



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DE
BENZIMIDAZOLIL-DIINDOLILMETANOS
Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB. RICARDO ALFREDO LUNA MORA

TUTOR: JOSÉ GUILLERMO PÉNIERES CARILLO 2013

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

MEXICO D.F. 7 DE JUNIO 2013





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.



DR. MANUEL ENRIQUE VAZQUEZ VALDES
Coordinador de la Unidad de Administración del Posgrado
Presente

Me es grato informarle que el Comité Académico en su sesión del 8 de octubre del presente, autorizó al alumno **RICARDO ALFREDO LUNA MORA**, con número de cuenta 92360417, presentar su examen para optar por el grado de Maestro en Ciencias, quien defenderá el proyecto de investigación titulado: "**Síntesis de nuevos compuestos conteniendo estructuras de benzimidazol y diindolilmetano y evaluación de actividad antifúngica**", realizado bajo la supervisión del Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, ante el siguiente jurado:

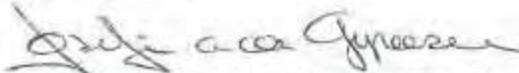
Presidente M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Vocal Dra. Teresa Mancilla Percino
Vocal Dr. José Alfredo Vázquez Martínez
Vocal Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
Secretario Dra. Martha Lydia Macías Rubalcava

Facultad de Química, UNAM
CINVESTAV, IPN 01/02/2013
Facultad de Química, UNAM
Instituto de Química, UNAM
Instituto de Química, UNAM

Nota: Se recuerda a los miembros del jurado que el plazo máximo para revisión de la tesis es de 30 días naturales a partir de la recepción de la misma.

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, D.F. a 15 de octubre de 2012.
Atentamente,


DRA. JOSEFINA DE GYVES MARCINIAK
Coordinadora del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado
~~Alumno~~
Expediente
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química

Recibido
Alfredo Vázquez
01/02/2013

Recibido
Je Manuel Méndez S.
8/FEBRERO/2013.

Este trabajo se realizó en las instalaciones de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, en la Sección de Química Orgánica, en el laboratorio 121

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

Por la beca otorgada para la realización de mis estudios de Maestría (**No de registro 255252**)

Al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, Shalom:

Por permitirme formar parte de tu grupo de investigación durante el desarrollo de este trabajo. Por tu excelente orientación para la realización de este trabajo, por tus concejos y por brindarme tu grandiosa amistad.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano: Por el apoyo ofrecido y por los valiosos concejos y aportaciones para la realización de este proyecto.

Al Dr. José Guadalupe López Cortes: Por tu amistad y por estar siempre al pendiente del mejor desarrollo de este trabajo.

Dr. Tonatiuh Alejandro Cruz Sánchez, Dra. Amparo Londoño Orozco y Dra. María del Rosario Moya Hernández (Todos FESC-4): Por la asesoría prestada para este trabajo, y por la ayuda en enseñarme el manejo de hongos, su siembra y el manejo de los equipos para realizar este proyecto.

M en C. Baldomero Esquivel Rodríguez

Por haberme aceptado en mi primer semestre de maestría, por enseñarme a como se recolectan las plantas y su identificación e invitarme a conferencias acerca de los productos naturales, te agradezco mucho el tiempo que me adoptaste en tu laboratorio.

AL jurado de esta tesis

M. en C. José Manuel Méndez Estivalet, Dr. José Alfredo Vásquez Martínez, Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, Dr. Teresa Mancilla Percino, Martha Lydia Macías Rubalcava.

Por su revisión para poder mejorar este trabajo en su forma y por sus valiosas aportaciones.

A TODOS MIS COMPAÑEROS DE MAESTRIA ENTRE CLASES Y LABORATORIOS. SALUDOS.

| | |
|---|----|
| ÍNDICE..... | 2 |
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| 1 GENERALIDADES..... | 5 |
| 1.1 QUÍMICA VERDE..... | 5 |
| 1.1.1 DOCE PRINCIPIOS DE LA QUÍMICA VERDE. | 6 |
| 1.2 LAS MICROONDAS..... | 7 |
| 1.2.1 EL ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO..... | 7 |
| 1.2.2 LA RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA..... | 8 |
| 1.2.3 HORNO DE MICROONDAS CASERO..... | 8 |
| 1.2.3.1 PRINCIPIOS BÁSICOS DE LOS HORNOS DE MICROONDAS COMERCIALES Y SUS MODIFICACIONES PARA SU EMPLEO EN EXPERIMENTOS QUIMICOS..... | 9 |
| 1.2.3.2 LAS MICROONDAS EN SÍNTESIS QUIMICA..... | 10 |
| 1.2.3.2.1 MECANISMO DE POLARIZACIÓN BIPOLAR..... | 11 |
| 1.2.4 MATERIALES PARA REACCION EN MICROONDAS..... | 13 |
| 1.2.4.1 TIPO DE CALENTAMIENTO..... | 13 |
| 2 ANTECEDENTES..... | 14 |
| 2.1 ANTECEDENTES QUÍMICOS..... | 14 |
| 2.2 EL INDOL..... | 14 |
| 2.3 REACCIONES DE PROTONACIÓN..... | 16 |
| 2.3.1 USOS DE LOS INDOLES..... | 17 |
| 2.3.2 INDOLES EN LA NATURALEZA..... | 17 |
| 2.4 DIINDOLILMETANOS..... | 18 |
| 2.4.1 SINTESIS..... | 18 |
| 2.4.2 USOS DE LOS DIINDOLILMETANOS..... | 20 |
| 2.5 BENCIMIDAZOLES..... | 20 |
| 2.5.1 NATURALEZA QUIMICA DEL BENCIMIDAZOL..... | 22 |
| 2.6 SÍNTESIS DE BENCIMIDAZOLES. METODOS CONVENCIONALES..... | 23 |
| 2.7 SÍNTESIS DE BENCIMIDAZOLES. VÍA MICROONDAS USANDO DISOLVENTES..... | 25 |

| | |
|--|-----|
| 2.8 USOS DE BENCIMIDAZOLES..... | 27 |
| 2.9 ANTECEDENTES BIOLÓGICOS..... | 27 |
| 2.9.1 ENFERMEDADES CAUSADAS POR DIFERENTES AGENTES PATÓGENOS..... | 27 |
| 3 HIPÓTESIS..... | 29 |
| 4 JUSTIFICACIÓN..... | 30 |
| 5 OBJETIVOS..... | 31 |
| 5.1 OBJETIVO GENERAL..... | 31 |
| 5.2 OBJETIVOS PARTICULARES..... | 31 |
| 6 PLANTEAMIENTO DE LA RUTA SINTÉTICA..... | 32 |
| 7 SECCION EXPERIMENTAL..... | 35 |
| 7.1 SECCIÓN QUÍMICA..... | 35 |
| 7.1.1 SÍNTESIS GENERAL DE LOS DIINDOLILMETANOS..... | 37 |
| 7.1.2 SÍNTESIS GENERAL DE LOS (BENCIMIDAZOLIL)-3,3'-DIINDOLILMETANOS..... | 40 |
| 7.1.3 SINTESIS GENERAL DE 1-(BENCIL-3,3'-DIINDOLILMETIL)-2-(3,3'- DIINDOLILMETILFENIL)BENCIMIDAZOLES..... | 43 |
| 7.2 SECCIÓN BIOLÓGICA..... | 45 |
| 7.2.1 TÉCNICA BIOLÓGICA PARA PRUEBAS CON HONGOS LEVADURIFORMES MICROMÉTODO..... | 45 |
| 8 RESULTADOS | 46 |
| 8.1 RESULTADOS SECCIÓN QUÍMICA..... | 46 |
| 8.2 RESULTADOS SECCIÓN BIOLÓGICA..... | 86 |
| 9 DISCUSIÓN..... | 91 |
| 10 CONCLUSIONES..... | 104 |
| 11 REFERENCIAS..... | 105 |
| 12 APÉNDICE..... | 108 |

INTRODUCCIÓN

El estudio de las reacciones orgánicas, surge de la necesidad de proponer y realizar nuevos métodos de experimentación para la síntesis de compuestos, de tal manera que estos nuevos métodos sean sencillos, rápidos, económicos y además con un menor impacto al medio ambiente. Es así como se han buscado fuentes de energía alternativas a la térmica convencional como son las microondas, ultrasonido e infrarrojo, entre otras, para activar una reacción. En consecuencia, se ha encontrado que al emplear estos tipos de energía se observa el abatimiento en los tiempos de reacción, un mayor rendimiento, un menor impacto ecológico, y en general, se optimizan las condiciones de reacción.¹

Por otro lado, el indol y sus derivados han captado la atención de los químicos orgánicos. Tal es el caso del 3,3'-diindolilmetano (DIM), debido a su gran aplicación en el área citotóxica y por ende su importancia biológica; para ello, se han buscado métodos alternativos de síntesis de los cuales ya existen un gran número de ellos. El DIM es un dímero, el cual es biotransformado en el estómago a partir del 3-indolilcarbinol (I3C). Éste se encuentra presente en vegetales crucíferos como brócoli, col, bretones (col de Bruselas) y coliflor, éstas han sido cultivadas por siglos y últimamente se les ha encontrado aplicación en el desarrollo de medicinas. De ahí la importancia y propósito del presente trabajo, que es llevar a cabo la síntesis de derivados del DIM de una manera rápida, sencilla y económica. Recientemente, suplementos alimentarios del diindolilmetano o productos relacionados con este compuesto han mostrado efectos benéficos para la salud humana, lo mismo que con los bencimidazoles que actúan como antifúngicos, antiparasitarios y antibacterianos.

En este trabajo se presenta la síntesis de compuestos que tienen a las estructuras de los DIM's y de bencimidazoles, utilizando como fuente de energía microondas para llevar a cabo la reacción. Esta técnica beneficia de manera económica a aquellos procesos donde participa. También se ha asociado a la filosofía de Química Verde (*Green Chemistry*), en la que uno de sus principios es diseñar procesos y productos químicos, reduciendo y/o eliminando el uso de sustancias químicas nocivas y/o tóxicas, protegiendo así el entorno ambiental. Así, en este sentido se realizó la síntesis de derivados de bencimidazol-diindolilmetanos, usando como fuente de energía las microondas. Adicionalmente se evaluó la actividad antifúngica de estos compuestos en diferentes cepas de levaduras y hongos patógenos.

Existen varios métodos para la preparación de derivados de diindolilmetanos y bencimidazoles de manera independiente, a partir del indol con aldehídos y por otra parte la *orto*-fenilendiaminas con aldehídos respectivamente, a un pH ácido y prolongados tiempos de reacción, en los que se obtienen rendimientos de moderados a buenos.

1 GENERALIDADES

1.1 QUÍMICA VERDE

Desde 1990, cuando entró en vigor la Ley de la Prevención de la Contaminación, la Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas (OPCST), dependiente de la Agencia de Protección Ambiental (APA) de los Estados Unidos de América, exploró la idea de desarrollar nuevos procesos y productos químicos o bien, mejorar los existentes para hacerlos menos peligrosos para la salud humana y el medio ambiente. En 1991, la OPCST puso en marcha un programa de subvenciones a la investigación llamado “Rutas Sintéticas Alternativas para Prevenir la Contaminación”. Este programa proporcionó subvenciones sin precedentes para proyectos de investigación que incluye la prevención de la contaminación en el diseño y síntesis de productos químicos. En 1993, el programa se amplió para incluir otros temas, tales como disolventes químicos más seguros y más ecológicos, lo que pasó a denominarse “**Química Verde**”. Desde entonces, este programa ha generado numerosas colaboraciones con el mundo académico, la industria y organizaciones gubernamentales y no gubernamentales para promover el uso de la química para la prevención de la contaminación.²

La química verde consiste en una filosofía donde los procesos y productos químicos son diseñados para reducir o eliminar los impactos ambientales negativos, cuyo uso resulta en reducción de residuos, productos más seguros o menos tóxicos y mejora de la eficiencia. Asimismo, la química verde estimula la innovación y fomenta la creación de productos que sean ambiental y económicamente sustentables.³

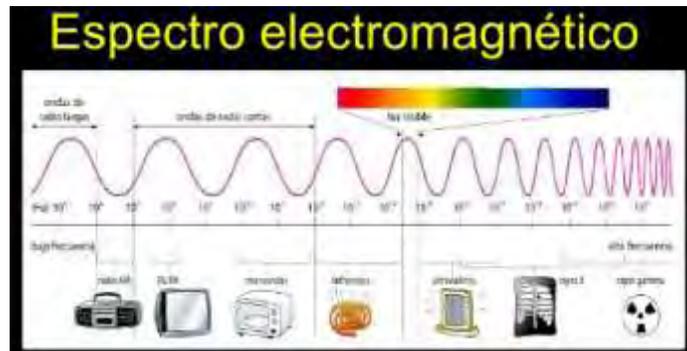
La química verde se rige por 12 principios, los cuales nos guían para la aplicación de los mismos.

1.1.1 DOCE PRINCIPIOS DE LA QUÍMICA VERDE.³

1. **Prevención:** Es preferible prevenir la formación de residuos que tratar de limpiarlos después de haber sido creados.
2. **Economía atómica:** Los métodos de síntesis deben ser diseñados de tal manera que se incorporen al máximo todos los reactivos utilizados en el proceso, en el producto final.
3. **Síntesis químicas menos peligrosas:** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
4. **Diseño de productos químicos más seguros:** Los productos químicos deben ser diseñados de manera que mantengan su eficacia a la vez que reduzcan al mínimo su toxicidad.
5. **Disolventes y auxiliares seguros:** El uso de sustancias auxiliares (por ejemplo: disolventes, agentes de separación, etc.) deberían ser innecesarios, siempre que sea posible e inocuos cuando se usen.
6. **Eficiencia energética:** los requerimientos energéticos serán catalogados por sus impactos ambientales y económicos y deben ser reducidos. Los métodos de síntesis deben realizarse preferentemente a temperatura ambiente y presión atmosférica.
7. **Uso de materias primas renovables:** Las materias primas deben ser renovables en lugar de no renovables, siempre que sea técnica y económicamente factible.
8. **Reducir derivados:** Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos), ya que esas etapas requieren reactivos adicionales y pueden generar desechos.
9. **Catálisis:** Se emplearán catalizadores (lo más selectivo posible) ya que son superiores a los reactivos estequiométricos.
10. **Diseño de productos degradables:** Los productos químicos deben ser diseñados de manera tal que al final de su función éstos se descompongan en productos inocuos.
11. **Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación:** Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir su monitoreo en tiempo real, en su proceso y control antes de la formación de sustancias peligrosas.
12. **Seguridad química para la prevención de accidentes:** Las sustancias utilizadas en un proceso químico deberán ser elegidas para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

1.2 EL ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO

La luz visible, los rayos X, microondas, las ondas de radio, etc., son distintos tipos de radiación electromagnética, que en su conjunto forman el *espectro electromagnético*. Este espectro se divide de manera arbitraria en distintas regiones, y la región visible, la más familiar, sólo constituye una pequeña parte del espectro total cuya longitud de onda va de 3.8×10^{-7} a 7.8×10^{-7} m (Esquema 1).⁴

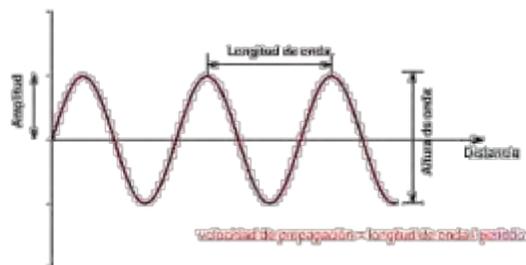


Esquema 1. El Espectro electromagnético.

1.2.1 LA RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA

Las cargas eléctricas en movimiento producen campos eléctricos y magnéticos. Los cambios cíclicos en estos campos producen radiación electromagnética; de esta manera la radiación electromagnética consiste en una oscilación perpendicular de un campo eléctrico y uno magnético. Ésta, traslada energía de un punto a otro, moviéndose a la velocidad de la luz.⁵

La radiación electromagnética tiene un comportamiento dual, en algunos aspectos posee las propiedades de una partícula (llamada fotón), pero en otros aspectos se comporta como una onda de energía que viaja a la velocidad de la luz. Al igual que todas las ondas, la radiación electromagnética se caracteriza por una longitud de onda, una frecuencia y una amplitud (Esquema 2). **La longitud de onda λ** (lambda) es la distancia de un máximo de la onda a la siguiente. **La frecuencia ν** (nu) es, la cantidad de máximos de onda que pasan por un punto fijo por unidad de tiempo; por lo general se expresa en segundos recíprocos, s^{-1} , o Hertz Hz ($1\text{Hz} = 1\text{ s}^{-1}$). **La amplitud** es y la altura de una onda, medida desde el punto medio hasta el máximo. La intensidad de la energía de radiación, sea ésta débil o intensa, es proporcional al cuadrado de la amplitud de onda.⁶



Esquema 2. Las ondas electromagnéticas.

1.2.2 LAS MICROONDAS

La radiación de microondas es producida por el magnetrón, éste se compone, fundamentalmente de un cátodo central que genera electrones en intervalos regulares, y un ánodo que los atrae. Unos fuertes imanes permanentes dentro del magnetrón obligan a los electrones a tomar trayectorias circulares antes de llegar al ánodo, y éstos son los que generan las microondas. Para lograr su efecto, el magnetrón proyecta las microondas generadas hacia el interior del horno. Muchas moléculas son dipolares. Estas moléculas intentan alinearse con el campo eléctrico fluctuante generado por las ondas. Sin embargo, la dirección del campo magnético se invierte 2,500 millones de veces por segundo (ya que son ondas de 2.5 GHz), por lo que una vez alineadas con la onda anterior, deben volver a rotar para alinearse con la siguiente onda. Este proceso es realizado por millones de moléculas simultáneamente, 2,500 millones de veces por segundo.⁷ Sin embargo, esta interacción no tiene efecto sobre moléculas apolares, como es el caso de los plásticos. Asimismo, tampoco tiene efecto en sustancias polares en las que sus partículas no tienen movilidad (estado sólido).

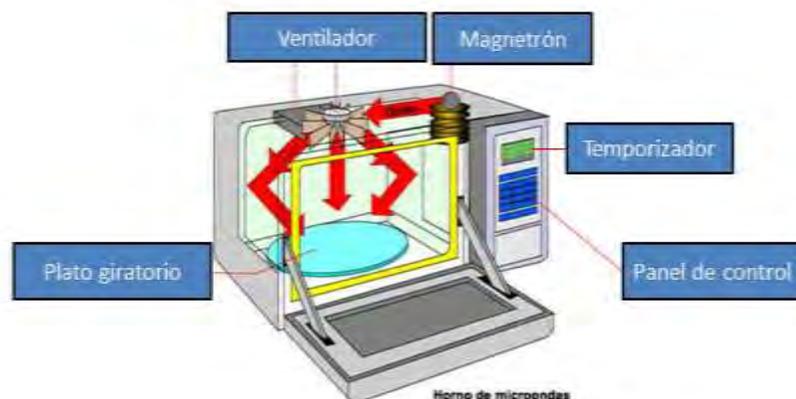
Cuando una molécula es irradiada con microondas, ésta presenta un movimiento de rotación sobre sí misma, alineándose con el campo eléctrico aplicado⁸. La frecuencia de la rotación molecular es similar a la frecuencia de la irradiación de las microondas y en consecuencia la molécula continuamente se estará realineando con el campo oscilante y por lo tanto desprende energía calorífica por fricción generada entre las moléculas presentes. Sorin V. Filip⁹ *et al* decidieron llamar a este efecto simplemente como "efecto microondas".

El efecto de las microondas es atribuido a aspectos en la generación de calor y su transferencia, ya que hay formación de pequeñas áreas con una elevada densidad energética, donde la temperatura se incrementa más que en las áreas de alrededor, las cuales han sido llamadas puntos calientes (hot spots). Como la temperatura de estos puntos calientes es más alta que en el resto del material, hace que el calor se expanda hacia el resto de las moléculas del disolvente o del soporte sólido. Lo cual hace que muchas reacciones calentadas por microondas sean más efectivas que las reacciones con calentamiento convencional.¹⁰

1.2.3 HORNO DE MICROONDAS CASERO

En un horno de microondas la irradiación es generada con un magnetrón¹¹ (Esquema 3). La temperatura dentro de un microondas doméstico es controlada por un ciclo encendido-apagado.

- **Ventilador:** Desvía el vapor que es producto durante el proceso de irradiación y desvía las microondas para que se difundan por todo el horno.
- **Plato giratorio:** Este sirve para que la radiación sea lo más uniformemente posible.
- **Magnetron:** Es un diodo cilíndrico que actúa como disipador, el cual genera las microondas.
- **Panel de control:** Es el dispositivo mediante el cual el operador determina el programa que requiere cada proceso.



Esquema 3. Componentes de un horno de microondas casero.

1.2.3.1 PRINCIPIOS BÁSICOS DE LOS HORNOS DE MICROONDAS COMERCIALES Y SUS MODIFICACIONES PARA SU EMPLEO EN EXPERIMENTOS QUÍMICOS.

Tradicionalmente, la síntesis química se ha realizado proporcionando energía térmica a las moléculas empleando una fuente de calor externa. El calor se transmite pasando a través de las paredes del recipiente para posteriormente alcanzar el disolvente y a los reactivos. Este es un método lento de transferir energía al sistema, ya que depende de la conductividad de los materiales que deben ser atravesados.¹²

El calentamiento por microondas es un proceso muy diferente. Es decir, las microondas interactúan directamente con las moléculas que están presentes en la mezcla de reacción, permitiendo una rápida elevación de la temperatura. Como el mecanismo no depende de la conductividad térmica de los materiales del recipiente, el resultado es un calentamiento instantáneo y localizado de cualquier sustancia que reaccione ante la polarización dipolar y/o la conducción iónica, los cuales son los dos mecanismos fundamentales de transferencia de energía por microondas. Se ha encontrado que muchas veces es conveniente poner un recipiente con agua o hielo para que absorba el exceso de radiación al mismo tiempo que se está irradiando la mezcla de reacción.¹³ Las reacciones con microondas en presencia de un disolvente, conlleva a la necesidad de eliminarlo debido a las altas presiones que se generan en su uso. Por ello las reacciones heterogéneas (las cuales dependen del área de una superficie ya sea la de las paredes del vaso o de un catalizador sólido) utilizan soportes sólidos minerales, algunas veces actúan como catalizadores la alúmina, gel de sílice, arcillas, zeolitas, etc. en ausencia de disolventes y han provocado un profundo impacto en este tipo de reacciones. Estas reacciones son efectuadas con reactivos inmovilizados sobre soportes sólidos porosos y presentan ventajas sobre las reacciones en disolución, debido a la buena dispersión de los centros activos del reactivo que conlleva a una mayor selectividad y una más fácil elaboración. La posibilidad de reciclado de algunos de estos soportes sólidos hace que estos procesos sean respetuosos con el medio ambiente.¹⁴

En los últimos años, las investigaciones sobre reacciones químicas empleando microondas como medio novedoso en el suministro de energía, han dado un giro interesante en las publicaciones, abarcando todas las áreas de la química, de tal forma que prácticamente se han vuelto a repetir gran parte de las reacciones químicas publicadas previamente en la literatura química que se habían realizado por los métodos convencionales, pero ahora empleando microondas.¹⁵

Para todos los químicos es bien conocido el efecto que tiene el calentamiento dieléctrico empleando microondas sobre un sinnúmero de reacciones que aparecen publicadas en la literatura química, donde resalta siempre la variedad de medios empleados, desde reacciones donde los reactantes se encuentren adsorbidos en diferentes tipo de soportes sólidos, hasta reacciones en ausencia de disolventes o reacciones variando disolventes. Los productos obtenidos varían totalmente, por lo que la literatura química está llena de ejemplos del empleo de microondas junto con el uso de otras técnicas para mejorar los tiempos de reacción o para cambiar sustancialmente los productos que se obtienen en una reacción dada, como es el uso de catalizadores específicos, así como la aplicación del ultrasonido, infrarrojo, microondas, variando la longitud de onda en reacciones fotoquímicas, uso de alta presión para modificar el tiempo de reacción,¹³ etc. Debido a este nuevo desarrollo, las compañías dedicadas a la producción de equipo para laboratorios químicos, han generado una buena variedad de equipos de microondas, con todo tipo de características muy importantes, pero a veces con precios que son inalcanzables por el investigador.

En este sentido, algunas contribuciones importantes introducidas¹⁶ desde hace dos décadas son, entre otras:

- a) El uso de reactivos soportados en materiales inorgánicos, como alúmina, sílica-gel, grafito, arcillas, zeolitas, etc.
- b) En el empleo de fuentes de energía no convencionales, como microondas, ultrasonido e infrarrojo principalmente.
- c) Llevar a cabo reacciones sin el empleo de disolventes en la mezcla de reacción, conocidas también como reacciones en estado sólido.

Dentro de las ventajas que se han encontrado al utilizar este tipo de alternativas, ya sea de manera particular o en conjunción de dos o tres, se mencionan menores tiempos de reacción, mayor selectividad en algunas reacciones, así como un trabajo experimental más rápido y sencillo, que muchas veces se remite a un proceso de filtrado de la mezcla de reacción para la obtención de los productos puros. También, y no menos importante, se considera un factor ecológico en las reacciones en estado sólido, al evitar el empleo de disolventes,¹⁷ requerir menos tiempo de reacción, entre otras.

Es decir, que al irradiar una muestra con microondas, ésta es absorbida a una velocidad que depende del factor de disipación (que dependen de la capacidad de la muestra para obstruir el paso de las ondas, así como de su capacidad para perder esa energía en forma de calor hasta alcanzar un equilibrio térmico) y del tamaño de la muestra, provocando una alineación de las moléculas en el campo electromagnético aplicado. A 2450 MHz, que es la energía con la que funcionan los hornos domésticos de microondas, el alineamiento de las moléculas seguido por el retorno al equilibrio térmico (tiempo de relajación) se ha calculado que ocurren unas 4.9×10^9 veces por segundo. Resultando en un rápido calentamiento.¹⁸

1.2.3.2 LAS MICROONDAS EN SÍNTESIS QUÍMICA

En 1986 Gedye y colaboradores¹⁹ al igual que Guiguere y colaboradores²⁰ abrieron un nuevo campo para la experimentación. Cada autor publicó por separado reacciones químicas empleando irradiación de microondas, usando un horno de microondas casero. Estos autores encontraron que dicha radiación calentaba y aumentaba la rapidez de reacción. A partir de este reporte, se empezó utilizar esta fuente de calentamiento en una gran variedad de reacciones diferentes. Este fue el periodo del *“deslumbramiento”*, donde se usó el dicho: *“todo lo que yo hago con un mechero Bunsen, lo hago mucho mejor con un horno de microondas”*. A partir de este descubrimiento usando la irradiación de microondas en reacciones químicas, su aceptación creció rápidamente. El uso de esta técnica ha ido en aumento desde 1986.

1.2.3.2.1 MECANISMO DE ACCION DE LAS MICROONDAS

Para que una sustancia genere calor cuando es irradiada con microondas, debe poseer un momento dipolo, es decir, entre los átomos que constituyen una molécula, éstos deben tener una electronegatividad diferente, como en la molécula de agua.

Los disolventes que poseen una constante dieléctrica alta presentan calentamiento a diferencia de los que tienen una constante dieléctrica baja, las cuales se calientan, a menos que se irradien por periodos prolongados. Con lo anterior, se concluye que entre más alta sea la constante dieléctrica, hay un mayor y más rápido calentamiento (relación que es directamente proporcional, a mayor constante dieléctrica, mayor calentamiento). Un fenómeno observado frecuentemente con este tipo de disolventes, (agua y DMF por citar dos de ellos), es el sobrecalentamiento. Este fenómeno sugirió que, debido a ello, la rapidez de la reacción aumenta y por lo tanto disminuye el tiempo de reacción. Se ha observado que cada 10 °C en el incremento de la temperatura, hace que la rapidez de reacción aumente al doble.²¹ Svante Arrhenius observó que la mayoría de reacciones mostraba un mismo tipo de dependencia con la temperatura. Esta observación condujo a la Ecuación de Arrhenius:

$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

A y **E_a** son conocidos como los parámetros de Arrhenius de la reacción.

Dónde:

A: es el factor de frecuencia o factor pre-exponencial (mismas unidades que *k*), es la frecuencia con la que se producen las colisiones (con orientación adecuada) en la mezcla reactiva por unidad de volumen.

E_a: es la energía de activación (kJ mol^{-1}), y es la energía cinética mínima de la colisión necesaria para que la reacción ocurra.

El término exponencial $e^{-E_a/RT}$ es la fracción de colisiones con suficiente energía para reaccionar. Esta fracción aumenta cuando T aumenta, debido al signo negativo que aparece en el exponente.

T = temperatura en Kelvin (aplica para calentamiento convencional y microondas).

R = constante de los gases ideales ($8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$).

k = constante de velocidad.

El calentamiento tan rápido y las temperaturas observadas empleando microondas pueden explicar que buena parte de los incrementos en las velocidades de reacción tengan su acción por efectos térmicos/cinéticos.

La diferencia entre el agua y la dimetilformamida (DMF), a pesar de la diferencia en la constante dieléctrica, es porque el agua es un disolvente prótico, mientras que la DMF es aprótico, como se observa en la Tabla 1.²²

Tabla 1. Comparación de las constantes dieléctricas y las temperaturas de algunos disolventes después de ser irradiados con microondas.

| Disolvente | Temperatura (°C) (1 minuto de irradiación) | p. ebullición (°C) | Momento dipolar (Debye) | Constante dieléctrica |
|-------------------------------------|--|--------------------|-------------------------|-----------------------|
| H ₂ O ^a | 81 | 100 | 5.9 | 80.4 |
| EtOH | 78 | 78 | 5.8 | 24.6 |
| n-C ₅ H ₁₁ OH | 106 | 137 | 5.7 | 13.9 |
| CH ₃ CO ₂ H | 110 | 119 | 5.6 | 6.1 |
| DMF ^b | 131 | 153 | 10.8 | 36.7 |
| n-C ₆ H ₁₄ | 25 | 98 | 0.0 | 1.9 |
| CCl ₄ | 28 | 77 | 0.0 | 2.2 |

Esto no ha sido exclusivo en el uso de disolventes, cuando se utilizan catalizadores sólidos se puede observar que de manera general entre más oxidado está un elemento, como el Fe₂O₃, se calientan más rápidamente y alcanzan temperaturas más altas. Esta tendencia se observa con el resto de los metales más oxidados.²² Ver Tabla 2.

Tabla 2. Compuestos sólidos irradiados, por microondas,

| Especies sólidas | Tiempo de irradiación (min) | Temperatura final (°C) |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| CuO | 6 | 67 |
| Cu ₂ O | 6 | 1012 |
| Fe ₃ O ₄ | 3 | 1258 |
| MnO | 6 | 113 |
| MnO ₂ | 6 | 1287 |
| WO ₃ | 6 | 581 |
| ZnO | 5 | 1270 |

1.2.4 MATERIALES PARA REACCION EN MICROONDAS:

1) Los materiales que son transparentes a la microondas, ya que no las absorben (cuarzo, teflón y vidrio). (Esquema 4).

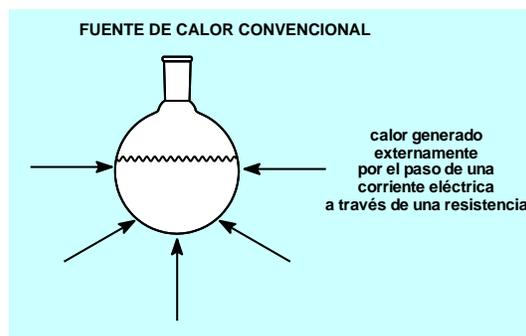
2) Los materiales que absorben la radiación y son capaces de comenzar el calentamiento y llevar a cabo la reacción (materiales dieléctricos, como algunos de los disolventes, alimentos, etc.).

Es mejor este tipo de calentamiento ya que cuando el calor es por conducción primero tienen que calentarse las paredes del recipiente y después procede a calentarse el disolvente. (Esquema 5).

1.2.4.1 TIPO DE CALENTAMIENTO



Esquema 4. Calentamiento microondas.



Esquema 5. Calentamiento convencional (conducción).

2 ANTECEDENTES

2.1 ANTECEDENTES QUIMICOS

2.2 EL INDOL

El *1H*-indol es un benzopirrol en el cual un anillo de benceno esta fusionado a un anillo de pirrol. (Figura 1).

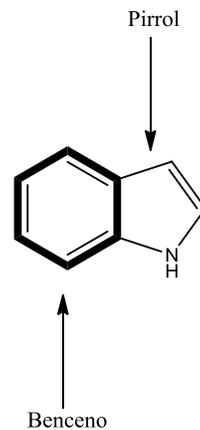
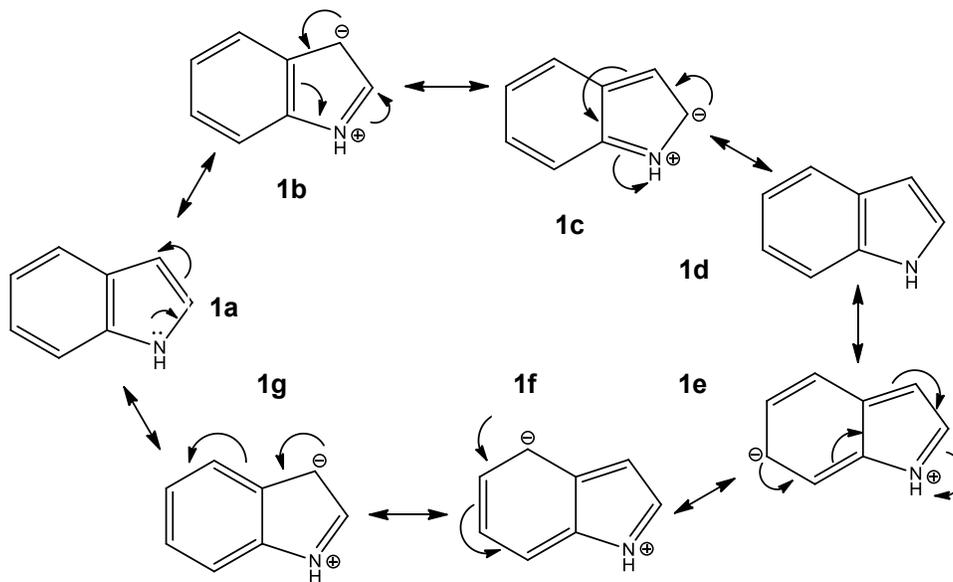


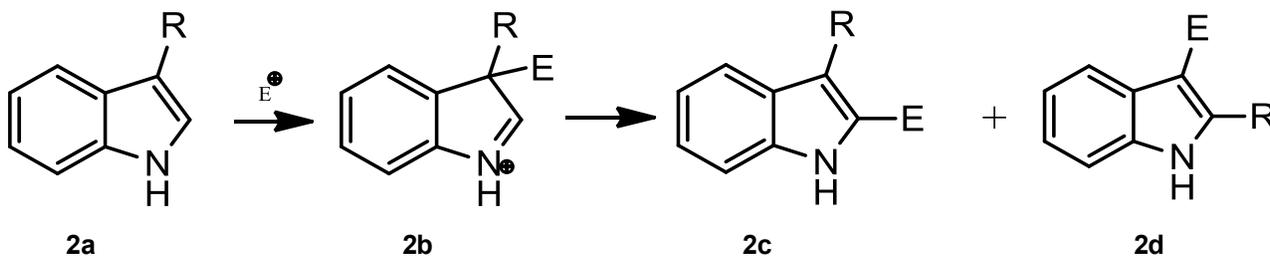
Figura 1. Estructura del indol

Esta molécula tiene electrones que entran en resonancia, dos de estos electrones son provenientes del átomo de nitrógeno. (Esquema 1; figuras 1a-g).



Esquema 6. Estructuras de resonancia del indol.

El indol al ser una molécula aromática lleva a cabo su ataque nucleofílico en la posición 3, y si dicha posición llegase a estar ocupada dependiendo de la naturaleza del electrófilo o del grupo R, entonces uno de estos migra a la posición 2. (Esquema 7; figuras **2a-d**).



Esquema 7. Sustitución de la posición 2 ó 3 dependiendo de la naturaleza del grupo R y del electrófilo.

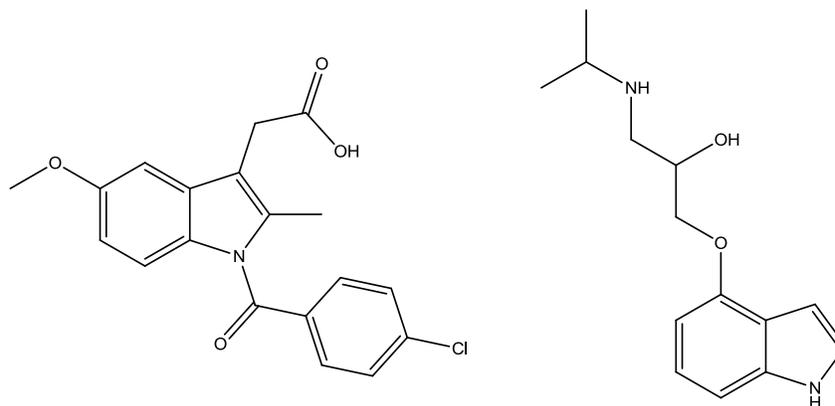
Algunos derivados del indol fueron usados como tinturas hasta fines del siglo XIX, como el azul índigo.²³ Posteriormente, el interés por el indol se intensificó cuando se conoció que se encontraba presente en muchos alcaloides.²⁴

La densidad electrónica favorecen las reacciones de sustitución electrofílica, ya que hacen a los indoles susceptibles a una amplia variedad de electrófilos tan débiles como halogenuros de alquilo, compuestos insaturados y carbonilcarbenos.²⁵ Hay varios tipos de reacciones S_EAr , dentro de las principales reacciones que se pueden llevar a cabo con los indoles están la halogenación, la polimerización, la nitración y condensación con compuestos carbonílicos, entre otras.²⁶ En contraste con el pirrol, el indol no experimenta autocondensación más allá del trímero.²⁷

El indol tiene diversos derivados entre los que se encuentran las indolinas, 2,3-dihidroderivados que presentan muchas de las propiedades y reacciones típicas de una alquilanilina; indoles oxigenados en las posiciones 2 ó 3 son denominados oxoindoles e indoxilos, respectivamente. Estos compuestos dan muchas reacciones típicas de compuestos carbonílicos y bajo ciertas condiciones reaccionan como tautómeros. Los oxoindoles e indoxilos sufren condensaciones en el grupo metileno activo adyacente al grupo carbonílo.²⁵ El tautómero *3H*-indol en el cual un hidrógeno se ha movido del nitrógeno a un carbono es nombrado indolenina por sí misma es inestable respecto al indol, sin embargo, el indol-3,3-disustituido posee estructuras en donde el nitrógeno tiene un par de electrones no compartidos los cuales dan propiedades básicas a la molécula.²⁸ Figuras **15a-h**.

2.3.1 USOS DE LOS INDOLES

El sistema de anillo indol es una de las estructuras farmacéuticas más activas en la naturaleza. Debido a la gran diversidad estructural de indoles biológicamente activos, no es sorprendente que el sistema del anillo indol se ha convertido en un importante estructural componente en muchos productos farmacéuticos.³⁰ Los indoles sustituidos se han tenido como "estructuras privilegiadas", ya que son capaces de unirse a muchos receptores, uno de ellos, la serotonina, a los cuales son afines.³¹ Los indoles están presentes en muchos compuestos sintéticos biológicamente importantes, tales como la indometacina que se utiliza como un anti-inflamatorio y el pindolol como hipertensivo.³² Figura 6.



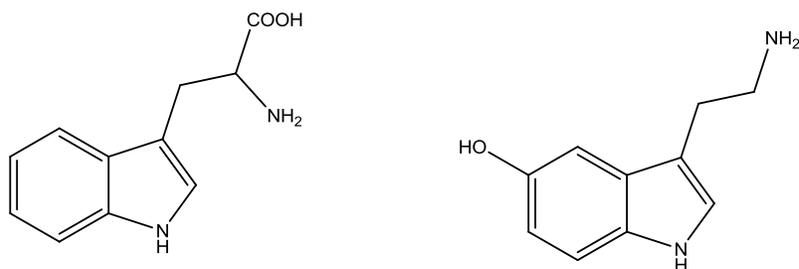
6a. Indometacina. Antiinflamatorio.

6b. Pindolol. Antihipertensivo.

Figura 6. Derivados del indol usados en medicamentos.

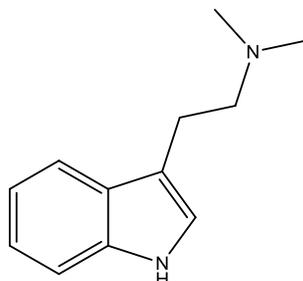
2.3.2 INDOLES EN LA NATURALEZA

Hay algunos derivados del indol que se encuentran en la naturaleza, y son como los que se muestran en la figura 7.



7a. Tryptófano.
Un aminoácido.

7b. Serotonina (Tryptamina),
Un neurotransmisor.

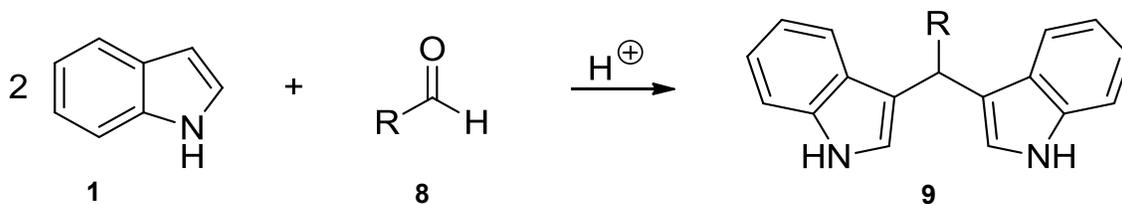


7c. *N,N*-
Dimetiltryptamina.

Figura 7. Derivados naturales del indol.

2.4 DIINDOLILMETANOS

Los diindolilmetanos (DIM's) son productos de la condensación entre índoles y aldehídos en medio ácido (Esquema 9). Estos compuestos se pueden obtener de la reacción de aldehídos, tanto alifáticos como aromáticos mono o polisustituídos, con índoles, los cuales pueden estar o no sustituidos.³³ Así, se puede obtener una gran variedad de productos dada la diversa naturaleza de los reactivos.

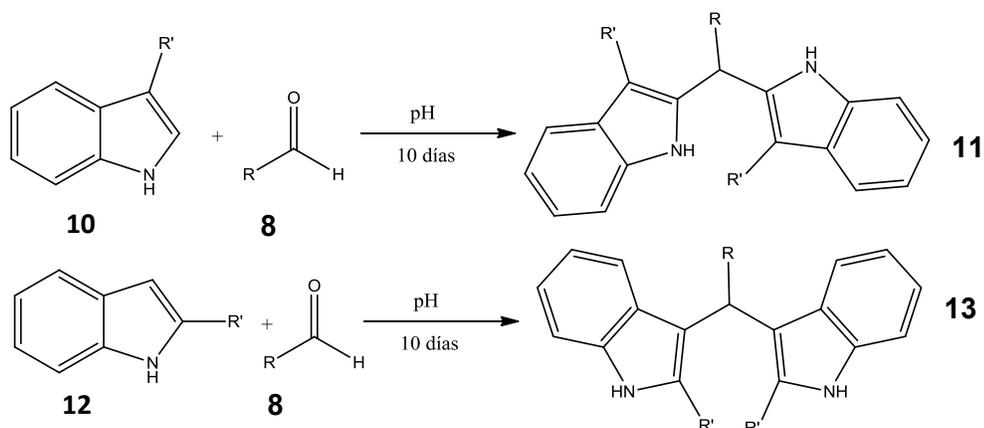


Esquema 9. Reacción general de formación de diindolilmetanos

La reacción se lleva a cabo en la posición 3 de cada unidad de indol. En caso de que ésta se encuentre sustituida, entonces la reacción de condensación procede en la posición 2.³³ Se conoce que los diindolilmetanos son sólidos con punto de fusión elevados, se presentan en forma de polvos (precipitan con agua fría cuando se realiza la reacción en disolventes orgánicos) o de cristales (que en el caso de la reacción se realice en medio seco y se extraiga el producto de reacción con un disolvente orgánico y se evapore).³⁴ Los diindolilmetanos, en su mayoría, son fuertemente coloridos y sus soluciones en disolventes orgánicos cambian de tonalidad en presencia de ácidos o de álcalis, por lo que se pueden utilizar como indicadores de pH. Estos compuestos son insolubles en agua fría o caliente y solubles en metanol o etanol calientes, acetona y acetato de etilo.³⁵ Se conoce que los diindolilmetanos presentan una estructura rica en electrones π , estos compuestos también se utilizan en la industria textil como colorantes de una gran cantidad de fibras, entre las que destacan el algodón.²³

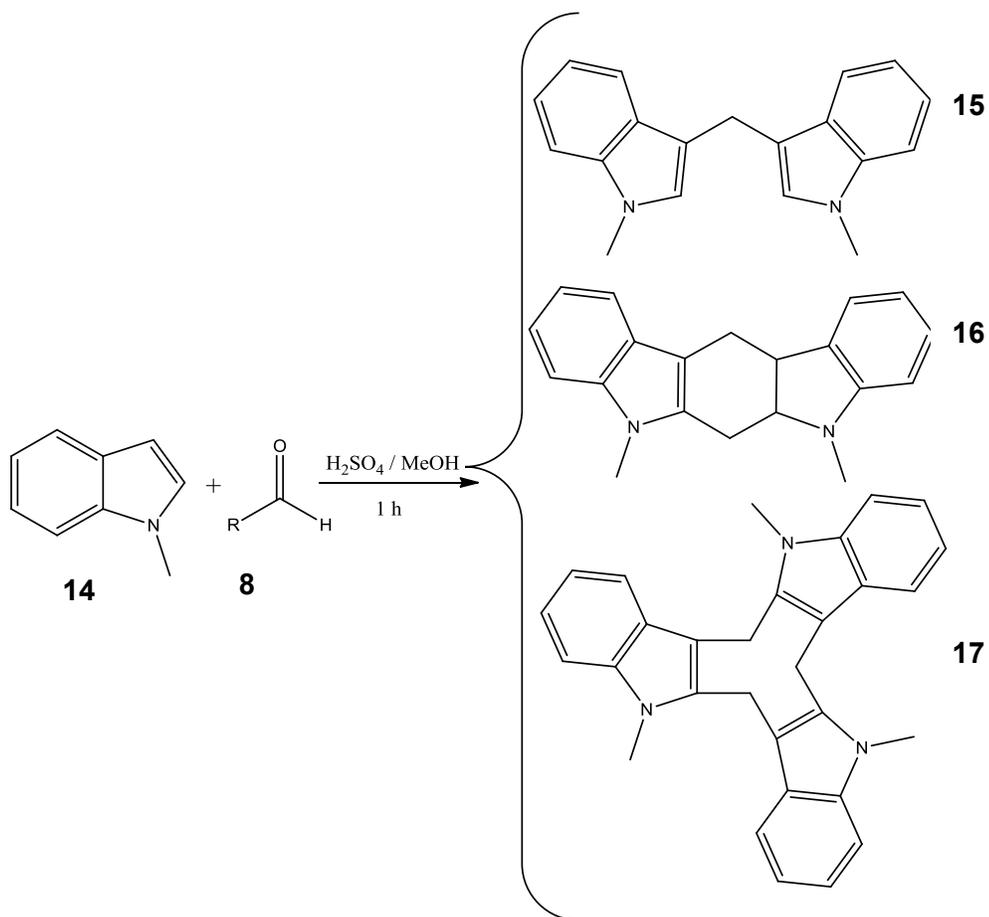
2.4.1 SINTESIS

En 1962 Kamal y Qureshi,³⁶ lograron su síntesis a partir de diversos índoles como el 1 y 2-metilindol y diversos aldehídos alifáticos y aromáticos. Las reacciones se llevaron a cabo bajo condiciones controladas de pH y en medio acuoso, donde el pH de las reacciones fueron 1.0, 1.5, 2.5 y 7.2 respectivamente, como se muestra en el esquema 10. Sin embargo, en algunas reacciones no se obtuvieron los compuestos deseados.



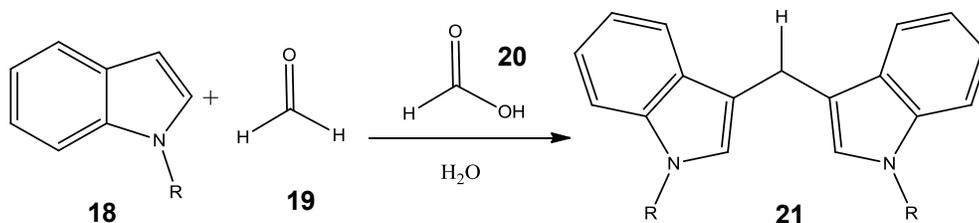
Esquema 10. Síntesis de diindolilmetanos según Kamal y Qureshi.

En los setenta, Bergman, Högberg y Lindström reportaron la síntesis de diindolilmetanos, a partir del indol o *N*-metilindol y aldehídos, en condiciones ácidas, en la cual también se formaban compuestos ciclooligoméricos con bajos rendimientos³⁷ (Esquema 11).



Esquema 11. Formación de macrociclos por condensación de indol y aldehídos.

Para 1987, Jackson, Pratsipan³⁸ y colaboradores publicaron la síntesis de diindolilmetanos usando como sustrato indol y *N*-metilindol, y como agente enlazante una solución de formaldehído al 40%. Ambas reacciones se realizaron en medio ácido (Esquema 12). Estos autores describen que en ambas reacciones obtuvieron rendimientos superiores al 70%.



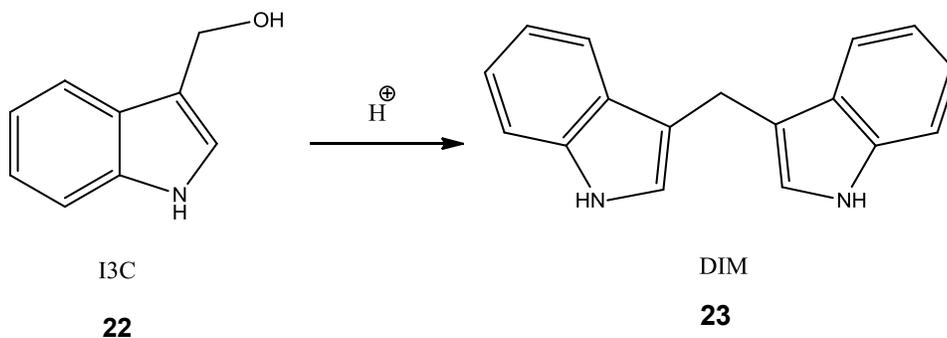
Esquema 12. Síntesis de diindolilmetanos por Jackson y Pratsipan.

En años recientes la síntesis de diindolilmetanos, ha tomado un rumbo más ecologista, Penieres³⁹ y colaboradores utilizaron una arcilla bentónica como medio catalítico de reacción y energía infrarroja en ausencia de disolventes. En ésta se utilizó el indol y aldehídos aromáticos, en los cuales se obtuvieron rendimientos de hasta el 96%.

2.4.2 USOS DE LOS DIINDOLILMETANOS

El diindolilmetano (DIM) y sus derivados exhiben una amplia gama de actividades biológicas como antimicrobiano y antimicótico,⁴⁰ antibacteriano,⁴¹ analgésicos y antiinflamatorios,⁴² al igual que carácter antitumoral.⁴³

El 3,3'-Diindolilmetano (DIM), se produce por la condensación del 3-indolcarbinol (I3C), y es un agente antitumoral,⁴⁴ el cual se encuentra en vegetales del género Brassica como la col de brúcelas, el repollo y brócoli.⁴⁵ El DIM ha demostrado tener efectos anticancerígenos en animales.^{46,47} Debido a su eficacia y bajo nivel de toxicidad, el I3C y el DIM se han convertido en terapias adjuntas ampliamente utilizadas para la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), causada por ciertos tipos del virus del papiloma humano (VPH)^{48,49} (Esquema 13). En vista de las actividades antitumorales pronunciadas del DIM en roedores y seres humanos, hay un gran interés en la modos de acción de este compuesto.⁵⁰ Puesto que concentraciones no fisiológicas de DIM son necesarias para su efectos antiproliferativos. Un mecanismo alternativo que pudiera explicar la acción del DIM, sería a través de la modulación de la respuesta inmune, incluyendo la actividad natural de las células T-Killer, y producción de anticuerpos.^{51,52}



Esquema 13. Formación del DIM.

2.5 BENCIMIDAZOLES

El compuesto en el cual el benceno se fusiona con el imidazol, es designado como bencimidazol (Figura 24).

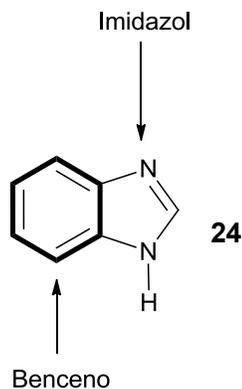


Figura 24. Estructura del bencimidazol.

Las diferentes posiciones en el anillo bencimidazólico son numeradas en la manera indicada en la figura 24, dándole al átomo de nitrógeno de la función amino el número uno.

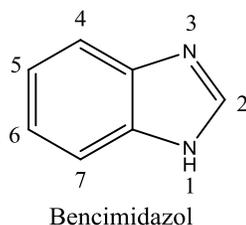
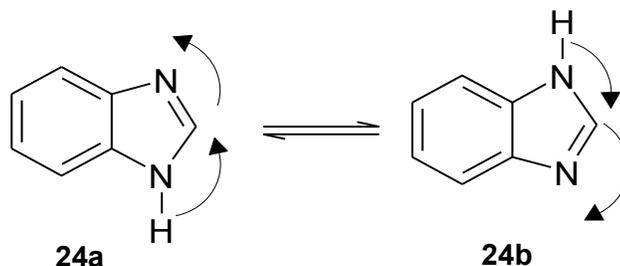


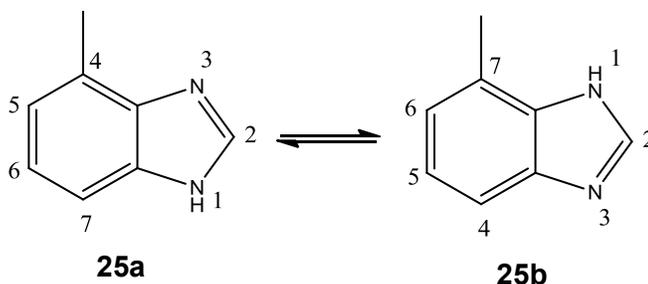
Figura 24

El bencimidazol posee un hidrógeno que puede participar en una tautomería. En solución están presentes los dos tautómeros,⁵³ los cuales son idénticos como se muestra en el Esquema 14.



Esquema 14

La tautomería se hace importante en los bencimidazoles sustituidos. Por ejemplo el 4-metilbencimidazol en solución está en un equilibrio tautomérico con el 7-metilbencimidazol y por lo tanto se nombra como 4(7)-metilbencimidazol,⁵³ Esquema 15.



Esquema 15

Históricamente, se sintetizó por primera vez un bencimidazol, específicamente el 2,5(2,6)-dimetilbencimidazol por Hoebrecke,⁵⁴ quien lo obtuvo por la reducción de la 2-nitro-4-metilacetanilida seguida de una reacción de ciclización en 1872. Varios años después, Ladenburg⁵⁵ obtuvo el mismo bencimidazol por calentamiento a reflujo del 3,4-diaminotolueno en presencia de ácido acético.

La acción inhibitoria del bencimidazol sobre los microorganismos es debida a su semejanza estructural con las bases púricas (Adenina (**26a**) y Guanina (**26b**)), las cuales se intercalan en el ADN haciendo que este se altere de forma tal que no puede llevarse a cabo su replicación para la reproducción del microorganismo. También tiene similitud con el indol.⁵⁶ El bencimidazol tiene un efecto anestésico debido a su competencia con las aminopurinas.⁵⁷

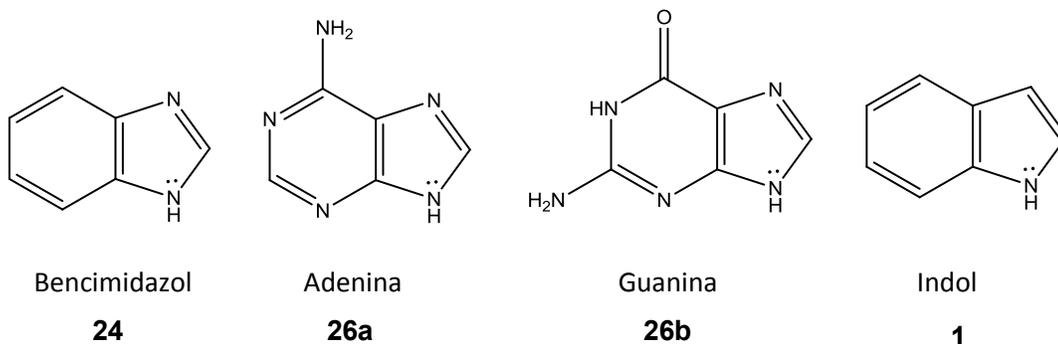
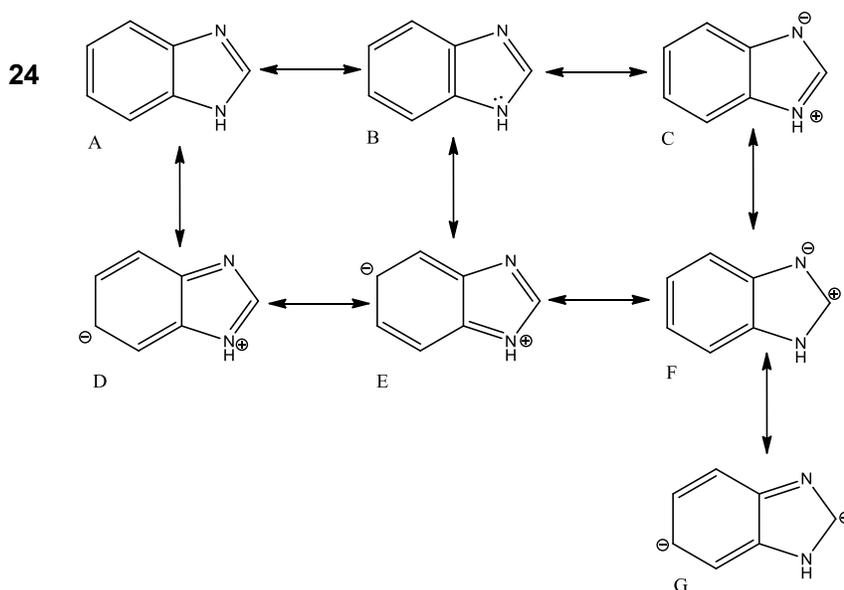


Figura 26. Estructuras análogas del bencimidazol.

2.5.1 NATURALEZA QUIMICA DEL BENCIMIDAZOL

El bencimidazol (pK_a 5.5) es una base más débil que el imidazol (pK_a 7.0). La diferencia en su fuerza básica es una consecuencia de la conjugación entre los anillos de imidazol y benceno, lo cual incrementa el número de formas resonantes, que le dan una mayor estabilidad a la molécula.⁵⁸ El esquema **16 (A-G)**, muestra las estructuras resonantes del bencimidazol.



Esquema 16. Resonancia del bencimidazol.

Así los grupos electrodonadores incrementan la fuerza básica, mientras que los grupos electroattractores presentan el efecto contrario. La influencia de un sustituyente varía de acuerdo con su posición en la estructura del bencimidazol.⁵⁸ Se ha encontrado que el 5,6-dimetilbencimidazol forma parte de la estructura de la vitamina B_{12} ⁵⁹ **Figura 27**.

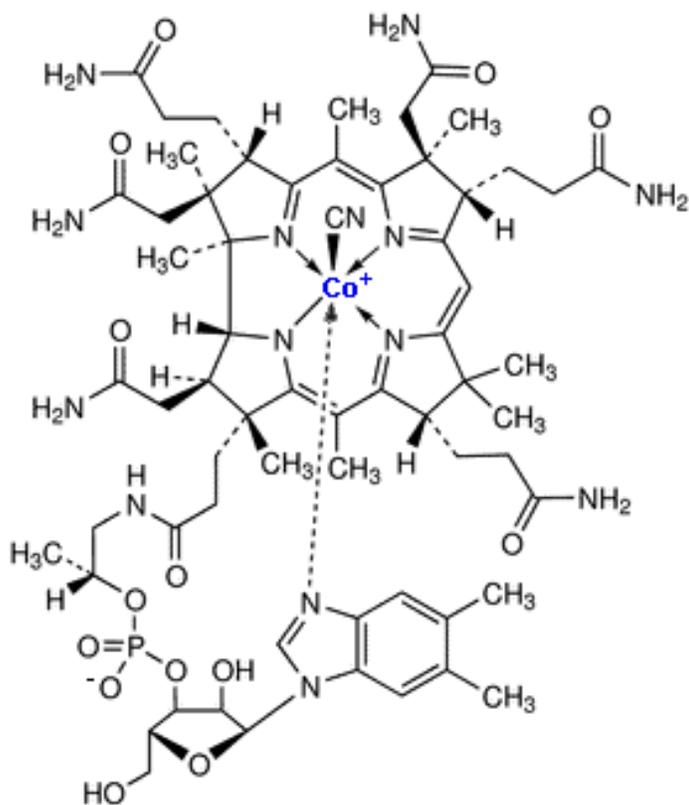


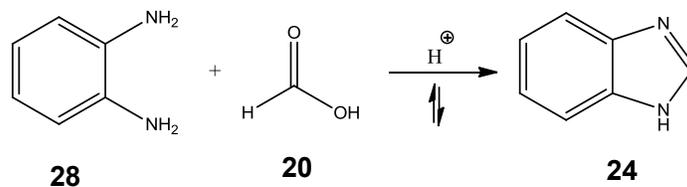
Figura 27. Estructura de la vitamina B₁₂ teniendo en su interior la estructura del bencimidazol.

2.6 SÍNTESIS DE BENCIMIDAZOLES. METODOS CONVENCIONALES

A continuación se describen diferentes métodos para obtener los derivados del anillo del bencimidazol.

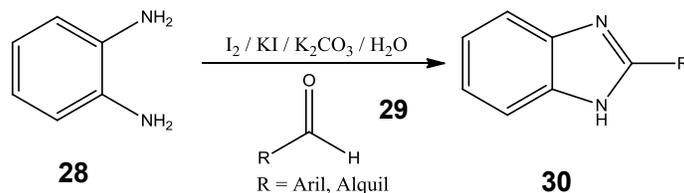
Síntesis utilizando el método de Phillips.⁶⁰

Esta síntesis la reporto por primera vez Alexandra Philips en 1928. Una *orto*-fenilendiamina es calentada con un ácido carboxílico alifático en presencia de ácido clorhídrico (4 N). La acción catalítica del ácido clorhídrico, explica la activación del grupo carbonilo por la adición de un protón al oxígeno. Posteriormente el nitrógeno se adiciona al carbono de dicho carbonilo, para llevar a cabo la formación del bencimidazol respectivo. Esquema 17.



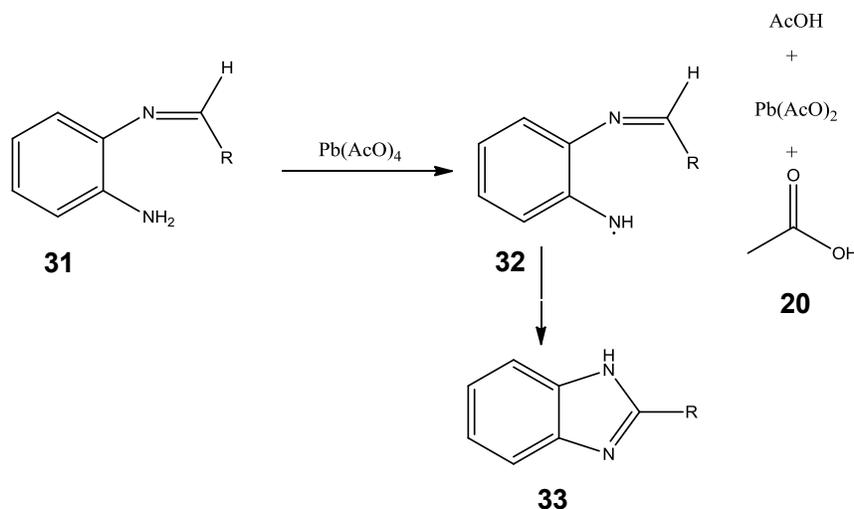
Esquema 17. Reacción de Phillips.

También se reportan la síntesis de bencimidazoles a partir de ácidos carboxílicos utilizando como catalizador ácido polifosfórico a altas temperaturas,⁶¹ y usando yodo elemental, yoduro de potasio y carbonato de potasio acuoso ($I_2/KI/K_2CO_3/H_2O$), con el aldehído apropiado en condiciones anaeróbicas,⁶¹ en presencia de agua a 90 °C. El proceso de oxidación se lleva a cabo por el yodo. Esquema 18.



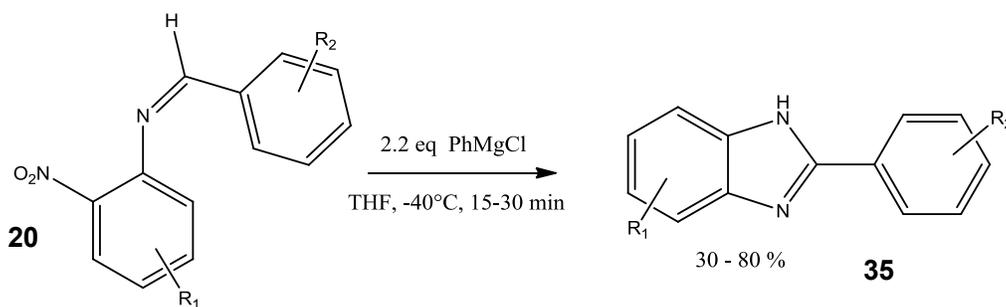
Esquema 18. Reacción con yoduro de potasio para la formación de bencimidazol.

El uso de tetraacetato de plomo, el cual actúa como agente oxidante en la reacción, también se ha reportado⁶² para la síntesis de bencimidazoles. (Esquema 19).



Esquema 19. Formación de bencimidazoles usando tetraacetato de plomo.

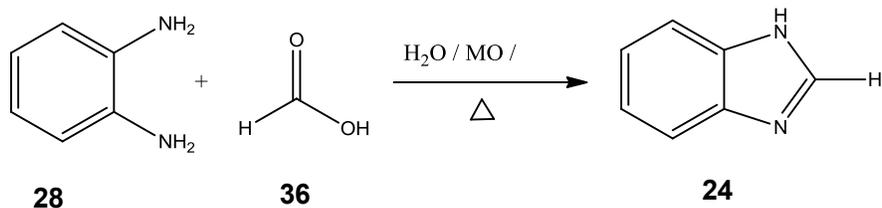
Partiendo de la nitroimina correspondiente y del cloruro de fenilmagnesio (reactivo de Grignard) a muy bajas temperaturas se pueden formar los bencimidazoles correspondientes, en buenos rendimientos.⁶³ La limitante de esta técnica es que no reduce a los grupos nitro de manera selectiva, por lo que si hay otros grupos nitro presentes en la molécula, éstos pueden ser también reducidos a grupos amino. (Esquema 20).



Esquema 20. Formación de bencimidazoles usando reactivo de Grignard.

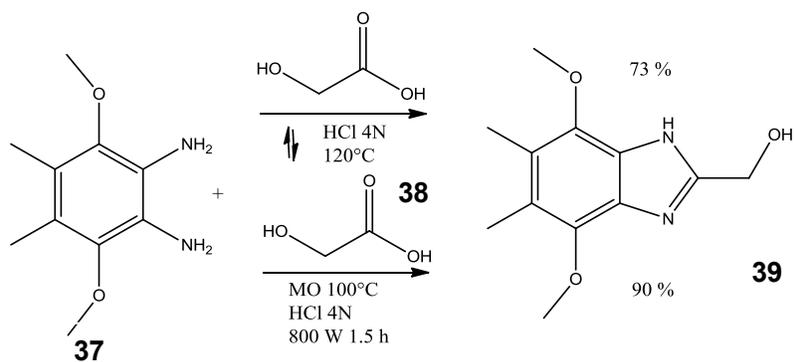
2.7 SÍNTESIS DE BENCIMIDAZOLES. VÍA MICROONDAS USANDO DISOLVENTES

Se ha llevado a cabo la preparación del núcleo del bencimidazol utilizando la *orto*-fenilendiamina y ácido fórmico en agua,⁶⁴ pero hay que usar altas presiones en recipientes cerrados. Esquema 21.



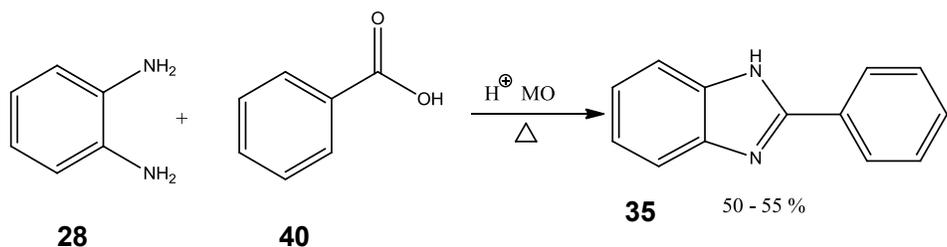
Esquema 21. Formación del bencimidazol usando ácido fórmico en microondas.

También se ha realizado la síntesis por medio del método de Phillips en microondas usando ácido clorhídrico (4N).⁶⁵ La técnica de Phillips aún bajo irradiación de microondas usa tiempos de reacción prolongado (1.5 h). Esquema 22.



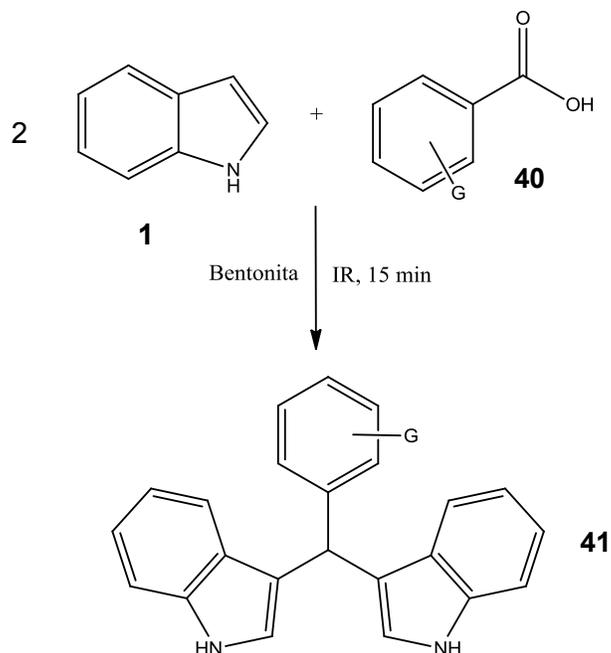
Esquema 22. Formación del bencimidazol por la técnica de Phillips en microondas.

Cuando la síntesis de bencimidazoles parte de la *orto*-fenilendiamina y un ácido carboxílico aromático, usando disolventes en microondas, se usan ácidos fuertes, como el ácido polifosfórico o el ácido metanosulfónico⁶⁶ como reactivos y disolventes al mismo tiempo (Esquema 23).



Esquema 23. Formación de bencimidazoles usando ácido benzoico en microondas.

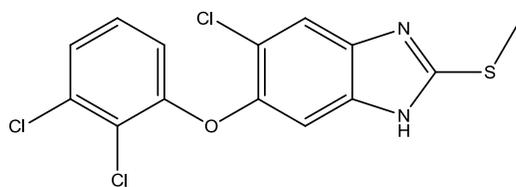
También fue reportado su síntesis en medio seco usando radiación de infrarrojo, como fuente de energía por Penieres *et al.*⁶⁷ Esquema 24.



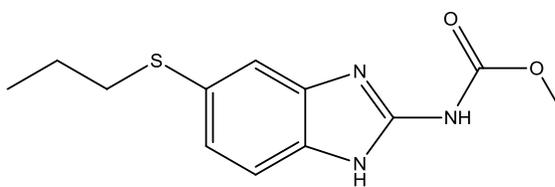
Esquema 24. Formación de bencimidazoles empleando energía infrarrojo y bentonita como catalizador.

2.8 USOS DE BENCIMIDAZOLES

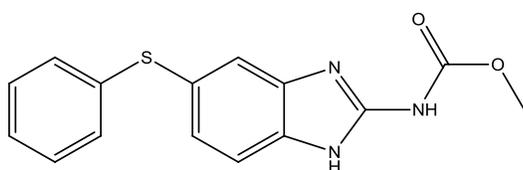
Los bencimidazoles entre otros usos, tienen la propiedad de ser anestésicos locales,⁶⁸ y como antihelmínticos.⁶⁹ El triclabendazol, albendazol y mebendazol (Figuras **42a-42d**) son muy efectivos en el tratamiento de la cisticercosis humana.⁷⁰ Mientras que el fendbendazol es un antihelmíntico del ganado.



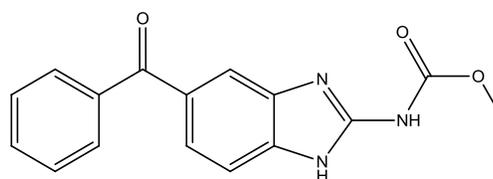
42a. Triclabendazol.



42b. Albendazol



42c. Fendbendazol



42d. Mebendazol

Figura 42a-d. Usos antihelmínticos de algunos bencimidazoles.

2.9 ANTECEDENTES BIOLÓGICOS

2.9.1 ENFERMEDADES CAUSADAS POR DIFERENTES AGENTES PATÓGENOS

En la actualidad existen un gran número de enfermedades causadas por microorganismos como bacterias,⁷⁰ hongos,^{71,72} protozoarios,⁷³ virus,⁷⁴ etc., por lo que el desarrollo de nuevos antimicrobianos representa uno de los avances más importantes en la terapéutica, tanto en el control o curación de infecciones graves, como en la prevención y tratamiento de complicaciones utilizando otras modalidades terapéuticas, como la quimioterapia del cáncer.

Desde hace mucho tiempo el uso de la penicilina y de la sulfanilamida logró curar infecciones que pudieron haber sido letales. Sin embargo, al mismo tiempo, dichos compuestos fueron utilizados en forma errónea por los enfermos al automedicarse y en algunos casos también por el médico.⁷⁵ Cada vez existe una mayor evidencia que dicho abuso de los antimicrobianos facilitan, por un lado, el desarrollo de la resistencia a dichos medicamentos por parte de los microorganismos y por otro, limitan las opciones terapéuticas en el tratamiento de infecciones. Cuando un antibiótico ya no es efectivo frente a una bacteria, se dice que esta bacteria es resistente a éste. La resistencia a los antibióticos puede ser adquirida o intrínseca. La resistencia adquirida es la que se produce cuando las bacterias previamente sensibles a un antibiótico se vuelven resistentes a éste, lo cual se puede explicar por una mutación en una bacteria, o bien por transferencia de material genético de otra bacteria. La resistencia intrínseca es una característica propia de cada especie bacteriana en particular. Un ejemplo es debido a la resistencia bacteriana hacia antibióticos β -lactámicos, macrólidos, quinolonas y vancomicinas, lo que está llegando a ser un problema de salud mundial.⁷⁶

Por estos problemas de resistencia a los antibióticos surge la necesidad de desarrollar nuevos agentes antimicrobianos que permitan eliminar la resistencia y los efectos secundarios de los mismos.

Las plantas medicinales han sido utilizadas en muchos países como un tratamiento alternativo para los problemas de salud. Muchos extractos de plantas y aceites esenciales han mostrado actividad biológica tanto *in vitro* como *in vivo*, lo cual justifica la búsqueda relacionada a la medicina tradicional, enfocada en la caracterización de la actividad antimicrobiana de estas plantas.⁷⁷

Así mismo se ha buscado una alternativa en algunos metabolitos secundarios de algunos microorganismos como fue el caso de la penicilina que algunas especies de hongos del género *Penicillium* sintetizan de forma natural⁷², o bien las tetraciclinas que se extraen de las bacterias del género *Actinomyces*⁷⁸ y no solo realizando dicha búsqueda en las plantas. Hasta la fecha se han descubierto muy pocos antimicóticos en comparación con los antibacterianos, y la frecuencia de infecciones por hongos se ha incrementado en forma importante en las últimas décadas. El incremento en el uso de fármacos inmunosupresores, tanto en pacientes con patología oncológica como en poblaciones con enfermedades autoinmunes, el espectacular incremento del número de trasplantes de órganos, enfermedades como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA),⁷⁷ así como el aumento de la esperanza de vida de los enfermos sometidos a cuidados críticos, han aumentado sustancialmente el número de pacientes con infecciones fúngicas.

Aunado a esto, están los problemas de toxicidad de los fármacos antifúngicos (principalmente de los polienos: anfotericina B y nistatina) o de la aparición de resistencia hacia los principales antifúngicos, como son la anfotericina B, el fluconazol y la 5-fluorocitosina.⁷⁹ Esto debido principalmente a tratamientos antifúngicos prolongados, los cuales incrementan la concentración mínima inhibitoria (CMI), lo que hace de la resistencia farmacológica la principal causa de fallo terapéutico entre los pacientes en tratamiento.⁷⁶ Debido a estos factores los tratamientos de las micosis especialmente las sistémicas son muy limitados.⁷⁸ El desarrollo de nuevos fármacos incluye versiones modificadas de antifúngicos estándar y el descubrimiento de una clase totalmente nueva de agente antifúngico.⁸⁰ La

investigación de nuevos antifúngicos se ha centrado en la última década en el descubrimiento de nuevos antibióticos poliénicos (rustimicina, spongistatina, etc.); en formulaciones menos tóxicas de los antifúngicos actuales o en el desarrollo de nuevos azoles más potentes y de un perfil farmacocinético más favorable. Esto ha dado como resultado la aparición de la llamada tercera generación de compuestos azólicos como voriconazol, posaconazol, etc.⁸¹

El DIM ha demostrado ser un importante compuesto químico, porque éste ha sido sujeto de numerosas investigaciones, las cuales sugieren que el DIM podría ayudar a prevenir varios tipos de cáncer, especialmente cáncer de mama, cervical, de próstata y de útero.⁸²

Como consecuencia de todo lo expuesto, las dificultades para encontrar nuevos antibacterianos y antifúngicos han sido críticas, por lo que se ha tenido que orientar en rutas alternativas de investigación.

Con base en lo anterior es que se decidió sintetizar nuevos derivados del bencimidazol y diindolilmetanos, donde al unir ambas estructuras, se espera que permitan tratar de erradicar y/o controlar las enfermedades causadas por este tipo de microorganismos.

3 HIPÓTESIS

Con base en la experiencia del trabajo experimental en Química Verde, se podrán generar novedosos compuestos heterocíclicos del tipo estructural bencimidazol-diindolilmetano, los que podrán presentar actividad antifúngica y antimicrobiana importante.

4 JUSTIFICACIÓN

El uso diseminado y muchas veces inadecuado de los agentes antibióticos ha derivado en el desarrollo de resistencia microbiana. Por ello existe la necesidad de encontrar nuevos antibióticos, ya sea mejorando los existentes o descubriendo fármacos novedosos.

Debido a que el proyecto se basa en dos estructuras (diindolilmetano y bencimidazol), se decidió hacer la unión de éstas, llevando a cabo inclusive la formación de isómeros de posición en su estructura para evaluar los efectos antimicóticos que tendrían dichos cambios. Se quiere explorar más en este campo, para así obtener nuevos compuestos en síntesis orgánica.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo general.

Sintetizar una serie de compuestos heterocíclicos novedosos de tipo bencimidazol-diindolilmetano, usando como intermediarios algunos diindolilmetanos sintetizados previamente en la literatura, bajo el contexto de la Química Verde y evaluar su actividad antifúngica.

5.2 Objetivos particulares.

1. Sintetizar derivados del tereftalaldehído (serie *para*), isoftalaldehído (serie *meta*) y ftalaldehído (serie *orto*) para la obtención de los formilfenildiindolilmetanos correspondientes (Productos **A**, **B** y **C**), como moléculas intermedias requeridas para la síntesis de las moléculas objetivo, apegándose lo más posible a los principios de la Química Verde.
2. Generar los nuevos compuestos de tipo bencimidazol-diindolilmetano a través de las reacciones de los Productos intermediarios **A**, **B** y **C** con *orto*-fenilendiamina.
3. Optimizar las condiciones de reacción para la generación de los compuestos esperados en buenos rendimientos de reacción.
4. Caracterizar estructuralmente todos los compuestos mediante técnicas espectroscópicas convencionales (Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C), Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico y de Alta Resolución, Espectrofotometría de Infrarrojo.
5. Determinar mediante pruebas cualitativas cuales compuestos presentan actividad antifúngica frente a hongos levaduriformes (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis* y *Cryptococcus neoformans*).

6 PLANTEAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA RUTA SINTÉTICA PROPUESTA

Se han divulgado recientemente métodos para preparar diindolilmetanos y bencimidazoles, usando como fuente de energía las microondas, empleando índoles y aldehídos pero con el uso de disolventes o catalizadores, algunos catalizadores son organometálicos y otros son arcillas ya sean naturales o previamente modificadas en su estructura y en algunos casos empleando largos tiempos de reacción. Sin embargo, en este trabajo lo que se planteó fue usar índoles y aldehídos respectivos y utilizando el calentamiento por energía de microondas, pero sin catalizador ni disolvente, sino que la reacción se llevó a cabo solo mezclando a ambos sólidos (con excepción del *N*-metilindol que es líquido) y homogenizándolos, llevándose posteriormente a radiación por los tiempos reportados en las respectivas tablas, para obtener los diindolilmetanos correspondientes (**A-C**).

En lo que respecta a la síntesis para formar el bencimidazol (productos **D-H**), se procedió de igual manera. De tal forma que sin emplear disolventes, catalizadores y largos tiempos de reacción se obtuvieron los compuestos deseados en buenos rendimientos. Por lo que ahora divulgamos un simple y sencillo método de un solo paso para la síntesis de derivados de diindolilmetanos y de bencimidazolil-diindolilmetanos funcionalizados. Lo anterior debido a la disponibilidad de aldehídos e índoles comerciales, este método ha sido elegido como un procedimiento general para su preparación.

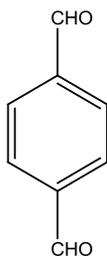
Para lo anterior ayudó el hecho que se empleó un equipo de Microondas Monowave™ 300, que contiene un magnetrón de 850 W de potencia. El sistema de agitación asegura la distribución homogénea de las mezclas lo que mejora aún más la reacción, lo que hace que el equipo también sea muy aplicable a la síntesis orgánica en fase sólida. La temperatura es controlada a través de una sonda de fibra óptica, cumpliendo así con el punto 11 de los 12 que tiene la química verde, lo cual resultó en:

Buena pureza de los productos debido a la prevención de sobrecalentamiento, y por ende tener menos productos secundarios. Reducción del tiempo total de proceso con elevados rendimientos y una buena reproducibilidad.



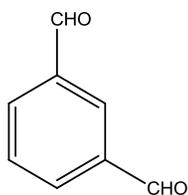
Es importante notar que los compuestos **A1** y **A2** fueron previamente reportados, como se señala en la sección de resultados, y en ambos casos, se detectó como producto secundario al intentar sintetizar el tetraindolilmetano correspondiente. En nuestro conocimiento, la síntesis de los otros derivados del DIM y bencimidazolil-diindolilmetano no han sido reportados, de ahí otro punto en lo novedoso de este trabajo, que los compuestos son nuevos.

NOTA: Cuando se hable en esta y las rutas sintéticas sucesivas, en la discusión y en las conclusiones, a lo que se denominó *serie para* fue debido a que los aldehídos que se encuentran en el benceno están en posición *para* uno con respecto al otro, y el compuesto es conocido como tereftalaldehído comercialmente. Lo mismo ocurre para lo que se denominó como *serie meta*, (isofталaldehído) y *serie orto*, (ftalaldehído). Como los índoles fueron los mismos en reaccionar en cada serie descrita arriba, se decidió nombrar a los productos obtenidos conforme su serie correspondiente empírica tomando como base a los dialdehídos que se usaron.



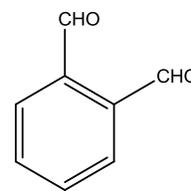
Serie *para* (tereftalaldehído).

43a



Serie *meta* (isofталaldehído).

43b

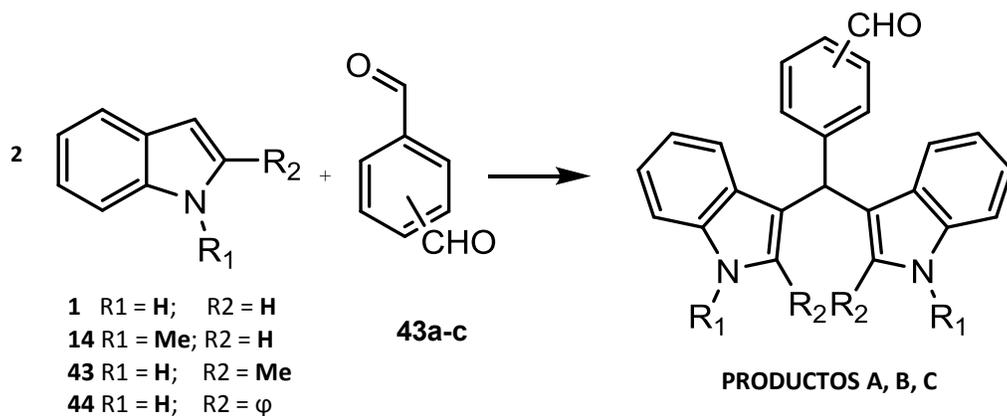


Serie *orto* (ftalaldehído).

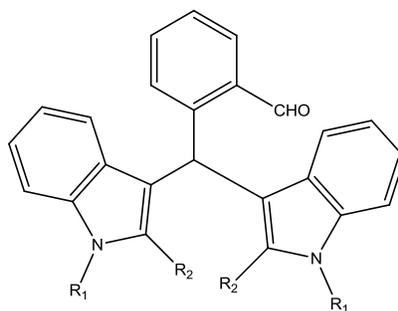
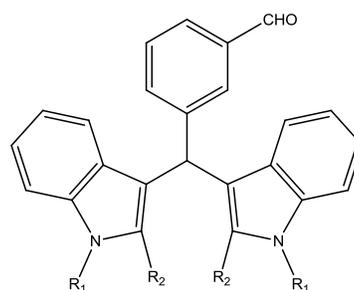
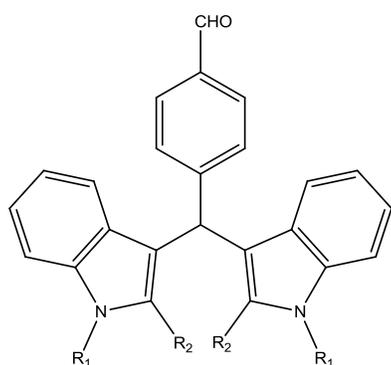
43c

A los derivados de la serie *para* (**43a**), se les asignó como productos **A (A1-A4)**; a la serie *meta* (**43b**) como **B (B1-B4)** y a la serie *orto* (**43c**) como **C (C1-C4)**. Estas estructuras generales se encuentran en la página 33.

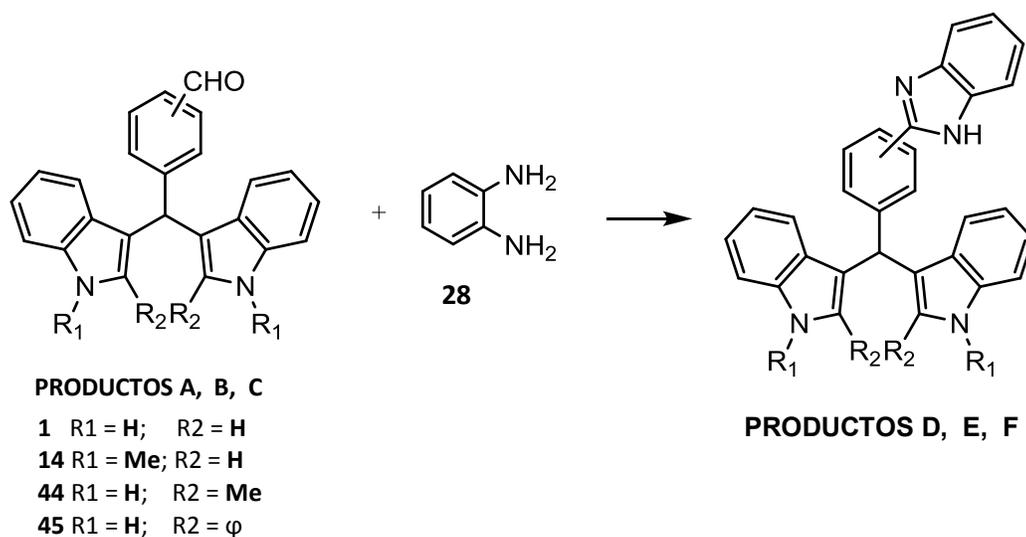
El esquema 25, donde se muestra la ruta sintética para obtener a los productos **A**, **B** y **C**, se subdivide en 25a (de donde se obtienen los compuestos **A**, serie *para*), 25b (compuestos **B**, serie *meta*) y 25c (compuestos **C**, serie *orto*) respectivamente.



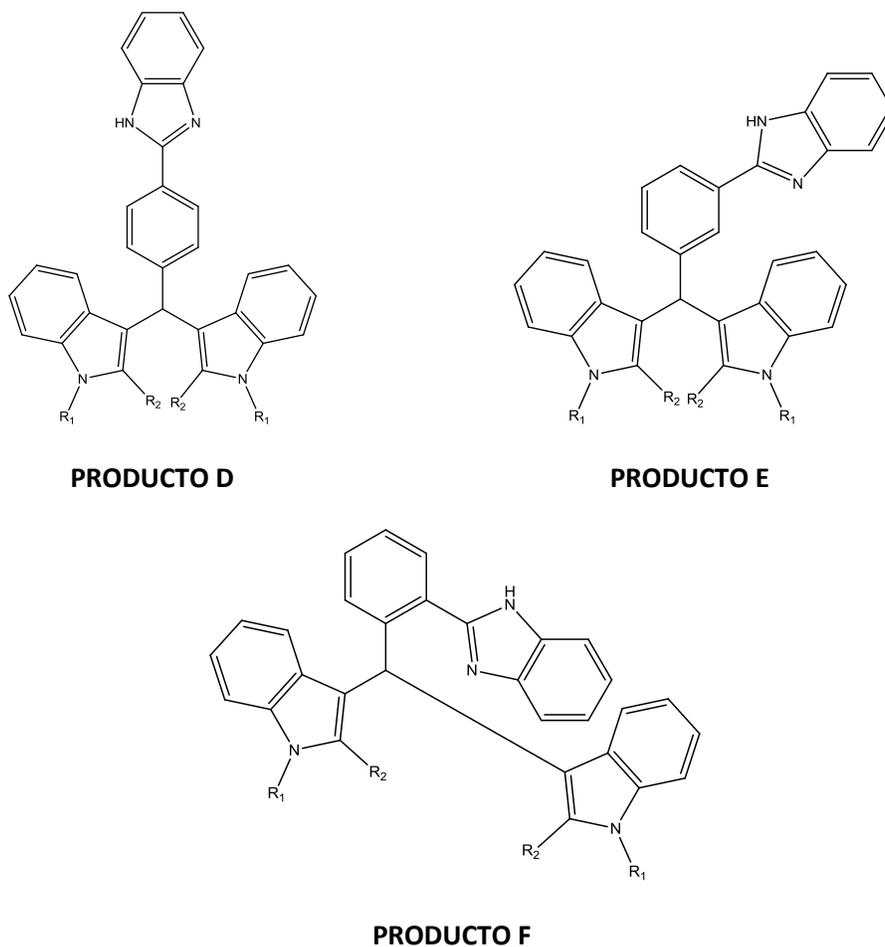
Esquema 25. Síntesis de diindolilmetanos.



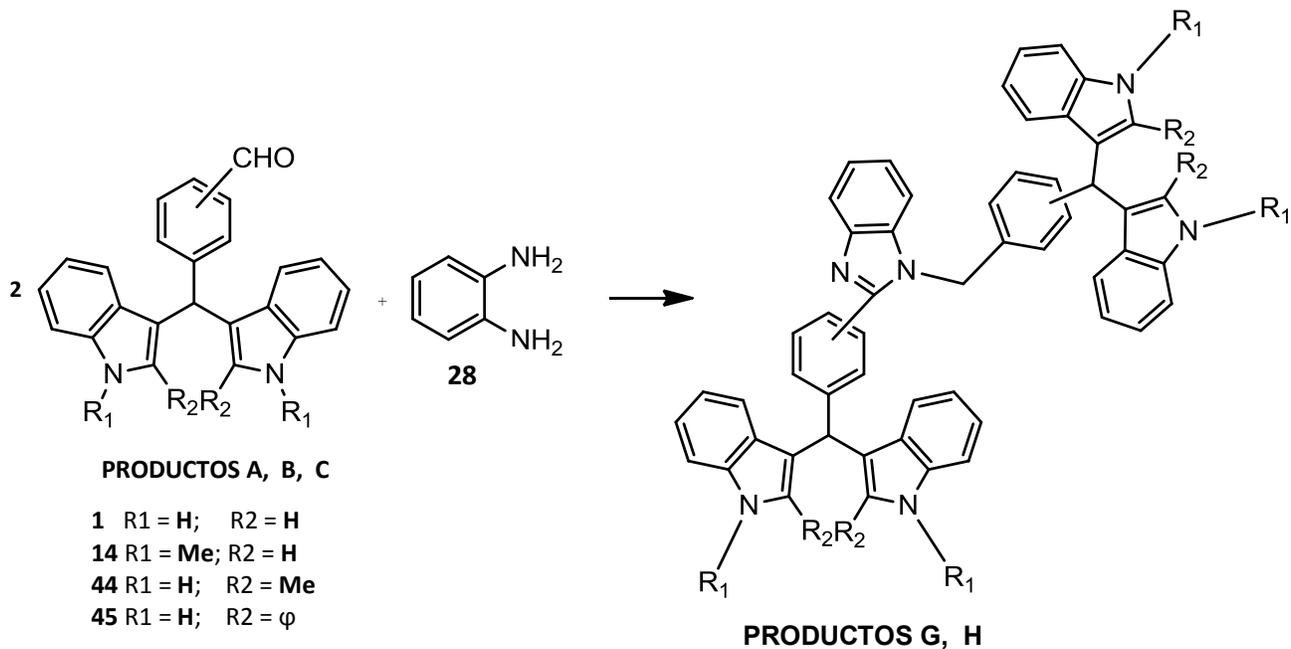
El esquema 26, se subdivide en 26a (de donde se obtienen los compuestos **D**, derivados de la serie *para*), 26b (compuestos **E**, derivados de la serie *meta*) y 26c (compuestos **F**, derivados de la serie *orto*), respectivamente. La reacción se llevó a cabo en ausencia de disolventes.



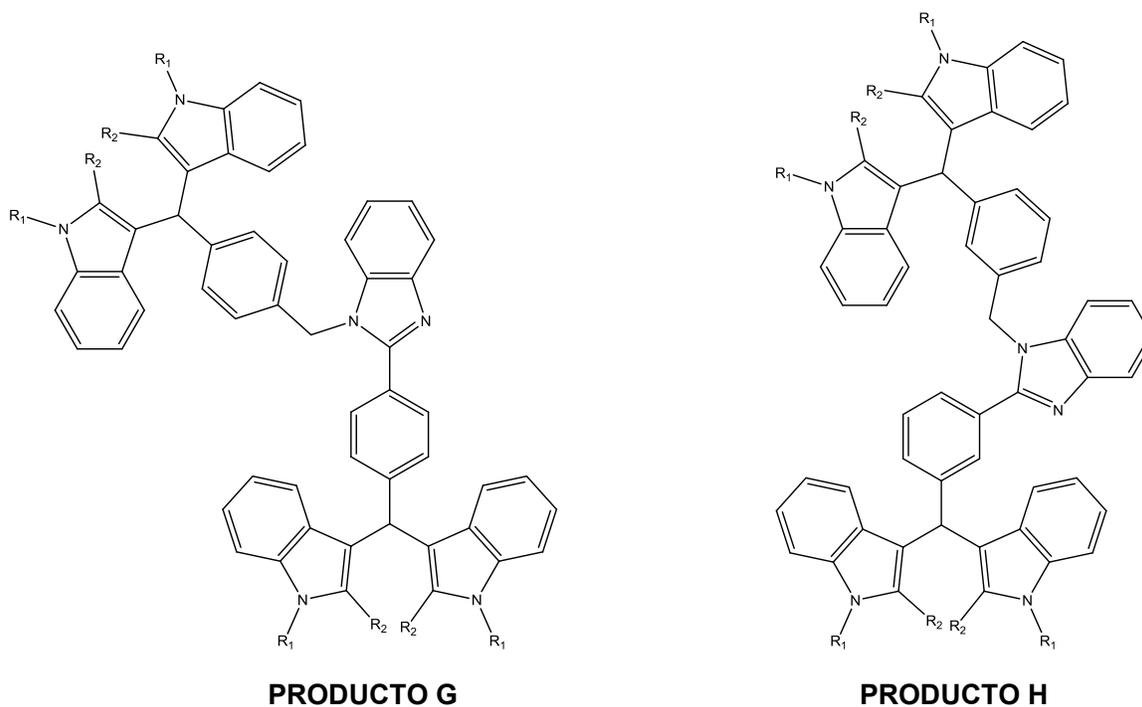
Esquema 26. Síntesis de bencimidazolifenil-diindolilmetanos



El esquema 27, se subdivide en 27a (de donde se obtienen los compuestos **G**, derivados de la serie *para*), 27b (compuestos **H**, derivados de la serie *meta*), respectivamente.



Esquema 27. Síntesis de 1-(diindolilmetilbencil)-2-(diindolilmetilfenil)bencimidazoles



7 SECCION EXPERIMENTAL

7.1 SECCIÓN QUIMICA

Materiales y métodos

Los puntos de fusión se determinaron en un Buchi B-450 y están sin corregir. El equipo de microondas utilizado fue un Microwave Synthesis Reactor, Monowave 300, Anton Paar. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C se midieron con un espectrómetro Varian EM-390 (300 MHz). Los desplazamientos químicos se dan en ppm con relación a tetrametilsilano (Me_4Si , $\delta = 0$) en cloroformo deuterado (CDCl_3) y Dimetilsulfoxido deuterado (DMSO-d_6) (Sigma-Aldrich). Las siguientes abreviaturas se utilizan: s, singulete; d, doblete; c, cuarteto; dd, doblete de doblete; t, triplete; m, multiplete. La espectrometría de masas (MS) se realizó en un JEOL JMS-SX102A espectrómetro por Impacto de Electrones (EI^+) a un potencial de ionización de 70eV y por la técnica Rápida del Bombardeo del Átomo (FAB^+ -por sus siglas en inglés). El equipo empleado para la espectrofotometría de infrarrojo (IR) fue un Perkin-Elmer 283B, utilizando la técnica de pastilla de KBr (Bromuro de potasio) o película, según fuera necesario. Los materiales de partida fueron comercialmente disponibles: indol, *N*-metilindol, 2-metilindol, 2-fenilindol, tereftalaldehído, isoftalaldehído, ftalaldehído, *o*-fenilendiamina (todos de Sigma-Aldrich).

MO = Microondas.

IR = Infrarrojo.

Sim = simétrico.

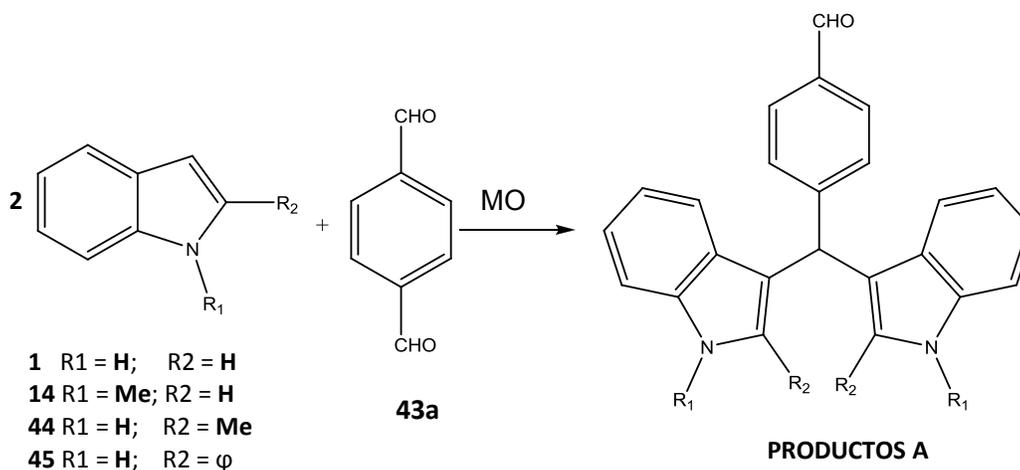
Asim = asimétrico.

Ar = aromático.

7.1.1 SÍNTESIS GENERAL DE LOS DIINDOLILMETANOS (A, B, C)

La siguiente síntesis general aplica para los esquemas 25a, 25b y 25c, para obtener los compuestos A, B y C correspondientes. Las reacciones se llevaron a cabo sin el uso de disolventes. Todos los datos de materias primas y del rendimiento de los productos obtenidos se encuentran señalados en las respectivas tablas.

En un tubo para microondas se agregaron el indol (2 equivalentes) y el dialdehído (1 equivalente) respectivos en las cantidades correspondientes (ver tablas 3 (serie *para*), 4 (serie *meta*) y 5 (serie *orto*)), mezclándose perfectamente y se procedió a irradiar con energía de microondas durante el tiempo indicado en las tablas señaladas, a 195°C y con una potencia de 850 W. La reacción por microondas se dio en una sola pulsación. A los sólidos formados se les agregó acetona para su disolución, y se purificó por cromatografía preparativa en sílica gel, utilizando un sistema de elución de hexano/acetato de etilo 8:2. Después se procedió a raspar la parte de la placa donde aparecen los productos deseados y se colocan en un embudo y se lava la sílica gel con etanol caliente, el cual es recibido en un vaso de precipitado en un baño de hielo, entonces se le agrega agua fría para su cristalización. Ver resultados en las Tablas 11 (serie *para*), 12 (serie *meta*) y 13 (serie *orto*), respectivamente.

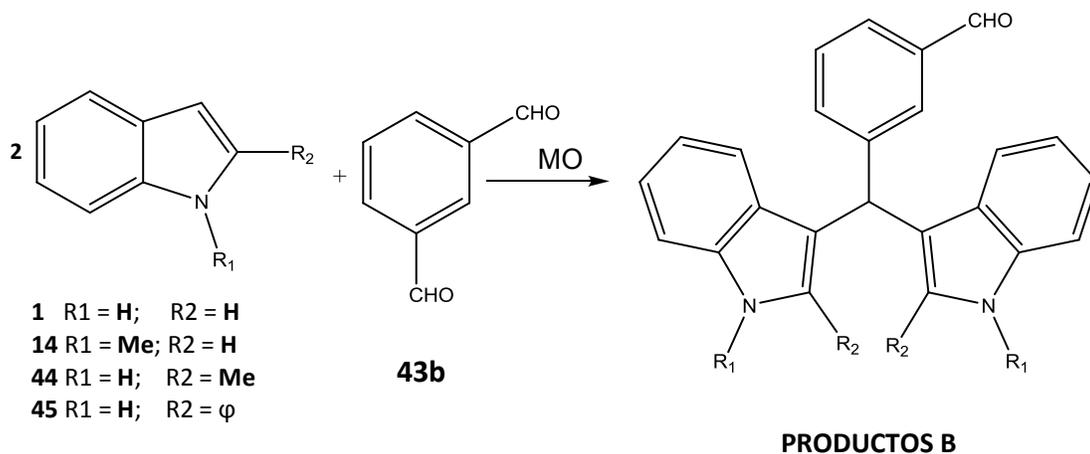


Serie *para* (tereftalaldehído) (Esquema 25a)

Tabla 3. Cantidades de indol y dialdehído respectivos.

| INDOL | | | TEREFTALDEHÍDO | | | *T. R (min) |
|-----------|--------|--------|----------------|--------|--------|-------------|
| No. | g | mmol | No. | g | mmol | |
| 1 | 0.6685 | 5.7141 | 43a | 0.3828 | 2.8511 | 8 |
| 14 | 0.6931 | 5.3212 | 43a | 0.3544 | 2.6522 | 8 |
| 44 | 0.6931 | 5.3212 | 43a | 0.3244 | 2.6522 | 8 |
| 45 | 0.7681 | 3.9821 | 43a | 0.2669 | 1.9913 | 8 |

*Tiempo de reacción

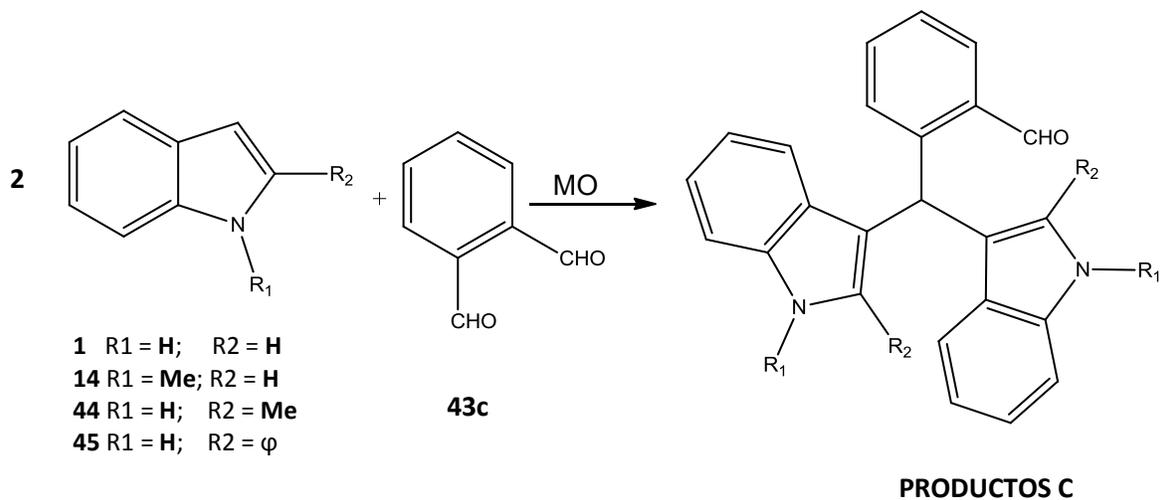


Serie *meta* (isofталaldehído) (Esquema 25b)

Tabla 4. Cantidades de indol y dialdehído respectivos.

| INDOL | | | ISOFTALALDEHÍDO | | | *T. R (min) |
|-----------|--------|--------|-----------------|--------|--------|-------------|
| No. | g | mmol | No. | g | mmol | |
| 1 | 0.6685 | 5.7143 | 43b | 0.3828 | 2.8531 | 8 |
| 14 | 0.6931 | 5.3121 | 43b | 0.3544 | 2.6523 | 8 |
| 44 | 0.6931 | 5.3124 | 43b | 0.3544 | 2.6522 | 8 |
| 45 | 0.7689 | 3.9813 | 43b | 0.2669 | 1.9914 | 8 |

*Tiempo de reacción



Serie *orto* (ftalaldehído) (Esquema 25c)

Tabla 5. Cantidades de indol y dialdehído respectivos.

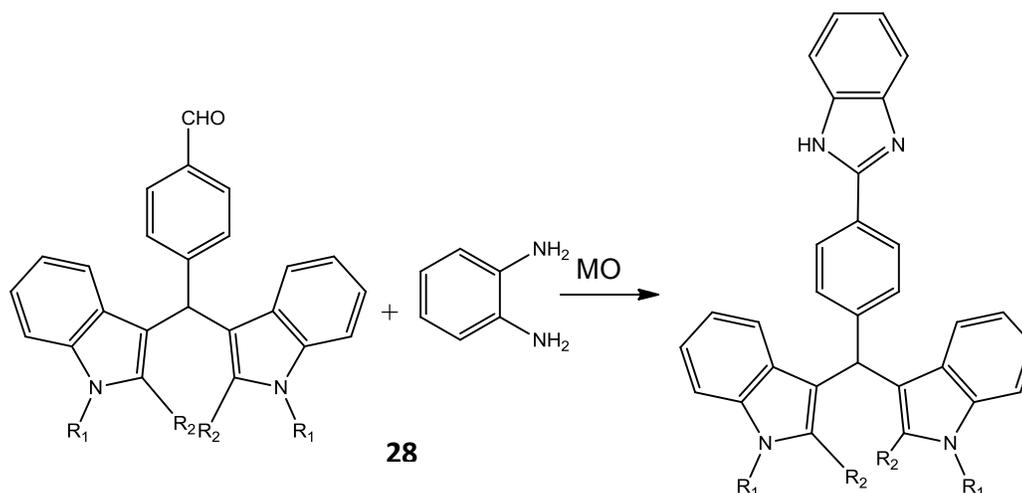
| INDOL | | | FTALALDEHÍDO | | | *T. R (min) |
|-----------|--------|--------|--------------|--------|--------|-------------|
| No. | g | mmol | No. | g | mmol | |
| 1 | 0.6685 | 5.7141 | 43c | 0.3828 | 2.8521 | 8 |
| 14 | 0.6931 | 5.3213 | 43c | 0.3544 | 2.6502 | 8 |
| 44 | 0.6931 | 5.3212 | 43c | 0.3544 | 2.6502 | 8 |
| 45 | 0.7689 | 3.9814 | 43c | 0.2669 | 1.9912 | 8 |

*Tiempo de reacción

7.1.2 SÍNTESIS GENERAL DE LOS (BENCIMIDAZOLIL)-3,3'-DIINDOLILMETANOS (D, E F)

La siguiente síntesis general aplica para los esquemas 26a, 26b y 26c, para obtener los compuestos **D**, **E** y **F** correspondientes. Las reacciones se llevaron a cabo sin el uso de disolventes. Todos los datos de materias primas y del rendimiento de los productos obtenidos se encuentran señalados en las respectivas tablas.

En un tubo para microondas se agregaron el diindolilmetano (1 equivalente) y la *orto*-fenilendiamina (1 equivalente) respectivos en las cantidades correspondientes (ver tablas 6 (serie *para*), 7 (serie *meta*) y 8 (serie *orto*)). Mezclándose perfectamente y se procedió a irradiar con energía de microondas durante el tiempo indicado en las tablas señaladas, a 195°C y con una potencia de 850 W. La radiación en microondas se realizó por intervalos de 1 minuto, y se seguía la reacción en cromatografía en capa fina (CCF). A los sólidos formados se les agregó acetona para su disolución, y se purificó por cromatografía preparativa en sílica gel, utilizando un sistema de elución de hexano/acetato de etilo 7:3. Después se procedió a raspar la parte de la placa donde aparecen los productos deseados y se colocan en un embudo y se lava la sílica gel con etanol caliente, el cual es recibido en un vaso de precipitado en un baño de hielo, entonces se le agrega agua fría para su cristalización. En algunos casos como ciertos compuestos de la serie E, fue necesario agregar un poco de acetona fría junto con agua para lograr su precipitación, ya que se obtenían como una sustancia semisólida y pegajosa. Ver resultados en las Tablas 14 (serie *para*), 15 (serie *meta*) y 16 (serie *orto*), respectivamente.



- A1** R1 = H; R2 = H
A2 R1 = Me; R2 = H
A3 R1 = H; R2 = Me
A4 R1 = H; R2 = φ

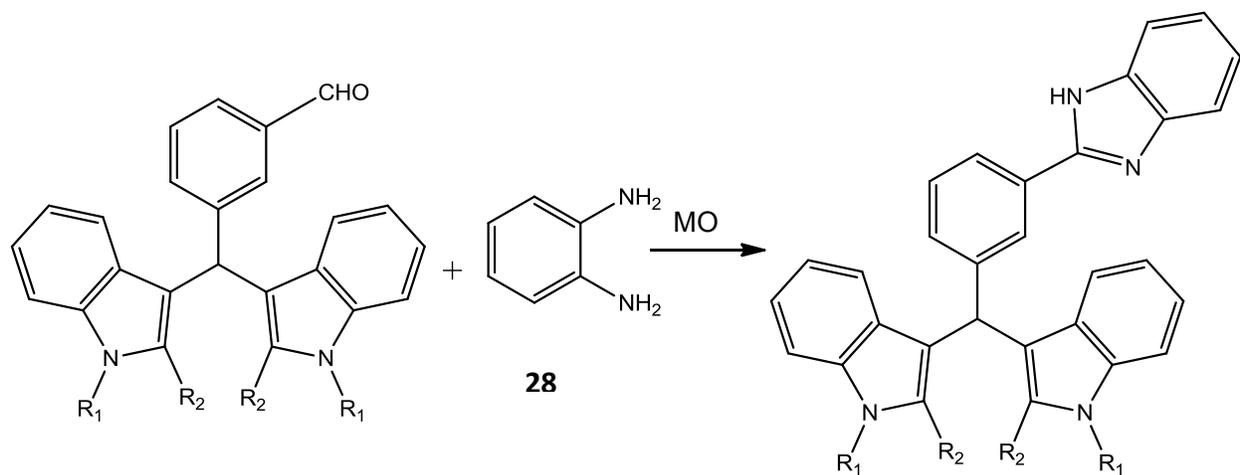
PRODUCTOS D

Serie *para* (tereftalaldehído) (**Esquema 26a**)

Tabla 6. Cantidades de indol y dialdehído respectivos.

| DIINDOLILMETANO | | | o-FENILENDIAMINA | | | *T. R (min) |
|-----------------|--------|--------|------------------|--------|--------|-------------|
| No. | g | mmol | No. | g | mmol | |
| A1 | 0.5021 | 1.4251 | 28 | 0.1542 | 1.4251 | 3 |
| A2 | 0.5001 | 1.3212 | 28 | 0.1428 | 1.3212 | 3 |
| A3 | 0.5001 | 1.3214 | 28 | 0.1428 | 1.3214 | 3 |
| A4 | 0.5001 | 0.9953 | 28 | 0.1075 | 0.9953 | 3 |

*Tiempo de reacción



PRODUCTOS B

- B1** R₁ = H; R₂ = H
- B2** R₁ = Me; R₂ = H
- B3** R₁ = H; R₂ = Me
- B4** R₁ = H; R₂ = φ

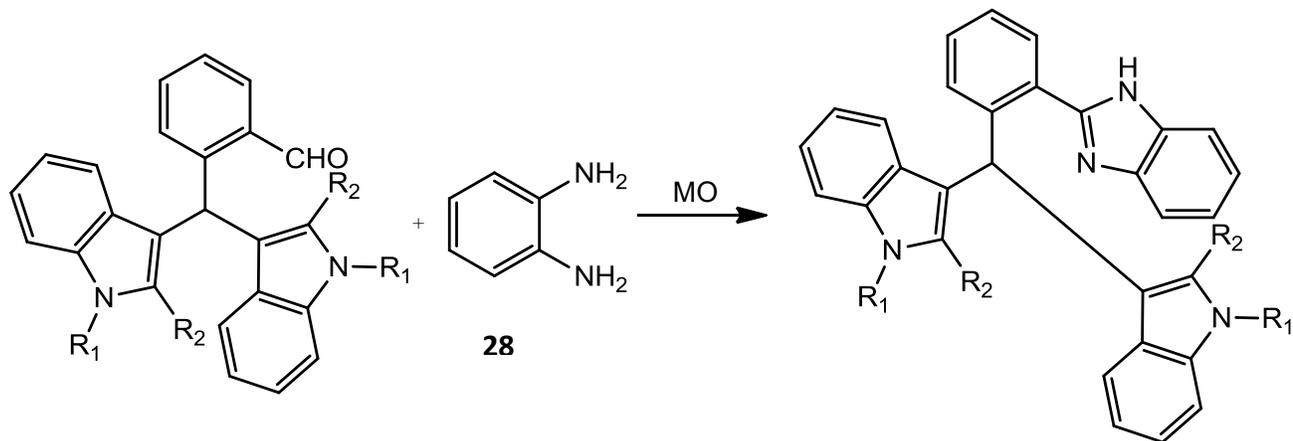
PRODUCTOS E

Serie *meta* (isofталaldehído) (Esquema 26b)

Tabla 7. Cantidades de indol y dialdehído respectivos.

| DIINDOLILMETANO | | | o-FENILENDIAMINA | | | *T. R (min) |
|-----------------|--------|--------|------------------|--------|--------|-------------|
| No. | g | mmol | No. | g | mmol | |
| B1 | 0.5001 | 1.4251 | 28 | 0.1542 | 1.4251 | 3 |
| B2 | 0.5002 | 1.3212 | 28 | 0.1428 | 1.3212 | 3 |
| B3 | 0.5002 | 1.3224 | 28 | 0.1428 | 1.3214 | 3 |
| B4 | 0.5003 | 0.9953 | 28 | 0.1075 | 0.9953 | 3 |

*Tiempo de reacción



PRODUCTOS C

- C1** R1 = H; R2 = H
- C2** R1 = Me; R2 = H
- C3** R1 = H; R2 = Me
- C4** R1 = H; R2 = φ

PRODUCTOS F

Serie *orto* (ftalaldehído) (**Esquema 26c**)

Tabla 8. Cantidades de indol y dialdehído respectivos.

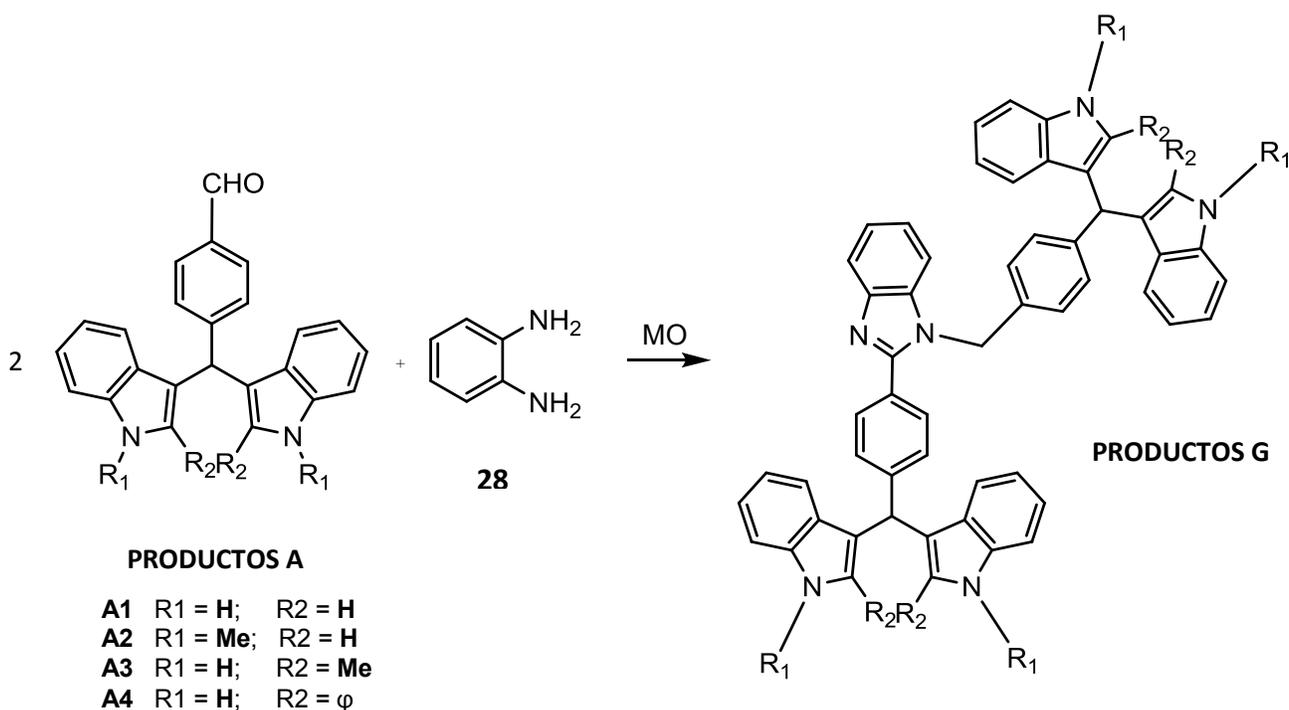
| DIINDOLILMETANO | | | o-FENILENDIAMINA | | | *T. R (min) |
|-----------------|--------|--------|------------------|--------|--------|-------------|
| No. | g | mmol | No. | g | mmol | |
| C1 | 0.5021 | 1.4251 | 28 | 0.1542 | 1.4251 | 3 |
| C2 | 0.5001 | 1.3212 | 28 | 0.1428 | 1.3212 | 3 |
| C3 | 0.5001 | 1.3214 | 28 | 0.1428 | 1.3214 | 3 |
| C4 | 0.5001 | 0.9953 | 28 | 0.1075 | 0.9953 | 3 |

*Tiempo de reacción

7.1.3 SINTESIS GENERAL DE 1-(BENCIL-3,3'-DIINDOLILMETIL)-2-(3,3'-DIINDOLILMETILFENIL)BENCIMIDAZOLES (F, G)

La siguiente síntesis general aplica para los esquemas 27a, 27b y 27c, para obtener los compuestos **D**, **E** y **F** correspondientes. Las reacciones se llevaron a cabo sin el uso de disolventes. Todos los datos de materias primas y del rendimiento de los productos obtenidos se encuentran señalados en las respectivas tablas.

En un tubo para microondas se agregaron el diindolilmetano (2 equivalentes) y la *orto*-fenilendiamina (1 equivalente) respectivos en las cantidades correspondientes (ver tablas 9 (serie *para*), y 10 (serie *meta*)). Se irradió posteriormente con energía de microondas durante el tiempo indicado en las tablas señaladas, a 195°C y con una potencia de 850 W. La radiación de microondas procedió cada 45 segundos y se seguía la reacción por cromatografía en capa fina (CCF). Al sólido formado se le agregó acetona para su disolución y se purificó por cromatografía en placa preparativa, con un sistema de elución de hexano/acetato de etilo 7:3. Después se procedió a raspar la parte de la placa donde aparecen los productos deseados y se colocan en un embudo y se lava la sílica gel con etanol caliente, el cual es recibido en un vaso de precipitado en un baño de hielo, entonces se le agrega agua fría para su cristalización. A estos compuestos se les agregó un poco de acetona con hexano a la mezcla de etanol-agua para poder precipitarlos. Ver resultados en las Tablas 17 (serie *para*), 18 (serie *meta*)) respectivamente.

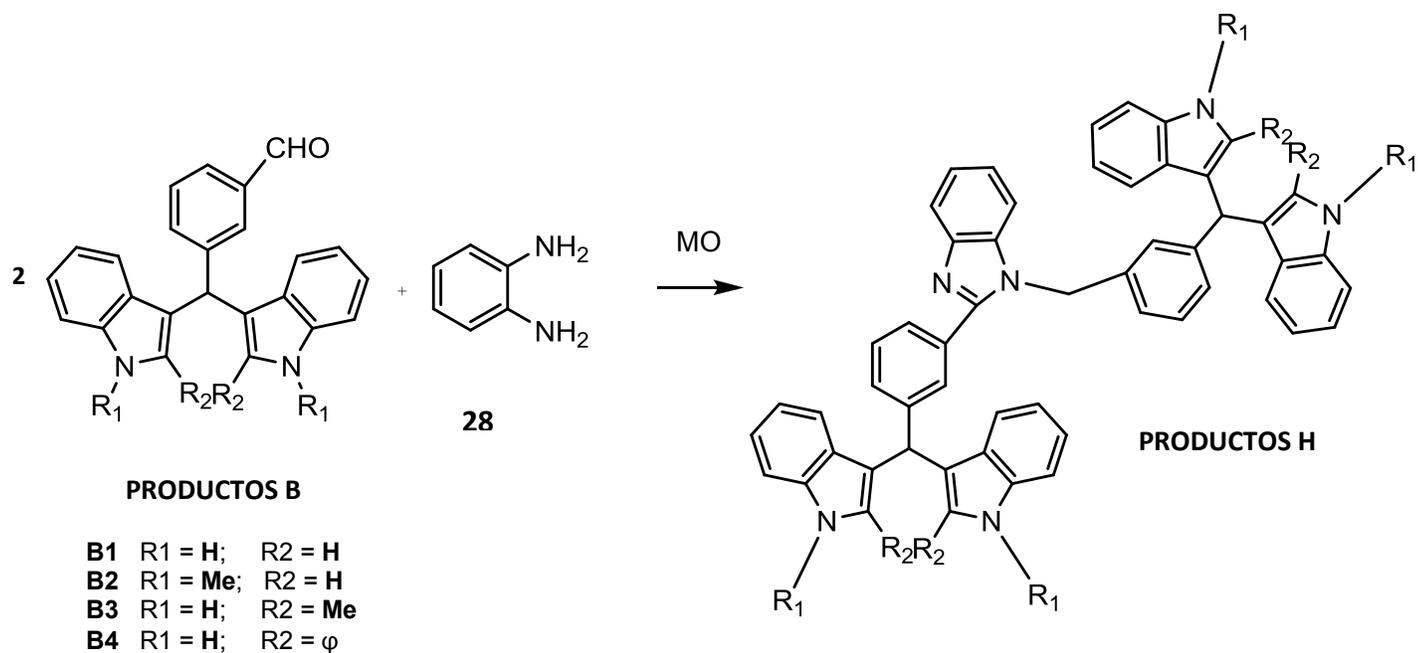


Serie *para* (tereftalaldehído) (**Esquema 27a**)

Tabla 9. Cantidades de indol y dialdehído respectivos.

| DIINDOLILMETANO | | | o-FENILENDIAMINA | | | *T. R (min) |
|-----------------|--------|--------|------------------|--------|--------|-------------|
| No. | g | mmol | No. | g | mmol | |
| A1 | 0.5001 | 1.4251 | 28 | 0.1542 | 1.4251 | 3 |
| A2 | 0.5002 | 1.3211 | 28 | 0.1428 | 1.3211 | 3 |
| A3 | 0.5002 | 1.3221 | 28 | 0.1428 | 1.3221 | 3 |
| A4 | 0.5003 | 0.9953 | 28 | 0.1075 | 0.9953 | 3 |

*Tiempo de reacción



Serie *meta* (isofталaldehído) (Esquema 27b)

Tabla 10. Cantidades de indol y dialdehído respectivos.

| DIINDOLILMETANO | | | o-FENILENDIAMINA | | | *T. R (min) |
|-----------------|--------|--------|------------------|--------|--------|-------------|
| No. | g | mmol | No. | g | mmol | |
| B1 | 0.5012 | 1.4252 | 28 | 0.0772 | 0.7125 | 3 |
| B2 | 0.5002 | 1.3232 | 28 | 0.0714 | 0.6626 | 3 |
| B3 | 0.5023 | 1.3215 | 28 | 0.0714 | 0.6675 | 3 |
| B4 | 0.5021 | 0.9953 | 28 | 0.0537 | 0.4975 | 3 |

*Tiempo de reacción

7.2 SECCIÓN BIOLÓGICA

Materiales

Para la siembra de hongos levaduriformes se utilizaron Cajas Petri pequeñas, Micropipetas, puntas para micropipetas de 1 mL y 10 µL; un horadador metálico para medio agarizado (2 y 3 mm), tubos de vidrio de 10 ó 12 mL de capacidad (Todo estéril).

La disolución de los compuestos se hizo en DMSO (Sigma-Aldrich St Louis, Mo). Cloruro de sodio (Merck). Medio de Cultivo y conservación de Hongos SDA (Agar Destroxa Sabouraud). Medio de cultivo Dickson, de Becton DICKSON DE MEXICO (De la técnica descrita en el marbete de 65g para 1 Litro de agua, se hacen los cálculos necesarios para la cantidad que se requiera en el momento).

Microorganismos: Se empleo una cepta de *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) y *Cryptococos neoformans* (ATCC 22019), donadas por el Laboratorio 6 de Micología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan Campo 4.

7.2.1 TÉCNICA BIOLÓGICA PARA PRUEBAS CON HONGOS LEVADURIFORMES

MICROMÉTODO

Procedimiento:

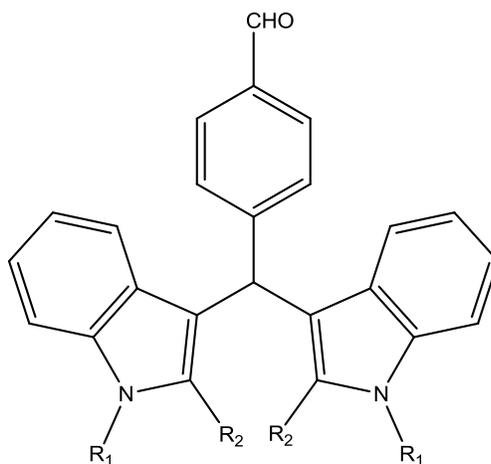
Se pesa agar SDA (Sabouraud Dextrose Agar - por sus siglas en inglés), un medio de cultivo para hongos, y se vierte en agua destilada, posteriormente se pone a esterilizar por 15 minutos y se mantiene en estado líquido para su posterior uso en la incubación de levaduras.

Por otro lado, se prepara una suspensión de levaduras, con una cepa de 24 horas, colocando una asada de la levadura correspondiente en 5 mL de Solución Salina Fisiológica estéril, agitar en vórtex para su homogenización y leer al espectrofotómetro a una longitud de onda de 625 nm, usando como referencia el 0.5 del nefelómetro de McFarland y ajustar su lectura entre 0.08 a 0.10. Una vez preparada la suspensión adicionar 1.5 mL de ésta a los tubos y luego agregar 9 mL de medio agarizado estéril (preparado previamente) y agitar en vórtex para su homogenización. (Nota: El medio se debe mantener a una temperatura aproximada de 52 °C para evitar su gelificación). Colocar posteriormente 5 mL de este medio en cada caja Petri y esperar aproximadamente entre 5 y 10 minutos a que el medio gelifique. Una vez hecho lo anterior se esteriliza el horadador con la flama del mechero y se procede a realizar las perforaciones en el medio de cada caja. Luego utilizando una jeringa de insulina estéril (sin la aguja) se procede a retirar el trocito de agar, perforado previamente, para dejar un orificio.

En cada orificio (pocito) de cada una de las cajas, se colocan 10 µL del compuesto a evaluar, en cada caja se deberá colocar cada una de las diluciones así como un control de DMSO como control negativo (para corroborar que el DMSO no inhibe el crecimiento de las levaduras). Esperar de 1 a 2 minutos a que difunda un poco el compuesto a evaluar y entonces se procede a incubar las cajas, dejando el agar hacia arriba y la tapa de la caja hacia abajo y realizar la observación de dichas cajas a las 24 hrs (para la *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*) y 48 hrs (para el *Cryptococos neoformans*) para observar si hubo halos de inhibición. Documentar los resultados obtenidos. La prueba se hizo por triplicado.

8 RESULTADOS

8.1 RESULTADOS SECCIÓN QUÍMICA

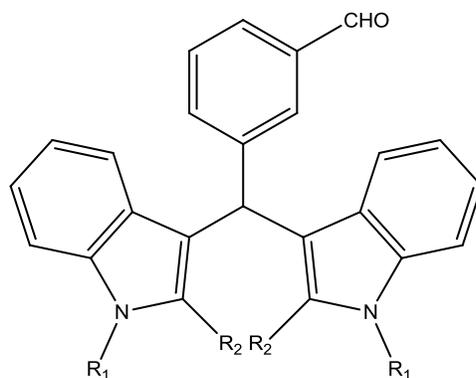


PRODUCTOS A

- A1** R₁ = H; R₂ = H
A2 R₁ = Me; R₂ = H
A3 R₁ = H; R₂ = Me
A4 R₁ = H; R₂ = φ

TABLA 11. Caracterización de los diindolilmetanos (productos A)

| PRODUCTO | SERIE para | | | |
|----------|------------|------------------------------------|-------------|-----------------|
| | p.f (°C) | | COLOR | RENDIMIENTO (%) |
| A1 | 253 | Lit. ⁸³ 253-257 | CAFÉ CLARO | 96 |
| A2 | 231 | Lit. ^{84,85} No Reportado | ROSA CLARO | 93 |
| A3 | 127 | | ROSA OSCURO | 94 |
| A4 | 260 | | BLANCO | 96 |

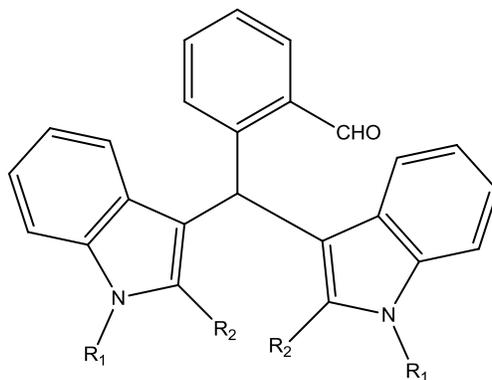


PRODUCTO B

- B1** R1 = H; R2 = H
B2 R1 = Me; R2 = H
B3 R1 = H; R2 = Me
B4 R1 = H; R2 = φ

TABLA 12. Caracterización de los diindolilmetanos (productos B)

| SERIE <i>meta</i> | | | |
|--------------------------|-----------------|---------------|------------------------|
| PRODUCTO | p.f (°C) | COLOR | RENDIMIENTO (%) |
| B1 | 176 | ROJO LADRILLO | 94 |
| B2 | 139 | VIOLETA | 94 |
| B3 | 140 | ROJO | 94 |
| B4 | 202 | VERDE CLARO | 93 |

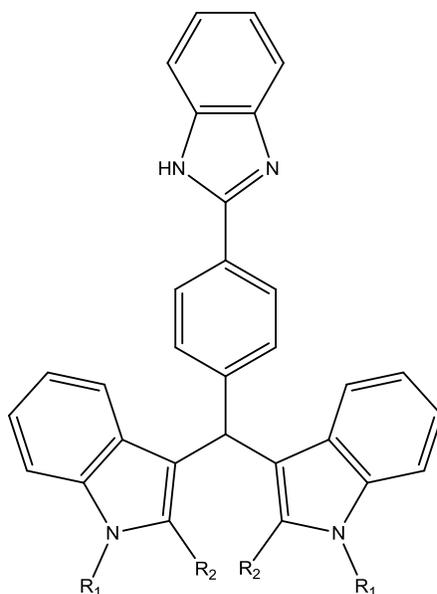


PRODUCTO C

- C1** R1 = H; R2 = H
C2 R1 = Me; R2 = H
C3 R1 = H; R2 = Me
C4 R1 = H; R2 = φ

TABLA 13. Caracterización de los diindolilmetanos (productos C)

| SERIE orto | | | |
|-------------------|-----------------|----------------|------------------------|
| PRODUCTO | p.f (°C) | COLOR | RENDIMIENTO (%) |
| C1 | 117 | CAFÉ ROJIZO | 94 |
| C2 | 179 | CAFÉ | 93 |
| C3 | 218 | VIOLETA OSCURO | 91 |
| C4 | 100 | VERDE | 94 |

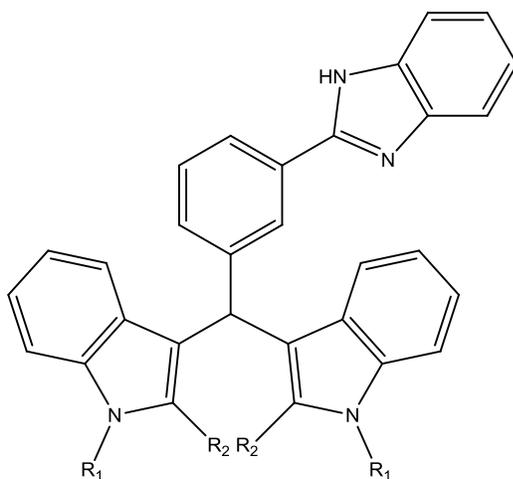


PRODUCTO D

- D1** R1 = H; R2 = H
D2 R1 = Me; R2 = H
D3 R1 = H; R2 = Me
D4 R1 = H; R2 = φ

TABLA 14. Caracterización de los bencimidazolil-diindolilmetanos (productos D)

| SERIE para | | | |
|-------------------|-----------------|-----------------|------------------------|
| PRODUCTO | p.f (°C) | COLOR | RENDIMIENTO (%) |
| D1 | 206 | VIOLETA OSCURO | 88 |
| D2 | 108 | CREMA | 92 |
| D3 | 235 | NARANJA | 94 |
| D4 | 150 | AMARILLO OSCURO | 89 |

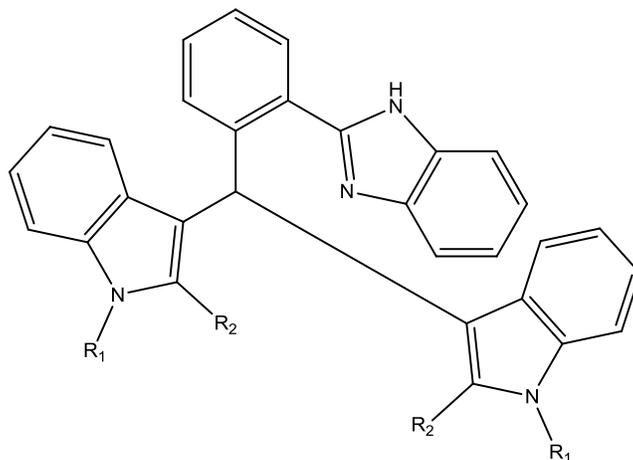


PRODUCTO E

- E1** R1 = H; R2 = H
E2 R1 = Me; R2 = H
E3 R1 = H; R2 = Me
E4 R1 = H; R2 = φ

TABLA 15. Caracterización de los bencimidazolil-diindolilmetanos (productos E)

| SERIE <i>meta</i> | | | |
|--------------------------|-----------------|--------------|------------------------|
| PRODUCTO | p.f (°C) | COLOR | RENDIMIENTO (%) |
| E1 | 195 | CAFÉ CLARO | 87 |
| E2 | 139 | CREMA | 90 |
| E3 | 114 | CAFÉ OSCURO | 89 |
| E4 | 221 | VERDE SECO | 88 |

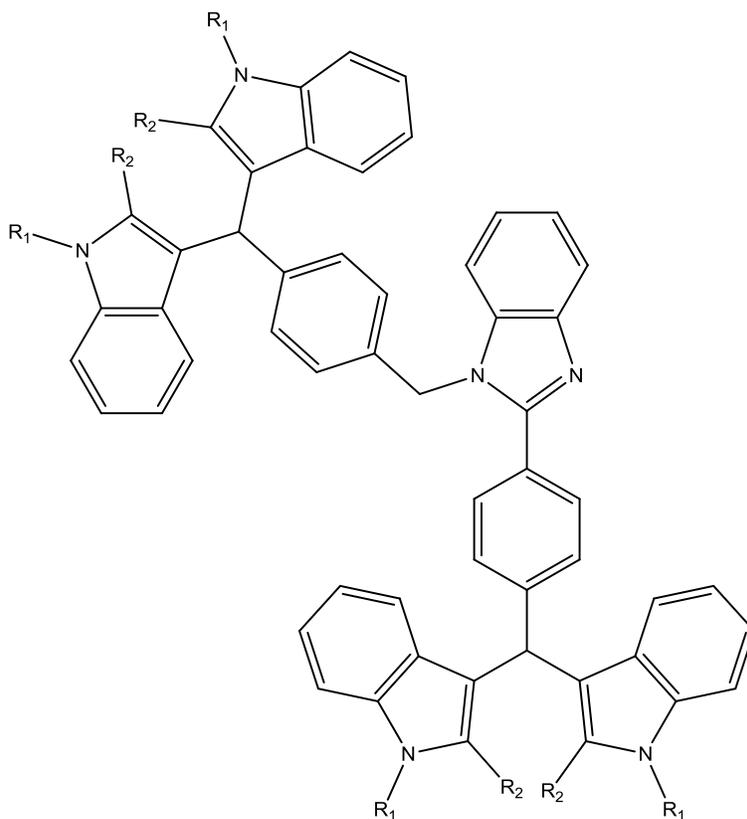


PRODUCTO F

- F1** R1 = H; R2 = H
F2 R1 = Me; R2 = H
F3 R1 = H; R2 = Me
F4 R1 = H; R2 = φ

TABLA 16. Caracterización de los bencimidazolil-diindolilmetanos (productos F)

| SERIE orto | | | |
|-------------------|-----------------|----------------|------------------------|
| PRODUCTO | p.f (°C) | COLOR | RENDIMIENTO (%) |
| F1 | 179 | ROSA PALIDO | 89 |
| F2 | 148 | CAFE | 87 |
| F3 | 225 | VIOLETA OSCURO | 86 |
| F4 | 127 | VERDE | 89 |

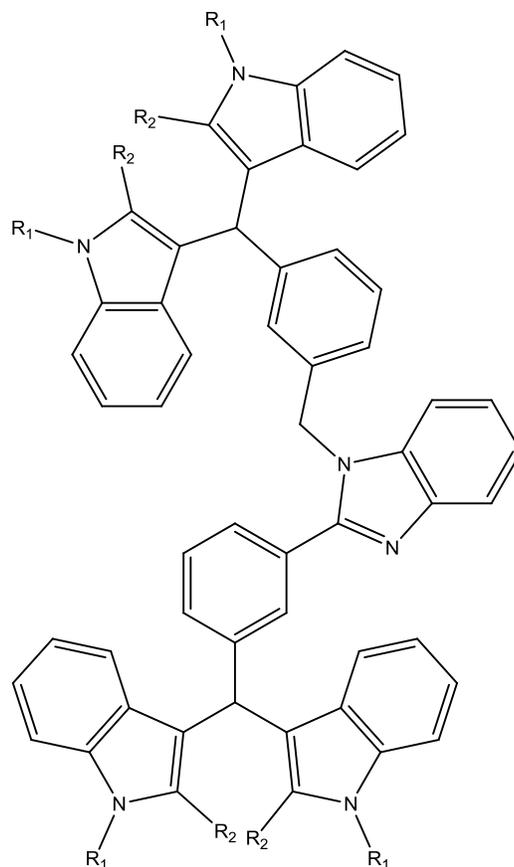


PRODUCTO G

- G1** R1 = H; R2 = H
- G2** R1 = Me; R2 = H
- G3** R1 = H; R2 = Me
- G4** R1 = H; R2 = φ

TABLA 17. Caracterización de los 1-(bencil-4(3,3-diindolilmetil)-2-(fenil-4(3,3-diindolilmetil)benzimidazol (productos G)

| SERIE para | | | |
|-------------------|-----------------|--------------|------------------------|
| PRODUCTO | p.f (°C) | COLOR | RENDIMIENTO (%) |
| G1 | 111 | NARANJA | 85 |
| G2 | 148 | AMARILLO | 80 |
| G3 | 157 | CAFÉ | 80 |
| G4 | 149 | AMARILLO | 78 |

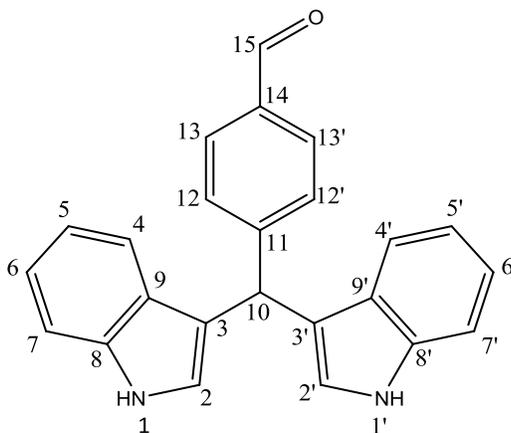


PRODUCTO H

- H1** R1 = H; R2 = H
H2 R1 = Me; R2 = H
H3 R1 = H; R2 = Me
H4 R1 = H; R2 = φ

TABLA 18. Caracterización de los 1-(bencil-4(3,3-diindolilmetil)-2-(fenil-4(3,3-diindolilmetil)bencimidazol (productos H)

| SERIE meta | | | |
|-------------------|-----------------|----------------|------------------------|
| PRODUCTO | p.f (°C) | COLOR | RENDIMIENTO (%) |
| H1 | 97 | AMARILLO CLARO | 82 |
| H2 | 96 | AMARILLO | 83 |
| H3 | 95 | CAFE | 89 |
| H4 | 129 | CREMA OSCURO | 83 |



(4-Formilfenil)-[di(1H-indol-3-il)]metano (A1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3404 (NH); 3051 (CH metino); 2835 (CH's ar); CO ald (1691); 1602, 1574 (Sust. Ar); 1415 (CO); 1337 (CH ar-indol); 783 (CH ar-disustituído); 737 (sust. *orto* indol).

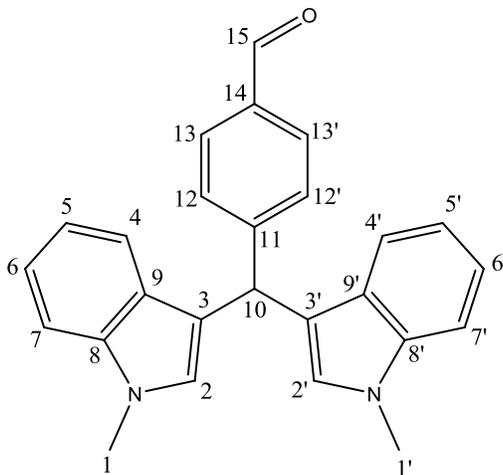
$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ =350; PB = 350

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

5.96 (s, 1H, H_{10}); 6.66 (s, 2H, $\text{H}_{2,2'}$); 6.97-7.04 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,5'}$); 7.25 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{6,6'}$); 7.36 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{7,7'}$); 7.50-7.52 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,4'}$); 7.78-7.81 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{H}_{12,12'}$); 7.97 (s, 2H, NH, D_2O); 8.01 (s, 2H, $\text{H}_{13,13'}$); 9.97 (s, 1H, H_{15}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

40.4 (C_{10}); 109.3 ($\text{C}_{2,2'}$); 117.1 ($\text{C}_{7,7'}$); 118.9 ($\text{C}_{3,3'}$); 119.8 (C_6); 121.7 ($\text{C}_{4,4'}$); 123.6 ($\text{C}_{5,5'}$); 127.2 ($\text{C}_{9,9'}$); 129.4 ($\text{C}_{12,12'}$); 129.9 ($\text{C}_{13,13'}$); 134.8 (C_{11}); 137.5 ($\text{C}_{8,8'}$); 151.9 (C_{14}); 192.2 (C_{15}).



(4-Formilfenil)-[bis(1-metil-indol-3-il)]metano (A2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3047 (CH metino); 2910 (CH_3); 2878; 2822 (CH's ar); CO ald (1698; 1468); 1610, 1546 (Sust. Ar); 788 (Ar-disust); 737 (Sust indol).

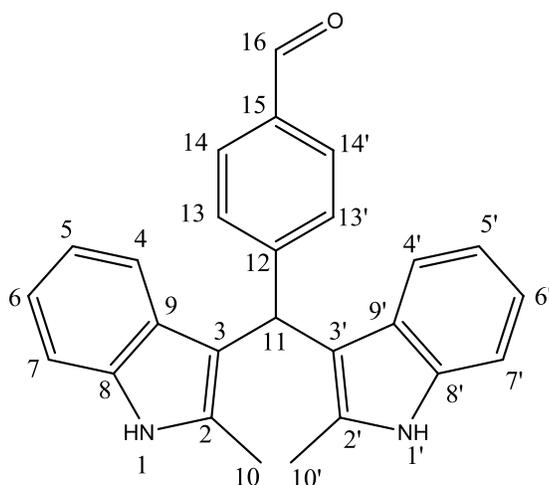
$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ =378; PB = 378

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

3.69 (s, 6H, 2CH_3 , $\text{H}_{1,1'}$); 5.95 (s, 1H, H_{10}); 6.54 (s, 2H, $\text{H}_{2,2'}$); 7.00 (ddd, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,5''}$); 7.22 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{H}_{6,6'}$); 7.32 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{H}_{7,7'}$); 7.33 (t, $J = 7$ Hz, 2H, H_{13}); 7.53 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,4'}$); 7.80-7.08 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{H}_{12,12'}$); 9.98 (s, H, H_{15}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

32.8 (C_1); 40.4 (C_{10}); 109.3 (C_2); 117.1 (C_3); 118.9 (C_7); 119.8 (C_6); 121.7 (C_4); 127.2 (C_5); 128.3 (C_9); 129.4 (C_{12}); 129.9 (C_{13}); 134.8 (C_{11}); 137.5 (C_8); 151.9 (C_1); 192.2 C_{15} .



(4-Formilfenil)-[bis(2-metil-indol-3-il)]metano (A3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH sim); 3302 (NH asim); 3052 (CH metino); 2920 (CH_3); 2853 (CH's ar); 1684; 1458 (CO ald); 1601, 1573 (Disust. Ar); 1302 (CH ar-indol); 829; 811 (CH ar indol disustituido); 740 (sust. *orto* indol).

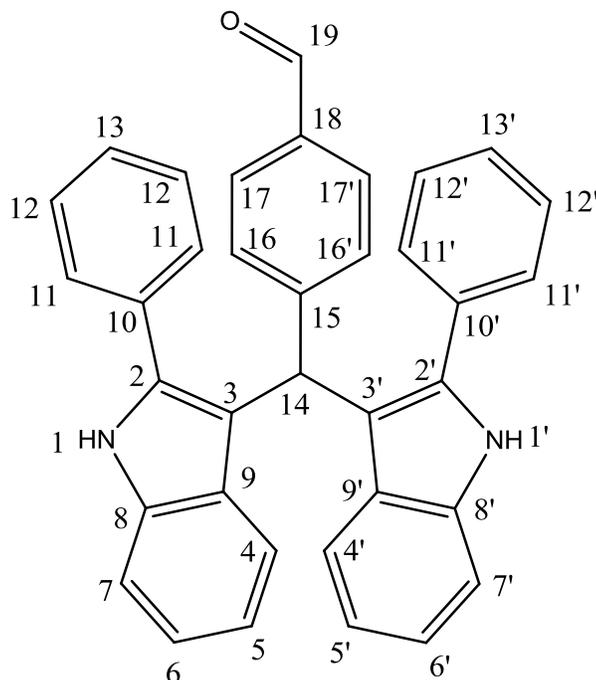
$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ = 378; PB = 378

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

2.08 (s, 6H, 2 CH_3 , $\text{H}_{10,10'}$); 6.05 (s, 1H, H_{11}); 6.85 (t, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{6,6'}$); 6.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,5'}$); 7.05 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{7,7'}$); 7.26 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{13,13'}$); 7.43 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,4'}$); 7.76 (d, $J = 5$ Hz, 2H, $\text{H}_{14,14'}$); 7.80 (s, 2H, NH, D_2O); 9.98 (s, 1H, H_{16}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

12.4 (C_{10}); 39.9 (C_{11}); 110.2 (C_2); 112.0 (C_9); 119.0 (C_3); 120.6 (C_4); 128.7 (C_5); 129.7 (C_8); 129.8 (C_6); 132.3 (C_{13}); 134.5 (C_{12}); 135.2 (C_{14}); 151.9 (C_{15}); 192.2 (C_{16}).



(4-Formilfenil)-[bis(2-fenil-indol-3-il)]metano (A4)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3399 (NH); 3056 (CH metino); 3027 (CH's ar); 1694; 1449 (CO ald); Sust. Ar (1602; 1575.36; 1553); CH (Ar-indol 1336); 773.81 (CHar-disustituido); 733; 696 (sust. *orto* indol)

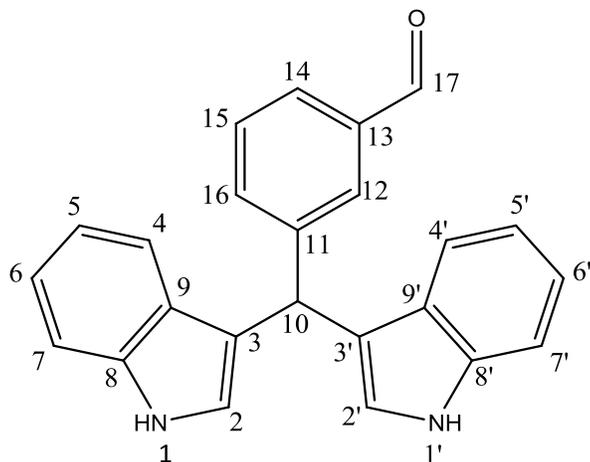
$\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ =502; PB = 397

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

5.97 (s, 1H, H_{14}); 6.94-7.03 4H (q, 2H, H_6 ; 2H, $\text{H}_{5,5'}$); 7.15-7.24 6H (q, 4H, $\text{H}_{11,11'}$; 2H, $\text{H}_{17,17'}$); 7.26-7.34 6H (q, 4H, $\text{H}_{12,12'}$; $\text{H}_{1,1'}$); 7.37-7.44 (t, 2H, $\text{H}_{17,17'}$); 7.47-7.65 (t, 2H, $\text{H}_{7,7'}$); 7.73-7.76 (d, 2H, $\text{H}_{16,16'}$); 7.86 (s, 2H, $\text{H}_{4,4'}$); 9.95 (s, 1H, H_{19}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

39.9 (C_{14}); 109.0 (C_3); 109.2 (C_7); 117.4 (C_4); 118.8 (C_5); 119.8 (C_6); 121.6 (C_2); 127.2 (C_9); 127.5 (C_{11}); 128.3 (C_{12}); 128.9 (C_{16}); 130.2 (C_{13}); 134.9 (C_{10}); 136.5 (C_{18}); 137.5 (C_8); 145.8 (C_{15}); 192.7 (C_{19}).



(3-Formilfenil)-[di(1*H*-indol-3-il)]metano (B1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3399 (NH); 3051 (CH metino); 2908 (CH's ar); 1686; 1451 (CO ald); 1602 (Disust. ar); 1310 (CH ar-indol); 843 (CH ar-disustituido); 737 (sust. *orto* indol).

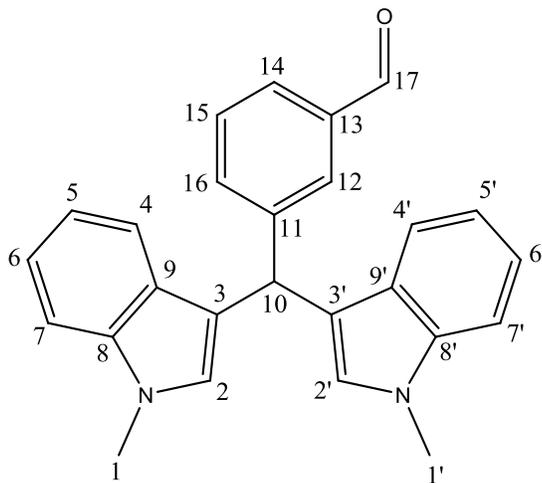
$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ =350; PB = 350

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

6.07 (s, 1H, H_{10}); 6.89 (t, $J = 3$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,5'}$); 7.06 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{6,6'}$); 7.29 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,2'}$); 7.36 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{7,7'}$); 7.56 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,4'}$); 7.83 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{12, 16}$); 8.06-8.08 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{14, 15}$); 8.16 (s, 2H, NH, D_2O), 9.99 (s, 1H, H_{17})

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

34.7 (C_{10}); 108.5 (C_7); 111.0 (C_3); 117.4 (C_6); 119.3 (C_4); 119.5 (C_5); 122.6 (C_2); 123. (C_{14}); 124.2 (C_{15}); 126.5 (C_{12}); 127.6 (C_9); 130.9 (C_{16}); 132.2 (C_{13}); 136.5 (C_8); 137.4 (C_{11}); 192.2 (C_{17}).



(3-Formilfenil)-[bis(1-metil-indol-3-il)]metano (B2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3050 (CH metino); 2931 (CH_3 sim); 2910 (CH_3 asim); 2838 (N- CH_3); 2821 (CH's); 1687; 1469 (CO ald); 1687; 1610; 1582; 1546 (Disust. ar); 1327 (CH ar-indol); 794 (CH ar-disustituido); 737 (sust. *orto* indol).

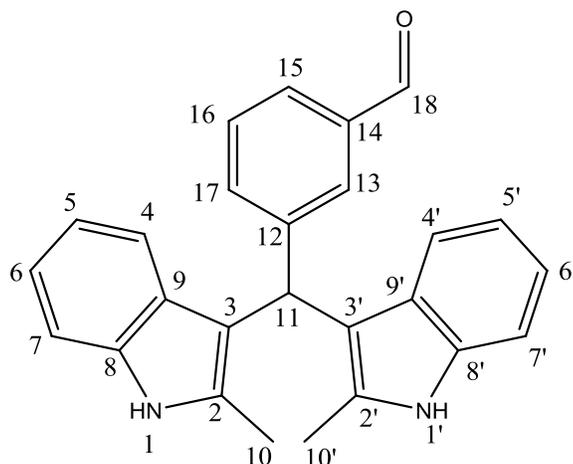
$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ =378; PB = 273

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

3.70 (s, 6H, 2 CH_3); 5.97 (s, 1H, H_{16}); 6.53 (s, 2H, $\text{H}_{2,2'}$); 7.00 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,4'}$); 7.24-7.30 (m, 2H, $\text{H}_{5,5'}$); 7.33 (q, $J = 3$ Hz, 2H, $\text{H}_{6,6'}$); 7.37 (t, $J = 3$ Hz, 3H, H_{13} ; H_{15}); 7.64 (t, $J = 6$ Hz, 1H, H_{16}); 7.74 (t, $J = 6$ Hz, 1H, H_{14}); 7.86 (s, 1H, H_{12}); 9.95 (s, 1H, H_{17}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

32.4 (C_1); 40.3 (C_{10}); 109.2 (C_7); 109.4 (C_2); 117.1 (C_3); 118.9 (C_6); 119.7 (C_4); 121.3 (C_5); 127.7 (C_9); 128.4 (C_{15}); 129.8 (C_{14}); 134.7 (C_{12}); 137.4 (C_8); 144.5 (C_{11}); 146.0 (C_{13}); 192.0 (C_{17}).



(3-Formilfenil)-[bis(2-metil-indol-3-il)]metano (B3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3404 (NH); 3050 (CH metino); 2838 (CH's ar); 1686; 1454 (CO ald); 1601; 1515 (disust. meta ar); 1336 (CH ar-indol); 792 (CH ar-disustituido); 739 (sust. *orto* indol).

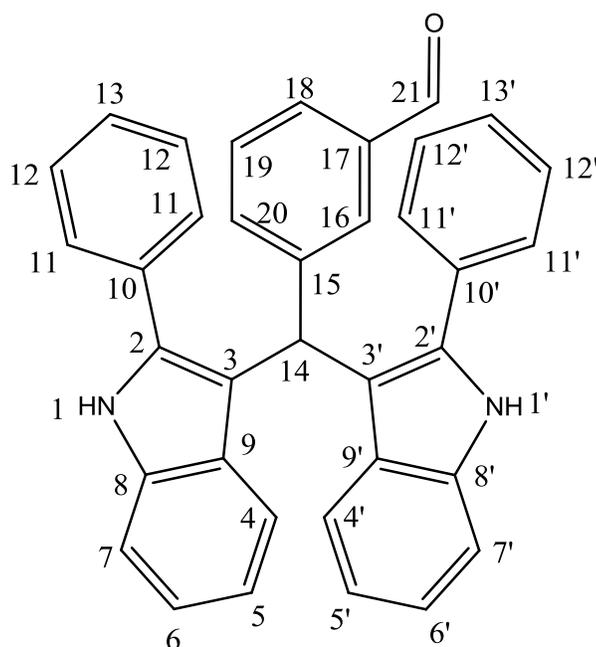
$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ =378; PB = 378

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

2.12 (s 6H, $\text{H}_{10,10'}$, 2 CH_3); 6.00 (s, 1H, H_{11}); 6.80 (d, $J = 9$ Hz, 3H, $\text{H}_{7,7'}$, NH_1); 6.80 (d, $J = 3$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,5'}$); 6.98 (s, 1H, NH_1); 7.21-7.24 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{6,6'}$); 7.26 (s, 1H, H_{16}); 7.38-7.41 (d, $J = 9$ Hz, 3H, H_4 , H_{17}); 7.70 (s, 1H, H_{15}); 7.72 (s, 1H, H_{13}); 9.93 (s, 1H, H_{18}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

12.4 (C_{10}); 40.2 (C_{11}); 110.2 (C_7); 112.1 (C_3); 119.3 (C_4); 119.9 (C_5); 120.6 (C_6); 127.2 (C_{15}); 128.2 (C_9); 128.5 (C_{16}); 129.2 (C_{13}); 132.3 (C_2); 134.5 (C_8); 135.2 (C_{17}); 136.8 (C_{12}); 137.6 (C_{14}); 192.2 (C_{18}).



(3-Formilfenil)-[bis(2-fenil-indol-3-il)]metano (B4)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3424 (NH sim); 3395 (NH asim); 3053 (CH metino); 2835 (CH's ar); 1686; 1451 (CO ald); 1598; 1485 (Sust. ar); 1339; 1310 (CH ar-indol); 843 (CH ar-disustituído); 740; 698 (sust. *orto* indol).

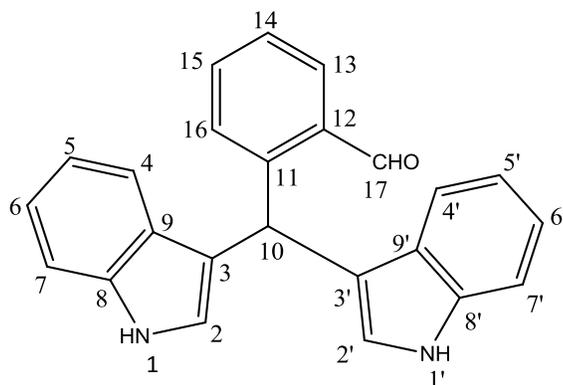
$\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ =502; PB = 154

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

5.99 (s, 1H, H_{14}); 6.65-6.69 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{6,6'}$); 6.88-6.91 (t, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,5'}$); 7.00 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{7,7'}$); 7.15-7.39 (m, 18H, ArH); 9.98 (s, 1H, H_{21}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

40.2 (C_{14}); 109.0 (C_3); 109.2 (C_7); 119.8 (C_4); 120.1 (C_5); 121.2 (C_6); 121.6 (C_2); 127.2 (C_{18}); 127.5 (C_9); 128.2 (C_{11}); 128.3 (C_{13}); 128.9 (C_{12}); 129.4 (C_{16}); 129.6 (C_{10}); 130.2 (C_{20}); 134.9 (C_8); 136.5 (C_{15}); 137.4 (C_{17}); 137.4 (C_{19}); 192.7 (C_{21}).



(2-Formilfenil)-[di(1*H*-indol-3-il)]metano (C1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH); 3051 (CH metino); 2957; 2919 (CH's ar); 1702; 1452 (CO ald); 1608; 1541 (Sust. ar); 1317 (CH ar-indol); 875; 834 (CH ar-disustituido); 739 (sust. *orto* indol).

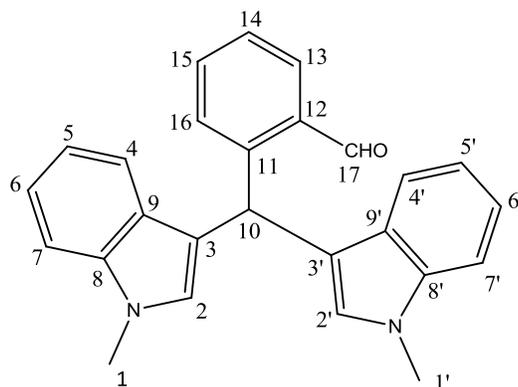
$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ =350; PB = 154

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

5.83 (s 1H, H_{10}); 6.56 (s, 2H, $\text{H}_{2,2'}$); 6.91-6.99 (m, 2H, $\text{H}_{5,5'}$); 7.08-7.36 (m, 10H, $\text{H}_{4,4',6,6',7,7',14,15,16}$); 7.76 (s, 2H, NH); 9.99 (s, 1H, H_{17}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

39.9 (C_3); 109.9 (C_7); 110.8 (C_3); 116.6 (C_6); 119.5 (C_4); 119.7 (C_5); 131.7 (C_2); 123.4 (C_{14}); 125.9 (C_{15}); 126.8 (C_{12}); 128.0 (C_9); 128.5 (C_{16}); 130.4 (C_{13}); 137.7 (C_8); 143.8 (C_{11}); 193.4 (C_{17}).



(2-Formilfenil)-[bis(1-metil-indol-3-il)]metano (C2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3050 (CH metino); 3019 (CH_3 sim); 2928 (CH_3 asim); 2879 (CH's ar); 2841 (N- CH_3); 198; 1473 (CO ald); 1539 (Sust. ar); 1344; 1317 (CH ar-indol); 866; 828 (CH ar-disustituido); 740 (sust. *orto* indol).

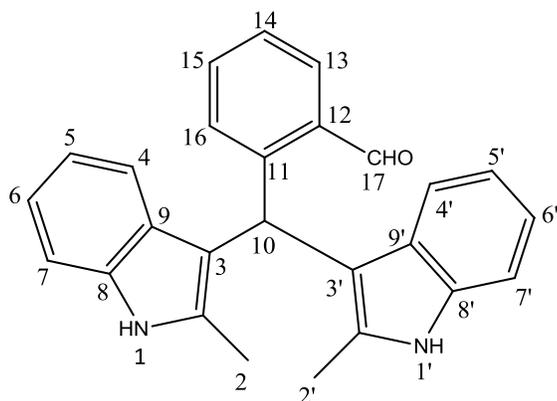
$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ = 378; PB = 360

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

3.69 (s 6H, 2 CH_3 , $\text{H}_{1,1'}$); 5.95 (s, 1H, H_{10}); 6.53 (s, 2H, $\text{H}_{2,2'}$); 7.00 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{6,6'}$); 7.25 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,5'}$); 7.29 (t, $J = 6$ Hz, 4H, $\text{H}_{4,4'}$, $\text{H}_{7,7'}$); 7.52 (d, $J = 6$ Hz, 2H, H_{14} , H_{16}); 7.78 (d, $J = 6$ Hz, 2H, H_{13} , H_{15}); 9.98 (s, 1H, H_{17}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

30.9 (C_1); 39.6 (C_{10}); 110.2 (C_7); 112.2 (C_3); 117.6 (C_6); 119.0 (C_4); 120.6 (C_5); 126.9 (C_{14}); 127.6 (C_2); 128.3 (C_{13}); 129.1 (C_{11}); 130.2 (C_9); 134.5 (C_{15}); 135.2 (C_{12}); 137.1 (C_{11}); 138.9 (C_8); 191.8 (C_{17}).



(2-Formilfenil)-[bis(2-metil-indol-3-il)]metano (C3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3279 (NH); 3050 (CH metino); 2931 (CH_3); 2870; 2827 (CH's ar); 1687; 1468 (CO ald); 1609; 1583 (Disust. ar); 1327 (CH ar-indol); 794; 767 (CH ar-disustituido); 737 (sust. *orto* indol).

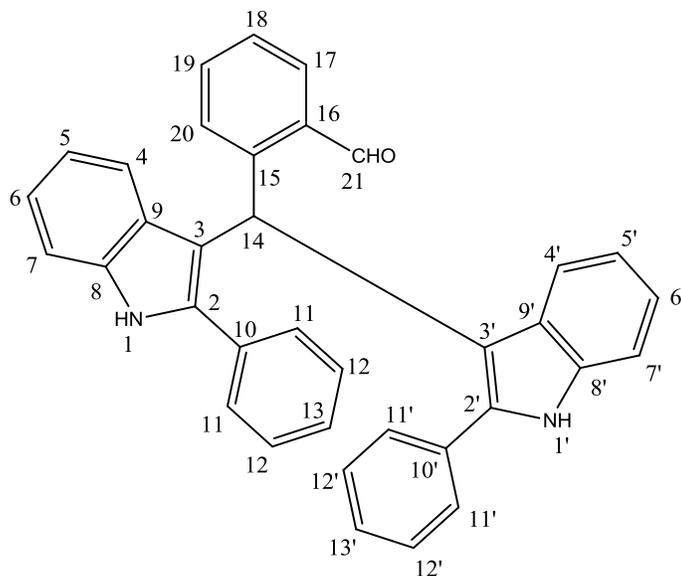
$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ = 378; PB = 378

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

1.96 (s, 6H, 2CH_3 , $\text{H}_{10,10'}$); 6.00 (s, 1H, H_{11}); 6.93 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,5'}$); 7.13 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{6,6'}$); 7.37 (dd, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{7,7'}$); 7.53 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,4'}$); 7.71 (s, 1H, H_{16}); 7.56-7.78 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{15} , H_{17}); 7.85 (s, 1H, H_{14}); 7.88-7.89 (s, 2H, NH); 9.94 (s, 1H, H_{18}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

12.4 (C_{10}); 31.3 (C_{11}); 110.6 (C_7); 112.8 (C_3); 118.7 (C_6); 121.3 (C_4); 122.8 (C_5); 126.5 (C_{15}); 127.9 (C_{14}); 129.3 (C_{17}); 132.2 (C_9); 134.9 (C_{16}); 136.4 (C_2); 138.2 (C_8); 139.1 (C_{13}); 141.9 (C_{12}); 191.5 (C_{18}).



(2-Formilfenil)-[bis(2-fenil-indol-3-il)]metano (C4)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3413; 3387 (NH sim); 3335 (NH asim); 3057 (CH metino); 3028 (CH's ar); 1684; 1425 (CO ald); 1595; 1575 (Disust. ar); 1342 (CH ar-indol); 765 (CH ar-disustituído); 744 (Sust. *orto* indol).

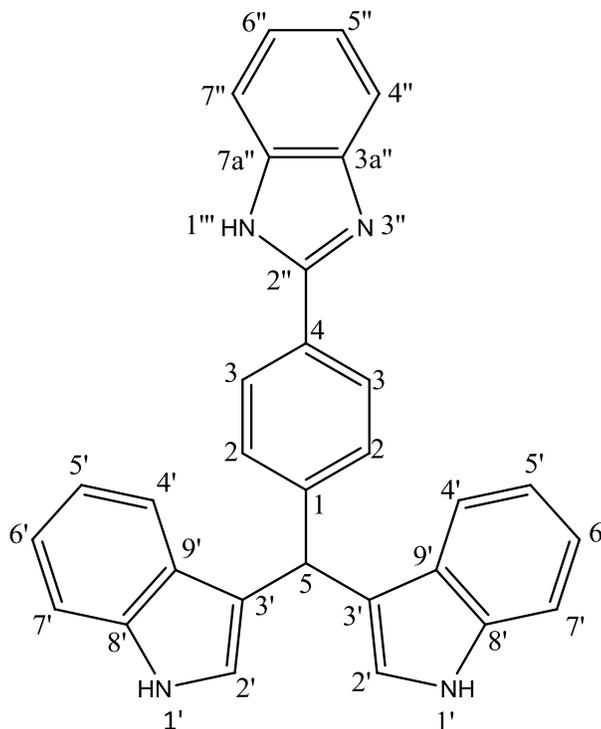
$\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ [M] $\cdot+$ =502; PB = 57

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

5.52 (s 1H, H_{14}); 6.85 (t, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,5'}$); 7.07 (t, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{6,6'}$); 7.19-7.22 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{7,7'}$); 7.27-7.28 (2H, NH); 7.30-7.31 (d, $J = 3$ Hz, 2H, $\text{H}_{13,13'}$); 7.33-7.39 (m, 8H, $\text{H}_{11,11'}$, $\text{H}_{12,12'}$); 7.42 (s, 2H, H_{20} , H_{18}); 7.54 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,4'}$); 7.98 (s, 2H, H_{17} , H_{19}); 9.90 (s, 1H, H_{21}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

42.9 (C_{14}); 108.9 (C_7); 111.1 (C_3); 118.9 (C_6); 119.9 (C_4); 121.6 (C_5); 123.3 (C_2); 126.3 (C_{18}); 127.5 (C_{11}); 127.5 (C_{13}); 128.2 (C_{12}); 129.3 (C_{17}); 129.8 (C_{20}); 131.2 (C_9); 133.3 (C_{19}); 134.2 (C_{10}); 135.2 (C_8); 137.5 (C_{16}); 138.8 (C_{15}); 191.7 (C_{21}).



(4-Bencimidazolil)-1-[3,3'-diindolilmetil]benceno (D1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3410 (NH); 3051 (CH metino); 2955 (N-C-N); 2918; 2850 (CH's ar); 1704.13 (C=N benc); 1454; 1247 (C=C); 1610 (Disust. ar); 1337 (CH ar-indol); 868; 805 CH ar-disustituido); 738 (sust. *orto* indol).

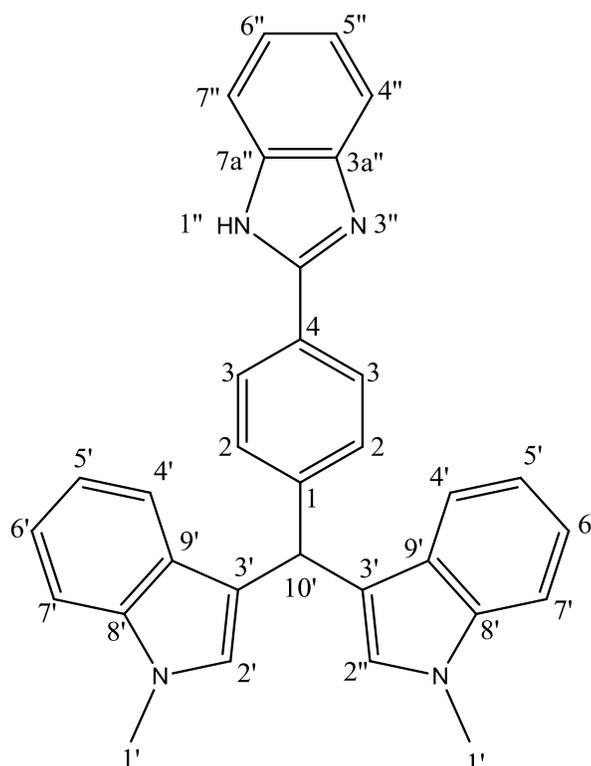
$\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 438; PB = 117

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

5.81 (s 1H, H_5); 6.39 (t, $J = 3$ Hz, 3H; $\text{H}_{2,2'}$); 6.51-6.54 (m 2H; $\text{H}_{5',5''}$); 6.63-6.92 (m 2H $_{6',6''}$); 7.01-7.03 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{4',4''}$); 7.18-7.27 (m 4H; $\text{H}_{5',6''}$; $\text{H}_{2,2'}$); 7.86-8.04 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{7',7''}$); 8.01-8.29 (m 2H, $_{7'',4''}$); 8.59 (s 2H, $\text{H}_{3,3'}$); 10.67-10.72 (d 2H, NH, $\text{H}_{1',1''}$); 10.82-10.85 (d, 1H, NH, $\text{H}_{1''}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

41.0 (C_5); 111.1 (C_7); 112.1 (C_3); 115.2 ($\text{C}_{7'',4''}$); 115.2 (C_4'); 118.6 (C_5); 119.0 (C_6); 121.6 (C_2); 123.2 (C_3); 125.4; (C_9') 127.3; (C_2); 129.4 (C_4); 131.7 (C_8'); 136.3 (C_2); 138.2 (C_1); 141.5 ($\text{C}_{7a,3a}$); 152.2 (C_2'').



(4-Bencimidazolil)-1-[bis(1-metil-indol-3-il)]benceno (D2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3054 (CH metino); 3011 (N-C-N); 3011; 2960; 2907; 2877; 2851 (CH's ar); 1698 (C=N benc); 1437; 1280 (C=C); 1615; 1567 (Disust. ar); 1319 (CH ar-indol); 846 (CH ar-disustituido); 738 (sust. *orto* indol).

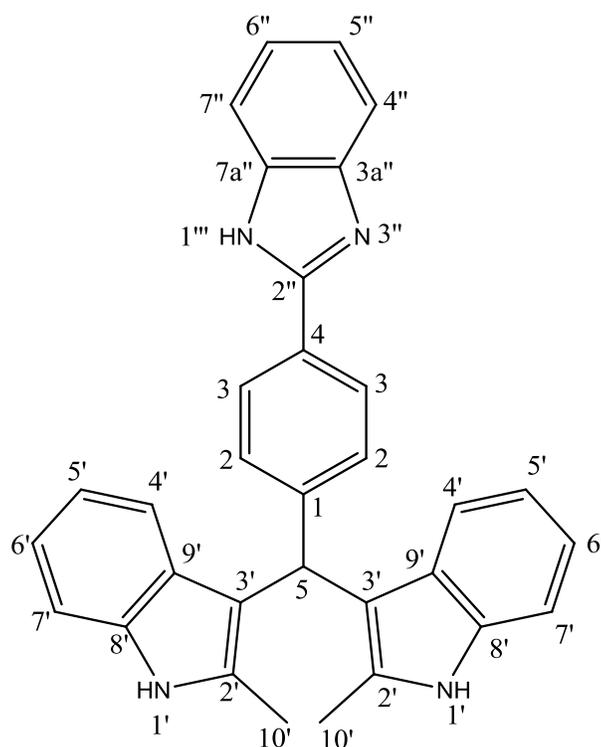
$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 466; PB = 273

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d_6} , ref. DMSO_{d_6})

3.73 (s 6H, $\text{H}_{1'}$); 5.31 (s 1H, $\text{H}_{10'}$); 5.94 (s 1H, $\text{H}_{10'}$); 6.37-6.40 (m 2H, H_2); 6.73 (c, $J = 6$ Hz, 2H, H_5); 6.88 (s 2H, $\text{H}_{5'',6''}$); 6.97 (s 2H, H_2); 7.33-7.42 (m 4H, $\text{H}_{6',7'}$); 7.47-7.50 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{4'',7''}$); 7.89-7.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_4); 8.13 (s 2H, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d_6} , ref. DMSO_{d_6})

32.7 ($\text{C}_{1'}$); 56.1 ($\text{C}_{10'}$); 108.0 (C_7); 110.1 (C_3); 114.9 ($\text{C}_{4'',7''}$); 116.5 (C_4); 117.7 (C_5); 118.8 (C_6); 119.6 ($\text{C}_{5'',6''}$); 121.6 (C_3); 127.2 (C_2); 128.4 (C_9); 129.0 (C_2); 129.2 (C_4); 134.9 (C_8); 135.4 (C_1); 136.1 (C_2''); 148.4 ($\text{C}_{3a'',7a''}$); 155.9 (C_2'')



(4-Bencimidazolil)-1-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]benceno (D3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3379 (NH); 3051 (CH metino); 2955; 2918; 2850 (CH's ar); 1652 C=N benc); 1462; 1248 (C=C); 1560; 1409 (Disust. ar); 1342 (CH ar-indol); 918; 869 (CH ar-disustituido); 738 (sust. *orto* indol).

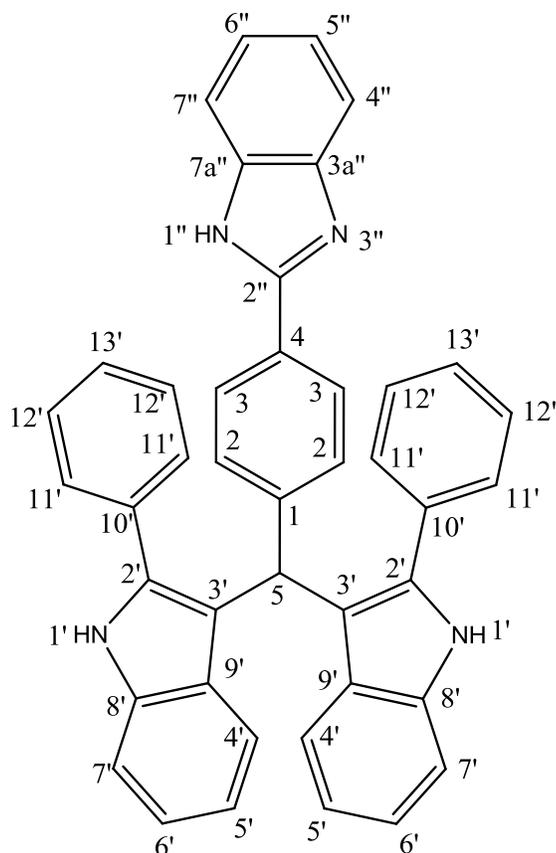
$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 466; PB = 378

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

2.01-2.13 (d, $J = 9$ Hz, 6H, 2H_{10}); 4.41 (s 1H, $\text{H}_{1''}$); 6.39-6.41 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H_5); 6.52 (s 2H, H_5); 6.71-6.74 (d, $J = 9$ Hz, 4H, $\text{H}_{5'',6''}$), 6.90 (t, $J = 9$ Hz, 4H, $\text{H}_2, \text{H}_{5'',6''}$); 7.21-7.7.23 (d, $J = 6$ Hz, 4H, $\text{H}_{4',7'}$); 7.58--7.91 (m 2H, $\text{H}_{4'',7''}$); 8.08-8.10 (d, $J = 6$ Hz, 2H, H_3); 10.75-10.84 (d 2H, 2NH; $\text{H}_{1'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

12.8 (C_{10}); 41.6 (C_5); 110.8 (C_7); 112.1 (C_3); 115.2 ($\text{C}_{4'',7''}$); 118.4 (C_4); 119.6 (C_5); 121.3 (C_6); 123.5 ($\text{C}_{5'',6''}$); 125.2 (C_3); 127.4 (C_9); 129.4 (C_2); 131.0 (C_2); 131.3 (C_4); 141.1 ($\text{C}_{1,8}$); 153.9 (C_2).



(4-Bencimidazolil)-1-[bis(2-fenil-1H-indol-3-il)]benceno (D4)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3464sim (NH); 3390sim (NH); 3049 (CH metino); 2980; 2832 (CH's ar); 1600; 1487 (Sust. Ar); 1450 (CH ar-indol); 822 (CH ar-disustituido); 739; 698 (sust. *orto* indol).

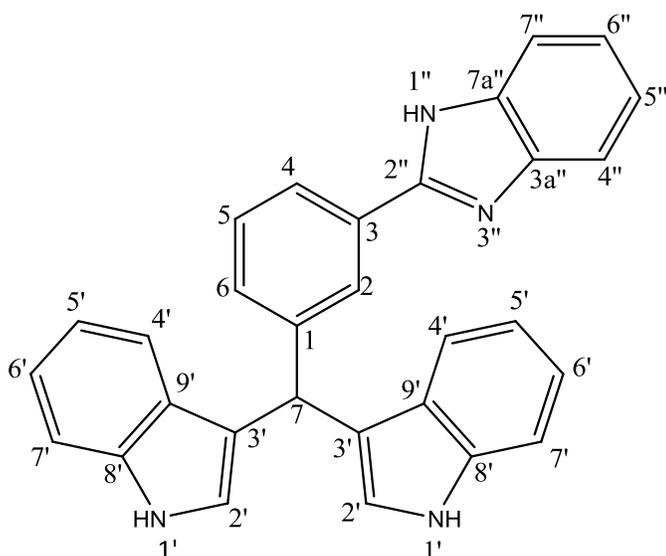
$\text{C}_{42}\text{H}_{30}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 590; PB = 193

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

5.53 (s 1H, $\text{H}_{1''}$); 5.57-5.58 (s, $J = 3$ Hz, 1H, H_5); 6.97-7.10 (m 4H, $\text{H}_{5',6'}$); 7.21-7.41 (m 10H, $11',13',12',7',4''$); 7.53-7.71 (m 4H, $\text{H}_{5'',6'',2}$); 7.87 (m 2H, H_4); 8.11-8.23 (m 2H, H_3); 11.38-11.46 (d 2H, $\text{H}_{1'}$, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

41.4 (C_5); 108.1 (C_3); 111.4 (C_7); 115.8 ($\text{C}_{4'',7''}$); 118.4 (C_4); 119.7 (C_5); 121.7 (C_6); 123.3 (C_2); 125.0 (C_3); 127.9 (C_9); 128.8 ($\text{C}_{11'}$); 129.5 ($\text{C}_{13'}$); 129.8 ($\text{C}_{12'}$); 131.3 (C_2); 133.1 (C_4); 136.8 ($\text{C}_{10'}$); 138.5 ($\text{C}_{8',1}$); 141.6 ($\text{C}_{3\text{a}'',7\text{a}''}$); 153.1 ($\text{C}_{2''}$).



(3-Bencimidazolil)-1-[3,3'-diindolilmetil]benceno (E1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3512 (NH sim); 3383; 3361 (NH asim); 2955; 2918; 2850 (CH's ar); 1620; 1590 (Sust. Ar); 1466; 1247.97 (C=C); 1210 (CH ar-indol); 869; 804 (CH ar-disustituido); 722 (sust. *orto* indol).

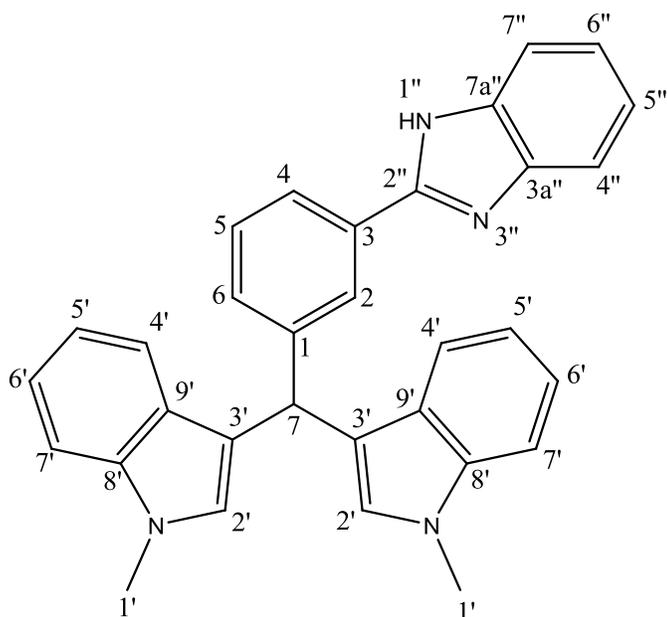
$\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 438; PB = 360

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d_6} , ref. DMSO_{d_6})

4.42 (s ancho 2H, NH, $\text{H}_{1'}$); 5.75 (s 1H, H_7); 6.36-6.39 (m 2H, H_2); 6.49-6.52 (m 4H, $\text{H}_{5',6'}$); 6.87 (d, $J = 6$ Hz, 2H, H_4); 7.12 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{5'',6''}$); 7.19-7.22 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,6}$); 7.39-7.49 (m 4H, $\text{H}_{7,4'',7''}$); 7.79-7.82 (m 1H, H_2); 8.09 (s 1H, H_4); 10.65 (s 1H, $\text{H}_{1''}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d_6} , ref. DMSO_{d_6})

60.1 C_7 ; 110.4 $\text{C}_{7'}$; 112.7 C_3 ; 118.1 $\text{C}_{4'',7''}$; 119.9 C_4 ; 121.6 C_5 ; 123.1 C_6 ; 126.3 C_2 ; 126.4 C_9 ; 128.6 C_4 ; 130.0 C_6 ; 132.2 C_5 ; 135.1 C_2 ; 136.7 C_3 ; 137.9 C_1 ; 144.2 $\text{C}_{3a'',7a''}$; 152.1 C_2'' .



(3-Bencimidazolil)-1-[bis(1-metil-indol-3-il)]benceno (E2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3330 (NH); 3054 (CH metino); 3006 (C-N=C); 2962; 2631; 2931; 2880; 2823 (CH's ar); 1708 (C=N); 1638; 1599 (Sust. ar); 1474; 1424 (C=C); 1370 (CH ar-indol); 883 (CH ar-disustituido).

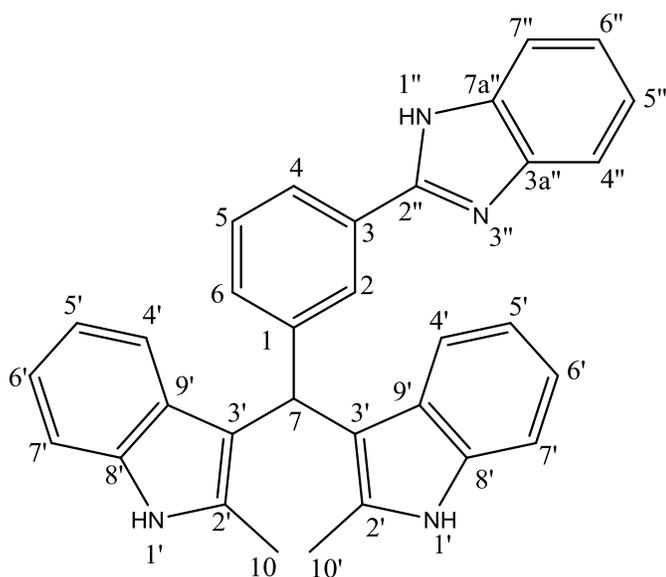
$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 466; PB = 273

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

3.63 (s 3H, $\text{H}_{1'}$); 3.72 (s 3H, $\text{H}_{1''}$); 5.14 (s 1H, NH, $\text{H}_{1''}$); 5.76 (s 1H, H_7); 5.96-6.01 (dd, $J = 3$ Hz, 2H, H_2); 6.69 (t, $J = 6$ Hz, 2H, H_5); 6.87-6.97 (m 3H, $\text{H}_{5'',6''}$; H_6); 7.11-7.27 (m 3H, H_6' , H_5); 7.38 (t, $J = 9$ Hz, 2H, H_7'); 7.50 (s 2H, $\text{H}_{4'',7''}$); 7.71-7.85 (m 2H, H_4); 7.90 (s 1H, H_2); 8.05 (s 1H; H_4).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

32.7 ($\text{C}_{1'}$) 56.1 (C_7); 108.5 ($\text{C}_{3'}$) 110.0 ($\text{C}_{4'',7''}$) 111.7 ($\text{C}_{7'}$) 114.9 (C_4) 116.6 (C_5) 117.6 (C_6) 118.4 ($\text{C}_{5'',6''}$) 118.8 ($\text{C}_{2'}$) 119.5 ($\text{C}_{9'}$) 119.6 (C_4) 121.3 (C_6) 121.7 (C_5) 122.1 (C_2) 126.3 (C_3) 127.3 (C_1) 128.1 ($\text{C}_{8'}$) 137.2 ($\text{C}_{3\text{a}'',7\text{a}''}$) 144.6 ($\text{C}_{2''}$).



(3-Bencimidazolil)-1-[bis(2-metil-1*H*-indol-3-il)]benceno (E3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3390 (NH); 3053 (CH metino); 2914; 2746 (CH's ar); 1696 (C=N); 1607, 1575 (Sust. ar); 1454; 1437.76 (C=C); 1338 (CH ar-indol); 845; 802 (CH ar-disustituido); 730 (sust. *orto* indol).

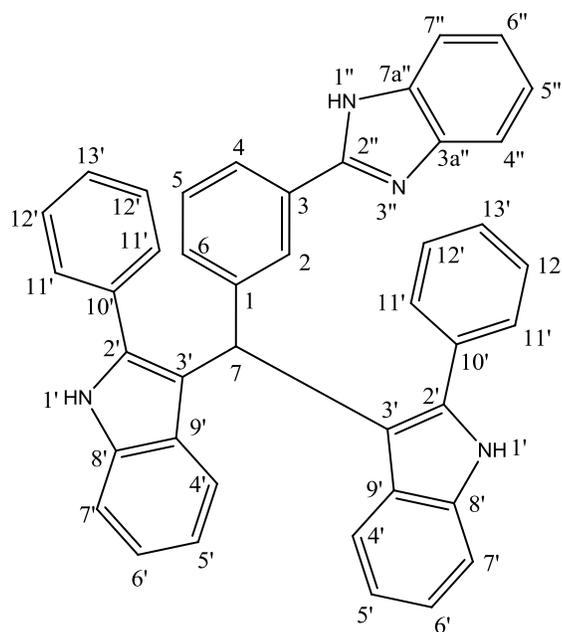
$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 466; PB = 89

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

2.10 (s 6H, $\text{H}_{10'}$); 5.15-5.17 (s 1H, H_7); 5.94-5.97 (t, $J = 9$ Hz, 2H, H_5); 6.43 (s 2H, H_6); 6.60-6.68 (q, $J = 9$ Hz, 3H, $\text{H}_{6,5'',6''}$); 6.87 (t, $J = 9$ Hz, 2H, H_7); 7.00-7.09 (m 2H, H_4); 7.17-7.26 (m 3H, $\text{H}_{5,4'',7''}$); 7.33-7.35 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H_2); 8.70 (t, 1H, H_4); 10.87-10.93 (d 3H, $\text{H}_{1,1'', 3\text{NH}}$, D_2O).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

41.6 (C_{10}); 111.1 (C_7); 112.1 (C_7); 115.2 (C_3); 118.6 ($\text{C}_{4'',7''}$); 119.7 (C_4); 121.3 (C_5); 123.1 (C_6); 127.4 ($\text{C}_{5'',6''}$); 128.6 (C_9); 129.2 ($\text{C}_{4,5,6}$); 129.7 (C_2); 130.2 (C_2); 136.2 (C_8); 137.4 (C_3); 138.4 (C_1); 141.3 ($\text{C}_{3a'',7a''}$); 153.0 (C_2'').



(3-Bencimidazolil)-1-[bis(2-fenil-1H-indol-3-il)]benceno (E4)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3409 (NH); 3052 (CH metino); 2975 (CH's ar); 1602; 1485 (Sust. Ar); 1449 (CH ar-indol); 800 (CH ar-disustituido); 739; 695 (sust. *orto* indol).

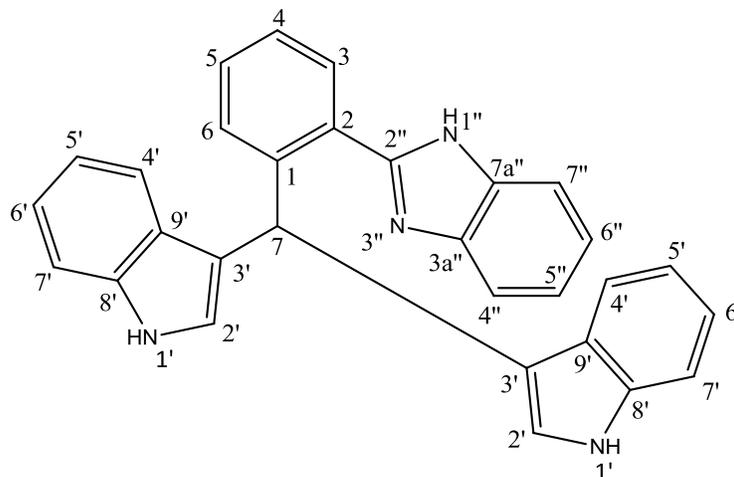
$\text{C}_{42}\text{H}_{30}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 590; PB = 399

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

5.73 (s 1H, H_7); 6.71 (t, $J = 6$ Hz, 2H, H_5); 6.96 (t, $J = 6$ Hz, 5H, $\text{H}_{6,6',5'',6''}$); 7.04-7.14 (m 6H, $\text{H}_{11',13'}$); 7.23 (d, $J = 6$ Hz, 9H; $\text{H}_{5,7',12',4'',7''}$); 7.3 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H_2); 7.38-7.41 (d, $J = 9$ Hz, 3H, $\text{H}_{4,4'}$); 11.31-11.41 (d 3H; NH, $\text{H}_{1',1''}$, D_2O).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

56.4 C_5 ; 108.0 C_3 ; 111.6 $\text{C}_{4',7''}$; 115.0 C_4 ; 117.3 C_5 ; 119.3 C_6 ; 121.0 $\text{C}_{5',6''}$; 121.3 $\text{C}_{13'}$; 127.2 C_4 ; 127.3 C_6 ; 128.4 C_2 ; 128.6 C_{10} ; 133.0 C_8 ; 134.3 C_1 ; 135.3 C_3 ; 136.6 C_1 ; 137.2 $\text{C}_{3a'',7a''}$; 146.7 C_2'' .



(2-Bencimidazolil)-1-[3,3'-diindolilmetani]benceno (F1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3392 (NH); 3051 (CH metino); 2955; 2914; 2850 (CH's ar); 1677; 1652 (C=N); 1561 (Sust. Ar); 1463; 1409 (C=C); 1248; 1209 (CH ar-indol); 804 (CH ar-disustituido); 739 (sust. *orto* indol).

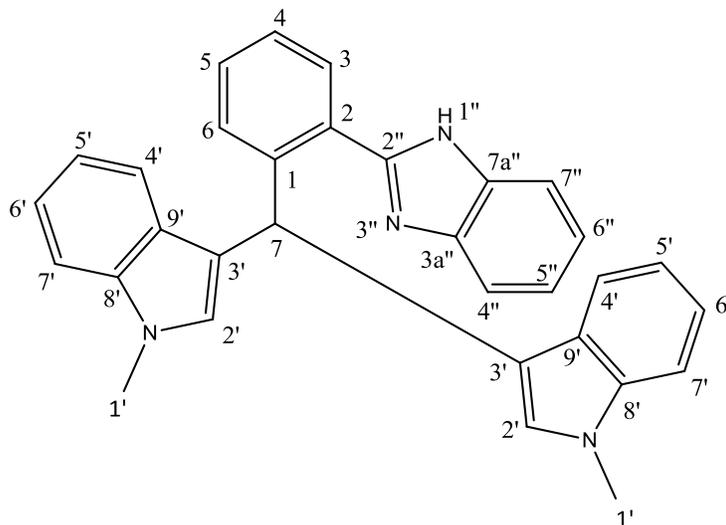
$\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 438; PB = 91

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

6.09 (s 1H, H₇); 6.87 (t, $J = 6$ Hz, 4H, H_{2',5'}); 6.97-7.05 (dd, $J = 6$ Hz, 5H, H_{4,5,6,6'}); 7.29-7.48 (m 5H, H_{3,7,4'',7''}); 7.71 (s 2H, H_{5'',6''}); 7.93 (s 2H, H₄); 10.51 (s 1H, NH, H_{1''}); 11.27 (s 1H, NH, H₁); 11.60 (s 1H, NH, H_{1'}).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

41.2 (C₇); 110.6 (C₇); 112.2 (C₃); 115.4 (C_{4'',7''}); 118.7 (C_{4'}); 119.9 (C₅); 120.4 (C₆); 121.4 (C_{6'}); 123.1 (C_{2'}); 127.4 (C₉); 128.5 (C₅); 129.6 (C₄); 130.4 (C₁); 136.1 (C₈); 136.8 (C₂); 138.4 (C_{3a''}); 141.5 (C_{7a''}); 153.4 (C_{2''}).



(2-Bencimidazolil)-1-[bis(1-metil-indol-3-il)]benceno (F2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3052 (CH metino); 2932, 2880; 2823 (CH's ar); 1697 (C=N); 1611, 1546 (Sust. ar); 1468; 1424 (C=C); 1370; 1328 (CH ar-indol); 790 CH ar-disustituido); 741 (sust. *orto* indol).

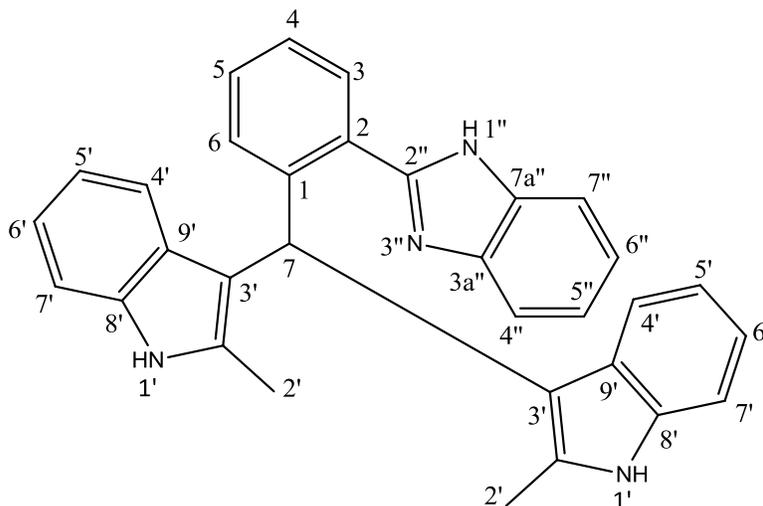
$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 466; PB = 273

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

3.36 (s 6H, $\text{H}_{1,1'}$); 6.90 (s 1H, H_7); 6.98-7.13 (td, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{H}_{4,4'}$); 7.29-7.34 (td, $J = 6$ Hz, 2H; H_5); 7.40-7.44 (dd, $J = 3$ Hz, 2H, $\text{H}_{5'',6''}$); 7.46-7.47 (t, $J = 3$ Hz, 2H, H_6); 7.48-7.49 (d, $J = 3$ Hz, 2H, $\text{H}_{4'',7''}$); 7.52-7.56 (td, $J = 3$ Hz, 2H, H_7); 7.85-7.89 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{H}_{5,6,3}$); 11.53 (s 1H, NH, $\text{H}_{1''}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

33.2 ($\text{C}_{1'}$); 41.4 (C_7); 109.4 (C_7); 112.3 (C_3); 115.3 ($\text{C}_{4'',7''}$); 118.4 (C_4); 119.4 (C_5); 120.4 (C_6); 121.4 (C_6); 123.1 ($\text{C}_{5'',6''}$); 126.4 (C_2); 127.5 (C_9); 128.2 (C_5); 129.3 (C_4); 130.1 (C_3); 136.2 (C_1); 137.4 (C_8); 138.2 (C_2); 141.6 ($\text{C}_{3a'',7a''}$); 153.1 (C_2'').



(2-Bencimidazolil)-1-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]benceno (F3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3436; 3385 (NH sim); 3357; 3225 (NH asim); 3051 (CH metino); 2921 (CH's ar); 1627 (C=N); 1599, 1500 (Sust. ar); 1460 (C=C); 1320 (CH ar-indol); 927; 812 (CH ar-disustituido); 739 (sust. *orto* indol).

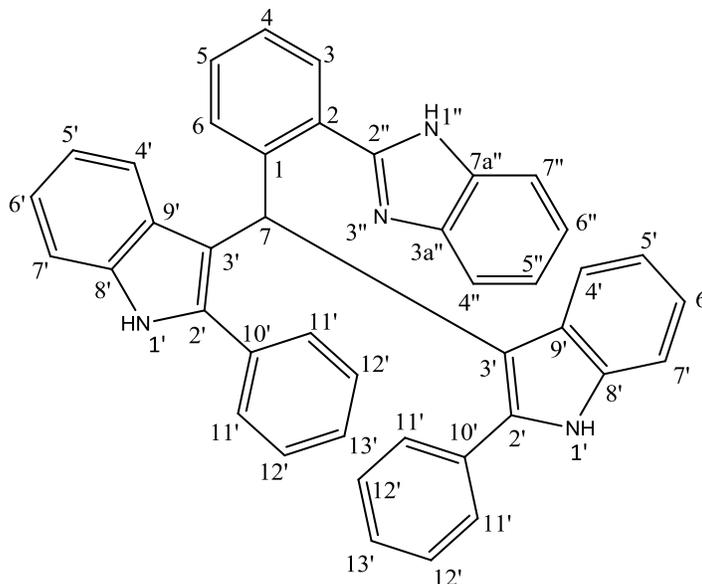
$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 466; PB = 248

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d_6} , ref. DMSO_{d_6})

2.09 (s 6H, H_{10}); 5.75 (s 1H, H_7); 6.87-6.93 (m 4H, $\text{H}_{5',6'}$); 7.13-7.16 (t, $J = 3$ Hz, 4H, $\text{H}_{5,6,5'',6''}$); 7.22 (t, $J = 6$ Hz, 5H, $\text{H}_{4,4',7'}$); 7.41-7.44 (m 3H, $\text{H}_{3,4',7''}$); 10.65-10.79 (d 3H, NH, $\text{H}_{1',1'',\text{D}_2\text{O}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d_6} , ref. DMSO_{d_6})

12.2 (C_{10}); 41.4 (C_7); 111.3 (C_7); 112.5 (C_3); 115.0 ($\text{C}_{4'',7''}$); 118.8 (C_4); 119.6 (C_5); 120.2 (C_6); 121.6 (C_6); 123.7 ($\text{C}_{5'',6''}$); 127.2 (C_9); 128.2 (C_5); 129.4 (C_4); 130.6 (C_3); 131.0 (C_2); 136.2 ($\text{C}_{1,8}$); 138.4 (C_2); 141.2 ($\text{C}_{3a'',7a''}$); 152.8 (C_2'').



(2-bencimidazolil)-1-[bis(2-fenil-1H-indol-3-il)] benceno (F4)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3327 (NH); 3059 (CH metino); 2975; 2928 (CH's ar); 1745; 1704 (C=N); 1604; 1486 (Sust. Ar); 1450 (CH ar-indol); 796 (CH ar-disustituido); 764; 746 (sust. *orto* indol).

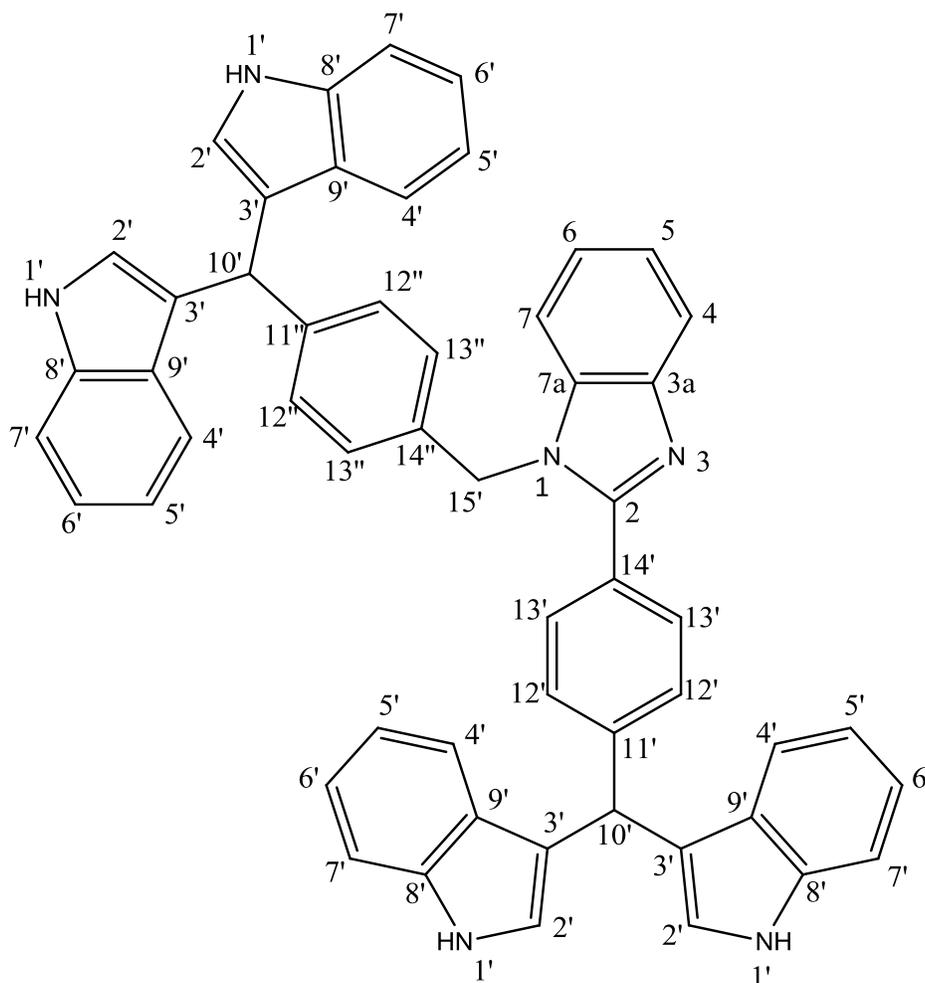
$\text{C}_{42}\text{H}_{30}\text{N}_4$ [M] $\cdot+$ = 590; PB = 77

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

4.43 (s 1H, NH, $\text{H}_{1'}$); 5.51 (s 1H, H_7); 6.39 (t, $J = 3$ Hz, 2H, H_5); 6.52 (t, $J = 3$ Hz, 2H, H_6); 6.60-6.70 (m 5H, $5'',6'',5,6,3$); 6.84-6.92 (m 10H, $\text{H}_{10',11',12',13'}$); 7.01-7.03 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{4'',7''}$); 7.19-7.21 (m 5H, $\text{H}_{3,7'4'}$); 10.82-10.85 (d, $\text{H}_{1'}$, NH)

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

41.6 (C_7); 108.8 (C_3); 111.1 (C_7); 115.3 ($\text{C}_{4'',7''}$); 118.9 (C_4); 119.6 (C_5); 120.3 (C_6); 121.1 (C_6); 123.3 ($\text{C}_{5'',6''}$); 127.4 (C_2); 127.7 (C_9); 128.2 ($\text{C}_{11'}$); 128.8 (C_5); 129.3 ($\text{C}_{13'}$); 129.6 ($\text{C}_{12'}$); 130.7 (C_4); 133.0 (C_3); 136.0 ($\text{C}_{10'}$); 136.8 ($\text{C}_{1,8'}$); 138.2 (C_2); 141.6 ($\text{C}_{3a'',7a''}$); 153.5 (C_2'').



1-[4-(1H-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[4-(1H-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1H-bencimidazol (G1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3362 (NH); 3056 (CH metino); 2956; 2919; 2851 (CH's ar); 1616; 1590 (Sust. ar); 1455; 1421; 1372 (C=C); 1247; 1211 (CH ar-indol); 918; 806 (CH ar-disustituido); 740 (sust. *orto* indol).

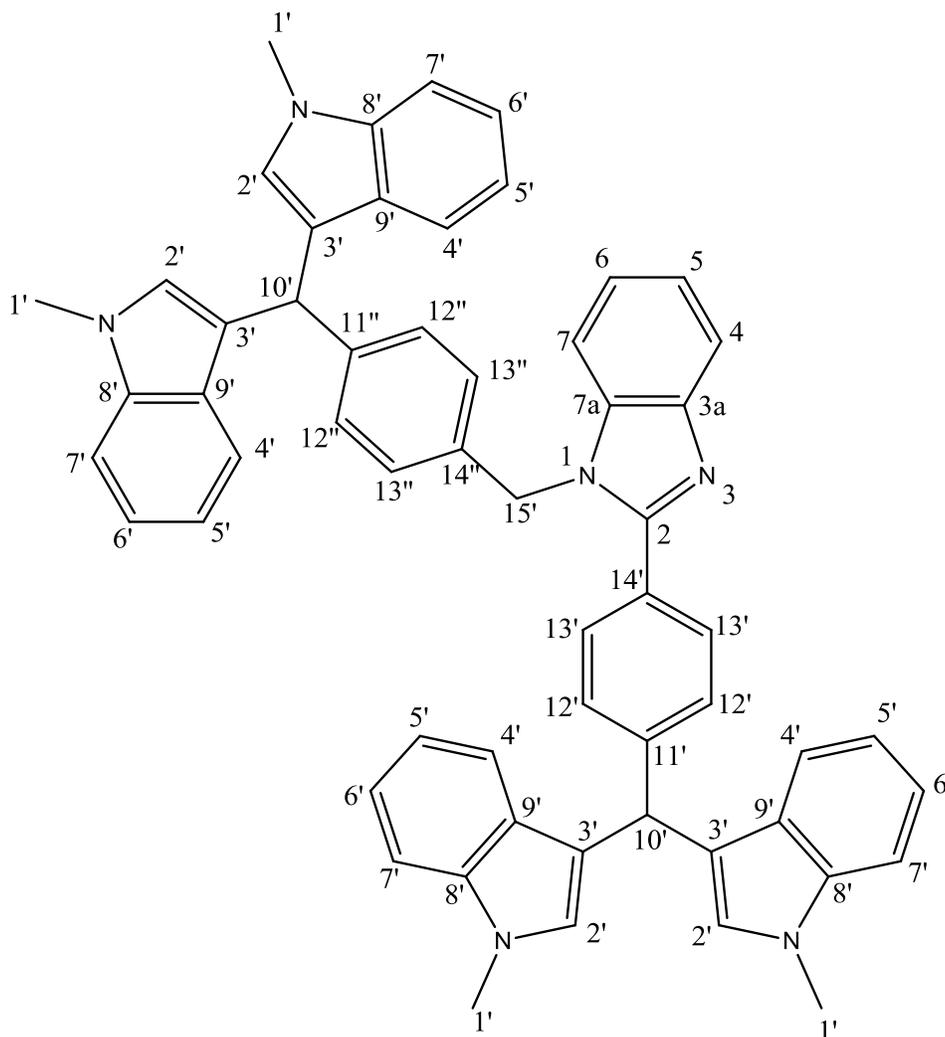
$\text{C}_{54}\text{H}_{40}\text{N}_6$ [M] $\cdot+$ = 772; PB = 247

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

6.07 (s 2H, $\text{H}_{10'}$); 6.43 (s 2H, $\text{H}_{15'}$); 6.89 (t, $J = 6$ Hz, 4H, H_2); 6.99-7.06 (c, $J = 9$ Hz, 4H, H_5); 7.09-7.16 (m 8H, $\text{H}_{6',4'}$); 7.22 (s 2H, $\text{H}_{5,6}$); 7.34-7.48 (m 8H, $\text{H}_{12',7',4,7}$); 7.54-7.56 (m 6H, $\text{H}_{13',12'',13''}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

41.9 ($\text{C}_{15'}$); 52.4 ($\text{C}_{10'}$); 111.1 (C_7); 112.0 (C_3); 118.7 (C_4); 119.1 (C_7); 119.3 (C_5); 119.6 (C_4); 121.8 (C_6); 123.3 ($\text{C}_{5,6}$); 125.6 (C_2); 127.1 ($\text{C}_{13'}$); 127.4 ($\text{C}_{13''}$); 127.6 (C_9); 128.8 ($\text{C}_{14'}$); 129.61 ($\text{C}_{12''}$); 134.7 ($\text{C}_{12'}$); 135.6 ($\text{C}_{14''}$); 136.8 ($\text{C}_{11''}$); 137.8 (C_8''); 138.2 ($\text{C}_{3a,11'}$); 142.2 (C_{7a}); 153.5 (C_2).



1-[4-(1,1'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[3-(1,1'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1H-bencimidazol (G2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3194 (CH metino); 2954; 2918; 2850 (CH's ar); 1732 (C=N); 1617, 1589 (Sust. ar); 1465; 1423 (C=C); 1327; 1211 (CH ar-indol); 869; 805 (CH ar-disustituido); 741 (sust. *orto* indol).

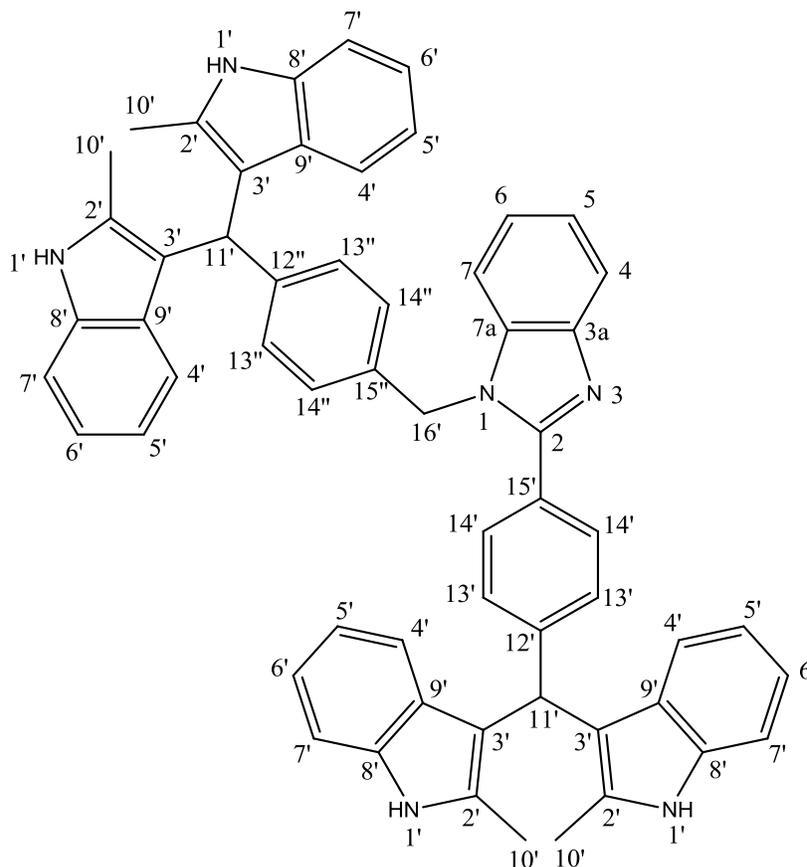
$\text{C}_{58}\text{H}_{46}\text{N}_6$ [M] $\cdot+$ = 828; PB = 273

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

3.66-3.70 (d ancho 12H, $\text{H}_{1'}$); 5.52 (s 2H, $\text{H}_{10'}$); 5.73-5.81 (t, $J = 12$ Hz, 2H, $\text{H}_{15'}$); 6.78 (s 4H, H_2); 6.78-6.94 (m 4H, H_5); 7.10-7.12 (d, $J = 6$ Hz, 4H, $\text{H}_{12',13'}$); 7.23-7.26 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,6}$); 7.33 (t, $J = 9$ Hz, 10H, $\text{H}_{12',6',7'}$); 7.48-7.51 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,7}$); 7.62-7.86 (m 4H, H_4); 8.11 (s 2H, $\text{H}_{13'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

32.7 ($\text{C}_{1'}$); 50.8 ($\text{C}_{15'}$); 56.1 ($\text{C}_{10'}$); 109.6 (C_7); 111.0 ($\text{C}_{3'}$); 117.3 (C_4); 117.9 (C_7); 118.7 (C_4); 118.9 (C_5); 119.5 (C_6); 121.4 ($\text{C}_{5,6}$); 126.7 ($\text{C}_{13'}$); 127.2 (C_2); 127.3 ($\text{C}_{13''}$); 128.2 ($\text{C}_{14'}$); 128.3 (C_9); 129.0 ($\text{C}_{12'}$); 129.4 ($\text{C}_{14''}$); 134.8 ($\text{C}_{11''}$); 135.7 (C_8); 137.2 ($\text{C}_{3a''}$); 137.6 ($\text{C}_{11'}$); 139.5 (C_{7a}); 149.4 (C_2).



1-[4-(2,2'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[4-(2,2'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1H-bencimidazol (G3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3391 (NH); 3052 (CH metino); 2955; 2917; 2850 (CH's ar); 1687 C=N; 1599 (Sust. ar); 1456; 1427 (C=C); 1338; 1216 (CH ar-indol); 1014; 993 (CH ar-disustituído); 739 (sust. *orto* indol).

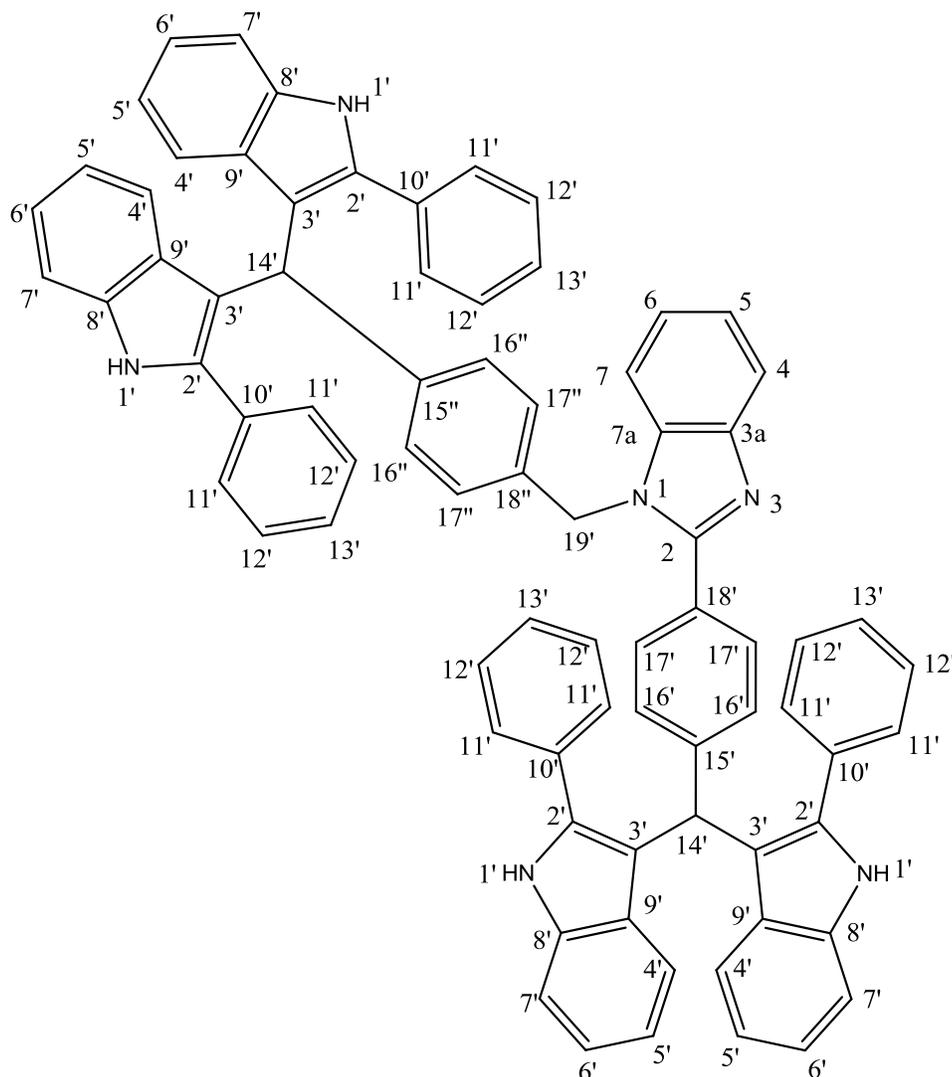
$\text{C}_{58}\text{H}_{46}\text{N}_6$ [M]=828; PB = 273

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

2.10 (s 6H, $\text{H}_{10'}$); 2.18-2.24 (d 6H, $\text{H}_{10'}$); 4.75 (s 2H, $\text{H}_{11'}$); 5.90 (s 2H, $\text{H}_{16'}$); 6.69 (t, $J = 6$ Hz, 1H, $\text{H}_{15''}$); 6.78-6.83 (d, $J = 6$ Hz, 4H, $\text{H}_{13'',17'',16''}$); 6.88-6.95 (t, $J = 6$ Hz, 8H, $\text{H}_{5',6'}$); 7.07 (s 2H, $\text{H}_{5,6}$); 7.20 (d, $J = 6$ Hz, 4H, H_7); 7.38 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{H}_{16',16''}$); 7.73 (s 2H, H_4); 8.04 (t, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,7}$); 8.44-8.66 (m 1H, $\text{H}_{13'}$); 8.93 (t, $J = 12$ Hz, 2H, $\text{H}_{15'}$); 10.71-10.73 (s 4H, H_1 , 4NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

12.5 ($\text{C}_{10'}$); 45.7 ($\text{C}_{11'}$); 67.1 ($\text{C}_{18'}$); 110.7 (C_7); 112.7 (C_3); 114.4 (C_4); 115.3 (C_7); 118.2 (C_4); 119.2 (C_5); 120.3 (C_6); 121.5 (C_5); 123.3 (C_6); 124.3 ($\text{C}_{15''}$); 125.5 ($\text{C}_{17''}$); 126.7 (C_9); 127.3 ($\text{C}_{16''}$); 128.74 ($\text{C}_{16'}$); 128.95 ($\text{C}_{17'}$); 129.77 ($\text{C}_{13'}$); 132.44 ($\text{C}_{13''}$); 134.47 (C_2); 135.10 ($\text{C}_{14''}$); 135.5 (C_8); 139.7 ($\text{C}_{14'}$); 139.8 ($\text{C}_{3a,12'}$); 143.9 (C_{7a}); 149.7 (C_2).



1-[4-(2,2'-Difenil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[4-(2,2'-difenil-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1H-bencimidazol (G4)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3385 (NH sim); 3208 (NH asim); 3058 (CH metino); 2974; 2925 (CH's ar); 1619; 1597 (Sust. ar); 1502; 1453 (C=C); 1340; 1277; (CH ar-indol); 1031; 1013; 919 (CH ar-disustituido); 743 (sust. *orto* indol).

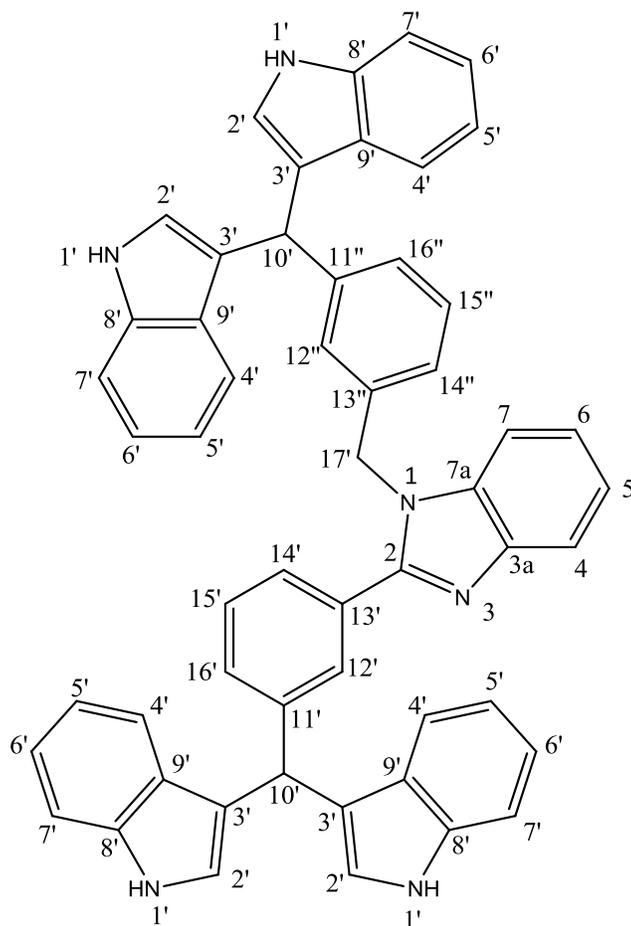
$\text{C}_{78}\text{H}_{56}\text{N}_6$ [M] $\cdot+$ = 1076; PB = 193

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

5.81 (s 2H, H_{14}); 6.82-6.89 (m 17H, $\text{H}_{19,5',6',16'',17''}$); 7.04 (t, $J = 6$ Hz, 4H, $\text{H}_{5',6',16'}$); 7.23 (m 20H-Ar, $\text{H}_{11',12',13'}$); 7.53-7.76 (m 2H, $\text{H}_{4',7'}$); 7.83-7.86 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{17'}$); 8.09 (t, $J = 6$ Hz, 4H, H_4); 10.81 (s 4H, H_1 , 4NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

41.3 (C_{14}); 52.8 (C_{19}); 108.3 (C_3); 111.5 (C_7); 118.7 (C_4); 119.4 (C_7); 119.5 (C_4); 119.7 (C_5); 121.0 (C_6); 123.3 (C_2); 125.7 ($\text{C}_{5,6}$); 127.0 (C_{17}); 127.3 (C_{17}); 127.4 (C_9); 127.8 (C_{11}); 128.6 (C_{13}); 128.8 (C_{16}); 129.6 (C_{12}); 133.3 (C_{16}); 134.3 (C_{10}); 135.2 (C_{18}); 136.4 (C_{15}); 137.4 (C_8); 138.7 ($\text{C}_{3a,15}$); 142.6 (C_{7a}); 153.5 (C_2).



1-[3-(1H-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[3-(1H-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1H-bencimidazol (H1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3362 (NH); 3056 (CH metino); 296; 2919; 2851 (CH's ar); 1616; 1590 (Sust. ar); 1455; 1421 (C=C); 1372; 1247; 1211) CH ar-indol); 918; 806 (CH ar-disustituido); 740 (sust. *orto* indol).

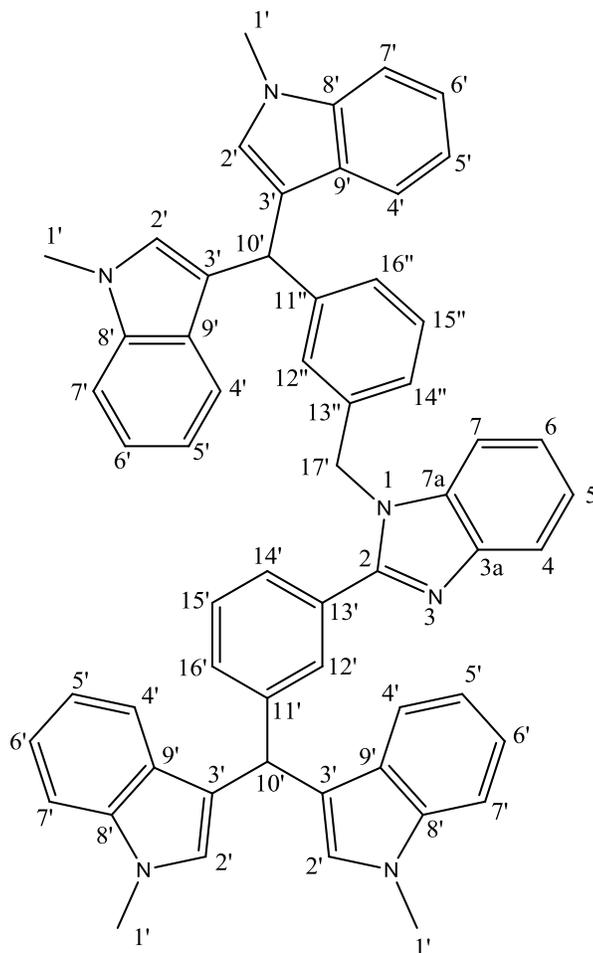
$\text{C}_{54}\text{H}_{40}\text{N}_6$ [M] $\cdot+$ = 772; PB = 247

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

5.75 (s 2H; $\text{H}_{10'}$); 5.99 (s 2H, $\text{H}_{17'}$); 6.75 (s 4H, $\text{H}_{2'}$); 6.81-6.90 (m 10H, $\text{H}_{5',6',14',16'}$); 7.01-7.08 (ddd, $J = 6$ Hz, 9H, $\text{H}_{5,6,4',12'',14'',15''}$); 7.21-7.26 (m 6H, $\text{H}_{4,7,7'}$); 7.52-7.54 (d, $J = 6$ Hz, 1H, $\text{H}_{12'}$); 7.73-7.74 (t, $J = 3$ Hz; 1H, $\text{H}_{16''}$); 10.76-10.89 (d 2H, NH, $\text{H}_{1'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

41.4 ($\text{C}_{17'}$); 52.5 ($\text{C}_{10'}$); 111.0 (C_7); 112.2 (C_3); 118.6 (C_4); 119.1 (C_7); 119.2 (C_5); 119.3 (C_4); 121.3 (C_6); 123.1 ($\text{C}_{5,6}$); 124.3 (C_2); 126.5 ($\text{C}_{14'}$); 127.8 ($\text{C}_{14''}$); 129.1 ($\text{C}_{16''}$); 129.3 (C_9); 130.0 ($\text{C}_{15''}$); 130.7 ($\text{C}_{15',16'}$); 136.0 ($\text{C}_{12'}$); 136.6 ($\text{C}_{12''}$); 136.8 ($\text{C}_{13''}$); 137.8 ($\text{C}_{13'}$); 138.2 (C_8); 138.8 ($\text{C}_{3a,11''}$); 142.6 (C_{7a}); 153.5 (C_2).



1-[3-(1,1'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[3-(1,1'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1H-bencimidazol (H2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3050 (CH metino); 2954; 2918; 2850 (CH's ar); 1731 (C=N); 1619; 1598 (Sust. ar); 1467; 1429 (C=C); 1320; 1268; 1237; 1211 (CH ar-indol); 867; 807 (CH ar-disustituído); 738 (sust. *orto* indol).

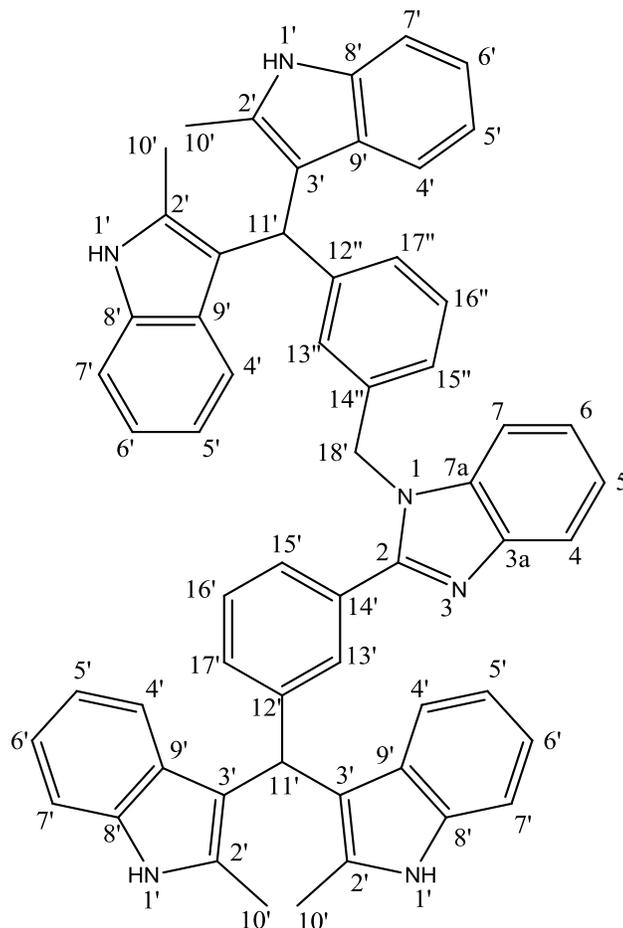
$\text{C}_{58}\text{H}_{46}\text{N}_6$ [M] $\cdot+$ = 828; PB = 273

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

3.93 (s 6H, $\text{H}_{1'}$); 4.03 (d 6H, $\text{H}_{1'}$); 5.30 (s 2H, $\text{H}_{10'}$); 6.49-6.50 (d, $J = 3$ Hz, 2H, $\text{H}_{17'}$); 6.74 (s 4H, H_2); 6.83 (t, $J = 6$ Hz, 4H, H_5); 7.07 -7.23 (m 6H, $\text{H}_{5,6,16', 12', 14', 16''}$); 7.26-7.35 (m 6H, $\text{H}_{7,15', 15''}$); 7.48-7.57 (m 6H, $\text{H}_{4,7,7'}$); 7.63-7.66 (d, $J = 9$, 1H, $\text{H}_{12'}$); 7.76 (s 4H, H_4); 8.26-8.29 (dd, $J = 6$ Hz, 1H, $\text{H}_{14'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

32.9 ($\text{C}_{1'}$); 41.1 ($\text{C}_{17'}$); 51.8 ($\text{C}_{10'}$); 109.2 (C_7); 112.8 (C_3); 118.7 (C_4); 119.0 (C_4); 119.3 (C_4); 119.6 (C_5); 121.5 (C_6); 122.9 ($\text{C}_{5,6}$); 124.2 ($\text{C}_{14', 14''}$); 126.5 ($\text{C}_{16''}$); 126.5 (C_2); 127.4 (C_9); 128.4 ($\text{C}_{15''}$); 129.2 ($\text{C}_{15'}$); 129.6 ($\text{C}_{16'}$); 130.5 ($\text{C}_{12'}$); 130.9 ($\text{C}_{12''}$); 136.2 ($\text{C}_{13''}$); 136.5 ($\text{C}_{13'}$); 137.4 (C_8); 137.7 ($\text{C}_{3a, 11''}$); 138.0 ($\text{C}_{11'}$); 138.5 (C_{7a}); 142.3 (C_2).



1-[3-(2,2'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[3-(2,2'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1H-bencimidazol (H3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3483 (NH sim); 3425 (NH asim); 2955; 2918; 2850 (CH's ar); 1559 (Sust. ar); 1466; 1411 (C=C); 1248; 1210 (CH ar-indol); 984; 803 (CH ar-disustituido); 740; 722 (sust. *orto* indol).

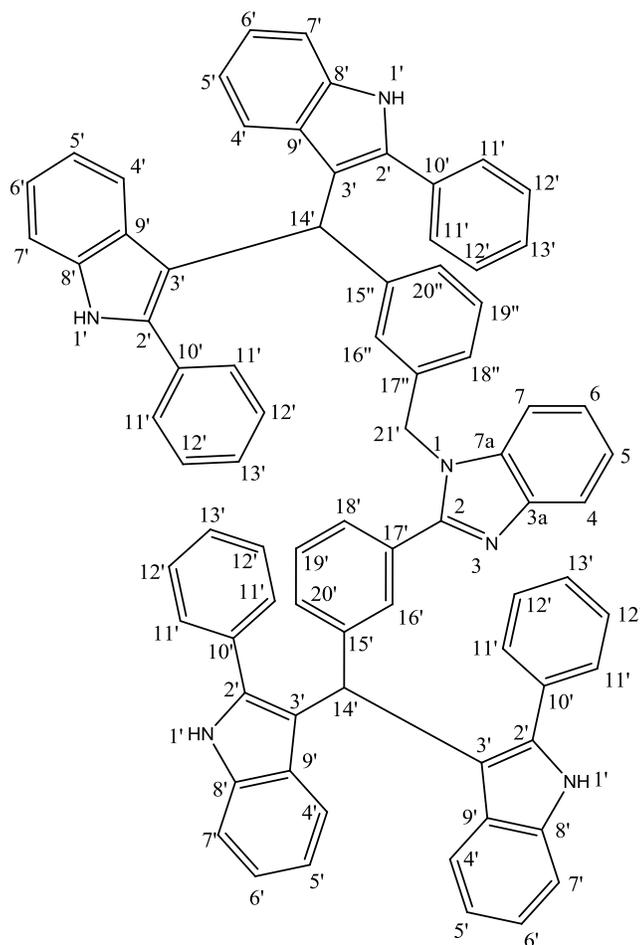
$\text{C}_{58}\text{H}_{46}\text{N}_6$ [M] $\cdot+$ = 828; PB = 273

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

2.09 (s 2H, $\text{H}_{10'}$); 4.67 (s 2H, $\text{H}_{11'}$); 5.80 (s 2H, $\text{H}_{18'}$); 6.82 (t, $J = 3$ Hz, 8H, $\text{H}_{5',6'}$); 6.87-6.94 (m 10H, $\text{H}_{5,6,7,16',17',13'',15'',17''}$); 7.17-7.19 (d, $J = 6$ Hz, 1H, $\text{H}_{15'}$); 7.22-7.52 (dd, $J = 6$ Hz, 4H, $\text{H}_{4',15''}$); 7.73 (s 1H, $\text{H}_{13'}$); 7.79 (s 1H, $\text{H}_{15'}$); 10.64-10.85 (d 4H, NH, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

42.4 ($\text{C}_{10'}$); 51.5 ($\text{C}_{11'}$); 111.0 ($\text{C}_{18'}$); 112.4 (C_7); 118.5 (C_3); 119.2 (C_4); 119.6 (C_7); 119.9 (C_5); 121.6 (C_4); 123.1 (C_6); 124.1 ($\text{C}_{5,6}$); 126.6 ($\text{C}_{15''}$); 127.3 ($\text{C}_{17''}$); 128.6 (C_9); 129.2 ($\text{C}_{16''}$); 129.8 ($\text{C}_{16',17'}$); 130.6 ($\text{C}_{13'}$); 130.9 ($\text{C}_{13''}$); 131.7 (C_2); 136.2 (C_8); 136.3 ($\text{C}_{14'}$); 137.8 ($\text{C}_{14''}$); 138.3 (C_{3a}); 138.6 ($\text{C}_{12''}$); 141.6 (C_{7a}); 153.1 (C_2).



1-[3-(2,2'-Difenil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[3-(2,2'-difenil-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1H-bencimidazol (H4)

IR, (KBr, cm^{-1}): NH sim (3429); NH asim (3351); CH (metino 3058); CH's (ar 2977); Sust. ar (1622; 1598); C=C (1502; 1455); CH (ar-indol 1353; 1298; 1279); CH (ar-disustituído 1033; 1009; 909); sust. *orto* indol (744).

$\text{C}_{78}\text{H}_{56}\text{N}_6$ [M] $\cdot+$ = 1076; PB = 89

RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

5.74 (s 2H, H_{14}); 6.08 (s 2H, H_{21}); 6.70-6.73 (d, $J = 9$ Hz, 4H, H_6); 6.88-6.91 (d, $J = 9$ Hz, 4H, H_5); 6.95-7.04 (m 6H, $\text{H}_{5,6,16'',18'',20''}$); 7.06-7.37 (m 22H, $\text{H}_{4,7,19'',7',11',12',13'}$); 7.40-7.43 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{H}_{16',19'}$); 7.50-7.52 (d, $J = 6$, 4H, H_4); 7.67-7.81 (m 4H, $\text{H}_{18',20',18'',16'',20''}$); 11.28 (s 2H, H_1 , 2NH); 11.45 (s 2H, H_1 , 2NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6} , ref. DMSO_{d6})

41.0 (C_{14}); 50.5 (C_{21}); 108.5 (C_3); 111.1 (C_7); 118.5 (C_4); 119.3 (C_7); 119.5 (C_4); 120.2 (C_5); 120.4 (C_6); 121.4 (C_2); 123.4 ($\text{C}_{6,5}$); 123.8 (C_{18}); 125.2 ($\text{C}_{18''}$); 128.4 ($\text{C}_{20''}$); 128.5 (C_9); 128.5 ($\text{C}_{11'}$); 128.7 ($\text{C}_{19''}$); 129.0 (C_{13}); 129.1 ($\text{C}_{20'}$); 129.9 (C_{19}); 130.2 (C_{12}); 133.2 (C_{16}); 136.2 ($\text{C}_{16''}$); 136.5 (C_{10}); 137.4 ($\text{C}_{17''}$); 137.9 (C_{17}); 138.0 (C_8); 142.6 ($\text{C}_{3a,7a,15''}$); 153.1 (C_2).

8.2 RESULTADOS SECCIÓN BIOLÓGICA

TABLA 19. Actividad de los bencimidazolil-diindolilmetanos con las correspondientes levaduras. Compuestos D, E, F.

| COMPUESTO | <i>Candida albicans</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Cryptococos neoformans</i> |
|-------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| SERIE para | | | |
| D1 | - | - | ++ |
| D2 | - | - | + |
| D3 | - | - | + |
| D4 | - | - | - |
| SERIE meta | | | |
| E1 | + | - | + |
| E2 | - | - | - |
| E3 | - | + | + |
| E4 | + | - | ++ |
| SERIE orto | | | |
| F1 | - | - | - |
| F2 | - | - | + |
| F3 | - | - | - |
| F4 | - | - | - |

No hubo actividad (-); Muy poco activo (+); Poco activo (++)

TABLA 20. Actividad de los 1-(bencil-4(3,3-diindolilmetil)-2-(fenil-4(3,3-diindolilmetil)bencimidazol con las correspondientes levaduras.

| COMPUESTO | <i>Candida albicans</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Cryptococos neoformans</i> |
|-------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| SERIE para | | | |
| G1 | - | - | - |
| G2 | - | + | - |
| G3 | + | - | - |
| G4 | - | - | - |
| SERIE meta | | | |
| H1 | - | - | - |
| H2 | - | +++ | - |
| H3 | - | - | +++ |
| H4 | - | - | - |

No hubo actividad (-); Muy poco activo (+); Medianamente activo (+++)

Figura 46. Resultados del compuesto E1 para la prueba de *Candida albicans*.

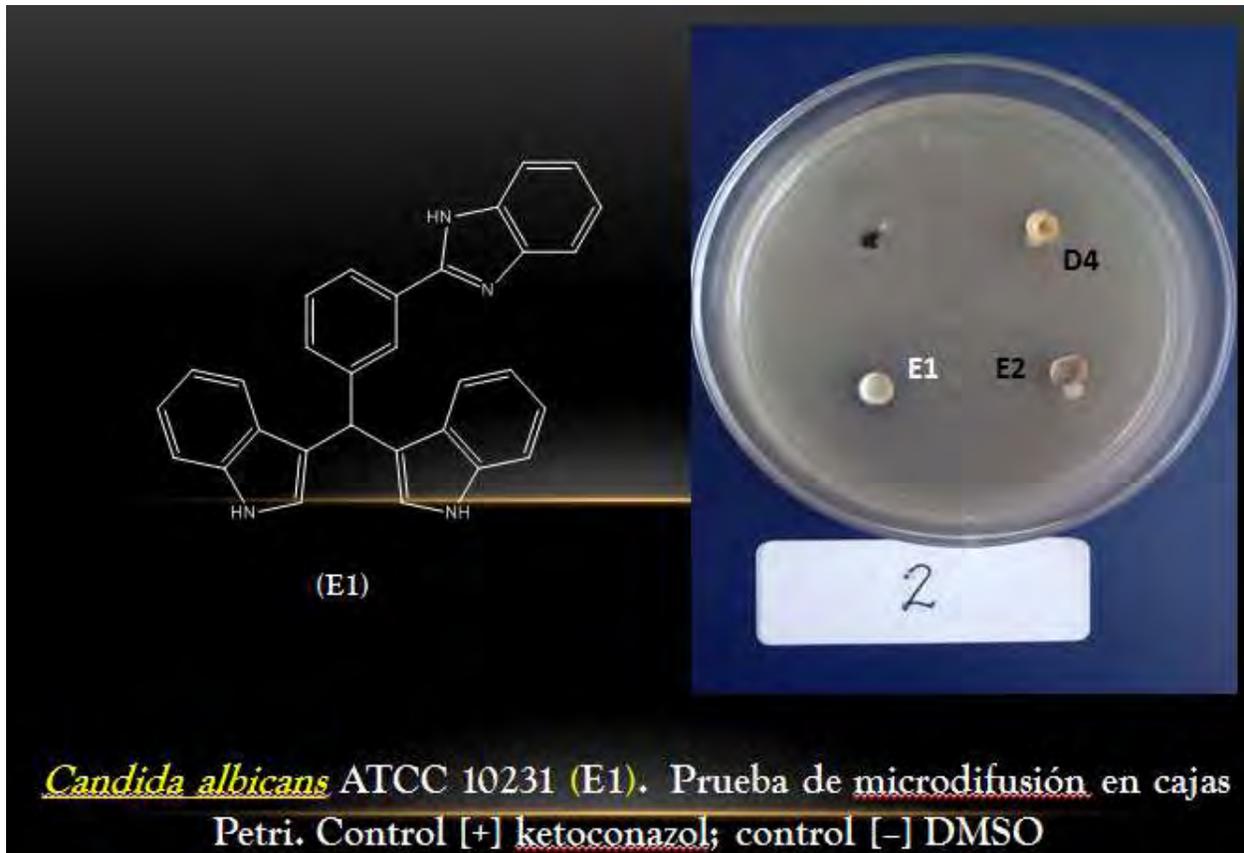


Figura 47. Resultados del compuesto E4 para la prueba de *Candida albicans*.

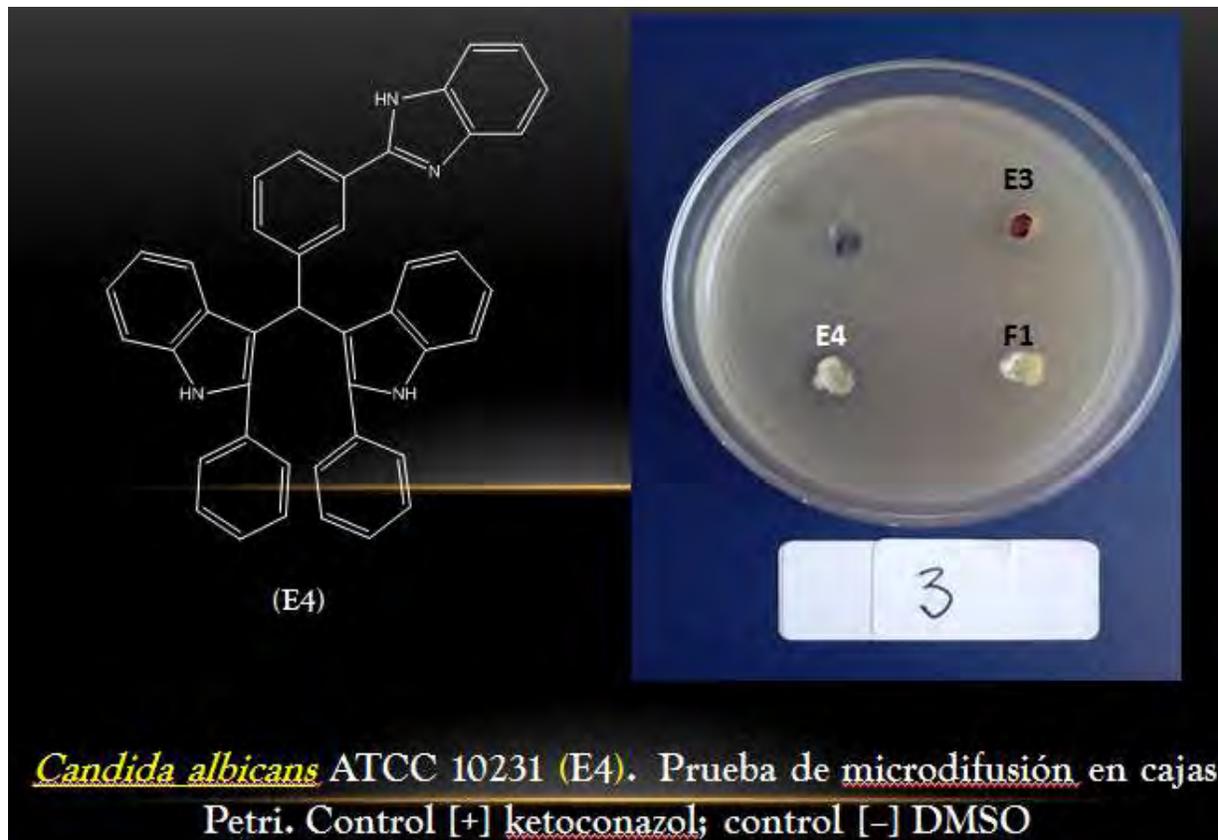


Figura 48. Resultados del compuesto E3 para la prueba de *Candida parapsilosis*

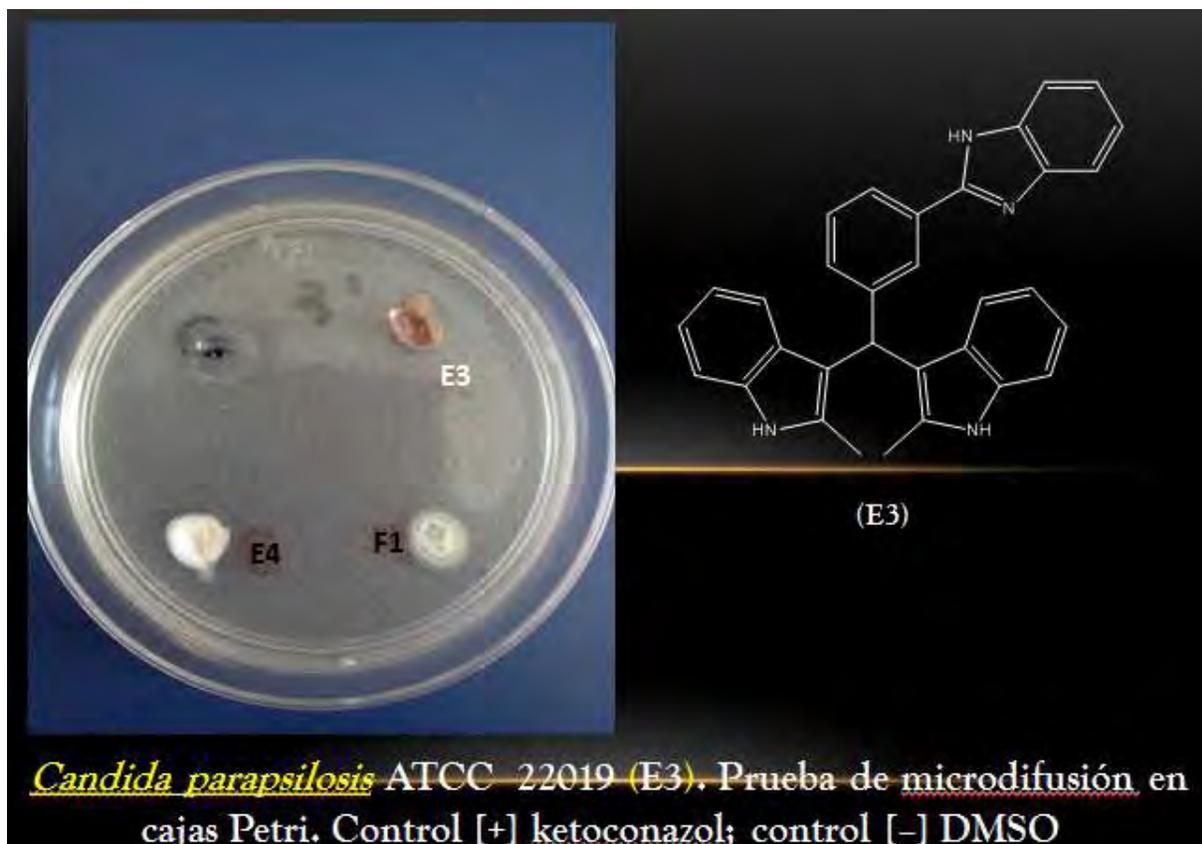


Figura 49. Resultados de los compuestos D1, D2, D3 para la prueba de *Cryptococcus neoformans*



Figura 50. Resultados de los compuestos E1, E3, E4 para la prueba de *Cryptococcus neoformans*



Figura 51. Resultados del compuesto F2 para la prueba de *Candida parapsilosis*

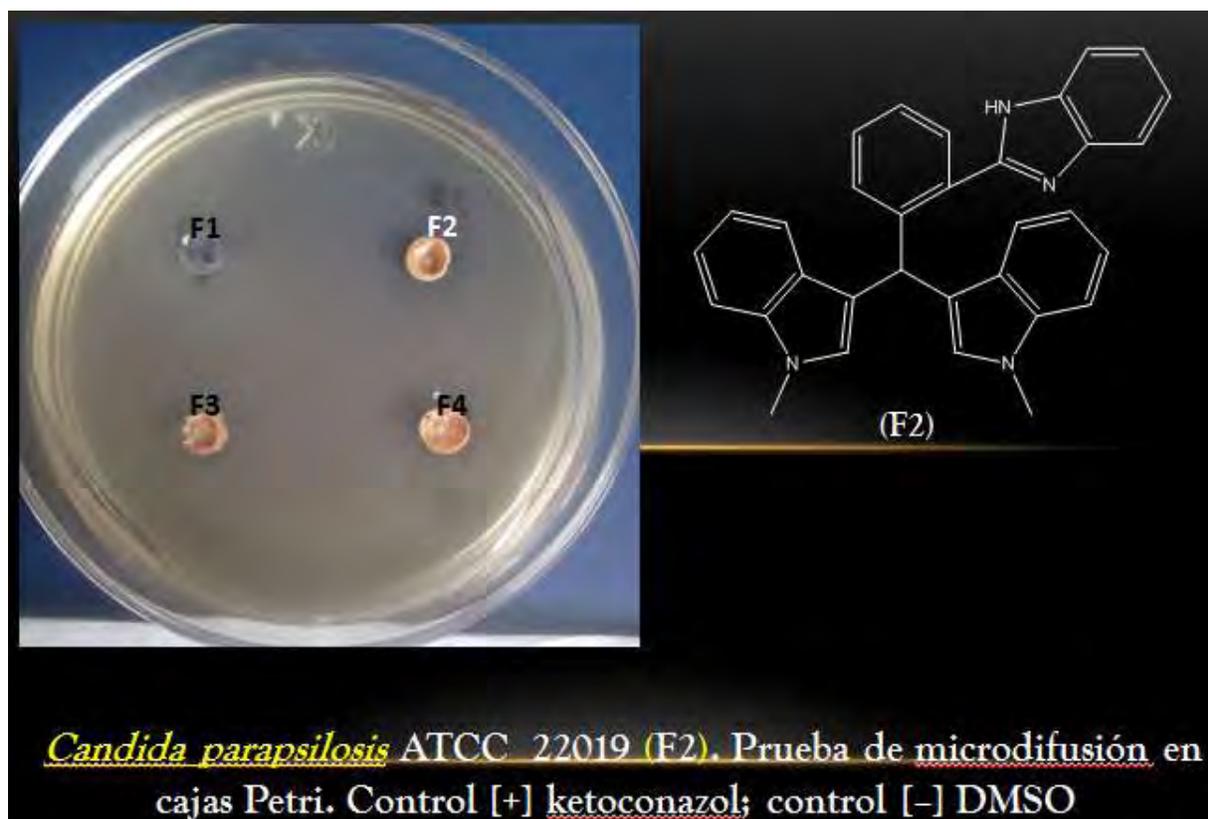


Figura 52. Resultados del compuesto G3 para la prueba de *Candida albicans*

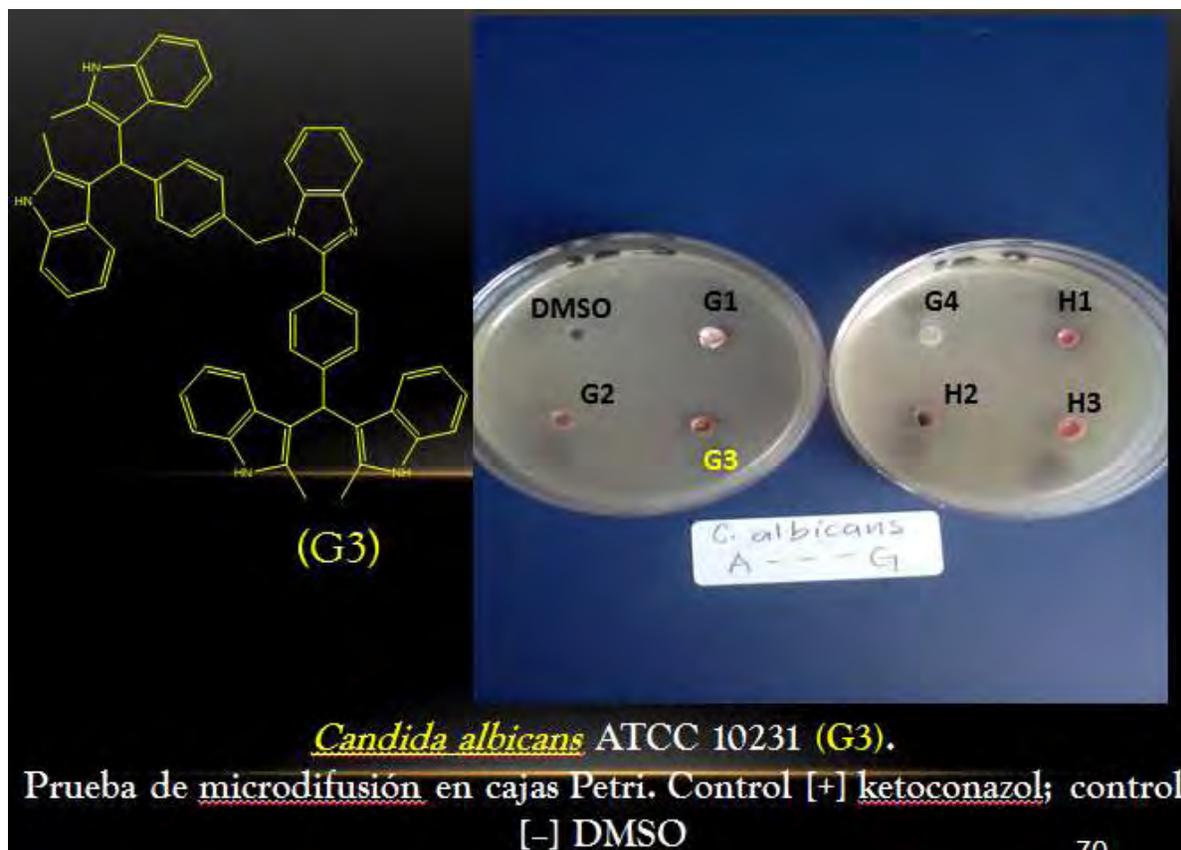
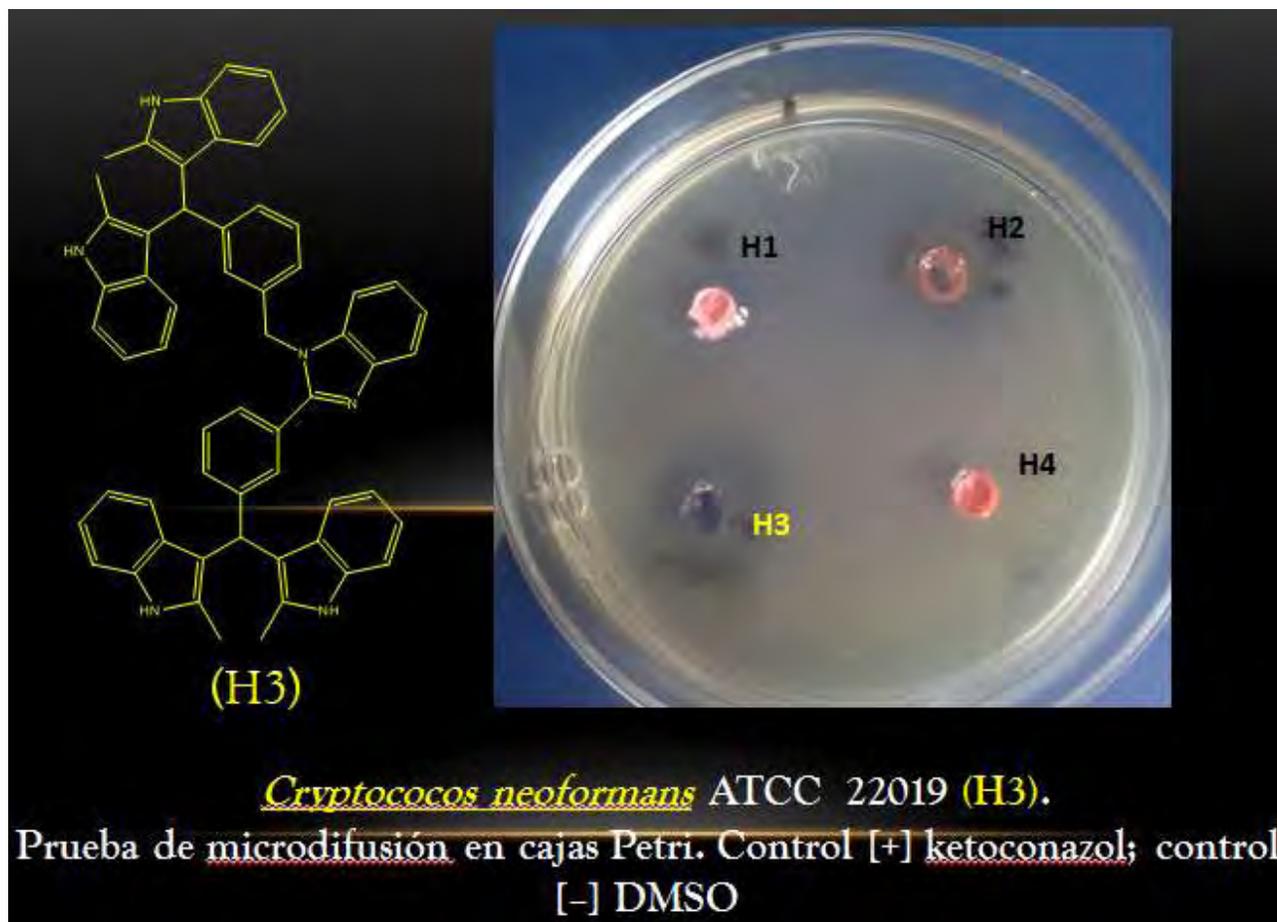


Figura 53. Resultados del compuesto H2 para la prueba de *Candida parapsilosis*



Figura 54. Resultados del compuesto H3 para la prueba de *Cryptococcus neoformans*



9 DISCUSION

9.1 QUIMICA

La síntesis de los compuestos obtenidos se hizo libre de disolventes y los rendimientos indicados en las tablas 11-18 respectivamente.

De los compuestos sintetizados solo **A1**, (4-Formilfenil)-[di(1*H*-indol-3-il)]metano, y **A2**, (4-Formilfenil)-[bis(1-metil-indol-3-il)]metano, se encontraron reportados en la literatura,⁷⁸ en el caso del compuesto **A1** se reportó como subproducto de la síntesis principal del di(bisindolilmetano)benceno (nombre con el que se reporta dicho compuesto), obteniéndose el bis(indolil)metano (nombre con el que se reporta dicho compuesto), en el caso del compuesto **A2**, se reporta que se sintetizo pero no se da su caracterización en la literatura.^{79, 80} El resto de las moléculas sintetizadas en este trabajo son nuevas.

La caracterización de estos compuestos se llevó a cabo por medio de las técnicas espectroscópicas de infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (RMN ¹H) y Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN ¹³C) y por espectrometría de masas (EM), como se observan en las tablas 21 y 22. Debido a que los compuestos que se sintetizaron fueron series homologas, en el caso de los aldehídos, como ya se explicó anteriormente, solo se varió la posición *para*, *meta* y *orto*, mientras que en núcleo del Indol, solo se variaron sustituyentes en las posiciones 1 y 2, usando hidrógenos, metilos y fenilo en la posición 2, mostrado también anteriormente, solo se procederá a hacer el análisis de los compuestos **A2**, **D2** y **G2**. Siendo **A2** la molécula intermediaria para la obtención de las moléculas objetivo **D2** y **G2** respectivamente, para ir viendo los cambios sucesivos conforme se van obteniendo los derivados correspondientes.

Tabla 21. Comparación entre los compuestos A2, D2, G2 en lo correspondiente a los espectros de IR y Masas

| IR, (KBr, cm ⁻¹) | | | Masas | | |
|--|---|--|---|--|--|
| COMPUESTOS | | | | | |
| A2 | D2 | G2 | A2 | D2 | G2 |
| 3047 (CH metino) | 3163; 3128 (NH) | 3053 (CH metino) | C₂₆H₂₂N₂O | C₃₂H₂₆N₄ | C₅₈H₄₆N₆ |
| 3021; 2910 (CH's ar) | 3054 (CH metino) | 2918; 2850 (CH's ar) | [M] •+ = 378 | [M] •+ = 466 | [M] •+ = 828; |
| | 3011; 2851; 2814; 2749 (CH's ar) | | PB = 378 | PB = 273 | PB = 273 |
| 2878 (CH ₃) | 2960; 2907; 2877 (CH ₃) | 2954 (CH ₃) | [M] •+ = 349 | [M] •+ = 349 | [M] •+ = 273 |
| 2822 (CH ald) | | | [M] •+ = 273 | [M] •+ = 273 | |
| 1698 (CO ald) | | | [M] •+ = 248 | [M] •+ = 130 | |
| 1610; 1546 (C=C ar) | 1615; 1567 (C=N) | 1617; 1589 (C=N) | [M] •+ = 129 | | |
| | | | [M] •+ = 29 | | |
| 1468 (CHar flex) | 1437 (CHar flex) | 1499; 1465; 1423 (CHar flex) | | | |
| 1369 (CH ₃ flex) | 1395 (CH ₃ flex) | 1371 (CH ₃ flex) | | | |
| 1327 (C ar-N) | 1319; 1280 (C ar-N) | 1211 (C ar-N) | | | |
| 1227; 1202 (C=N) | | | | | |
| 870; 842 (Sust. <i>para</i> anilo) | 961 (Sust. <i>para</i> anilo) | 919; 869 (Sust. <i>para</i> anilo) | | | |
| 788; 737 (Sust <i>orto</i> anillo, indol) | 846; 738; 704 (Sust <i>orto</i> anillo, indol) | 805; 741 (Sust <i>orto</i> anillo, indol) | | | |

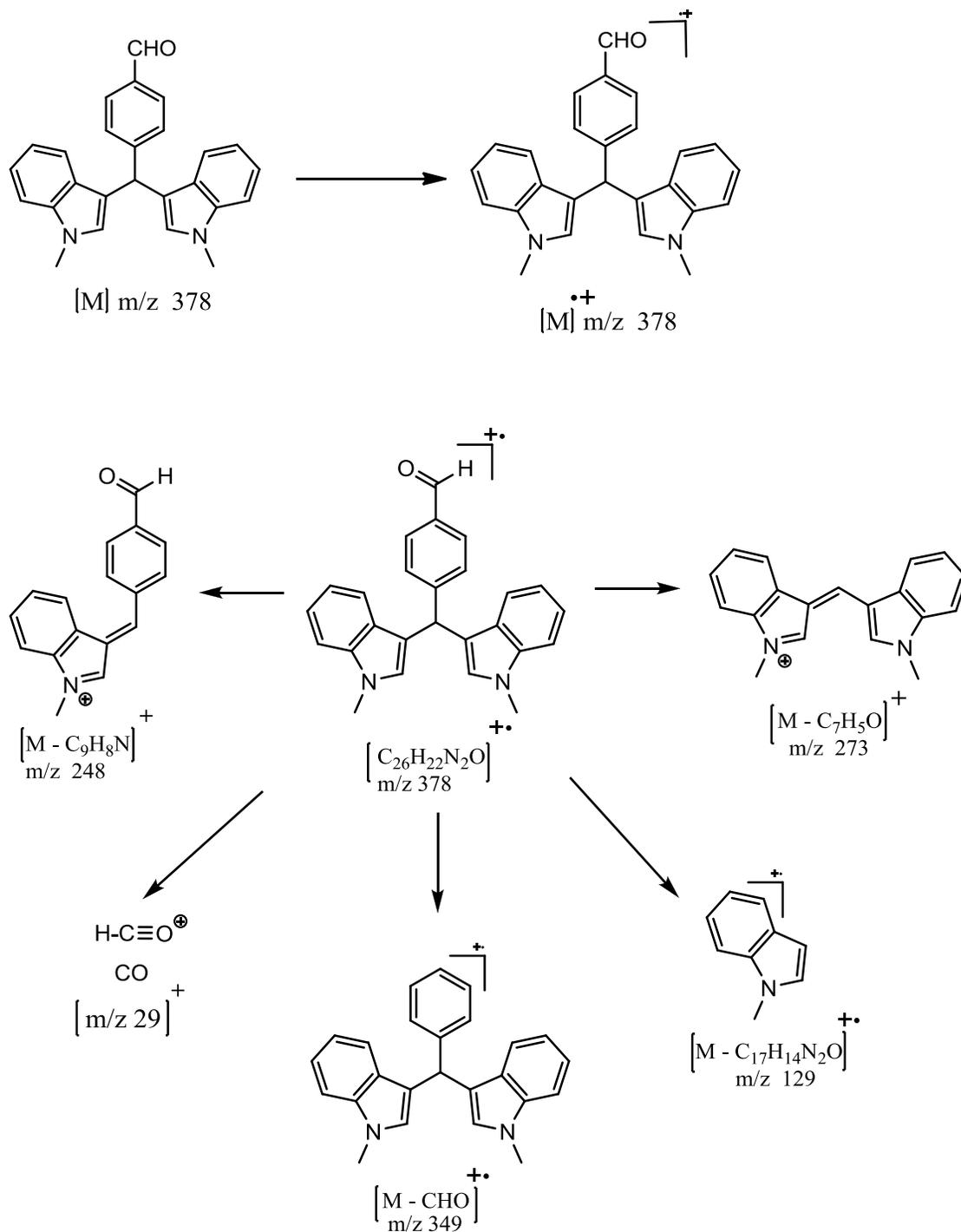
En IR los espectros son consistentes, entre las estructuras de los compuestos sintetizados y las señales obtenidas más importantes, como se puede observar en la tabla 19, donde hay una banda de 3163 y 3128 que corresponde al NH del bencimidazol, esta señal es la única vez que aparece, puesto que en el compuesto **A2**, hay un grupo aldehído y en el compuesto **G2**, donde antes estaba el hidrogeno, este fue reemplazado por un bencilo en esa posición. En lo que respecta a las bandas que aparecen en 3047, 3050 y 3050 para los compuestos **A2**, **D2** y **G2** respectivamente que pertenecen al metino (CH); las señales C-H que corresponden a los anillos aromáticos (CH's ar) también son consistentes en los tres compuestos; en el grupo metilo (CH₃) en el compuesto A aparece una señal en 2878, mientras que en el compuesto **D2** aparecen tres bandas al respecto, esto por las tensiones simétricas y asimétricas del enlace C-H del grupo metilo, en el compuesto **G2** vuelve a aparecer solo una banda en 2954, esto pudiera deberse a que como

ya la molécula es muy grande, algunos de sus movimientos de tensión en el enlace C-H, son enmascarados por la aparición de las bandas CH aromáticas; en el compuesto **A2** aparecen dos bandas que no aparecen en los otros dos compuestos, **D2** y **G2**, donde una de estas bandas, la que aparece en 2822 pertenece al C-H del grupo aldehído, y la otra banda pertenece al doble enlace del grupo carbonilo (C=O), la cual se encuentra en 1680, ambas bandas desaparece al momento de formarse el bencimidazol en los compuestos **D2** y **G2** respectivamente; aparecen en un intervalo de 1617-1546 bandas pertenecientes a los enlaces C=C y C=N, al compuesto **A2** se le asigno estas bandas para los enlaces C=C ya que el enlace hay más interacciones entre carbonos en este intermediario que en los compuestos **D2** y **G2**, donde ya aparecen más interacciones C=N, que son más intensas que las de C=C, y como ambas salen en los mismo intervalos y pueden inclusive traslaparse, son congruentes con los datos que se obtienen; en lo que respecta a las interacciones C-H arom, en la zona de flexión, estas concuerdan en los tres compuestos, yendo de 1468 para **A2**, 1437 para **D2** y 1499, 1465, 1423, se ve una banda más en el compuesto **G2**, esto puede deberse que como ya son más anillos aromáticos o introducidos en la molécula, se ve manifiesto de manera consecuente en los datos que se obtienen; en 1369 aparece el grupo metilo en la zona de flexión, CH₃, mientras que en los compuestos **D2** y **G2** aparecen en 1395 y 1371 respectivamente; las interacciones C-N, aparecen de manera constante en los tres compuestos, la señal va aumentando de intensidad en el espectro debido que en el compuesto **G2** ya hay cuatro indoles y un bencimidazol que contienen dicha interacción entre estos átomos; como el aldehído usado para este análisis fue el de la serie *para* entonces se logra observar la sustitución *para* el benceno en 870, 842 para **A2**, 961 para **D2** y 919, 869 para **G2** respectivamente; en cuanto a la sustitución orto del anillo bencénico tenemos que estas bandas aparecen en 788 y 737 para **A2**, mientras que para **D2** aparecen en 846, 738, 704, así mismo para el compuesto **G2** en 805 y 741, aquí esta sustitución es mucho más evidente que la sustitución *para* del anillo bencénico, puesto que en el compuesto **A2** tenemos dos sustituciones en la posición orto por los indoles y solo una por el dialdehído donde provino la síntesis del diindolilmetano, en el compuesto **D2** ya tenemos 3 sustituciones orto, dos de los indoles y una por la formación del bencimidazol y solo una para por el dialdehído, mientras que en el compuesto **G2** tenemos 5 sustituciones orto, por cuatro indoles y un bencimidazol, y teniendo solo una sustitución *para*, por lo explicado anteriormente.

En el caso de los espectros de masas muestran que el ion molecular concuerda con la masa del compuesto esperada (Esquemas 28, 29 y 30 respectivamente), en lo que respecta al pico base en el caso del compuesto **A2**, se observa que su ion molecular es el mismo que el pico base (PB) teniendo una masa de 378, lo cual demuestra que es una molécula sumamente estable, mientras que en el pico base del compuesto **D2** se obtiene la pérdida de un fragmento de $[M - C_{13}H_9N_2]$ m/z 192, perteneciente al 2-fenilbencimidazol, para dar el fragmento detectable de m/z 273 (esquema 29), y en el compuesto **G2** hay una pérdida de un fragmento $[M - C_{39}H_{31}N_4]$ m/z 555, para dar un fragmento de m/z 273, lo cual indica que este fragmento que se pierde es muy estable, ya que es detectado en ambas estructuras de los compuestos **D2** y **G2**. Algo importante de hacer notar es que notar los picos más grandes pertenecientes a los fragmentos 136, 154 y 307 corresponden a la matriz nitrobencílica, por lo que no se cuentan como fragmentos principales pertenecientes a los compuestos en estudio, y si se realizara una expansión del espectro, lo cual no se hizo, se podrían obtener más patrones de fragmentación, de requerirse.

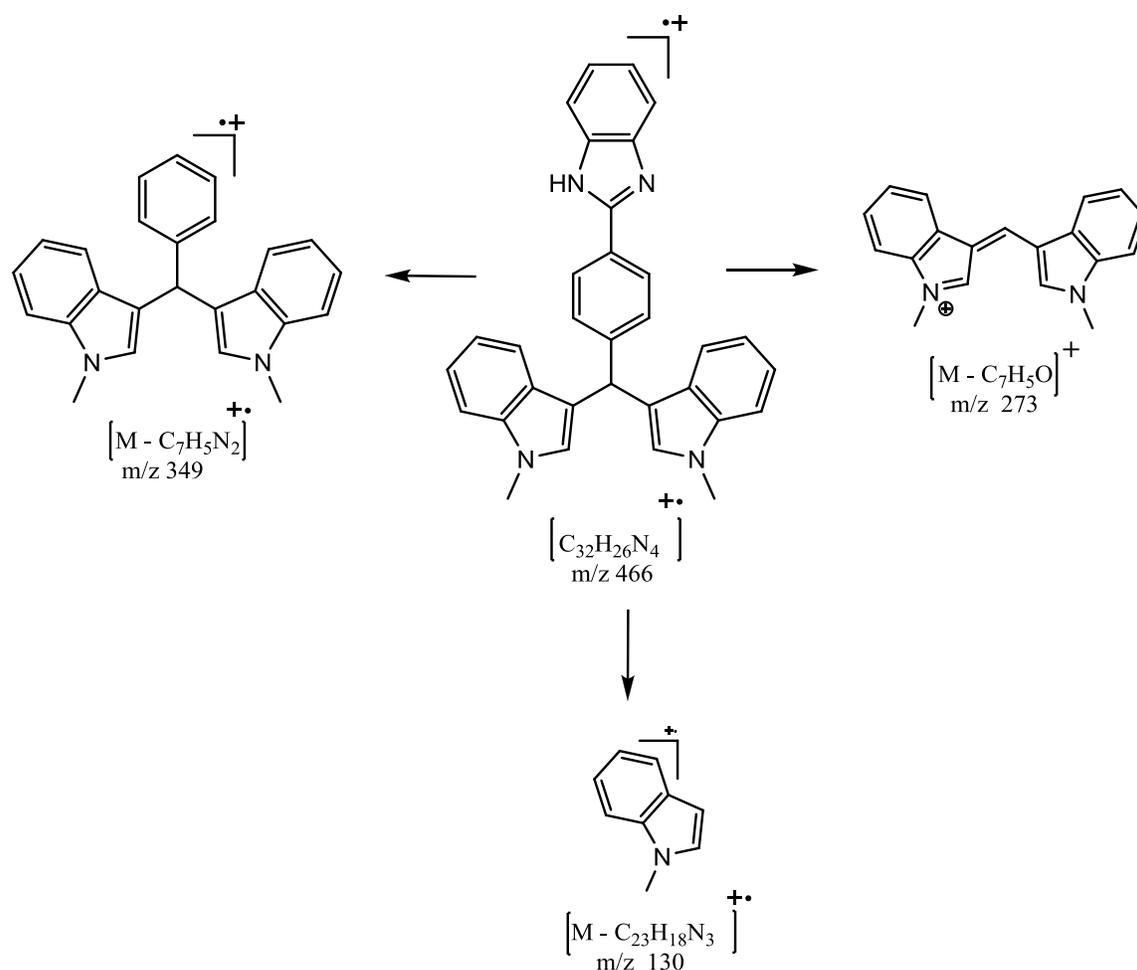
En cuanto al análisis de masas, el compuesto **A2**, el cual se realizó por la técnica de Impacto electrónico (IE), tuvo el peso molecular que se esperaba, 378 g/mol, el cual al momento de hacer el análisis de espectrométrico resultó ser una molécula muy estable, que el propio compuesto fue el poco base (PB), se hicieron algunas fragmentaciones para corroborar que la molécula era la esperada, de los fragmentos más importantes obtenidos en el espectro, uno fue de m/z 373 (67), también se encontró a un fragmento

m/z 349 (4), el fragmento perteneciente a m/z 247(22), otro fragmento con m/z 218(13). El fragmento 129(12), es un *N*-metilindol con carga positiva, la cual quedo en el átomo de nitrógeno tentativamente, el otro fragmento detectable; se encontró otro pico, de menor intensidad, que fue de m/z 29(3), el cual pertenece a una molécula de monóxido de carbono, CO, y como el átomo de oxígeno tuvo la carga positiva por ello fue detectado en esta técnica. Todos estos patrones de fragmentación están indicados en el esquema 28.



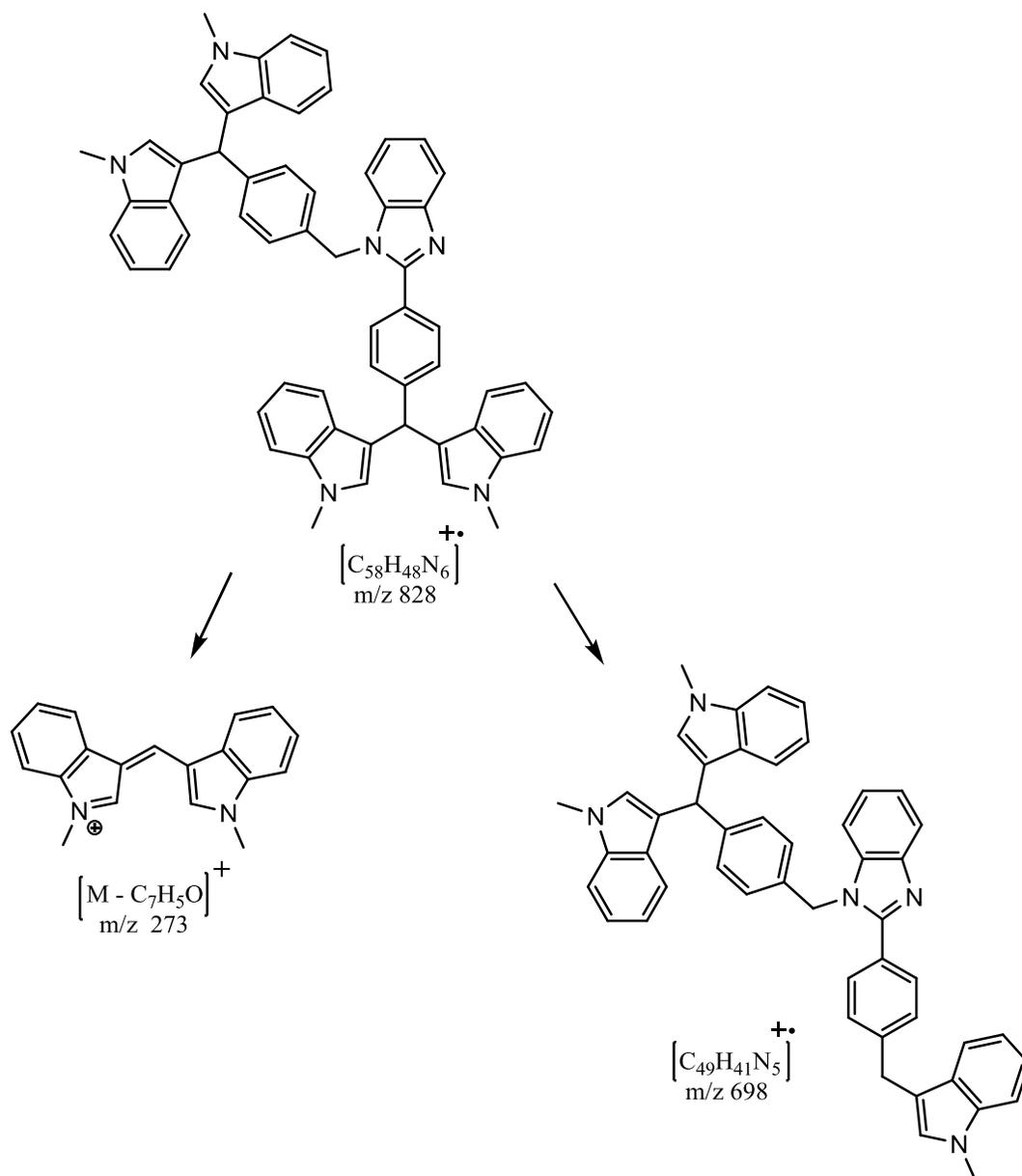
Esquema 28. Fragmentación del compuesto A2.

Al obtener, el espectro de masas del compuesto **D2**, que también se realizó por técnica de IE, se vio que este concordó con el peso molecular esperado y en su patrón de fragmentación aparece un pico de m/z 349(13), donde se observa que el diindolilmetano se separó del bencimidazol, quedando la carga positiva estabilizada por el diindolilmetano ya que tiene más aromaticidad que el bencimidazol, de ahí el pico detectado; tomando como base algunos fragmentos de la molécula anterior, **A2**, se vio que el fragmento m/z 273(100), vuelve a aparecer, lo que indica que esta parte de la molécula es muy estable; el fragmento de m/z 217(13), mostró una ruptura del diindolilmetano con una molécula de indol y con la molécula de bencimidazol, esta estructura también concuerda con la obtenida en el compuesto A2, aun con la misma intensidad; así mismo se obtuvo una molécula de *N*-metilindol, donde se propone que por una ruptura heterolítica se obtuvo del compuesto principal con m/z 131. Todas las estructuras mencionadas, se encuentran en el esquema 29.



Esquema 29 Fragmentación del compuesto **D2**.

En el análisis del compuesto **G2**, el cual se realizó por la técnica de FAB+, se encontró que el compuesto si se obtuvo por su ion molecular de 829, aquí solo es de mencionar que le peso molecular esperado del compuesto es de 228, se obtiene el peso molecular de 829 en el espectro debido a que la matriz que disolvió al compuesto **G2**, fue alcohol nitrobenílico, y el protón de este alcohol quedo unido al compuesto en análisis, de ahí su M+1 que se observa en el espectro; debido a que esta técnica es muy suave, no se puede obtener mucha información de ella, pero si se logran observar algunos fragmentos como el m/z 698(4), donde se observa la pérdida de un N-metilindol de la estructura principal y nuevamente aparece m/z 273(38), que indica la pérdida de un diindolilmetano de la estructura principal, y con ello se corrobora que es uno de los fragmentos más estables de este tipo de moléculas. Todas las estructuras mencionadas, se encuentran en el esquema 30.



Esquema 30 Fragmentación del compuesto G2.

Tabla 20. Comparación entre los compuestos A2, D2 y G2, en lo correspondiente a los espectros de RMN ¹H y ¹³C.

| RMN ¹ H | | | RMN ¹³ C | | |
|---|--|---|------------------------------|--------------------------------|---|
| COMPUESTOS | | | | | |
| A2 | D2 | G2 | A2 | D2 | G2 |
| 3.69 (s, 6H, 2CH ₃ , H _{1,1'}) | 3.73 (s 6H, H _{1'}) | 3.66-3.70 (d ancho 12H, H _{1'}) | 32.8 (C _{1,1'}) | 32.7 (C _{1'}) | 32.7 (C _{1'}) 50.8 (C _{15'}) |
| | 5.31 (s 1H, H _{1''}) | | 40.4 (C _{10''}) | 56.1 (C _{10''}) | 56.1 (C _{10''}) |
| 5.95 (s, 1H, H ₁₀) | 5.94 (s 1H, H _{10''}) | 5.52 (s 2H, H _{10''}) | 109.3 (C _{7,7'}) | 108.0 (C _{7'}) | 109.6 (C _{7'}) |
| | 6.37-6.40 (m 2H, H _{2'}) | 5.73-5.81 (t 2H, H _{15'}) | | 110.1 (C _{3'}) | 111.0 (C _{3'}) |
| | 6.73-6.77 (c 2H, H _{5'}) | | 117.1 (C _{3,3'}) | 114.9 (C _{4'',7''}) | |
| 6.54 (s, 2H, H _{2,2'}) | 6.88 (s 2H, H _{5'',6''}) | 6.78 (s 4H, H _{2'}) | 118.9 (C _{4,4'}) | 116.5 (C _{4'}) | 117.3 (C _{4'}) |
| | 6.91-6.977 (t 2H, H _{2'}) | 6.78-6.94 (m 4H, H _{5'}) | | 111.7 (C _{5'}) | 117.5 (C _{7'}) |
| | | | | 118.8 (C _{6'}) | 117.9 (C _{4'}) |
| | | | 119.8 (C _{5,5'}) | | 118.7 (C _{5'}) |
| | | 7.10-7.12 (d 4H, H _{12'',13''}) | 121.7 (C _{6,6'}) | 119.6 (C _{5'',6''}) | 118.9 (C _{6'}) |
| | | | | 121.6 (C _{3'}) | 119.5 (C _{5,6'}) |
| 7.01 (d, 2H, H _{5,5'}) | | 7.23-7.26 (d 2H, H _{5,6'}) | 127.2(C _{2,2'}) | | 121.4 (C _{13'}) |
| 7.22-7.26 (t, 2H, H _{6,6'}) | 7.33-7.42 (m 4H, H _{6',4'',7''}) | | | | 126.7 (C _{2'}) |
| | | 7.30-7.41 (t 10H, H _{12'',6',7'}) | | 127.2 (C _{2'}) | 127.2 (C _{13''}) |
| 7.29-7.33 (d, 2H, H _{12,12'}) | | | 128.3 (C _{9,9'}) | 128.4 (C _{9'}) | 127.3 (C _{14'}) |
| | | | 129.4 (C _{12,12'}) | 129.0 (C _{2'}) | 128.2 (C _{9'}) |
| 7.33-7.36 (t, 2H, H _{7,7'}) | 7.47-7.50 (d 2H, H _{7'}) | | 129.9 (C _{13,13'}) | 129.2 (C _{4'}) | 128.3 (C _{12''}) |
| | | 7.48-7.51 (d 2H, H _{4'}) | | | 129.0 (C _{12'}) |
| | | | 134.8 (C _{14'}) | | 129.4 (C _{14''}) |
| 7.53 (d, 2H, H _{13,13'}) | | 7.62-7.86 (m 4H, H _{4,7'}) | | 134.9 (C _{8'}) | 134.8 (C _{11''}) |
| | 7.89-7.92 (d 2H, H _{4'}) | | | 135.4 (C _{1'}) | 135.7 (C _{8'}) |
| | | | 137.5 (C _{8,8'}) | | 137.2 (C _{3a'}) |
| 7.78-7.81 (s, 2H, H _{4,4'}) | | | | | 137.6 (C _{11'}) |
| | 8.13 (s 2H, H _{3'}) | 8.11-8.14 (s 2H, H _{13'}) | | 148.4(C _{3a'',7a''}) | 139.5 (C _{7a'}) |
| 9.98 (s, 1H, H _{15'}) | | | 151.9 (C _{11''}) | | |
| | | | | 155.9 (C _{2''}) | 149.4 (C _{2'}) |
| | | | 192.2 (C _{15'}) | | |

Los espectros de RMN ^1H de los compuestos **A2**, **D2** y **G2** son mostrados en la Tabla 20, en la cual se observa que los 6 protones correspondientes a la posición 1 de la estructura de cada compuesto salen prácticamente en el mismo desplazamiento (3.7 ppm, partes por millón), el cual señala al metilo CH_3 ; aparece en 5.31 una señal exclusiva del compuesto **D2**, la cual pertenece al NH, la cual se comprobó por intercambio de agua deuterada (D_2O); las señales que aparecen en 5.95 y 5.94 para **A2** y **D2**, son singuletes para cada uno de los compuestos **A2** y **D2** respectivamente, dichas señales integran para un protón en cada caso, esta señal fueron asignadas al CH (metino), asignado como H_{10} , en el compuesto **G2** esta señal aparece ligeramente desplazada hacia campo alto, 5.52 ppm; nuevamente en el compuesto **G2** aparece un triplete en 5.73-5.81 ppm, que integra para dos protones, la cual fue asignada como H_{15} , el cual es el metileno (CH_2), señal que no aparece en los compuestos **A2** y **D2**, esto porque el compuesto **G2** ya tiene una segunda molécula de diindolilmetano unida a un bencilo que a su vez está unido al bencimidazol; N-metilindol en el compuesto **D2**, aparece en 6.37-6.40 ppm, como un multiplete mientras que en los compuestos **A2** y **G2** salen muy próximas, 6.54 y 6.78 ppm respectivamente por los diferentes ambientes en donde el hidrogeno se encuentra, esta señal se asignó al protón H_2 ($\text{H}_{2,2'}$ para **A2**, $\text{H}_{2'}$ para **G2**); en el compuesto **D2** aparece una señal entre 6.76 y 6.77 ppm que le fue asignada al H_5 ($\text{H}_{5,5'}$ para **A2** y $\text{H}_{5'}$ para **D2** y **G2**), este mismo hidrogeno aparece desplazado ligeramente hacia campo más bajo, 6.78–6.94 ppm, para **G2**, mientras que para **A2** aparece en 7.22 ppm. Esto pudiera deberse a que como la molécula es más pequeña en **A2**, no tiene muchas interacciones como en el caso de las otras 2 estructuras que son más grandes; en **D2** aparece la interacción de los protones $\text{H}_{5'',6''}$ a 6.88 ppm, mientras que en **G2** se ve desplazada a campo más alto, 7.23-7.26 ppm ($\text{H}_{5,6}$ para **G2**), lo cual debe verse que mientras más sustituida esta la estructura central, en este caso el bencimidazol a campo más bajo se van desplazando las señales, esta señal obviamente no aparece en **A2** pues no hay bencimidazol formado; los hidrógenos H_5 ($\text{H}_{5,5'}$ para **A2**) en **D2** aparece en 6.73-6.77 ppm mientras que en **A2** y **G2** aparecen en 7.01 y 6.78-6.94 ppm con la diferencia que en **G2** esta señal integra para cuatro protones debido a que hay 4 moléculas de N-metilindol en la estructura de manera simétrica, en **A2** aparece más a campo bajo debido a que no hay tantas interacciones como en las otras moléculas; en 6.91-6.97 ppm aparece un triplete que integra para 2 protones (H_2 para **D2**, $\text{H}_{12,12'}$ para **A2** y $\text{H}_{12'}$ para **G2**), se observa que en **D2** aparece esta señal muy cercana a **G2** sin embargo ambas difieren de **A2** que aparecen en 7.29-7.33 ppm, esto pudiera deberse a que **A2** es una molécula pequeña y no hay una interacción a larga distancia con los bencimidazoles formados, mientras que para **G2** la señal aparece de 7.30-7.41 ppm, la diferencia en los desplazamientos es porque los hidrógenos están en diferentes ambientes; un desplazamiento en 7.10-7.12 ppm que pertenecen a $\text{H}_{12'',13''}$ los cuales son exclusivos de **G2** debido a que este anillo pertenece al bencilo que está unido al bencimidazol en la posición 1, dicho sustituyente no se encuentra en **A2** ni **D2**; en un desplazamiento similar aparece en **D2** y **G2**, 7.33-7.42 y 7.3-7.41 ppm, para el protón H_6 ($\text{H}_{6,6'}$ para **A2** y $\text{H}_{6'}$ para **D2** y **G2**) mientras que para **A2** aparece en 7.22-7.26 es decir un poco más desplazado a campo alto esto como se logra ver en la tabla 20 es porque en **D2** y **G2** estos protones interaccionan con otros protones aromáticos, de ahí la diferencia de sus desplazamientos entre estas estructuras; en el mismo desplazamiento que va de 7.30-7.41 ppm para **G2** y 7.33-7.42 ppm para **D2** ($\text{H}_{7,7'}$ para **A2** y H_7 para **D2** y **G2**), lo mismo que **A2**, 7.33-7.36 ppm, se encuentran los H_7 , estas series de protones H_7 se ve que aparecen en el mismo desplazamiento por lo que su interacción con otros protones es la misma, mientras que en **D2** aparecen ligeramente desplazadas a campo bajo, 7.47-7.50 ppm; ahí mismo en 7.33-7.42 ppm aparecen los $\text{H}_{4'',7''}$ que forman parte del bencimidazol de **D2**, mientras que los mismo protones benzimidazólico aparecen en 7.62-7.86 ppm para **G2**, mientras se observa que en **D2** estos protones interactúan con H_6 cosa que no ocurre en **G2** de ahí la diferencia de su desplazamiento esta señal no aparece en **A2** ya que no hay bencimidazol

formado; en el desplazamiento de 7.30-7.41 ppm aparecen los protones $H_{12''}$ para **G2** los cuales integran para 2 protones, esta señal es única para este compuesto ya que pertenecen al anillo bencílico que no poseen **D2** ni **A2**; los H_4 para **G2** aparecen en 7.51 ppm ($H_{4'}$ para **G2** y **D2**, mientras que para **A2** están asignados como $H_{4,4'}$), mientras que en **A2** y **D2** aparecen en campo ligeramente más bajo, 7.78-7.81 ppm y 7.89-7.92 ppm respectivamente, esto pudiera deberse a que como se logra observar cuando la molécula es chica y no tiene mucha interacción como es el caso de **A2**, salen desplazados a campos más altos, pero cuando estos mismo protones ya no tienen una interacción directa con un grupo desactivante como lo es el carbonilo del aldehído (sino que aparecen los bencimidazoles), que contienen cinco protones en el caso de **D2** la señal de los $H_{4'}$ se ve desplazada a campo más bajo mientras que la haber un bencilo en lugar de un hidrógeno como es el caso de **G2** con respecto a **D2** vemos que las señales de los $H_{4'}$ se ven desplazados a campos más bajos; en **A2** aparece un desplazamiento 9.98 ppm que corresponde al hidrogeno del aldehído, identificado como H_{15} dicha señal no aparece en **D2** ni en **G2**; en **D2** aparece una señal en 8.13 ppm que integra para dos protones (H_3 para **D2** y $H_{13'}$ para **G2**), y para **G2** dichos protones aparecen en 8.11-8.14 ppm los cuales dejan ver que estos protones son consistentes para los bencimidazolil-diindolilmetanos, no así para los diindolilmetanos como tal.

En lo que respecta a la RMN de ^{13}C aparece una señal similar para los tres compuestos **A2**, **D2** y **G2** que es 32.7 ppm (asignados como $C_{1'}$ para **D2** y **G2**, y como $C_{1,1'}$ para **A2**) este desplazamiento es clásico para carbonos saturados, en este caso metilos (CH_3); en **G2** vemos un desplazamiento de 50.8 ppm (C_{15}) que corresponde a un metileno (CH_2) que es exclusivo de este compuesto puesto que pertenece al bencilo que está unido al bencimidazol; en 56.1 ppm aparecen el carbono metino (C-H) para cuando **D2** y **G2** tienen bencimidazol en su estructura, sin embargo cuando este núcleo bencimidazólico está ausente dicha señal aparece en 40.4 ppm que es el caso de **A2** este desplazamiento pudiera deberse nuevamente a la presencia del núcleo de bencimidazol ya que con estos datos si es palpable la diferencia de desplazamientos; C_7 para **A2** y **G2** aparecen en un desplazamiento prácticamente igual, 109.3 y 109.6 ppm respectivamente mientras que para **D2** hay un ligero desplazamiento a 108 ppm por lo cual se puede decir que no hay mayor significancia; para C_3 los desplazamientos son muy similares en **D2** y **G2**, 110.1 y 111.0 ppm respectivamente, mientras que para **A2**, C_3 esta desplazado a 117.1 ppm; en 114.9 ppm aparecen los carbonos $C_{4',7''}$ para **D2** mientras que para **G2**, tal vez debido a la presencia del sustituyente bencilo en dicho bencimidazol C_4 y C_7 (que es como se denotaron en **G2** estos carbonos) aparecen en 117.9 (C_4) y 117.5 (C_7), mientras que esta señal no aparece en **A2** ya que no hay bencimidazol en su estructura; el carbono $4'$ de **D2** aparece en 116.5 ppm mientras que el C_4 de **G2** aparece en 117.3 ppm y el de **A2** aparece en 118.9 ppm, esto pareciera sugerir que cuando hay un grupo atractor como el carbonilo del aldehído estos carbonos están ligeramente a campo más bajo que cuando no está presente dicho grupo; para **D2** y **G2** el desplazamiento de C_5 aparecen en 111.7 y 118.7 ppm, mientras que para **A2** aparecen 118.9 ppm, esto pudiera deberse a la misma razón dicha para C_4 ; en lo que respecta **D2** aparece una señal en 118.8 ppm, mientras que para **G2** aparece en 118.9 ppm, por lo que prácticamente son iguales, sin embargo para **A2** dicha señal aparece en 121.7 ppm; los carbonos del bencimidazol para **D2** aparecen en 119.6 ppm la cual pertenece a los $C_{5',6''}$ del bencimidazol, mientras que estos mismos carbonos aparecen en 119,5 ppm (asignados como 5, 6 para **G2**), y obviamente esta señal no aparece en **A2**, ya que no hay bencimidazol formado; en lo que respecta a C_6 aparece en 118.8 ppm para **D2** y 118.9 ppm para **G2**, mientras que para **A2** aparecen en 121.7 ppm, esto pudiera deberse a la simetría de la molécula ya que en el caso de **D2** y **G2** en la primera hay intercambio de protón y en la segunda hay un grupo bencilo en la estructura;

en el caso de C₃ (C_{13'} para **A2** y **G2**) para **D2** aparece en 121.6 ppm y 121.4 ppm para **G2**, no así para **A2** que aparece en 129.9 ppm, este carbono está en la posición orto con respecto al benceno que tiene al aldehído por lo que esto puede explicar la diferencia visible en su desplazamiento con respecto a **D2** y **G2**; en lo que respecta a C_{2'} salen prácticamente al mismo desplazamiento los 3 compuestos **A2**, **D2** y **G2**, 127.2 y 126,7 ppm respectivamente; en 127.2, 127.3, 128.3, 129,4 y 134.8 ppm los C_{13'',12'',14'', 11''} respectivamente los cuales solo pertenecen a **G2** debido a que forman parte del anillo bencílico unido a la estructura principal; los C_{14'} **G2**, **D2** y **A2** (C₁₄ para **A2** y **C4** para **D2**) aparecen en 127.3, 129.2 y 134,8 ppm respectivamente, para **G2** y **D2** no es mucha la diferencia, sin embargo para **A2** ya es algo considerable, eso pudiera deberse a que dicho carbono está unido al carbono del carbonilo, que por su efecto electroattractor a 2 enlaces hace que ocurra dicha diferencia entre **A2** con respecto a **D2** y **G2**; e lo que respecta a C_{9'} aparecen las señales de dicho carbono iguales en los tres compuestos, 128.3, 128.4, 128.2 ppm para **A2**, **D2** y **G2** respectivamente, por lo que no hay variación de dicho carbono; en cuanto al carbono C₂ para **D2** (C_{12'} para **A2** y **G2**) aparece en 129.0, lo mismo que para **G2**, mientras que **A2** la señal aparece en 129.9 ppm, este desplazamiento pudiera deberse al efecto atractor del grupo carbonilo, ya que dicho carbono está en la posición *meta* de dicho grupo, y como el aldehído ya no existe en **D2** y **G2** esto pudiera ser la causa en la diferencia de dichos desplazamientos; en lo que respecta a C_{8'} aparecen muy similares para **D2** y **G2**, 134.9 y 135.7 ppm respectivamente, sin embargo para **A2** aparece dicha señal en 137.5 ppm, sin embargo, esta señal para el C_{8'} es totalmente distinguible; las señales para C₁ pertenecientes a **D2** (asignadas como C_{11'} para **A2** y **G2** aparecen en 135.4, 151.9 y 137.6 ppm respectivamente son las señales de **D2** y **G2** son relativamente similares, no así con la de **A2** esto pudiera deberse a que dicho carbono está en la posición *para* con respecto al grupo carbonilo, y al deficiencia de electrones de este carbono momentáneamente debido a la resonancia pudiera explicar dicha diferencia de desplazamiento; en cuanto a los carbonos cabeza de puente entre el benceno y el imidazol para **D2** aparecen en una sola señal, 148.4 ppm, (C_{3a'',7a''}), mientras que para **G2** (C_{3a,7a}) estas señales salen separadas, esto pudiera deberse a que el C_{7a} llegase a verse afectado por el grupo bencilo que está cercano a él, mientras que el C_{3a} no, dichas señales no aparecen en **A2** puesto que no hay bencimidazol en la estructura; para C₂ de **G2** (C_{2''} para **D2**) aparece una señal en 149.4 ppm, mientras que para **G2** aparecen 159.9 ppm, esta diferencia pudiera deberse a que el C₂ con respecto a la numeración del bencimidazol de ambas estructuras y en el caso de **D2** al estar interaccionando con un NH del bencimidazol sale desplazado más a campo bajo mientras que cuando el protón es sustituido por un bencilo este se ve desplazado más a campo alto como se ve en dichos desplazamientos, estas señales no se encuentran en **A2** debido a que no hay bencimidazol en su estructura; la señal de 192.2 ppm pertenece al carbono del carbonilo del aldehído que es característico en este desplazamiento, como de **D2** y **G2** no tienen al grupo funcional aldehído dicha señal no aparece.

9.2 DISCUSIÓN BIOLÓGICA

Evaluación Antifúngica. Pruebas cualitativas

Los compuestos fueron evaluados a una concentración de 1mg/ mL/por posito, equivalente a 1000 ppm. A esta concentración la alícuota tomada fue de 10 µL, de manera que: $m = 10 \mu\text{L} * (0.000001 \text{ L}/1 \mu\text{L}) * 1000 \text{ ppm} = 0.01 \text{ mg}$ de compuesto usado por pocito. Y su actividad se muestra en las figuras 46-54, los compuestos fueron disueltos en DMSO, en todas las pruebas aplicó un control negativo que consistió en el disolvente DMSO y un control positivo de Ketoconazol. El medio de crecimiento de las levaduras fue SDA (Agar dextrosa Sabouraud).

Algunos de los compuestos sintetizados exhibieron actividades antifúngicas, que aunque poco prometedoras, estas fueron observadas contra *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. neoformans*, como se muestra en la tabla 23.

Tabla 23. Halos de inhibición de los compuestos sintetizados.

| Producto | Halo (mm)* | Halo (mm)* | Halo (mm)* |
|------------------------|---|---|---|
| | <u><i>C. albicans</i></u> ATCC 10231 | <u><i>C. parapsilosis</i></u> ATCC 22019 | <u><i>C. neoformans</i></u> ATCC 36556 |
| D1 | | | 10 |
| D2 | | | 5 |
| D3 | | | 3 |
| E1 | 4 | | 5 |
| E3 | | 3 | 8 |
| E4 | 3 | 3 | 6 |
| F2 | | 5 | 3 |
| G3 | 3 | | |
| H2 | | 10 | |
| H3 | | | 10 |
| DMSO (-) | - | - | - |
| KETOCONAZOL (+) | 20 | 20 | 20 |

*Los halos fueron medidos por su diámetro.

Los resultados de la investigación muestran que los compuestos más activos fueron **H2** contra *Candida parapsilosis* teniendo un halo de inhibición de 10 mm y **H3** *Cryptococos neoformans* con un halo de inhibición también de 10 mm, pero que comparados con el ketoconazol, el cual se usó como control positivo en dicha prueba, no fueron tan activos dichos compuestos por su actividad ya conocida contra estos microorganismos. Se puede observar también que algunos compuestos como **E1**, **E3**, **E4** y **F2** fueron activos contra más de un microorganismo, no siendo el mismo caso los compuestos **G3**, **H2** y **H3** que fueron activos contra un solo microorganismo. El compuesto **D1**, (4-Bencimidazolil)-1-[3,3'-diindolilmetil]benceno, fue uno de los más activos en términos generales y contra *C. neoformans*, teniendo 10 mm (1 cm) en su halo de inhibición, este contenía como parte de su estructura al Indol, lo cual podría indicar que la levadura necesita este metabolito como parte de su ruta metabólica, el compuesto **D2**, (4-Bencimidazolil)-1-[bis(1-metil-indol-3-il)]benceno, aunque con la mitad del halo de inhibición del compuesto **D1**, mostro también actividad contra *C. neoformans*, este compuesto contenía en parte de su estructura el *N*-metilindol, mientras que el compuesto **D3**, (4-Bencimidazolil)-1-[bis(2-metil-1*H*-indol-3-il)]benceno, contenía en su estructura el

2-metilindol y su halo de inhibición fue todavía más chico con respecto a los compuestos **D1** y **D2**. Esta serie para de estos tres compuestos, de haber sido más efectivos contra dichas levaduras, habrían sido de su espectro más reducido para su aplicación biológica ya que solo afecta a C. neoformans. El compuesto **E1** corresponde al (3-Bencimidazolil)-1-[3,3'-diindolilmetil]benceno, el cual nos permite observar que contiene el núcleo del Indol, y este compuesto fue activo para C. albicans y para C. neoformans, ni así para C. parapsilosis, lo cual nos pudiera indicar que en alguna parte de la ruta metabólica dichas levaduras asimilan dicho núcleo indólico. El compuesto **E3** (3-Bencimidazolil)-1-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)] benceno, fue activo contra C. parapsilosis y C. neoformans, y en dicha estructura se encontraba como parte de la misma el 2-metilindol, y estas levaduras pudieran tener en su ruta metabólica la asimilación de este núcleo indólico, ya que en C. albicans no se encuentra alguna inhibición. El compuesto **E4** (3-Bencimidazolil)-1-[bis(2-fenil-1H-indol-3-il)]benceno, como parte de su estructura contiene al 2-fenilindol, y este compuesto fue activo contra los tres tipos de levaduras, pero en el caso de ambas candidas tienen el mismo halo de inhibición, 3mm, no así en C. neoformans que fue de doble, esto indica que esta última es más sensible a dicho compuesto, pero también nos indica que este compuesto en particular de haber sido más efectivo (teniendo mayor halo de inhibición o igual al del ketoconazol, hubiera sido un compuesto de más amplio espectro, a diferencia del **E1** y **E3**. En el caso de **F2** (2-Bencimidazolil)-1-[bis(1-metil-indol-3-il)]benceno fue activo contra C. parapsilosis y C. neoformans, dicha estructura contiene como parte de ella al N-metilindol, y se observa un halo de inhibición un poco más grande para C. parapsilosis que para C. neoformans indicando que la primer levadura es más sensible a este compuesto que la segunda, como dato a notar, este compuesto es el único de la serie orto que resulto efectivo contra dos de los microorganismos probados. De los siguientes compuestos probados ya tienen en una unidad de bencimidazol dos unidades de diindolilmetano unidas a este en la posición uno por un bencil y en la posición dos por un fenil en la estructura general de la molécula; con lo cual, se puede ir deduciendo que el diindolilmetano, tiene actividad antifúngica, ya que para lo que se ha probado, hasta donde se pudo investigar en este trabajo, es su actividad anticancerígena, como se ha reportado en la literatura, pero no su actividad contra estos microorganismos. El compuesto **G3** 1-[4-(2,2'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[4-(2,2'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1H-bencimidazol, fue activo contra C. albicans, conteniendo al 2-metilindol como parte de la estructura, y siendo el único de la serie para que resulto efectivo contra al menos uno de los microorganismos probados, el compuesto **H2** 1-[3-(1,1'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[3-(1,1'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1H-bencimidazol, fue uno de los más activos contra C. parapsilosis teniendo un halo de inhibición de 10 mm (1 cm), pero aun así, fue menos activo que el ketoconazol, el compuesto **H3** 1-[3-(2,2'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[3-(2,2'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1H-bencimidazol también resulto muy activo contra C. neoformans, teniendo un halo de 10 mm (1 cm), pero aun así, nuevamente vemos que quedo a la mitad de la actividad del ketoconazol. Es de resaltar que de todos los compuestos probados, la serie meta fue la más activa contra las levaduras evaluadas, con las excepciones de **F2** y **G3**, como ya se analizaron previamente. Con lo anterior y con estos resultados, se puede ir abriendo una línea de investigación para la estructura de diindolilmetano hacia otras áreas y no solamente líneas citotóxicas, como hasta ahorita se ha hecho y reportado.

De los veinte compuestos evaluados para estos estudios antifúngicos, demostraron tener la mejor actividad **D1** contra C. neoformans, **H2** contra C. parapsilosis y **H3** contra C. neoformans, los demás tuvieron una actividad de ligeramente moderada a muy pobre, en algunos casos casi imperceptible.

En la comparación de los resultados se encontró que la actividad antifúngica fue más activa en la serie meta, aunque no por ello más efectiva, seguida de la serie para, y salvo el compuesto **F2**, la serie orto no tuvo actividad contra dichas levaduras.

Por otra parte, en la estructura del Indol correspondiente, mostraron tener más amplio rango de inhibición antifúngicas las estructuras que contenían al 2-metilindol (no queriendo decir que fue la más efectiva, sino que, aunque fue poca la inhibición, esta se observó), siguiendo después las estructuras que contenían N-metilindol e Indol respectivamente, y el 2-fenilindol fue la que menor cantidad en el espectro antifúngico mostro.

Se observa también que en el caso de los compuestos **E3** y **H3**, hay una actividad muy parecida ya que presentan un halo de inhibición de 8 mm y 10 mm respectivamente, teniendo ligeramente más actividad cuando el bencimidazol está sustituido en las posiciones 1 y 2, que cuando solo lo está en la posición 2. Dicha actividad del compuesto **H3** puede ser atribuida a la presencia del fenil y del bencílico sustituciones que podrían ser responsables en la penetración del compuesto dentro de las cepas antifúngicas debido a su carácter lipofílico.

10 CONCLUSIONES

Con el trabajo realizado podemos concluir que:

- Se logró la síntesis de compuestos derivados de los diindolilmetanos formando (bencimidazolil)-3,3'-diindolilmetanos y 1,2-bis(3,3'-diindolilmetilfenil)bencimidazoles usando la técnica de microondas como fuente de activación, en ausencia de disolventes.
- Con base a lo anterior, el método de síntesis empleado es una alternativa para la síntesis de (bencimidazolil)-3,3'-diindolilmetanos y 1,2-bis(3,3'-diindolilmetilfenil)bencimidazoles. Es una opción económica al minimizar el uso de disolventes (solo para resuspender o hacer las placas cromatográficas preparativas), y sin el uso de catalizadores, es eficiente y rápida, puesto que los tiempos de reacción fueron cortos en comparación con los citados en la literatura, donde el mínimo fue de 4 horas y el más largo de 7 días.
- Se logró la purificación de los compuestos derivados del (bencimidazolil)-3,3'-diindolilmetanos y 1,2-bis(3,3'-diindolilmetilfenil)bencimidazoles y su caracterización mediante técnicas espectroscópicas (IR, Masas, RMN de ^1H y ^{13}C) a pesar de algunas impurezas encontradas en los disolventes, que se lograron evitar cuando los compuestos se lavaron con hexano puro, mientras se secaban a vacío.
- Se pudo indicar mediante la microtécnica de difusión en pequeñas cajas Petri, la sensibilidad que presentaron las levaduras *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. neoformans* a los compuestos sintetizados.
- Las pruebas realizadas con las levaduras correspondientes fueron cualitativas, de manera que solo se vio que compuestos eran activos y cuáles no.
- Se puede abrir una línea alternativa de investigación para el núcleo de diindolilmetano, ya que solo se estudia su carácter anticancerígeno, y como se observó puede tener usos alternativos como los antifúngicos.

11 REFERENCIAS

- 1 Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J. G.; Gutiérrez-Ramírez, J. L.; Álvarez-Toledano, C. Infrared-assisted eco-friendly selective synthesis of diindolylmethanes. *Green Chem.* **2003**, *5*, 337-339.
- 2 http://ww.epa.gov/greenchemistry/pubs/epa_gchtm (consultado el 2 de agosto de **2012**).
- 3 Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Química Verde: Teoría y Práctica*. Eds.; Oxford University Press, Nueva York: **1998**, p.30.
- 4 Andrés-Cabrerizo, D. M.; Barrio, J.; Antón, J. L.; Barrio-Pérez, J. *Física y Química*. Eds. Editex, S.A. **2008**. p. 168.
- 5 Laguna, S. M. Síntesis diindolilalcanos empleando como fuente microondas y una arcilla mexicana como catalizador, Tesis de licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, México, **2005**.
- 6 McMurry, John. *Química Orgánica*. Eds. International Thomson. **2005**. p. 419.
- 7 <http://www.explicame.org/content/view/39/30/1/1/> (consultado el 18 de febrero del **2012**).
- 8 Rajender, S. V. Solvent-free accelerated organic syntheses using microwaves. *Pure Appl.Chem.* **2001**, *73*, 193–198.
- 9 Sorin, V.; Nagy, G.; Surducan, E.; Surducan, V. Microwaves Application in Organic Synthesis. Microwave-Assisted Preparation of Diphenylamines in 'Dry Media'. First International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-1), www.mdpi.org/ecsoc/, September **1997**. pp. 1-30.
- 10 Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, Bernard.; Westman, J. Microwave assisted organic synthesis—a review. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 9225-9283.
- 11 Caddick, S. Microwave Assisted Organic Reactions. *Tetrahedron.* **1995**, *51*, 10403-10432.
- 12 Bose, A. K.; Banik, B. K.; Lavlinskaia, N.; Jayaraman M.; Manhas, M. S. MORE chemistry in a microwave. *Chem. Tech.* **1997**, *27*, 18-24.
- 13 Senise, J. T.; Jermolovicus, L. A. Microwave chemistry – a fertile field for scientific research and industrial applications. *J.Microwaves and Optoelectronics.* **2004**, *3*, 97-112.
- 14 Gaba, M.; Dhingra, N. Microwave Chemistry: General Features and Applications. *Ind. J.Pharm.Edu.Res.* **2011**, *45*, 2175-183.
- 15 Brittany L. H. Recent Advances in MicrowaveAssisted Synthesis. *Aldrichimica ACTA.* **2004**, *37*, 66-76.
- 16 Rajender, S. Solvent-free organic syntheses using supported reagents and microwave irradiation. *Green Chem.* **1999**, *1*, 43-55.
- 17 Fini, A.; Breccia, A. Chemistry by microwaves. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *7*, 573–579.
- 18 Su S. L.; Howard A. C. A Review on Waste to Energy Processes Using. *Energies.* **2012**, *5*, 4209-4232.
- 19 Gedye, R. N.; Smit,h F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Roussel, J. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-282.
- 20 Guiguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *72*, 4945-4948.
- 21 Kappe, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284.
- 22 Rajender S. Solvent-free accelerated organic syntheses using microwaves. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 193–198.
- 23 Gilabert, E. Química textil. Tomo II. Materias colorantes. Eds. Universidad Politécnica de Valencia. **2003**. pp. 291-304.
- 24 Evans. Alkaloids. Pharmacopoeial and related drugs of biological origin. *Report.* 978-0-7020-2933-2. pp. 353-415. http://www.us.elsevierhealth.com/media/us/samplechapters/9780702029332/9780702029332_2.pdf (consultado 28 de Marzo 2013).

- 25 Cacchi, S.; Fabrizi, G. Synthesis and Functionalization of Indoles Through Palladium-catalyzed Reactions. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920.
- 26 Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.
- 27 Sundberg, R. J. In *Best Synthetic Methods, Indoles*; Academic Press: New York, **1996**; pp 7-11.
- 28 Sundberg, R. J. *Pyrroles and Their Benzoderivatives: Synthesis and Applications*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., **1984**; Vol. 4, pp 313-376.
- 29 Gordon, W. G. Novel chemistry of indole in the synthesis of heterocycles. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1417-1432.
- 30 Joule, J. A. Indole and its Derivatives. In *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*; Thomas, E. J., Ed.; George Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **2000**; Category 2, Vol. 10, Chapter 10.13.; Sundberg, R. J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Bird, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**; Vol. 2, p 119.
- 31 Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Verber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. H.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. J. *Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.
- 32 Bergsagel, P. L.; María-Victoria M.; Gutierrez, N. C.; Rajkumar, S. V.; San-Miguel, J. F. Indomethacin prevents post-ERCP pancreatitis in selected high-risk patients. *Internal and Emergency Medicine.* **2012**, *10*, 557-558.
- 33 Eyüp, A.; Mustafa, T. Arch. Pharm. (Weinheim). Acid Catalyzed Aldehyde-Indole Reactions, Synthesis of Diindolylantipyrylmethane Dyes. **1988**, *321*, p. 921-924.
- 34 Morteza, S. Bis- and Trisindolylmethanes (BIMs and TIMs). *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2250-2293.
- 35 Morteza, S. Indoles in Multicomponent Processes (MCPs). *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3508-3549.
- 36 Kamal, A.; Qureshi, A. A. Syntheses of some substituted di-indolyl-methanes in aqueous medium at room temperature. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, p. 513-520.
- 37 Bergman, J.; Högberg, S.; Lindström, J. O.; Macrocyclic condensation products of indole and simple aldehydes. *Tetrahedron.* **1970**, *26*, 3347-3352.
- 38 Jackson, A. H.; Prasitpan, N.; Patrick V. R.; Tinker, A. C. Electrophilic substitution in indoles. Part 15. The reaction between methylenedi-indoles and p-nitrobenzenediazonium fluoroborate. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1987**, 2543-2551.
- 39 Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J. G.; Gutiérrez-Ramírez, J. L.; Alvarez-Toledano, C. Infrared-assisted eco-friendly selective syntheses of diindolylmethanes. *Green Chemistry.* **2003**, *5*, 337-339.
- 40 Sivaprasad, G.; Perumal, P.T.; Prabavathy, V.R.; Mathivanan, N. Synthesis and anti-microbial activity of pyrazolylbisindoles promising anti-fungal compounds. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6302-6305.
- 41 Bell, R.; Carmeli, S.; Sar, N. ; Vibrindole A, a metabolite of the marine bacterium, vibrio parahaemolyticus, isolated from the toxic mucus of the boxfish ostracion cubicus. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1587-1590.
- 42 Sujatha, K.; Perumal, P. T.; Muralidharan, D.; Rajendra, M. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of bis(indolyl)methanes. *Indian J. Chem.* **2009**, *48B*, 267-272; Pal, C.; Dey, S.; Mahato, S.K.; Vinayagam, J.; Pradhan, P.K.; Giri, V.S.; Jaisankar, P.; Hossain, T.; Baruri, S.; Ray, D.; Biswas, S.M.; Eco-friendly synthesis and study of new plant growth promoters: 3,3'-diindolylmethane and its derivatives. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4924-4928.
- 43 McDougal, A.; Gupta, M.S.; Morrow, D.; Ramamoorthy, K.; Lee, J.E.; Safe, S.H. Methyl-substituted diindolylmethanes as inhibitors of estrogen-induced growth of T47D cells and mammary tumors in rats. *Breast Cancer Res. and Treat.* **2001**, *66*, 147-157.

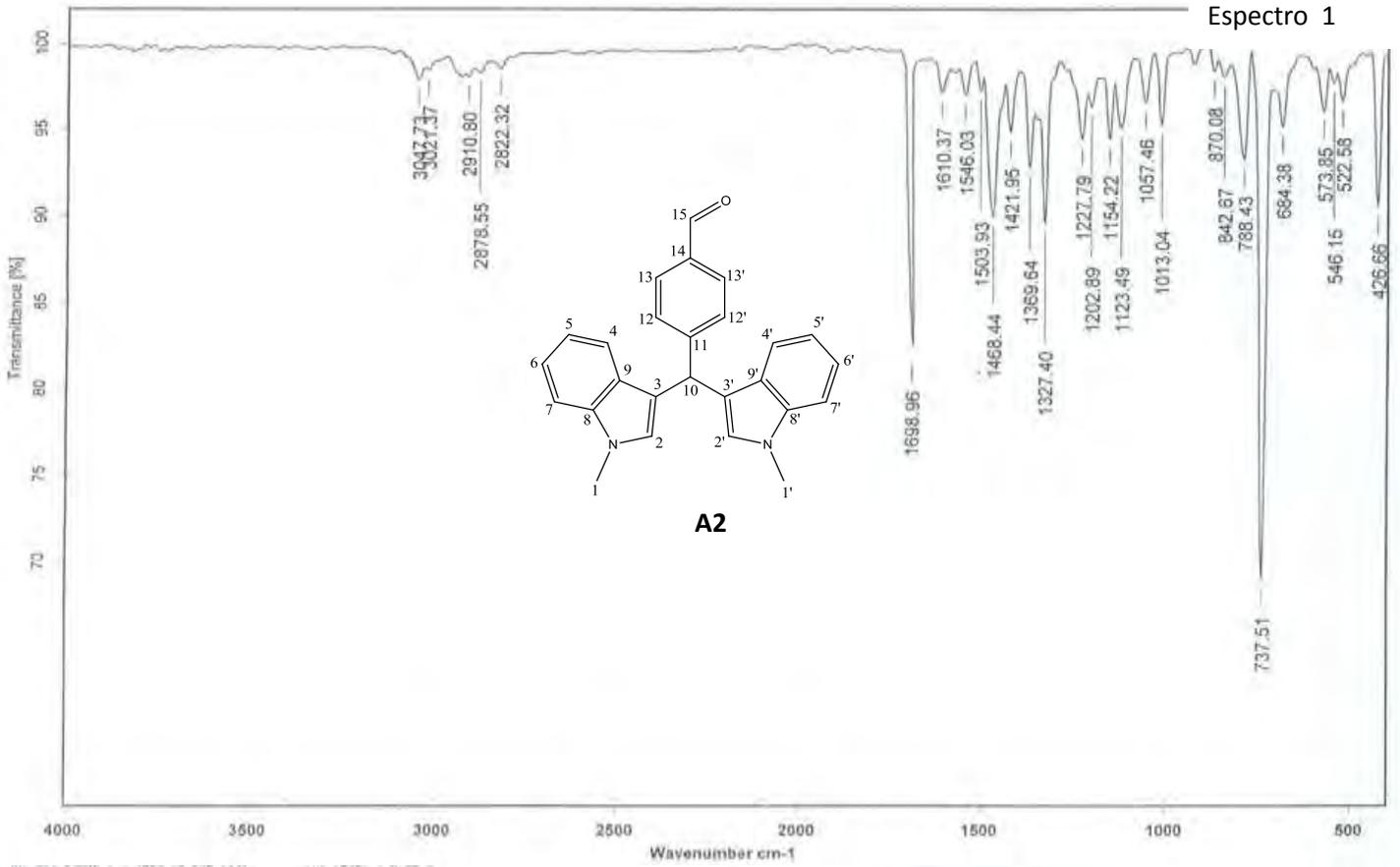
- 44 Xue L.; Pestka J. J.; Li M.; Firestone, G. L.; Bjeldanes, L. F. 3,3'-Diindolylmethane stimulates murine immune function in vitro and in vivo. *J. Nut. Biochem.* **2008**, *19*, 336–344.
- 45 Ciska, E.; Honke, J. Effect of the Pasteurization Process on the Contents of Ascorbigen, Indole-3-carbinol, Indole-3-acetonitrile, and 3,3'-Diindolylmethane in Fermented Cabbage. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 3645–3649.
- 46 Chen, I.; McDougal, A., Wang, F., Safe, S. Aryl hydrocarbon receptor-mediated antiestrogenic and antitumorigenic activity of diindolylmethane. *Carcinogenesis*. **1998**, *19*, 1631-1639.
- 47 Wattenberg, L. W.; Loub, W. D. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res.* **1978**, *38*, 1410-1413.
- 48 Auburn K. J. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Antivir Ther.* **2002**, *7*, 1–9.
- 49 Wiatrak, B. J. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr. Opin.Otolaryngol Head Neck Surg.* **2003**, *11*, 433–441.
- 50 Riby, J. E.; Chang, G. H.; Firestone, G. L.; Bjeldanes, L. F. Ligand-independent activation of estrogen receptor function by 3,3'-diindolylmethane in human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol.* **2000**, *60*, 167–177.
- 51 Exon, J. H.; South, E. H. Dietary indole-3-carbinol alters immune functions in rats. *J. Toxicol Environ Health A.* **2000**, *59*, 271–279.
- 52 Exon J. H.; South, E. H.; Magnuson, B. A.; Hendrix, K.. Effects of indole-3-carbinol on immune responses, aberrant crypt foci, and colonic crypt cell proliferation in rats. *J. Toxicol. Environ. Health A.* **2001**, *62*, 561–573.
- 53 Preston. P. N. Synthesis, reactions, and spectroscopic properties of bencimidazoles. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 279–314.
- 54 Hoebrecker, F.; Synthesis 5-methylbencimidazole. *Ber.* **1872**, *5*, 920.; Ladenburg, A.; Theorie der aromatischen Verbindungen. *Ber.*; **1875**, *8*, 1120.
- 55 Grimmett, M. R. *In Comprehensive Organic Chemistry*; Ed. Pergammon Press: New York, **1979**, *4*, p. 357; Rice-Evans, C. A.; Diplock, A. T.; Symons, M. C. R. *Techniques in FreeRadical Research, Elsevier, Amsterdam, 1991*, p. 291.
- 56 Zimmer, C.; Wähnert, U. Nonintercalating DNA-binding ligands: specificity of the interaction and their use as tools in biophysical, biochemical and biological investigations of the genetic material. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1986**, *47*, 31-112.
- 57 Kubo, K.; In,ada, Y.; Kohara, Y. Sugiura, Y.; Ojima, M.; Itoh, K.; Furukawa, Y.; Nishikawa, K.; Naka, T. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of bencimidazolecarboxylic acids. *J. Med.. Chem..* **1993**, *36*, 2182-95.
- 58 Wright, J. B. *Chem rev.* **1951**, *48*, 397.
- 59 Rodríguez, M. L.L.; Benhamu, B.; Morcillo, M. J.; Tejada, D. I.; Orensaz, L.; Alfaro, M. J.; Martín, M. I. Bencimidazole Derivatives. Synthesis and Structure–Activity Relationships of New Azabicyclic Bencimidazole-4-carboxylic Acid Derivatives with Affinity for Serotonergic 5-HT₃ Receptors. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5020-5028.; Roth, T.; Marningstar, M.L.; Boyer, S.H.; Hughes, R. W.; Michejda, C. J. Synthesis and Biological Activity of Novel Nonnucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. 2-Aryl-Substituted Bencimidazoles. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4199-4207.; Satz, A. L.; Bruice, T. C. Synthesis and evaluation of benzoxazinones as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Analogs of Efavirenz (SUSTIVATM). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3261-3264.; Hisano, T.; Ichikawa, M.; Tsumoto, K.; Tasaki, M .Synthesis of benzoxazoles, benzothiazoles and bencimidazoles and evaluation of their antifungal, insecticidal and herbicidal activities. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2996-3004; Middleton R. W., Wibberley D. G. Synthesis of Imnidazo[4,5-b]- and [4,5-c]pyridines. *J Heterocycl Chem.* **1980**, *17*, 1757-1760.
- 60 Oren I.; Temiz O.; Yalcin I.; Sener E.; Altanlar N. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2,5- and/or 6-substituted benzoxazole and bencimidazole derivatives. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999**, *7*, 153-160.; Kumar, S.; Kansal, V.; Bhaduri, A. A one pot microwave promoted synthesis of 2-aryl-1*H*-bencimidazole using sodium hydrogen sulfite. *Indian J. Chem.* **1991**, *20B*, p. 254.

- 61 Pranjali G.; Dilip K. An efficient and one-pot synthesis of imidazolines and benzimidazoles via anaerobic oxidation of carbon–nitrogen bonds in water. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 79–82.
- 62 White, A. W.; Almassy, R.; Calvert, A. H.; Curtin, N. J.; Griffin, R. J.; Hostomsky, Z.; Maegley, K.; Newell, D. R.; Srinivasan, S.; Golding, B. T. Identification of Novel Purine and Pyrimidine Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors with Distinct Molecular Interactions and Tumor Cell Growth Inhibition Profiles. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2797-2804; Denny, W. A.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C. Potential antitumor agents. Structure-activity relationships for 2-phenylbenzimidazole-4-carboxamides, a new class of minimal DNA-intercalating agents which may not act via topoisomerase II. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 814-819; Dang, Q.; Brown, B. S.; Erion, M. D. Efficient synthesis of purine analogues: an FeCl₃–SiO₂-promoted cyclization reaction of 4,5-diaminopyrimidines with aldehydes leading to 6,8,9-trisubstituted purines. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6559–6562; Neef, G.; Eder, U.; Sauer, G. One-step conversions of esters to 2-imidazolines, benzimidazoles and benzothiazoles by aluminum organic reagents. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2824–2826.; Rigby, W. Sodium Bismuthate as an Oxidizing Agent for Organic Compounds. *Nature*, **1949**, *164*, p. 185.; Stephens, F. F.; Bower, J. D. The preparation of benzimidazoles and benzoxazoles from Schiff's bases. Part I. *J. Chem. Soc.* **1949**, *79*, 2971-2972.
- 63 Wolfgang, D.; Staubitz, A.; Knochel, P. Mild synthesis of polyfunctional benzimidazoles and indoles by the reduction of functionalized nitroarenes with phenylmagnesium chloride. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5323-5331.
- 64 Gettsen, G. S.; Elander, N.; Stone-Elander, S. A. UV monitoring of microwave-heated reactions—a feasibility study. *Chemistry European Journal.* **2002**, *8*, 2255-2260.
- 65 Narimène, B.; Armand, G.; Maldonado, J.; Vanelle, P. Efficient microwave-assisted synthesis of new sulfonylbenzimidazole-4,7-diones: heterocyclic quinones with potential antitumor activity. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 9131-9137.
- 66 Fredriksson, A.; Stone-Elander, S. Rapid microwave-assisted cleavage of methyl phenyl ethers: new method for synthesizing desmethyl precursors and for removing protecting groups. *J. Label Compd Radiopharm.* **2002**, *45*, 529–538.
- 67 Penieres G.; Bonifas, A. I.; López C. J. G.; García E. G. J.; Alvarez-Toledano, C. Synthesis of Benzimidazoles in Dry Medium. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2191-2195.
- 68 Heinz L. Kelkheim, T.; Urbanietz, J.; Duwel, D.; Kirsch, R. US PATENT 3954 791. Dec. 26, **1072**
- 69 Dickson, Brian, Patente Europea EP0093497. GB Mar. 21, **1983**.
- 70 Tod, P.; Holler, A.; Evdokimov, G.; Narasimhan, L.; Structural biology approaches to antibacterial drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery.* **2007**, *2*, 1085-1101; Kiselyov, A.; Balakin, K. V.; Tkachenko, S. E. Signalling as a target for inhibiting angiogenesis. *Expert opinion on investigational drugs*, **2007**, *16*, 83-107.
- 71 Chu, D. T.; Plattner, J. J.; Katz, L. New Directions in Antibacterial Research. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3853-3874.
- 72 Duarte, M. C.; Figueira, G. M.; Sartoratto, A.; Rehder, V. L.; Delarmelina, C. Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *97*, 305-311.
- 73 Lumberras, C.; Lizasoain, M.; Aguado, J. M. Antifúngicos de uso sistémico. *Infec Microbiol Clin*, **2003**, *21*, 366-380.
- 74 Mosby, R. *El manual Merck de diagnóstico y terapéutica. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Fármacos Infecciosos.* Eds. Madrid. **1994**. pp. 26-52.
- 75 Teixeira, M. C.; Duarte, M. C.; Glyn, M. G. M.; Figueira, A. S.; Vera L.; Garcia V. L.; Rehder, C. D. Anti-Candida activity of Brazilian Medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *97*, 305-311.
- 76 Carrillo-Muñoz, A. J.; Brió, S.; Quindós, G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. *Rev. Iberoam Micol.* **2001**, *18*, 2-5.
- 77 Carrillo-Muñoz, A. J.; Tur-Tur, C.; Cárdenes, D.; Rojas, F.; Giusiano, G. Influence of ecological groups on the in vitro antifungal, susceptibility of dermatophytic fungi. *Rev. Esp. Quimioterap.* **2006**, *19*, 130-139.

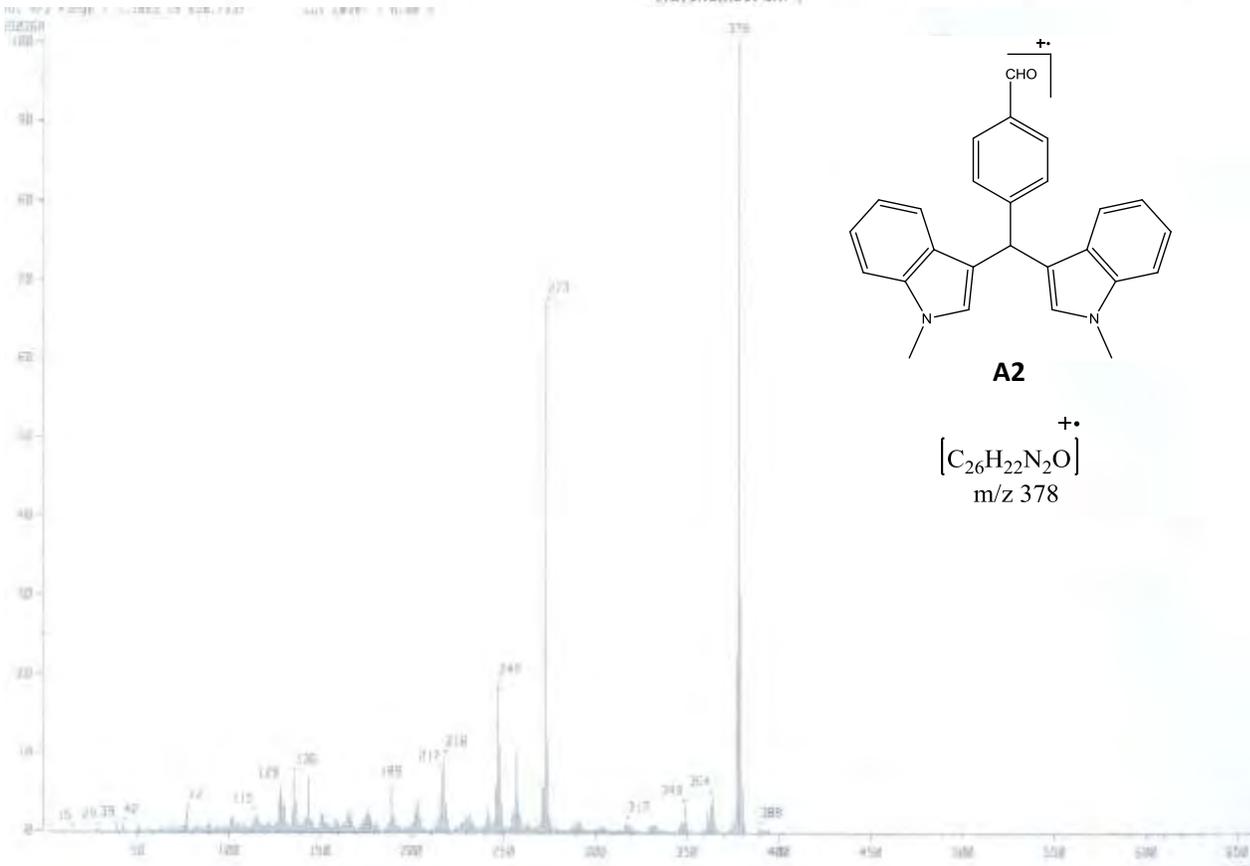
- 78 Ronald S. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clinical Rev. Allergy & Immun.* **2003.** 24. 201-219.
- 79 Mandell, G. L. *Tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina y agentes bacterianos varios.* Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* Eds. Médica Panamericana. México, D.F. **1993.** pp. 1083-109.
- 80 Enjalbert, F.; Rapior, S.; Nouguier-Soulé, J.; Guillon, S.; Amouroux, N.; Cabot, C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J. Toxicol Clin Toxicol.* **2002.** 40. 715-757.
- 81 Fortún. A. Antifúngicos: azoles, imidazoles, triazoles. *Medicine.* **1998.** 7. 4231s.
- 82 Ling, X.; J. J.; Pestka, M. L.; Gary L. F.; Leonard F. B. 3,3'-Diindolylmethane stimulates murine immune function in vitro and in vivo. *The J.Nutr. Biochem.* **2008.** 19. 336-344.
- 83 Reddi K. M. N.; Shaik I. K.; Chenna R. K.; Ola L. $\text{KHSO}_4\text{-SiO}_2$ catalyzed facile synthesis of bis(indolyl)methanes. *Org. Commun.* **2012.** 5. 150-159.
- 84 Alinezhad H. E.; Hagh H. A.; Salehian, F. A green method for the synthesis of bis-indolylmethanes and 3,30-indolyloxindole derivatives using cellulose sulfuric acid under solvent-free conditions. *Chin.Chem. Lett.* **2010.** 21. 183-186.
- 85 Kamaljit S.; Shivali, S.; Amit, S. Unique versatility of Amberlyst. An acid and solvent-free paradigm towards synthesis of bis(heterocycl) methane derivatives. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2011.** 347. 34-37.

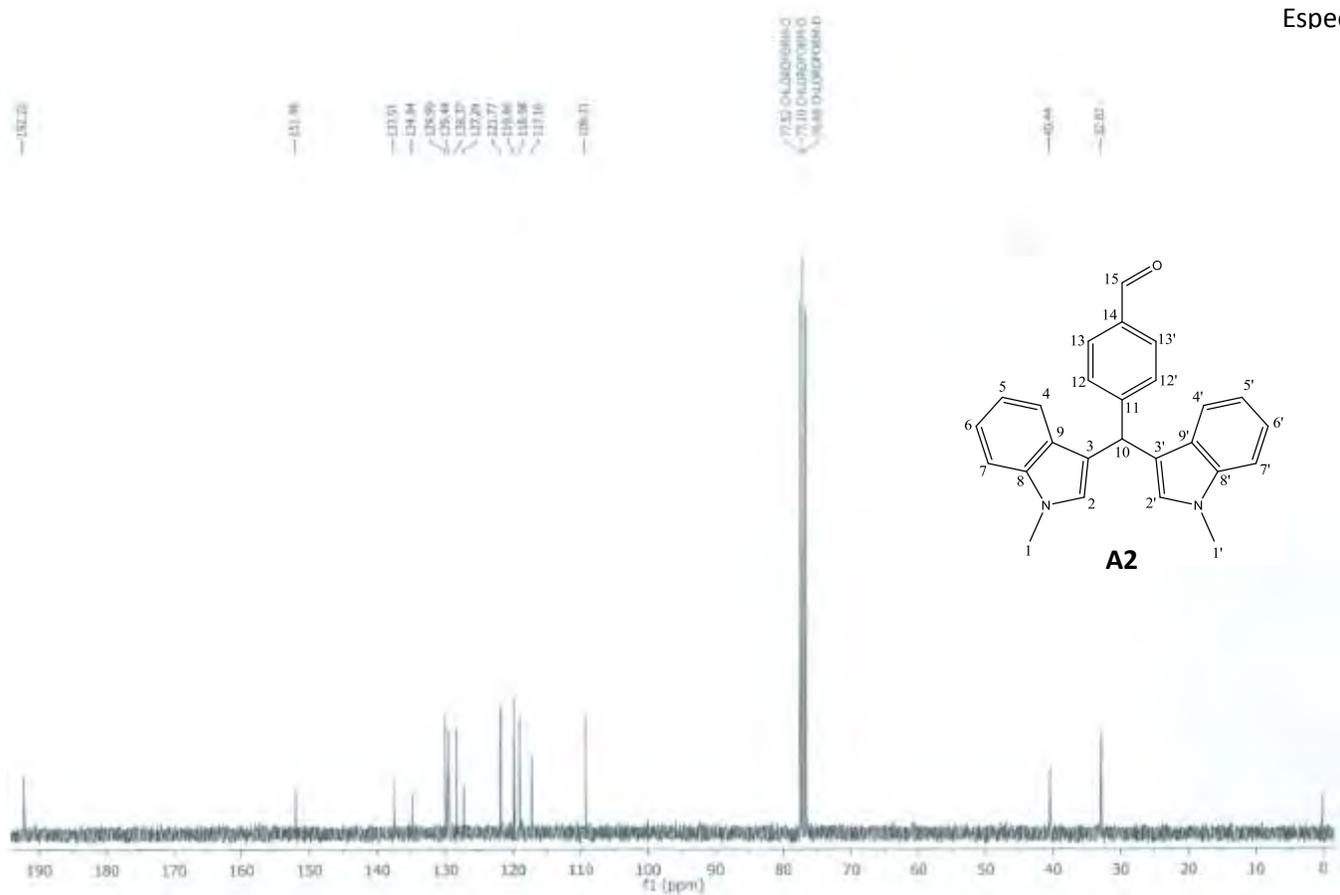
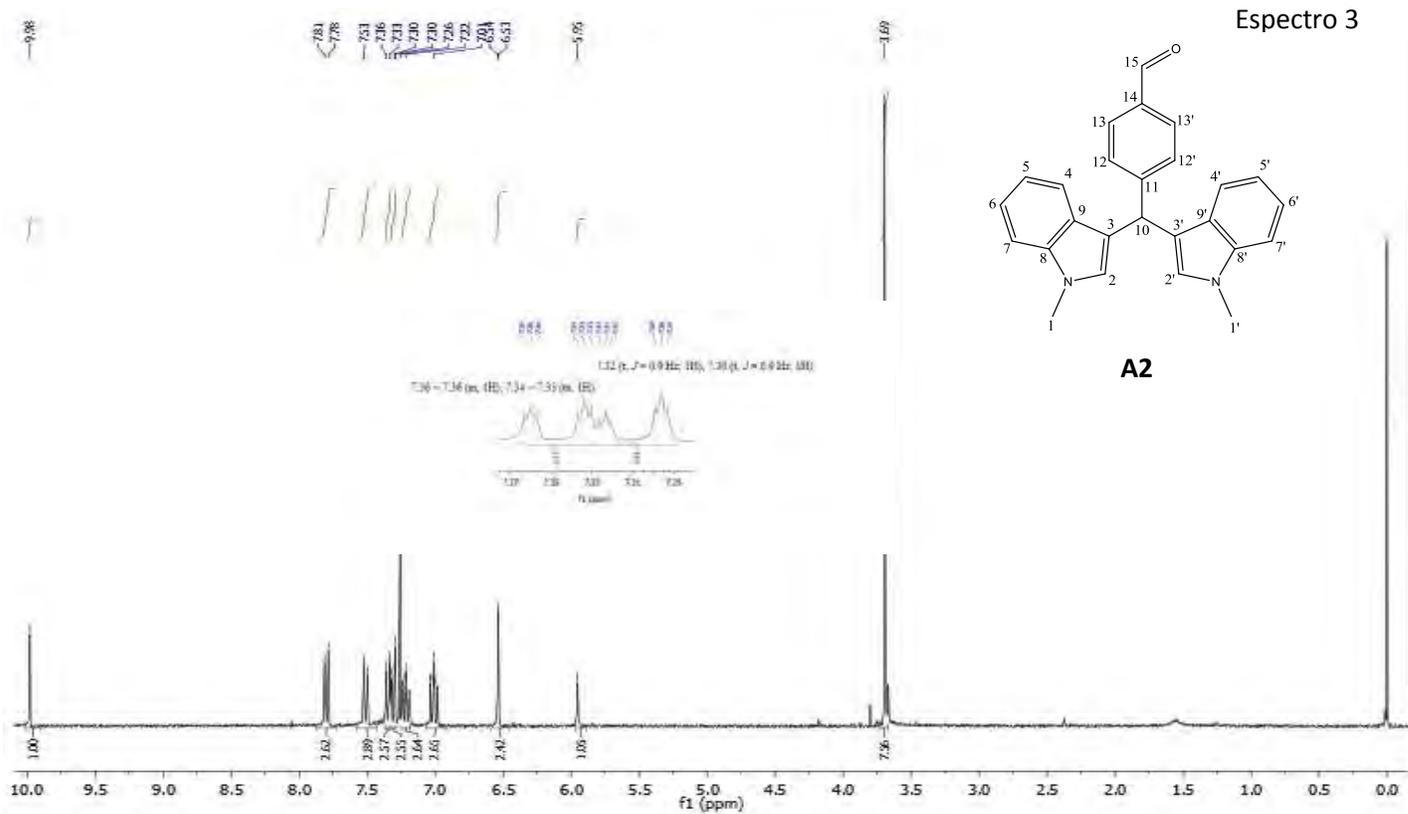
ANEXOS

Espectro 1

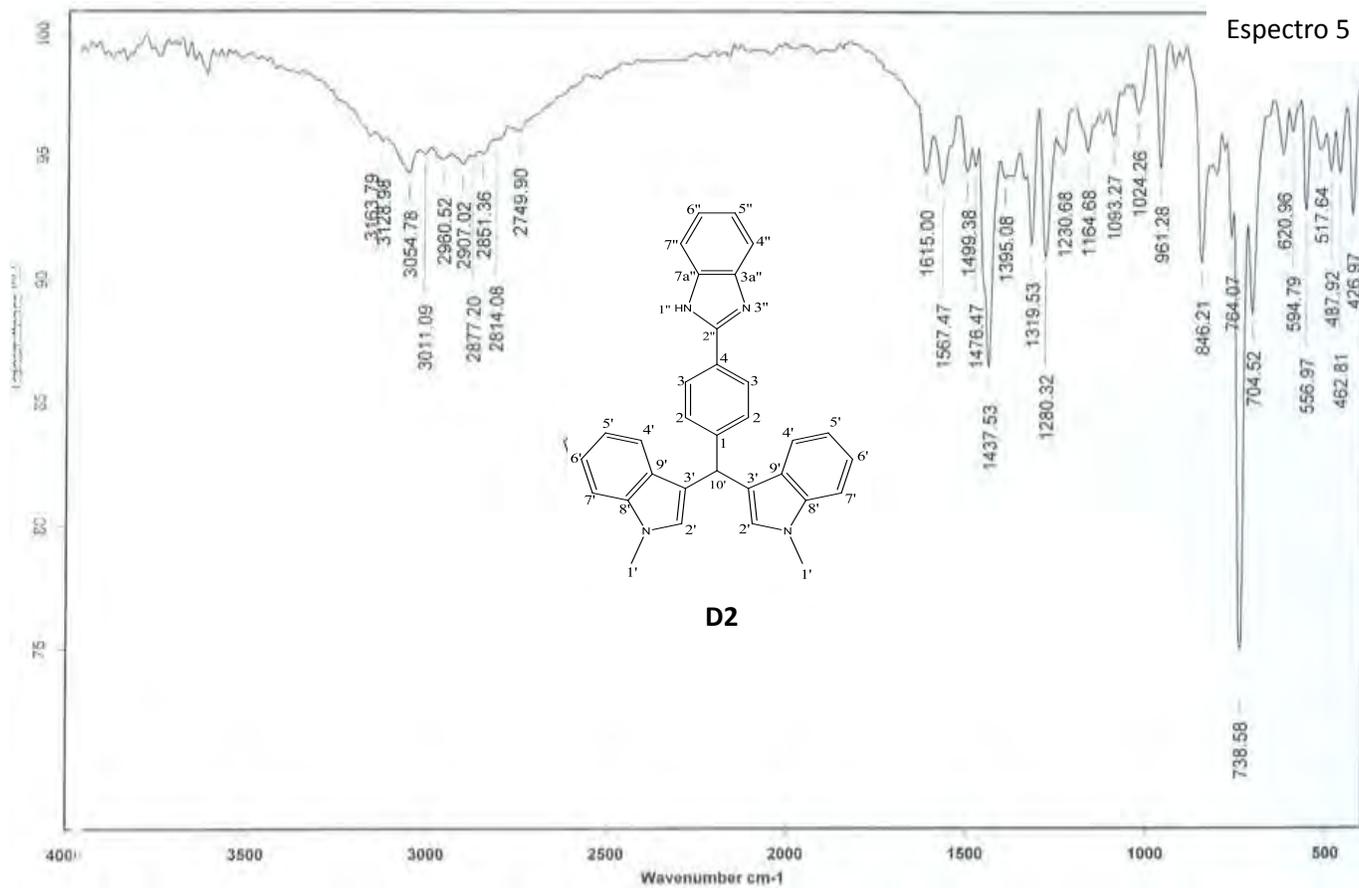


Espectro 2

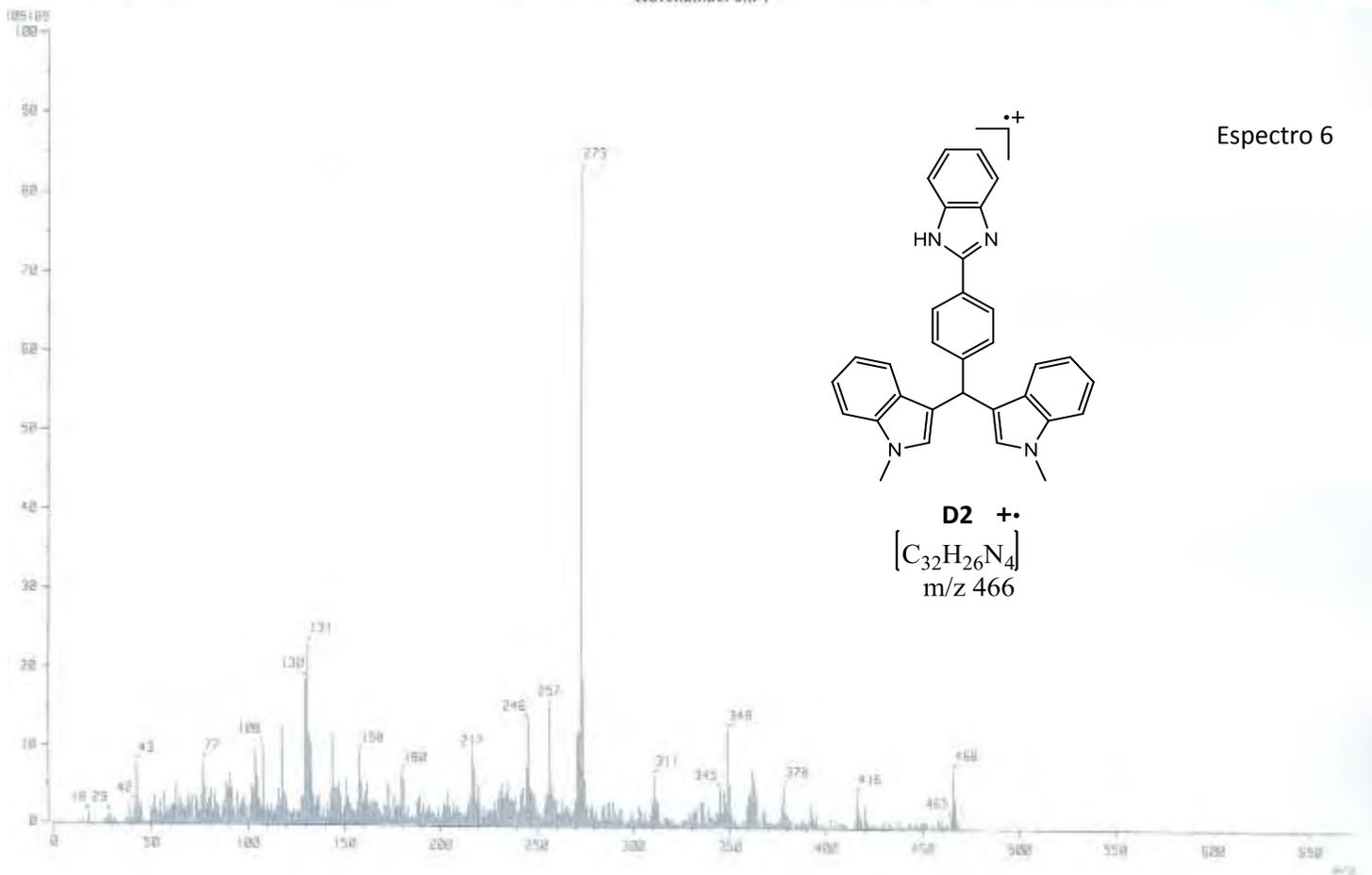




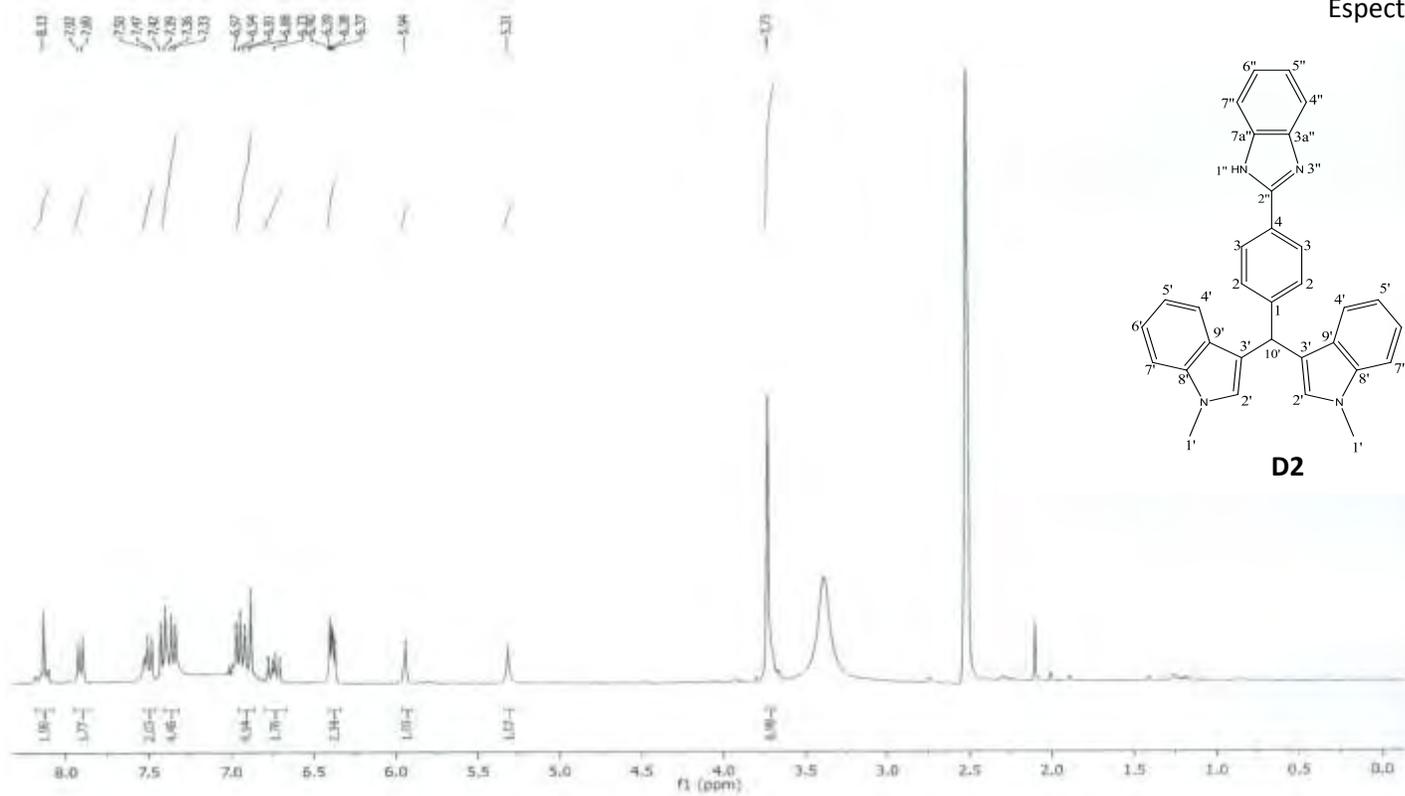
Espectro 5



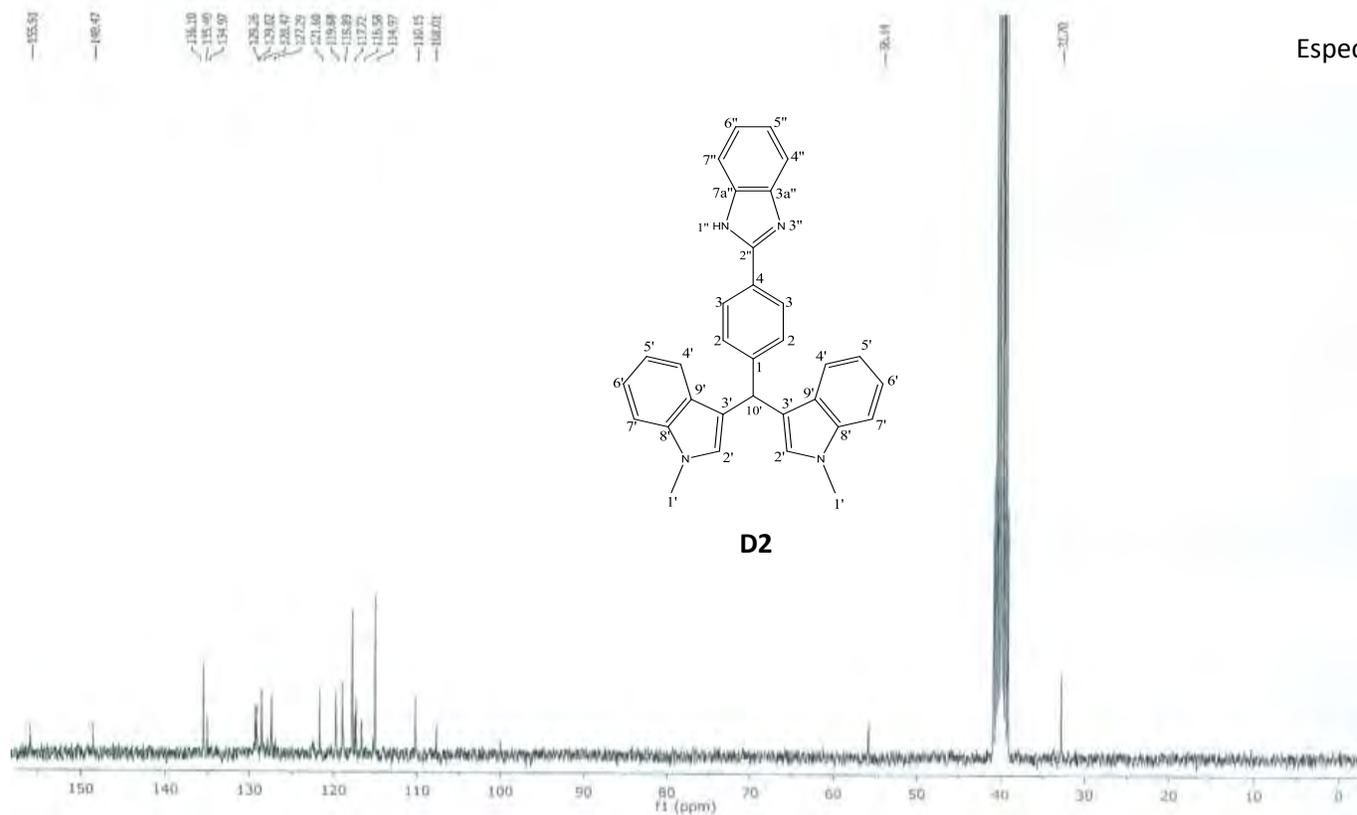
Espectro 6



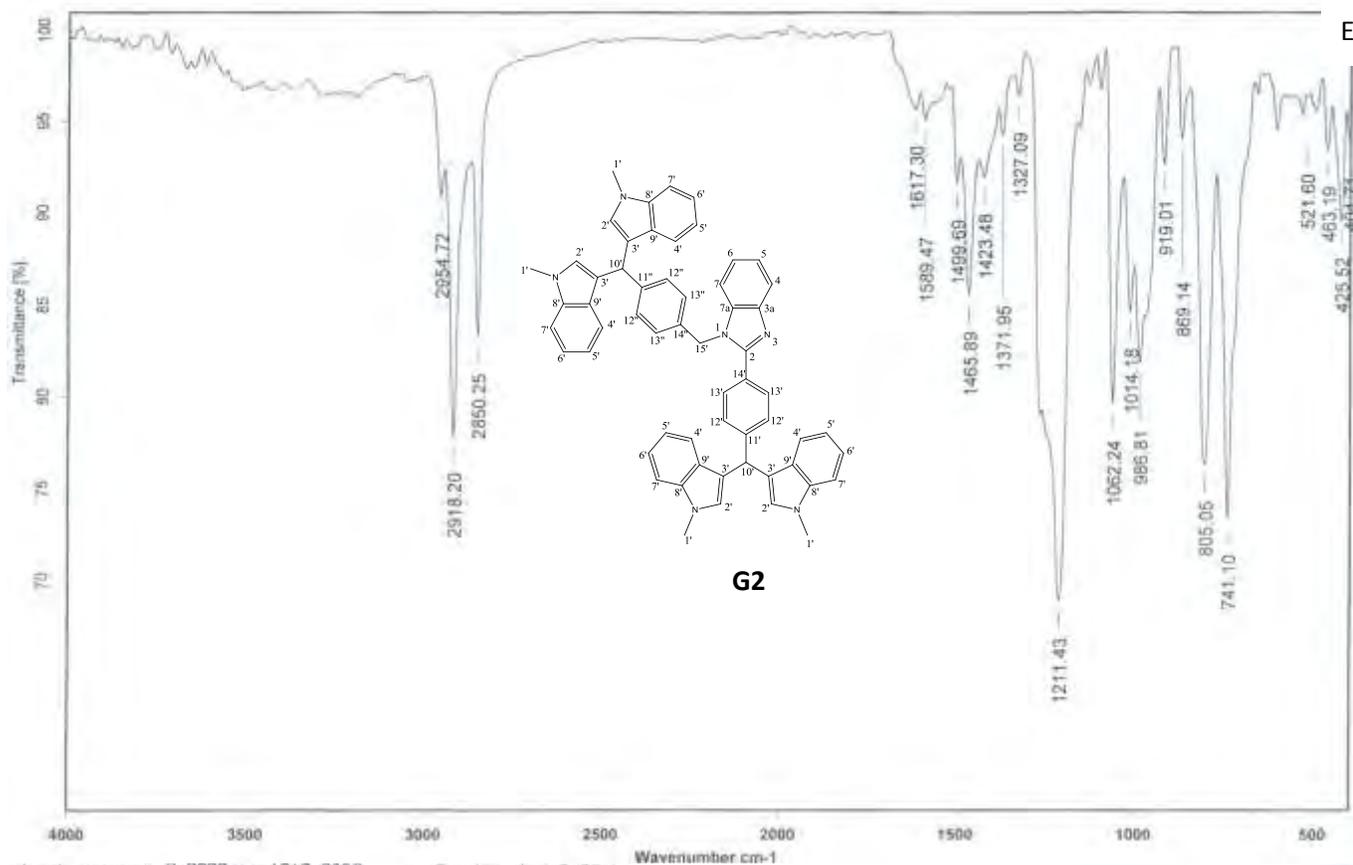
Espectro 7



Espectro 8



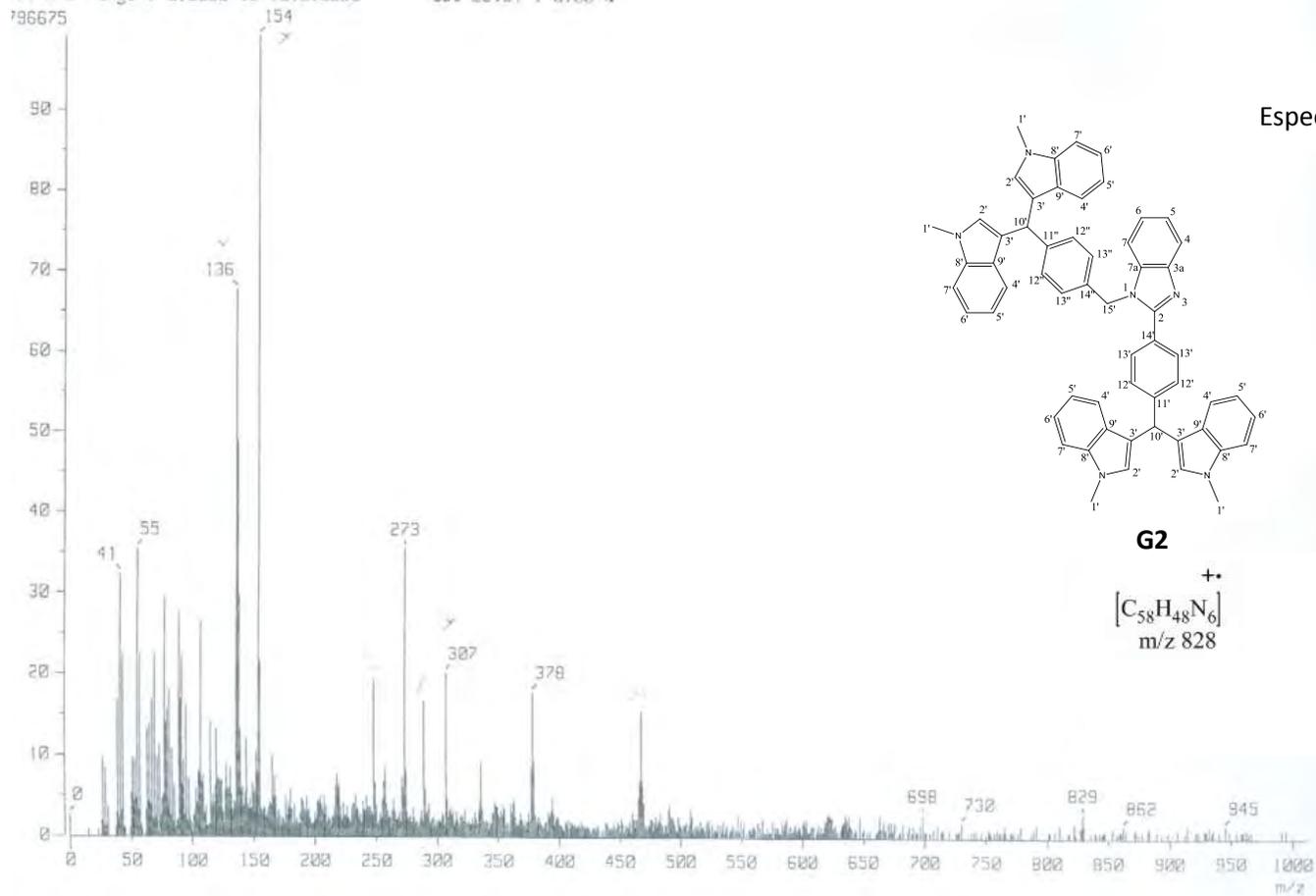
Espectro 9



cut m/z range : 0.0000 to 1010.0090

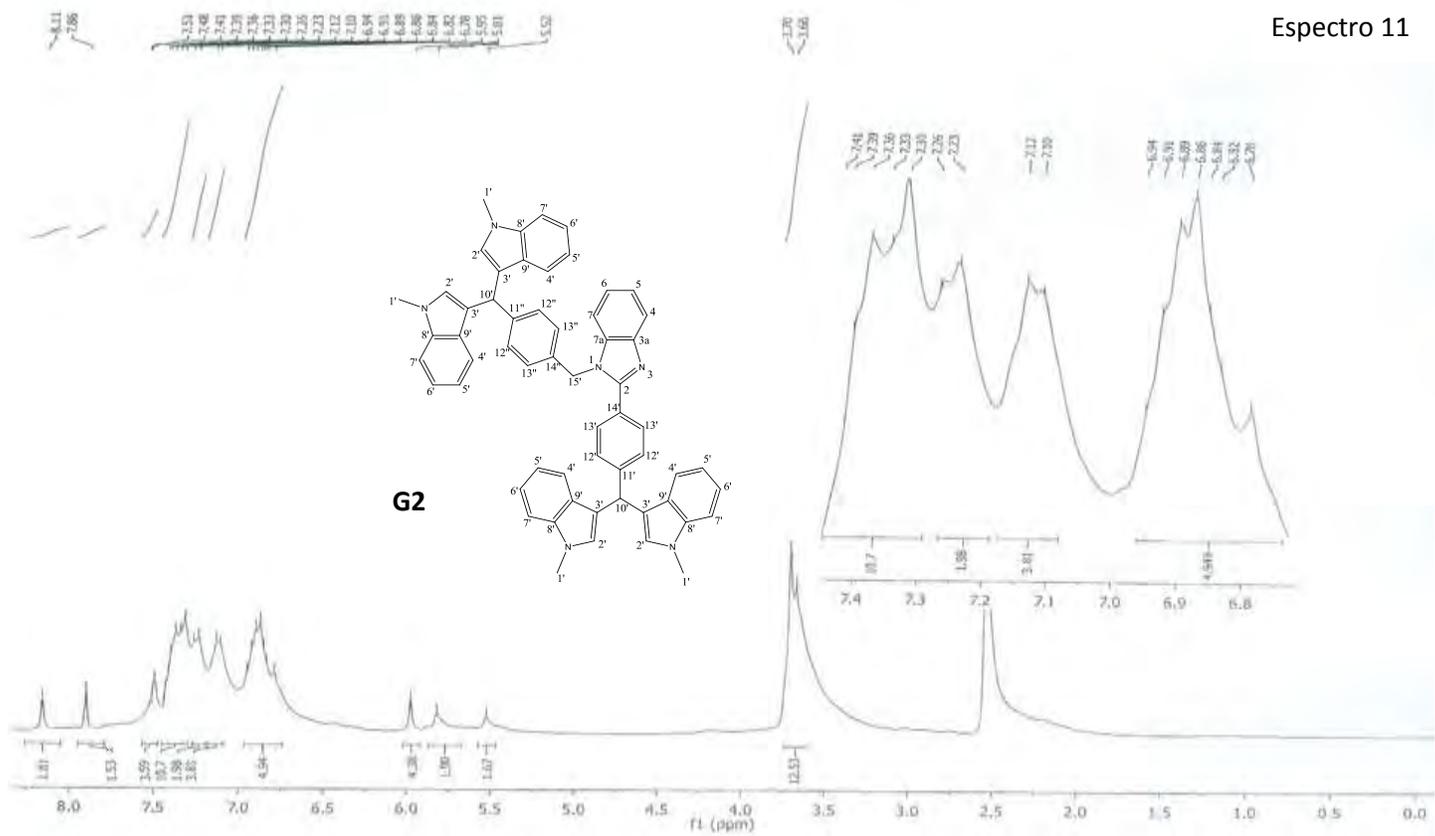
Cut Level : 0.00 %

Wavenumber cm-1



Espectro 10

Espectro 11



Espectro 12

