



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TESIS

**“OBTENCIÓN MEDIANTE EL PROTOCOLO DE LA QUÍMICA VERDE DE
DIINDOLILMETANOS DERIVADOS DEL ÁCIDO FENILBORONICO”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.I. ZARCO JUÁREZ MÓNICA



TUTOR: Dr. René Miranda Ruvalcaba

AÑO: 2010



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.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por el apoyo otorgado para la realización del proyecto de tesis de Maestría “Obtención mediante el protocolo de la química verde de diindolilmetanos derivados del ácido fenilborónico”, durante el periodo comprendido entre el 2009-1 a 2010-1 con No. de registro 271487.

A DIOS, por guiarme y ayudarme a enfrentar las dificultades, para así poder aprovechar las oportunidades que se fueron presentando.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a sus maestros, los cuales me han forjado el espíritu para concluir esta tesis y seguir adelante.

A mi asesor Dr. René Miranda Ruvalcaba, por su disponibilidad, apoyo incondicional paciencia para guiarme, por permitirme ser parte de este proyecto y por compartir conmigo todos sus conocimientos invaluable para completar esta etapa de mi vida académica. Gracias en verdad gracias.

A mis sinodales, Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira, Dr. José Guadalupe Trujillo Ferrara, Dr. Armando Cabrera Ortiz, M en C José Manuel Méndez Stivalet y al Dr. José Norberto Farfán García, por enriquecer más mi trabajo con todas sus valiosas aportaciones que representaron parte de su tiempo, esfuerzo y dedicación.

A mis compañeros del laboratorio L - 122: Don Omar por ser un gran amigo y compañero, Carlos, Concepción Gómez, y especialmente a Joel Omar, por el apoyo que me brindaron desde el inicio y por haber hecho que mi estancia fuera agradable tanto fuera como dentro del laboratorio, te agradezco de todo corazón. A las profesoras: Olívía Noguez, Laura Gómez y Beatriz Vilchis; a los profesores: Gabriel Arroyo y René Miranda por hacer mi permanencia en el laboratorio más placentera y por considerarme parte de su equipo y brindarme su amistad.

Asimismo, agradezco a Dra. Inés Nicolás, Dr. Benjamín Velasco, Dra. Leonor Reyes, Dra. Teresa Ramírez, Dr. Javier Pérez y Dr. Húlme Ríos por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

Finalmente, a toda la gente que de una u otra manera han contribuido para que pudiese avanzar por el sendero académico y alcanzar este objetivo, mil gracias.

DEDICATORIAS

A mi mamá, a quien le agradezco el gran apoyo que siempre me ha dado, los consejos y recomendaciones, además de sus cuidados y cariño que me brindas incondicionalmente.

A mi papá, al que le agradezco todo su esfuerzo, ayuda, la paciencia y la confianza que me ha tenido hasta ahora; y espero seguir siendo tu nena.

A mi hermanito Alfonso ("El po"), gracias por todo tu apoyo indirecto, tu compañía y cariño que me has brindado todo este tiempo. Sabes que eres muy importante.

Espero que estén orgullosos de mí, yo mientras tanto haré todo lo posible por no defraudarlos. Gracias, porque hicieron posible llegar a concluir uno de mis sueños.

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio de investigación L-122 de la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. René Miranda Ruvalcaba.

CONTENIDO

	Página
➤ RESUMEN	1
➤ ABSTRACT	2
➤ INTRODUCCIÓN	3
➤ GLOSARIO	7
➤ ANTECEDENTES	
• Moléculas híbridas	9
• Diindolilmetanos (DIMs)	
♦ <i>Generalidades</i>	12
♦ <i>Síntesis</i>	13
♦ <i>Farmacología</i>	16
• Derivados del ácido fenilborónico	17
• Química Verde	20
♦ <i>Microondas</i>	23
♦ <i>Catálisis</i>	26
• Química computacional	27
➤ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
➤ HIPÓTESIS	28
➤ OBJETIVOS	
• General	29
• Particulares	29
➤ PARTE EXPERIMENTAL	
• Reactivos	30
• Equipo	30
• Metodología	31
➤ RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
➤ CONCLUSIONES	82
➤ REFERENCIAS	84
➤ APÉNDICE	88

➤ RESUMEN

Los diindolilmetanos y los ácidos fenilborónicos son dos clases importantes de compuestos orgánicos, debido a sus interesantes aplicaciones farmacéuticas; particularmente, en ambos casos para la promoción de apoptosis sobre varias líneas cancerígenas.

Con relación a lo antes mencionado, en este trabajo se presentan los resultados de un estudio enmarcado en el protocolo de la Química Verde para la obtención de compuestos híbridos de diindolilmetanos con los ácidos *orto*, *meta* y *para*-fenilborónicos: utilizando por un lado una arcilla bentonítica como catalizador y por otro en ausencia de ésta, además de emplear como fuente de activación a la irradiación de microondas en ausencia de disolvente. Es necesario resaltar que de manera sorprendente, se detectó que las reacciones efectuadas no requieren el uso de catalizador, inclusive en ausencia de éste los rendimientos son mayores 10-20 % y 41-61 % respectivamente. En todos los casos, los productos fueron obtenidos en tiempos cortos de reacción (5 min). Además, los compuestos generados fueron caracterizados por sus correspondientes datos espectroscópicos (RMN: ^1H , ^{13}C , ^{11}B ; EM: IE, CI, FAB, HR). Es importante comentar, que las moléculas objetivo fueron predeterminadamente diseñadas para investigar su actividad citotóxica; esta parte del estudio fue realizada sobre seis líneas celulares cancerígenas (U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU-1= pulmón) resultando el compuesto *meta* el más activo de los tres. Finalmente y de manera complementaria, para los compuestos en estudio se realizaron una serie de cálculos correspondientes a la Química Computacional, esto último a efecto de profundizar en la caracterización de ellos.

➤ **ABSTRACT**

The diindolylmethanes and phenylboronic acids are two important classes of organic compounds due to their interesting pharmaceutical applications: particularly, in both cases promoting apoptosis on several cancer cell lines.

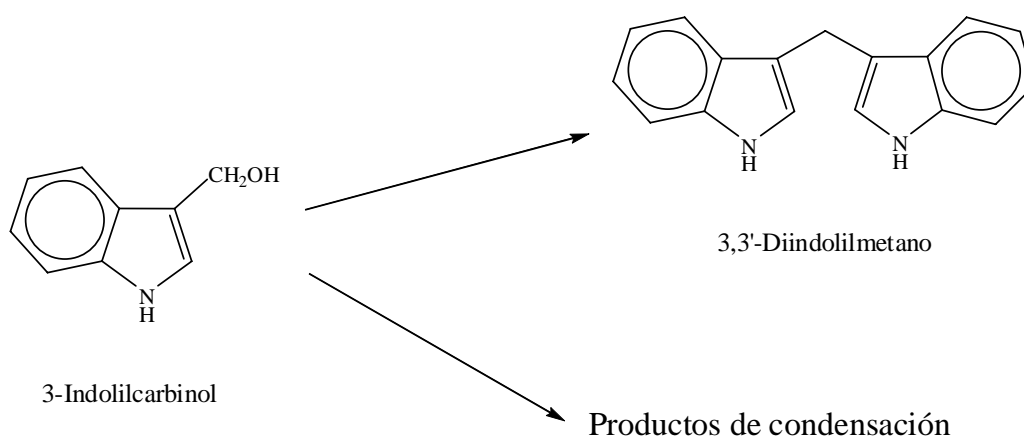
In this work are shown and discussed the results of a study performed under the Green Chemistry Protocol, in order to obtain three hybrid molecules of diindolylmethanes with the *ortho*, *meta* and *para*-phenylboronic acids: without solvent, using in a first stage a bentonitic clay as catalyst, but on the other hand in the absence of it, in addition to the employment of microwave irradiation as the activating mode of the reactions. It is important to note, that surprisingly was detected that these reactions does not require the use of catalyst, moreover in the absence of the clay the reaction yields were higher (10-20 % with the catalyst and y 41-61 % without it); the products were obtained in short reaction times (5 min). In addition the obtained molecules were physical and spectroscopically characterized (NMR: ^1H , ^{13}C , ^{11}B ; MS: EI, CI, FAB, HR). It is also worth noting that the target molecules were designed to determine their cytotoxic activity, the corresponding evaluation was carried out on six cancer cell lines, (U251= glía of central nerve system, PC-3= prostate, K562= leukemia, HCT-15= colon, MCF-7=breast, SKLU-1= lung), resulting the *meta* compound as the most active. Finally, the hybrid molecules were also studied with a set of calculations belonging to the Computational Chemistry, contributing in this way to a profound characterization of them.

➤ INTRODUCCIÓN

Diversos estudios epidemiológicos¹⁻⁴, sobre varios grupos poblacionales, se han realizado a efecto de determinar la asociación de varios tipos de alimentos con la incidencia o disminución del riesgo de desarrollar cáncer o alguna enfermedad cardiovascular; sin embargo, los resultados hasta ahora obtenidos son altamente variables y algunas veces conflictivos.

No obstante, muchos productos naturales de fuentes vegetales han sido ampliamente usados en medicina tradicional para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades humanas; al respecto, es apropiado comentar que los productos fitoquímicos y sus derivados pueden ser la mayor fuente de bloques-constructores para el desarrollo de nuevas drogas. En particular, los vegetales *cruciferous* contienen un amplio espectro de fitoquímicos activos, no obstante, muchos estudios se han enfocado de manera particular en el 3-indolilcarbinol* como el mejor agente quimiopreventivo y fitoquímico asociado con la actividad antineoplásica de dichos vegetales.⁵

En relación a esto último es conveniente mencionar que en el medio ácido del estómago la molécula de 3-indolilcarbinol puede combinarse con otra para formar una mezcla compleja de compuestos biológicamente activos, resaltando un producto dimérico llamado 3,3'-diindolilmetano.



* También se ha encontrado en la literatura mediante una nomenclatura semi-sistematizada como: "indol-3-carbinol".

Es importante mencionar que varios estudios formales han demostrado la eficacia pre-clínica del 3,3'-diindolilmetano contra varios cánceres epiteliales, incluyendo el endometrial y ciertos tumores mamarios, así como la eficacia pre-clínica contra cáncer de próstata.⁶

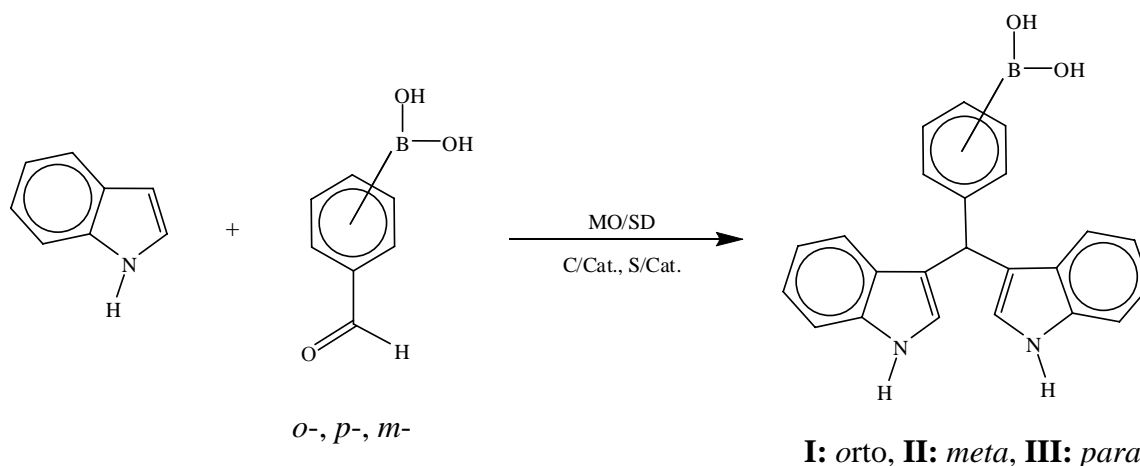
Por otro lado, algunos investigadores se han enfocado a la producción y al estudio de compuestos que contienen boro dentro de su estructura, como por ejemplo las oxazaborolidinonas y los ácidos fenilborónicos, entre otros. Las moléculas que presentan esta característica en su estructura han sido evaluadas también como compuestos antineoplásicos en células de la linfoma murino L5178Y, así como en las células HeLa y L-16 resultando ser activas. Asimismo es importante, tener noción que este tipo de compuestos han sido estructuralmente combinados con aminoácidos y nucleósidos generando productos antivirales y antitumorales.⁷⁻⁹

También, se tiene conocimiento de que muchos de los productos naturales se originan a través de biosíntesis mezcladas, resultando la creación de moléculas nuevas, cuyas características de sus componentes originales son moduladas, amplificadas e inclusive suelen adquirir propiedades diferentes. Esto ha dirigido la idea de generar nuevas entidades moleculares al combinar compuestos de origen natural o sintético dando paso a las llamadas moléculas “híbridas” que abarcan las modificaciones antes mencionadas sobre sus propiedades.

Por otra parte, en años recientes, dado el interés despertado mediante el protocolo de la Química Verde, se ha venido estimulando el interés por establecer rutas alternativas y ambientalmente—benignas para la síntesis selectiva de variados compuestos; para lo anterior se han utilizado diversas fuentes alternas de activación tales, como las irradiaciones de microondas e infrarrojo, en condiciones de reacción libres de disolvente y con el uso de arcillas naturales como catalizadores o como medio de reacción.

Teniendo como marco teórico lo mencionado con anterioridad, en este trabajo se presentan y discuten en primera instancia, los resultados correspondientes a una serie de reacciones, entre la molécula del indol con los ácidos *o*-, *m*- y *p*-formilfenilborónicos, con el objetivo de llevar a cabo la obtención de tres moléculas híbridas (**I**, **II** y **III**) del tipo de los compuestos mencionados recurriendo al protocolo de la Química Verde: empleando una fuente alterna de activación como es la irradiación de microondas, además realizando las reacciones en ausencia de disolvente y de forma comparativa en presencia y en ausencia de una arcilla bentonítica como catalizador.

Los compuestos esperados (**I**, **II** y **III**), se generaron con rendimientos del 41-61 % para el caso de la ausencia de catalizador y del 10-20 % con la presencia del mismo, los tiempos de reacción fueron cortos (5 minutos). Además los productos se caracterizaron tanto por sus datos de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{11}B , por los de Espectrometría de Masas (IE, CI, FAB, HR), así como por Espectrofotometría de absorción infrarroja.



Es importante mencionar que las moléculas generadas fueron diseñadas para estudiar su actividad citotóxica, las cuales fueron evaluadas sobre seis líneas celulares cancerígenas (U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU-1= pulmón) mediante un screening primario a una concentración de 50 μM ; resultando el compuesto *meta* como el más activo de los tres en la mayoría de las líneas cancerígenas.

Para complementar la caracterización de los sistemas **I-III**, se realizó un estudio teórico mediante la aplicación de algunas metodologías de la Química Computacional. De esta manera primero se realizó el modelaje y un análisis conformacional de **I-III**, obteniéndose los conformeros mas estables de cada uno de ellos, los cuales se optimizaron a nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), específicamente utilizando el funcional B3LYP y el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p). Asimismo, se observaron para cada uno de los sistemas (**I** (orto), **II** (meta), **III** (para)) tres conformeros más: la geometría *cis-trans*, *el cis-cis* y *el trans-trans*; lo anterior, referido a la posición que poseen los hidrógenos en los grupos OH sustituidos en el átomo de boro. Lo anterior significa que uno de dichos hidrógenos se encuentra del mismo lado que los hidrógenos aromáticos (*cis*) del ácido fenilborónico en cualquiera de los

sistemas (**I**, **II** y **III**), mientras que el otro hidrógeno se encuentra del lado opuesto de estos mismos hidrógenos aromáticos (*trans*); empleando como referencia al enlace C–B, esto en correlación a lo reportado en la literatura.⁵ De estos se encontró que en cualquiera de los casos, el más estable es aquel que presenta la geometría *cis-trans*. También se determinaron algunos parámetros geométricos como distancia y ángulo de enlace, ángulos dihedros, cargas NPA y frecuencias vibracionales.

Finalmente, es conveniente hacer de conocimiento que los resultados obtenidos han sido dados a conocer en diversos foros académicos:

XLIV Congreso Mexicano de Química realizado en Puebla, Puebla en 2009.

QuimiUNAM llevada a cabo en Ciudad Universitaria, México D.F., en noviembre de 2009.

Dentro del capítulo III del libro: “*Aplicaciones de microondas en química y en biología*”. 1ª edición. Editado por El Colegio Nacional (2009).

GLOSARIO

abs.	Absoluto
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Aromático
BF ₃ ·Et ₂ O	Eterato de trifloruro de boro
° C	Grados Celsius
C/Cat	Con catalizador
<i>ccf</i>	Cromatografía en capa fina
DIM(s)	3,3'-diindolilmetano(s)
DMSO	Dimetilsulfoxido
EtOH	Etanol
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
EMCI	Espectrometría de masas por ionización química (Chemical Ionization)
EMFAB	Espectrometría de masas por bombardeo con átomos rápidos (Fast Atom Bombardment)
EMHR	Espectrometría de masas de alta resolución (High Resolution)
eV	Electrón volts (Voltios)
GHz	Giga Hertz (Hertzios)
I3C	3-Indolilcarbinol
IR	Infrarrojo
M ^{+•}	Ion molecular
MHz	Mega Hertz (Hertzios)
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
min	Minuto
mmol	Milimol
MO	Microondas
NPA	Análisis Natural de Población (Natural Population Analysis)
QV	Química Verde

m/z	Relación masa-carga
ppm	Partes por millón
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN ¹¹ B	Resonancia magnética nuclear de boro once
RPM	Revoluciones por minuto
S/Cat	Sin catalizador
S/D	Sin disolvente
SEA	Sustitución electrofílica aromática
TA	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
TAFF	Tonsil Actisil FF
UV	Ultravioleta
W	Watts (Vatios)

➤ ANTECEDENTES

• MOLÉCULAS HIBRIDAS

Una de las metas principales de la síntesis orgánica continúa siendo la búsqueda de compuestos nuevos que exhiban propiedades físicas, biológicas y químicas novedosas. En esta búsqueda la intuición humana y la guía de la naturaleza han jugado un rol fundamental.

Por otro lado, se tiene conocimiento de que muchos de los productos naturales se originan a través de biosíntesis mezcladas encontrándose que las moléculas resultantes presentan propiedades y actividad biológica inusual con la actuación de los diferentes segmentos moleculares que cooperativamente controlan y modulan la conformación, reconocimiento, comunicación, transporte y solubilidad entre otras propiedades. Lo anterior son atributos prometedores de las moléculas de origen biosintético mezclado, dándose origen a la **idea-sintética** de generar nuevas estructuras moleculares combinando de forma conectiva dos o más clases de compuestos de origen natural o sintético.

De lo anterior, surge como estrategia importante el combinar adecuadamente las características estructurales de dos o más sustancias funcionalmente activas, para generar una molécula nueva mediante la cual se aumenten o modulen las características deseadas de los componentes individuales e inclusive dar origen a propiedades nuevas. Una característica atractiva, de este recurso, es que pueden surgir innumerables posibilidades para generar muy diversas moléculas de este nuevo tipo, para su aplicación en biología y ciencia de los materiales. Durante las dos décadas pasadas el diseño de productos con estas características ha incrementado su interés, el cual se encuentra referido en la literatura como “**moléculas híbridas**”, “conjugados”, “quimeras” y aún “sirenas”. Aunque, en términos estrictos “**moléculas híbridas**” se refiere a motivos estructurales derivados por medio de la integración de dos entidades ya sea a través de la integración de características estructurales o a través de enlaces covalentes de dos o más productos naturales/no naturales.^{10,11}

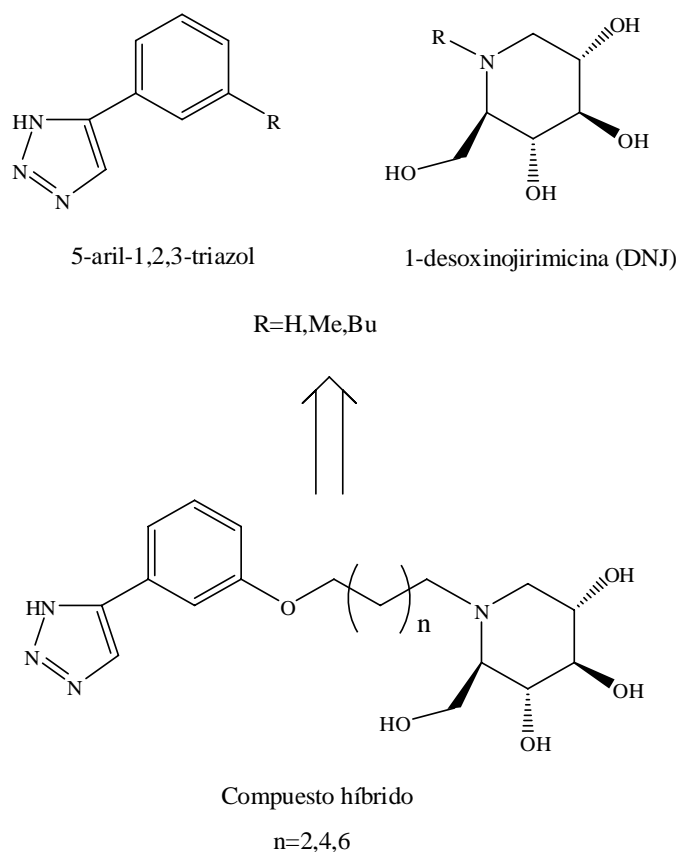
Una molécula híbrida se define como una entidad química con dos (o más de dos) dominios estructurales teniendo funciones biológicas **preferentemente** diferentes, es decir, ambas entidades de la molécula híbrida **no necesariamente** actúan sobre el mismo objetivo biológico.¹²

Las moléculas híbridas pueden ser sintetizadas, ya sea por métodos orgánicos clásicos o por los correspondientes recursos biosintéticos, es decir, por una transferencia de grupos de genes dentro de un nuevo anfitrión, el cual producirá entonces un nuevo producto natural/no natural. Este último método sintético es frecuentemente referido como biosíntesis combinatoria.¹³

Aunque los ejemplos de moléculas híbridas son abundantes, a continuación se mencionaran solo tres casos de interés particular; a efecto de ejemplificar lo comentado.

*Moléculas híbridas para el tratamiento de la angiogenesis.*¹⁴

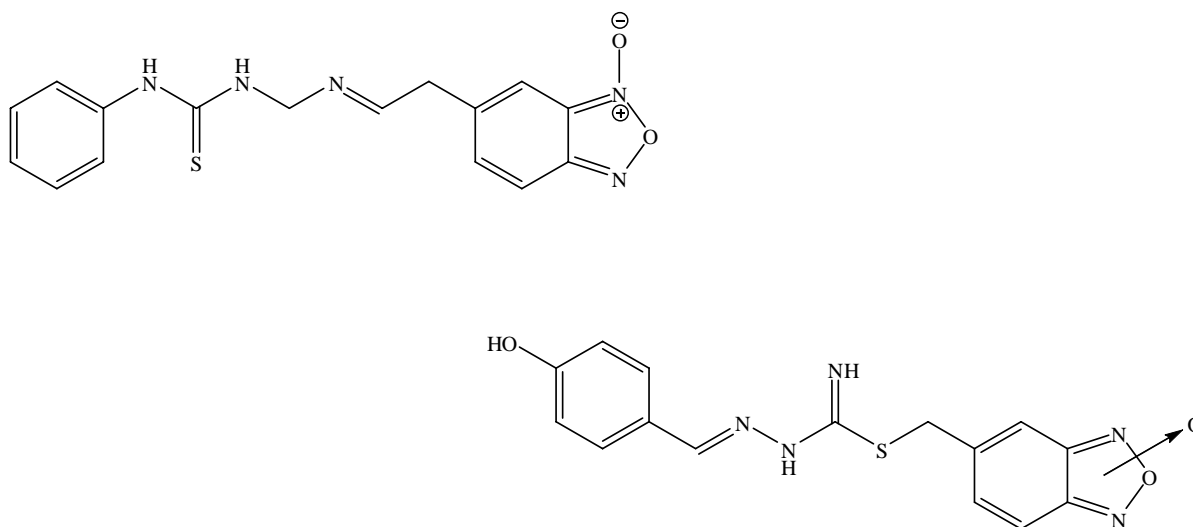
Diversos compuestos híbridos de la 1-deoxinojirimicina (DNJ) y del 5-aryl-1,2,3-triazol fueron diseñados y en consecuencia sintetizados como potenciales inhibidores bifuncionales, para la angiogénesis (Esquema 1). El componente DNJ inhibe la biosíntesis de oligosacáridos en la superficie celular, lo cuales son necesarios para llevar a cabo la angiogénesis, mientras que los aril-1,2,3-triazoles lo hacen inhibiendo a la metionina aminopeptidasa II con el mismo objetivo.



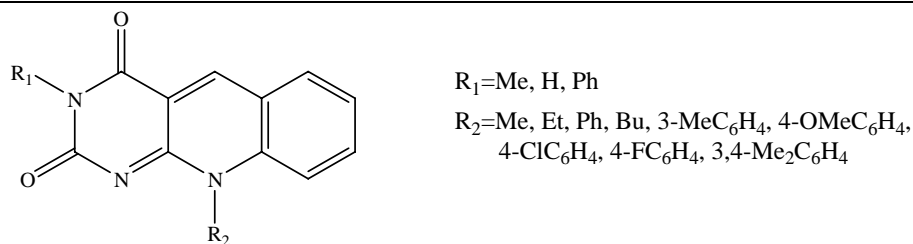
Esquema 1

Compuestos híbridos con actividad tripanocida.¹⁵

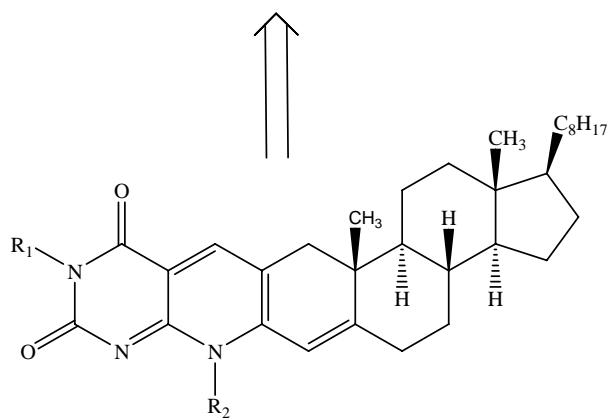
Varios compuestos híbridos, conteniendo a los farmacóforos hidrazona y benzofuroxano (Esquema 2) se diseñaron y en consecuencia sintetizaron, los cuales una vez evaluados exhibieron notable actividad *in vitro* contra diferentes cepas de *T. cruzi*.

**Esquema 2****Compuestos híbridos de deazaflavina-colestano.**¹⁶

También se ha informado de moléculas híbridas del tipo deazaflavina-colestano, las cuales presentan propiedades biológicas y farmacológicas diferentes a sus predecesores (Esquema 3); éstas fueron sintetizadas teniendo presente que los esteroides suelen penetrar mejor la membrana celular, y que el receptor esteroideal puede servir para localizar y concentrar la droga; mientras, que la 5-deazaflavina se usa como un antagonista de la flavina; los compuestos objetivo exhibieron actividad antitumoral sobre diferentes líneas celulares.



deazaflavina



Compuesto híbrido

Esquema 3

- **Diindolilmetanos**

Generalidades

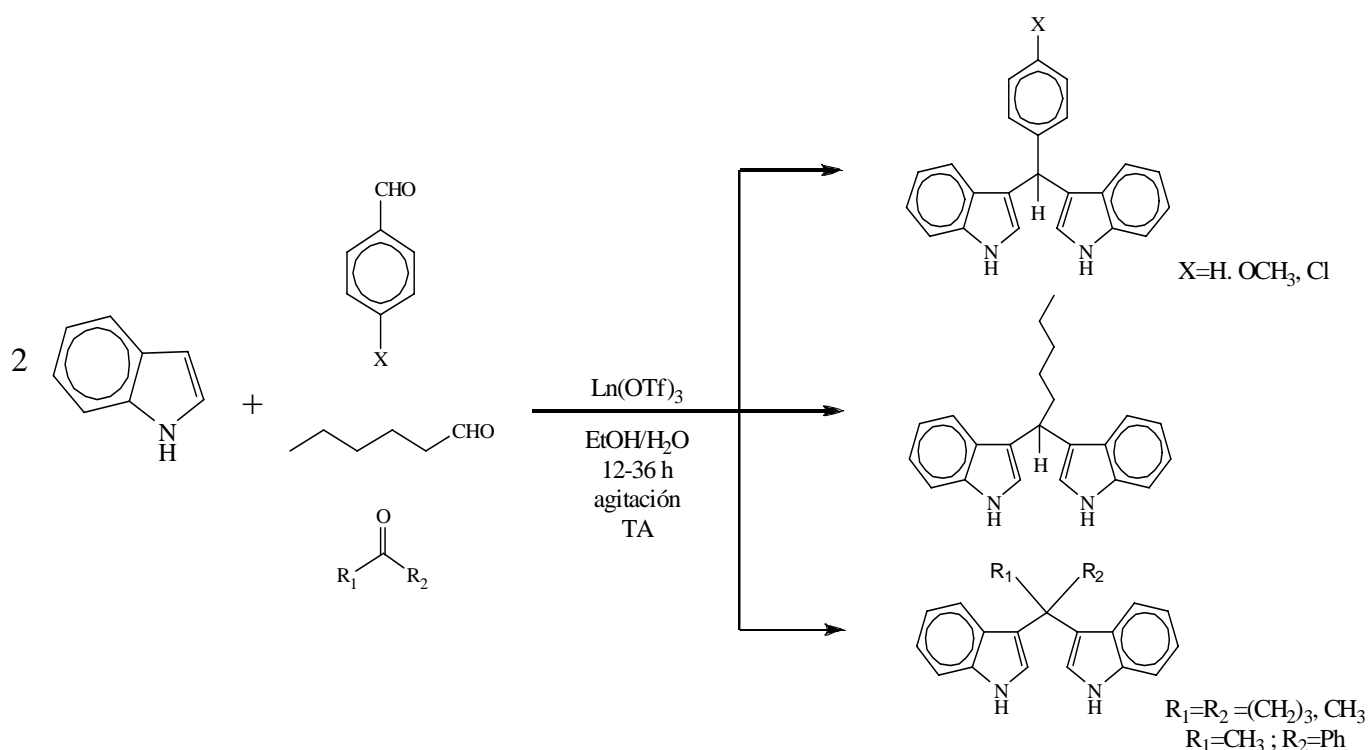
El indol, suele ser una parte integral de muchos productos naturales de importancia terapéutica, posee sitios potencialmente reactivos para una variedad de reacciones químicas generando una diversidad molecular.¹⁷

Dentro de esta diversidad se incluye al 3,3'-diindolilmetano (**DIM**), el producto principal de la condensación ácida del 3-indolilcarbinol (**I3C**), la cual se realiza de forma natural en el estómago al consumir vegetales de la familia *crucifera*.⁶ Tanto el **I3C** como el **DIM** inducen apoptosis en

células cancerígenas;¹⁸ en consecuencia, un número considerable de derivados del **DIM** han sido diseñados para constituir moléculas nuevas con potenciales actividades farmacéuticas; algunos ejemplos se describen de manera resumida en la parte correspondiente a la síntesis de los **DIMs**.

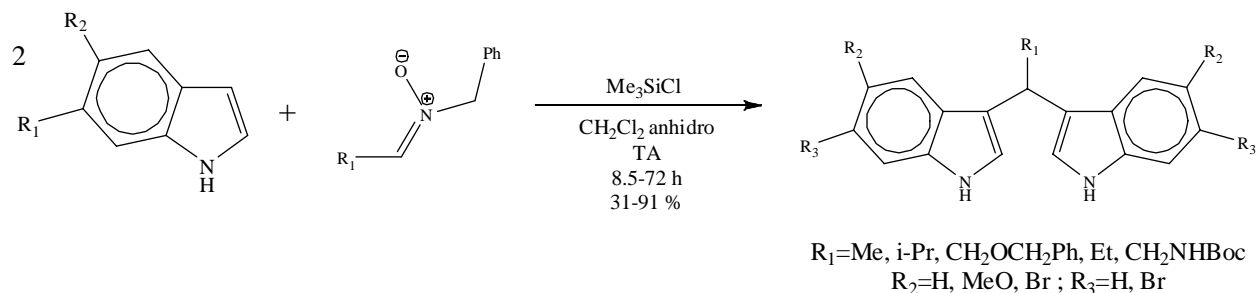
Síntesis.

Chen y colaboradores¹⁹ publicaron la reacción de indoles con aldehídos o cetonas en solución acuosa catalizada por triflatos lantánidos como ácido de Lewis, para generar varios **DIMs** con rendimientos del 95 al 77% (Esquema 4).



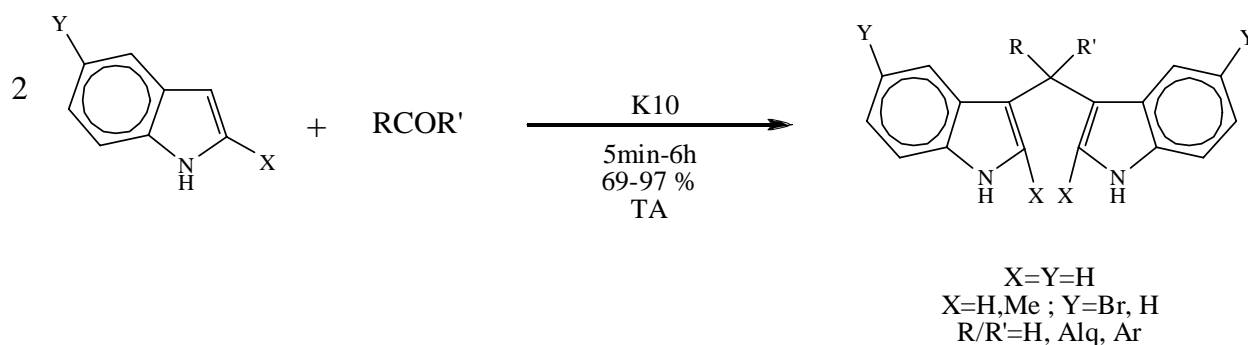
Esquema 4

A su vez, Denis y su grupo de trabajo²⁰ dieron a conocer la condensación de diversas nitronas con el indol, obteniéndose dependiendo de las condiciones de reacción **DIMs** o indolil-*N*-hidroxilaminas. (Esquema 5)



Esquema 5

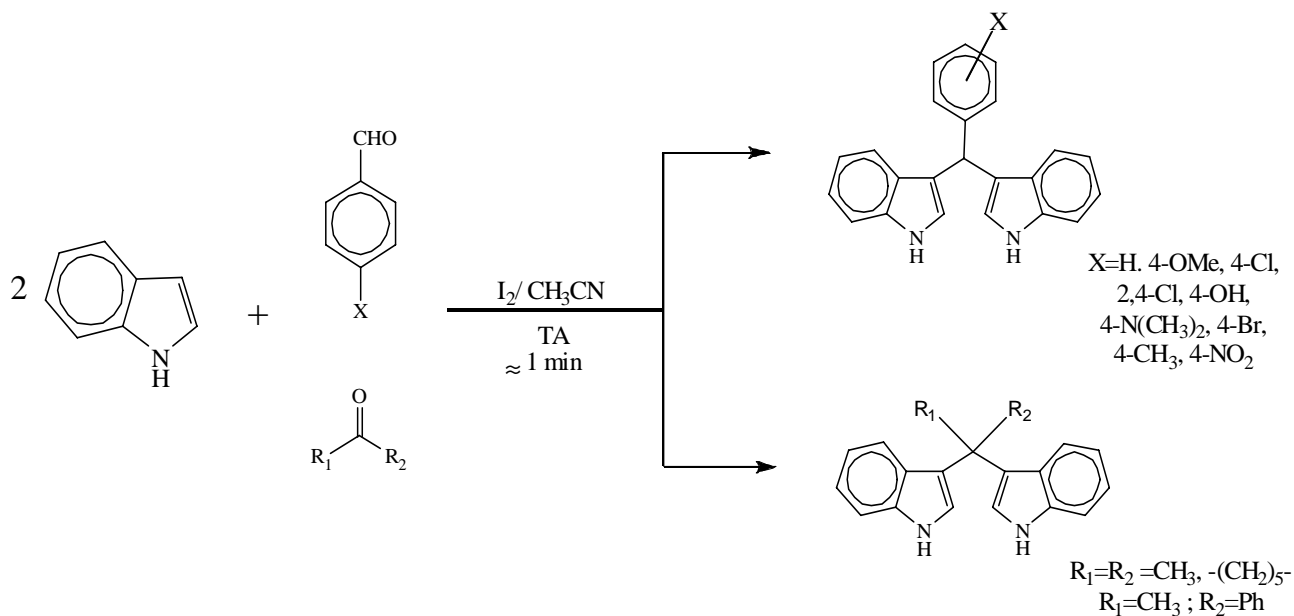
En el año 2002 se informó de la síntesis de varios **DIMs** utilizando como catalizador al $\text{In}(\text{OTf})_3$, lo anterior con buenos rendimientos (71-86%).²¹ También se ha efectuado la síntesis de la clase de moléculas mencionadas en presencia de TPP (perclorato de fosfonio) como catalizador, en acetonitrilo a temperatura ambiente.²² Así mismo, en ese año, se reportó un método con el enfoque de la Química Verde (Esquema 6), al utilizar la montomorillonita K10 como catalizador y en ausencia de disolvente, con buenos rendimientos.(69-97%).²³



Esquema 6

Continuando con alternativas ambientalmente benignas, en el año 2003 se publicó un artículo sobre las síntesis de una serie **DIMs** utilizando como catalizador una arcilla bentonita y como fuente de activación irradiación infrarroja; éstos, se obtuvieron con buenos rendimientos

(55-96%) y en tiempos relativamente cortos de reacción (15 min).²⁴ En este mismo año Bandgar²⁵ dio a conocer un proceso entre diversos índoles con varios aldehídos y cetonas (Esquema 7), usando I_2 en CH_3CN para la producción de los correspondientes **DIMs**, con excelentes rendimientos (81-100%) y en tiempos de reacción cortos (≈ 1 min.)



Esquema 7

Por otro lado, Feng²⁶ llevo a cabo la síntesis de un conjunto de siete **DIMs** vía la condensación del indol con varios compuestos carbonílicos, catalizada ésta por diversas resinas de intercambio iónico como el Amberlyst-15 entre otros.

Posteriormente en el año 2005 también se realizó la reacción entre el indol y varios sustratos carbonílicos, empleando diferentes zeolitas como catalizador, con buenos rendimientos (62-88%) de **DIMs**, a temperatura ambiente.²⁷

En lo general la producción de **DIMs** se realiza entre el indol o derivados de este con diversos aldehídos y cetonas variando las condiciones de reacción, principalmente en cuanto al catalizador; es este contexto, en la Tabla 1 se presentan de manera resumida otros ejemplos.

Tabla 1.- Obtención de **DIMs** por medio de diferentes condiciones de reacción.

Catalizador	Disolvente	Rendimientos (%)	Referencia
cloruro de amonio	S/D [‡]	70-97	28
[Brnim]BF ₄ (Líquido iónico)	[Brnim]BF ₄ (Líquido iónico)	7-27	29
HClO ₄ -SiO ₂	MeOH.	88-95%	30
PSFSI/ SBA-15*	CH ₂ Cl ₂	9-99%	31

[‡]S/D: sin disolvente

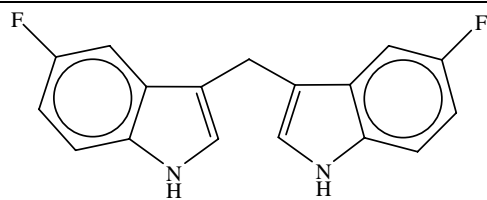
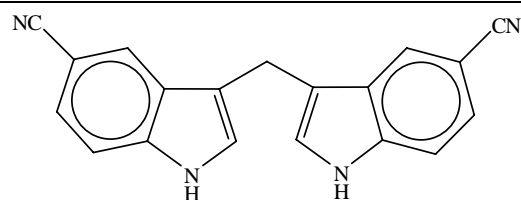
* poli(4-estirensulfonil(perfluorobutilsulfonil)imida) inmovilizada dentro de un tamiz de sílice.

Farmacología

Como ya se ha mencionado, los **DIMs** son compuestos heterocíclicos de gran interés, no solo en cuanto a su síntesis, sino también por sus propiedades farmacológicas, razón por la cual se han realizado numerosos estudios de esta clase de moléculas, siendo algunos casos importantes los que se describen a continuación.

En un estudio realizado, en el año 2001, de manera *in vitro* sobre líneas celulares de cáncer cervical (HPV16 DNA) y C33 A(HPV negativo, mutación p53) a las cuales se les agregó **DIM** en diferentes concentraciones durante 48 hrs, se observó un patrón apoptótico, de hasta un 50%.¹⁸

Más tarde en el 2005 se realizó también un estudio *in vitro* utilizando tres diferentes líneas celulares de tumor: MCF7 (pecho), NCI-H460 (pulmón) y SF-268 (CNS), lo anterior con dos nuevos derivados de **DIMs** (Esquema 8). Entre los resultados obtenidos resalta la reducción del crecimiento celular de diversas líneas celulares tumorales.³²

5,5'-difluoro-3,3'-metandiil-*bis*-indol5,5'-diciano-3,3'-metandiil-*bis*-indol

Esquema 8

A su vez, en el 2007 se publicaron los resultados de un estudio²⁹ de varios derivados de **DIM** sobre su actividad promotora del crecimiento en un espécimen vegetal (*Oryza sativa*); los resultados revelaron que los **DIMs** evaluados incrementaron significativamente la germinación y el crecimiento, teniendo como referencia a la fitohormona clásica, el ácido indol-3-acético.

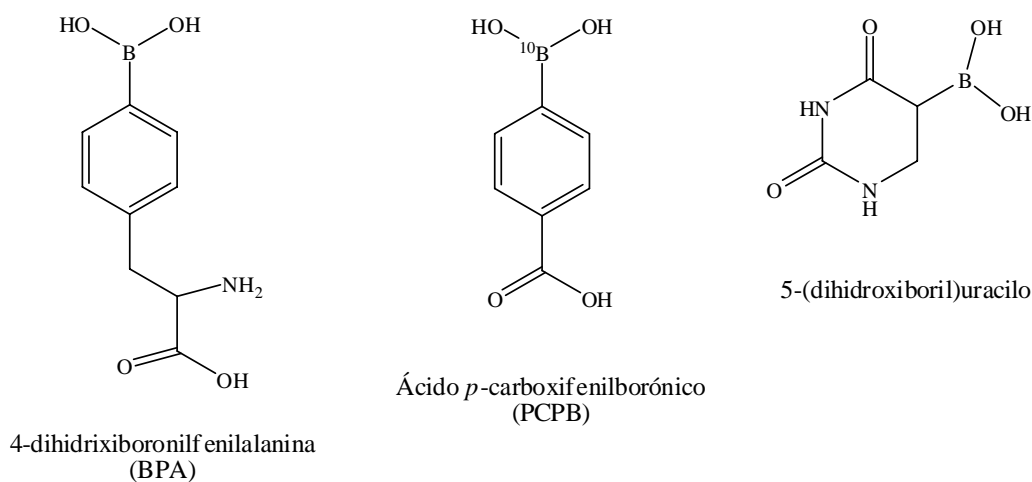
Por último, se desea resaltar que diversos compuestos de la clase de los **DIMs** han mostrado actividades importantes como las que se resumen a continuación: mediadores de la progresión y metástasis del cáncer de pecho y ovario (CXCR4 el receptor y su único ligante CXCL12);³³ reducción del factor inducible de hipoxia (HIF)-1 α en líneas celulares tumorales hipoxicas;³⁴ además de la inhibición de tumor mamario en ratas en dosis de 1 mg/kg/d para identificar compuestos que fueron por lo menos 5 veces mas activos que **DIM**, tal fue el caso del 5,5 dibromo **DIM**; en otros muchos casos.⁵

- **Derivados del ácido fenilborónico.**

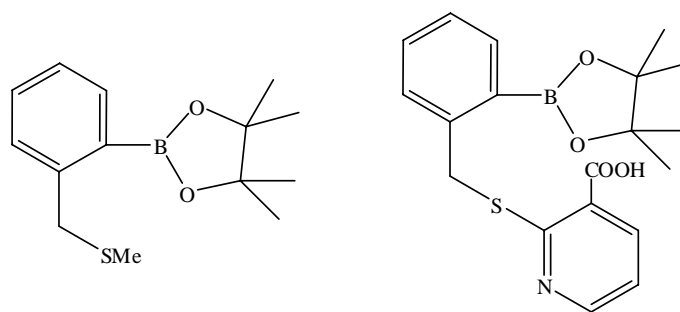
En la actualidad, los compuestos orgánicos que contienen átomos de boro en su estructura han despertado gran interés para la síntesis de nuevos derivados de ácidos borónicos. Lo anterior, radica en la importancia de los ácidos borónicos para la síntesis de compuestos biológicamente activos, y particularmente por el uso de ellos como agentes farmacéuticos. En el área de la química sintética, los ácidos borónicos han sido ampliamente usados en numerosas rutas sintéticas: reacción de acoplamiento de Suzuki,³⁵ reacción de Petasis una síntesis asimétrica de

aminoácidos, reacción de Diels-Alder, para la protección de dioles, en la reducción de aldehídos, y en lo general como material inicial en síntesis orgánica de un gran número de compuestos.³⁶

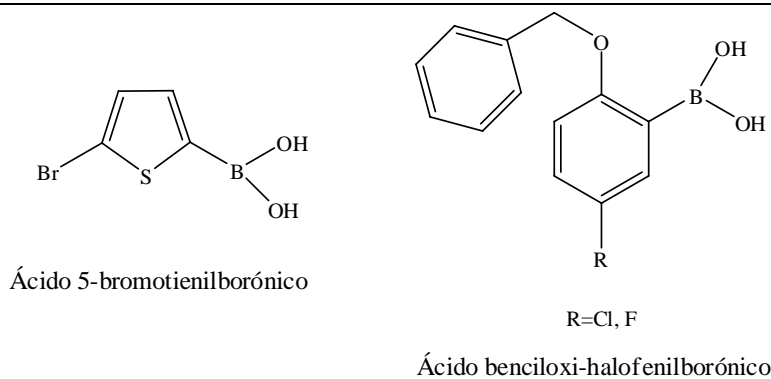
Dado lo anteriormente mencionado, es importante resaltar que un número considerable de ácidos borónicos (Esquema 9) han sido ampliamente usados en la “terapia de captura de neutrones de boro-10” (BNCT); lo anterior es posible por la localización preferencial de los compuestos de boro en tejidos tumorales.³⁷ Algunas otras particularidades farmacológicas de compuestos de la familia de los ácidos borónicos son las siguientes: componentes transductores en retroalimentación controlada de polímero de liberación de drogas, para el desarrollo de inhibidores de enzimas como proteasa³⁸ (Esquema 10), lipasa³⁹ (Esquema 11).



Esquema 9

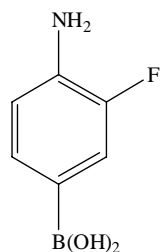


Esquema 10



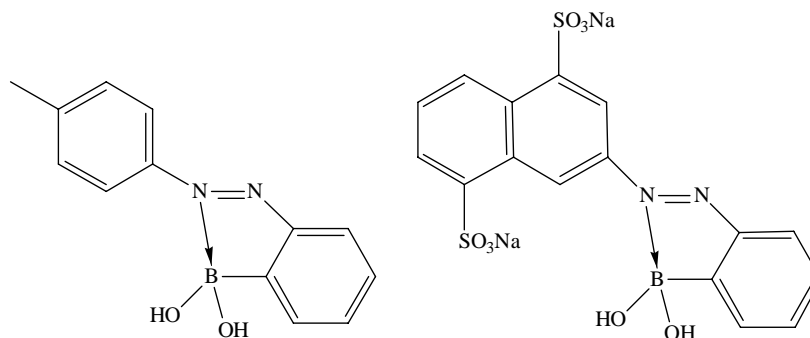
Esquema 11

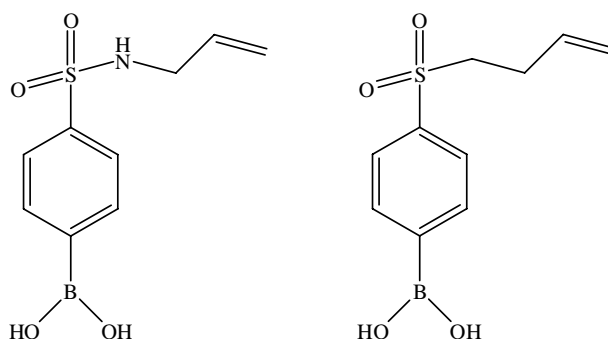
Además, por la propiedad de formar complejos covalentes, con azúcares, con aminoácidos y ácidos hidroxámicos, entre otros, los ácidos borónicos han sido extensivamente explotados hacia la producción de nuevos sensores de sacáridos,⁴⁰ particularmente enfocados en la medición de niveles de glucosa en la sangre de pacientes diabéticos (Esquema 12). Los derivados de los ácidos borónicos también se han utilizado para la afinidad cromatográfica de carbohidratos.⁴¹ (Esquema 13)



Esquema 12

Ácido 4-amino-3-fluorofenilborónico

Ácidos fenilborónicos *ortho*-azo sustituidos



Ácidos sulfonilfenilborónicos

Esquema 13

- **Química Verde.**

La industria química en lo general, desde hace mucho tiempo está considerada como proveedora de confort y de innovaciones, sin embargo, ha recorrido un camino complejo que la ha llevado a ser vista actualmente como uno de los principales responsables de dañar al planeta tierra. No obstante, es necesario comentar que también algunos químicos participan activamente en la búsqueda de soluciones para los problemas ambientales; al respecto, a principios de la década de los años 90 surgieron casi simultáneamente distintas estrategias *preventivas*.

Una de éstas fue: la promulgación en 1990 en los Estados Unidos de la poco difundida y en consecuencia prácticamente desconocida “Acta de Prevención de la Contaminación”, la cual corresponde a la primera ley ambiental de ese país, la cual se centró en ***la reducción de la contaminación en la fuente, en lugar de hacerlo en la remediación o captura de contaminantes.***

Como consecuencia de lo anterior, la American Chemical Society dio origen al concepto de Química Verde,⁴² cuyo origen como vocablo proviene literalmente del idioma inglés “Green Chemistry”.

La Química Verde (QV), es la química para prevenir la contaminación a través del diseño e implementación de procesos y productos que minimicen o eliminen el uso y generación de

productos químicos que puedan tener un efecto adverso en el ambiente; ésta es una alternativa **eco-amigable** a las prácticas convencionales, la cual también es parte de un movimiento grande dirigido a lograr un equilibrio del desarrollo sostenible.⁴³

La Química Verde, se rige por doce principios establecidos por Anastas y Warner, mismos que enmarcan el protocolo de ésta:⁴⁴

1. Prevenir: *Es preferible evitar la producción de un residuo que reciclarlo, tratarlo o disponer de él una vez que se haya formado.*

2. Economía atómica: *Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que se incorporen al máximo los reactivos en el producto final, minimizando la formación de subproductos.*

3. Usar metodologías que generen productos con toxicidad reducida: *Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.*

4. Generar productos eficaces pero no tóxicos: *Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.*

5. Reducir el uso de sustancias auxiliares: *Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (solventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen, que sean lo más inocuos posible.*

6. Disminuir el consumo energético: *Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose en todo lo posible.*

7. Utilizar materias primas renovables: *Las materias primas han de ser preferiblemente renovables en vez de agotables, siempre que sean técnica y económicamente viables.*

8. Evitar las derivaciones innecesarias: *Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).*

9. Potencializar la catálisis: *Se emplearán catalizadores (lo más selectivos), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.*

10. Generar productos biodegradables: *Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.*

11. Desarrollar metodologías analíticas para el seguimiento en tiempo real: *Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir el monitoreo y control en tiempo real de los procesos, previo a la formación de productos secundarios.*

12. Minimizar el potencial de accidentes químicos: *Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.*

Es importante señalar que, con la aplicación en mayor o menor grado de los doce principios de la Química Verde, se contribuye a la reducción de los productos contaminantes generados durante las reacciones químicas, así como para reemplazar reactivos que dañan al medio ambiente: Por ejemplo, la sustitución de disolventes por agua, su empleo mínimo, su completa eliminación de las reacciones químicas o el empleo de sustancias alternativas como los líquidos iónicos y los fluidos supercríticos.

Asimismo, debe tenerse presente que, el objetivo real no es la aplicación total de los principios (**situación ideal**), sino del mayor número de éstos (**mayor acercamiento verde**).

Microondas

Con respecto al protocolo de la Química Verde, se resalta en este momento, por interés particular al **principio número 6** sobre el cual se tiene un impacto directo al utilizar la irradiación de microondas como método de activación de las reacciones. Al respecto en este principio se hace referencia a la eficiencia energética, que establece que los procesos químicos deben ser diseñados para que sus requerimientos energéticos signifiquen un mínimo impacto tanto ambiental como económico. Como ya es ampliamente de conocimiento, el calentamiento mediante radiación con microondas implica procesos en los que se minimiza la pérdida de energía, en comparación con el método de calentamiento térmico.

Por lo tanto la síntesis de compuestos químicos asistida por irradiación con microondas representa un descubrimiento en la metodología de la química sintética, un cambio drástico en la manera de realizar la síntesis química; es un método eficiente de conducir las reacciones químicas.

Las microondas (MO), son un tipo de irradiación electromagnética no ionizante que causa movimiento molecular, tanto por la migración de iones como por la rotación de dipolos. Es decir, existen dos mecanismos fundamentales para la transferencia de energía de microondas a las sustancias: polarización térmica bipolar y conducción iónica; dicho de otra manera la irradiación de microondas activará directamente la mayoría de las moléculas que posean un dipolo bien definido o que sean iónicas. Todos los hornos de microondas domésticos y todos los hornos reactores de microondas dedicados para síntesis química operan a una frecuencia de 2.45 GHz (lo cual corresponde a una longitud de onda de 12.24 cm), siendo la potencia del orden de 600–900 W; su intervalo de frecuencia es del orden de 300 MHz a 30 GHz.

La mayoría de las personas a nivel cotidiano piensa en las microondas como una manera conveniente de hacer estallar las palomitas de maíz o recalentar la pizza sobrante, pero relegar esta tecnología a la cocina priva a un químico de una de las herramientas más útiles de laboratorio de los últimos 20 años. Por ejemplo, así como en un microondas de cocina el agua hierve más rápido que poniéndola en una olla en la estufa, las reacciones químicas proceden significativamente más rápido en un horno de microondas que en una parrilla o en un baño de vapor. La rapidez a la cual estas reacciones ocurren puede conducir al incremento del

rendimiento y productos más limpios, permitiendo a los químicos realizar en minutos reacciones que antes tomarían horas o incluso días para completar.⁴⁵ De esta manera, reacciones que no ocurren por calentamiento convencional puede ser favorecidas usando microondas.

A partir de la aparición del primer artículo publicado por Villemin,⁴⁶ en 1989 sobre el empleo de esta clase de irradiación en la síntesis química, se han ideado múltiples métodos útiles para la síntesis orgánica.

Con relación a lo anteriormente mencionado es conveniente mencionar que, a la fecha es tan importante el empleo de las MO en síntesis orgánica que existe una gran cantidad de información expuesta en una también amplia diversidad de medios como se muestra resumiéndose en las Tablas 2-4:

Tabla 2.- Libros de consulta en el campo de las transformaciones químicas asistidas por MO.

<i>Microwave dielectric heating effects in chemical synthesis.</i> Mingos, D.M., Whittaker, A.G. in <i>Chemistry under Extreme or Non-Classical Conditions</i> , von Eldik, R.; Hubbard, C. D. (Eds), Wiley: New York, 1997.
<i>Microwave Heating in Organic Chemistry: An Update.</i> Majetich, George; Wheless, Karen. In <i>Microwave-Enhanced Chemistry: Fundamentals, Sample Preparation, and Applications.</i> Kingston, H.M.; Haswell, Stephen J., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, 1997.
<i>Advances in Green Chemistry: Chemical Syntheses Using Microwave Irradiation,</i> R.S. Varma, Kavitha Printers, Bangalore, 2002.
<i>Microwaves in Combinatorial and High-Throughput synthesis (a special issue of Mol. Diversity),</i> C. O. Kappe (Ed.), Kluwer Academic Publishers, 2003.
<i>Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry,</i> C.O. Kappe, A. Stadler, Wiley-VCh, June 2005.
<i>Microwave-Assisted Organic Synthesis.</i> P.Lidström, J. Tierney (Eds.), Blackwell Scientific, 2005.
<i>Microwaves in Organic Synthesis,</i> 2nd Edition, A. Loupy (Ed.), Wiley-VCh, 2006
<i>Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles.</i> E. Van der Eycken, C.O. Kappe (Eds.) (Topics in Heterocyclic Chemistry Series), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2006.
<i>Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists - Strategies, Instruments, and Protocols,</i> 1 st Edition. C.O. Kappe, D. Dallinger, S. S. Murphree. Wiley-VCH, Weinheim, 2009.

Tabla 3.- Revisiones de la literatura que resaltan las recientes aplicaciones de la tecnología controlada de calentamiento con microondas.

<i>Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis.</i> Kappe, C.O., <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2004, 43, 6250-6284.
<i>The Impact of Microwave Synthesis on Drug Discovery.</i> Kappe, C.O., Dallinger, D. <i>Nature Rev. Drug. Discov.</i> 2006, 5, 51-63.
<i>The Use of Microwave Irradiation in Organic Synthesis. From Laboratory Curiosity to Standard Practice in Twenty Years.</i> Kappe, C.O., <i>Chimia</i> 2006, 60, 308-312.
<i>Microwave-Assisted Synthesis under Continuous Flow Conditions.</i> Glasnov, T. N., Kappe, C.O. <i>Macromol. Rapid Commun.</i> 2007, 28, 395-410.
<i>Microwave Synthesis in High-Throughput Environments. Moving from Automated Sequential to Microtiter Plate Formats.</i> Matloobi M., Kappe, C.O. <i>Chim. Oggi.</i> 2007, 25, 26-31.
<i>Microwave-Assisted Synthesis in Water as Solvent.</i> Dallinger, D., Kappe, C.O. <i>Chem. Rev.</i> 2007, 107, 2563-2591.
<i>Microwave Dielectric Heating in Synthetic Organic Chemistry.</i> Kappe, C.O. <i>Chem. Sov. Rev.</i> 2008, 37, 1127-1139.
<i>Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. Highlights from the 2004-2008 Literature.</i> Kappe, C. O., Dallinger, D. <i>Mol. Diversity.</i> 2009, 13, 71-193.

Tabla 4.- Páginas de internet especializadas en las MO para transformaciones químicas.

http://www.tan-delta.com/
http://www.microwavesynthesis.net
http://www.uni-graz.at/~kappeco/index.htm
http://www.organic-chemistry.org/Highlights/microwaves.shtm

Asimismo, resaltan la organización de conferencias, talleres y cursos cortos en el campo de la síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS) establecidas en 2003 alrededor del mundo.

Por último es importante destacar la reciente edición e impresión en 2009, dentro del ámbito científico nacional, de un libro compilado por el Dr. Eusebio Juaristi⁴⁷ referente a las aplicaciones en química y biología de las microondas.

Catálisis:

La catálisis, ha jugado un papel crucial en el desarrollo de la QV, tan así que por medio de uno de los doce principios, específicamente el nueve, se ha identificado como una de las herramientas más importantes para implementar la QV, ofreciendo numerosos beneficios: requerimientos más bajos de energía, cantidades catalíticas *versus* estequiométricas de los materiales, aumento de selectividad, disminución de procesos y agentes de separación, además de permitir el uso de materiales menos tóxicos.⁴⁸

En relación a lo anterior, en años recientes se ha manifestado un crecimiento fenomenal en el uso de catalizadores de origen natural ambientalmente benignos, resaltando particularmente las arcillas y las zeolitas.

La versatilidad que proporcionan los catalizadores naturales, se refleja en el interés mostrado por varios grupos de investigación en el ámbito internacional, así como en múltiples publicaciones que al respecto han sido recopiladas y resumidas en una serie de artículos y libros.

Así, por interés particular, es conveniente comentar que el Tonsil es una arcilla bentonítica que se produce en México en grandes cantidades con un costo bajo y que su utilidad es conocida en el ámbito industrial, y que hace décadas se inicio el interés en estudiar a este material como catalizador en una amplia variedad de reacciones orgánicas; en consecuencia, en 1981 se originó la primera publicación⁴⁹ relacionada con el empleo de esta arcilla; a raíz del trabajo mencionado surgieron grupos de investigación en diversas instituciones, que tomaron como una de sus líneas de trabajo al Tonsil.

Mediante el empleo del material mencionado, se han realizado múltiples investigaciones que han sido objeto de diversas publicaciones y otras más que se encuentran en prensa. Al respecto, es importante tener conocimiento que los resultados obtenidos han demostrado que la bentonita es un catalizador excelente del tipo ácido de Lewis y/o de Brönsted-Löwry, en fase heterogénea, además de ser apropiada como soporte de varios reactivos inorgánicos, información que fue en gran parte dada a conocer en un artículo de revisión de la literatura.⁵⁰

- **Química Computacional**⁵¹

La química computacional es el subcampo de la química teórica que implica el modelaje de aspectos químicos por computadora, ésta tiene aplicaciones en múltiples ramas de la ciencia: química orgánica e inorgánica, espectroscopia, bioquímica, física, ciencia de materiales, cinética química, biología, medicina, farmacia y catálisis, así como en ingeniería ambiental. Es decir, la química computacional considera el estudio de los procesos químicos mediante diversas herramientas de cómputo.

Los principales desafíos de la química computacional son, entre otros: predecir la estructura molecular, caracterizar a una molécula objetivo de acuerdo con sus niveles de energía y propiedades electrónicas, verificar la estabilidad de sistemas químicos, y estimar diferencias de energía en distintos estados para explicar avances de reacción y mecanismos a nivel atómico. Esta nueva manera de trabajar de los químicos tiene su fundamento en la química cuántica, la cual a su vez se rige por la mecánica cuántica.

Es importante considerar que al resolver los desafíos mencionados puede eliminarse parte del tiempo consumido en estudios experimentales y, por ende, reducir costos de investigación y docencia. Esto último no implica abandonar la parte experimental, sino que debe concebirse a la química computacional como una guía poderosa para predecir el comportamiento molecular; al respecto, debe mencionarse que la química computacional y la experimental de ninguna manera pueden verse como independientes, ya que son disciplinas complementarias. Por ejemplo, el desarrollo de nuevos compuestos terapéuticos constituye una de las principales áreas de investigación de la industria farmacéutica, y los métodos teóricos, como es la semejanza molecular, tienen un papel muy importante en el diseño de nuevos fármacos con actividad biológica. En los últimos años se ha investigado arduamente la aplicación de las medidas de semejanza molecular cuántica para establecer relaciones tridimensionales entre la estructura y la actividad de determinados conjuntos de moléculas.

Para el químico y los profesionales de áreas afines, en la actualidad es innegable el empleo de métodos de la química computacional, de tal forma que, en nuestros días, es ya una necesidad que los futuros profesionales de tales áreas se relacionen lo más tempranamente posible con esta forma de trabajo.

➤ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Química Verde está dirigida a prevenir o en su defecto a disminuir la contaminación a través del diseño e implementación de procesos y productos que eliminen o al menos minimicen el uso y generación de químicos y solventes peligrosos.

Por otro lado, se ha informado que la combinación estructural de dos o más compuestos orgánicos, biológicamente activos, pueden resultar en la creación de nuevas moléculas denominadas “híbridas”; en éstas, las características de sus componentes originales son moduladas, amplificadas o implican nuevas propiedades. Además, hay conocimiento de que ciertos heterociclos diméricos provenientes del indol, particularmente los diindolilmetanos, han demostrado ser efectivos promotores de apoptosis en células cancerígenas; asimismo, hay un creciente interés relacionado con moléculas que presentan al átomo de boro dentro de su estructura, ello debido a la participación de éste en la terapia de captura de neutrones. Considerando lo antes mencionado se hace interesante llevar a cabo la síntesis de moléculas híbridas de clase de los 3,3'-diindolilmetanos – borados, a partir de las reacción del indol con los ácidos *orto*, *meta* y *para*-fenilformilborónicos, recurriendo para este fin al Protocolo de la Química Verde, con el fin de obtener nuevas moléculas capaces de presentar actividad citotóxica.

➤ HIPÓTESIS

Con el Protocolo de la Química Verde, se promueve el establecimiento de rutas ambientalmente benignas para la producción de una gran variedad de compuestos químicos. Por otro lado, tanto los diindolilmetanos como algunos ácidos fenilborónicos presentan numerosas aplicaciones farmacéuticas, resaltando su carácter antineoplástico.

Considerando lo antes mencionado, será factible sintetizar con buen acercamiento verde tres nuevas moléculas híbridas derivadas del 3,3'-diindolilmetano y los ácidos *o*-, *m*- y *p*-fenilformilborónicos, las cuales deberán presentar actividad citotóxica considerable.

➤ **OBJETIVOS**

• **General**

Producir con buen acercamiento verde tres compuestos nuevos pertenecientes a la clase de los diindolilmetanos, derivados de los ácidos *o*-, *m*- y *p*- fenilformilborónicos. Lo anterior, a efecto de generar moléculas híbridas nuevas con actividad citotóxica.

• **Particulares**

- Sintetizar moléculas híbridas entre el indol y tres ácidos fenilformilborónicos.
- Usar irradiación de microondas, como medio de activación de las reacciones.
- Efectuar las transformaciones tanto en presencia como en ausencia de catalizador y en ambos casos sin disolvente.
- Caracterizar los productos generados, empleando técnicas espectroscópicas como la Espectrometría de Masas y la Resonancia Magnética Nuclear.
- Desarrollar un ensayo citotóxico de la moléculas objetivo sobre diferentes líneas celulares cancerígenas para determinar su efecto.
- Complementar la caracterización por medio de un estudio teórico aplicando herramientas de la Química Computacional.

➤ PARTE EXPERIMENTAL

Reactivos

Los reactivos: Indol (1*H*-benzo[b]pirrol), ácido *orto*-formilfenilborónico, ácido *meta*-formilfenilborónico, y ácido *para*-formilfenilborónico fueron adquiridos de la compañía Aldrich; éstos fueron empleados sin tratamiento previo. Los disolventes, *n*-hexano, AcOEt, EtOH, MeOH absoluto y acetona, fueron grado analítico siendo utilizados sin tratamiento alguno. La arcilla bentonítica utilizada como catalizador fue adquirida de manera comercial como Tonsil Actisil FF (TAFF). Las cromatografías en capa fina se efectuaron utilizando aluminofolios con gel de sílice 60 F₂₅₄, utilizando como fase móvil el sistema *n*-hexano-AcOEt (60:40); el revelado de éstas se llevó a cabo por diferentes métodos: luz ultravioleta, con una lámpara UVP (modelo UVLS-24) y con vapores de yodo. La purificación de la mayoría de los productos se realizó por cromatografía en columna usando gel de sílice, Merck 60 con tamaño de partícula de 0.063 mm (malla 230 ASTM) como fase estacionaria, y como eluyente el sistema *n*-hexano-AcOEt en diferentes proporciones.

Equipos

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron registrados en un espectrómetro Varian modelo VNMRS-500, a 500 MHz para ¹H y a 125 MHz para ¹³C; mientras que las ampliaciones de ¹H fueron adquiridas en un espectrómetro Varian Unity 300 (Modelo Mercury 300) a 300MHz, todo lo anterior en disolución de Acetona deuterada usando TMS como referencia interna. Con respecto a la RMN de ¹¹B, esta fue obtenida en un espectrómetro Varian Unity 300 (Modelo Mercury 300) a 96 MHz en Acetona deuterada usando como referencia interna al BF₃·Et₂O. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas JEOL MStation MJS-700 (con potencial de ionización de 70eV): para el FAB las moléculas objetivo fueron bombardeadas con átomos de Xe a 10eV usando como matriz al tioglicerol; en IE los datos fueron adquiridos en condiciones estándar (70eV); en la CI fue usado el metano como gas reactivo, con una fuente de

presión de 0.19 Kpa y una temperatura de 125 °C. Los puntos de fusión, sin corregir, se determinaron en un aparato Fisher-Johns, marca Fisher Scientific. Para las reacciones con microondas se utilizó un horno de microondas químico focalizado MIC-I SEV con matraz de 100 mL con junta hembra 19/26 y refrigerante de poder con junta 24/40 de 350 mm. Mientras los respectivos espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro Spectrum 100 Perkin Elmer con ATR de selenuro de zinc por medición directa.

El análisis elemental se realizó en la Unidad Analítica del Centro de Investigaciones Químicas (CIQ) de la UAEM; empleando un Analizador Multielemental Vario EL III (C, H, N, S) ELEMENTAR.

Metodología

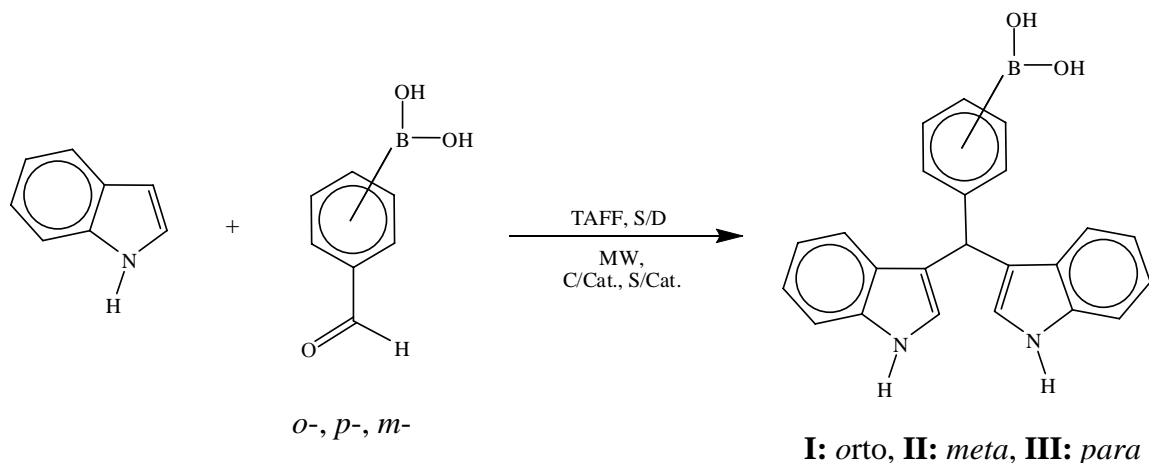
Obtención de DIMs borados, en presencia de TAFF.

Se colocó en el matraz de fondo redondo especial para el microondas 1 mmol (120 mg) de indol y 0.5 mmol (80 mg) de ácido *o*-, *m*- ó *p*-formilfenilborónico, en presencia de 1g de TAFF. La mezcla se sometió a irradiación de microondas: a 504 W de potencia con agitación del 80 RPM, a una temperatura de 60-100 °C y tiempos de 3-5 min, el avance de las reacciones se siguió por medio de *ccf*, la fase móvil utilizada fue el sistema *n*-hexano-AcOEt (60:40). Posteriormente, el crudo de reacción se soportó en gel de sílice para su purificación en columna usando la misma fase móvil del experimento de *ccf* en diferentes proporciones. (Esquema 14).

Obtención de los DIMs borados, en ausencia de catalizador.

Se colocó, en el matraz de fondo redondo especial para el microondas, 1 mmol (120 mg) de indol y 0.5 mmol (80 mg) de ácido *o*-, *m*- ó *p*-formilfenilborónico en ausencia de catalizador. La mezcla se sometió a irradiación de microondas: 504 W de potencia, con agitación de 80 RPM, a una temperatura de 60-100 °C y tiempos desde 3-5 min, el avance de las reacciones se siguió por medio de *ccf*, siendo la fase móvil el sistema *n*-hexano-AcOEt (60:40). Posteriormente, el crudo

de reacción se soportó en gel de sílice para su purificación en columna usando la misma fase móvil del experimento de *ccf* en diferentes proporciones.. (Esquema 14).



Esquema 14

Los productos: **I**, sólido de aspecto polvo de color rojo rosado intenso; **II**, sólido de aspecto polvo de color naranja rojizo intenso; y **III**, sólido de aspecto polvo de color café claro; tanto los rendimientos de reacción como los puntos de fusión correspondientes se exhiben de manera resumida en la Tabla 5. En relación a la caracterización de las moléculas obtenidas, sus respectivos datos de resonancia magnética nuclear se muestran en las Tablas 7-9, y los respectivos datos de espectrometría de masas se encuentran confinados en las Tablas 10-12.

Análisis Computacional

El modelaje de **I-III**, se realizó empleando el programa computacional para PC, Spartan '06;⁵² efectuándose posteriormente un análisis conformacional de dichas moléculas con mecánica molecular MMFFs, implementado en el programa antes mencionado. Lo anterior, obviamente con el propósito de obtener los conformeros más estables de cada molécula. Una vez que se eligieron de dos a tres conformeros estables de los sistemas **I-III**, se optimizaron a nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), específicamente utilizando el funcional B3LYP y conjunto de funciones base 6-311++G(d,p) utilizando el programa Gaussian 03.⁵³ También se indicaron las cargas en el esquema de Análisis de Población Natural y se calcularon las frecuencias lo que permitió simular el espectro IR mediante GaussSum.⁵⁴

Todo lo anterior se efectuó utilizando computadoras personales de escritorio, con el soporte de la supercomputadora de la Dirección General de Supercómputo Académico de la UNAM, Kanbalam.

Actividad Citotóxica

Los ensayos de actividad citotóxica se hicieron en el laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química de la UNAM. El procedimiento consistió en lo siguiente:

En dos placas, de 96 pozos cada una, se colocaron por duplicado 100 μ L de cada línea celular en evaluación y de blanco (medio de crecimiento). Una tercera placa se utilizó como testigo (evaluación a tiempo cero) en la cual se colocaron los mismos volúmenes de cada línea celular y blanco. A continuación cada placa se inoculó durante 24 horas, 37 °C y atmósfera con 5 % de dióxido de carbono (CO₂).

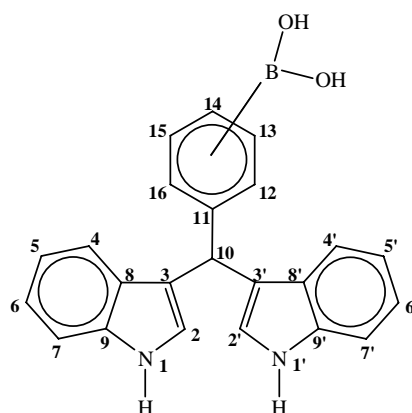
Posteriormente se adicionaron en las dos primeras placas 100 μ L de los compuestos en evaluación, disueltos en medio (dimetil sulfóxido- DMSO) al 0.5 %. Las placas se incubaron por 48 horas bajo las mismas condiciones mencionadas anteriormente. Por su parte a la placa testigo solo se le agregaron 100 μ L de medio y se inoculó 1 hora en las mismas condiciones.

Una vez terminado el tiempo de incubación de cada placa, las células se fijaron con una disolución de ácido tricloroacético (TCA) de 50 % (50 μ L/pozo). La placa se incubó durante 60 minutos a 4 °C. Los sobrenadantes se desecharon, la placa se lavó tres veces con agua destilada y se dejó secar a temperatura ambiente.

Asimismo las células se trataron con 100 μ L de sulforrodamina (SRB) al 0.4% durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después la placa se lavó tres veces con ácido acético al 1%. El colorante se extrajo con una disolución de 10nM de base Tris no amortiguada. Finalmente, se midió la densidad óptica (DO) de las muestras tratadas en un lector de microplacas a 515 nm. La intensidad del color es directamente proporcional al número de células vivas, por lo tanto, a mayor coloración en los pozos, menor porcentaje de inhibición del crecimiento celular (%IC).

➤ RESULTADOS

En el Esquema 15 se muestran en primer instancia las moléculas obtenidas **I-III** y a posteriori de manera resumida los resultados correspondientes a la formación de éstas, registrados en la Tabla 5.



I (*orto*), **II** (*meta*), **III** (*para*)

Esquema 15

Tabla 5. – Datos de formación de **I-III**.

IMs borado	Rendimiento (%) C/Cat ^a (5min, 100°C)	Rendimiento (%) S/Cat ^b (5min, 100°C)	Punto de fusión ^c (° C)
I	20	46	140-146
II	15	41	180-184
III	10	61	190-195

^aCon Catalizador sin disolvente; ^bSin Catalizador sin disolvente.

^cNo corregido

Es conveniente tener conocimiento que las condiciones finales de reacción fueron establecidas después de múltiples ensayos en cuanto al tiempo, la potencia y la temperatura del reactor de MO; asimismo se debe resaltar que cada uno de los datos presentados en la Tabla 5 son el promedio de cinco experimentos independientes.

Por otro lado es apropiado mencionar que las transformaciones primeramente se estudiaron en presencia de catalizador (TAFB) y que posteriormente al tratar de evidenciar el efecto de éste, se realizaron las respectivas reacciones en su ausencia. Al respecto, de manera sorprendente tal y como se puede observarse en la Tabla, se lograron mejores rendimientos en el mismo tiempo de reacción, la misma temperatura y también en ausencia de disolvente.

Caracterización de los productos.

Es importante en este momento hacer de conocimiento que las moléculas objetivo (**I-III**) fueron diseñadas de manera tal que presentasen características híbridas tanto de sistema de DIM como de un ácido fenilborónico, lo anterior pretendiendo generar nuevos compuestos que mostraran buen potencial citotóxico.

Por consecuencia la caracterización estructural de **I-III** se realizó a efecto de demostrar la presencia de los dos sistemas mencionados en los productos esperados: análisis elemental, resonancia magnética nuclear (^1H , ^{13}C , ^{11}B), espectrometría de masas (IE, CI, FAB, HR), espectrofotometría de absorción infrarroja y algunos cálculos por Química Computacional.

Análisis elemental

Para el caso de este estudio solo se consideraron los datos de un solo producto debido a que las moléculas objetivo son isómeros y esencialmente poseen la misma composición elemental.

La Tabla 6 muestra el porcentaje de los elementos C, H y N; observándose que el % elemental experimental del compuesto **III** que coincide aceptablemente con el calculado considerando un error ($\pm 10\%$).

Tabla 6.- Resultados de análisis elemental para el compuesto **III**.

Elementos	Contenido (%)	
	Calculado	Experimental
C	75.02	76.32
H	5.75	6.21
N	7.61	7.73
O	8.69	6.493*
B	2.34	3.246*

*% estimados por diferencia

Por lo tanto, los resultados del análisis elemental muestran concordancia con el compuesto propuesto.

Cabe mencionar que al no contar con la determinación experimental de oxígeno y boro, estos fueron determinados por diferencia del porcentaje restante.

Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C .

Respecto a los resultados obtenidos por medio de RMN ^1H y ^{13}C de los compuestos **I-III**, éstos fueron desglosados de manera que se puede tomar en consideración lo siguiente:

Para el compuesto **I** el espectro de RMN ^1H (Espectro 1, Tabla 7) se presenta una señal centrada a campo bajo para el H-13 a 7.62 ppm que corresponde a una constante de acoplamiento (J) de 6.9 Hz lo que significa un acoplamiento orto.

Las señales centradas en 7.42 ppm y 7.36 ppm pertenecen a los H-4 y H-7 respectivamente, los cuales se presentan como dos dobles con J=8 Hz.

También se advierte otra señal doble para el H-16 cuyo patrón de acoplamiento se puede decir que es similar H-13 con su respectiva constante de acoplamiento (J) de 7.5 Hz. Además se tiene un par de señales triples atribuidas a los H-15 y H-14 cuyas constantes de acoplamiento son de 8 Hz y 7.5 Hz respectivamente.

Asimismo, en el caso de los H-6 y H-5 las constantes de acoplamiento (J) son igual a 7 Hz y 7 Hz respectivamente. Estas señales se distinguen más claramente en la ampliación del espectro de RMN ^1H (Espectro 2).

Otras señales importantes son: una señal sencilla centrada en 6.69 ppm, para H-10 (1H) que correspondiente al hidrógeno metínico en posición 10, que es la unión entre las dos moléculas de indol y la de ácido fenilborónico; esta señal es crucial para tener evidencia de la obtención del producto, también se observa otra señal sencilla centrada a campo bajo para el H-1 base de nitrógeno a 9.91 ppm (H-1, 2H) y una señal sencilla para H-2 (2H) a 6.71 ppm.

En cuanto al espectro de RMN ^{13}C (Espectro 3, Tabla 8), aparece una señal a 38.49 ppm asignada a C-10 (1H) base de la unión entre el indol y el ácido fenilborónico, asimismo, la señal en 119.83 ppm es para C-3 (OH) parte de la molécula de indol donde se realizó condensación, y la señal en 148.93 ppm para C-11 (OH) parte de la molécula de ácido fenilborónico que sostenía la parte propensa a una SEA (presencia del aldehído).

En cuanto al derivado **II** el espectro de RMN ^1H (Esquema 4, Tabla 7) se presenta una señal sencilla a 8 ppm asignada a H-12. Mientras que las señales dobles centradas en 7.72 ppm y 7.43 ppm son adjudicados a los H-14 y H-16 respectivamente, con constantes de acoplamiento (J) de 7 Hz para H-14 y 7.5 Hz para H-16.

Del mismo modo se exhibe una señal triple centrada en 7.37 ppm designada para H-4 y H-7.

Además de presentarse otras señales triples a 7.26 ppm, 7.05 ppm y 6.89 ppm las cuales fueron adjudicadas a H-15, H-6 y H-5 respectivamente, con constantes de acoplamiento de 8 Hz para H-16, 7 Hz para H-6 y 7.5 Hz en el caso de H-5. Todas las señales anteriores son distinguibles en la ampliación del espectro de RMN ^1H correspondiente (Esquema 5).

Otras señales significativas son: la respectiva señal sencilla centrada en 5.91 (H-10, 1H) correspondiente al hidrógeno metínico en posición 10, así como la aparición de una señal sencilla centrada a campo bajo para el H-1 base de nitrógeno a 9.97 ppm (H-1, 2H) junto con una señal sencilla para H-2 (2H) a 6.78 ppm.

Mientras que en la RMN ^{13}C (Esquema 6, Tabla 8) se distingue una señal de tipo alifático a campo alto de 40.41 (1H, C-10), que corresponde al carbono donde se asocian las dos moléculas de indol con la del ácido fenilborónico, así como dos señales más a 119.11 y 144 las cual fueron asignadas a C-3 (OH) y C-11 (OH) respectivamente.

Por último en el caso de **III** en el espectro de RMN ^1H (Esquema 7, Tabla 7) se distingue una señal doble centrada a campo bajo para los H-13 y H-16 a 7.80 ppm que corresponde a una constante de acoplamiento (J) de 8 Hz. Por otro lado se aprecia una señal múltiple centrada a 7.38 ppm producto del entrecruzamiento de señales y que engloba a H-12 y 16 así como H-4 y H-7.

Más adelante se perciben un par de señales triples en 7.06 ppm y 6.80 ppm asignando el primer valor a H-6 con constante de acoplamiento (J) de 7 Hz, mientras el segundo valor fue para H-5 cuya J=8 Hz. Las señales mencionadas antes se encuentran bien ubicadas en la ampliación del espectro de RMN ^1H respectivo (Esquema 8).

Otras señales características son: la aparición de una señal sencilla en 5.93 ppm (H-10, 1H) que corresponde a los hidrógenos metínico en posición 10 que une a las dos partes de indol con la parte del ácido fenilborónico, también se ve la señal sencilla centrada para el H-1 base de nitrógeno a 9.98 ppm (H-1, 2H) así como una señal sencilla en 6.71 ppm asignada a H-2 (2H).

En cuanto a la RMN ^{13}C (Esquema 9, Tabla8) se perciben como en los compuestos anteriores dos señales a 119.70 y 148.19 ppm que corresponden a los carbonos C-3 (OH) y C-11 (OH) respectivamente lugares donde se encontraba sujetos los puntos reactivos de los sustratos (indol y ácido fenilborónico), así como un metino a 41.26 ppm, que es asignado para C-10 (1H).

Tabla 7.- Datos de RMN ^1H para los compuestos I, II y III

Asignaciones	I	II	III
	δ (ppm)		
H-1, H-1'	9.91 (s, 2H)	9.97 (s, 2H)	9.98 (s, 2H)
H-2, H-2'	6.82 (s, 2H)	6.78 (s, 2H)	6.71(s, 2H)
H-4-H-4'	7.42 (d, 2H)	7.37 (t, 4H)	7.38 (m, 6H)
H-5-H-5'	6.86 (t, 2H)	6.89 (t, 2H)	6.89 (t, 2H)
H-6-H-6'	7.05 (t, 2H)	7.05 (t, 2H)	7.06 (t, 2H)
H-7-H-7'	7.35 (d, 2H)	7.37 (t, 4H)	7.38 (m, 6H)
H-10	6.69(s, 1H)	5.91(s, 1H)	5.93(s, 1H)
H-12	-----	8 (s, 1H)	7.38 (m, 6H)
H-13	6.62 (d, 1H)	-----	7.8 (d, 2H)
H-14	7.14 (t, 1H)	7.72 (d, 1H)	-----
H-15	7.18 (t, 1H)	7.26 (t, 1H)	7.8 (d, 2H)
H-16	7.26 (d, 1H)	7.43 (d, 1H)	7.38 (m, 6H)
B-OH	6.7-7.63*	6.78-8*	6.81-7.81*

*Ar

Tabla 8.- Datos de RMN ^{13}C para los compuestos I, II y III

Asignaciones	I	II	III
	δ (ppm)		
2 y 2'	123.97	123.74	124.60
3 y 3'	119.83	119.11	119.70
4 y 4'	119.66	119.37	120.29
5 y 5'	118.28	118.39	119.31
6 y 6'	121.09	121.14	122.06
7 y 7'	111.12	111.24	112.15
8 y 8'	127.37	134.61	128.78
9 y 9'	137.22	137.18	138.08
10	38.49	40.41	41.26
11	149.93	144	148.19
12	n.o	131.81	128.11
13	133.57	n.o	134.86
14	124.80	130.50	n.o
15	128.64	127.17	134.86
16	128.13	127.24	128.11

n.o=no observado

Resonancia Magnética Nuclear ^{11}B

Con respecto a la información de resonancia magnética nuclear de boro para las moléculas estudiadas, en cada uno de los espectros (Espectros 10-12, Tabla 9), se observa una señal ancha cuyo desplazamiento químico se encuentra entre 28.60 a 30.19 ppm, asignables éstas a núcleos del átomo de boro trivalente, lo que confirma las estructuras propuestas para los productos. También se aprecia unas señales amplias en -5.55 a -7.94 ppm y de 64.10 a 65.14 ppm, las cuales son atribuidas al ruido producido por el vidrio del tubo. Dicho de otra manera, muchos de los tubos utilizados en resonancia pueden llegar a contener trazas de compuestos borados, lo que introduce ruido en forma de señales anchas no bien definidas.

TABLA 9.- Datos de RMN ^{11}B para los compuestos **I-III**

$^{11}\text{Boro}$		
I	II	III
δ (ppm)		
30.19 [‡]	28.66 [‡]	28.60 [‡]

[‡]Trivalente

Espectrometría de masas

Con relación a la caracterización por espectrometría de masas de **I-III**, en primera instancia se obtuvieron los espectros correspondientes al método de ionización por impacto electrónico (Espectros 13-15), cuyos datos principales se resumieron en la Tabla 10.

Como puede observarse, de esta información no hay presencia de los respectivos iones moleculares, en cambio existe muy buena consistencia en cuanto a los fragmentos originados, situación esperada, por la regioisomería existente.

TABLA 10. - Datos de EMIE para los compuestos I- III

DIMs	M ^{+•} m/z (ar %)	Pico base m/z (ar %) [*]	Otros fragmentos m/z (ar %)[*]
I	366.15 (n.o)	117 (100) [M-C ₁₅ H ₁₂ BNO ₂] ^{+•}	338 (3)[M-B(OH)] ^{+•} ; 322 (69)[M-BO ₂ H] ^{+•} , 245 (10)[M-C ₆ H ₆ BO ₂] ⁺ , 206 (24)[M-C ₈ H ₇ BNO ₂] ⁺ , 130 (11) [M-C ₁₄ H ₁₁ BNO ₂] ⁺ , 90 (23)[M-C ₁₆ H ₁₃ BN ₂ O ₂] ^{+•}
II	366.15 (n.o)	322 (100) [M-BO ₂ H] ^{+•}	338 (13) [M-B(OH)] ^{+•} , 245 (60) [M-C ₆ H ₆ BO ₂] ⁺ , 206 (11) [M-C ₈ H ₇ BNO ₂] ⁺ , 130 (7) [M-C ₁₄ H ₁₁ BNO ₂] ⁺ , 90 (12) [M-C ₁₆ H ₁₃ BN ₂ O ₂] ^{+•}
III	366.15 (n.o)	322 (100) [M-BO ₂ H] ^{+•}	338 (18) [M-B(OH)] ^{+•} , 245 (56) [M-C ₆ H ₆ BO ₂] ⁺ , 206 (9) [M-C ₁₅ H ₁₂ BNO ₂] ⁺ , 130 (3) [M-C ₁₄ H ₁₁ BNO ₂] ⁺ , 117 (20) [M-C ₁₅ H ₁₂ BNO ₂] ^{+•} , 90 (7) [M-C ₁₆ H ₁₃ BN ₂ O ₂] ^{+•}

[*]Asignaciones; n.o = no observado

^{+•} Cati3n radical

Con el objetivo de detectar los iones moleculares de las mol3culas objetivo, posteriormente se procedi3 a realizar la fragmentaci3n empleando t3cnicas m3s blandas: CI y FAB, espectros 16-21 y Tablas 11 y 12. Al respecto resalto una vez m3s la ausencia de los iones moleculares, sin embargo nuevamente hubo consistencia en cuanto a los iones formados.

TABLA 11. - Datos de EMCI para los compuestos I-III

DIMs	M ⁺ m/z (ar %)	Pico base m/z (ar %) [*]	Otros fragmentos m/z (ar %)[*]
I	366.15 (n.o)	117 (100) [M-C ₁₅ H ₁₂ BNO ₂] ⁺	322 (9)[M-BO ₂ H] ⁺ , 245 (3)[M-C ₆ H ₆ BO ₂] ⁺ , 206 (17)[M-C ₈ H ₇ BNO ₂] ⁺ , 207 (41)[M-C ₈ H ₆ BNO ₂] ⁺ , 130 (19)[M-C ₁₄ H ₁₁ BNO ₂] ⁺ , 90 (25)[M-C ₁₆ H ₁₃ BN ₂ O ₂] ⁺
II	366.15 (n.o)	117 (100) [M-C ₁₅ H ₁₂ BNO ₂] ⁺	322 (38) [M-BO ₂ H] ⁺ , 245 (32) [M-C ₆ H ₆ BO ₂] ⁺ , 206 (50) [M-C ₈ H ₇ BNO ₂] ⁺ , 130 (49) [M-C ₁₄ H ₁₁ BNO ₂] ⁺ , 90 (52) [M-C ₁₆ H ₁₃ BN ₂ O ₂] ⁺
III	366.15 (n.o)	117 (100) [M-C ₁₅ H ₁₂ BNO ₂] ⁺	322 (83) [M-BO ₂ H] ⁺ , 245 (57) [M-C ₆ H ₆ BO ₂] ⁺ , 206 (29) [M-C ₈ H ₇ BNO ₂] ⁺ , 130 (20) [M-C ₁₄ H ₁₁ BNO ₂] ⁺ , 90 (46) [M-C ₁₆ H ₁₃ BN ₂ O ₂] ⁺

[*]Asignaciones; n.o = no observado

TABLA 12. - Datos de EMFAB para los compuestos I-III

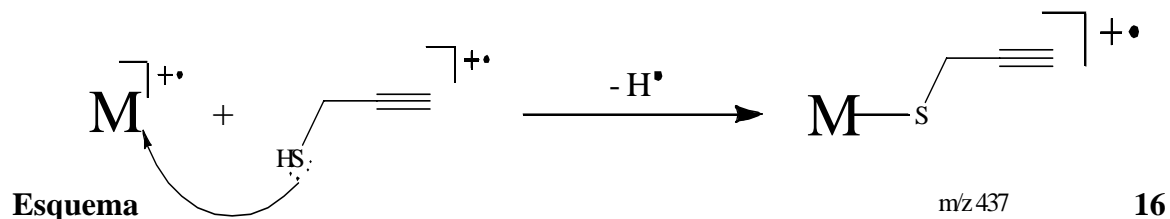
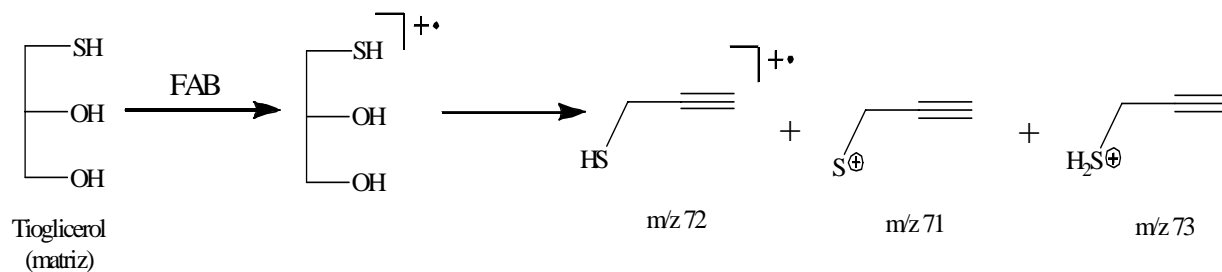
DIMs	M ⁺ m/z (ar %)	Pico base m/z (ar %) [*]	Otros fragmentos m/z (ar %)[*]
I	366.15 (n.o)	322 (100) [M-BO ₂ H] ⁺	246 (46)[M-C ₆ H ₅ BO ₂] ⁺ , 245 (15) [M-C ₆ H ₆ BO ₂] ⁺ , 206 (34)[M-C ₈ H ₇ BNO ₂] ⁺ , 130 (27)[M-C ₁₄ H ₁₁ BNO ₂] ⁺ , 117 (17)[M-C ₁₅ H ₁₂ BNO ₂] ⁺
II	366.15 (n.o)	322 (100) [M-BO ₂ H] ⁺	321 (53) [M-BO ₂ H ₂] ⁺ , 245 (56) [M-C ₆ H ₆ BO ₂] ⁺ , 206 (45) [M-C ₈ H ₇ BNO ₂] ⁺ , 130 (25) [M-C ₁₄ H ₁₁ BNO ₂] ⁺ , 117 (8) [M-C ₁₅ H ₁₂ BNO ₂] ⁺ , 90 (16) [M-C ₁₆ H ₁₃ BN ₂ O ₂] ⁺

III	366.15 (n.o)	322 (100) [M-BO ₂ H] ^{+•}	337 (13) [M-BOH ₂] ⁺ , 245 (85) [M-C ₆ H ₆ BO ₂] ⁺ , 206 (25) [M-C ₈ H ₇ BNO ₂] ⁺ , 130 (26) [M-C ₁₄ H ₁₁ BNO ₂] ⁺ , 117 (10) [M-C ₁₅ H ₁₂ BNO ₂] ^{+•}
------------	--------------	--	---

[*]Asignaciones; n.o = no observado

Como consecuencia de la forma homologa de fragmentación entre los tres métodos de ionización utilizados, fue factible proponer un patrón de fragmentación general, el cual se presenta en el Esquema 17. Es importante resaltar que tanto las asignaciones (pérdidas a partir del ion molecular) como las estructuras propuestas, para los iones comunes **b-f**, éstas fueron establecidas y confirmadas recurriendo a una serie de experimentos de alta resolución para cada uno de ellos, datos que se muestran resumidamente en las Figuras 2-6.

Sobre todo, es importante resaltar que en los espectros de masas adquiridos empleando el método de ionización FAB, para cada uno de los regioisómeros, se hace evidente la presencia de un pico m/z 437; este fragmento común a las tres moléculas de estudio se propone como un cuasi-ión formado entre el compuesto esperado y uno de los fragmentos de la matriz empleada (tioglicerol) Esquema 16.



La propuesta anterior, para las tres moléculas estudiadas (Espectros 19-21), fue validado mediante un experimento de alta resolución; los datos experimentales correspondientes se ejemplifican en la figura 1.

[Elemental Composition]		Date : 29-Jun-2010 11:24		Page:				
Data : Dr-Rene-Miranda032								
Sample: Dim-Orto								
Note : Luis-Velasco								
Inlet : Direct		Ion Mode : FAB+						
RT : 4.36 min		Scan#: (11,24)						
Elements : C 40/0, H 49/0, O 6/1, N 4/1, S 2/1, B 2/1								
Mass Tolerance : 1000ppm, 3mmu if m/z > 3								
Unsaturation (U.S.) : 15.0 - 20.0								
Observed m/z	Int%							
437.1501	4.1							
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	S	B
437.1495	+1.3	18.5	26	22	2	2	1	1

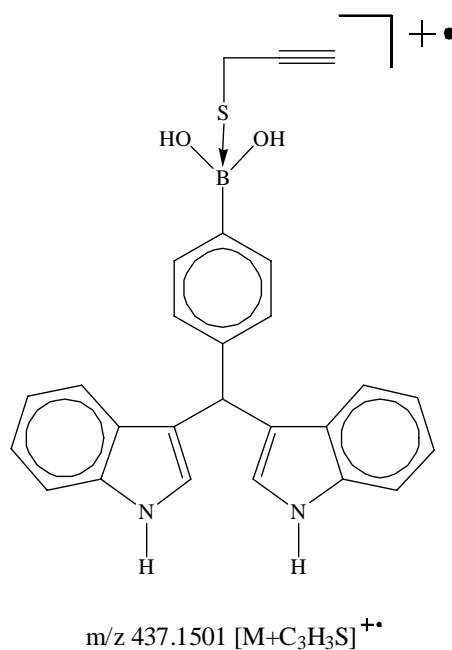
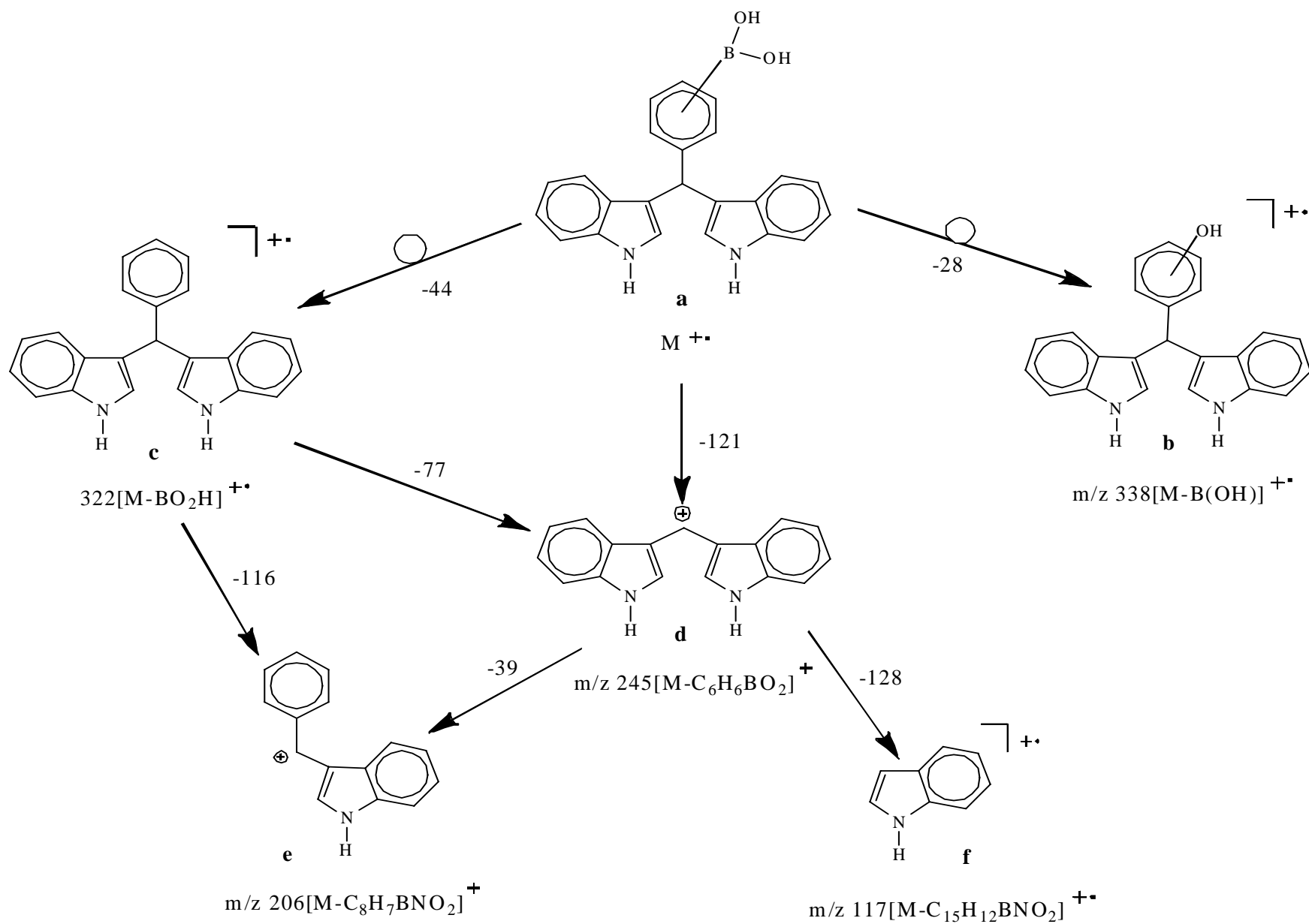


Figura 1

Con toda la información vertida anteriormente pero particularmente con la validación parcial del patrón general de fragmentación y sobre todo con la determinación de la composición elemental de los fragmentos comunes **b-f** y por ende de la validación de las estructuras sugeridas fue factible contribuir a la corroboración inequívoca de la estructura de las tres moléculas objetivo.



Esquema 17.- Patrón de fragmentación propuesto para las moléculas I-III

A continuación se presenta los resultados referentes al estudio de Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS) realizado sobre algunos fragmentos representativos de las moléculas objetivo:

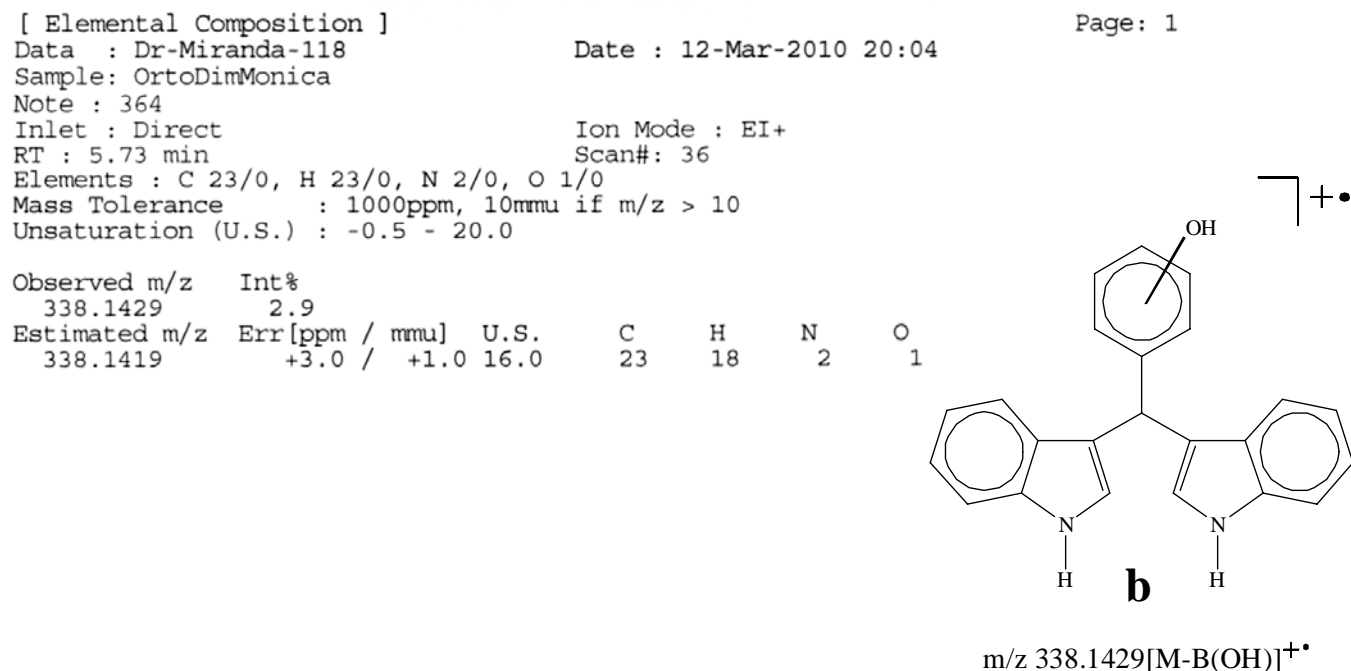


Figura 2

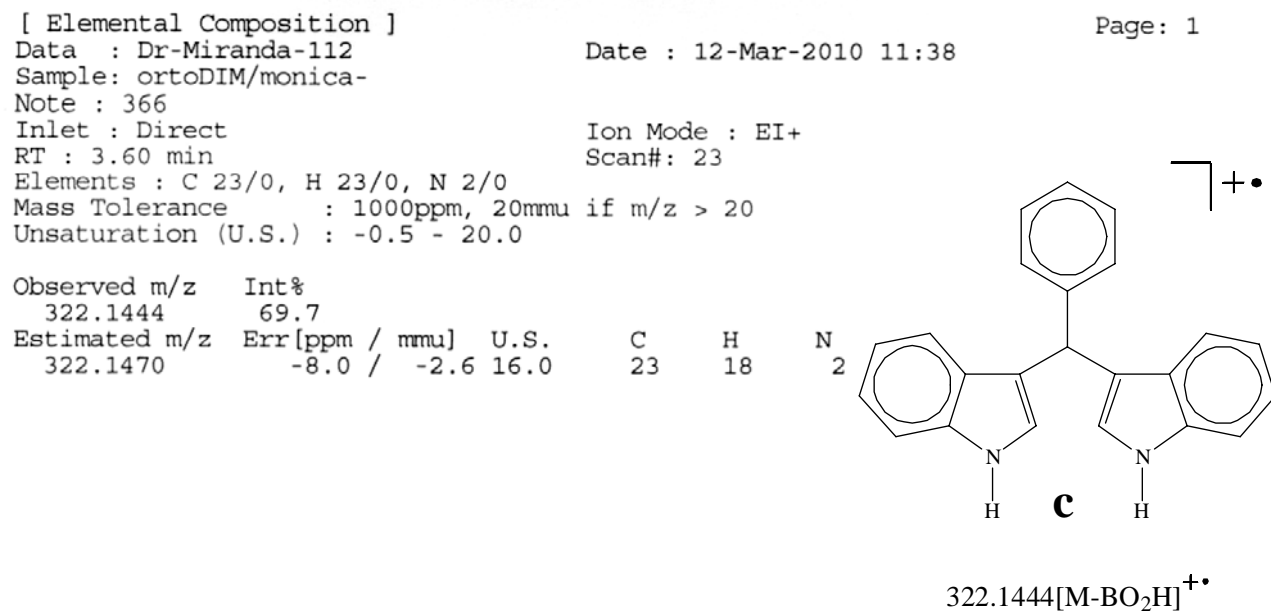


Figura 3

[Elemental Composition]

Data : Dr-Miranda-112

Sample: ortoDIM/monica-

Note : 366

Inlet : Direct

RT : 4.42 min

Elements : C 17/0, H 23/0, N 2/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 20mmu if m/z > 20

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 20.0

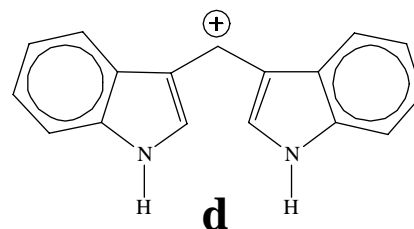
Date : 12-Mar-2010 11:38

Page: 1

Ion Mode : EI+

Scan#: 28

Observed m/z	Int%	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N
245.1088	9.8			17	13	2
Estimated m/z						
245.1079		+3.8 / +0.9	12.5			



m/z 245.1088[M-C₆H₆BO₂]⁺

Figura 4

[Elemental Composition]

Data : Dr-Miranda-112

Sample: ortoDIM/monica-

Note : 366

Inlet : Direct

RT : 3.44 min

Elements : C 15/0, H 23/0, N 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 50mmu if m/z > 50

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 20.0

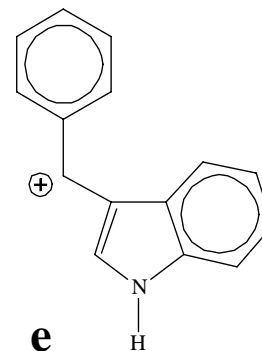
Date : 12-Mar-2010 11:38

Page: 1

Ion Mode : EI+

Scan#: 22

Observed m/z	Int%	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N
206.0967	24.5			15	12	1
Estimated m/z						
206.0970		-1.4 / -0.3	10.5			



m/z 206.0967[M-C₈H₇BNO₂]⁺

Figura 5

[Elemental Composition]

Data : Dr-Miranda-120

Sample: OrtoDimMonica

Note : 364

Inlet : Direct

RT : 3.45 min

Elements : C 23/0, H 23/0, N 2/0, O 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 6mmu if m/z > 6

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 20.0

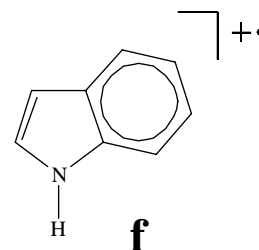
Date : 12-Mar-2010 20:29

Page: 1

Ion Mode : EI+

Scan#: (18,41)

Observed m/z	Int%	Err [ppm / mmu]	U.S.	Composition
117.0631	100.0	+4.9 / +1.3	6.0	C 8 H 7 N



m/z 117.0631[M-C₁₅H₁₂BNO₂]^{+•}

Figura 6

Actividad Citotóxica

La evaluación citotóxica, de las moléculas estudiadas, se realizó a una concentración 50 μ M de cada una de ellas, lo anterior a efecto de contar con un ensayo general y en consecuencia para **clasificarlas simplemente** como activas o inactivas. Los datos de los correspondientes resultados de evaluación en seis líneas celulares se muestran de forma resumida en la Tabla 13.

Con respecto a lo anterior, se consideraron activos aquellos compuestos que inhibieron mas del 50% del crecimiento celular, y en consecuencia aquellos que presentaron un valor menor se les considero como inactivos. En este contexto: la molécula **III** resulto ser inactiva en todas las líneas celulares; **II** presentó inactividad en el caso de dos líneas celulares: K562 y U251; mientras que el compuesto **I** resultó inactivo para cuatro líneas celulares U251, HCT-15, SKLU-1 y en K562.

Complementariamente se hace resaltar que **I** y **III** fueron totalmente inactivos para la línea celular K562.

TABLA 13. – Citotoxicidad de **I-III** en líneas celulares cancerosas.

Muestra	Código	% de inhibición del crecimiento por la línea celular					
		U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
5-fluoracilo	CONTROL	57	52	60	61	50	69
I		36.29	62.79	SA	47.59	60.27	44.11
II		49.79	50.63	19.42	59.31	81.81	63.99
III		7.59	26.85	SA	15.96	48.4	11.09

U251= sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15=colon, MCF-7= mama, SKLU-1= pulmón.

SA: sin actividad (* solubles en etanol)

En términos particulares, al comparar los resultados de % IC de los compuestos **I-III** con el correspondiente control, el 5-fluoracilo, es importante resaltar que se observo para algunas líneas celulares que el % IC es mayor: **I/PC-3; I/MCF-7 y II/MCF-7**.

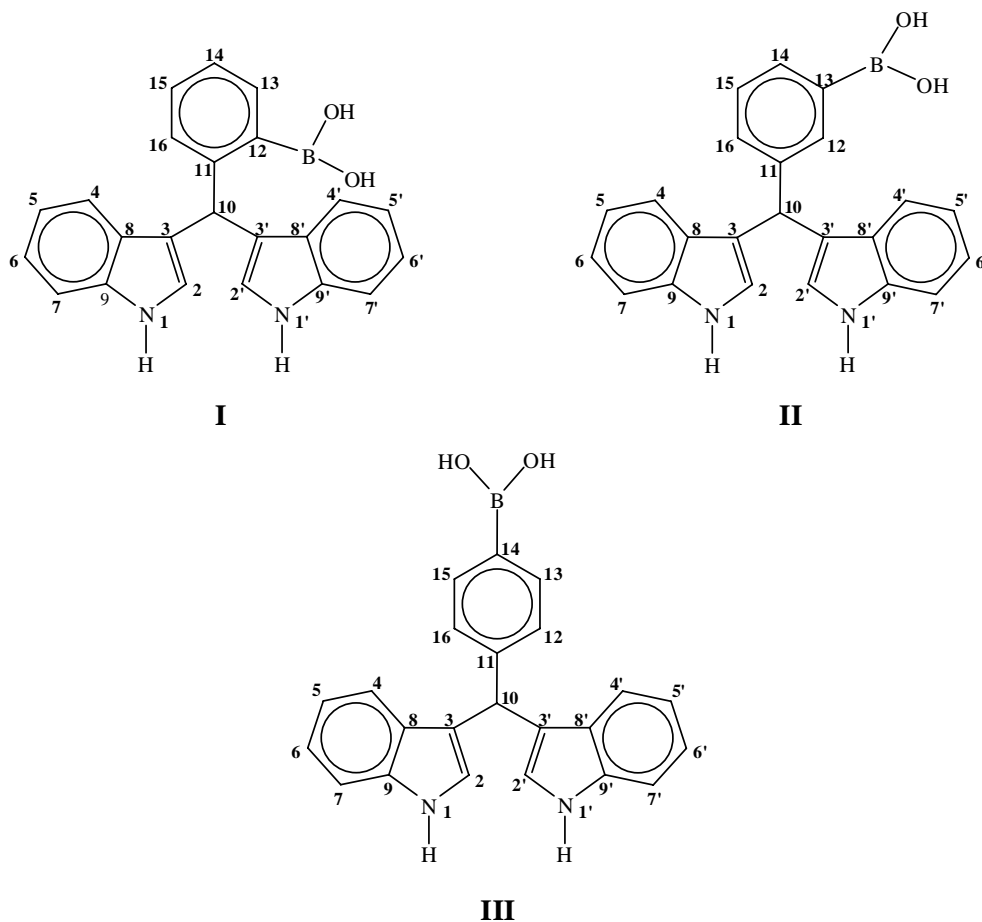
Por otro lado al cotejar los resultados de la tabla anterior entre los compuestos **I**, **II** y **III** se observa que el % IC en **I** fue mayor para las líneas celulares PC-3 y MCF-7; **II** presento una buena actividad en las líneas celulares PC-3, HCT-15 y SKLU-1 y una actividad superior para MCF-7; por ultimo para **III** no existe una actividad relevante para las líneas celulares de estudio. Por último **I** fue el compuesto mas activo para la línea celular PC-3 con un % IC del 62.79% mientras que el producto **II** presentó el mayor % IC tanto para MCF-7 como en lo general con un valor de 81.81%.

Por todo lo anterior puede concluirse en cierta medida que la regioisomería relativa con B-(OH)_2 produce cambios drásticos en la actividad proliferativa, así como en la selectividad de las moléculas objetivo sobre las líneas celulares en estudio.

➤ QUÍMICA COMPUTACIONAL

Geometría Molecular

El modelaje de los diindolilmetanos (**I**: *orto*, **II**: *meta* y **III**: *para*) derivados de los ácidos formilfenilborónicos, se realizó en el programa computacional para PC, Spartan '06. Se efectuó un análisis conformacional de dichas moléculas con mecánica molecular MMFFs implementado en el programa antes mencionado, con el propósito de obtener un conjunto de conformeros.



Un total de 14 conformeros fueron originados para el sistema **I**, 53 para el sistema **II** y 88 para el sistema **III** como se muestra en las Tablas 14, 15 y 16. Para el sistema **I**, el conformero de menor

energía fue el número 001 con un valor de 71.29 kcal/mol, el segundo fue el número 011 con un valor de 74.07 Kcal/mol. Para el sistema **II** el conformero de menor energía fue el número 050 con un valor de 77.26 kcal/mol, el segundo fue el número 040 con un valor de 79.71 kcal/mol y finalmente para el sistema **III** el primer conformero de menor energía fue el número 004 con un valor de 80.821994 kcal/mol, el segundo fue el número 006 con valor de 80.821999 kcal/mol, mientras que el tercero fue el número 011 con valor de 80.86 kcal/mol.

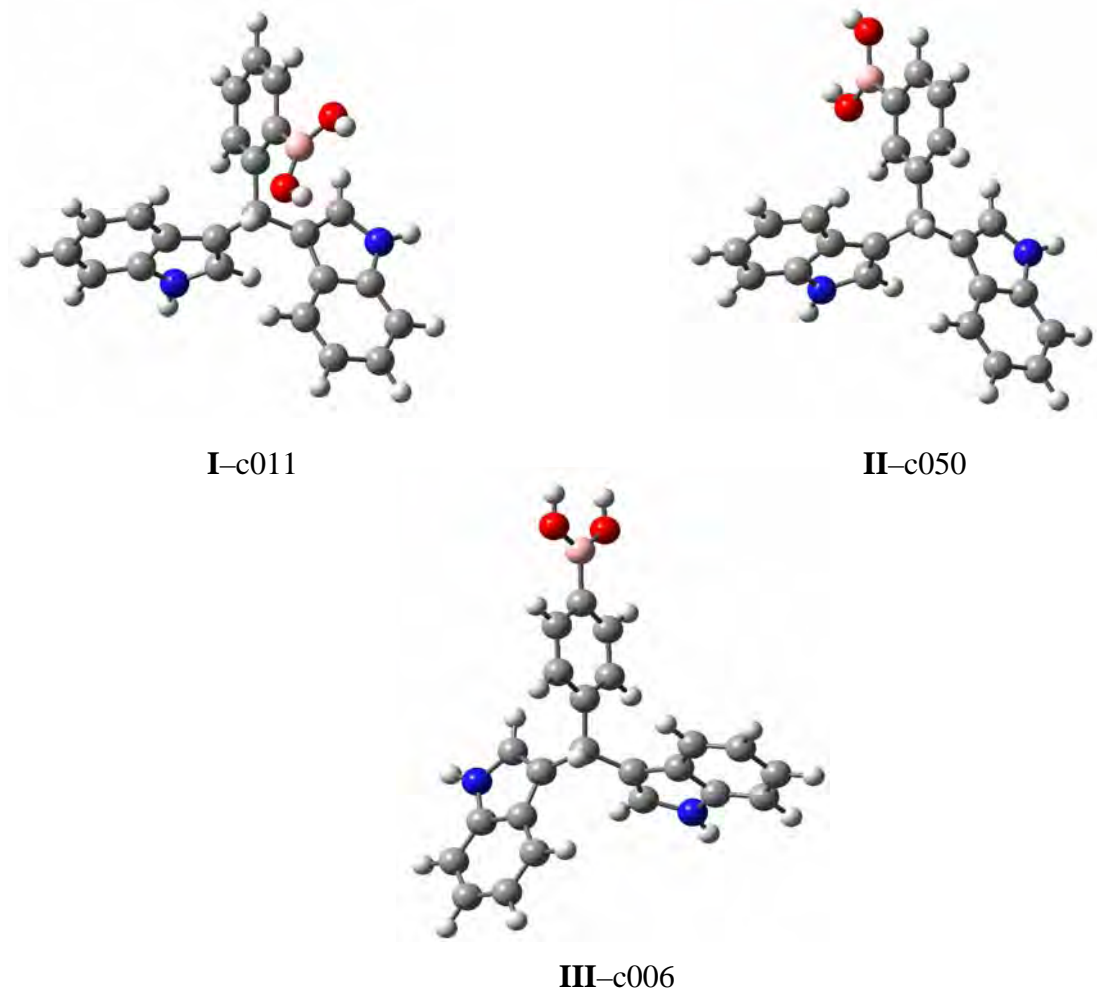
Diferencias en el arreglo estructural se pudieron observar, así para el sistema **I**: el conformero 001 presenta al grupo $-B(OH)_2$ del mismo lado que el hidrógeno del carbono 10. Además los grupos indolilo se encuentran casi paralelos con los grupos $-NH$ alternados, es decir, uno arriba y otro abajo. Mientras que el conformero 011 muestra a los grupos indolilo casi perpendiculares entre sí.

Mientras que en el sistema **II**: el conformero 040 exhibe al grupo $-B(OH)_2$ y a los grupos $-NH$ de los grupos indolilo del mismo lado, con estas últimas partes casi paralelos; para el conformero 050 se percibe que los grupos $-NH$ en los grupos indolilo, se encuentran uno hacia arriba y opuestos al H_{10} al igual que el grupo $-B(OH)_2$.

En el sistema **III**: el conformero 004 expone a los grupos indolilo perpendiculares entre sí, con los grupos $-NH$ opuestos al H_{10} ; el conformero 006 se plantea como la imagen especular del conformero 004 y para finalizar el conformero 011 representa a los grupos indolilo casi perpendiculares entre sí con los grupos $-NH$ del mismo lado, opuestos al H_{10} .

De acuerdo a lo anterior se eligieron de dos a tres conformeros estables de los sistemas **I-III**, los cuales fueron optimizados a nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), específicamente aplicando el funcional B3LYP y el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p), utilizando el programa Gaussian 03 instalado en la supercomputadora Kanbalam-DGSCA.

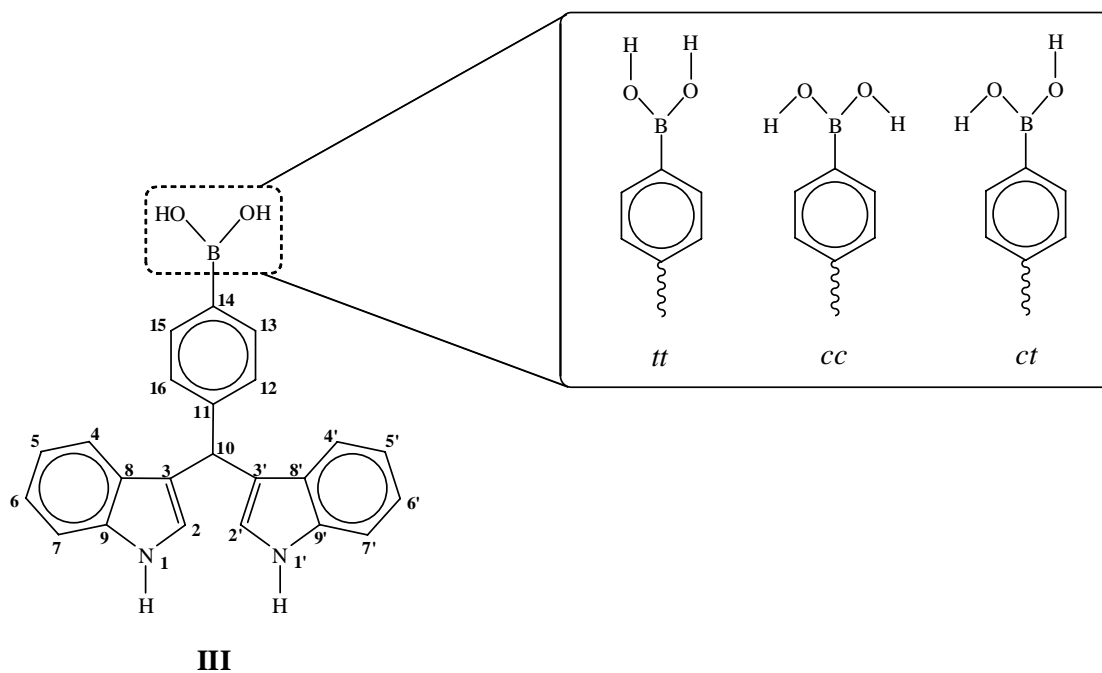
De la anterior optimización de cada sistema, se eligió aquel conformero que presentara el estado de energía más bajo. Así, para el sistema **I** se eligió al conformero 011 cuyo valor de energía fue 736094.4 kcal; para el sistema **II** fue el conformero 050 con valor de energía de 736097.6 kcal y para el sistema **III** se escogió al conformero 006 con el valor de energía de 736098 kcal (Esquema 18).



Esquema 18.- Moléculas optimizadas a nivel de B3LYP/6-311++G(d,p).

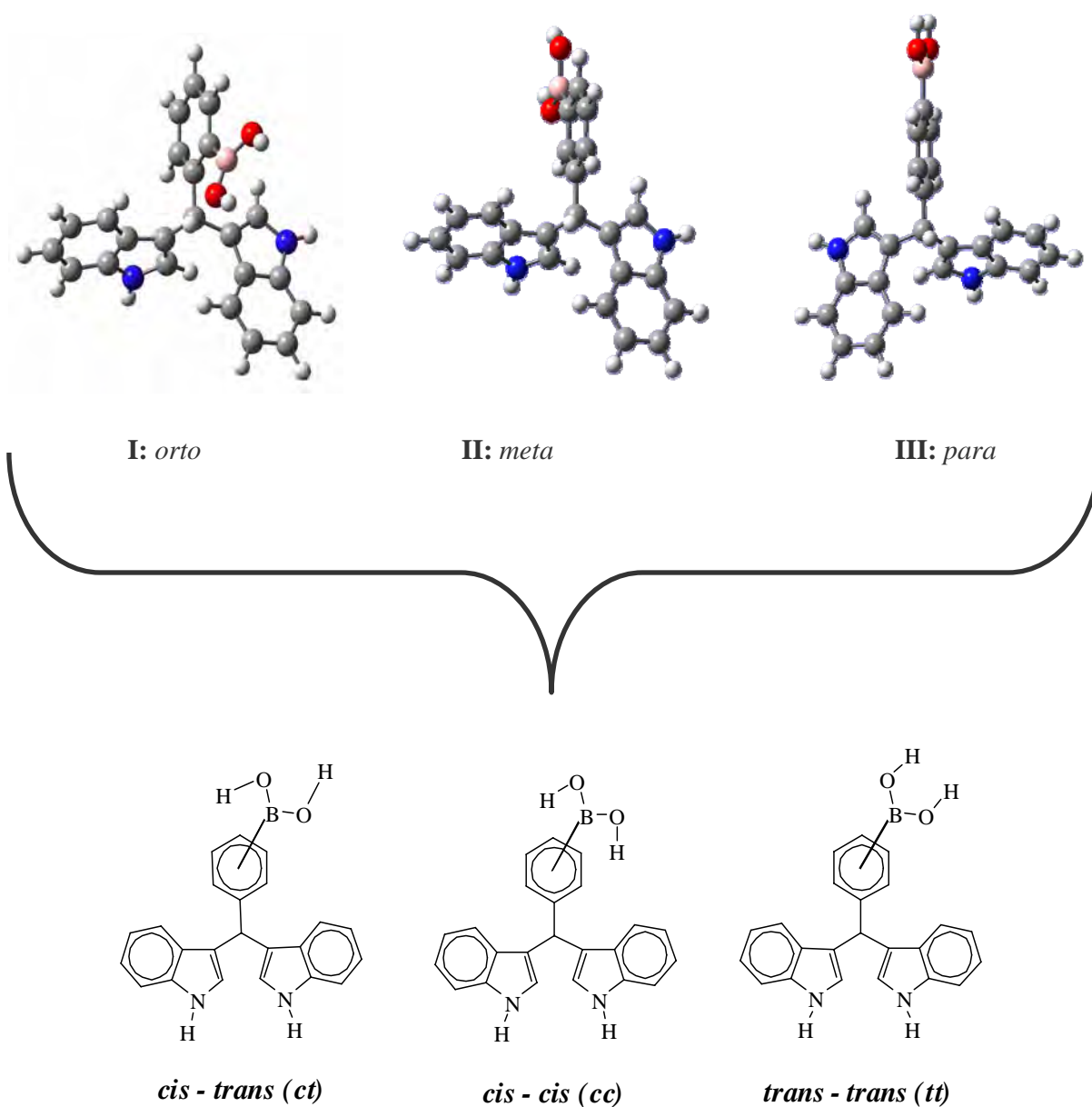
Como parte de la caracterización molecular, también fueron calculadas las frecuencias vibracionales y las cargas netas en el esquema de Análisis de Población Natural (NPA), para el conformero de mayor estabilidad de los sistemas correspondientes.

Además, se encontró que para los tres sistemas existen tres posibles conformeros, dependiendo de la posición de los átomos de hidrógeno enlazados a los átomos de oxígeno en el grupo $-B(OH)_2$, se decir, si ellos están dirigidos en el sentido opuesto (*trans-trans=tt*) o hacia el anillo de benceno (*cis-cis=cc*) o alternados (*cis-trans=ct*), como se muestra en el Esquema 19 para el sistema **III**.



Esquema 19

Como se indica en el Esquema 20 se procedió a cambiar la posición de los átomos de H sobre los oxígenos del grupo $-B(OH)_2$ de tal manera que quedaron como *trans-trans* (*tt*), *cis-cis* (*cc*) y *cis-trans* (*ct*) para obtener su respectiva optimización.



Esquema 20

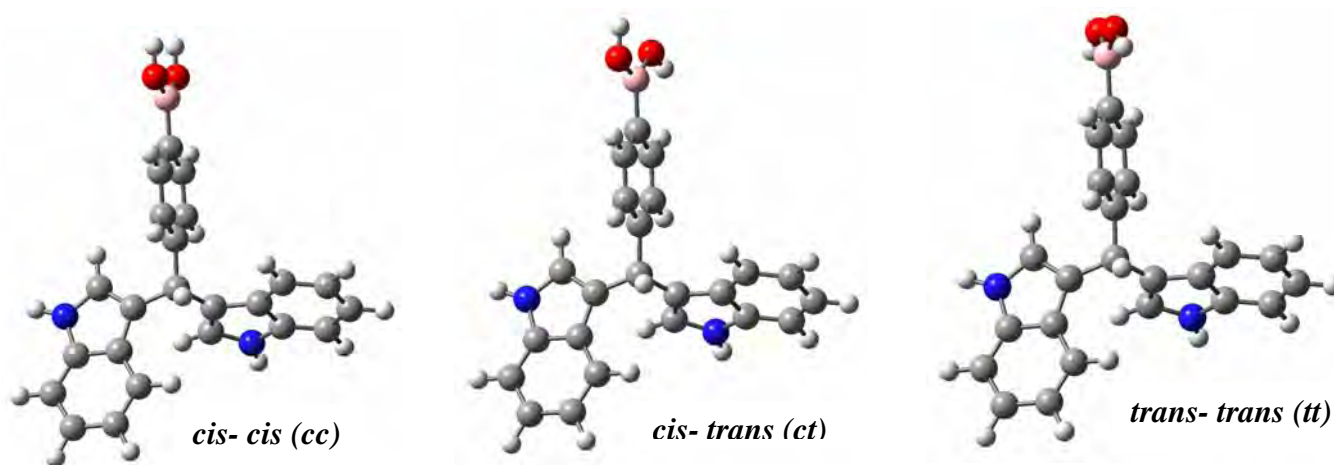
El conformero de mayor estabilidad para cada una de los tres sistemas fue el arreglo *cis-trans* para los átomos de H situados en el átomo de oxígeno. Lo anterior significa que uno de los átomos de H se encuentra en dirección al anillo aromático dentro de cualquiera de los tres sistemas (**I: orto**, **II: meta** y **III: para**), mientras el otro átomo de H se encuentra en el sentido

opuesto; tomando como referencia el enlace C–B. Cabe resaltar que en cualquier caso ambos hidrógenos se encuentran en el plano O–B–O, asimismo los grupos –OH son ubicados en o casi en el mismo plano que el anillo de benceno. Esto se puede verificar al observar las energías relativas de los conformeros, así como la diferencia que hay entre ellos (Tabla 14) y sus representaciones espaciales (Esquema 21).

Tabla 14. Diferencias de energía entre los conformeros de los sistemas **I:** orto, **II:** meta y **III:** para con los átomos de hidrógeno casi en el plano del anillo de benceno.

CONFÓRMEROS	ISÓMEROS					
	I		II		III	
	Energía (kcal)	Diferencia de Energía (kcal)*	Energía (kcal)	Diferencia de Energía (kcal)*	Energía (kcal)	Diferencia de Energía (kcal)*
<i>cis–trans (ct)</i>	736097.3	0	736100	0	736100.5	0
<i>trans–trans (tt)</i>	736096.7	0.61	736097.3	2.73	736097.4	3.10
<i>cis–cis (cc)</i>	736094.4	2.89	736097.6	2.40	736098	2.42

*Energías relativas al conformero más estable: *ct*



Esquema 21

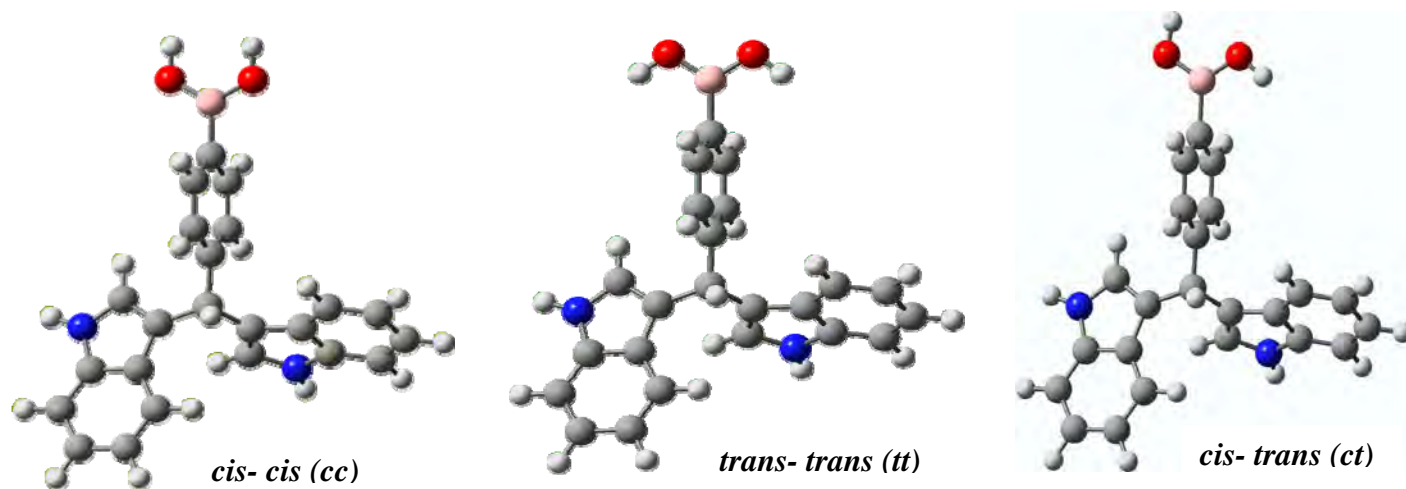
De estos últimos conformeros también fue considerada la posibilidad de obtener algunos conformeros, moviendo los grupos –OH hasta dejarlos completamente perpendiculares al anillo de benceno. Nuevamente los cálculos permitieron establecer que el conformero *cis–trans (ct)*

posee la energía relativa más baja (Tabla 15) y cuyas representaciones espaciales se encuentran en el Esquema 22.

Tabla 15. Diferencias de energía relativa entre los conforméromos cuando el grupo $-B(OH)_2$ está a aprox. a 90° del anillo de benceno en los sistemas **I: orto**, **II: meta** y **III: para**

CONFÓRMEROS	ISÓMEROS					
	I		II		III	
	Energía (kcal)	Diferencia de Energía (kcal)*	Energía (kcal)	Diferencia de Energía (kcal)*	Energía (kcal)	Diferencia de Energía (kcal)*
<i>cis-trans (ct)</i>	736096.3	0	736097.1	0	736096.9	0
<i>trans-trans (tt)</i>	736094.5	1.79	736095.7	1.46	736095.6	1.26
<i>cis-cis (cc)</i>	736091.7	4.61	736092.1	5.03	736092.2	4.68

*Energías relativas al conforméromo más estable: *ct*



Esquema 22

Para verificar que conforméromo es el más estable se hizo una comparación entre ellos como se puede constatar en la Tabla 16, la cual nos arroja como conclusión que los conforméromos con mayor estabilidad para cualquiera de los sistemas son los *cis-trans* ubicados casi en el plano del anillo de benceno.

Los conformeros *trans-trans* (*tt*), *cis-cis* (*cc*) y *cis-trans* (*ct*) de cada sistema fueron comparados entre sí tomando como referencia el más estable de ellos (*ct*).

Tabla 16. Diferencias de energía relativa entre los sistemas **I**: orto, **II**: *meta* y **III**: *para* cuando el grupo **-B(OH)₂** está en el plano y perpendicular al anillo de benceno.

ISÓMEROS	CONFÓRMEROS					
	<i>cis-trans</i> (<i>ct</i>)		<i>trans-trans</i> (<i>tt</i>)		<i>Cis-cis</i> (<i>cc</i>)	
	Energía (kcal)	Diferencia de Energía (kcal)*	Energía (kcal)	Diferencia de Energía (kcal)*	Energía (kcal)	Diferencia de Energía (kcal)*
I	736097.3	0.97	736093.7	2.10	736094.4	2.69
I (perp)	736096.3		736094.6		736091.7	
II	736100	2.89	736097.3	1.62	736097.6	5.52
II (perp)	736097.1		736095.7		736092.1	
III	736100.5	3.59	736097.4	1.75	736098	5.85
III (perp)	736096.9		736095.6		736092.2	

De acuerdo a los resultados teóricos, la geometría *cis-trans* es la más estable en cualquiera de los sistemas, por lo que se presume que los sistemas **I-III** pueden presentar en equilibrio este conformero. En el cual ambos hidrógenos están en el plano O-B-O debido a que probablemente el par libre del oxígeno tenga una interacción de resonancia con el orbital p del boro lo cual obliga a los hidrógenos a estar en este plano.

En cuanto a la torsión del grupo **-B(OH)₂**, los cálculos demuestran la preferencia a estar en el plano o casi en el plano del anillo bencénico, según Glaser⁵¹ debido a un momento π en enlace C-B.

Parámetros Geométricos

Cabe mencionar que hasta el momento no se ha podido obtener el respectivo cristal para los sistemas **I-III** por lo que se recurrió a las metodologías de la Química Computacional, logrando de esta manera a la caracterización molecular teórica.

Los parámetros geométricos para los tres sistemas y sus respectivos confórmeros fueron determinados con el ya mencionado nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), utilizando el funcional B3LYP y el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p).

En las Tablas 17–19 se muestran los resultados determinados con respecto a algunos parámetros geométricos para los tres confórmeros encontrados del sistema **I**.

De acuerdo a la Tabla 17, algunas distancias de enlace obtenidas de los confórmeros *cc* y *tt* no muestran desviación significativas con respecto al confórmero más estable (*ct*), sin embargo en otros casos las similitudes y diferencias se presentaron en los enlaces: **C₁₀-H₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.004 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.001 Å; **C₂-C₃** entre *ct* y *cc* fue de 0.001 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.001 Å; **C'₂-C'₃** entre *ct* y *cc* fue de 0.003 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.001 Å; **C₁₂-B** entre *ct* y *cc* fue de 0.011 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.004 Å; **B-O₁** entre *ct* y *cc* fue de 0.005 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.007 Å; por último **B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 0.013 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.002 Å.

En cuanto a los ángulos de enlace que se muestran en la Tabla 18 para este sistema, se encontró similitudes y desviaciones en todos los ángulos de enlace, que van de 0.01° hasta 5.3°, resaltando las siguientes desviaciones: **C₁₁-C₁₂-B** entre *ct* y *cc* fue de 0.002° y entre *ct* y *tt* fue de 0.9°; **B-C₁₂-C₁₃** entre *ct* y *cc* fue de 0.2° y entre *ct* y *tt* fue de 1.0°; **C₁₂-B-O₁** entre *ct* y *cc* fue de 3.0° y entre *ct* y *tt* fue de 0.2°; **C₁₂-B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 1.2° y entre *ct* y *tt* fue de 5.0°; **B-O₁-H_(O1)** entre *ct* y *cc* fue de 1.5° y entre *ct* y *tt* fue de 4.0°; **B-O₂-H_(O2)** entre *ct* y *cc* fue de 0.7° y entre *ct* y *tt* fue de 2.1° y por último **O₁-B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 1.8° y entre *ct* y *tt* fue de 5.3°.

Mientras para los ángulos diedros en este sistema mostrados en la Tabla 19, se observan desviaciones en todos los ángulos que van de 0.005° a 16° destacando los siguientes: **N₁-C₂-C₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.3° y entre *ct* y *tt* fue de 0.3°; **C₂-C₃-C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 0.4° y entre *ct* y *tt* fue de 0.03°; **C₃-C₁₀-C₁₁-C₁₂** entre *ct* y *cc* fue de 3.1° y entre *ct* y *tt* fue de 4.4°; **N'₁-C'₂-C'₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 1.2° y entre *ct* y *tt* fue de 0.2°; **C'₂-C'₃-C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 3.2° y entre *ct* y *tt* fue de 0.6°; **C'₃-C₁₀-C₁₁-C₁₂** entre *ct* y *cc* fue de 3.3° y entre *ct* y *tt* fue de 4.4°; **C₁₆-C₁₁-C₁₂-B** entre *ct* y *cc* fue de 0.6° y entre *ct* y *tt* fue de 0.1°; **C₁₃-C₁₂-B-O₁** entre *ct* y *cc* fue de 2.1° y entre *ct* y *tt* fue de 16° y finalmente **C₁₁-C₁₂-B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 2.3° y entre *ct* y *tt* fue de 15.1°.

Tabla 17. Algunas distancias de enlace para los tres conformeros del sistema **I**: orto, determinadas con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) en Å.

Distancia de enlace	Conformeros		
	I-ct	I-cc	I-tt
N ₁ -H ₁	1.005	1.005	1.005
C ₂ -H ₂	1.078	1.078	1.078
C ₁₀ -H ₁₀	1.093	1.097	1.092
O ₁ -H _(O1)	0.964	0.964	0.961
O ₂ -H _(O2)	0.960	0.960	0.961
N ₁ -C ₂	1.384	1.383	1.384
C ₂ -C ₃	1.369	1.370	1.368
C ₃ -C ₁₀	1.513	1.513	1.513
N' ₁ -C' ₂	1.384	1.381	1.384
C' ₂ -C' ₃	1.371	1.374	1.370
C' ₃ -C ₁₀	1.515	1.517	1.515
C ₁₀ -C ₁₁	1.536	1.538	1.538
C ₁₂ -B	1.573	1.584	1.569
B-O ₁	1.367	1.372	1.374
B-O ₂	1.375	1.362	1.377

Tabla 18. Algunos ángulos de enlace para los conformeros respectivos al sistema **I**: orto, determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p), en grados (°).

Ángulo de enlace	Conformeros		
	I-ct	I-cc	I-tt
N ₁ -C ₂ -C ₃	110,0	110,0	110,1
C ₈ -C ₃ -C ₁₀	125,8	125,9	125,8
C ₂ -C ₃ -C ₁₀	127,8	127,6	127,8
C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	113,4	113,4	113,7
N' ₁ -C' ₂ -C' ₃	110,0	110,0	110,1
C' ₈ -C' ₃ -C ₁₀	125,9	126,2	126,0
C' ₂ -C' ₃ -C ₁₀	127,9	127,5	127,7
C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	111,1	111,3	111,0
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	120,9	121,0	121,4
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₆	119,8	119,6	119,4
C ₁₁ -C ₁₂ -B	124,9	124,9	125,8
B-C ₁₂ -C ₁₃	116,9	117,1	116,0
C ₁₂ -B-O ₁	121,3	124,3	121,1
C ₁₂ -B-O ₂	121,9	120,7	116,9
B-O ₁ -H _(O1)	112,1	113,6	116,1
B-O ₂ -H _(O2)	113,7	113,0	115,8
O ₁ -B-O ₂	116,7	114,9	122,0

Tabla 19. Algunos ángulos diedros para los tres conformeros del sistema **I**: orto, determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p), en grados (°).

Ángulo diedro	Conformeros		
	I-ct	I-cc	I-tt
N ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₁₀	179,5	179,8	179,2
C ₂ -C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	110,3	109,9	110,3
C ₈ -C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	-70,9	-70,8	-71,2
C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	150,2	147,1	154,5
N' ₁ -C' ₂ -C' ₃ -C ₁₀	180,0	-178,7	179,7
C' ₂ -C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	-20,3	-17,1	-19,7
C' ₈ -C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	159,4	164,0	159,7
C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	-81,9	-85,2	-77,5
C ₁₆ -C ₁₁ -C ₁₂ -B	179,8	-179,2	179,6
C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂ -B	-179,3	178,4	-179,2
C ₁₃ -C ₁₂ -B-O ₁	136,6	134,4	152,6
C ₁₁ -C ₁₂ -B-O ₂	139,9	137,5	155,1

En las Tablas 20–22 se presentan los resultados determinados con respecto a algunos parámetros geométricos para los tres conformeros del sistema **II**.

Como se observa en la Tabla 20, algunas distancias de enlace obtenidas no revelan desviaciones significativas con respecto al conformero más estable *ct*; no obstante, en otros casos las desviaciones fueron análogas como en el caso de los enlaces: **C₁₀-H₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.001 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.001 Å; **C₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.000 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.000 Å; **C'₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.000 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.000 Å; **C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 0.001 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.001 Å; **C₁₃-B** entre *ct* y *cc* fue de 0.010 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.006 Å; **B-O₁** entre *ct* y *cc* fue de 0.000 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.007 Å; por último **B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 0.007 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.001 Å.

Con respecto a algunos ángulos de enlace, estos se presentan en la Tabla 21 para el sistema **II**, se observaron pequeñas desviaciones en todos los ángulos que van de 0.002° hasta 9.1°, resaltando las siguientes desviaciones: **C₈-C₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.03° y entre *ct* y *tt* fue de 0.01°; **C₃-C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 0.2° y entre *ct* y *tt* fue de 0.2°; **C'₈-C'₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.03° y entre *ct* y *tt* fue de 0.1°; **C'₃-C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 0.1° y entre *ct* y *tt* fue de 0.02°; **C₁₀-C₁₁-C₁₆** entre *ct* y *cc* fue de 0.1° y entre *ct* y *tt* fue de 0.1°; **B-C₁₃-C₁₄** entre *ct* y *cc* fue de 1.0° y entre *ct* y *tt* fue de 1.4°; **C₁₃-B-O₁** entre *ct* y *cc* fue de 3.5° y entre *ct* y *tt* fue de 0.5°; **C₁₃-B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 1.4° y entre *ct* y *tt* fue de 5.7°; **B-O₁-H_(O1)** entre *ct* y *cc* fue de 1.1° y entre *ct* y *tt* fue de 4.1°; **B-O₂-H_(O2)** entre *ct* y *cc* fue de 1.1° y entre *ct* y *tt* fue de 1.7° y por último **O₁-B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 2.1° y entre *ct* y *tt* fue de 9.1°.

Por otro lado, la comparación entre algunos ángulos diedros en este mismo sistema, expuestos en la Tabla 22 se observan semejanzas en los ángulos que van de 0.03° a 14.7° destacando los siguientes: **N₁-C₂-C₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.1° y entre *ct* y *tt* fue de 0.2°; **C₂-C₃-C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 1.0° y entre *ct* y *tt* fue de 1.3°; **C₃-C₁₀-C₁₁-C₁₂** entre *ct* y *cc* fue de 6.4° y entre *ct* y *tt* fue de 2.4°; **N'₁-C'₂-C'₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.1° y entre *ct* y *tt* fue de 0.2°; **C'₂-C'₃-C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 1.9° y entre *ct* y *tt* fue de 1.1°; y ligeras variaciones en los ángulos diedros: **C'₃-C₁₀-C₁₁-C₁₂** entre *ct* y *cc* fue de 6.4° y entre *ct* y *tt* fue de 2.5°; **C₁₁-C₁₂-C₁₃-B** entre *ct* y *cc* fue de 0.08° y entre *ct* y *tt* fue de 0.07°; **C₁₂-C₁₃-B-O₁** entre *ct* y *cc* fue de 14.3° y entre *ct* y *tt* fue de 10.6° y finalmente **C₁₄-C₁₃-B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 14.7° y entre *ct* y *tt* fue de 10.7°.

Tabla 20. Algunas distancias de enlace para los tres conformeros del sistema **II: meta**, determinadas con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p), en Å.

Distancia de enlace	Conformeros		
	II-ct	II-cc	II-tt
N ₁ -H ₁	1.005	1.005	1.005
C ₂ -H ₂	1.078	1.078	1.078
C ₁₀ -H ₁₀	1.098	1.099	1.099
O ₁ -H _(O1)	0.963	0.960	0.961
O ₂ -H _(O2)	0.960	0.960	0.961
N ₁ -C ₂	1.382	1.382	1.383
C ₂ -C ₃	1.369	1.370	1.369
C ₃ -C ₁₀	1.513	1.513	1.513
N' ₁ -C' ₂	1.383	1.383	1.383
C' ₂ -C' ₃	1.370	1.370	1.370
C' ₃ -C ₁₀	1.515	1.515	1.515
C ₁₀ -C ₁₁	1.531	1.532	1.532
C ₁₃ -B	1.565	1.575	1.559
B-O ₁	1.368	1.368	1.375
B-O ₂	1.375	1.368	1.376

Tabla 21. Algunos ángulos de enlace para los tres conformeros del sistema **II: meta**, determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p), en grados (°).

Ángulo de enlace	Conformeros		
	II-ct	II-cc	II-tt
N ₁ -C ₂ -C ₃	110,0	110,0	110,0
C ₈ -C ₃ -C ₁₀	126,0	126,0	126,0
C ₂ -C ₃ -C ₁₀	127,6	127,6	127,6
C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	112,9	113,1	113,1
N' ₁ -C' ₂ -C' ₃	110,0	110,0	110,0
C' ₈ -C' ₃ -C ₁₀	125,9	126,0	126,1
C' ₂ -C' ₃ -C ₁₀	127,7	127,7	127,6
C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	111,6	111,5	111,6
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	121,8	122,0	121,9
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₆	119,8	119,7	119,6
C ₁₂ -C ₁₃ -B	119,9	121,0	120,8
B-C ₁₃ -C ₁₄	122,2	121,4	120,9
C ₁₃ -B-O ₁	119,0	122,5	118,5
C ₁₃ -B-O ₂	124,1	122,6	118,4
B-O ₁ -H _(O1)	112,1	113,3	116,2
B-O ₂ -H _(O2)	114,4	113,4	116,1
O ₁ -B-O ₂	116,9	114,9	126,1

Tabla 22. Algunos ángulos diedros para los tres conformeros del sistema **II: meta**, determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p), en grados (°).

Ángulo diedro	Conformeros		
	II-ct	II-cc	II-tt
N ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₁₀	179,9	179,8	179,7
C ₂ -C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	111,0	112,0	112,2
C ₈ -C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	-69,4	-68,7	-68,4
C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	-40,5	-34,2	-38,1
N' ₁ -C' ₂ -C' ₃ -C ₁₀	179,4	179,3	179,2
C' ₂ -C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	-17,0	-15,2	-15,9
C' ₈ -C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	161,9	163,5	162,7
C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	87,8	94,2	90,3
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -B	-179,7	-179,8	-179,8
C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃ -B	179,6	180,0	179,6
C ₁₂ -C ₁₃ -B-O ₁	167,2	152,4	177,9
C ₁₄ -C ₁₃ -B-O ₂	166,9	152,6	177,5

Por último, se analizaron los parámetros geométricos correspondientes al sistema **III**, presentes en las Tablas 23–25.

En la Tabla 23, se encuentran plasmadas algunas distancias de enlace, las cuales no revelan desviaciones importantes con respecto al confórmero más estable *cis-trans*; por ejemplo los enlaces: **C₁₀-H₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.000 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.001 Å; **C₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.000 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.000 Å; **C'₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.000 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.000 Å; **C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 0.000 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.000 Å; **C₁₄-B** entre *ct* y *cc* fue de 0.011 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.006 Å; **B-O₁** entre *ct* y *cc* fue de 0.000 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.008 Å; por último **B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 0.006 Å y entre *ct* y *tt* fue de 0.001 Å.

Con lo que respecta a los ángulos de enlace estos se presentan en la Tabla 24 para el sistema **III**, observándose pequeñas desviaciones en todos los ángulos que van de 0.001° hasta 6.2°, resaltando los siguientes ángulos con sus respectivas desviaciones: **C₈-C₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.05° y entre *ct* y *tt* fue de 0.02°; **C₃-C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 1.7° y entre *ct* y *tt* fue de 0.06°; **C'₈-C'₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.1° y entre *ct* y *tt* fue de 0.01°; **C'₃-C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 1.7° y entre *ct* y *tt* fue de 0.006°; **C₁₀-C₁₁-C₁₆** entre *ct* y *cc* fue de 0.1° y entre *ct* y *tt* fue de 0.01°; **B-C₁₄-C₁₅** entre *ct* y *cc* fue de 1.1° y entre *ct* y *tt* fue de 1.5°; **C₁₄-B-O₁** entre *ct* y *cc* fue de 3.8° y entre *ct* y *tt* fue de 0.4°; **C₁₄-B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 1.8° y entre *ct* y *tt* fue de 5.8°; **B-O₁-H(O₁)** entre *ct* y *cc* fue de 1.1° y entre *ct* y *tt* fue de 4.0°; **B-O₂-H(O₂)** entre *ct* y *cc* fue de 1.3° y entre *ct* y *tt* fue de 1.6° y por último **O₁-B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 2.03° y entre *ct* y *tt* fue de 6.2°.

Para finalizar, se exhiben algunos ángulos diedros de los confórmeros obtenidos del sistema **III**, dichos ángulos están en la Tabla 25, no observándose desviaciones importantes, estos ángulos van de 0.006° a 32.9° destacando los siguientes: **N₁-C₂-C₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 0.1° y entre *ct* y *tt* fue de 0.02°; **C₂-C₃-C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 0.7° y entre *ct* y *tt* fue de 0.3°; **C₃-C₁₀-C₁₁-C₁₂** entre *ct* y *cc* fue de 0.3° y entre *ct* y *tt* fue de 1.8°; **N'₁-C'₂-C'₃-C₁₀** entre *ct* y *cc* fue de 2.0° y entre *ct* y *tt* fue de 0.05°; mientras que otros ángulos diedros sí muestran una pequeña desviación: **C'₂-C'₃-C₁₀-C₁₁** entre *ct* y *cc* fue de 9.7° y entre *ct* y *tt* fue de 0.2°; **C'₃-C₁₀-C₁₁-C₁₂** entre *ct* y *cc* fue de 0.2° y entre *ct* y *tt* fue de 32.9°; **C₁₂-C₁₃-C₁₄-B** entre *ct* y *cc* fue de 0.4° y entre *ct* y *tt* fue de 0.1°; **C₁₃-C₁₄-B-O₁** entre *ct* y *cc* fue de 23.4° y entre *ct* y *tt* fue de 4.5° y finalmente **C₁₅-C₁₄-B-O₂** entre *ct* y *cc* fue de 22.8° y entre *ct* y *tt* fue de 5.3°.

Tabla 23. Algunas distancias de enlace para los tres conformeros del sistema **III**: *para*, determinadas con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p), en Å.

Distancia de enlace	Confórmero		
	III- <i>ct</i>	III- <i>cc</i>	III- <i>tt</i>
N ₁ -H ₁	1.005	1.005	1.005
C ₂ -H ₂	1.078	1.078	1.078
C ₁₀ -H ₁₀	1.099	1.099	1.098
O ₁ -H(O ₁)	0.963	0.960	0.960
O ₂ -H(O ₂)	0.960	0.960	0.960
N ₁ -C ₂	1.383	1.383	1.383
C ₂ -C ₃	1.370	1.370	1.370
C ₃ -C ₁₀	1.515	1.515	1.515
N' ₁ -C' ₂	1.383	1.382	1.383
C' ₂ -C' ₃	1.369	1.370	1.369
C' ₃ -C ₁₀	1.513	1.513	1.513
C ₁₀ -C ₁₁	1.530	1.530	1.530
C ₁₄ -B	1.563	1.574	1.557
B-O ₁	1.368	1.368	1.376
B-O ₂	1.375	1.369	1.376

Tabla 24. Algunos ángulos de enlace para los tres conformeros del sistema **III**: *para*, determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p), en grados (°).

Ángulo de enlace	Confórmero		
	III- <i>ct</i>	III- <i>cc</i>	III- <i>tt</i>
N ₁ -C ₂ -C ₃	110,0	110,0	110,0
C ₈ -C ₃ -C ₁₀	126,0	126,1	126,0
C ₂ -C ₃ -C ₁₀	127,6	127,5	127,6
C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	111,4	113,1	111,4
N' ₁ -C' ₂ -C' ₃	110,0	110,0	110,0
C' ₈ -C' ₃ -C ₁₀	126,1	126,0	126,0
C' ₂ -C' ₃ -C ₁₀	127,5	127,7	127,5
C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	113,1	111,4	113,1
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	119,9	119,8	119,8
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₆	121,8	122,0	121,8
C ₁₃ -C ₁₄ -B	120,2	121,6	121,2
B-C ₁₄ -C ₁₅	122,7	121,6	121,2
C ₁₄ -B-O ₁	118,8	122,6	118,4
C ₁₄ -B-O ₂	124,3	122,5	118,5
B-O ₁ -H(O ₁)	112,2	113,4	116,2
B-O ₂ -H(O ₂)	114,6	113,3	116,2
O ₁ -B-O ₂	116,9	114,8	123,1

Tabla 25. Algunos ángulos diedros para los tres conformeros del sistema **III**: *para*, determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p), en grados (°).

Ángulo diedro	Confórmero		
	III- <i>ct</i>	III- <i>cc</i>	III- <i>tt</i>
N ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₁₀	-179,5	-179,7	-179,5
C ₂ -C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	16,6	17,3	16,8
C ₈ -C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	-162,3	-161,8	-162,1
C ₃ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	86,4	86,2	88,3
N' ₁ -C' ₂ -C' ₃ -C ₁₀	-179,6	-177,6	-179,6
C' ₂ -C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	-113,2	-123,0	-113,0
C' ₈ -C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁	67,6	67,9	67,8
C' ₃ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	-145,4	-145,6	-178,2
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄ -B	-179,5	179,9	-179,7
C ₁₆ -C ₁₅ -C ₁₄ -B	179,4	179,3	179,4
C ₁₃ -C ₁₄ -B-O ₁	174,7	151,2	179,2
C ₁₅ -C ₁₄ -B-O ₂	174,3	151,4	179,6

Debido a que hasta el momento no se cuenta con las estructuras cristalinas de ninguno de los sistemas, los parámetros geométricos fueron comparados con los respectivos datos del ácido fenilborónico⁵⁵ y a algunos de sus derivados^{9,56}, así como de los correspondientes parámetros de algunos DIMs.³²

La distancia típica para un enlace B-O es localizada entre 1.352-1.381^{9, 55, 56} consistente con la relativamente fuerte interacción π entre estos dos átomos. En las tablas 17, 20 y 23 pueden observarse que los respectivos valores de los conformeros *ct*, *cc* y *tt* en los sistemas **I-III** se encuentran dentro de este intervalo. Para el caso del enlace B-C, el intervalo es de 1.562-1.583⁵⁵ esta misma distancia fue calculada con valores de 1.557-1.584 para los diferentes conformeros; lo mostrado tiene un buen acercamiento con lo reportado.

En cuanto al enlace N-C₂ la literatura reporta un intervalo de 1.373-1.382³², mientras que los valores calculados se encuentra entre 1.383-1.384; para el enlace C₂-C₃ el valor de rango determinado en este trabajo es de 1.368-1.374, en tanto lo reportado posee un valor de 1.358-1.370³², todo lo anterior hace notar que los valores estimados son semejantes a los reportados.

Para el resto de las distancias de enlace en los conformeros de los tres sistemas no se observan variaciones significativas, por lo tanto, se indica que, existen diferencias mínimas entre estas especies químicas.

Otro punto de interés en este análisis, es el ángulo de enlace. En las tablas 18, 21 y 24 se reportan e ilustran los valores calculados para los conformeros en los sistemas **I-III**. Puede observarse que los ángulos correspondientes al grupo -B(OH)₂ son los que presentan mayores desviaciones. Tomando como ejemplo al sistema **I**, el ángulo conformado por C₁₂-B-O₂ para **I-ct** experimenta un aumento lo que disminuye el valor del ángulo C₁₂-B-O₁, esto es posible que se deba a la participación de una interacción intramolecular entre los átomos O₁ e H₁₀; en los conformeros **I-cc** y **I-tt** la situación es inversa debido quizás a la presencia de una interacción entre nube electrónica del anillo que posee el heteroátomo en uno de los grupos indolilo con el H_(O1), todo esto en el caso de **I-cc**; en tanto que en **I-tt** la causa posible sería que O₁ busca la colocarse en una posición adecuado de tal manera que interactúe con el H₁₀.

Para los conformeros de los sistemas **II** y **III** la diferencia solo se presenta en el conformero *ct* ya que *cc* y *tt* son simétricos con respecto al enlace C-B.

Retomando al sistema **I** para el ángulo de enlace conformado por B-O₂-H_(O2) en **I-ct** es mayor que el ángulo B-O₁-H_(O1) posiblemente debido a que este último participa en una interacción molecular con el átomo de H₁₀, por lo que mantiene alejado al H_(O1) lo que cierra el ángulo. En cambio en los conformeros **I-cc** y **I-tt** debido a su simetría sus respectivos ángulos poseen su mismo valor. Esto mismo puede aplicarse con los conformeros correspondientes a los sistemas **II** y **III**.

En cuanto al ángulo O₁-B-O₂ del conformero **I-cc** este es más estrecho posiblemente para evitar las interacciones de los H_(O1) y H_(O2) con los del anillo bencénico, lo contrario sucede con el **I-tt** debido a que los hidrógenos se encuentran alejados y este en consecuencia amplía el ángulo; para el **I-ct** el valor es intermedio debido posiblemente a que en este se encuentran combinados los efectos anteriores.

Los ángulos de enlace anteriores tienen valores que se encuentran dentro de los rangos reportados: C-B-O de 117.7-124.5°^{55,56}; B-O-H de 110.8-116.6°⁹ y O-B-O de 114.9-124.4°^{9,55}.

Por último, como parámetro de planaridad de las moléculas fueron calculados y estudiados algunos de sus ángulos diedros los cuales se agrupan dentro de las tablas 21, 24 y 27.

Con respecto a los anillos del indolilo estos son esencialmente planos con ángulos diedros de 70.9 y 63.9° como máximo; el mismo caso sucede con el fragmento del ácido fenilborónico con ángulos diedros de 7.5 y 154.5° como máximos. Estas desviaciones se deben probablemente a que el átomo C₁₀ que es el puente de conexión entre las dos especies de fragmentos posee un carácter sp³ lo que distribuye los indolilos y al fragmento del ácido fenilborónico como parte de un tetraedro, en forma de aspas.

En cuanto a la planaridad del grupo -B(OH)₂ con respecto al anillo bencénico tomaremos como ejemplo ilustrativo nuevamente a los conformeros del sistema **I**.

La estructura de **I-tt** resultó ser la que presenta la menor desviación dentro del mismo sistema, sin embargo esta es relevante posiblemente debido a la cercanía del grupo -B(OH)₂ con el resto de la molécula, por lo tanto, las interacciones estereoelectrónicas son notables; estas desviaciones se presentan en un rango de 27.3° y 24.8° (ángulos diedros C₁₃-C₁₂-B-O₁ y C₁₁-C₁₂-BO₂ respectivamente), el conformero **I-cc** presenta las mayores desviaciones de la planaridad siendo éstas de 45.5° y 42.4° para los ángulos diedros C₁₃-C₁₂-B-O₁ y C₁₁-C₁₂-BO₂; haciendo evidente los efectos estereoelectrónicos más intensos en este conformero, sobre todo aquellos que involucran los átomos de hidrógeno H₁₀, H_(O1), H_(O2) y los respectivos al anillo bencénico.

En cuanto al conformero **I-ct** sus desviaciones se encuentran entre las dos desviaciones, siendo éstas de valores de 45.3 y 40° en los ángulos diedros C₁₃-C₁₂-B-O₁ y C₁₁-C₁₂-BO₂.

Esta misma tendencia se aprecia para los conformeros presentes en los sistemas **II** y **III**.

Cargas

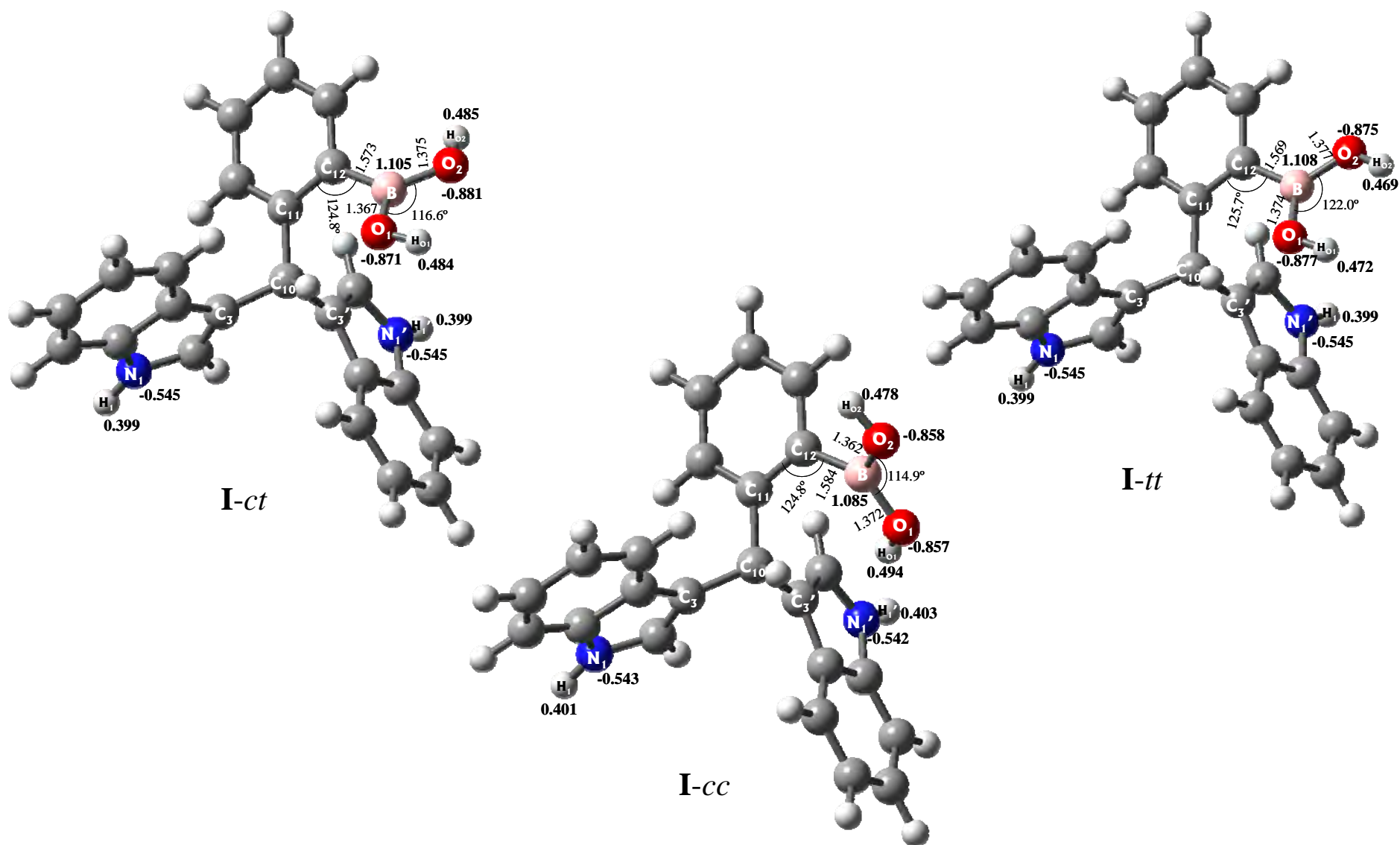
Usando el esquema de Analisis de Población Natural (NPA) se obtuvieron los datos de cargas atómicas para los sistemas estudiados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). De acuerdo a los datos reportados en la Tabla 26 se señala una cantidad importante de carga neta electrónica sobre los átomos N₁ y N₁' la cual tiene un valor para el sistema **I** de -0.542 e⁻ a -0.545 e⁻; para el **II** de -0.542 e⁻ a -0.544 e⁻ y para **III** de -0.543 e⁻ a -0.545 e⁻. También se observa una mayor cantidad sobre los átomos de O₁ y O₂ considerando que para los tres sistemas el átomo de oxígeno, O₂ en el conformero *cis-trans* posee la mayor carga neta electrónica con valores para **I-ct** de -0.881 e⁻, para **II-ct** de -0.880 e⁻ y para **III-ct** de -0.880 e⁻.

Mientras que para el átomo de boro se presentan valores extremadamente positivos, la mayor deficiencia de carga electrónica se presenta en el conformero con geometría *tt* en cualquiera de los tres sistemas: **I-tt** de 1.108 e⁻; **II-tt** de 1.1 e⁻ y **III-tt** de 1.091 e⁻.

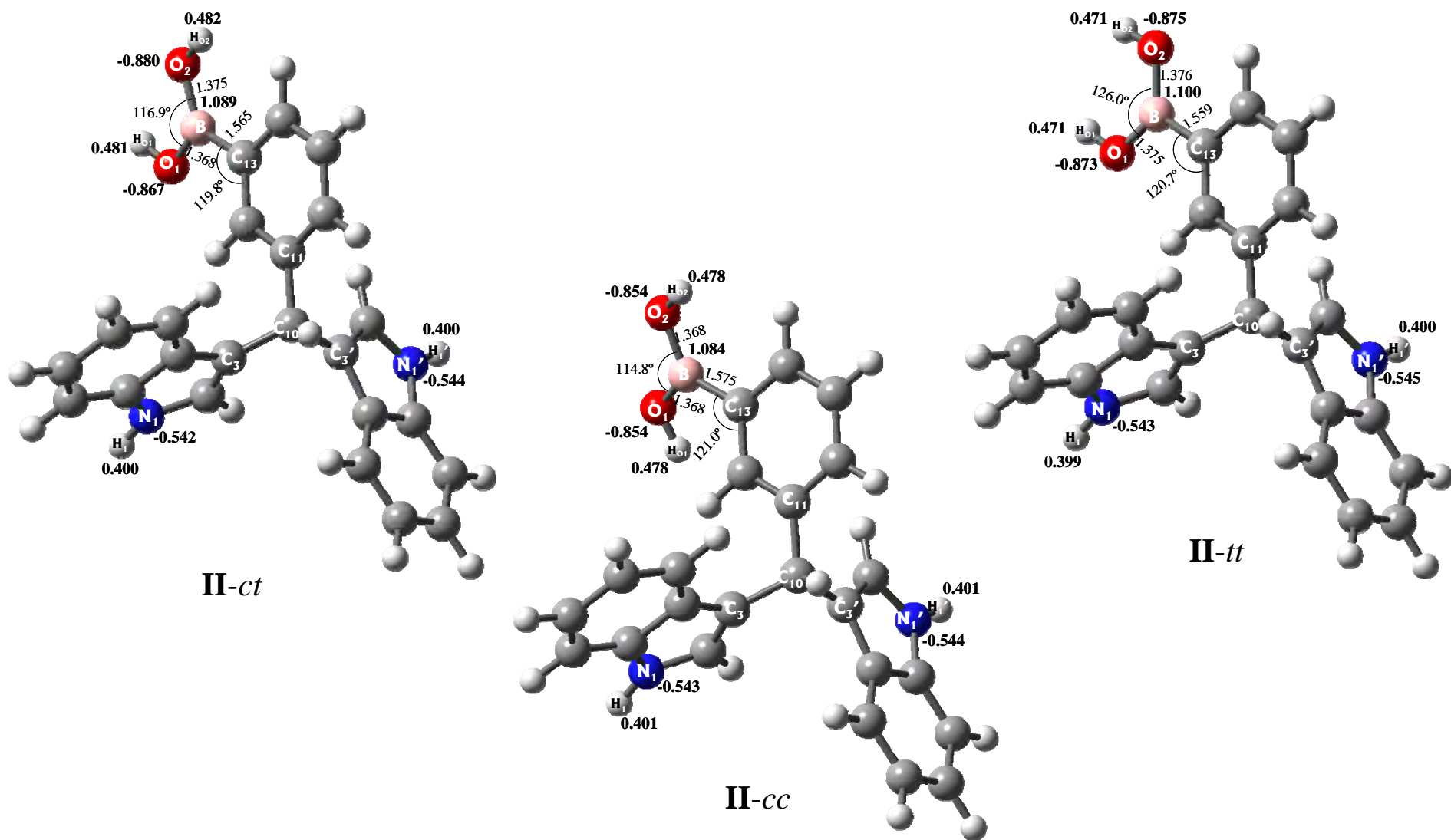
A continuación se muestra los esquemas (Esquemas 23-25) en los cuales se representan algunos parámetros geométricos como distancias y ángulos de enlaces y cargas netas (negritas), estas últimas fueron calculadas en el esquema de análisis de población natural (NPA).

Tabla 26.- Cargas para algunos átomos de los tres conformeros en los sistemas **I**, **II** y **III**, determinadas con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) utilizando el esquema de NPA, en electrones (e^-).

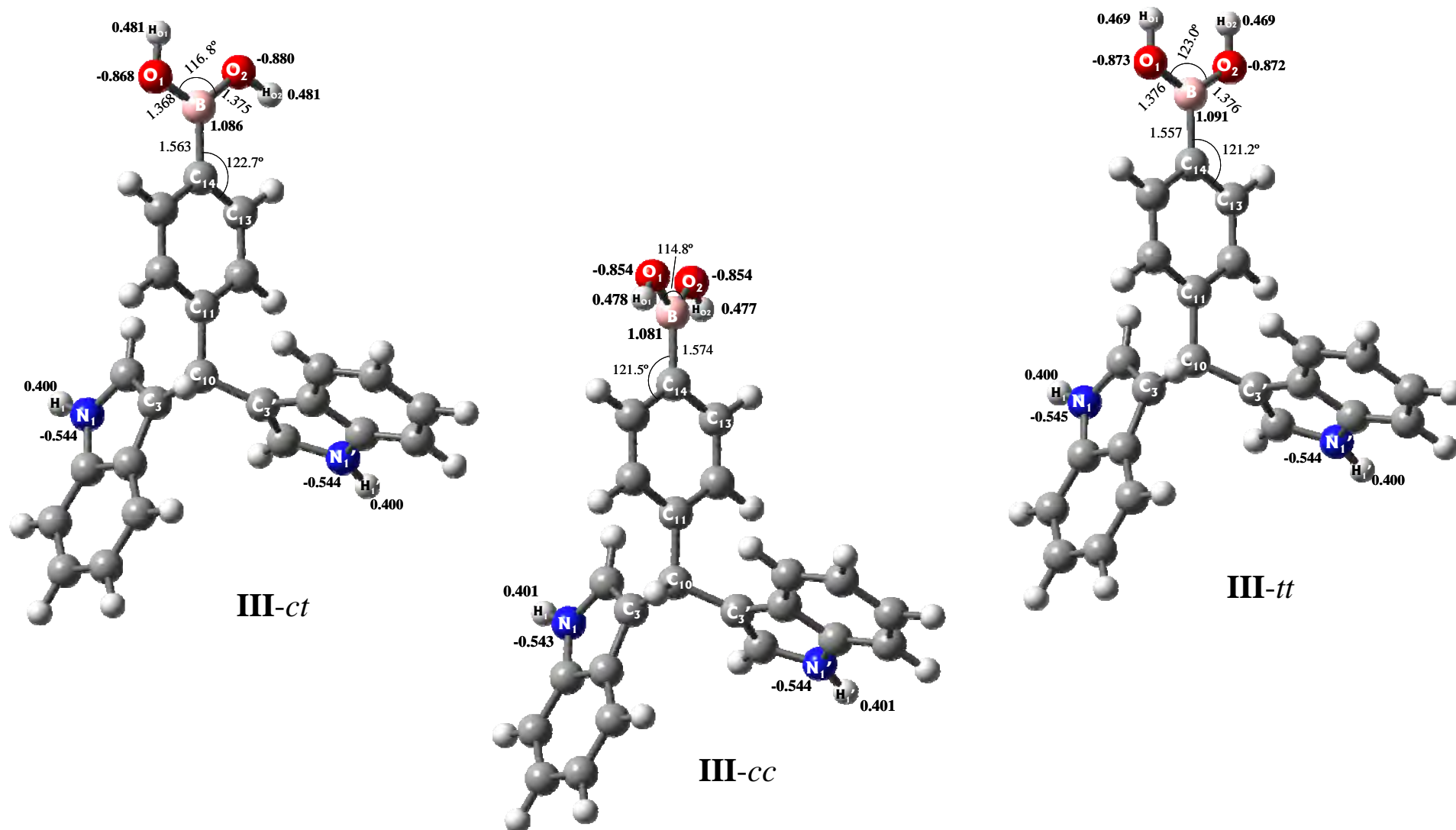
Cargas NPA									
Átomo	Conformeros								
	I-ct	I-cc	I-tt	II-ct	II-cc	II-tt	III-ct	III-cc	III-tt
N ₁	-0.545	-0.543	-0.545	-0.542	-0.543	-0.543	-0.544	-0.544	-0.545
C ₂	0.004	0.006	0.005	0.011	0.007	0.009	0.005	0.004	0.006
C ₃	-0.092	-0.097	-0.093	-0.096	-0.100	-0.095	-0.089	-0.089	-0.088
H ₁	0.399	0.401	0.399	0.400	0.401	0.399	0.400	0.401	0.400
H ₂	0.212	0.213	0.212	0.213	0.214	0.213	0.214	0.213	0.215
C ₁₀	-0.285	-0.271	-0.284	-0.257	-0.258	-0.257	-0.260	-0.259	-0.260
H ₁₀	0.255	0.230	0.255	0.220	0.223	0.221	0.223	0.233	0.222
N' ₁	-0.545	-0.542	-0.545	-0.544	-0.544	-0.545	-0.544	-0.543	-0.544
C' ₂	-0.002	-0.003	0.001	0.005	0.003	0.006	0.008	0.009	0.008
C' ₃	-0.118	-0.153	-0.118	-0.089	-0.089	-0.088	-0.099	-0.100	-0.097
H' ₁	0.399	0.403	0.399	0.400	0.401	0.400	0.400	0.401	0.400
H' ₂	0.212	0.219	0.214	0.215	0.213	0.215	0.214	0.214	0.213
C ₁₂	-0.388	-0.385	-0.387	-0.386	-0.384	-0.390	-0.399	-0.398	-0.399
B	1.105	1.085	1.108	1.089	1.084	1.100	1.086	1.081	1.091
O ₁	-0.871	-0.857	-0.877	-0.867	-0.854	-0.873	-0.868	-0.854	-0.873
O ₂	-0.881	-0.858	-0.875	-0.880	-0.854	-0.875	-0.880	-0.854	-0.872
H _(O1)	0.484	0.494	0.472	0.481	0.478	0.471	0.481	0.478	0.469
H _(O2)	0.485	0.478	0.469	0.482	0.478	0.471	0.481	0.477	0.469



Esquema 23.- Geometría optimizada para los conformeros *ct*, *cc* y *tt* del sistema **I**, donde se muestran algunos parámetros geométricos como distancia y ángulo de enlace, así como algunas cargas netas (negritas) de algunos átomos en el esquema NPA.



Esquema 24.- Geometría optimizada para los conformeros *ct*, *cc* y *tt* del sistema **II**, donde se muestran algunos parámetros geométricos como distancia y ángulo de enlace, así como algunas cargas netas (negritas) de algunos átomos en el esquema NPA.



Esquema 25.- Geometría optimizada para los conformeros *ct*, *cc* y *tt* del sistema **III**, donde se muestran algunos parámetros geométricos como distancia y ángulo de enlace, así como algunas cargas netas (negritas) de algunos átomos en el esquema NPA.

Parámetros vibracionales

Las frecuencias vibracionales calculadas fueron corregidas usando dos factores distintos con la finalidad de contrastar las desviaciones entre ellos: según lo reportado por Balci⁵⁷ toda longitud de onda por debajo de 1700 cm^{-1} se corregirá con 0.98 y las longitudes de onda sobre este valor con 0.96; Mientras Kurt⁹ utiliza para los valores de $1700\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ el factor 0.958 y de 0.983 para el intervalo de $0\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$.

Las frecuencias calculadas son numeradas de la más grande a la más pequeña (Tablas 27-29) fueron obtenidas para el confórmero más estable sin importar el sistema; el *ct*. Los espectros calculados para los confórmeros **I-ct**, **II-ct** y **III-ct** se muestran en el apéndice (Espectros 22, 24 y 26). De manera ilustrativa tomaremos los datos obtenidos teóricamente para el confórmero **III-ct**. La asignación de las frecuencias en 3882.93 y 3847.51 corresponden a las bandas de vibraciones stretching para los enlaces $\text{O}_2\text{-H}$ y $\text{O}_1\text{-H}$ respectivamente, las cuales caen en el plano del grupo -B(OH)_2 .

También se observan valores de 3674.14 y 3673.61 que son asignados a las vibraciones ν_{N1H} y $\nu_{\text{N1'H}}$ los cuales son vigorosas dentro del plano de los grupos indolilo. La estructura heteroaromática muestra la presencia de vibraciones $\nu_{\text{sC'2H}}$ y ν_{sC2H} cerca de 3255.64 y 3255.07 respectivamente.

Otras frecuencias vibracionales involucran solo los carbonos de la parte bencénica en grupos indolilo: en 3189.41 y 3189.11 se ubican las vibraciones ν_s para los C_4 , C_5 , C_6 y C_7 y C'_4 , C'_5 , C'_6 y C'_7 ; mientras en 3179.7 y 3178.76 se identificó vibraciones ν_{as} para C_4 , C_5 , C_6 y C_7 y C'_4 , C'_5 , C'_6 y C'_7 respectivamente. Todas ellas sobre el plano de los grupos diindolilo.

En cuanto a la parte del ácido fenolborónico se asignaron ν_s y ν_{as} para los carbonos C_{15} , C_{16} , C_{12} y C_{12} , C_{15} , C_{13} respectivamente con valores de 3182.79 y 3177.65 todas se colocaron en el plano del anillo bencénico.

Otra vibración importante es el correspondiente al $\text{C}_{10}\text{-H}_{10}$ la cual fue calculada con un valor de 2982.64 y asignado a ν_s .

También se calculó la vibración correspondiente al enlace BO_2 a 1381.46 asignada a una vibración ν_s la cual se acompaña con ν_{anillo} bencénico y δ_{O1H} .

Además se aprecian vibraciones catalogadas como breathing (respiración) para los grupos indolilo a un valor de 1317.58 y para el anillo bencénico de la parte del ácido fenilborónico localizado a 1121.06 a otros valores también se presentan este tipo de vibraciones solo que acompañadas por otras; por ejemplo para la última se acompaña por vibraciones δ_{O1H} , δ_{O2H} y/o ν_{sBO1} , entre otras dependiendo del valor de la frecuencia.

A continuación se presentan las Tablas correspondientes a algunas frecuencias calculadas ya corregidas y presentando los tipo de vibraciones asignadas a cada una de ellas.

Tabla 27.- Vibraciones calculadas con B3LYP/6-311++G(d, p) para el conformero *I-ct*, en cm^{-1} .

<i>I-ct</i>			
Frecuencia Teórica	Frecuencia Corregida ^a	Frecuencia Corregida ^b	Tipo de Vibración
3875,5	3720,5	3712,7	ν_{O2H}
3832,4	3679,1	3671,4	ν_{O1H}
3674,9	3527,9	3520,6	$\nu_{\text{N1'H'}}$
3674,1	3527,2	3519,8	ν_{N1H}
3252,9	3122,8	3116,2	ν_{C2H}
3251,8	3121,7	3115,2	$\nu_{\text{C2'H'}}$
3189,0	3061,5	3055,1	$\nu_{\text{sC4H}}+\nu_{\text{sC5H}}+\nu_{\text{sC6H}}+\nu_{\text{sC7H}}$
3188,7	3061,2	3054,8	$\nu_{\text{sC4'H'}}+\nu_{\text{sC5'H'}}+\nu_{\text{sC6'H'}}+\nu_{\text{sC7'H'}}$
3186,3	3058,9	3052,5	$\nu_{\text{sC16H}}+\nu_{\text{sC15}}+\nu_{\text{sC13}}+\nu_{\text{sC12}}$
3179,9	3052,7	3046,3	$\nu_{\text{asC4H}}+\nu_{\text{asC6H}}+\nu_{\text{asC7H}}$
3179,2	3052,1	3045,7	$\nu_{\text{asC4'H'}}+\nu_{\text{asC6'H'}}+\nu_{\text{asC7'H'}}$
3177,5	3050,4	3044,1	$\nu_{\text{asC16}}+\nu_{\text{as14}}+\nu_{\text{as15}}+\nu_{\text{as13}}$
3168,4	3041,7	3035,3	$\nu_{\text{asC4H}}+\nu_{\text{asC5H}}+\nu_{\text{asC7H}}$
3168,2	3041,4	3035,1	$\nu_{\text{asC4'H'}}+\nu_{\text{asC5'H'}}+\nu_{\text{asC7'H'}}$
3162,0	3035,5	3029,2	$\nu_{\text{asC15}}+\nu_{\text{as16}}+\nu_{\text{as14}}+\nu_{\text{as13}}$
3160,2	3033,8	3027,4	$\nu_{\text{asC4'H'}}+\nu_{\text{asC5'H'}}+\nu_{\text{asC6'H'}}+\nu_{\text{asC7'H'}}$
3159,9	3033,5	3027,2	$\nu_{\text{asC4H}}+\nu_{\text{asC5H}}+\nu_{\text{asC6H}}+\nu_{\text{asC7H}}$
3138,1	3012,5	3006,3	$\nu_{\text{as14}}+\nu_{\text{as13}}$
3057,0	2934,8	2928,6	ν_{C10H}
1656,2	1623,1	1628,1	$\nu_{\text{asIndolilo}}$
1655,6	1622,5	1627,4	$\nu_{\text{asIndolilo'}}$
1634,6	1601,9	1606,8	$\nu_{\text{asAnillodebenceno}}$
1614,0	1581,8	1586,6	$\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{asIndolilo'}}$
1612,2	1579,9	1584,8	$\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{asIndolilo'}}+\nu_{\text{asAnillodebenceno}}$
1519,9	1489,5	1494,0	$\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{asIndolilo'}}+\delta_{\text{N1H}}+\delta_{\text{N1'H'}}$
1519,3	1488,9	1493,4	$\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{asIndolilo'}}+\delta_{\text{N1H}}+\delta_{\text{N1'H'}}+\delta_{\text{C5H}}+\delta_{\text{C5'H'}}$
1381,9	1354,3	1358,4	$\delta_{\text{Indolilo}}+\delta_{\text{Indolilo'}}+\delta_{\text{Anillodebenceno}}+\nu_{\text{asBO1}}+\delta_{\text{C12B}}+\gamma_{\text{C10H}}$
1373,3	1345,8	1349,9	$\nu_{\text{Indolilo}}+\delta_{\text{Indolilo'}}+\nu_{\text{Anillodebenceno}}+\delta_{\text{O2H}}+\nu_{\text{C12B}}+\gamma_{\text{C10H}}$
1352,1	1325,0	1329,1	$\nu_{\text{Indolilo}}+\delta_{\text{C16H}}+\delta_{\text{C13H}}+\nu_{\text{asC12B}}+\nu_{\text{asBO2}}+\delta_{\text{O1H}}$
1315,5	1289,2	1293,1	$\nu_{\text{asC3C10C3'}}+\text{indolilos breathing}+\delta_{\text{C2H}}+\delta_{\text{C2'H'}}$
1310,8	1284,6	1288,5	$\nu_{\text{sC3C10C3'}}+\text{indolilos breathing}+\delta_{\text{C2H}}+\delta_{\text{C2'H'}}$

^a Factores de corrección: debajo de 1700 cm^{-1} con 0.98 y las longitudes de onda sobre este valor con 0.96;

^b Factor de corrección: de $1700-4000 \text{ cm}^{-1}$ el factor 0.958 y de 0.983 para el intervalo de $0-1700 \text{ cm}^{-1}$.

ν =stretching; ν_{s} =stretching simétrico; ν_{as} = stretching asimétrico; δ =bending en el plano; γ =bending fuera del plano

Tabla 28.- Vibraciones calculadas con B3LYP/6-311++G(d, p) para el conformero II-ct, en cm^{-1} .

II-ct			
Frecuencia Teórica	Frecuencia Corregida ^a	Frecuencia Corregida ^b	Tipo de Vibración
3881,4	3726,1	3718,3	ν_{O2H}
3845,5	3691,7	3684,0	ν_{O1H}
3674,8	3527,8	3520,4	$\nu_{\text{N1'H'}}$
3674,4	3527,5	3520,1	ν_{N1H}
3254,8	3124,6	3118,1	$\nu_{\text{C2'H'}}$
3253,7	3123,5	3117,0	ν_{C2H}
3188,7	3061,2	3054,8	$\nu_{\text{sC4'H'}}+\nu_{\text{sC5'H'}}+\nu_{\text{sC6'H'}}+\nu_{\text{sC7'H'}}$
3188,1	3060,6	3054,2	$\nu_{\text{sC4H}}+\nu_{\text{sC5H}}+\nu_{\text{sC6H}}+\nu_{\text{sC7H}}$
3182,9	3055,5	3049,2	ν_{sC12}
3178,8	3051,7	3045,3	$\nu_{\text{asC4'H'}}+\nu_{\text{asC6'H'}}+\nu_{\text{asC7'H'}}$
3177,8	3050,7	3044,3	$\nu_{\text{asC4H}}+\nu_{\text{asC6H}}+\nu_{\text{asC7H}}$
3176,1	3049,0	3042,7	$\nu_{\text{asC15H}}+\nu_{\text{asC16H}}+\nu_{\text{asC14H}}+\nu_{\text{asC12H}}$
3168,1	3041,3	3035,0	$\nu_{\text{sC4'H'}}+\nu_{\text{sC5'H'}}+\nu_{\text{sC7'H'}}$
3167,3	3040,6	3034,3	$\nu_{\text{sC4H}}+\nu_{\text{sC5H}}+\nu_{\text{sC7H}}$
3160,5	3034,0	3027,7	$\nu_{\text{sC4'H'}}+\nu_{\text{sC5'H'}}+\nu_{\text{sC6'H'}}+\nu_{\text{sC7'H'}}$
3159,9	3033,5	3027,2	$\nu_{\text{sC4H}}+\nu_{\text{sC5H}}+\nu_{\text{sC6H}}+\nu_{\text{sC7H}}$
3153,1	3027,0	3020,7	$\nu_{\text{asC16H}}+\nu_{\text{asC15H}}+\nu_{\text{asC14H}}$
3131,3	3006,0	2999,7	$\nu_{\text{asC15H}}+\nu_{\text{asC14H}}$
2983,1	2863,7	2857,8	ν_{asC10H}
1656,5	1623,3	1628,3	$\nu_{\text{asIndolilo}}$
1656,0	1622,9	1627,8	$\nu_{\text{asIndolilo'}}$
1637,0	1604,2	1609,1	$\nu_{\text{asAnillodebenceno}}$
1613,5	1581,2	1586,1	$\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{asIndolilo'}}$
1611,1	1578,9	1583,7	$\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{asIndolilo'}}+\nu_{\text{asAnillodebenceno}}$
1520,0	1489,6	1494,2	$\delta_{\text{N1'H'}}+\delta_{\text{N1H}}+\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{asIndolilo'}}$
1519,4	1489,0	1493,6	$\delta_{\text{C5H}}+\delta_{\text{C5'H'}}+\delta_{\text{N1'H'}}+\delta_{\text{N1H}}+\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{asIndolilo'}}$
1385,9	1358,2	1362,3	$\gamma_{\text{C10H}}+\delta_{\text{C15H}}+\delta_{\text{C14H}}+\delta_{\text{O2H}}+\nu_{\text{BO1}}$
1367,3	1339,9	1344,0	$\delta_{\text{O1H}}+\gamma_{\text{C10H}}+\nu_{\text{asIndolilo'}}$
1366,7	1339,3	1343,4	$\delta_{\text{O1H}}+\gamma_{\text{C10H}}+\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{C13B}}$
1319,2	1292,8	1296,7	$\nu_{\text{BO2}}+\delta_{\text{O1H}}+\gamma_{\text{C10H}}+\delta_{\text{C15H}}+\delta_{\text{C14H}}+\delta_{\text{C16H}}$
1317,5	1291,2	1295,1	$\gamma_{\text{C10C11}}+\delta_{\text{C2'H'}}+\delta_{\text{C2H}}+\text{indolilos breathing}$

^a Factores de corrección: debajo de 1700 cm^{-1} con 0.98 y las longitudes de onda sobre este valor con 0.96;

^b Factor de corrección: de $1700-4000 \text{ cm}^{-1}$ el factor 0.958 y de 0.983 para el intervalo de $0-1700 \text{ cm}^{-1}$.

ν =stretching; ν_{s} =stretching simétrico; ν_{as} = stretching asimétrico; δ =bending en el plano; γ =bending fuera del plano

Tabla 29.-Vibraciones calculadas con B3LYP/6-311++G(d, p) para el confórmero III-ct, en cm^{-1}

III-ct			
Frecuencia Teórica	Frecuencia Corregida ^a	Frecuencia Corregida ^b	Tipo de Vibración
3882,9	3727,6	3719,8	ν_{O2H}
3847,5	3693,6	3685,9	ν_{O1H}
3674,1	3527,2	3519,8	$\nu_{\text{N1}'\text{H}'}$
3673,6	3526,7	3519,3	ν_{N1H}
3255,6	3125,4	3118,9	$\nu_{\text{C2}'\text{H}'}$
3255,1	3124,9	3118,4	ν_{C2H}
3189,4	3061,8	3055,5	$\nu_{\text{sC4H}}+\nu_{\text{sC5H}}+\nu_{\text{sC6H}}+\nu_{\text{sC7H}}$
3189,1	3061,5	3055,2	$\nu_{\text{sC4}'\text{H}'}+\nu_{\text{sC5}'\text{H}'}+\nu_{\text{sC6}'\text{H}'}+\nu_{\text{sC7}'\text{H}'}$
3182,8	3055,5	3049,1	$\nu_{\text{sC15H}}+\nu_{\text{sC16H}}+\nu_{\text{sC12H}}$
3179,7	3052,5	3046,2	$\nu_{\text{asC4H}}+\nu_{\text{asC5H}}+\nu_{\text{asC6H}}+\nu_{\text{asC7H}}$
3178,8	3051,6	3045,3	$\nu_{\text{asC4}'\text{H}'}+\nu_{\text{asC5}'\text{H}'}+\nu_{\text{asC6}'\text{H}'}+\nu_{\text{asC7}'\text{H}'}$
3177,7	3050,5	3044,2	$\nu_{\text{asC15H}}+\nu_{\text{asC13H}}+\nu_{\text{asC12H}}$
3168,9	3042,2	3035,8	$\nu_{\text{sC4H}}+\nu_{\text{sC5H}}+\nu_{\text{sC7H}}$
3168,2	3041,5	3035,1	$\nu_{\text{sC4}'\text{H}'}+\nu_{\text{sC5}'\text{H}'}+\nu_{\text{sC7}'\text{H}'}$
3161,2	3034,8	3028,4	$\nu_{\text{sC4H}}+\nu_{\text{sC5H}}+\nu_{\text{sC6H}}+\nu_{\text{sC7H}}$
3160,7	3034,2	3027,9	$\nu_{\text{sC4}'\text{H}'}+\nu_{\text{sC5}'\text{H}'}+\nu_{\text{sC6}'\text{H}'}+\nu_{\text{sC7}'\text{H}'}$
3152,8	3026,7	3020,4	$\nu_{\text{asC15H}}+\nu_{\text{asC16H}}$
3124,4	2999,4	2993,2	$\nu_{\text{asC12H}}+\nu_{\text{asC13H}}$
2982,6	2863,3	2857,4	ν_{C10H}
1656,7	1623,6	1628,5	$\nu_{\text{asIndolilo}'}+\nu_{\text{asIndolilo}}$
1656,1	1623,0	1628,0	$\nu_{\text{asIndolilo}'}+\nu_{\text{asIndolilo}'}$
1645,5	1612,6	1617,5	$\nu_{\text{asAnillodebenceno}}$
1613,8	1581,5	1586,4	$\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{asIndolilo}'}$
1611,7	1579,4	1584,3	$\nu_{\text{asIndolilo}'}+\nu_{\text{asIndolilo}}$
1579,2	1547,7	1552,4	$\nu_{\text{asAnillodebenceno}}+\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{asIndolilo}'}$
1520,3	1489,8	1494,4	$\nu_{\text{asIndolilo}}+\nu_{\text{asIndolilo}'}$ + $\delta_{\text{C5}'\text{H}'}$ + δ_{C5H} + δ_{N1H} + $\delta_{\text{N1}'\text{H}'}$
1519,5	1489,1	1493,6	$\nu_{\text{asIndolilo}'}+\nu_{\text{asIndolilo}}$ + $\delta_{\text{C5}'\text{H}'}$ + δ_{C5H} + δ_{N1H} + $\delta_{\text{N1}'\text{H}'}$
1381,5	1353,8	1358,0	$\delta_{\text{C12H}}+\delta_{\text{C15H}}+\delta_{\text{O2H}}+\nu_{\text{BO1}}+\nu_{\text{C14B}}$
1363,5	1336,2	1340,3	$\nu_{\text{asAnillodebenceno}}$ + $\delta_{\text{C15H}}+\delta_{\text{C16H}}+\delta_{\text{O1H}}+\nu_{\text{C14B}}+\nu_{\text{BO2}}$
1317,6	1291,2	1295,2	Indolilos breathing
1312,4	1286,2	1290,1	Indolilos breathing

^a Factores de corrección: debajo de 1700 cm^{-1} con 0.98 y las longitudes de onda sobre este valor con 0.96;

^b Factor de corrección: de $1700\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$ el factor 0.958 y de 0.983 para el intervalo de $0\text{-}1700 \text{ cm}^{-1}$.

ν =stretching; ν_{s} =stretching simétrico; ν_{as} = stretching asimétrico; δ =bending en el plano; γ =bending fuera del plano

A fin de verificar si los parámetros vibracionales teóricos obtenidos se acercan a la realidad, se procedió a la adquisición de los espectros IR experimentales de los compuestos en estudio.

Antes de confrontar los datos teórico- experimentales se realizó la asignación de las bandas en los espectros IR experimentales (Espectros 23, 25 y 27) bajo la premisa de que los tres compuestos (**I-III**) poseen una estructura similar y por lo tanto, sus respectivos espectros deben presentar bandas en común. Lo antes mencionado se encuentra ilustrado en la Tabla 30.

Tabla 30.- Frecuencias experimentales para los compuesto **I-III**.

Tipo de vibración	Frecuencia experimental asignada, cm^{-1}			Valores reportados, cm^{-1}
	I	II	III	
$\nu\text{O-H}$	3405.0	3403.5	3407.0	3600-3250
$\nu\text{N-H}$	3405.0	3403.5	3407.0	3470-3350
$\nu\text{C-H}$	3100-2800	3100-2800	3100-2800	3100-300
$\nu\text{C=C}$	1731.7	1730.9	1720.6	1657-1465
$\nu\text{C=N}$	1456.6	1455.9	1456.3	1553-1456
$\nu\text{B-O}$	1362.3	1336.8	1337.4	1380-1310
$\nu\text{B-C}$	1092.3	1090.5	1092.2	1080-1110
$\gamma\text{N-H}$	795.15	781.2	791.31	741-747

ν =stretching; γ =bending fuera del plano

Como se puede advertir en todos los casos hay una banda compartida entre el enlace O-H y el enlace N-H ya que los valores de estas frecuencias suelen sobreponerse, además el valor de esta banda se encuentran dentro de los intervalos correspondientes a los dos enlaces. Se observa las bandas correspondientes a los enlaces C-H cuyo valor va de aproximadamente 3100 a 2800 cm^{-1} , se encuentra también una banda de mediana intensidad a 1731.7 cm^{-1} (**I**), 1730.9 cm^{-1} (**II**) ó 1720.6 cm^{-1} (**III**) dependiendo del compuestos, aunque un poco mayor a las tablas se reconoce por su intensidad, ésta es esperada para vibraciones stretching en las partes aromáticas de las moléculas. Asimismo se percibe un banda para el enlace C=N con valores que oscilan entre 1455.9 cm^{-1} hasta 1456.6 cm^{-1} según al compuesto al que se refiriera. Dos bandas importantes que se encuentran presentes son las correspondientes vibraciones stretching par los enlaces B-O y B-C los cuales se encuentran bien ubicados dentro de su respectivo intervalo.

Una vez corregidas las frecuencias calculadas con los factores obtenidos de la literatura y asignadas las bandas experimentales, a cada banda experimental se le adjudica la frecuencia

calculada más cercana al valor experimental, la cual dependerá del tipo de vibración a la que se refiera. Todo lo anterior con el fin de determinar si los datos teóricos se encuentran cercanos a lo obtenidos de forma experimental; para lo anterior, se toma como ejemplo ilustrativo al compuesto **II** cuyos datos se presentan de forma resumida en la Tabla 31.

Tabla 31.- Comparación entre frecuencias teórico-experimentales para el compuesto **II**.

Tipo de vibración	Frecuencia Teórica Corregida, cm^{-1}	Frecuencia Experimental, cm^{-1}
vO-H	3684.0	3403.5
vN-H	3520.1	3403.5
vC-H	3117.0-2857,8	3100-2800
vC=C	1628,3	1730.9
vC=N	1494,2	1455.9
vB-O	1362,3	1336.8
vB-C	1343,4	1090.5

v=stretching

Como se puede apreciar la diferencia entre las frecuencias experimentales y las calculadas en algunos casos no es considerable. Asimismo las frecuencias calculadas ya corregidas se aproximan bastante a los intervalos de absorción ya establecidos para los diferentes grupos funcionales. Si alguna diferencia importante se percibe entre las frecuencias experimentales y las calculadas puede ser debido al factor de corrección, el cual a sido calculado tomando como base que la moléculas aislada en fase gaseosa, al contrario de los valores experimentales registrados en presencia de múltiples interacciones inter-moleculares. Por lo tanto, las asignaciones hechas a nivel computacional implicaron desviaciones ligeras de los valores experimentales.

➤ Conclusiones

- Las reacciones del indol con los ácidos *o*, *m*, *p*, fenilformilborónicos, asistida por irradiación de microondas tanto en presencia como en ausencia de catalizador, generaron las moléculas híbridas, uno de los objetivos primordiales de este trabajo, lo anterior con rendimientos de moderados (10-20 %) y a buenos (40-61 %) de manera respectiva.
- La mejor forma de obtener los productos correspondió a la irradiación de microondas en ausencia de catalizador.
- La apropiada interpretación de los correspondientes datos de: análisis elemental, resonancia magnética nuclear (^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{11}B), espectrometría de masas (IE, CI, FAB y HR) y espectrofotometría de absorción infrarroja; de las tres moléculas nuevas, permitió la adecuada caracterización de éstas y por ende la confirmación de su estructura.
- El cálculo de los principales parámetros teóricos (geométricos, energéticos y vibracionales) dentro de los sistemas **I-III** permitieron además de complementar la caracterización de estos, estudiar y establecer las interacciones intramoleculares existentes entre los conformeros más estables (**I-ct**, **II-ct** y **III-ct**).
- En general el estudio de los nuevos productos desde la perspectiva de síntesis y caracterización espectroscópica y computacional, permitió lograr un conocimiento teórico-experimental de los compuestos **I-III** contribuyendo al acervo tanto de los **DIMs** como de los ácidos borónicos, pero en especial al de las moléculas híbridas.
- En cuanto a las pruebas de actividad citotóxica, principal razón para lo que se sintetizaron los productos, resultaron en lo general positivos con seis líneas celulares cancerosas; en consecuencia se hace interesante realizar un estudio profundo de actividad apoptótica de estas moléculas híbridas.

- Por último, es necesario resaltar que como consecuencia de todo lo anteriormente mencionado, se lograron cubrir los objetivos y la hipótesis originalmente propuestas.

➤ REFERENCIAS

1. Moreno D., Carvajal M., López C. y García C. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 41, (2005), 1508-1522.
2. Higdon J., Delage B., Williams D. y Dashwood R. *Pharmacological Research*. 55, (2007), 224-236.
3. Minich D. y Bland J. *Nutrition Reviews*. 65, (2007), 259-267.
4. Tadi K., Chang Y., Ashok B., Chen Y., Moscatello A., Schaefer S., Schantz S., Policastro A., Geliebter J. y Tiwari R. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 337, (2005), 1019-1025.
5. Safe S., Papineni S. y Chintharlapalli S. *Cancer Letters*. 269 (2008) 326-338.
6. Vivar O.I., Lin C.L., Firestone G.L., y Bjeldanes L.F. *Biochemical Pharmacology*. In press (2009).
7. Velasco B.; Trujillo-Ferrara J.; Fabila L.; Miranda R. y Sanchez-Torres L. *Life Sciences*. 80, (2006), 1007–1013.
8. Lazarova T., Jin L., Rynkiewicz M., Gorga J., Bibbins F., Meyers H., Babine R. y Strickler J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 16, (2006), 5022 – 5027.
9. Kurt M.; Sertbakan R.; Özduran M. y Karabacak M. *Journal of Molecular Structure*. 921, (2009), 178 – 187.
10. Mehta G. y Singh V. *Chemical Society Reviews*. 31, (2003), 324 – 334.
11. Singh P., Kaur M. y Verma P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 19, (2009), 3054–3058.
12. Meunier B. *Accounts of chemical research*. 41, (2008), 69 – 77.
13. Tietze L., Chandrasekhar S. y Bell H. *Angewandte Chemie International Edition*. 42, (2003), 3996 – 4028.
14. Zhou Y., Zhao Y., O’Boyle K. y Murphy P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 18, (2008), 954-958.
15. Pocal W., Hernández P., Boiani L., Boiani M., Ferreira M., Chidichimo A., Cazzulo J., Olea-Azar C., González M. y Cerecetto H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 16, (2008), 6995-7004.

-
-
16. Shrestha A., Shido T., Ashida N. y Nagamatsu T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 16, (2008), 8685-8696.
 17. Farhanullah, S. Maulik P. y Ji R. *Tetrahedron Letters*. 45 (2004) 5099-5102.
 18. Chen D., Qi M., Auburn K., Carter T. *The Journal of Nutrition*. 131 (2001) 3294-3302
 19. Chen D., Yu L y Wang G. *Tetrahedron Letters*. 37 (1996) 4467-4470.
 20. Denis J., Mauger H y Valleē Y. *Tetrahedron Letters*.38 (1997) 8515-8518.
 21. Nagarajan R. y Perumal P.T. *Tetrahedron*. 58 (2002) 1229-1239.
 22. Nagarajan R. y Perumal P.T. *Synthetic Communications*. 32 (2002) 105-109
 23. Chakrabarty M., Ghosh N., Basak R y Harigaya Y. *Tetrahedron Letters*. 43 (2002) 4075-4078.
 24. Penieres G., Garcia J., Gutierrez J., Alvarez C. *Green Chemistry*. 5 (2003) 337-339.
 25. Bandgar B.P. y Shaikh K.A. *Tetrahedron Letters*. 44 (2003) 1959-1961.
 26. Feng X., Gruan C. y Zhao C. *Synthetic Communications*. 34 (2004) 487-492.
 27. Karthik M., Magesh C., Perumal P., Palanichamy M., Arabindoo B. y Murugesan V. *Applied catalysis A. General*. 286 (2005) 137-141.
 28. Azizian J., TeimouriF. Y Mohammadizadeh M. *Catalysis Communications*. 8 (2007) 1117-1121.
 29. Pal C.,Dey S., Mahato K., Vinayagam J., Pradhan K., Giri V., Jaisankar P., Hossain T., Baruri S., Ray D y Biswas S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 17 (2007) 4924-4928.
 30. Kamble V., Kadam K., Joshi N. y Muley D. *Catalysis Communications*. 8 (2007) 498-502.
 31. Ma, Z., Han H., Nie J. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, In press (2009).
 32. Maciejewskis D., Wolska I., Niemyjska M. y Zero Pawel. *Journal the Molecular Structure*. 753 (2005) 53-60.
 33. Hsu E., Chen N., Westbrook A., Wang F., Zhang R., Taylor R. y Hankinson O. *Cancer Letters*. 265 (2008) 113-123.
 34. Riby J. Firestone G. y Bjeldanes L. *Biochemical Pharmacology*. 75 (2008) 1858-1867.
 35. Mohanty S., Suresh D., Balakrishna M. y Mague J. *Journal or Organometallic Chemistry*. 64, (2009), 2114 – 2121.
-
-

-
-
36. Das, S., Alexeev V., Sharma A., Geib S. y Asher S. *Tetrahedron Letters*. 44, (2003), 7719 – 7722.
 37. Soloway A., Tjarks W., Barnum B., Rong F., Barth R., Codogni I. y Wilson J. *Chemical Reviews*. 98, (1998), 1515-1562.
 38. Spencer J., Burd A., Goodwin C., Mérette S., Scully M., Adatia T. y Deadman J. *Tetrahedron* . 58, (2002), 1551-1556.
 39. Ebdrup S., Jacobsen P., Farrington A. y Vedsø P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 13, (2005), 2305–2312
 40. Egawa Y., Gotoh R., Niina S. y Anzai J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 17, (2007), 3789 – 3792.
 41. Li X., Pennington J., Stobaugh J. y Schöneich C. *Analytical Biochemistry*. 372, (2008), 227-236.
 42. Varsavky Dra. Alicia I. *Química Verde y prevención de la contaminación*. Buenos Aires, Argentina. <http://www.aqa.org.ar/iyq1.htm>
 43. <http://venus.unive.it/inca/research/green-chemistry/index.php>
 44. Anastas P. y Warner J. *Green Chemistry. Theory and Practice*. Oxford University Press New York, USA. (1998).
 45. Leadbeater N. Ph.D. y McGowan C. Ph.D. *Clean, Fast Organic Chemistry. Microwave–assisted laboratory experiments*. CEM Publishing. USA. (2006).
 46. Villemin D., Labiad B. y Ouhilal Y. *Chemical Industrial*. 18, (1989), 3453.
 47. Juaristi E. “*Aplicaciones de microondas en química y en biología*”. 1ª edición. 2009. El Colegio Nacional, México D.F.
 48. Anastas P., Kirchoff M. y Williamson T. *Applied Catalysis A: General*. 221, (2001), 3–13.
 49. Salmón M., Penieres G., Miranda R., y Alvarez C. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 18, (1981), 1475-1476.
 50. Miranda R., Arroyo G., Penieres G., Delgado F., Cabrera A., Álvarez C., y Salmón M. *Trends in Heterocyclic Chemistry*. 9, (2003), 195-235.
 51. Nicolas M., Marín E., Castro F y Miranda R. “*Algunos aspectos básicos de la química computacional*”. 1ª edición. 2006. Universidad Nacional Autónoma de México-Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. México D.F.
-
-

52. Spartan '06 versión 1.1.1, Wavefunction Inc., Irvine, CA, 92612, USA, 2007
53. Frish M., Trucks G., Schlegel H., Scuseria G., Robb M., Cheeseman J., Montgomery J., Vreven Jr.T., Kudin K., Burant J., Millam J., Iyengar S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J., Hratchian H., Cross J., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R., Yazyev O., Austin A., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J., Ayala P., Morokuma K., Voth G., Salvador P., Dannenberg J., Zakrzewski V., Dapprich S., Daniels A., Strain A., Farkas O., Malick D., Rabuck A., K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, Cioslowski J., Stefanov B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R., Fox D., Keith T., Al-Laham M., Peng C., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P., Johnson B, Chen W., M. Wong W., Gonzalez C., y Pople J. Gaussian 03, revisión E.01, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2004.
54. a) O'Boyle N. et al. GaussSum 2.1.6, 2007 disponible en: <<http://gaussum.sf.net>>;
b) O'Boyle N., Tenderholt K. y Langner K. *Journal of Computational Chemistry*. 29, (2008), 839-345.
55. Glaser R. y Knotts N. *Journal of Physical Chemistry A*. 110, (2006), 1295-1304.
56. Adamczyk A., Cyrański M., Dąbrowska A., Gierczyk B., Klimentowska P., Schroeder G., Zubrowska A. y Sporzyński A. *Journal of Molecular Structure*. 920, (2009), 430-435.
57. Balci K. y Akyuz S. *Journal of Molecular Structure*. 744-747, (2005), 909-919.

APÉNDICE

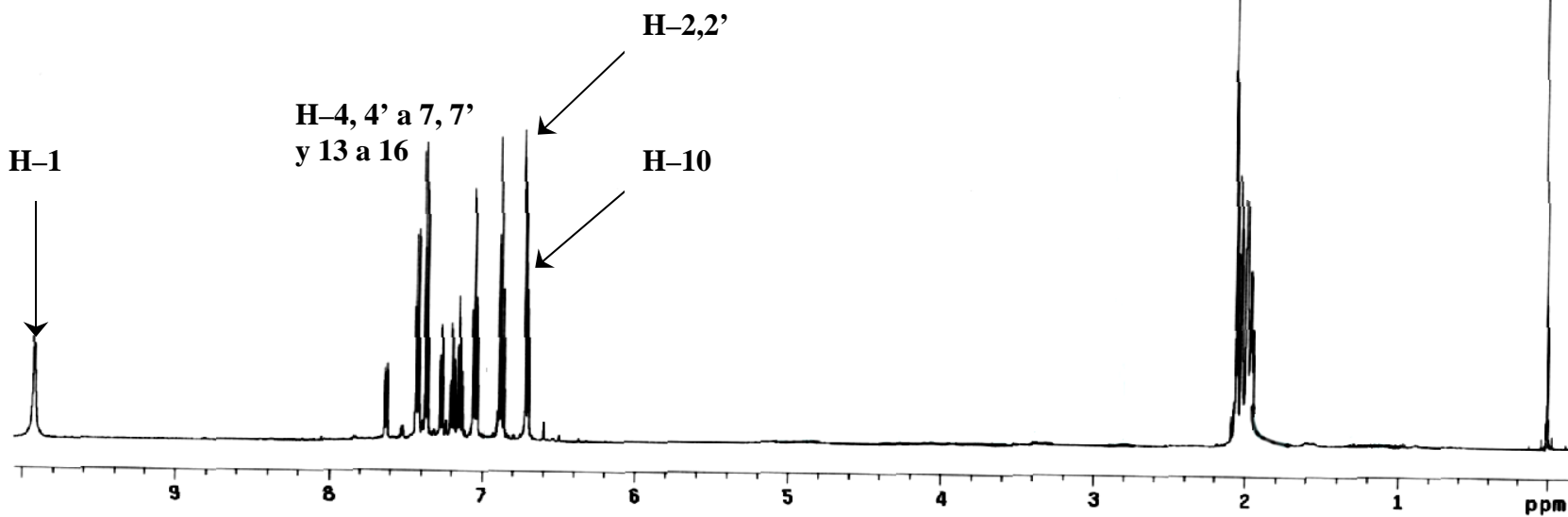
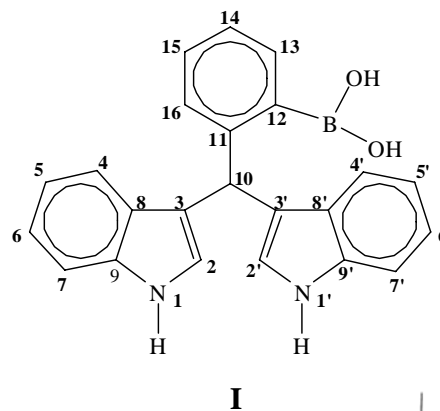
En este apartado de la Tesis, se presentan las cuatro series de espectros (RMN: ^1H , ^{13}C , ^{11}B ; EM: IE, CI, FAB e IR) para cada uno de los productos obtenidos. Aunque los correspondientes datos se mostraron de manera resumida en las Tablas 7-12 y 30, los espectros respectivos se proporcionan para mayor objetividad.

acetona, 500MHz

Sample: LRDP-mon1-H

File: xp

Pulse Sequence: s2pu1



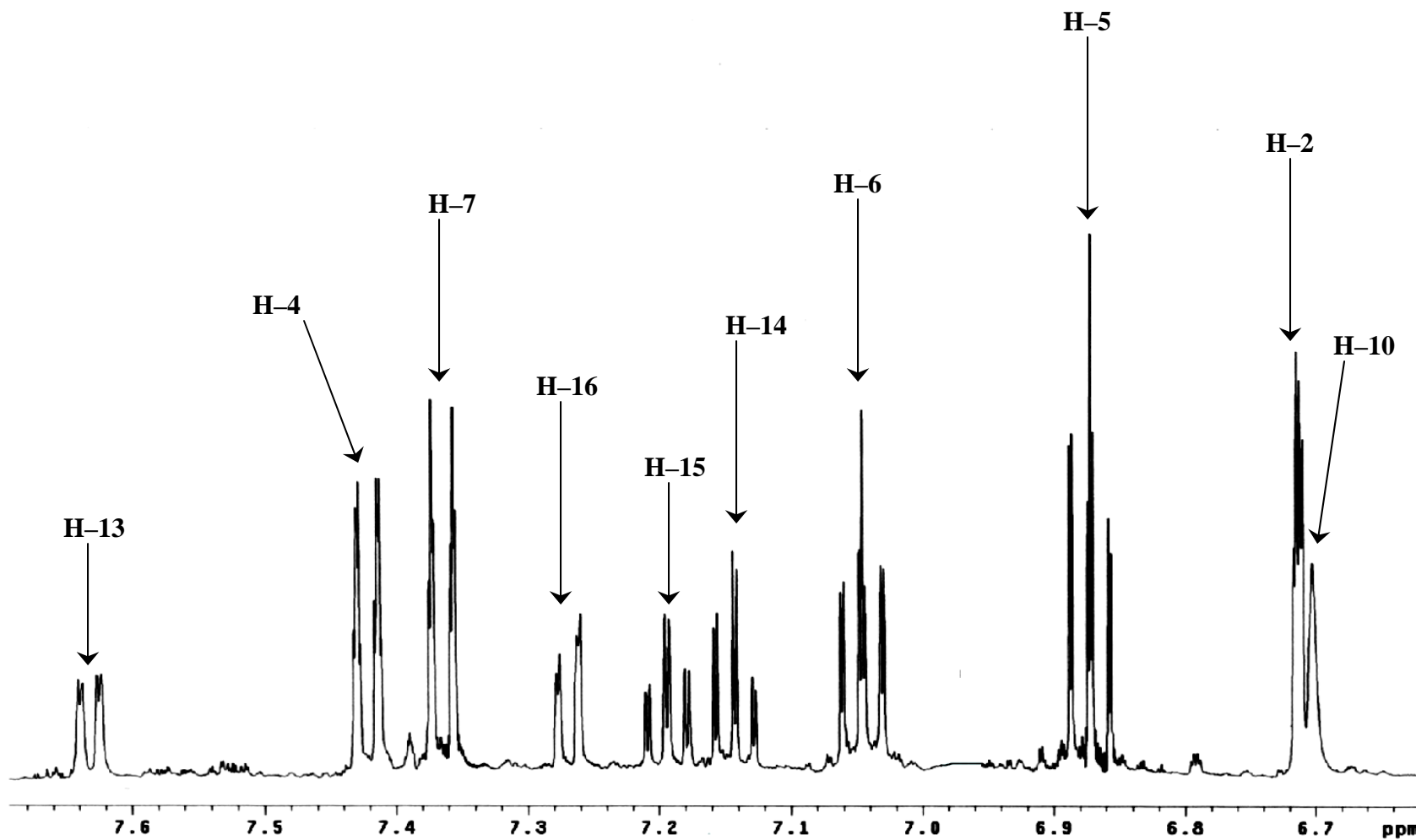
Espectro 1. Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (Acetona- d_6 /TMS) de **I** a 500 MHz

Std proton

Sample: LRD-R-1-H

File: xp

Pulse Sequence: s2pu1

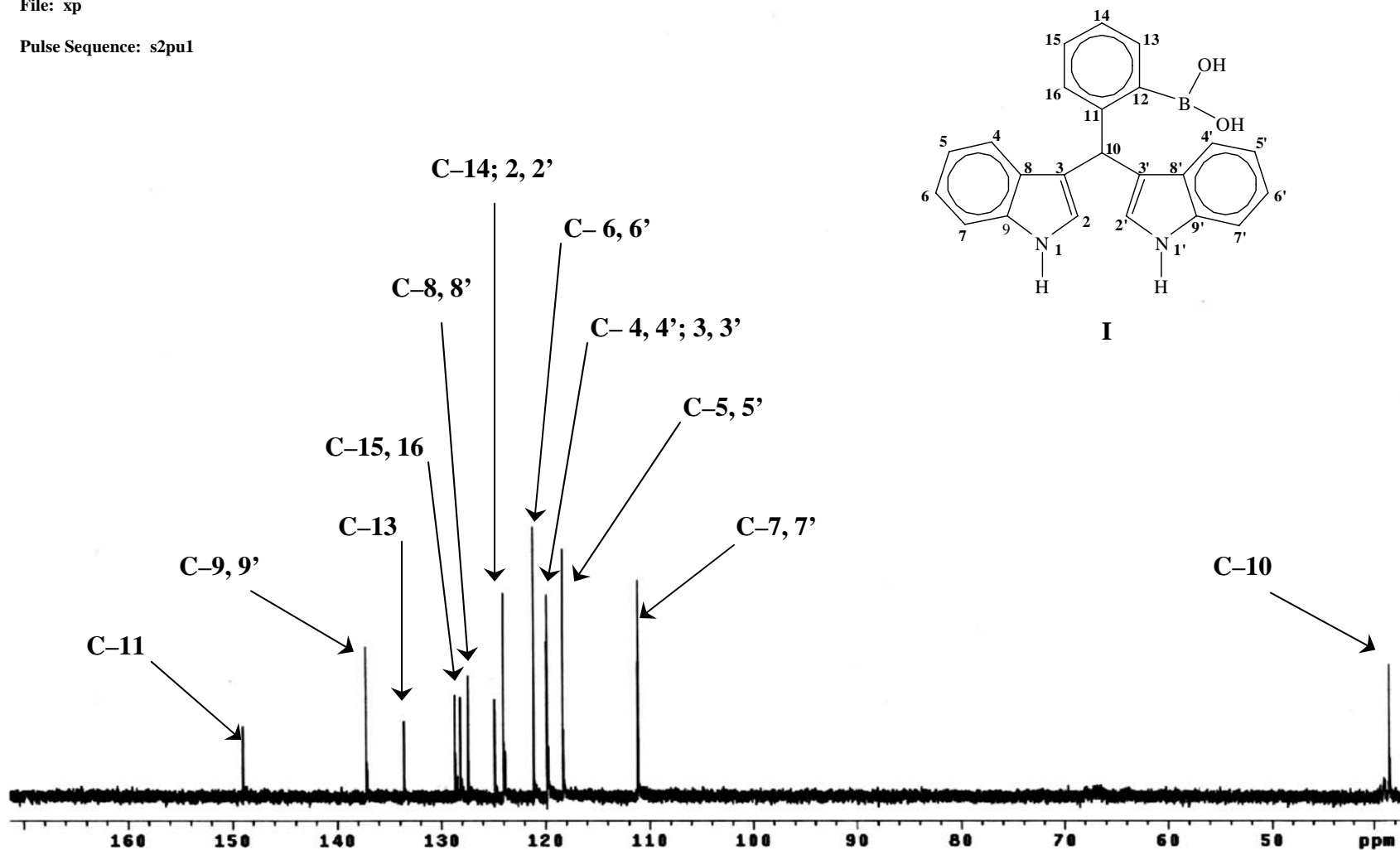


Espectro 2. Ampliación del Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (Acetona- d_6 /TMS) de **I** a 500 MHz

acetona, 500MHz
LRDP-MON-I

Sample: LRDP-oDIMB1CO-H
File: xp

Pulse Sequence: s2pu1

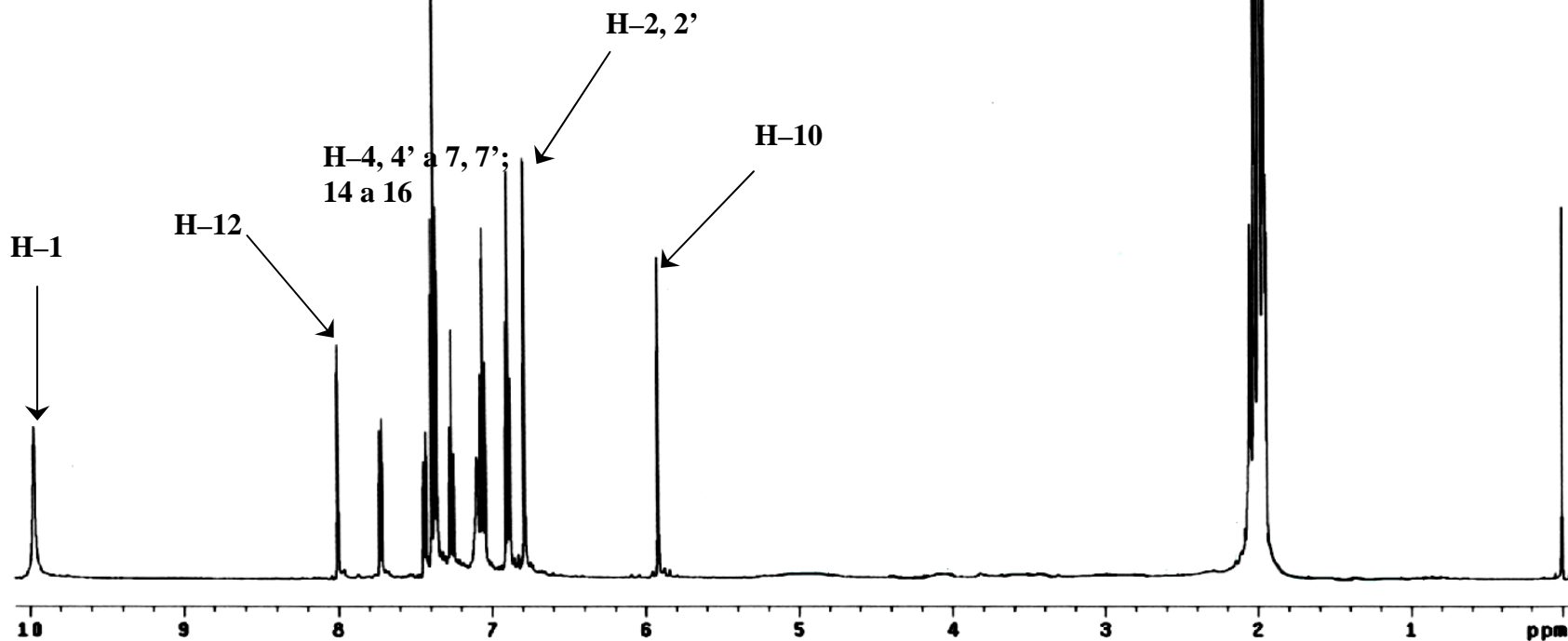
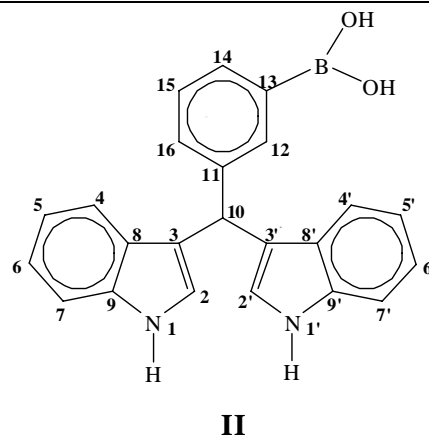


Espectro 3. Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C (Acetona-d₆/TMS) de I a 125 MHz

acetona, 500MHz
LRDP-MON-3

Sample: LRDP-mDB1M23-H
File: xp

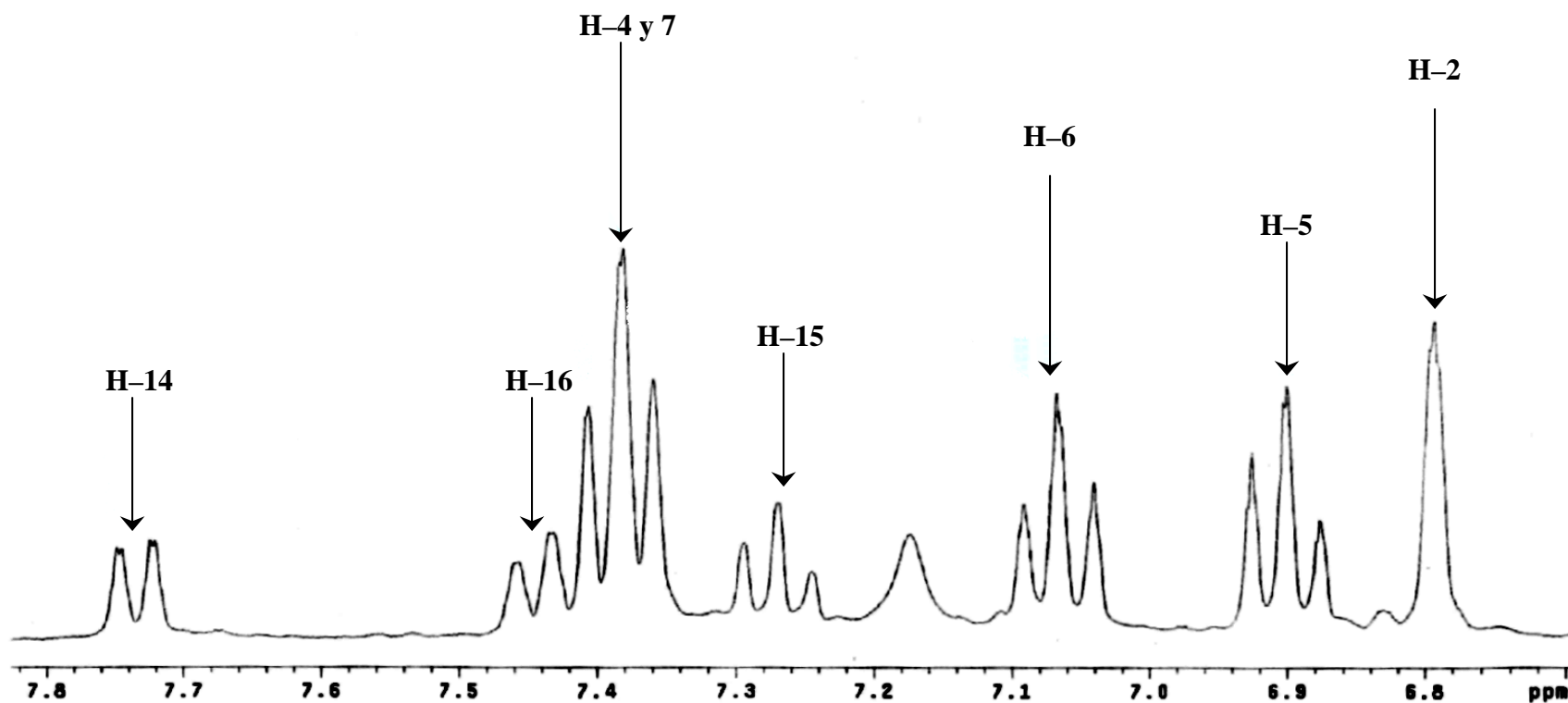
Pulse Sequence: s2pu1



Espectro 4. Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (Acetona- d_6 /TMS) de **II** a 500 MHz

Dr. René M-José
Muestra meBDIM-Acetona
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: Acetone
Ambient temperature
Mercury-30085 "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.8 degrees
Acq. time 1.888 sec
Width 4588.5 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 300.0805045 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 49 sec

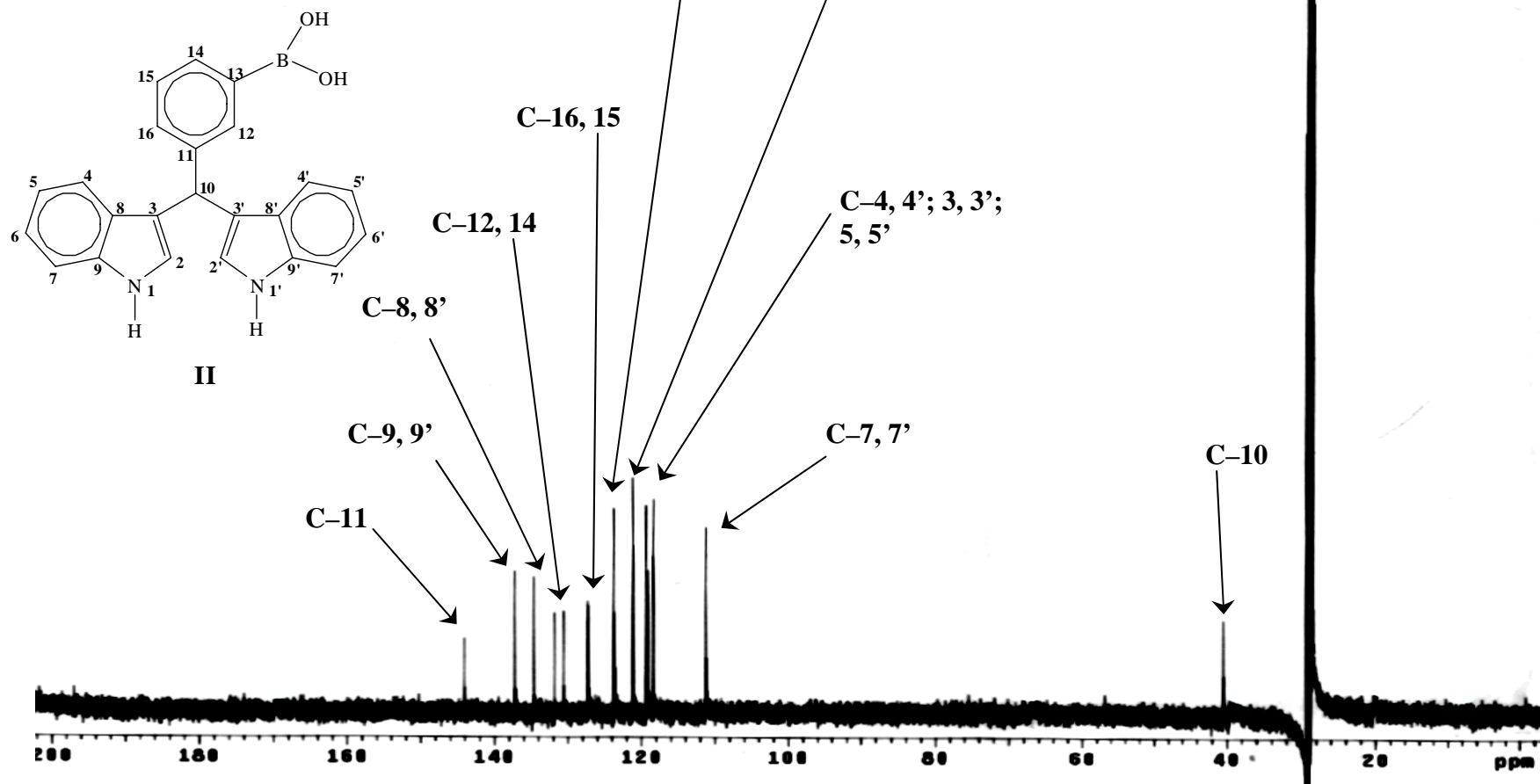


Espectro 5. Ampliación del Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (Acetona- d_6 /TMS) de **II** a 300 MHz

acetona, 500MHz
LRDP-MON-3

Sample: LRDP-mDB1M23-H
File: xp

Pulse Sequence: s2pu1



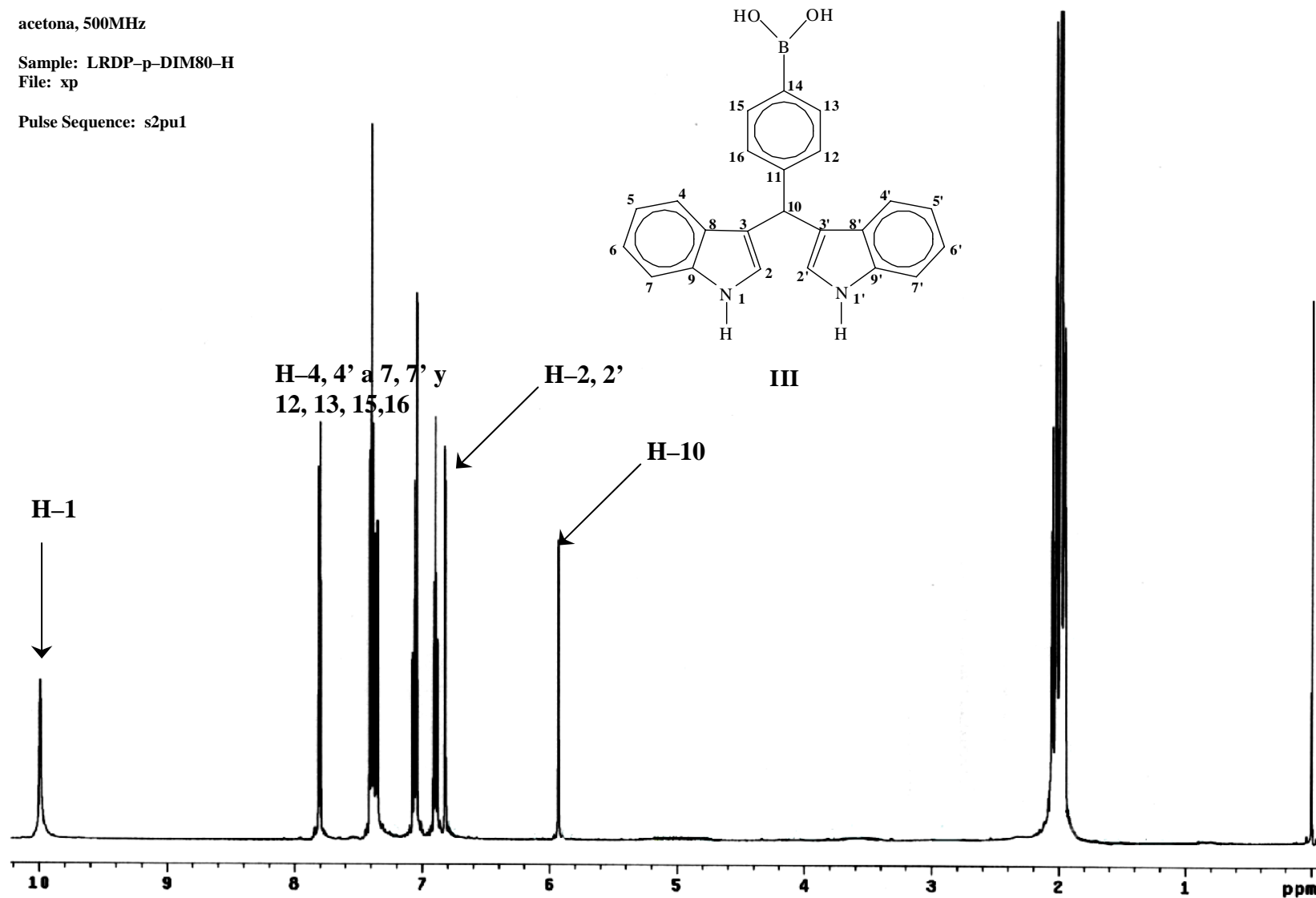
Espectro 6. Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C (Acetona-d₆/TMS) de II a 125 MHz

acetona, 500MHz

Sample: LRDP-p-DIM80-H

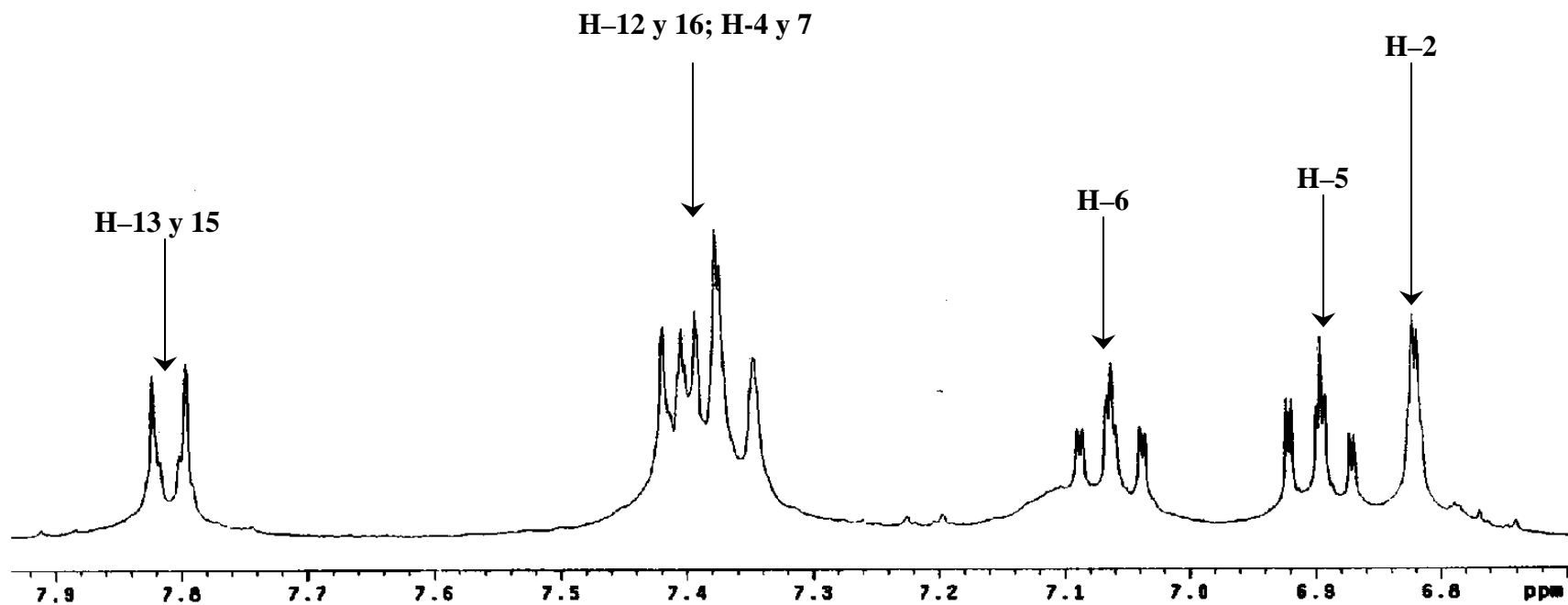
File: xp

Pulse Sequence: s2pu1



Espectro 7. Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (Acetona- d_6 /TMS) de **III** a 500 MHz

Dr. René M-Ronica
Muestra para 301"
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: Acetone
Ambient temperature
Mercury-30055 "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.9 degrees
Acq. time 1.198 sec
Width 4506.5 Hz
18 repetitions
OBSERVE H1, 300.0805045 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 0 min, 49 sec



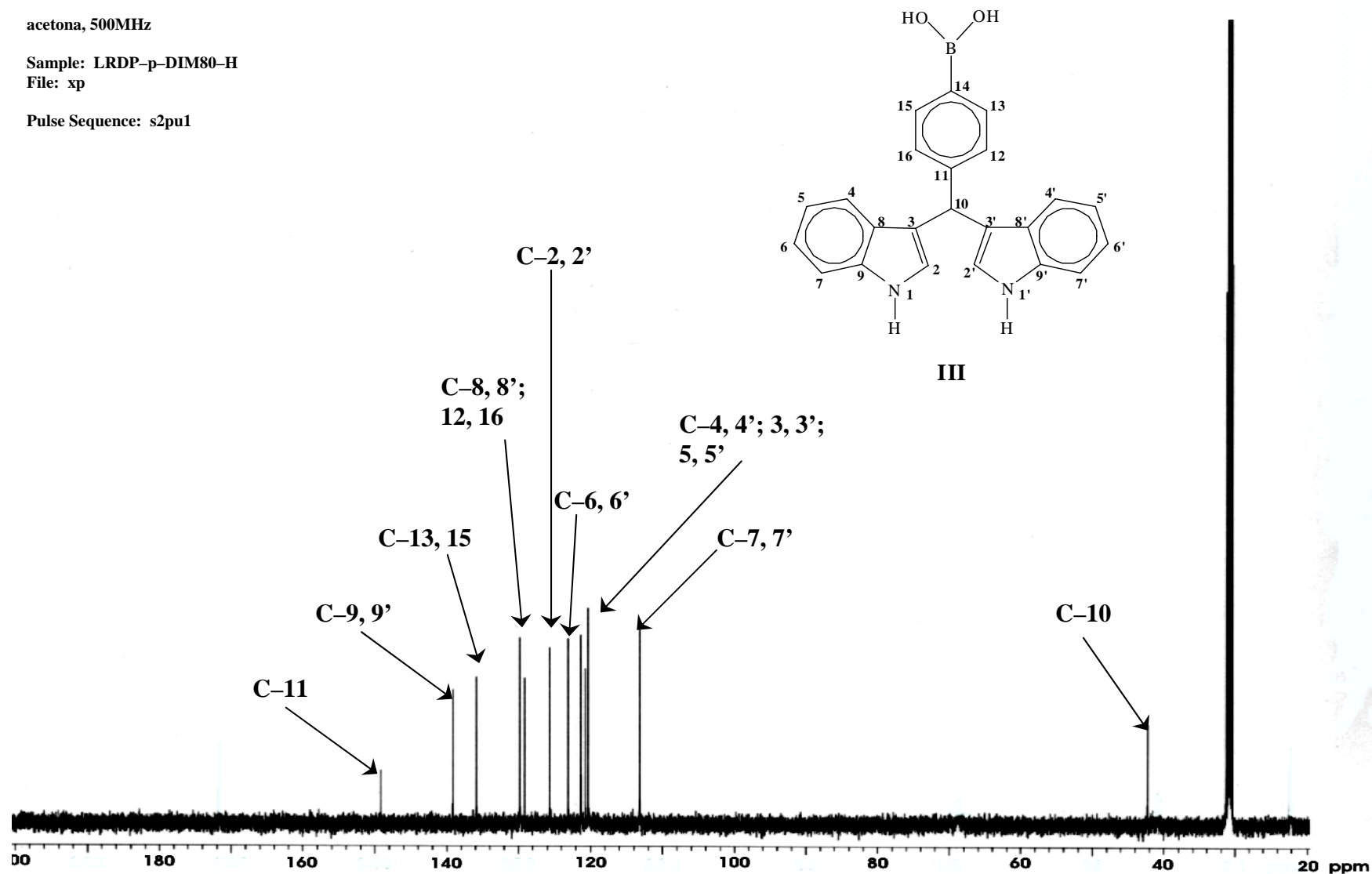
Espectro 8. Ampliación del Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (Acetona- d_6 /TMS) de **III** a 300 MHz

acetona, 500MHz

Sample: LRDP-p-DIM80-H

File: xp

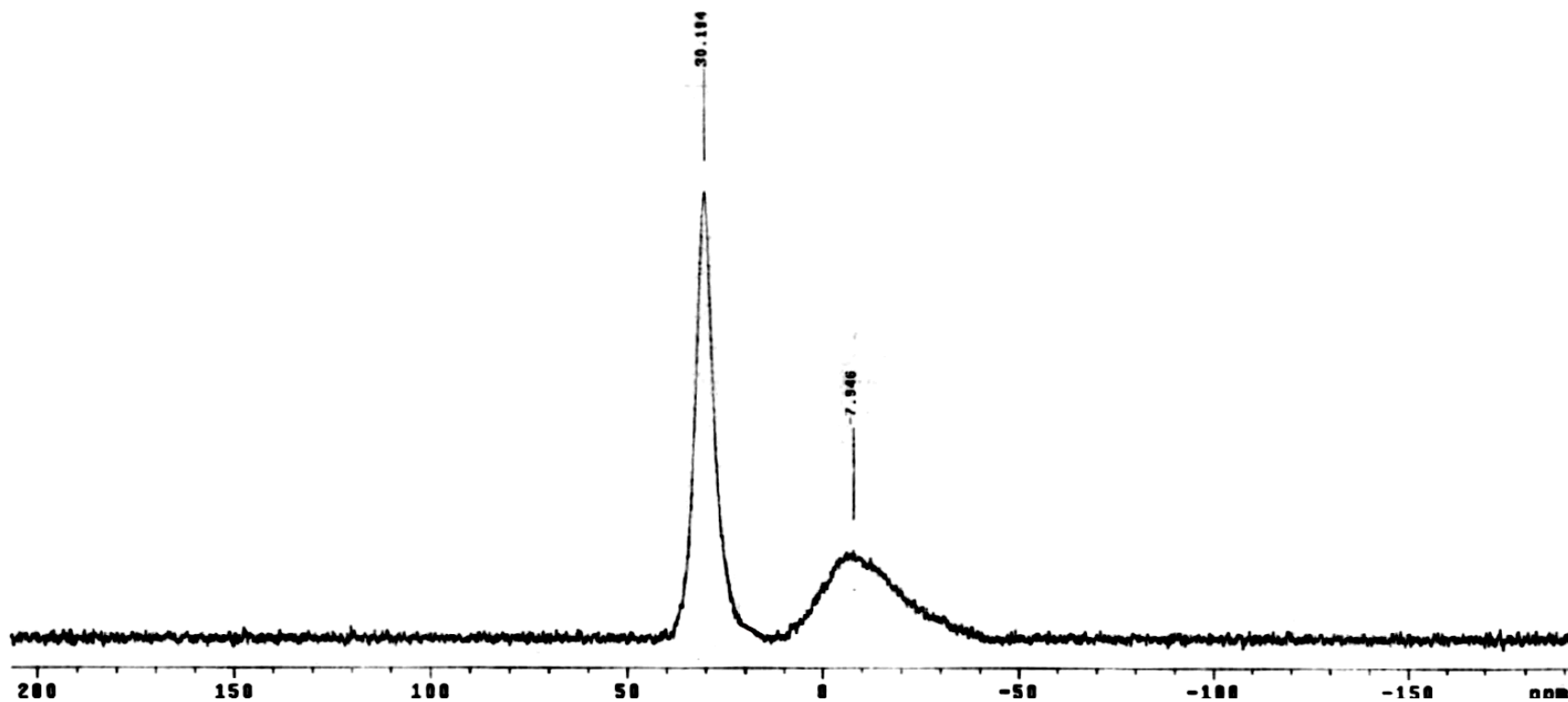
Pulse Sequence: s2pu1



Espectro 9. Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C (Acetona- d_6 /TMS) de III a 125 MHz

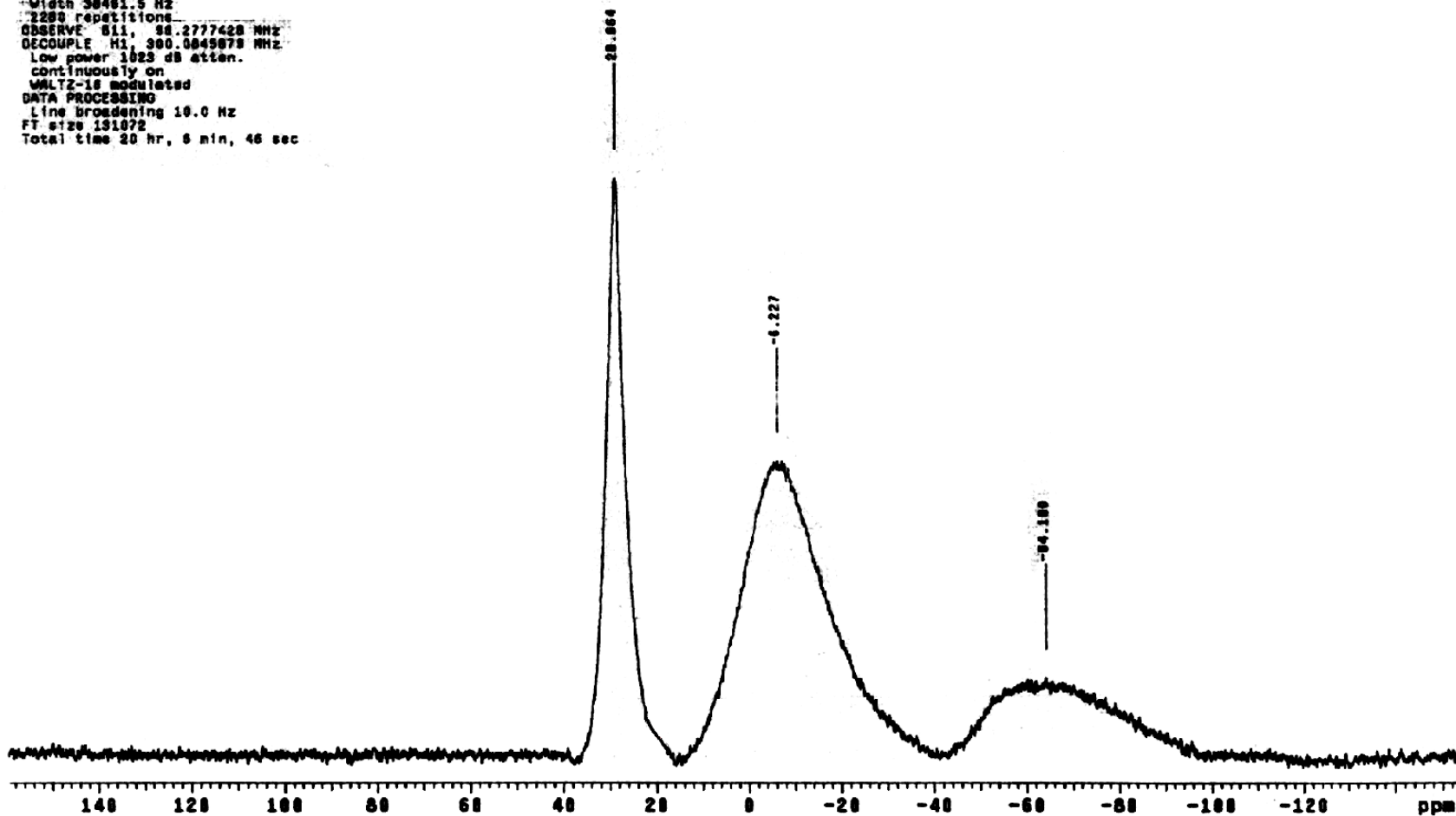
Dr. René M-Monica
Muestra ortoBDM
HRG
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: Acetone
Ambient temperature
Mercury-300SS "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 64.5 degrees
Acq. time 0.400 sec
Width 38461.5 Hz
240 repetitions
OBSERVE B11, 86.2777420 MHz
DECOUPLE H1, 300.0845878 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 10.0 Hz
FT size 131072
Total time 20 hr, 6 min, 46 sec



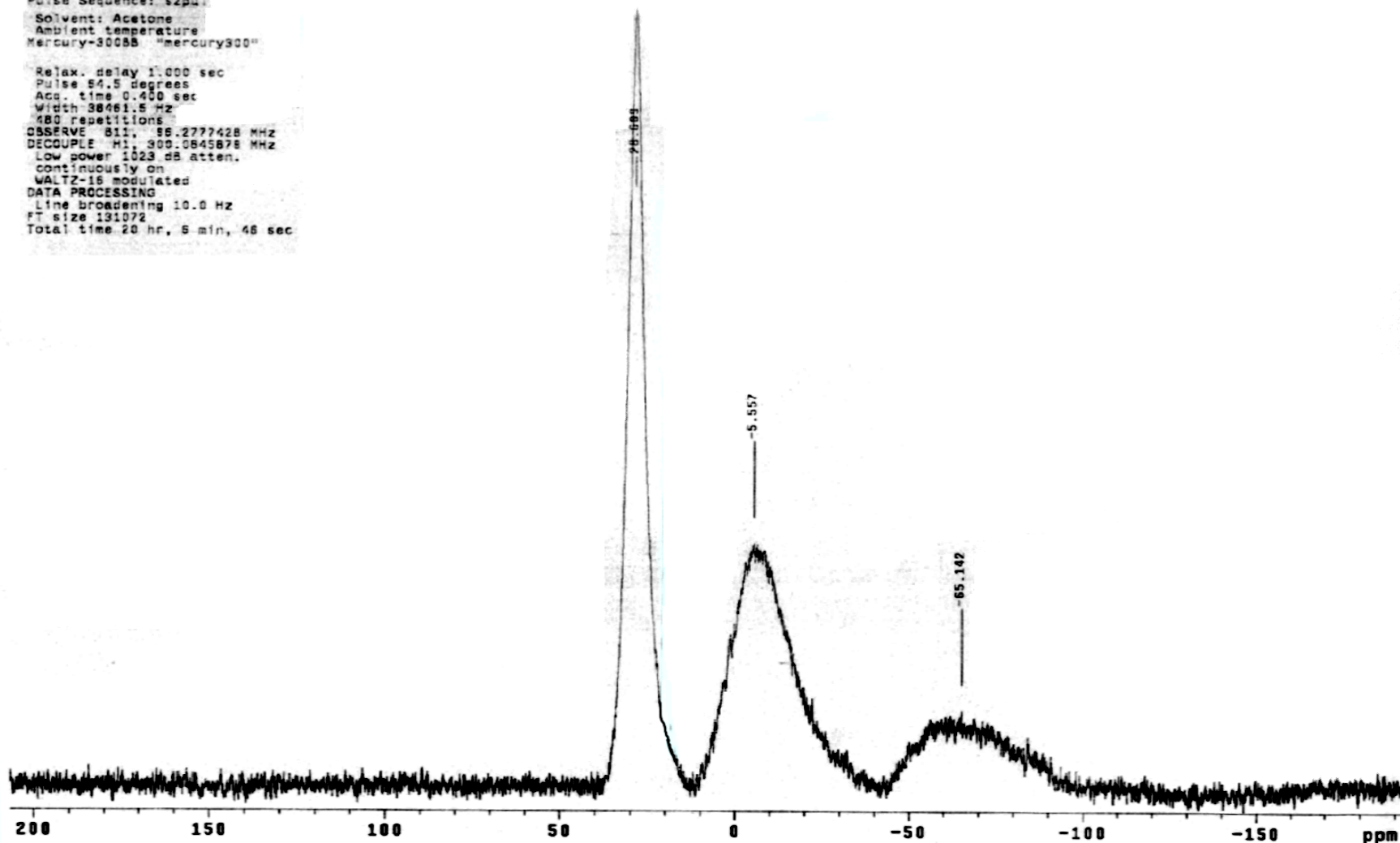
Espectro 10. Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{11}B (Acetona- $\text{d}_6/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$) de I a 96 MHz

Dr. René M-Monica
 Muestra meta DIM
 HRG
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: Acetone
 Ambient temperature
 Mercury-3000 "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width 30461.5 Hz
 2200 repetitions
 OBSERVE G11, 88.277428 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0045078 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 10.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 20 hr, 6 min, 46 sec



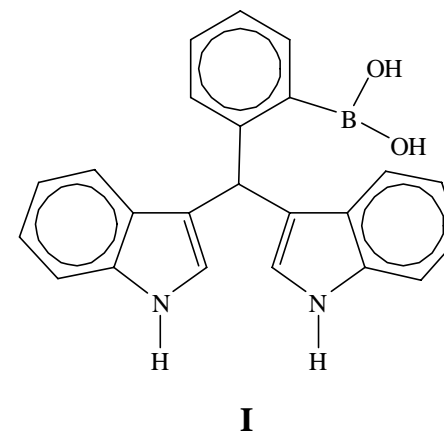
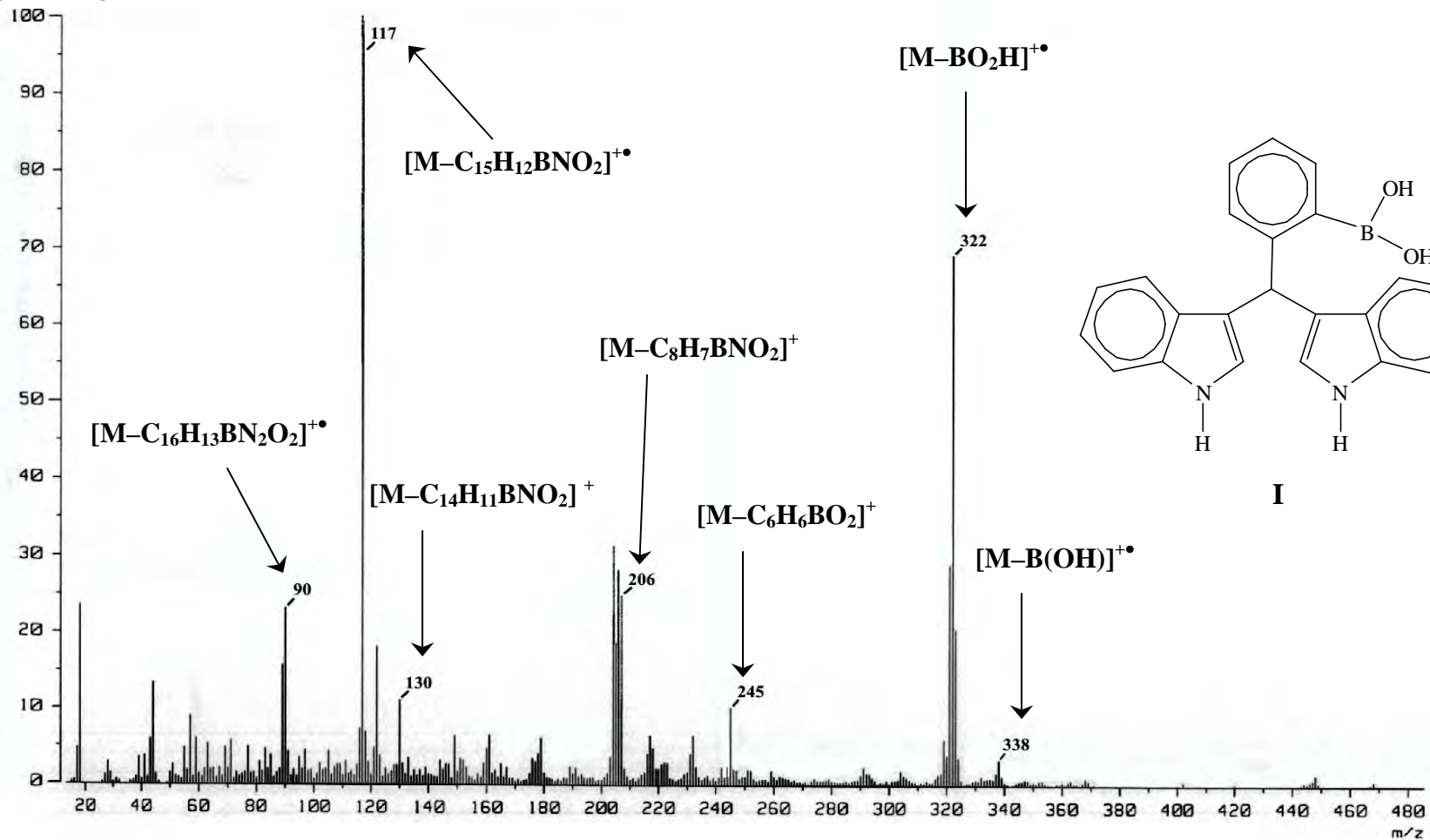
Espectro 11. Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{11}B (Acetona- d_6 / $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) de **II** a 96 MHz

Dr. René M-Monica
 Muestra paraDIM
 HRG
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: Acetone
 Ambient temperature
 Mercury-300SB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 54.5 degrees
 Acc. time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 480 repetitions
 OBSERVE F1: 96.2777428 MHz
 DECOUPLE H1: 300.0845878 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 10.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 20 hr, 5 min, 48 sec



Espectro 12. Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{11}B (Acetona- $\text{d}_6/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$) de **III** a 96 MHz

[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Peres-Javier-004 Date : 10-Feb-120 11:37
 Sample : CWoB
 Note : Javier-Perez Ion Mode : EI+
 Inlet : Direct
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linaer]
 RT : 2.68 min Scan# : (56.66) Temp : 318.0 deg. C
 BP : m/z 117.0000 Int. : 87.36
 Output m/z range : 13.0564 to 485.4599 Cut Level : 0.00 %



Espectro 13. Espectro de masas adquirido por EI de **I**

[Mass Spectrum]

Data : Dr - Miranda - : 11

Date : 12 - Marzo - 2010 12:58

Sample : Meta -

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

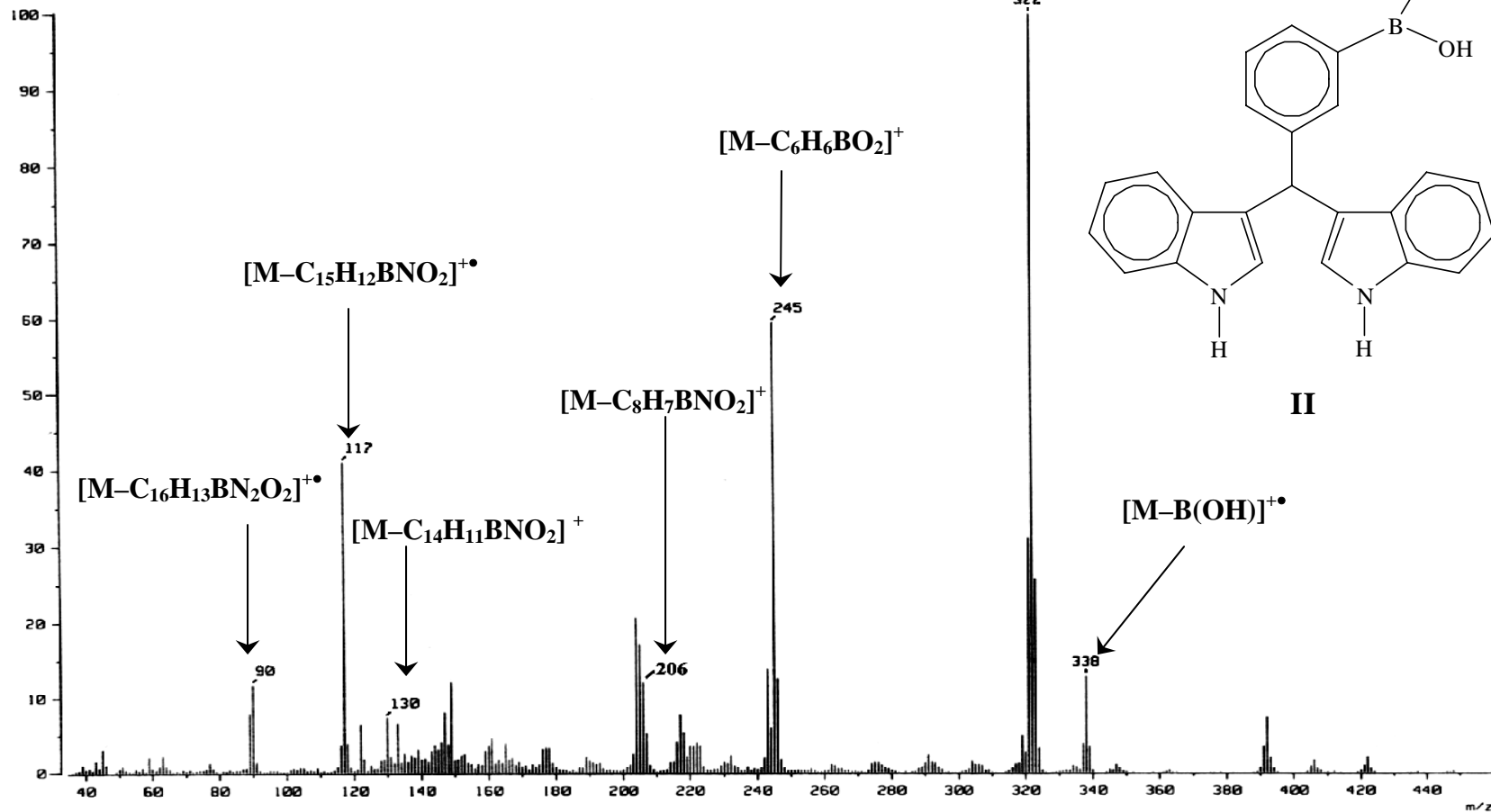
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linaer]

RT : 0.27 min Scan# : (6, 8)

BP : m/z 322.0000 Int. : 86.52

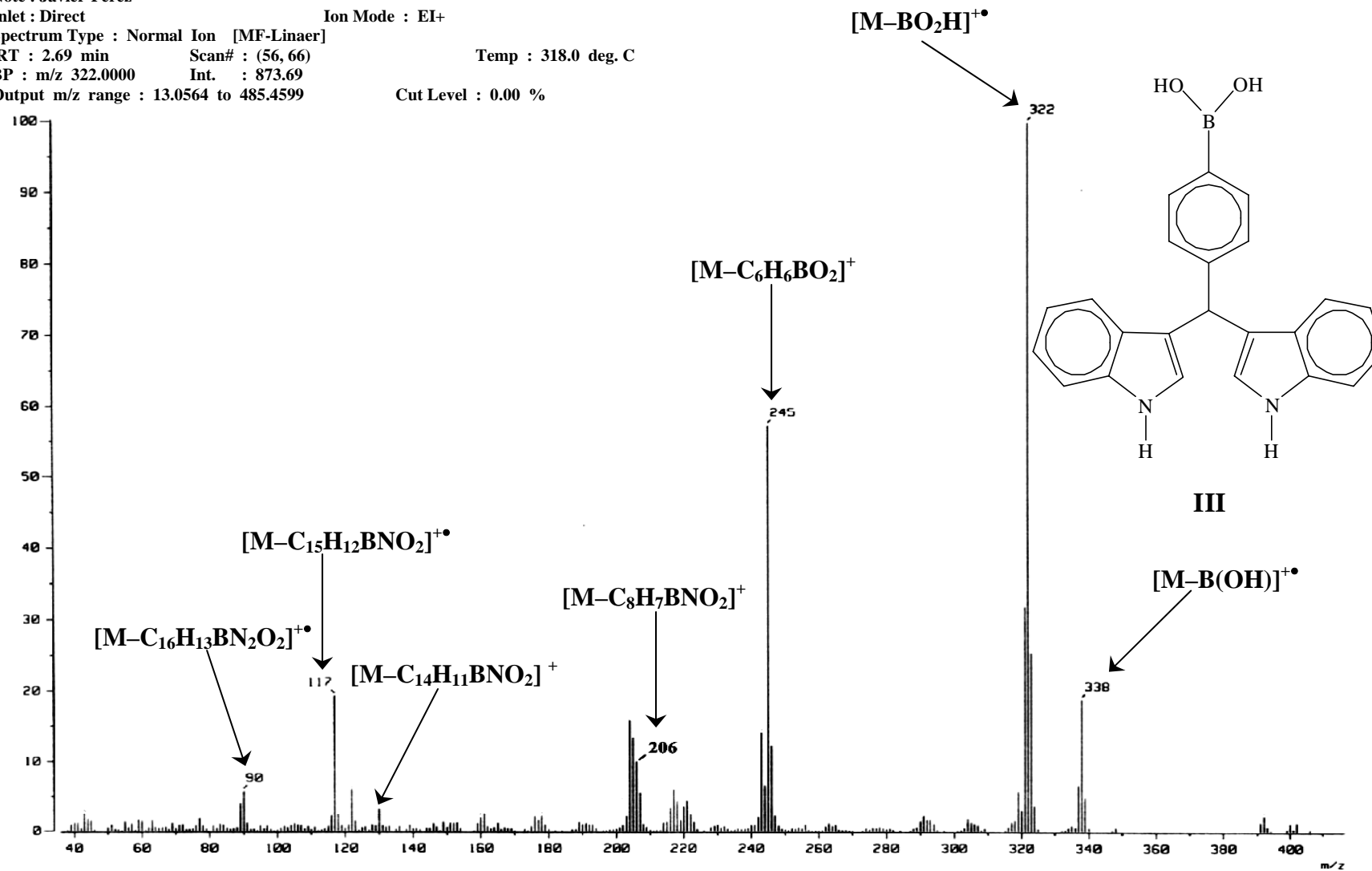
Output m/z range : 34.6917 to 459.8247

Cut Level : 0.00 %



Espectro 14. Espectro de masas adquirido por EI de II.

[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Peres-Javier-004 Date : 10-Feb-120 11:37
 Sample : CWpB3
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linaer]
 RT : 2.69 min Scan# : (56, 66) Temp : 318.0 deg. C
 BP : m/z 322.0000 Int. : 873.69
 Output m/z range : 13.0564 to 485.4599 Cut Level : 0.00 %



Espectro 15. Espectro de masas adquirido por EI de **III**

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Peres-Javier-007

Date : 10-Feb-120 12:13

Sample : CWoB

Note : Javier-Perez

Inlet : Direct

Ion Mode : CI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linaer]

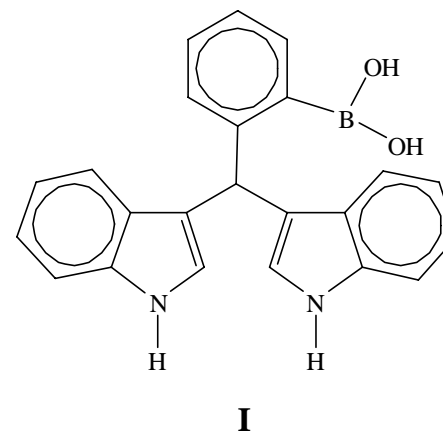
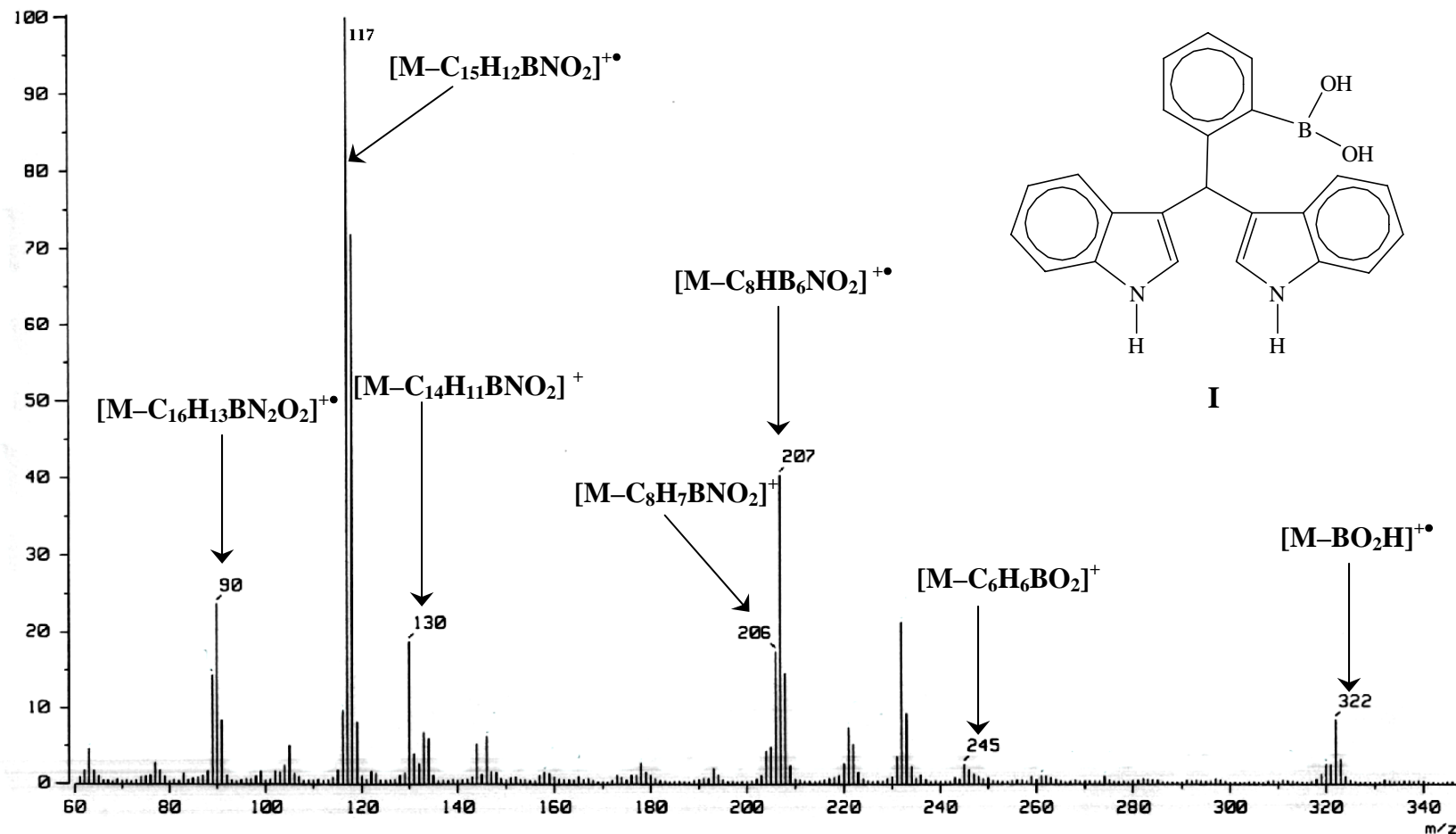
RT : 2.34 min Scan# : (59.89)

Temp : 319.7 deg. C

BP : m/z 117.0000 Int. : 100.00

Output m/z range : 60.0000 to 346.978

Cut Level : 0.00 %



Espectro 16. Espectro de masas adquirido por CI de I

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Peres-Javier-006

Date : 10-Feb-120 12:07

Sample : CWmB

Note : Javier-Perez

Inlet : Direct

Ion Mode : CI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linaer]

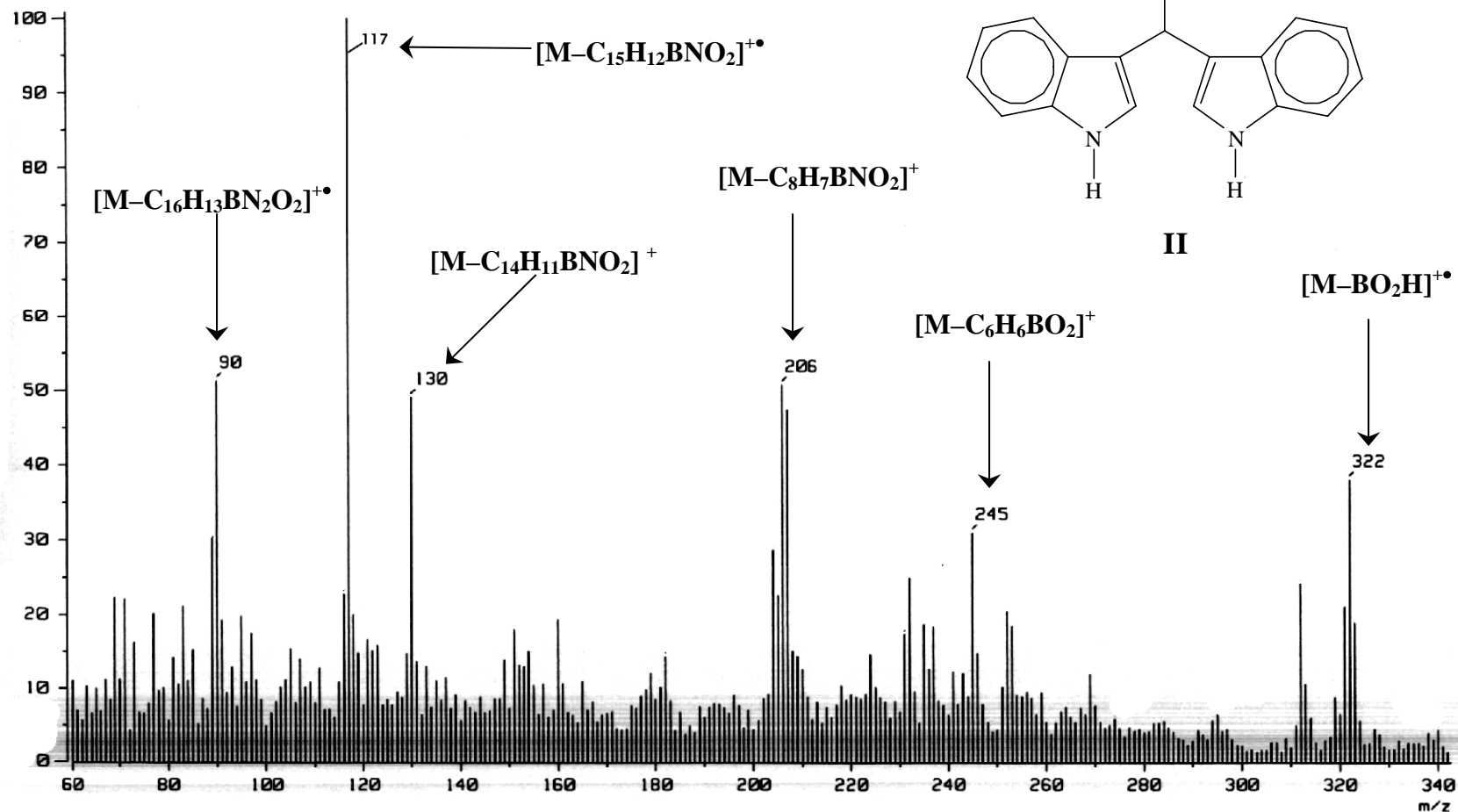
RT : 1.76 min Scan# : (24.85)

Temp : 192.7 deg. C

BP : m/z 117.0000 Int. : 3.83

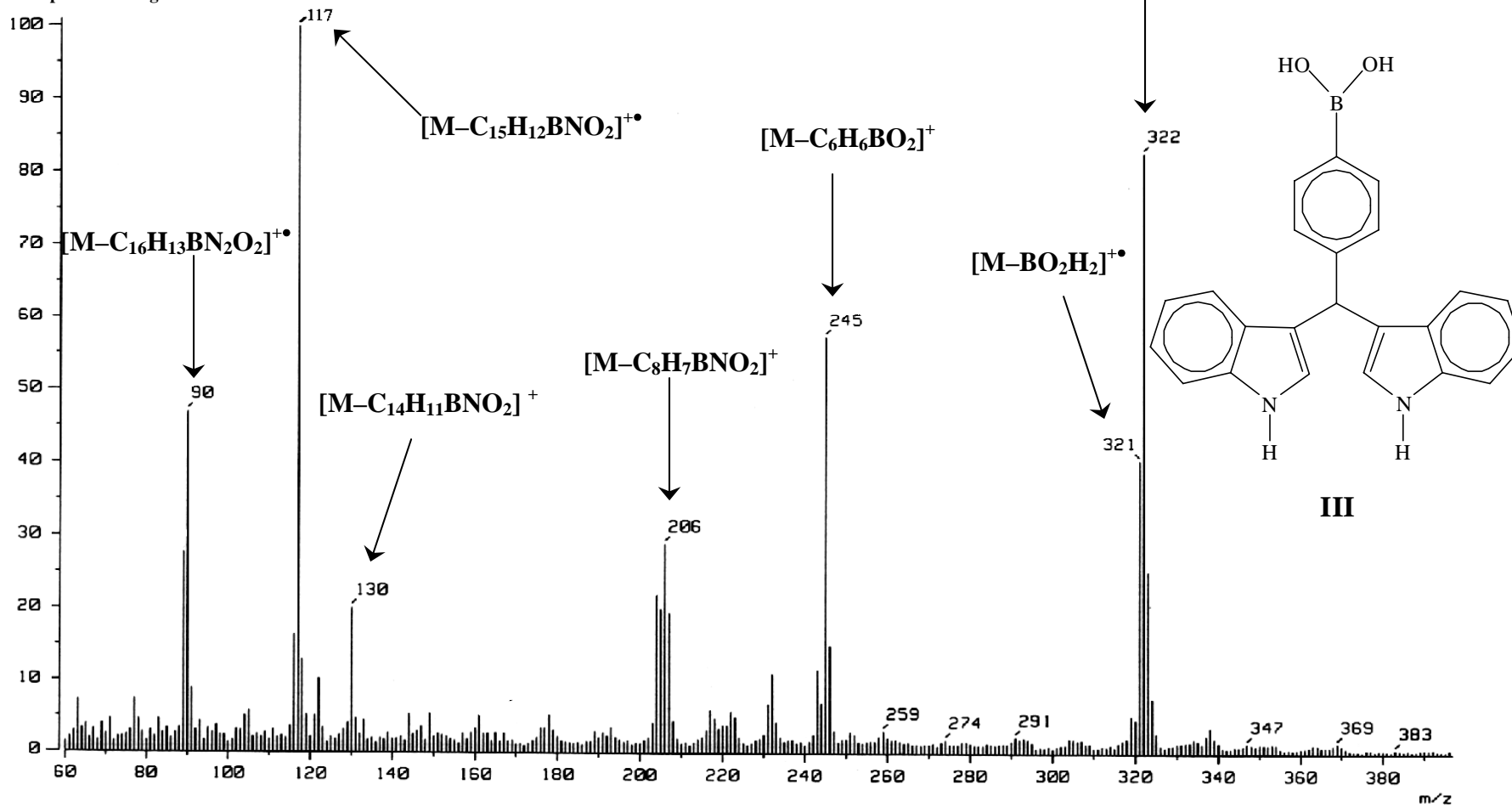
Output m/z range : 60.0000 to 342.5799

Cut Level : 0.00 %



Espectro 17. Espectro de masas adquirido por CI de II

[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Peres-Javier-005 Date : 10-Feb-120 11:50
 Sample : CWpB3
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : CI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linaer]
 RT : 2.33 min Scan# : (59, 83) Temp : 320.8 deg. C BP
 : m/z 117.0000 Int. : 24.26
 Output m/z range : 60.0000 to 396.7072 Cut Level : 0.00 %



Espectro 18. Espectro de masas adquirido por CI de **III**

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Peres-Javier-029

Date : 10-Feb-2009 11:29

Sample : CWoB

Note : Javier-Perez

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linaer]

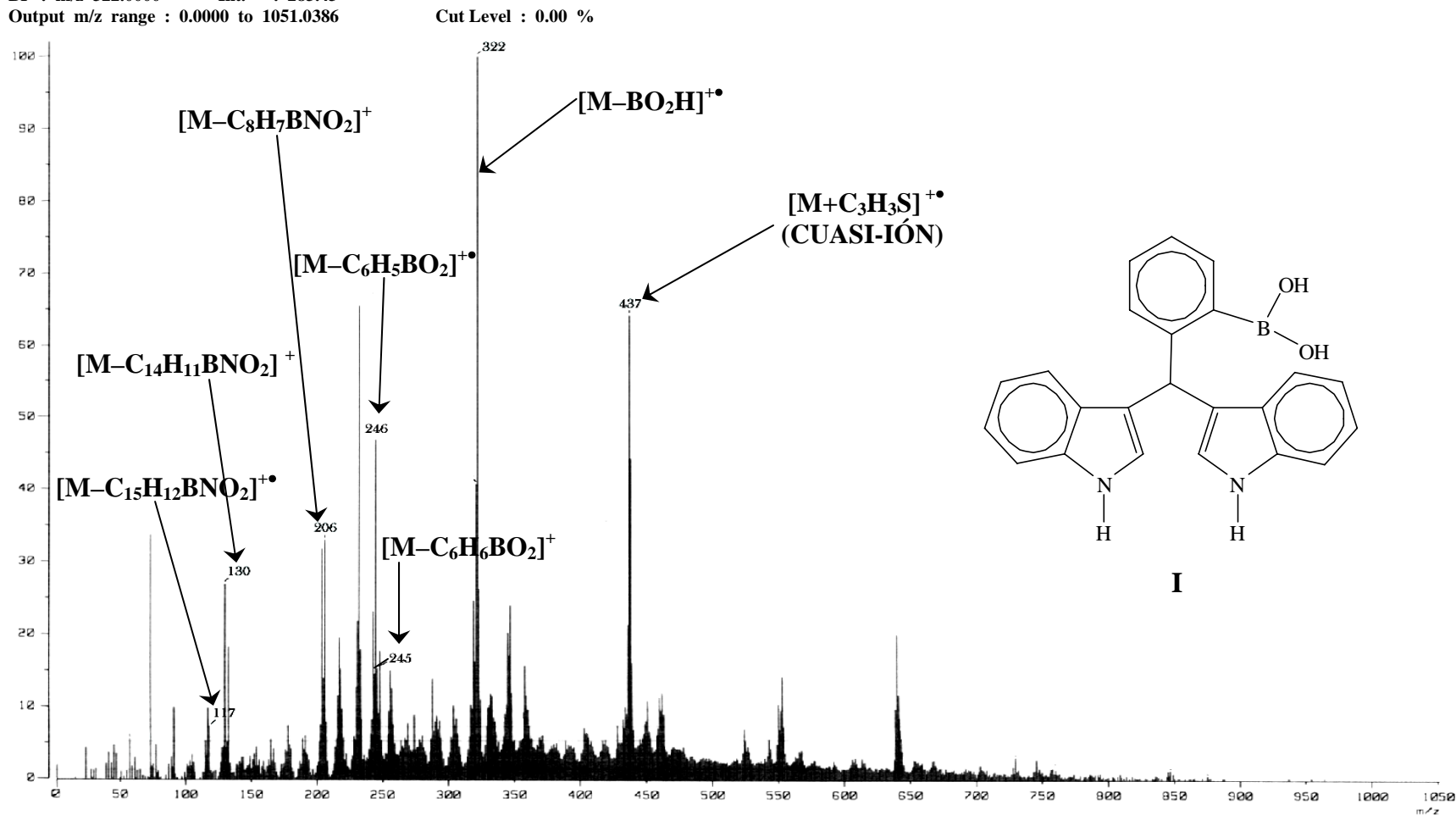
RT : 0.31 min Scan# : (1, 4)

BP : m/z 322.0000 Int. : 283.43

Output m/z range : 0.0000 to 1051.0386

Datos HR del Cuasi-ión:

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N	S	B
437.1501	4.1							
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	S	B
437.1495	+1.3	18.5	26	22	2	2	1	1



Espectro 19. Espectro de masas adquirido por FAB de I

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Peres-Javier-031

Date : 10-Feb-2009 11:48

Datos HR del Cuasi-ión:

Sample : CWmB

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

Observed m/z

Int%

437.1501

4.1

Estimated m/z

Error [ppm]

U.S.

C

H

O

N

S

B

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linaer]

RT : 0.93 min

Scan# : (2, 7)

BP : m/z 322.0000

Int. : 405.72

437.1495

+1.3

18.5

26

22

2

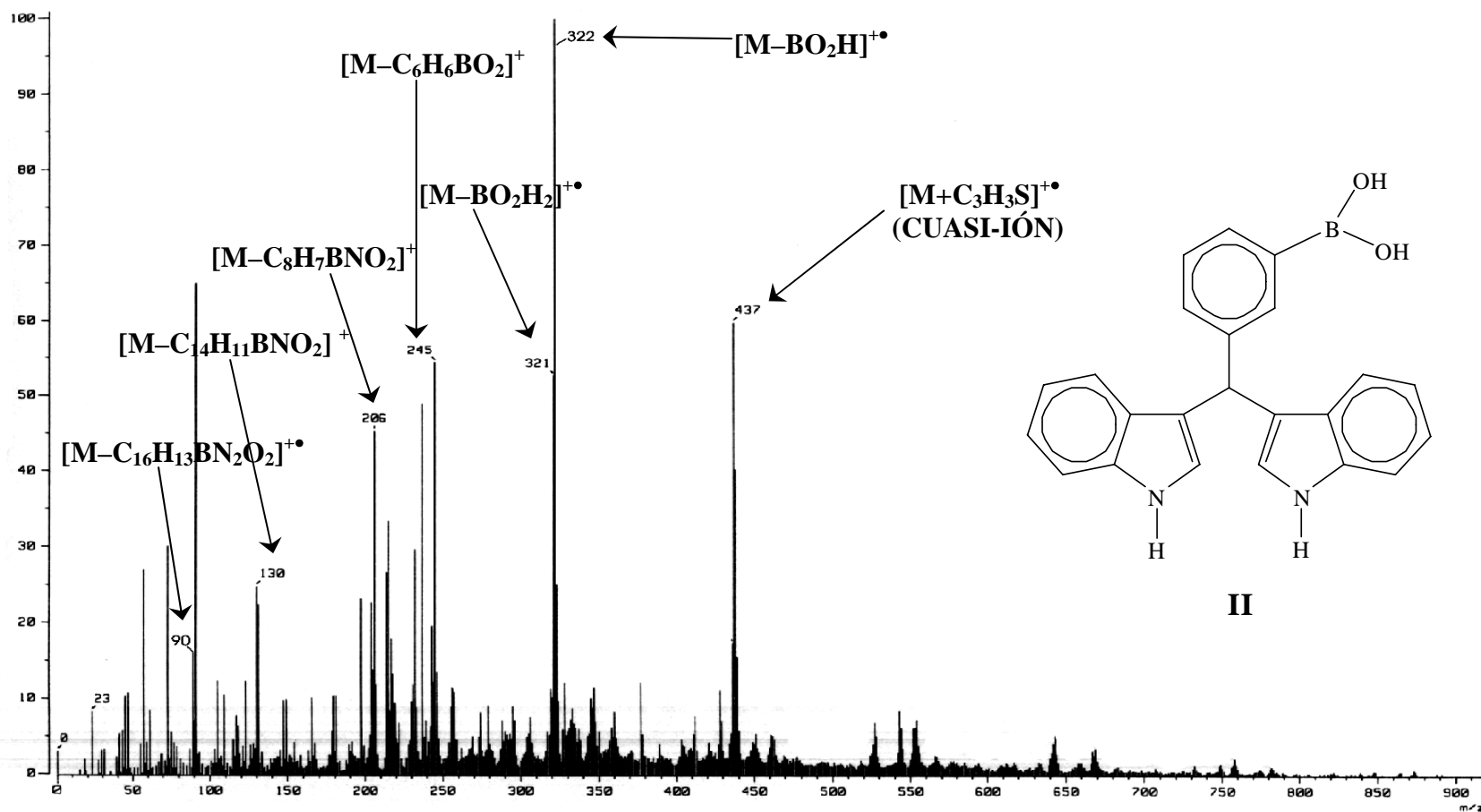
2

1

1

Output m/z range : 0.0000 to 917.9525

Cut Level : 0.00 %



Espectro 20. Espectro de masas adquirido por FAB de II

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Peres-Javier-030

Date : 10-Feb-120 11:40

Sample : CWpB3

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linaer]

RT : 0.62 min

Scan# : (1, 6)

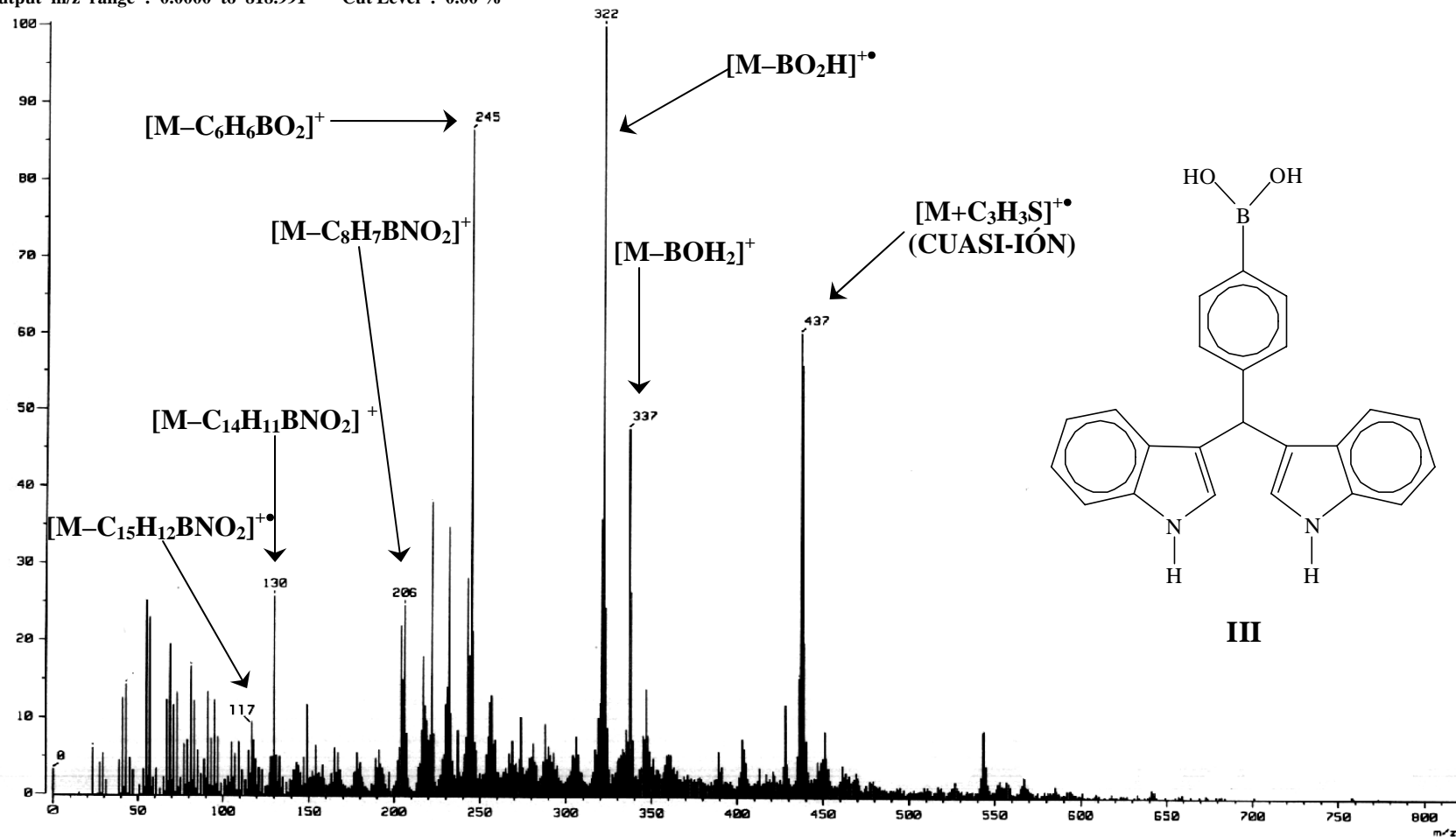
BP : m/z 322.0000

Int. : 263.77

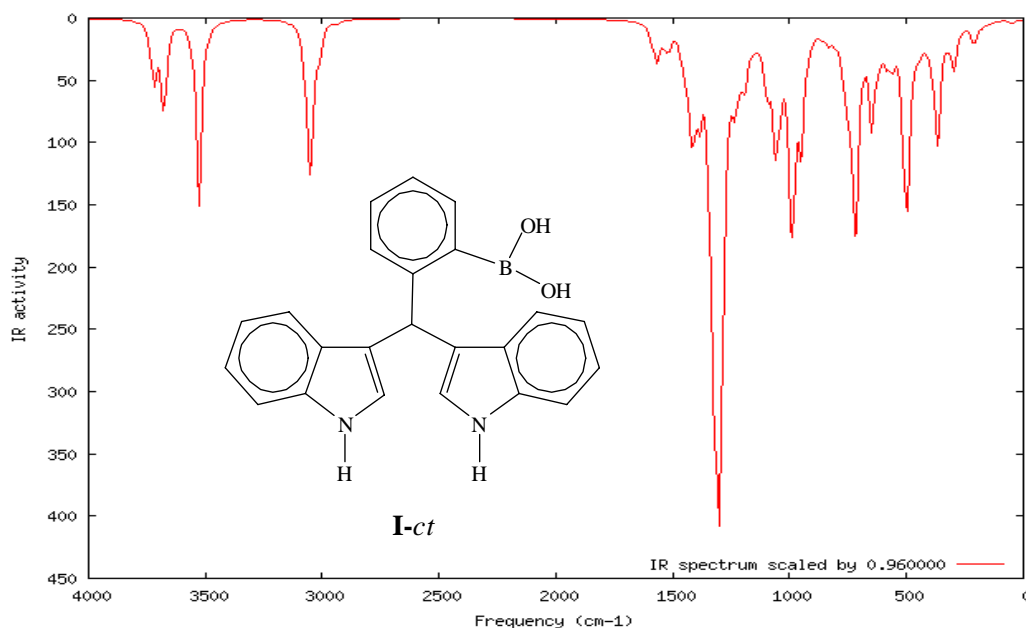
Output m/z range : 0.0000 to 818.991 Cut Level : 0.00 %

Datos HR del Cuasi-ión:

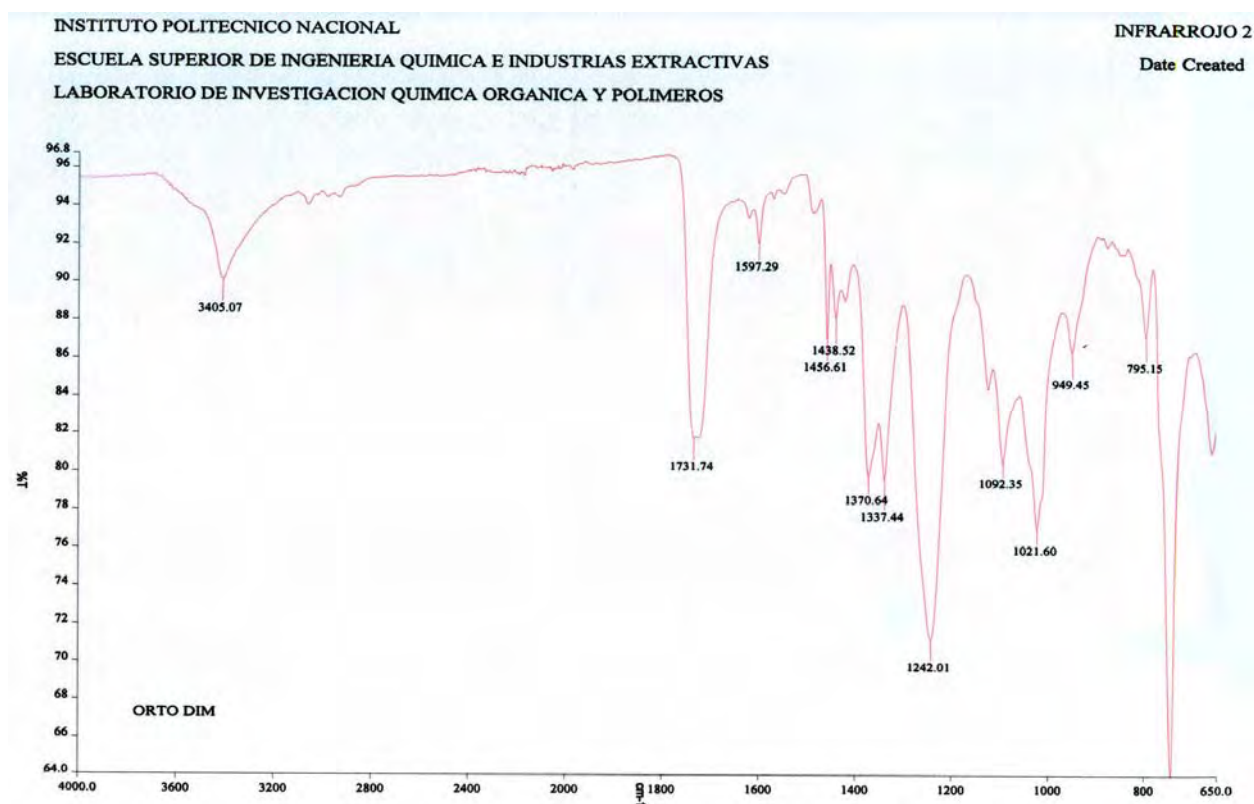
Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	S	B
437.1501	4.1	437.1495	+1.3	18.5	26	22	2	2	1	1



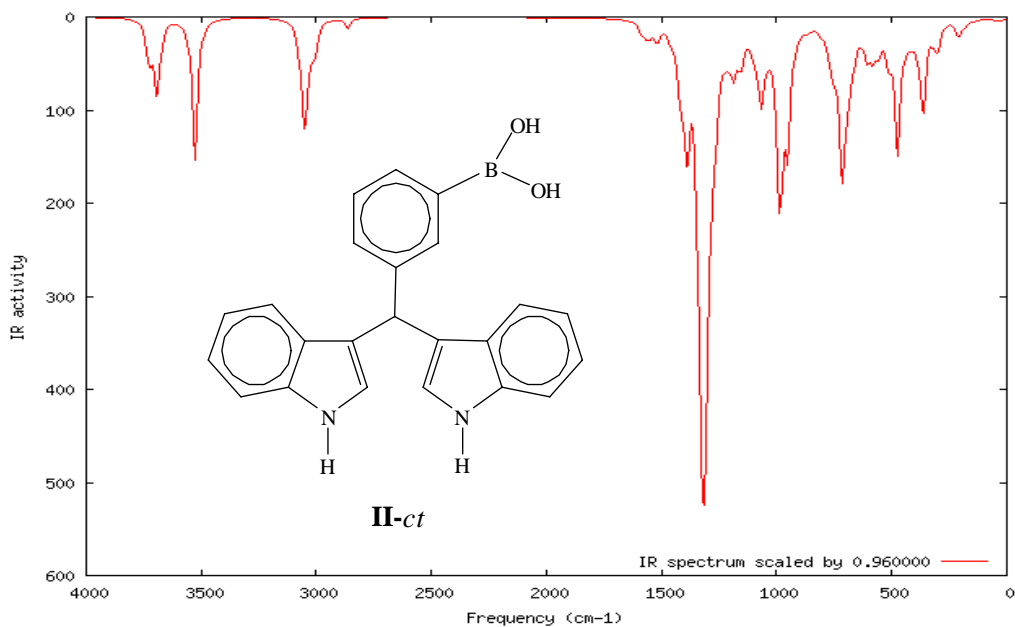
Espectro 21. Espectro de masas adquirido por FAB de III



Espectro 22.- Espectro IR determinado con B3LYP/6-311++G(d,p) para el conformero *I-ct*, utilizando como factor de corrección 0.96



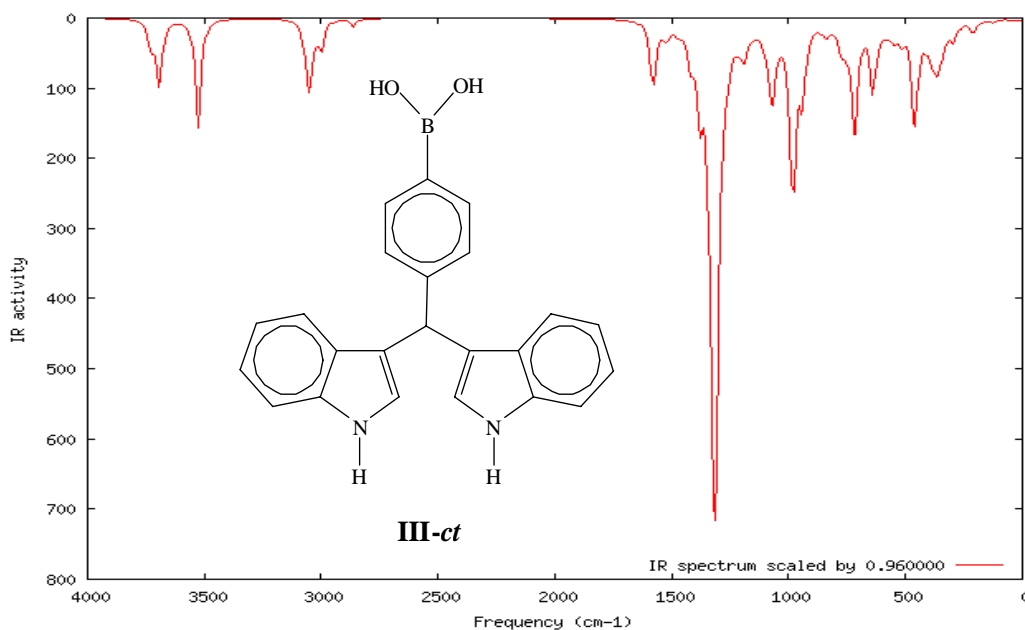
Espectro 23.- Espectro IR experimental del compuesto **I**



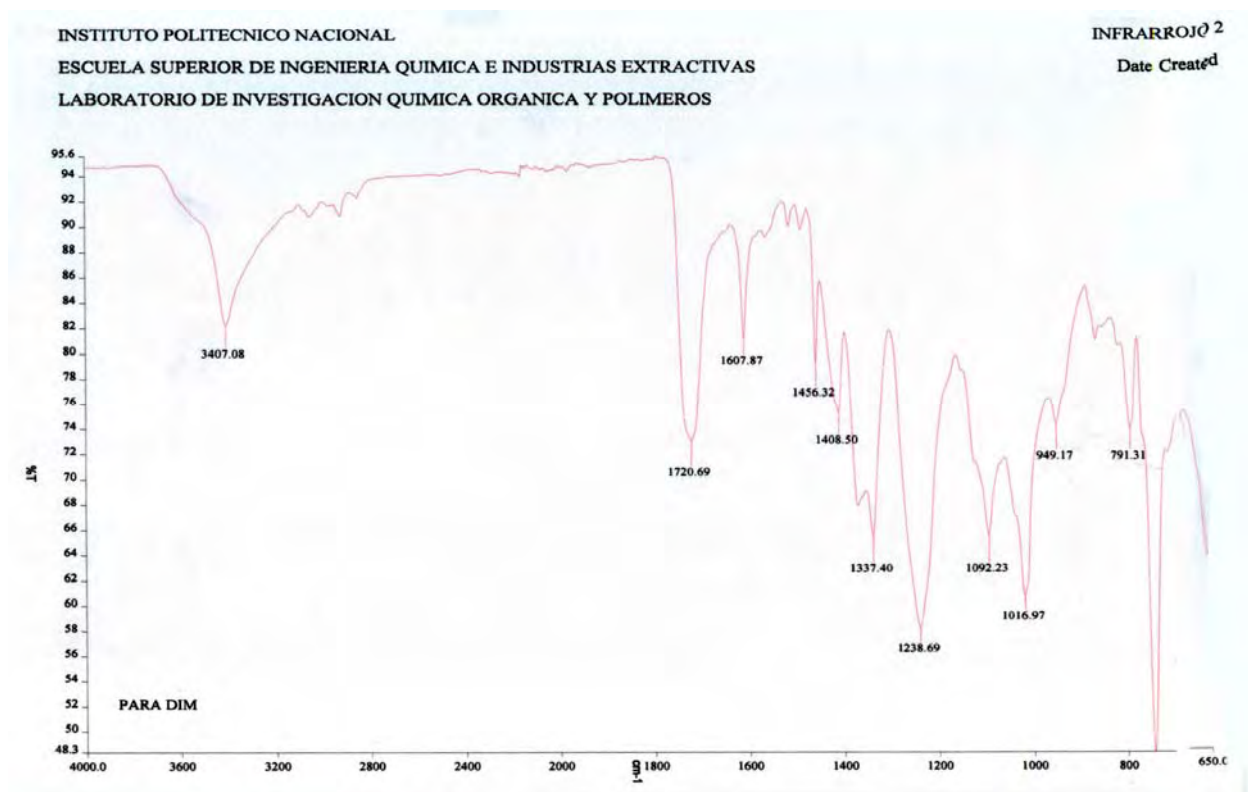
Espectro 24.- Espectro IR determinado con B3LYP/6-311++G(d,p) para el confórmero **II-ct**, utilizando como factor de corrección 0.96



Espectro 25.- Espectro IR experimental del compuesto **II**



Espectro 26.- Espectro IR determinado con B3LYP/6-311++G(d,p) para el confórmero **III-ct**, utilizando como factor de corrección 0.96



Espectro 27.- Espectro IR experimental del compuesto **III**