



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

“Síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-
metoxifenol mediante un acercamiento verde”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA

PRESENTA:

JUAN CARLOS CAÑIZARES MARGAIN

ASESOR:

Dr. BENJAMÍN VELASCO BEJARANO

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
EXÁMENES PROFESIONALES 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

Síntesis del 4-(bis-(1H-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol mediante un acercamiento verde

Que presenta el pasante: Juan Carlos Cañizares Margain
Con número de cuenta: 311645840 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en 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 10 de Octubre de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	Dr. Benjamín Velasco Bejarano	
1er. SUPLENTE	Dra. Yolanda Marina Vargas Rodríguez	
2do. SUPLENTE	Dra. María Olivia Noguez Córdova	

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

AGRADECIMIENTOS

Agradezco tanto a mi madre como a mi padre por el apoyo incondicional que me dieron para lograr mis objetivos, siendo personas que siempre han estado en mi vida, viendo por mí, y me han transmitido incontables enseñanzas, espero que con este logro se sientan orgullosos.

Agradezco a mis abuelos Antonio Cañizares (q.e.p.d.) y Adolfo Margain (q.e.p.d.) por ser una gran fuente de inspiración para lograr mis metas, pues su ejemplo y recuerdo me ha ayudado a ser la persona que actualmente soy.

Agradezco a mis hermanas, que al verlas crecer me han recordado a la niñez por la que alguna vez pasé, y espero ser un gran ejemplo para ellas en algún futuro.

Agradezco a mi familia, quienes me dieron la fortaleza para poder llegar a donde yo quisiera, pues no importaba con que miembro estuviera, siempre iba a recibir el cariño que necesitaba.

Agradezco a Miguel, quien fue un fuerte apoyo durante todo mi desarrollo universitario, pues me enseñó que el aprendizaje va más allá de lo académico, y que sin importar qué tan difícil sea el camino, no es imposible llegar a la meta.

Agradezco a Seni, quien ha estado conmigo desde que era pequeño, enseñándome y guiándome, siendo una fuerte ayuda para la conclusión de mis estudios y de mi desarrollo profesional.

Agradezco al doctor Benjamín por ser un excelente asesor y tutor, el cual siempre me brindó apoyo durante todo el proceso de titulación, y de quien aprendí infinidad de conocimientos útiles para mi desarrollo profesional.

Agradezco a Ángel, porque más que un amigo, es un hermano del que he aprendido tantas cosas que ayudaron a superarme desde la preparatoria.

Agradezco a mis amigos, Chucho, Roberto, Hugo, Daniel, Eduardo, Brigitte, Melisa, Iván y Ximena, por todos los momentos que vivimos en la universidad, momentos felices, momentos difíciles, pues cada uno de ustedes me ha enseñado un punto de vista muy distinto al mío que me ha ayudado a definir mi criterio.

Agradezco el apoyo financiero otorgado para la realización de este trabajo de tesis al proyecto DGAP-UNAM PAPIME PE206119.

Y por supuesto...

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme dado la oportunidad de ser parte de ella, y por haberme regalado muchas de las mejores experiencias que he tenido en mi vida.

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. ANTECEDENTES.....	4
2.1. Química Verde.	4
2.1.1. ¿Qué es la Química Verde?.....	4
2.1.2. La Química Verde y el desarrollo sostenible.....	5
2.1.3. Los doce principios de la Química Verde.....	7
2.2. Fuentes energéticas de activación de reacción.	10
2.2.1. Energía de activación.....	10
2.2.2. Fuentes energéticas de activación alternativas.....	11
2.3. Reacción de síntesis.	17
2.3.1. Reacciones multicomponente.....	17
2.3.2. Síntesis de Kamal-Qureshi.	18
2.3.3. Catálisis y rapidez de reacción.	19
2.4. Métricas de la Química Verde.	23
2.5. Análisis químico instrumental.	26
2.5.1. Curvas de calibración.....	26
2.5.2. Cromatografía de gases.....	28
2.6. Generalidades de la molécula objetivo.	30
3. JUSTIFICACIÓN	311
4. HIPÓTESIS	32
5. OBJETIVOS	33
6. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	34
6.1. Equipo, materiales y reactivos.	34
6.2. Metodología.	36
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
7.1. Selección de catalizadores.	40
7.1.1. Acidez de los catalizadores propuestos.....	40
7.1.2. Análisis de la síntesis con los catalizadores utilizados.	41

7.2.	<i>Evaluación del catalizador ácido no clásico en la síntesis del derivado de DIM utilizando dos fuentes de activación.</i>	47
7.2.1.	Observaciones generales de las reacciones realizadas.	47
7.2.2.	Evaluación de eficiencia de los métodos de activación utilizados de acuerdo con el producto obtenido.....	50
7.2.3.	Selección de catalizador ácido y fuente de activación.	52
7.3.	<i>Optimización de las condiciones de irradiación.</i>	53
7.3.1.	Evaluación de las condiciones de irradiación.....	53
7.3.2.	Tiempo óptimo de irradiación.	56
7.4.	<i>Evaluación de la síntesis a las condiciones óptimas.</i>	58
7.5.	<i>Caracterización.</i>	60
7.6.	<i>Evaluación del acercamiento verde de la síntesis.</i>	64
8.	CONCLUSIONES	68
	PROSPECTIVAS	69
	APÉNDICE	70

Índice de Figuras

Figura 1. Molécula de 3, 3'-diindolilmetano	2
Figura 2. Molécula de indol-3-carbinol y algunos productos (DIMs) de condensación ácida en el estómago	3
Figura 3. Los tres pilares del desarrollo sostenible y su interrelación	6
Figura 4. Espectro electromagnético.....	12
Figura 5. Primer horno de microondas	13
Figura 6. Calentamiento usando microondas vs calentamiento térmico convencional.....	14
Figura 7. Vibraciones u oscilaciones entre dos átomos enlazados	16
Figura 8. Ejemplo de reacciones multicomponente.....	17
Figura 9. Ciclo catalítico de una reacción, en donde C: catalizador, R: reactivo, P: producto.....	20
Figura 10. Comparación de la energía de activación de una reacción catalizada con otra no catalizada.....	20
Figura 11. Curva de calibración para el isooctano, [donde se muestra que la concentración de una serie de estándares de isooctano, tiene una respuesta casi proporcional al área bajo la curva de los cromatogramas obtenidos]	27
Figura 12. Componentes de un cromatógrafo de gases.....	28
Figura 13. Estructura del 4-(bis-(1H-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol.....	30
Figura 14. Imágenes de equipos utilizados durante la experimentación; A) Microondas Químico CEM Discover; B) Equipo de irradiación Infrarrojo Flavor Wave Turbo	35
Figura 15. Imagen de equipo de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas.....	36
Figura 16. Cromatograma de gases de la mezcla de reacción irradiada por microondas y catalizada por vinagre de alcohol de caña	41
Figura 17. Espectro de masas (IE) del pico a 4.47 min del cromatograma presentado en la Figura 16 , que corresponde al estándar interno (difenilamina).....	42
Figura 18. Espectro de masas (IE) del pico a 2.58 min del cromatograma presentado en la Figura 16 , que corresponde a la molécula de indol..	42
Figura 19. Espectro de masas (IE) del pico a 3.14 min del cromatograma presentado en la Figura 16 , que corresponde a la molécula de vainillina	43

Figura 20. Espectro de masas (IE) del pico a 11.24 min del cromatograma presentado en la Figura 16 , que corresponde al 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol.....	44
Figura 21. Espectro de masas (IE) del pico a 9.06 min del cromatograma presentado en la Figura 16 , que corresponde al producto secundario	46
Figura 22. Mezcla de reacción catalizada por vinagre de alcohol de caña después de 20 minutos de irradiación de microondas	49
Figura 23. Sólido de la reacción promovida por vinagre de alcohol de caña (CH ₃ COOH 5 %) e irradiada por microondas	50
Figura 24. Cromatograma de gases de la mezcla de reacción de la síntesis del 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol a las condiciones optimizadas.	58
Figura 25. Espectro de masas (IE) del pico a 11.45 min del cromatograma de la Figura 24 que corresponde al 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol .	59
Figura 26. Espectro de infrarrojo del 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol.....	60
Figura 27. Espectro de RMN de ¹ H del 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol determinado a 300 MHz, en DMSO.....	61
Figura 28. Espectro de RMN de ¹³ C del 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol determinado a 300 MHz, en DMSO	62
Figura 29. Espectro de masas del 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol, obtenido para caracterización por ionización electrónico.....	63
Figura 30. Espectro de masas del 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol, obtenido por FAB	63
Figura 31. Diagrama de flujo verde de la síntesis del 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol en condiciones óptimas	66

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación de disolventes para química verde medicinal	8
Tabla 2. Rendimiento para las síntesis de DIMs empleando diferentes catalizadores	22
Tabla 3. Escala de análisis y evaluación para considerar un proceso verde	25
Tabla 4. Evaluación de catalizadores utilizados en la Fase I	40
Tabla 5. Resultados obtenidos mediante irradiación por microondas o luz infrarroja, empleando diferentes catalizadores ácidos	48
Tabla 6. Resultados de la síntesis realizada a temperatura ambiente y promovida por <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	49
Tabla 7. Datos experimentales obtenidos de las reacciones promovidas con diferentes catalizadores ácidos y diferentes fuentes alternativas de activación	51
Tabla 8. Concentración de la molécula objetivo a potencia constante y temperatura variable ($n=3$)	53
Tabla 9. Concentración de la molécula objetivo a una potencia variable y una temperatura constante ($n=3$)	54
Tabla 10. Tiempo de irradiación y concentración de la molécula objetivo en la síntesis del 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol catalizada por vinagre de alcohol de caña como catalizador y promovida por MO a una temperatura de 100 °C con una potencia de irradiación de 100 W	56
Tabla 11. Evaluación de materia prima y disolvente para la síntesis de la molécula objetivo a las condiciones de reacción óptimas.....	64
Tabla 12. Significado de pictogramas GHS.....	65
Tabla 13. Evaluación del proceso de reacción para la síntesis de la molécula objetivo en condiciones óptimas	65

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Temperatura (°C) vs Concentración (µg/mL) del 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol (<i>n</i> =3) (datos de la Tabla 7)	54
Gráfico 2. Temperatura (°C) vs Concentración (µg/mL) del 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol (<i>n</i> =3) (datos de la Tabla 8)	55
Gráfico 3. Tiempo de irradiación (min) vs concentración de la molécula objetivo (µg/mL) (datos de la Tabla 9)	56

Índice de Ecuaciones

Ecuación 1. Ecuación de Arrhenius	10
Ecuación 2. Ecuación química de una reacción.....	23
Ecuación 2. Ecuación de economía atómica.....	23
Ecuación 3. Ecuación del factor E.....	24
Ecuación 4. Ecuación de eficiencia de carbono	24
Ecuación 5. Ecuación de eficiencia de masa de reacción	24
Ecuación 6. Ecuación del número de repetición.....	24
Ecuación 7. Ecuación de la frecuencia de repetición	25

Índice de Esquemas

Esquema 1. Síntesis del 3,3'-diindolilmetano a partir de indol y formaldehído	18
Esquema 2. Metodología general de la síntesis del 4-(bis-(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-metoxifenol.....	40
Esquema 3. Ion Molecular M ⁺ . <i>m/z</i> 368 [368.1525; C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₂]; Error ppm/mmu +2.2; [M-123] ⁺ . <i>m/z</i> 245 [245.1079; C ₁₇ H ₁₃ N ₂] Error ppm/mmu +6.2.....	50

Acrónimos

ccf	Cromatografía en capa fina
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
DIM	Diindolilmetano
EM	Espectrometría de masas
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
FAB	Referente a sus siglas en inglés de Bombardeo de átomos rápidos
IE	Ionización electrónica
IR	Irradiación de infrarrojo
M⁺	Ion molecular
MO	Irradiación de microondas
RA	Reactivo analítico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear

RESUMEN

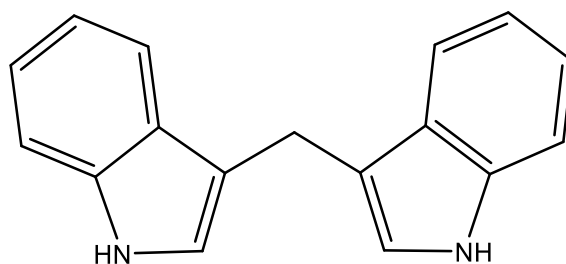
En el presente trabajo de tesis se realizó la síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol, por medio de una metodología basada en los principios de la Química Verde, en la cual se empleó como catalizador ácido al vinagre de alcohol de caña, seleccionado como el más idóneo dentro de una serie de sustancias con propiedades ácidas, además del empleo de la irradiación de microondas como el método de activación alternativo más apropiado, a una potencia energética de 100 W y una temperatura de irradiación de 100 °C, obteniendo un porcentaje de formación del 93.4 %, haciendo necesario resaltar que la metodología propuesta incidió altamente en la filosofía de la Química Verde.

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la ciencia moderna, los químicos han tenido un impacto sustancial dentro del desarrollo y el mejoramiento de la calidad de vida del ser humano, pues han aportado su amplia gama de conocimientos para el diseño de productos altamente aprovechables en diversos ámbitos sociales dentro de la vida cotidiana. Una de las áreas de mayor interés es el desarrollo de nuevos fármacos, que contribuye al mejoramiento de la salud pública.

Las moléculas orgánicas conocidas como diindolilmetanos (DIMs)¹ presentan una marcada actividad farmacológica², pues se ha demostrado que poseen propiedades anticarcinógenas³, antifúngicas¹, antimicrobianas¹, antibacteriales¹, y recientemente se han encontrado propiedades inmunoestimulantes².

El 3,3'-diindolilmetano es el exponente más sencillo de los DIMs.⁴ Su estructura, expuesta en la **Figura 1**, está conformada por dos moléculas indol enlazadas por medio del átomo de carbono en la posición 3 del heterociclo a un carbono sp^3 (de ahí el nombre de diindolilmetano).



Di(1*H*-indol-3-il)metano

Figura 1. Estructura del 3,3'-diindolilmetano.

¹ Azizian, J., Teimouri, F. y Mohammadizadeh, M. (2007) Ammonium chloride catalyzed one-pot synthesis of diindolylmethanes under solvent-free conditions. *Catalysis communication*, 8, 1117-1121.

² Pillaiyamar, T., Dawood, M., Irum, H. y Müller C. (2018) A rapid, efficient and versatile green synthesis of 3,3'-diindolylmethanes. *Arkivoc*, 3, 1-19.

³ Velasco, B., Sánchez, L., García, J., Trujillo, J., Miranda, R., Álvarez, C. y Penieres, J. (2008) Diindolylmethane derivatives as apoptosis inducers in L5178 cells. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 52, 224-228.

⁴ Arroyo, G., Hernández, E., Martínez, J., Miranda, R., Noguez, M., Penieres, J., Rivero, C., Velasco, B., Vilchis, M. y Gómez, C. (2010) Síntesis de diindolilmetanos en *Prácticas de laboratorio de química orgánica verde*, 135-139. Costa Rica: Tecnológica de Costa Rica.

Estas moléculas están fuertemente relacionadas con la familia de crucíferas (género *Brassica*), tales como el brócoli, las coles de Bruselas, el repollo y la coliflor⁵, debido a que éstos contienen la molécula indol-3-carbinol (I3C).⁶ El I3C al estar dentro del organismo, durante el proceso de digestión, el fuerte ambiente ácido del estómago lo hace reaccionar con otras sustancias dentro de éste, transformándolo en el 3,3'-diindolilmetano⁴, entre otros tipos de DIMs (**Figura 2**).⁶

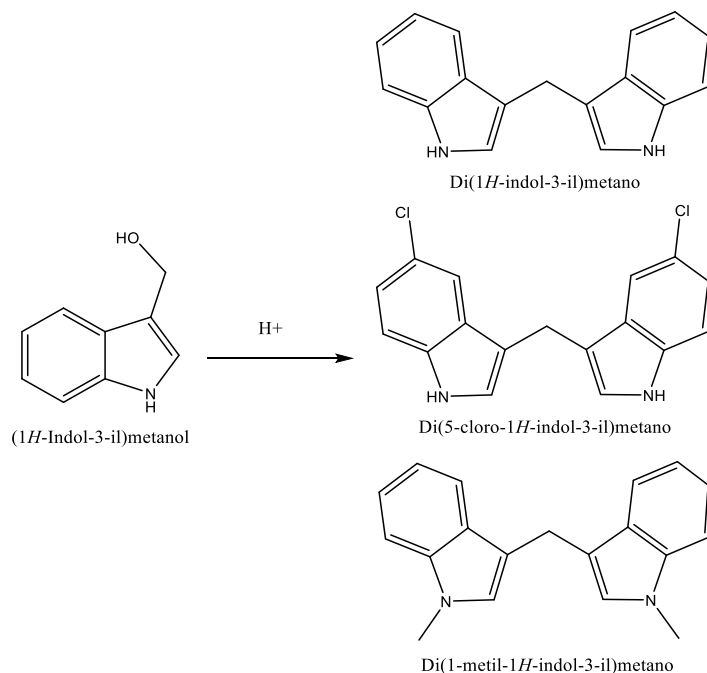


Figura 2. Estructura del indol-3-carbinol y algunos de los productos (DIMs) de condensación ácida en el estómago.⁵

Debido a la amplia aplicación farmacológica previamente mencionada, se han propuesto distintas rutas de síntesis, sin embargo, sigue predominando en mayor medida la metodología de la primera síntesis reportada por A. Kamal y A. Ali Qureshi de 1962⁷, motivo por el cual en el presente trabajo de tesis se optó por la búsqueda de una ruta sintética para un DIM en específico (4-(di-1H-indol-3-ilmetil)-2-metoxifenol) siguiendo una metodología basada en los principios de la química verde.

⁵ Bharate, S., Bharate, J., Khan, S., Tekwani, B., Jacob, M., Mudududla, R., Yadav, R., Singh. B., Sharma. P., Maity, S., Singh, B., Khan, I. y Vishwakarma, R. (2013) Discovery of 3,3'-diindolylmethanes as potent antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 435-443.

⁶ Higdon, J., Delage, B., Williams, D. y Dashwood, R. (2007) Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacological Research*, 55, 224-236.

⁷ Kamal, A. y Qureshi, A. (1962) Syntheses of substituted di-indolylmethanes in aqueous medium at room temperature. *Tetrahedron*, 19, 512-520.

2. ANTECEDENTES

2.1. Química Verde.

2.1.1. ¿Qué es la Química Verde?

El término *Química Verde* fue utilizado por primera vez en 1991 por el químico Paul T. Anastas.⁸ Este término fue mencionado en la Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas (OPPT) de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA), donde el principal tema de interés era la exploración para el desarrollo de nuevos procesos y productos químicos que redujeran el impacto dañino sobre el medio ambiente⁸, pues se conocía la problemática ambiental de la alta industrialización en torno a la química. Eran principios de los noventa y en las pasadas décadas se habían dado a conocer avances químicos importantes, entre ellos, el desarrollo de insecticidas, fertilizantes químicos, polímeros (plásticos), entre otros, que a su vez, habían contribuido a un deterioro considerable del medio ambiente, ya que la producción en masa de estos productos generaba un exceso de materiales no degradables y, además, el mal desarrollo de los planes de producción, provocaron varios accidentes industriales químicos de gran impacto ecológico.⁹

La preocupación ambiental que se generaba fue el detonador para que la química verde tomara mayor influencia conforme avanzaba la década de los noventa, dando lugar a eventos importantes, como la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo (UNCED) en Río de Janeiro en 1992, o la fundación del Instituto de Química Verde formado por Joe Breen en Estados Unidos en 1997.¹⁰ Sin embargo, fue hasta 1998 cuando Paul T. Anastas y John C. Warner publicaron su libro *Green Chemistry: theory and practice*, donde se incluyó la definición universal de lo que es la Química Verde, al igual de que añadieron doce principios básicos que conforman a ésta.⁸ Este movimiento histórico causó gran impacto a la comunidad científica, pues la nueva propuesta para aplicar la química, tanto en la investigación como en la industria, era bastante atractiva; sin embargo, aún queda la pregunta más importante: ¿Qué es la Química Verde?

⁸ Anastas, P. y Warner, J. (1998) *Green chemistry: theory and practice*. Oxford: Oxford.

⁹ Miranda, R. y Col. (2017) *Química verde: Una vía de contribución al desarrollo sostenible*. México: UNAM.

¹⁰http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:kHYz28VVooJ:gc.chem.sinica.edu.tw/workshop/notes.php%3FDownFile%3D20121130/1_ichao.pdf+&cd=9&hl=es-419&ct=clnk&gl=mx (Revisado el 10 de octubre del 2018).

“El diseño de productos y procesos que reducen o eliminan el uso o la generación de sustancias peligrosas” es la filosofía que plantean Paul T. Anastas y John C. Warner sobre su definición de Química Verde, siendo ésta: *la prevención (o eliminación, si es posible) de la contaminación desde su origen a través del diseño ambientalmente compatible de productos y procesos químicos de forma innovadora.*⁸ Anastas y Warner fundamentaban su definición en cinco aspectos esenciales para poder ejercer la Química Verde^{8,10}:

- La prevención.
- La reducción.
- El incremento de la eficiencia.
- El pensamiento holístico.
- La química inteligente.

Añadiendo que la Química Verde no busca nuevos materiales energéticos, y que ésta a su vez, no es equivalente a la química ambiental¹⁰, complementando la identidad que posee esta aplicación de la química y su acercamiento a los objetivos del desarrollo sostenible⁹, el siguiente tema de interés.

2.1.2. La Química Verde y el desarrollo sostenible.

El desarrollo sostenible y la Química Verde son conceptos que se encuentran fuertemente relacionados, ya que los objetivos de esta forma de aplicar la química siguen el contexto de alcanzar lo que pretende la sostenibilidad.⁹ Sin embargo, para poder hablar de dicha relación de forma más concreta, es necesario dejar en claro a lo que se refiere el desarrollo sostenible.

El término *sostenibilidad* fue utilizado propiamente en 1987.¹¹ La Comisión de las Naciones Unidas del Medio Ambiente y el Desarrollo, notaba que el desarrollo económico que se presentaba en aquel tiempo podría llevar al deterioro de la calidad de vida de las personas a futuro, esto debido a los daños ambientales observados en años anteriores.¹¹ Dentro de la discusión de la problemática, se buscó la forma de poder relacionar el desarrollo económico con la garantía de un futuro ambientalmente viable, siendo esta discusión el punto de partida para lo que se conoce actualmente como *desarrollo sostenible*.

El desarrollo sostenible se define como *el desarrollo que cumple las necesidades de la generación presente, sin comprometer la habilidad de las futuras generaciones*

¹¹ Clark, J. y Macquare, D.. (2002). *Handbook of green chemistry and technology*. Londres: Blackwell science

de ver por sus propias necesidades.¹¹ Esta definición se dio a conocer por primera vez en el informe Brundtland en 1987.¹²

La idea principal de la sostenibilidad es lograr el desarrollo económico como sociedad, sin deteriorar la calidad ambiental del planeta para asegurar el mencionado futuro viable, siendo éste un espacio donde coexisten en equilibrio los ámbitos social, económico y ambiental⁹, marco que tomó forma por la mencionada crisis ambiental causada por generaciones pasadas, por lo tanto el desarrollo sostenible busca prevenir estragos a futuro, siendo esto último, el principal objetivo de la Química Verde, por lo que se puede decir que el movimiento de la Química Verde de los noventa es producto de la filosofía del desarrollo sostenible (Figura 3).⁹

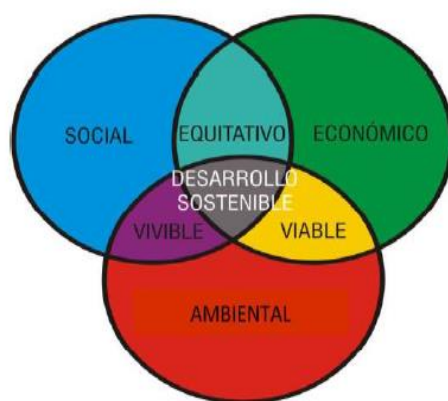


Figura 3. Los tres pilares del desarrollo sostenible y su interrelación.⁹

Es clara la estrecha relación que existe entre estos dos términos, por lo que se puede considerar a la química verde como un proceso sostenible, ya que abarca gran parte de lo que implica la sostenibilidad, siendo la Química Verde una transición a la química socialmente responsable.

De esta manera, los proyectos verdes han logrado grandes contribuciones a los objetivos del desarrollo sostenible, pues se han diseñado procesos más eficientes y sin impacto dañino en el medio ambiente, como la tecnología de fluidos supercríticos en procesos industriales, o el diseño de catalizadores seguros y ambientalmente amigables como reemplazo a catalizadores y reactivos peligrosos¹³, dejando a la química verde como un amplio y práctico objeto de trabajo e investigación para actuales y posteriores proyectos.

¹² Curzons, A., Constable, D., Mortimer, D. y Cunningham, V. (2001) So you think your process is green, how do you know?—using principles of sustainability to determinate what is green—a corporate perspective. *Green Chemistry*, 3, 1-6.

¹³ Clark, J. (1999) Green chemistry: challenges and opportunities. *Green Chemistry*, 1, 1-8

2.1.3. Los doce principios de la Química Verde.

Haciendo un análisis en retrospectiva, la Química Verde no es una rama de la química como tal, sino una forma de poder utilizar la química mediante el diseño de productos y procesos que cumplan con la filosofía de trabajo que Anastas y Warner plantearon.⁸ Para ello, se siguen doce principios que fundamentan esta forma de trabajo, con el fin de asegurar un desarrollo “verde” en cualquier clase de experimento. Estos doce principios son los siguientes:

- 1. Prevención:** es mejor prevenir la generación de un residuo, que tratarlo o eliminarlo después de haberlo generado.
- 2. Economía atómica:** los métodos de síntesis deberán diseñarse de tal forma que se incorporen al máximo, en el producto final, todos los sustratos usados durante el proceso.
- 3. Síntesis químicas menos peligrosas:** los métodos de síntesis deberán ser diseñados para utilizar y generar sustancias que presenten baja o nula toxicidad, tanto para el ser humano, como para el ambiente.
- 4. Diseño de químicos seguros:** los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad.
- 5. Uso de disolventes seguros o auxiliares:** evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en el caso de que se empleen, éstos deberán ser lo más inocuos posible.
A pesar de que la idea central es no utilizar disolventes, difícilmente se puede evitar el uso de éstos en muchos procesos, sin embargo, se han desarrollado metodologías que utilizan disolventes alternativos⁹, demostrando una buena eficiencia en los procesos. Entre estos disolventes se encuentran:
 - Agua.
 - Líquidos iónicos.
 - Fluidos supercríticos.
 - Disolventes biodegradables.

Además, se han realizado clasificaciones de disolventes “verdes” de acuerdo con sus características individuales, de modo que ayuda al momento de selección para determinado procedimiento, como se muestra a continuación (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de disolventes para química verde medicinal.¹⁴

Preferencia (disolventes verdes)	Aceptable (disolventes amarillos)	No recomendable (disolventes cafés)
Agua	Ciclohexano	Pentano
Acetona	Heptano	Hexano
Etanol	Tolueno	Diisopropiléter
2-Propanol	Metilciclohexano	Éter dietílico
1-Propanol	Metilterbutiléter	Diclorometano
Acetato de etilo	Isooctano	Dicloroetano
Acetato isopropilo	Acetonitrilo	Cloroformo
Metanol	2-Metiltetrahidrofurano	N,N-Dimetilformamida
Metiletil cetona	Tetrahidrofurano	N-Metilpirrolidina
1-Butanol	Xilenos	Piridina
t-butanol	Sulfóxido de dimetilo	Acetato de dimetilo
	Ácido acético	Dioxano
	Etilenglicol	Dimetoxietano
		Benceno
		Tetracloruro de carbono

- 6. Diseño de la eficiencia energética:** los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente; por lo tanto, se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente. Sin embargo, actualmente se realizan métodos que utilizan fuentes de irradiación alternativas tales como la irradiación de microondas, la irradiación de luz infrarroja, el uso de ultrasonido⁹ y la triboquímica.¹⁵
- 7. Uso de materias primas renovables:** la materia prima debe ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

¹⁴ Alfonsi, K., Colberg, J., Dunn, P., Fevig, T., Jennings, S., Johnson, T., Kleine, H., Knight, C., Nagy, M., Perry, G. y Stefaniak, M. (2008) Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chemistry*, 10, 31-36

¹⁵ Melgar, A., Enríquez, C., Mendoza, G., Fernández, L. y Elorza, M. (2010) Un clásico de química orgánica en microescala y con fricción: la reacción de Cannizzaro. *Educación Química*, 21, 178-182.

8. **Reducir derivados:** evitar el uso de grupos de bloqueo, de protección-desprotección o la modificación temporal de los procesos físico químicos, ya que su empleo requiere reactivos adicionales y genera residuos.
9. **Catálisis:** considerar el empleo de catalizadores, lo más selectivos posible, de preferencia de origen natural.
10. **Diseñar sustancias biodegradables:** los productos deberán ser diseñados, de tal manera que al final de su vida útil no persistan en el ambiente.
11. **Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación:** las metodologías analíticas necesarias serán desarrolladas en el momento del proceso, lo que permitirá un seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. **Químicos seguros para prevenir accidentes:** las sustancias y la forma de una sustancia usada en un proceso químico deberá ser elegida para reducir el riesgo de accidentes químicos, incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

2.2. Fuentes energéticas de activación de reacción.

2.2.1. Energía de activación.

Como se explicó en la sección anterior, el principio número 6 de la química verde describe el uso de fuentes alternativas de activación. Al hablar de cualquier tipo de método de activación, estamos refiriéndonos a cierta irradiación de energía a los sustratos para poder llevar a cabo una reacción y, por lo tanto, estamos hablando de la energía que se necesita para la activación de la reacción.

La energía de activación es definida como *la energía cinética mínima que deben de tener las moléculas para superar las repulsiones entre sus densidades electrónicas cuando colisionan*.¹⁶

Teniendo en cuenta que, durante el desarrollo de una reacción química, existe una constante de rapidez (k_r), la cual tiene una fuerte dependencia con la temperatura. El químico Svante Arrhenius observó la relación existente entre estas dos magnitudes, proponiendo una ecuación donde explicaba los factores que podían afectar la rapidez de reacción¹⁶:

$$k_r = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$$

Ecuación 1. Ecuación de Arrhenius.

Donde:

- A = Factor frecuencia (constante), que representa la frecuencia de las colisiones existentes entre las moléculas durante la reacción.
- $e^{-E_a/RT}$ = Fracción de colisiones en las que las moléculas tienen la mínima energía para reaccionar (E_a), con respecto a la temperatura que necesitan (T).

Por lo tanto, la ecuación de Arrhenius explica que la fracción de colisiones de las moléculas, las cuales dependen de la energía cinética que éstas posean, son las responsables de la rapidez de una reacción, siendo que si la energía cinética de las moléculas es igual o mayor a la E_a , la reacción se dará sin problema alguno.

¹⁶ Wade, L. (2011) El estudio de las reacciones químicas en *Química orgánica volumen 1*, 141-142. México: Pearson.

En resumen, la energía de activación es la energía cinética mínima necesaria para que una reacción se lleve a cabo en su totalidad, en donde, dependiendo de la naturaleza del proceso en cuestión, la reacción podrá requerir la irradiación de energía para llegar a la activación.

2.2.2. Fuentes energéticas de activación alternativas.

Regularmente las fuentes de activación que se utilizan para las reacciones endotérmicas en química orgánica se basan en la irradiación de energía térmica (uso de mantilla, estufas, mechero, etc.)¹⁷, siendo el calor una de las principales razones del movimiento de partículas y, por ende, responsable de la activación de una reacción.¹⁸

No obstante, el desarrollo de la Química Verde propone el uso de métodos de activación donde los gastos energéticos sean menores o nulos, para que los procesos sean más eficientes, obteniendo mejores rendimientos de los productos, siendo uno de los primeros métodos propuestos, la ejecución de reacciones a temperatura ambiente.⁸ Pero, como era de esperarse, las reacciones de carácter endotérmico, no logran completarse sin la energía necesaria, por lo que se procedió al desarrollo de diversas fuentes alternativas que promovieran su activación. Entre estas están:

- Las microondas.
- La radiación infrarroja.
- LED
- La mecanoquímica.
- El ultrasonido.

Estas fuentes alternativas se caracterizan por disminuir los tiempos de reacción en comparación con los observados empleando la energía térmica convencional, implicando un menor gasto energético, y estando más de acuerdo con lo propuesto en el principio número 6.⁹

¹⁷ https://www.oc-praktikum.de/nop/es/articles/pdf/MicrowaveGeneral_es.pdf (Revisado el 18 de octubre del 2018).

¹⁸ Levine, I. (2015) La primera ley de la termodinámica en *Principios de fisicoquímica*, 35-47. México: Mc Graw Hill.

2.2.2.1. Microondas.

Las microondas son un tipo de radiación electromagnética con un intervalo de longitud de onda aproximadamente de un centímetro a un metro; por consiguiente, su enorme amplitud causa que sus ondas tengan poca frecuencia y, por lo tanto, poca energía, por lo que no rompe los enlaces químicos (radiación no ionizante) (**Figura 4**).⁹

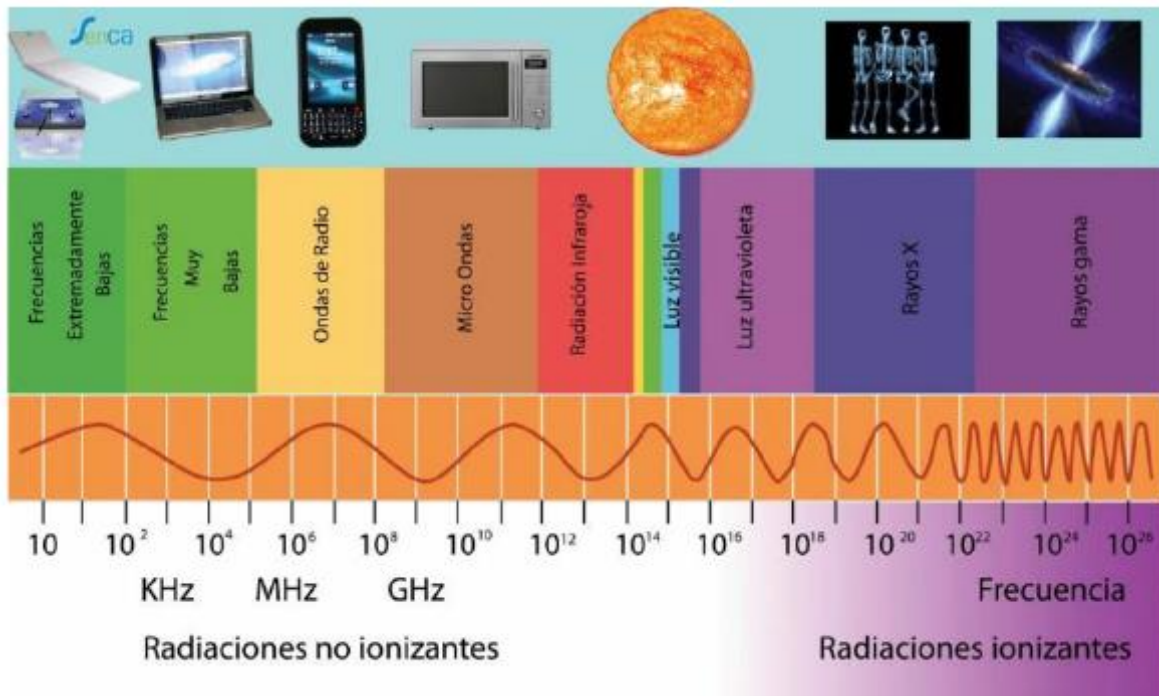


Figura 4. Espectro electromagnético.⁹

Poco después de la segunda guerra mundial, comenzó el desarrollo tecnológico en torno al estudio de la radiación electromagnética, pues el uso del radar durante este suceso histórico, contribuyó al perfeccionamiento de aplicaciones y métodos en diferentes áreas, como las telecomunicaciones, la radiodifusión, la televisión, entre otras. Sin embargo, el uso más novedoso descubierto fue el calentamiento de alimentos⁹, en donde la primera patente del uso de microondas para el calentamiento de éstos, fue hecha en 1945 por el Doctor Percy Lebaron Spencer (**Figura 5**).¹⁹

¹⁹ Osepchuk, J. (1984) A history of microwave heating application. *IEEE Transactions on microwave theory and techniques*, MTT-32, 1200-1224.



Figura 5. Primer horno de microondas.¹⁹

Durante la prueba de un radar experimental, el doctor Spencer había observado que el chocolate que llevaba en el bolsillo de su bata, se había derretido al estar cerca del magnetrón de dicho radar. Eso lo obligó a repetir su experimento accidental, pero esta vez usando granos de maíz, resultando en “palomitas de maíz”.⁹ Dicho experimento demostraba que los alimentos tendían a calentarse al estar expuestos a las microondas generadas por el magnetrón, lo que dio pie a la invención del primer horno de microondas para uso culinario, pues la aplicación de esta radiación, demostraba ciertas ventajas que el calentamiento a fuego convencional no tenía, entre las cuales están los menores tiempos de cocción y el calentamiento uniforme en la comida.²⁰

Desde mediados de siglo pasado, el horno de microondas ha sido utilizado como una herramienta de cocina, sin embargo, en 1986 cambia el panorama para este instrumento, pues se publica el artículo *Application of commercial microwave ovens to organic synthesis*²¹, el cual menciona la posibilidad de utilizar microondas para acelerar reacciones de química orgánica. Esto significó un fuerte cambio para la aplicación de esta radiación, por lo que comenzó la investigación en el uso de microondas como fuente alternativa para la activación de reacciones orgánicas.

Como se mencionó anteriormente, las microondas son radiaciones no ionizantes, lo que significa que la energía que tiene un fotón de microonda está alrededor de los 0.0016 eV, siendo insuficiente para romper un enlace químico, por lo tanto, se

²⁰ Kappe, C. (2004) Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angewandte Chemie.*, 43, 6250-6284.

²¹ Giguere, R., Bray, T. y Duncan, S. (1986) Application of commercial microwaves ovens to organic synthesis. *Tetrahedron*, 27, 4945-4948.

entiende que las microondas no inducen la reacción como tal. Sin embargo, existe un fenómeno que es fundamento clave para la activación de reacciones, el *calentamiento dieléctrico por microondas*.

El *calentamiento dieléctrico de microondas* depende de la habilidad específica de un material, reactivo o disolvente, de absorber la energía de las microondas y convertirla en energía térmica, pues la irradiación de una cierta frecuencia de microondas a una muestra provoca que los dipolos y/o iones que la conforman, se muevan de acuerdo con el campo electromagnético generado, por lo tanto, el movimiento oscilatorio de éste, provocará movimiento y fricción en las moléculas, generando calor.

El aumento de temperatura dado por microondas es más rápido y eficiente que el tradicional, debido a que el calor se genera en la sustancia directamente, mientras que el calentamiento tradicional siempre inicia en la superficie del contenedor sobre el que se encuentra la sustancia (**Figura 6**), siendo que en ocasiones no se alcance la energía necesaria para la activación²⁰, por lo que la irradiación de microondas puede generar mayor energía en menor tiempo y, por lo tanto, con menor gasto energético, considerándolo una aceptable fuente alternativa de activación dentro de los estándares del principio 6 de la química verde.

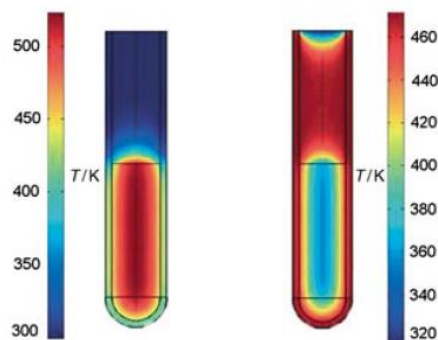


Figura 6. Calentamiento usando microondas vs calentamiento térmico convencional.²⁰

La aplicación de las microondas dentro de la química verde (y la química en general) ha sido tan amplia que actualmente se efectúan en todo tipo de reacciones con el fin de maximizar, y estandarizar, los rendimientos con respecto a los que hay por métodos convencionales. Entre estas aplicaciones, se encuentran el uso de las microondas en reacciones sin disolvente, reacciones catalizadas por arcillas y óxidos minerales reciclables²², y el uso de éstas en síntesis más específicas

²² Varma, R. (1999) Solvent-free organic synthesis using supported reagents and microwave irradiation. *Green Chemistry*, 1, 43-55.

como condensaciones, reducciones, oxidaciones, transposiciones, reacciones de acoplamiento, reacciones de cicloadición, protección y desprotección de grupos funcionales, sustituciones nucleofílicas aromáticas y reacciones multicomponente⁹, siendo éste el motivo por la que fue seleccionada para el proyecto en cuestión.

2.2.2.2. Energía infrarroja.

Al igual que las microondas, la energía infrarroja (IR) es una radiación electromagnética de poca energía, y por lo tanto no ionizante. Tal como se observa en el espectro electromagnético (**Figura 4**), la luz infrarroja se localiza entre la región visible del espectro electromagnético y las microondas, siendo una radiación más energética que las microondas, pero menos que la luz visible⁹; entonces ¿cómo es posible utilizar esta radiación para activar reacciones químicas? La respuesta se debe a que la fuente primaria de la luz IR es la generación de calor.

En 1800 el astrónomo William Herschel colocó un termómetro de mercurio sobre el espectro visible obtenido de la descomposición de la luz blanca por medio de un prisma de cristal, su objetivo era medir el calor emitido por la luz, sin embargo, se dio cuenta que ningún color emitía calor, era la región más cercana al color rojo la que presentaba un aumento de temperatura, por lo que nombró a esta sección como infrarrojo. Desde su descubrimiento, la energía IR ha sido utilizada para distintas aplicaciones, como en la espectroscopía (espectrofotometría infrarroja)²³, y recientemente, en el calentamiento de alimentos²⁴. Sin embargo, actualmente la radiación IR empieza a ser más usual en la síntesis orgánica, pues presenta ventajas como la capacidad de realizar una reacción sin disolvente y/o con catalizadores sólidos, obteniendo mejores rendimientos.²⁵

La radiación IR es clasificada en tres regiones: el infrarrojo cercano (760-2000nm), el infrarrojo medio (2000-4000 nm) y el infrarrojo lejano (4000-10000 nm).^{9,24} La más utilizada para procesos de síntesis es el infrarrojo medio, debido a que en esta región se presentan la mayoría de las vibraciones de los grupos funcionales de química orgánica, pues el efecto principal del infrarrojo sobre las moléculas, es el aumento de las vibraciones y oscilaciones existentes entre los enlaces covalentes al absorber esta radiación.

²³ Lin-Vien, D., Colthup, N., Fateley, W. y Grasselli, J. (1991) Introduction en *The handbook of infrared and Raman characteristic frequencies of organic molecules*, 1-2. San Diego: Academic press.

²⁴ Eyráz, M. y Ebubekir, Y. (2019) Chapter 3: Infrared irradiation, an excellent, alternative green energy source, (Martínez, J. y Miranda, R.) en *Green chemistry applications*. 35-56. London: IntechOpen

²⁵ Escobedo, R., Miranda, R. y Martínez, J. (2016) Infrared irradiation: toward green chemistry, a review. *Int. J. Mol. Sci.*, 1(4), 1661-6596.

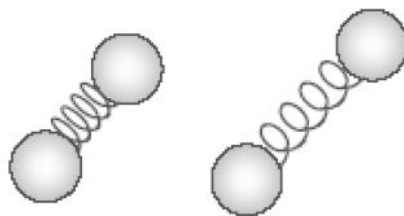


Figura 7. Vibraciones u oscilaciones entre dos átomos enlazados.⁹

La energía absorbida causa mayor movimiento vibracional de los átomos enlazados, dejándolos en un estado excitado, por lo que al momento en el que los átomos regresan a su estado fundamental, desprenden la energía adquirida en forma de radiación térmica, siendo ésta la utilizada para llegar a la activación de una reacción.⁹

Entre las principales síntesis que pueden ser activadas mediante la radiación IR se encuentran la mayoría de las reacciones multicomponente, resaltando que la síntesis de diindolilmetanos ofrece buenos rendimientos²⁵, moléculas que son el interés principal en este trabajo de tesis.

2.3. Reacción de síntesis.

2.3.1. Reacciones multicomponente.

La síntesis de diindolilmetanos tiene una particularidad que comparte con un listado de síntesis en específico, suele ser una reacción multicomponente. Este tipo de procesos son de los más trabajados por la química verde, ya que tienen una estrecha relación con varios de los principios que la conforman, destacando el principio número 2, la economía atómica, por lo que es necesario definir lo que son este tipo de reacciones.

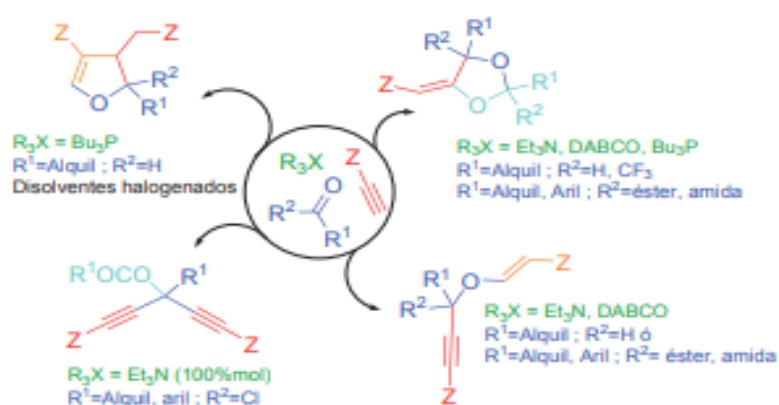


Figura 8. Ejemplo de reacciones multicomponente.²⁶

Las reacciones multicomponente son procesos en los que tres o más componentes reaccionan entre sí en un sólo recipiente, bajo condiciones de reacción constantes, para generar dos o más enlaces, de tal forma que la nueva funcionalidad se incorpora sobre la funcionalidad introducida o generada en la etapa anterior, caracterizándose por obtener intermediarios de reacción que funcionan como sustratos para otras reacciones que se generan en el mismo sistema, por lo que todos o la mayoría de los átomos se encuentran en el producto final.²⁶ Por lo tanto, este tipo de reacciones tienden a dar un único producto final, construido por los componentes iniciales, pues las reacciones entre éstos se desarrollaron secuencialmente con procesos de adición, eliminación o de ciclación adicionales, que aumentan en gran medida la complejidad molecular y la diversidad de los productos a obtener.²⁷

²⁶ Tejedor, D. y García-Tellado, F. (2011) Transformando reacciones bimoleculares en reacciones multicomponente. Del concepto al laboratorio: Reacciones ABB' quimio-diferenciantes. *Anales de Química*, 107, 154-162.

²⁷ Akalai, K. (2016) Resumen en *Reacciones multicomponentes en la búsqueda de nuevos fármacos*, 4. Sevilla: Universidad de Sevilla.

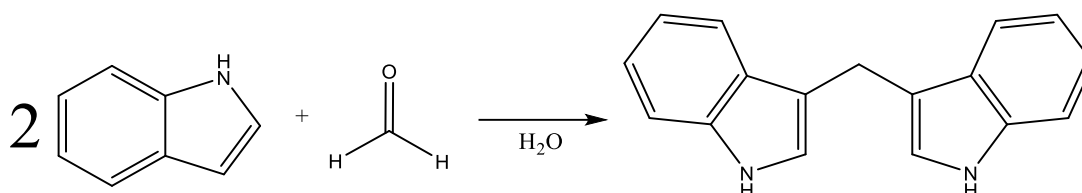
Entre las ventajas de este tipo de reacciones se encuentran:

- Generación de sustancias complejas de forma sencilla y rápida.
- Procesos eficientes.
- Alto grado de economía atómica.
- Mínima generación de derivados y/o residuos.

2.3.2. Síntesis de Kamal-Qureshi.

La síntesis de los diindolilmetanos (DIMs), siendo una reacción multicomponente, ha sido objeto de investigación y trabajo durante largo tiempo, pues como se mencionó previamente, se buscan nuevas rutas de síntesis para estas moléculas con amplia aplicación farmacológica.² Sin embargo, la síntesis realizada por Kamal y Qureshi sigue siendo el modelo predilecto para efectuar la reacción, preguntándose, ¿cuál es el motivo de esto?

El 12 de noviembre de 1962 A. Kamal y A. Ali Qureshi publicaron el artículo *Syntheses of some substituted di-indolylmethanes in aqueous medium at room temperature*⁷, el cual expuso la síntesis de varios diindolilmetanos de forma sistemática. El indol, el 2-metilindol y el 3-metilindol (moléculas trabajadas) eran los reactivos que al estar bajo la influencia de un pH impuesto, reaccionaban en presencia de un aldehído, dando como resultado un diindolilmetano.



Esquema 1. Síntesis del 3,3'-diindolilmetano a partir de indol y formaldehído.

En dicho experimento se hizo reaccionar a las moléculas trabajadas con diferentes aldehídos variando el pH de la solución, obteniendo distintos DIMs, de los cuales expusieron las características físicas y químicas que determinaron para cada uno. El artículo realiza un análisis de los rendimientos de cada producto obtenido en una reacción de 10 días con respecto al pH trabajado, observándose que al utilizar ácido acético para mantener el pH=2.5 se obtenían mejores rendimientos. Sin embargo, no todas las síntesis se efectuaron de forma exitosa, dando pie a posteriores investigaciones con respecto a la síntesis de DIMs en torno a la metodología propuesta, pues era una reacción sencilla que no generaba residuos como tal.

Los indoles, siendo compuestos heterocíclicos ricos en electrones, tienden a reaccionar fácilmente con especies de características ácidas (ácidos de Bronsted-Lowry o ácidos de Lewis)²⁸, pero no fue sino hasta 1996 donde el grupo de trabajo de Chen observó que al utilizar un complejo de lantano en una mezcla acuosa que contenía al indol y al benzaldehído, daba como resultado, el diindolilmetano correspondiente, recalcando que el complejo de lantano utilizado se comportaba como un ácido de Lewis estable.

El grupo de trabajo repitió el experimento con diferentes indoles, aldehídos y cetonas, en donde se encontraron muy buenos rendimientos²⁹, evidenciando que los diindolilmetanos eran producto de una condensación ácida del indol con una molécula con el grupo carbonilo.

Conforme se realizaron más investigaciones acerca de la obtención de DIMs, se han modificado las variantes que se expusieron en la primera síntesis, siendo el mejoramiento de la eficiencia de la reacción uno de los principales ámbitos de interés², por consecuencia, la búsqueda de nuevos catalizadores y fuentes de activación han dado de qué hablar.

Las síntesis de DIMs se han realizado por medio del calentamiento tradicional, sin embargo, actualmente se utilizan diversas fuentes de activación como las microondas², el infrarrojo^{4, 7, 31}, irradiación de luz ultravioleta³⁰ (siendo ésta menos convencional), o incluso se ha realizado la reacción a temperatura ambiente¹, destacando las diversas opciones que posee esta reacción en torno a su energía de activación.

2.3.3. Catálisis y rapidez de reacción.

Un proceso de catálisis, o catalítico, es la modificación de la rapidez con la que transcurre una reacción química debido a la adición de una sustancia en específico llamada catalizador.

Por definición, un catalizador es aquella especie que aumenta la rapidez de una reacción química, sin consumirse ni modificarse la cantidad de éste durante el

²⁸ Bingul, M., Cheung, B., Kumar, N. y Black, D. (2014) Synthesis of symmetrical and unsymmetrical diindolylmethanes via acid-catalysed electrophilic substitution reactions. *Tetrahedron*, 70, 7363-7369.

²⁹ Chen, D., Libing, Y. y Wang, P. (1996) Lewis acid-catalyzed reactions in protic media. Lanthanide-catalyzed reactions of indoles with aldehydes and ketones. *Tetrahedron*, 37, 4467-4470.

³⁰ D'Auria, M. (1991) Photochemical synthesis of diindolylmethanes. *Tetrahedron*, 47, 9225-9230.

desarrollo de ésta³¹, por lo tanto, esta especie química tiende a comportarse tanto como reactivo y como producto.⁹

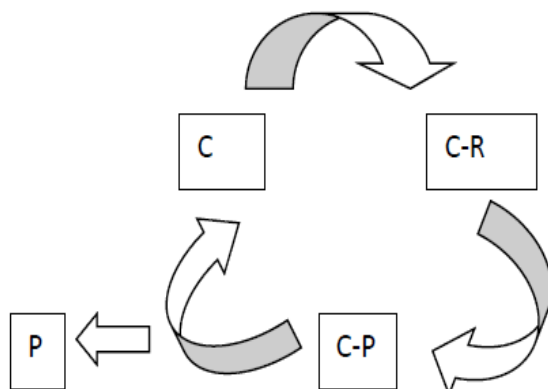


Figura 9. Ciclo catalítico de una reacción, en donde C: catalizador, R: reactivo, P: producto.⁹

El principal motivo de este fenómeno es que la adición de un catalizador a una reacción en concreto, provoca la disminución de la energía de activación, pues esta especie interfiere a nivel molecular con los reactivos, lo cual incluso modifica el mecanismo de la reacción original y, por lo tanto, modifica la energía de activación.³¹ Si la rapidez de la reacción aumenta, el proceso es denominado catálisis, no obstante, si disminuye, el proceso es denominado inhibición.⁹

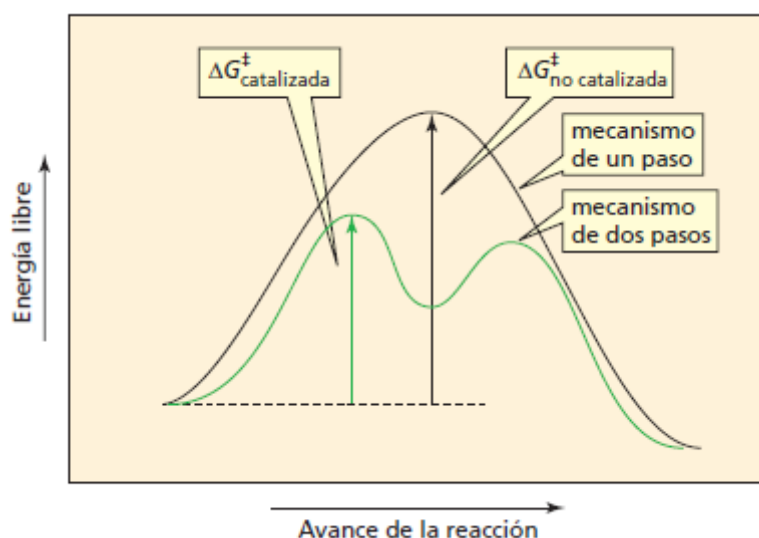


Figura 10. Comparación de la energía de activación de una reacción catalizada con otra no catalizada.³¹

³¹ Yurcanis, P. (2008) Catálisis en *Química Orgánica*, 1063-1064. Santa Bárbara: Pearson.

Características principales de un proceso de catálisis:

- La presencia del catalizador causa generación de una propuesta de mecanismo de reacción alterno con menor energía de activación respecto al original.
- El catalizador participa químicamente en la reacción, pero al final se mantiene inalterable.
- El catalizador se debe encontrar en cantidades catalíticas (menores al 10 % de la concentración del sustrato).
- El orden de reacción con respecto al catalizador generalmente es de 1.⁹

Relativo al mecanismo de reacción propuesto del 3,3'-diindolilmetano (**Apéndice**), debido a la influencia del medio ácido, se favorece una reacción de sustitución electrofílica aromática, en donde la posición 3 del indol ataca al centro electrofílico del formaldehído, generando un intermediario no aromático que, tras la pérdida de un protón, recupera su aromaticidad y regenera el medio ácido, permitiendo repetir este proceso de reacción con otra molécula de indol, observándose un ejemplo de catálisis ácida.

En consecuencia, las síntesis de DIMs tienden a ser catalizadas por especies con una evidente deficiencia de electrones, por lo que se han propuesto numerosas síntesis, las cuales han sido catalizadas por una amplia gama de compuestos con propiedades ácidas. Entre estos catalizadores se encuentran algunas sales metálicas (como $\text{Ln}(\text{Otf})_3$, LiCl , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, etc)^{2,30,32}, las arcillas (bentonitas)^{2,4,33}, la perlita expandida³⁴, complejos de hierro (Fe-PILC)⁵, resinas de intercambio iónico³⁵ y algunas sustancias específicas en solución acuosa como el dodecilsulfato de sodio o el bromuro de *N*-acetil-*N,N,N*-trimetilamonio²; además, se han realizado experimentos con un fuerte enfoque verde de acuerdo con el uso de catalizadores, como el visto en el 2002, el cual utiliza la montomorillonita K10 durante la reacción³⁵, o el uso de líquidos iónicos en síntesis catalizadas por sales metálicas para favorecer la reactividad³², por lo que se conoce un buen número de catalizadores que en diferentes condiciones se pueden utilizar para la síntesis de diindolilmetanos.³⁶

³² Ji, S.-J., Zhou, M.-F., Gu, D.-G., Jiang, Z.-Q. y Loh, T.-P. (2003) Efficient Fe^{III} -Catalysed synthesis of bis(indolyl)methanes in ionic liquids. *Euro Journal of Organic Chemistry*, 1, 1584-1587.

³³ Penieres, G., García, J., Gutiérrez, J. y Alvarez, C. (2003), Infrared-assisted eco-friendly selective synthesis of diindolylmethanes. *Green Chemistry*, 5, 337-339.

³⁴ Esmailpour, M., Akhlaghinia, B. y Jahanshahi, R. (2017) Green and efficient synthesis of aryl/alkylbis(indolyl)methanes using expanded perlite PPA as a heterogenous catalyst in aqueous media. *Journal of Chemical Sciences*, 129, 313-328.

³⁵ Juarez, Z. (2010) Diindolilmetanos en *Obtención mediante el protocolo de la química verde de diindolilmetanos derivados del ácido fenilborónico*, 12-16. México: UNAM.

³⁶ Azizi, N., Gholibeghlo, E. y Manocheri, Z. (2012) Green procedure for the synthesis of bis(indolyl)methanes in water. *Scientia Iranica C.*, 19, 574-578.

Tabla 2. Rendimiento para las síntesis de DIMs empleando diferentes catalizadores.³⁶

Entrada	Catalizador	Condiciones	Rendimiento (%)
1	ZrCl ₄	CH ₃ CN/rt	91
2	ZrOCl ₄	CH ₃ CN/rt	89
3	LiClO ₄	CH ₃ CN/rt	90
4	ILIS-SO ₂ Cl	CH ₃ CN/rt	93
5	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	H ₂ O	84
6	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	H ₂ O	86
7	[bnmim][HSO ₄]	Sin disolvente/Microondas	93
8	AlPW ₁₂ O ₄₀	CH ₃ CN	92
9	Sb ₂ (SO ₄) ₃	MeOH	96
10	Al(HSO ₄) ₃	EtOH	92
11	P ₂ O ₅ /SiO ₂	Sin disolvente	94
12	(CO ₂ H) ₂ /CTAB	H ₂ O	98
13	LiClO ₄	Sin disolvente	92
14	Dy(OTf) ₃	IL	98
15	NbCl ₅	MeOH	98
16	HBf ₄ -SiO ₂	Sin disolvente/rt	94
17	SQ	H ₂ O	90

Al hablar de una especie química que se encarga de modificar la rapidez de una reacción química, entramos en el área de la cinética química, siendo ésta definida como la rama de la fisicoquímica que se encarga de estudiar la rapidez de un proceso químico, al igual que explicar los factores que pueden modificar la rapidez de dicho proceso.³⁷

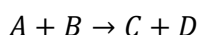
La catálisis es uno de los pilares fundamentales de la química verde, ya que, el diseño de una metodología verde, implica ventajas como la optimización de los factores de estabilidad y la facilidad de separación de un producto, así como el uso de materia prima y reactivos de carácter más amigable ambientalmente, lo que permite evitar la formación de residuos en los procesos.³⁸

³⁷ Pasalagua, M. (1992) Antecedentes: Fundamentos de cinética química y catálisis en *Manual de laboratorio para cinética química y catálisis (1717)*, 4-7. México: UNAM.

³⁸ Anastas, P., Kirchoff, M. y Williamson, T. (2001) Catalysis as fundamental pillar of green chemistry. *Applied Catalysis*, 221, 3-13.

2.4. Métricas de la Química Verde.

Desde el movimiento de la Química Verde durante la década de los noventa, se consideró la implementación de distintos criterios de evaluación para establecer si las metodologías implementadas para un proceso de síntesis cumplían con los principios de esta filosofía, resultando en distintas métricas a tomar en cuenta en cualquier proyecto.³⁹ Estas métricas están divididas de acuerdo con las características del proceso, de las cuales se mencionarán las más utilizadas. Teniendo en cuenta la siguiente ecuación química:



Ecuación 2. Ecuación química de una reacción.

Donde A y B son reactivos, y C es el producto deseado.

- Economía atómica.

Esta métrica, la cual es el principio número 2 de la química verde, indica la eficiencia que tiene una reacción al utilizar, si es posible, todos los átomos de los reactivos para la formación del producto deseado, la cual se puede expresar matemáticamente mediante la relación de la masa molar del producto con respecto a la suma de las masas molares de todos los reactivos utilizados.⁹

$$\text{Economía atómica} = \frac{\text{Masa molar de C}}{\text{Masa molar de A} + \text{Masa molar de B}} \times 100$$

Ecuación 3. Ecuación de economía atómica.

La economía atómica óptima es del 100 %.⁴⁰

- Factor E.

Propuesto por Roger Sheldon, el factor E es definido como la relación del desperdicio (productos que no son de interés o reactivos sobrantes) en relación con la masa del producto deseado, en donde el objetivo es analizar la generación de residuos del proceso según la cantidad de desperdicio generado. El factor E es representado por la siguiente ecuación matemática⁴⁰:

³⁹ Constable, D., Curzons, A. y Cunningham, V. (2002) Metric to 'green' chemistry—which are the best? *Green Chemistry*, 4, 521-527.

⁴⁰ Anastas, P. (2013) Atom economy – principles and some examples en *Green catalysis: homogeneous catalysis, volume 1*, 2-3. Weinheim: WILEY-VCH.

$$\text{Factor } E = \frac{\text{Masa del desperdicio}}{\text{Masa del producto deseado}}$$

Ecuación 4. Ecuación del factor E.

Considerando la **Ecuación 2**, el factor E ideal es cero, tomando en cuenta que el desperdicio puede ser C, trazas de A y B, y disolvente.⁴⁰

- Eficiencia de carbono.

La eficiencia de carbono es otro parámetro, el cual está definido como el porcentaje de carbono que es parte del producto al finalizar una reacción⁴⁰, permitiendo evaluar la eficiencia de un proceso orgánico, utilizando como referencia los átomos de carbono. La eficiencia de carbono es definida matemáticamente de la siguiente manera:

$$\text{Eficiencia de carbono} = \frac{\text{Número de carbonos en el producto}}{\text{Total de número de carbonos empleados}}$$

Ecuación 4. Ecuación de eficiencia de carbono.

- Eficiencia de masa de reacción.

La eficiencia de masa de reacción es el porcentaje de la masa de los reactivos que es parte del producto deseado, el cual sirve de parámetro evaluación para el proceso de interés. La eficiencia de masa de reacción es representada matemáticamente por la siguiente ecuación:

$$\text{Eficiencia de masa de reacción} = \frac{\text{Masa del producto de interés}}{\text{Masa total de los reactivos}} \times 100$$

Ecuación 5. Ecuación de eficiencia de masa de reacción.

Considerando si la reacción química está siendo catalizada, existen parámetros que evalúan la actividad catalítica del catalizador. Estos parámetros son:

- Número de repetición (*turn over number*, TON).

$$\text{TON} = \frac{\text{Moles de producto obtenido}}{\text{Moles de catalizador}}$$

Ecuación 6. Ecuación del número de repetición.

- Frecuencia de repetición (*turn over frequency* TOF).

$$TOF = \frac{\text{Moles del producto obtenido}}{\text{Tiempo} \times \text{moles del producto obtenido}} = \frac{TON}{\text{Tiempo}}$$

Ecuación 7. Ecuación de la frecuencia de repetición.

Entre mayor sean sus valores, mayor será la eficiencia del catalizador y, por lo tanto, se utilizará en menores cantidades.^{9, 41}

Estos parámetros han contribuido a la posibilidad de realizar evaluaciones cuantitativas en diversas síntesis químicas de acuerdo con la eficiencia, la economía atómica y la generación de residuos, no obstante, el hecho de tener valores aceptables en estas métricas no significa que el proceso sea totalmente verde, pues estas métricas no aplican para todos los principios de la química verde.

Sin embargo, en el artículo *¿Qué tan verde es un experimento?*⁴² del 2011, se plantea un método de evaluación, el cual consiste en el análisis de cada principio de la química verde aplicable al proceso manejado en cuestión, donde al final del análisis se da una calificación al experimento de acuerdo con la siguiente escala:

Tabla 3. Escala de análisis y evaluación para considerar un proceso verde.⁴³

	10	Totalmente verde
	9	Gran acercamiento verde
	8	Muy buen acercamiento verde
	7	Buen acercamiento verde
	6	Ligero acercamiento verde
	5	Transición café verde
	4	Ligeramente café
	3	Medianamente café
	2	Muy café
	1	Totalmente café

Las métricas descritas previamente y el uso de esta metodología fueron las herramientas para seguir la evaluación de la síntesis en el presente proyecto, pues se buscó que el experimento tuviera el mayor acercamiento verde para ser una opción de síntesis de DIMs a tomar en consideración para nuevas propuestas.

⁴¹ Fragoso, A. (2014) Antecedentes en *Hidrogenación catalítica de cetonas promovida por Ru II/microondas*, 22. México: UNAM.

⁴² Morales, M., Martínez, J., Reyes, L., Martín, O., Arrollo, G., Obaya, A. y Miranda, R. (2011) *¿Qué tan verde es un experimento?* *Educación Química*, 22, 240-248.

2.5. Análisis químico instrumental.

2.5.1. Curvas de calibración.

Para la obtención del porcentaje de formación de una reacción, el cálculo de la concentración del producto formado se suele determinar mediante un análisis químico instrumental, en donde la principal herramienta de cálculo es un modelo matemático conocido como curvas de calibración.

En el análisis instrumental, la palabra "calibración" se refiere a la relación existente entre la concentración de un analito preparado como estándar, y una propiedad que da una respuesta proporcional por la presencia de éste, siendo que, la naturaleza de esta propiedad estará en función del método instrumental utilizado (área bajo la curva, absorbancia, conductividad, etc).^{43, 44}

Por lo tanto, al reunir algunos estándares de un compuesto en concreto, en donde la concentración de éste aumenta progresivamente en cada muestra, se espera que la propiedad analizada presente una variación de acuerdo con la concentración trabajada, siendo que, una curva de calibración se obtiene al representar estos datos gráficamente y al ajustarlos con la ecuación matemática adecuada.

En la **Figura 11** se observa una curva de calibración para el isooctano con un comportamiento lineal, es decir, que la ecuación matemática que se ajusta a su comportamiento es la de la línea recta ($y=mx+b$), pues se observa un aumento casi proporcional del área bajo la curva del pico obtenido con respecto a la concentración de los estándares. Sin embargo, cabe mencionar que no todas las curvas de calibración seguirán esta tendencia, ya que su comportamiento dependerá de la respuesta que tenga la muestra con las señales dadas del equipo, siendo el analista el que decidirá el mejor modelo matemático aplicable.⁴³

⁴³ Harris, D. (1992) Espectroscopía atómica en *Análisis químico cuantitativo*, 594-596. México: Editorial Iberoamericana.

⁴⁴ Skoog, D., West, D., Holler, F. y Crouch, S. (2004) Muestreo, estandarización y calibración en *Fundamentos de química analítica*, 196-212. México: Thomson.

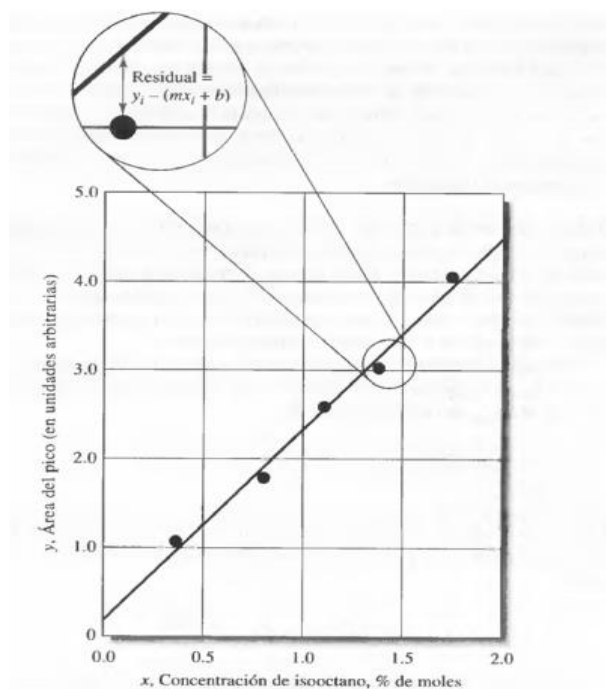


Figura 11. Curva de calibración para el isooctano [donde se muestra que la concentración de una serie de estándares de isooctano, tiene una respuesta casi proporcional al área bajo la curva de los cromatogramas obtenidos].⁴⁴

Para poder cuantificar un analito en específico, utilizando una curva de calibración, se debe de tener en cuenta que los estándares de la curva de calibración deben de contener al analito en estado puro, además de tener una concentración cercana y aproximarse a la composición de los componentes en la matriz de una muestra.^{43, 44, 45}

Dependiendo de la complejidad de la matriz de una muestra, existen 3 curvas de calibración que se utilizan en el análisis instrumental, éstas son:

- Curva de calibración por patrón externo.
- Curva de calibración por adición patrón.
- Curva de calibración por patrón interno.

⁴⁵ Harvey, D. y Rodríguez, R. (2002) Calibraciones, estandarizaciones y correcciones en blanco en *Química analítica moderna*, 77-86. Madrid: McGrawHill.

2.5.2. Cromatografía de gases.

Como se mencionó previamente, las curvas de calibración se encargan de relacionar la respuesta de una propiedad con la concentración de un analito, siendo una herramienta clave para el análisis químico instrumental. Sin embargo, la obtención de esta respuesta depende del método instrumental que se esté utilizando, pues éste se encarga de transformar la característica química o física que se está observando en datos e información para la interpretación del analista.⁴⁶

La cromatografía de gases, utilizada como método instrumental, se encarga de la separación, cuantificación y caracterización (mediante el uso de un detector) de mezclas con compuestos orgánicos, basándose en la volatilidad de dichas sustancias, ya que los componentes de la mezcla son separados de acuerdo con la partición que poseen mediante el uso de una fase móvil gaseosa (gas inerte) y una fase estacionada, sólida o líquida en una columna.^{47, 48, 49}

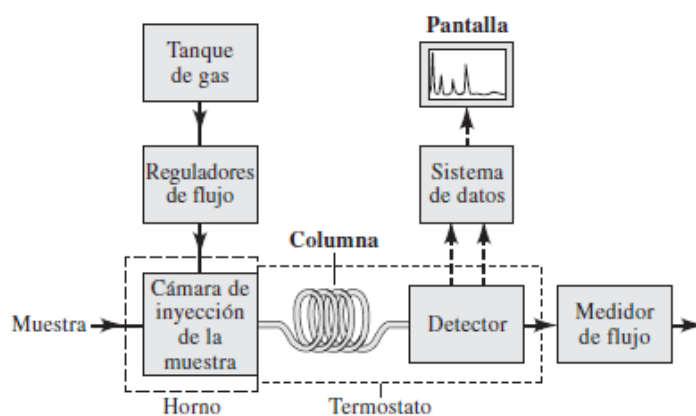


Figura 12. Componentes de un cromatógrafo de gases.⁴⁷

Guiándonos con el modelo expuesto en la **Figura 12**, un cromatógrafo de gases está compuesto por:

⁴⁶ Skoog, D., Holler, F. & Crouch, S. (2008) Introducción en *Principios de análisis químico instrumental*, 1-10. México: CENAGE Learning.

⁴⁷ Skoog, D., Holler, F. y Crouch, S. (2008) Cromatografía de gases en *Principios de análisis químico instrumental*, 788-808. México: CENAGE Learning.

⁴⁸ Skoog, D., West, D., Holler, F. y Crouch, S. (2004) Cromatografía de gases en *Fundamentos de química analítica*, 959-970. México: Thomson.

⁴⁹ Harris, D. (1992) Métodos cromatográficos en *Análisis químico cuantitativo*, 637-651. México: Editorial Iberoamericana.

- Fase móvil (Gas de naturaleza inerte generalmente He, Ar o N₂.^{47, 48, 49}, o fluidos supercríticos⁵⁰).
- Cámara de inyección.
- Horno de columna.
- Columna cromatográfica, las cuales pueden ser:
 1. Clásicas de relleno.
 2. Capilares rellenas.
 3. Capilares porosas.
 4. Capilares abiertas.⁵¹
- Fase estacionaria.
- Detector.

Regularmente, para los análisis cuantitativos en la cromatografía de gases, se suelen utilizar las curvas de calibración por patrón interno, ya que, la adición de un patrón interno minimiza las posibles variaciones en el volumen inyectado del analito, en la velocidad de flujo y en las condiciones de la columna cromatográfica.^{48, 49}

En diversos artículos se ha observado que la cuantificación del 3,3'-diindolilmetano suele seguirse mediante el uso de la cromatografía, ya sea por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)^{52, 53, 54} o por cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas (CG-EM)⁵⁵, siendo esta combinación, la utilizada en el presente proyecto de tesis, pues el acceso a un espectrómetro de masas permite conocer de forma casi segura los componentes del analito mientras se da el análisis cuantitativo, utilizándose este método instrumental para la obtención de las condiciones idóneas de la síntesis trabajada.

⁵⁰ Sie, S., Van Beersum, W. y Rijnders, W. (1966) High-pressure gas chromatography and chromatography with supercritical fluids. I. The effect of pressure on partition coefficients in gas-liquid chromatography with carbon dioxide as a carrier gas. *Separation Science*, 1, 459-490.

⁵¹ Olgún, L. y Rodríguez, H. (2004) Nomenclatura en *Métodos en biotecnología. Cromatografía de gases*, 5-6. México: Instituto de Biotecnología UNAM.

⁵² Moussata, J., Wang, Z. y Wang, J. (2014) Development and validation of HPLC method for the simultaneous quantification of indole-3-carbinol acetate, indole-3-carbinol, and 3,3'-diindolylmethane in mouse plasma, liver, kidney tissues. *Journal of Chromatography B*, 958, 1-9.

⁵³ Anderton, M., Manson, M., Verschoyle, R., Geshler, A., Steward, W., Williams, M. y Mager, D. (2004) Physiological modeling of formulated modeling and crystalline 3,3'-diindolylmethane pharmacokinetics following oral administration in mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 32, 632-638.

⁵⁴ Reed, G., Arneson, D., Putnam, W., Smith, H., Gray, J., Sullivan, D., Mayo, M., Crowell, J. y Hurwitz, A. (2006) Single-dose and multiple-dose administration of indole-3-carbinol to women: pharmacokinetics based on 3,3'-diindolylmethane. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15, 2477-2481.

⁵⁵ Sepkovic, D., Bradlow, H. y Bell, M. (2001) Quantitative determination of 3,3'-diindolylmethane in urine of individuals receiving indole-3-carbinol. *Nutrition and Cancer*, 41, 57-63.

2.6. Generalidades de la molécula objetivo.

La molécula seleccionada como parte medular en este trabajo de tesis fue el 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol (**Figura 13**).

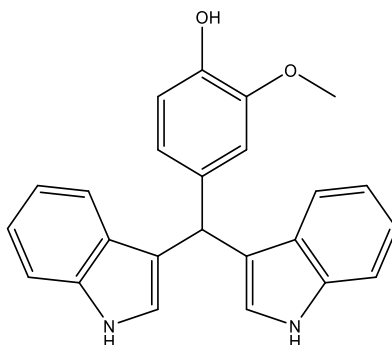


Figura 13. Estructura del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol.

Este compuesto es un sólido rojizo con una alta solubilidad en disolventes de mediana polaridad, como lo son la acetona, el acetato de etilo y el etanol, el cual posee un intervalo de punto de fusión de 110-114 °C.^{56,57,58} Esta molécula ha sido evaluada en modelos farmacológicos como antiinflamatorios^{59,60}, antibacterianos^{59,61} y antifúngicos⁶², por lo que es una molécula con potencial aplicación en el área de la medicina.

⁵⁶ Meshram, P., Chaudhari, P., Adhau, A., Gawande, Shrikant S., Wawge, A. y Sonawane, H. (2008) Potassium peroxydisulfate-copper(II) as a novel and versatile reagent system for the synthesis of bis(indolyl)methanes. *Asian Journal of Chemical and Environmental Research*, 1 (2-3), 1-6.

⁵⁷ Nagawade, R., Shinde y Devanand B. (2005) Zirconium(IV) chloride – catalyzed reactions of indoles: An expeditious synthesis of bis(indolyl)methanes. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 26, 1962-1964.

⁵⁸ Sadaphal, S., Sonar, S. y Ware, M., Shingare, M. (2008) Cellulose sulfuric acid: reusable catalyst for solvent-free synthesis of bis(indolyl)methanes at room temperature. *Green Chemistry Letter and Reviews*, 1, 191-196.

⁵⁹ Sarva, S., Harinath, J., Sthanikam, S., Ethiraj, S., Vaithiyalingam, M. y Cirandur, S. (2016) Synthesis, antibacterial and anti-inflammatory activity of bis(indolyl)methanes. *Chinese Chemical Letters*, 27(1), 16-20.

⁶⁰ Sujatha, K., Perumal, P., Muralidharan, D. y Rajendran, M. (2009) Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of bis(indolyl)methanes. *Indian Journal of Chemistry*, 48B(2), 267-272.

⁶¹ Kamal, A., Khan, M., Srinivasa R., Srikanth, Y., Kaleem A., Pranay K. y Murthy, U. (2009) An efficient synthesis of bis(indolyl)methanes and evaluation of their antimicrobial activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(2), 559-565.

⁶² Liu, F., Feng, X., Xu, S., Wang, B., Wang, Q., Shan, Y., Yin, M., Guan, F., Chen, Y. y Zhao, X. (2016) Application of fungicidal diindolylmethane compounds. China.

3. JUSTIFICACIÓN

La búsqueda de nuevas rutas sintéticas para moléculas que presentan actividad farmacológica, han sido motivo de debate entre los químicos tanto a nivel de investigación como industrial, pues, mientras unos buscan procesos más rápidos y eficientes, otros buscan métodos ambientalmente amigables con la menor generación de residuos. Es aquí en donde entra la química verde, pues el fundamento de su filosofía es la búsqueda de síntesis eficientes y ecológicas.

En este sentido, los dindolilmetanos (DIMs) son moléculas ampliamente estudiadas debido a las diversas propiedades farmacológicas que han demostrado tener, por lo que se han desarrollado una variedad de metodologías para la síntesis de un sinnúmero de derivados de estos.

Por lo tanto, la síntesis de Kamal-Qureshi como tal, es una síntesis muy empleada, pues puede utilizar agua como disolvente, sus reactivos no son totalmente peligrosos y al tratarse de una reacción multicomponente, la generación de residuos es parcialmente nula, por lo que la purificación es sencilla e inmediata. Esto facilita la transición a metodologías con un acercamiento verde, donde los cambios más significativos en el proceso serían, la modificación de las cantidades de reactivos, los medios de activación, el uso de disolventes y la selección del catalizador, en donde se decidió explorar opciones más accesibles de catálisis homogénea cuya naturaleza fuera renovable y de fácil adquisición, haciendo el proceso potencialmente sostenible.

Por lo que, en este trabajo de tesis, siguiendo los principios de la química verde, se propuso el desarrollo de una metodología con un enfoque verde empleando catalizadores no clásicos y fuentes de activación no convencionales para la síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol. Esta molécula ha demostrado, en estudios previos, presentar actividad biológica como antiinflamatorio, antibacteriano y antifúngico, además de que, para su síntesis, se involucra un producto natural como lo es la vainillina, adquiriendo un enfoque aún más verde.

4. HIPÓTESIS

Los métodos de síntesis reportados hasta el momento para la obtención de DIMs, emplean un medio ácido usualmente mineral a temperatura ambiente. Por lo que, si se emplean condiciones ácidas no clásicas como el uso de jugo de limón, vinagre de alcohol de caña, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico y *Lactobacillus bulgaricus*, y se combinan con una fuente de activación no convencional, como los son la radiación infrarroja y las microondas, entonces se podrá obtener una metodología para la síntesis de una molécula con estructura del tipo DIM.

5. OBJETIVOS

Objetivo General.

Desarrollar una metodología con un acercamiento a la Química Verde de la síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol, empleando un catalizador no convencional con propiedades ácidas y una fuente de activación alternativa.

Objetivos particulares.

- Utilizar catalizadores ácidos no convencionales como lo son: jugo de limón, vinagre de alcohol de caña, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico y *Lactobacillus bulgaricus*, en conjunto con métodos de activación alternativos, como lo son las microondas y la irradiación infrarroja, para promover la obtención de la molécula objetivo.
- Seleccionar el catalizador y la fuente de activación que obtenga los mejores rendimientos en la síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol, para su posterior uso en la propuesta de la ruta sintética.
- Determinar las condiciones óptimas de la fuente de activación seleccionada, modificando las condiciones de irradiación tales como, temperatura, potencia energética y tiempo.
- Evaluar la formación del compuesto objetivo en tiempo real por medio de la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.
- Determinar el porcentaje de formación de la molécula objetivo bajo las condiciones óptimas de reacción.
- Caracterizar la molécula objetivo mediante sus datos espectroscópicos de RMN (¹H y ¹³C), EMIE, EMFAB, IR, así como correlacionarlos con los datos existentes en la literatura.

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

6.1. Equipo, materiales y reactivos.

Este trabajo de tesis se desarrolló en el laboratorio de Química Verde, L-122, de la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 1 de la UNAM.

Los reactivos utilizados en este trabajo fueron el indol RA ≥ 99 % y la vainillina RA ≥ 97 %, ambos distribuidos por Sigma-Aldrich y se trabajaron sin tratamiento previo. Los catalizadores ácidos empleados fueron: jugo de limón, vinagre de alcohol de caña marca *Barrilito* al 5%, *Lactobacillus bulgaricus*, ácido cítrico RA ≥ 99.5 MERCK, ácido láctico RA ≥ 85 % J.T. Baker y ácido ascórbico RA ≥ 99.9 % J.T. Baker.

El seguimiento de las reacciones en tiempo real fue realizado mediante el uso de cromatografía de capa fina (ccf) y se utilizaron cromatofolios Sil G/UV254 de 0.25 mm de espesor de fase estacionaria. La fase móvil utilizada fue una mezcla de hexano y acetato de etilo en distintas proporciones. Como reveladores, se utilizaron la radiación ultravioleta de onda larga y vapores de yodo. Para el proceso de purificación del producto en las primeras pruebas, se utilizó la cromatografía preparativa, utilizando una placa de vidrio de 20 cm X 20 cm como soporte, recubierta con gel de sílice G/UV254 (Macherey-Nagel) utilizando como fase móvil una mezcla de hexano RA y acetato de etilo RA, ambos distribuidos por Sigma Aldrich. Para la evaluación del pH en la mezcla de reacción, se utilizaron las tiras reactivas marca Metrix.

Los equipos utilizados en la metodología de síntesis fueron un Microondas Químico (MO) modelo CEM marca Discover, el equipo de luz Infrarroja Flavor Wave marca Turbo y la parrilla de agitación magnética modelo Cimarec 2 marca Termoline, utilizando barras magnéticas de 1 cm.



A



B

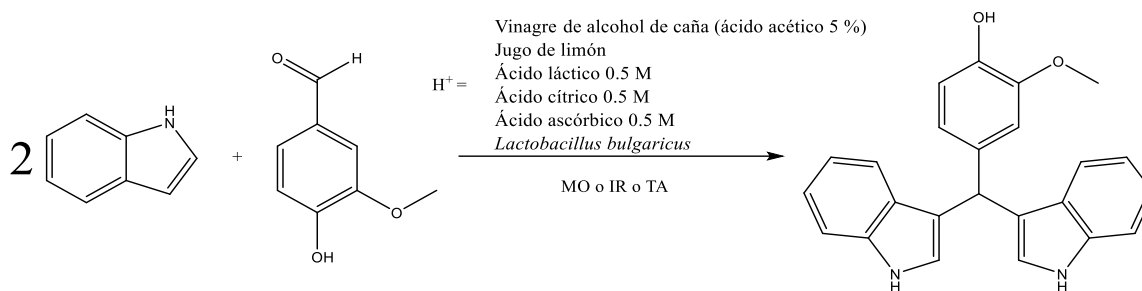
Figura 14. Imágenes de equipos utilizados durante la experimentación; A) Microondas Químico CEM Discover; B) Equipo de irradiación Infrarrojo Flavor Wave Turbo.

El equipo utilizado para el seguimiento de las reacciones, al igual que para la cuantificación de la molécula objetivo, fue un cromatógrafo de gases Agilent Technologies G1530N acoplado a un espectrómetro de masas Agilent Technologies 5973 invert Mass Selective Detector, en donde se utilizaron las siguientes condiciones analíticas: tiempo de corrida de aproximadamente 15 minutos y una rampa de calentamiento de 90 °C a 300 °C, con un gradiente de 20 °C por minuto. La columna cromatográfica utilizada fue una columna capilar marca Agilent Technologies 19091B-101 Ultra 2 con relleno de fenilmetilsiloxano al 5 % como fase estacionaria, con una longitud de 12 m y un diámetro 0.33 μm . Se utilizó una solución de 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de difenilamina Sigma-Aldrich como estándar interno.



Figura 15. Imagen de equipo de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas.

6.2 Metodología.



Esquema 2. Metodología general de la síntesis del 4-(bis-(1H-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol.

A continuación, se describe la metodología empleada para la síntesis de la molécula objetivo:

FASE I

Selección de catalizadores:

De acuerdo con las características ácidas que presentaban ciertas sustancias, se seleccionaron al jugo de limón, al vinagre de alcohol de caña, y *Lactobacillus bulgaricus*, como catalizadores ácidos para promover la reacción. Además de los productos anteriormente mencionados, se elaboraron soluciones de concentración 0.5 M de los siguientes reactivos, destacando el hecho de ser ácidos débiles, se usó el ácido sulfúrico como reactivo ácido de referencia:

- Ácido cítrico.
- Ácido láctico.
- Ácido ascórbico.

Una vez determinada la serie de catalizadores a utilizar, se pesaron aproximadamente 0.21 mmol (20 mg) de indol y 0.16 mmol (31 mg) de vainillina y fueron colocados en un matraz, en donde se les agregó 5 mL de cada reactivo ácido. La mezcla de reacción fue irradiada empleando MO como fuente de activación durante 20 minutos, siguiendo el proceso cada 5 minutos mediante ccf, utilizando como fase móvil, la mezcla hexano/acetato de etilo 70:30, y como medios de revelación, luz ultravioleta de onda corta y vapores de yodo.

Una metodología similar se utilizó, pero ahora empleando a la radiación infrarroja como fuente alterna de activación.

Al terminar cada reacción, se realizó un análisis cualitativo de cada mezcla de reacción por medio de CG-EM, determinando la formación de la molécula objetivo para todos los catalizadores seleccionados.

FASE II

Una vez terminado el tamizaje de las reacciones realizadas empleando los diferentes catalizadores, así como las fuentes de activación utilizadas, se determinó cuál y cuáles eran los mejores catalizadores y que tipo de irradiación había promovido los rendimientos superiores.

Evaluación de los distintos catalizadores ácidos no clásicos en la síntesis del derivado de DIM utilizando dos fuentes de activación alternativas:

- I. Se pesaron aproximadamente 0.13 mmol (20 mg) de vainillina y 0.26 mmol (31 mg) de indol (reacción 1-2).
- II. Los reactivos se colocaron en un matraz de bola y, en ausencia de disolvente, se agregó el catalizador (ácido cítrico 0.5 M, ácido ascórbico 0.5

- M, ácido láctico 0.5 M, vinagre de alcohol de caña (5 % de ácido acético), jugo de limón (0.0125 M) y el *Lactobacillus bulgaricus*).
- III. Uso de fuente de activación:
 - a) El matraz se colocó en el equipo de microondas químico y se irradió la mezcla a 150 W y 100 °C durante 40 minutos.
 - b) Se preparó otra mezcla de reacción siguiendo los pasos I y II, ahora colocándose en irradiación de energía infrarroja durante 40 minutos a 121 °C.
 - c) Se preparó otra mezcla de reacción siguiendo los pasos I y II y se colocó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente (únicamente para la reacción catalizada por los *Lactobacillus bulgaricus*).
 - IV. Las reacciones fueron seguidas en tiempo real mediante la cromatografía de capa fina (ccf), tomando muestra cada 20 minutos, en el caso de las reacciones realizadas en microondas e infrarrojo, y cada 2 horas, en el caso de la reacción realizada a temperatura ambiente bajo agitación.
 - V. Se determinó el porcentaje de formación del producto de cada reacción mediante la CG-EM, posteriormente se purificó cada producto y se obtuvieron los puntos de fusión.

FASE III

Optimización de la síntesis.

Se seleccionó el catalizador y la fuente de activación con los que se observó el mayor rendimiento de la reacción trabajada, siendo éstos, el vinagre de alcohol de caña y el microondas químico CEM Discover. A partir de lo observado en la FASE II y manteniendo las cantidades de reactivos previamente trabajadas (0.13 mmol de vainillina y 0.26 mmol de indol), se realizó una evaluación de la temperatura utilizada, la potencia irradiada y los tiempos de reacción con el fin de optimizar el proceso.

- Evaluación de la potencia de las microondas:

Se irradió la mezcla de reacción a una temperatura de 100 °C y una potencia de 25, 50, 100, 150 W, donde, al finalizar la reacción de agregaron 5 mL de metanol y 2 mL de acetona y se tomó una muestra para realizar un análisis cuantitativo mediante el uso de CG-EM.

(Todos los procesos anteriormente mencionados fueron realizados por triplicado)

- Evaluación la temperatura de irradiación:

Se irradió la mezcla de reacción a una temperatura de 25, 50, 75, 100 °C y una potencia de 25 W, donde, al finalizar la reacción de agregaron 5 mL de metanol y 2 mL de acetona y se tomó una muestra para realizar un análisis cuantitativo mediante el uso de CG-EM.

(Todos los procesos anteriormente mencionados fueron realizados por triplicado)

- Determinación del tiempo óptimo de reacción.
 - I. Se seleccionaron, como condiciones óptimas de reacción, la temperatura de 100 °C y la potencia de 100 W.
 - II. Se irradió la mezcla de reacción a las condiciones seleccionadas durante dos horas, en donde cada 20 minutos se tomaba una muestra de la mezcla para realizar un análisis cuantitativo por medio del uso de CG-EM.

El método cromatográfico utilizado para la identificación y el seguimiento de la reacción fue la CG-EM, que consistió en la inyección de las muestras utilizando una rampa de calentamiento que inició a una temperatura de 90 °C, e incrementaba 20 °C cada minuto de forma gradual hasta llegar a los 4 minutos, en donde la temperatura se mantuvo en 300 °C durante 15 minutos. Se inyectaron 5 µL en modo splitless de cada muestra, las cuales fueron acarreadas en la columna por el gas inerte Helio.

FASE IV

Al obtenerse las condiciones idóneas de la reacción, se procedió a repetir la síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol, obteniendo el porcentaje de formación por medio de la CG-EM.

El producto fue caracterizado mediante las técnicas espectroscópicas comunes (IR, espectrometría de masas por IE, FAB, y RMN de ¹H y ¹³C), así como con sus datos de tiempo de retención a partir de la cromatografía de gases.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1. Selección de catalizadores.

7.1.1. Acidez de los catalizadores propuestos.

Se seleccionaron algunas sustancias de uso común que presentan características ácidas, para ser utilizadas como catalizadores de la reacción de interés (**Tabla 4**), utilizando al ácido sulfúrico como control positivo.

Por lo tanto, en la FASE I se evaluaron todos los catalizadores propuestos, así como las fuentes de activación a utilizar (irradiación de microondas y luz infrarroja). Antes de iniciar la irradiación de la mezcla de reacción, se tomó el pH de cada catalizador seleccionado, al igual que se tomó el pH al final de la reacción:

Tabla 4. Evaluación de catalizadores utilizados en la Fase I.

CATALIZADOR ÁCIDO	pH INICIAL	pH FINAL	COLORACIÓN FINAL DE MEZCLA DE REACCIÓN
Jugo de limón (aprox. 0.0125 M)	2	2	Rosa
Vinagre de alcohol de caña (5 % ácido acético) (0.0012 M)	3	3	Rosa
<i>Lactobacillus bulgaricus</i> (10 % de leche en la mezcla)	4	4	Rosa
Ácido cítrico 0.5 M	1	1	Roja
Ácido láctico 0.5 M	2	2	Roja
Ácido ascórbico 0.5 M	2	2	Roja
Ácido sulfúrico 0.5 M	0	0	Roja

La concentración para las soluciones preparadas a partir de reactivos fue adecuada para obtener una mayor proporción del compuesto objetivo, pues a una concentración menor no se observaba actividad catalítica evidente.

Los resultados de la **Tabla 4** muestran que ninguno de los catalizadores varía su pH durante el transcurso de la irradiación. Cabe recordar que la reacción catalizada por los *Lactobacillus bulgaricus* se realizó a temperatura ambiente. En todos los ensayos se observó el producto de interés evaluado por ccf.

7.1.2. Análisis de la síntesis con los catalizadores utilizados.

Se realizó un análisis cualitativo adicional mediante el uso de un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas (IE).

A manera de ejemplo, en la **Figura 16**, se presenta un cromatograma en donde se muestran los reactantes y el producto de interés.

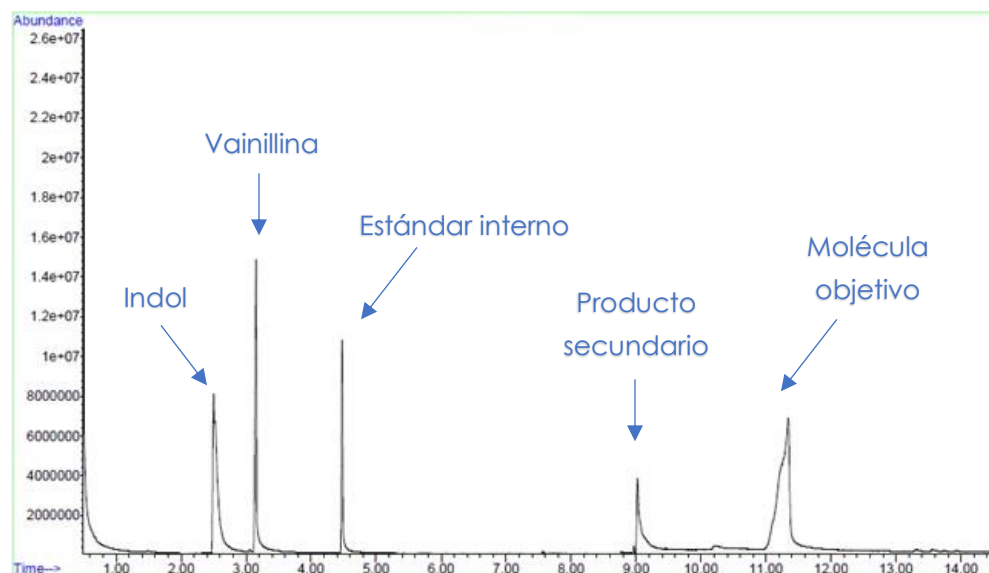


Figura 16. Cromatograma de gases de la mezcla de reacción irradiada por microondas y catalizada por vinagre de alcohol de caña.

Considerando los datos obtenidos del cromatograma de la mezcla de reacción irradiada por microondas y catalizada por vinagre, se realizó el análisis cualitativo del pico de interés, en donde, a un tiempo de corrida de 15 minutos aproximadamente, se observa la separación de cinco componentes en la mezcla de reacción, siendo estos, de izquierda a derecha, el indol, la vainillina, el estándar interno, un producto secundario y la molécula objetivo, respectivamente.

A continuación, en la **Figura 17** se presenta el espectro de masas correspondiente al pico del estándar interno, el cual es la difenilamina:

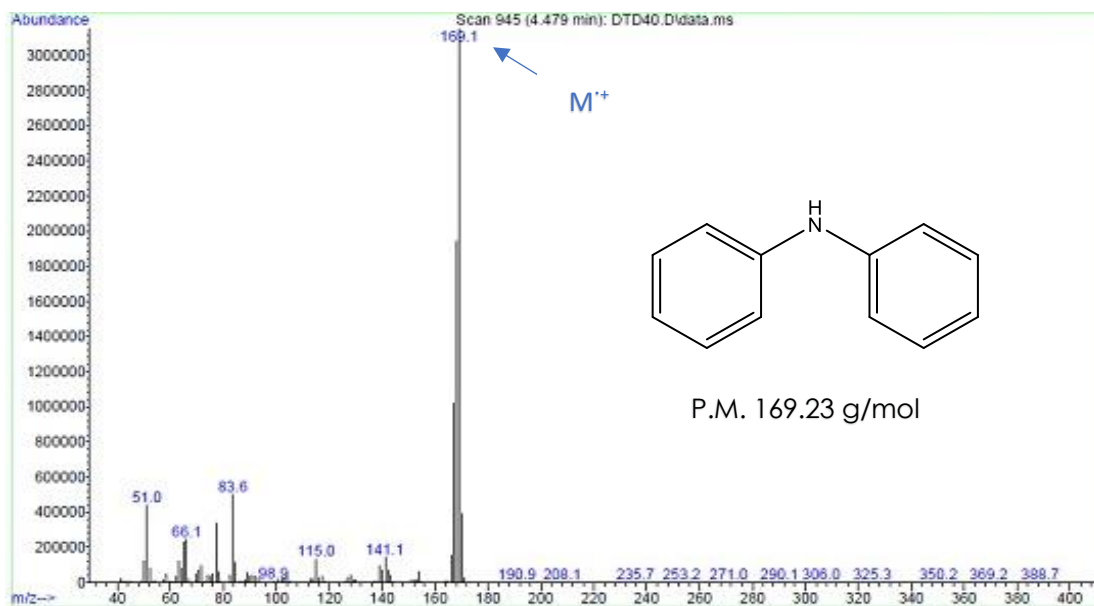


Figura 17. Espectro de masas (IE) del pico a 4.47 min del cromatograma presentado en la **Figura 16**, que corresponde al estándar interno (difenilamina).

En este mismo sentido, en la **Figura 18** y en la **Figura 19** se muestran los espectros de masas asociados al indol y a la vainillina, respectivamente.

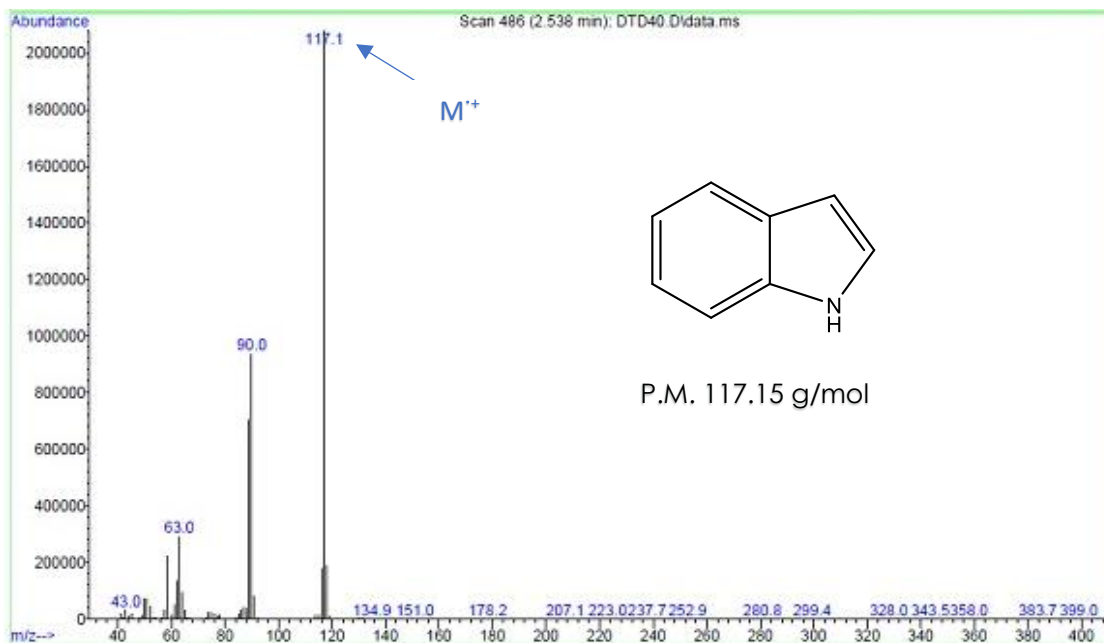


Figura 18. Espectro de masas (IE) del pico a 2.58 min del cromatograma presentado en la **Figura 16**, que corresponde a la molécula de indol.

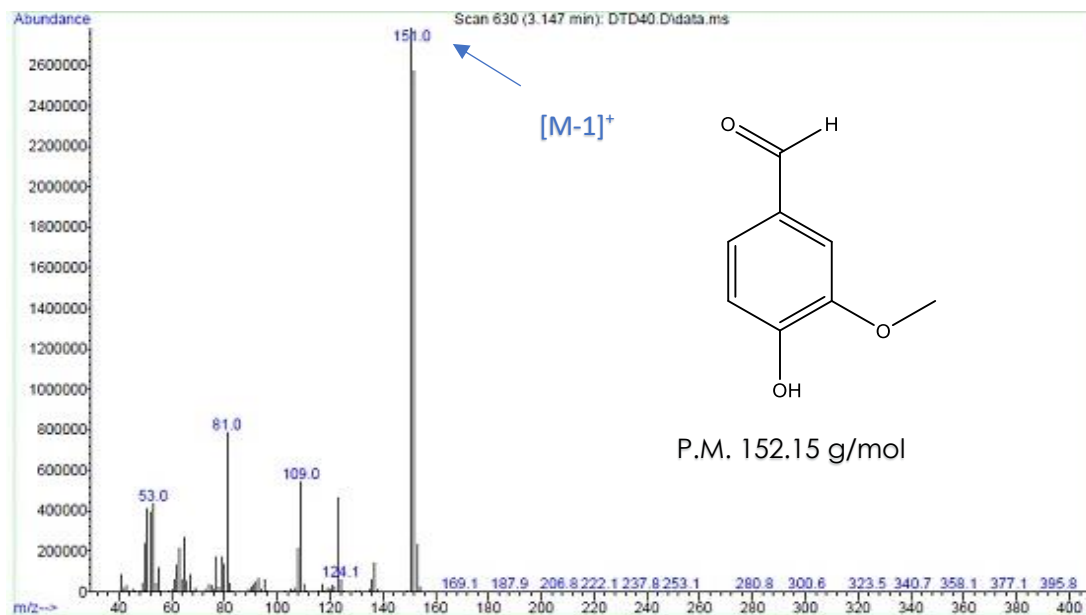


Figura 19. Espectro de masas (IE) del pico a 3.14 min del cromatograma presentado en la **Figura 16**, que corresponde a la molécula de vainillina.

En la **Figura 19** se observa un pico que se asocia al fragmento $[M-1]^+$, con una m/z de 151.0, cercano al peso molecular de la vainillina.

En la **Figura 20** se muestra el espectro de masas correspondiente compuesto de interés, en donde se muestra que el pico base tiene un m/z 368.1, el cual pertenece al ion molecular M^+ de la molécula objetivo, además de observarse los fragmentos m/z 245.1 y 117.1:

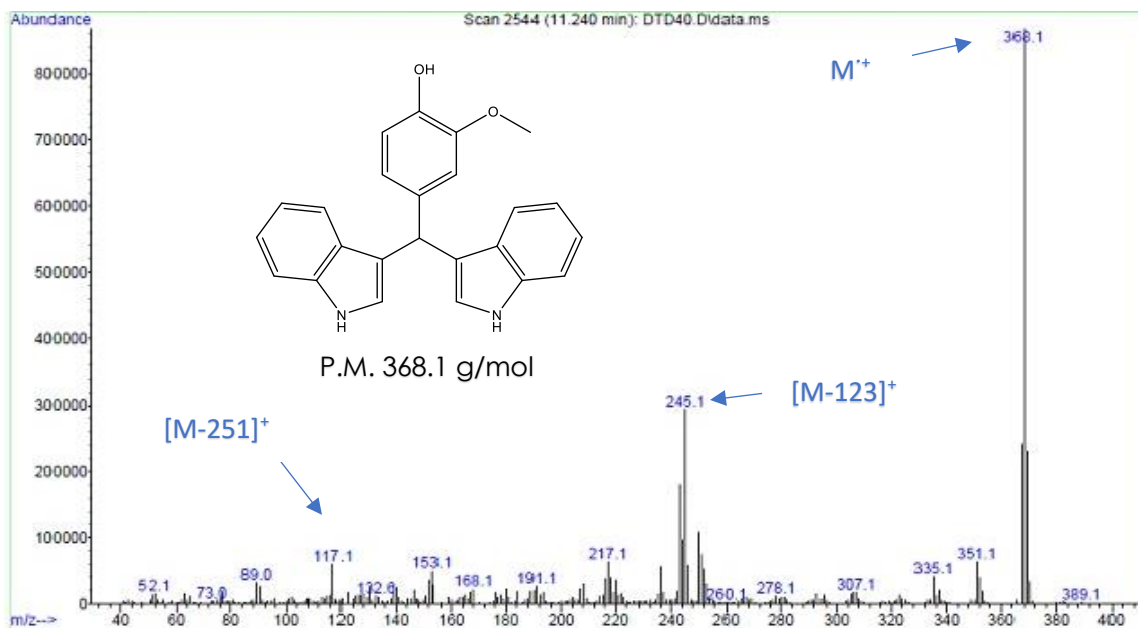
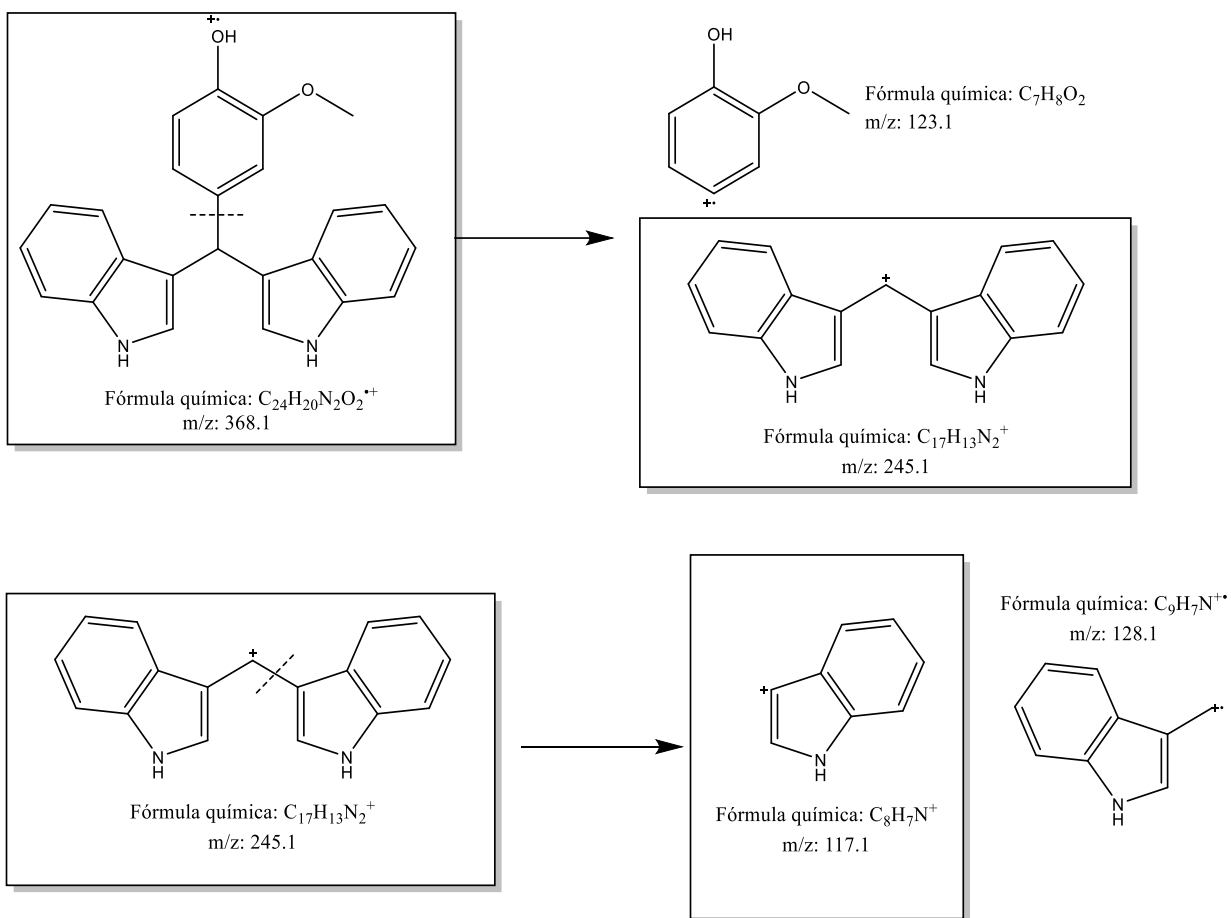


Figura 20. Espectro de masas (IE) del pico a 11.24 min del cromatograma presentado en la **Figura 16**, que corresponde al 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol.

Por medio de los datos de espectrometría de masas se planteó una propuesta del patrón de fragmentación, que permite la confirmación de la estructura de la molécula objetivo, tomando en cuenta los fragmentos de mayor abundancia encontrados en el espectro de la **Figura 20**. Con la finalidad de validar esta propuesta se obtuvieron los datos de Alta Resolución de los fragmentos 368.1 y 245.1.

A continuación, se presenta la propuesta de patrón de fragmentación de la molécula objetivo, para lo cual se presentan los datos de alta resolución de los fragmentos de la molécula:



Esquema 3. Ion Molecular $[M]^+$ m/z 368 [368.1525; $C_{24}H_{20}N_2O_2$]; Error ppm/mmu +2.2; $[M-123]^+$ m/z 245 [245.1079; $C_{17}H_{13}N_2$] Error ppm/mmu +6.2.

Finalmente, en la **Figura 21**, se presenta el espectro correspondiente a un producto secundario detectado en la mezcla de reacción:

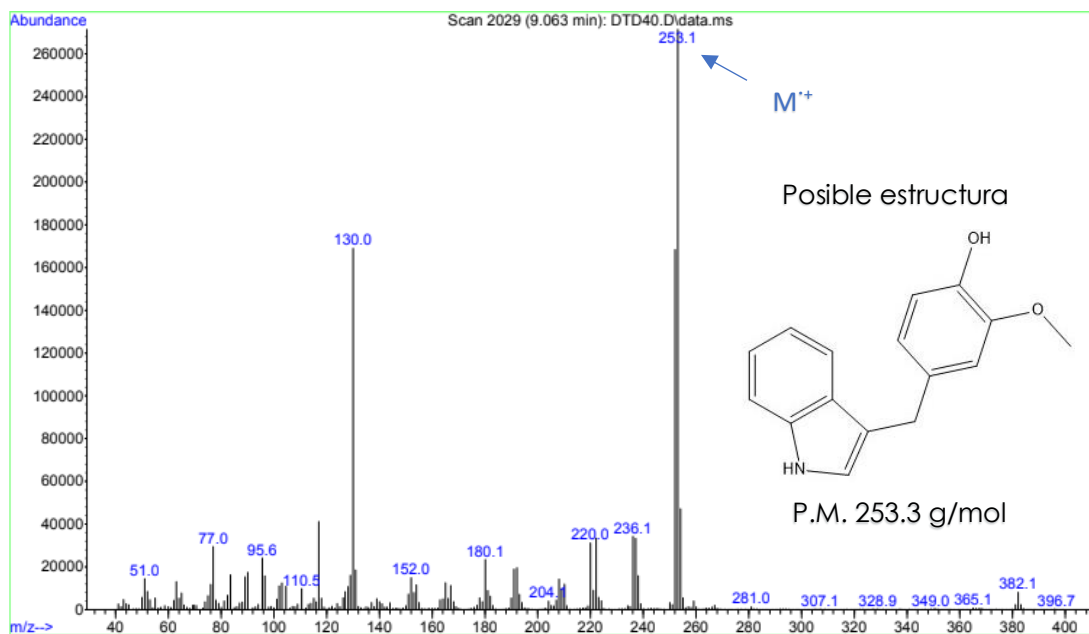


Figura 21. Espectro de masas (IE) del pico a 9.06 min del cromatograma presentado en la **Figura 16**, que corresponde al producto secundario.

Se considera al 4-((1*H*-inden-1-il)metil)-2-metoxifenol como posible producto secundario, sin embargo, debido a que no se realizaron estudios más profundos para su caracterización, no se puede considerar esta estructura con certeza.

7.2. Evaluación del catalizador ácido no clásico en la síntesis del derivado de DIM utilizando dos fuentes de activación.

En la segunda fase, se buscó identificar el catalizador ácido que promoviera la reacción de una manera más eficiente en combinación con una de las fuentes de activación propuestas.

La evaluación de los catalizadores se realizó por medio de la preparación de la reacción, en donde se empleó cada uno de los catalizadores ácidos, irradiando los sistemas con MO e irradiación infrarroja. Cabe recordar que la reacción catalizada por *Lactobacillus bulgaricus* se llevó a cabo únicamente bajo agitación y a temperatura ambiente por 24 horas.

7.2.1. Observaciones generales de las reacciones realizadas.

Las condiciones de reacción para la síntesis de la molécula objetivo, promovida por MO, utilizando todos los catalizadores ácidos, fueron las mismas: temperatura de irradiación de 100 °C, potencia energética de 150 W y tiempo de irradiación de 40 minutos, en donde la única modificación era el cambio de catalizador.

Asimismo, la temperatura de irradiación manejada para las reacciones irradiadas por radiación infrarroja fue de 121 °C. Las reacciones se llevaron a cabo durante 40 minutos bajo agitación magnética, en donde, en intervalos de 20 minutos, se realizaban *ccf* para seguir el proceso.

Tabla 5. Resultados obtenidos mediante irradiación por microondas o energía infrarroja, empleando diferentes catalizadores ácidos.

Irradiación por Microondas				
Catalizador utilizado.	Color de la mezcla de reacción respecto al tiempo (minutos).			pH de la mezcla de reacción.
	0	20	40	
Jugo de limón	Blanco	Naranja	Rojo	2
Vinagre de alcohol de caña (CH ₃ COOH 5 %)	Blanco	Amarillo/Naranja	Rojo	3
Ácido láctico 0.5 M	Blanco	Naranja	Rojo	2
Ácido cítrico 0.5 M	Amarillo	Naranja	Rojo	1
Ácido ascórbico 0.5 M	Amarillo	Naranja	Rojo	2
Irradiación por energía Infrarroja				
Catalizador utilizado.	Color de la mezcla de reacción respecto al tiempo (minutos).			pH de la mezcla de reacción.
	0	20	40	
Jugo de limón	Blanco	Amarillo/Naranja	Rojo	2
Vinagre de alcohol de caña (CH ₃ COOH 5 %)	Blanco	Amarillo	Rojo	3
Ácido láctico 0.5 M	Blanco	Amarillo/Naranja	Rojo	2
Ácido cítrico 0.5 M	Amarillo	Naranja	Rojo	1
Ácido ascórbico 0.5 M	Amarillo	Naranja	Rojo	2

Tabla 6. Resultados de la síntesis realizada a temperatura ambiente y promovida por *Lactobacillus bulgaricus*.

Catalizador utilizado.	Color de la mezcla de reacción respecto al tiempo (minutos).						pH de la mezcla de reacción.
	0	30	180	360	720	1440	
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Blanco	Blanco	Blanco/ Amarilla	Rosa	Rojo	Rojo	4

Se observa que, de acuerdo con la **Tabla 5** y **Tabla 6**, la coloración de la reacción está relacionada con el pH existente en la mezcla, pues, las reacciones que mostraban una coloración más intensa eran aquellas que presentaban un pH más ácido.



Figura 22. Mezcla de reacción catalizada por vinagre de alcohol de caña después de 20 minutos de irradiación de microondas.

De la misma manera, se observó que el patrón de coloración entre las reacciones irradiadas por MO e IR fue muy similar. Al finalizar el tiempo de reacción, se observó la existencia de un sólido rojizo en las mezclas de reacción.

En el caso de la reacción promovida por *Lactobacillus bulgaricus*, el comportamiento de coloración, el cual es mostrado en la **Tabla 6**, fue similar al observado anteriormente con los métodos de activación seleccionados, pues la intensidad del color aumentaba conforme avanzaba el tiempo de reacción. Al finalizar la agitación de 24 horas, se observó que la mezcla de reacción mantenía una coloración similar a las reacciones promovidas por MO e IR.

7.2.2. Evaluación de eficiencia de los métodos de activación utilizados de acuerdo con el producto obtenido.

Al finalizar el proceso de irradiación empleando la serie de catalizadores ácidos y los métodos de activación, se calculó el porcentaje de formación del producto y posteriormente se purificó por medio de la cromatografía por placa preparativa, obteniendo un sólido (polvo) de color rojo (**Figura 23**).



Figura 23. Sólido de la reacción promovida por vinagre de alcohol de caña (CH_3COOH 5 %) e irradiada por microondas.

Se determinó el punto de fusión de cada sólido obtenido, y se comparó con el punto de fusión reportado en la literatura para el 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol.

En la **Tabla 7** se presentan los puntos de fusión obtenidos, así como también los porcentajes de formación calculados para cada una de las reacciones evaluadas empleando los diferentes catalizadores ácidos. A partir de estos datos se determinó cuál de los catalizadores utilizados promovía la reacción multicomponente de manera más eficiente.

Tabla 7. Datos experimentales obtenidos de las reacciones promovidas con diferentes catalizadores ácidos y diferentes fuentes alternativas de activación.

Reacciones irradiadas con MO			
Catalizador	Porcentaje de formación (%)	p.F. (°C)	Tiempo de reacción (min)
Jugo de limón	27.5	110-112	40
Vinagre de alcohol de caña (CH ₃ COOH 5%)	43.4	111-113	40
Ácido láctico (0.5 M)	20.6	115-117	40
Ácido cítrico (0.5 M)	33.4	111-113	40
Ácido ascórbico (0.5)	41.9	119-121	40
Reacciones irradiadas con luz IR			
Catalizador	Porcentaje de formación (%)	p.F. (°C)	Tiempo de reacción (min)
Jugo de limón	31.0	111-113	40
Vinagre de alcohol de caña (CH ₃ COOH 5%)	33.4	114-116	40
Ácido láctico (0.5 M)	30.5	111-113	40
Ácido cítrico (0.5 M)	45.2	110-112	40
Ácido ascórbico (0.5)	36.9	110-112	40
Reacciones realizadas a Temperatura Ambiente			
Catalizador	Porcentaje de formación (%)	p.F. (°C)	Tiempo Reacción (h)
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	35.4	111-113	24

Intervalo de punto de fusión reportado: 110-114 °C.

7.2.3. Selección de catalizador ácido y fuente de activación.

Con los resultados obtenidos en esta fase, se determinó que los catalizadores que promovieron el mejor rendimiento de reacción fueron, el vinagre de alcohol de caña y la disolución de ácido cítrico 0.5 M, siendo el proceso promovido por MO e IR, respectivamente. Por lo que, de acuerdo con esta evidencia analítica, se seleccionó al vinagre de alcohol de caña como el catalizador más adecuado para la síntesis, pues, a diferencia del ácido cítrico, éste no provenía de una disolución de un reactivo de laboratorio, siendo más acorde al principio número 9 de la Química Verde.

7.3. Optimización de las condiciones de irradiación.

Con los datos de los porcentajes de rendimiento obtenidos, se procedió a optimizar las condiciones de reacción promovidas por irradiación de microondas, en donde para ello, se procedió a evaluar las condiciones de irradiación.

7.3.1. Evaluación de las condiciones de irradiación.

En este estudio se variaron los parámetros de temperatura (°C) y potencia (Watts), para cada experimento (cada uno de los experimentos fue realizado por triplicado). Las concentraciones de cada punto se obtuvieron por medio de CG-EM, en donde para cuantificar se usó una curva de calibración, utilizando a la difenilamina como estándar interno, el cual permitió evaluar el desempeño del medio de activación seleccionado.

En las siguientes tablas y gráficos, se presentan los datos de concentración determinados por CG-EM para la síntesis del compuesto de interés, en donde se observa la influencia de la potencia de irradiación y la temperatura en la reacción:

Tabla 8. Concentración de la molécula objetivo a potencia constante de MO y temperatura variable de reacción catalizada por vinagre de alcohol de caña (ácido acético 5 %) ($n=3$).

20 minutos de irradiación		
Potencia (W)	Temperatura (°C)	C (µg/mL)
25	25	934.00
25	50	2,485.00
25	75	2,567.00
25	100	2827.00
40 minutos de irradiación		
Potencia (W)	Temperatura (°C)	C (µg/mL)
25	25	1,356.00
25	50	2,582.00
25	75	2,503.00
25	100	2,660.00
60 minutos de irradiación		
Potencia (W)	Temperatura (°C)	C (µg/mL)
25	25	1,549.00
25	50	2,635.00
25	75	2,686.00
25	100	3,317.00

En el **Gráfico 1** se presenta la relación concentración temperatura para la obtención del DIM, en donde se puede observar que a los 100 °C se genera la mayor cantidad del compuesto objetivo.

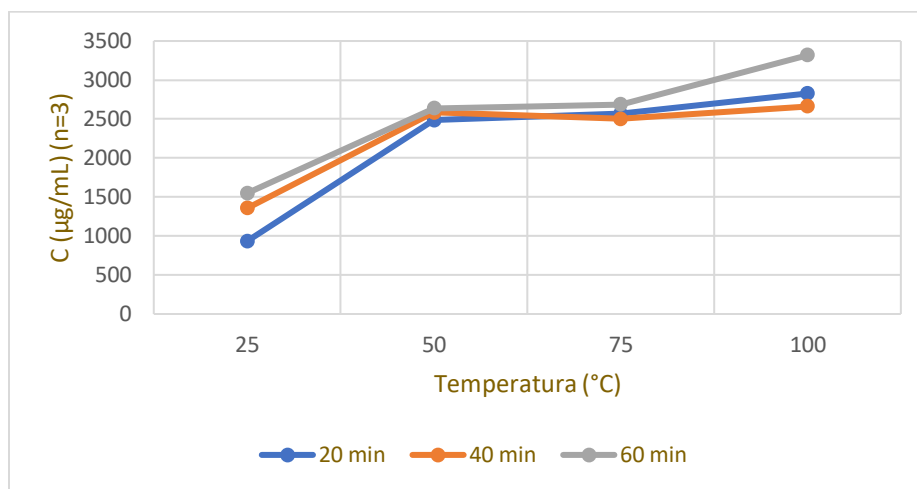


Gráfico 1. Temperatura (°C) vs Concentración (µg/mL) del 4-(bis-(1H-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol (n=3) (datos de la **Tabla 8**).

Tabla 9. Concentración de la molécula objetivo a una potencia variable de MO y una temperatura constante (n=3).

20 minutos de irradiación		
Temperatura (°C)	Potencia (W)	C (µg/mL)
100	25	2827.00
100	50	4325.00
100	100	4691.00
100	150	4084.00
40 minutos de irradiación		
Temperatura (°C)	Potencia (W)	C (µg/mL)
100	25	2660.00
100	50	4323.00
100	100	4573.00
100	150	3423.00
60 minutos de irradiación		
Temperatura (°C)	Potencia (W)	C (µg/mL)
100	25	3317.00
100	50	4823.00
100	100	5107.00
100	150	2403.00

En la **Tabla 9**, se presentan los datos de concentración determinados por CG-EM para la síntesis del compuesto de interés, en donde se modificó el tiempo de irradiación y la potencia energética:

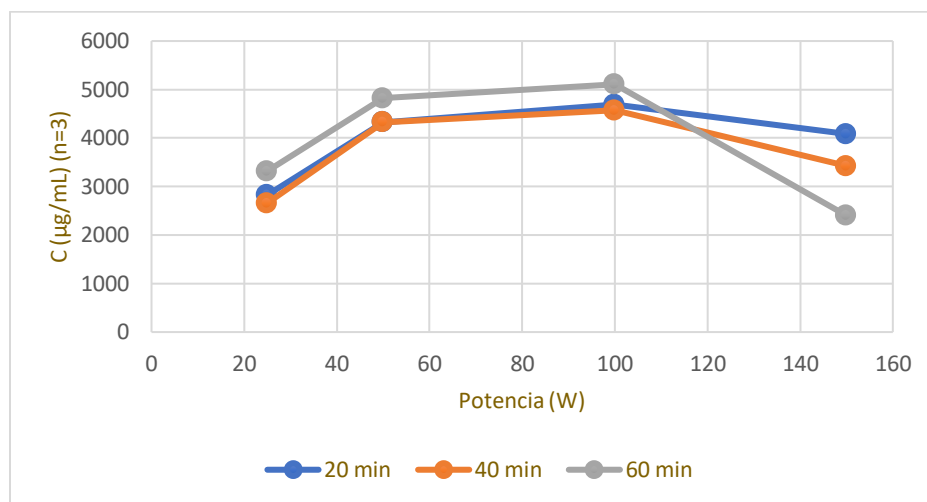


Gráfico 2. Temperatura (°C) vs Concentración (µg/mL) del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol ($n=3$) (datos de la **Tabla 9**).

En el **Gráfico 2** se observa la tendencia de incremento de la concentración de la molécula objetivo al aumentar la potencia energética hasta cierto punto. Sin embargo, cuando la potencia excede los 100 W, la tendencia decrece, pudiendo indicar la descomposición del compuesto objetivo.

Con lo presentado en los anteriores gráficos, se muestra la influencia que ejerce la temperatura y la potencia sobre la síntesis del compuesto de interés, En este sentido, a mayor temperatura, se observa que la concentración del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol incrementa, siendo, la temperatura de 100 °C donde se alcanza la mayor concentración de la molécula objetivo (**Gráfico 1**). Del mismo modo, la concentración del compuesto objetivo aumenta conforme era mayor la potencia energética del equipo, sin embargo, cuando ésta excede los 100 W, la molécula objetivo se descompone (**Gráfico 2**).

Por lo tanto, las condiciones óptimas encontradas para la síntesis de este derivado de diindolilmetano fueron irradiar a una temperatura de 100 °C, bajo una potencia energética de 100 W.

7.3.2. Tiempo óptimo de irradiación.

La evaluación del tiempo óptimo de reacción para la síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifeno, consistió en realizar el proceso bajo las condiciones de potencia de irradiación y temperatura seleccionadas, durante un periodo dos horas, en donde, en intervalos de 30 minutos, se recolectaba un poco de la muestra y se analizaba por medio de la CG-EM, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 10. Tiempo de irradiación y concentración de la molécula objetivo en la síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol catalizada por vinagre de alcohol de caña como catalizador y promovida por MO a una temperatura de 100 °C con una potencia de irradiación de 100 W.

Tiempo de irradiación (min)	Concentración de la molécula objetivo en la mezcla de reacción (µg/mL)
20	3111.00
40	3600.00
60	4301.00
80	4547.00
100	4494.00

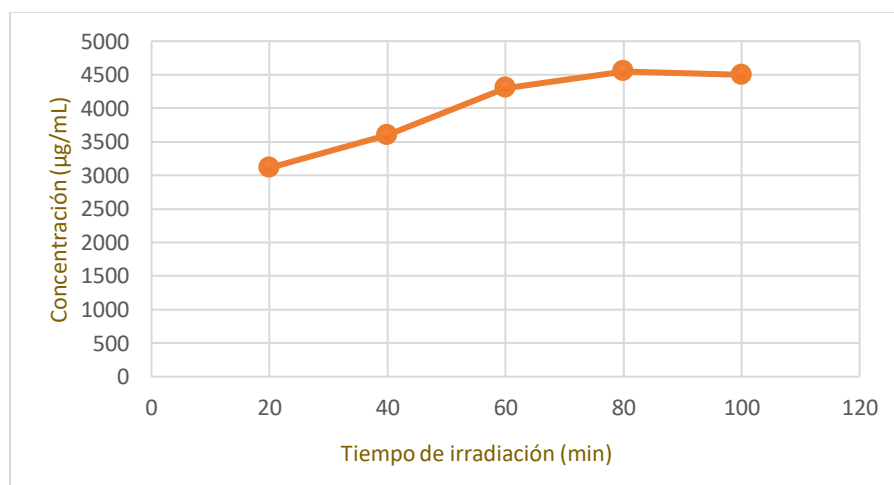


Gráfico 3. Tiempo de irradiación (min) vs concentración de la molécula objetivo (µg/mL) (datos de la **Tabla 10**).

El **Gráfico 3** presenta la información del comportamiento cinético de la formación del compuesto objetivo durante la síntesis a las condiciones realizadas, en el cual, se observa que la concentración del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol aumenta hasta los 80 minutos de irradiación, donde, una vez superado este intervalo de tiempo, se mantiene casi constante la concentración de dicha molécula, observándose una ligera pérdida de la concentración a los 100 minutos de irradiación, demostrando que la síntesis de este derivado de DIM alcanza su rendimiento máximo a los 80 minutos.

7.4. Evaluación de la síntesis a las condiciones óptimas.

La síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol se llevó a cabo utilizando los reactivos analíticos: indol y vainillina, en donde, el medio de activación fue la irradiación de microondas, y la reacción fue promovida por el vinagre de alcohol de caña como catalizador ácido, el cual tenía una concentración de ácido acético del 5 %. Las condiciones de irradiación manejadas fueron una temperatura de 100 °C y una potencia energética de 100 W, y la reacción tuvo una duración de 80 minutos.

Una vez terminado el proceso de síntesis, la molécula objetivo fue cuantificada directamente desde la mezcla de reacción por medio de la CG-EM, obteniendo el siguiente cromatograma (**Figura 24**):

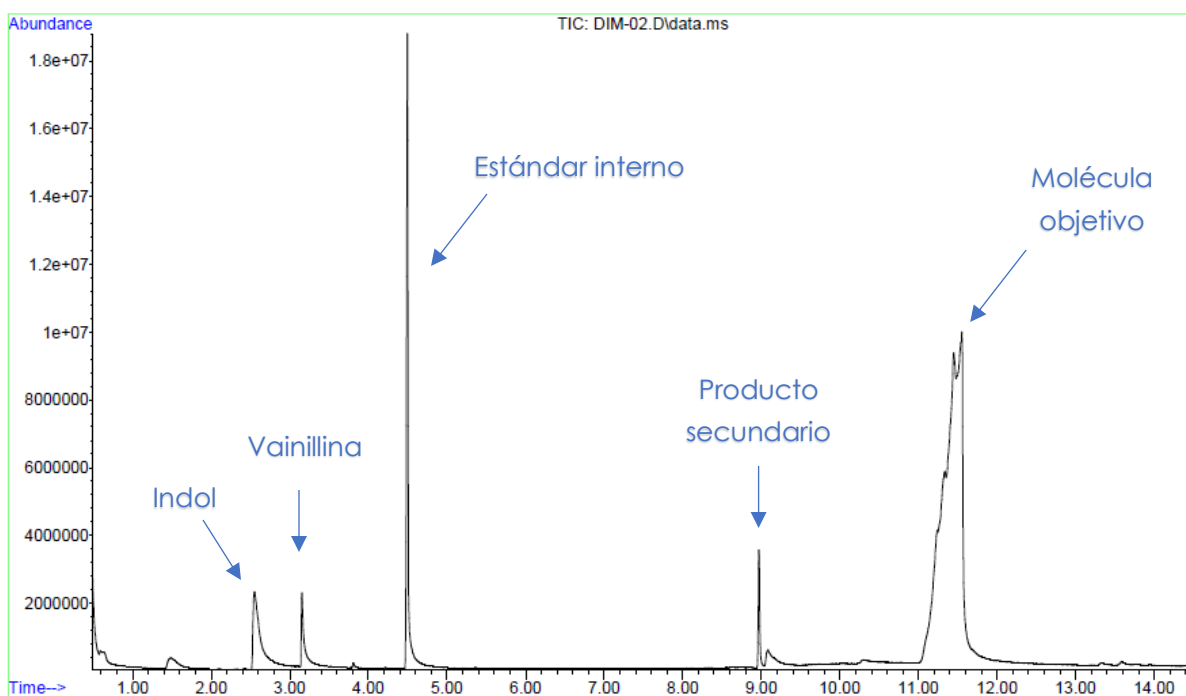


Figura 24. Cromatograma de gases de la mezcla de reacción de la síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol a las condiciones optimizadas.

En el cromatograma expuesto, se observa que a un tiempo de retención de 11.45 min, se encuentra el pico correspondiente a la molécula objetivo, lo cual se puede corroborar en la siguiente figura (**Figura 25**).

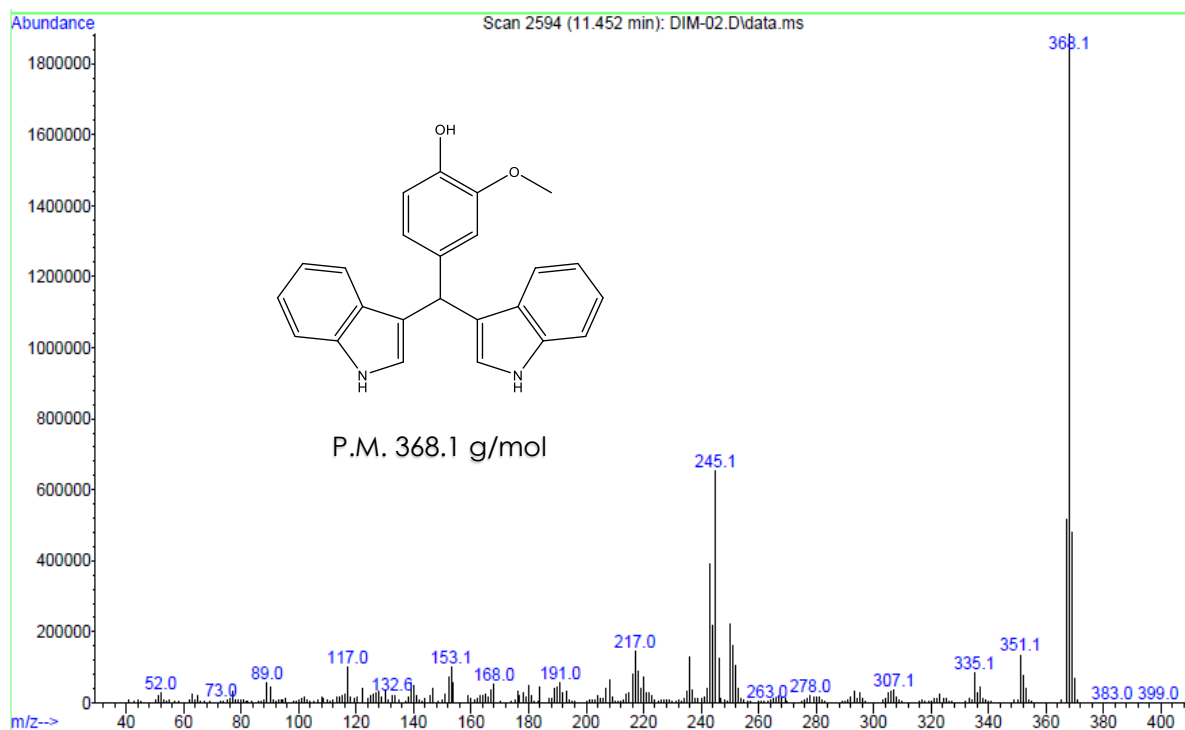


Figura 25: Espectro de masas (IE) del pico a 11.45 min del cromatograma de la **Figura 24** que corresponde al 4-(bis-(1H-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol.

Con los datos de área bajo la curva del pico de interés del cromatograma (**Figura 24**), se determinó el porcentaje de formación del 4-(bis-(1H-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol, el cual fue del 93.4 %. Por lo tanto, al comparar este resultado con los presentados por otros autores en la literatura (65-80 %) ^{57,58,59}, demuestra que el método desarrollado en este trabajo de tesis obtuvo un rendimiento superior con respecto a los manejados hasta el momento por otros grupos de investigación.

7.5. Caracterización.

Con el fin de corroborar la identidad del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol, se obtuvo el punto de fusión de dicho compuesto, siendo de 113-115 °C, y se caracterizó la estructura mediante el uso de las técnicas espectroscópicas básicas, RMN, EMIE, EMFAB e IR.

A continuación, se presentan los espectros obtenidos:

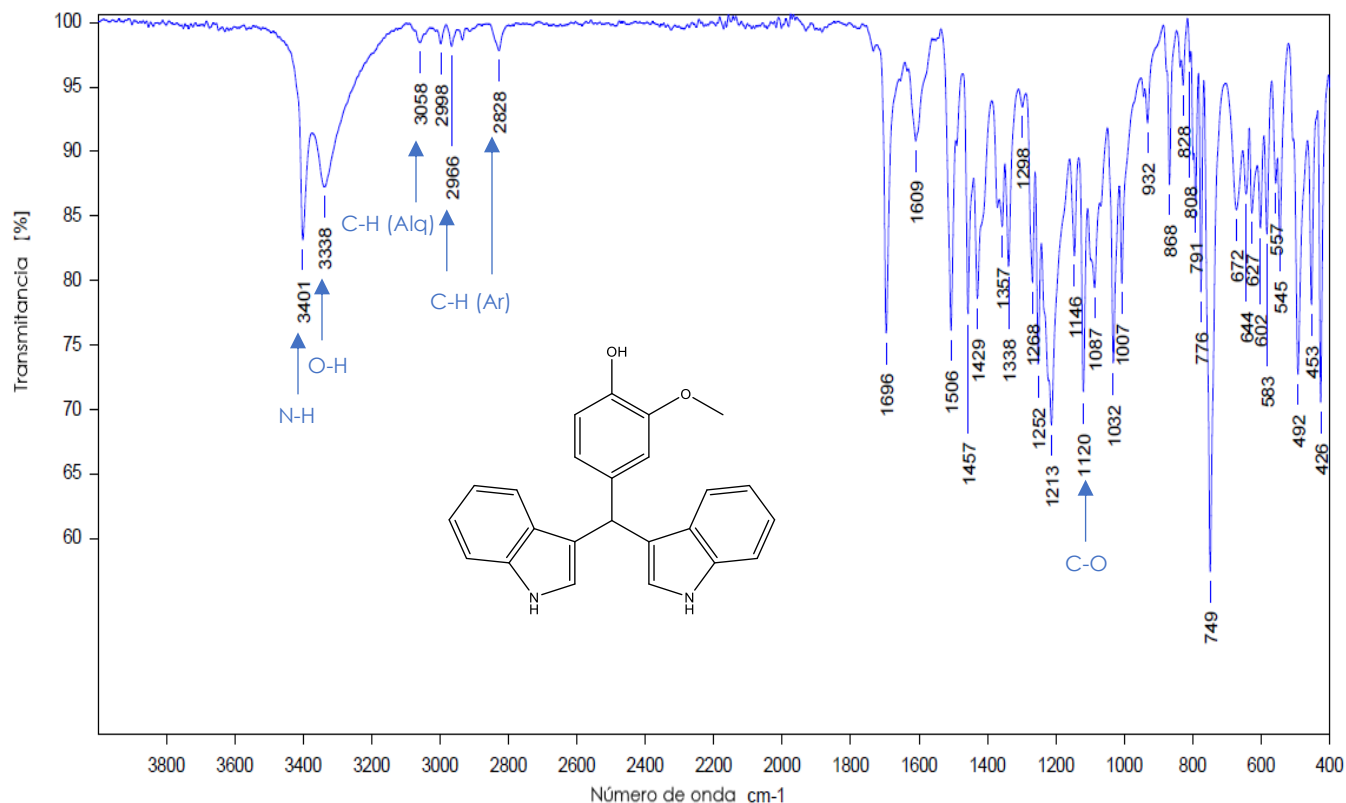


Figura 26. Espectro de infrarrojo del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol.

En la **Figura 26** se presenta el espectro infrarrojo de la molécula sintetizada, con el cual, fue posible detectar la funcionalidad de la molécula (N-H, O-H, C-H (Ar), C-H (Alq) y C-O).

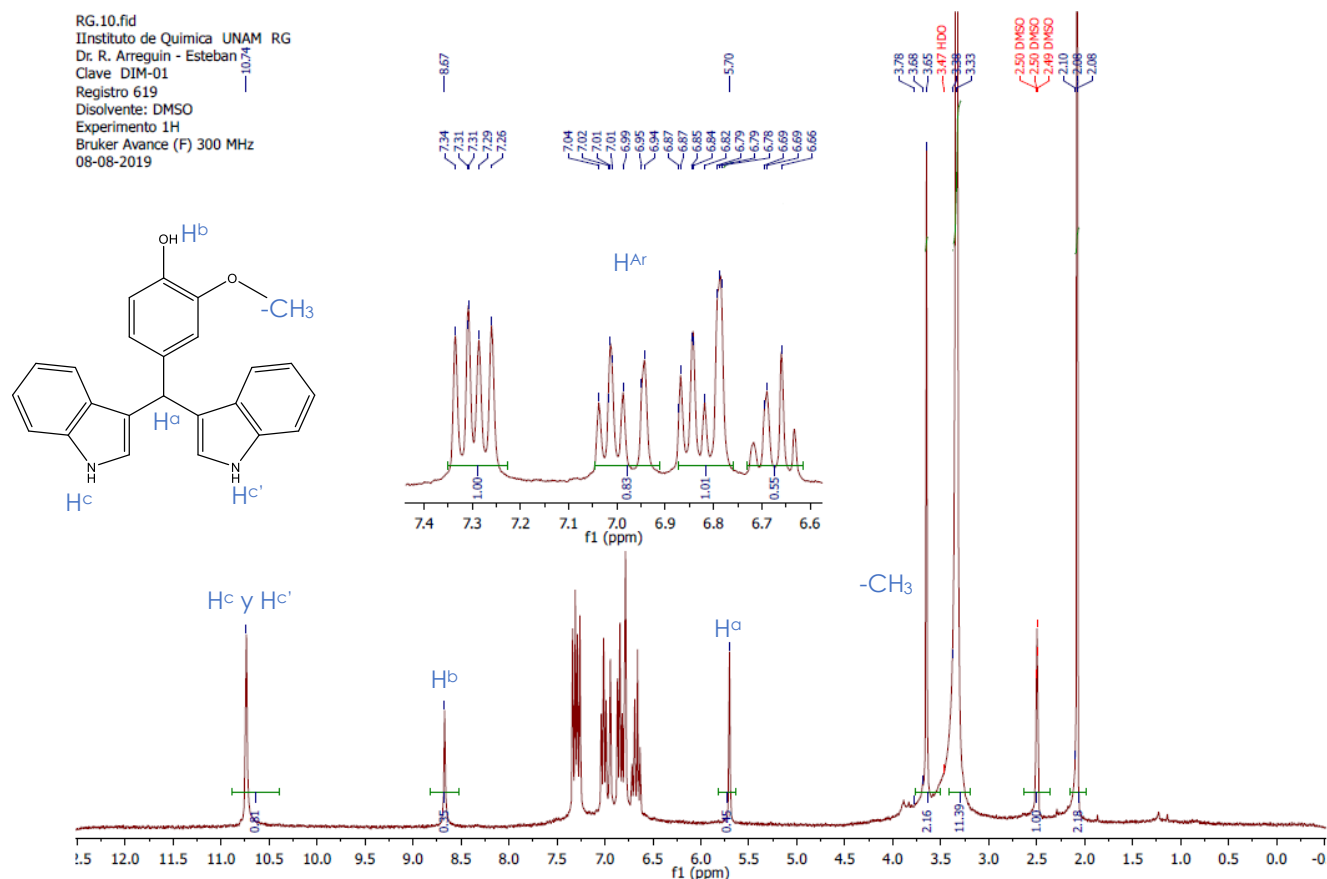


Figura 27. Espectro de RMN de 1H del 4-(bis-(1H-indol-3-il)methyl)-2-metoxifenol determinado a 300 MHz, en DMSO.

En el espectro de RMN de 1H de la **Figura 27** se correlacionaron las señales más importantes para la identificación del derivado de DIM sintetizado, así como las correspondientes a los hidrógenos aromáticos, las cuales, a su vez, son consistentes a las reportadas en la literatura para el 3,3'-diindolilmetano⁶³, y los derivados fenil-3,3'-diindolilmetano⁶⁴, (4-benzimidazolil)-1-(bis(1H-metil-indol-3-il))benceno⁶⁵ y (4-formilfenil)-[bis(1-metil-indol-3-il)]metano.⁶²

⁶³ Chang, G., Yang, Liu, S., Luo, X., Lin, R. y Zhang, L. (2014) S.I. of Synthesis of Indole-Based Functional Polymers with Well-Defined Structures via Catalyst-free C-N Coupling Reaction. *The Royal Society of Chemistry*, 4, S1-S14.

⁶⁴ Arroyo, G., Hernández, E., Martínez, J., Miranda, R., Noguez, M., Penieres, J., Rivero, C., Velasco, B., Vilchis, M. y Gómez, C. (2010) Síntesis de diindolilmetanos en *Prácticas de laboratorio de química orgánica verde*, 164. Costa Rica: Tecnológica de Costa Rica.

⁶⁵ Luna, R. (2013) Resultados en Síntesis de nuevos derivados de benzimidazolil-diindolilmetanos y evaluación de su actividad antifúngica. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas. México: UNAM.

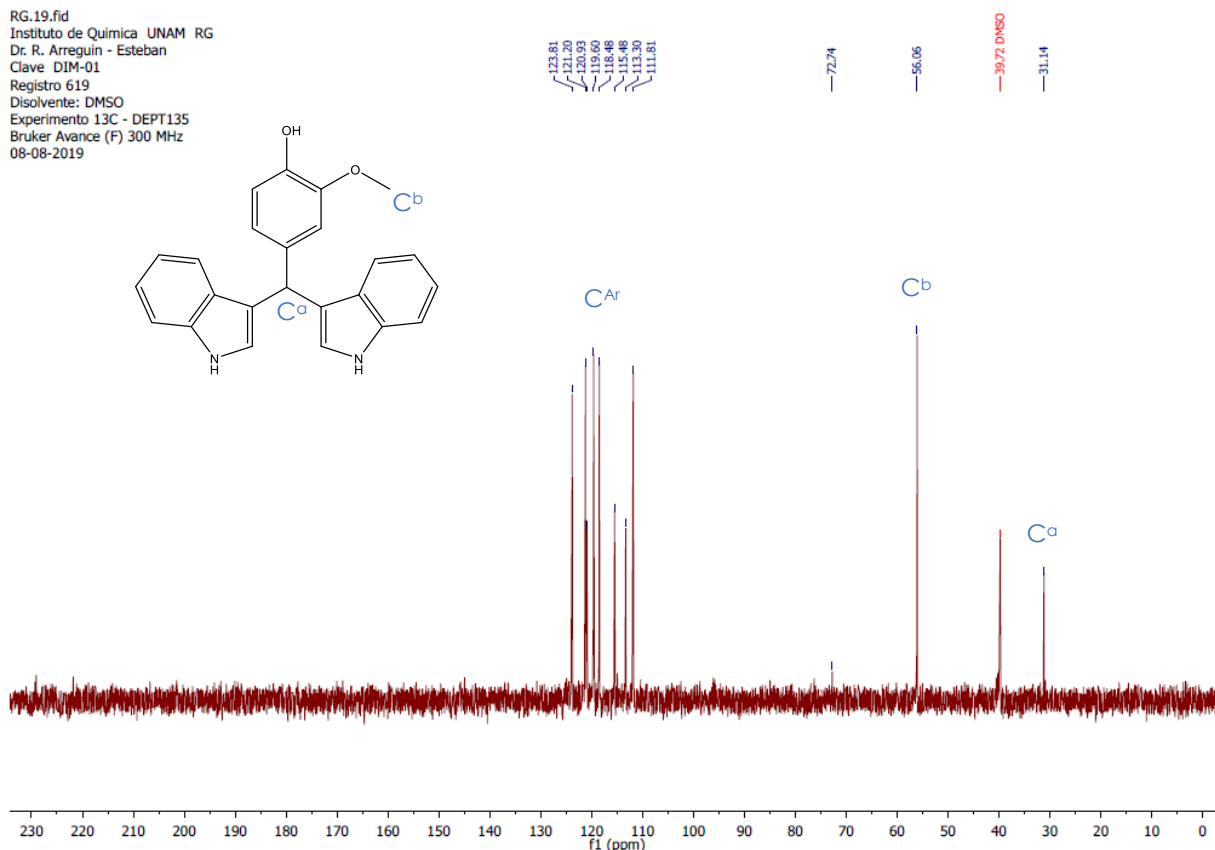


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol determinado a 300 MHz, en DMSO.

Asimismo, en la **Figura 28** se muestra el espectro de RMN de ^{13}C , donde se encuentran las señales características de los diindolilmetanos⁶⁰, como lo son las correspondientes a los carbonos aromáticos y al metino, además de encontrarse la señal del metilo del grupo metoxilo.

En la **Figura 29** y **Figura 30** se presentan los espectros de masas obtenidos por ionización electrónica y FAB, respectivamente.

En la **Figura 29** se muestra al ion molecular M^+ que corresponde al pico base, así como los fragmentos $[\text{M}-17]^+$ (pérdida del hidroxilo) y $[\text{M}-123]^+$ (fragmento característico de derivados de DIM).^{61,62} En la **Figura 30** se aprecia al ion molecular, que corresponde con el observado por IE.

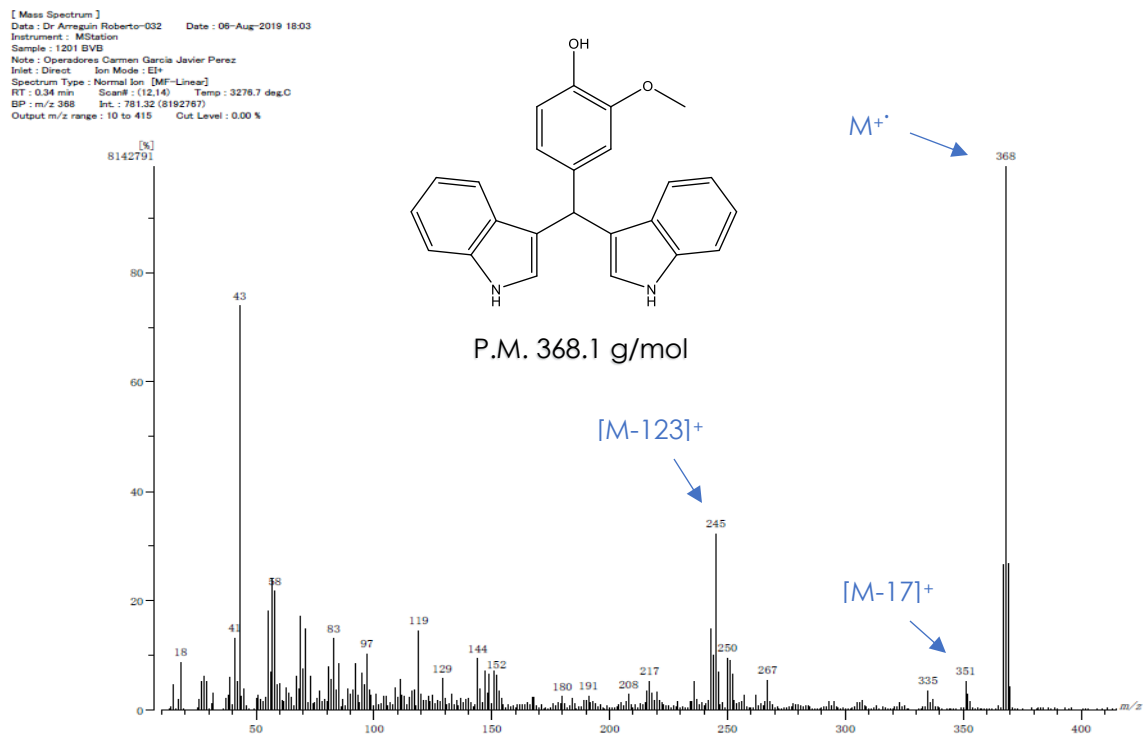


Figura 29: Espectro de masas del 4-(bis-(1H-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol, obtenido para caracterización por ionización electrónico.

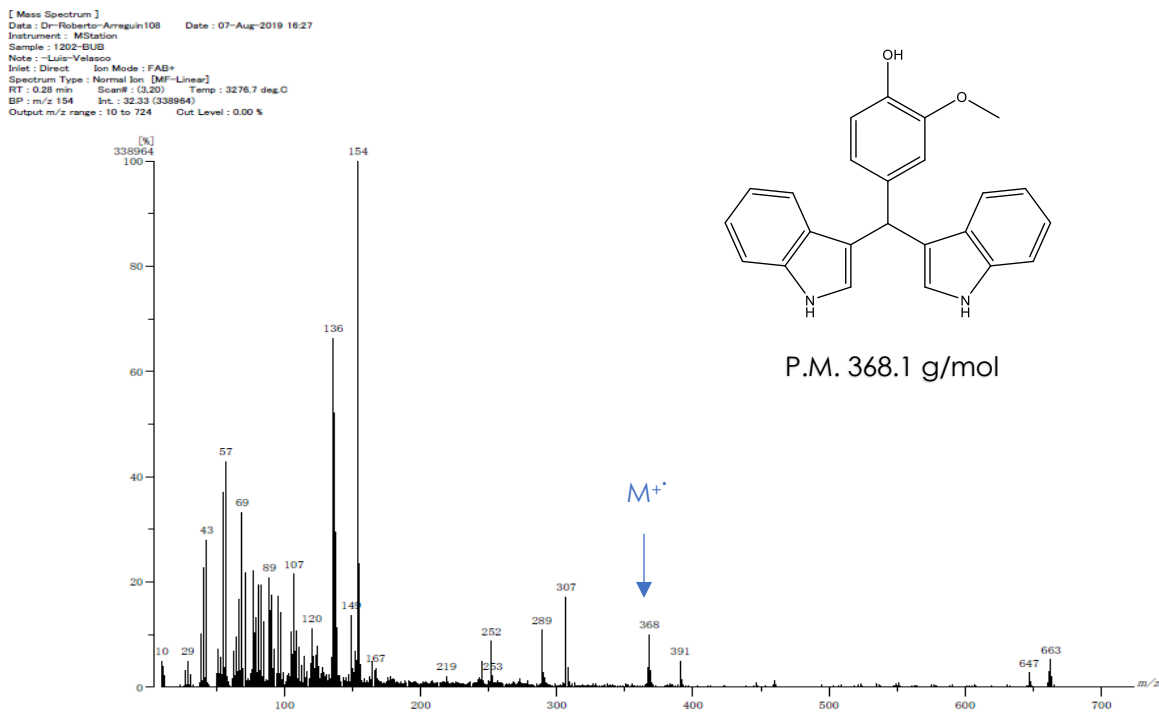


Figura 30: Espectro de masas del 4-(bis-(1H-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol, obtenido por FAB.

7.6. Evaluación del acercamiento verde de la síntesis.

Con el fin de afirmar que la metodología optimizada de la síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol tiene un acercamiento satisfactorio a la química verde, se realizó la evaluación de algunos aspectos manejados durante todo el proceso de síntesis.

Para ello, inicialmente se analizó a la materia prima y disolvente utilizados durante el proceso de síntesis, mostrándose en la **Tabla 11** los criterios manejados para la evaluación:

Tabla 11. Evaluación de materia prima y disolvente para la síntesis de la molécula objetivo a las condiciones de reacción óptimas.

	Criterio	Unidad de evaluación	Penalización
Materia Prima	Origen de la materia prima	Categoría	
Vainillina		Natural	0
Indol		Sintético	10
Vinagre de alcohol de caña		Natural	0
Disolventes	Tipo de disolvente	Categoría	
Agua		Agua	1
Toxicidad de reactivos	Pictogramas GHS	Pictograma	
Vainillina			1
Indol			6

Tabla 12. Significado de pictogramas GHS.

Pictograma							
Significado	Irritante o tóxico (dañino)	Daño al medio ambiente	Corrosivo	Toxicidad aguda (mortal)	Inflamable	Comburente	Peligro para la salud

Los criterios de evaluación al igual que el sistema de penalización para cada caso, se consideraron de acuerdo con el artículo *Green motion: a new and easy to use green chemistry metric from laboratories to industry*.⁶⁶ Cabe mencionar que, en esta sección de evaluación, se tomaron en cuenta los principios 3, 5 y 7 de la química verde.

En cuanto el proceso de síntesis, el principal criterio de evaluación fue la eficiencia de la reacción, por lo que en este caso se utilizaron algunas de las métricas básicas de la química verde (**Tabla 13**):

Tabla 13. Evaluación del proceso de reacción para la síntesis de la molécula objetivo en condiciones óptimas.

Reacción	Métrica	%	Valor ideal (%)
	Porcentaje de formación	93.4	100
	Economía atómica	95.3	100
	Eficiencia de carbono	100	100
	Eficiencia de masa de reacción	88.7	100
Residuos	Métrica		Valor ideal
	Factor E	0.045	0

⁶⁶ Tony, T., Gallardo, C. y Mane, J. (2014) Green motion: a new and easy to use green chemistry metric from laboratories to industry. *Green chemistry*, 1-11.

En este caso, los principios de la química verde evaluados son el 2 y el 8, observando resultados satisfactorios en las métricas aplicadas para la reacción.

Sin embargo, para realizar un análisis más profundo de estos principios en la síntesis realizada, se siguió la metodología del artículo *¿Qué tan verde es un experimento?*⁴³, proponiendo el siguiente diagrama de flujo para evaluación (Figura 30):

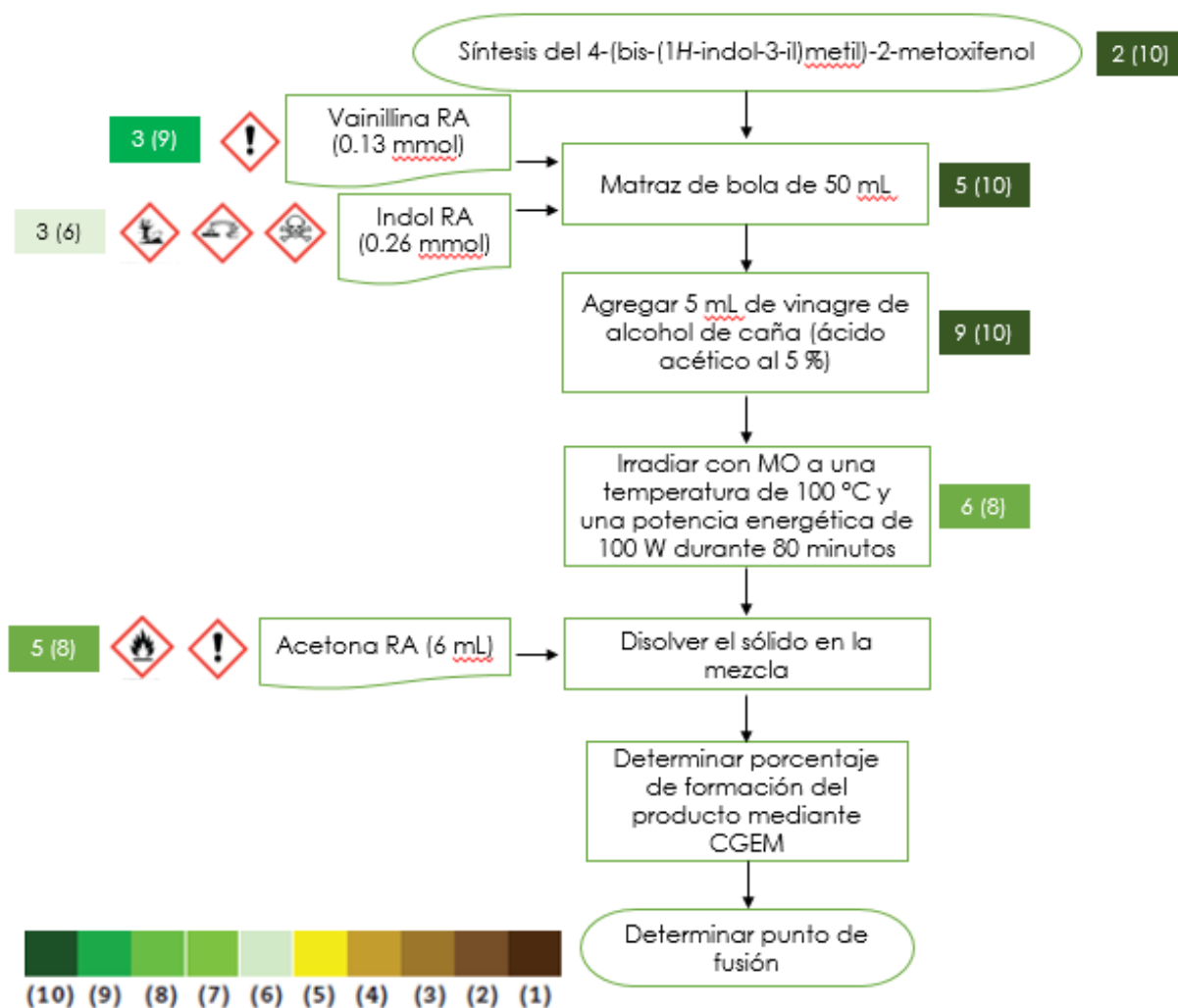


Figura 31. Diagrama de flujo verde de la síntesis del 4-(bis-(1H-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol en condiciones óptimas.

Al promediar las calificaciones por principio que tuvo la metodología realizada, se tiene que la calificación final de todo el proceso es de 9, por lo tanto, la síntesis de la molécula objetivo a las condiciones determinadas tiene un gran acercamiento verde, y junto con las métricas de evaluación previamente utilizadas, se determina que la síntesis de este derivado de DIM es un proceso que sigue satisfactoriamente los postulados de la química verde.

8. CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología para la síntesis del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol con un gran acercamiento verde. Se empleó al vinagre de alcohol de caña (ácido acético al 5 %) como catalizador ácido y la irradiación de microondas como medio de activación.

- Se determinaron las condiciones óptimas de temperatura, potencia energética y tiempo para la obtención de la molécula objetivo, en donde se evaluó la formación en tiempo real del compuesto de interés, por medio de la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.
- Al realizar la propuesta sintética a las condiciones óptimas de reacción propuestas, se determinó el porcentaje de formación del 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol, incrementando el rendimiento de la reacción hasta un 93.4 %.
- Se caracterizó satisfactoriamente al compuesto de interés por medio de sus datos espectroscópicos de RMN (¹H y ¹³C), EMIE, EMFAB e IR, y su punto de fusión.
- Se realizó la síntesis de una molécula tipo DIM con una alta incidencia en la Química Verde, ya que el método realizado presentó un gran acercamiento verde integrando los principios 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11.

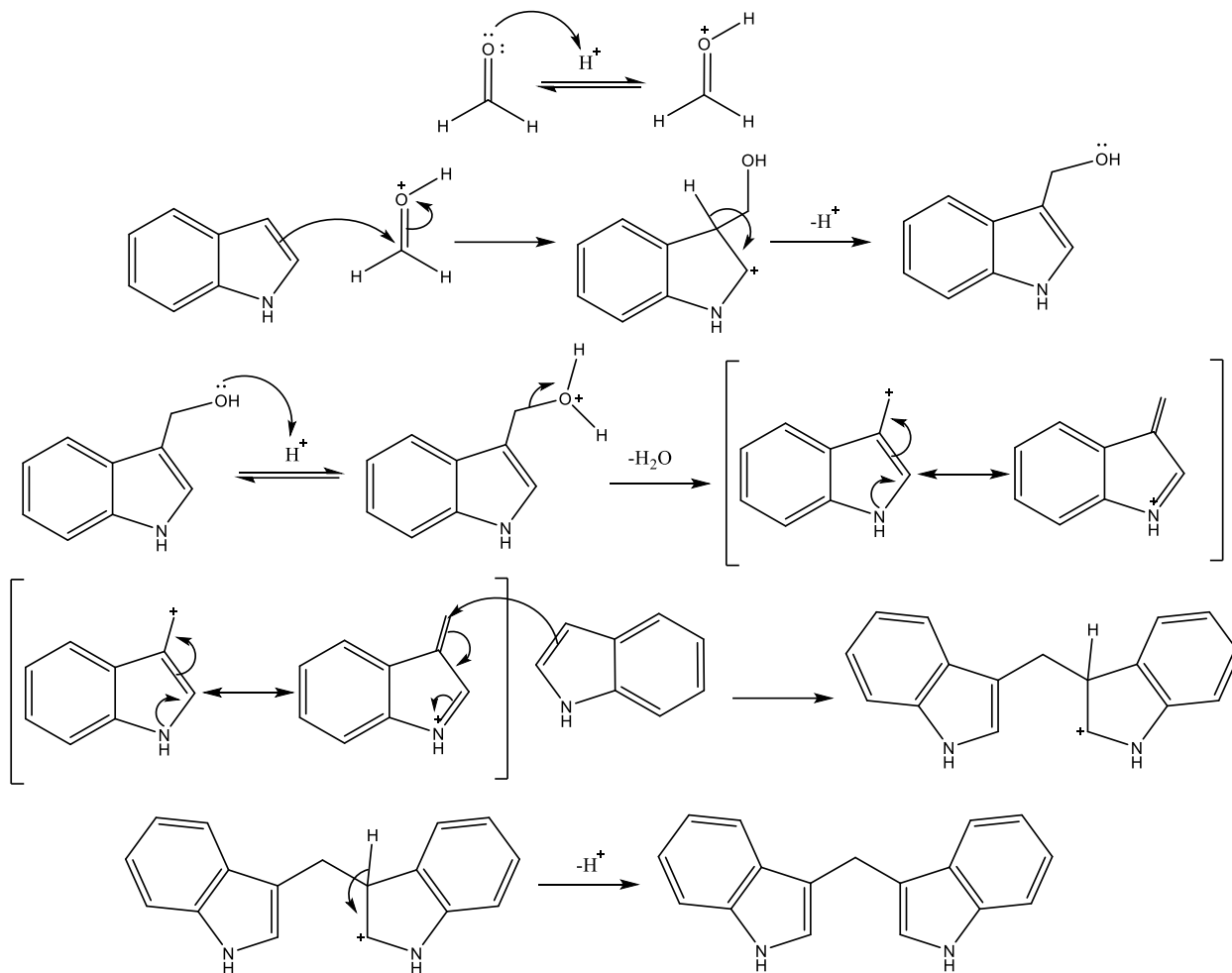
PROSPECTIVAS

La familia de los diindolilmetanos ha demostrado tener potencial actividad farmacológica, en este sentido, el 4-(bis-(1*H*-indol-3-il)metil)-2-metoxifenol aquí descrito, es una molécula que puede ser objeto de un posterior cernimiento biológico con la finalidad de determinar una potencial aplicación.

Asimismo, la síntesis aquí desarrollada plantea una oportunidad para la obtención de nuevos derivados, o de moléculas ya descritas, con estructura de diindolilmetano, mediante una metodología acorde a la Química Verde con buenos rendimientos.

De igual manera, esta metodología puede ser aplicada en los laboratorios de docencia lo cual permitirá ampliar las opciones de síntesis de compuestos heterocíclicos y contribuir a la práctica docente.

APÉNDICE



Mecanismo de reacción del 3,3'-diindolilmetano.