Las microondas son una forma de energía considerada como no ionizante, que causa un movimiento molecular por migración de iones y por rotación de dipolos que no alteran la estructura molecular. Cuando una muestra es irradiada con energía de microondas, la energía es absorbida por ella a una velocidad que depende del factor de disipación y del tamaño de la misma. El factor de disipación depende tanto de la capacidad de muestra para obstruir el paso de las ondas que pasan a través de ella, como de la capacidad para disipar esa energía en forma de calor.⁷

La energía de microondas se pierde en la muestra a través de dos mecanismos, que pueden ser simultáneos; los cuales son:

1. Conducción iónica: Es la migración de iones disueltos por efecto de un campo electromagnético aplicado. Por ser partículas cargadas, los iones al ser desplazados por la acción del campo, presentan una resistencia al movimiento generándose calor. Por lo tanto, esta pérdida de energía debida a la migración iónica depende del tamaño de carga y conductividad de los iones disueltos, así como de la concentración, movilidad iónica y temperatura de la solución.⁷

2. Rotación de dipolos: En ausencia de un campo eléctrico, las moléculas de una muestra (incluyendo el momento dipolo que puede ser permanente o inducido) se encuentran en equilibrio térmico, orientadas al azar. Cuando las moléculas son expuestas a un campo eléctrico, son alineadas con los polos del campo (Figura 3).^{7,15}

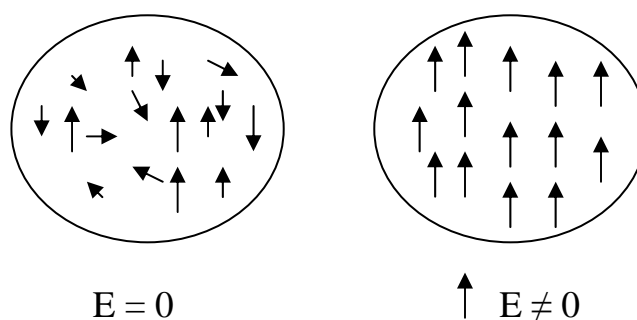


Figura 3: Orientación de las moléculas en presencia de un campo eléctrico (E).

Las reacciones realizadas con energía de microondas son debidas al sobrecalentamiento que sufren las sustancias en tiempos cortos, generando altas presiones en el sistema de reacción. El sobrecalentamiento por efecto de las microondas genera un calentamiento *in situ*, es decir, el calentamiento ocurre en el seno de la reacción, mientras que el calentamiento convencional se genera de afuera hacia adentro, empezando por las paredes del reactor.^{16, 17}

En general, cuando la energía de microondas es utilizada en reacciones orgánicas, se calcula que existe un incremento en la rapidez de las reacciones, de 5 hasta a 1200 veces más rápida, en comparación con la energía térmica.⁷

El primer reporte del empleo de la energía de microondas en procesos de síntesis orgánica, fue hecho por Geyde y colaboradores¹⁸ en 1986; utilizando las microondas (MO) como fuente de energía para producir ácido benzoico (**4**) a partir de la hidrólisis de la benzamida (**3**), observando un aumento en el porcentaje de rendimiento, con la disminución del tiempo de reacción, Esquema 2.¹⁸



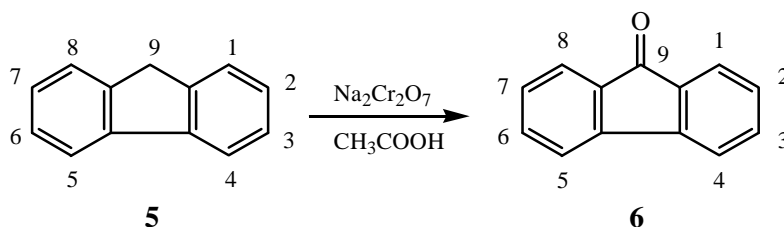
Esquema 2

2.2. 9-FLUORENONA E INDOLES

2.2.1. 9-FLUORENONA

La 9-fluorenona es un compuesto que pertenece a la familia de los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos se dividen en dos grupos: los hidrocarburos bencenoides condensados y los diarilos. Los hidrocarburos bencenoides condensados se caracterizan por tener dos o más anillos bencénicos fusionados o superpuestos en posiciones *orto*, de tal manera que cada anillo comparte dos carbonos. Ejemplos de estos compuestos con dos anillos fusionados tenemos al naftaleno, y con tres anillos fusionados se encuentra en antraceno y el fenantreno. Los diarilos son compuestos bencenoides con dos anillos unidos entre sí mediante un enlace sencillo, la estructura base está representada por el bifenilo.

El fluoreno es un bifenilo con un puente metileno entre dos posiciones *orto* y es obtenido comercialmente a partir del petróleo; mientras que la 9-fluorenona (**6**) se produce por la oxidación del fluoreno (**5**), Esquema 3.¹⁹

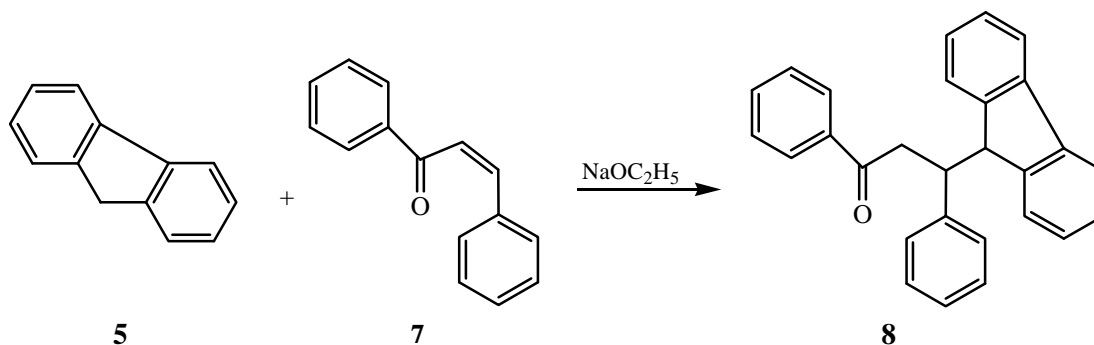


Esquema 3

La 9-fluorenona es un compuesto amarillo, que tiene la fórmula molecular $C_{13}H_{10}O$, una masa molecular de 180.21, punto fusión de 80-83°C, punto de ebullición de 342°C, además es un compuesto insoluble en agua, pero es soluble en casi todos los disolventes orgánicos, como etanol, éter, acetona, cloroformo, etc.

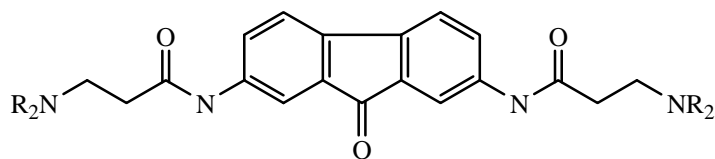
El fluoreno experimenta diversas reacciones, como son la condensación con aldehídos, ésteres (condensación de Claisen), compuestos aromáticos nitrosos, la reacción con sodamida o con reactivos de Grignard para formar derivados metálicos.²⁰

El fluoreno también experimenta la reacción de condensación de Michael (Esquema 4), donde el fluoreno (**5**) se condensa con la benzalacetofenona (**7**), en presencia de un equivalente de etóxido de sodio, después de tiempos de reacción superiores a las 20 horas, obteniendo rendimientos entre 10 y 27% de β -(9-Fluorenil)- β -fenilpropiofenona (**8**).²⁰

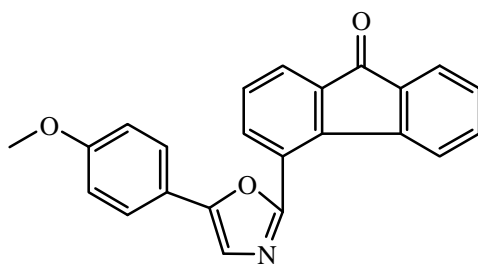


Esquema 4

Por otro lado, se han descrito que compuestos derivados de la 9-fluorenona (Figura 4), presentan actividad biológica antiviral, antiparasitaria, anticancerígena, antimicótica, etc.^{21, 22, 23}



Derivados del 2,7-bis(amido)fluorenona



4-(5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il)-9H-fluoren-9-ona

Figura 4

2.2.2. INDOLES

Dentro de la naturaleza existe una gran variedad de moléculas que contienen al núcleo del indol. El estudio de los indoles resulta interesante debido a que algunos compuestos de este tipo tienen actividad biológica; por ejemplo, el ácido indolil-3-acético (Figura 5), un agente regulador del crecimiento de las plantas, los alcaloides indólicos derivados del aminoácido (S)-triptófano e indoles relacionados con la triptamina, la serotonina, y las N,N-dimetilaminas, que son alcaloides alucinógenos. Así, la ergotamina, es un alcaloide indólico tetracíclico, el cual es un vasoconstrictor, que se emplea en el tratamiento de la migraña.¹

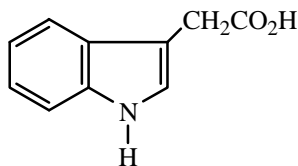


Figura 5

Actualmente el indol se obtiene de forma comercial. Sin embargo, éste se sintetizó por primera vez en 1866, mediante el calentamiento del oxiindol en presencia de zinc. El indol estructuralmente es un heterociclo, constituido por un anillo de 6 miembros que se fusiona a un anillo de 5 miembros, el cual contiene un átomo de nitrógeno al que se le asigna la posición número uno, Figura 6.

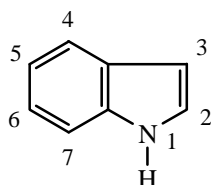
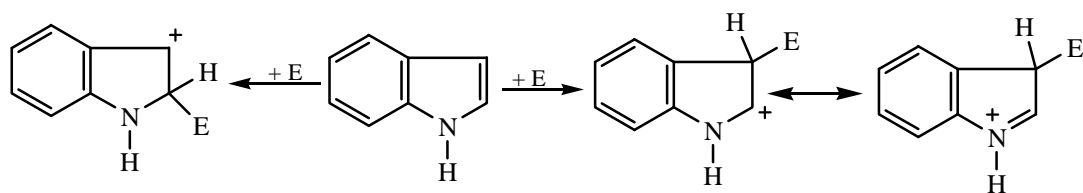


Figura 6

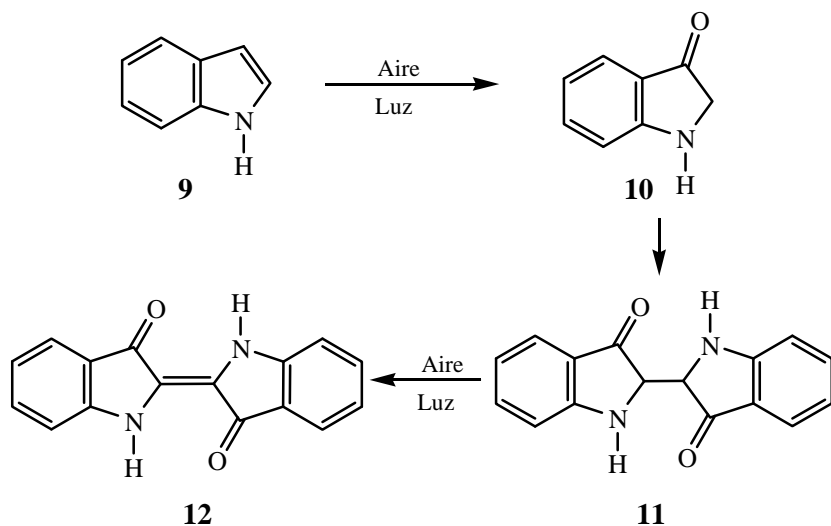
El indol es también conocido como 1H-Benzo[b]pirrol, es un sólido cristalino volátil, de olor persistente, con un punto de fusión de 52°C, su fórmula molecular es C_8H_7N y tiene una masa molecular 117.15. Las propiedades del indol corresponden a las de un compuesto aromático, con apreciable energía de resonancia, es un ácido débil, con una constante de $pK_a = 16.97$, su acidez es comparable con la del pirrol y la de los alcoholes alifáticos, siendo soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos e insoluble en agua.

En general, los indoles son heterociclos nucleofílicos, que reaccionan fácilmente con los electrófilos, experimentan reacciones de sustitución electrofílica aromática (SEA). Las reacciones con entidades electrofílicas ocurre primordialmente sobre el anillo de cinco miembros por contener la unidad N-C-C. El centro preferido para la sustitución electrofílica es C-3, más que en C-2; dado que el catión que se forma en el C-3 es más estable que en el C-2 (Esquema 5), debido a que la carga positiva puede deslocalizarse, sin implicar a la parte bencénica de la molécula; además de que el orbital π de la posición C-3 posee mayor densidad electrónica que en C-2.^{1, 24}



Esquema 5

Otra característica de los indoles, es la de oxidarse fácilmente por la acción del aire y otros oxidantes, las reacciones de estos sistemas suelen ser complejas, en muchos casos implicando la apertura del anillo de cinco miembros, siendo la posición C-3 el centro principal de ataque de los oxidantes. La oxidación del indol (**9**), por efecto del aire y la luz, genera inicialmente al indoxilo (**10**), que reacciona nuevamente por acoplamiento de radicales libres para formar el correspondiente dímero **11**, y luego el colorante índigo (**12**), Esquema 6.



Esquema 6

Un método para oxidar indoles sustituidos en la posición C-3, es empleando una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y dimetilsulfóxido, con la consecuente formación de oxindoles, Figura 7.

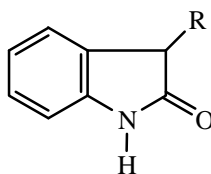


Figura 7

La reducción de los indoles puede efectuarse de manera selectiva en ambos anillos, donde la reducción con litio en amoníaco líquido, en presencia de una fuente de protones produce 4,7-dihidroindoles. Así, para obtener 2,3-dihidroindoles (Figura 8) se utiliza el complejo trimetilamina-borano en presencia de ácido clorhídrico.¹

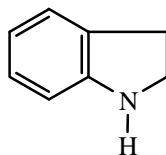


Figura 8

Los indoles reaccionan con aldehídos o cetonas en condiciones ácidas, el primer producto de esta reacción es el 3-indolilcarbinol, este compuesto al ser altamente reactivo puede reaccionar con otra molécula de indol, formando el correspondiente bis-indol.²⁵

Por otro lado, los bis-indoles (compuestos que contienen dos unidades de indol) forman parte de muchos alcaloides. Algunos derivados de bis-indoles tienen propiedades antileucémicas, por ejemplo, la leucocristina. Por lo anterior, los bis-indoles son objeto de investigación, con el fin de desarrollar moléculas que pudieran ser empleadas en el tratamiento de la leucemia y otros procesos neoplásicos.

3. ANTECEDENTES

3.1. DERIVADOS DE LOS DIINDOLILALCANOS

Los diindolilalcanos (DIAs), como es el 3,3'-diindolilmetano (DIM), son moléculas aun más estudiadas, existiendo un mayor número de reportes sobre la actividad biológica de estas moléculas. De forma interesante, algunos derivados de estas moléculas poseen actividad anticancerígena. Cabe mencionar que 3-indolilcarbinol (I3C), que se encuentra de forma natural en las crucíferas como brócoli, col, coliflor, col de Bruselas, entre otras, al ser ingerido, es transformado en el estómago a su forma dimérica, el DIM.

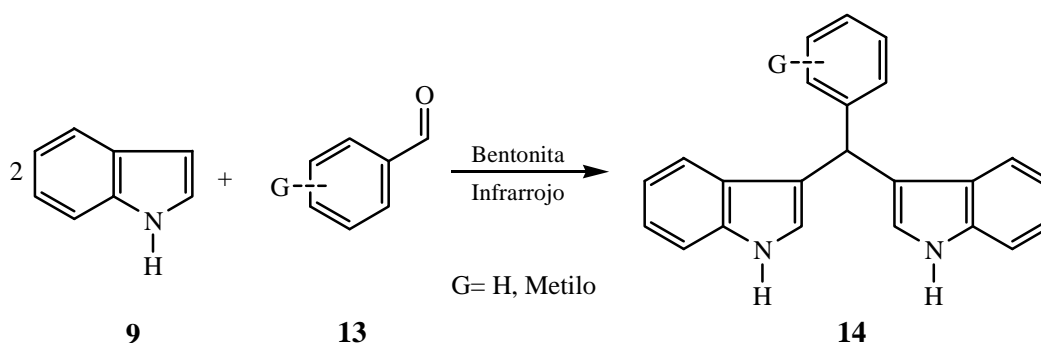
El I3C ha sido objeto de muchos estudios de actividad biológica antitumoral, para cáncer de seno, cerviz y endometrial. Se ha demostrado que el mecanismo de acción antitumoral de I3C y el DIM es debido a su competencia por los receptores de estrógenos, induciendo la expresión del gen supresor del tumor BRCA1, que a su vez induce a apoptosis a las células cancerosas.^{26, 27}

Otros derivados del DIM, han demostrado tener hasta en un 90% de efectividad en la inhibición del crecimiento de células neoplásicas y una inducción a la apoptosis en un 70%, en células de linfoma murino.²⁸

Se ha sugerido que los derivados del DIM inducen la apoptosis por vía extrínseca e intrínseca, donde la primera es mediada por la activación de receptores de muerte, mientras que la segunda, es mediada por vía de caspasas iniciada en la mitocondria.²⁹

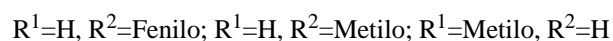
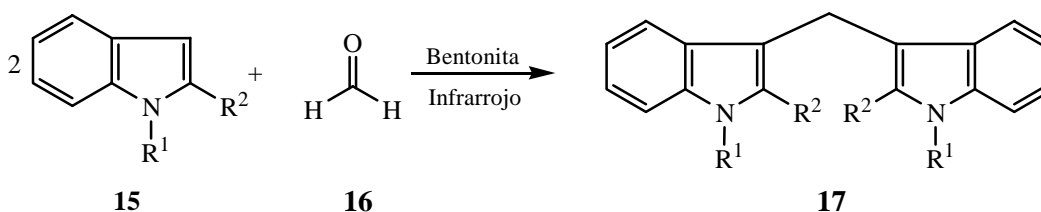
Actualmente existen derivados del DIM que se han empleado en la elaboración de medicamentos con propiedades curativas, para ciertos tipos de cáncer, como el de próstata, seno, pulmón, cervical, entre otros.

El DIM puede prepararse por una reacción de condensación entre el indol y formaldehído. En el 2003, Penieres y colaboradores reportaron la síntesis de nuevos derivados del DIM **14**, bajo el contexto de la “Química Verde”. La reacción de síntesis se hizo a partir de benzaldehídos sustituidos **13** en presencia de dos equivalentes del indol (**9**), irradiando con energía de infrarrojo y empleando una arcilla bentonítica como catalizador, soporte y medio de reacción, en ausencia de disolvente, obteniendo derivados del 3,3'-diindolilmetano, en aproximadamente 15 minutos con rendimientos superiores al 50%, Esquema 7.²



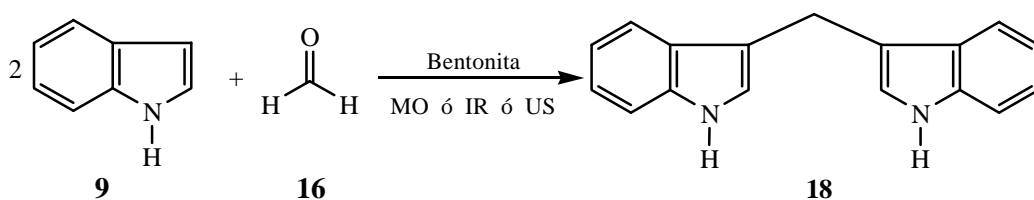
Esquema 7

En el 2004, Sandoval²⁵ sintetizó diferentes bisindoles **17**, empleando diferentes derivados del indol **15**, que se hicieron reaccionar con formaldehído (**16**), empleando energía de infrarrojo y una arcilla bentonítica; los productos correspondientes se obtuvieron en tiempos de reacción inferiores a los 15 minutos, con porcentajes de conversión mayores al 60%, Esquema 8.



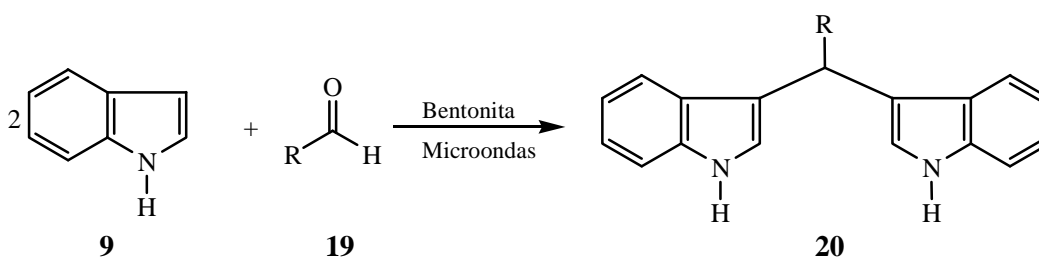
Esquema 8

En el mismo año, García³⁰ realizó la síntesis del diindolilmetano (**18**), utilizando tres diferentes fuentes de energía alterna, radiación de infrarrojo, ultrasonido y microondas, para esta reacción se demostró que la energía de microondas resulta ser más eficiente, obteniendo un porcentaje de conversión mayor al 60%, en tiempos cortos de reacción, Esquema 9.



Esquema 9

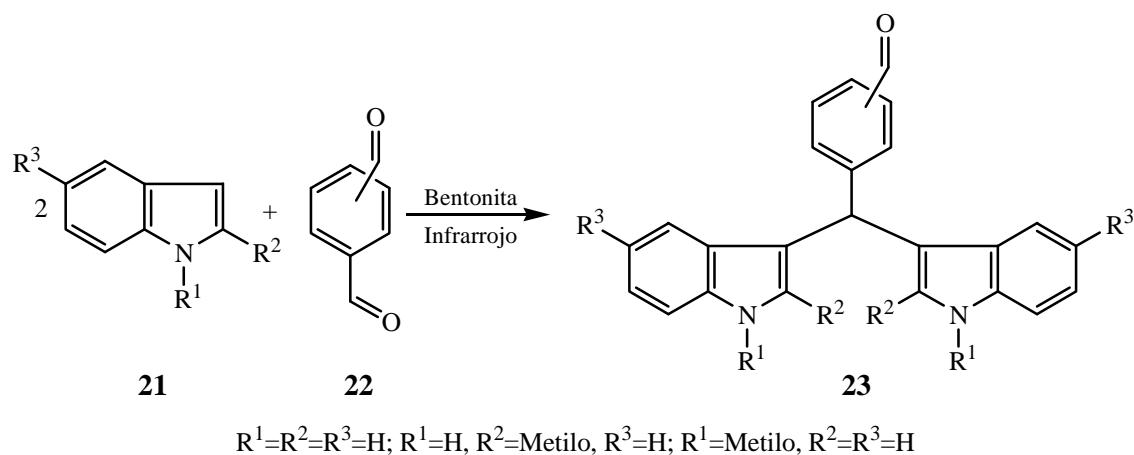
En el 2005, Lagunas³¹ llevó a cabo la síntesis de diferentes diindolilalcanos **20**, con rendimientos mayores al 60%, empleando energía de microondas y a la arcilla bentonítica como catalizador, soporte y medio de reacción, utilizando indol (**9**) y diferentes aldehídos alifáticos **19**, Esquema 10.



R= Etenilo, 2-butenilo, propenilo, *iso*-propenilo, estirinilo

Esquema 10

Otro antecedente más es el de Váldez,³² el sintetizó los derivados del diindolilmetano **23**, a partir del indol **21** con dialdehídos aromáticos (**22**), obteniendo un porcentaje de conversión del 60 al 90%, Esquema 11.



Esquema 11

4. HIPÓTESIS

Como se ha podido constatar, los indoles reaccionan con el grupo carbonilo de aldehídos y cetonas, por lo que si se hace reaccionar un equivalente de 9-fluorenona con 2 equivalentes de indol o indoles sustituidos, se podrá generar los correspondientes derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno, como producto mayoritario.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar algunos derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno, en ausencia de disolventes, utilizando como medio de reacción, soporte y catalizador una arcilla de origen nacional, empleando una fuente de energía alterna.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Realizar las reacciones entre la 9-fluorenona con diferentes indoles, empleando como catalizador y medio de reacción la arcilla bentonítica (TAFB), y como fuente de activación la energía de microondas.
2. Determinar el tiempo óptimo de reacción para la generación de los productos esperados.
3. Efectuar la purificación de los productos de reacción mediante diferentes técnicas cromatográficas de afinidad.
4. Caracterizar los productos purificados por espectrometría de masas (EM), espectrofotometría de infrarrojo (IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y de ^{13}C .

6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

6.1. SÍNTESIS

En un reactor se hizo reaccionar 1 equivalente de 9-fluorenona (Aldrich) con 5 equivalentes del indol (Aldrich), 2-fenilindol (Aldrich), 2-metilindol (Merck-Schuchardt), ó 1-Metilindol, en presencia de 3 g de la arcilla bentonítica (TAFF). La reacción se irradió con energía de microondas (horno convencional, 2450 MHz). El avance de la reacción se evaluó por la técnica de cromatografía en capa fina (Alugram Sil G/UV254 nm, 20x20 cm), utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo (8:2, grado industrial) como sistema de elución, determinando el tiempo de reacción óptimo, cuando alguna de las materias primas se agotó. Posteriormente, la mezcla de reacción fue extraída de la arcilla empleando como disolvente acetona (grado industrial), se filtró por gravedad, finalmente se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida.

6.2. PURIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN

La separación de las mezclas de reacción correspondiente se efectuó por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria sílica gel (MN Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm/70-230) y como fase móvil una mezcla de hexano-acetato de etilo. El avance de la purificación en columna se evaluó por la técnica de cromatografía en capa fina, utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo como sistema de elución y como método de revelado UV. La fracción del producto mayoritario purificado correspondiente a cada reacción fue concentrada por destilación a presión reducida y secados en campana de vacío. Posteriormente, estos productos fueron recristalizados, en sistemas de etanol-agua, calentados en un baño y posteriormente enfriados en hielo, obteniendo el correspondiente producto, los cuales fueron filtrados a vacío. A estos sólidos secos se les determinó el punto de fusión y después fueron almacenados a -20 °C.

Los productos purificados se caracterizaron por espectrometría de masas (EM), espectrofotometría de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN). En la Tabla 3 se presentan las características de los equipos utilizados.

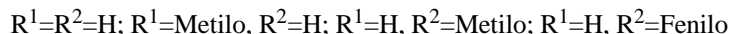
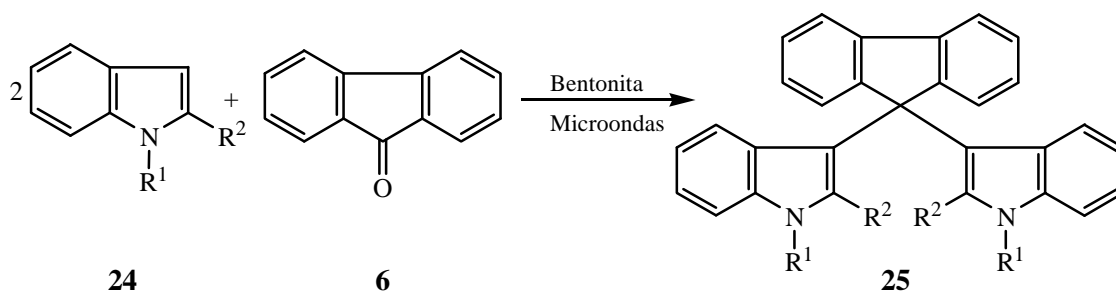
Equipo	Características
Microondas	Tipo casero convencional, Daewoo KOR-631G, potencia de salida 700 W
Rotavapor	Büchi R-114
Fisher Scientific	Eseve, termómetro de 20 a 300 °C
Espectrofotómetro de IR	Nicolet-Magna-IR750
Espectrómetro de Masas	Varian Saturn 4D, Hewlett Packard 5953
Espectrómetro de RMN	Varian Mercury 200, a 300 MHz, usando como disolvente CDCl ₃ , acetona y TMS como referencia interna

Tabla 3: Especificaciones de los equipos utilizados.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el objetivo de realizar la síntesis de los derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno **25** (Esquema 12), se utilizaron las materias primas 9-fluorenona (**6**) y diferentes indoles sustituidos **24**, como son: 1H-indol, *N*-metilindol, 2-metilindol, y 2-fenilindol. Estas materias primas fueron elegidas debido a que el grupo carbonilo de la 9-fluorenona es una entidad electrofílica, la cual reacciona con los indoles, mediante una reacción de SEA.

Debido a que los derivados 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno están constituidos por la unión de una molécula de fluoreno y dos moléculas de indol, la reacción se realizó experimentalmente con un equivalente de 9-fluorenona y un exceso de indoles, para favorecer las reacciones; se empleó como catalizador la bentonita, debido a que presenta características ácidas de Lewis y Brønsted-Lowry, dado que los medios ácidos favorecen las reacciones de SEA.⁷ La bentonita empleada es de origen natural y nacional, por lo que su uso resulta ser económico y ecológico. Por otro lado, se empleó la energía de microondas, la cual provee en corto tiempo la energía de activación necesaria, para dirigir las reacciones químicas, por lo cual resulta ser una alternativa para disminuir los tiempos de reacción.



Esquema 12: Reacción general de los derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno

Cabe mencionar que cuando se realizan reacciones similares a éstas, en ausencia de la arcilla, se obtiene un bajo porcentaje de conversión de reactivos a productos, así como tiempos largos de reacción.³² Por lo anterior, el emplear la arcilla como catalizador y medio de reacción resulta ser importante para la obtención de los derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno.

Empleado en conjunto a la bentonita y a la energía de microondas en las diferentes reacciones, se obtuvo la generación de los productos esperados en tiempos relativamente cortos (minutos), para cada reacción se observó la formación de un producto mayoritario, con rendimientos de reacción entre el 50-70%, en el porcentaje de conversión restante también se observó la formación de subproductos y de materias primas sin reaccionar, Tabla 4.

Mezcla de reacción	Tiempo de reacción (minutos)	% de conversión
1H-Indol + 9-Fluorenona	40	50
<i>N</i> -Metilindol + 9-Fluorenona	30	60
2-Metilindol + 9-Fluorenona	30	70
2-Fenilindol + 9-Fluorenona	35	60

Tabla 4. Tiempos de reacción y porcentajes de conversión en la síntesis de los derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno.

Los productos mayoritarios fueron purificados por cromatografía en columna, sin embargo, no fue posible realizar una purificación eficiente, debido a la presencia de impurezas orgánicas que contenían los disolventes, las impurezas fueron persistentes aún después de haberse destilado. Por lo anterior, se procedió a realizar la recristalización de los productos, obteniendo muestras considerablemente puras para realizar una posterior caracterización. Sin embargo, las impurezas del disolvente fueron detectadas durante las diferentes técnicas

espectroscópicas. Los sistemas empleados para los métodos de purificación realizados en los productos obtenidos se muestran en la Tabla 5.

Mezcla de reacción	Cromatografía de columna (Hexano:Acetato de etilo)	Recristalización (Etanol:Agua)
1H-Indol + 9-Fluorenona	80:20	90:10
N-Metilindol + 9-Fluorenona	80:20	Etanol
2-Metilindol + 9-Fluorenona	80:20	80:20
2-Fenilindol + 9-Fluorenona	90:10	90:10

Tabla 5. Sistemas utilizados para la purificación de los derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno.

Así, el haber obtenido los productos mayoritarios considerablemente puros, permitió caracterizarlos (ver mas adelante). Además de conocer algunas de sus características físicas, los productos obtenidos son sólidos finos y solubles en disolventes orgánicos como acetona, cloroformo, éter, entre otros e insolubles en agua, Tabla 6.

Compuesto	Sólido	Punto de fusión (°C)	Peso molecular
9,9-Bis(1H-3-indolil)fluoreno	Blanco	245-250	397
9,9-Bis(N-metil-3-indolil)fluoreno	Blanco	220-225	424
9,9-Bis(2-metil-3-indolil)fluoreno	Amarillo	175-180*	424
9,9-Bis(2-fenil-3-indolil)fluoreno	Blanco	210-215	549

Tabla 6. Propiedades físicas y peso molecular de los derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno. * Punto de descomposición.

Los productos obtenidos resultaron ser sensibles a la descomposición por efecto de la luz y el aire, por lo que resulta importante protegerlos del ambiente, cubriéndolos de la luz, mantenerlos en atmósfera de nitrógeno y almacenarlos a -20°C .

7.1. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Los productos sintetizados y purificados, en este trabajo de tesis, resultan ser nuevos compuestos, derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno, Figura 9, ya que no se encontró información alguna de ellos en la literatura especializada, por lo que resulta necesario e importante caracterizarlos.

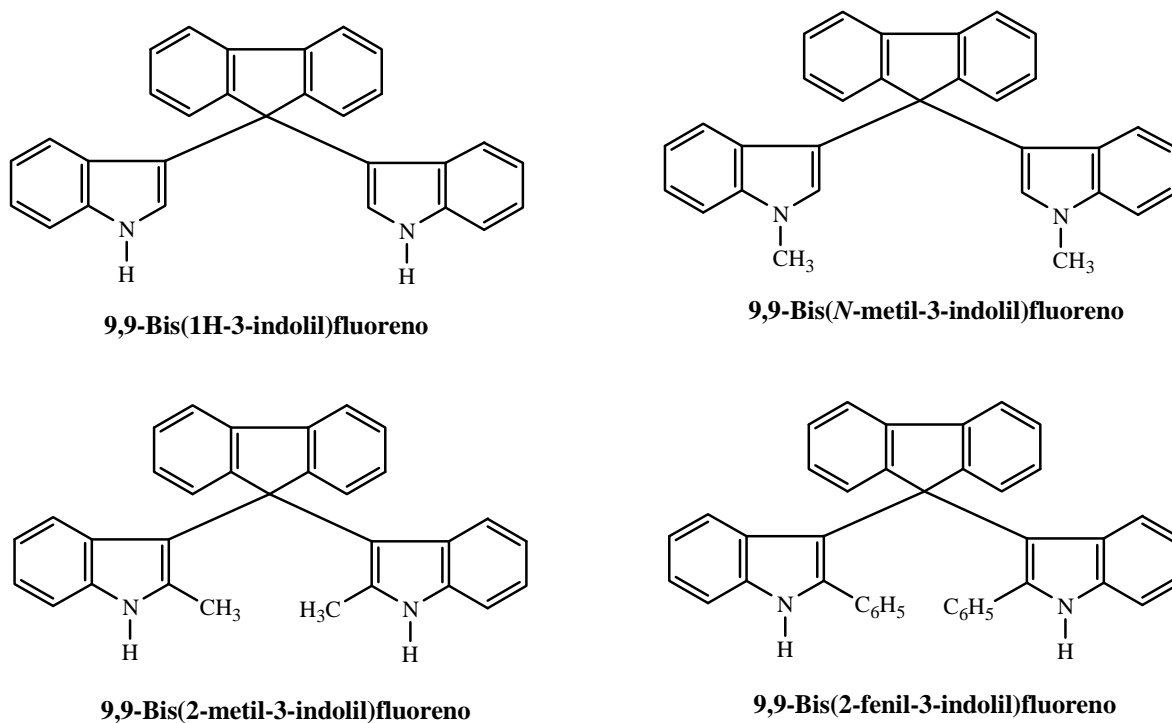


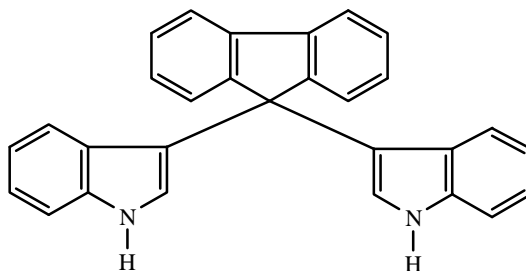
Figura 9: Nuevos compuestos obtenidos, derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno

La forma en la cual se lleva a cabo la caracterización de moléculas es mediante el empleo de diferentes técnicas espectroscópicas, siendo las más

empleadas la espectrometría de masas (EM), espectrofotometría de infrarrojo (IR), espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y de ^{13}C . Además, de la información obtenida en tablas espectroscópicas para elucidar compuestos.^{14, 33}

La espectroscopía de RMN proporciona el esqueleto carbono-hidrógeno de cada molécula orgánica. Por otro lado, la espectroscopía de IR ayuda a determinar los grupos funcionales presentes en dicha molécula, mientras que la EM proporciona información acerca de la fórmula y masa molecular, además de obtener un patrón de fragmentación, proporcionando aún más información acerca de la molécula en estudio. Así, estas técnicas espectroscópicas se complementan y son necesarias para elucidar la estructura de la molécula desconocida.¹⁴

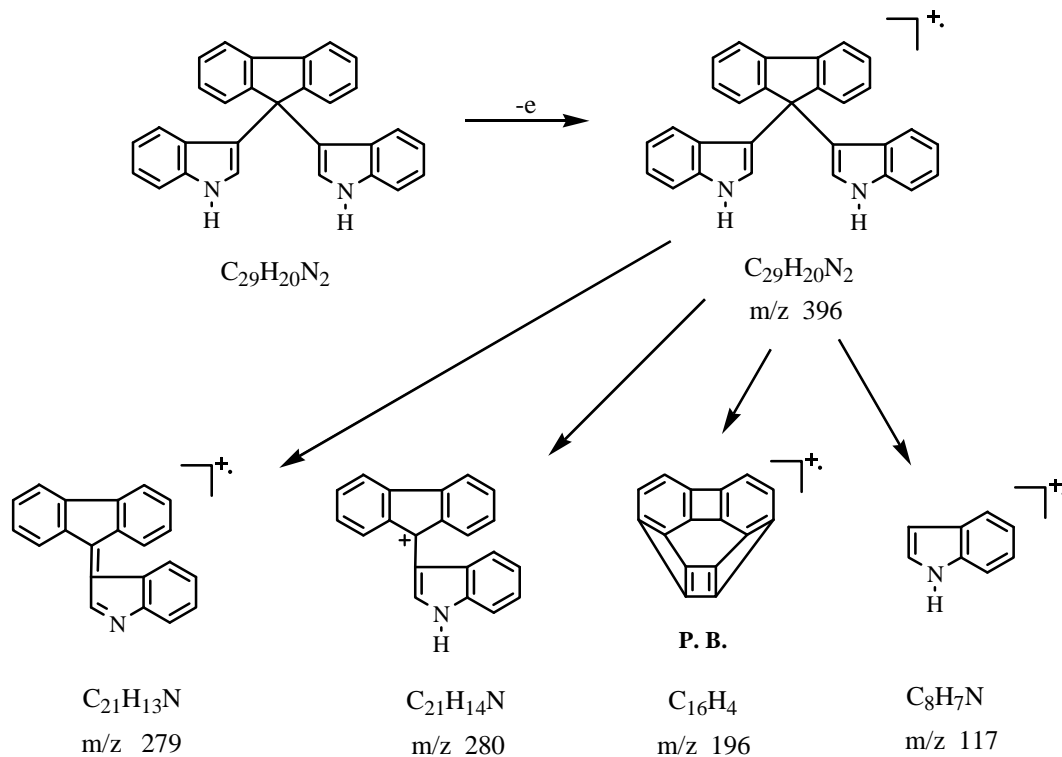
7.1.1. 9,9-BIS(1H-3-INDOLIL)FLUORENO



En el Espectro 1 (ver apéndice), que corresponde a la RMN de ^1H , se encuentran señales alrededor de 7.83-6.85 ppm, que corresponden a los hidrógenos que forman el sistema aromático de la molécula. Además, a campo bajo, aparece una señal simple de 7.90 ppm, la cual corresponde a los protones unidos a cada átomo de nitrógeno. A campo alto se observan señales correspondientes a impurezas en el compuesto. Para el espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 2) se observan señales con desplazamiento de 152.1-111.1 ppm, correspondientes a los carbonos del sistema aromático de la molécula y una señal a campo alto alrededor de 55.0 ppm correspondiente al C16.

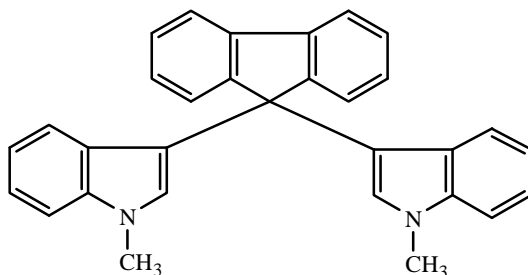
En el espectro de IR (Espectro 3) se analizaron las siguientes bandas, en 3454 cm^{-1} se observa una banda para los enlaces N-H. Se observan bandas en 1602-1740 cm^{-1} correspondiente a C=C de compuestos aromáticos.

Para el espectro de masas, el Espectro 4, el pico de relación m/z 396 corresponde al ión molecular que está de acuerdo con el peso molecular esperado y con una fórmula molecular $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_2$. El pico de m/z 279 corresponde a la pérdida de un indol, el pico base (P. B.) de relación m/z 196 presenta la fórmula molecular de C_{16}H_4 . Mientras que el fragmento del indol presenta una relación m/z 117, Esquema 13.



Esquema 13: Propuesta de patrón de fragmentación del 9,9-Bis(1H-3-indolil)fluoreno

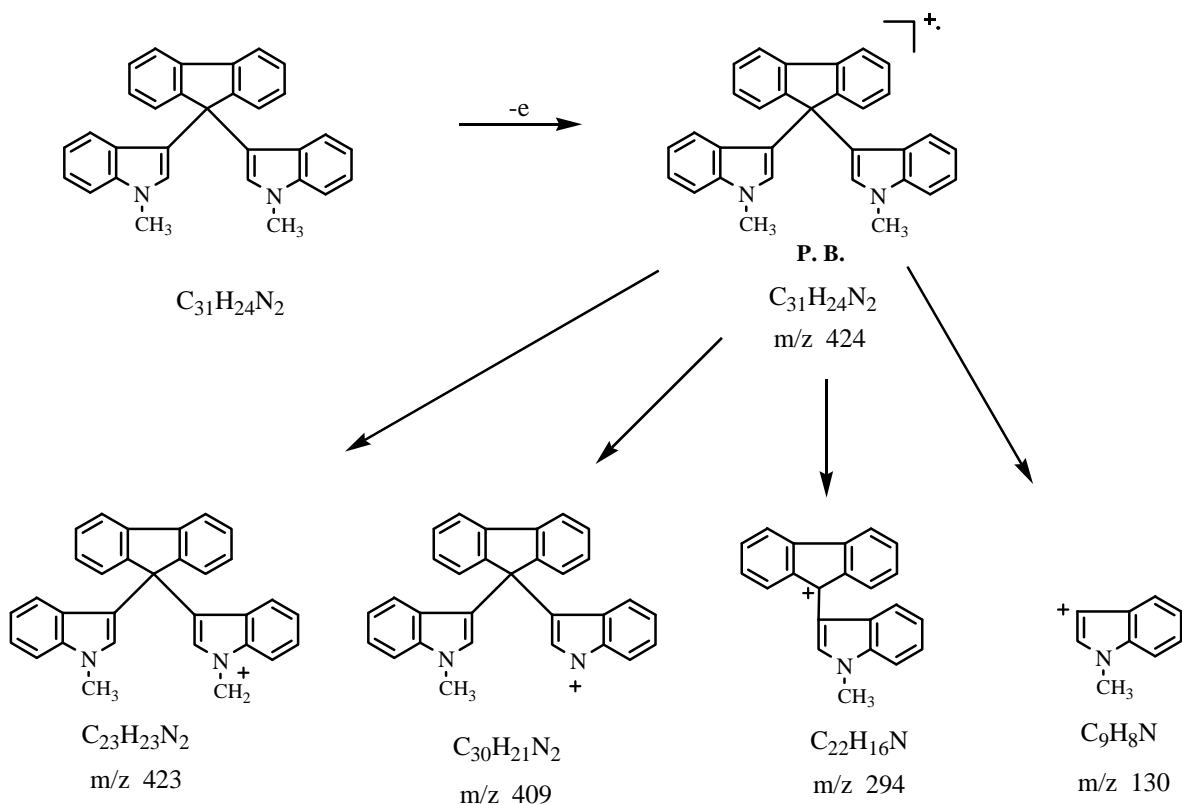
7.1.2. 9,9-BIS(*N*-METIL-3-INDOLIL)FLUORENO



En el espectro de RMN de ^1H (Espectro 5) las señales que aparecen en la región de 7.82-6.69 ppm corresponden a los hidrógenos del sistema aromático. A campo alto se observa una señal simple de 3.62 ppm de los hidrógenos de los grupos metilo. El espectro de ^{13}C , Espectro 6, encontramos que las señales de los carbonos aromáticos tienen un desplazamiento de 152.5-109.1, mientras que el desplazamiento de 55.2 ppm que corresponde al C16. Para los grupos metilo se observa una señal con desplazamiento de 32.7 ppm.

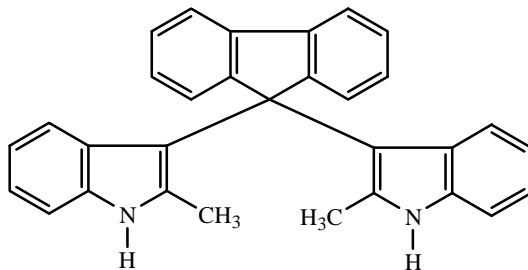
En la espectroscopía de IR (Espectro 7), destacan las siguientes bandas, en 3048 cm^{-1} correspondiente para los enlaces C-H, en 1538-1701 cm^{-1} para los enlaces C=C del sistema aromático y otra banda en 1000-1400 cm^{-1} para el enlace C-N. Cabe mencionar que en este caso la banda en 3400 cm^{-1} no existe, debido a que este compuesto carece del grupo N-H.

En el Espectro 8, de espectrometría de masas se aprecia un pico base (P. B.) de m/z 424, que es el correspondiente al ión molecular y que está de acuerdo para una fórmula molecular de $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_2$, un pico de m/z 423 (abundancia del 40%) que corresponde a la pérdida de un hidrógeno del ión molecular, un pico m/z 409, fragmento generado de la pérdida de un grupo metilo y el pico con relación m/z 294 corresponde a la pérdida de una unidad de *N*-metilindol (Esquema 14).



Esquema 14: Propuesta de patrón de fragmentación del 9,9-Bis(*N*-metil-3-indolil)fluoreno

7.1.3. 9,9-BIS(2-METIL-3-INDOLIL)FLUORENO

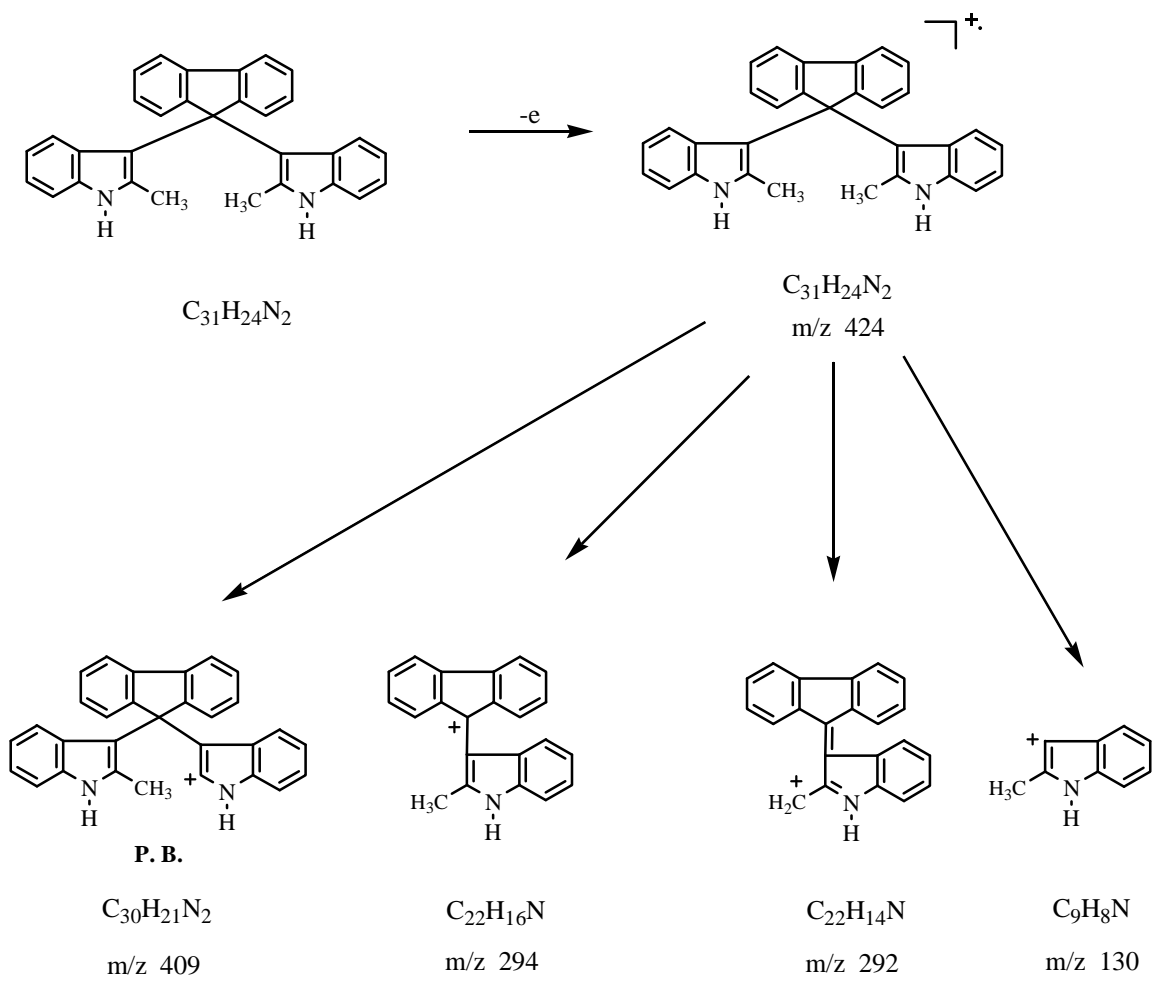


Analizando el Espectro 9, de RMN de 1H , se observa la presencia de los hidrógenos de los grupos metilo (H8, H8') en 2.94 ppm, los hidrógenos aromáticos de este compuesto presentan un desplazamiento de 7.90-6.59 ppm, mientras que

para el hidrógeno unido al nitrógeno se presenta un desplazamiento de 9.84 ppm. En la RMN de ^{13}C , Espectro 10, en el campo bajo se observa las señales producidas por la región aromática con desplazamientos alrededor de 154.3-110.8 ppm, mientras que la señal con un desplazamiento de 56.6 ppm corresponde al C17. Para los carbonos de los grupos metilo (C8, C8') se observa una señal a campo alto con un desplazamiento de 13.8 ppm.

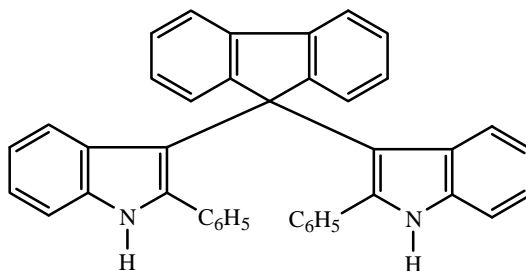
En la espectroscopia de infrarrojo de este compuesto, Espectro 11, se observa una banda a 3448 cm^{-1} asignada al enlace N-H. En 3049 cm^{-1} se observa una banda para los enlaces C-H. También, en $1550\text{-}1707\text{ cm}^{-1}$ se observan bandas correspondientes a C=C pertenecientes a los anillos aromáticos.

En el Espectro 12, se aprecia un pico m/z 424, correspondiente al ión molecular, que está de acuerdo para una fórmula molecular de $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_2$ y con una abundancia relativa del 65%, también se aprecia el pico base en m/z 409, fragmento que corresponde a la pérdida de un grupo metilo. Así, la pérdida de una unidad de *N*-metilindol genera el pico de m/z de 294 con 40% de abundancia relativa, mientras que el pico m/z 292, con abundancia relativa del 50%, correspondiente a la pérdida de una unidad de *N*-metilindol, además de un hidrógeno. El pico m/z 130, es un fragmento que corresponde un grupo *N*-metilindol con la pérdida de un hidrógeno, Esquema 15.



Esquema 15: Propuesta de patrón de fragmentación del 9,9-Bis(2-metil-3-indolil)fluoreno

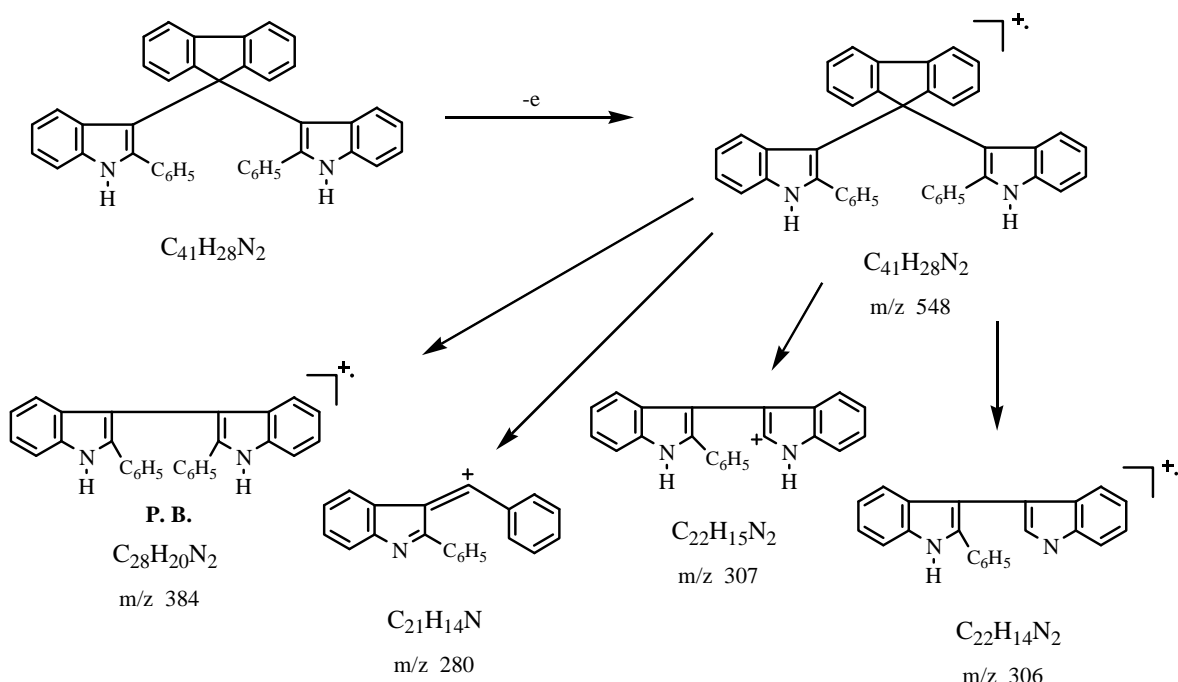
7.1.4. 9,9-BIS(2-FENIL-3-INDOLIL)FLUORENO



En el Espectro 13, se analizaron las señales de RMN de ^1H , del 9,9-Bis(2-fenil-3-indolil)fluoreno, las señales de los hidrógenos se presentan en la zona aromática con desplazamientos alrededor de 7.48-7.03 ppm, y una señal ancha en 8.33 ppm perteneciente a los hidrógenos unidos a cada nitrógeno de la molécula. En el Espectro 14, RMN de ^{13}C , se presenta señales de los carbonos aromáticos con desplazamientos del 130.9-127.1 ppm, una señal a campo alto a 68.0 ppm correspondiente al C22.

En el Espectro 15, se analizaron las siguientes bandas, en 3425 cm^{-1} se observa una banda para el enlace N-H, las bandas en 1601-1704 cm^{-1} corresponden a los enlaces C=C pertenecientes a los anillos aromáticos.

En el espectro de masas (Espectro 16), el ión molecular del 9,9-Bis(2-fenil-3-indolil)fluoreno con m/z 548, no fue detectado, una explicación para éste fenómeno es que el pico que corresponde al ión molecular es inestable, por lo que su abundancia relativa es nula. Sin embargo, al analizar las fragmentaciones se observa el pico base m/z 384 que corresponde a un fragmento que contiene dos unidades de 2-fenilindol, el pico m/z 307 correspondiente a la estructura del pico base menos la pérdida del grupo fenilo, con un abundancia del 10%, El pico de m/z 306 correspondiente al fragmento m/z de 307 con la pérdida de un átomo de hidrógeno, con abundancia de 20%. El pico m/z 280 corresponde al fragmento m/z 307 con la eliminación de HCN, Esquema 21.



Esquema 16: Propuesta de patrón de fragmentación del 9,9-Bis(2-fenil-3-indolil)fluoreno

Con base a los resultados y al análisis espectroscópico, se observa que se obtuvieron los correspondientes derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno. La síntesis de dichos compuestos se realizó bajo el contexto de la "Química Verde", la utilización de bentonita y energía de microondas, permitió disminuir los tiempos de reacción, reducir el uso de disolventes y prescindir de la utilización de catalizadores nocivos para el ambiente. Por lo que éste método de síntesis, contribuye con la preservación del ambiente, pero al mismo tiempo, es una alternativa para a generar otros derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno que pudieran ser de interés.

8. CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron cuatro nuevos productos a partir de la 9-fluorenona e indoles, empleando una arcilla bentonítica mexicana, como catalizador, soporte y medio de reacción, utilizando energía de microondas como fuente de energía alterna.
2. El uso de la energía de microondas y de una arcilla bentonítica permitió obtener productos de reacción en tiempos cortos y con buenos rendimientos.
3. La acidez de la arcilla bentonítica empleada es suficiente para catalizar la reacción entre el indol, indoles sustituidos y la 9-fluorenona.
4. Los diferentes productos sintetizados son derivados del 9,9-Bis(3-indolil)fluoreno.
5. Los productos sintetizados son novedosos, siendo de interés debido a que son potencialmente candidatos a presentar actividad biológica.

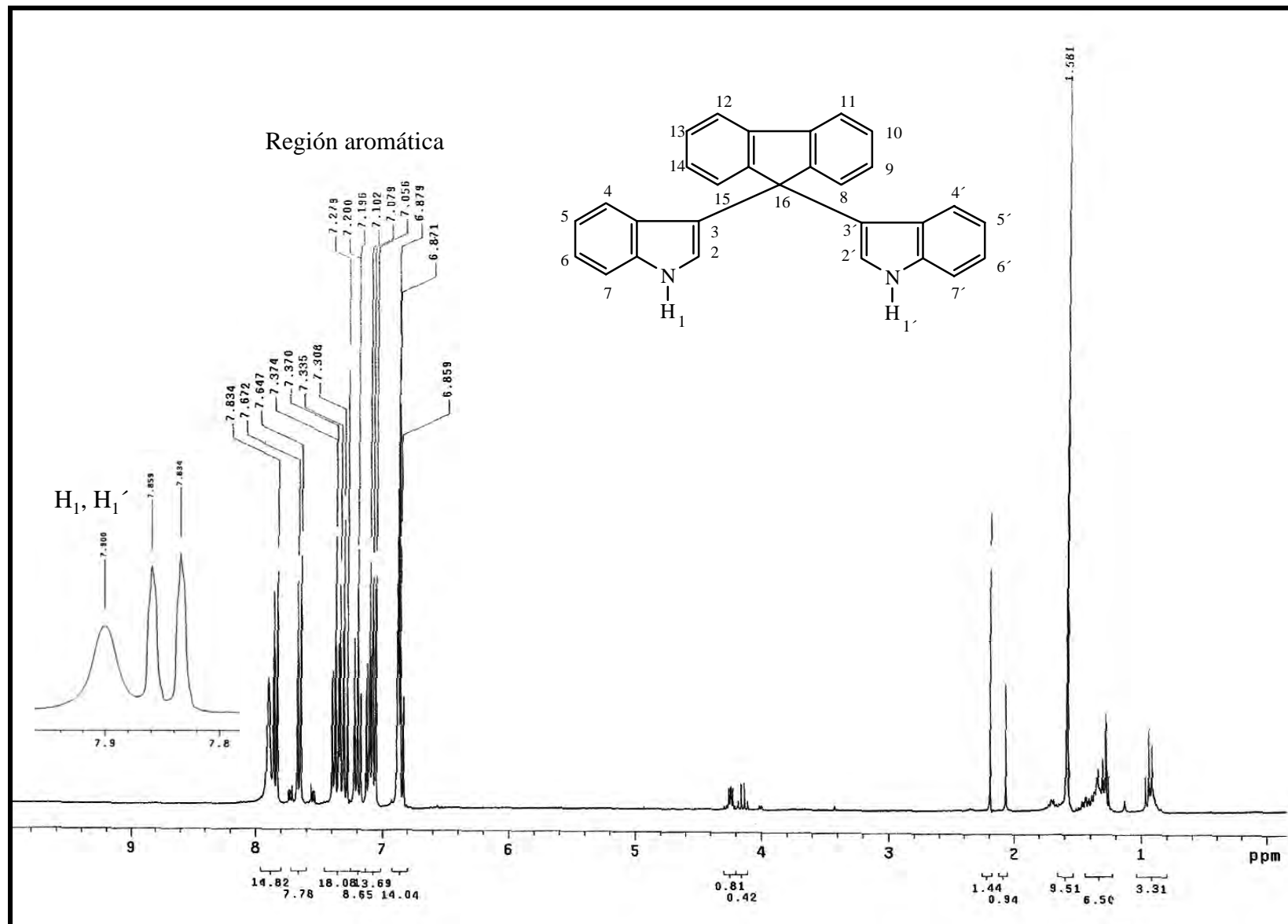
9. REFERENCIAS

1. Gilchrist, T. "Química Heterocíclica", Addison-Wesley Iberoamericana, México D. F., **1995**, pp. 224.
2. Penieres, G., García, J., Gutiérrez, J., Álvarez, C. *Green Chem.* **2003**, *5*, 337.
3. Zeng, W., Ballard, E., Tkachenko, A., Burns, V., Feldheim, D., Melander, C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5148.
4. Ishihara, T., Kakuta, H., Moritani, H., Ugawa, T., Tsukamoto, S., Yanagisawa, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *11*, 2403.
5. Anastas, P., Warner, J. "Green Chemistry: Theory and Practice", Oxford University Press, New York, **2000**, pp. 29.
6. Briones, C., Tesis de Licenciatura. "Estudio teórico de la actividad catalítica de la montmorillonita". FES-Cuautitlán, UNAM, México, **2003**.
7. Penieres, G. Tesis Doctoral." Síntesis de compuestos heterocíclicos asistida por una arcilla bentonítica en ausencia de disolventes". Facultad de Química, UNAM, México, **1999**.
8. Odom, I. E. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **1984**, *A 311*, 391.
9. Pinnavaia, T. *Science.* **1983**, *220*, 365.
10. Laszlo, P. *Science.* **1987**, *235*, 1473.
11. Soma, Y., Soma, M. *Environ. Health Persp.* **1989**, *83*, 205.
12. Penieres, G., Soto, V., Álvarez, C., García, O., García, J. *Heterocycl. Commun.* **1998**, *4*, 31.
13. Skoog, D., West, D., Holler, J. "Química Analítica", MacGraw-Hill, México D. F., **1995**, pp. 383.
14. McMurry, J. "Química Orgánica", Grupo Editorial Iberoamérica, México, D. F., **2001**, pp. 451.
15. Perreux, L., Loupy, A. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 9199.
16. Lared, M., Moberg, C., Hallberg, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717.
17. Hoz, A., Díaz, O., Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.

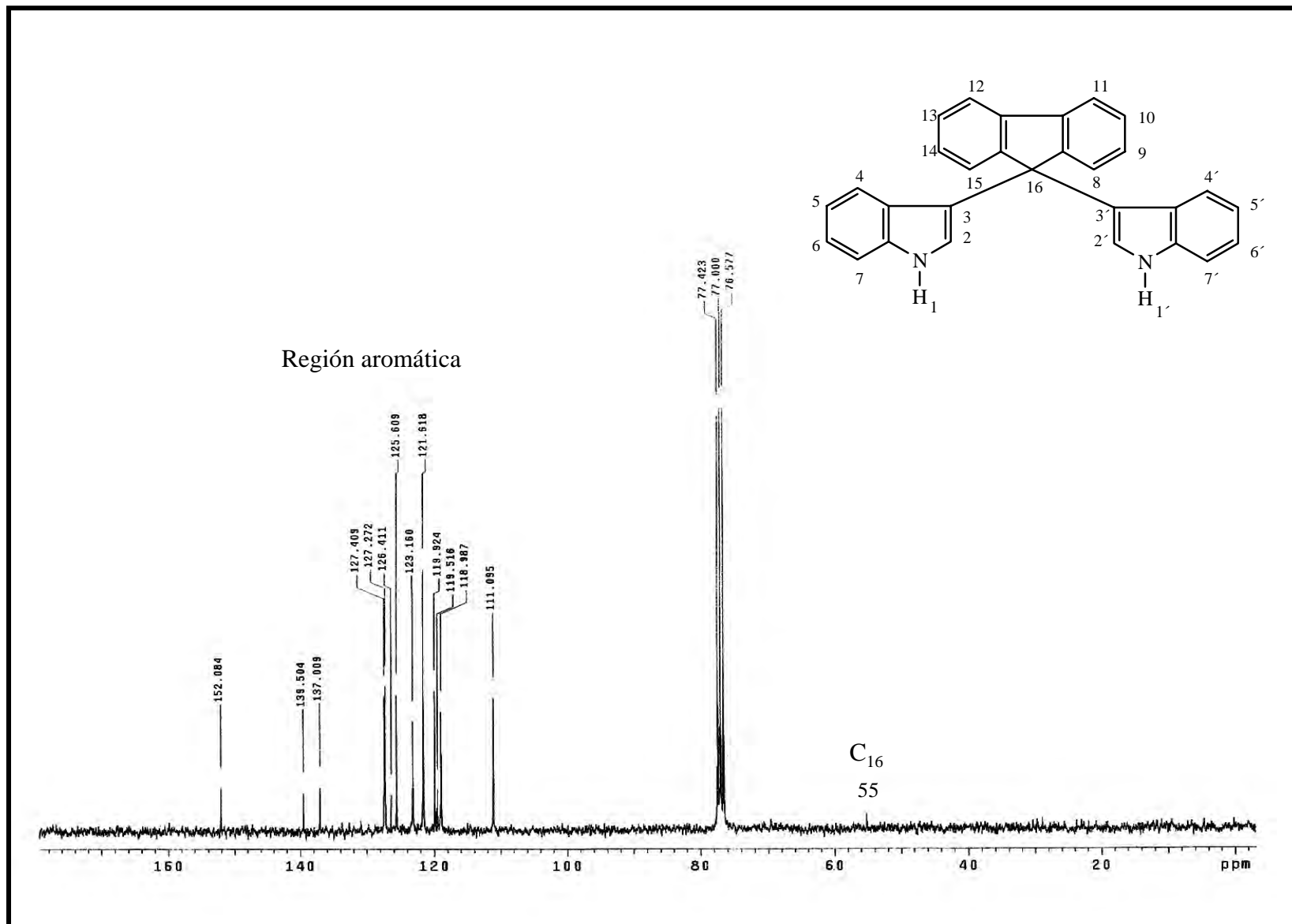
18. Geyde, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
19. Streitwieser, A. "Química Orgánica", MacGraw-Hill, México D. F., 1992, pp. **1.055**.
20. Taylor, R., Connor, R. *J. Org. Chem.* **1941**, 6, 696.
21. Perry, P. J., Read, M. A., Davis, R. T., Gowan, S. M., Reszka, A. P., Wood, A. A., Kelland, L. R., Neidle, S. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2679.
22. Henderson, M., Shaw, Y-J., Wang, H., Han, H., Hurley, L., Flynn, G., Dorr, R., Von Hoff, D. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, 8, 36.
23. Arena, A., Arena, N., Ciurleo, R., de Gregorio, A., Maccari, R., Ottana, R., Pavone, B., Tramice, A., Trincone, A., Vogorita, MG. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2656.
24. Paquette, L. "Fundamentos de Química Heterocíclica", Noriega editores, México D. F., **2005**, pp. 157.
25. Sandoval, C. Tesis de licenciatura. "Síntesis de bisindoles en fase heterogénea empleando una arcilla bentonítica y energía de infrarrojo". FES-Cuautitlán, UNAM, México, **2004**.
26. Reed, G., Arneson, D., Putham, W., Smith, H., Gray, J., Sullivan, D., Mayo, M., Crowell, J., Hurwitz, A. *Cancer Epidem. Biomar.* **2006**, 15, 2477.
27. Mulvey, L., Chandrasekaran, A., Liu, K., Lombardi, S., Wang, X-P., Auburn, K., Goodwin, L. *Mol. Med.* **2007**, 13, 69.
28. Velasco, B., Sánchez, L., García, J., Miranda, R., Álvarez, C., Penieres, C. *J. Mex. Chem. Soc.* **2008**, 52, 224.
29. Kim, E., Park, S., Shin, H., Kwon, D., Surh, Y., Park, J. *J. Nutr.* **2007**, 137, 31.
30. García, F. Tesis de Licenciatura. "Síntesis de diindolilmetanos empleando diferentes tipos de energía". FES-Cuautitlán, UNAM, México, **2004**.
31. Lagunas, S. Tesis de Licenciatura. "Síntesis de diindolilalcanos empleando energía de microondas en ausencia de disolvente". FES-Cuautitlán, UNAM, México, **2005**.

32. Váldez, E. Tesis de Maestría. "Síntesis de compuestos diheterocíclicos derivados de diindolilalcanos (DIA'S) y 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP)". FES-Cuautitlán, UNAM, México, **2007**.
33. Pretsch, E. "Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos", Alhambra, México, D. F. **2000**, pp. B5.

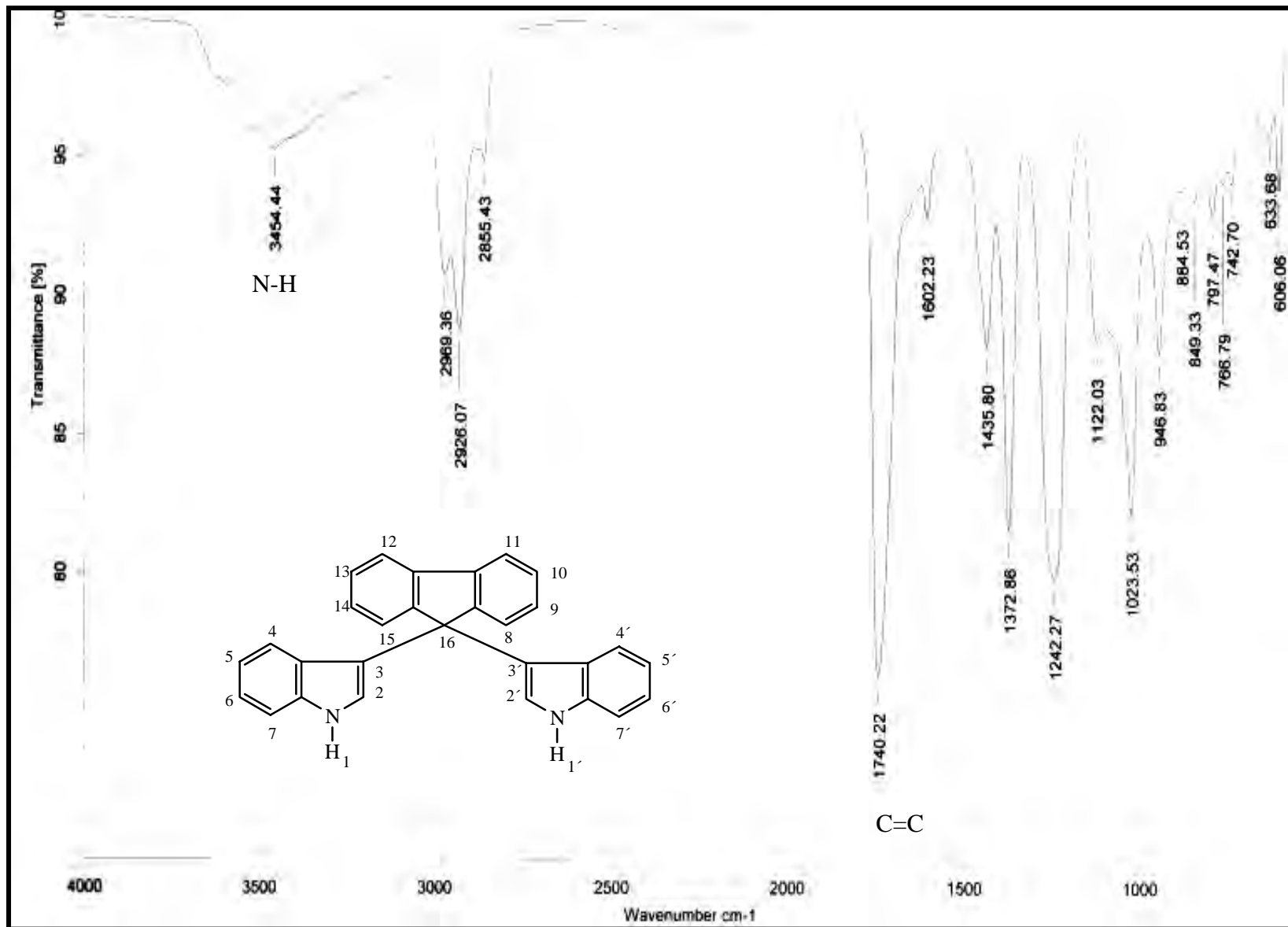
10. APÉNDICE



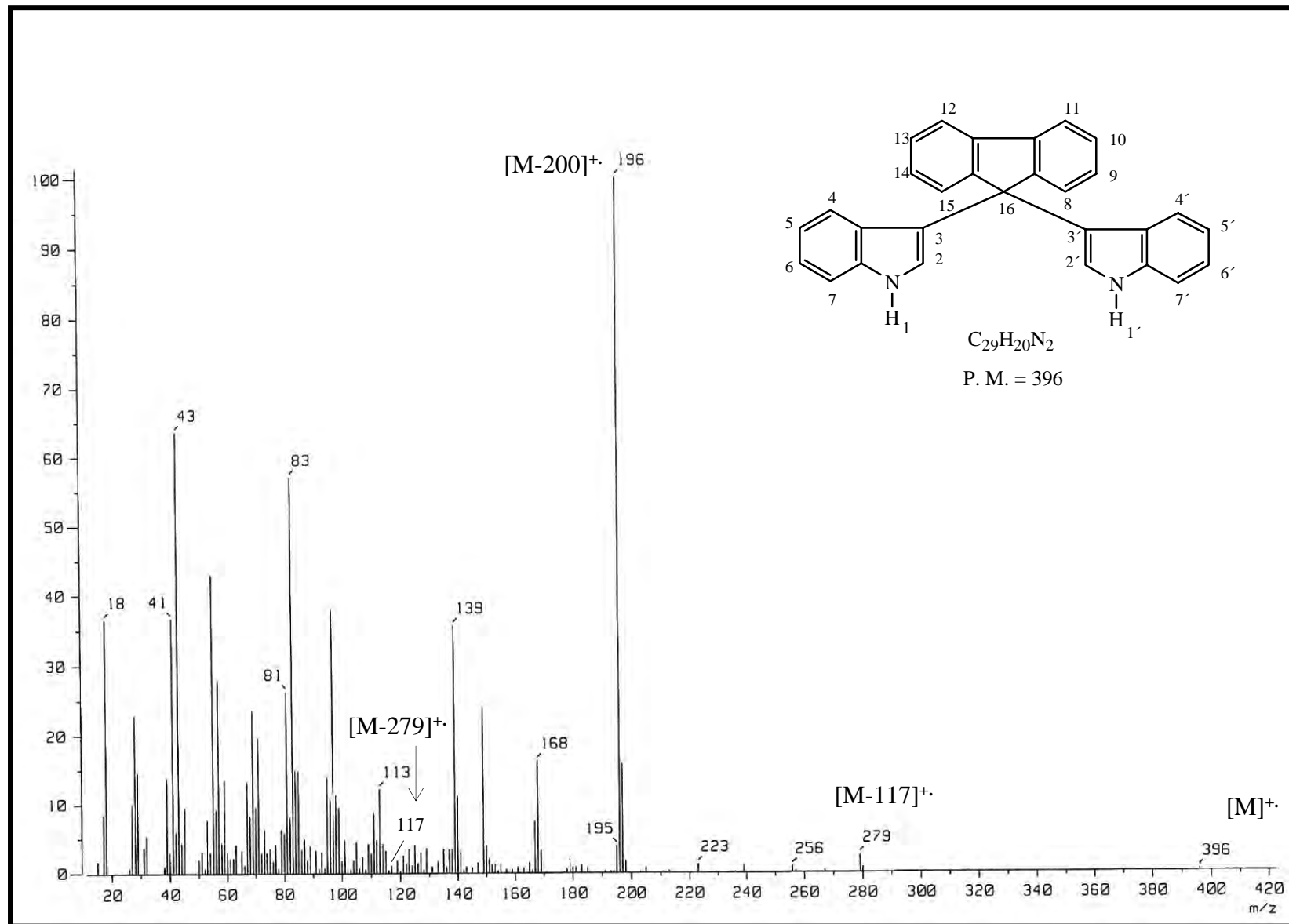
Espectro 1. Resonancia magnética nuclear ^1H del 9,9-Bis(1H-3-indolil)fluoreno



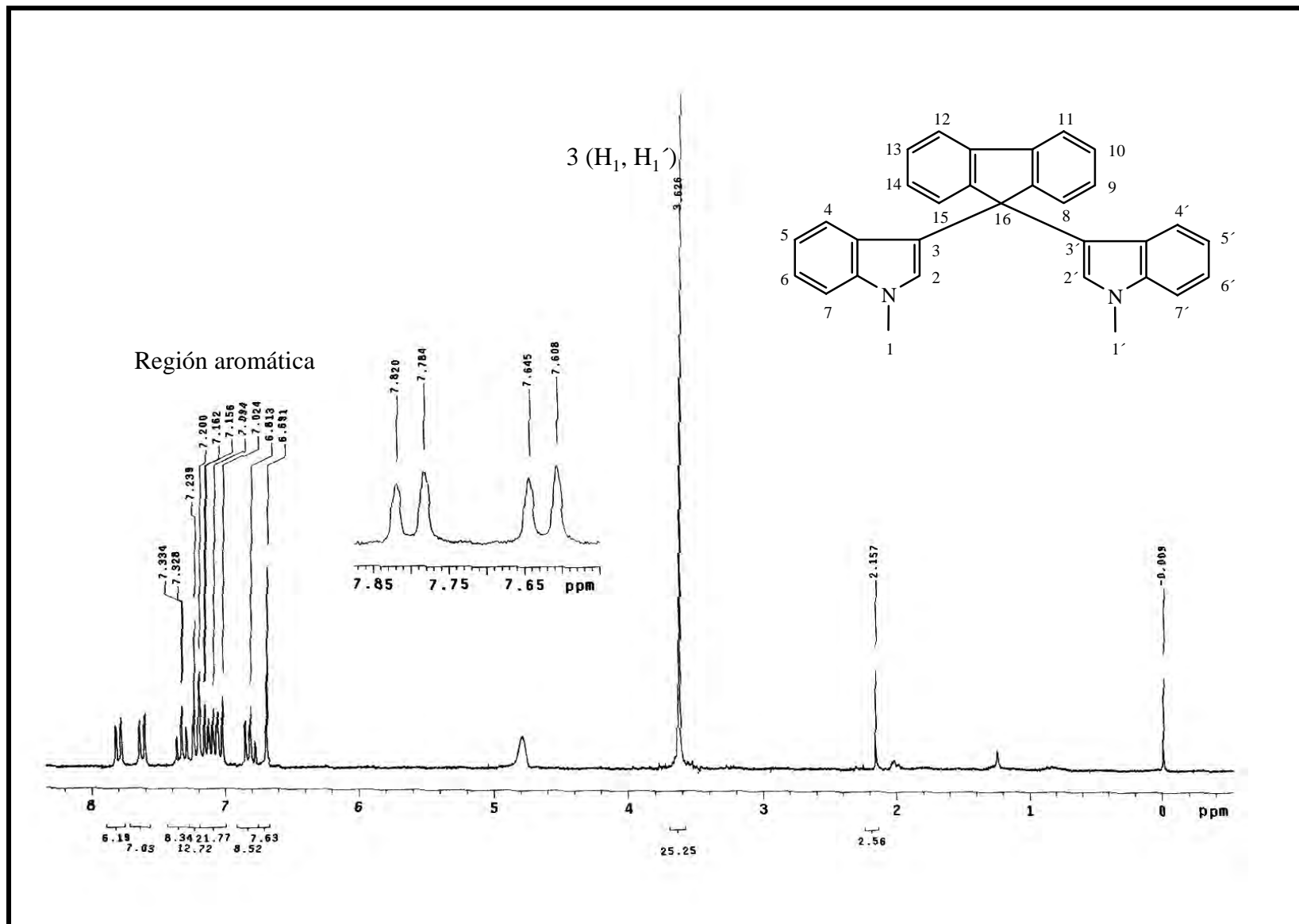
Espectro 2. Resonancia magnética nuclear ^{13}C del 9,9-Bis(1H-3-indolil)fluoreno



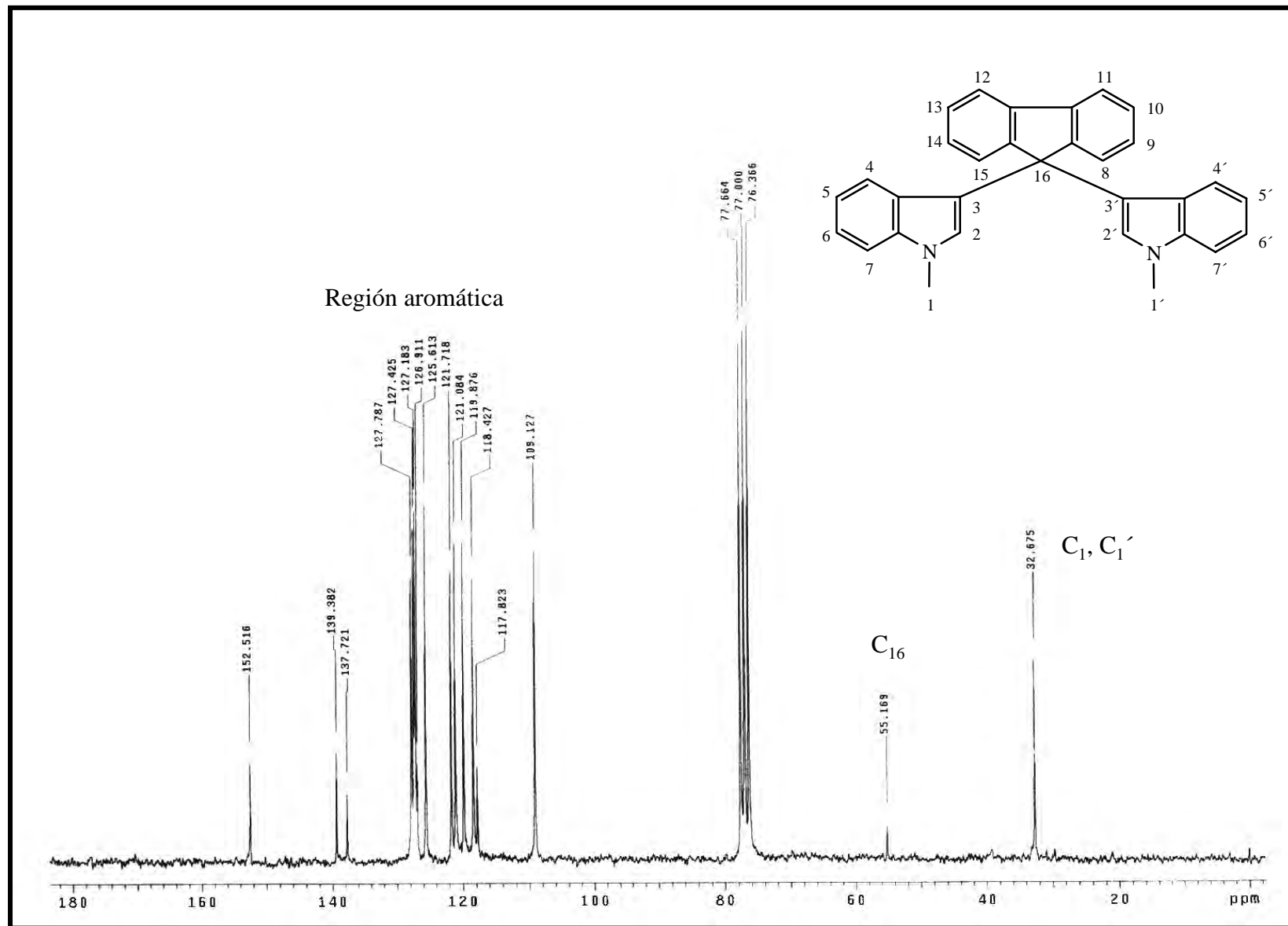
Espectro 3. Espectroscopía de infrarrojo del 9,9-Bis(1H-3-indolil)fluoreno



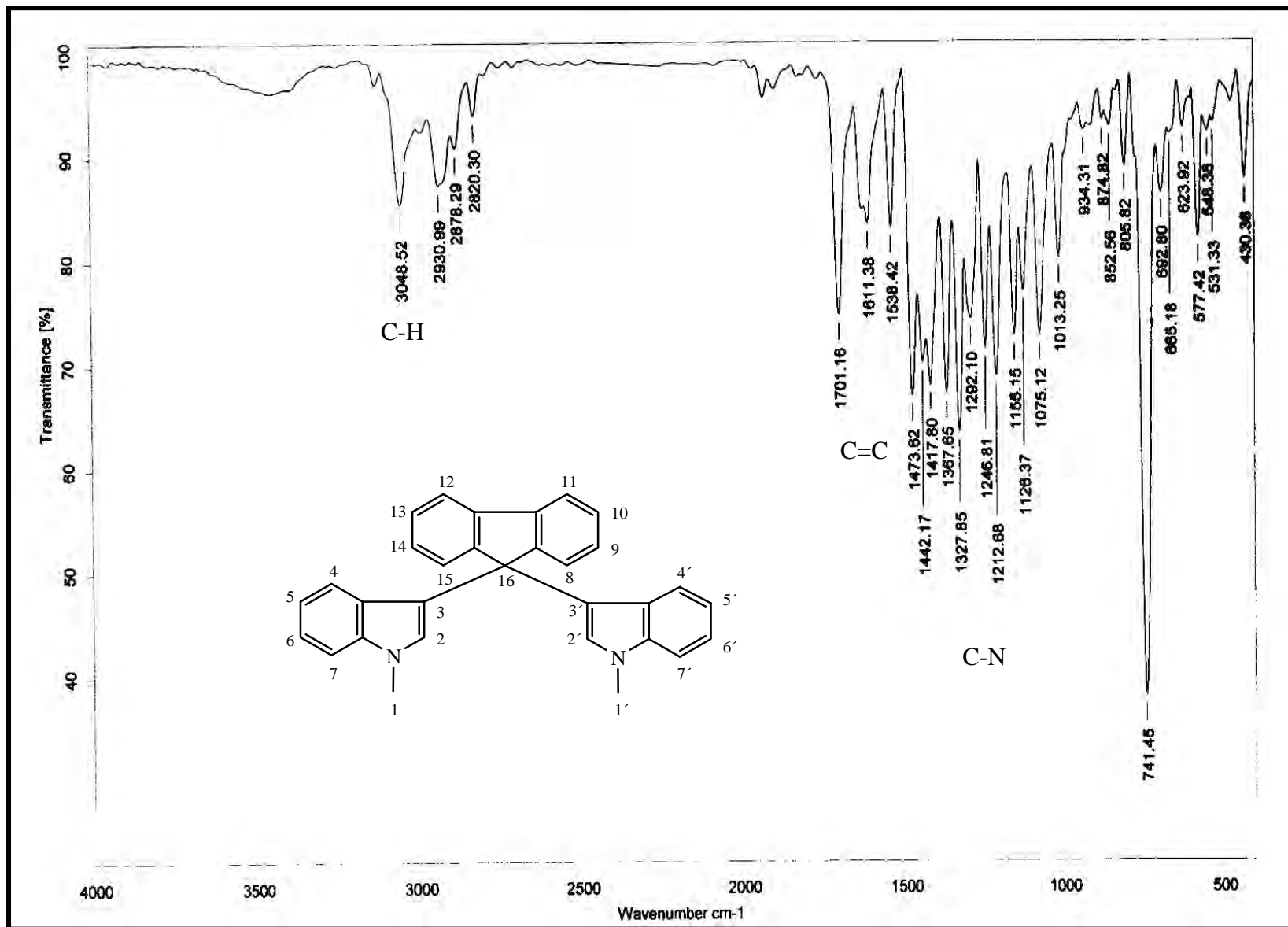
Espectro 4. Espectrometría de masas del 9,9-Bis(1H-3-indolil)fluoreno



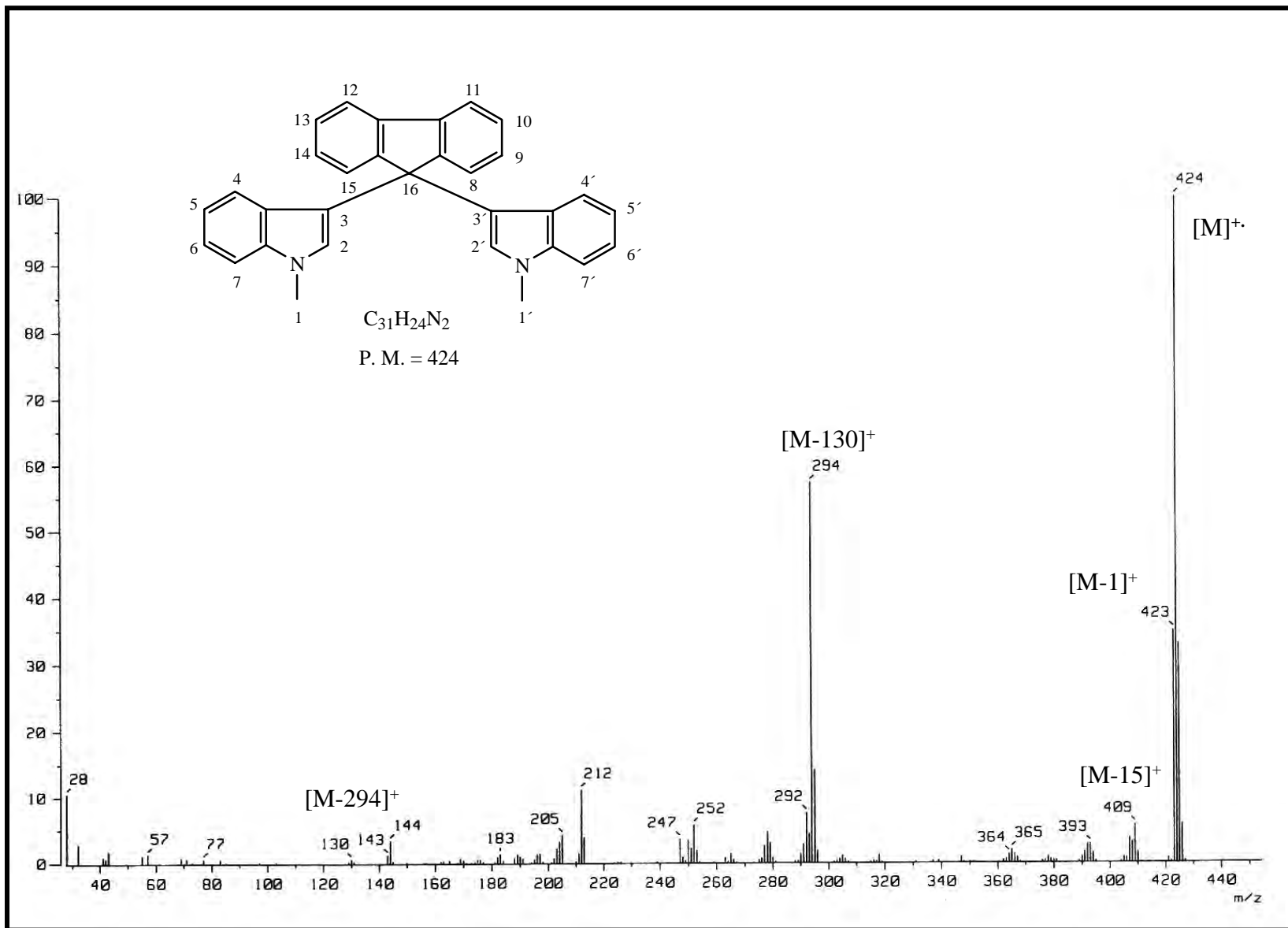
Espectro 5. Resonancia magnética nuclear ¹H del 9,9-Bis(N-metil-3-indolil)fluoreno



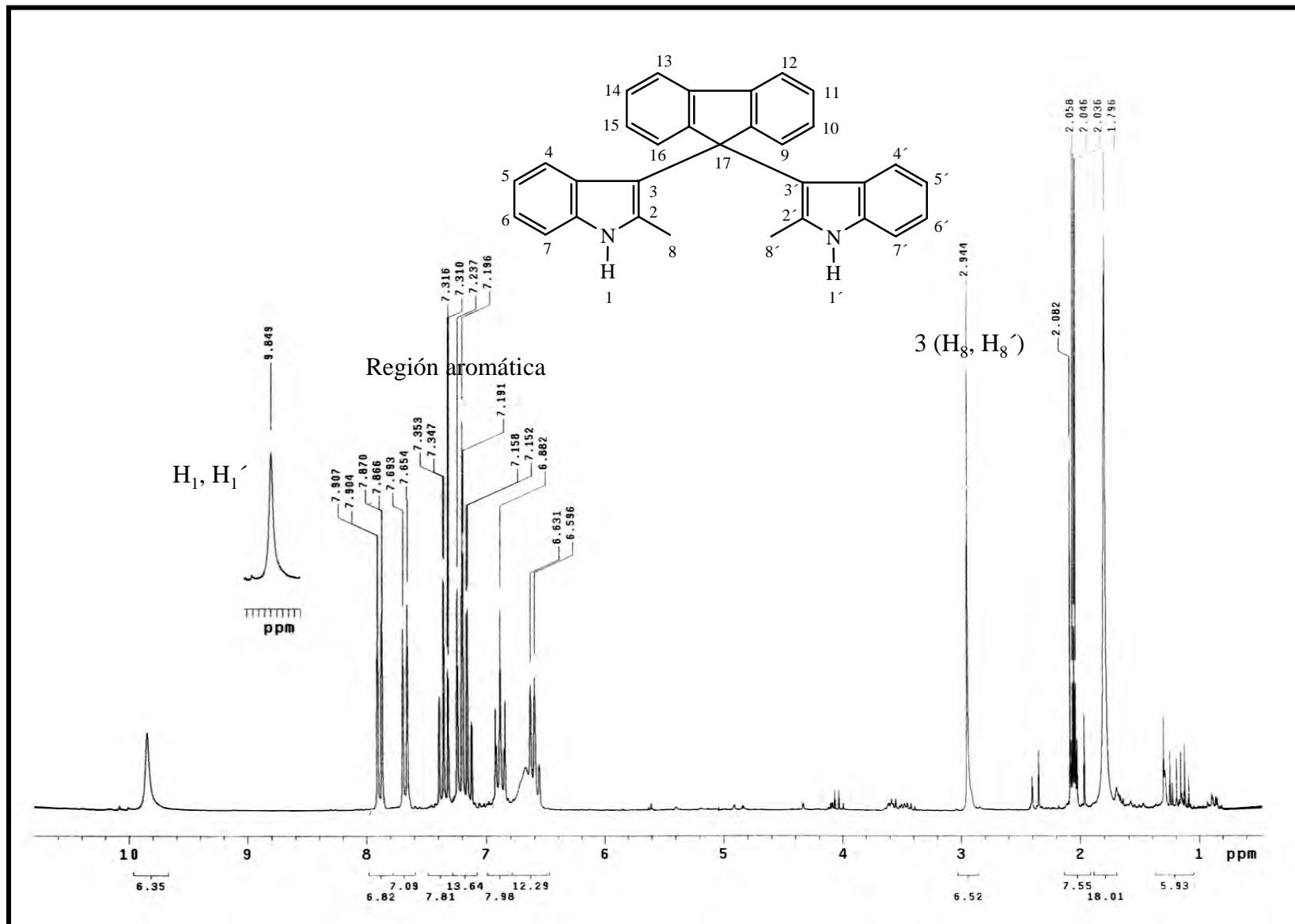
Espectro 6. Resonancia magnética nuclear ^{13}C del 9,9-Bis(N-metil-3-indolil)fluoreno



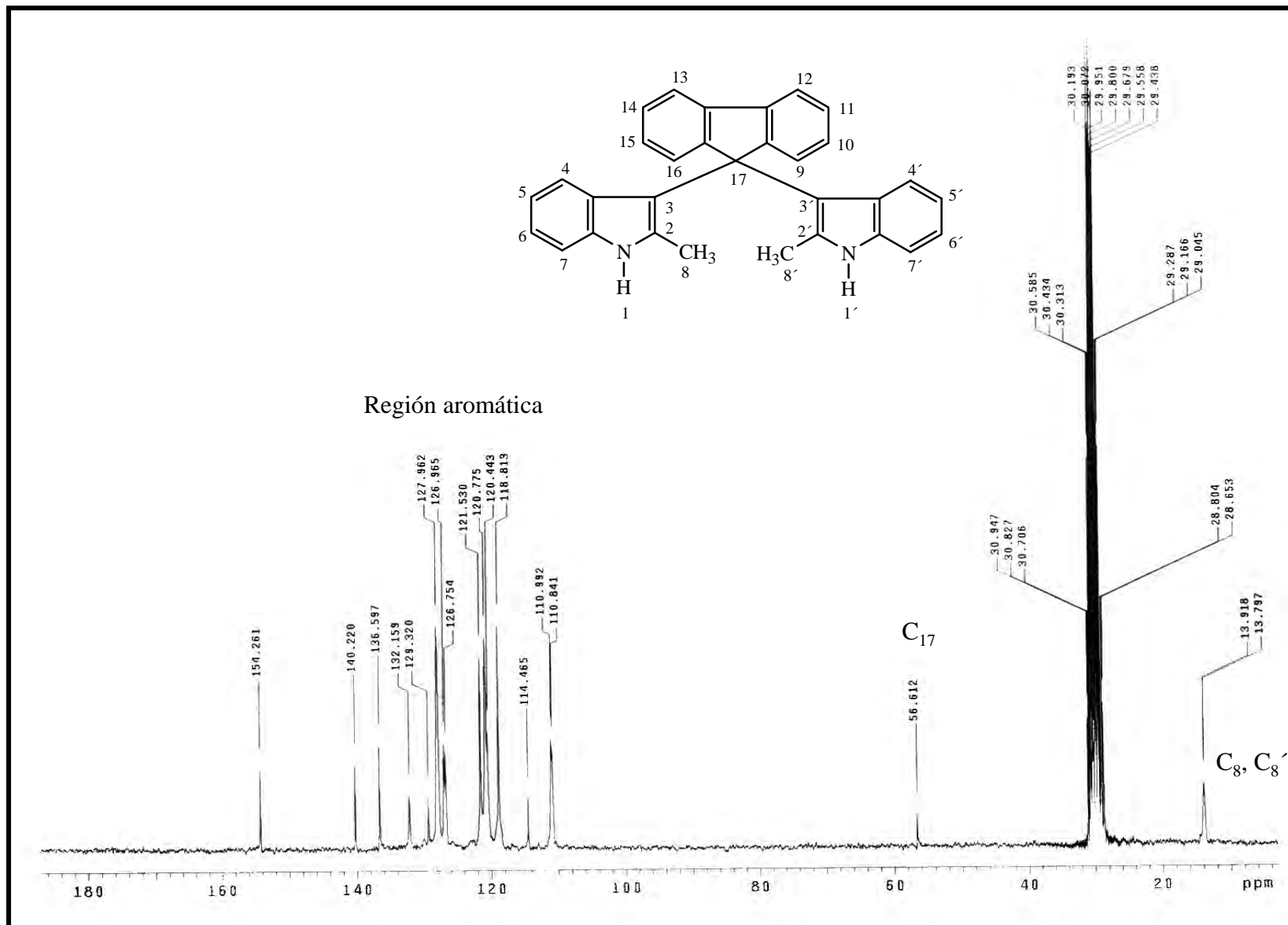
Espectro 7. Espectroscopía de infrarrojo del 9,9-Bis(N-metil-3-indolil)fluoreno



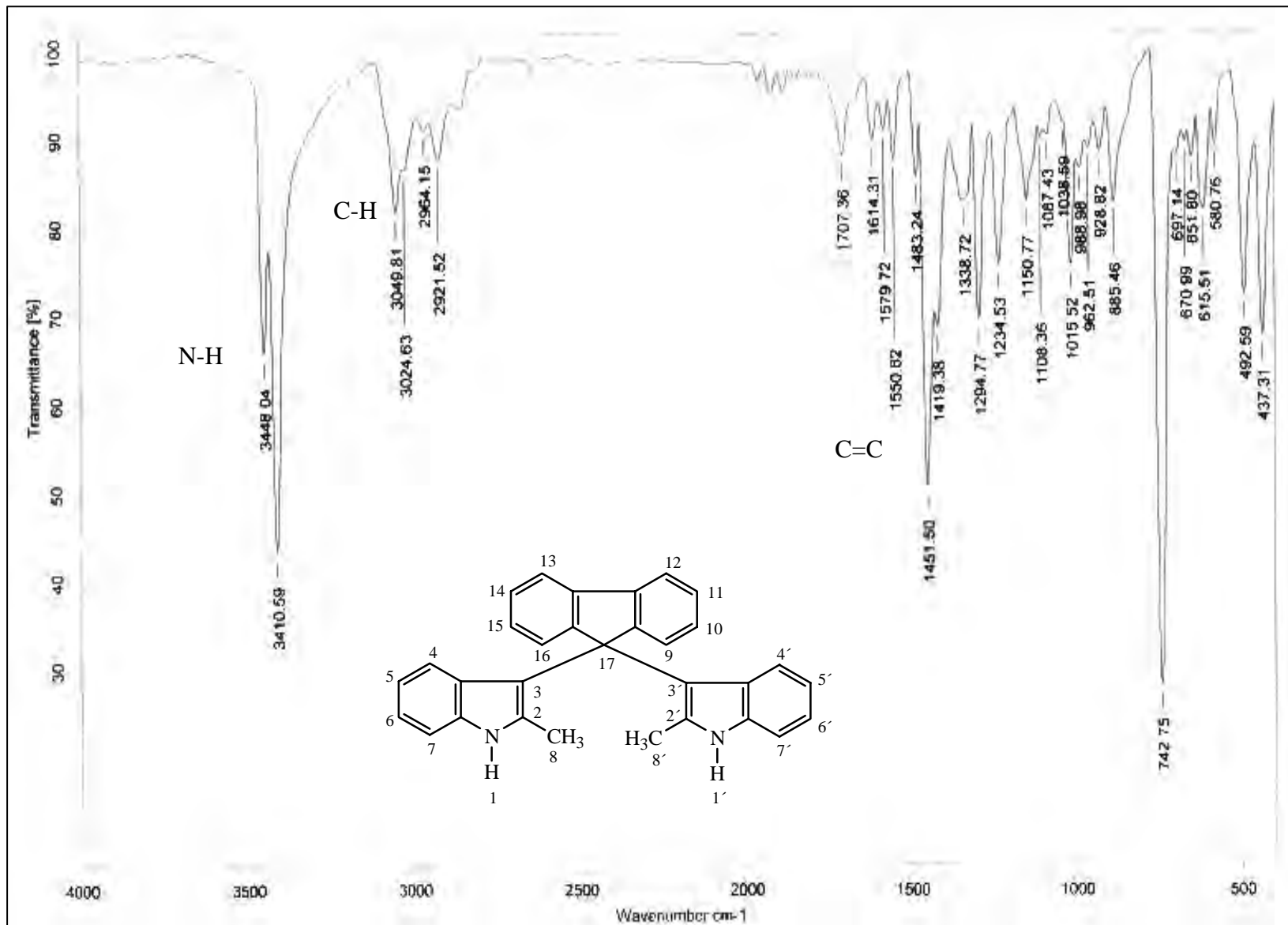
Espectro 8. Espectrometría de masas del 9,9-Bis(N-metil-3-indolil)fluoreno



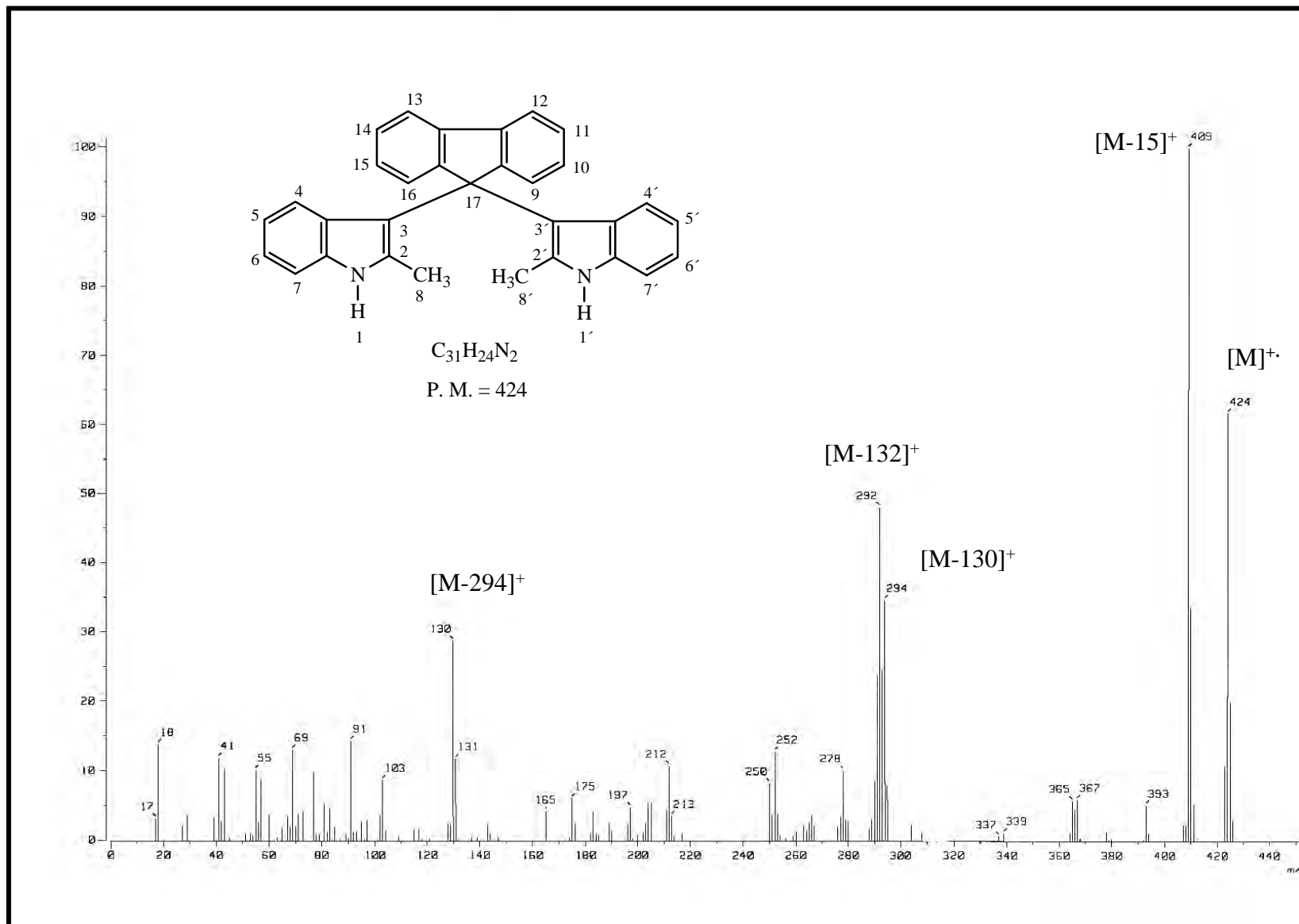
Espectro 9. Resonancia magnética nuclear ^1H del 9,9-Bis(2-metil-3-indolil)fluoreno



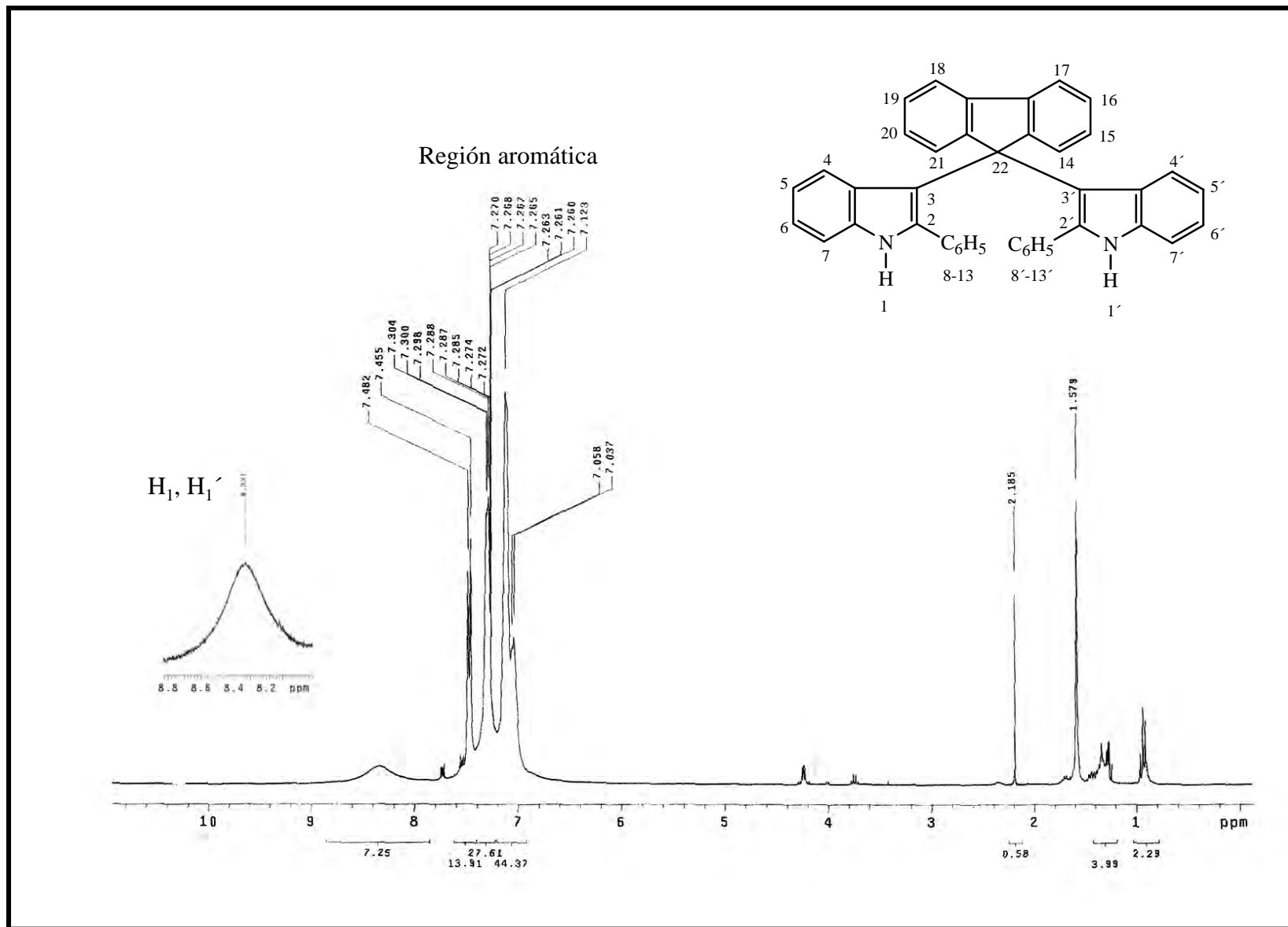
Espectro 10. Resonancia magnética nuclear ¹³C del 9,9-Bis(2-metil-3-indolil)fluoreno



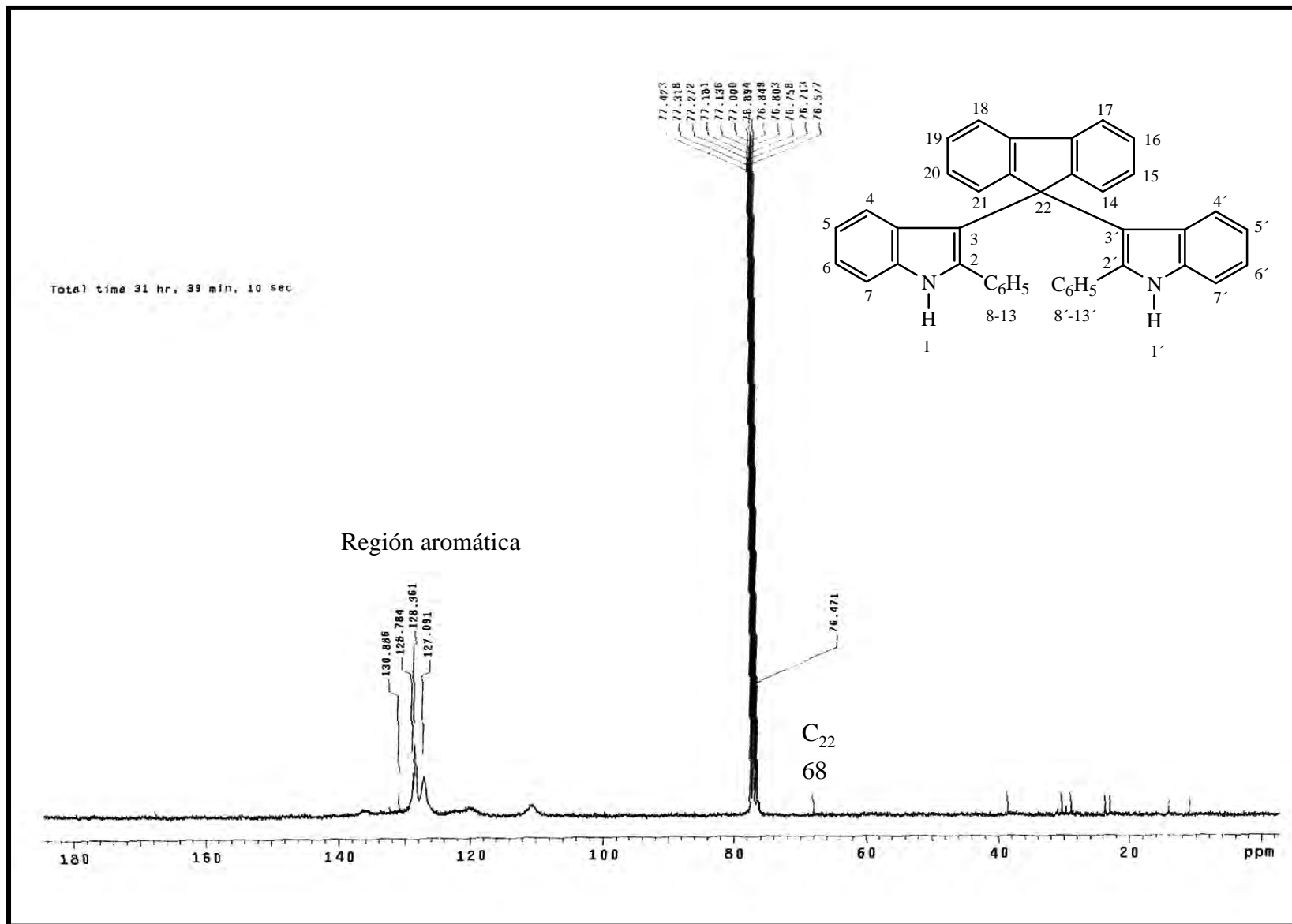
Espectro 11. Espectroscopía de infrarrojo del 9,9-Bis(2-metil-3-indolil)fluoreno



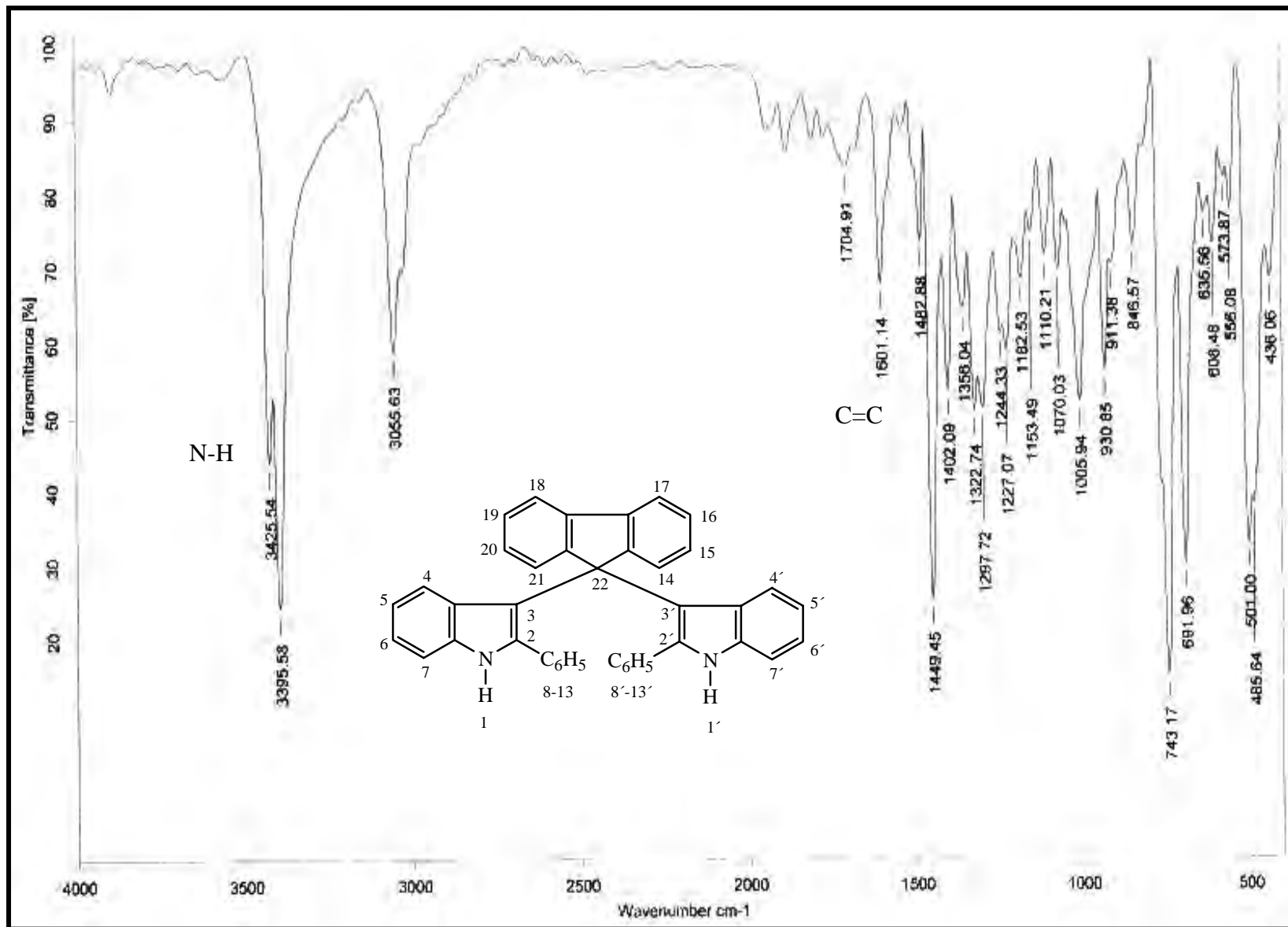
Espectro 12. Espectrometría de masas del 9,9-Bis(2-metil-3-indolil)fluoreno



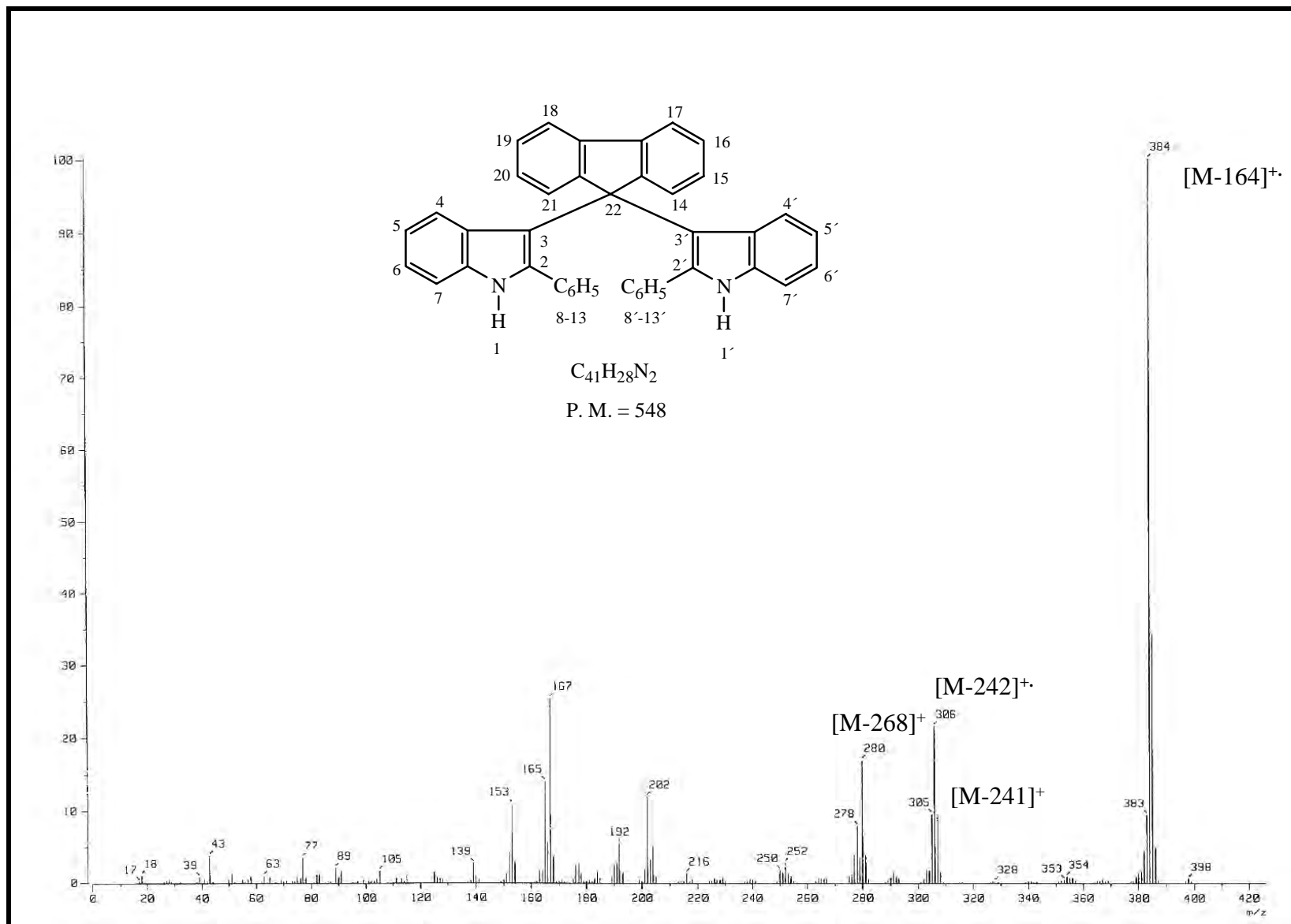
Espectro 13. Resonancia magnética nuclear ^1H del 9,9-Bis(2-fenil-3-indolil)fluoreno



Espectro 14. Resonancia magnética nuclear ¹³C del 9,9-Bis(2-fenil-3-indolil)fluoreno



Espectro 15. Espectroscopía de infrarrojo del 9,9-Bis(2-fenil-3-indolil)fluoreno



Espectro 16. Espectrometría de masas del 9,9-Bis(2-fenil-3-indolil)fluoreno