



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“Dimerización de indoles mediante el empleo
de arcilla bentonítica como catalizador y
medio de reacción”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

PRESENTA:

MARÍA ISABEL DAMIÁN REYES

ASESOR: DR. JOSÉ GUILLERMO PENIERES CARRILLO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

Dimerización de indoles mediante el empleo de arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción.

Que presenta la pasante: **María Isabel Damián Reyes**

Con número de cuenta: **306021079** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura de Química**

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Abril de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Juan Manuel Aceves Hernández	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	Dr. Benjamin Velasco Bejarano	
1er. SUPLENTE	M.C. Georgina Enriqueta Espinosa Pérez	
2do. SUPLENTE	Dr. Hulme Ríos Guerra	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/mmgm*

Dimerización de indoles mediante el empleo de arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción.

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Investigación L-121 en la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección y asesoramiento del Dr. José Guillermo Penieres Carrillo y la Dra. Noelia Marcela Ceballos

Dimerización de indoles mediante el empleo de arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la dicha de concluir con este proyecto, por su amor y por todas sus bendiciones.

A mi madre Alicia Reyes por su apoyo y lucha constante, pero sobre todo por su entrega total a nuestra familia y su incondicional amor.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por la educación que me ha sido brindada desde mi ingreso al CCH Azcapotzalco hasta el término de mi carrera en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

A mi asesor el Dr. Guillermo Penieres por brindarme la oportunidad de pertenecer a su equipo de investigación, por confiar en mí, por su apoyo y por su cariño.

A la Dra. Noelia Ceballos por su enseñanza, ayuda, y colaboración en la realización de este trabajo, así como por su apoyo total en distintos aspectos de mi vida.

A mis compañeros Octavio Gutiérrez, Adrián Valle y Francisco Barrera por su ayuda y contribución en esta investigación.

A mis amigos Liliana Rubio, Daniel Torres por su apoyo absoluto y amistad de tantos años. Por todo lo que hemos vivido juntos y por todo su cariño.

Al actual Lic. Erick Fragoso por acompañarme durante mi trayectoria académica en la facultad, por motivarme y apoyarme siempre para continuar y terminar con este proyecto.

A mi querido Andrés Corona por su enorme cariño y apoyo, por ser uno de mis mayores soportes en esta etapa de mi vida.

A la reciente Lic. Elia Méndez, y a mis compañeros: Vania, Alejandra, Eduardo, Alejandro, Xóchitl, Iván, Edmar, Israel, Karen y Ricardo por su amistad durante mi estancia en el L-121.

A Luis Palacios y a la familia Portillo por su gran afecto.

A mis compañeros de la carrera Química Generación 36, y a mis compañeras del equipo de tocho a quienes les tengo un enorme aprecio.

Al M. Israel Sandoval y al Dr. Bruno Mendoza por creer en mí y darme la oportunidad de trabajar con ustedes en IMAC

A MGM Plus por recibirme en esta nueva etapa de mi vida, en especial al Lic. Eduardo Cortés y a la Ing. Mayra Ramírez por su apoyo..

A los sistemas de Becas PRONABES, Permanencia Escolar y Titulación por los apoyos económicos brindados al inicio, durante y al término de la carrera.

DEDICATORIAS

A Dios en agradecimiento por todo su amor y bendiciones.

A mí amada madre Alicia

A mis apreciados hermanos Guadalupe, Rubén y Verónica

A mí querido Andrés.

A mis amados amigos Liliana y Daniel

Y a mis estimados asesores: el Dr. Penieres y la Dra. Noelia.

Para ustedes con mucho cariño.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	III
DEDICATORIAS	V
ÍNDICE	VII
CAPÍTULO 1. GENERALIDADES	1
1.1. EL 1 <i>H</i> -INDOL Y DERIVADOS	3
1.1.1. <i>Importancia de los compuestos con núcleo indólico</i>	4
1.1.2. <i>El 3,3'-bisindol</i>	4
1.2. LA QUÍMICA VERDE	6
1.2.1. <i>Los 12 Principios de la Química Verde</i>	7
1.3. LAS ARCILLAS BENTONÍTICAS	7
1.4. LA RADIACIÓN DE MICROONDAS	10
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES	13
2.1. SÍNTESIS ORGÁNICA CON ENFOQUE EN LA QUÍMICA VERDE	15
2.2. ARCILLAS BENTONÍTICAS COMO CATALIZADORES EN SÍNTESIS ORGÁNICA	17
2.3. MICROONDAS COMO FUENTE DE ENERGÍA ALTERNATIVA	22
2.4. SÍNTESIS DE 3,3'-BISINDOLES	25
CAPÍTULO 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	29
3.1. HIPÓTESIS.....	31
3.2. OBJETIVOS.....	32
3.2.1. <i>Objetivo general:</i>	32
3.2.2. <i>Objetivos particulares:</i>	32
CAPÍTULO 4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	33
4.1. MATERIAL Y EQUIPO	35
4.2. ACELERACIÓN DE LA REACCIÓN DEL 2-METILINDOL CON DIFERENTES CANTIDADES DE ARCILLA BENTONÍTICA	36
4.3. REACCIONES CON LOS DISTINTOS INDOLES.	36
4.4. REACCIONES CON AGITACIÓN A TEMPERATURA AMBIENTE	38
4.5. REACCIONES A TEMPERATURA AMBIENTE SIN AGITACIÓN.	38
4.6. EXTRACCIÓN DEL MEDIO DE REACCIÓN	38

4.7. PURIFICACIÓN	39
4.8. CARACTERIZACIÓN	39
4.9. ESTUDIO DEL MECANISMO DE REACCIÓN	39
CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
5.1. ACELERACIÓN DE LA REACCIÓN DEL 2-METILINDOL CON DIFERENTES CANTIDADES DE ARCILLA BENTONÍTICA.....	43
5.2. REACCIONES CON LOS DISTINTOS INDOLES	43
5.2.1. <i>Reacción con 1H-indol</i>	44
5.2.2. <i>Reacción con 1-metilindol</i>	51
5.2.3. <i>Reacción con 2-metilindol</i>	51
5.2.4. <i>Reacción con 2-fenilindol</i>	52
5.3. <i>Estudio del mecanismo de reacción</i>	59
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	63
6.1. CONCLUSIONES	65
6.2. PERSPECTIVAS	65
REFERENCIAS	66

CAPÍTULO 1.
GENERALIDADES

1.1. El 1H-INDOL Y DERIVADOS

La fusión de un benceno **1** (Figura 1) en la cara “b” de un pirrol **2**, conforma al 1H-indol, también conocido como benzopirrol, o bien solo indol **3**. El indol es un sistema heterocíclico importante, debido a que su estructura se encuentra contenida en una gran variedad de moléculas con actividad biológica y/o farmacológica tanto de origen natural como sintético. Por este motivo, las investigaciones en torno a los indoles (1H-indol y derivados) son de alta relevancia. [1] [2]

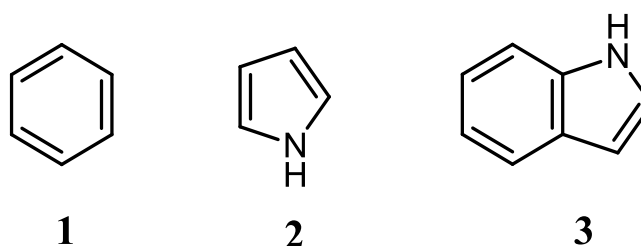


Figura 1. Benceno 1, pirrol 2 e indol 3.

El indol es un compuesto aromático que contiene diez electrones π , es una base débil, ya que el par de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno se encuentra comprometido con el sistema aromático.

La naturaleza aromática del indol gobierna su reactividad y propiedades químicas. La sustitución electrofílica aromática es la reacción más representativa de los indoles, donde el ataque a electrófilos se lleva a cabo preferentemente, por la posición 3 del indol. [2]

1.1.1. Importancia de los compuestos con núcleo indólico

El sistema indol está presente en el aminoácido esencial triptófano **4** (Figura 2), en muchos metabolitos derivados de éste y en otras moléculas orgánicas con alta complejidad estructural.

Entre las moléculas de origen natural que poseen al indol en su estructura, se encuentran: la serotonina **5**, que actúa como neurotransmisor en el cuerpo humano, y la melatonina **6**, que es una hormona que participa en la regulación del ritmo circadiano (tiempos de sueño y vigilia). [1]

La estructura indólica también está presente en alcaloides estructuralmente complejos con actividad biológica, por ejemplo, el alucinógeno semisintético la dietilamina del ácido *D*-lisérgico (LSD) **7**. Varios fármacos comercialmente usados en la actualidad contienen al indol en su estructura, entre ellos se pueden mencionar al Sumatriptan **8**, que es una triptamina sintética usada en el tratamiento de la migraña, y la Indometacina **9**, que es un fármaco no esterooidal con propiedades antiinflamatorias. [1]

1.1.2. El 3,3'-bisindol

Unos de los diversos grupos de sustancias orgánicas que se derivan del 1*H*-indol son aquellos conocidos como bisindoles, los cuales son dímeros de compuestos con un núcleo indólico que están unidos generalmente en las posiciones 1,1', 2,2', 2,3', 3,3', o bien 6,6'.

Estudios recientes han informado la presencia del 1*H*,1'*H*-3,3'-bisindol (ó bien 3,3'-bisindol) **10** (Esquema 1), como metabolito secundario en *Gliocladium catenulatum*, una cepa bacteriana aislada de sedimentos del suelo de plantaciones de lechuga en Argentina. Este compuesto heterocíclico mostró alta actividad antimicrobiana contra *Paenibacillus larvae*, una bacteria entomopatógena que ataca a las larvas de la abeja de la miel *Apis mellífera*. [3]

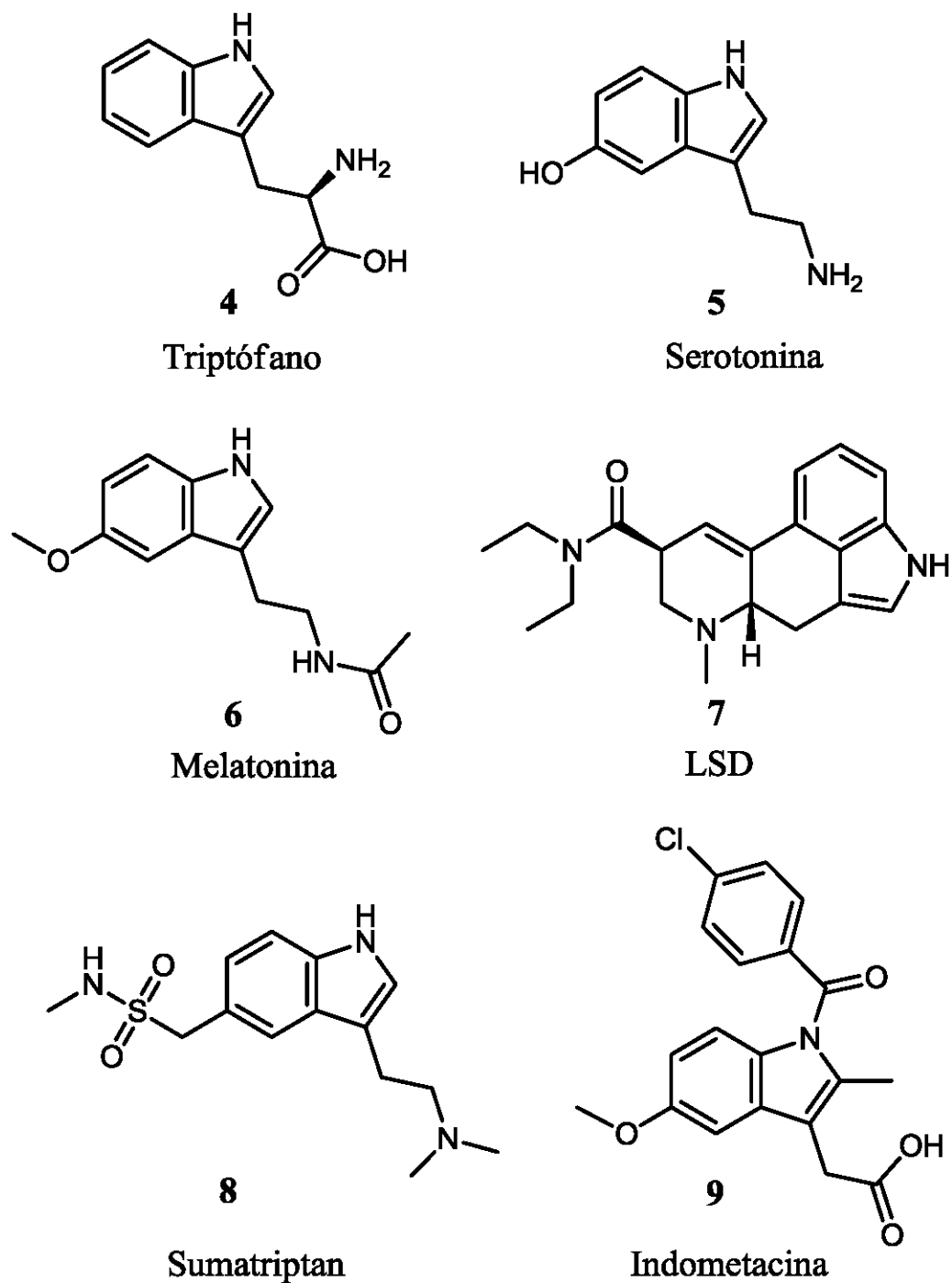
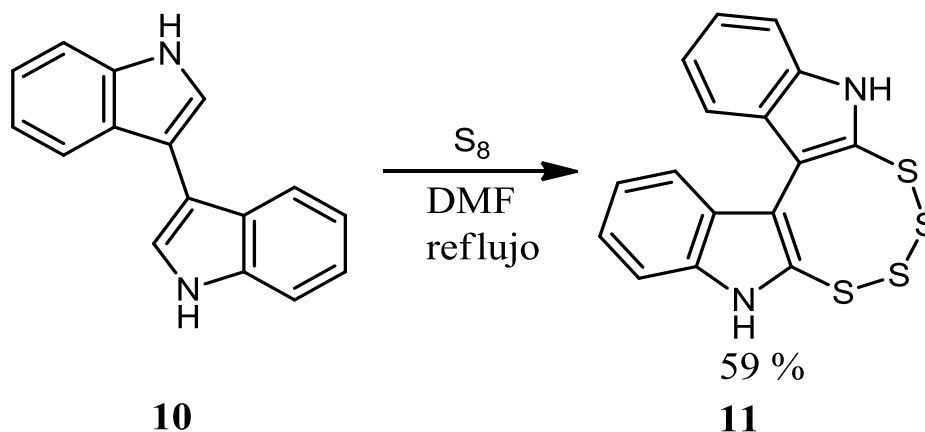


Figura 2. Compuestos con núcleo indólico.

También, se ha empleado al 3,3'-bisindol **10** como precursor del derivado tetrasulfurado **11**, el cual se obtiene mediante una reacción de inserción de azufre. Este compuesto es un potente agente antifúngico contra dermatofitos y *Botrytis cinerea*. [4] [5]



Esquema 1. Inserción de azufre a 3,3'-bisindol.

1.2. LA QUÍMICA VERDE

En 1991 la Química Verde fue formalizada por la Agencia de Protección del Medio Ambiente en Estados Unidos (EPA, de sus siglas en inglés), con la siguiente definición: “La Química Verde es una filosofía de trabajo que se ocupa del diseño de productos o procesos químicos que reducen o eliminan el uso y producción de sustancias peligrosas”. [6]

La Química Verde tiene alcances que llegan a diversos sectores de la sociedad, tales como, a nivel de investigación y académico así como a nivel industrial. Esto debido a que las normas regulatorias internacionales y nacionales, provocaron que se buscaran métodos alternativos y menos tóxicos que los métodos convencionales. [7] [8]

La Química Verde es una química rentable y de bajo impacto para el medio ambiente, lo que es de gran importancia para la supervivencia humana y la conservación del medio ambiente. [7] [8]

Entre los beneficios de la Química Verde se pueden encontrar: la reducción de costos, el aumento de la eficiencia de productos químicos y de los procesos de producción. Estas ventajas conllevan al consumo de menos energía y a la reducción de tiempos de proceso, uso de materiales menos tóxicos y la producción de una cantidad menor de residuos enviados al medio ambiente, sin dejar a un lado la protección de la seguridad y la salud humana. [7] [9]

1.2.1. Los 12 Principios de la Química Verde

En 1998 Paul Anastas y John Warner desarrollaron y enunciaron los “12 Principios de la Química Verde” en el primer libro de este tema: “Química Verde: Teoría y Práctica”. Este conjunto de lineamientos sirven como guía para los químicos que desean realizar Química Verde y se presentan en la Tabla 1. [6]

1.3. LAS ARCILLAS BENTONÍICAS

Los minerales arcillosos son silicatos de aluminio y/o magnesio hidratados (pudiendo contener otros elementos como hierro, calcio, sodio, potasio, entre otros), de estructura cristalina laminar o fibrosa. La Figura 3 muestra las unidades estructurales de los minerales arcillosos.

Tabla 1. Los 12 Principios de la Química Verde.

1) Prevención de desechos	Es mejor prevenir los residuos desde el principio de un proceso, que limpiarlos después de ser creados.
2) Economía atómica	Los métodos sintéticos deben ser diseñados para maximizar la incorporación de todos los materiales utilizados en el producto final.
3) Síntesis químicas menos peligrosas	Plantear síntesis donde se utilicen y generen sustancias que posean poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
4) Productos más seguros	Los productos químicos deben ser diseñados para preservar la eficacia de su función y reducir al mínimo su toxicidad.
5) Disolventes y auxiliares seguros	El uso de disolventes y otras sustancias auxiliares debe hacerse innecesario, y si se utilizan que sean los más inocuos como sea posible.
6) Eficiencia energética	Minimizar la energía utilizada en los procesos químicos. Si es posible los métodos sintéticos deben llevarse a cabo a temperatura ambiente.
7) Materias primas renovables	Utilizar materias primas renovables siempre que sea técnica y económicamente viable.
8) Reducción de derivados	La derivación innecesaria debe reducirse al mínimo, el uso de grupos de bloqueo o de protección/desprotección deben evitarse si es posible.
9) Catálisis	Los reactivos catalíticos (tan selectivos como sea posible) son superiores a los reactivos estequiométricos
10) Degradabilidad	Los productos químicos deben ser diseñados de manera que al final de su función, se descompongan en productos de degradación inocuos y no persistan en el medio ambiente.
11) Análisis en tiempo real y prevención de la contaminación	Desarrollar metodologías para permitir el análisis en tiempo real y el control de los procesos químicos que puedan formar sustancias peligrosas.
12) Prevención de accidentes	Elegir las sustancias y procesos químicos que minimicen el potencial de accidentes químicos, incluidos las emanaciones, explosiones e incendios.

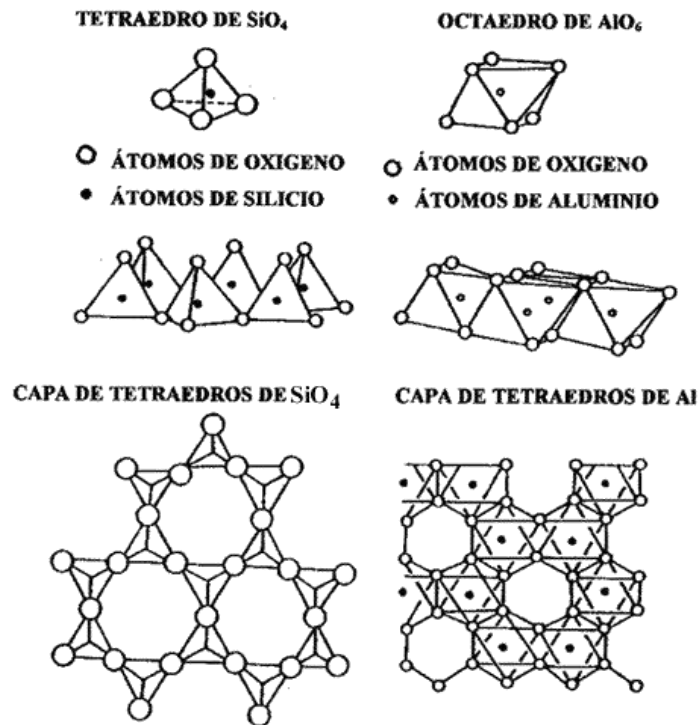


Figura 3. Unidades estructurales de los materiales arcillosos.

Los grupos tetraédricos SiO_4 de su estructura están unidos entre sí para formar capas continuas (capas tetraédricas). Específicamente, una arcilla bentonítica o bentonita está conformada principalmente por montmorillonita, un mineral del grupo de las esmectitas, producido por desvitrificación de ceniza volcánica.

En el grupo de la esmectita se unen dos capas tetraédricas externas con una capa central octaédrica (Figura 4). En el espacio interlaminar se encuentran cationes interlaminares hidratados como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} que compensan las cargas negativas presentes en las capas de las arcilla.

La alta capacidad de intercambio de los cationes interlaminares de las arcillas ofrece enormes posibilidades para alterar las propiedades de éstas, tales como la acidez, el tamaño del poro, el área de superficie y la polaridad.

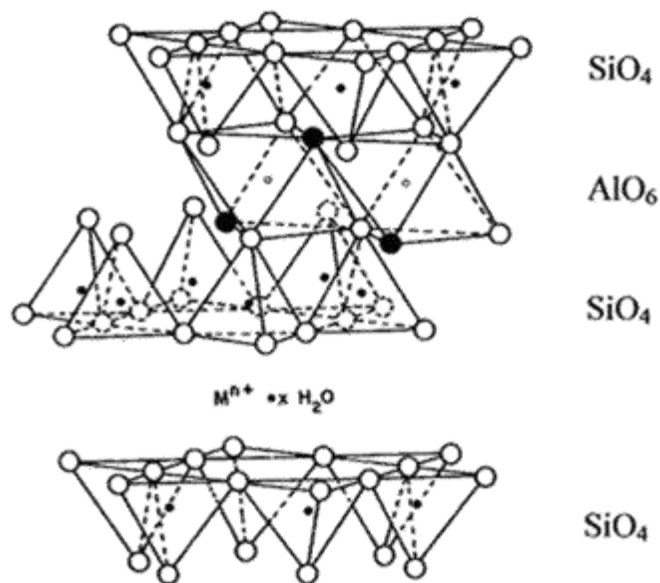


Figura 4. Estructura parcial de la montmorillonita.

Debido a las propiedades fisicoquímicas de estos materiales, aunado a su compatibilidad ambiental y a su bajo costo, la búsqueda de nuevos usos de las arcillas como catalizadores para diversas reacciones químicas es constante. [10]

1.4. LA RADIACIÓN DE MICROONDAS

Las microondas son una forma de radiación electromagnética de baja energía que poseen longitud de onda larga (desde 1 m a 1 mm) y bajas frecuencias (de entre 0.3 y 300 GHz).

Algunos dispositivos inalámbricos (2.4 a 5.0 GHz), radio satélite (2.3 GHz) y el control de tráfico aéreo operan en este rango del espectro electromagnético (Figura 5). Hornos de microondas caseros, así como microondas científicos operan en 2.45 GHz (12.25 cm de longitud de onda). [11] [12]

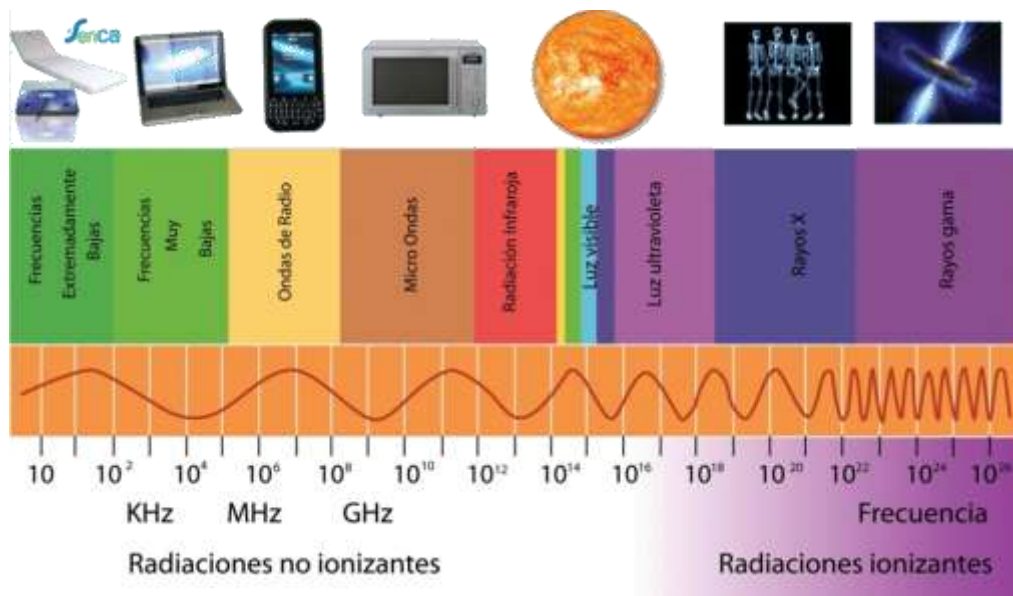


Figura 5. Espectro electromagnético.

Químicamente, para que ocurra una reacción las moléculas deben chocar con la correcta orientación geométrica y con la suficiente energía. El calor proporcionado a una reacción incrementa la energía cinética molecular, y por lo tanto el número de colisiones también aumenta, ya sea debido a un calentamiento por mantilla, baño de aceite o bien por irradiación de microondas. Un aumento en la temperatura resulta en una velocidad de reacción mayor, ya que las moléculas poseen la energía suficiente para superar la barrera de energía de activación. [12]

Todas las formas de radiación electromagnéticas poseen campos eléctricos y magnéticos oscilantes que se propagan en planos perpendiculares como se muestra en la Figura 6. Es la interacción molecular con el campo eléctrico de las microondas la que transfiere energía y genera calor.

La energía de microondas no es lo suficientemente energética para romper enlaces. Más bien, la absorción de esta energía llevada a cabo por las moléculas, solo conduce a cambios rotacionales responsables del rápido aumento de temperatura observado en el calentamiento por microondas. [12]

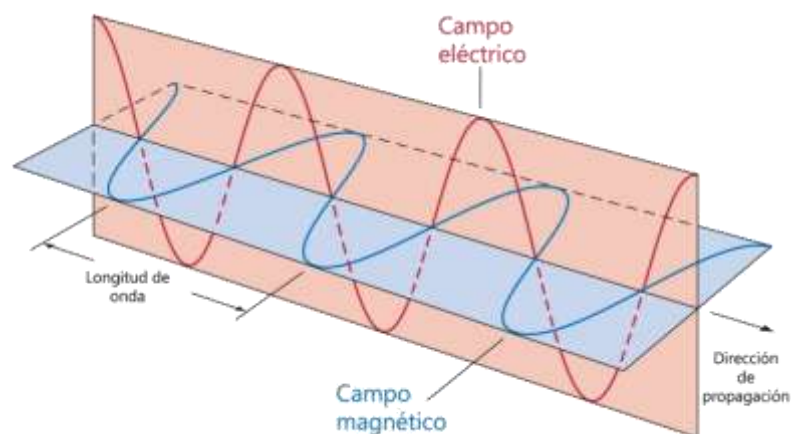


Figura 6. Campos eléctrico y magnético de la radiación electromagnética

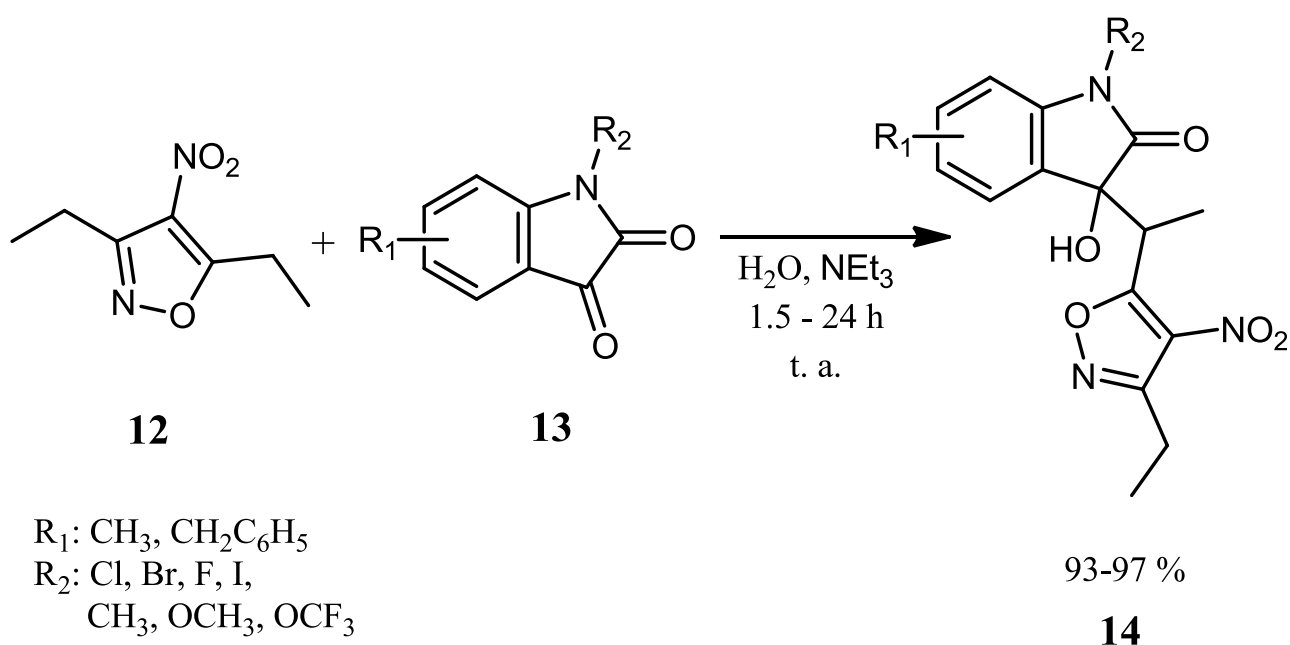
Al realizar calentamiento por microondas las moléculas polares tratan de alinear su dipolo con los campos eléctricos oscilantes de la irradiación de microondas, lo que conduce a la rotación. Las moléculas al girar más rápido, colisionan un mayor número de veces, así la irradiación electromagnética incidente se convierte en energía cinética y como consecuencia se presenta un calentamiento. [11] [12] En el siguiente capítulo se presentarán ejemplos del empleo de esta forma energética en síntesis orgánica.

CAPÍTULO 2.
ANTECEDENTES

2.1. SÍNTESIS ORGÁNICA CON ENFOQUE EN LA QUÍMICA VERDE

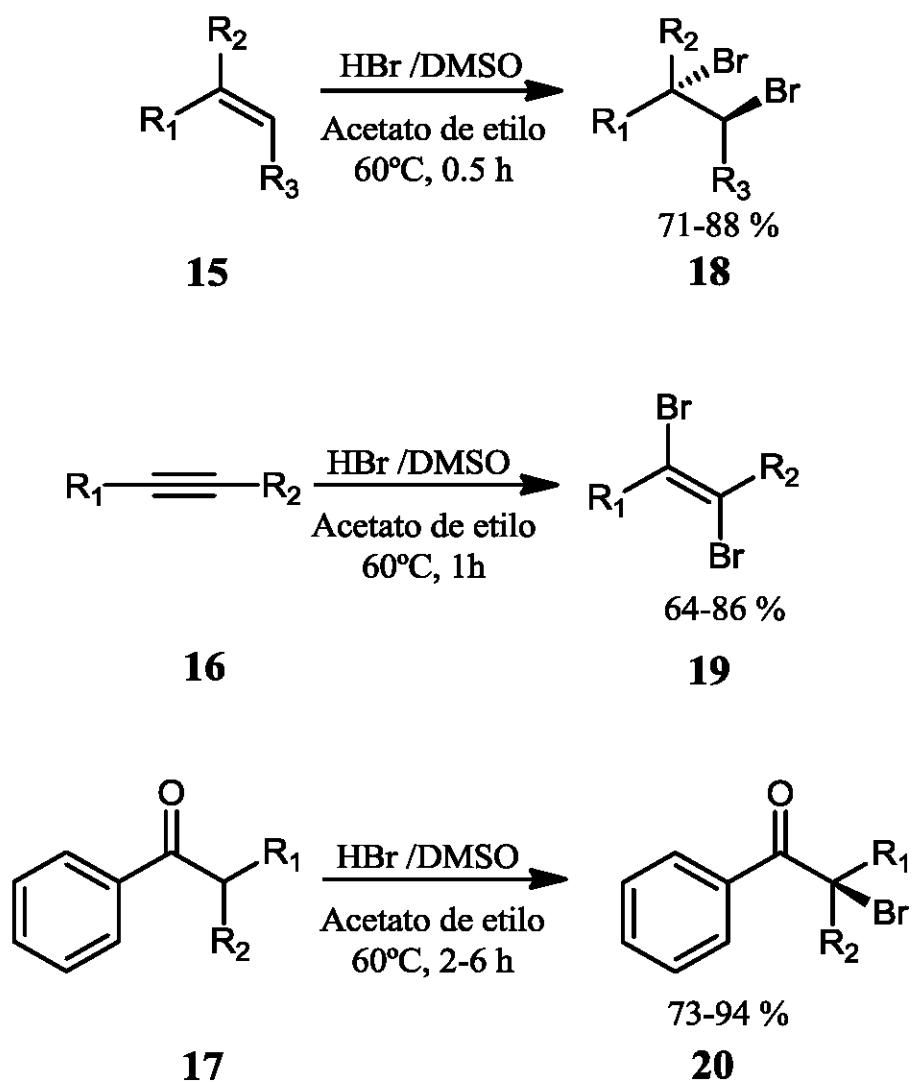
A continuación, se presentan algunos ejemplos reportados recientemente sobre transformaciones orgánicas realizadas bajo el contexto de la Química Verde.

Zhang y colaboradores realizaron la adición de directa 3,5-dialquil-4-nitroisoxazol **12** a isatinas **13**, empleando agua como disolvente inocuo, para obtener productos derivados del isoxazol **14**, importantes por sus propiedades medicinales (Esquema 2). [13]



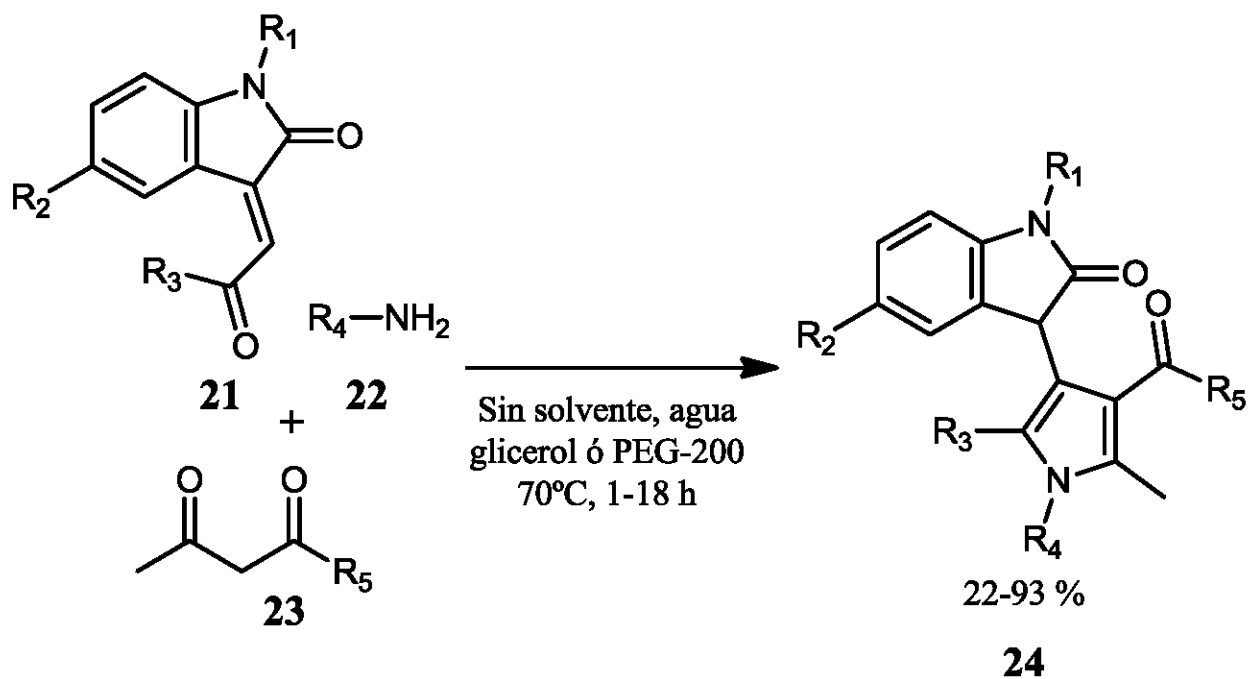
Esquema 2. Reacción de adición de 3,5-dialquil-4-nitroisoxazoles a isatinas.

Recientemente, se investigó la reacción de alquenos **15**, alquinos **16** y cetonas **17**, con HBr como reactivo de bromación y sulfóxido de dimetilo (DMSO) como oxidante para la obtención de los productos halogenados **18**, **19** y **20** respectivamente (Esquema 3). [14]



Esquema 3. Bromación de alquenos, alquinos y cetonas con HBr/DMSO.

Mediante la reacción multicomponentes de una isatina **21**, una amina primaria **22** y un compuesto dicarbonílico **23**, se desarrolló la obtención de 3-(1*H*-pirrol-3-il)indolin-2-onas **24**, tanto en ausencia de disolventes así como en agua, glicerol y/o polietilenglicol (PEG-200) (Esquema 4). [15]



R_1 : H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$
 R_2 : H, Br, OCH_3
 R_3 : CH_3 , $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$,
 R_4 : C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,
 $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$
 R_5 : CH_3 , C_6H_5 , OCH_2CH_3

Esquema 4. Síntesis de de 3-(1*H*-pirrol-3-il)indolin-2-onas.

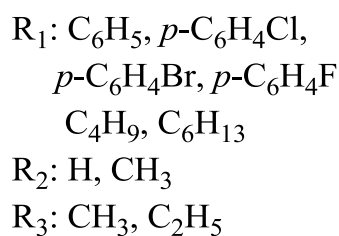
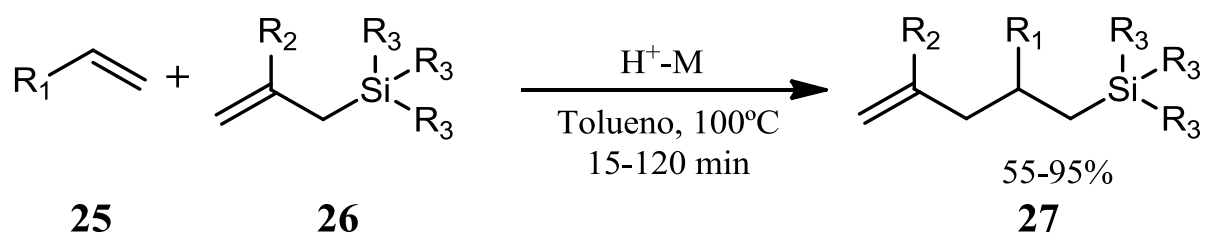
2.2. ARCILLAS BENTONÍICAS COMO CATALIZADORES EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Las arcillas tienen una larga historia de uso como catalizadores y también como soportes en reacciones orgánicas, debido entre otros aspectos a que cuentan con sitios ácidos de Lewis y de Brønsted-Lowry.

Gran parte de las investigaciones donde se emplean arcillas como catalizadores de reacciones se centran en el uso de esmectitas, en su mayoría en montmorillonita K10, KSF o bien en diversas arcillas naturales y modificadas.

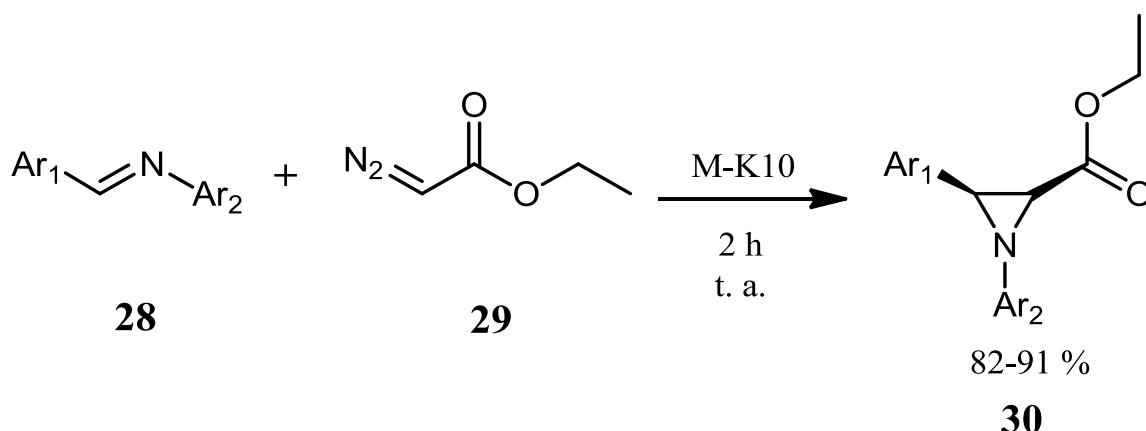
Con el objetivo de ilustrar las aplicaciones de las arcillas en reacciones orgánicas, a continuación se describen diferentes trabajos de investigación publicados en los últimos años.

Motokura y colaboradores realizaron la reacción de alquenos aromáticos y alifáticos **25** con alilsilanos **26** para la obtención de compuestos sililados de cadena más larga **27** mediante catálisis por intercambio de catión hidrógeno de montmorillonita (Esquema 5). [16]



Esquema 5. Adición de alilsilanos a alquenos aromáticos y alifáticos catalizada por montmorillonita.

Por otra parte, la montmorillonita K10 fue utilizada como catalizador en la reacción de bases de Schiff **28** con diazoacetato de etilo **29** para la síntesis de *cis*-aziridinas **30** (Esquema 6). [10]

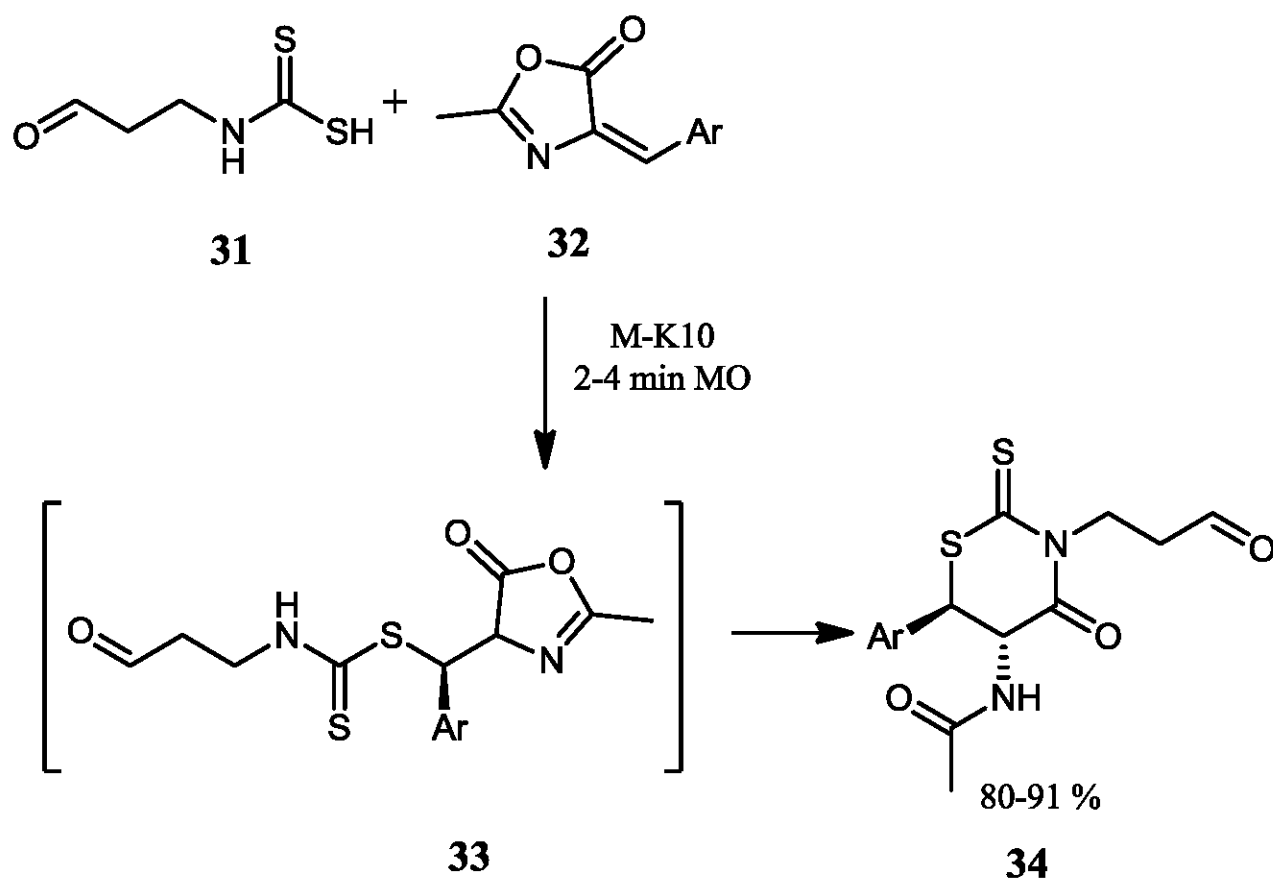


Esquema 6. Síntesis de aziridinas con montmorillonita K10.

Asimismo, la montmorillonita K10 fue utilizada por Siddiqui y colaboradores en la reacción entre el ácido ditiocarbámico **31** con arilidenoxazalonas **32**, asistida por irradiación con microondas (MO), para la obtención de los aductos del Michael **33**. Éstos a su vez, experimentan una ciclación la cual proporciona productos derivados del 1,3-tiazinanos **34** (Esquema 7). [17]

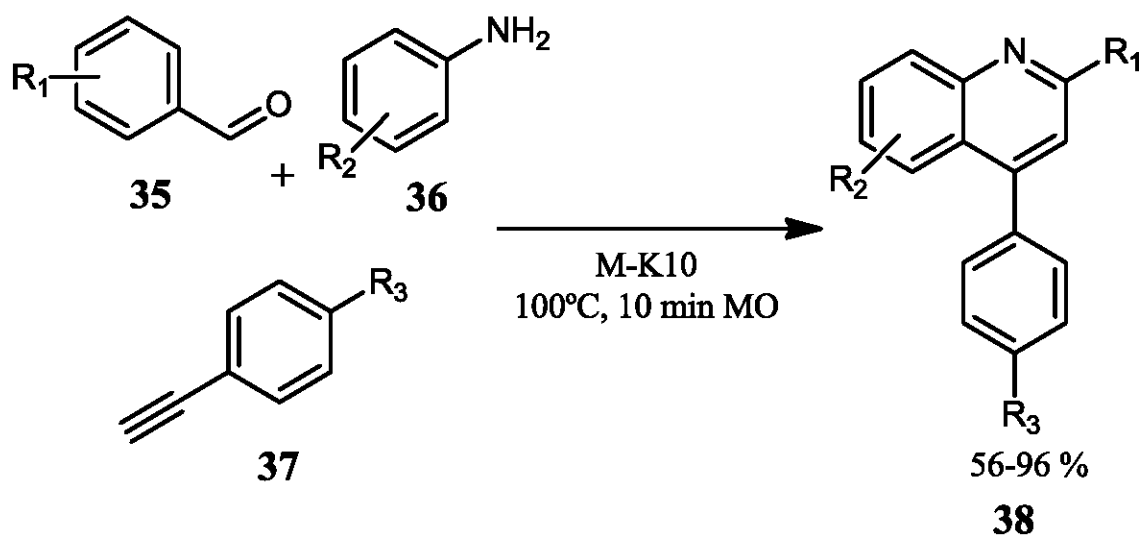
También, se ha estudiado la reacción multicomponentes entre un aldehído aromático **35**, anilina **36** y fenilacetileno **37**, así como derivados de éstos, para la obtención de quinolinas **38** mediante el uso de montmorillonita K10 como catalizador e irradiación con microondas (MO) (Esquema 8). [18]

Por último, Dintzner y su equipo de trabajo encontraron diferencia entre la montmorillonita K10 y la KSF y su interacción con aldehídos **39**. Mientras la arcilla K10 cataliza principalmente, la trimerización de aldehídos a 1,3,5-trioxanos **40**, que es una reacción en equilibrio dependiente de la temperatura, la arcilla KSF conduce a la oxidación de aldehídos alifáticos a ácidos carboxílicos **41** en condiciones aeróbicas (Esquema 9). [10]



Ar: C_6H_5 , $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $p\text{-OHC}_6\text{H}_4$,
 $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$,
 $o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $o\text{-OHC}_6\text{H}_4$,
 $o\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

Esquema 7. Obtención de 1,3-tiazinanos a partir del ácido ditiocarbámico 31 y arilidenoxazolonas

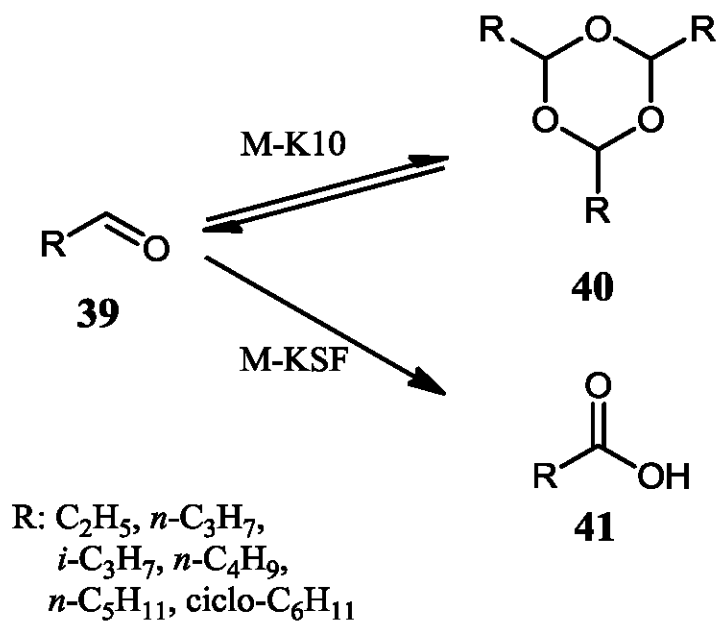


R_1 : H, CH₃, NO₂, F, CN, Br, Cl

R_2 : H, CH₃, Cl, Br, F₃C,
CN, NO₂, CH₃CH₂, F

R_3 : H, CH₃, F, CH₃O

Esquema 8. Preparación de quinolinas con montmorillonita K10.



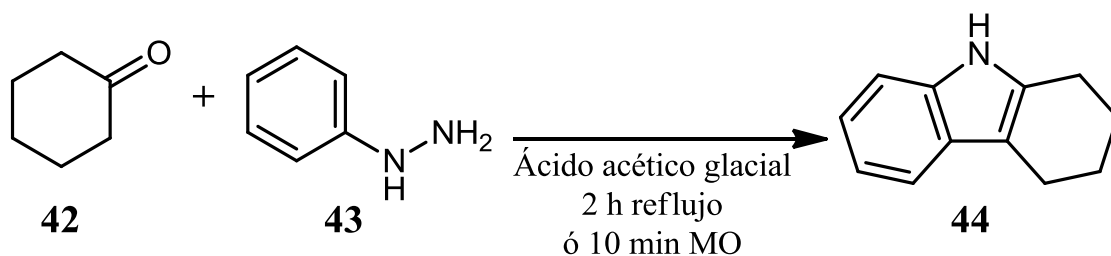
Esquema 9. Diferencias entre la montmorillonita K10 y la KSF y su interacción con aldehídos.

2.3. MICROONDAS COMO FUENTE DE ENERGÍA ALTERNATIVA

El uso de energía de microondas es catalogado como un método de calentamiento más eficiente que el reflujo convencional. Esto se debe a que las microondas traspasan el vidrio y el teflón, es decir que atraviesan el recipiente de reacción, y son absorbidos directamente por reactivos y disolventes polares y iónicos, lo que conduce a un calentamiento localizado instantáneo y un aumento rápido de la temperatura. [12] [19]

Una gran variedad de reacciones químicas se han llevado a cabo con irradiación de microondas como fuente de energía alternativa por lo que a continuación se presentarán algunas de ellas.

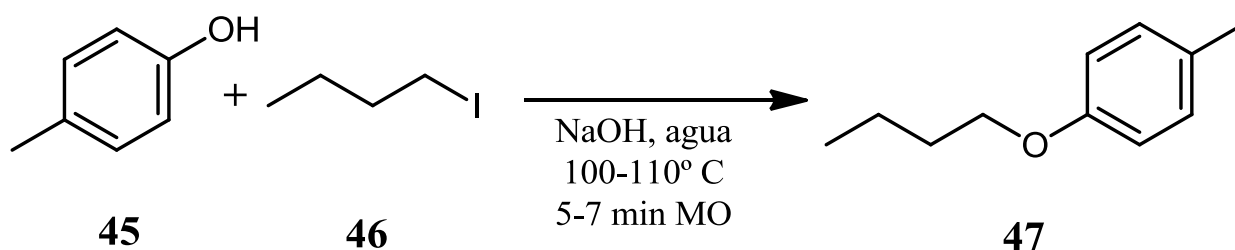
La reacción entre la ciclohexanona **42** y la fenilhidrazina **43**, asistida por irradiación de microondas, permite la obtención del tetrahidrocarbazol **44** en solo 10 minutos (Esquema 10). [20]



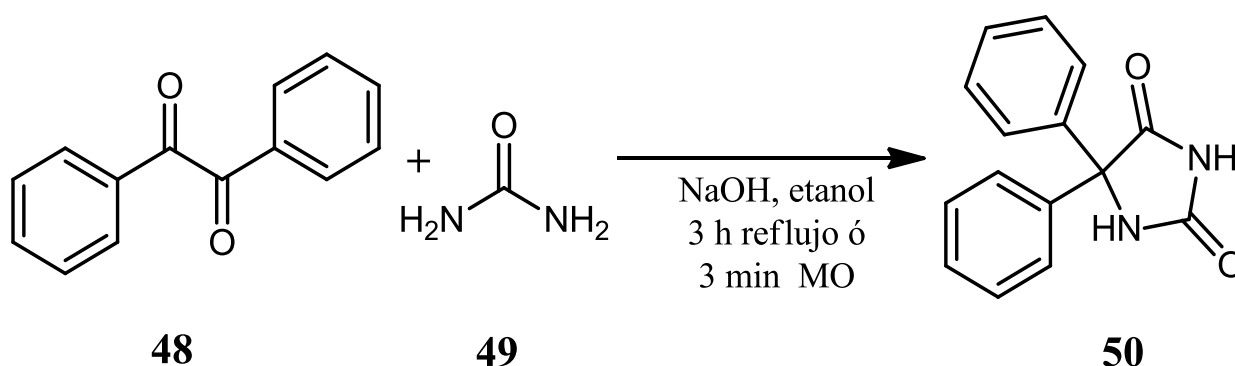
Esquema 10, Síntesis de tetrahidrocarbazol.

Así también, reacciones de formación de éteres se han realizado con microondas, a partir de alcóxidos y halogenuros de alquilo, logrando tiempos de reacción del orden de minutos, tal es el caso de la reacción entre el 4-metilfenol **45** y el 1-yodobutano **46** para formar el 4-metilbutoxibenceno **47** (Esquema 11). [12]

En tanto, el uso de calentamiento por irradiación de microondas en la reacción de bencilo **48** con urea **49** permite la obtención de difenilhidantoina **50** en tan sólo 3 minutos (Esquema 12). [20]



Esquema 11. Síntesis de éteres asistida por microondas.

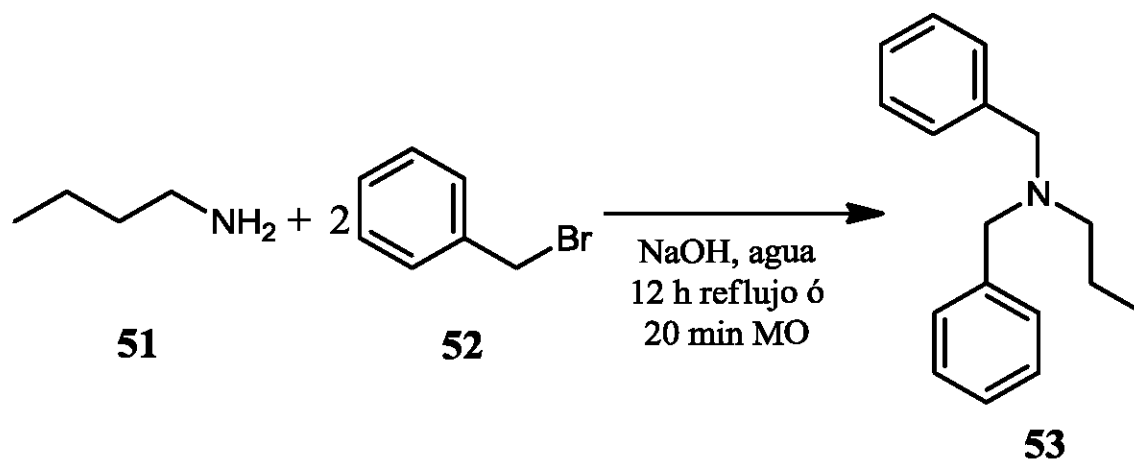


Esquema 12. Obtención de 5,5-difenilhidantoína.

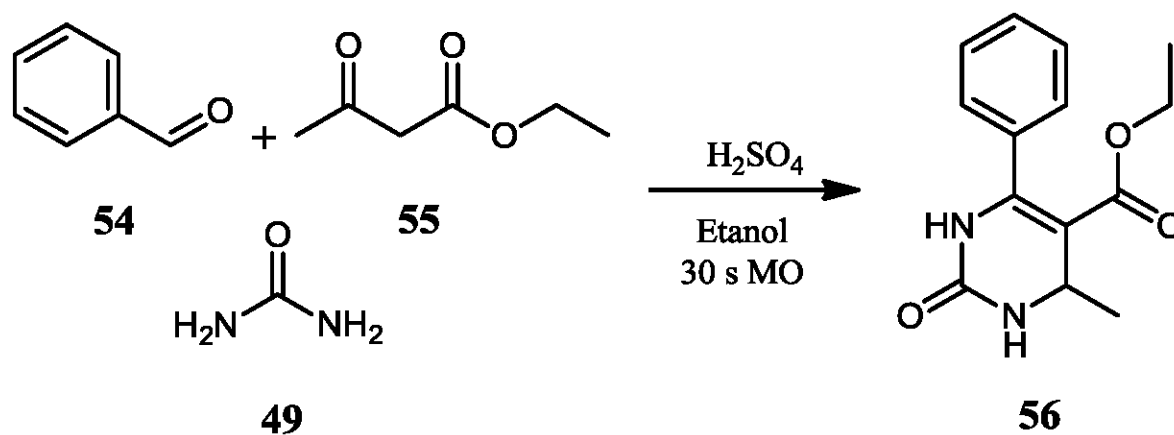
Por otra parte, la *N*-alquilación de aminas primarias **51** con haluros aromáticos **52** se puede llevar a cabo en un lapso de 20 minutos con irradiación de microondas, para la síntesis de aminas terciarias **53** (Esquema 13). [12]

Cabe mencionar también, el estudio de la reacción multicomponentes entre un aldehído aromático **54**, acetoacetato de etilo **55** y urea para la síntesis de tetrahidropirimidin2-ona **56** (Esquema 14) en sólo 30 segundos mediante irradiación de microondas. [20]

Se han publicado muchas otras síntesis en las que se emplea la irradiación de microondas como fuente de energía, logrando en general, la reducción de los tiempos de reacción, en comparación con métodos convencionales, lo que hace del calentamiento por microondas, una fuente de energía eficiente, rápida y con enfoque verde.



Esquema 13. Síntesis de aminas terciarias.

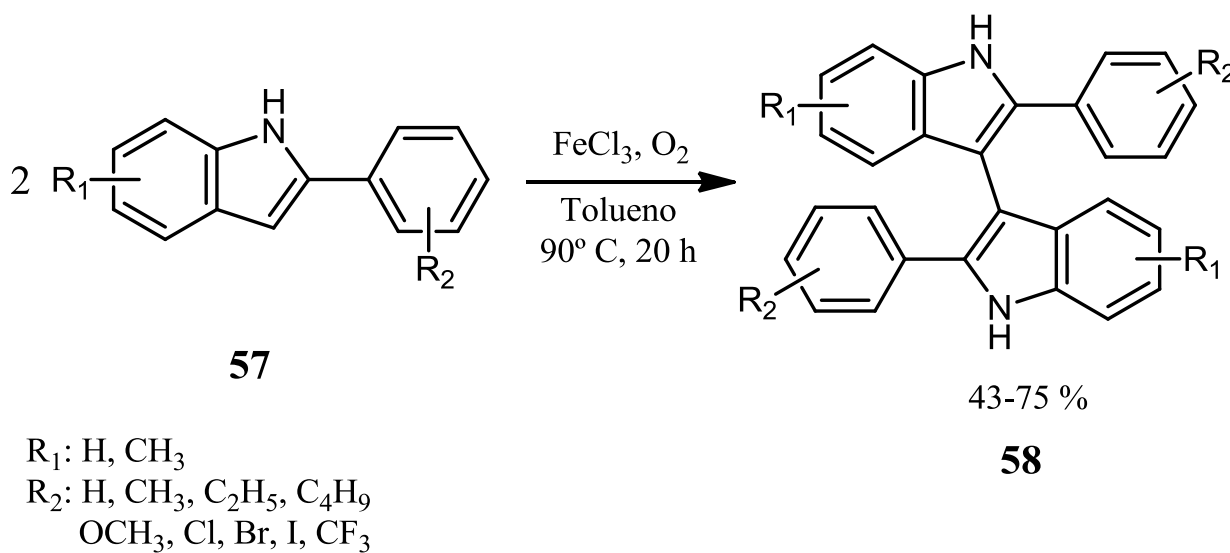


Esquema 14. Obtención de tetrahidropirimidin-2-ona.

2.4. SÍNTESIS DE 3,3'-BISINDOLES

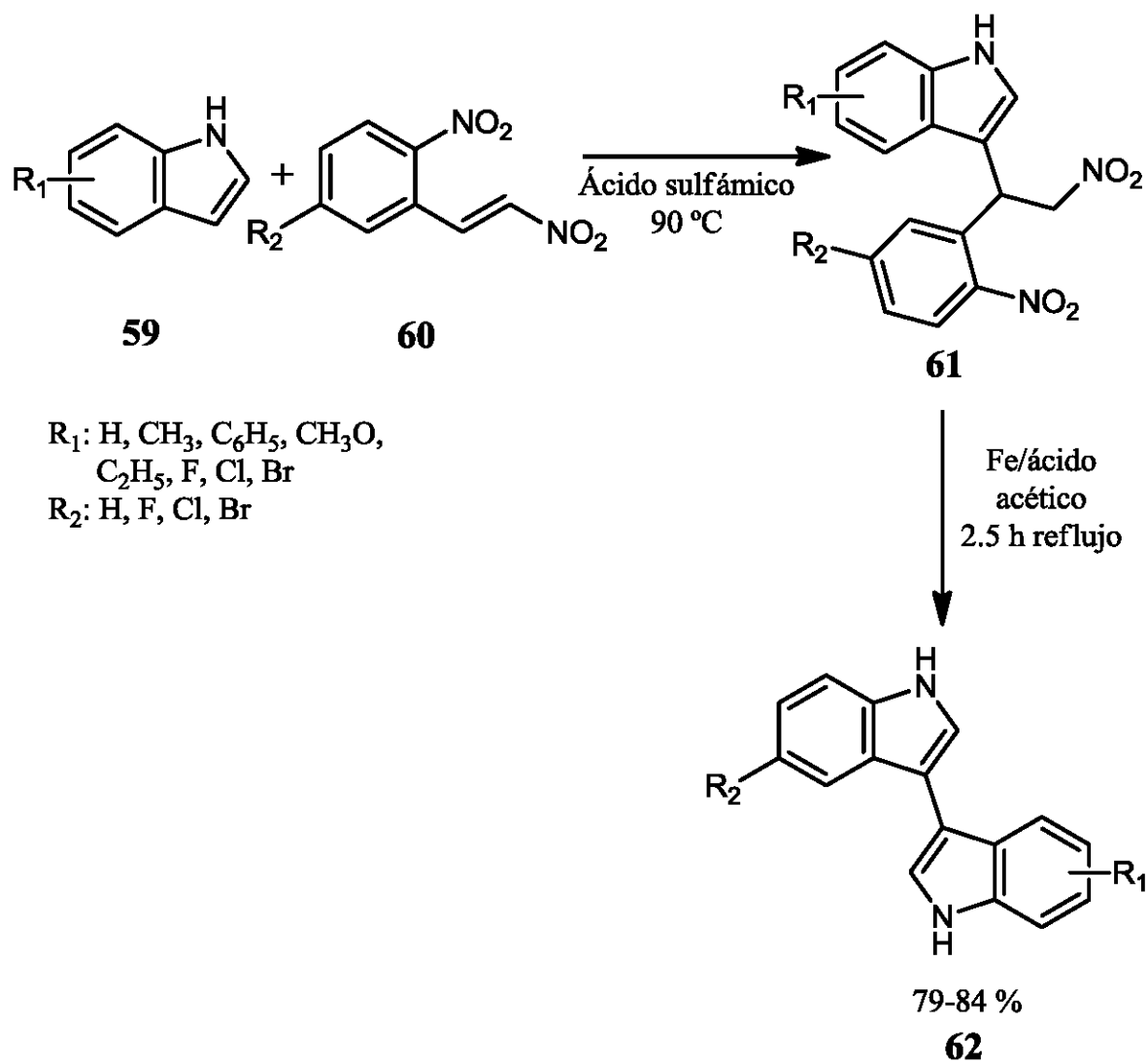
En algunas investigaciones se han desarrollado diferentes métodos de preparación de 3,3'-bisindoles, ya sea a través de reacciones multicomponentes o bien, mediante la dimerización de los indoles correspondientes.

Por ejemplo, Niu y Zhang utilizaron 2-arilindoles **57** como sustrato, FeCl_3 como catalizador y O_2 como agente oxidante, para la obtención de 3,3'-bisindoles 2,2'-disustituídos **58**. Dicha transformación requiere refluxo en tolueno durante 20 horas alcanzando rendimientos moderados de entre 43 y 75 % (Esquema 15). [21]



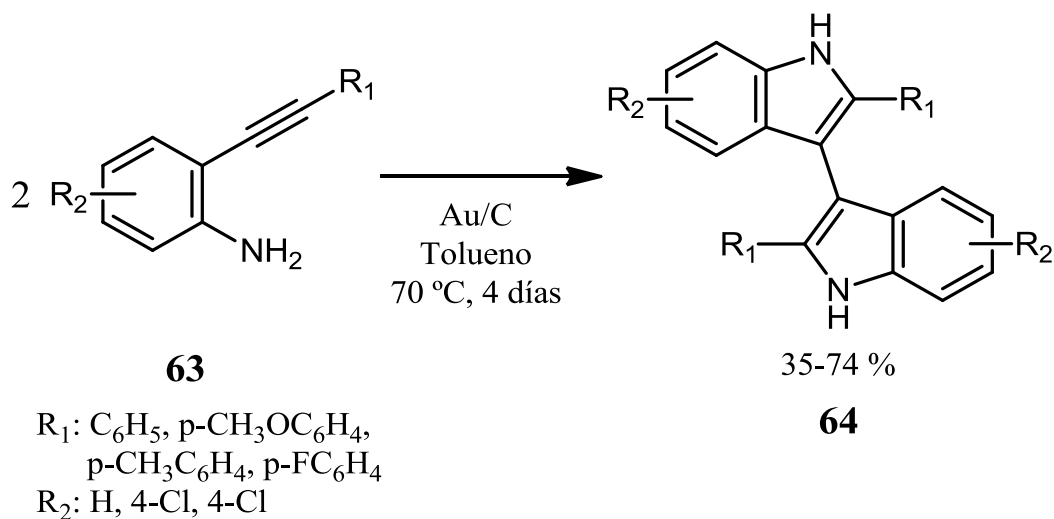
Esquema 15. Síntesis de bisindoles aromáticos catalizada por FeCl_3 .

Por otra parte, Ramesh y colaboradores llevaron a cabo la adición de un indol **59** a 1-nitro-2-(2-nitrovinil)benceno **60** para obtener el intermediario **61**, el cual fue tratado posteriormente con una mezcla de Fe/ácido acético como agente de ciclación reductiva, para generar el 3,3'-bisindol correspondiente **62** (Esquema 16). [5]



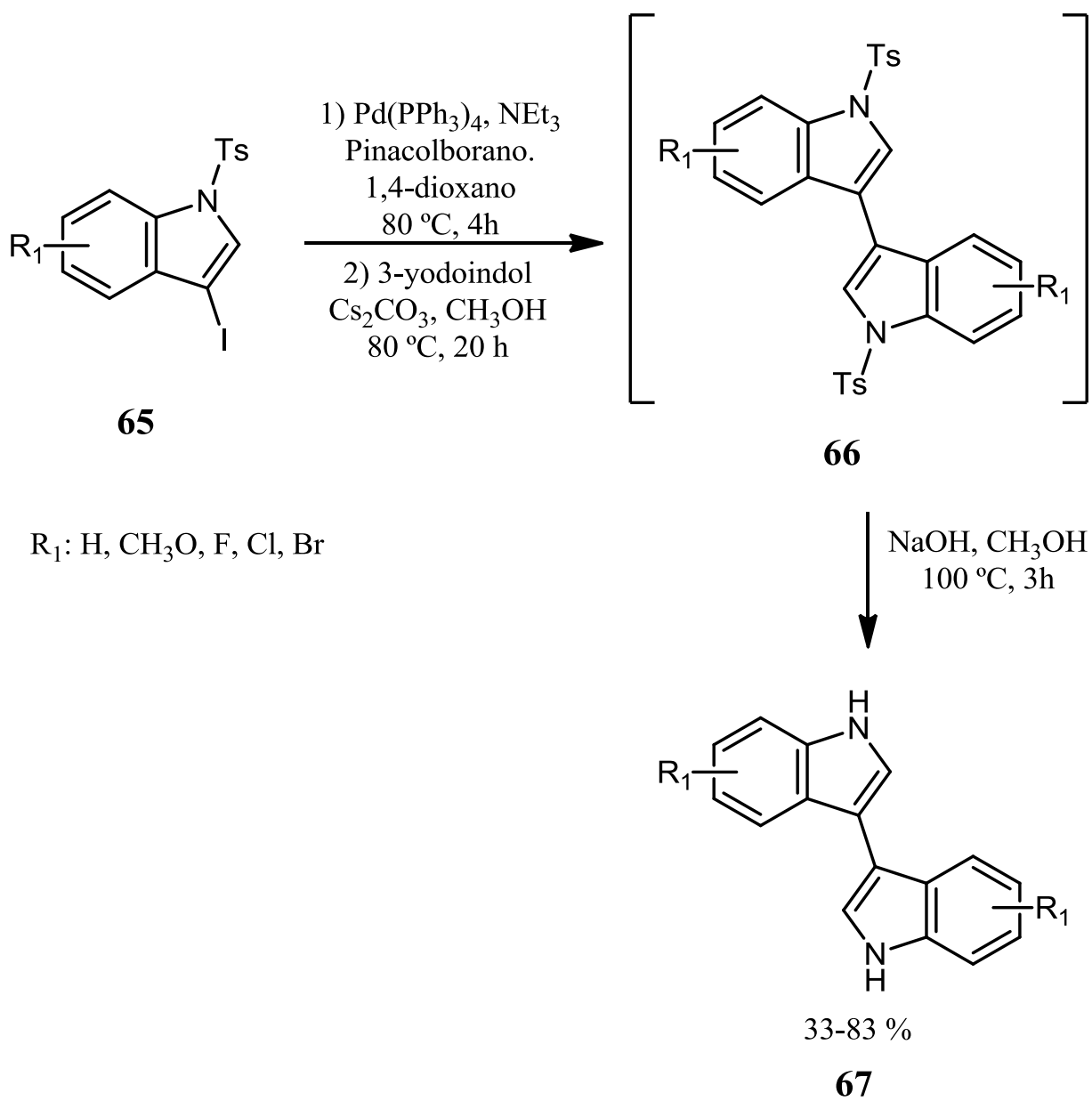
Esquema 16. Adición y ciclación reductiva para la síntesis de 3,3'-bisindoles.

También, se ha realizado la cicloisomerización de 2-alquinilanilinas **63** catalizada por Au/C en reflujo de tolueno por 4 días para la obtención de 3,3'-bisindoles **64** (Esquema17). [22]



Esquema 17. Cicloisomerización de 2-alquinilanilinas con Au/carbono.

Finalmente, a partir de *N*-tosil-3-yodoindoles **65**, a través de una secuencia de tres pasos por borilación de Masuda y arilación de Susuki (MBSA), se obtienen intermediarios **66**, que bajo tratamiento en medio básico generan derivados asimétricos del 3,3'-bisindol **67** (Esquema 18). [23]



Esquema 18. Síntesis de 3,3'-bisindoles mediante borilación Masuda y arilación de Susuki.

CAPÍTULO 3.
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

Dado que los indoles tienen como reacción representativa la Sustitución Electrofílica Aromática (S_{EAr}), al colocar un compuesto con núcleo indólico en un medio ácido, como lo es el de una arcilla bentonítica y al no encontrarse un reactivo electrofílico en el medio, una molécula de indol podrá reaccionar con otra molécula del mismo compuesto, propiciando la formación de un bisindol. Puesto que la posición más reactiva de los indoles es la *número* 3, mediante este proceso se podrán obtener una familia de 3,3-bisindoles, con el empleo de irradiación de microondas como fuente de energía, que podría conducir a tiempos de reacción cortos.

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. Objetivo general:

Realizar la síntesis de 3,3'-bisindoles a través de reacciones de dimerización del 1*H*-indol y derivados, bajo el contexto de la Química Verde.

3.2.2. Objetivos particulares:

- Sintetizar una serie homóloga de 3,3'-bisindoles a través de reacciones de dimerización usando como sustratos al 1*H*-indol, 1-metilindol, 2-metilindol y 2-fenilindol.
- Utilizar una arcilla bentonítica nacional y de origen natural como catalizador y medio de reacción en ausencia de disolventes.
- Emplear irradiación de microondas como fuente de energía alternativa para la activación de las reacciones.
- Determinar las condiciones óptimas para cada reacción empleando una metodología acorde a los principios de la Química Verde.
- Emplear las técnicas de Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM) y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , para la elucidación estructural de los productos mayoritarios.

CAPITULO 4.
METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAL Y EQUIPO

Los reactivos empleados 1*H*-indol, 1-metilindol, 2-metilindol y 2-fenilindol son comercialmente disponibles por Sigma-Aldrich® y se utilizaron sin un tratamiento previo. La arcilla bentonítica utilizada es marca Tonsil® Actisil FF (TAFF), previo a su utilización se activó mediante sacado en estufa a una temperatura de entre 100 y 120 °C durante una hora.

Para el seguimiento de las reacciones por cromatografía de capa fina (*ccf*) se emplearon cromatofolios Alugram® Sil G/UV₂₅₄ y diferentes gradientes de una mezcla de hexano/acetato de etilo como fase móvil.

En la purificación de los compuestos por cromatografía en columna se utilizó sílica gel de Machereil-Nagel®. Para las purificaciones en placa preparativa se empleó sílica gel con indicador fluorescente G/UV₂₅₄, de la misma marca. La acetona, el hexano y el acetato de etilo empleados para la extracción y purificación de los productos fueron destilados previamente.

El equipo de microondas químico utilizado es marca SEV-Prendo modelo MIC1 de 762 W. Los puntos de fusión se determinaron por la técnica de capilar abierto con el fusiómetro MEL-TMP II y no están corregidos. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron en un equipo Varian Mercury 300 MHz usando acetona deuterada ((CD₃)₂CO).

Para los estudios de CG-EM se empleó un cromatógrafo de gases (Modelo 6850) y un Espectrómetro de Masas (Modelo 5975C), ambos de la marca Agilent Technologies, este último con una columna HP-5MS de 30metros de longitud, 0.25mm de diámetro interno y película de 0.25. La columna utilizada por el cromatógrafo de gases es una columna Discovery C-18, con las siguientes características: 250 x 4.6 mm con un tamaño de partícula de 5 µm,.

4.2. ACELERACIÓN DE LA REACCIÓN DEL 2-METILINDOL CON DIFERENTES CANTIDADES DE ARCILLA BENTONÍTICA

Para determinar la cantidad apropiada de arcilla bentonítica a emplear en las transformaciones químicas a realizar, se utilizó al 2-metilindol como sustrato.

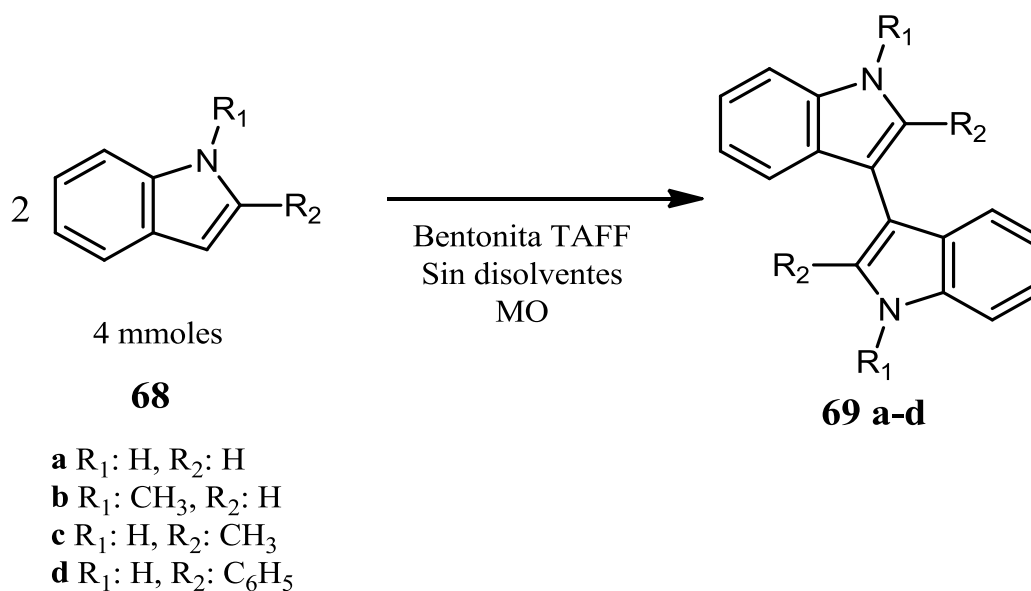
Se colocaron 2 mmoles de 2-metilindol en un reactor de vidrio para microondas químico, y se le agregaron cantidades diferentes de arcilla bentonítica. Se agregó una barra magnética en el reactor con la mezcla de reacción, el cual se instaló en el microondas químico acoplado a un sistema refrigerante. Posteriormente se programó el microondas con las siguientes condiciones: tiempo de irradiación en periodos de 15 minutos, temperatura de 100 °C y 100 % de potencia del equipo.

Se analizó el progreso de reacción para cada cantidad de bentonita empleada mediante cromatografía en capa fina (*ccf*) tomando pequeñas muestras de la mezcla de reacción cada 15 minutos, ésta se extrajo con unas gotas de acetona. Se utilizó 2-metilindol como referencia y mezcla hexano/acetato de etilo (80:20) como fase móvil. Las placas cromatográficas se revelaron empleando una lámpara de luz ultravioleta en longitud de onda de 254 nm.

4.3. REACCIONES CON LOS DISTINTOS INDOLES.

Una vez determinada la cantidad adecuada de arcilla bentonítica a emplear, se procedió a estudiar las reacciones químicas que involucran a los distintos indoles (1*H*-indol **68-a**, 1-metilindol **68-b**, 2-metilindol **68-c**, 2-fenilindol **68-d**).

Con el indol correspondiente **68 a-d** y la cantidad apropiada de bentonita, se realizaron las reacciones de manera similar a la sección 4.2 pero partiendo de 4 mmoles del indol. La síntesis de 3,3'-bisindoles propuesta en este trabajo, se presenta de manera general en el Esquema 19.



Esquema 19. Síntesis propuesta para la síntesis de 3,3'-bisindoles.

El análisis por *ccf* se realizó utilizando mezcla hexano/acetato de etilo en las siguientes proporciones: 70:30 para la reacción con 1*H*-indol y 80:20 para las reacciones con los otros indoles. Las placas de *ccf* se revelaron empleando una lámpara de luz ultravioleta.

De modo comparativo se llevaron a cabo las reacciones utilizando dos metodologías alternativas,: una a temperatura ambiente (t.a.) con agitación y otra a temperatura ambiente sin agitación.

4.4. REACCIONES CON AGITACIÓN A TEMPERATURA AMBIENTE

En un matraz de bola se colocaron 4 mmoles del indol correspondiente y se le agregó la cantidad apropiada de arcilla bentonítica. Con ayuda de una barra magnética y un agitador magnético, se realizó la agitación de la mezcla en sistema abierto. Se analizó el progreso de cada una de las reacciones de la misma manera que en las primeras reacciones.

4.5. REACCIONES A TEMPERATURA AMBIENTE SIN AGITACIÓN.

En diferentes matraces Erlenmeyer se colocaron 4 mmoles del indol correspondiente y se le agregó la cantidad adecuada de bentonita, estas mezclas se dejaron en la arcilla por un lapso de 7 días y en sistema abierto. El progreso de reacción se analizó del mismo modo que en los casos anteriores tomando muestras cada dos días.

4.6. EXTRACCIÓN DEL MEDIO DE REACCIÓN

Los crudos de reacción productos de los diferentes métodos explorados, fueron extraídos de la bentonita utilizando acetona mediante el siguiente procedimiento.

A la mezcla de reacción por extraer se le adicionaron 50 mL de acetona y se mantuvo en agitación durante 5 minutos. Posteriormente se dejó sedimentar la bentonita y se filtró por gravedad. Repitiéndose lo anterior 4 veces más, por cada crudo de reacción. El disolvente se separó de la mezcla de reacción, con ayuda de un rotavapor.

4.7. PURIFICACIÓN

Los componentes de los crudos de reacción obtenidos en las distintas reacciones, se purificaron mediante cromatografía en columna, utilizando sílice como fase estacionaria y diferentes gradientes de una mezcla hexano/acetato de etilo como fase móvil. Las mezclas de reacción también se separaron por cromatografía en placa preparativa empleando sílice como fase estacionaria y mezclas de hexano/acetato de etilo en proporciones 70:30 para las reacciones con 1*H*-indol y 80:20 para las reacciones con los indoles restantes.

4.8. CARACTERIZACIÓN

Se determinó el punto de fusión de los productos mayoritarios de las reacciones exploradas, usando el método de capilar abierto. Se utilizó RMN de ^1H y ^{13}C y Cromatografía de Gases acoplado a Espectrometría de Masas (CG-EM) para la elucidación estructural de los productos principales.

4.9. ESTUDIO DEL MECANISMO DE REACCIÓN

Para obtener una idea de la manera en que se efectuaron las transformaciones químicas estudiadas (ya sea por reacciones ácido-base, o bien vía radicales libres), se realizó la reacción con 2-fenilindol en arcilla bentonítica pero añadiendo posteriormente a la bentonita 4 mmoles de 1,4-naftoquinona y utilizando irradiación de microondas como fuente de energía.

CAPÍTULO 5.
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. ACELERACIÓN DE LA REACCIÓN DEL 2-METILINDOL CON DIFERENTES CANTIDADES DE ARCILLA BENTONÍTICA

En la Tabla 2 se presentan las diferentes cantidades de bentonita que se emplearon para efectuar la reacción con el 2-metilindol como sustrato. Como se puede observar, la cantidad de bentonita que arrojó mejores resultados fue aquella en la que se usó 5 veces la cantidad en masa del sustrato. Por ser ésta la cantidad que indujo a que la reacción iniciara en un tiempo menor fue esta la proporción que se empleó para promover las reacciones posteriores.

5.2. REACCIONES CON LOS DISTINTOS INDOLES

La reacción con 2-metilindol, así como con el resto de los indoles se intentaron realizar en ausencia de la arcilla bentonítica y usando únicamente irradiación de microondas como fuente de energía, pero ninguna tuvo éxito, lo que nos indicó que la bentonita es esencial para este tipo de reacciones.

Como se mencionó anteriormente, todas las reacciones se realizaron sin el empleo de disolventes, con tres metodologías distintas: con irradiación de microondas, a temperatura ambiente con agitación y a temperatura ambiente sin agitación. Favorablemente, todas las reacciones se efectuaron, aún incluso las realizadas a temperatura ambiente. Esto resaltó aún más la importancia de la bentonita en estas transformaciones químicas, ya que en ninguno de los casos, la irradiación de microondas promovió las reacciones en ausencia de la arcilla.

Tabla 2. Aceleración de la reacción del 2-metilindol con diferentes cantidades de arcilla bentonítica

Cantidad del 2-metilindol empleada: 0.262 g (2mmoles).

Entrada	Cantidad de bentonita (g)	Tiempo de irradiación de microondas (min)	Reacción
1	0.0	15	No
		30	No
		45	No
		60	No
		75	No
		90	No
2	0.131	15	No
		30	No
		45	No
		60	No
		75	No
		90	No
3	0.262	15	No
		30	No
		45	No
		60	No
		75	Si
		90	Continúa
4	0.786	15	No
		30	No
		45	No
		60	Si
		75	Continúa
		90	Continúa
5	1.310	15	Si
		30	Continúa
		45	Continúa
		60	Continúa
		75	Continúa
		90	Continúa

5.2.1. Reacción con 1H-indol

Para la reacción con el 1*H*-indol **68-a** se obtuvo el mismo producto mayoritario en las tres condiciones de trabajo. Con tiempos de reacción de: 30 minutos con irradiación de microondas, 4 horas a temperatura ambiente con agitación y 7 días a temperatura ambiente sin agitación. El producto mayoritario obtenido presenta las características físicas mostradas en la Tabla 3. Este compuesto fue caracterizado posteriormente como el bisindol esperado, mediante las técnicas de RMN de ¹H y CG-EM para su elucidación estructural. A este producto se le citará como **69-a**.

Tabla 3. Características físicas de 69-a.	
Estado de agregación	Sólido (polvo)
Color	Beige
Punto de fusión (°C)	138-152 (descomposición)*
Rf (70:30 hexano/acetato de etilo)	0.15

Con respecto a las técnicas espectroscópicas realizadas al producto **69-a**, en el espectro de masas (Figura 7) se observa el ión molecular (M^+) y pico base en 232 *m/z* el cual es consistente con la masa molar del bisindol esperado.

Debido a que las posiciones 2 y 3 del sustrato **68-a** se encuentran libres para la sustitución, se podría considerar que **69-a** pudiera tratarse del 2,2', del 2,3' o bien, del 3,3'-bisindol.

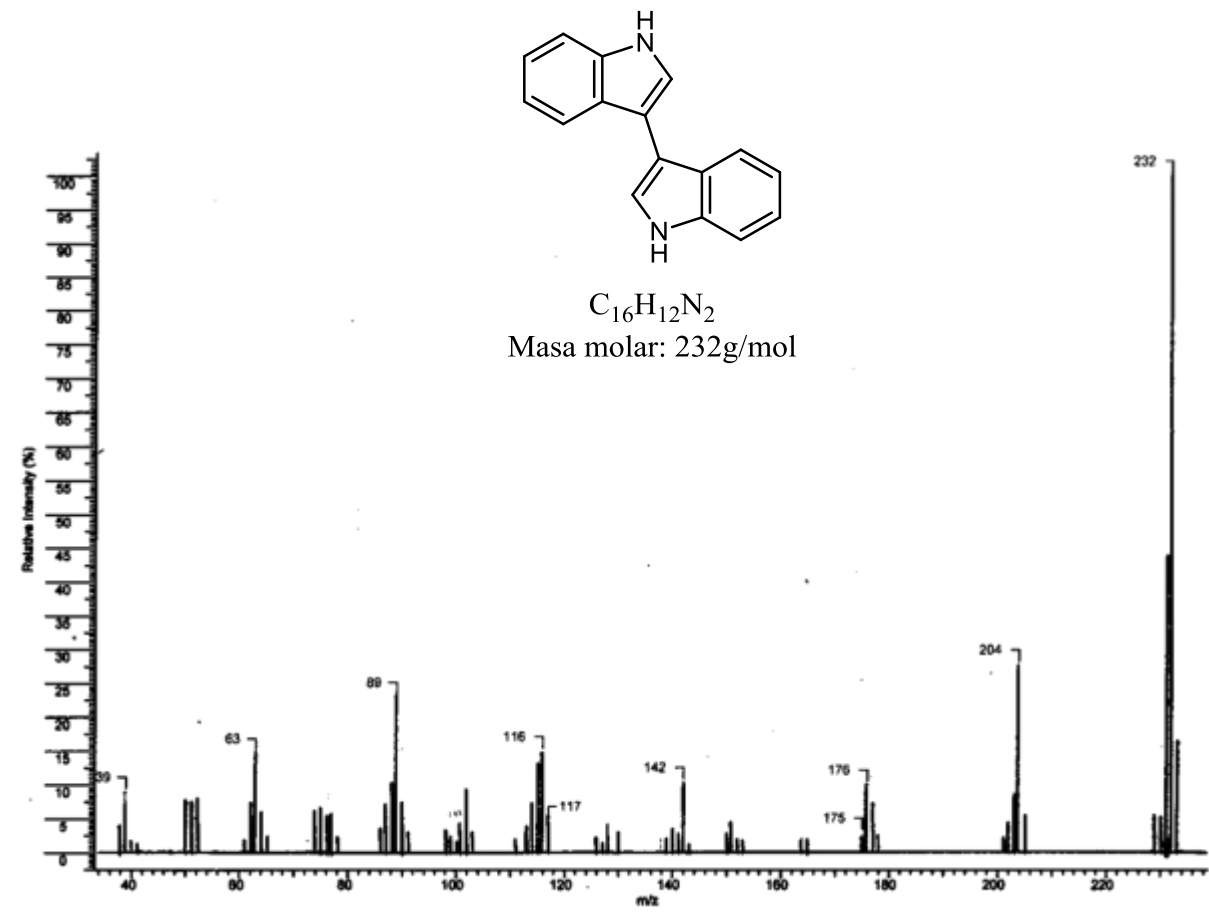
M⁺.

Figura 7. Espectro de Masas de 69-a.

En el espectro de RMN 1H , (Figura 8) se observan diferentes señales entre 6.2 y 7.5 ppm, entre estas señales se puede ver una señal triple en 6.2 ppm así como señales múltiples entre 6.5 y 7.5 ppm aunque nos son muy claras debido a una probable impureza en el compuesto, estas señales se proponen correspondan a los hidrógenos

aromáticos de la molécula. Además también se observa solo una señal simple en 9.8 ppm el cual correspondiente a los hidrógenos enlazados a nitrógeno. De esta manera, se descartó al 2,3'-bisindol como estructura del compuesto, debido a que, de tratarse de este bisindol, el espectro presentaría 2 señales distintas en la región de hidrógenos heteroaromáticos y no sólo una como se observa en la Figura 8.

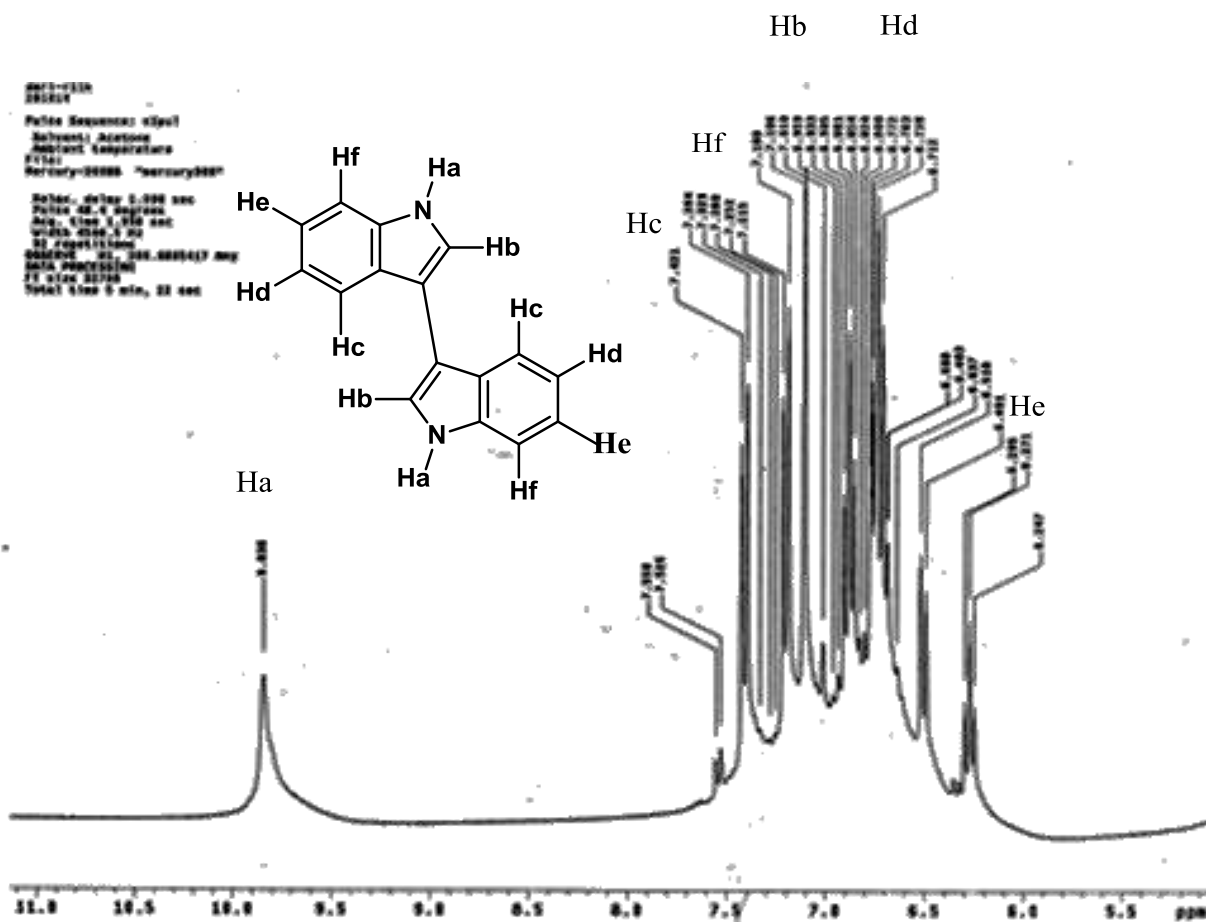
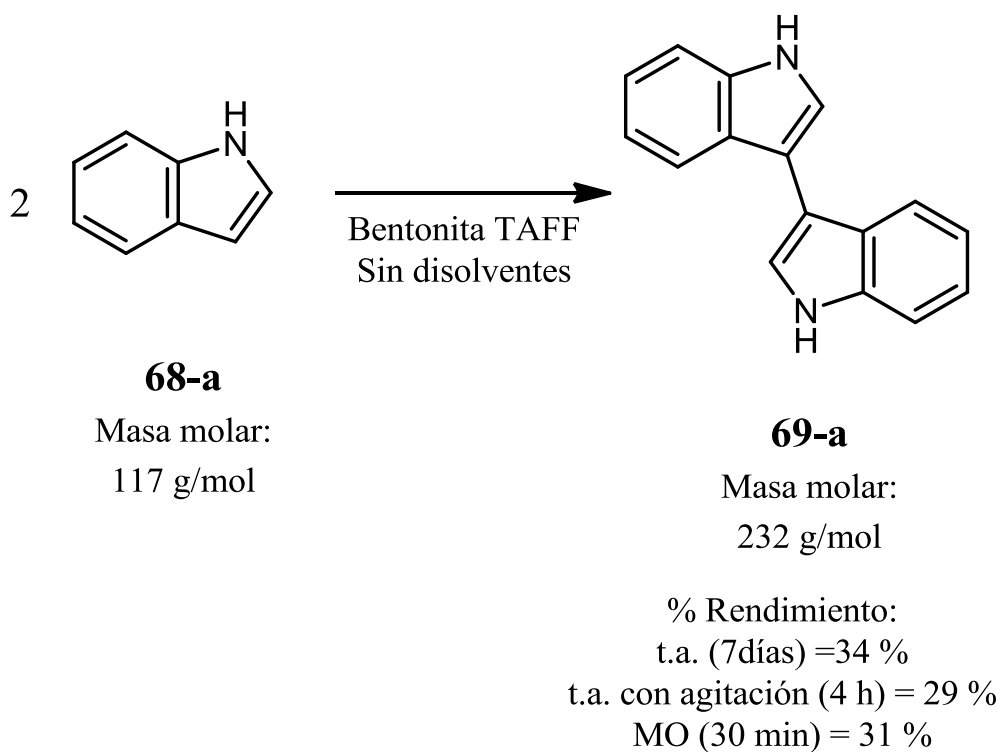


Figura 8. Espectro de RMN 1H de 69-a

La presencia de un solo tipo de NH heteroaromático en el espectro es indicativo de que la molécula es simétrica esto, aunado a los resultados arrojados por masas, se determinó que el compuesto **69-a** se trata del 3,3'-bisindol la molécula objetivo.

La reacción de formación de **69-a** y los rendimientos de reacción se muestran en el Esquema 20. El porcentaje de economía atómica de la reacción es del 99.4 % y se presenta en la Ecuación 1. En el Esquema 21 se presenta el patrón de fragmentación propuesto para **69-a**.

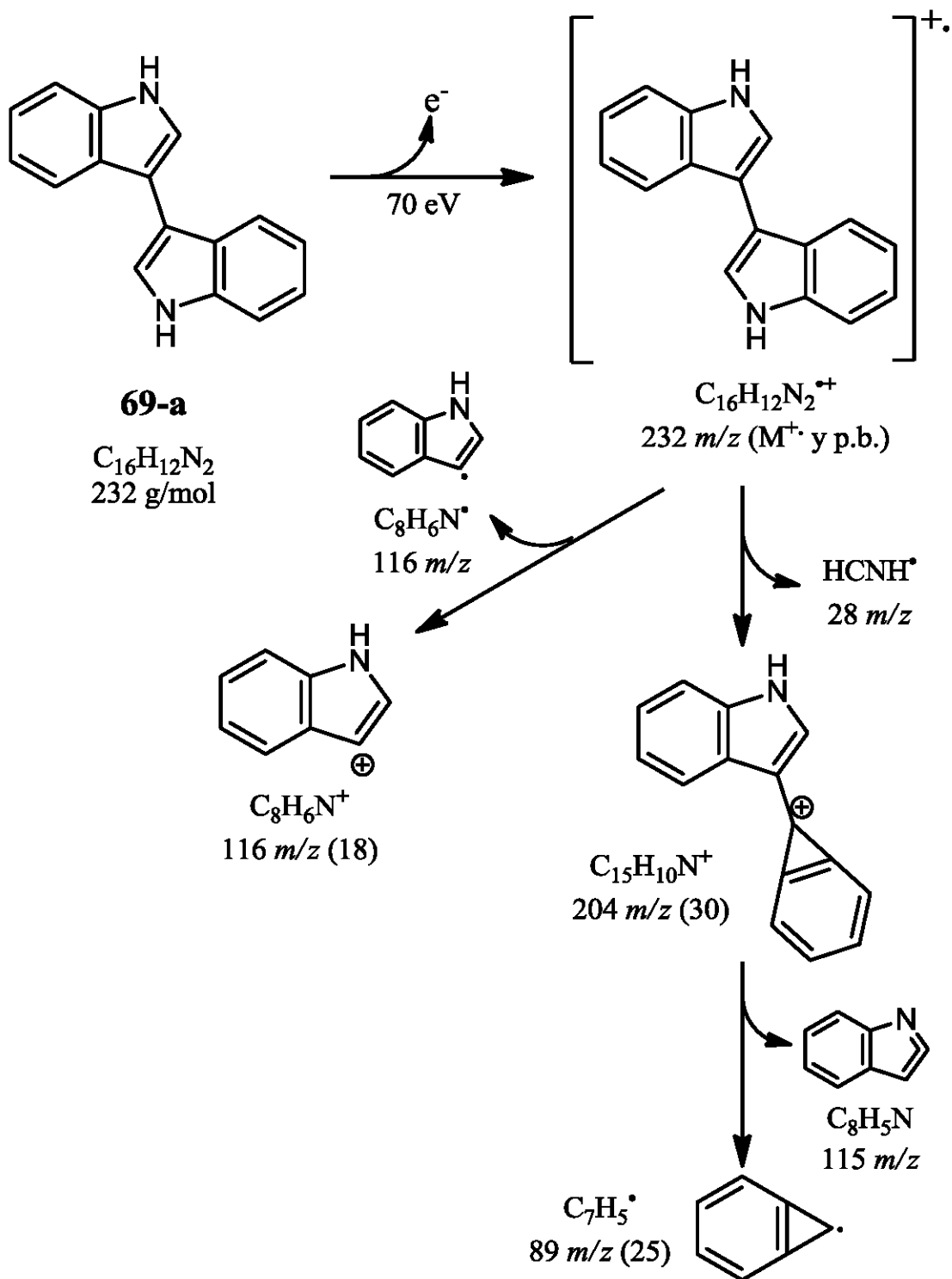
Comparando las tres condiciones de trabajo, los rendimientos de reacción no son muy diferentes (29-34 %) lo único que ve disminuido con la irradiación de microondas son los tiempos de reacción. Sin embargo, al emplear este calentamiento se producen 2 subproductos más a los formados con las otras dos condiciones.



Esquema 20. Síntesis del 3,3'-bisindol en bentonita como catalizador y medio de reacción.

$$\% \text{ Economía atómica} = \frac{232.10 \text{ g/mol}}{2 (117.06 \text{ g/mol})} \times 100 \% = 99.14 \%$$

Ecuación 1. Porcentaje de economía atómica de la reacción de dimerización con 1H-indol



Esquema 21. Patrón de fragmentación propuesto para 69-a.
 Entre paréntesis se muestran las abundancias relativas de cada fragmento.

5.2.2. Reacción con 1-metilindol

Para la reacción con 1-metilindol se obtuvo el mismo producto mayoritario en las tres condiciones de trabajo. Con tiempos de reacción iguales a los empleados con el 1*H*-Indol. El producto mayoritario presentó las propiedades físicas mostradas en la Tabla 4. Por ser el producto mayoritario se le citará como **69-b**.

Tabla 4. Características físicas de 69-b.	
Estado de agregación	Sólido (cristalino)
Color	Blanco
Punto de fusión (°C)	148-150
Rf (80:20 hexano/acetato de etilo)	0.57

El espectro de masas indicó que la sustancia aislada no es el dímero esperado y tampoco otra especie oligomérica del 1-metilindol. La caracterización del compuesto no está concluida, por lo que se reservan las estructuras probables.

Caber indicar que el 1-metilindol, junto con el 1*H*-indol, son los más reactivos de la serie de indoles empleados en relación a los tiempos de reacción y al número de subproductos obtenidos. Esto puede ser debido a que las posiciones 2 y 3 de ambos compuestos no se encuentran sustituidas, que se sabe bien, son las posiciones más reactivas en este tipo de compuestos orgánicos.

5.2.3. Reacción con 2-metilindol

Para la reacción con el 2-metilindol **68-c**, el producto mayoritario en las tres condiciones de trabajo es el mismo compuesto. Con tiempos de reacción de: 3 horas con irradiación de microondas, 6 horas a temperatura ambiente con agitación y 7 días a temperatura ambiente sin agitación. Las características del producto principal son mostradas en la Tabla 5, tal producto se citará como **69-c**.

Tabla 5. Características físicas de 69-c.

Estado de agregación	Sólido (polvo)
Color	Beige
Punto de fusión (°C)	148-152
Rf (80:20 hexano/acetato de etilo)	0.33

El espectro de masas indicó que este compuesto tampoco se trata del bisindol ni de alguna otra especie oligomérica del 2-metilindol. La caracterización del compuesto aún no está terminada, por lo que se reservan también las estructuras probables.

Sin embargo, cabe señalar que la reactividad del 2-metilindol, comparada con los tiempos de reacción de los dos indoles anteriores, se vio claramente disminuida debido probablemente a que la posición 2 de este compuesto ya se encuentra sustituida.

5.1.4. Reacción con 2-fenilindol

El 2-fenilindol **68-d** resultó ser el indol menos reactivo con respecto a los tiempos de reacción y al hecho de que sólo se formó un subproducto. Esto se puede explicar debido a que posición 2 tal compuesto ya está sustituida, lo que disminuye su reactividad. Además, otro factor que se hace evidente, es el impedimento estérico provocado por el grupo fenilo presente en el indol.

En la Tabla 7 se presentan las propiedades físicas del producto mayoritario de reacción el cual resultó ser el mismo en las tres condiciones de trabajo. Con tiempos de reacción de: 3 horas con irradiación de microondas, 6 horas a temperatura ambiente con agitación y 7 días a temperatura ambiente sin agitación. El producto se caracterizó por CG-EM, RMN de ¹H y ¹³C refiriéndose a este compuesto como **69-d**.

Tabla 6. Características físicas de 69-d.

Estado de agregación	Sólido (cristalino)
Color	Blanco
Punto de fusión (°C)	272-274
Rf (80:20 hexano/acetato de etilo)	0.38

El espectro de masas de **69-d** (Figura 9) presenta el ión molecular M^+ y pico base de 384 m/z , lo que es consistente con la masa molar de la molécula objetivo. El 2-fenilindol al poseer la posición 2 impedida, anula la probabilidad de que se forme un dímero distinto al 3,3'-bis(2-feniindol).

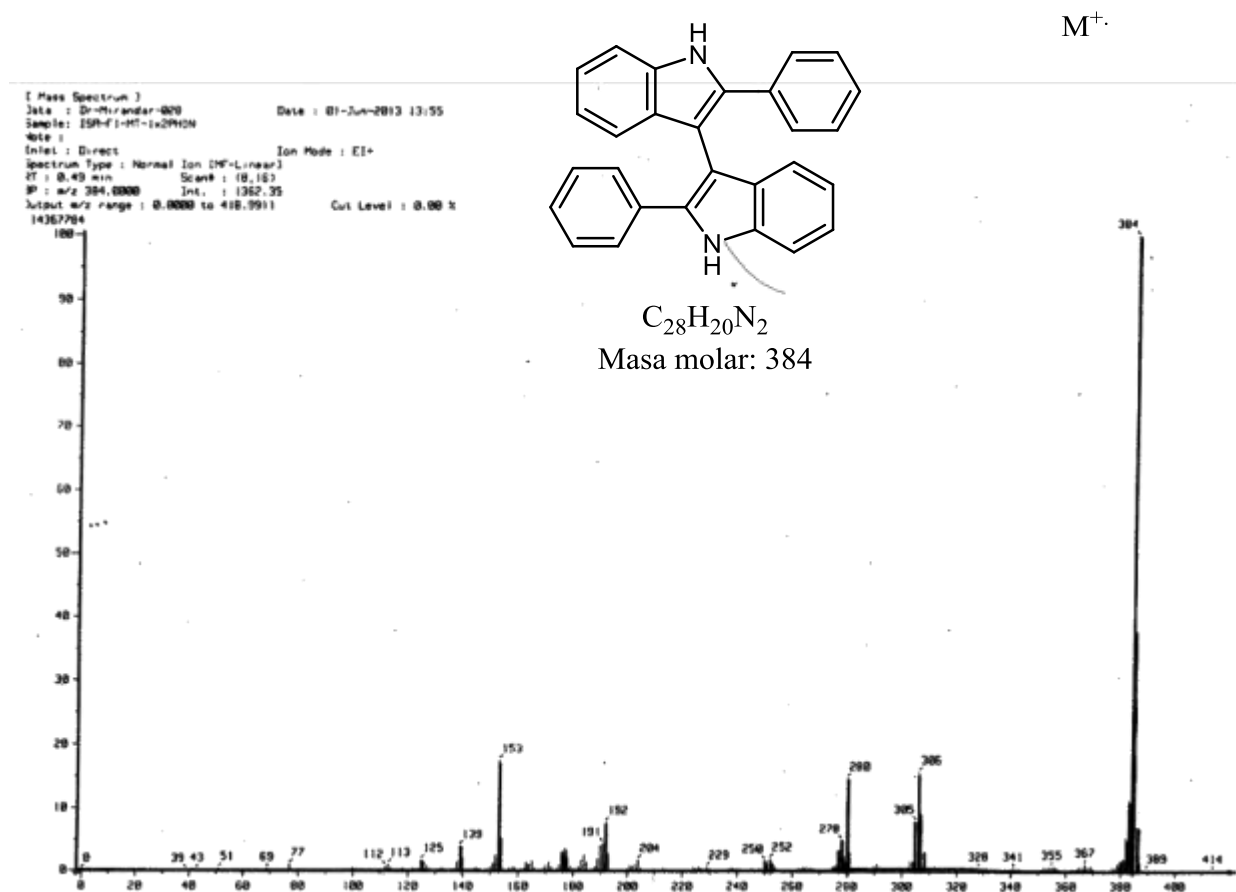


Figura 9. Espectro de masas de 69-d.

A su vez, el espectro de RMN de ¹H de **69-d** (Figura 10), presenta una señal simple en 10.79 ppm que integra para un hidrógeno, así como señales múltiples en 6.89, 7.08-7.17 y 7.49-7.59 ppm, las cuales integran para 5, 3 y 1 hidrógenos, respectivamente, dando un total de 10 hidrógenos, justamente la mitad de los hidrógenos totales presentes en la molécula objetivo, determinando que la molécula es simétrica.

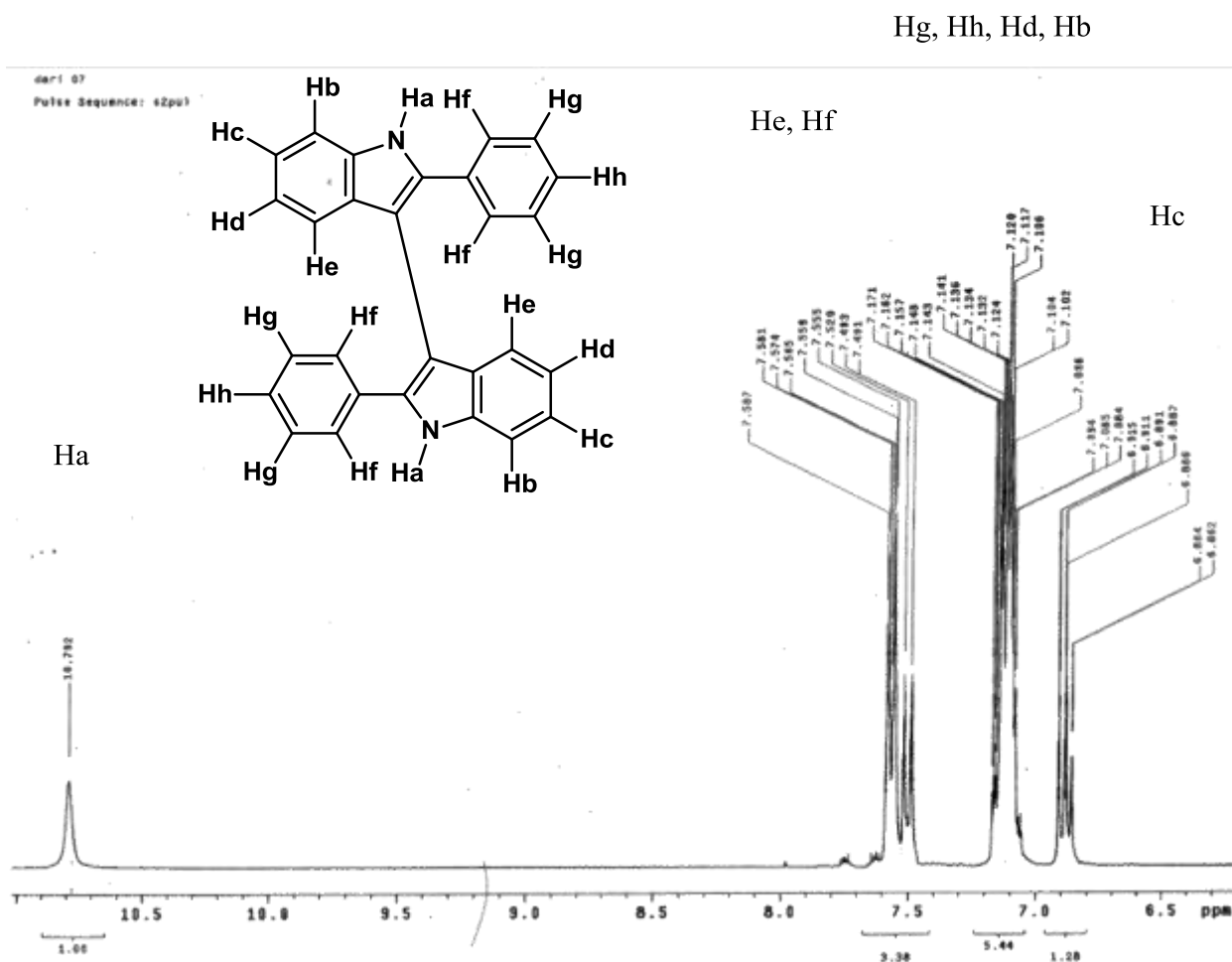
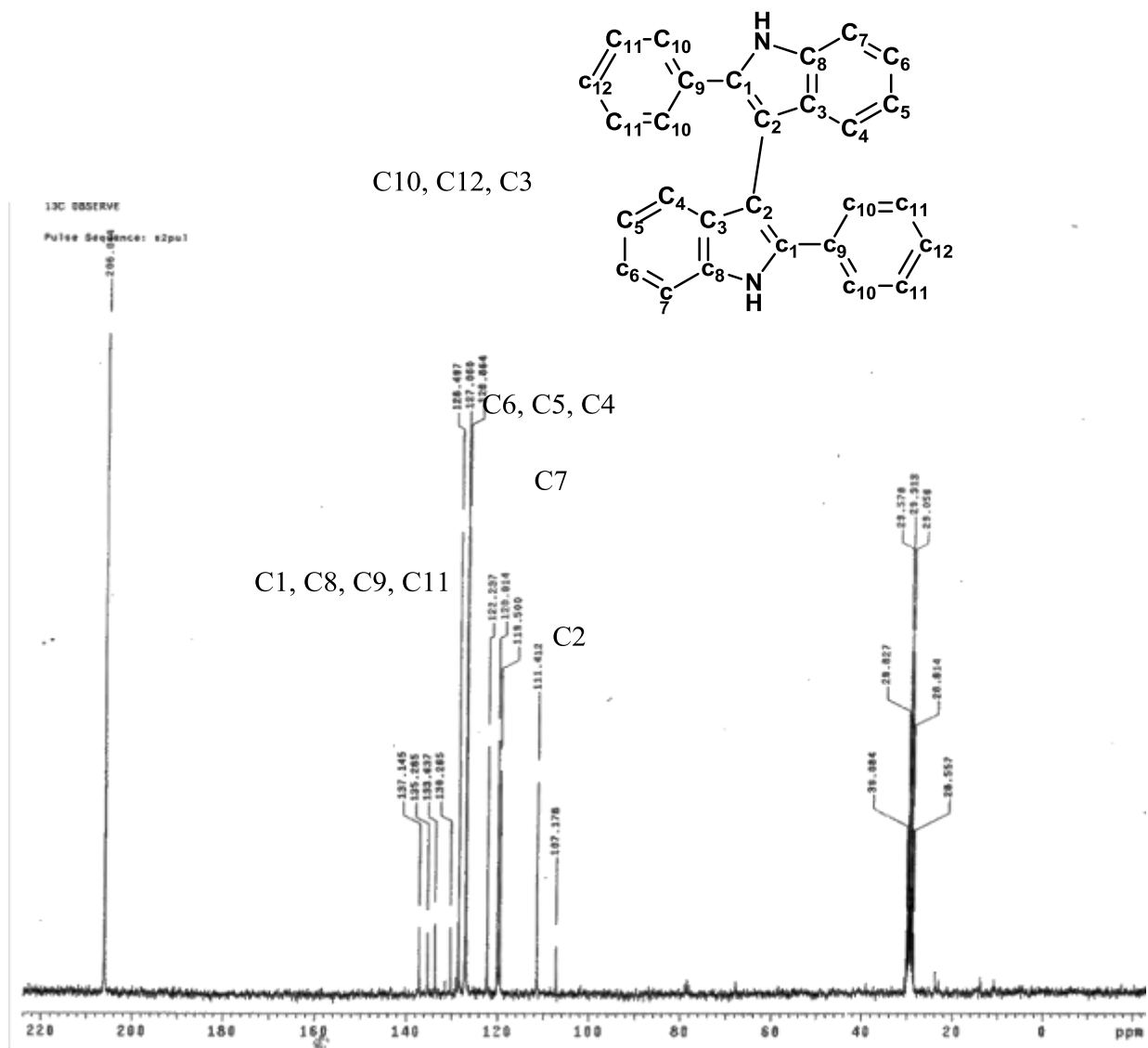


Figura 10. Espectro de RMN ^1H de **69-d**.

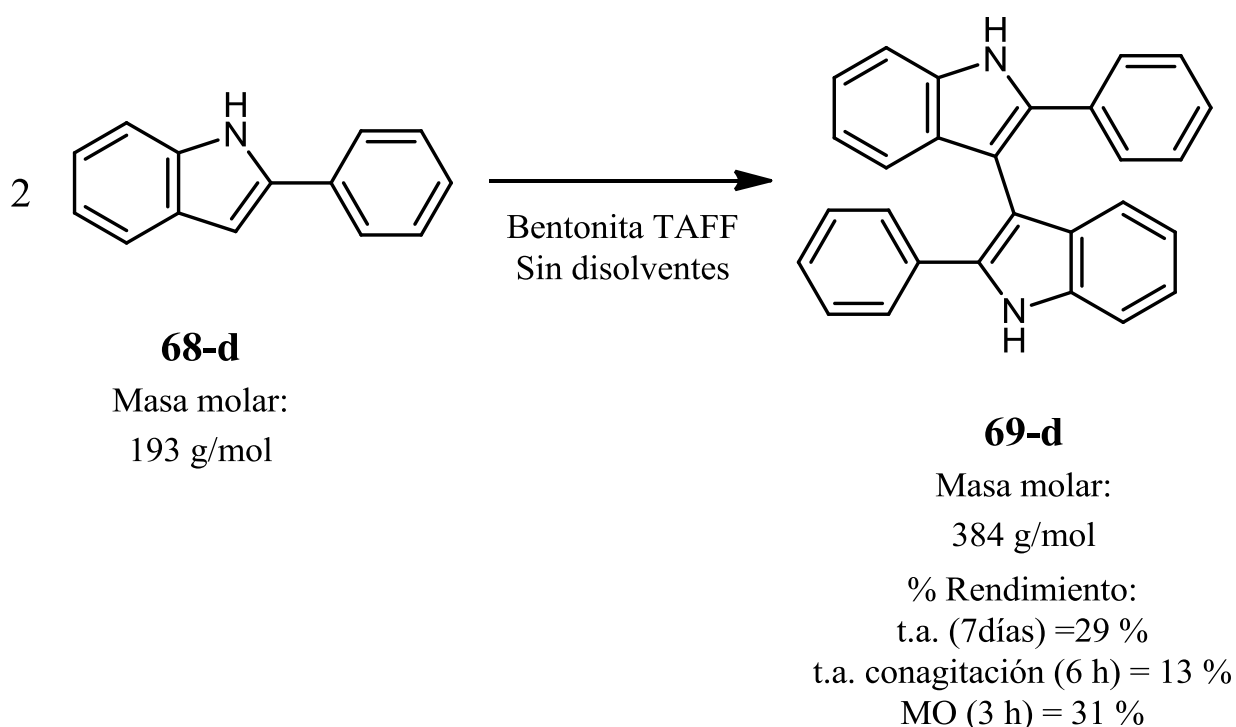
El espectro de RMN de ^{13}C de **69-d** (Figura 11) muestra 12 señales, lo que es consistente con los 12 carbonos magnéticamente diferentes presentes en el dímero esperado. Por lo tanto, las tres técnicas espectroscópicas realizadas a **69-d** corroboran al 3,3'-bis(2-fenilindol) como la estructura del compuesto.



Espectro de RMN de ^{13}C de 69-d.

La reacción de formación de **69-d** y los rendimientos de reacción se muestran en el Esquema 22. El porcentaje de economía atómica de la reacción se presenta en la Ecuación 2 y el patrón de fragmentación propuesto para **69-d** se muestra en el Esquema 23.

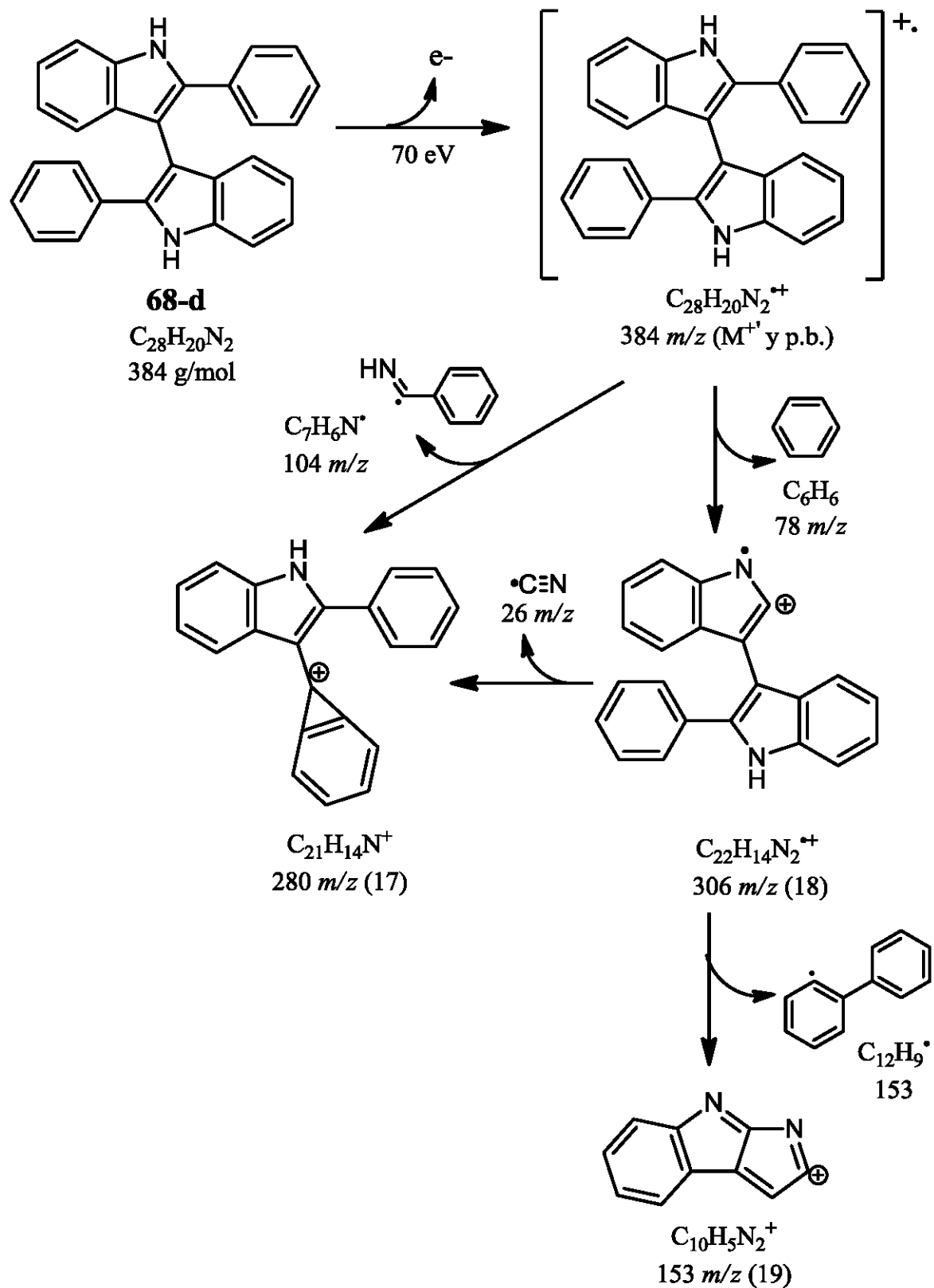
La condición de trabajo en la que se obtuvo un mejor rendimiento para la reacción con el 2-fenilindol fue la asistida por microondas; esta forma de calentamiento no sólo disminuyó el tiempo de reacción, sino que además, la cantidad del subproducto formado disminuyó considerablemente.



Esquema 22. Síntesis del 3,3'-bis(2-fenilindol) en arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción.

$$\% \text{ Economía atómica} = \frac{384.47 \text{ g/mol}}{2 (193.09 \text{ g/mol})} \times 100 \% = 99.56 \%$$

Ecuación 2. Porcentaje de economía atómica de la reacción de dimerización con 2-feniindol.



Esquema 23. Patrón de fragmentación propuesto para 69-d.

5.3. Estudio del mecanismo de reacción

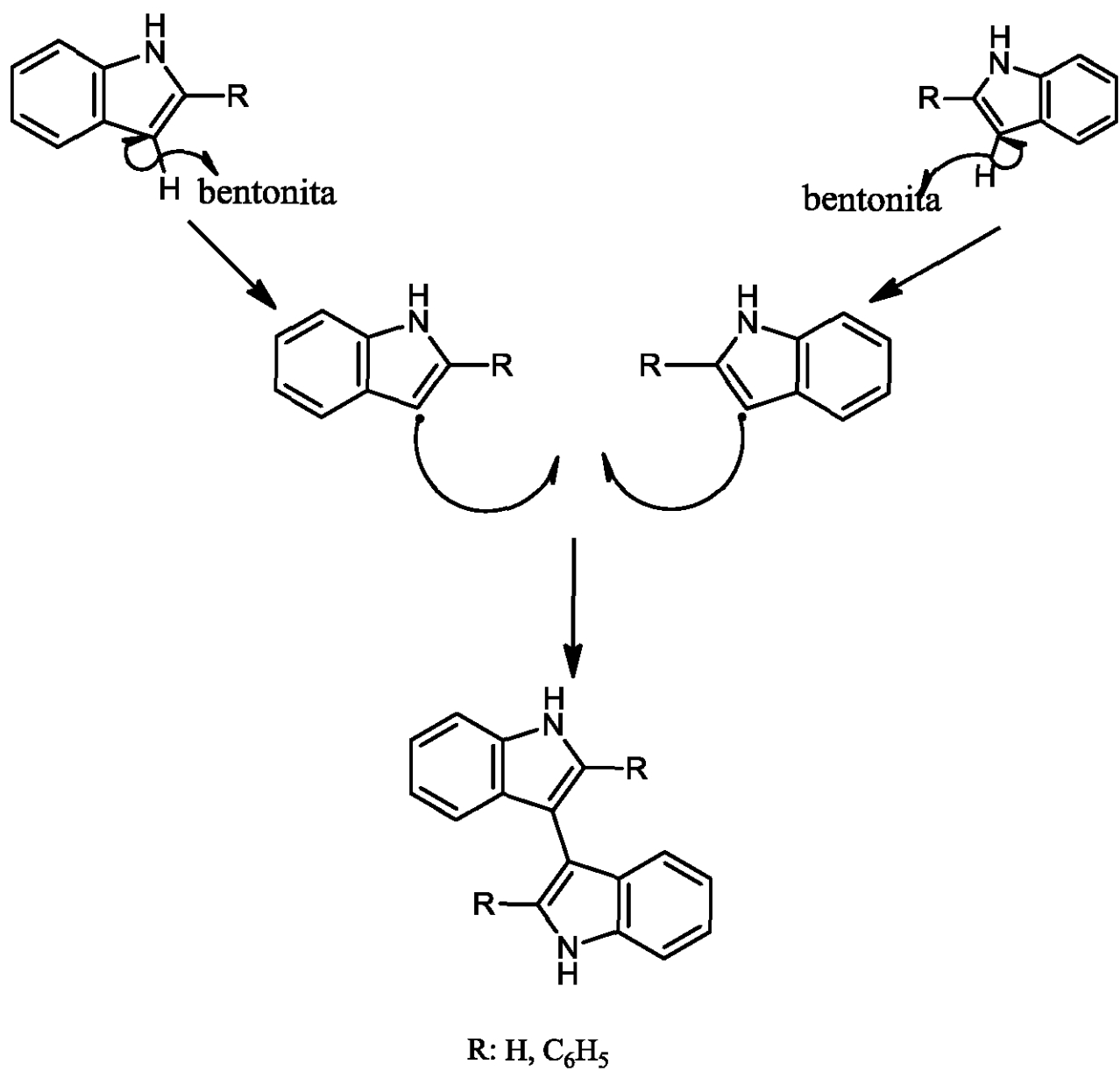
Mediante técnicas espectroscópicas se demostró únicamente la formación del 3,3'-bisindol y el 3,3'-bis(2-fenilindol) como productos principales de las reacciones con 1*H*-indol y con 2-fenilindol en arcilla bentonítica.

Al efectuar la reacción del 2-fenilindol en bentonita con la 1,4-naftoquinona, se observó (mediante cromatografía de capa fina), que la formación del 3,3'-bis(2-fenilindol) no se llevó a cabo, en cambio, si se formó un producto distinto al dímero del 2-fenilindol.

Ya que las quinonas son reconocidas por capturar radicales libres, el resultado anterior da indicios de que el mecanismo de reacción para la formación de los bisindoles obtenidos en este trabajo, podría ser mediante radicales libres, debido a que la presencia de la quinona inhibió la formación del dímero. El mecanismo de reacción propuesto se presenta en el Esquema 24. La reacción se puede clasificar como una reacción de oxidación, o bien, como acoplamiento C-C.

De acuerdo a todo lo anteriormente expuesto en este capítulo, se considera que la síntesis de los 3,3-bisindoles no es nada sencillo, puesto que para ello se necesitan catalizadores metálicos, como Au, Pd o Fe, el empleo de disolventes tóxicos como tolueno o dioxano, además de, largos tiempos de reflujo que van desde horas hasta días, lo que provoca no solo la generación de más residuos si no el gran gasto energético que conlleva el uso de estos métodos de preparación.

Todo esto hace de la metodología realizada en este trabajo, un proceso más verde que varios anteriormente reportados, ya que se cumple con la mayoría de los principios de la Química Verde como se describe a continuación.



Esquema 24. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de 3,3'.bsindoles con el empleo de arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción.

- 1.- Prevención de desechos. Sin bien, con todos los indoles utilizados se forman subproductos, en especial en los casos del 1*H*-indol y del 1-metilindol, el número de subproductos para los anteriores se minimizó con las metodologías alternativas a temperatura ambiente con y sin agitación, sólo provocando que los tiempos de reacción sean más largos.
- 2.- Economía atómica. El porcentaje de economía de las reacciones con 1*H*-indol y con 2-fenilindol fue del 99 %.
- 3.- Síntesis menos peligrosas. Se emplearon sustancias poco tóxicas y disolventes verdes para la extracción y separación de los crudos de reacción así como para purificación de los compuestos
- 4.- Productos más seguros. Aunque el 3,3'-bisindoles ha sido reportado como un compuesto con actividad farmacológica, será necesario que se le realicen los estudios toxicológicos correspondientes a los productos formados.
- 5.- Auxiliares menos peligrosos. La arcilla es catalogada de bajo impacto ambiental. Además de que todas las reacciones se realizaron en ausencia de disolventes.
- 6.- Eficacia energética. Las reacciones se llevan a cabo en menor tiempo con el uso de microondas, lo que contribuye a la reducción de tiempos de reflujo. Todas las reacciones descritas en este trabajo pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente debido a la actividad catalítica de la bentonita.
- 7.- Materias primas renovables. Se sabe que las arcillas bentoníticas pueden ser utilizadas varias veces antes de perder su actividad como catalizador.
- 8.- Reducción de derivados. No se emplearon grupos protectores, ni auxiliares extras para las transformaciones químicas realizadas
- 9.- Catálisis. La bentonita resultó ser parte esencial del trabajo presentado, al fungir como catalizador de las transformaciones químicas realizadas.

10.- Degradabilidad. Otro de los estudios a realizarse, sin embargo, la intención de este trabajo es obtener compuestos que presenten actividad farmacológica.

11.- Análisis en tiempo real y prevención de la contaminación. El seguimiento por cromatografía de capa fina fue una técnica de análisis sencilla, que ayudó al control de para la formación de un menor número de subproductos en las reacciones, y por ende, de menos residuos generados.

12.- Prevención de accidentes. Todos los procesos y sustancias utilizadas son de bajo riesgo y sencillos de realizar, los cuales se llevaron a cabo con las medidas de seguridad correspondientes.

CAPÍTULO 6.
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

6.1. CONCLUSIONES

Se logró realizar reacciones de dimerización de 1*H*-indol y del 2-fenilindol en rendimientos moderados, a través de una novedosa metodología enmarcada en el contexto de la Química Verde.

Dos de los indoles utilizados (el 1-metilindol y el 2-metilindol) no formaron el dímero correspondiente como producto mayoritario, ni otra especie oligomérica, por lo que se realizarán los estudios respectivos para la elucidación estructural de los compuestos formados en estas dos transformaciones químicas.

El empleo de arcilla bentonítica fue crucial en el desarrollo de las reacciones, ya que sin este catalizador y medio de reacción, no se efectúa ningún cambio químico en los indoles utilizados.

La irradiación de microondas como fuente de energía alternativa para la activación de las reacciones, da lugar a tiempos de reacción más cortos en todas las reacciones efectuadas y, además, la disminución notable del subproducto formado en la reacción con 2-fenilindol.

6.2. PERSPECTIVAS

Debido al relevante interés en los compuestos con núcleo indólico y a lo prometedor que resultan las sustancias químicas obtenidas, así como a la importancia de encontrar nuevas metodologías sintéticas con un enfoque verde, se sugiere continuar estudiando estos sistemas, para mejorar el rendimiento de los bisindoles obtenidos, o bien, el estudio con otras sustancias derivadas del indol, así como otras fuentes de energía alternativa.

REFERENCIAS

- [1] Valdés, C., Barluenga J., «Five-Membered Heterocycles: Indole and Related Systems,» de *Modern Heterocyclic Chemistry*, vol. 1, J. V. J. B. J. Alvarez-Builla, Ed., Weinheim: Wiley-VCH, pp. 377-380, 2011.
- [2] Joule, J., Mills. K.«Indoles: reactions and synthesis,» de *Heterocyclic Chemistry*, 5 ed., Wiley-Blackwell, pp. 369-370, 2010.
- [3] Bertinetti, B., Rodriguez. M., Godeas, A., Cabrera, M. «1H,1'H-[3,3']biindolyl from the terrestrial fungus *Gliocladium catenulatum*,» *The Journal of Antibiotics*, vol. 63, pp. 681–683, 2010.
- [4] Janosik T., Bergman, J. Stensland, B., Stalhandske, C. «Thionation of bisindole derivatives with P4S10 or elemental sulfur,» *Perkin Transactions*, vol. 1, pp. 330–334, 2002.
- [5] Ramesh, C., Kavala, V., Kuo, C., Raju, B., Yao C. «An Unprecedented Route for the Synthesis of 3,3-Biindoles by Reductive Cyclization of 3-[2-Nitro-1-(2-nitrophenyl)ethyl]-1H-indoles Mediated by Iron/Acetic Acid,» *European Journal Organic Chemistry*, p. 3796–3801, 2010.
- [6] Anastas, P., Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*, New York: Oxford University Press, pp. 30, 1998.
- [7] E. Kang, «Commentary: an industrial perspective on green chemistry,» *Tetrahedron*, vol. 66, pp. 1029–1030, 2010.
- [8] Schulte, P. McKernan, L., Heidel, D., Okun, A., Dotson, G., Lentz, T. Graci, C., Heckel, P. «Occupational safety and health, green chemistry, and sustainability: a review of areas of convergence,» *Environmental Health*, vol. 12, 31, pp. 1-9, 2013.

- [9] Noyori, R. «Insight: Green chemistry: the key to our future,» *Tetrahedron*, vol. 66, pp. 1028, 2010.
- [10] Nagendrappa, C. «Organic synthesis using clay and clay-supported catalysts,» *Applied Clay Science*, vol. 53, pp. 106–138, 2011.
- [11] de la Hoz, A. *Microwave Heating as a Tool for Sustainable Chemistry*, N. Leadbeater, Ed., Boca Raton: CRS Press, pp. 1-4, 2011.
- [12] Baar, M. «Greener Organic Reactions under Microwave Heating,» de *Green Organic Chemistry in Lecture and Laboratory*, A. Dicks, Ed., Boca Raon, pp. 225-229, 2012.
- [13] Zhang, Y., Wei, B., Lin, H., Zhang, L., Liu, J., Luo, H. Fan, X. «www.rsc.org/greenchem,» 2015. [En línea]. Available: DOI: 10.1039/c5gc00503e. [Último acceso: 04 Mayo 2015].
- [14] Song, S., Li, X., Sun, X., Yuana, Y., Jiao, N. «www.rsc.org/greenchem,» 2015. [En línea]. Available: DOI: 10.1039/c5gc00528k. [Último acceso: 04 Mayo 2015].
- [15] Vivekanand, T., Vinotch, P., Agieskumar, B., Sampath, N., Sudaalai, A., Menédez, C., Srintharan, V. «www.rsc.org/greenchem,» 2015. [En línea]. Available: DOI: 10.1039/c5gc00365b. [Último acceso: 04 05 2015].
- [16] Motokura, K., Matsunaga, S., Miyaji, A., Sakamoto, Y., Baba, T. «Heterogeneous Allylsilylation of Aromatic and Aliphatic Alkenes Catalyzed by Proton-Exchanged Montmorillonite,» *Organic Letters*, vol. 12, 7, pp. 1508-1511, 2010.
- [17] Siddiqui, L., Singh, P., Srivasatava, V., Singh, J. «Facile synthesis of acyclic analogues of carbocyclic nucleoside as potential anti HIV pro-drug,» *Indian Journal of Chemistry*, vol. 49, pp. 512-520, 2010.
- [18] Kulkarni, A., Torok, B. «Microwave-assisted multicomponent domino cyclization–aromatization: an efficient approach for the synthesis of substituted quinolines,»

Green Chemistry, vol. 12, pp. 875–878, 2010.

- [19] Tyagi, V, Lo, S. «Microwave irradiation: A sustainable way for sludge treatment and resource recovery,» *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, vol. 18, pp. 288–305, 2013.
- [20] Nerkar, A., Pawale, D., Ghante, M., Sawant, S. «Microwave assisted organic synthesis of some traditional and named reactions: a practical approach of green chemistry,» *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 5, 3, pp. 564-566, 2013.
- [21] Niu, T., Zhans, Y. «Iron-catalyzed oxidative homo-coupling of indoles via C–H cleavage,» *Tetrahedron Letters*, vol. 51, pp. 6847–6851, 2010.
- [22] Perea, J., Wirtanen, T., Laukkanen, O., Makela, M., Nieger, M., Melchionna, N., Huittinen, N., López, J., Heleja, J. «Cycloisomerization of 2-Alkynylanilines to Indoles Catalyzed by Carbon-Supported Gold Nanoparticles and Subsequent Homocoupling to 3,3'-Biindoles,» *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 52, pp. 11-835-11839, 2013.
- [23] Tasch, V., Antovic, D., Melkul, E., Muller, T. «One-Pot Synthesis of Camalexins 3,3'-Biindoles by the Masuda Borilation-Susuki Arylation (MBSA) Sequence,» *European Journal Organic Chemistry*, pp. 4564–4569, 2013.