



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Reacciones multicomponente mediante el recurso de
la triboquímica; contribución a la química verde

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Amira Jalil Fragoso Medina

Tutor: Dr. René Miranda Ruvalcaba

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA EN BLANCO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Reacciones multicomponente mediante el recurso de la triboquímica; contribución a la química verde

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Amira Jalil Fragoso Medina

Dr. René Miranda Ruvalcaba

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM



Cuautitlán Izcalli, Estado de México JULIO 2020

H. Jurado

Ciencias
Químicas

OF. CPCQ.666/18

C.P. AGUSTIN MERCADO
 Director de Certificación y Control Documental
 DGAE

Presente

Me es grato informar que el Comité Académico, en su sesión del 14 de mayo del 2018, autorizó a **AMIRA JALIL FRAGOSO MEDINA**, con número de cuenta 300562367, presentar examen para optar por el **Grado de Doctora en Ciencias**, quien defenderá el proyecto de tesis "**Reacciones multicomponente mediante el recurso de la triboquímica; contribución a la química verde**", realizado bajo la tutela del Dr. René Miranda Ruvalcaba.

Presidente	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde	UAM-Azcapotzalco
Vocal	Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. Fernando León Cedeño	Facultad de Química, UNAM

27/01/2020
30/01/2020
29-ENE-2020
29-01-2020

Nota: Los sinodales deberán haber entregado al alumno y al tutor principal los comentarios escritos de la revisión, en un plazo máximo de 20 días hábiles. De ser el caso, el alumno deberá hacer las correcciones señaladas por los sinodales en un plazo no mayor a 10 días hábiles. Si los sinodales están de acuerdo o no con las correcciones, deberán emitir su voto aprobatorio o no aprobatorio, en un plazo máximo de 10 días hábiles.

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

POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
 Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 20 de enero de 2020.
 A t e n t a m e n t e.

Recibido
Alfredo Vázquez
29/01/2020

DR. LUIS EMILIO ORGAZ BAQUÉ
 Coordinador del Programa

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

Tel. 56 23 70 13

pcquimicas@posgrado.unam.mx
<http://cienciasquimicas.posgrado.unam.mx>

Comités asignados

Comité tutor

Dr. Cecilio Álvarez Toledano; UNAM-Instituto de Química.

Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde; UAM-Azcapotzalco.

Comité de candidatura

Dr. David Morales Morales; UNAM-Instituto de Química.

Dr. Jorge Ibáñez Cornejo; Universidad Iberoamericana.

Dr. Guillermo Delgado Lamas; UNAM-Instituto de Química.

Dr. Cecilio Álvarez Toledano; UNAM-Instituto de Química.

Dr. Fernando Ortega Jiménez; UNAM-Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

Comité tutor ampliado

Dr. José Alfredo Vázquez; UNAM -Facultad de Química.

Dr. Fernando León Cedeño; UNAM -Facultad de Química.

Experimentación

Este trabajo se realizó en la Universidad Nacional Autónoma de México-Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 1, Sección de Química Orgánica, Laboratorio de estudios sobre Química Verde, L-122 con la asesoría del Dr. René Miranda Ruvalcaba.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por los recursos brindados; académico, cultural y humano.

A la Universidad Nacional Autónoma de México-Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por la excelente participación en mi formación.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para realizar mis estudios de doctorado en ciencias con el número de registro 259603 y a la beca 6231 de Ayudante de investigador SNIII.

A la coordinación del posgrado en Ciencias Químicas, por su ayuda y orientación en los trámites correspondientes.

A mi asesor el Dr. René Miranda Ruvalcaba por sus enseñanzas, respaldo, apoyo y amistad.

A los comités asignados; tutor, de candidatura, tutor ampliado y al H. Jurado por sus atinadas observaciones y guía.

A los laboratorios de la UNAM; RMN y L-122-Sección de Química Orgánica, Laboratorio de estudios sobre Química Verde (FES–Cuautitlán), el laboratorio de espectroscopia de masas (Instituto de Química) y Laboratorio Nacional de Salud, Diagnóstico Molecular y efecto ambiental en enfermedades crónico-degenerativas y unidad de biotecnología y prototipos, biogeoquímica (FES-Iztacala).

A los integrantes del laboratorio L-122-Sección de Química Orgánica, a mis compañeros del doctorado, a la Dra. Esther Ramírez Meneses, al grupo de investigación de Química Orgánica de la FES Cuautitlán.

Este trabajo está dedicado a mi familia

	Página
Portada	I
Presentación	IV
Agradecimientos	VI
Contenido	7
Acrónimos	9
Índice de compuestos	11
Capítulo I. Sinopsis	17
<u>I.1 Resumen gráfico</u>	17
<u>I.2 Resumen</u>	18
<u>I.3 Abstract</u>	19
<u>I.4 Introducción</u>	20
Capítulo II. Antecedentes	24
<u>II.1 Química verde</u>	24
<u>II.2 Mecanoquímica-triboquímica</u>	28
<u>II.3 Reacciones multicomponente</u>	34
II.3.1 Algunos casos de interés para el trabajo (Reacciones de: Kamal-Qureshi, Světlík-Goljer-Turecěk, Biginelli y Hantzsch)	35
<u>II.4 Catálisis</u>	42
II.4.1 Tonsil Actisil FF	43
<u>II.5 Química computacional</u>	47
<u>II.6 Moléculas híbridas</u>	48
<u>II.7 Una métrica verde</u>	50
Capítulo III. Filosofía	53
<u>III.1 Justificación del problema</u>	53
<u>III.2 Hipótesis</u>	53
<u>III.3 Objetivos</u>	54
Capítulo IV. Resultados y discusión	55
<u>IV.1 Contribución triboquímica a la reacción de Kamal-Qureshi</u>	55
<u>IV.2 Contribución triboquímica de los protocolos de: Světlík-Goljer-Turecěk así como ésteres análogos de Biginelli y de Hantzsch</u>	88

	Página
Capítulo V. Conclusiones	106
Capítulo VI. Sección experimental	107
<u>VI.1 Métodos experimentales</u>	107
<u>VI.2 Métodos computacionales</u>	109
Capítulo VII. Prospectivas	110
Apéndices	114
<u>1. Productos generados</u>	114
1.1. Artículo publicado	114
1.2. Otros productos generados	140
<u>2. Algunos cálculos de interés</u>	143
<u>3. Espectroscopia de algunos compuestos de interés</u>	145
Resumen espectroscópico del 1-DIM	145
Indol-3-carbinol < Intermediario de la reacción de KQ-3RC para obtener di(1 <i>H</i> -indol-3-il) metano>	146
Diindolilmetano y otros diindolilmetanos	146
3,4-Dihidro-2(1 <i>H</i>)-piridonas (ésteres de Světlík-Goljer-Tureček)	155
Productos de condensación de Knoevenagel	161
3,4-Dihidro-(1 <i>H</i>)-pirimidin-2-onas (ésteres de Biginelli)	165
1,4-Dihidropiridinas (ésteres de Hantzsch)	171
<u>4. Glosario</u>	174
4.1 Conceptos	174
4.2 Símbolos	175
<u>5. Índices</u>	176
5.1 Índice de espectros	176
5.2 Índice de esquemas	179
5.3 Índice de figuras	180
5.4 Índice de tablas	181

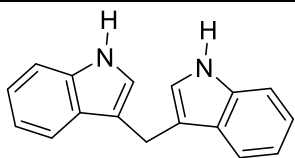
Acrónimos

•))) o US	Sonoquímica, método mecánico de activación
B-3RC	Reacción de Biginelli de tres componentes (en el idioma inglés el acrónimo es B-3CR)
<i>Bis</i> -DIM	Molécula disustituida derivada del diindolilmetano
<i>ccf</i>	Cromatografía en capa fina
CE	Costo energético
CGEM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
DHPds	3,4-Dihidro-2(1 <i>H</i>)-piridonas (ésteres de Světlík-Goljer-Turecěk)
DHPMs	3,4-Dihidro-(1 <i>H</i>)-pirimidin-2-onas (ésteres de Biginelli)
DHPys	1,4-Dihidropiridinas (ésteres de Hantzsch)
DIMs	Diindolilmetanos
EM	Espectrometría de masas
EMIE	Espectrometría de masas por ionización electrónica
EMESI	Espectrometría de masas por ionización por nebulización electrostática
EMFAB	Espectrometría de masas por bombardeo con átomos rápidos
EMAR-IE	Espectrometría de masas de alta resolución por ionización electrónica
EMAR-FAB	Espectrometría de masas de alta resolución por bombardeo con átomos rápidos
EPA	Agencia de protección ambiental, por las siglas en inglés de “ <i>Environmental Protection Agency</i> ”
EPCRA	Plan de emergencia y ley de derecho a saber de la comunidad, por las siglas en inglés de “ <i>Emergency Planning and Community Right-to-Know Act</i> ”.
<i>F</i>	Formación de un compuesto
FI	Factor de impacto
GE	Gasto energético
H-4RC	Reacción de Hantzsch de cuatro componentes (en el idioma inglés el acrónimo es H-4CR)
<i>HSBM</i>	Molienda con bolas con alta velocidad, por las siglas en inglés de “ <i>High Speed Ball Milling</i> ”
I3C	(1 <i>H</i> -indol-3-il)metanol o indol-3-carbinol
IR	Irradiación de infrarrojo
IRC	Infrarrojo cercano, método electromagnético de activación
ISI	Instituto para la información científica, por las siglas en inglés “ <i>Institute for Scientific Information</i> ”
KQ-3RC	Reacción de Kamal-Qureshi de tres componentes (en el idioma inglés el acrónimo es KQ-3CR)
MO	Microondas, método electromagnético de activación
MQ	Mecanoquímica, método mecánico de activación
QV	Química verde
REN 21	Red de políticas de energía renovable para el siglo XXI
RGE	Relación, entre métodos, de gasto energético
RMCs	Reacciones multicomponente

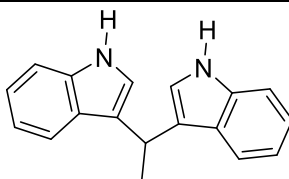
RMN	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear
RMN ¹ H	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (¹ H)
RMN ¹³ C	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (¹³ C)
MAS-NMR	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de un isotopo (técnica en estado sólido y recientemente con protones líquidos)
<i>Mono-DIM</i>	Molécula monosustituida derivada del di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano
SCI	Síntesis clásica, método de activación que emplea mechero o mantilla de calentamiento
SGA	Sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos de las Naciones Unidas
SGT-4RC	Reacción de Světlík-Goljer-Tureček de cuatro componentes (en el idioma inglés el acrónimo es SGT-4CR)
TFD	Teoría de funcionales de la densidad
TQ	Triboquímica, método mecánico de activación
TRI	Inventario de emisiones tóxicas por las siglas de " <i>Toxics Release Inventory</i> "
UNESCO	Organización de las Naciones Unidas para la Ciencia la Educación y la Cultura
uv	Irradiación de ultravioleta

Índice de compuestos

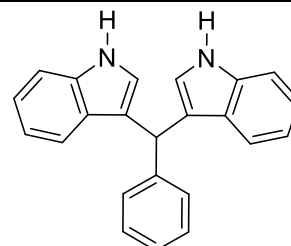
Diindolilmetanos (DIMs)



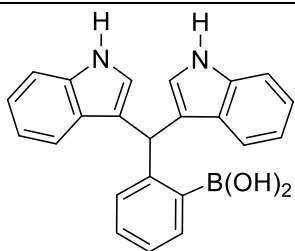
1-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) metano



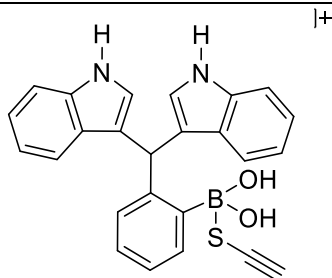
2-DIM;
di(1*H*-indol-3-il)(metil) metano



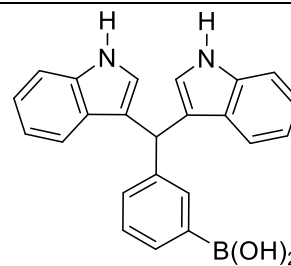
3-DIM;
di(1*H*-indol-3-il)(fenil)
metano



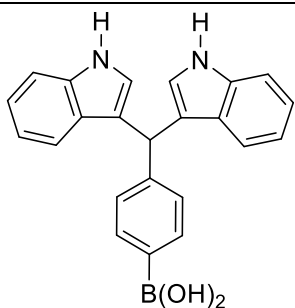
4-DIM;
Ácido 2-(di(1*H*-indol-3-il)
metil) fenilborónico



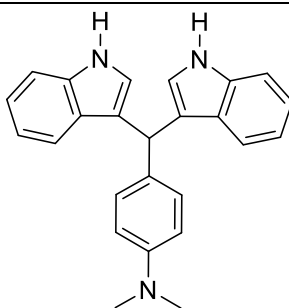
4a-DIM;
Adupto por EMFAB (tioglicerol)
del ácido 2-(di(1*H*-indol-3-il)
metil) fenilborónico



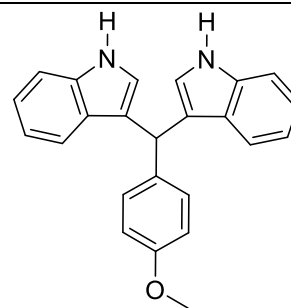
5-DIM;
Ácido 3-(di(1*H*-indol-3-il)
metil) fenilborónico



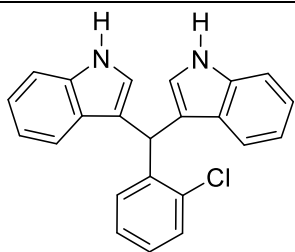
6-DIM;
Ácido 4-(di(1*H*-indol-3-il)
metil) fenilborónico



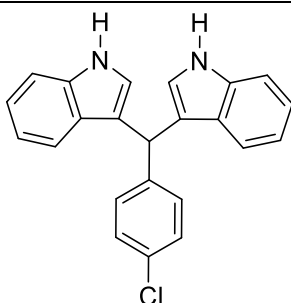
7-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) (4-*N,N*-
dimetilaminofenil) metano



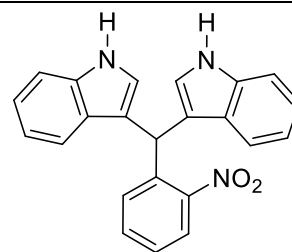
8-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) (4-
metoxifenil) metano



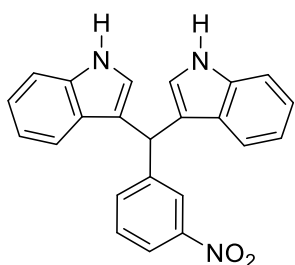
9-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) (2-clorofenil)
metano



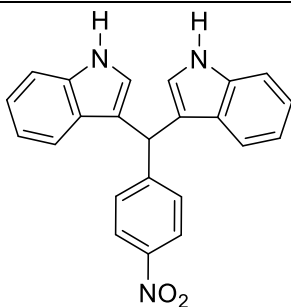
10-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) (4-clorofenil)
metano



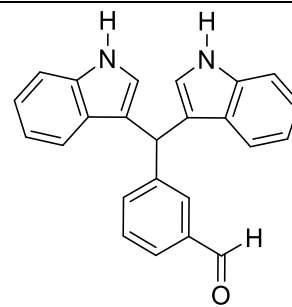
11-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) (2-nitrofenil) metano



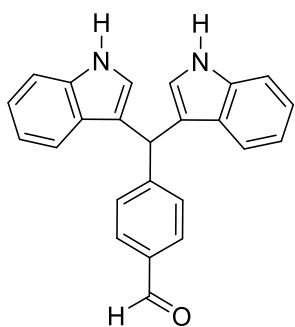
12-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) (3-nitrofenil)
metano



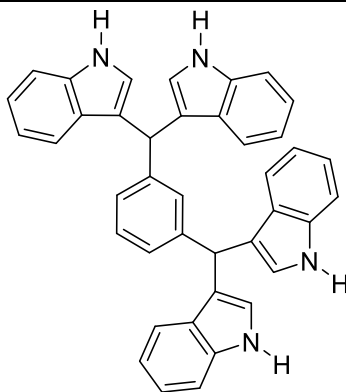
13-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) (4-nitrofenil)
metano



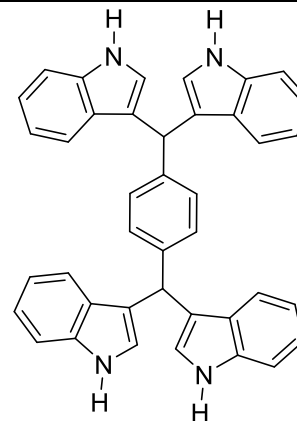
14-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) (3-formilfenil) metano



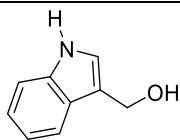
15-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) (4-formilfenil) metano



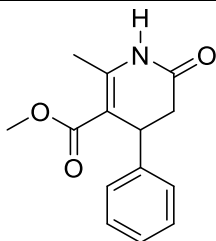
16-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) [3-di(1*H*-indol-3-il)fenil] metano



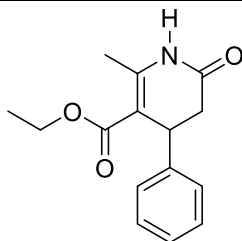
17-DIM;
di(1*H*-indol-3-il) [4-di(1*H*-indol-3-il)fenil] metano

Intermediario de reacción para generar **1-DIM**

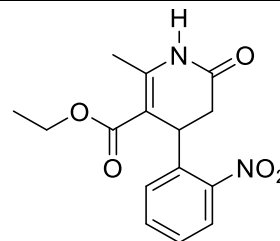
18-I3C;
(1*H*-indol-3-il) metanol

3,4-Dihidro-2(1*H*)-piridonas (**DHPds**)

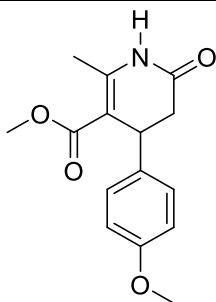
19-DHPd;
3,4-dihidro-(5-carbometoxi-4-fenil-6-metil)-2(1*H*)-piridona



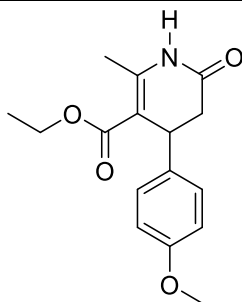
20-DHPd;
3,4-dihidro-(5-carbetoxi-4-fenil-6-metil)-2(1*H*)-piridona



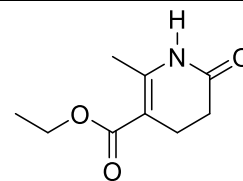
21-DHPd;
3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil-4-(2-nitrofenil))-2(1*H*)-piridona



22-DHPd;
3,4-dihidro-(5-carbometoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil))-2(1*H*)-piridona

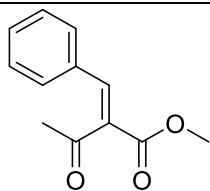


23-DHPd;
3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil))-2(1*H*)-piridona



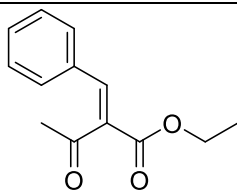
24-DHPd;
3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil)-2(1*H*)-piridona

Productos de condensación de Knoevenagel



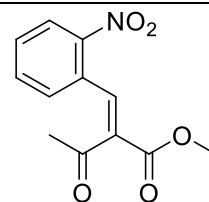
25-CK;

2-(benziliden)-3-oxobutanoato de metilo



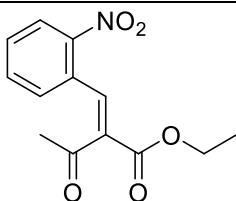
26-CK

2-(benziliden)-3-oxobutanoato de etilo



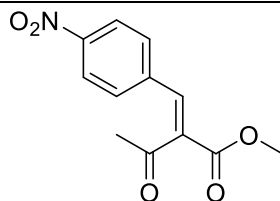
27-CK

2-(2-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de metilo



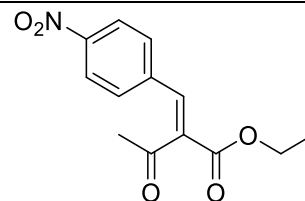
28-CK

2-(2-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo



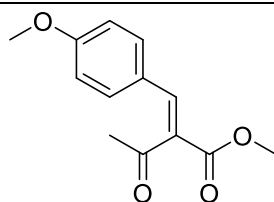
29-CK

2-(4-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de metilo



30-CK

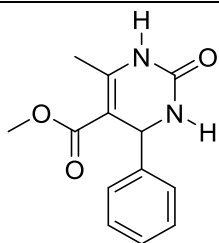
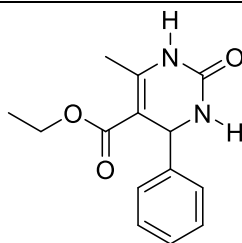
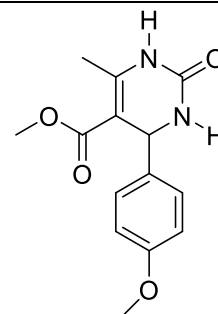
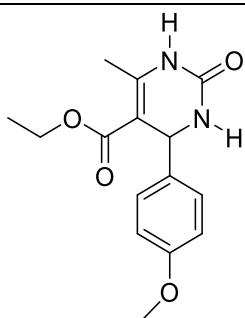
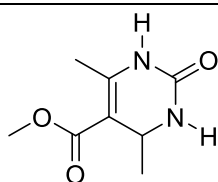
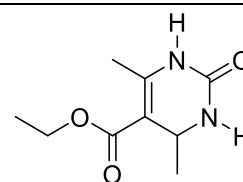
2-(4-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo



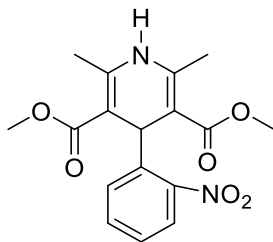
31-CK

2-(4-metoxibenziliden)-3-oxobutanoato de metilo

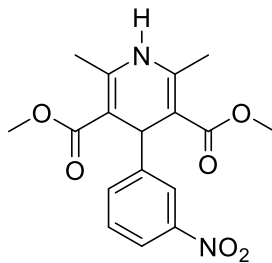
3,4-Dihidro-(1H)-pirimidin-2-onas (DHPMs)

**32-DHPM;**5-carbometoxi-4-fenil-6-metil-
3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona**33-DHPM;**5-carbetoxi-4-fenil-6-metil-
3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-
ona**34-DHPM;**5-carbometoxi-6-metil-4-(4-
metoxifenil)-3,4-dihidro-
(1H)-pirimidin-2-ona**35-DHPM;**5-carbetoxi-6-metil-4-(4-
metoxifenil)-3,4-dihidro-(1H)-
pirimidin-2-ona**36-DHPM;**5-carbometoxi-4,6-dimetil-
3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-
ona**37-DHPM;**5-carbetoxi-4,6-dimetil- 3,4-
dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona

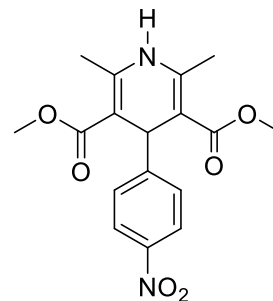
1,4-Dihidropiridinas (DHPys)



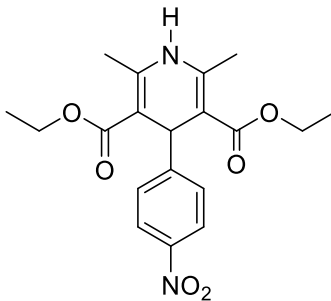
38-DHPy;
3,5-Dicarbometoxi-4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina



39-DHPy;
3,5-Dicarboetoxi-4-(3-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina



40-DHPy;
3,5-Dicarbometoxi-4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

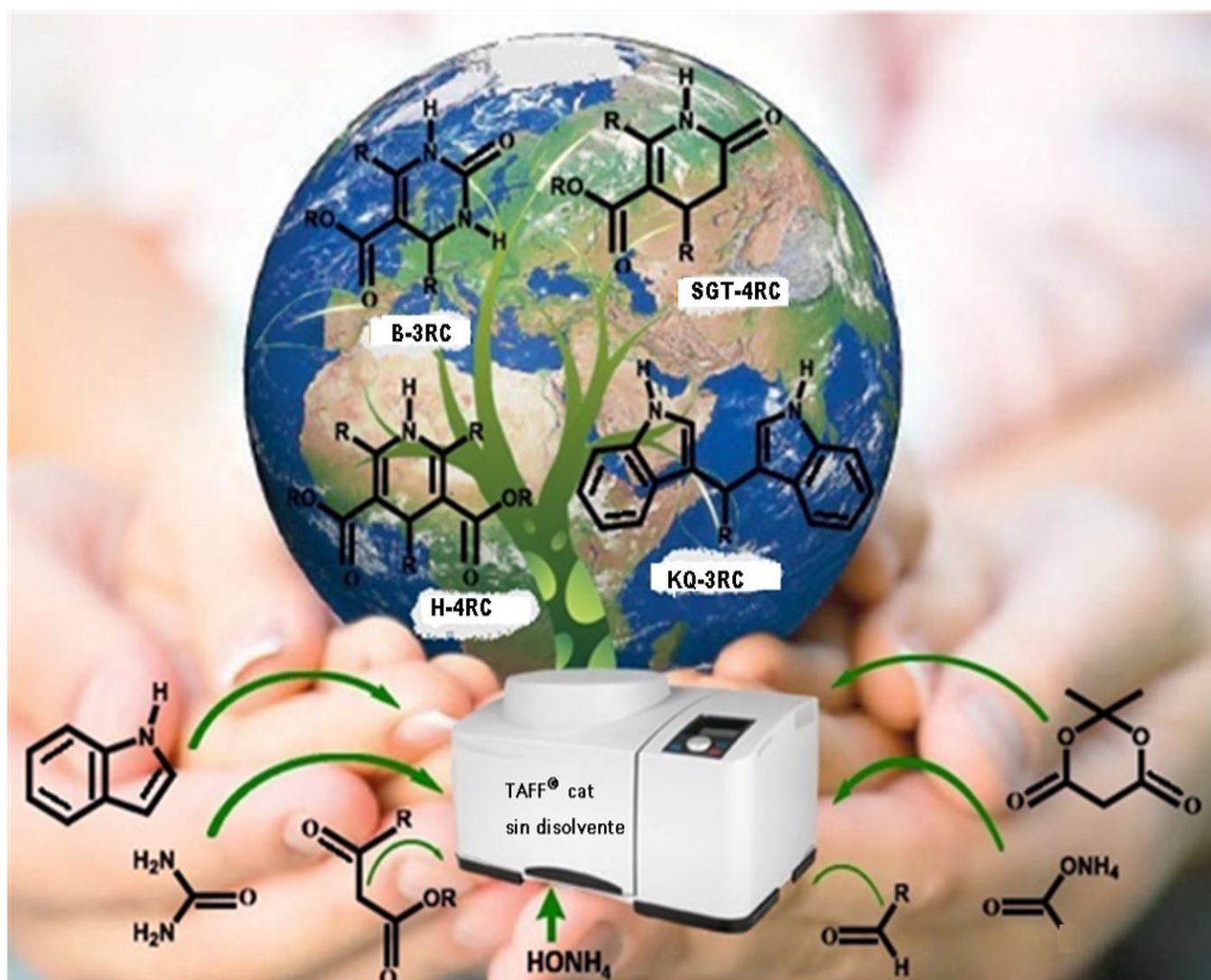


41-DHPy;
3,5-Dicarbetoxti-4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Capítulo I. Sinopsis

I.1 Resumen gráfico

En primera instancia, en la **Figura 1** se presenta de manera gráfica y resumida, la serie de transformaciones realizadas mediante acercamientos verdes, en este trabajo.



R= alquilo, arilo

B-3RC [=] Biginelli-3 componentes, KQ-3RC [=] Kamal-Qureshi-3 componentes,
H-4RC [=] Hantzsch-4 componentes, SGT-3RC [=] Světlík-Goljer-Tureček-4 componentes

Figura 1. Resumen gráfico de las transformaciones realizadas.

I.2 Resumen

Procurando un alto grado de incidencia en el protocolo de la química verde, y por ende contribuyendo a minimizar el daño al ambiente, en este trabajo de tesis, se presentan eco-contribuciones para la obtención de cuatro series de moléculas con interés farmacológico; productos del tipo Kamal-Qureshi y tres series de ésteres, Světlík-Goljer-Turecěk, Biginelli y Hantzsch. Mediante el recurso de la triboquímica, específicamente con la molienda con bolas con alta velocidad (*HSBM*) como método de activación, empleando una arcilla bentonítica como catalizador en ausencia de disolvente y otros principios de la química verde. De manera particular se desea resaltar el estudio de dos compuestos de importancia comercial (**Nifedipina**[®] y **DIM**[®]), esto último, debido a la gran factibilidad de realizar su escalamiento a nivel industrial.

Finalmente, en complemento de lo anteriormente mencionado y teniendo como conocimiento de la actividad citotóxica presentada por tres diindolilos híbridos con ácido borónico, previamente obtenidas por nuestro grupo de trabajo mediante el recurso de la irradiación infrarroja y que además presentaron una interesante citotoxicidad, se consideró importante realizar un estudio *in silico* (con un refuerzo de la química computacional) para ellos. En consecuencia, los resultados experimentales y teóricos se correlacionaron, proporcionando una explicación adecuada de la actividad mencionada además de sus vías metabólicas, determinando también una serie de propiedades moleculares relacionadas con su comportamiento químico, además de contar con elementos adecuados para explicar la formación de su correspondientes iones-aductos durante las determinaciones por espectrometría de masas de alta resolución mediante bombardeo con átomos rápidos usando tioglicerol como matriz.

Palabras clave: química verde, triboquímica-*HSBM*, catálisis-Tonsil Actisil FF, sin disolvente, moléculas tipo Kamal-Qureshi, moléculas híbridas, *in silico*, ésteres de: Světlík-Goljer-Turecěk, Biginelli y Hantzsch.

I.3 Abstract

Procuring a high degree of incidence in the green chemistry protocol, and therefore helping to minimize damage to the environment, in this thesis work, eco-contributions are presented to obtain four series of molecules with pharmaceutical interest; Kamal-Qureshi products and three series of esters, Světlík-Goljer-Tureček, Biginelli and Hantzsch. By using tribochemistry, specifically with high-speed ball milling (*HSBM*) as the activation method, using a bentonite clay as a catalyst in the absence of solvent and other principles of green chemistry. In particular, it is desired to highlight the study of two compounds of commercial importance (**Nifedipine**[®] and **DIM**[®]), the latter, due to the great feasibility of scaling it up at an industrial level.

Finally, in addition to the aforementioned and having as knowledge of the cytotoxic activity presented by three hybrid diindolyls with boronic acid, previously obtained by our working group through the use of infrared irradiation and which also presented interesting cytotoxicity, it was considered important carry out an *in silico* study (with a reinforcement of computational chemistry) for them. Consequently, the experimental and theoretical results were correlated, providing an adequate explanation of the mentioned activity in addition to its metabolic pathways, also determining a series of molecular properties related to its chemical behavior, in addition to having adequate elements to explain the formation of its corresponding ion-adducts during high resolution mass spectrometric determinations by fast atom bombardment using thioglycerol as matrix.

Key words: green chemistry, tribochemistry-*HSBM*, catalysis-Tonsil Actisil FF, solventless, Kamal-Qureshi molecules, hybrid molecules, *in silico*, Světlík-Goljer-Tureček, Biginelli and Hantzsch esters.

I.4 Introducción

Habitamos este planeta, supuestamente, desde hace millones de años y a lo largo de esa trayectoria, nuestra forma de vida ha ocasionado cambios significativos al entorno. Así, la raza humana se ha extendido por la tierra destruyendo los recursos importantes para su vida (suelo, aire, agua). Lo anterior debido al uso indiscriminado de estos acervos, agrediendo al ambiente y sin tener en cuenta las necesidades de las generaciones futuras.^{1a-g}

Como ejemplo entre muchos, de lo anteriormente expuesto, sobresale el hecho de que un porcentaje menor al 3 % del recurso hídrico es para el consumo humano,² y aun así, se le ha deteriorado con residuos tóxicos. Otros ejemplos relevantes, son los daños severos ocasionados a diversos cuerpos de agua, v.g: río *Salween*, en Asia (más contaminado del mundo) y el río *Bravo*, en México.³ Otra prueba notable del agravio al ambiente es la generación de la denominada “*isla basura*”, ubicada en el Océano Pacífico, entre Estados Unidos y Japón (formada de residuos plásticos).⁴ En conclusión, nuestra especie destruye el planeta, en consecuencia, es imperante generar un cambio fundamentado en las experiencias aportadas por generaciones anteriores, esta generación deberá definir, para bien, la vida futura en el planeta.^{5a-b}

¹ a) Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. <https://es.unesco.org/sdgs> (revisado en enero de 2018) b) ZUHAIZPE Centro de Salud Vital. <http://www.zuhaiupe.com/la-tierra-que-nos-cuida-la-tierra-que-nos-cura/> (revisado en enero de 2018) c) SAGARPA. <https://www.gob.mx/sagarpa/articulos/arboles-frutales-delicias-al-alcance-de-la-mano/> (revisado en enero de 2018) d) Organización Mundial de la Salud. http://www.who.int/topics/air_pollution/es/ (revisado en enero de 2018) e) Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático. Coordinación General de Contaminación y Salud Ambiental. <http://sinaica.inecc.gob.mx/archivo/informes/Informe2014.pdf> (revisado en enero de 2018) f) Biblioteca de los fundamentos ecológicos. <https://am37.files.wordpress.com/2017/02/primavera-silenciosa.pdf> (revisado en febrero de 2018) g) Colborn, T.; Dumanoski, D.; Peterson, J. *Our stolen future*; Penguins Books: New York, Estados Unidos, 1966.

² Definición DE. <https://definicion.de/recursos-hidricos/> (revisado en enero de 2018)

³El periódico verde. <http://www.ecoticias.com/medio-ambiente/109474/diez-rios-contaminados-nuestro-planeta> (revisado en enero de 2018)

⁴ Infobae. <https://www.infobae.com/2016/05/08/1809677-el-septimo-continente-la-misteriosa-isla-plastico-que-flota-el-pacifico/> (revisado en enero de 2018)

⁵ a) Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. <https://en.unesco.org/events/2018-blue-shield-australia-symposium-cultural-heritage-climate-change-and-natural-disasters> (revisado en febrero de 2018)

b) Animal Político. <http://www.animalpolitico.com/blogueros-lo-que-quiso-decir/2017/05/30/las-10-causas-muerte/> (revisado en enero de 2018)

Por otro lado, entre las enfermedades que mayormente aquejan a nuestro país y al mundo entero están las afecciones cardíaco hipertensivas y los tumores malignos.^{6a-b} El tratamiento de estos padecimientos, en lo general, se logra por medio de productos sintetizados por la industria farmacéutica, igual sucede con otro número considerable de enfermedades. Es apropiado mencionar que como consecuencia de lo anterior se ha logrado elevar nuestra calidad de vida, repercutiendo en el incremento del promedio de ésta.^{7a-b}

Una práctica de actualidad, para la obtención de fármacos minimizando el daño al ambiente, implica el protocolo de la química verde, forma de emplear la química en el diseño, desarrollo e implementación de productos y procesos para reducir desperdicios, eficientizar el uso de la energía y reemplazar sustancias peligrosas tanto de sustratos-reactivos como de productos.⁸ Se hace necesario mencionar que dicho protocolo está conformado por doce principios, siendo relevante para este proyecto resaltar que las principales modificaciones (acercamiento verde) están asociadas a: el **principio 1** (eliminación-minimización de residuos), los cuatro protocolos estudiados fueron realizados a microescala y en ausencia de disolvente por lo que la generación de residuos fue mínima; el **principio 2** (economía atómica), la obtención de los cuatro productos (diindolilmetanos, 3,4-dihidro-2(1H) piridonas, 3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-onas y 1,4-dihidropiridinas, v.g.) en general, maximizó la incorporación de los materiales utilizados debido a que la economía atómica de las reacciones multicomponente es alta, para tratar favorablemente las enfermedades es necesario ampliar el estudio de los fármacos útiles aplicando estos protocolos; el **principio 3** (síntesis químicas menos peligrosas), se usaron y produjeron moléculas más seguras; el **principio 5** (evitar el uso de sustancias auxiliares-eliminando, minimizando o sustituyendo los medios de reacción, realizar reacciones en ausencia de disolvente o de un soporte, de ser necesario minimizar el empleo de estos o utilizar otros de carácter neotérico), se emplearon condiciones sin disolvente y probablemente el TAFF® actuó como soporte sólido; el **principio 6** (eficiencia energética- minimizar el impacto al ambiente), todas las reacciones se activaron de manera satisfactoria utilizando el recurso de la triboquímica-*HSBM* (previa comparación con la activación mecanoquímica); el **principio 9** (es altamente recomendable emplear cantidades catalíticas en vez de estequiométricas del catalizador en procesos catalíticos, en general, es preferible la catálisis heterogénea sobre la homogénea, así

⁶ a) World Health Organization. <http://www.who.int/whr/2003/chapter1/es/index3.html> (revisado en septiembre de 2018) b) Soto-Estrada, G.; Moreno-Altamirano, L.; Pádua Díaz, D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* **2016**, 59(6), 8-22.

⁷ a) Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Cuéntame población. <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/esperanza.aspx?tema=P> (revisado en enero de 2018) b) Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática- Indicadores Sociodemográficos de México (1930-2000). http://internet.contenidos.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/historicos/2104/702825493875/702825493875_1.pdf (revisado en enero de 2018)

⁸ ACS Chemistry Home. Page://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/whatisgreenchemistry/definition.html (revisado en febrero de 2018).

como el uso de catalizadores benignos), generalmente se usó TAFF® como la especie catalítica; el *principio 11* (análisis en tiempo real -realizar el seguimiento de las reacciones para establecer el final apropiado de éstas), muchas reacciones fueron monitoreadas por CGEM y *ccf*; el *principio 12* (prevención de accidentes), todos los experimentos realizados consideraron las condiciones de las reacciones y se realizaron de forma segura.

Por otro lado, se hace obligado resaltar la proclama generada por la UNESCO- 2005/2014: “*Una Década para Educar en la Sostenibilidad*”, la que sutilmente a los químicos nos invita a aplicar el protocolo de la química verde para con su objetivo primordial *prevenir el daño al ambiente*, eliminando o minimizando residuos, asimismo empleando rutas sintéticas y condiciones de reacción alternativas.

“Una persona inteligente resuelve los problemas, una sabia los evita”⁹

Albert Einstein

A su vez en los párrafos siguientes se exponen, de manera concisa, tanto los resultados teóricos y experimentales obtenidos, en el trabajo realizado, como las correspondientes conclusiones y las perspectivas de este trabajo. El capítulo I corresponde a la sinopsis del trabajo, en donde se encuentra un resumen gráfico, un resumen y un abstract” junto con las palabras clave propias de éste, además de la correspondiente introducción. El capítulo II corresponde a los antecedentes (generalidades), donde se brinda aspectos relevantes para este trabajo de investigación: definiciones, química verde, mecanoquímica-triboquímica, reacciones multicomponente, incidencias amplias sobre las cuatro clases de moléculas estudiadas, catálisis, Tonsil Actisil FF®, sobre química computacional y moléculas híbridas y comentarios sobre una métrica verde. En el capítulo III, se presenta lo inherente a la filosofía de este trabajo: justificación del problema, hipótesis, así como los correspondientes objetivos (generales y particulares). Posteriormente, en el capítulo IV se presentan los resultados y discusión del estudio de las reacciones de Kamal-Qureshi, Světlík-Goljer-Turecěk, Biginelli y Hantzsch mediante las condiciones que implican novedad para cada caso, asimismo la respectiva evaluación en el contexto verde. Es conveniente resaltar la pertinencia de los casos especiales: la Nifedipina®, el DIM®. En el capítulo V, se exponen tanto las conclusiones, general como particulares. A su vez en los capítulos VI y VII se presentan tanto el desarrollo experimental del trabajo mencionándose, los materiales y reactivos utilizados, la metodología-nueva en detalle para la obtención de moléculas tipo Kamal-Qureshi, de los ésteres: de Světlík-Goljer-Turecěk, de Biginelli y de Hantzsch. Los equipos utilizados, tanto el equipo de triboquímica-*HSBM*, las especificaciones de los equipos analíticos requeridos para la caracterización o identificación espectroscópica (EM y/o RMN) de los productos. En las perspectivas de este trabajo se presenta la generación de moléculas

⁹ Valle de Alcudia Ecologistas en Acción. <http://valledealcudia.webcindario.com/citas.htm> (revisado en enero de 2018)

hibridas del tipo DIM-otra molécula (DIM-DIM, DIM-DHPd, DIM- DHPM, DIM-DHPy) y en particular se incursionó en la obtención de las moléculas monosustituidas (**14-DIM** y **16-DIM**) y disustituidas (**15 - DIM** y **17-DIM**).

Finalmente en los apéndices, se muestran los productos generados (el artículo publicado y otros como congresos, presentación de carteles, participación, impartición de talleres y cursos, asesoría, capítulo de libro y trabajo profesional); algunos de los cálculos de interés en la evaluación energética de las metodologías de obtención de la **Nifedipina** y del **1-DIM**; la espectroscopia de algunos compuestos que se consideraron de interés para este trabajo; el glosario con algunos conceptos relevantes y simbología y por último los índices de: espectros, esquemas, figuras y tablas.

Capítulo II. Antecedentes

II.1 Química verde

Aunque la aplicación de la Química ha demostrado, en lo general ser benigna, ésta tiene un impacto psicológico negativo en la sociedad. Lo anterior se ejemplifica con el hecho de que casi cualquier persona relaciona la palabra química(o) con algo malo. Sin embargo, un análisis más cuidadoso revela que actualmente se vive con una mejor calidad de vida que en épocas pasadas, debido a las ventajas que aporta la Química, por lo que es imposible imaginar la vida moderna sin ésta. Es también indudable que la Química causa un impacto ambiental y la preocupación por minimizar el daño al ambiente, ha hecho que en los últimos años surja un nuevo enfoque de la Química, la denominada química verde (QV), cuya finalidad es prevenir la contaminación (eliminarla o en última instancia tan solo minimizarla) desde su origen a través del diseño ambientalmente compatible de productos y procesos químicos de forma innovadora. Su propuesta sugiere que la mejor forma de solucionar los problemas originados por los contaminantes es no generarlos.

La QV se basa en la aplicación de un conjunto de principios que, cuando se utilizan en el diseño, desarrollo e implementación de productos y procesos químicos, permiten a los científicos proteger y beneficiar a la economía, las personas y el planeta. Esta surgió como resultado del interés de la industria para economizar; posteriormente se reforzó con la idea de buscar la protección al ambiente, característica que apoyaría para su perfeccionamiento y desarrollo antes de obtener su posición actual como una disciplina científica, así como para contar con los medios prácticos para la prevención de la contaminación.

La QV ofrece una ruta estratégica para ayudar a construir un futuro sostenible, al proponer la reducción del uso y la generación de sustancias peligrosas, utilizar materiales renovables y biodegradables que no persistan en el ambiente, utilizar catálisis y/o biocatálisis para mejorar la eficiencia y realizar reacciones a temperaturas bajas o ambientales, entre otros principios.

Es adecuado tener presente que la QV se encuentra protocolizada en **12 principios**, publicitados con el lema de *“todo el mundo lo está haciendo”*. Estos principios representan un marco para diseñar o mejorar materiales, productos, procesos y sistemas. Al respecto, en la **Tabla 1**. *“Los Doce Principios de la química verde”* se muestra cada uno de ellos con una breve explicación de su fundamento.¹⁰

¹⁰ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1998, 30z.

Tabla 1. Los doce principios de la química verde.

#	Principio
1.	Prevención. - Es preferible evitar la producción de un residuo que tratarlo una vez que se haya formado.
2.	Economía atómica. - Los métodos de síntesis deben maximizar la incorporación de cada material utilizado en el proceso.
3.	Síntesis menos peligrosas. - Los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el ambiente.
4.	Diseño de productos químicos seguros. - Los productos químicos deberán ser diseñados de tal manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.
5.	Disolventes y sustancias auxiliares benignos. - Los materiales auxiliares (generalmente disolventes, etc.) deben evitarse si es posible, o sustituirse por sustancias que no sean tóxicas y causen un mínimo impacto ambiental.
6.	Diseño para la eficiencia energética. - Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto ambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentarán llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientales.
7.	Uso de materias primas renovables. - Las materias primas han de ser preferiblemente renovables en vez de agotables, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8.	Reducir derivados. - Es decir se procura en lo posible no realizar la formación de derivados (protección/desprotección).
9.	Catálisis. - Se emplearán catalizadores (lo más selectivos y reutilizables posible), en lugar de utilizar reactivos en cantidades estequiométricas.
10.	Diseño para la degradación. - Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el ambiente sino que se transformen en productos de degradación inocuos.
11.	Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación. - Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir un análisis y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12.	Química inherentemente benigna para la prevención de accidentes. - Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

Este protocolo ha sentado la base para que se establezcan metodologías similares, tal es el caso del protocolo que contempla **13 principios** basados en las siglas del acrónimo “Greener África” (el cual procura y proporciona atención al desarrollo económico de África, aprovechando la infraestructura de la región), ¹¹ **Tabla 2**. Esta propuesta es un ejemplo, muy pertinente, de la constante preocupación por el ambiente y de las acciones que se han tomado para la protección del planeta.

¹¹ Asfaw, N.; Chebude, Y.; Ejigu, A.; Hurisso, B. B.; Licence, P.; Smith, R. L.; Tang, S. L. Y.; Poliakov, M. The 13 principles in chemistry and engineering for a greener Africa. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1059–1060.

Tabla 2. Principios de la química verde “Greener África”.

	Frase en el idioma inglés	Significado en castellano
G	“Generate Wealth not Waste”	Generación de riqueza sin desperdicio
R	“Regard for All Life & Human Health”	Cuidado de toda la vida y salud humana
E	“Energy from the Sun”	Energía del sol
E	“Ensure Degradability & No Hazards”	Asegurar la degradabilidad y evitar los riesgos
N	“New Ideas & Different Thinking”	Ideas nuevas y pensamiento diferente
E	“Engineer for Simplicity & Practicality”	Ingeniar para simplicidad y practicidad
R	“Recycle Whenever Possible”	Reciclar siempre que sea posible
<hr/>		
A	“Appropriate Materials for Function”	Utilizar materiales apropiados para su función
F	“Fewer Auxiliary Substances & Solvent”	Menos sustancias auxiliares y disolventes
R	“Reactions using Catalysts”	Reacciones usando catalizadores
I	“Indigenous Renewable Feedstocks”	Materias primas renovables nativas
C	“Cleaner Air & Water”	Aire y agua más limpios
A	“Avoid the Mistakes of Others”	Evitar los errores de los demás

La modificación de metodologías basadas en el protocolo de la QV se ha extendido a diversos campos de las ciencias aparte de la Química como la Farmacia y ^{12a-c} la Ingeniería, ¹³ entre otros.

Retomando lo anteriormente mencionado, acerca de los **12 principios** del protocolo de la Q V, en la actualidad la síntesis de productos químicos se puede lograr aplicando condiciones de reacción no convencionales: llevarlas a cabo con la mínima cantidad de disolvente **-principio 5-**, ¹⁴ uso de catalizadores **-principio 9-**, ¹⁵ realizar las transformaciones mediante la aplicación de fuentes alternas

¹² a) Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K. The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra™) and its assessment by green chemistry metrics. *Green Chem.* **2004**, *6*, 43-48. b) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. Key green chemistry research areas—a perspective from pharmaceutical manufacturers. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411-420. c) Alfonsi, K.; Colberg, K. J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M. M. Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organization. *Green Chem.* **2008**, *10*, 31-36.

¹³ Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. Design of through the 12 Principles green engineering. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 94A-101A.

¹⁴ Raghuvansi, D. S.; Kumari, K.; Allam, B. K.; Sing, K. N. A convenient and green approach for the synthesis of 2H-indazolo[2,1-b]phthalazinetriones. *Indian J. Chem. B* **2014**, *53*(B), 1462-1467.

¹⁵ Dicks, A. P.; Batey, R. A. Conf. chem conference on educating the next generation: Green and sustainable chemistry greening the organic curriculum development of an undergraduate catalytic chemistry course. *J. Chem. Educ.* **2013**, *90*, 519-520.

de activación –*principio 6*- tales como: activación mecánica (•)) y TQ^{16a-b} o electromagnética (MO e IRC).^{17a-b} Y al respecto, es necesario mencionar que hay métodos de activación en los que la energía es mejor aprovechada, dependiendo de los criterios de evaluación. En el mismo sentido, los requerimientos de energía deben tomarse en cuenta por sus impactos ambientales y efectos económicos; sin embargo, la energía necesaria para activar las reacciones químicas, en su mayoría, es eléctrica (proviene de recursos renovables y no renovables). Nuestra propuesta es aprovechar la energía eléctrica proveniente de los recursos renovables ya que según el reporte mundial de consumo energético de la red de políticas de energía renovable para el siglo XXI (REN21), hace casi una década, aproximadamente 16 por ciento del consumo energético mundial provenía de energías renovables, y a finales del 2015, la capacidad de esta era suficiente para abastecer aproximadamente el 23.7% de la electricidad mundial.¹⁸

Respecto a la relevancia de la QV, esta, se pone de manifiesto, en parte, a raíz de su difusión (se han realizado conferencias, cursos, escuelas de verano, seminarios, diplomados).¹⁹ En todo el mundo hay muy pocas sociedades que buscan e integran en su filosofía educativa la QV. En el mismo sentido, en Latinoamérica la promoción de esta se realiza de diversas maneras, por ejemplo, mediante la publicación de libros de QV en el idioma español con lo que se pretende llenar la necesidad bibliográfica referida a la enseñanza teórica y experimental de la Química, integrando los conceptos fundamentales de la química orgánica con los principios de la QV.^{20a-c}

¹⁶ a) Cravotto, G.; Calcio, G. E.; Cintas, P. On the mechanochemical activation by ultrasound. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7521-7534. b) Wang, G.-W. Mechanochemical organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7668-7700.

¹⁷ a) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. Microwave effects in organic synthesis: Myth or reality?. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2013**, *52*, 1088-1094. b) Lozada, G. M. C.; Soria, A. O.; Jaramillo, O. Y. L. *Espectroscopia de infrarrojo conceptos y problemas*; Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco: México, D. F., 2003.

¹⁸ Renewable Energy Policy Network for the 21st century. www.ren21.net/gsr (revisado en febrero de 2018)

¹⁹ Reyes-Sánchez, L. B. Aporte de la química verde a la construcción de una ciencia socialmente responsable. *Educ. Quím.* **2012**, *23*(2), 222-229.

²⁰ a) Miranda-Ruvalcaba, R.; Penieres-Carrillo, J. G.; Obaya-Valdivia, A.; Palma-Cruz, A.; Frontana-Uribe, B.; Nicolás-Vázquez, M. I.; Vargas-Rodríguez, Y. M.; Martínez, J. O.; Martín-Hernández, O.; Reyes-Sánchez, L. B. *Prácticas de laboratorio de Química Orgánica Verde*; Editorial tecnológica de Costa Rica: Costa Rica, 2010. b) Miranda, R. R.; Penieres, C. J. G.; Obaya, V. A.; Velasco, B. B.; Palma de la Cruz, A.; Frontana, U. B.; Nicolás, V. M. I.; Vargas, R. Y. M.; Martínez, J. O.; Hernández, O. H.; Reyes, S. L. B.; Llano, L. M. G.; Dosal, G. M. A.; Arroyo, R. G. A.; Noguez, C. M. O.; Ríos, G. M. Y.; Morales, G. M. L. *Química Verde Experimental*; Universidad Nacional Autónoma de México: México, 2011. c) Álvarez, T. C.; Arias, T. E.; Arroyo, R. G. A.; Aceves, H. J. M.; Delgado, R. J. F.; Dosal, G. M. A.; Doria, S. M. del C.; Frontana-Uribe, B. A.; Fragoso-Medina, A. J.; Llano, L. M.; Morales, G. M. L.; Martínez, J. O.; Medellín, C. N. A.; Mendoza-Muñoz, N.; Miranda, R. R.; Noguez, C. M. O.; Nicolás, V. M. I.; Obaya, V. A. E.; Palma, de la C. A.; Piñón-Segundo, E.; Pérez, H. J.; Penieres, C. J. G.; Quintanar-Guerrero, D.; Reyes-Sánchez, L. B.; Reyes, D. L.; Ríos, G. Y.; Ríos, V. L.; Torres, B. F.; Vargas, R. Y. M.; Velasco, B. B. *Química Verde: Una vía de contribución al desarrollo sostenible*; Universidad Nacional Autónoma de México: México, 2017.

En el mismo sentido, una medida de la importancia de una publicación científica es el factor de impacto (FI),²¹ su valor es característico en cada revista. En un ejemplar científico podemos encontrar la publicación de investigaciones de vanguardia para educar e inspirar a la comunidad científica e impulsar el desarrollo mundial de la ciencia. A manera de ejemplo se muestra el valor del FI de revistas con temática química: general (1.9-2.5)²² y particular (*Molecules*, 3.060 y *Green Chemistry*, 9.125).^{23a-b}

II.2 Mecanoquímica-triboquímica

El tratamiento mecanoquímico afecta la cristalinidad de las muestras y aumenta su reactividad, al tener lugar cuando los sólidos son sometidos al tratamiento mecanoquímico. Esto ocurre simplemente por la mezcla y la molienda de los cristales de los reactantes en estado sólido,^{24a-b} **Figura 2** (creada con la información publicada por Guan W.-G., Mechanochemical organic synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 7668-7700).

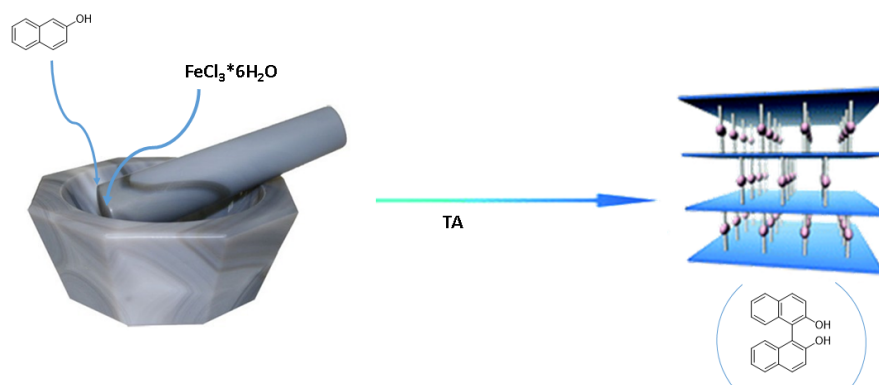


Figura 2. Efecto del tratamiento mecanoquímico.

²¹ El factor de impacto se calcula generalmente con base en un periodo de 2 años y es la relación que existe entre el número de artículos publicados, en las revistas analizadas por el ISI, y el número de veces en que los artículos han sido citados.

²² Royal Society of Chemistry. <http://blogs.rsc.org/rscpublishing/2012/06/29/2011-impact-factors/> (revisado en octubre de 2014)

²³ a) *Molecules*. <http://www.mdpi.com/journal/molecules> (revisado en mayo de 2020) b) *Green Chemistry*. <http://pubs.rsc.org/en/journals/journalissues/gc#!recentarticles&adv> (revisado en febrero de 2018)

²⁴ a) Brindaban, R.; Stolle, A. Ball milling towards green synthesis: applications, projects, challenges. *Johnson Matthey Technol. Rev.* **2016**, 60(2), 148-150. b) Butyagin P.Y. Kinetics and nature of mechanochemical reactions. *Russ. Chem. Rev.* **1971**, 40, 901.

Se cree que la mecanoquímica (**MQ**) tiene sus inicios en la prehistoria, aunque no existe información documentada adecuadamente, como un método comúnmente aplicado para hacer fuego, como resultado de la fricción entre materiales.

Contrario a este hecho, la primera reacción documentada de **MQ** es la descripción de la formación de mercurio a partir de la maceración de cinabarita (un mineral con HgS) en vinagre (H⁺) en un mortero de bronce (Cu + Sn), ésta se encuentra en un breve folleto titulado “*En piedras*”, escrito por Thophrastus de Ephesus (371-286 a.C.) alumno de Aristóteles. El tratamiento científico del tema inicia a partir del siglo XVI, a finales del siglo XIX se realizan investigaciones sistemáticas de la **MQ-TQ** por Spring y Lea, a principios del siglo siguiente, en 1919, el químico Oswald introduce el término mecanoquímica, en Química, definido como el estudio de la relación entre la energía mecánica y la energía química. En los años posteriores, se realizan importantes investigaciones sobre el fenómeno de la **MQ-TQ**; así como la extensión y documentación de sus aplicaciones. Sin embargo y a pesar de ello el tema era poco conocido, para corregir este hecho, después de la segunda mitad del siglo XX, 1960, ocurre una difusión del tema en: congresos, conferencias y simposios acerca de la **MQ-TQ** (uno de los cuales se especifica al profundizar en la terminología aplicada). Hechos que lograron aumentar el conocimiento de esta. En consecuencia, a principios del siglo XXI diversos autores documentan el desarrollo de la triboquímica, como por ejemplo con las aplicaciones de la **MQ** realizada por James y Friščić.²⁵ Así mismo, la relevancia de la **MQ-TQ** se ve reflejada en la revista “*Chemical Society Reviews*” en donde, tan solo en el año 2013, se encuentran algunos compendios.^{26a-d} A continuación se expone, en resumen, el contenido de los “*Reviews*” enlistados.^{27a-d}

- Review of mechanochemistry applications in waste management.- Este texto proporciona una revisión general de las aplicaciones de la **MQ** en los residuos, su gestión y los mecanismos relacionados. También trata sobre la posibilidad de reciclado de los residuos plásticos y los cauchos, que generalmente son muy difíciles de reciclar (Guo *et al.* *Waste Manage* **2010**, 30, 4-10).

²⁵ James, S.; Friščić, T. Mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7494-7496.

²⁶ a) Boldyreva, E. Mechanochemistry of inorganic and organic systems: What is similar, what is different?. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7719-7738. b) Takacs, L. The historical development of mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7649-7659. c) Ralphs, K.; Hardacre, C.; James, S. L. Application of heterogeneous catalyst prepared by mechanochemical synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7701-7718. d) Braga, D.; Maini, L.; Grepioni, F. Mechanochemical preparation of co-crystals. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7638-7648.

²⁷ a) Guo, X.; Xiang, D.; Duan, G.; Mou, P. A review of mechanochemistry applications in waste management. *Waste Manage* **2010**, 30, 4-10. b) Zhang, Q.; Saito, F. A review on mechanochemical syntheses of functional materials. *Advanced Powder Technology* **2012**, 23, 523-531. c) Jun, Q.; Zhang, Q.; Li, X.; He, X.; Song, S. Mechanochemical approaches to synthesize layered double hydroxides: A review. *Applied Clay Science* **2016**, 119, 185-192. d) Cagnetta, G.; Robertson, J.; Huang, J.; Zhang, k.; Yu, G.; Mechanochemical destruction of halogenated organic pollutants: A critical review. *Journal of Hazardous Materials* **2016**, 313, 85-102.

- A review on mechanochemical syntheses of functional materials. En este se revisan las síntesis mecanoquímicas de materiales funcionales mediante molienda, reacción en fase sólida, así como la importancia de la estructura de los reactivos, sustrato y cada uno de los elementos metálicos en la reacción, información útil para comprender y estimar la reacción de estado sólido mediante **MQ** de los materiales de partida (Zhang *et al.* *Advanced Powder Technology* **2012**, *23*, 523-531).
- Mechanochemical approaches to synthesize layered double hydroxides: a review. Este trabajo trata sobre la preparación mediante **MQ** de hidróxidos dobles en capas (LDH's), su obtención es bien conocida por el método clásico sin embargo, presenta problemas a resolver como el tratamiento de residuos acuosos, alto consumo de energía, operación compleja, etc. Y se cree que el método de **MQ-TQ** puede tener potencial para superar efectivamente estas dificultades y también para sintetizar varios tipos nuevos de LDH's con un mayor desarrollo de esta técnica (Jun *et al.* *Applied Clay Science* **2016**, *119*, 185–192. doi:10.1016/j.clay.2015.10.018).
- Mechanochemical destruction of halogenated organic pollutants: A critical review. En el presente documento, se realiza una revisión de lo publicado sobre los contaminantes orgánicos persistentes halogenados (COP). Conformado por una crítica de los COP mecanoquímicos, los mecanismos de su destrucción y su aplicabilidad en el tratamiento de residuos halogenados a gran escala (Cargnetta *et al.* *Journal of Hazardous Materials*, **2016**, *313*, 85–102. doi:10.1016/j.jhazmat.2016.03.076).

Es importante mencionar que los últimos años han sido determinantes para el desarrollo de la **TQ**, lo cual se refleja adecuadamente mediante una serie amplia de publicaciones de manera relativamente reciente.^{28 a-d}

Como se plasmó anteriormente, la **MQ-TQ**, existe desde el pasado, simplemente era identificada con otros términos. Con el objeto de ampliar el conocimiento de ésta se proporciona una breve explicación del origen de los términos inherentes a este método de activación y posteriormente se presenta la clasificación de la mecanoquímica, y a su vez se define cada uno de los términos referidos. En principio; la ciencia que estudia los fenómenos de superficie tales como fricción, desgaste y lubricación es la tribología (término proveniente del griego φυλέξ que significa frotar o rozar, fue acuñado por el británico Peter Jost en 1966, en su informe del estado sobre la fricción en sistemas mecánicos. Como resultado de éste informe se inició el estudio de la fricción en Reino Unido, Estados Unidos y Alemania (para atender la tecnificación acelerada de la sociedad) en varios centros de

²⁸ a) Frišćić, T.; James, S. L.; Boldyreva, E. V.; Bolm, C.; Jones, W.; Mack, J.; Steed, J. W.; Suslick, K. S. Highlights from Faraday discussion 170: Challenges and opportunities of modern mechanochemistry, Montreal, Canada, 2014. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6248-6256. b) Adams, H. L.; Garvey, M. T.; Ramasamy, U. S.; Ye, Z.; Martini, A.; Tysoe, W. T. Shear-induced mechanochemistry: Pushing molecules around. *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 7115-7123. c) Lavalley, P.; Fouzia, B.; Schaaf, P.; Jierry, L. Soft-mechanochemistry: Mechanochemistry inspired by nature. *Langmuir* **2016**, *32*, 7265-7276. d) Takacs, L. Two important periods in the history of mechanochemistry. *Journal Mater Sci* **2018**, *53*(19), 1324-1330.

investigación. El objeto de estudio de la tribología es el comportamiento de los tribosistemas (sistemas que usan la fricción como principio de funcionamiento) tanto en elementos de máquinas como en elementos de la vida diaria (por ejemplo: cepillos de dientes-crema dental, máquinas de afeitarse, etc).^{29a-c} Según un estudio realizado por Grupos de investigación en “Materiales Avanzados y Energía” y el “Grupo de Tribología y Superficies”, en Colombia, actualmente la tribología contribuye al desarrollo de una variedad de áreas temáticas tales como: diseño, mecánica de sólidos, mecánica de fluidos, termodinámica, lubricación, metalurgia, nanotecnología, fabricación de nuevos materiales, entre otras. Posteriormente surgió la necesidad de estudiar a profundidad el fenómeno de las transformaciones que ocurren a raíz de la fricción en piezas mecánicas por lo cual surgió una nueva área de estudio, la mecanoquímica.

Ambos términos se refieren al estudio del comportamiento químico de los materiales: sólidos (para la **MQ**) o de cualquier sistema, incluso líquidos y gases (en caso de la **TQ**).^{30a-b}

Para puntualizar, aunque, en 1971 se aceptó el uso de mecanoquímica y triboquímica como sinónimos, en el 3° simposio de triboemisión y triboquímica (realizado en Berlín, Alemania en 1971).

³¹ En 1987 surge la publicación del libro “triboemisión”, en el cual se incluye el tratamiento de la triboquímica, la tribofísica y técnicas afines a cargo de la Unidad estructural de tribología e ingeniería química del Instituto de Química Física <<Rocasolano>> cuyo objetivo principal era difundir el concepto de tribología, como Ciencia y Técnica pluridisciplinar y multisectorial, integrando a aquellos que pertenecen, en general, al dominio de las ingenierías con fundamentos teóricos procedentes de diferentes ramas de la Física y de la Química, entroncando ámbitos unidos a la práctica de la tribofísica o de la triboquímica con aplicaciones prácticas, con lo que es posible discernir entre el amplísimo campo cubierto por la tribología.³²

Con el afán de aplicar correctamente la terminología vista, teniendo en cuenta la información anteriormente vertida sobre el tema y considerando que los sistemas estudiados en este trabajo son definidos como “sistemas químicos”, se denomina al método de activación utilizado, derivado de la triboquímica, como triboquímico.

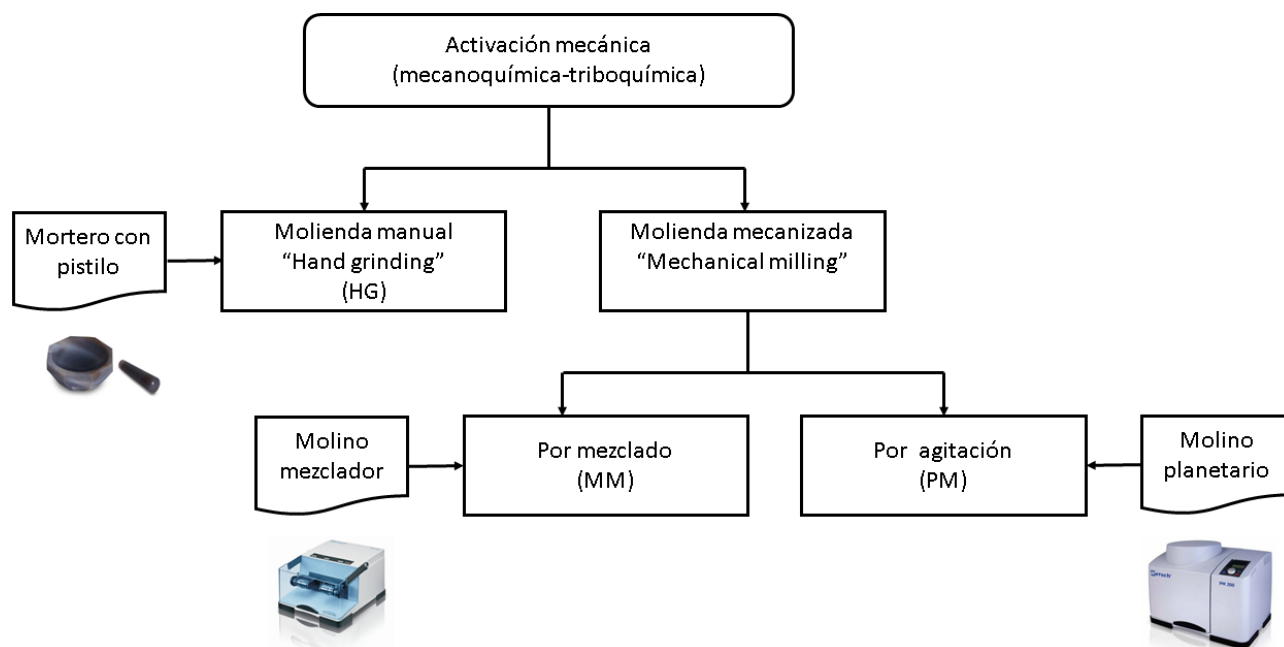
²⁹ a) Santa Marín, J. F.; Toro Betancur, A. Tribología pasado, presente y futuro. *Tecno Lógicas* **2015**, *18*(35), 9-10. b) Conferencia de apertura del Simposio de Metalurgia y Tribología, XVIII Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Física y Química, Burgos, 1980. c) Ecured. <https://www.ecured.cu/Tribolog%C3%ADa> (revisado en marzo de 2020)

³⁰ a) Guo, X.; Xiang, D.; Duan, G.; Moua, P. A review of mechanochemistry applications in waste management. *Waste Manage* **2010**, *30*, 4-10. b) Spektrum. <https://www.spektrum.de/lexikon/chemie/tribochemie/9427> (revisado en marzo de 2020)

³¹ Virlich, E. E.; Krotova, N. A.; Stefanovich, N. N.; Vilenskii, A. I.; Radtsig, V. A. Vladykina, T. A. Role of peroxide radicals in adhesion of polytetrafluoroethylene. *Plaste und Kautschuk* **1972**, *19*(1), 17-20.

³² Arizmedi E. L. Editor. *Tribología C.S.I. C.*; Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid 1987.

Se presenta en el **Esquema 1** la clasificación, propuesta, de la activación mecánica, basada en el estudio de sistemas químicos, sólidos para **MQ** o para **TQ** sistemas en general, ésta propuesta se da a raíz de la información vertida en el 2013 por Wang en su artículo sobre la mecanoquímica.³³



Esquema 1. Clasificación propuesta de la mecanoquímica-triboquímica.

Debido a que se trata de conceptos que aún necesitarán de tiempo para ser leídos y comprendidos con la familiaridad con que se hace con otras disciplinas, y pretendiendo utilizar términos rigurosos, se propone utilizar el término de triboquímica en el caso de transformaciones asociadas con reacciones químicas.

Respecto a las reacciones activadas por **MQ-TQ**, se han intentado explicar, con un fundamento teórico, el proceso triboquímico, del cual se presentan los hechos, considerados, más representativos; En 1940 Bowden presentó el modelo de "Magma-plasma", este modelo intentaba explicar un fenómeno dinámico a partir de un modelo estático. Posteriormente, en 2006, Nakayama y Martin intentaron mejorar la explicación del fenómeno basados en un modelo estático-dinámico,³⁴ más acorde con el fenómeno, **Figura 5**, en el cual propusieron agregar a la explicación los procesos dinámicos tribofísicos que se llevan a cabo (durante la fricción en función de la posición de

³³ Guan W.-G., Mechanochemical organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7668-7700.

³⁴ Nakayama, K.; Martin, J.-M. Tribochemical reactions at and in the vicinity of a sliding contact. *Wear* **2006**, 261, 235-240.

deslizamiento) que se clasifican dependiendo de la acción principal que se realiza en cada región. El proceso triboquímico, según este modelo, ocurre en tres regiones: en el área de contacto (la energía mecánica administrada en la molienda rompe el orden de la estructura cristalina y produce roturas, lo cual genera nuevas superficies), cerca del área de contacto (considerada como el área principal en la que se forma tribomicroplasma-puntos calientes y la triboemisión, por los cuales ocurren las reacciones) y fuera del área de contacto (aquí ocurren las reacciones estáticas y ningún proceso físico dinámico ocurre para causar reacciones triboquímicas sustanciales, incluye superficies desgastadas lejos de las proximidades del contacto del tribosistema).

El desarrollo de la **MQ** han aumentado gracias a que se ha renovado interés de ésta como una ruta sintética ecológica y como consecuencia se han dado aplicaciones diversas que han inspirado metodologías originales para investigar reacciones, como por ejemplo, para monitorear el progreso de las reacciones de molienda (mediante difracción de rayos X en polvo de sincrotrón) por Frišćić *et al.*³⁵ O el desarrollo de un nuevo tipo de configuración de molino de bolas *in situ*, en el cual su geometría particular permite un análisis más sofisticado de los procesos mecanoquímicos, extendiendo los límites de la técnica.³⁶ La **MQ-TQ** tiene una amplia gama de desarrollo, al realizar diferentes tipos de reacciones en síntesis química,³⁷ como la síntesis de ingredientes activos de los productos farmacéuticos.³⁸ En particular, debido a la naturaleza de las mismas, utilizan como sustratos aldehídos alifáticos o aromáticos, ya que los productos derivados, presentan frecuentemente alguna actividad biológica, en especial con estos últimos sustratos, la incursión de la **TQ** en la industria farmacéutica; es apremiante ya que existen los equipos de fabricación.³⁹

Respecto al fenómeno de la triboquímica, existe literatura muy extensa en donde se analiza cada uno de los factores que intervienen en las reacciones realizadas por esta,^{40a-e} como son la frecuencia de giro (factor determinante para modificar los rendimientos y tiempos de reacción); el control de: la

³⁵ Frišćić, T.; Halaz, I.; Beldon, P. J.; Belenger, A. M.; Adams, F.; Kimber, S. A. J.; Honkimäki, V.; Dinnebier, R. Real-time and *in situ* monitoring of mechanochemical milling reactions. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 66-73, DOI: 10.1038 / nchem.1505

³⁶ Ban, V.; Cerny, R.; Sadikin, Y.; Casati, N.; Lange, M.; Tumanov, N.; Filinchuk, Y. Innovative *in situ* ball mill for X-ray diffraction. *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 13176-13181.

³⁷ Hernández, J. G.; Boll, C. Altering product selectivity by mechanochemistry. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4007-4019.

³⁸ Tan, D.; Loots, L.; Frišćić, T. Towards medicinal mechanochemistry: Evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7760-7781

³⁹ Powder Bulk Solids. <http://www.powderbulksolids.com/article/Advantages-of-Ball-Milling-07-13-2016%20-PAUL-O-ABBE> (revisado en marzo de 2018)

⁴⁰ a) Smalø, H. S.; Rybkin, V. V.; Klopper, W.; Helgaker, T.; Uggerud, E. Mechanochemistry: The effect of dynamics. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 7683-7694. b) Spikes, H. Stress-augmented thermal activation: Tribology feels the forcé. *Friction* **2018**, *6*(1), 1-31. c) Wan, S.; Tieu, A. K. Yana, X.; Wang, L.; Li, D.; Zhang, G.; Zhu, H. Tran, B. H.; Mitchell, D. R. G. Tribochemistry of adaptive integrated interfaces at boundary lubricated contacts. *Nature Scientific Reports* **2017**, *7*, 9935-9951. DOI:10.1038/s41598-017-09879-7 d) Rybkin, V. V.; Franck-Condon Theory of quantum mechanochemistry. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121*, 5758-5762. e) Quapp, W.; Bofill, J. M.; Ribas-Arino, J. Analysis of the acting forces in a theory of catalysis and mechanochemistry. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121*, 2820-2838.

cantidad, el tamaño y la composición de las bolas utilizadas (ya que pueden favorecer o no la energía cinética de la reacción). Entre sus principales ventajas destacan: la seguridad del método (ocurre al disminuir la necesidad de los procedimientos manuales) y la disminución de productos secundarios, de desechos potencialmente tóxicos y de costos.

II.3 Reacciones multicomponente

Una reacción de multicomponentes (RMC) está definida como un proceso en el cual tres o más componentes se combinan en una reacción –en un solo recipiente- para producir un producto final único, sin más adiciones, aislamientos o manipulaciones (exceptuando, por supuesto, el aislamiento final del producto en cuestión), donde básicamente, todos o la mayoría de los átomos del sustrato y reactivo contribuyen a la molécula objetivo.

Es necesario resaltar que la forma más común de referirse a ellas es en el idioma inglés, sin embargo y con el fin de establecer una congruencia con el idioma manejado, aquí se propone su conformación adaptada al idioma español siendo conveniente la correcta asignación y manejo de un acrónimo para cada reacción. Plasmar el acrónimo de una RMC en un protocolo científico permite identificar correctamente la reacción de multicomponentes a la que se hace referencia y cuántos componentes participan en ella.

Las reacciones multicomponente (RMCs), siguiendo la filosofía de Ugi, investigador de las RMCs, son simbolizadas con un acrónimo formado de la siguiente manera; primero la inicial del investigador(es), seguido de un signo ortográfico auxiliar (-) y las iniciales “RC” que indican que se trata una reacción de multicomponentes. Algunas de las RMCs más comunes son las presentadas en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Acrónimos de algunas reacciones multicomponente.

Investigador(es)	Inicial(es)	Componentes	Acrónimo[a] en el idioma inglés	Acrónimo en el idioma español
Hantzsch	H	4	H-4CR	H-4RC
Světlík-Goljer-Tureček	SGT	4	SGT-4CR	SGT-4RC
Ugi	U	4	U-4CR	U-4RC
Biginelli	B	3	B-3CR	B-3RC
Kamal y Qureshi	KQ	3	KQ-3CR	KQ-3RC

[a] Se resalta que la forma más común de referirse a las reacciones multicomponente es con los acrónimos correspondientes en el idioma inglés.

Las RMCs, presentan amplias ventajas en relación con la síntesis clásica algunas de las cuales se mencionan a continuación:

- Se caracterizan por su gran elegancia y por la forma sencilla de realizarlas.
- Poseen elevada economía atómica (básicamente todos o la mayoría de los átomos de los reactantes contribuyen al producto).
- Son inherentes al protocolo de la química verde, dependiendo, claro está, de la forma de llevarlas a cabo, pues es importante resaltar que en todas estas RMCs el resultado depende de las condiciones de reacción aplicadas. Entre estas se encuentran: el disolventes, la temperatura, el catalizador, la concentración de sustratos y/o reactivos, la activación de energía con fuentes alternas (•)), MQ-TQ, IR y MO).
- El producto final se obtiene utilizando una secuencia multietapas con formación de un solo enlace en cada paso.
- Obtención de mayor rendimiento del producto final
- Proveen un fácil y rápido acceso a compuestos orgánicos con diversas estructuras en un procedimiento simple.

Según lo anteriormente expuesto, actualmente se procura hacer uso de las RMCs, con el objetivo de intentar cumplir con una síntesis ideal.^{41a-c}

II.3.1 Algunos casos de interés para el trabajo (Reacciones de: Kamal-Qureshi, Světlík-Goljer-Turecěk, Biginelli y Hantzsch)

Respecto al Interés de este trabajo, es conveniente mencionar que la calidad de vida del hombre ha mejorado desde el uso sistemático de fármacos (desde inicios del siglo XX);⁴² iniciando su empleo con una aplicación escasamente científica, hasta una especialización en el desarrollo de estos. Sin embargo, el mejoramiento en la calidad de vida ha aumentado⁴³ a costa de un impacto ambiental negativo. Al respecto se hace obligado enfatizar que la industria farmacéutica además de ser una industria inmensa en términos de ingresos, también es una de las industrias que más genera desechos tóxicos, contaminación del agua y emisiones de CO₂ durante los procesos de

⁴¹ a) Li, C.; Zhang, X.; Zhang, S.; Suzuki, K. Environmentally conscious design of chemical processes and products: multi-optimization method. *Chemical Engineering Research and Design* **2009**, *87*, 233–243. b) García Calvo-Flores, F. Parámetros para el análisis de las reacciones en química sostenible. *An. Quím.* **2009**, *105*, 42–49. c) Allen, D. T.; Shonnard, D. R. *Green engineering: Environmentally conscious design of chemical processes*; Prentice Hall: Michigan Technological University, 2002.

⁴² Newman D. J.; Cragg, G. M. Natural Products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.

⁴³ INEGI. <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/esperanza.aspx?tema=P> (revisado en octubre de 2018)

producción,⁴⁴ por lo que es obligado involucrarse en la tarea de su prevención. En relación a lo anterior la forma “común” de realizar el diseño de un fármaco engloba un proceso de diversas etapas en el cual solo unas cuantas moléculas se eligen, dependiendo de las propiedades exhibidas, para continuar su desarrollo.⁴⁵ En cambio, el diseño computacional de fármacos ofrece la oportunidad de probar, virtualmente, con un sinnúmero de posibilidades, hasta encontrar el compuesto apropiado y así sugerir nuevas moléculas activas como las que se encuentran actualmente en desarrollo.⁴⁶ En el mismo sentido, se plasman algunos de los fármacos que han llegado al mercado con la asistencia de métodos computacionales, **Figura 3.**⁴⁷

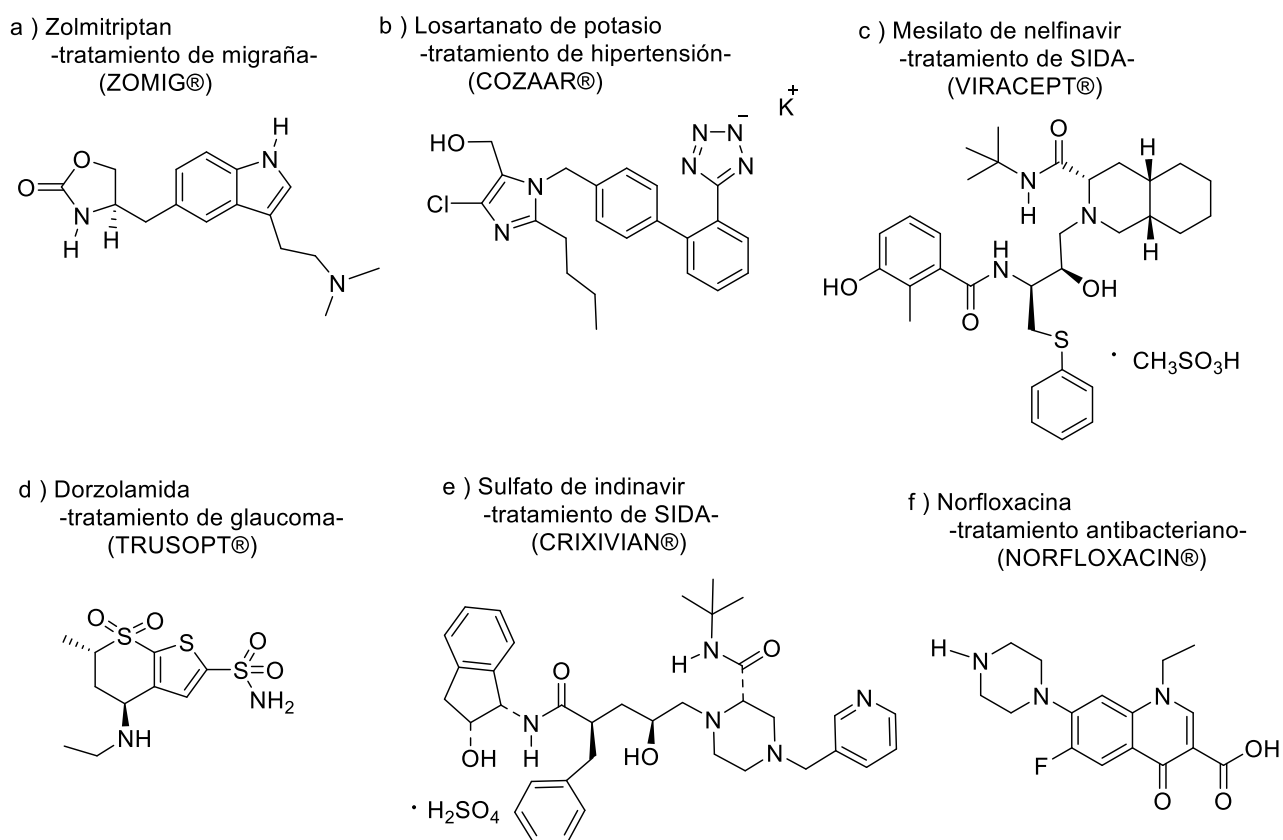


Figura 3. Algunos fármacos que han llegado al mercado con la asistencia computacional.

⁴⁴ Larsson, D. G. J. Pollution from drug manufacturing: Review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **2014**, 369(1656), 1-7, DOI: 10.1098/rstb.2013.0571

⁴⁵ Valcárcel, J. *Proceso de investigación, desarrollo y aprobación de un fármaco*; Merck Sharp & Dohme-Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth: NJ, USA. NOND-1117228-0050, 2016.

⁴⁶ Jorgensen, W. L. The many roles of computation in drug discovery. *Science* **2004**, 303, 1813-1818.

⁴⁷ Medina-Franco, J. L.; López, V. F.; Castillo, R. Diseño de fármacos asistido por computadora. *Educ. Quím.* **2006**, 17(4), 452-457.

El desarrollo de fármacos se ha visto favorecido por factores como la disponibilidad de programas y equipos de cómputo cada vez más rápidos y más baratos, es por esto que se presentan las moléculas, cuyas propiedades han sido demostradas, de interés para este trabajo. Los compuestos tipo Kamal-Qureshi que constituyen fármacos de gran interés, en particular el **DIM**[®] el cual se usa para tratar diversos tipos de cáncer ⁴⁸ (cáncer de: mama, colon, cervicouterino y próstata) y ^{49a-d} otras enfermedades. En el mismo sentido, los ésteres de Světlík-Goljer-Turecěk, de Hantzsch y ⁵⁰ de Biginelli ⁵¹ exhiben propiedades antioxidantes, antiarterioscleróticas, broncodilatadoras, antitumorales, antidiabéticas, neuroprotectoras, vasodilatadoras, moduladoras en la entrada de los canales de calcio, etc.

Resaltando lo anteriormente mencionado, a continuación, se presentan de manera resumida los protocolos de cuatro de las reacciones multicomponente utilizadas para la obtención de los productos mencionados, así como algunas de las modificaciones que han experimentado. Estos son los protocolos de Kamal-Qureshi (**KQ-3RC**), de Světlík-Goljer-Turecěk (**SGT-4RC**), de Hantzsch (**H-4RC**) y de Biginelli (**B-3RC**). Esto por el interés particular para este proyecto.

- Reacción de Kamal-Qureshi (**KQ-3RC**); consiste en la formación de un diindolilmetano (**DIM**) a partir de una mol de aldehído y dos moles de indol, en medio ácido, **Esquema 2**. ^{52a-d} La obtención de los productos mencionados se ha realizado con diferentes métodos de activación; por ejemplo a partir de la irradiación **IR** con una arcilla bentonítica; ^{53a-c} o en

⁴⁸ Aggarwal, B. B.; Ichikawa, H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle* **2005**, *4*(9), 1201-1215.

⁴⁹ a) Wattenberg, L. W.; Loub, W. D. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Reseach* **1978**, *38*(5), 1410-1413. b) Vargas-Hernández, J. E.; Camacho-Gómez, M. P.; Ramírez de Peña, D. Efectos de los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos en tejidos y células de cáncer humano: aproximación nutrigenómica. *Rev. Fac. Med.* **2013**, *61*(3), 293-300. c) Arellano Ortiz, A. L.; Jiménez Vega, F.; Salcedo Vargas, M. Suplementos dietéticos como tratamiento en el cáncer cervicouterino; revisión sistemática. *Nutr Hosp.* **2013**, *28*(6), 1770-1780. d) Vivar, O. I.; Lin, C.-L.; Firestone, G. L.; Bjeldanes, L. F. 3,3'-Diindolylmethane induces a G1 arrest in human prostate cancer cells irrespective of androgen receptor and p53 status. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *78*, 469-476.

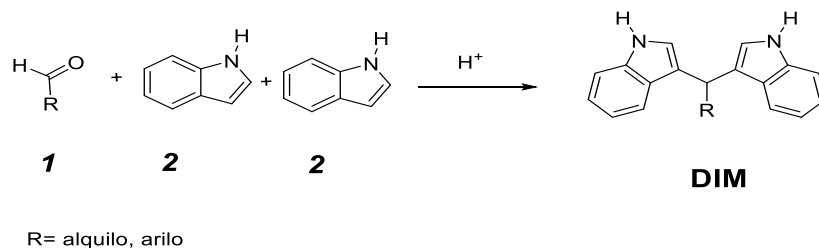
⁵⁰ Ramirez-San Juan, E.; Correa-Basurto, J.; Delgado-Reyes, F.; Soriano-Ursúa, M. A.; Trujillo-Ferrara, J. G.; Gómez-Pliego, R.; Espinosa-Raya, J.; Miranda-Ruvalcaba, R. Anticonvulsant effects of bis-1,4-dihydropyridines and the probable role of L-type calcium channels suggested by docking simulations. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 5149- 5159, DOI: 10.1007/s00044-014-1083-0

⁵¹ Kaur, R.; Chaudhary, S.; Kumar, K.; Gupta, M. K.; Rawal, R. K. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *132*, 108-134.

⁵² a) Kamal, A.; Qureshi, A. Syntheses of some substituted di-indolylmethanes in aqueous medium at room temperature. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 513-520. b) Bandgar, B. P.; Shaikh, K. A. Molecular iodine-catalyzed efficient and highly rapid synthesis of bis(indolyl)methanes under mild conditions. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1959-1961. c) Bergman, J.; Hogber, S.; Lindstrom, J. O. Macrocyclic condensation products of indole and simple aldehydes. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3347-3352. d) Jackson, A. H.; Prassitpan, N.; Patrick, V. R.; Tinker, A. C. Electrophilic substitution in indoles part 15 the reaction between methylenedi-indoles and *p*-nitrobenzenediazonium fluoroborate. *J. Chem. Soc. Perkin trans. I* **1987**, 2543-2551.

⁵³ a) Miranda, R.; Noguez, O.; Velasco, V.; Arroyo, G.; Penieres, G.; Martínez, J. O.; Delgado, F. Irradiación infrarroja: Una alternativa para la activación de reacciones y su contribución a la química verde. *Educ. Quím.* **2009**, 421-425. b) Pal, C.;

particular, se ha realizado la síntesis del *bis* (3-indolil) metanos, a partir de la reacción entre el indol y una variedad de aldehídos, catalizados por sulfato ácido de poli (4-vinilpiridinio), de naturaleza iónica y reusable, mediante mecanoquímica (uso de mortero con pistilo) con rendimientos de 88% a 94%, según el tiempo de reacción (10-16 min), un protocolo eficiente y ecológico.⁵⁴



Esquema 2. Reacción de Kamal-Qureshi.

- Reacción de Světlík-Goljer-Turecěk (**SGT-4RC**); mediante esta metodología sintética, se obtiene una 3,4-dihidro-2(1*H*)-piridona (**DHPd**), (algunos autores suelen denominarlos como ésteres de Meldrum, por emplearse en esta reacción el ácido de Meldrum). Al respecto, se ponen en contacto una mol de un compuesto 1,3-dicarbonílico, una mol de ácido de Meldrum y una mol de un aldehído en presencia de una fuente de amoníaco, regularmente acetato de amonio, **Esquema 3**.^{55a-b} Algunos métodos que presentan una eco-contribución a la obtención de ésteres de Světlík-Goljer-Turecěk son los realizados mediante la activación de energía por la irradiación de **MO** con rendimientos aceptables de 65-70% y dimetilsulfóxido como disolvente en tiempos de reacción de 5-10 min,⁵⁶ respecto a la mecanoquímica, la actual denominación de estos productos (ésteres de Světlík-Goljer-Turecěk) dificulta su búsqueda, sin embargo se hace mención de una discusión del mecanismo de formación de *bis*-espiro ciclopropanos a partir de ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona), un aldehído,

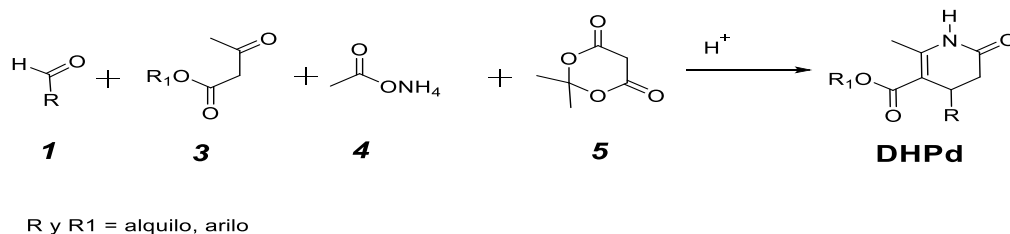
Dey, S.; Mahato, K.; Vinayagam, J.; Pradhan, K.; Giri, V.; Jaisankar, P.; Hossain, T.; Baruri, S.; Ray, D.; Biswas, S. Eco-friendly synthesis and study of new plant growth promoters: 3,3'-diindolylmethane and its derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4924-4928. c) Dhakshinamoorthy, A.; Pitchumani K. Facile clay-induced Fischer indole synthesis: a new approach to synthesis of 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole and indoles. *Appl. Catal. A-Gen.* **2005**, *292*, 305–311.

⁵⁴ Banothu, J.; Gali, R.; Velpula, R.; Bavantula, R.; Crooks, P. A. An eco-friendly improved protocol for the synthesis of *bis*(3-indolyl)methanes using *poly*(4-vinylpyridinium)hydrogen sulfate as efficient, heterogeneous, and recyclable solid acid catalyst. *ISRN Organic Chemistry* **2013**, 1-5.

⁵⁵ a) Lipson, V. V.; Gorobets; N. Y. One hundred years of Meldrum's acid: Advances in the synthesis of pyridine and pyrimidine derivatives. *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 399-419. b) Světlík, J.; Goljer, I.; Turecěk, F. Oxygen-bridged tetrahydropyridines, hexahydropyridines, and dihydropyridones *via* a Hantzsch-like synthesis with 4-(2-Hydroxyphenyl) but-3-en-2-one. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, *1*, 1315-1318.

⁵⁶ Seruto, Y.; Alba, L.; Brown, A.; Reyna, M.; García, J.; Ochoa, E.; Verdecia, Y.; Fernández, R. Síntesis por microondas de 3,4-dihidro-2(1*H*)-piridonas con potencial actividad biológica empleando dimetilsulfóxido. *ICIDCA* **2010**, *44*(2), 41-46.

bromuro de cianógeno (BrCN) y etóxido de sodio sólido (EtONa), en condiciones libres de solventes y a temperatura relativamente bajas (desde 0°C hasta temperatura ambiente).⁵⁷



Esquema 3. Reacción de Světlík-Goljer-Tureček.

- Reacción de Biginelli (**B-3RC**); este proceso, implica la formación de una 3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (**DHPM**), perteneciente a la clase de los ésteres de Biginelli; al respecto, se emplea una mol de β-cetoéster, una mol de aldehído y una mol de urea o tiourea, en presencia de un ácido como catalizador y comúnmente etanol como disolvente, en condiciones de calentamiento a reflujo, **Esquema 4**.^{58a-b} Otros métodos de activación empleados son: el método térmico clásico utilizando catalizadores,⁵⁹ la irradiación IR.^{60a-b} Con relación a la síntesis de **DHPM** por el método de mecanoquímica, se presentó un método verde para su obtención con diferentes catalizadores y sin catalizador, obteniendo varias ventajas como un excelente rendimiento (78-92% R) y tiempos cortos de reacción (32-57 min).⁶¹ Además, la síntesis de las **DHPMs** con ayuda de la molienda de bolas (**HSBM**), mediante una oxidación de alcoholes bencílicos catalizada al respecto, cabe resaltar que en solución, el

⁵⁷ Kashani, E.; Noroozy Pesyan, N.; Tunç, T.; Şahin, E. Synthesis of *bis*-spiro cyclopropanes based on Meldrum's acid by milling. *J. Chin. Chem. Soc.* **2015**, *62*(3), 249-256.

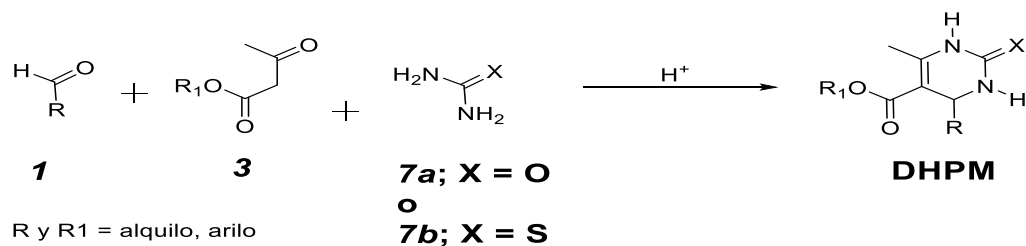
⁵⁸ a) Noguez, M. O.; García, A.; Ibarra, C.; Cabrera, A.; Aceves, J. M.; Nicolás, M. I.; Miranda, R. Green synthesis of biginelli-esters, with vasodilatory effects, their mass spectrometric, and physical studies. *Trends in Organic Chemistry* **2009**, *13*, 75-82. b) Gorobets, N. Y.; Sedash, Y. V.; Ostras, K. S.; Zaremba, O. V.; Shishkina, S. V.; Baumer, V. N.; Shishkin, O. V.; Kovalenko, S. M.; Desenko, S. M. Unexpected alternative direction of a Biginelli-like multicomponent reaction with 3-amino-1,2,4-triazole as the urea component. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2095-2098.

⁵⁹ Rafiee, E.; Jafari, H. A practical and green approach towards synthesis of dihydropyrimidinones: Using heteropoly acids as efficient catalysts. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2463-2466.

⁶⁰ a) Desai, B.; Dallinger, D.; Kappe, O. Microwave-assisted solution phase synthesis of dihydropyrimidine C5 amides and esters. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4651-4664. b) Noguez, C. M. O.; Flores, R. C. I.; Velasco, B. B.; Arroyo, R. G. A.; Pérez, F. F. J.; Carranza, T. V.; Miranda, R. R. Comparative study using different infrared zones of the solventless activation of organic reactions. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *13*, 8575-8580.

⁶¹ Kawade, D. S.; Gore, J. B.; Vaidya, S. R. An efficient synthesis of 5-unsubstituted-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one using grinding method. *Heterocyclic Letters* **2017**, *7*(3), 841-844.

sistema de reacción no se pudo reproducir a temperatura ambiente, incluso después de 24 horas.⁶²



Esquema 4. Reacción de Biginelli.

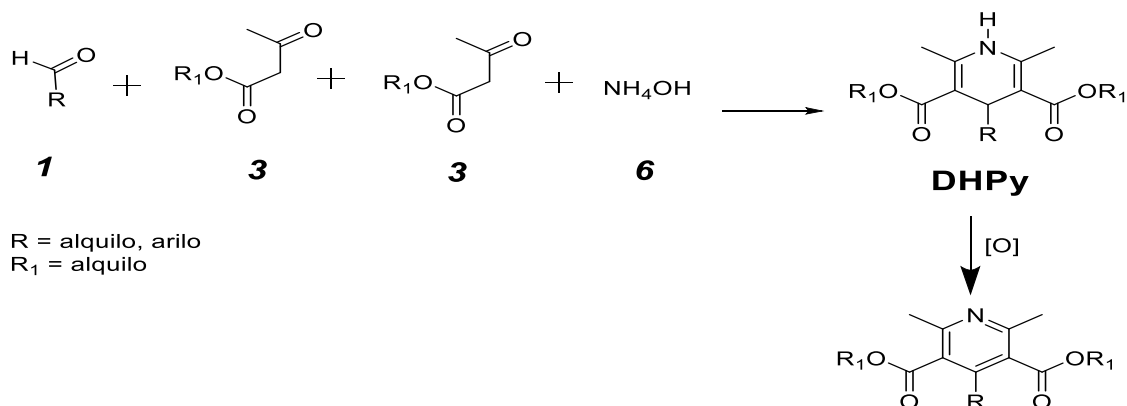
- Reacción de Hantzsch (H-4RC); esta corresponde a la primera etapa de la síntesis de Hantzsch, la fase en alusión implica la formación de una 1,4-dihidropiridina (DHPy), también conocida como éster de Hantzsch. Lo anterior, a partir de 2 moles de un compuesto 1,3-dicarbonílico, una mol de un aldehído en presencia de una fuente de amoníaco es usual emplear etanol como disolvente, en condiciones de calentamiento a reflujo, **Esquema 5**.⁶³ La síntesis de ésteres de Hantzsch por irradiación de la reacción con **MO**^{64a-b} y su producción por **MQ** en condiciones de molienda con bolas para la síntesis farmacéutica, en donde se modificaron distintos parámetros (incluyendo carga de catalizador, molienda con y sin reactivo auxiliar, frecuencia de la molienda) hasta que se obtuvo como resultado el desarrollo de un nuevo método enzimático para la obtención de **DHPy** mediante molienda con bolas con rendimientos moderados (hasta 86.8%) en un tiempo de 3 hr.⁶⁵

⁶² Kumar Sahoo, P.; Bose, A.; Mal, P. Solvent-free ball-milling Biginelli reaction by subcomponent synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6994–6998.

⁶³ Hantzsch, A. Condensationprodukte aus aldehydammoniak und ketonartigen verbindungen. *Chemische Berichte* **1881**, *14*, 1637-1638.

⁶⁴ a) Anniyappan, M.; Muraldharan, D.; Perumal, P. T. Synthesis of Hantzsch 1,4 dihydropyridines under microwave irradiation. *Synthetic Commun.* **2002**, *32* 659-663. b) Salehi, H.; Guo, Q.-X. Synthesis of substituted 1,4-Dihydropyridines in water using phase-transfer catalyst under microwave irradiation. *Synthetic Commun.* **2004**, *34*, 4349-4357.

⁶⁵ Jiang, L.; Ye, L.-d.; Gu, J.-l.; Su, E.-K.; Ye, W.-t. Mechanochemical enzymatic synthesis of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists and derivatives. *J Chem Technol Biotechnol* **2019**, *94*, 2555–2560.



Esquema 5. Reacción de Hantzsch.

Al respecto, los protocolos actuales de las reacciones objetivo (para obtener posibles fármacos) buscan minimizar, reducir o eliminar las condiciones drásticas y/o tóxicas de las que adolecen las metodologías originales para su obtención, en pro de aumentar la pureza de los productos, los rendimientos de las reacciones y los tiempos adecuados de reacción (v.g.). Por lo que, si se tiene en cuenta que todo proceso químico con un acercamiento verde debe ser bienvenido, tal como se realizó por irradiación de \bullet)) y mediante un proceso fotoquímico,⁶⁶ surge así el sentido principal de este proyecto: modificar la metodología de las RMCs propuestas (**KQ-3RC**, **SGT-4RC**, **B-3RC** y **H-4RC**), sustancialmente mediante el recurso de la triboquímica entre otros, incidiendo de manera acentuada en el protocolo de la QV. Algunos fármacos, que se pueden obtener de éstas reacciones y que se comercializan son los mostrados en la **Figura 4**.

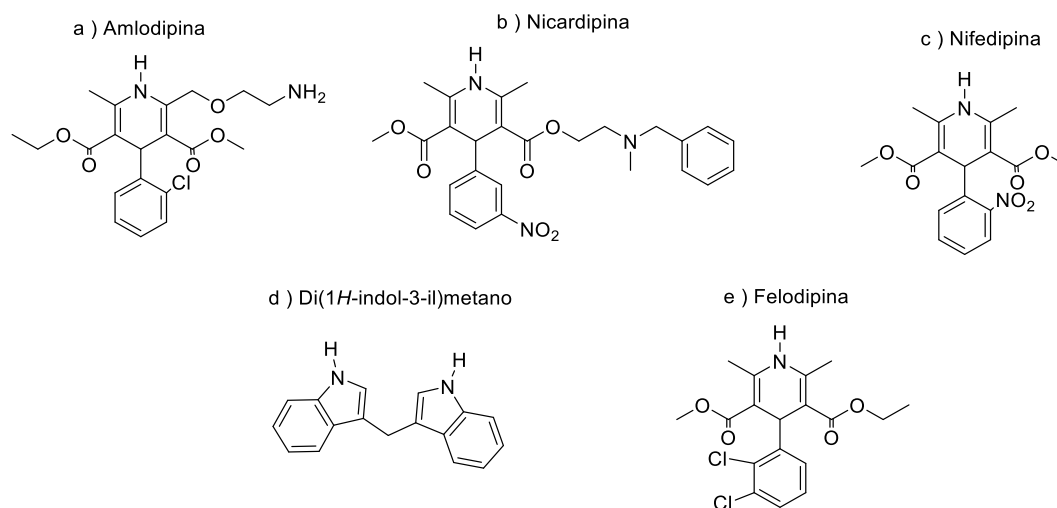


Figura 4. Fármacos comerciales que se pueden obtener de reacciones multicomponente.

⁶⁶ Noguez, C. M. O. Síntesis de ésteres de *bis*-Biginelli, *bis*-Hantzsch y *bis*-Meldrum con un enfoque de química verde. Tesis de doctorado en ciencias químicas, Universidad Nacional Autónoma de México-Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, México, 2014.

II.4 Catálisis

La catálisis es uno de los pilares fundamentales de la química verde, de acuerdo a lo publicado por el Dr. Paul Anastas; ⁶⁷ Así en el protocolo de la QV se enfatiza de manera especial en el **principio 9** -se requieren especies en cantidad catalíticas, mas no estequiométricas.

Con respecto a lo antes mencionado se tiene conocimiento que una reacción determinada suele proceder con mayor rapidez mediante la asistencia de un catalizador, ^{68a-b} aumentando la eficiencia química, además de disminuir el costo del proceso; ⁶⁹ sin afectar las condiciones termodinámicas implicadas en este. ⁷⁰ Los catalizadores tienen varias características entre estas encontramos: alta actividad de reacción, selectividad hacia el producto deseado y el ciclo de vida del catalizador (implicando un número de recambio alto). ⁷¹ En el mismo sentido, para su aplicación industrial, la actividad (es la medida de que tan rápido un reactivo –elegido- se consume en una reacción química y puede explicarse desde un punto de vista cinético), una medida de la actividad es el “Turn Over Number” (TON, número de recambio) basado en el número de sitios activos presentes; es decir: TON= moles obtenidos de producto/ moles de catalizador. De manera alternativa se tiene el “Turnover Frequency” (TOF, frecuencia de repetición) es la relación del TON con el tiempo de la reacción. Por ejemplo, se evaluó un sistema catalítico de Ru(PPh₃)₃-pirrolilo en la reacción de hidrogenación de cetonas. Este demostró ser un sistema catalítico activo, eficiente en una diversidad de sustratos, pues los valores de TOF se ven mejorados al comparar el método clásico de síntesis con un método de activación de energía “alterna” **MO** usando el catalizador mencionado. ⁷² Además, en un catalizador es deseable que tenga un área específica grande, sin que esto impida la difusión de reactivos al interior de éste. Los catalizadores que se utilizan en la mayoría de los procesos deben ser sólidos con una estructura porosos, con alta área de soporte –SBET-, térmicamente estables y que cumplan con los requerimientos de alta reactividad y selectividad (ésta representa cuanto del producto deseado se forma respecto al no deseado), algunos soportes usados en la hidrogenación

⁶⁷ Anastas, P. T.; Williamson, T. C. *Green Chemistry, frontiers in benign chemical syntheses and processes*; p. 2, Oxford University Press, Great Britain, UK, 1998.

⁶⁸ a) Claramunt, V. R. M.; Esteban, S. S. *Catálisis en química orgánica*; UNED: España, 2017. b) Corma, A.; García H. Lewis acids: From conventional homogeneous to green homogeneous and heterogeneous catalysis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307-4365.

⁶⁹ Coordinación General de Minería. Perfil de mercado de la bentonita; Secretaria de Economía: México, 2003.

⁷⁰ Avery, H. E. *Cinética química básica y mecanismos de reacción*; Reverté S. A.: España, 2002.

⁷¹ Carballo, S. L. M. *Introducción a la catálisis heterogénea*; Universidad Nacional de Colombia: Colombia, 2002.

⁷² Sánchez-Rodríguez, E. P.; Fragosó-Medina, A. J.; Ramírez-Meneses, E.; Goygou, M.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G. [N,P]-pyrrole-phosphine ligand: An efficient and robust ligand for Ru- catalyzed transfer hydrogenation microwave-assisted reactions. *Catalysis Communications* **2018**, *115*, 49-54.

son: los catalizadores de iridio soportados sobre SiO_2 -SBET = $280 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ -, TiO_2 (BASF D-11-11) -SBET = $39 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ - y óxidos mixtos de $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$.⁷³

II.4.1 Tonsil Actisil FF

Entre los catalizadores verdes, resaltan los aluminosilicatos de origen natural, particularmente aquellos que implican arcillas. Entre las arcillas se encuentran las bentonitas cuya característica relevante es la presencia de minerales del grupo de las montmorillonitas (aproximadamente 50%).⁷⁴ Las bentonitas además contienen: ácido alumino-silícico, filosilicatos, caolinita, arena, cuarzo y cristobalita.⁷⁵ La bentonita industrial pertenece al grupo de los filosilicatos de composición 2:1, cuya estructura cristalina está compuesta de capas di-octaédricas (regularmente con Al^{3+} y ocasionalmente con Mg^{2+}), situadas entre dos capas tetraédricas (SiO_4). El arreglo estructural mencionado implica un espacio inter-laminar expandible, con lo cual se adquiere la capacidad de expansión, plasticidad y baja permeabilidad, **Figura 5**.

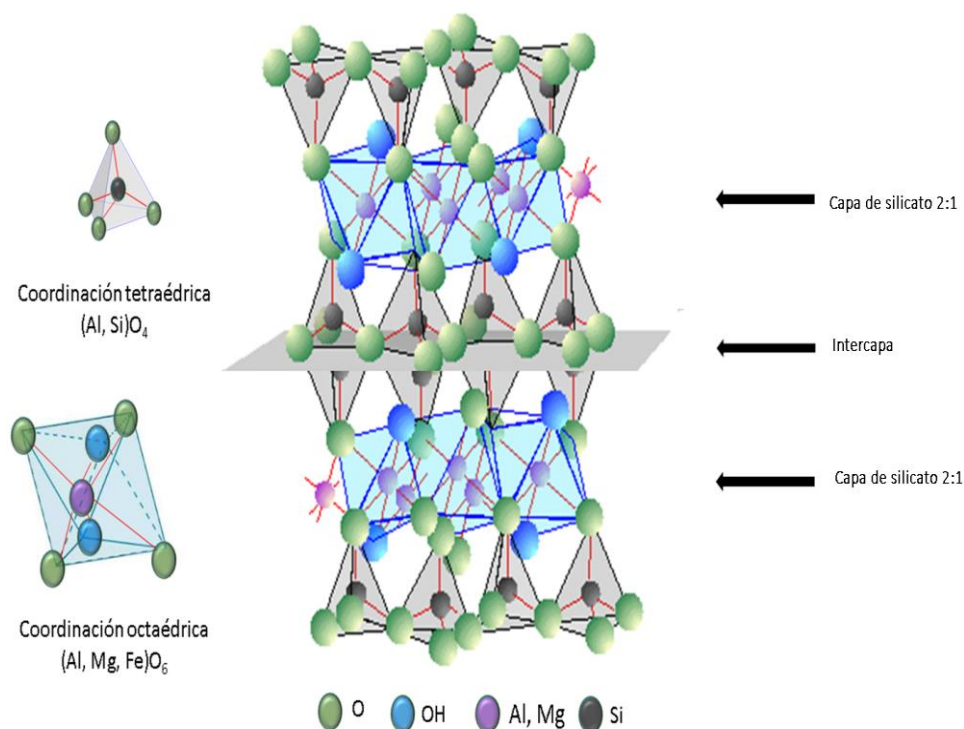


Figura 5. Estructura de una bentonita.

⁷³ Rojas, H. A.; Borda, G. del C.; Reyes, P.; Martínez, J. J.; Valencia, J. S.; García-Fierro, J. L. Hidrogenación de citronelal sobre catalizadores de Ir/TiO₂/SiO₂. *Revista Colombiana de Química* **2007**, 36(2), 183-198.

⁷⁴ Baltuille, M. J. M.; Rey, R. J.; Vega, R. J. Zapardiel, P. J. M., Marchán, S. C. *Inventario nacional de arcillas especiales; Instituto Geológico y Minero de España; España, 2002.*

⁷⁵ Süd-Chemie. Tonsil® – Highly Active Bleaching Earths; Alemania: Süd-Chemie AG, 2015.

Al respecto de las arcillas bentoníticas, es importante mencionar que este tipo de materiales es fácilmente reutilizable (con un TON >20), además este tipo de catalizadores es fácil de separar al final de la reacción.⁷⁶ En particular, la caracterización de la bentonita denominada Tonsil Actisil FF (TAFF®) de origen nacional (comercializada por “Tonsil Mexicana S. A. de C. V.”, como parte de las tierras decolorantes con número comercial 01771020) se describe a continuación. El difractograma de rayos X en polvo de la arcilla muestra la presencia de tres conjuntos de fases, con valores de d en 13.7, 4.47, 3.21/4.04, 2.5, 2.85/ y 3.34, 4.267, 1.82 Å, correspondientes a los patrones de un mineral montmorillonítico ($\text{Na}_{0.3}(\text{Al}, \text{Mg})_2 \text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$), cristobalita y cuarzo respectivamente. En cuanto a las propiedades superficiales del material catalítico, el área superficial de BET medida es de $198.7 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ (magnitud que corresponde a la rugosidad de la partícula y su interior poroso); es de destacar que este valor es comparable con otros catalizadores sintéticos.^{77a-b} Adicionalmente el volumen de poro es de $0.32 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ y el diámetro de poro (d_p) es de 77.8 Å. Se determinó una característica isoterma del tipo II correspondiente a la absorción de N_2 para este material fue obtenido, tomando en cuenta que la constante BET ($C=150.64$) con histéresis en un intervalo de baja y alta presión. La microscopía electrónica de barrido mostró partículas de forma irregular con tamaños variables; esta morfología fue validada por la micrografía obtenida a mayor aumento. En este sentido, la arcilla es un material muy heterogéneo. El análisis de fluorescencia de rayos X proporcionó los siguientes datos elementales: SiO_2 (71.499%), Al_2O_3 (8.464%), CaO (8.692%), Fe_2O_3 (5.899%), K_2O (2.472%), MgO (1.869%) con pequeñas cantidades de TiO (0.905%), SrO (0.102%), Rb_2O (0.027%), MnO_2 (0.025%), ZnO (0.014%), RhO (0.011%), CuO (0.009%) y SeO_2 (0.005%). El espectro de MAS-RMN²⁷Al, correspondiente a la arcilla, mostró dos señales. La primera a un $\delta=1.28$ ppm asignada a las unidades octaédricas de aluminio coordinadas con oxígeno, Al (6 O); y la señal en $\delta=53.75$ ppm correspondiente a un aluminio tetraédrico Al (4 O). Por otro lado, el experimento MAS-RMN²⁹Si sugirió un material con entornos desordenados considerables alrededor de los átomos de silicio las señales anchas observadas no permitieron la asignación de las unidades estructurales, $[\text{Si}(\text{OAl})_n (\text{O Si})_{4-n}, n = 1-4]$. Por consiguiente, se requirió el empleo de un método de deconvolución, y los espectros resultantes mostraron al menos tres entornos diferentes asignados para el MAS-RMN²⁹Si asignados a Si (2Al), Si (1Al), Si (0Al), con desplazamientos químicos correspondientes a -94.08, -101.51 y -109.56 ppm estos picos mostraron relaciones de intensidad de 54.10, 6.68 y 39.21%, respectivamente. El espectro de IR de la arcilla, es aún utilizado para propósitos de identificación. Su asignación se realizó, utilizando vibraciones típicas de aluminosilicatos (una banda fuerte a 900–1300

⁷⁶ a) Noor, N. M.; Soi, H. S.; Ismail, T. N. M. T.; Hanzah, N. 'A.; Kian, Y. S.; Idris, Z. Performance of recycled K10 montmorillonite catalyst in the alcoholysis of epoxidised palm olein. *Journal of Oil Palm Research* **2018**, *30*, 326-337. b) Clark, J. H. Solid acids for green chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 791-797. c) Clark, J. H.; Butterworth, A. J.; Tavener, S. J.; Teasdale, A. J. Environmentally friendly chemistry using supported reagent catalysts: Chemically-modified mesoporous solid catalysts. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1997**, *68*, 367-376.

⁷⁷ a) Matsushashi, H.; Hino, M.; Arata, K.; Synthesis of the solid superacid of $\text{SO}_4^{2-}/\text{SnO}_2$ with acid strength of $\text{H}_0 \leq -16.04$. *Chemistry Letters* **1988**, *17(6)*, 1027–1028. b) Arata, K.; Hino, M. Solid catalyst treated with anion. *Applied Catalysis* **1990**, *59(1)*, 197–204.

cm^{-1} para estiramientos asimétricos de Si–O o Al–O, también la banda de absorción a 795.5 cm^{-1} a las vibraciones de SiO_4 de silicatos no estructurales, y las bandas a $3637\text{--}3434$ y 1636.5 cm^{-1} a las vibraciones de hidroxilo-arcilla y presencia de agua). Complementariamente, la naturaleza de la superficie ácida de la arcilla se determinó empleando piridina como reactivo indicador de la molécula. El espectro de IR con piridina adsorbida en arcilla mostró la presencia del ion piridinio (1543.6 cm^{-1} , sitio de Brønsted–Løwry), y la piridina coordinada (1448 cm^{-1} , sitio de Lewis). Además, en un intento por aclarar la influencia de la temperatura sobre la intensidad de estos enlaces, se llevaron a cabo varios experimentos. En general, los resultados correspondientes demostraron que la concentración de los centros ácidos de Brønsted–Løwry y Lewis disminuyó sustancialmente cuando se aumentó la temperatura ($273\text{--}573\text{K}$). La caracterización adicional de la arcilla, se realizó con el apoyo de técnicas térmicas simultáneas (termogravimetría –TG–, termogravimetría derivada –DTG) y combinadas (análisis térmico diferencial –DTA–); En el tratamiento térmico se observaron pérdidas de peso en intervalos de temperatura de $293\text{--}483 \text{ K}$, $503\text{--}963 \text{ K}$ y 1144.4 K , atribuidos los dos primeros, a la eliminación del agua absorbida (8.9 y 5.1%) y a la deshidratación estructural (1.76%) de la arcilla.⁷⁸ Este comportamiento térmico sugiere, fuertemente, mantener la temperatura en un intervalo de $354\text{--}373 \text{ K}$, a modo de eliminar el agua contenida y su actividad catalítica se manifiesta a valores menores a 1123 K , dado que a temperaturas superiores ocurren deshidrataciones estructurales.^{79a-}

^b Lo mencionado respecto a la porosidad de la arcilla, implica una excelente superficie de contacto y selectividad para interactuar con diversas moléculas.⁸⁰ Estas características, inherentes, de la arcilla bentonítica (v.g.), permiten aplicaciones, vastas, como el desarrollo de procesos de depuración de aguas (reducir la concentración de metales pesados en aguas residuales industriales o en la remoción de iones metálicos).^{81a-b} También es importante mencionar la aplicación de la bentonita en: la Industria Metalúrgica,⁸² en la Industria Petrolera (como lodos de perforación, en los pozos petroleros),⁸³ en la Industria alimentaria (como agente decolorante de aceites vegetales

⁷⁸ Miranda, R.; Ríos, H.; Delgado, F.; Castro, M.; Cogordán, A.; Salmón, M. Characterization of a bentonitic clay and its application as catalyst in the preparation of benzyltoluenes and oligotoluenes. *Applied Catalysis A: General* **2003**, *244*, 217–233.

⁷⁹ a) Guo, H.; Peng, M.; Zhu, Z.; Sun, L. Preparation of reduced graphene oxide by infrared irradiation induced photothermal reduction. *Nanoscale* **2013**, *5*, 9040–9048. b) Gómez-Lara, J.; Gutiérrez-Pérez, R.; Penieres-Carrillo, G.; López-Cortés, J.G.; Escudero-Salas, A.; Álvarez-Toledano, C. Reaction of hydroquinones with supported oxidizing reagents in solvent-free conditions. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2713–2720.

⁸⁰ Picasso, G.; Sun, K. M. R. Aplicaciones tecnológicas de las arcillas modificadas. *Rev. Soc. Quím. Perú* **2008**, *74*, 57–74.

⁸¹ a) Andrade, L.; Covelo, E. F.; Vega, F. A. Uso de arcillas especiales para depuración de aguas residuales. *Información Tecnológica* **2005**, *16*(1), 3–10. b) Mejía Miranda, C.; Laverde, D.; Avella, V.; Peña Ballesteros, D. Y. Adsorción de iones Ni(II) sobre una arcilla bentonítica peletizada. *Revista ION* **2015**, *28*(2), 61–68.

⁸² Cerecedo-Sáenza, E.; Salinas-Rodríguez, E.; Amador-Ortega, C. A.; Gutiérrez-Amadorb, M. del P.; Sánchez-Trujillo, M. G.; Hernández-Ávila, J. Recuperación de tierras raras mediante intercambio catiónico, usando bentonita natural: Estudio preliminar. *Publicación Semestral Pädi* **2019**, *7*(No. Especial 2), 98–103.

⁸³ Ariza León, E.; Fajardo Molina, A. C. Factibilidad del uso de almidón de plátano como aditivo para lodos de perforación. *Revista ION* **2011**, *24*(1), 15–22.

comestibles),⁸⁴ en la Industria Cerámica (como arenas de moldeo o en la obtención de pastas cerámicas),^{85a-b} en la Industria Farmacéutica (en productos utilizados en la formulación de medicamentos),⁸⁶ en la Cosmética,⁸⁷ en la promoción de reacciones,⁸⁸ la síntesis orgánica como soporte de reactivo catalítico,^{89a-c} y/o como medio de reacción, de acuerdo con el tipo de transformación: oxidaciones, sustituciones electrofílicas o nucleofílicas aromáticas y alifáticas, condensación así como protecciones o desbloques de grupos funcionales. Es importante tener en cuenta que la actividad de las arcillas también se ha evaluado en combinación con fuentes alternas de activación de energía (irradiación de microondas, infrarrojos o ultrasonido) en lugar de la energía térmica, y además bajo condiciones sin disolventes, en este sentido se ha desarrollado una contribución a la química verde. El TAFF[®] ha sido ampliamente empleado como catalizador verde en diversas reacciones como reactivo y/o soporte en la apertura del anillo de epóxido, en la formación de compuestos heterocíclicos que contienen; nitrógeno, oxígeno o azufre, con rendimientos aceptables.⁹⁰ Para su aplicación como adsorbente de hidrocarburos,⁹¹ se ha estudiado la modificación de las bentonitas para distintos usos como la generación de materiales compuestos biodegradables o en la síntesis de nanocompuestos).^{92a-c}

⁸⁴ Haro, C.; De la Torre, E; Aragón, C.; Guevara, A. Regeneración de arcillas de blanqueo empleadas en la decoloración de aceites vegetales comestibles. *REVISTA EPN* **2014**, *34*(1), 1-8.

⁸⁵ a) Noguez, M. E.; Beltrán, I.; Robert, T.; Salas, G.; Ramírez, J. Influencia de la formulación de la arena en verde en su difusividad térmica y su efecto en una pieza colada. *Rev. Metal Madrid Extr* **2005**, 143-147. b) Guillem Monzonis, C.; Guillem Villar, C. Materias primas cerámicas. Yacimientos de arcillas y caolines. *Bol. Soc. Esp. Ceram. Vidr.* **1988**, *27*(4), 201-206.

⁸⁶ Yebra-Rodríguez, A.; Cerezo González, P. Usos farmacéuticos de los minerales de la arcilla. *Enseñanza de las Ciencias de la Tierra* **2018**, *26*(3), 289-294.

⁸⁷ López-Galindo, A.; Viseras, C.; Cerezo, P. Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products. *Applied Clay Science* **2007**, *36*, 51–63.

⁸⁸ Ballesteros, L.; Noguez, O.; Arroyo, G.; Velasco, B. Delgado, F.; Miranda, R. Eco-friendly conditions for the production of 1,3-dithianes using microwave irradiation. *J. Mex. Chem. Soc.* **2005**, *49*(3), 302-306.

⁸⁹ a) Nagendrappa, G. Organic synthesis using clay and clay-supported catalysts. *Applied Clay Science* **2011**, *53*, 106–138. b) Salmón, M.; Osnaya, R.; Gómez, L.; Arroyo, G. Delgado, F.; Miranda, R. Contribution to the Biginelli reaction, using a bentonitic clay as catalyst and a solventless procedure. *Revista de la Sociedad Química de México* **2001**, *45*(4), 206-207. c) Eynde, J. J. V.; Mayence, A.; Lor, P.; Haverbeke, Y. V. Bentonite K10 clay, an efficient catalyst for the formation of nitrogen derivatives. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1995**, *104*(6), 387-392.

⁹⁰ Miranda, R.; Arroyo, G.A.; Penieres, G.; Delgado, F.; Cabrera, A.; Álvarez, C.; Salmon, M. Preparative heterocyclic chemistry using tonsil a bentonitic clay; 1981 to 2003. *Trends Heterocycl. Chem.* **2003**, *9*, 198–235.

⁹¹ León, B. M.; Díaz, D. M. Á. Modificación de bentonita cubana y su aplicación como adsorbente de hidrocarburos. *Tecnología Química* **2019**, *39*(3), 552-563.

⁹² a) Neira, A. G.; Pinilla, P. A.; Henao, M. J. A. Arcilla bentonítica modificada con quitosano para materiales compuestos biodegradables. *Dyna* **2011**, *78*(167), 59-65. b) Ge, X.; Li, M.-C.; Li, X. X. Cho, U. R. Effects of silane coupling agents on the properties of bentonite/nitrile butadiene rubber nanocomposites synthesized by a novel green method. *Applied Clay Science* **2015**, *118*, 265–275. c) Gu, Z.; Song, G.; Liu, W.; Li, P.; Gao, L.; Li, H.; Hu, X. Preparation and properties of styrene butadiene rubber/natural rubber/organo-bentonite nanocomposites prepared from latex dispersions. *Applied Clay Science* **2009**, *46*, 241–244.

Sin embargo, en búsqueda de realizar un proceso más verde, su rehúso, en este proceso, no es recomendable debido a que implica un costo mayor a la obtención de nuevo material (arcilla fresca).

II.5 Química computacional

La química computacional, se define como la rama de la Química que utiliza métodos con fundamentos de la química teórica, incorporados en programas informáticos eficientes para determinar propiedades fisicoquímicas y moleculares.^{93a-c} También, permite llevar a cabo estudios sobre mecanismos de reacción, así como realizar simulaciones para explicar fenómenos difíciles de ser analizados a nivel experimental, **Figura 6**.

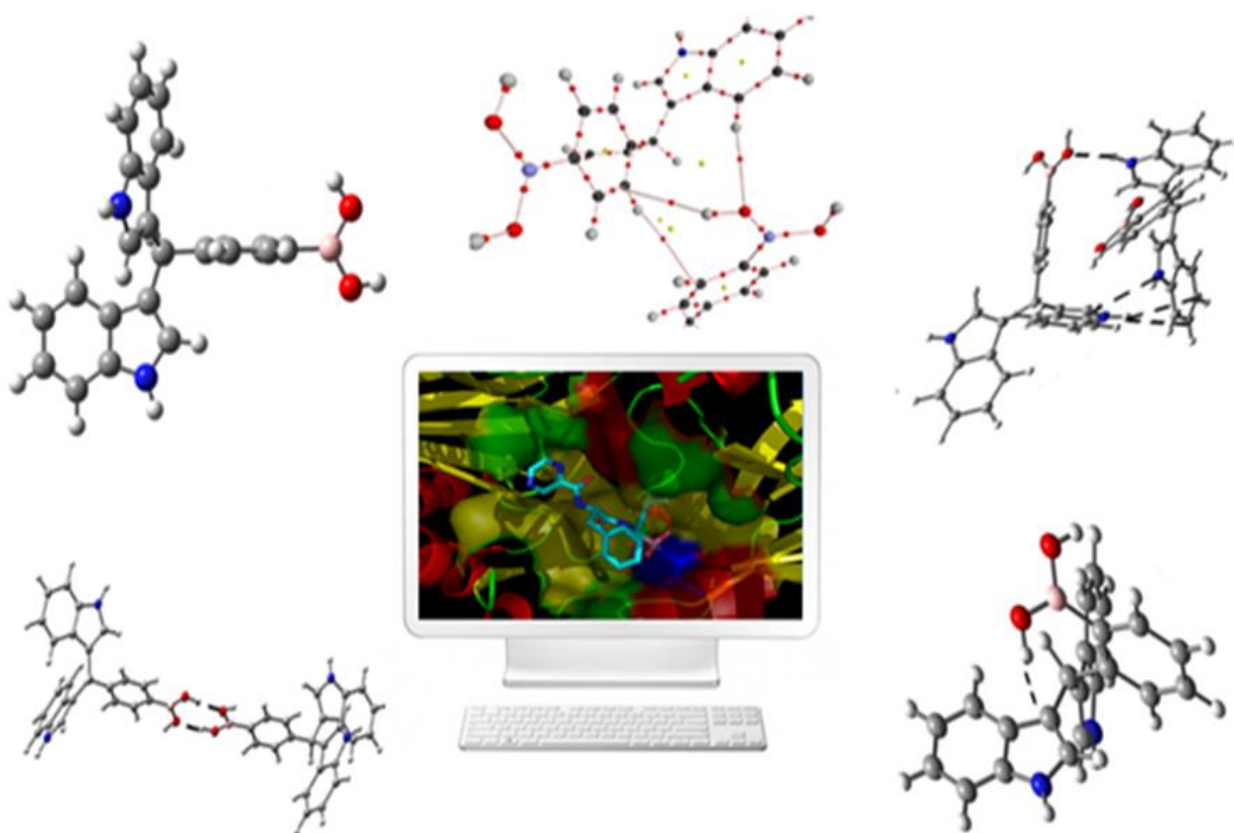


Figura 6. Representación de la química computacional.

⁹³ a) Valles-Sánchez, A.; Rosales-Marines, L.; Serrato-Villegas, L. E.; Farías-Cepeda, L. Métodos y usos de la química computacional. *Acta Química Mexicana, Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila* **2014**, 6(11), 16-21. b) Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B. *Reviews in Computational Chemistry*; VCH Publishers Inc., Vol. 6: USA, 1990. c) Contreras-Vega, C. O.; Chávez-Rojo, M. A.; Fuentes-Montero, M. E.; Olivas-Vargas, R.; Rodríguez-Valdez, L. M.; Valdez-Aguirre, A. De la alquimia computacional a la química. *Synthesis* **2008**, 1-7. c) Vela, A. Logros y perspectiva de la química teórica. *Educación Química* **2016**, 27, 278-285.

Con respecto a la evolución de la química computacional, en la década de 1970 se sentaron las bases al publicar la simulación informática de una reacción enzimática y en menos de cinco décadas se reconoció la importancia de comprender y predecir procesos químicos al otorgar el premio nobel de Química por "el desarrollo de modelos multiescala para sistemas químicos complejos a los investigadores M. Levitt, A. Warshel y M. Karplus, al reconocerse la importancia de comprender y predecir procesos químicos,⁹⁴ este premio distingue el logro de "llevar el experimento químico al ciberespacio". Cabe mencionar, que la academia de Ciencias Sueca al otorgar el Premio Nobel en Química en 1998 a W. Kohn y J. A. Pople dijo que «La Química ha dejado de ser una ciencia puramente experimental, por ello, un químico que no domine los aspectos computacionales de la Química no responderá al perfil de un químico del siglo XXI». ⁹⁵ El desarrollo de la química computacional se ha enriquecido debido al fortalecimiento de cada área que incide en ella (mecánica cuántica y mecánica molecular), esta exige el estudio de la relación entre la estructura molecular y las propiedades del sistema químico.

De acuerdo a lo anterior, se pueden llevar a cabo cálculos más exactos con la reducción del tiempo que conlleva el análisis de moléculas (cada vez más complejas), para conocer sus propiedades y posibles aplicaciones. En contraparte la formación de una amalgama en el desarrollo teórico-experimental hace posible un proceso sostenible, contribuyendo con un modelado previo de la técnica necesaria para la obtención del producto objetivo y evitando la aplicación de las técnicas clásicas de síntesis.

II.6 Moléculas híbridas

Las moléculas u organismos con características obtenidas durante el desarrollo de estas clases de compuestos son moduladas, amplificadas o totalmente nuevas, con relación a cada uno de los fragmentos que la componen, son denominadas como organismos quiméricos en biología,⁹⁶ quimeras moleculares en biomedicina.⁹⁷ Y, para efecto de éste trabajo, se hace referencia a este tipo de productos como moléculas híbridas. Teniendo en consideración que su formación implica la unión de dos o más fragmentos de diversas moléculas. Algunos ejemplos-híbridos que objetivan los

⁹⁴ Cuevas, G. Química computacional. *Ciencia* **2005**, 33-42.

⁹⁵ Cjuno, J. A.; Arroyo, C. J. La química teórica y la química cuántica computacional. *CSI* **2003**, *Boletín* 48, 16-19.

⁹⁶ Polejaeva, I; Mitalipov, S. Stem cell potency and the ability to contribute to chimeric organisms. *Reprod.* **2013**, 145(3), R81-R88

⁹⁷ Gesheva, V; Szekeres, Z.; Mihaylova, N.; Dimitrova, I.; Nikolova, M.; Erdei, A.; Prechl, J.; Tchorbanov, A. Generation of gene-engineered chimeric DNA molecules for specific therapy of autoimmune diseases *Hum Gene Ther Methods.* **2012**, 23(6), 357-365.

comentarios anteriores, y mediante los cuales se fortalecen propiedades y/o características de la actividad biológica se discuten en los párrafos siguientes.

- Las oxazaborolidinas: están formadas por el fragmento de ácido borónico y el fragmento de un amino alcohol. Un compuesto con un enlace B-N, como en el primer fragmento de ácido borónico, posee una amplia actividad biológica v. g., insecticida, fungicida, bactericida, herbicida, bloqueador de canales de calcio y antineoplásica, lo anterior aunado a su baja toxicidad.⁹⁸ Además recientemente se han producido compuestos formado por una amida y un ácido borónico aplicados en la terapia de mieloma.⁹⁹ El fragmento del amino alcohol conserva una similitud estructural con un transmisor neuromuscular (clorhidrato de heptaminol).¹⁰⁰ Finalmente, en el caso de las oxaborolidinas (híbrido) se reporta la actividad antibacteriana de este tipo de compuestos, como apoptótica *in vitro* (concentración mínima inhibitoria –MIC- de 0.53-6.75).¹⁰¹
- El híbrido esteroideal-fulereno: es un arreglo compuesto por un fragmento esteroideo, un esteroide es el principal componente de las biomembranas relacionado con la transducción de señales,¹⁰² y un fullereno,¹⁰³ debido a sus propiedades físicas y biológicas como la solubilidad y biocompatibilidad. Teniendo como antecedente las características de cada uno de los fragmentos mencionados, se predijo que al combinarlos se mejorarían sus propiedades. En consecuencia, se sintetizó el híbrido de carácter esteroideal-fulereno, el cual inhibe el retículo sarcoplásmico Ca^{2+} -ATPasa reconstituido y afectan la supervivencia de Células A549.^{104a-b}
- Híbrido de quinolina-mucocina: representa la síntesis de un nuevo tipo de compuestos híbridos y proviene de los fragmentos de benzoquinona y de la mucocina (S)-3-((R)-9-((2R,5S)-5-((1S,4S)-4-((2S,5R,6S)-6-decil-5-hidroxitetrahydro-2H-piran-2-il)-1,4-dihidroxibutil)tetrahydrofuran-2-il)-2-hidroxinonil)-5-metilfuran-2(5H)-ona. El primero, una quinona que tiene aplicación como purgante, antibacteriana, antitumoral, inhibidor de la

⁹⁸ Velasco, B.; Trujillo-Ferrara, J. G.; Fabila, C. L. H.; Miranda, R.; Sánchez-Torres, L. E. *In vitro* apoptotic activity of 2,2-diphenyl-1,3,2-oxazaborolidin-5-ones in L5178Y cells. *Life Sci.* **2007**, *80*, 1007-1013.

⁹⁹ Mohan, M.; Matin, A.; Davies, F. E. Update on the optimal use of bortezomib in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Management and Research* **2017**, *9*, 51–63.

¹⁰⁰ Vautrin, J.; Mambrini, J.; Mauro, N.; Quillent, C. Effets du chlorhydrate d'heptaminol sur la transmission neuromusculaire. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **2011**, *66*(11), 1442–1449.

¹⁰¹ Jabbour, A.; Steinberg, D.; Dembitsky, V. M.; Moussaieff, B. Z.; Srebnik, M. Synthesis and evaluation of oxazaborolidines for antibacterial activity against streptococcus mutans. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2409-2410.

¹⁰² Soto, C. I. Transducción de señales y cáncer. © *VERTIENTES Revista Especializada en Ciencias de la Salud* **2003**, *6*(1), 45-50.

¹⁰³ Martin, N.; Sánchez, L.; Illescas, B.; Pérez, I. C60-based electroactive organofullerenes. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2527-2547.

¹⁰⁴ a) Li, L.-S.; Hu, Y.-J.; Wu, Y.; Wu, Y.-L.; Yue, J.; Yang, F. Steroid-fullerene adducts from Diels–Alder reactions: Characterization and the effect on the activity of Ca^{2+} -ATPase. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, *1*, 617-621. b) Coro, J.; Rodríguez, H.; Rivera, D. G.; Suárez, M.; Molero, D.; Herranz, M. A.; Martínez-Álvarez, S. F.; Martín, N. Functional chimeras: new Bingel-Hirsch-type steroid-fullerene hybrids. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *28*, 4810–4817.

biosíntesis de la dinoprostona (PGE₂) y de empleo contra eventos cardiovasculares.¹⁰⁵ El fragmento de mucocina, es un miembro representativo una clase de compuestos natural con interesante actividad antitumoral, antisupresora, pesticida y antimicrobial.¹⁰⁶ En lo particular, ambos fragmentos, se aplican en el tratamiento como inhibidores del complejo mitocondrial NADH-ubiquinona oxidorreductasa, siendo importante resaltar que la molécula híbrida es más potente que la mucocina.¹⁰⁷

- Una enfermedad importante, por su alta recurrencia, es la Malaria, siendo importante mencionar que su tratamiento ha perdido efectividad, ya que el parásito involucrado ha desarrollado resistencia a los fármacos del tipo 4-amino-7-cloroquinólicos. En relación a lo antes mencionado, se hace obligado comentar que el híbrido de cloroquina, está formada tanto por un derivado de amino-cloroquinona, por un fragmento de 3-aminopropanol y por el fragmento de la *des-N*-metilimipramina. El híbrido correspondiente, resultó apropiado para evitar la resistencia del parásito, dando por resultado una actividad antimalárica mejorada en relación a la cloroquina.¹⁰⁸

II.7 Una métrica verde

Con la generación y desarrollo de la química verde también se originó un tema controversial debido a que no existe una convención para determinar qué tan benigno es un proceso para el ambiente. Al respecto, muchas personas, principalmente estudiantes están profundamente preocupados por la contaminación y por ende interesados en la sostenibilidad de su mundo. La decisión final de la caracterización de un proceso es hasta cierto punto subjetiva ya que en la mayoría de los casos se busca favorecer la evaluación de algunos principios que integran el protocolo de la QV, modificando el resultado final. Como respuesta a este hecho han surgido distintos métodos para intentar evaluar ¿qué tan verde es un proceso? más objetivamente. La primera descripción cualitativa de la convergencia en los planes de síntesis, según lo informado por Lapkin, Constable, Curzon y Cunningham, fue dada por Velluz y colaboradores.^{109a-b} Algunos de estos métodos aplicados en la

¹⁰⁵ Lana, E. J. L.; Carazza, F.; Takahashi, J. A.; Antibacterial evaluation of 1,4-Benzoquinone derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2006**, *54*(6), 2053–2056.

¹⁰⁶ Moore, J. M. NMR screening in drug discovery. *Curr. Opin, Biotechnol.* **1999**, *10*, 54-58.

¹⁰⁷ Hoppen, S.; Emde, U.; Friedrich, T.; Grubert, L.; Koert, U. Natural-product hybrids; design, synthesis and biological evaluation of quinone-annonaceous acetogenins. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2000**, *39*, 2099–2102.

¹⁰⁸ Kouznetsov, V.; Amado Torres, D. F. Antimaláricos: Construcción de híbridos moleculares de la cloroquina. *Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias* **2008**, *13*(3), 306-320.

¹⁰⁹ a) Lapkin, A.; Constable, D. J. C. *Green Chemistry Metrics: Measuring and Monitoring Sustainable Processes*; Wiley A John Wiley and Sons: Ltd, Iowa, USA, 2009. b) Constable, D. J. C.; Curzon, A. D.; Cunningham, V. L. Metrics to “green” chemistry-which are the best?. *Green Chem.* **2002**, *4*, 521-527.

industria son: el *índice de química verde iSustain*, desarrollado por Beyond Benign, Sopheon y Citec industries Inc. (que proporciona un enfoque para generar una puntuación basada en la sostenibilidad de productos y procesos químicos, con incidencia en los 12 principios de la QV) y el estándar *NSF/GCI/ANSI355-2011*, desarrollado por NSF Internacional-GCI-American National Standards Institute (el cual proporciona una guía para informar características químicas-efectos sobre la salud humana, toxicología, impactos ecológicos y propiedades de seguridad).¹¹⁰ Los métodos aplicados en una reacción o proceso químico como la *estrella verde* y^{111a-b} el *círculo verde* y *matriz verde*.¹¹² El método aplicado en el fin del proceso *eco-innovationcompass*, la brújula de innovación ecológica.¹¹³ El enfocado a desarrollos experimentales, ejercicios o proyectos educativos *¿Qué tan verde es un experimento?* y^{114a-b} *El diagrama de flujo como semáforo de seguridad ecológica de los experimentos de laboratorio*.¹¹⁵ Como resultado de la preocupación por el impacto que causa al ambiente un proceso químico, en México Linda Fisher, Vicepresidente de Seguridad, Salud y Medio Ambiente y Directora de Sustentabilidad y Douglas Muzyka, Vicepresidente y Director de Ciencia y Tecnología de DuPont, discuten la nueva Meta de Innovación Sostenible para el año 2020 y lo que eso significa para la compañía y para la sociedad en general.^{116a-b}

Aunque se puede realizar la evaluación de un proceso mediante la aplicación de distintas métricas lo relevante de esta polémica (controversia) es que éstas deben coincidir o tener un valor lo más cercano posible para que la métrica elegida sea congruente con lo definido. Por *ende* la métrica

¹¹⁰ DeVierno Kreuder, A.; House-Knight, T.; Whitford, J.; Ponnusamy, E.; Miller, P.; Jesse, N.; Rodenborn, R.; Sayag, S.; Gebel, M.; Aped, I.; Sharfstein, I.; Manaster, E.; Ergaz, I.; Harris, A.; Nelowet Grice, L. A Method for assessing greener alternatives between chemical products following the 12 Principles of green chemistry. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 2927-2935, DOI: 10.1021/acssuschemeng.6b02399

¹¹¹ a) Ribeiro, M. G. T. C.; Yunes, S. F.; Machado, A. A. S. C. Assessing the greenness of chemical reactions in the laboratory using updated holistic graphic metrics based on the globally harmonized system of classification and labeling of chemicals. *J. Chem. Educ.* **2014**, *91*, 1901-1908. b) Goncalves, P. F.; Yunes, S. F.; Guaita, R. I.; Marques, C. A.; Pires, T. C. M.; Pinto, M. J. R.; Machado, A. A. S. C. La dimensión ambiental de la experimentación en la enseñanza de la química: Consideraciones sobre el uso de la métrica holística <<estrella verde>>. *Educ. Quim.* **2017**, *28*, 99-106.

¹¹² Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C. Holistic metrics for assessment of the greenness of chemical reactions in the context of chemical education. *J. Chem. Educ.* **2013**, *90*, 432-439.

¹¹³ Brzustewicz, P. The application of eco-compass method in sustainable product development. *Oeconomia* **2016**, *15*(1), 5-15.

¹¹⁴ a) Morales, M.; Martínez, J. O.; Reyes, L. B.; Martín, O.; Arroyo, G.; Obaya, A.; Miranda, R. R. ¿Qué tan verde es un experimento?. *Educ. Quim.* **2011**, *22*, 240-248. b) Gavilán-García, I. C.; Ávila-Zarraga, G.; Birrichaga-Bonilla, N. I.; Cano, D. G. S. Evaluación del factor de aceptabilidad ambiental como criterio de idoneidad en las prácticas de química orgánica. *Educ. Quim.* **2015**, *26*(1), 52-56.

¹¹⁵ Vargas-Rodríguez, Y. M.; Obaya, V. A.; Lima, V. S.; Hernández, E. A.; Miranda, R. R.; Vargas, R. G. I. El diagrama de flujo como semáforo de seguridad ecológica de los experimentos de laboratorio. *Educ. Quim.* **2016**, *27*, 30-36.

¹¹⁶ a) *DuPont Company*, John P. Rafferty Encyclopedia Britannica, Inc., 2020, <https://www.britannica.com/print/article/173997> b) Du Pont. <http://www.dupont.mx/corporate-functions/our-approach/sustainability/innovation-sustainable-future.html> (revisado en febrero de 2018)

elegida debe estar acorde con el lugar en que se realizó el proceso así como sus objetivos para adecuar lo más posible la evaluación a nuestras existencias y realidades. Un ejemplo claro de esto es la lista publicada por la EPA en 1986, con el fin de facilitar la planificación de emergencia para minimizar los efectos del potencial de accidentes químicos en Estados Unidos, específicamente en sus comunidades.¹¹⁷ De acuerdo a lo anterior, se considera adecuado recalcar que el lugar en que se realizó este proyecto fue en México y con el fin de cumplir lo más adecuadamente posible los requisitos expuestos anteriormente se realizó la evaluación de los protocolos de obtención propuestos de la obtención de **DIM** y de **Nifedipina®**, por ser compuestos de interés farmacológico, con apoyo del método denominado “*¿Qué tan verde es un experimento?*” ya que este método consiste en analizar de forma crítica y bajo el protocolo de la QV diversos procesos.

¹¹⁷ United States Environmental Protection Agency. www.epa.gov/tri/chemical/index.htm (revisado en febrero de 2018)

Capítulo III. Filosofía

III.1 Justificación del problema

La calidad de vida confortable, de nuestra especie, en parte se la debemos a los avances farmacológicos de un número considerable de moléculas heterocíclicas. Por ejemplo, la producción y el empleo de ciertas drogas benéficas de alguno de los grupos siguientes: diindolilmetanos, 3,4-dihidro-2(1*H*)-piridonas, 3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidin-2-onas y 1,4-dihidropiridinas. Sin embargo, como consecuencia de que las metodologías reportadas en la literatura química para la obtención de estas moléculas implican un impacto negativo al ambiente, se presenta como importante generar metodologías amigables al ambiente para su obtención, eliminando o en última instancia minimizando la formación de residuos, subsanando las debilidades de las metodologías existentes incidiendo lo más posible en el protocolo de la química verde.

III.2 Hipótesis

Teniendo en cuenta la importancia de las moléculas de las clases de Kamal-Qureshi (DIMs), Světlík-Goljer-Tureček (DHPds), Biginelli (DHPMs), y Hantzsch (DHPys), así como el hecho de que generalmente su obtención implica metodologías agresivas en mayor o menor grado al ambiente y si se aplican los criterios o conceptos de los principios de la química verde, en particular: el **principio 1** (eliminación-minimización de residuos), el **principio 2** (maximización de la economía atómica), el **principio 3** (síntesis químicas menos peligrosas), el **principio 5** (evitar el uso de sustancias auxiliares-eliminando, minimizando o sustituyendo los medios de reacción), el **principio 6** (eficiencia energética-minimizar el impacto al ambiente), el **principio 9** (procesos catalíticos, así como el uso de catalizadores benignos), el **principio 11** (análisis en tiempo real) y el **principio 12** (evitar el riesgo de accidentes químicos). Entonces será posible generar estas moléculas modificando sus protocolos de obtención con el empleo de procesos inherentes a la química verde; con reacciones multicomponente, catalizador y soporte sólido (Tonsil Actisil FF®), no utilizando disolvente, y en condiciones de microescala.

En complemento, se analizarán, mediante un estudio químico-computacional, tres híbridos de diindolilmetanos-ácido borónicos (moléculas de interés farmacológico) para ampliar convenientemente el conocimiento sobre éstas.

III.3 Objetivos

Objetivo general

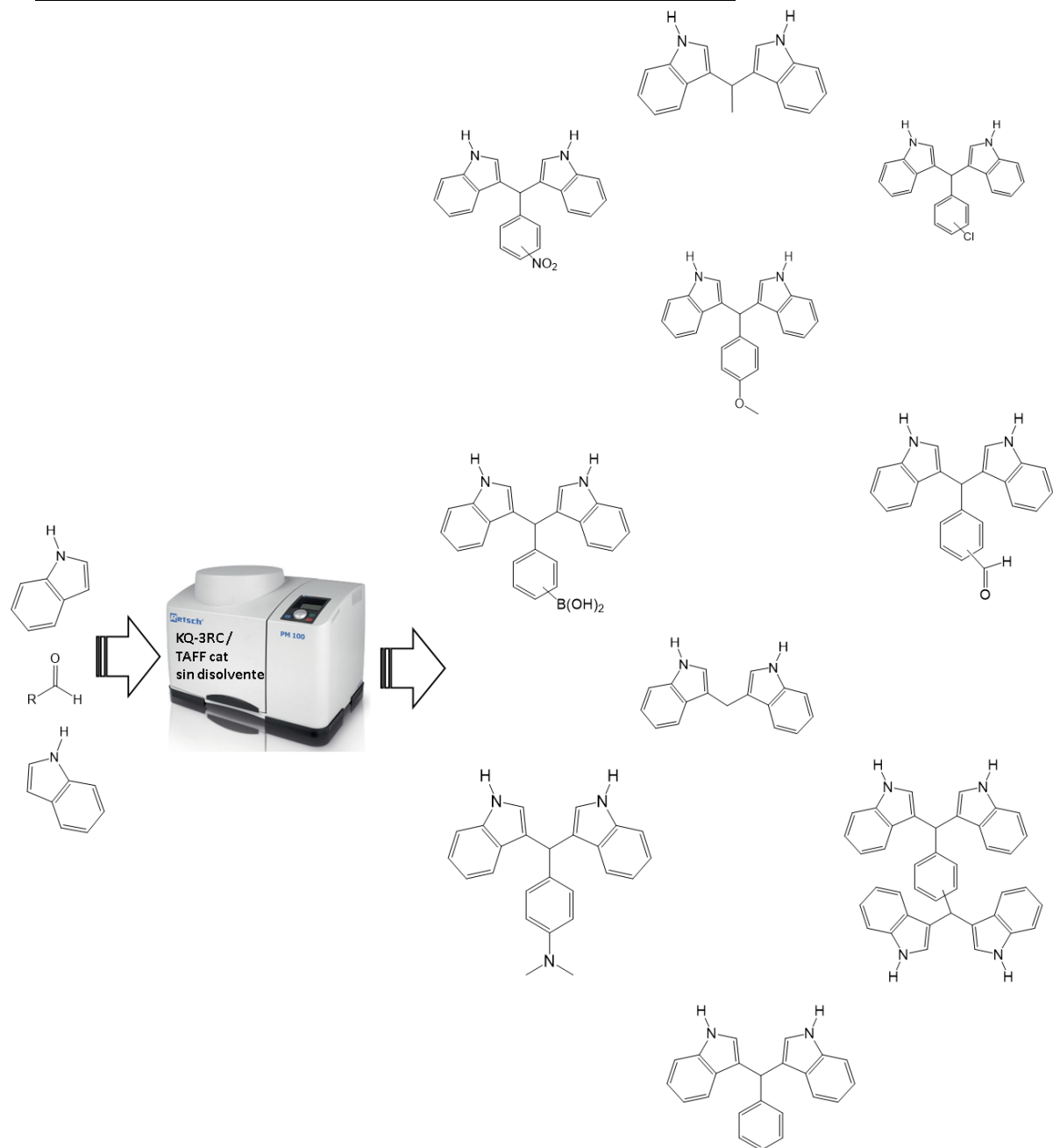
Contribuir al acervo de la química verde y mejoramiento de los protocolos de reacciones multicomponente, Kamal-Qureshi (**KQ-3RC**), de Světlík-Goljer-Turecěk (**SGT-4RC**), de Biginelli (**B-3RC**) y de Hantzsch (**H-4RC**). En particular a los protocolos de moléculas de interés farmacológico como: el **DIM**, la **Nifedipina**[®] y tres moléculas híbridas (**DIM**-ácido borónico) que tienen marcada actividad citotóxica. Lo anterior contemplando el recurso principalmente de los *principios uno, cinco, seis y nueve* de la química verde que implican respectivamente minimizar residuos, no usar disolventes o emplear un soporte, hacer uso de un método alternativo de activación de reacción como lo es particularmente la triboquímica-*HSBM* y utilizando una arcilla bentonítica como catalizador verde y soporte sólido.

Objetivos particulares

- Realizar modificaciones apropiadas en el contexto de la química verde para la obtención de moléculas del tipo de Kamal Qureshi, de ésteres de Světlík-Goljer-Turecěk, de Biginelli y de Hantzsch.
- Evaluar sistemáticamente una serie de tendencias considerando a la triboquímica-*HSBM* como método de activación. Estas contemplando para cada tipo de reacción las variables: frecuencia de giro, tiempo de reacción y número de bolas, para de esta manera optimizar el rendimiento de la reacción.
- Las tendencias, se realizarán considerando una molécula modelo de cada protocolo, hasta lograr las mejores condiciones de reacción, en cuanto a rendimientos y tiempos de reacción. Los datos respectivos se extenderán a un número mayor de moléculas para contar con una generalización.
- Estudiar la pertinencia del empleo del Tonsil Actisil FF[®] como un catalizador benigno al ambiente en sinergia con la triboquímica.
- Identificar las moléculas mediante técnicas espectroscópicas.
- Proceder a un estudio químico-cuántico, de tres moléculas híbridas de diindolilmetano-ácido borónico, estudio importante y necesario dada la relevancia de estas moléculas como agentes citotóxicos, y de esta manera explicar su reactividad relacionada a su estructura-actividad.
- Complementar la caracterización, de los compuestos híbridos, por la adquisición de diversos parámetros fisicoquímicos, así como la predicción de su degradación metabólica.
- Llevar a cabo la evaluación en el contexto verde, empleando una métrica-verde, para dos moléculas modelo.

Capítulo IV. Resultados y discusión

IV.1 Contribución triboquímica a la reacción de Kamal-Qureshi



R=H, Me, C₆H₅, *p*-MeO C₆H₄, (*o*- y *p*-) Cl C₆H₄, (*m*- y *p*-) CO C₆H₄, *p*-*N,N*-DMA C₆H₄, (*o*-, *m*- y *p*-) NO₂ C₆H₄ y (*o*-, *m*- y *p*-) B(OH)₂ C₆H₄

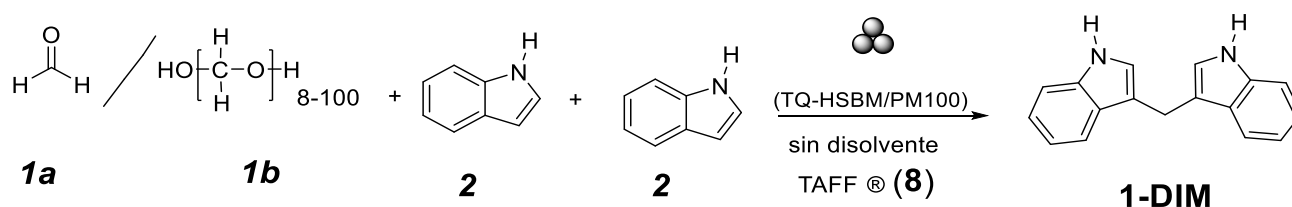
Figura 7. Resumen gráfico de la obtención triboquímica de diindolilmetanos.

Resumen metodológico de la obtención triboquímica de diindolilmetanos.

En esta sección se informa, en la primera etapa, sobre la obtención del di(1*H*-indol-3-il) metano a partir de metanal (con formaldehído-disolución vs paraformaldehído-estado sólido) como sustrato y del indol como reactivo, en presencia de **TAFF**[®] como catalizador-soporte, en ausencia de disolvente y empleando triboquímica, mediante *HSBM*, como método de activación de la reacción. Acto seguido, en una segunda etapa, se validó el protocolo mediante la extensión de las condiciones generales que mejor favorecieron la producción del **1-DIM**, para una serie homóloga de análogos de este fármaco. Como consecuencia de su relevante actividad citotóxica (previamente reportada por nuestro grupo de investigación) se eligieron tres moléculas híbridas **DIM**- ácidos *o*, *m*, *p*-borónicos para profundizar en su estudio. En una tercera etapa se presentan y discuten los resultados que mediante química computacional se obtuvieron para estas moléculas. Asimismo, por su interacción con residuos iónicos provenientes del tioglicerol en los datos de EMFAB se identificaron, convenientemente, sus aductos. Finalmente, en una cuarta etapa, se aplicó una métrica para establecer un valor de acercamiento verde del proceso.

1ª etapa

La obtención del **1-DIM**, se exploró evaluando como sustrato el formaldehído en disolución acuosa y su oligómero (paraformaldehído-estado sólido), **Esquema 6** y **Tabla 4**.



Esquema 6. Obtención del di(1*H*-indol-3-il) metano a partir de formaldehído y paraformaldehído.

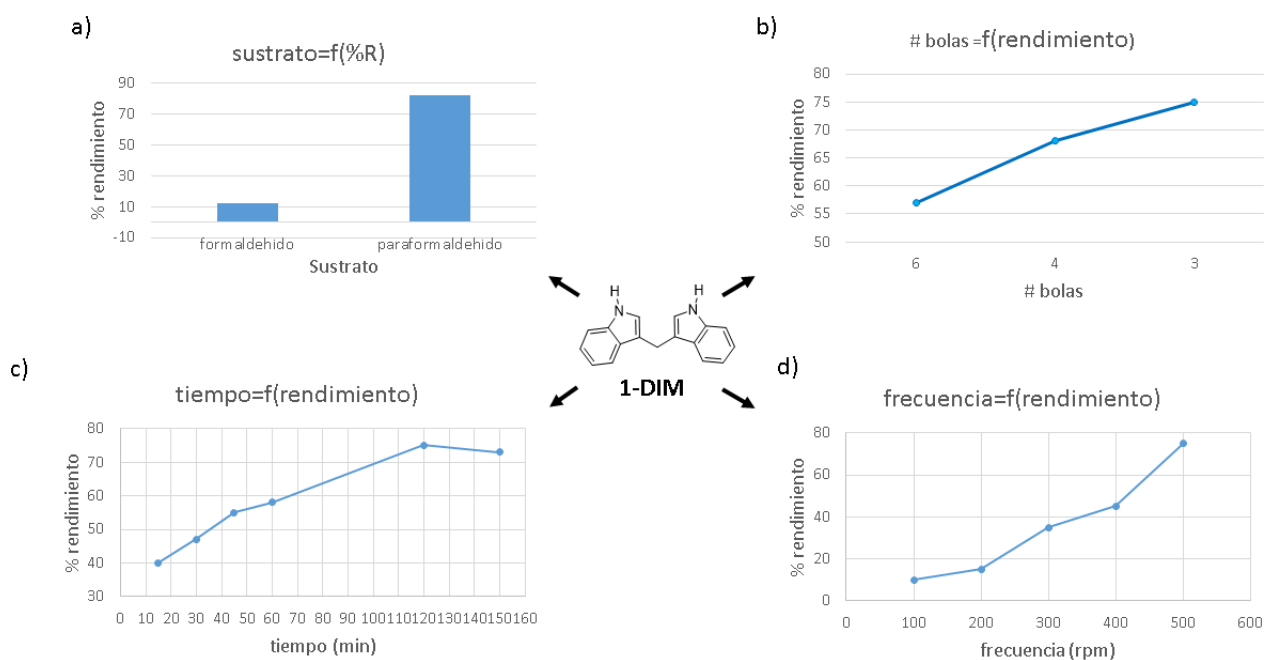
Tabla 4. Propiedades del formaldehído y paraformaldehído.

Sustrato	Formaldehído _{ac}	Paraformaldehído
Molécula	Monómero	Oligómero del formaldehído
Estado físico	Disolución acuosa (36.6 % H ₂ O)	Sólido
Densidad (g/mL)	0.815	1.42

La evaluación, para la obtención del di(1*H*-indol-3-il) metano, considerando las dos formas del sustrato se efectuó mediante un estudio de tendencias de reacción empleando como reactivo 234

mg (2 mmoles) de indol y como sustrato 0.105 mL (1 mmol) de formaldehído_{ac} al 36.6% vs 90 mg de paraformaldehido, a su vez con base en la información previamente dada en la literatura química para otros métodos diferentes al clásico con mantilla de calentamiento (IR, US y MO), ^{118a-d} se estableció, a nuestro criterio, como tiempo máximo 150 minutos en presencia de 100 mg de TAFF® (catalizador) y una frecuencia de giro de 500 rpm. Consecuentemente, la tendencia se estudió evaluando la reacción con diferente número de bolas (6, 4 y 3) de acero inoxidable y mismo diámetro (1 cm) a 500 rpm, durante diferentes tiempos: 15, 30, 45, 60 120 y 150 minutos. Una vez establecidos 120 minutos como el tiempo apropiado al proceso, se contemplaron diferentes valores de frecuencia de rotación 100, 200, 300, 400 y 500 rpm, Esquema 7.

Tendencias de KQ-3RC en la obtención de 1-DIM



Esquema 7. Tendencias de obtención del 1-DIM.

¹¹⁸ a) Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J. G.; Gutiérrez-Ramírez, J. L.; Álvarez-Toledano, C. Infrared-assisted ecofriendly selective synthesis of diindolylmethanes. *Green Chemistry* **2003**, *5*, 337-339. b) Li, J.-T.; Sun, M.-X.; He, G.-Y.; Xu, X.-Y. Efficient and green synthesis of bis(indolyl)methanes catalyzed by ABS in aqueous media under ultrasound irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry* **2011**, *18*, 412-414. c) Pal, R. Microwave-assisted eco-friendly synthesis of bis-, tris(indolyl)methanes and synthesis of di-bis(indolyl)methanes catalyzed by fruit juice of *citrus lemon* under solvent-free conditions. *Journal of Applied Chemistry* **2013**, *3*(4), 1-8. d) Pal, R. A convenient, rapid and eco-friendly synthesis of bis-, tris(indolyl)methanes and synthesis of tetraindolyl compounds catalyzed by tamarind juice under microwave irradiation. *International Journal of Chemtech Applications* **2013**, *2*(3), 26-40.

Debido a que, en el **Esquema 7**, el punto máximo de rendimiento está indicado en cada variable y la diferencia en el rendimiento dado en el punto inmediato anterior es menor considerablemente, el análisis de las tendencias correspondientes, guía a establecer que el mejor sustrato es el paraformaldehído, con 3 bolas de acero inoxidable durante dos horas de reacción a 500 rpm, para un rendimiento del 75%, previo porcentaje de formación del 82 %, de acuerdo al cromatograma de gases con acoplamiento de masas y espectro mostrado en la **Figura 8** y **Espectro IV.1**.

Se cree que la causa de la eficiencia muy baja de obtención del **DIM**[®], a partir del formaldehído, es debida a que la mezcla inicial (sustrato más reactivos) posee un menor contacto entre los reactivos y el sustrato a diferencia de la mezcla obtenida con el paraformaldehído como sustrato. Es decir, el disolvente se manifiesta como inhibidor del **TAFF**[®] (catalizador). Al respecto, el porcentaje máximo de formación fue del 12%.

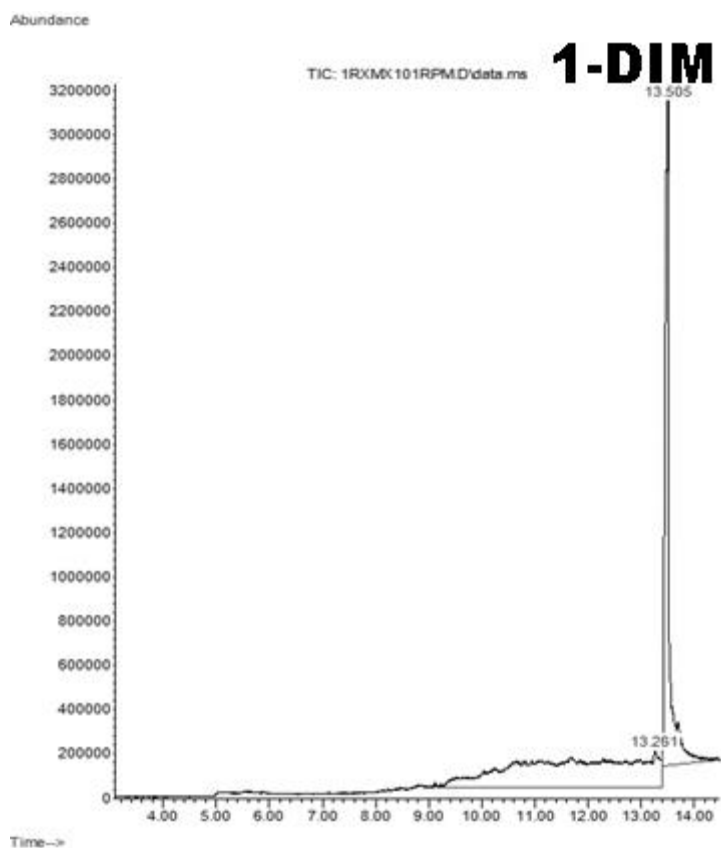
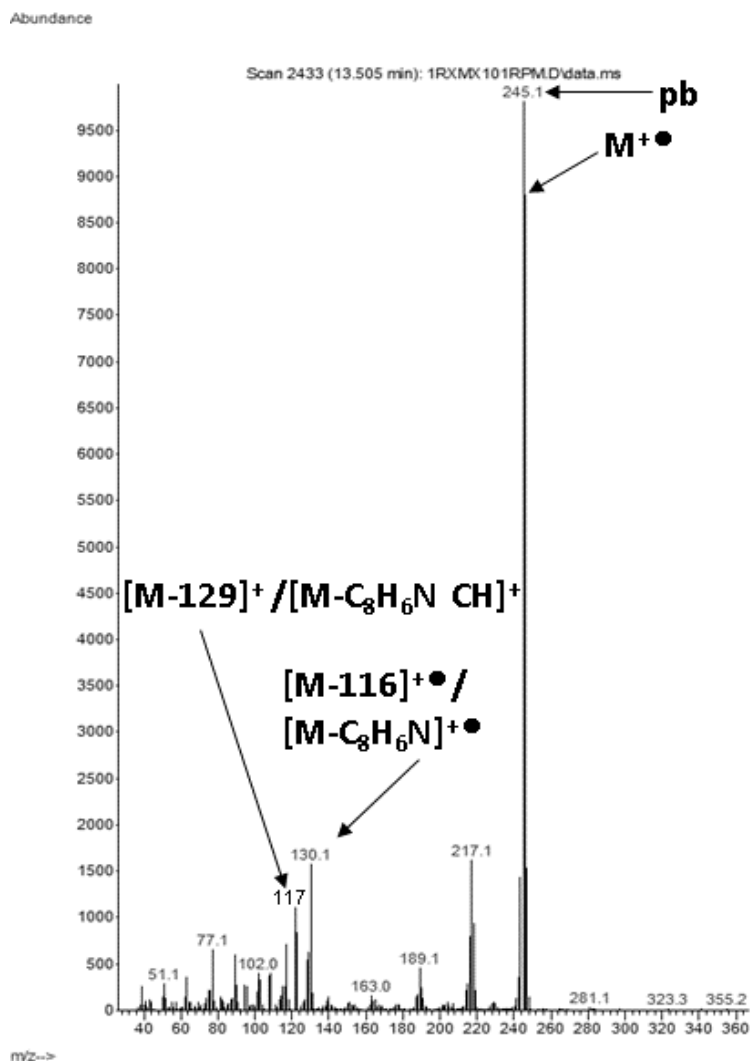


Figura 8. Cromatograma de gases del di(1*H*-indol-3-il)metano.



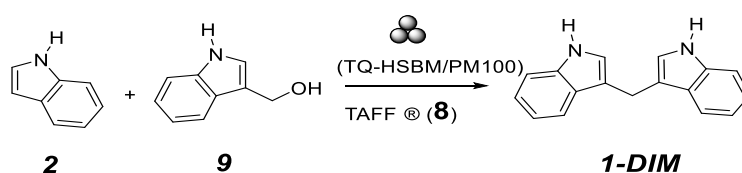
Espectro 1. Espectro de EMIE (70 eV) del di(1*H*-indol-3-il)metano.

La molécula objetivo fue identificada en primera instancia mediante espectrometría de masas empleando la técnica de ionización electrónica, **Espectro 1**. Al respecto, se presenta un ion fragmento m/z 246, correspondiente a su $M^{+\bullet}$ con una abundancia relativa del 85 %. Asimismo, se detecta en m/z 245 el pico base debido a la pérdida de una unidad $[M-1]^+$, cuyo alto grado de estabilidad es debida a que esta posición es doblemente bencílica, y finalmente la presencia de ion fragmento m/z 130 consistente con $C_9H_8N^{1+}$. Lo anterior está acorde con lo reportado en diferentes bases de datos digitales de compuestos químicos orgánicos (SDBS, NIH, SciFinder).^{119a-c} En lo general, es importante

¹¹⁹ a) SDBS.AIST spectral database for organic compounds. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi (revisado en septiembre del 2019) b) NIH>U.S. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3,3-Diindolylmethane> (revisado en septiembre del 2019) c) SciFinder.<https://sso.cas.org/as/zBA8N/resume/as/authorization.ping> (revisado en septiembre del 2019)

resaltar, que se complementó la identificación espectroscópica (EMIE, EMARFAB y RMN ^1H) y física (p.f.) del **1-DIM**, presentada en el apéndice 3, correlacionando los datos previamente informados en la literatura con los obtenidos experimentalmente.

Se vuelve apropiado mencionar la detección de un producto intermediario en la reacción de Kamal-Qureshi, ya que el desplazamiento químico de la señal del espectro del di(1*H*-indol-3-il) metano (3.7 ppm) corresponde a la señal del O-H del 1*H*-indol-3-ilmetanol, **18-I3C**, los espectros complementarios se encuentran en el apéndice 3. En consecuencia, a lo anterior surgió un trabajo de tesis de licenciatura, de la cual la doctorante fungió como co-asesora; al respecto, en el que se dan a conocer dos maneras de activación triboquímica (*HSBM* –Retsch PM 100 y mezclador de vórtice Intelli Mixer RM-2M) para la producción del **1-DIM**, incidiendo en el protocolo de la química verde. Se evaluó la capacidad catalítica del Tonsil Actisil FF[®], usando indol como reactivo y 1*H*-indol-3-ilmetanol como sustrato, empleando como fuente de activación la triboquímica **Esquema 8**. El estudio contempló evaluar una serie de tendencias de reacción variando: tiempo, frecuencia de rotación y número de bolas. Es conveniente mencionar que el desarrollo de las tendencias se evaluó mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (v. g.)- apéndice 3. A efecto de encontrar las mejores condiciones para lograr el mayor % de formación del **1-DIM**; al respecto, en la **Tabla 5** se muestran de forma resumida los resultados obtenidos.



Esquema 8. Obtención de **1-DIM** mediante triboquímica a partir del (1*H*-indol-3-il) metanol.

Tabla 5. Formación porcentual de **1-DIM** con diferentes equipos de *TQ-HSBM* (Intelli Mixer R2-M2 y PM 100).

Equipo de <i>HSBM</i>	Intelli Mixer R2-M2 ^[a]	PM100 ^[b]	PM100 ^[c]
Frecuencia de giro (rpm)	99	300	400
Tiempo de retención (min)	13.236	13.535	13.248
% F	80.4	73.36	78.53

* Todos los experimentos fueron realizados mediante *TQ* con 6 bolas de acero inoxidable de 0.9 cm de ϕ . El tiempo de reacción para [a], [b] y [c] fue de: 15 minutos, 60 minutos y 30 minutos, respectivamente.

Respecto a la **tabla 5**, dos factores dirigen la eficiencia de la reacción. El primer factor es el tiempo, ya que a menor tiempo se obtiene un mayor porcentaje, y el segundo factor es el modo de agitación del sustrato y reactivos; es más eficiente la agitación rotacional (Intelli Mixer R2-M2) frente a la

agitación planetaria (PM 100). Se vuelve necesario resaltar que los porcentajes de formación obtenidos no presentan una diferencia significativa.

Y finalmente, es conveniente mencionar que también, se realizaron ensayos preliminares para otras fuentes de activación (infrarrojo cercano-IR_C-, microondas-MO- y sonoquímica-•))), cuyos resultados se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Ensayos preliminares para la obtención de **1-DIM** con diferentes fuentes de activación; infrarrojo cercano, microondas y sonoquímica.

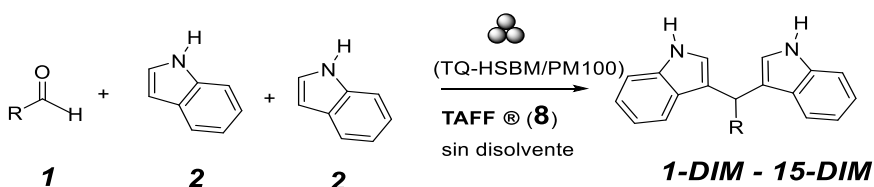
Fuente de activación en la obtención de 1-DIM	% F
Infrarrojo cercano-IR _C -	64.28
Microondas-MO-	25.00
Sonoquímica-•)))	41.57

* Las cantidades en todos los experimentos fueron: sustrato-100mg-, indol-80mg-, TAFF®-10mg- y únicamente en •))) se utilizaron 0.2 mL de hexano como disolvente. Todos los experimentos fueron realizados en un tiempo de 30 minutos.

Los resultados obtenidos en la **tabla 6** muestran que al realizar la reacción con tres modos de activación diferentes uno de ellos predomina considerablemente así que se infirió que el modo de activación de la reacción es determinante para la obtención de la molécula de interés (**1-DIM**).

2ª etapa

Una vez establecidas las condiciones de reacción y para obtener **1-DIM**, se procedió a realizar la generalización del protocolo-modificado de **KQ-3RC**, **Esquema 9**, evaluando una serie de 15 sustratos aldehídicos: frecuencia de giro de 500 rpm, 3 bolas de acero inoxidable de 1 cm de Ø. Y 100 mg de TAFF. Los resultados obtenidos se muestran de forma resumida en la **Tabla 7**.



R=H, Me, C₆H₅, *p*-MeO C₆H₄, (*o*- y *p*-) Cl C₆H₄, (*m*- y *p*-) CO C₆H₄, *p*-*N,N*-DMA C₆H₄, (*o*-, *m*- y *p*-) NO₂ C₆H₄, (*o*-, *m*- y *p*-) B(OH)₂ C₆H₄

Esquema 9. Obtención de **1-DIM** a **15-DIM**.

Tabla 7. Formación de quince derivados diindolilmetanos.

Producto/tiempo (h)	R	% Rend.[a]	% Rend.[b]	p. f. experimental/ p. f. literatura (°C)
1-DIM/2.0	H	75	90 ¹²⁰	166-168/166-167 ¹²⁰
2-DIM/1.5	Me	49	85 ¹²¹	150-152/148-150 ¹²¹
3-DIM/0.66	C ₆ H ₅	90	75 ^{118a}	123-125/125-127 ^{118a}
4-DIM/1.0	<i>o</i> -B(OH) ₂ C ₆ H ₄	53	46 ¹²²	141-144/140-146 ¹²²
5-DIM/1.0	<i>m</i> -B(OH) ₂ C ₆ H ₄	42	41 ¹²²	179-181/180-184 ¹²²
6-DIM/1.0	<i>p</i> -B(OH) ₂ C ₆ H ₄	42	61 ¹²²	187-193/190-195 ¹²²
7-DIM/1.5	<i>p</i> -Me ₂ N C ₆ H ₄	46	85 ^{118a}	168/166-168 ^{118a}
8-DIM/1.5	<i>p</i> -MeO C ₆ H ₄	39	70 ^{118a}	190-192/191-193 ¹²¹
9-DIM/2.0	<i>o</i> -Cl C ₆ H ₄	69	92 ⁵⁴	68-72/ 72-74 ¹²³
10-DIM/1.5	<i>p</i> -Cl C ₆ H ₄	68	96 ⁵⁴	76-80/74-76 ¹²⁴
11-DIM/1.5	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	93	80 ¹²¹	70-75/70-72 ¹²⁵
12-DIM/1.0	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	80	80 ¹²¹	265/265-266 ^{118a}
13-DIM/1.0	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	70	85 ¹²¹	223/221-223 ^{118a}
14-DIM/1.5	<i>m</i> -CHO C ₆ H ₄	75	94 ¹²⁶	190/ 176-178 ¹²⁶
15-DIM/1.5	<i>p</i> -CHO C ₆ H ₄	83	85 ^{118a}	201-203/203-204 ^{118a}

[a] Activación de energía: **TQ-HSBM**, t de reacción= 0.66-2 horas, **TAFF[®]** como catalizador. [b] Reportados en la literatura, el producto fue obtenido por diferentes métodos de activación de energía.

Respecto al efecto electrónico del sustrato en la reacción de **KQ-3RC**, los resultados en la **tabla 7** revelan que en esta se produce un mayor rendimiento en presencia de grupos electroattractores en ambos casos; cuando se trata de un sustituyente aromático o alifático. Lo mismo sucede con respecto

¹²⁰ Bennett, R.; Maggiolo, A.; Shah, T. Displacement of the indolyl sulfide linkage in the synthesis of 3-substituted indoles. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *18*, 391-393.

¹²¹ Kamal, A.; Naseer, M.; Khan, A.; Reddy, S.; Srikanth, Y. V. V.; Ahmed, S. K.; Kumar, K. P.; Murthy, U. S. N. An efficient synthesis of *bis*(indolyl)methanes and evaluation of their antimicrobial activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2009**, *24* (2), 559-565.

¹²² Zarco J. M.; Martínez, J. O.; Cordova, O.; Nicolás Vázquez, M. I.; Ramírez-Apan, T.; Pérez Flores, J.; Miranda Ruvalcaba, R.; Arroyo Razo, G. A. A green approach to the production of hybrid diindolilmetane-phenylboronic acids via a 3MCR: Promising antineoplastic molecules. *Journal of Chemistry* **2013**, 1-9, ID 531209.

¹²³ Ji, S.-J.; Zhou, M.-F.; Gu, D.-G.; Jiang, Z.-Q.; Loh, T.-P. Efficient Fe^{III}-catalyzed synthesis of *bis*(indolyl)methanes in ionic liquids. *Eur. J. Org. Chem* **2004**, 1584-1587.

¹²⁴ Pal, R. New greener alternative for biocondensation of aldehydes and indoles using lemon juice: Formation of *bis*-, *tris*-, and *tetra*indoles. *Journal of Organic Chemistry* **2013**, *3*, 136-142.

¹²⁵ Khosropour, A. R.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Khodaei, M. M.; Ghanbary, P. Chemoselective one-pot conversion of primary alcohols to their *bis*(indolyl)methanes promoted by Bi(NO₃)₃*5H₂O. *Z. Naturforsch* **2006**, *62b*, 537-539.

¹²⁶ Penieres-Carrillo, J. G.; Luna-Mora, R. A.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Jiménez, F.; Valdez-Rojas, J. E.; García-Estrada, J. G.; Fernández-Aulis, F.; Álvarez-Toledano, C. Synthesis of novel benzimidazole-diindolylmethane hybrid compounds within the green chemistry context. *Arkivoc* **2017**, *IV*, 210-221.

a la naturaleza del fragmento aromático en el sustrato, probablemente, porque estos grupos atraen densidad electrónica dejando más deficiente al carbonilo del aldehído.

Los resultados de identificación física (punto de fusión) de los DIM's son congruentes con los diferentes reportes en la literatura química. Siendo importante resaltar que los tiempos son mejores con respecto a la energía de activación térmica por calentamiento convencional-mantilla de calentamiento. En consecuencia, el protocolo se validó debido a que el número de moléculas trabajadas es amplio.

Asimismo, se muestran los iones moleculares obtenidos por EMIE (espectroscopia de masas por ionización electrónica) de los productos 1-DIM a 15-DIM en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Valores de M⁺ de quince diindolilmetanos.

Producto	R	EMIE m/z (ar) M ⁺	Producto	R	EMIE m/z (ar) M ⁺
1-DIM	H	246 (89) ¹²⁷	2-DIM	Me	260 (<10) ¹²⁷
3-DIM	C ₆ H ₅	322(40) ¹²⁸	4-DIM	<i>o</i> -B(OH) ₂ C ₆ H ₄	366(no) ¹²²
5-DIM	<i>m</i> -B(OH) ₂ C ₆ H ₄	366(no) ¹²²	6-DIM	<i>p</i> -B(OH) ₂ C ₆ H ₄	366(no) ¹²²
7-DIM	<i>p</i> -Me ₂ N C ₆ H ₄	365(no) ¹²⁹	8-DIM	<i>p</i> -MeO C ₆ H ₄	352(100) ¹²⁸
9-DIM	<i>o</i> -Cl C ₆ H ₄	356(100) ¹²⁸	10-DIM	<i>p</i> -Cl C ₆ H ₄	356(100) ¹²⁸
11-DIM	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	367(20) ¹³⁰	12-DIM	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	367(20) ¹³¹
13-DIM	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	367(100) ¹²⁸	14-DIM	<i>m</i> -CHO C ₆ H ₄	350(100) ¹²⁶
15-DIM	<i>p</i> -CHO C ₆ H ₄	350(100) ¹²⁶			

La identificación de los diindolilmetanos de la **tabla 8** se realizó mediante la correlación de sus respectivos iones moleculares y datos de EMIE previamente publicados en la literatura química. Complementariamente, para dar objetividad a lo anteriormente mencionado, a manera de ejemplo se presentan en el apéndice 3 los espectros de EMIE de algunos de los productos generados.

¹²⁷ Noguchi-Yachide, T.; Tetsuhashi, M.; Aoyama, H.; Hashimotomoto, Y. Enhancement of chemically-induced HL-60 cell differentiation by 3,3'-diindolylmethane derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57(5), 536—540.

¹²⁸ Ravi, K.; Krishnakumar, B.; Swaminathan, M.; Efficient, rapid, and solvent-free synthesis of substituted *bis*(indolyl)methanes using sulfated anatase titania as a solid acid catalyst. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry* **2015**, 45, 1380–1386.

¹²⁹ Velasco-Bejarano, B.; Sánchez-Torres, L. E.; García-Estrada, J. G.; Miranda Ruvalcaba, R.; Álvarez-Toledano, C.; Penieres-Carrillo, G. Diindolylmethane derivatives as apoptosis inducers in L5178y cells. *J. Mex. Chem. Soc.* **2008**, 52(3), 224-228.

¹³⁰ Tornquist, B. L.; Bueno, G. de P.; Manzano Willig, J. C.; Oliveira, I de M, Stefani, L. A., Rafique, J.; Saba, S.; Almeida Iglesias, B.; Botteselle, G. V.; Manarin, F. Ytterbium (III) triflate/sodium dodecyl sulfate: A versatile recyclable and water-tolerant catalyst for the synthesis of *bis*(indolyl)methanes (BIMs). *Chemistry Select* **2018**, 3, 6358–6363 (in supplementary material).

¹³¹ Hong-En, Q.; Xiao, C.; Wang, N.; Kai-Hui Y.; Qiao-Sheng H.; Liang-Xian, L. RuCl₃·3HO catalyzed reactions: Facile synthesis of *bis*(indolyl)methanes under mild conditions. *Molecules* **2011**, 16, 3855-3868.

Este tipo de moléculas se han obtenido en la literatura por mecanoquímica; sin embargo, este método no permite una sistematización adecuada puesto que la fuerza aplicada en la molienda con mortero no es la misma durante el tiempo de reacción y no es de forma continua. Por el contrario, en este trabajo se muestra el resultado que ofrece la sinergia entre la **TQ** y el catalizador bentonítico de origen nacional (**TAFF®**), para su obtención. Destacando la posibilidad de un escalamiento progresivo hasta llegar a la escala microindustria, siendo conveniente hacer sobresalir que en la industria farmacéutica existen molinos apropiados para tal efecto (v.g.).

En lo particular se profundizó en el estudio de tres moléculas híbridas (**4-DIM**, **5-DIM** y **6-DIM**) reportadas en la literatura química como fármacos potenciales por su citotoxicidad.¹³² Para la caracterización de las moléculas **4-DIM**, **5-DIM** y **6-DIM** se realizó la detección de las moléculas objetivo mediante EMIE. Al respecto, no se detectaron los iones moleculares correspondientes, pero sí iones fragmento consistentes con las moléculas esperadas, **Tabla 8**. En consecuencia, se decidió utilizar un método de ionización más suave EMFAB empleando tioglicerol como matriz.

Como era esperado,¹²² durante las determinaciones EMFAB, varios aductos asociados con una interacción entre el átomo de boro de las moléculas de interés y residuos azufrados del tioglicerol de la matriz, fueron detectados. En complemento, las determinaciones de la masa exacta de estos aductos confirmaron inequívocamente la presencia de las moléculas objetivo. A continuación, se presentan los correspondientes datos de EMFAB-tioglicerol de las moléculas-híbridas estudiadas, **Figura 9**, la espectrometría de masas del aducto correspondiente de **4-DIM** se encuentra en el apéndice 3.

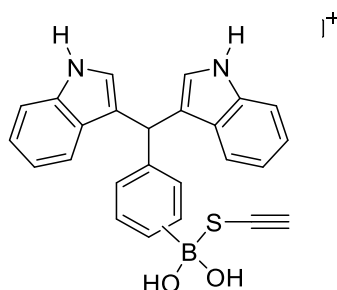


Figura 9. Aductos de los ácidos *o*-, *m*- y *p*-(di(1*H*-indol-3-il)metil) fenilborónicos.

4-DIM.-EMFAB+ (6KeV) (tioglicerol-matriz) *m/z* (%ar) [asignación]: aducto, 437(64) [M + C₃H₃S]⁺, 366 no observado M⁺•, 322(100) [M – BO₂H]⁺•, 245(15) [M – C₆H₆BO₂]⁺, 206(34) [M – C₈H₇BNO₂]⁺•, 117(17) [M – C₁₅H₁₂BNO₂]⁺. **5-DIM.**- EMFAB+ (6KeV) (tioglicerol-matriz) *m/z* (%ar) [asignación]: aducto, 437 (61) [M + C₃H₃S]⁺, 366 no observado M⁺•, 322(100) [M – BO₂H]⁺•, 245(56) [M –

¹³² Mandal, M.; Pegu, R.; Porto, W.; Franco, O.; Pratihari, S. Novel boronic acid derivatives of bis(indolyl) methane as anti-MRSA agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2017**, *27*, 2135–2138.

$C_6H_6BO_2]^+$, 206(45) $[M - C_8H_7BNO_2]^+\bullet$, 117(8) $[M - C_{15}H_{12}BNO_2]^+$. **6-DIM.**- EMFAB+ (6KeV) (tioglicerol-matriz) m/z (%ar) [asignación]: aducto, 437 (62) $[M + C_3H_3S]^+$, 366 no observado $M^+\bullet$, 322(100) $[M - BO_2H]^+\bullet$, 245(85) $[M - C_6H_6BO_2]^+$, 206(25) $[M - C_8H_7BNO_2]^+\bullet$, 117(10) $[M - C_{15}H_{12}BNO_2]^+$.

3a etapa

En esta etapa, se procedió a realizar un estudio químico-cuántico de las moléculas híbridas, **4-DIM**, **5-DIM** y **6-DIM**, dada su importancia como agentes citotóxicos previamente reportada por Zarco *et al* en "A Green approach to the production of hybrid diindolylmethane-phenylboronic acids via a 3MCR: Promising Antineoplastic molecules" (*Journal of Chemistry* **2013**, 1-9, ID 531209), ¹²² **Figura 10**. Dicho estudio se realizó para relacionar la reactividad de las moléculas híbridas con su toxicidad y complementariamente, se explica adecuadamente la formación de los aductos, entre los átomos de boro (de la molécula objetivo) y de azufre de la matriz (tioglicerol) en función de su propiedad de blandura (teoría de Pearson), una vez que tenemos claro que la interacción se realiza entre los dos átomos mencionados. La región de más baja energía se encuentra en el átomo de boro y el orbital molecular desocupado de baja energía (LUMO) necesario para la formación del enlace que forma el aducto se realiza entre el átomo de boro y los electrones libres del átomo de azufre.

Los parámetros moleculares determinados a nivel teórico fueron los geométricos (de las estructuras monoméricas y las estructuras diméricas propuestas), energético, espectroscópicos (IR y RMN-desplazamiento químico), interacciones químicas (*intra* e *inter* moleculares). También, se realizó la determinación de algunos parámetros de reactividad química global (como son: la afinidad electrónica, AE; la energía de ionización, I; el potencial químico, μ ; la dureza, η ; la electrofilicidad, ω ; y el índice de nucleofilicidad, N) y parámetros de reactividad química local (como son: la función de Fukui para determinar el carácter nucleófilico (f), los índices de Parr (P^+_k , P^-_k), la nucleofilicidad (N_k) y electrofilicidad (ω_k)). Se relacionaron los resultados con las líneas celulares estudiadas (glía de células cancerosas del sistema nervioso central, U251; células de cáncer de próstata, PC-3; células de cáncer de leucemia, K562; células de cáncer de colon, HCT-15; células de pecho, MCF-7; y células de cáncer de pulmón, SKLU-1) y se propusieron los productos metabólicos relacionados con la degradación de las moléculas objetivo (**4-6DIM**).

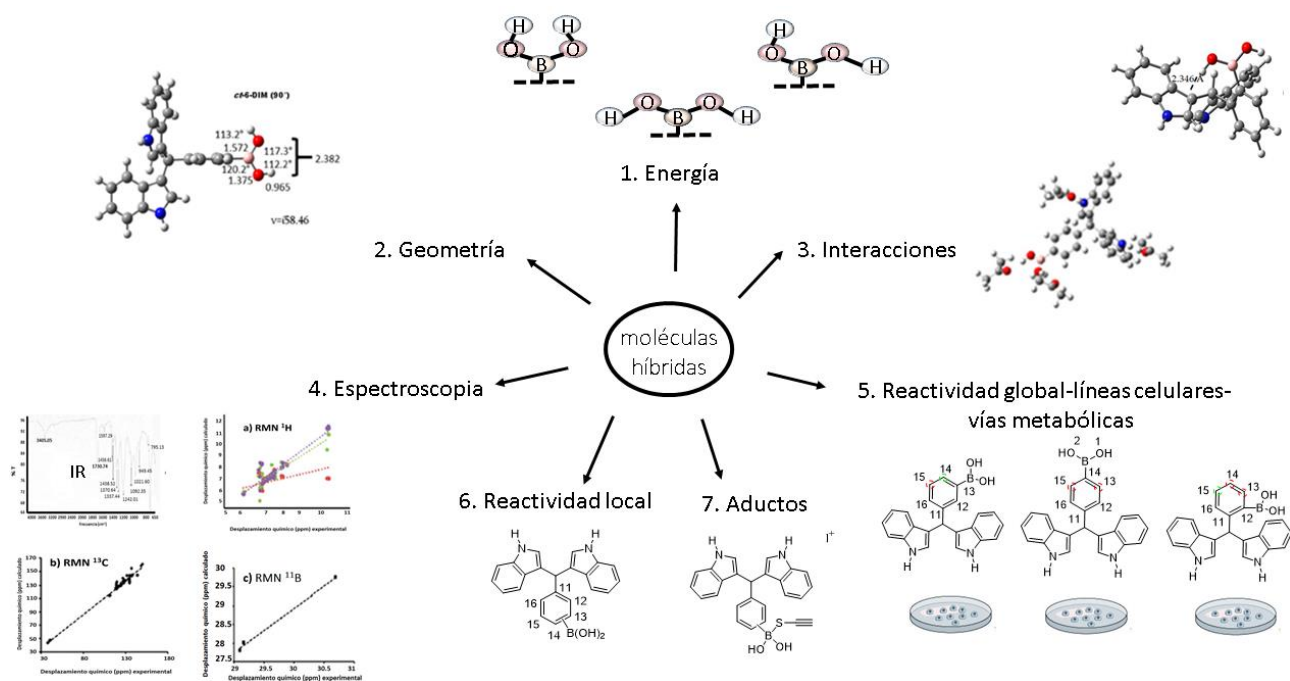


Figura 10. Resumen gráfico del estudio de las moléculas híbridas, 4-DIM, 5-DIM y 6-DIM.

Para la determinación de los parámetros moleculares es necesario contar con una estructura optimizada de la molécula objetivo. La optimización de las moléculas híbridas, 4-DIM, 5-DIM y 6-DIM, se realizó con la teoría de funcionales de la densidad (TFD), con el funcional B3LYP y el conjunto base 6-311++G (d, p). Cada regioisómero [*orto*- (4-DIM), *meta*- (5-DIM) y *para*- (6-DIM)] analizado tiene 3 posibilidades de conformeros (*cis-cis*, *trans-trans* y *cis-trans*), dependiendo de la localización de los átomos de hidrógeno enlazados a los átomos de oxígeno en el grupo $\text{B}(\text{OH})_2$, Figura 11.

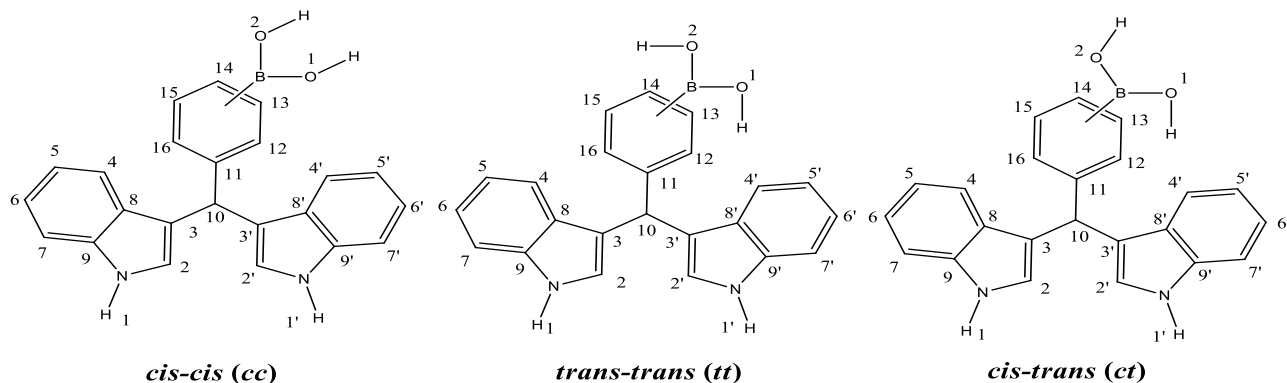


Figura 11. Conformeros de la molécula híbrida DIM-ácido borónico.

Energía

En la **Tabla 9**, se indican los datos de energía de los conformeros *cis-cis*, *trans-trans* y *cis-trans* de cada regioisómero cuando el grupo B(OH)₂ está en el mismo plano del grupo fenil. Además, para corroborar la estabilidad de los conformeros se procedió a analizar aquellos conformeros con un giro de 90° del grupo B(OH)₂ con respecto al anillo de benceno, **Tabla 10**. En la **Tabla 11** se muestran los datos de las diferencias energéticas entre conformeros.

Tabla 9. Energía de los isómeros de las moléculas híbridas DIM-ácido borónico.

Conformero	Regioisómero					
	4-DIM		5-DIM		6-DIM	
	Energía (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Energía (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Energía (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)
<i>cis-trans(ct)</i>	-1173.13344187	0.0	-1173.137786	0.0	-1173.13846	0.0
<i>trans-trans (tt)</i>	-1173.13246585	0.7	-1173.133419	2.7	-1173.13351	3.1
<i>cis-cis(cc)</i>	-1173.12883432	3.3	-1173.133951	2.4	-1173.134601	2.4

Tabla 10. Energía para el giro de 90° de los conformeros en las moléculas híbridas DIM-ácido borónico.

Conformero	Regioisómero					
	4-DIM (90°)		5-DIM (90°)		6-DIM (90°)	
	Energía (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Energía (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Energía (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)
<i>cis-trans(ct)</i>	-1173.13188159	0.0	-1173.13317105	0.0	-1173.13273599	0.0
<i>trans-trans (tt)</i>	-1173.12910195	1.7	-1173.13082945	1.5	-1173.13071757	1.3
<i>cis-cis(cc)</i>	-1173.12453200	4.6	-1173.12514551	5	-1173.12527473	4.7

* ΔE relativas al conformero más estable: *cis-trans*.

Tabla 11. Energía para cada regioisómero de las moléculas híbridas DIM- ácido borónico.

Regioisómero	Conformeros					
	<i>cis-trans(ct)</i>		<i>trans-trans (tt)</i>		<i>cis-cis(cc)</i>	
	Energía (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Energía (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Energía (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)
4-DIM	-1173.13441870	1.0	-1173.13246585	2.1	-1173.12883432	2.7
4-DIM (90°)	-1173.13188159		-1173.12910953		-1173.12453200	
5-DIM	-1173.13778578	2.9	-1173.13341930	1.6	-1173.13395005	5.5
5-DIM (90°)	-1173.13317105		-1173.13082945		-1173.12514551	
6-DIM	-1173.13846019	3.6	-1173.13351019	1.8	-1173.13460053	5.9
6-DIM (90°)	-1173.12273599		-1173.13071757		-1173.12527473	

Un análisis comparativo entre las energías, permitió determinar la estructura más estable, **6-DIM**. Además, los átomos de hidrógeno enlazados a los átomos de oxígeno en el grupo $B(OH)_2$ en posición *cis-trans* son de mayor estabilidad, por la posible existencia de un puente de hidrógeno (en el $O2H \cdots O1H$), en todos los sistemas químicos. Los conformeros cuando el grupo $B(OH)_2$ está en el plano, son más estables que cuando muestran un giro de 90° . La estructura conformacional del *para*- regioisómero muestra mayor estabilidad.

Geometría

En las **Tablas 12** y **13** se representan los parámetros geométricos, longitudes de enlace y ángulos de enlace de los regioisómeros *orto*-, *meta*- y *para*. Los datos teóricos se correlacionaron con los datos experimentales del mismo compuesto de referencia, el ácido fenilborónico. Además, en la **Figura 12**, se representan los parámetros geométricos, longitudes de enlace y ángulos de enlace seleccionados para los seis conformeros de **6-DIM**, molécula más estable.

Tabla 12. Longitud de enlace de las moléculas híbridas DIM ácido borónico (4-DIM, 5-DIM y 6-DIM).

Enlace	IV-DIM (Å)			V-DIM (Å)			VI-DIM (Å)			Exp
	et	ec	Δ_{ec}	et	ec	Δ_{ec}	et	ec	Δ_{ec}	
N1-H1	1.005	1.005	0.000	1.005	1.005	0.000	1.005	1.005	0.000	0.91 ^c
O1-H(O1)	0.964	0.964	0.000	0.961	0.960	-0.003	0.963	0.960	-0.003	0.92 b
O2-H(O2)	0.960	0.960	0.000	0.961	0.960	0.000	0.960	0.960	0.000	0.92 b
N1-C2	1.384	1.383	-0.001	1.384	1.382	0.000	1.383	1.383	0.000	1.388 ^a
C2-C3	1.369	1.370	0.001	1.368	1.369	0.001	1.369	1.370	0.000	1.366 ^c
C3-C10	1.513	1.513	0.000	1.513	1.513	0.000	1.513	1.515	0.000	1.508 ^a
N1'-C2'	1.384	1.381	-0.003	1.384	1.383	0.000	1.383	1.382	-0.001	1.379 ^b
C2'-C3'	1.371	1.374	0.003	1.370	1.370	0.000	1.369	1.370	0.001	1.370 ^c
C3'-C10'	1.515	1.517	0.002	1.515	1.515	0.000	1.515	1.513	0.000	1.513 ^b
C10-C11	1.536	1.538	0.002	1.538	1.532	0.001	1.532	1.530	0.000	1.518 ^b
C11-C12	1.415	1.414	-0.001	1.414	1.395	0.000	1.395	1.398	-0.001	1.372 ^b
C12-C13	1.406	1.406	0.000	1.406	1.405	0.000	1.405	1.390	0.001	1.384 ^b
C13-C14	1.382	1.392	0.000	1.391	1.403	0.000	1.403	1.405	0.000	1.385 ^b
C14-C15	1.390	1.391	0.001	1.390	1.393	0.001	1.392	1.404	0.002	1.374 ^b
C15-C16	1.394	1.393	-0.001	1.393	1.392	0.000	1.393	1.393	0.000	1.374 ^b
C16-C11	1.396	1.397	0.001	1.397	1.398	0.000	1.398	1.396	0.000	1.378 ^b
C12-B	1.573	1.584	0.011	1.569	-	-	1.559	1.396	0.000	1.397
C13-B	-	-	-	-	1.565	1.575	0.010	1.559	-0.006	-
C14-B	-	-	-	-	-	-	-	1.563	1.574	0.011
B-O1	1.367	1.372	0.005	1.374	1.368	0.000	1.375	1.368	0.000	1.355 ^b
B-O2	1.375	1.362	-0.013	1.377	1.368	-0.007	1.376	1.369	-0.006	1.362 ^b

[a] Valores obtenidos por Kumar *et al.*¹³³ [b] Valores obtenidos por Kurt *et al.*¹³⁴ [c] Valores obtenidos por Maciejewska *et al.*¹³⁵ para el 5,5'-diciano-3,3'-bis(diindolil)metano.

Tabla 13. Ángulo de enlace de las moléculas híbridas DIM- ácido borónico (4-DIM, 5-DIM y 6-DIM).

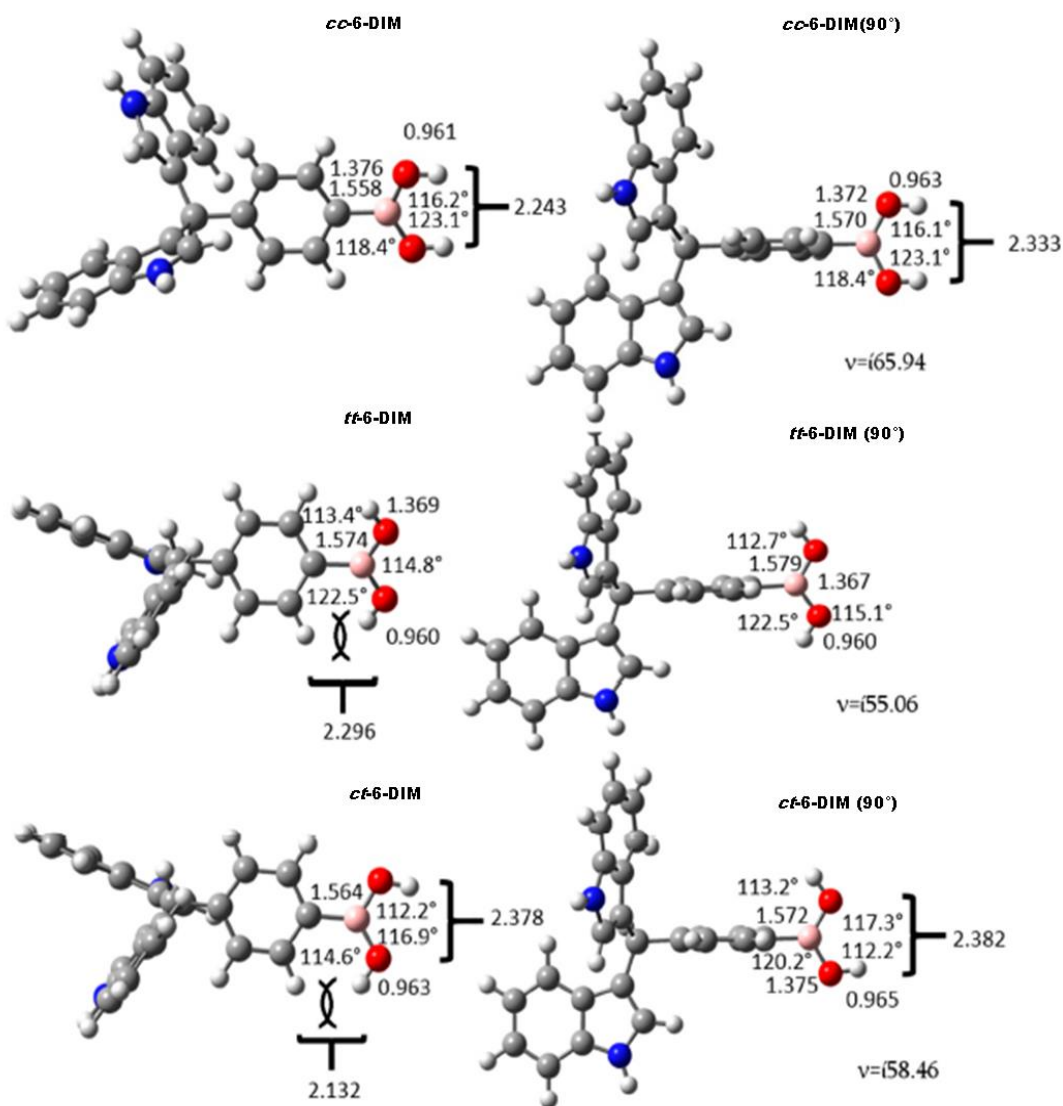
Ángulo de enlace	IV-DIM			V-DIM			VI-DIM			Exp (°)				
	ct (°)	cc (°)	tt (°)	Δ _{act}	ct (°)	cc (°)	tt (°)	Δ _{act}	ct (°)		cc (°)	tt (°)	Δ _{act}	
C9-N1-C2	109.20	109.20	0.00	109.20	0.00	109.30	109.20	-0.10	109.20	109.20	109.20	0.00	108.70 ^b	
C9-C10-C11	113.40	113.40	0.00	113.70	0.30	112.90	113.10	0.20	113.10	113.10	113.10	0.00	113.11 ^a	
C9-N1-C2'	109.20	109.30	0.10	109.20	0.00	109.30	109.20	-0.10	109.20	109.20	109.20	0.00	108.80 ^b	
C9-C10-C11	111.10	111.30	0.20	111.00	-0.10	111.60	111.50	-0.10	111.60	111.40	111.40	-1.70	110.60 ^a	
C11-C12-C13	118.20	118.00	-0.20	118.20	0.00	122.00	122.40	0.40	121.80	-0.20	121.00	120.90	-0.10	119.20 ^b
C12-C13-C14	122.10	122.10	0.00	122.10	0.00	117.90	117.60	-0.30	118.40	0.50	121.30	121.60	0.30	123.00 ^b
C14-C15-C16	119.90	119.80	-0.10	119.90	0.00	119.90	120.00	0.10	120.00	0.10	121.80	121.80	0.00	123.00 ^b
C15-C16-C11	121.50	121.40	-0.10	121.60	0.10	120.80	120.70	-0.10	120.90	0.10	121.50	120.70	-0.80	119.40 ^b
C11-C12-B	124.90	124.90	0.00	125.80	0.90	-	-	-	-	-	-	-	-	121.90 ^b
B-C12-C13	116.90	117.10	0.20	116.00	-0.90	-	-	-	-	-	-	-	-	121.90 ^b
C12-B-O1	121.30	124.30	3.00	121.10	-0.20	-	-	-	-	-	-	-	-	118.20 ^b
C12-B-O2	121.90	120.70	-1.20	116.90	-5.00	-	-	-	-	-	-	-	-	122.20 ^b
C12-C13-B	-	-	-	-	-	119.90	121.00	1.10	120.80	0.90	-	-	-	121.90 ^b
B-C13-C14	-	-	-	-	-	122.20	121.40	-0.80	120.90	-1.30	-	-	-	122.70 ^b
C13-B-O1	-	-	-	-	-	119.00	122.90	3.90	118.50	-0.50	-	-	-	118.20 ^b
C13-B-O2	-	-	-	-	-	124.10	122.60	-1.50	118.40	-5.70	-	-	-	122.20 ^b
C13-C14-B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	120.20	121.60	1.40	121.90 ^b
B-C14-C15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	122.70	121.60	-1.10	122.70 ^b
C14-B-O1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	118.80	122.60	3.80	118.20 ^b
C14-B-O2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	124.30	122.50	-1.80	122.20 ^b
B-O1-H(O1)	112.10	113.60	1.50	116.10	4.00	112.10	113.30	1.20	116.20	4.10	112.20	113.40	1.20	111.40 ^b
B-O2-H(O2)	113.70	113.00	-0.70	115.80	2.10	114.40	113.40	-1.00	116.10	1.70	114.60	113.30	-1.30	115.60 ^b
O1-B-O2	116.70	114.90	-1.80	122.00	5.30	116.90	114.90	-2.00	126.10	9.20	116.90	114.80	-2.10	119.50 ^b

[a] Valores obtenidos por Kumar *et al.*¹³³ [b] Maciejewska *et al.*¹³⁵ para el 5,5'-diciano-3,3'-bis(diindolil)metano.

¹³³ Kumar, G. S. S.; Prabhu, A. A. M.; Seethalaksmi, P. G.; Bhuvanesh, N.; Jumaresan, S. In situ Bronsted-Lowry acid catalyzed syntheses, characterization, single crystal XRD, electronic spectral-, DPH radical scavenging-, and DNA protection studies of aryl-3,3'-bis(indolyl)methanes. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrums*. **2014**, *123*, 249-256.

¹³⁴ Kurt, M. An experimental and theoretical study of molecular structure and vibrational spectra of pentafluorophenylboronic acid molecule by density functional theory and *ab initio* Hartree Fock calculations. *J. Mol. Struct.* **2008**, *874*, 159-169.

¹³⁵ Maciejewska, D.; Wolska, I.; Niemyjska, M.; Zero, P. Structure in solid state of 3,3'-diindolylmethane derivatives, potent cytotoxic agents against tumor cells, followed X-ray diffraction and ¹³C CP/MAS NMR analyses. *J. Mol. Struct.* **2005**, *753*, 53-60.



*Las esferas negra, azul, rosa, roja y blanca representan los átomos de carbono, nitrógeno, boro, oxígeno e hidrógeno respectivamente. Las unidades indicadas son: Å y °, que corresponden a las longitudes de enlace y del ángulo de enlace

Figura 12. Parámetros geométricos seleccionados de **6-DIM**.

Respecto a los valores mostrados en las **Tablas 12 y 13**, algunos representados en la **Figura 12**, se encontró que contrario al caso de las medidas en los grupos borónicos (1.355-1.579 Å) no se presentan diferencias significativas en la longitud de enlace (1.368-1.584 Å). Un comportamiento similar se muestra con respecto a los ángulos de enlace al encontrarse que los valores de estos son similares en el caso de los fragmentos de fenilo e indolilo. Sin embargo, el fragmento borónico mostró cambios significativos quizá debido a los efectos estéricos o electrónicos asociados con su disposición espacial. Las longitudes de enlace en el fragmento B(OH)₂, entre: O-H y O-O, en todos los

conformeros, muestran una longitud de enlace similar, los datos teóricos se correlacionaron con los datos experimentales del mismo compuesto de referencia, el ácido fenilborónico–PBA. La longitud de enlace entre C-B se incrementa en todos los conformeros de 90° como consecuencia de la escisión de la conjugación entre el anillo aromático y el orbital desocupado del átomo de boro, presente en el grupo de ácido borónico.

Interacciones intra-intermoleculares

Para verificar las interacciones intra e inter moleculares se calcularon los parámetros geométricos de ***tt*-4-DIM** (intramoleculares, **Figura 13**). Para la molécula ***tt*-4-DIM** se procedió a calcular el valor del ∇^2 de los puntos críticos, de enlace y del anillo (BCP y RCP) respectivamente, con la ayuda del programa AIM-2000.

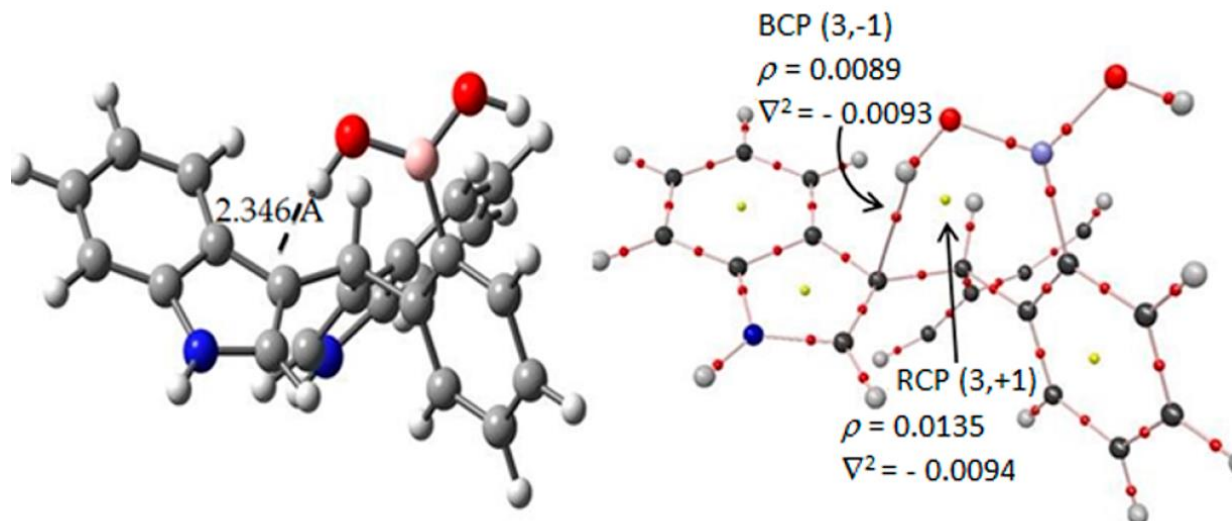
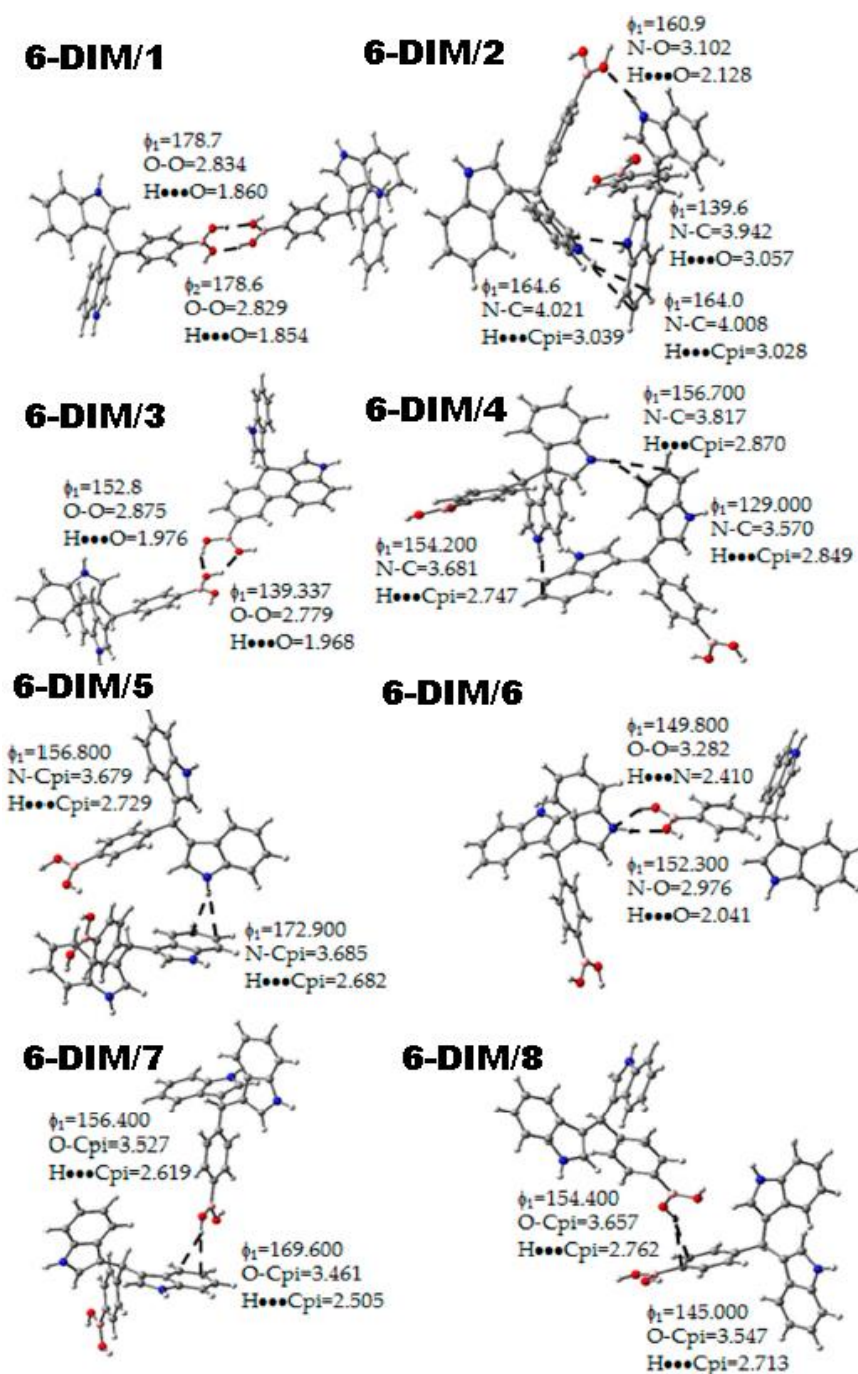


Figura 13. Gráfico molecular de la molécula híbrida ***tt*-4-DIM**.

Los valores de punto crítico mostrados en la **Figura 13** indican la existencia de una concentración de carga similar a las que existen en los enlaces químicos, en ambos puntos críticos determinados. El valor negativo del ∇^2 indica una concentración local de carga sugiriendo una interacción tipo base de Lewis,¹³⁶ este comportamiento puede ser explicado por efecto de resonancia del par de electrones no compartido del nitrógeno con el anillo del indol causando la presencia de un par electrónico en la posición C-3' del anillo del indol y la atracción del átomo de hidrógeno.

¹³⁶ Smith, G. T.; Howard, J. A. K.; Wallis, J. D. Characterization of weak intramolecular interactions in the topology of the experimental charge density of 2,2'-ethylenedibenzoic acid. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2001**, *3*, 4501-4507.

Para las interacciones intermoleculares, en la molécula (6-DIM), se determinaron los parámetros moleculares (longitud y ángulo de enlace) de ocho distintas interacciones, **Figura 14**.



*Las esferas negra, azul, rosa, roja y blanca representan los átomos de carbono, nitrógeno, boro, oxígeno e hidrógeno respectivamente.

Figura 14. Dímeros evaluados para la molécula híbrida DIM-ácido borónico.

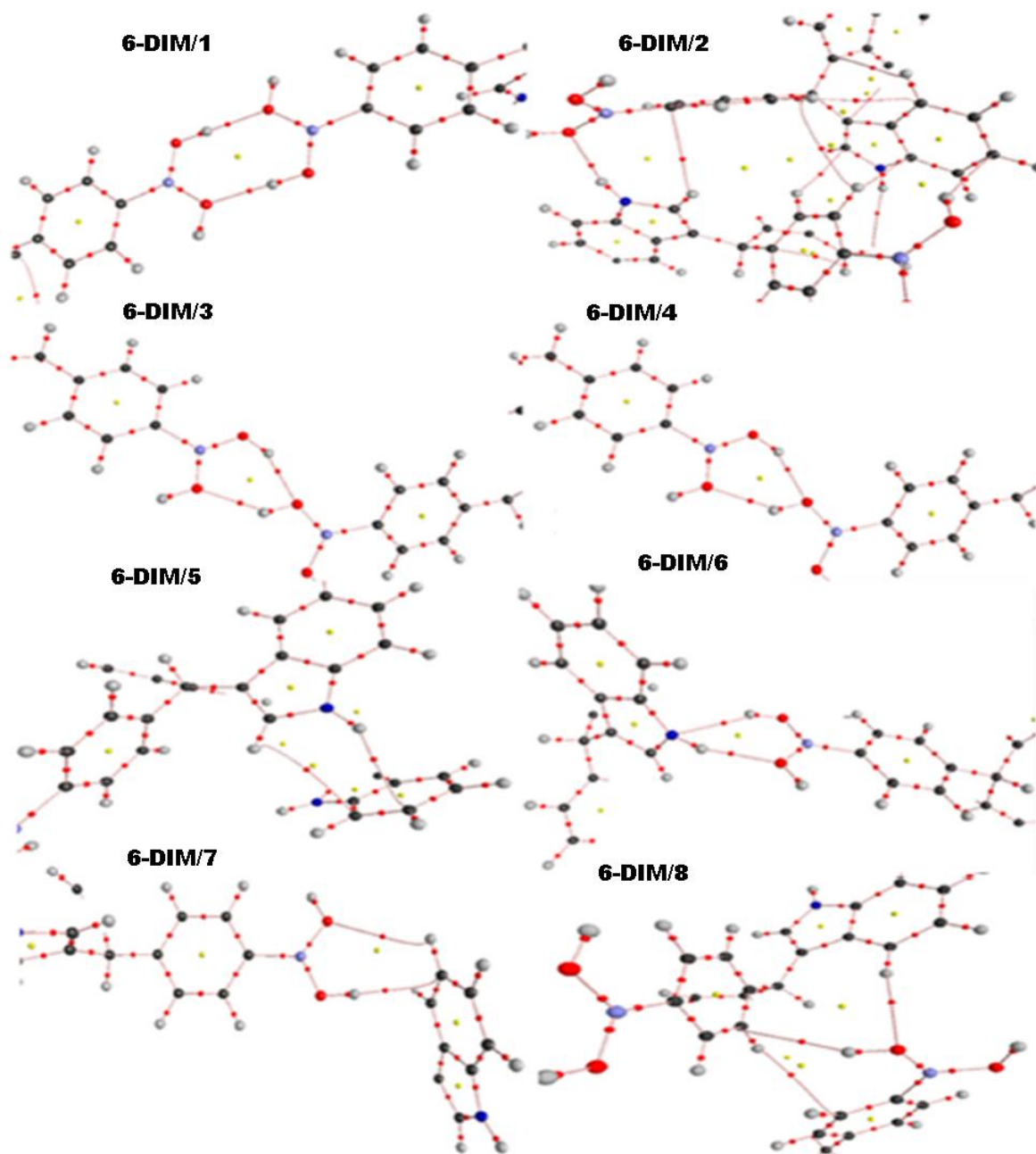
Al respecto, la distancia entre aceptores y donadores es pequeña, con un ángulo cercano a 175° lo cual indica una interacción molecular fuerte. También, para las 8 estructuras diméricas se calcularon la densidad electrónica y el laplaciano cuadrado de esta en sus puntos críticos, **Tabla 14**.

Tabla 14. Propiedades de reactividad de 8 dímeros de la molécula híbrida DIM- ácido borónico.

Dímero	Interacción	ρ	$\nabla^2\rho$	Dímero	Interacción	ρ	$\nabla^2\rho$	
6-DIM/1	BCP (3,-1) O1H••• O1H	0.0289	-0.0264	6-DIM/5	BCP (3,-1) NH1••• π_{indol}	0.0063	-0.0045	
	BCP (3,-1) O2H••• O2H	0.0293	-0.0267		BCP (3,-1) C-H2••• π	0.0034	-0.0027	
	RCP (3,+1)	0.0043	-0.0003		RCP (3,+1)	0.0034	-0.0028	
	BCP (3,-1) O1H••• NH1	0.0168	-0.0149		BCP (3,-1) O1H••• N	0.0110	-0.0083	
6-DIM/2	BCP (3,-1) CH ₂ indol••• π_{boronic}	0.0037	-0.0026	6-DIM/6	BCP (3,-1) NH1••• O2	0.0202	-0.0191	
	RCP (3,+1) CH2••• π O1H•••NH1	0.0023	-0.0023		RCP (3,+1)	0.0075	-0.0081	
	BCP (3,-1) N••• H2-C _{indol}	0.0036	-0.0027		BCP (3,-1) O1H••• π_{indol}	0.0047	-0.0030	
	6-DIM/3	BCP (3,-1) (3,-1) N-H1 π ••• _{indol}	0.0038	-0.0029	6-DIM/7	BCP (3,-1) C-H2••• π	0.0042	-0.0032
		RCP (3,+1) N•••H-C _{indol}	0.0026	-0.0024		BCP (3,-1) CH••• O	0.0027	-0.0022
		N-H1••• π_{indol}				RCP (3,+1) CH••• π OH••• π	0.0027	-0.0022
		BCP (3,-1) O1H••• O1	0.0223	-0.0211		RCP (3,+1) OH••• π CH O••• O	0.0010	-0.0009
6-DIM/4	RCP (3,+1) O1H•••O2	0.0231	-0.0226	6-DIM/8	BCP (3,-1) C-H2••• O2	0.0033	-0.0031	
	RCP (3,+1)	0.0098	-0.0121		BCP (3,-1) O1H••• π_{indol}	0.0097	-0.0066	
	BCP (3,-1) NH1••• π_{indol}^1	0.0007	-0.0039		RCP (3,+1)	0.0031	-0.0031	
6-DIM/4	BCP (3,-1) C-H2••• π_{indol}^1	0.0033	-0.0023	6-DIM/4	RCP (3,+1) ¹	0.0031	-0.0025	
	BCP (3,-1) NH1••• π_{indol}^2	0.0063	-0.0045		RCP (3,+1) ²	0.0034	-0.0028	
	BCP (3,-1) NH1••• π_{indol}^1	0.0007	-0.0039		BCP (3,-1) C-H2••• π_{indol}^2	0.0034	-0.0027	
	BCP (3,-1) NH1••• π_{indol}^2	0.0007	-0.0039		BCP (3,-1) C-H2••• π_{indol}^2	0.0034	-0.0027	

* ρ =Densidad electrónica (e/a.u.³); $\nabla^2\rho$ =Laplaciano ² de la densidad; ¹ y ² anillo del indol del fragmento indolífico.

Los resultados obtenidos en la **Tabla 14**, revelaron el indicio de una concentración local de carga pues los valores negativos de $\nabla^2(\rho)$ se asocian con una interacción en los enlaces químicos, representada en la **Figura 15**.



*En la molécula objetivo, **ct-6-DIM**, los puntos críticos de enlace –BCP’s- (3,-1) son indicados con puntos rojos y los puntos críticos de los anillos –RCP’s (3, +1) son presentados con puntos amarillos. Las esferas color: gris, azul, rosa, rojo y blanco corresponden a los átomos de: carbono, nitrógeno, boro, oxígeno e hidrógeno, respectivamente.

Figura 15. Puntos críticos determinados para los dímeros propuestos de **6-DIM**.

Además, los resultados obtenidos en la **Tabla 15** indican que la densidad electrónica y la interacción energética aumentan, en contraste con otros dímeros, confirmando así el carácter de los enlaces de hidrógeno, H. En particular si comparamos las estructuras **6-DIM/1** con **6-DIM/3** la interacción H- O formada entre el átomo de hidrógeno-oxígeno de la otra molécula afecta la estabilidad, pues existe un mayor impedimento estérico. Como resultado de esto ambos aumentan la longitud de enlace y disminuyen la estabilidad y las interacciones en comparación con **6-DIM/1**.

A continuación se muestran los valores de energía (electrónica, de interacción y relativa) de ocho dímeros, **Tabla 15**.

Tabla 15. Propiedades energéticas de ocho dímeros de la molécula híbrida DIM- ácido borónico.

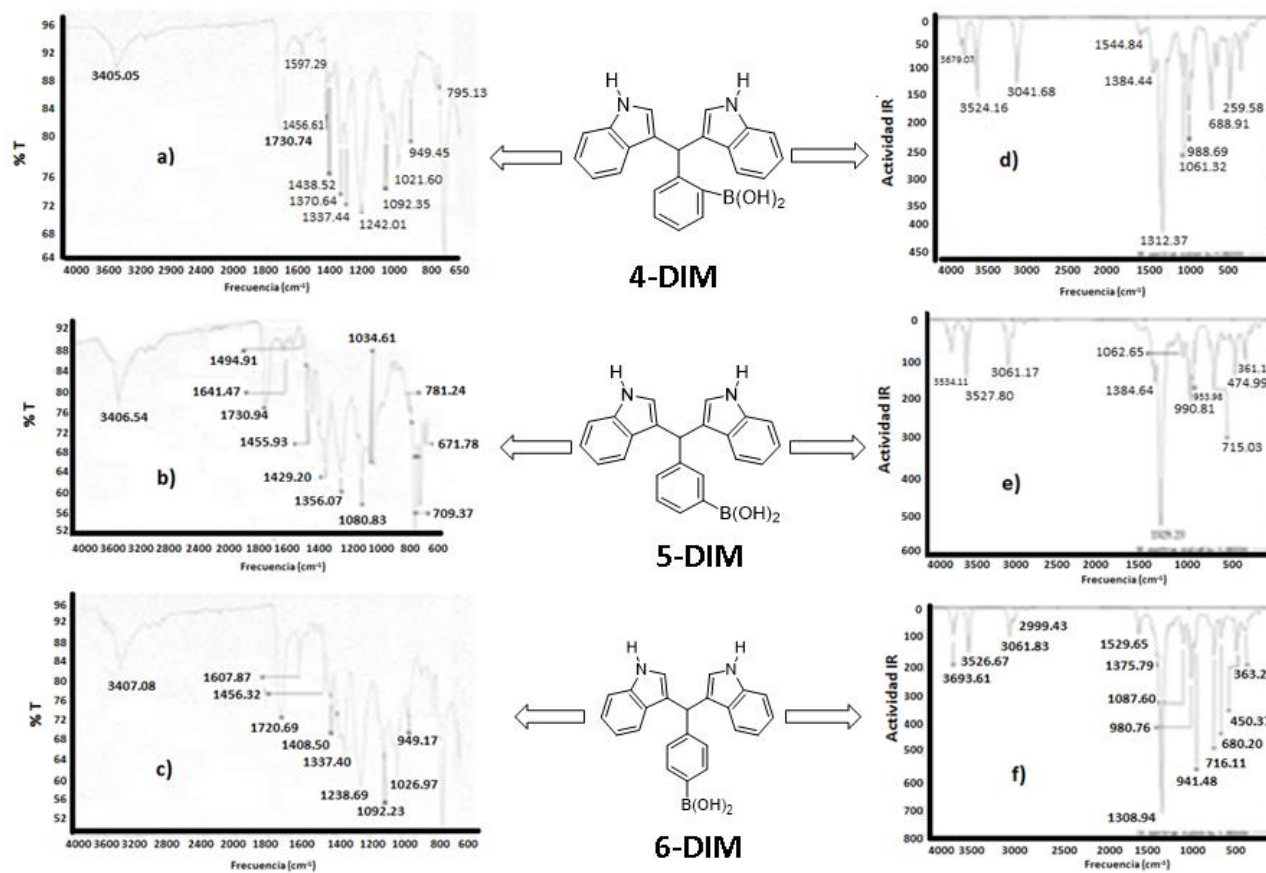
Dímero	Energía electrónica (Hartrees)	Eln (kcal/mol)	ER (kcal/mol)
6-DIM/1	-2346.28916998	-7.7	0.0
6-DIM/2	-2346.28480554	-4.9	27.0
6-DIM/3	-2346.28456653	-4.8	2.9
6-DIM/4	-2346.28343557	-4.1	3.6
6-DIM/5	-2346.28249966	-3.5	4.2
6-DIM/6	-2346.28131638	-2.8	4.9
6-DIM/7	-2346.28044096	-2.2	5.5
6-DIM/8	-2346.27761899	-0.4	7.3

* Eln= Energía de interacción; ER=Energía relativa.

De acuerdo a los valores mostrados en la **Tabla 15**, el dímero propuesto más estable es el **6-DIM/1** (al contar con un valor de energía más negativo) al contrario del dímero **6-DIM/2** (el menos estable).

Infrarrojo

La espectrofotometría IR de los conformeros más estables de **4-DIM**, **5-DIM** y **6-DIM** se comparó con los datos experimentales, **Figura 16**, considerando la fase en que se realizaron los espectros (teórico en fase gaseosa- y experimental en fase sólida).



*Espectros de infrarrojo: experimentales¹³⁷ [a) 4-DIM, b) 5-DIM y c) 6-DIM] y teóricos [d) 4-DIM, e) 5-DIM y f) 6-DIM].

Figura 16. Espectrofotometría de los regioisómeros 4-DIM, 5-DIM y 6-DIM.

La identificación de los compuestos objetivo (4-DIM, 5-DIM y 6-DIM) se realizó con los resultados obtenidos y presentados en la **Figura 16**; En general, los valores teóricos y experimentales están de acuerdo. Enseguida se muestra la asignación de las bandas de absorción que se hizo por comparación entre moléculas reportadas en la literatura y la realizada con base en los resultados obtenidos con los respectivos cálculos teóricos. Las descripciones de los modos de vibración presentados fueron aproximadas, siendo conveniente notar que parte de ésta se encuentra superpuesta.

En cuanto a los resultados se detectó la presencia de cuatro regiones principales. En el rango de 3700–3500 cm⁻¹ se observaron dos bandas a altas frecuencias que corresponden al estiramiento OH del grupo ácido borónico y ^{134, 138a-d} las siguientes bandas se atribuyeron al estiramiento N–H de los

¹³⁷ Wialtrak, B. J. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head Neck Surg.* **2003**, *11*, 433-441.

¹³⁸ a) Kurt, M.; Sertbakan, T.R.; Özduran, M. An experimental and theoretical study of molecular structure and vibrational spectra of 3- and 4-pyridineboronic acid molecules by density functional theory calculations. *Spectrochim. Acta Part. A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2008**, *70*, 664–673. b) Alver, Ö.; Parlak, C. DFT, FT-Raman, FT-IR, liquid and solid state NMR studies of 2,6-dimethoxyphenylboronic acid. *Vib. Spectrosc.* **2010**, *54*, 1–9. c) Erdogan, Y.; Tahir Güllüoğlu, M.; Kurt, M. DFT, FT-Raman, FT-IR and NMR studies of 2-fluorophenylboronic acid. *J. Raman Spectrosc.* **2009**, *40*, 1615–1623.

restos indolílicos correspondientes. Es conveniente observar que en los espectros experimentales una banda ancha de alrededor de 3400 cm^{-1} , fue asignada a la mezcla de las bandas antes mencionadas. Las frecuencias de estiramiento C – H aparecieron en el rango de $3100\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a un compuesto aromático y en el rango de $2850\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$, para una molécula alifática. En este sentido, el estiramiento simétrico de los anillos aromáticos indolílicos y de benceno se observó en el rango de $3060\text{--}3050\text{ cm}^{-1}$, las bandas de $3050\text{ a }3040\text{ cm}^{-1}$ de estiramiento asimétrico C-H del grupo indolilo, y de los hidrógenos del anillo de benceno. En los espectros experimentales lo simétrico y asimétrico. Se observaron bandas de estiramiento en los rangos de $3100\text{--}3000$, $3000\text{--}2900$ y $2900\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. La frecuencia teóricamente escalada y los datos experimentales estaban de acuerdo.^{139a-b} El estiramiento C=C y de flexión en compuestos aromáticos se encuentran generalmente entre $1620\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$ y $1500\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. En los compuestos objetivo, las bandas intensas alrededor 1700 cm^{-1} se obtuvieron en el procedimiento experimental y en los valores calculados estos fueron percibidos en el rango de $1630\text{--}1580\text{ cm}^{-1}$; estos corresponden al estiramiento simétrico de resto indolílico y el anillo de benceno.^{138c} Una banda experimental de unos 1600 cm^{-1} fue asignada al estiramiento asimétrico del indol y el anillo de benceno, además de la flexión en los enlaces de C-H y N-H, que se correlacionaron con los valores teóricos a $1580\text{--}1490\text{ cm}^{-1}$. La banda de estiramiento asimétrica B – O del ácido fenilborónico se produce alrededor de $1390\text{--}1330\text{ cm}^{-1}$ ^{134, 136 y 140} y el espectro infrarrojo experimental correspondiente mostró una banda en $1336\text{--}1337\text{ cm}^{-1}$ para el diindolilmetano híbridos de ácido fenilborónico. La banda calculada apareció en el rango de $1360\text{--}1330\text{ cm}^{-1}$. La banda de estiramiento B–C según la literatura se encuentra en el rango de 1080 y 1110 cm^{-1} hasta 1300 cm^{-1} . ^{134, 138b, 138c, 139a-b, 140} Para las moléculas estudiadas, las bandas experimentales se encontraron cerca de 1090 cm^{-1} mientras tanto los valores calculados fueron alrededor de $1100\text{--}1070\text{ cm}^{-1}$. Finalmente, la banda de flexión B–OH se observó en el rango de $1039\text{--}1017\text{ cm}^{-1}$, mientras que en las moléculas objetivo estaba en el rango teórico de 1030 y 960 cm^{-1} .

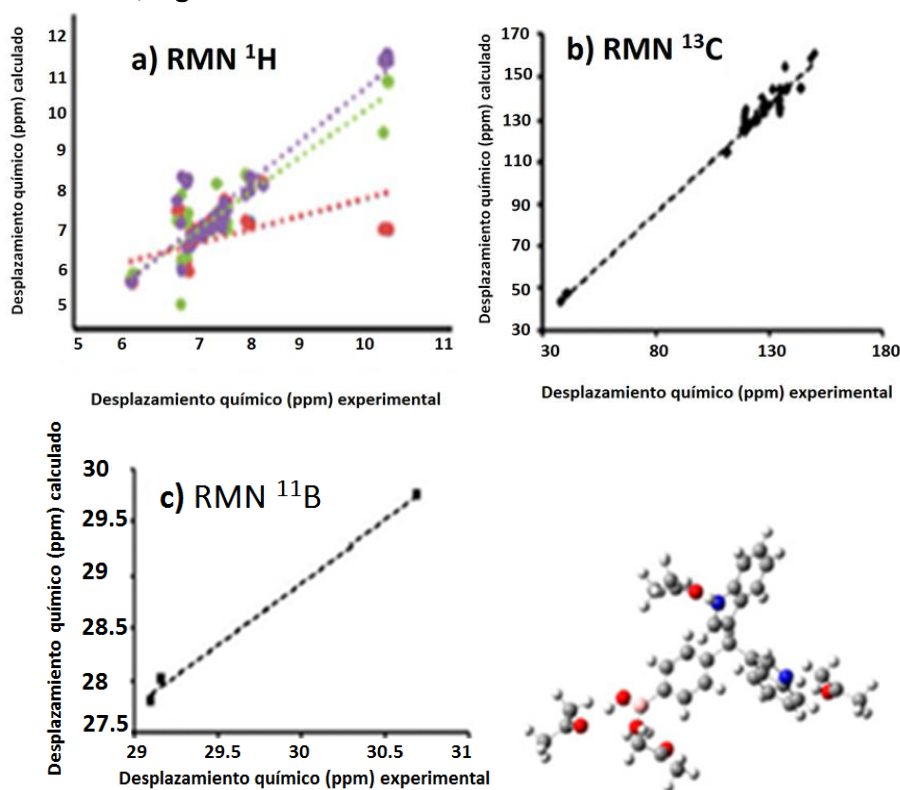
d) Cyrański, M.; Jezierska, A.; Klimentowska, P.; Panek, J.J.; Sporyński, A. Impact of intermolecular hydrogen bond on structural properties of phenylboronic acid: Quantum chemical and X-ray study. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 472–482.

¹³⁹ a) Tian, S.X.; Xu, K.Z.; Huang, M.-B.; Chen, X.J.; Yang, J.L.; Jia, C.C. Theoretical study on infrared vibrational spectra of boric-acid in gas-phase using density functional methods. *J. Mol. Struct. Theochem* **1999**, *469*, 223–227. b) Zarandi, M.; Salimi Beni, A. Synthesis and DFT calculation on novel derivatives of bis(indolyl)methanes. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1119*, 404–412.

¹⁴⁰ Karabacak, M.; Sinha, L.; Prasad, O.; Asiri, A.M.; Cinar, M. An experimental and theoretical investigation of acenaphthene-5-boronic acid: Conformational study, NBO and NLO analysis, molecular structure and FT-IR, FT-Raman, NMR and UV spectra. *Spectrochim. Acta Part. A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2013**, *115*, 753–766.

RMN

Con el objeto de establecer una identificación de las moléculas **4-DIM**, **5-DIM** y **6-DIM**, se realizaron cálculos comparativos del desplazamiento químico de la RMN de: ^1H , ^{13}C y ^{11}B (en ausencia y en presencia de disolvente) con ayuda del método GIAO. Para dicho estudio, en la **Figura 17a-c**, se muestra la regresión lineal de los desplazamientos químicos calculados y experimentales.¹²² Además se muestra la interacción entre la molécula, supuesta, más estable (**6-DIM**) y cuatro moléculas de acetona como disolvente, **Figura 17d**.



*En a) los desplazamientos químicos corresponden a; los cálculos de la molécula objetivo con PCM (puntos rojos), los cálculos de la molécula objetivo con interacción explícita (puntos verdes) y los cálculos de la molécula objetivo con interacción explícita y PCM. En a)–c) las líneas punteadas representan la regresión lineal entre los valores experimentales, y los calculados. Las esferas gris, azul, rosa, roja y blanca representan a los átomos de: carbono, nitrógeno, boro, oxígeno e hidrógeno respectivamente.

Figura 17. Comparación gráfica de los desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H , ^{13}C y ^{11}B de las moléculas híbridas e interacción entre **6-DIM** y moléculas de disolvente.

En caso de la RMN de ^1H se observó un comportamiento diferente al teórico, las diferencias en los valores de desplazamiento son atribuidas a los hidrógenos que se encuentran en la periferia de la molécula haciéndola más susceptible a las interacciones intermoleculares, resultando en una desviación de los valores teóricos. Análisis similares al anterior se realizaron para la RMN de ^{13}C y de ^{11}B , encontrando una similitud en el comportamiento.

Parámetros de reactividad global-líneas celulares

Para entender la toxicidad y actividad biológica de moléculas orgánicas se ha usado con éxito el cálculo de las propiedades de reactividad, EA (afinidad electrónica), I (energía de ionización), μ (potencial químico), η (dureza), ω (electrofilicidad) y N (índice de nucleofilicidad) mostrado en la **Tabla 16**.^{141a-b}

Tabla 16. Energía, reactividad y actividad biológica del confórmero *cis-trans* de las moléculas híbridas DIM-ácido borónico (4-DIM, 5-DIM y 6-DIM).

Propiedad		ct-4-DIM	ct-5-DIM	ct-6-DIM
Energía (Hartrees)	Neutra	-1173.1344187	-	-
	Negativa	-	1173.13778578	1173.13846019
		1173.12670369	1173.13148373	1173.13365972
	Positiva	-	-	-
		1172.88003603	1172.88224063	1172.87999701
Reactividad (Ev)	AE	-0.18	-0.17	-0.13
	I	6.90	6.95	7.03
	μ	-6.80	-6.87	-6.97
	η	3.54	3.56	3.58
	ω	6.54	6.62	6.78
	N	-6.90	-6.95	-7.03
Actividad biológica (%)	U251	36	49	7.59
	PC-3	62.79	50.63	26.85
	K562	0.00	19.42	0.00
	HCT-15	47.59	59.13	15.96
	MCF-7	60.27	81.81	48.40
	SKLU-1	44.11	63.99	11.09

*Neutra=especie neutra; positiva=especie catiónica; negativa=especie aniónica; AE=afinidad electrónica;

I=energía de ionización; μ =potencial químico; η =dureza; ω =electrofilicidad; N=índice de nucleofilicidad;¹⁴²

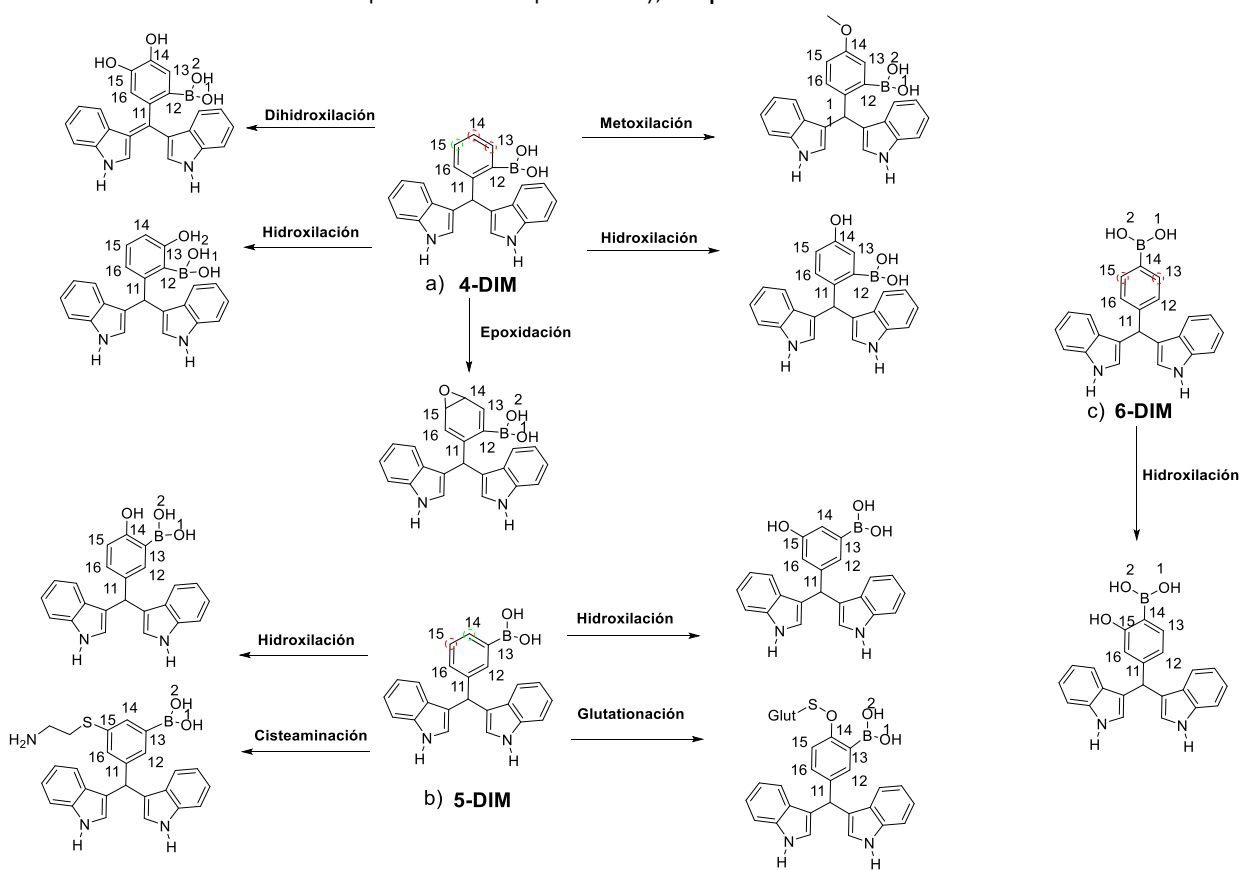
U251=glía de células cancerosas del sistema nervioso central; PC-3= células de cáncer de próstata; K562 células de cáncer de leucemia; HCT-15 células de cáncer de colon; MCF-7= pecho, SKLU-1= células de cáncer de pulmón.

¹⁴¹ a) Padmanabhan, J.; Parthasarathi, R.; Subramanian, V.; Chattaraj, P. K.; Group philicity and electrophilicity as possible descriptors for modeling ecotoxicity applied to chlorophenols. *Chem Res. Toxicol.* **2006**, *19*(3), 356-364. b) Padmanabhan, J.; Parthasarathi, R.; Subramanian, V.; Chattaraj, P. K. QSPR models for polychlorinated biphenyls: *n*-Octanol/water partition coefficient. *Bioorg Med Chem.* **2006**, *14*(4), 1021-1028.

¹⁴² Parr, R. G.; Yang, W. Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4049-4050.

Un análisis de la **Tabla 16** revela que las moléculas neutras muestran una mayor estabilidad relativa, el orden es de **ct-6-DIM** > **ct-5-DIM** > **ct-4-DIM**. En cuanto a los parámetros de reactividad, el menor valor de energía de ionización es asociado con la alta reactividad de **ct-4-DIM**, esta puede causar la interacción con algunas moléculas presentes en el citoplasma (azúcares) y no reaccionar con el receptor objetivo de proteínas para el efecto citotóxico. Y la actividad biológica en PC-3 (cáncer de próstata) fue inversamente proporcional a los valores de reactividad de **ct-4-DIM**, siendo este el más activo. Las líneas celulares restantes mostraron un comportamiento diferente al de esta línea.

Finalmente se consideró pertinente proceder con la elucidación de los productos metabólicos de las moléculas **4-DIM**, **5-DIM** y **6-DIM**, ya que éstas tienen posible uso como fármacos (v. g.). Este estudio se realizó con ayuda del programa metaprint 2D (éste cuenta con una base de datos que indica la probabilidad de obtención de productos específicos), **Esquema 10**.



*Un valor de NOR (relación de ocurrencia normalizada) alto indica un sitio o metabolismo reportado con mayor frecuencia en la base de datos de metabolitos. Los óvalos de color rojo (intervalo de 0.66 a 1), anaranjados (0.33-0.66), verde (intervalo de 0.15 a 0.33), blanco (0.00-0.15) y gris (falta de datos) representan los valores de la -NOR.

Esquema 10. Vías metabólicas de los isómeros *orto-*, *meta-* y *para-* del ácido 4-(di(1H-indol-3-il) metil) fenilborónico.

Es importante denotar que en estas moléculas solo se encontraron valores de relación de ocurrencia normalizada (NOR) de colores rojo y verde. Indicando la frecuencia con que se presenta un tipo específico de reacción, al respecto, se vuelve necesario resaltar que en las moléculas analizadas (**4-6-DIM**) se predijo un número de metabolitos limitado, pese a que la molécula **6-DIM** es la más reactiva. Además el número de metabolitos previstos se correlacionó con los parámetros de reactividad, determinados a continuación.

Reactividad local

En complemento a este experimento, se determinó la reactividad local mediante el cálculo de los parámetros de reactividad: de Fukui (f), de Parr (P_k^+ P_k^-), de nucleofilicidad (N_k) y de electronegatividad (ω_k), **Tabla 17** y **Figura 18**. Los centros reactivos corresponden a los átomos del fragmento de fenilo de la molécula híbrida, con menos efectos estéricos.

Tabla 17. Reactividad local de los regioisómeros de las moléculas híbridas **DIM**- ácido borónico (**4-DIM**, **5-DIM** y **6-DIM**).

Áto- mo	f^+			P_k^-			P_k^+			N_i			ω_k		
	4- DI M	5- DIM	6- DIM	4- DIM	5- DIM	6- DIM	4- DIM	5- DIM	6- DIM	4- DIM	5- DIM	6- DIM	4- DIM	5- DIM	6- DIM
C11	0.0 30	0.0 20	0.0 60	0.0 10	0.0 30	0.0 10	0.0 20	0.0 40	0.0 10	0.1 40	0.2 80	0.0 70	0.0 50	0.2 20	0.0 30
C12	0.0 10	0.0 80	0.0 10	0.0 00	0.0 10	0.00 0	0.0 10	0.0 10	0.0 00	0.0 30	0.0 50	0.0 20	0.0 10	0.0 70	0.0 30
C13	0.0 10	0.1 70	0.0 10	0.0 10	0.0 10	0.0 00	0.0 20	0.0 00	0.0 00	0.1 40	0.0 30	0.0 10	0.0 50	0.0 40	0.0 20
C14	0.0 30	0.0 30	0.0 70	0.0 10	0.0 10	0.0 00	0.0 30	0.0 00	0.0 60	0.2 10	0.0 10	0.3 90	0.0 40	0.0 90	0.0 30
C15	0.0 10	0.2 23	0.0 30	0.0 20	0.0 10	0.0 10	0.0 40	0.0 30	0.0 00	0.2 80	0.2 10	0.0 10	0.1 30	0.0 30	0.0 40
C16	0.0 00	0.0 40	0.0 20	0.0 40	0.0 10	0.0 00	0.0 20	0.0 60	0.0 10	0.1 40	0.4 20	0.0 40	0.2 60	0.0 30	0.0 10

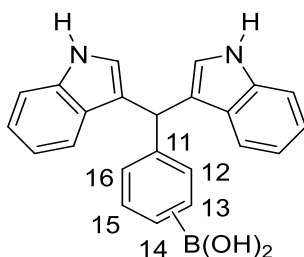


Figura 18. Estructuras de los regioisómeros de DIM-ácido borónico.

En el caso de **4-DIM** los sitios reactivos concuerdan con los sitios susceptibles a la degradación metabólica mostrados en el **Esquema 10**. El centro nucleofílico más desactivado, ($C14=-0.21$ y $C15=-0.280$) y los mejores centros electrofílicos libres de impedimento estérico ($C14=0.040$ y $C15=0.130$) mostrando el mismo comportamiento en la producción de derivados hidroxilados.

Mientras que para **5-DIM** el mayor valor de electrofiliidad y menos impedimento estérico es encontrado en el $C14$ ($\omega=0.090$) siendo este un centro electrofílico. En este sentido $C15$ tiene un gran valor de nucleofiliidad ($N_k=0.210$). El $C15$ de **6-DIM** tiene valores de 0.030 correspondientes al centro más electrofílico con menos impedimento estérico en el $C14$ (0.030).

Los metabolitos predichos corresponden a la reacción de **5-DIM** y **6-DIM** con especies de oxígeno reactivo (ROS) indicando su carácter antioxidante.^{143a-c} Además, estos resultados predicen la posibilidad de eliminación por la acción de glutatión *S*-transferasa, una enzima de detoxificación,¹⁴⁴ en adición a la reacción de **5-DIM** con la cisteamina.

4ª etapa

Con respecto a la evaluación en el contexto verde de esta metodología para la obtención de **1-DIM**; se recurrió al empleo de una métrica establecida por Morales *et al* (¿Qué tan verde es un experimento? *Educ. Quim.* **2011**, *22*, 240-248) de la cual es conveniente hacer de conocimiento que

¹⁴³ a) Scorei, I. R. *Boron Compounds in the Breast Cancer Cells Chemoprevention and Chemotherapy*. In *Breast Cancer Current and Alternative Therapeutic Modalities*: In tech, Rijeka, Croatia, 2011. b) Huang, Z.; Zou, L.; Zhang, Z.; Liu, J.; Chen, J.; Dong, L.; Zhang, J. 3,3'-diindolylmethane decrease VCAM-1 expression and alleviates experimental colitis via BRCA1-dependant antioxidant pathway. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *50*, 228-236 c) Benabadji, S. H.; Wen, R.; Zheng, J.-B.; Dong, X.-C.; Yuan, S.-C. Anticarcinogenic and antioxidant activity of diindolylmethane derivatives. *Acta Pharmacol. Sin.* **2004**, *25*, 666-671.











¹⁴⁴ Peclak-Scott, C.; Smitherman, P. K.; Townsend, A. J.; Morrow, C. S. Role of glutathione *S*-transferase P1-1 in the celular detoxification of cisplatin. *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 3247-3255.

ésta se lleva a cabo mediante un análisis de tipo *principio* por *principio*. Para ello, el artículo mencionado establece que se deben seguir los pasos metodológicos indicados en la **Tabla 18**.

Tabla 18. Procedimiento particular para evaluar un experimento en el contexto verde.

Paso	
1.	Leer el documento a evaluar, para lograr la mayor comprensión posible de éste.
2.	Colocar tal y como aparecen en la publicación, el título, autores, año, nombre de la revista, volumen, página inicial y resumen.
3	Elaborar un resumen en el contexto verde del trabajo en cuestión.
4	Dibujar la reacción general del proceso.
5	Construir un diagrama de flujo del método experimental, correspondiente al artículo o trabajo científico por evaluar.
6	Colocar el grado de acercamiento verde (color-tono) a cada etapa experimental, con un número que indique el <i>principio</i> que se abarca y evaluar mediante el código de color propuesto, lo cual se complementa con la evaluación indicada entre paréntesis.
7	Incluir los pictogramas correspondientes a la toxicidad, inflamabilidad, corrosión y daño al ambiente, de los reactivos, disolventes, productos y residuos generados, para cada paso del desarrollo experimental.
8	Elaborar una tabla mostrando el orden en el cual aparecen cada uno de los pasos experimentales en el diagrama de flujo, la evaluación justificada en los 12 principios de la química verde que se hace para cada paso del proceso.
9	Realizar la evaluación fundamentada del acercamiento verde del proceso.
10	Presentar al final del diagrama de flujo experimental, la escala tipo Likert* de asignación numérica y de color correspondiente, la cual se determina mediante la suma de evaluaciones realizadas entre el total de eventos analizados.

Escala tipo Likert*

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

Aplicando los pasos indicados por la métrica seleccionada, se presenta a continuación la evaluación de la obtención del **1-DIM** mediante el empleo de un proceso inherente a la química verde.

Resumen del trabajo.

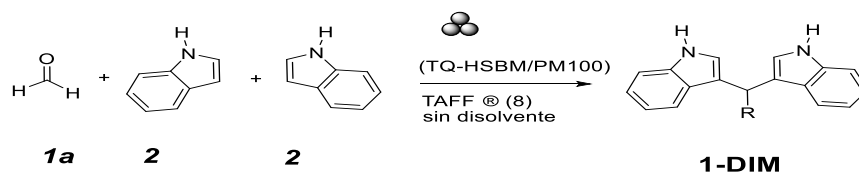
Se obtuvo **1-DIM** mediante la modificación del método clásico (térmico) de activación energética mediante la aplicación de la activación mecánica de la reacción por triboquímica, la reacción de multicomponentes de **KQ-3RC**, con el uso de una arcilla bentonítica de origen nacional (**TAFF®**), como catalizador-soporte, con un porcentaje de formación del 82% y rendimiento del 75%, en un tiempo de 120 minutos. Esto en ausencia de disolvente y en condiciones de microescala.

Resumen del trabajo en el contexto verde.

Se generó un método novedoso, e incidente en la química verde para la obtención del **1-DIM**, mediante la reacción de **KQ-3RC**, la activación mecánica de la reacción (por **TQ- HSBM**), el uso de un catalizador verde-soporte (reusable y de origen nacional **-TAFF®-**), la ausencia de disolvente, en condiciones de microescala, con tiempo y porcentaje de formación competitivos, 120 minutos y 82% respectivamente.

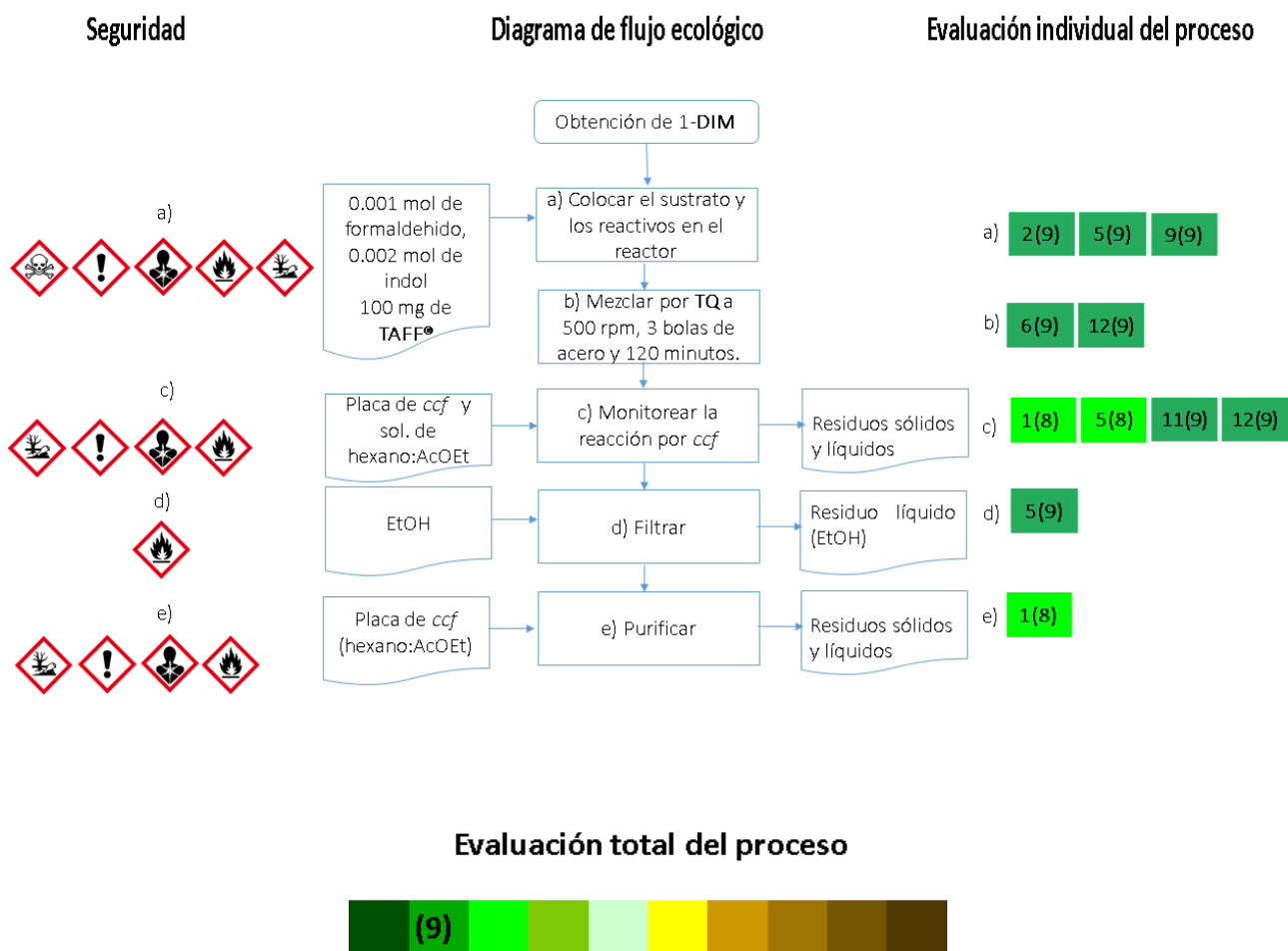
La reacción general del proceso se presenta en el **Esquema 11** y el diagrama de este en el **Esquema 12** en la **Tabla 19** se muestra las argumentación y evaluación parcial correspondiente a cada paso del diagrama.

En complemento a lo comentado, la evaluación energética realizada indica que el proceso es más eficiente con la metodología, evaluada ($RGE_{1-DIM-SCI/TQ}=3.246$) ¹⁴⁵ lo cual se puede mejorar, aún más, si se utiliza una vía de alimentación energética alterna para el método de *HSBM* aplicado.



Esquema 11. Representación de la reacción de Kamal-Qureshi para la evaluación en el contexto verde.

¹⁴⁵ Cálculos de relación de gasto energético detallados en el apéndice 2



Esquema 12. Diagrama de flujo del proceso de obtención de 1-DIM.

Tabla 19. Argumentación, por etapas, de la evaluación del proceso de obtención de **1-DIM**.

Paso	Observaciones de la obtención de 1-DIM
a) Colocar en el reactor	- Se calificaron los <i>principios 2, 5 y 9</i> con un (9) debido a que: la reacción goza de alta economía atómica (al tratarse de una reacción de condensación y obtener como subproducto H ₂ O, EA ~ 93.18 %). ¹⁴⁶ Se incidió en los principios que hacen alusión a las sustancias auxiliares y a la catálisis, respectivamente, pues se utilizó TAFF® (una arcilla bentonítica de origen nacional) como catalizador y soporte fácilmente reutilizable (v.g.).
b) Mezclar por TQ a 500 rpm, 3 bolas de acero y 120 minutos	- En este paso se les asignó una calificación de (9) a los <i>principios 6 y 12</i> . En relación al primero, la obtención del 1-DIM tiene una buena evaluación energética (GE=\$1.9825), ¹⁴⁷ aunque el uso del equipo de triboquímica necesita de alimentación eléctrica en un futuro se puede cambiar por una alimentación de energía alternativa, al activar la reacción por triboquímica se minimiza el riesgo de accidentes químicos derivados de la manipulación de la reacción (<i>principio 12</i>).
c) Monitorear la reacción	- La calificación de (8) se asignó a dos <i>principios</i> , el 1 y el 5 . Las propiedades de los reactivos utilizados permiten minimizar: la contaminación del ambiente, <i>principio 1</i> , además se hace hincapié en la incidencia en el <i>principio 5</i> debido a la utilización mínima de sustancias auxiliares en la fase móvil. - Además se les asignó una calificación de (9) a los <i>principios 11 y 12</i> por el análisis en tiempo real utilizado en la <i>ccf</i> y por evitar el riesgo de accidentes en el proceso, respectivamente.
d) Filtrar	- Al <i>principio 5</i> se le asignó la calificación de (9) por la reducción en el uso de sustancias auxiliares utilizadas durante la filtración.
d) Purificar	- Se minimizaron los residuos generados durante el procedimiento por lo que se asignó la calificación de (8) al incidir favorablemente en el <i>principio 1</i> .

Finalmente, se calculó el acercamiento verde-global del proceso en (9), mediante el promedio de los valores individuales de este que en acuerdo a la métrica empleada implica un gran acercamiento verde.

¹⁴⁶ EA $KQ-3RC = (1-DIM / (indol, indol, formaldehído)) * 100\%$, cálculo detallado en el apéndice 2

¹⁴⁷ GE $1-DIM-TQ = (1.25 \text{ kW h}) (0.793 \text{ \$/kWh})$, cálculo detallado en el apéndice 2

IV.2 Contribución triboquímica de los productos de: Světlík-Goljer-Turecěk así como ésteres análogos de Biginelli y de Hantzsch

Resumen metodológico de la obtención triboquímica de 3,4-dihidro-2(1H)-piridonas y ésteres análogos

Se desarrollaron enfoques ecológicos de tres reacciones multicomponente para la obtención de un conjunto de ésteres de Světlík-Goljer-Turecěk, y algunos de sus ésteres análogos (**DHPM** y **DHPy**), mediante la ausencia de disolvente y la activación mecánica. En una primera etapa se estudio como modelo la obtención la **20-DHPd** mediante **TQ-HSBM**, a partir de la RMC de **SGT-4RC**, empleando benzaldehído como sustrato, en presencia de los siguientes reactivos, ácido de Meldrum, acetato de amonio y aceto acetato de metilo o aceto acetato de etilo, para encontrar las condiciones de reacción que mejor favorezcan su producción. En una segunda etapa se emplearon las condiciones determinadas en la etapa anterior (frecuencia de rotación de 500 rpm, 6 bolas de acero inoxidable, tiempo de 1.5 h) para la generalización de la reacción, con diferentes sustratos aldehídicos, mediante **TQ-HSBM**. En forma complementaria se considero pertinente tambien evaluar el protocolo **SGT-4RC** mediante **MQ**, es necesario resaltar que solo se detectó la presencia de productos correspondientes con una condensación de Knoevenagel. Acto seguido, teniendo como antecedente el resultado mediante **TQ-HSBM** para las diferentes **DHPds**, en una tercera etapa, se estudio la formación de una serie de compuestos analogos (**DHPMs** y **DHPys**). En la cuarta etapa se presenta una evaluación de acercamiento verde para la **Nifedipina**[®] y para el **DIM**, de gran demanda comercial por ser un producto farmaco-vasodilatador y un producto anticancerígeno, respectivamente, con la metodología aquí propuesta su produccion se puede extrapolar a macro escala; lo anterior, considerando la existencia en la industria farmaceutica de molinos apropiados para tal efecto. Como parte final de esta sección, se llevó a cabo la evaluación en el contexto verde de los dos productos mencionados, **Nifedipina**[®] y **DIM**, aplicando la misma métrica verde (Morales *et al*, ¿Qué tan verde es un experimento? *Educ. Quim.* **2011**, 22, 240-248).

Primeramente, respecto de la obtención de 3,4-dihidro-2(1H)-piridonas, mediante activación triboquímica, se presentan el resumen gráfico de las dos primeras etapas de este capítulo, en la **Figura 19**.

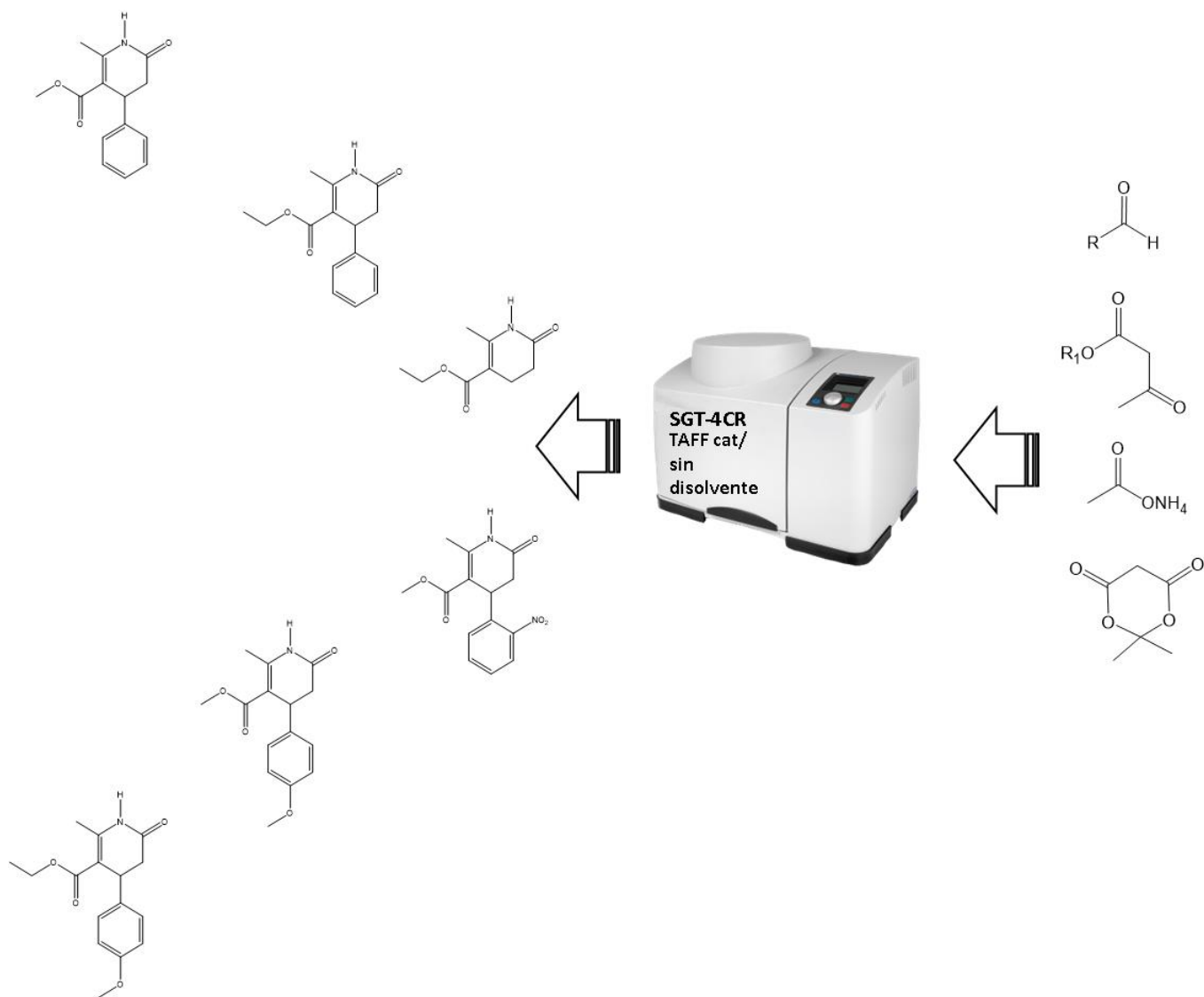
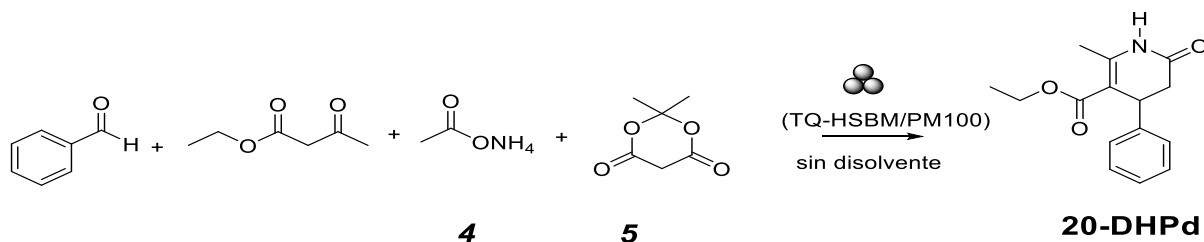


Figura 19. Resumen gráfico de la obtención de 3,4-dihidro-2(1H)-piridonas (ésteres de Světlík-Goljer-Tureček) por triboquímica.

1ª etapa

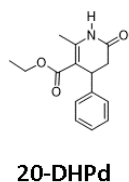
En relación al protocolo **SGT-4RC**, se exploró su adecuación variando distintos parámetros de la reacción, **Esquema 13**, empleando el sustrato y los reactivos apropiados.



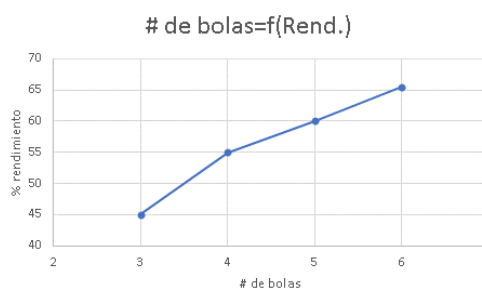
Esquema 13. Obtención de la 3,4-dihidro-2(1H)-piridonas.

A efecto de encontrar condiciones convenientes mediante **TQ-HSBM**, número de bolas, tiempo de reacción y frecuencia de rotación. Se ensayaron experimentos previos para generar la molécula **20-DHPd**, empleando el sustrato y los reactivos apropiados, considerando un número diferente de bolas (3, 4, 5 y 6) siempre con el mismo diámetro (10 mm) y mismo material-acero inoxidable; durante diferentes tiempos de reacción (15, 30, 45, 60, 75 y 90 min) además de considerar diferentes frecuencias (100, 200, 300, 400 y 500 rpm) así, las mejores condiciones fueron: 6 bolas, durante 1.5 h y una frecuencia de rotación de 500 rpm, **Esquema 14**.

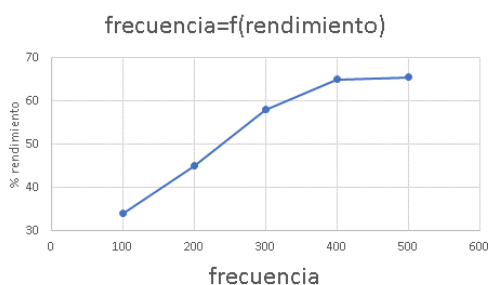
Tendencias de **SGT-4RC** en la obtención de **20-DHPd**



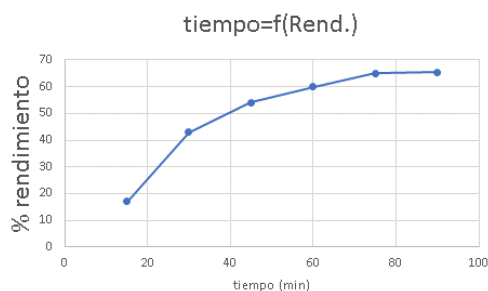
a)



b)



c)

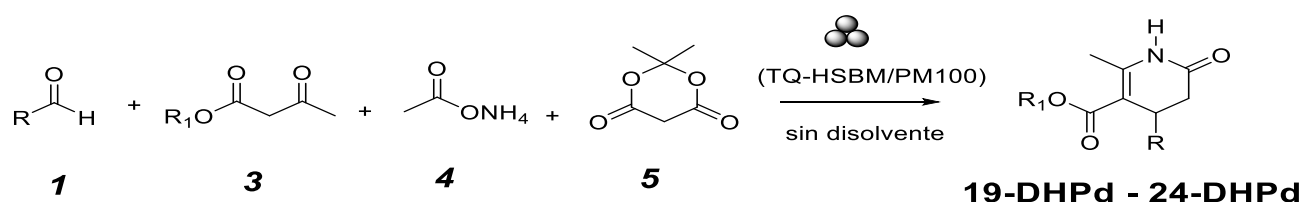


Esquema 14. Tendencias de obtención de **20-DHPd**.

En cada tendencia mostrada, para la obtención de la molécula **20-DHPd**, el mayor porcentaje de rendimiento (65.5%) se indica como el punto máximo de inflexión de la línea correspondiente, así que una vez logrado éste, las condiciones obtenidas fueron empleadas para extender el estudio de una serie de **DHPds**.

2ª Etapa

Con respecto, a la generalización de la metodología realizada anteriormente, los resultados se muestran de manera resumida en el **Esquema 15** y en la **Tabla 20**. En términos generales, se puede establecer que el método propuesto procede en tiempos de reacción y con rendimientos competitivos, con respecto a los previamente publicados, pero presenta dos conveniencias, su alta incidencia en el protocolo de la química verde, así como su factibilidad de escalamiento a macro escala, ver apéndice 3.



$R_1 = \text{Me, Et}$

$R = \text{C}_6\text{H}_5, o\text{-NO}_2 \text{C}_6\text{H}_4, p\text{-MeO C}_6\text{H}_4, \text{H}$

Esquema 15. Obtención de seis 3,4-dihidro-2(1H)-piridonas (**19-DHPd** a **24-DHPd**) por triboquímica.

Tabla 20. Rendimiento porcentual de seis 3,4-dihidro-2(1H)-piridonas.

Producto	R	R ₁	%Rend.	%Rend. [a]	p. f. (°C) experimental/ literatura
19-DHPd	C ₆ H ₅	Me	65.5	75 ¹⁴⁸	[b]/197-198
20-DHPd	C ₆ H ₅	Et	50.5	61-86 ¹⁴⁹	[b]/168-171
21-DHPd	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Et	35.5	85 ¹⁴⁹	206/205-207
22-DHPd	<i>p</i> -MeO C ₆ H ₄	Me	45.5	55 ¹⁴⁹	183/180-183
23-DHPd	<i>p</i> -MeO C ₆ H ₄	Et	47.5	50 ¹⁴⁹	188/185-188
24-DHPd	H	Et	30.5	[nd]	[b]/156

¹⁴⁸ Noguez, M. O.; Marcelino, V.; Rodríguez, H.; Martín, O.; Martínez, J. O.; Arroyo, G. A.; Pérez, F. J.; Suárez, M.; Miranda, R. Infrared assisted production of 3,4-dihydro-2(1H)-pyridones in solvent-free conditions. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 2641-2649.

¹⁴⁹ Ruiz, E.; Rodríguez, H.; Coro, J.; Salfrán, E.; Suárez, M.; Martínez-Alvarez, R.; Martín, N. Ultrasound-assisted one-pot, four component synthesis of 4-aryl 3,4-dihydropyridone derivatives. *Ultrasonics Sonochemistry* **2011**, *18*, 32–36.

*Activación de energía: **TQ-HSBM**, condiciones de reacción; frecuencia de giro: 500 rpm, bolas: 3 de acero inoxidable de 1 cm de ϕ , t de reacción= 1.5 h. [a] Reportado en la literatura química. [b] Se obtuvieron los productos como aceites.

[nd]=No disponible al momento en SCI FINDER.

En términos generales, se puede establecer que el método propuesto procede con rendimientos competitivos. Se constata la importancia en la forma de activación de una reacción pues en general el valor del rendimiento obtenido es diferente a los reportados en la literatura, debido a que se obtienen quizá otros productos o la reacción va por una vía distinta a la evidenciada en el mecanismo de reacción “clásico”, que dicta que los grupos electroattractores funcionan mejor que los grupos electrodonadores en los sustituyentes.

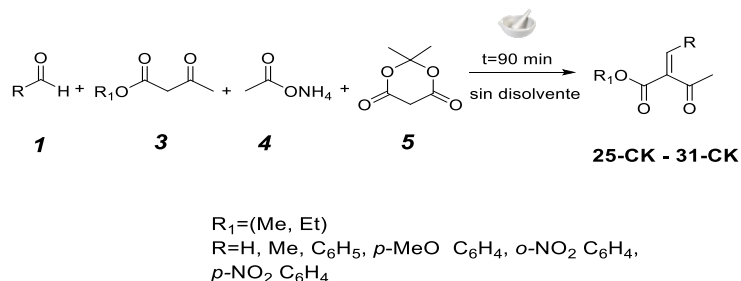
Las moléculas objetivo se identificaron mediante la comparación de sus puntos de fusión y de su patrón de fragmentación en espectrometría de masas, con los datos correspondientes a los reportados en la literatura, **Tabla 21**.

Tabla 21. Valores de EMAR-ESI, EMIE y iones fragmento de 3,4-dihidro-2(1H)-piridonas.

Producto	EMIE <i>m/z</i> pb	EMIE <i>m/z</i> (ar) [Asignación]				
19-DHPd	131	246 (10) [M+1] ⁺ / [M+H] ⁺	245 (25) M ^{+•}	217 (58) [M-28] ^{+•} / [M-CO] ^{+•}	203 (40) [M-42] ^{+•} / [M-CH ₂ CO] ^{+•}	186 (60) [M-59] ⁺ / [M-CO ₂ C ₆ H ₅] ⁺
20-DHPd	217	260 (10) [M+1] ⁺ / [M+H] ⁺	259 (<5) M ^{+•}	231 (<5) [M-28] ⁺ / [M-CO] ⁺	217 (100) [M-42] ⁺ / [M-CH ₂ CO] ⁺	214 (35) [M-45] ⁺ / [M-OEt] ⁺
21-DHPd	217	305 (20) [M+1] ⁺ / [M+H] ⁺	304 (no) M ^{+•}	259 (10) [M-45] ⁺ / [M-OEt] ⁺		
22-DHPd	216	276 (<10) [M+1] ⁺ / [M+H] ⁺	275 (34) M ^{+•}	247 (30) [M-28] ⁺ / [M-CO] ⁺	233 (20) [M-42] ^{+•} / [M-CH ₂ CO] ^{+•}	216 (100) [M-59] ⁺ / [M-CO ₂ C ₆ H ₄] ^{+•}
23-DHPd	216	290 (<10) [M+1] ⁺ / [M+H] ⁺	289 (30) M ^{+•}	260 (30) [M-29] ⁺ / [M-Et] ⁺	244 (36) [M-45] ⁺ / [M-OEt] ⁺	216 (100) [M-73] ⁺ / /[M-CO ₂ Et] ⁺
24-DHPd	40	184 (<5) [M+1] ⁺ / [M+H] ⁺	183 (54) M ^{+•}	154 (85) [M-29] ⁺ / [M-Et] ⁺	138 (74) [M-45] ⁺ / [M-OEt] ⁺	

En los espectros de masas, en lo general, se detectaron tanto los respectivos iones moleculares, el aducto $[M+1]^+$ así como iones-fragmento congruentes con la estructura de cada **DHPd**.

Como complemento y con el fin de profundizar, en una metodología de activación por fricción se evaluó el protocolo **SGT-4RC** activado mediante **MQ**, de acuerdo a lo mostrado en el **Esquema 16**.



Esquema 16. Condensación de Knoevenagel.

Se realizó mediante espectrometría de masas de alta resolución la identificación de los productos obtenidos, **Tabla 22**.

Tabla 22. Valores de EMAR-ESI de siete productos de condensación.

Producto	R	R ₁	EMARESI <i>m/z</i> $[M+1]^+$ Composición elemental
25-CK	C ₆ H ₅	Me	205.0860/C ₁₂ H ₁₂ O ₃ (2.73 ppm)
26-CK	C ₆ H ₅	Et	219.1018/C ₁₃ H ₁₄ O ₃ (-1.48 ppm)
27-CK	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me	250.071/C ₁₂ H ₁₁ NO ₅ (-0.27 ppm)
28-CK	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Et	264.0866/C ₁₃ H ₁₃ NO ₅ (-0.65 ppm)
29-CK	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me	250.0711/C ₁₂ H ₁₅ NO ₅ (-0.31 ppm)
30-CK	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Et	264.0859/C ₁₃ H ₁₃ NO ₅ (-1.25 ppm)
31-CK	<i>p</i> -MeO C ₆ H ₄	Me	235.096/C ₁₃ H ₁₄ O ₄ (2.23 ppm)

Es necesario resaltar que no se logró la obtención de los productos deseados, ésteres de Světlík-Goljer-Turecěk; en lo general solo se detectaron los productos de condensación de Knoevenagel, de acuerdo a la identificación realizada. Al respecto, se hace resaltar lo inherente a los resultados obtenidos de EMAR-ESI que concuerdan con la composición elemental de las moléculas objetivo, contrastando los valores de los errores teórico-experimental muy bajos (+/- 10 ppm), esto complementa la identificación de los compuestos por la presencia de iones-fragmento consistentes con las estructuras, en el apéndice 3 se presenta la espectrometría de masas de alta resolución de los productos indicados.

3ª Etapa

En esta etapa, primeramente, se estudió el empleo de la TQ-*HSBM* para llevar a cabo las modificaciones apropiadas al protocolo de B-3RC, Figura 20.

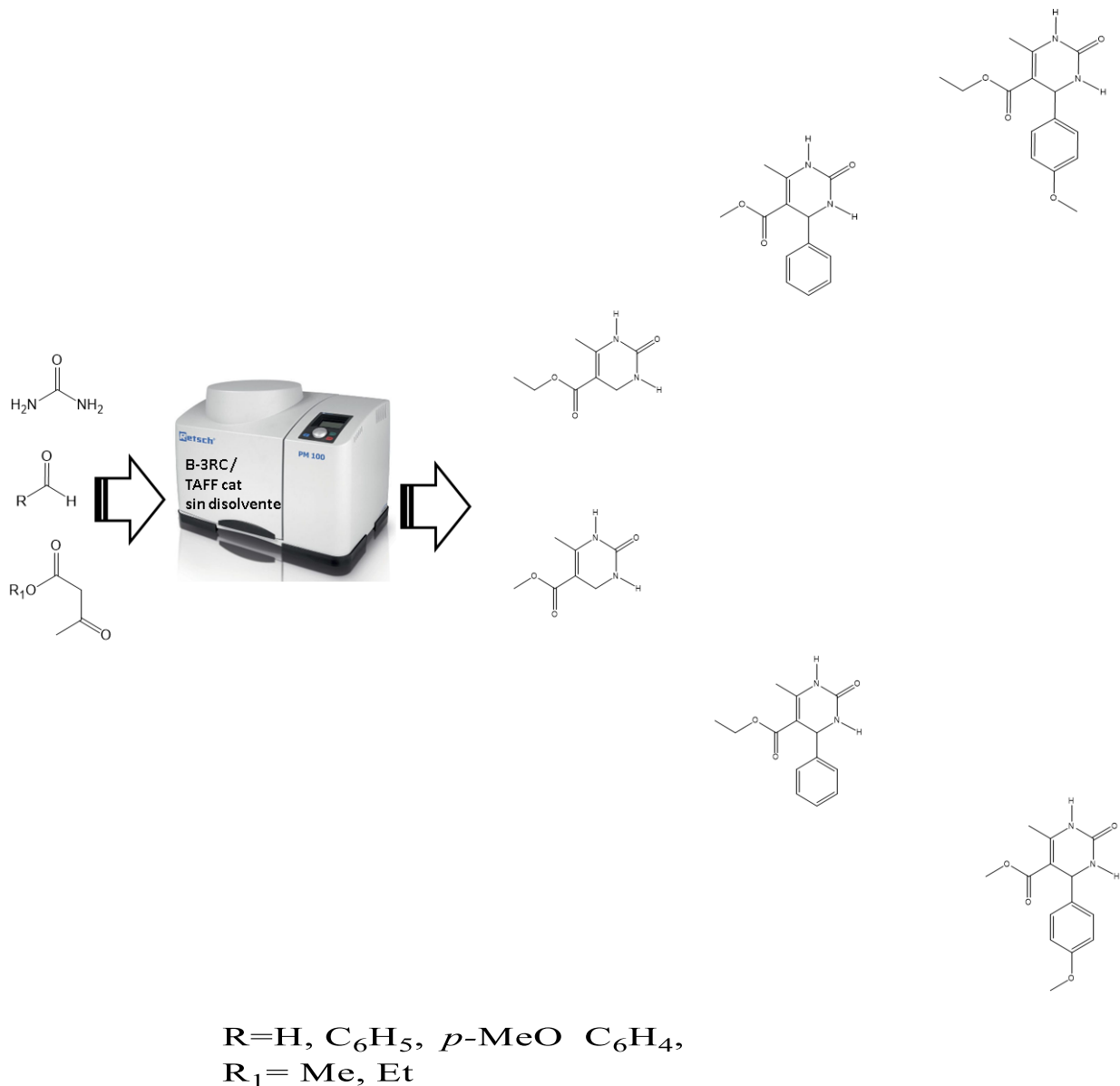
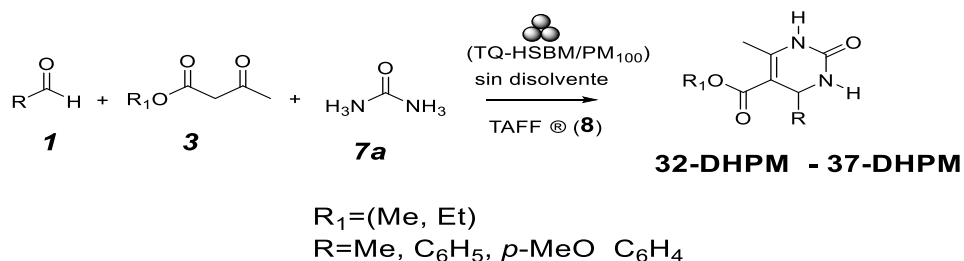


Figura 20. Resumen gráfico de la obtención triboquímica de 3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidin-2-onas (ésteres de Biginelli).

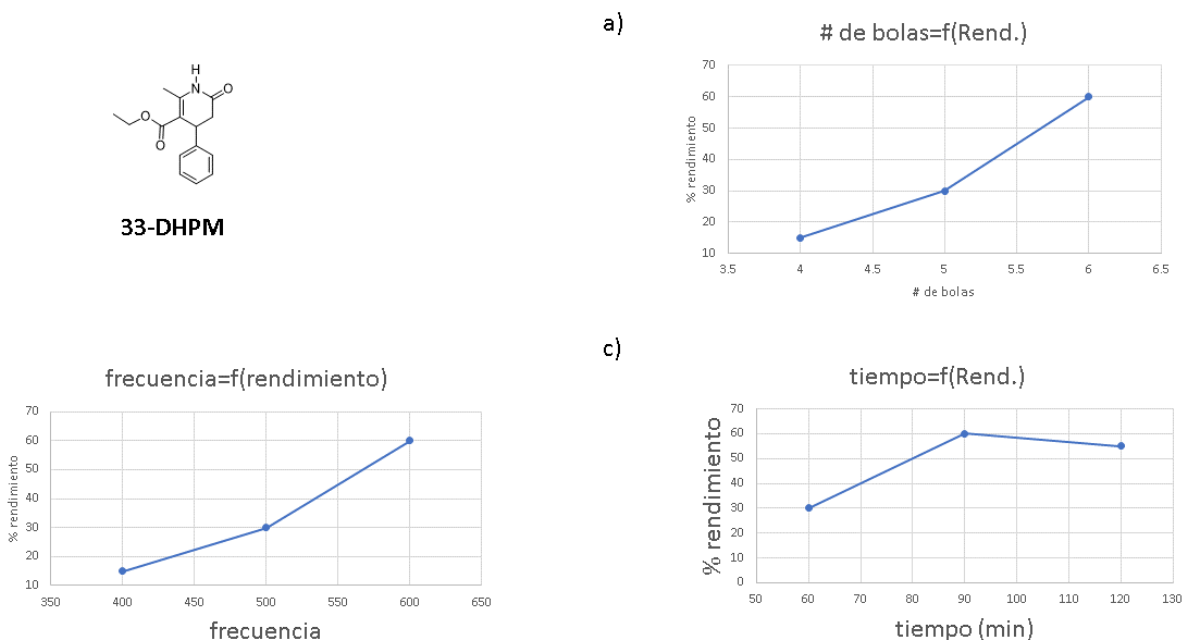
El protocolo evaluado mediante **TQ-HSBM** implicó lo correspondiente a **B-3RC**, ésteres de Biginelli, se exploró su adecuación variando distintos parámetros de la reacción, **Esquema 17**, empleando el sustrato y los reactivos apropiados.



Esquema 17. Obtención de seis 3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-onas por triboquímica.

En el mismo sentido, se evaluaron mediante **TQ-HSBM** las condiciones de la reacción número de bolas, tiempo de reacción y frecuencia de rotación para generar la molécula **33-DHPM**. Empleando el sustrato y los reactivos correspondientes, considerando bolas con diámetro de 10 mm, de acero inoxidable y un número variable (4, 5 y 6) durante diferentes tiempos de reacción (60, 90 y 120 min) además de considerar diferentes frecuencias (400, 500 y 600 rpm); así, las mejores condiciones fueron: 6 bolas, durante 1.5 h y una frecuencia de rotación de 600 rpm, **Esquema 18**.

Tendencias de **B-3RC** en la obtención de **33-DHPM**



Esquema 18. Tendencias de obtención de **33-DHPM**.

En cada tendencia mostrada, para la obtención de la molécula **33-DHPM**, el mayor porcentaje de rendimiento (60%) se indica como el punto máximo de rendimiento en la línea correspondiente, así que una vez logrado éste, las condiciones obtenidas fueron empleadas para extender el estudio de una serie de **DHPMs**. Los resultados de la generalización de la metodología realizada, **Esquema 17**, se muestran de manera resumida en la **Tabla 23**. En términos generales, se puede establecer que el método propuesto procede en tiempos de reacción y con buenos rendimientos con respecto a los previamente publicados, además presenta dos conveniencias, su alta incidencia en el protocolo de la química verde, así como su factibilidad de escalamiento a macro escala, ver apéndice 3.

Tabla 23. Formación porcentual de seis 3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidin-2-onas.

Producto	R	R ₁	% Rend. [a]	% Rend. [b]
32-DHPM	C ₆ H ₅	Me	55.5	91 ¹⁵⁰
33-DHPM	C ₆ H ₅	Et	60.0	65-85 ¹⁵¹
34-DHPM	<i>p</i> -MeO C ₆ H ₄	Me	46.5	90 ¹⁵⁰
35-DHPM	<i>p</i> -MeO C ₆ H ₄	Et	60.0	75-85 ¹⁵¹
36-DHPM	Me	Me	50.0	42 ¹⁵²
37-DHPM	Me	Et	50.0	60 ¹⁵²

[a]Activación de energía **TQ-HSBM**, condiciones de reacción: frecuencia de giro de 600 rpm, 6 bolas de acero inoxidable, tiempo de reacción=1.5 h. [b] Reportado en la literatura

Los resultados mostrados en la **Tabla 23**, indican que el efecto electrónico del fragmento aromático del sustrato en la reacción de **B-3RC** no es significativo en la eficiencia de la reacción, contrario a lo observado con otras fuentes de activación en donde se observa que en presencia de grupos que donan densidad electrónica ésta es favorecida. Respecto al sustituyente aromático y el alifático, mostrado no hay una diferencia considerable entre ellos.

En relación con la producción de los ésteres de Biginelli es importante recalcar que si bien, la obtención de este tipo de moléculas se ha dado por otro método mecánico llamado “Grindstone” (molienda manual, con un mortero con pistilo) a partir de: *p*-TSA, aldehído, aceto acetato de etilo, urea o tiourea y MgSO₄•7H₂O cristalino. Se considera que la energía aplicada a la reacción no es continua (pues la fuerza aplicada del experimentador disminuye en relación al tiempo transcurrido)

¹⁵⁰ Kumar Sahoo, P.; Bose, A.; Mal, P. Solvent-free ball-milling Biginelli reaction by subcomponent synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6994–6998.

¹⁵¹ Sachdeva, H.; Saroj, R.; Khaturia, S.; Lal Singh, H. Comparative studies of Lewis acidity of alkyl-tin chlorides in multicomponent Biginelli condensation using grindstone chemistry technique. *J. Chil. Chem. Soc.* **2012**, 57(1), 1012-1016.

¹⁵² Wang, M.; Song, Z.; Jiang, H.; Gong, H. Water-tolerant and reusable Lewis acid catalyst for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones under solvent-free conditions. *Preparative Biochemistry and Biotechnology* **2010**, 40(2), 101–106.

y en consecuencia el trabajo no es susceptible de ser sistematizado.¹⁵³ En contraste la metodología *HSBM*, ofrecida, si tiene esa peculiaridad ya que el molino de trabajo aplica la misma energía de forma continua, además se considera con un enfoque verde conveniente, debido a la ausencia del disolvente, el bajo tiempo de reacción y sobre todo por el empleo de **TAFF®**, un soporte-catalizador verde, el análisis estructural también se realizó mediante la comparación de sus datos físicos y espectroscópicos.^{154a-d}

La identificación de las 3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidin-2-onas se realizó mediante EMAR-ESI y por EMIE; estos datos se presentan en la **Tabla 24** y los espectros en el apéndice 3.

¹⁵³ Bose, A. K.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Chakraborty, G.; Manhas, M. S. A simplified green chemistry approach to the Biginelli reactions using 'grindstone chemistry'. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 8351-8353.

¹⁵⁴ a) Miranda, R.; Ríos, H.; Delgado, F.; Delgado, M.; Cogordán, J. A.; Salmón, M. Characterization of TAFF, a bentonitic clay and its application as catalyst in the ostentation of oligotoluenes. *J. Applied Cat.* **2003**, *244*(2), 217-233. b) Miranda, R.; Escobar, J.; Delgado, F.; Salmón, M.; Cabrera, A. Catalytic promotion of piperonyl alcohol to trimethylendioxyorthocyclophane by bentonitic earth or by hydrochloric acid. *J. Mol. Cat., A. Chemical* **1999**, *150*(2), 299-305. c) Salmón, M.; Zavala, N.; Cabrera, A.; Cardenas, J.; Gaviño, R.; Miranda, R.; Martínez, M. Aromatic substitution reactions of benzyl derivatives with a bentonite-clay. *J. Mol. Cat. A-Chem.* **1995**, *104* (L5). d) Delgado, F.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Garcia, J. Knoevenagel condensation catalyzed by a mexican bentonite using infrared irradiation. *Synth. Commun.* **1995**, *25*(5), 753-759.

Tabla 24. Algunos valores de EMAR-ESI y EMIE de seis 3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidin-2-onas.

Producto	EMARESI <i>m/z</i> [M+1] ⁺ , Composici- ón elemental (error)	EMI E <i>m/z</i> pb		EMIE <i>m/z</i> (ar) [Asignación]			
32-DHPM	247.1129, C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆ (-0.35 ppm)	105	M ⁺ • 246 (<10)	231 (<10) [M-15] ⁺ / [M-Me] ⁺	203 (15) [M-43] ⁺ / [M-CONH] ⁺	189 (<10) [M-59] ⁺ / [M-CO ₂ Me] +	169 (10) [M-77] ⁺ / [M- ₆ H ₅] ⁺
	261.1286, C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆ (-0.35 ppm)	44	M ⁺ • 260 (15)	231 (35) [M- 29] ⁺ / [M-Et] ⁺	215 (<10) [M-43] ⁺ / [M-CONH] ⁺	183 (60) [M-77] +/[M-C ₆ H ₅] ⁺	
34-DHPM	277.1163, C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆ (-0.35 ppm)	134	M ⁺ • 276 (<10)	261 (15) [M- 15] ⁺ / [M-Me] ⁺	217 (20) [M-59] ⁺ / [M-CO ₂ Me] ⁺	169 (15) [M-107] ⁺ / [M- OMe C ₆ H ₄] ⁺	
	[nd]	261	M ⁺ • 290 (17)	217 (74) [M-73] ⁺ / [M-CO ₂ Et] ⁺	183 (57) [M-107] ⁺ / [M- OMe C ₆ H ₄] ⁺		
36-DHPM	[nd]	169	M ⁺ • 184 (<10)	169 (100) [M-15] ⁺ / [M-Me] ⁺			
	[nd]	183	M ⁺ • 198 (<10)	183 (100) [M- 15] ⁺ / [M-Me] ⁺			

[nd]=Valores no disponibles a la fecha.

Los valores adquiridos mediante espectrometría de masas de alta resolución para los aductos [M+1]⁺ que son consistentes con la composición elemental de los productos esperados y sobre todo indiscutiblemente válidos dados los bajos valores de los errores teórico-experimental (+/- 10 ppm) correspondientes.

Tabla 25. Formación porcentual de las 1,4-dihidropiridinas.

R/ R ₁	400 rpm, %R /tpo (h)	500 rpm %R /tpo (h)	600 rpm % R /tpo (h)
C ₆ H ₅ /Me	50/1.08	65/0.67	80/0.5
C ₆ H ₅ /Et	50/1	65/0.75	90/0.58
3-Br C ₆ H ₄ /Me	57/1.08	80/0.83	90/0.5
3-Br C ₆ H ₄ /Et	50/1.33	70/0.83	90/0.58
4-imidazo C ₆ H ₄ /Me	-	-	90/0.75
4-imidazo C ₆ H ₄ /Et	-	-	90/0.75
<i>m</i> -CHO C ₆ H ₄ /Me	30/0.33	40/0.22	45/0.17
<i>m</i> -CHO C ₆ H ₄ /Et	30/0.5	37/0.25	45/0.13
<i>p</i> -CHO C ₆ H ₄ /Me	33/0.33	40/0.25	45/0.17
<i>p</i> -CHO C ₆ H ₄ /Et	25/0.33	30/0.25	40/0.18
<i>o</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄ /Me	60/1.0	75/0.75	80/0.58
<i>o</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄ /Et	40/1.0	48/0.83	55/0.5
<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄ /Me	65/1.08	70/0.83	89/0.75
<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄ /Et	50/1.33	65/0.92	80/0.67
<i>p</i> -N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄ /Me	30/1.66	45/1.5	75/1.17
<i>p</i> -N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄ /Et	30/2.00	45/1.5	65/1.17
<i>p</i> -OCHF ₂ C ₆ H ₄ /Me	50/1.17	78/0.92	83/0.58
<i>p</i> -OCHF ₂ C ₆ H ₄ / Et	55/1.17	65/0.75	87/0.5
2,4-OH C ₆ H ₄ /Me	70/1.66	75/1.33	80/0.92
2,4-OH C ₆ H ₄ /Et	45/1.25	75/1.0	80/0.58
2,5-OCH ₃ C ₆ H ₄ /Me	60/0.83	70/0.67	84/0.5
2,5-OCH ₃ C ₆ H ₄ /Et	60/1.33	70/0.83	84/0.58
3-CH ₃ -4-OCH ₃ C ₆ H ₄ /Me	50/0.67	75/0.58	90/0.5
3-CH ₃ -4-OCH ₃ C ₆ H ₄ /Et	47/1.5	68/1.0	80/0.67
3-OH-4-OCH ₃ C ₆ H ₄ / Me	65/1.0	72/0.83	80/0.58
3-OH-4-OCH ₃ C ₆ H ₄ /Et	67/1.0	75/0.75	80/0.5

*6 bolas de acero inoxidable, tiempo de reacción=0.13-2 hrs.

En general, los resultados mostrados en la **Tabla 25** los rendimientos de reacción mejoran con el aumento de la frecuencia de giro. Este comportamiento se explica, en particular, por la velocidad de contacto entre el sustrato y los reactivos obteniéndose mejores resultados en un menor tiempo de reacción. Las tendencias anteriores (respecto al tiempo y a la frecuencia de giro) son independientes de la naturaleza electrónica del grupo sustituyente en el sustrato.

Una vez realizada la revisión anterior de la cual se obtuvieron las condiciones de reacción para la reacción de Hantzsch aplicadas en triboquímica (6 bolas y 600 rpm) en un tiempo estimado de 90

minutos, se consideró evaluar el protocolo con la obtención de las 1,4-dihidropiridinas descritas en la **Figura 21**.

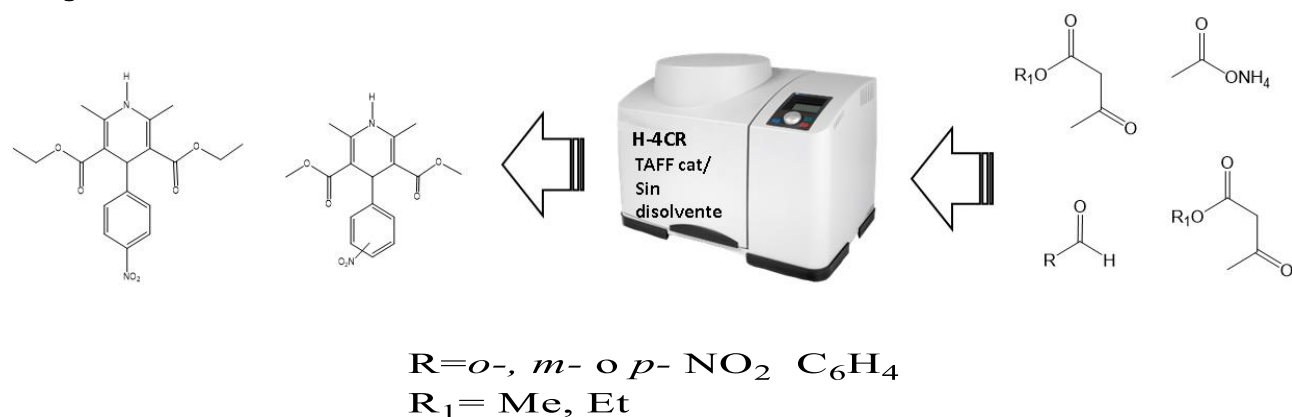
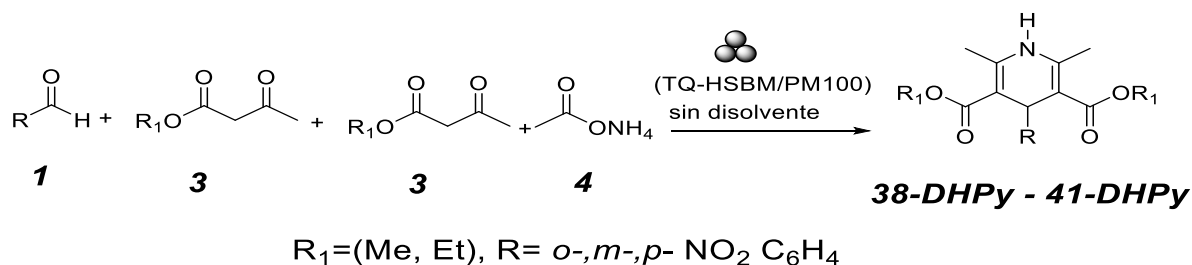


Figura 21. Resumen gráfico para la obtención de 1,4-dihidropiridinas (ésteres de Hantzsch) por medio de triboquímica mediante TQ-HSMB empleando el equipo PM 100.

La evaluación del protocolo se realizó con la **Nifedipina**[®], por tratarse de un farmaco-comercial muy importante (dados sus efectos, vasodilatador y como bloqueador del canal de calcio) y con dos de sus análogos estructurales. Para esto se usaron los sustratos correspondientes (*o*-, *m*- o *p*-nitrobenzaldehído) y como reactivos: un compuesto 1,3-dicarbonílico y acetato de amonio, **Esquema 20** y **Tabla 26**.



Esquema 20. Obtención de la **Nifedipina**[®] y dos análogos estructurales por triboquímica.

Tabla 26. 1,4-Dihidropiridinas (DHPys) obtenidas por triboquímica; **Nifedipina**[®] y dos análogos estructurales.

Producto	R	R ₁	% Rend. [a]	% Rend. [b]
38-DHPy (Nifedipina[®])	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me	87	41 ¹⁵⁵
39-DHPy	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me	75	64 ¹⁵⁵
40-DHPy	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me	70	51 ¹⁵⁵

[a] Activación de energía: TQ-HSBM, condiciones de reacción; frecuencia de giro de 600 rpm, 6 bolas de acero inoxidable, tiempo 90 minutos. [b] Reportado en la literatura.

¹⁵⁵ De la Cerda, A.; Lehmann, P. A.; Villanueva, C.; Marcelin, G.; Pérez-Alvarez, V.; Hernández-Gallegos, Z. Evaluación de la susceptibilidad a la oxidación microsomal de una serie de análogos de Nifedipina. *Revista de la Sociedad Química de México* **2000**, 44(4), 275-280.

Aunque la naturaleza electrónica del sustituyente en este grupo de análogos es la misma, electroattractora, los resultados de la **Tabla 26** revelan que la sustitución es determinante en la reacción, pues la formación de la **Nifedipina**[®] (**38-DHPy**) es más eficiente.

Con relación a los tres casos evaluados, se hace adecuado comentar que el método propuesto procede en tiempos de reacción y con rendimientos competitivos, con datos previamente publicados. Es adecuado reiterar, que solamente se consideraron las moléculas mencionadas por ser análogos estructurales de la **Nifedipina**[®] (de importancia farmacológica y comercial); además, las características del equipo utilizado (PM 100) permiten su producción a macro escala; por ende, se vuelve importante resaltar que la metodología empleada cuenta con buena factibilidad de escalamiento industrial por la existencia de molinos apropiados contando como punto relevante una alta incidencia en el protocolo de la química verde.

La identificación de estos tres isómeros, se efectuó correlacionando con la literatura sus datos adquiridos mediante EMIE y EMAR-ESI, **Tabla 27**, cuyos espectros se encuentran en el apéndice 3.

Tabla 27. Algunos valores de EMAR-ESI y EMIE de las 1,4-dihidropiridinas.

Producto	EMARESI <i>m/z</i> [M+1] ⁺ , Composición elemental (error)	EMIE <i>m/z</i> pb	EMIE <i>m/z</i> (ar) [Asignación]		
38-DHPy	347.1239, C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆ (-0.35 ppm)	224	315 (<10) [M-31] ⁺ / [M-MeO] ⁺		
39-DHPy	347.1243, C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆ (4.5 ppm)	224	346 M ⁺ • (<10)	331 (<10) [M-15] ⁺ / [M-Me] ⁺	287 (<10) [M-59] ⁺ / [M-CO ₂ Me] ⁺
41-DHPy	375.1554, C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₆ (8.36 ppm)	252	374 M ⁺ • (<10)	345 (<10) [M-29] ⁺ / [M-Et] ⁺	329 (10) [M-45] ⁺ / [M-EtO] ⁺

En este sentido se resaltan los resultados generados por alta resolución-ESI para los aductos [M+1]⁺ que son consistentes con la composición elemental de las moléculas y sobre todo indiscutiblemente validos dados los bajos valores de los errores teórico-experimental permitidos (+/- 10 ppm). En este contexto se complementa la identificación de los compuestos por la presencia de iones-fragmento consistentes con las estructuras.

4ª etapa

Con respecto a la evaluación en el contexto verde, se presenta a continuación la evaluación de la obtención del **Nifedipina**® mediante el empleo de un procesos inherente a la química verde.

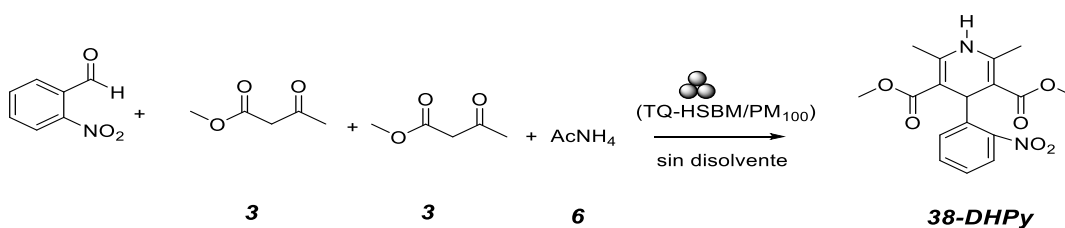
Resumen del trabajo.

Se obtuvo la **38-DHPy** mediante la transformación del método de síntesis clásico (térmico) de activación energética mediante la aplicación de la activación mecánica de la reacción por triboquímica, la reacción de multicomponentes de **H-4RC**, con un rendimiento del 87% en un tiempo de 90 minutos. Esto en ausencia de disolvente y en condiciones de microescala.

Resumen en el contexto verde del trabajo.

Se generó un método novedoso de obtención de la **Nifedipina**® incidente en la química verde (en la actualidad es un fármaco de gran demanda, *v.g.*) mediante: la reacción de **H-4RC**, la activación mecánica de la reacción (por **TQ- HSBM**), la ausencia de disolvente, en condiciones de microescala, con un tiempo y rendimiento de 90 minutos y 87%, respectivamente, siendo que el fármaco es obtenido ampliamente por la industria farmacéutica.

La reacción general del proceso se encuentra en el **Esquema 21** y el diagrama de flujo ecológico del proceso en el **Esquema 22**, al respecto en la **Tabla 28** se muestran las argumentaciones y evaluaciones parciales dadas a cada paso del diagrama, se recurrió al empleo de la métrica aplicada en la evaluación de la obtención de **1-DIM** (en la sección anterior) establecida en el artículo del 2011 por Morales *et al* (¿Qué tan verde es un experimento? *Educ. Quim.* 22, 240-248)

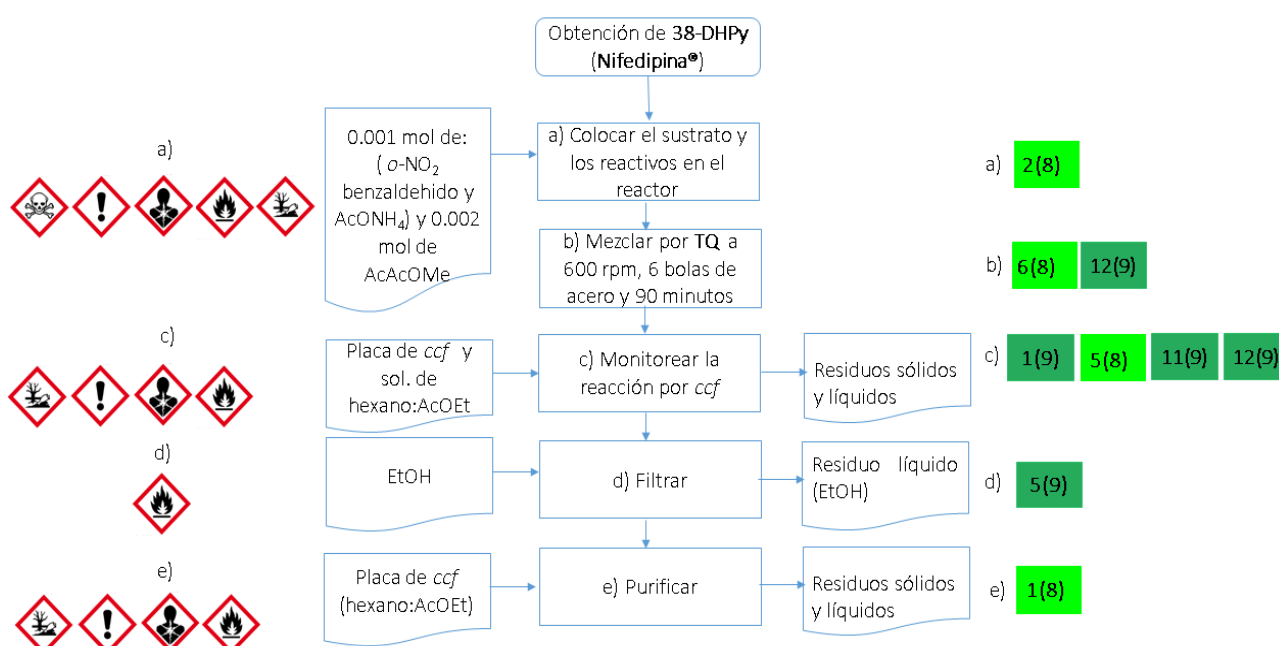


Esquema 21. Reacción de obtención de la **38-DHPy**.

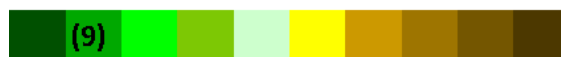
Seguridad

Diagrama de flujo ecológico

Evaluación individual del proceso



Evaluación total del proceso



Esquema 22. Diagrama de flujo del proceso de obtención de la 38-DHPy.

Tabla 28. Argumentación, por etapas, de las evaluaciones del proceso de obtención de Nifedipina®

Paso	Observaciones de la obtención de 38-DHPy
a) Colocar en el reactor	- La reacción que se realiza es de condensación y se obtiene como subproducto H ₂ O, por lo que se espera un valor de economía atómica favorable (89.40 %) ¹⁵⁶ como resultado se valora el <i>principio 2</i> con un (8).
b) Mezclar por TQ a 600 rpm, 6 bolas de acero y 90 minutos	- En este paso se les asignó una calificación de (9) a los principios evaluados, el <i>principio 6</i> y el <i>principio 12</i> . En relación al primero, la obtención de la 38-DHPy tiene una buena evaluación energética (GE=\$1.14), ¹⁵⁷ y aunque el uso del equipo de triboquímica necesita de alimentación eléctrica se puede cambiar por una alimentación de energía alternativa, al activar la reacción por triboquímica se minimiza el riesgo de accidentes químicos derivados de la manipulación de la reacción (<i>principio 12</i>).
c) Monitorear la reacción	- La calificación de (9) se asignó a los principios <i>1</i> , <i>11</i> y <i>12</i> por la minimización de residuos, la aplicación de un análisis en tiempo real (<i>ccf</i>) y la prevención de accidentes en el proceso, respectivamente. - Además el <i>principio 5</i> – sustancias auxiliares- se calificó con (8) debido a la utilización mínima de disolventes en la fase móvil.
d) Filtrar	- La reducción en el uso de sustancias auxiliares utilizadas durante la filtración permiten la incidencia en el <i>principio 5</i> , al cual se le asignó la calificación de (8).
e) Purificar	- Se minimizaron los residuos generados durante el procedimiento por lo que se asignó la calificación de (8) al incidir en el <i>principio 1</i> .

Para determinar el acercamiento verde-global del proceso se realizó el cálculo del valor promedio de las evaluaciones individuales de este y se aproximó el valor obtenido a un número cerrado (9) como lo indica la métrica difundida por Morales *et al*, valor que implica un gran acercamiento verde.

¹⁵⁶ $EA_{H-4RC} = (38-DHPy / (AcAcOMe, AcAcOMe, AcONH_4, o-NO_2 \text{ benzaldehido}) * 100\%)$, cálculo detallado en el apéndice 2

¹⁵⁷ $GE_{38-DHPy-TQ} = (1.25 \text{ kW h}) (0.793 \text{ \$/kWh})$, cálculo de gasto energético detallado en el apéndice 2

Capítulo V. Conclusiones

Conclusión general

Se cumplió el objetivo general de este trabajo, generando una eco-contribución para cuatro protocolos de reacciones multicomponente: de Kamal-Qureshi, de Světlík-Goljer-Tureček, de Biginelli y de Hantzsch, para lo anterior se minimizaron residuos, no se usaron disolventes, se realizó mediante el método alterno de activación de reacción **TQ-*HSBM***, se utilizó una arcilla bentonítica como catalizador y soporte. En consecuencia, se enriqueció el acervo de la química verde; en lo particular destaca la importancia del estudio, debido a la obtención de moléculas de interés farmacológico, **DIM**[®], **Nifedipina**[®] y de tres moléculas híbridas (**DIM**-ácido borónico) que tienen una buena actividad citotóxica. Con respecto a estas últimas, se logró un estudio teórico-cuántico satisfactorio.

Conclusiones particulares

- Se realizaron modificaciones a los protocolos de **KQ-3RC**, **SGT-4RC**, **B-3RC** y **H-4RC** con incidencia en la química verde para la obtención de moléculas del tipo Kamal Qureshi, de ésteres de Světlík-Goljer-Tureček, de Biginelli y de Hantzsch.
- Se logró optimizar el rendimiento de la reacción, etc. mediante la evaluación sistemática de una serie de tendencias considerando a la triboquímica-*HSBM* como método de activación, contemplando para cada tipo de reacción las variables siguientes: frecuencia de giro, tiempo y número de bolas.
- Se extendieron los datos respectivos (mediante la realización de tendencias considerando una molécula modelo de los protocolos de **KQ-3RC**, de **SGT-4RC**, de **B-3RC** y de **H-4RC** a un número mayor de moléculas y se logró la generalización para la obtención de **DIMs**, **DHPds**, **DHPMs** y **DHPys**.
- Se lograron resultados satisfactorios con el empleo del **TAFF**[®] como catalizador-verde y soporte sólido en los protocolos de **KQ-3RC** y **B-3RC** en sinergia con la triboquímica.
- Se identificaron convenientemente los productos elegidos mediante técnicas espectroscópicas.
- Se efectuó un estudio químico-cuántico, de las tres moléculas híbridas de diindolilmetano-ácido borónico (**4-DIM**, **5-DIM** y **6-DIM**); en el que se complementó la caracterización de éstas por la adquisición de diversos parámetros fisicoquímicos, así como la predicción de su degradación metabólica y de esta manera se explicó su reactividad relacionada a su estructura-actividad.
- Se llevó a cabo la evaluación en un contexto verde para dos moléculas modelo, la **Nifedipina** y el **1-DIM**, empleando una métrica-verde.

Capítulo VI. Sección experimental

VI.1 Métodos experimentales

Los reactivos utilizados para efecto de este trabajo se encuentran disponibles comercialmente (Sigma Aldrich Co.), estos fueron utilizados sin purificación previa. Por otro lado, los disolventes utilizados durante el desarrollo de la investigación son de grado técnico y fueron destilados (acetato de etilo y *n*-hexano), mientras que para el caso de la acetona fue grado HPLC.

La obtención de las moléculas objetivo, tipo Kamal-Qureshi, de los ésteres de: Světlík-Goljer-Turecěk, de Biginelli y de Hantzsch, se realizó en el laboratorio L-122 de la FESC-campo 1, mediante **TQ-HSBM** empleando un molino de bolas de agitación planetaria de alta velocidad, modelo PM 100, como se indica a continuación:

Se colocaron en el reactor; en todos los casos 1 mmol de un aldehído, como sustrato, las cantidades de reactivos, cantidad de **TAFF®** y número de bolas de acero inoxidable de 1 cm de diámetro indicadas para cada producto así como la frecuencia de giro indicado [para los **DIMs**: Indol (2 mmoles), 100 mg **TAFF®**, 3 bolas y 500 rpm; para las **DHPds**: 1 mmol mol de: AcAcOR [R= Me o Et], 1 mmol de ácido de Meldrum, 1 mmol de AcONH₄, 6 bolas y 500 rpm; para las **DHPMs**: 1 mmol de urea y 1 mmol de AcAcOR [R= Me o Et], 100 mg de **TAFF®**, 6 bolas y 600 rpm; y para las **DHPys**: 1 mmol de AcONH₄ y 2 mmoles de AcAcOR [R= Me o Et] y 6 bolas y 600 rpm]. El equipo se ajustó previamente para un peso de 300 g. Además, el procedimiento experimental para la síntesis de las moléculas híbridas analizadas más ampliamente (**4-DIM**, **5-DIM** y **6-DIM**) fue reportado en el artículo “A Green Approach to the production of Hybrid Diindolylmethane-Phenylboronic Acids via 3MCR: Promising Antineoplastic Molecules” (Zarco J. M.; Martínez, J. O.; Noguez Cordova, O.; Nicolás Vázquez, M. I.; Ramírez-Apan, T.; Pérez Flores, J.; Miranda Ruvalcaba, R.; Arroyo Razo, G. A. *Journal of Chemistry* **2013**, 1-9, ID 531209).¹²²

El monitoreo de cada reacción fue llevado a cabo por *ccf* utilizando aluminio como respaldo con recubrimiento de silica 60 F₂₅₄ (Merck) y posteriormente los cromatofolios se revelaron con ayuda de una lámpara de UV y vapores de yodo, respectivamente.

La purificación del producto se realizó con una placa preparativa de cromatografía, usando una cámara de elución (20 x 20 cm) de vidrio como soporte y recubierta de silica 60 G/UV F₂₅₄ (Merck), usando un sistema de elución de *n*-hexano:AcOEt (70:30 v/v) para las reacciones de: **KQ-3RC** y **SGT-4RC**, (80:20 v/v) para las reacciones de: **B-3RC** y **H-4RC**.

El método **TQ-HSBM** se realizó con un equipo de molienda mecánica, un molino de bolas con agitación planetaria de alta velocidad marca Retsch modelo PM 100, usando un reactor metálico de forma cilíndrica de acero inoxidable, que es parte del equipo comercial, cuyas medidas son de 30 mm de longitud y 30 mm de diámetro, con capacidad de 12 ccc. También se utilizaron bolas de acero inoxidable de diferentes diámetros.

La lámpara de ultravioleta, para revelar los cromatofolios es de modelo ENF-24c, 60 Hz, Spectroline; a 254 y 365 nm.

La espectrometría de masas fue obtenida en un espectrómetro de masas acoplado a un cromatografo de gases (GCEM), en modo de ionización electronica, usando un modelo GC 6850, G2630A/G3170A y MS 5975C ambos Agilent. Los experimentos de MSIE fueron obtenidos en un espectrómetro de masas MStation MJS-700 JEOL, con potencial de ionización de 70 eV y los experimentos de EMESI fueron obtenidos en un espectrómetro de masas modelo LC Binary de Agilent Technologies 1260 Infinity. Para la obtención de alta resolución se utilizaron; un equipo Agilent Technologies modelo 5975 VL MSD con triple-Axis Detector para EMAR-IE y un espectrómetro de masas JEOL-JMS-700 Station para la EMAR-FAB.

Los análisis espectroscópicos de RMN ^1H y RMN ^{13}C , fueron obtenidos en un espectrómetro Mercury Varian-300 (300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C). Utilizando acetona-*d*6 o dimetilsulfoxido-*d*6 como disolvente y TMS (tetrametilsilano) como referencia interna. El desplazamiento químico (δ) se reporta en partes por millón (ppm) mientras que las constantes de acoplamiento se encuentran dadas en Hertz (Hz). Para indicar la multiplicidad de las señales obtenidas de RMN ^1H , se emplean las abreviaturas: *s* (señal sencilla), *d* (señal doble), *t* (señal triple), *c* (señal cuádruple) y *m* (señal múltiple). Para el caso de las señales complejas en las cuales no se puede determinar su multiplicidad se reporta el intervalo del desplazamiento correspondiente. El análisis de RMN ^{11}B fue obtenido en un espectrómetro Varian Unity 300 (96 MHz) utilizando $\text{BF}_3 \bullet \text{Et}_2\text{O}$ como estandar interno y acetona como disolvente.

Los espectros de IR se obtuvieron de un espectrofotómetro Perkin-Elmer 100 con seleniuro de cinc ATR por medición directa.

Los puntos de fusión de los compuestos obtenidos se determinaron usando un Fisher Johns Scientific y no están corregidos.

VI.2 Métodos computacionales

Estos análisis se realizaron con el nivel de teoría de funcionales de densidad (DFT), con diversos programas; Gaussian 09 para la geometría molecular, Spartan'06 para la mecánica molecular de los conformeros de las moléculas **DIM**-ácido fenilborónico y sus interacciones moleculares y Metaprint 2D-Reaction-predictor para las vías metabólicas.

Al respecto, la optimización de la geometría y las propiedades espectroscópicas, las frecuencias racionales, los desplazamientos químicos y la energía molecular, se realizaron con el método B3LYP 6-31++G(d, p) [debido al tamaño de las moléculas estudiadas este modelo da una buena descripción de su comportamiento. El análisis de las interacciones del enlace de hidrógeno fue basado en la teoría de átomos en moléculas (AIM).

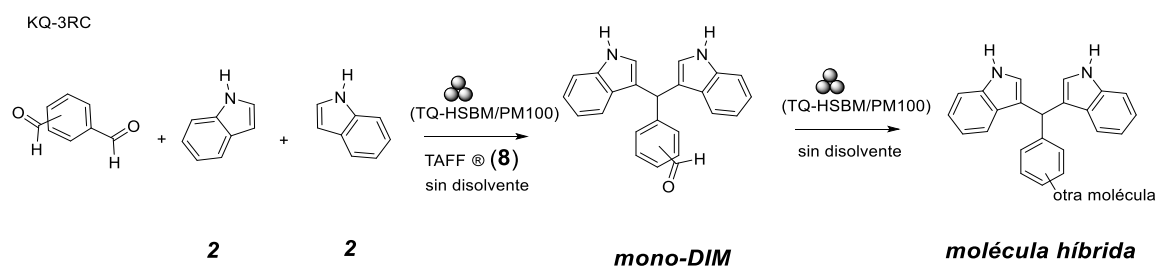
Los cálculos para determinar los desplazamientos químicos de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{11}B fueron realizados por el método GIAO y usando como referencia el tetrametilsilano (TMS) para los dos primeros tipos de resonancia y trifluoruro de boro para RMN ^{11}B .

Además, el efecto del disolvente en los desplazamientos químicos fue también calculado usando el campo de reacción autoconsistente (SCFR) y considerando el modelo de continuo polarizable de Tomasi (PCM), usando acetona como disolvente.

Capítulo VII. Prospectivas

Las prospectivas de este trabajo contemplan la generación de moléculas híbridas del tipo DIM-otra molécula (DIM-DIM, DIM-DHPd, DIM-DHPM, DIM-DHPy). En particular acerca de las moléculas tipo DIM-DIM, se incursionó en la obtención de las moléculas monosustituidas (14-DIM y 16-DIM) y disustituidas (15 -DIM y 17-DIM).

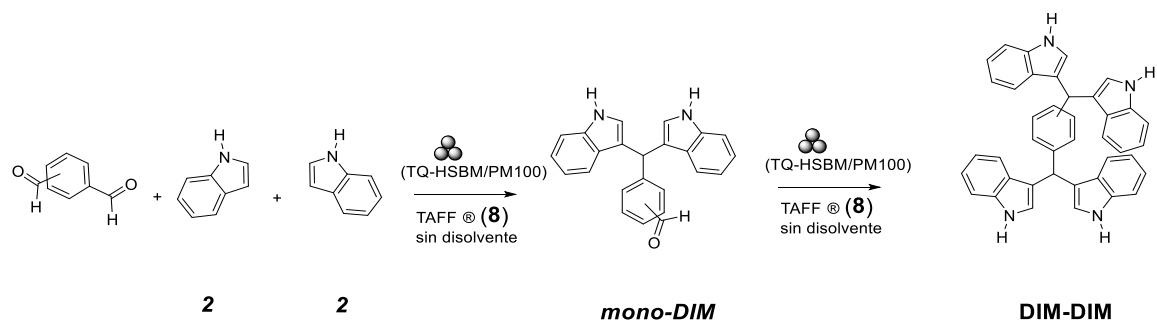
Respecto a las moléculas del tipo “DIM-otra molécula” se generó un proyecto para la obtención de moléculas híbridas con cada protocolo estudiado (KQ-3RC, SGT-4RC, B-3RC y H-4RC), Esquema 23.



Esquema 23. Prospectiva de moléculas híbridas a partir de reacciones multicomponente.

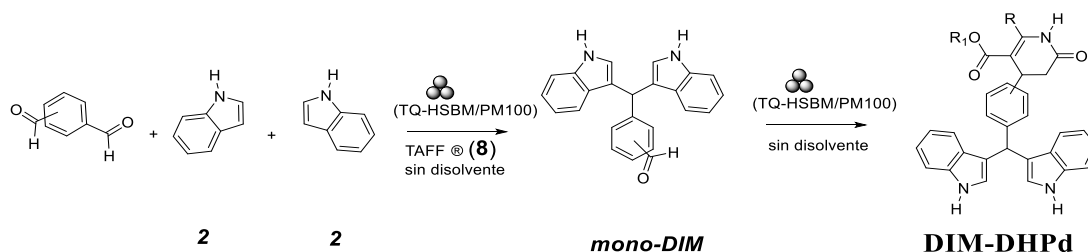
Específicamente se muestran las reacciones propuestas en este proyecto, Esquemas 24-27

- Realizar la reacción Kamal Qureshi, a partir de cuatro equivalentes de indol y uno de aldehído para la obtención de las moléculas híbridas del tipo DIM-DIM.



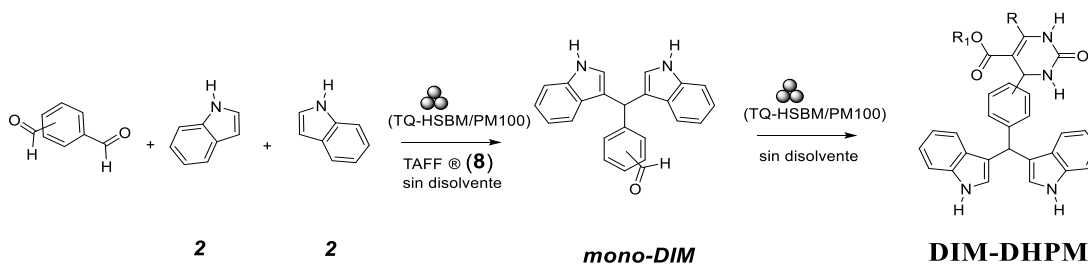
Esquema 24. Obtención de las moléculas híbridas tipo diindolilmetano-diindolilmetano.

- Obtener las moléculas híbridas del tipo **DIM-DHPd** a partir de las reacciones sucesivas de **KQ-3RC** y **SGT-4RC**.



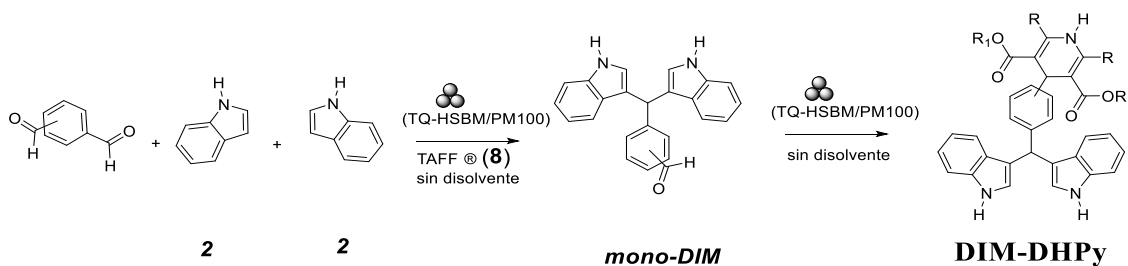
Esquema 25. Obtención de las moléculas híbridas tipo diindolilmetano-3,4-dihidro-2(1H)-piridonas.

- Realizar la reacción de **KQ-3RC** seguida de la reacción de **B-3RC**, para la obtención de las moléculas híbridas del tipo **DIM-DHPM**.



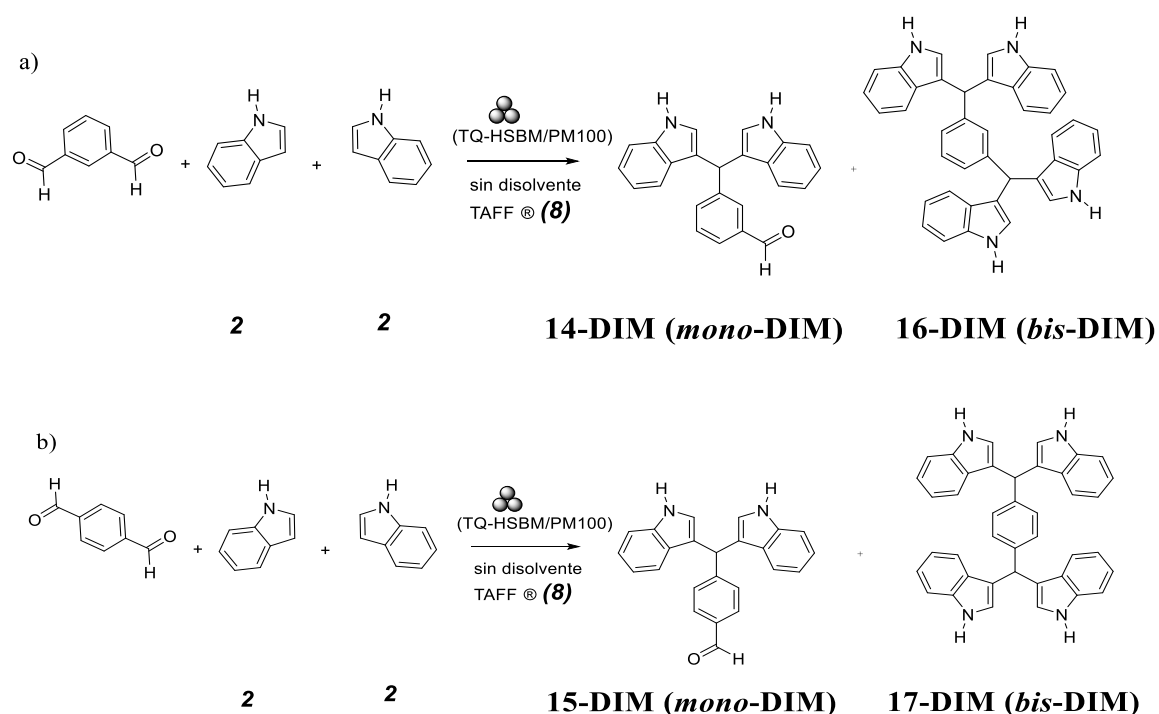
Esquema 26. Obtención de las moléculas híbridas tipo diindolilmetano-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-onas.

- Obtener las moléculas híbridas del tipo **DIM-DHPy** a partir de la reacción de **KQ-R3C** seguida de **H-4RC**.



Esquema 27. Obtención de las moléculas híbridas tipo diindolilmetano-1,4-dihidropiridinas.

También, como parte de las perspectivas de este trabajo, se consideró explorar la generación de las moléculas híbridas **16-DIM** y **17-DIM**, a partir de las moléculas monosustituidas respectivas (**14-DIM** y **15-DIM**), en virtud de la actividad biológica reportada para moléculas similares estructuralmente ^{158a-b} y del potencial de las especies monosustituidas, como intermediarios para funcionalizarlas. Su obtención se realizó mediante **TQ**, a partir de 1 mmol de los regioisómeros *meta* o *para* del bencendicarbaldehído, 2 mmoles de indol, en presencia de catalizador ácido (**TAFF**[®]) y ausencia de disolvente, en el doble de tiempo (240 minutos), **Esquema 28**. En relación a esta obtención, se presenta la caracterización parcial de estas moléculas monosustituidas y disustituidas (la sustitución corresponde a un fragmento indólico), **Tabla 29**, se propone ampliar el estudio relativo para lograr la caracterización total de los productos anteriormente mencionados (apéndice 3).



Esquema 28. Obtención de las moléculas monosustituidas y disustituidas DIM-DIM.

¹⁵⁸ a) Li, X. Mechanism of action of subindac and diindolylmethane analogs as anticancer agents, a dissertation, submitted to the office of graduate and professional studies of Texas A&M University, 2014. b) Kruijff, J. W.; Marsman, J. C.; Venekamp, H. E.; Falke, J.; Noordhoek, B. J.; Blaauboer, B. J.; Wortelboer, H. M. Structure elucidation of acid reaction products of indole-3-carbinol: Detection in vivo and enzyme induction in vitro. *Chem. Biol. Interactions* **1991**, *80*, 303-315.

Tabla 29. Productos monosustituídos y disustituídos obtenidos de las moléculas híbridas diindolilmetano-diindolilmetano.

Producto	14-DIM ^[a]	16-DIM ^[a]	15-DIM ^[b]	17-DIM ^[b]
Sustrato	Isoftalaldehído (1 mmol)		Tereftalaldehído (1 mmol)	
Reactivo	Indol (2 mmoles)		Indol (2 mmoles)	
EM-IE m/z (ar) M ⁺	350 (100)	566 (trazas)	350 (25)	566 (trazas)
EMAR-IE m/z (a) M ⁺	350 (74.66)	566 (1.39)	350 (100)	[c]

[a] Producto monosustituído; [b] Producto disustituído. Y [c] no se determinó.

La caracterización realizada indica la presencia de los ambos productos (monosustituído y disustituído), **Tabla 29**, para respaldar esta información se muestran los espectros de EMIE y EMAR-IE de los cuatro productos mencionados en el apéndice 3. La modificación de parámetros como el tiempo, la frecuencia de giro, el número de balines, etc. para la optimización de la reacción realizada queda como prospectiva.

Apéndices

1. Productos generados

1.1 Artículo publicado

Fragoso-Medina, Amira Jalil y colaboradores. Publicación del artículo *A DFT Study of the Geometrical, Spectroscopical and Reactivity Properties of Diindolylmethane-Phenylboronic Acid Hybrids*. *Molecules*, 2017, 22, 1744-1778.




Figura 22. Graphical abstract del artículo publicado “A DFT Study of the geometrical, spectroscopical and reactivity properties of diindolylmethane-phenylboronic acid hybrids”.



Article

A DFT Study of the Geometrical, Spectroscopical and Reactivity Properties of Diindolylmethane-Phenylboronic Acid Hybrids

Amira Jalil Fragoso-Medina, René Gerardo Escobedo-González , María Inés Nicolás-Vázquez *, Gabriel Arturo Arroyo-Razo, María Olivia Noguez-Córdova and René Miranda-Ruvalcaba

Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 1, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, Estado de Mexico C.P. 54740, Mexico; amirakhalil2001@yahoo.com.mx (A.J.F.-M.); renegerardo.escobedo@gmail.com (R.G.E.-G.); garroyo@unam.mx (G.A.A.-R.); olinoco@yahoo.com.mx (M.O.N.-C.); mirruv@yahoo.com.mx (R.M.-R.)

* Correspondence: nicovain@yahoo.com.mx; Tel.: +55-56-232-024

Received: 13 September 2017; Accepted: 12 October 2017; Published: 17 October 2017

Abstract: The structure of the *ortho*-, *meta*- and *para*- hybrid diindolylmethane-phenylboronic acids and their interactions were optimized with by a quantum chemical method, using density functional theory at the (DFT) level. Thus, infrared bands were assigned based on the scaled theoretical wavenumbers by correlating the respective experimental data of the molecules. In addition, the corresponding ^1H -/ ^{13}C -/ ^{11}B -NMR experimental and theoretical chemical shifts were correlated. The target molecules showed a poor treatment of the OH shifts in the GIAO method due to the absence of explicit solvent effects in these calculations; therefore, they were explicitly considered with acetone molecules. Moreover, the electron density at the hydrogen bond critical point increased, generating stabilization energy, from weak to moderate or weak to strong, serving as an indicator of the strength of the hydrogen bond between the different intermolecular interactions. Finally, some properties related to the reactive behavior of the target molecules associated with their cytotoxic effects and metabolic pathways were also calculated.

Keywords: boronic acids; diindolylmethane; spectroscopy; DFT calculations; hydrogen bonds

1. Introduction

Boron-containing compounds are substances with a wide range of potential applications in the fields of material science, supramolecular chemistry, catalysis and biology. In recent years, this class of molecules has become an object of increasing interest due to the bioactive nature of some of them [1]. In particular, the case of boronic acids should be particularly highlighted, since some of them have insecticidal, fungicidal, antibacterial and antineoplastic activities, e.g., bortezomib (Velcade[®]) [2]. Boron-based compounds also show preferential localization in tumor tissues, thus making possible the so called boron-10 neutron capture therapy [3,4]. In addition, the boronic acid moiety has also been used in the synthesis of antitumor and antiviral agents [3,5].

Phenylboronic acids are boronic acid derivatives with some of the previously mentioned biomedical applications, such as diphenylboronic esters with antibacterial activity, or phenylboronic acid (PBA) and diphenylboronic esters (DPBE) which are the most efficient types of boronic acid derivatives that act as serine protease inhibitors decreasing cancer cell viability, being in this application PBA more efficient than boronic acid as the cancer cell viability decreases within eight days [6,7].

On the other hand, 3,3'-dindolylmethane (DIM) is an important organic compound derived from the acid catalyzed condensation of a natural product, indol-3-yl-carbinol (IC3), a molecule produced as an artifact from cruciferous vegetables [8]. IC3 is an anti-tumor agent and several studies have

revealed its clinical efficacy against various epithelial cancers, including endometrial and mammary tumors [9]. Moreover, DIM and some of its analogues (DIMs) are currently among the most popular adjunct therapies for recurrent respiratory papillomatosis due to their effectiveness and low level of toxicity [10,11].

It is also convenient to highlight that modern synthetic chemists currently engage in the synthesis of hybrid molecules, which are made by combining appropriately pieces of different other molecules, in order to synergize or modify the pharmacological activity of the corresponding prototypes. As part of our ongoing research program, we are interested in green chemistry protocols for the production of novel hybrid heterocyclic molecules, and thus we recently reported the synthesis and biological evaluation of three relatively novel hybrid molecules **I–III** of diindolylmethane and phenylboronic acids [12]; it is important to note that the obtained results were indicative that the hybrid products were promising antineoplastic compounds. To this end the cytotoxic effects of the hybrid molecules were evaluated on six cancer cell lines (U251 = central nervous system glia, PC-3 = prostate, K562 = leukemia, HCT-15 = colon, MCF-7 = breast, SKLU-1 = lung), which evidenced that the *meta* regioisomer was the most active [12]. Consequently, taking into account the importance of these compounds, we deemed it convenient to report the novel and interesting results of a theoretical study of the target compounds **I–III**. Using quantum chemistry biological activity predictor methods we determined: (i) the respective conformational analysis; (ii) the fully optimized molecule structures, determining the geometrical parameters: including bond lengths and angles; (iii) also the infrared spectrophotometric data and NMR (^1H -, ^{13}C -, ^{11}B -) chemical shifts, were determined in the gas-phase and also considering acetone as solvent. Furthermore, (iv) molecular predictions regarding the human metabolism of the target compounds using metaprint 2D were also evaluated.

2. Results and Discussion

2.1. Molecular Parameters

2.1.1. Energy

Conformational Analysis

In order to calculate the conformers of each regioisomer **I–III** of the target diindolylmethane phenylboronic acids (Figure 1), they were in a first instance optimized by B3LYP with 6311++G(d,p).

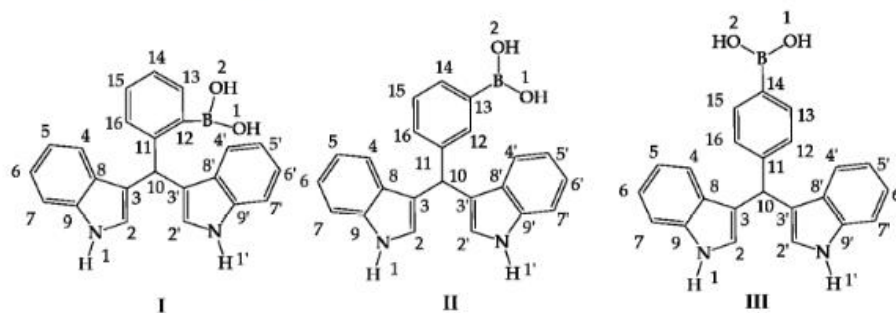


Figure 1. Hybrid diindolylmethane phenylboronic acid regioisomers: *ortho* (**I**), *meta* (**II**) and *para* (**III**).

It is convenient to note that the boronic compounds have three possible conformers depending to the location of the hydrogen atoms bonded to the oxygen atoms in the $-\text{B}(\text{OH})_2$ group; consequently, they can be oriented toward the benzene ring (*trans-trans* = *tt*), opposite to benzene ring (*cis-cis* = *cc*) or alternated (*cis-trans* = *ct*) (Figure 2).

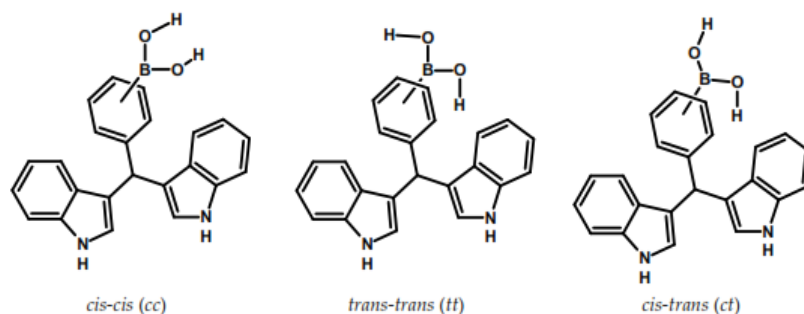


Figure 2. There is the possibility of forming three possible conformers, this depends on the location of the hydrogen atoms that are bonded to the oxygen atoms of the $-B(OH)_2$ group.

The conformer energy values of the studied compounds are listed in Table 1. The comparison of the values indicates a slight energy difference (0.7 to 3.3 kcal/mol), and it can also be seen the *cis-trans* configuration resulted as the most stable among the three regioisomers. These results agree with previously reported works for other boronic acids [1,3,13–15]. Among the three possible *cis-trans* isomers, the *ct-III* appears to be the most stable, followed by the *ct-II* and *ct-I* ones. The energy value difference between the less and more stable ones is 3.1 kcal/mol. The variations in the relative energies among **I–III** are small, suggesting that these isomers are almost equally stable. The stability of *ct-III* molecule can be attributed to the lower steric effect. These stability results have been previously reported [12].

Table 1. Conformational energy values for **I–III**.

Conformer	Isomers					
	I		II		III	
	Energy (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Energy (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Energy (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)
<i>cis-trans</i> (<i>ct</i>)	−1173.13344187	0.0	−1173.13778578	0.0	−1173.13846019	0.0
<i>trans-trans</i> (<i>tt</i>)	−1173.13246585	0.7	−1173.13341930	2.7	−1173.13351019	3.1
<i>cis-cis</i> (<i>cc</i>)	−1173.12883432	3.3	−1173.13395050	2.4	−1173.13460054	2.4

For the optimized structures, the hydrogens atoms were in the O–B–O plane. Most probably, this is due to oxygen lone pair electrons being in resonance with the *p* orbital empty of the boron, forcing the hydrogens atoms to be in the same plane. In all the conformers of **I–III**, the boronic acid group was planar and remained in the same plane as the benzene ring or close to it.

C–B Bond Rotational Barrier Analysis

It is worth nothing that the effect of the aromatic ring and conformational arrangement in the rotational barrier of the C–B bond was also studied at the same theory level [3], considering a C12–C13–B–O dihedral angle of 90° (Table 2). The analyzed conformers for the C–B bond show that the oxygen of the boronic group is in a perpendicular plane, in comparison to the previously evaluated conformer (Table 1). These structures **I–III** showed imaginary frequencies in all cases, demonstrating that all of them correspond to transition states or unstable structures, and in this sense the difference with the coplanar structure was the energetic barrier for the bond rotation. The energy values of each structure with dihedral angles of 90° , the energies of the coplanar structures and their difference are listed in Table 2. The comparison between the 90° conformers does not show great energy difference values (between 1.3–5.0 kcal/mol).

Table 2. Relative energy difference between the conformers when the group $-B(OH)_2$ is 90° of the benzene ring in the systems **I**: *ortho*, **II**: *meta* and **III**: *para*. In each case, the dihedral angle is between C12–C13–B–O.

Conformer	Isomers					
	I (90°)		II (90°)		III (90°)	
	Energy (Hartrees)	* ΔE (kcal/mol)	Energy (Hartrees)	* ΔE (kcal/mol)	Energy (Hartrees)	* ΔE (kcal/mol)
<i>cis-trans</i> (ct)	–1173.13188159	0.0	–1173.13317105	0.0	–1773.13273599	0.0
<i>trans-trans</i> (tt)	–1173.12910953	1.7	–1173.13082945	1.5	–1173.13071757	1.3
<i>cis-cis</i> (cc)	–1173.12453200	4.6	–1173.12514551	5.0	–1173.12527473	4.7

* Energies differences relative to more stable conformer: *ct*.

The *cis-trans* and *cis-cis* conformers were calculated when the hydrogen atoms were bonded to the oxygen atoms in the $-B(OH)_2$ group are in the plane, and when they are perpendicular (90°). As it can be seen in Table 3, an increasing trend in the rotational barrier is observed, with an increase of the distance between the indolylic and the boronic moiety. The conformers (*cis-trans* and *cis-cis*) of **I** and **III** displayed the same trend. For ΔE_{I-I-90° , their energy values were 1.0 and 2.7 kcal/mol, respectively, as a consequence of the steric effect due to the proximity of the diindolylmethane moiety. On the other hand, greater rotational barrier values (2.7 and 5.9 kcal/mol, respectively) were obtained for $\Delta E_{III-III-90^\circ}$, which is associated to an increase in the $C \rightarrow B$ π bonding, due to the presence of the diindolylmethyl group in the C11 position [16].

Table 3. Effect of the rotation of the boronic acid group on the conformational energy values of the structures for I–III.

Isomer	Conformer					
	<i>cis-trans</i> (ct)		<i>trans-trans</i> (tt)		<i>cis-cis</i> (cc)	
	Energy (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Energy (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Energy (Hartrees)	ΔE (kcal/mol)
I	–1173.13344187		–1173.13246585		–1173.12883432	
I (90°)	–1173.13188159	1.0	–1173.12910953	2.1	–1173.12453200	2.7
II	–1173.13778578		–1173.13341930		–1173.13395050	
II (90°)	–1173.13317105	2.9	–1173.13082945	1.6	–1173.12514551	5.5
III	–1173.13846019		–1173.13351019		–1173.13460054	
III (90°)	–1773.13273599	3.6	–1173.13071757	1.8	–1173.12527473	5.9

The analysis of the *trans-trans* conformers, calculated when the hydrogen atoms bonded to the oxygen atoms in the $-B(OH)_2$ group are in the plane and when they are perpendicular (90°), revealed a different behavior. The isomer **I** possess the greater energy barrier as a consequence of an interaction of the hydrogen atom of the boronic group with an indolyl group in the conformer without torsional effect. This interaction was evaluated by the AIM method, developed by Bader and co-workers, in the analysis of bond critical points of electron density (BCP's), and the gradient paths for the structure [17,18], was discussed in the next section.

The conformational structures of the *p*-regioisomer (maximum stability, **III**) at 90° are displayed in Figure 3. All conformers with 90° have imaginary frequencies. Additionally, some geometrical parameters of the boronic acid group changed.

The σ bond distance among C–B increased in all 90° conformers, as a consequence of scission of conjugation between the aromatic ring and the unoccupied *p* orbital of the boron atom, present in the boronic acid group. In addition, the difference in C–B bond lengthen conformers *tt-III* and *ct-III* was lower (0.009 Å), which may be due to the weak interaction between the electronic pi cloud of the benzyl ring, and the hydrogen atoms of the boronic group. Furthermore, the O–H and O–O bond

lengths in the boronic acid group increased, while the B–O distance decreased. This behavior, was constant in all the studied isomers.

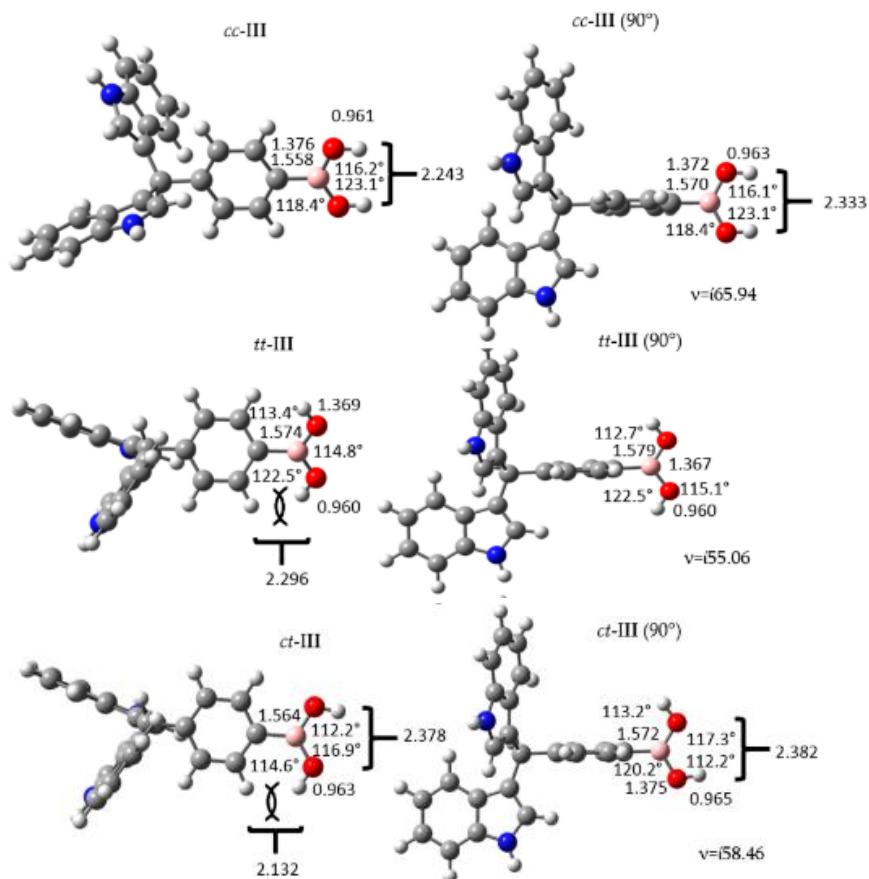


Figure 3. Structure and geometrical parameters of the *p*-diindolylmethane phenylboronic acid hybrid isomers and their corresponding 90° conformers. The gray, blue, pink, red and white spheres are for carbon, nitrogen, boron, oxygen and hydrogen atoms respectively.

2.1.2. Geometrical Parameters

Geometry of I–III

The bond lengths of the conformers of the studied molecules were determined at the same level of theory (Table 4). The theoretically calculated data did not show great differences in the length, between the conformers; the most significant change in the bond lengths was observed in the boronic groups by the steric or electronic effects associated with their arrangements. Regarding the *ct* and *tt* conformers of **I**, the previously indicated effect of the intramolecular interaction was observed in the C–B distance, which was decreased by the attractive force of C3'.

Table 4. Selected theoretical and experimental bond length (Å) of the conformers for I, II and III.

Bond	I					II					III					Exp	
	ct	cc	Δ_{cc-ct}	tt	Δ_{tt-ct}	ct	cc	Δ_{cc-ct}	tt	Δ_{tt-ct}	ct	cc	Δ_{cc-ct}	tt	Δ_{tt-ct}		
N1-H1	1.005	1.005	0.000	1.005	0.000	1.005	1.005	0.000	1.005	0.000	1.005	1.005	0.000	1.005	0.000	0.91 ^c	
O1-H(O1)	0.964	0.964	0.000	0.961	-0.003	0.963	0.960	-0.003	0.961	-0.002	0.963	0.960	-0.003	0.96	-0.003	0.92 ^b	
O2-H(O2)	0.960	0.960	0.000	0.961	0.001	0.960	0.960	0.000	0.961	0.001	0.960	0.960	0.000	0.96	0.000	0.92 ^b	
N1-C2	1.384	1.383	-0.001	1.384	0.000	1.382	1.382	0.000	1.383	0.001	1.383	1.383	0.000	1.383	0.000	1.388 ^a	
C2-C3	1.369	1.370	0.001	1.368	-0.001	1.369	1.370	0.001	1.369	0.000	1.370	1.370	0.000	1.37	0.000	1.366 ^c	
C3-C10	1.513	1.513	0.000	1.513	0.000	1.513	1.513	0.000	1.513	0.000	1.515	1.515	0.000	1.515	0.000	1.508 ^a	
N1'-C2'	1.384	1.381	-0.003	1.384	0.000	1.383	1.383	0.000	1.383	0.000	1.383	1.382	-0.001	1.383	0.000	1.379 ^b	
C2'-C3'	1.371	1.374	0.003	1.370	-0.001	1.370	1.370	0.000	1.370	0.000	1.369	1.370	0.001	1.369	0.000	1.370 ^c	
C3'-C10	1.515	1.517	0.002	1.515	0.000	1.515	1.515	0.000	1.515	0.000	1.513	1.513	0.000	1.513	0.000	1.513 ^b	
C10-C11	1.536	1.538	0.002	1.538	0.002	1.531	1.532	0.001	1.532	0.001	1.530	1.530	0.000	1.53	0.000	1.518 ^b	
C11-C12	1.415	1.414	-0.001	1.417	0.002	1.395	1.395	0.000	1.395	0.000	1.399	1.398	-0.001	1.399	0.000	1.372 ^b	
C12-C13	1.406	1.406	0.000	1.406	0.000	1.405	1.405	0.000	1.405	0.000	1.390	1.391	0.001	1.39	0.000	1.384 ^b	
C13-C14	1.392	1.392	0.000	1.391	-0.001	1.403	1.403	0.000	1.403	0.000	1.405	1.405	0.000	1.404	-0.001	1.385 ^b	
C14-C15	1.390	1.391	0.001	1.390	0.000	1.392	1.393	0.001	1.392	0.000	1.402	1.404	0.002	1.403	0.001	1.374 ^b	
C15-C16	1.394	1.393	-0.001	1.393	-0.001	1.392	1.392	0.000	1.393	0.001	1.392	1.393	0.001	1.392	0.000	1.374 ^b	
C16-C11	1.396	1.397	0.001	1.397	0.001	1.398	1.398	0.000	1.398	0.000	1.396	1.396	0.000	1.397	0.001	1.378 ^b	
C12-B	1.573	1.584	0.011	1.569	-0.004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.579 ^b	
C13-B	-	-	-	-	-	1.565	1.575	0.010	1.559	-0.006	-	-	-	-	-	-	1.579 ^b
C14-B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.563	1.574	0.011	1.557	-0.006	1.579 ^b	
B-O1	1.367	1.372	0.005	1.374	0.007	1.368	1.368	0.000	1.375	0.007	1.368	1.368	0.000	1.376	0.008	1.355 ^b	
B-O2	1.375	1.362	-0.013	1.377	0.002	1.375	1.368	-0.007	1.376	0.001	1.375	1.369	-0.006	1.376	0.001	1.362 ^b	

^a Value obtained from Kumar et al., [19]; ^b Value obtained from Kurt [14]; ^c Value obtained from Maciejewska et al., [20] for 5,5-dicyano-3,3'-bis(diindolyl)methane.

Since the experimental X-rays patterns of the target molecules have not been yet published, and considering the motifs present in these molecules [1,3,12,14,19,21,22], the obtained values were compared by the same motif previously reported in other compounds [14,19,20]. In this sense, the calculated values were agreed with the previously reported data, considering the structural differences with the reference molecules. Taking into account the most stable conformer (*ct*), the C–B bond distance in the three target molecules was lower than the reference (pentafluorophenylboronic acid) [14], this difference was attributed to the absence of the fluorine atoms in the latter structure [14,22]. Furthermore, the comparison of the same conformer (*ct*) of the three analyzed compounds, the distance C–B in **I** is greater than **II** and **III**; this increase was considered a result of the steric stress between the boronic acid group and the indolylic moiety.

Additionally, the distance of the bond B–O increased in the target molecules, in comparison with the reference, indicating less delocalization of the unshared electron pair of the oxygen to the boron atom as a consequence of the lack of fluorine atoms in the aromatic ring.

Following the geometrical parameters, the calculated bond angles (Table 5) in the considered conformers were contrasted. These parameters, as expected, were very similar in the phenyl and indolylic moieties [20], the biggest changes being observed for the boronic acid group. Related to the boronic acid group angles, the *tt* conformers showed higher values in regard to other conformers, except in the case of the C–B–O motif, which presented in all cases the smallest angle value. The theoretical angle was compared with the same references, observing that they are in agreement with the corresponding experimental values. Thus, it is important to note, that the best approach of the angle values corresponded to **I** in its *ct* conformer, according to the experimental values.

The molecule **III**, the most stable under consideration, was characterized by the presence of intermolecular interactions, which can be decisive in the crystal packing of this kind of products. It is worth noting that in previous works the structural crystal description of some phenylboronic acid derivatives has been reported. According, to a low-temperature study, for the unsubstituted phenylboronic acid crystals [22], they were formed by an asymmetric unit, composed by two molecules of the acid, achieving a dimer. The study with **III** was made assessing that a dimer structure and the non-covalent interaction could be present. The proposed interactions will be discussed later in the paper.

Table 5. Selected theoretically and experimental bond angles (°) of the conformers of the target molecules.

Bond Angle	I					II					III					Exp
	<i>ct</i>	<i>cc</i>	Δ_{cc-ct}	<i>tt</i>	Δ_{tt-ct}	<i>ct</i>	<i>cc</i>	Δ_{cc-ct}	<i>tt</i>	Δ_{tt-ct}	<i>ct</i>	<i>cc</i>	Δ_{cc-ct}	<i>tt</i>	Δ_{tt-ct}	
C9–N1–C2	109.20	109.20	0.00	109.20	0.00	109.30	109.20	−0.10	109.20	−0.10	109.20	109.20	0.00	109.20	0.00	108.70 ^b
C3–C10–C11	113.40	113.40	0.00	113.70	0.30	112.90	113.10	0.20	113.10	0.20	111.40	113.10	1.70	111.40	0.00	113.11 ^a
C9′–N1′–C2′	109.20	109.30	0.10	109.20	0.00	109.30	109.20	−0.10	109.20	−0.10	109.20	109.20	0.00	109.20	0.00	108.80 ^b
C3′–C10–C11	111.10	111.30	0.20	111.00	−0.10	111.60	111.50	−0.10	111.60	0.00	113.10	111.40	−1.70	113.10	0.00	110.60 ^a
C11–C12–C13	118.20	118.00	−0.20	118.20	0.00	122.00	122.40	0.40	121.80	−0.20	121.00	120.90	−0.10	120.90	−0.10	119.20 ^b
C12–C13–C14	122.10	122.10	0.00	122.10	0.00	117.90	117.60	−0.30	118.40	0.50	121.30	121.60	0.30	121.10	−0.20	123.00 ^b
C14–C15–C16	119.90	119.80	−0.10	119.90	0.00	119.90	120.00	0.10	120.00	0.10	121.80	121.80	0.00	121.40	−0.40	123.00 ^b
C15–C16–C11	121.50	121.40	−0.10	121.60	0.10	120.80	120.70	−0.10	120.90	0.10	121.50	120.70	−0.80	120.70	−0.80	119.40 ^b
C11–C12–B	124.90	124.90	0.00	125.80	0.90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	121.90 ^b
B–C12–C13	116.90	117.10	0.20	116.00	−0.90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	121.90 ^b
C12–B–O1	121.30	124.30	3.00	121.10	−0.20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	118.20 ^b
C12–B–O2	121.90	120.70	−1.20	116.90	−5.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	122.20 ^b
C12–C13–B	-	-	-	-	-	119.90	121.00	1.10	120.80	0.90	-	-	-	-	-	121.90 ^b
B–C13–C14	-	-	-	-	-	122.20	121.40	−0.80	120.90	−1.30	-	-	-	-	-	122.70 ^b
C13–B–O1	-	-	-	-	-	119.00	122.50	3.50	118.50	−0.50	-	-	-	-	-	118.20 ^b
C13–B–O2	-	-	-	-	-	124.10	122.60	−1.50	118.40	−5.70	-	-	-	-	-	122.20 ^b
C13–C14–B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	120.20	121.60	1.40	121.20	1.00	121.90 ^b
B–C14–C15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	122.70	121.60	−1.10	121.20	−1.50	122.70 ^b
C14–B–O1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	118.80	122.60	3.80	118.40	−0.40	118.20 ^b
C14–B–O2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	124.30	122.50	−1.80	118.50	−5.80	122.20 ^b
B–O1–H(O1)	112.10	113.60	1.50	116.10	4.00	112.10	113.30	1.20	116.20	4.10	112.20	113.40	1.20	116.20	4.00	111.40 ^b
B–O2–H(O2)	113.70	113.00	−0.70	115.80	2.10	114.40	113.40	−1.00	116.10	1.70	114.60	113.30	−1.30	116.20	1.60	115.60 ^b
O1–B–O2	116.70	114.90	−1.80	122.00	5.30	116.90	114.90	−2.00	126.10	9.20	116.90	114.80	−2.10	123.10	6.20	119.50 ^b

^a Value obtained from Kumar et al., [19]; ^b Value obtained from Maciejewska et al., [20] for 5,5-dicyano-3,3′-bis(diindolyl)methane.

Intramolecular Interaction for Molecule I

As previously described, the intramolecular interaction present in the *tt*-I conformer was analyzed by the AIM method. These results are displayed in Figure 4, the molecular graph shows the bond critical points of electron density (BCP's) (3,-1) located at OH•••CH, and this contact suggests the existence of a chemical interaction. In fact, the density $\rho(r)$ was 0.0089 e/a.u.³ and the Laplacian $\nabla^2\rho(r)$ was -0.0093 e/a.u.⁵ meanwhile the ring critical point (RCP) (3,+1) had a density value ($\rho(r)$) of 0.0135 e/a.u.³ and the $\nabla^2\rho(r)$ was -0.0094 e/a.u.⁵. The negative Laplacian values indicated a local concentration of charge, suggesting an interaction of the lone electron pair type or Lewis base, as a model of reactivity [21]. This behavior can be explained by means of a resonance effect of the non-shared electron pair of the nitrogen atom within the indole ring, causing the presence of an electronic pair in the C-3' position of the indole ring and the attraction of the hydrogen atom.

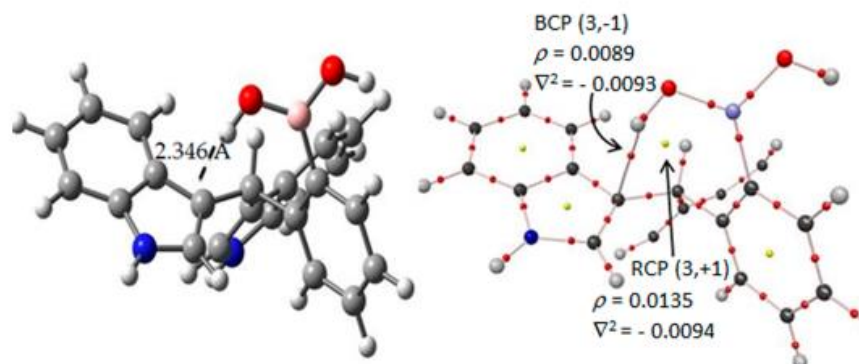


Figure 4. AIM results of the hydrogen-C3' interaction in the *tt*-I diindolylmethane-phenylboronic acid hybrid. Molecular graphs for *tt*-*ortho*-regioisomer interaction. Density $\rho(r)$ and its Laplacian $\nabla^2\rho(r)$ at the BCPs characterizing the HB interactions. The gray, blue, pink, red and white spheres are for carbon, nitrogen, boron, oxygen and hydrogen atoms respectively.

As a consequence of this interaction a large rotational energy barrier was achieved. This is in addition to the lower energy difference values between the *cis-trans* and *trans-trans* conformers of I (Table 1) resulting in the stabilization effect of this interaction. Regarding II and III in the *trans-trans* conformers the energy barriers provided the same behavior, previously mentioned, however the *tt*-conformers have less energy difference than the *cc* and *ct* conformers. This decrease was attributed to a steric repulsion between the hydrogen of the boronic acid group and the hydrogen at C-13 (-OH•••H-C13 length around 2.2 Å) by the hydrogen orientation; this repulsion indicated that the boronic acid groups do not stay in the same plane of the benzene ring.

Intermolecular Interactions for Molecule III-2

The presence of eight dimeric structures was observed. In this sense, two principal intermolecular interactions were found: (a) hydrogen bonds between the hydrogen atoms of the boronic acid group (III-1 and III-3, Figure 5) or the N-H bond of the indolylic moiety with the same groups, the boronic acid groups (III-2 and III-6, Figure 5), and (b) the hydrogen of the boronic acid or N-H bond of the indolyl group, with the π -aromatic systems (III-2, III-4, III-5, III-7 and III-8, Figure 5). The corresponding electronic and interaction energies values for the dimers are summarized in Table 5. The first dimer analyzed was III-1, which according to Figure 5, presented two intermolecular hydrogen bonds among the boronic acid groups; a smaller distance between the acceptors and donors (approximately 1.86 Å) and an angle closer to 178.7° that indicated a strong intermolecular interaction. Additionally, the electronic energy and the interaction energy showed bigger values in

contrast with the other dimers, confirming the stronger character of these hydrogen bonds. This type of dimer has been previously reported for the crystalline structure of phenylboronic acid [22] and these theoretical values agree with the experimental data reported for phenylboronic acid (distances: hydrogen-acceptor 1.81 Å, between donor and oxygen acceptor 2.72 Å and bond angle 175°).

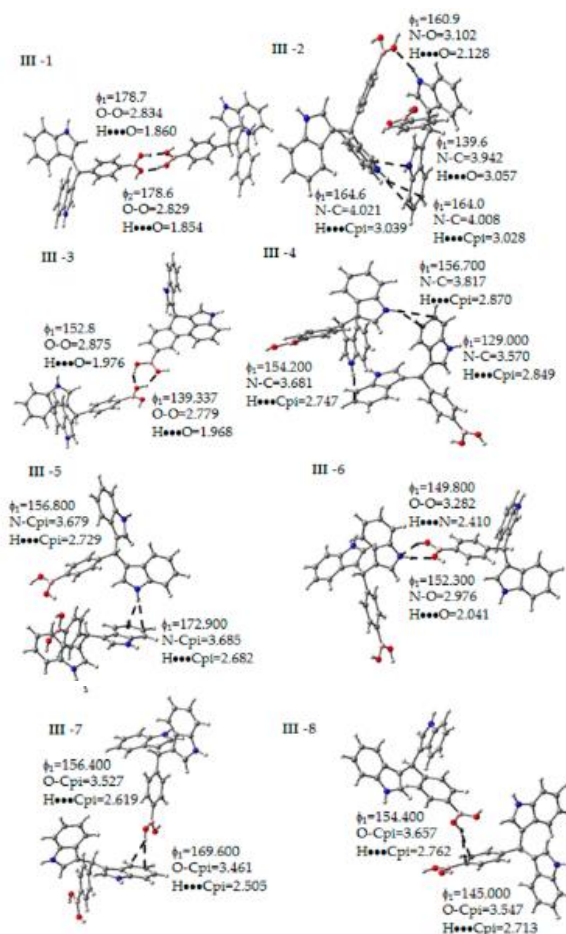


Figure 5. Non-covalent interactions determined between the molecules of III. Some geometrical parameters as bond length and angle are next to the bond. The gray, blue, pink, red and white spheres are for carbon, nitrogen, boron, oxygen and hydrogen atoms respectively.

Additionally, there is a different kind of hydrogen bonds between the boronic acid groups, as can be seen by comparing III-3 and III-1. The III-3 dimer revealed the presence of a bifurcate acceptor in the hydrogen bond [23], decreasing the stability of the interaction, in comparison with III-1, due to the increase (1.97 Å) of the bond length and the decrease of the angle value (130°–150°). Finally, III-6 showed hydrogen bonds between a boronic acid group and the N–H of the indole motif, and the interaction properties (Table 6 and Figure 5) indicated a weaker bond [23], distance of 2–2.4 Å, ϕ around 150° and the interaction energy exhibited the lower value (−2.5 kcal/mol) than the dimers with only hydrogen bonds.

Regarding the dimers **III-2**, **III-4** and **III-5**, they presented an interaction between hydrogen atoms and the π -aromatic systems of the indoles; this type of interaction has been previously described [20,24]. In the references, the crystal packaging of the molecules is stabilized by different weak intermolecular contacts such as the hydrogen bonds and they were formed by means of folded layers. Moreover, the cohesion between these layers results from the C-H $\cdots\pi$ intermolecular interactions, and analogous N-H $\cdots\pi$ contacts, were observed for 3,3'-diindolylmethane derivatives [20,24]. Concerning the calculated bond parameters, the distances between the hydrogen and the π -system are 2.500 to 3.000 Å; additionally, the bond angles had values between 150°–170°, which are in agreement with the values obtained for 3,3'-diindolylmethane derivatives that had a bond distance of 2.750 and 2.470 Å, and the bond angle are in the range of 148° and 171°. According to the second kind of the interaction, N-H $\cdots\pi$, the most stable of this group of dimers was **III-2**, which additionally, has a hydrogen bond among the boronic acid and indolylic moiety, while the **III-7** dimer presented an interaction between the hydrogen atoms of the boronic acid group and the π -aromatic system of the indole and the dimer **III-8** indicating an interaction between a hydrogen atom of the boronic acid group and the π -aromatic system near the boronic acid group.

Table 6. Energetic properties of the eight dimers found.

Dimer	Electronic Energy (Hartrees)	IE (kcal/mol)	RE (kcal/mol)
III-1	−2346.28916998	−7.7	0.0
III-2	−2346.28480554	−4.9	2.7
III-3	−2346.28456653	−4.8	2.9
III-4	−2346.28343557	−4.1	3.6
III-5	−2346.28249966	−3.5	4.2
III-6	−2346.28131638	−2.8	4.9
III-7	−2346.28044096	−2.2	5.5
III-8	−2346.27761899	−0.4	7.3

IE = interaction energy; RE = Relative Energy.

The dimer **III-4** presented two N-H $\cdots\pi$ interactions, with bond distances among the hydrogen and π system in the range of 2.7–2.8 Å, acceptor and donor between 3.6–3.8 Å and bond angles of 150° and 152°. This corresponds to weak hydrogen bonds [23]. Finally, **III-5** has only one interaction of this type; it was the most unstable dimer of the group.

Complementarily, considering the dimers, and using the atoms in molecules methodology to find the critical points of electron density in order to obtain the parameters $\rho(r)$ and the Laplacian $\nabla^2\rho(r)$, were studied. The corresponding values are summarized in Table 7; also, Figure 6 shows the structure with the critical points (3,−1) and (3,+1). These results confirmed the presence of the interactions, having positive density values, with respect to the OH \cdots OH and NH \cdots OH interactions, the values were in the order of 10^{-2} e/a.u.³, typical data of the range of hydrogen bond [25]. In this sense, the density values of the hydrogen atom $\cdots\pi$ system and the critical points of rings showed values in the order of 10^{-3} e/a.u.³ corresponding to Van der Waals complexes [26]. Thus, all of the Laplacian values were negative, indicating a local charge concentration [21], assigned to a shared interaction, corresponding to the typical valence shell charge concentration [21,25,26].

Table 7. Values of electronic density and the square Laplacian of density for the dimers.

Dimer	Interaction	ρ	$\nabla^2\rho$	Dimer	Interaction	ρ	$\nabla^2\rho$		
1	BCP (3,-1) O1H•••O1H	0.0289	-0.0264	5	BCP (3,-1) N-H1••• π indol	0.0063	-0.0045		
	BCP (3,-1) O2H•••O2H	0.0293	-0.0267		BCP (3,-1) C-H2••• π	0.0034	-0.0027		
	RCP (3,+1)	0.0043	-0.0053		RCP (3,+1)	0.0034	-0.0028		
2	BCP (3,-1) O1H•••NH1	0.0165	-0.0149	6	BCP (3,-1) O1H•••N	0.0110	-0.0083		
	BCP (3,-1) CH2 indol••• π boronic	0.0037	-0.0026		BCP (3,-1) NH1•••O2	0.0202	-0.0191		
	RCP (3,+1) C-H2••• π O1H•••NH1	0.0023	-0.0023			RCP (3,+1)	0.0075	-0.0081	
	BCP (3,-1) N•••H2-C indol	0.0036	-0.0027						
	BCP (3,-1) N-H1 π •••indol	0.0038	-0.0029						
RCP (3,+1) N•••H-C indol N-H1••• π indol	0.0026	-0.0024							
3	BCP (3,-1) O1H•••O1	0.0223	-0.0211	7	BCP (3,-1) O1H••• π indol	0.0047	-0.0030		
	RCP (3,-1) O1H•••O2	0.0231	-0.0226		BCP (3,-1) C-H2••• π	0.0042	-0.0032		
	RCP(3,+1)	0.0098	-0.0121		BCP (3,-1) CH•••O	0.0027	-0.0022		
4	BCP (3,-1) NH1••• π indol ¹	0.0057	-0.0039	8	RCP (3,+1) CH••• π OH••• π	0.0027	-0.0022		
	BCP (3,-1) C-H2••• π indol ¹	0.0033	-0.0023		RCP (3,+1) OH••• π CH•••O	0.0010	-0.0009		
	BCP (3,-1) NH1••• π indol ²	0.0063	-0.0045		BCP (3,-1) C-H2•••O2	0.0033	-0.0031		
	BCP (3,-1) C-H2••• π indol ²	0.0034	-0.0027		BCP (3,-1) O1H••• π indol	0.0097	-0.0066		
	RCP (3,+1) ¹	0.0031	-0.0025		RCP (3,+1)	0.0031	-0.0031		
RCP (3,+1) ²	0.0034	-0.0028							

ρ = electron density (e/a.u.³); $\nabla^2\rho$ = Laplacian of density; ¹ and ² Indole ring of indolylic moiety.

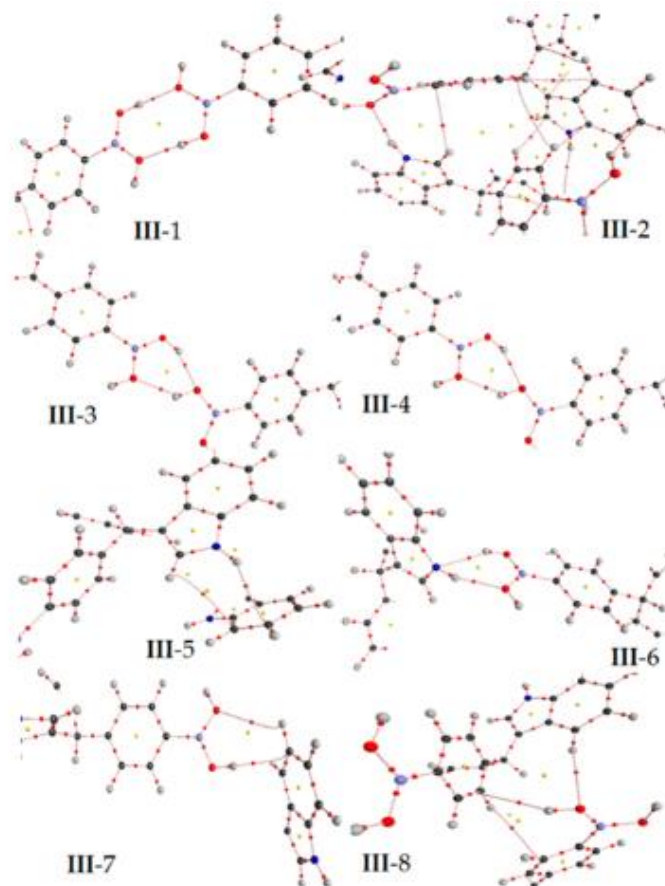


Figure 6. In the target molecule (*ct*-III) the bond critical points (3,-1) is marked in red small points and ring critical points (3,+1) are presented as yellow points. The gray, blue, pink, red and white spheres are for carbon, nitrogen, boron, oxygen and hydrogen atoms respectively.

2.1.3. Spectroscopic Properties

The theoretical calculations for the vibrational modes in infrared spectroscopy and the chemical shifts in nuclear magnetic resonance were performed for the most stable conformer of the studied molecules (*cis-trans*). The obtained data were compared with the corresponding experimental values in order to make a detailed analysis of both the vibrational modes and the respective shielding or deshielding phenomena.

Infrared Spectra

The infrared spectra calculations were made for a free molecule in the gas phase, while the experiments were performed for solid samples considering the use of KBr to prepare a pellet. Each target molecule I–III consists of 47 atoms, with 135 normal vibrational modes. These normal vibrations are distributed 91 in-plane and 44 out of plane. All the vibrations were active in the IR absorption spectrum. The selected wavenumbers data of the molecules of infrared theoretical and experimental were summarized in Table 8; additionally, the theoretical and experimental IR spectra are displayed in Figure 7.

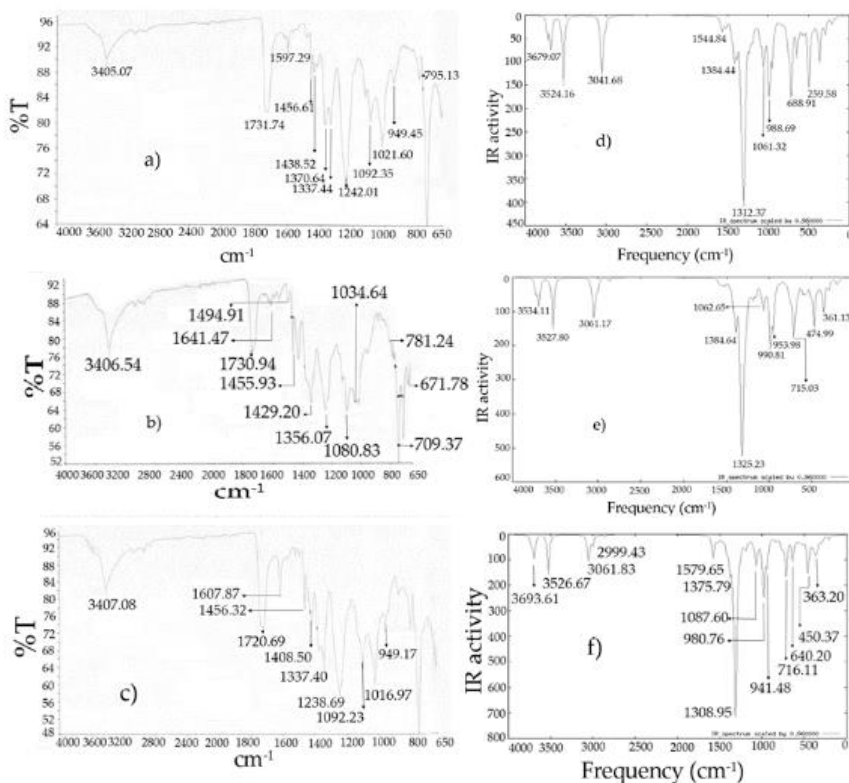


Figure 7. Infrared spectra: (a) I experimental [10]; (b) II experimental [10]; (c) III experimental [10]; (d) I theoretical; (e) II theoretical; (f) III theoretical.

Table 8. Experimental and theoretical infrared frequencies for the conformer *ct-I-III* and their approximate mode description.

Experimental Frequencies			Theoretically Results									Mode Descriptions
I	II	III	<i>ct-I</i>			<i>ct-II</i>			<i>ct-III</i>			
			F	S ^a	S ^b	F	S ^a	S ^b	F	S ^a	S ^b	
3405.1	3403.5	3407.1	3875.5	3720.5	3712.7	3881.4	3726.1	3718.3	3882.9	3727.6	3719.8	νO2H νO1H νN1'H νN1H νsC ₄ H + νsC ₅ H + νsC ₆ H + νsC ₇ H
			3832.4	3679.1	3671.4	3845.5	3691.7	3684.0	3847.5	3693.6	3685.9	
			3674.9	3527.9	3520.6	3674.8	3527.8	3520.4	3674.1	3527.2	3519.8	
			3674.1	3527.2	3519.8	3674.4	3527.5	3520.1	3673.6	3526.7	3519.3	
			3189.0	3061.5	3055.1	3188.7	3061.2	3054.8	3189.4	3061.8	3055.5	
3043.0	3077.9	3080.0	3188.7	3061.2	3054.8	3188.1	3060.6	3054.2	3189.1	3061.5	3055.2	νsC ₄ H + νsC ₅ H + νsC ₆ H + νsC ₇ H νsC ₁₆ H + νsC ₁₅ + νsC ₁₃ + νsC ₁₂
			3186.3	3058.9	3052.5	3182.9	3055.5	3049.2	3182.8	3055.5	3049.1	
2949.5	3000.0	2991.5	3179.9	3052.7	3046.3	3178.8	3051.7	3045.3	3179.7	3052.5	3046.2	νasC ₄ H + νasC ₆ H + νasC ₇ H νasC ₄ H + νasC ₆ H + νasC ₇ H
			3179.2	3052.1	3045.7	3177.8	3050.7	3044.3	3178.8	3051.6	3045.3	
2885.9	2962.7	2943.6	3177.5	3050.4	3044.1	3176.1	3049.0	3042.7	3177.7	3050.5	3044.2	νasC ₁₆ + νasC ₁₄ + νasC ₁₅ + νasC ₁₃ νasIndolyl
			1656.2	1623.1	1628.1	1656.5	1623.3	1628.3	1656.7	1623.6	1628.5	
1731.0	1730.9	1720.7	1655.6	1622.5	1627.4	1656.0	1622.9	1627.8	1656.1	1623.0	1628.0	νasIndolyl' νasbenzene ring νasIndolyl + νasIndolyl' νasIndolyl + νasIndolyl' + νasbenzene ring
			1634.6	1601.9	1606.8	1637.0	1604.2	1609.1	1645.5	1612.6	1617.5	
			1614.0	1581.8	1586.6	1613.5	1581.2	1586.1	1613.8	1581.5	1586.4	
			1612.2	1579.9	1584.8	1611.1	1578.9	1583.7	1611.7	1579.4	1584.3	
			1519.9	1489.5	1494.0	1583.9	1552.2	1557.0	1584.3	1552.6	1557.4	
1597.3	1601.7	1607.9	1519.3	1488.9	1493.4	1520.0	1489.6	1494.2	1579.2	1547.7	1552.4	νasIndolyl + νasIndolyl' + δN ₁ H + δN ₁ 'H νasIndolyl + νasIndolyl' + δN ₁ H + δN ₁ 'H + δC ₅ H + δC ₅ 'H
			1508.0	1477.9	1512.6	1479.2	1449.6	1425.0	1443.8	1415.0	1419.3	
1456.6	1455.9	1456.3	1480.5	1450.9	1426.1	1452.4	1423.3	1399.2	1442.8	1414.0	1418.3	νsC ₁₁ C ₁₂ C ₁₅ C ₁₆ + δH ₁₃ H ₁₅ νasC ₈ C ₉ C ₄ C ₅ C ₆ C ₇ + δH ₄ H ₅
			1469.4	1440.0	1415.5	1444.3	1415.4	1391.4	1433.1	1404.5	1408.8	
1438.6	1419.2	1408.5	1388.9	1361.1	1337.9	1442.3	1413.5	1389.5				νasC ₁₁ C ₁₂ C ₁₃ C ₁₄ C ₁₅ C ₁₆ + δH ₁₄ H ₁₅ H ₁₆ δIndolyl + δIndolyl' + δbenzene ring
			1370.6		1392.0	1381.9	1354.3	1331.2	1385.9	1358.2	1362.3	

S^a = Frequencies scaled with correction factors: below of 1700 cm⁻¹ factor of 0.98 and the rest of the frequencies with 0.96; S^b = Frequencies scaled with correction factors: in range of 1700–4000 cm⁻¹ with factor of 0.958, and below with 0.933; ν = stretching; νs = symmetric stretching; νas = asymmetric stretching; δ = in the plane bending; γ = out of plane bending.

The assignments of the vibrational absorptions were made by comparison between related molecules reported in the literature and those results obtained from the respective theoretical calculations [1,3,14,15]. The descriptions of the presented modes were approximated, being convenient to note that some of the vibration were mixed together. Regarding the results, the presence of four bands in the range of 3700–3500 cm^{-1} were observed for the target molecules (Table 8 and Figure 7), where the two bands at high frequencies correspond to the OH stretching of the boronic acid group [1,3,14,15,22] and the next bands were attributed to N–H stretching of the corresponding indolylic moieties. It is convenient to note, that in the experimental spectra a broad band around 3400 cm^{-1} , was assigned to the mix of the aforementioned bands.

The C–H stretching frequencies appeared in the range of 3100–3000 cm^{-1} corresponding to an aromatic compound and in the range of 2850–3000 cm^{-1} , for an aliphatic molecule. In this sense, the symmetrical stretching of the aromatic indolylic and benzene rings were observed in the range 3060–3050 cm^{-1} , the bands from 3050 to 3040 cm^{-1} of C–H asymmetrical stretching of the indolyl group, and of the benzene ring hydrogens. In the experimental spectra the symmetrical and asymmetrical stretching bands were observed in the ranges of 3100–3000, 3000–2900 and 2900–2800 cm^{-1} , respectively. The theoretically scaled frequency and the experimental data were in agreement [27,28].

The C=C stretching and bending in aromatic compounds are usually found between 1620–1680 cm^{-1} and 1500–1700 cm^{-1} , respectively. In the target compounds, intense bands around 1700 cm^{-1} were obtained in the experimental procedure and in the computed values these were perceived in the range of 1630–1580 cm^{-1} ; these correspond to the symmetrical stretching of the indolylic moiety and the benzene ring [27,28]. An experimental band around 1600 cm^{-1} was assigned to the asymmetrical stretch of the indole and the benzene ring, in addition to the bending of C–H and N–H bonds, that were correlated with the theoretical values at 1580–1490 cm^{-1} .

The B–O asymmetric stretching band of phenylboronic acid occurs around 1390–1330 cm^{-1} [14,21,29], and the corresponding experimental infrared spectrum showed a band at 1336–1337 for the diindolymethane phenylboronic acid hybrids. The calculated band appeared in the range of 1360–1330 cm^{-1} , in other words, the theoretical and experimental values are in accordance. The B–C stretching band according to the literature is found in the range of 1080 and 1110 cm^{-1} or up to 1300 cm^{-1} [3,14,15,27–29]. For the studied molecules, the experimental bands were found close to 1090 cm^{-1} meanwhile the calculated values were around 1100–1070 cm^{-1} . Finally, the B–OH bending band was observed in the range of 1039–1017 cm^{-1} while in the target molecules it was in the theoretical range of 1030 and 960 cm^{-1} . In general, the mentioned values agree.

NMR Spectroscopy

An interesting outcome was obtained from the corresponding theoretical study of the Nuclear Magnetic Resonance (NMR) chemical shifts for ^1H , ^{13}C and ^{11}B , both in gas phase and acetone solution. It should be mentioned that the corresponding experimental values of the chemical shifts for ^1H and ^{13}C have been previously reported by our research group [12], and these values were correlated with those calculated by DFT at the B3LYP level using the 6-311++G(d,p) basis set and the GIAO method (Figure 8).

Thus, the GIAO methodology and Tomasi's polarizable continuum model (PCM) were used, considering the agreement among experimental and theoretical data observed in previous works [30, 31]. However, in this case, the linear regression analysis of the data set of ^1H -NMR shifts with the gas phase data, provided a regression coefficient of 0.1047, indicating a disagreement in the theoretical and experimental data. The review of the calculated values showed greater variations in the hydrogens of the boronic acid group and in the nitrogen in the indolyl groups. These differences were attributed to the hydrogens located on the periphery of the molecule, more susceptible to intermolecular interactions, resulting in a deviation from the theoretical values.

The computational study was carried out using the solvent effect of acetone in explicit and implicit modes. In a first approach, the solvent effect was studied using the self-consistent reaction

field (SCRF) method and considering Tomasi's polarizable continuum model (PCM) at the same theory level aforementioned. The chemical shift results with this procedure also disagreed with the obtained experimental results in the linear regression analysis, providing a regression coefficient of 0.105, which is slightly different from the gas phase value, overlapping the line with the gas phase line. In addition, explicit interactions between the solvent, in this case acetone, with the hydrogen of the boronic acid group and the nitrogen atom of the indolyl groups, were established and their chemical shifts consequently calculated. The results were similar to the experimental values, giving a regression coefficient of 0.8224, confirming the explicit interactions with the solvent. Finally, the chemical shifts were also determined using the mix of PCM and explicit interaction obtaining a regression coefficient of 0.8322, that means a slightly increase in the experimental value approximation. The equation used to describe the last fit was $\delta H_{\text{theo}} = 1.159\delta H_{\text{exp}} - 0.726$ ppm, where δH_{theo} is a chemical shift predicted on the basis of the experimental values δH_{exp} . The slope and intercept showed a standard deviation of 0.089 and 0.660, respectively.

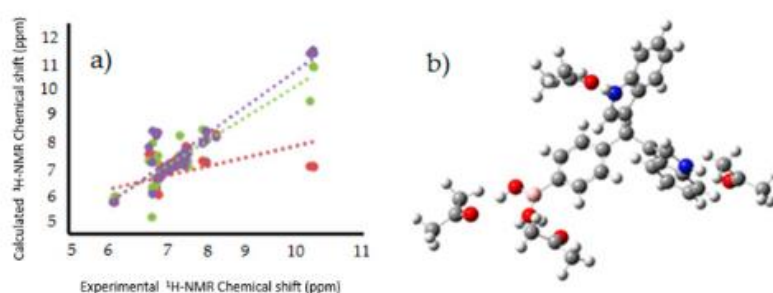


Figure 8. (a) Linear regression between experimental [12], and calculated ^1H -NMR chemical shifts for the target molecules in PCM (Red), explicit interaction (Green), PCM and explicit interaction (purple); (b) Model of explicit interaction for **III** with four acetone molecules. The gray, blue, pink, red and white spheres are for carbon, nitrogen, boron, oxygen and hydrogen atoms respectively.

A similar analysis was made for the theoretical and experimental chemical shifts obtained for ^{13}C - and ^{11}B -NMR, and the corresponding scheme is shown in Figure 9. In contrast with the ^1H -NMR calculations, the gas phase computed chemical shifts for ^{13}C and ^{11}B agreed with the experimental values, with regression coefficients of 0.979 and 0.996, respectively. This concordance, in contrast with the ^1H predictions is a consequence of the lesser susceptibility of the boron and carbon atoms to intermolecular interactions in comparison with the hydrogen ones.

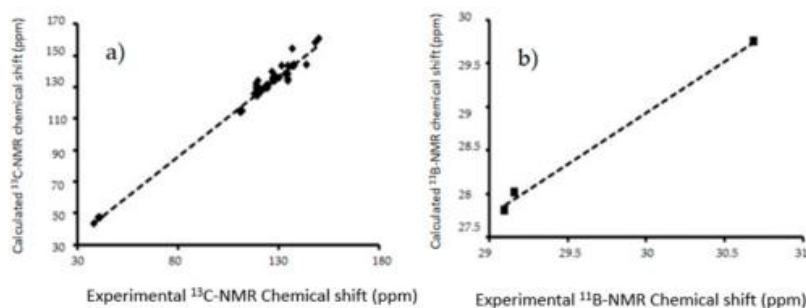


Figure 9. The linear regressions between experimental and B3LYP/6-311++G(d,p) calculated (a) ^{13}C -NMR chemical shifts for in gas phase (b) ^{11}B -NMR chemical shifts in gas phase I–III.

The equations to describe the fit of ^{13}C and ^{11}B were $\delta\text{C}_{\text{theo}} = 1.0148\delta\text{C}_{\text{exp}} + 4.7488$ ppm, with a slope and intercept standard deviation of 0.0187 and 2.3004, respectively and in the case of ^{11}B , $\delta\text{B}_{\text{theo}} = 1.1803\delta\text{B}_{\text{exp}} - 5.8856$ ppm, and a slope and intercept standard deviation of 0.0747 and 2.1786, respectively. In other words, the values of the regression coefficients reflected a good description of the experimental chemical shifts by the selected method, both at a theory and the basis set level.

2.2. Reactivity Parameters

The reactivity parameters of the title molecules—hardness (η), chemical potential (μ) and electrophilicity (ω)—were calculated considering the electronic affinity (EA) values and their ionization energy (I). The cation and anion energies of the studied molecules were calculated at the same level and were used for the EA and I . The obtained results as well as the corresponding previously evaluated biological activity [12] are summarized in Table 9. Taking into account the respective values of the electronic affinity, **I** showed the greater value in comparison with the minor value of **III**. This behavior was explained considering the stability of **III** in its neutral form; furthermore, this result could be related with the corresponding lesser biological activity. On the other hand, the ionization energy, the hardness, in addition to the chemical potential, nucleophilicity and electrophilicity followed a behavior from major to minor value in the order of **III** > **II** > **I**. This outcome was contrasted with the percentage of growth inhibition in some cell lines and some trends were found. For example, **III** showed the bigger hardness values agreeing with the lesser reactivity, while marked and lower activity was observed in all the cell lines.

It is convenient to note that the high reactivity of **I** could cause an interaction with some molecules present in the cytoplasm, e.g., sugars, and not reactions with the target receptors or proteins [6,32,33], for the cytotoxic effect. In addition, the activities of **I–III** in the PC-3 cell line were inversely proportional to their reactivity values, being **I** the most active.

Table 9. Reactivity properties of objective molecules and the corresponding relationship with their biological effect.

Property		ct-I	ct-II	ct-III
Energy (Hartree)	Neutral	−1173.13344187	−1173.13778578	−1173.13846019
	Negative	−1173.12670369	−1173.13148373	−1173.13365972
	Positive	−1172.88003603	−1172.88224063	−1172.87999701
Reactivity (Ev)	EA	−0.18	−0.17	−0.13
	I	6.90	6.95	7.03
	μ	−6.80	−6.87	−6.97
	η	3.54	3.56	3.58
	ω	6.54	6.62	6.78
	N	−6.90	−6.95	−7.03
Biological activity (%)	U251	36	49	7.59
	PC-3	62.79	50.63	26.85
	K562	0.00	19.42	0.00
	HCT-15	47.59	59.13	15.96
	MCF-7	60.27	81.81	48.40
	SKLU-1	44.11	63.99	11.09

Neutral = neutral specie; Positive = cationic specie; Negative = anionic specie; EA = electronic affinity; I = ionization energy; μ = chemical potential; η = hardness; ω = electrophilicity; N = nucleophilicity index [34]; U251 = glia of central nerve system cancer cells; PC-3 = prostate cancer cells; K562 = leukemia cancer cells; HCT-15 = colon cancer cells; MCF-7 = breast; SKLU-1 = lung cancer cells.

Finally, the activity in the rest of the cells lines followed the trend of the cationic species stability in which **II** showed the higher activity. It is important to note that this correlation is a worthy subject of study for subsequent works using biological tests and in silico studies.

2.3. Metabolic Products as Bioactive Molecules

It is appropriate to highlight the fact that the target molecules are promising compounds with possible uses as drugs [12]. This study establishes plausible degradation pathways for the phase 1 and 2 human metabolism, that can be predicted using the program metaprint2D [35–37]. The corresponding results are displayed in Figure 10 for III and II, while the suggested metabolism of I is shown in Figure 11. It is also convenient to note that I and III correspond to the more and less reactive molecules, respectively, a status reflected in the number of metabolites predicted. In Figures 10 and 11, the corresponding colors used to highlight atoms indicate the normalized occurrence ratio (NOR).

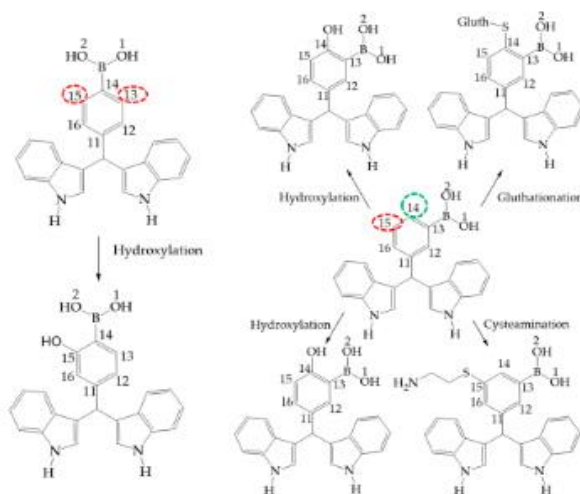


Figure 10. Phase 1 metabolic pathways of III and II. The red color indicates high values of NOR, from 0.66 to 1. The green color indicates a NOR value range of 0.15 to 0.33.

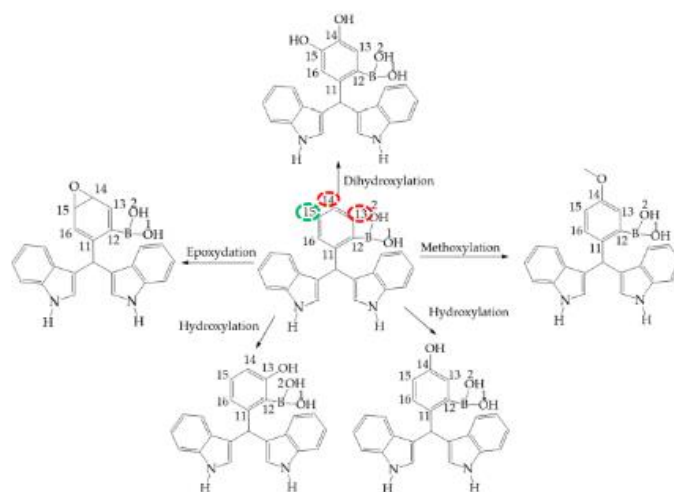


Figure 11. Phase 1 metabolic pathway of I. The red color indicates high values of NOR, from 0.66 to 1. The green color indicates a NOR value range of 0.15 to 0.33.

A high NOR indicates a more frequently reported site or metabolism in the metabolite database. The red color indicates high values of NOR, from 0.66 to 1; the orange color designates values between 0.33 to 0.66, the green color indicates a NOR value range of 0.15 to 0.33, the white color, range values of 0.00 to 0.15 and finally grey denotes lack of data. It is important to highlight that in the studied molecules only red and green colors were found. Moreover, the number of metabolites predicted was correlated with the local reactivity parameters as the Fukui (f^-) and Parr indexes, the local nucleophilicity and electrophilicity (P^- , P^+ , N_k , ω_k) [34,38], which are displayed in Table 10.

Table 10. Selected local reactivity parameters of I–III.

Atom	f^-			P^-_k			P^+_k			N_k			ω_k		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
C11	0.030	0.020	0.060	0.010	0.030	0.010	0.020	-0.040	0.010	-0.140	0.280	-0.070	0.050	0.220	0.030
C12	-0.010	0.080	0.010	0.000	-0.010	0.000	0.010	0.010	0.000	-0.030	-0.050	0.020	0.010	-0.070	0.030
C13	-0.010	-0.170	0.010	-0.010	0.010	0.000	0.020	0.000	0.000	-0.140	-0.030	-0.010	-0.050	0.040	0.020
C14	-0.030	0.030	0.070	0.010	0.010	0.000	0.030	0.000	-0.060	-0.210	-0.010	0.390	0.040	0.090	-0.030
C15	-0.010	0.230	-0.030	0.020	-0.010	-0.010	0.040	-0.030	0.000	-0.280	0.210	-0.010	0.130	-0.030	-0.040
C16	0.000	-0.040	0.020	0.040	0.010	0.000	0.020	0.060	-0.010	-0.140	-0.420	0.040	0.260	0.030	-0.010

It is noted that the reactive centers indicated by the metaprind2D program correspond to the atoms in the phenylboronic acid moiety with the less steric effect and with better values of local reactivity. In case of **II**, the biggest value of electrophilicity and less steric hindrance is found at C14 ($\omega_k = 0.090$) being this an electrophilic center; in this sense C15 has a big value of nucleophilicity ($N_k = 0.210$); in that sense C15 in **III** had values of 0.030 corresponds to the most electrophilic center with less steric effect ($N_k = 0.030$).

The predicted metabolites correspond to the reaction of **III** and **II** with reactive oxygen species (ROS) indicating antioxidant character [6,39,40]; Complementarily, Figure 11 shows the metabolism products of **I**. The reactive sites also agree with the most deactivated nucleophilic centers (C14 = -0.21 and C15 = -0.280) and the best electrophilic centers without steric hindrance (C14 = 0.040 and C15 = 0.130) showing the same behavior in the hydroxylated derivatives production. However, these results predicted the possibility of elimination by the action of glutathione S-transferase, a detoxification enzyme [41], in addition to the reaction of **II** with cysteamine.

3. Methods

3.1. Computational Methods

3.1.1. Density Functional Theory

The molecular mechanics search for conformers of the diindolylmethane phenylboronic acids (**I**: *ortho*, **II**: *meta*, **III**: *para*) and their intermolecular interactions [13], were determined using the PC Spartan'06 program [42]. The corresponding molecular geometry and all the calculations were performed using the Gaussian 09 program [43]. The Becke's three-parameter hybrid density functional, B3LYP [44,45], was used to calculate geometry optimization, electronic and spectroscopic properties with the 6-311++G(d,p) basis set [46–49]. The optimization was carried out using the Beryny analytical gradient optimization methods [50–52]. The first step of the calculations also yielded the distribution of atomic net charges.

3.1.2. Atoms in Molecules

The intra and intermolecular H bonding (HB) interactions were analyzed using Bader's topological analyses based on atoms in molecules (AIM) theory [17,18,53]. This type of analysis provides critical points of $\rho(r)$ and it's Laplacian, $\nabla^2\rho(r)$. The critical points of $\rho(r)$, which present two negative curvatures and one positive curvature, identify the bonds in the molecule and will be denoted hereafter as bond critical points (BCPs). The critical points with one negative and two positive curvatures are

associated with the existence of a ring structure and will be denoted as ring critical points (RCPs). The values of $\rho(r)$ and $\nabla^2 \rho(r)$ at these points provide quantitative information on the strength and nature of the bonding and the characteristics of the ring. The Laplacian of the electronic charge density, identifies regions of space where $\rho(r)$ is locally concentrated, $\nabla^2 \rho(r) > 0$, or depleted, $\nabla^2 \rho(r) < 0$. In general, negative values of $\nabla^2 \rho(r)$ are typical of covalent interactions, whereas interactions between closed-shell systems are characterized by positive values of $\nabla^2 \rho(r)$. Some topological criteria of the existence of HB have been proposed [54–56]. The following are the most common criteria applied to study HB interactions:

- i. A BCP must be located within the H•••A contact region, which topologically proves an increase in the density and consequence the existence of HB;
- ii. The value of the electron density of the BCP arising from the H•••A interaction, which should range between 0.002 and 0.040 a.u.;
- iii. The value of the corresponding Laplacian, which should range from -0.139 to -0.024 a.u.;

The AIM analyses were performed with the AIM2000 computer algorithm [57].

3.1.3. Vibrational Analysis

Density functional theory calculations are reported to provide excellent vibrational frequencies of organic compounds, if the calculated frequencies are scaled to compensate for the approximate treatment of electronic correlation, for basis set deficiencies and for the anharmonicity [58–61].

Rauhut and Pulay [58] calculated the vibrational spectra of thirty-one molecules by using B3LYP methods with 6-31G(d) basis set, which can be used in order to eliminate the uncertainties in the fundamental assignments in infrared spectra. Consequently in this work, by using the DFT (B3LYP/6-311++G(d,p) method, the respective vibrational frequencies were calculated, and the molecular energy was differentiated twice with respect to the Cartesian coordinates of the diindolylmethane atoms in the ground state. The outcome represents the vibrational force constants of the molecule and the vibrational frequencies of vibrational modes and the integrated intensities of infrared bands. Therefore, these calculations are valuable to provide insight into the vibrational spectrum. According to the quantum chemical literature [62], the B3LYP functional yields a good description of harmonic vibrational wavenumbers for small and medium sized molecules; the calculations refer to the isolated molecules while the vibrational spectra are recorded mostly in condensed phase. However, the quantum chemical results differ from the measured ones, consequently these calculations were scaled; in this sense, the thermal contributions to the vibrational energy were scaled by 0.963 [63].

3.1.4. Chemical Shift Calculations

The calculations were performed to determine the ^1H -, ^{13}C - and ^{11}B -NMR chemical shifts by the GIAO method [64,65], employing the B3LYP functional with the 6-311++G(d,p) basis set and using as references tetramethylsilane for ^1H or ^{13}C , and boron trifluoride for ^{11}B . The solvent effect in the chemical shift was also calculated by using the self-consistent reaction field (SCRF) method and considering Tomasi's polarizable continuum model (PCM) at the same theory level, using acetone as the medium. Finally, explicit interaction with the solvent was computed, in order to obtain the corresponding chemical shifts values [66,67].

3.1.5. Reactivity Descriptors

The chemical potential (μ), hardness (η), nucleophilicity (N), electrophilicity (ω), Fukui function (f^-), were calculated by the respectively equation [68–72]:

$$\mu = -\frac{(I + EA)}{2} \quad (1)$$

$$n = \frac{I - EA}{2} \quad (2)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2n} \quad (3)$$

$$N = -I \quad (4)$$

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N - 1) \quad (5)$$

where I is the ionization energy and EA electron affinity, this values were calculated from the energies of the neutral, cationic and anionic forms of **I-III** at the same theory level. Additionally, Parr functions (P_k^-, P_k^+), local nucleophilicity (N_k) and local electrophilicity (ω_k) indices of the phenylboronic carbons atoms were determined [34,38,73].

$$P_k^- = \rho_k^{rc} \quad (6)$$

where ρ is the spin atomic density of cation radical specie.

$$P_k^+ = \rho_k^{ra} \quad (7)$$

where ρ is the spin atomic density of anion radical specie.

$$N_k = NP_k^- \quad (8)$$

$$\omega_k = \omega P_k^+ \quad (9)$$

3.1.6. Metabolism Prediction

The human metabolism of the studied molecules was studied using MetaPrint2D-Reaction, a xenobiotic metabolism prediction software based on data-mining and statistical analysis of known metabolic transformations reported in the scientific literature [35,37,74–78]. The corresponding results are displayed as circular coloured marks that predict the reactions at that site and the reaction types, to show the metabolite formed. The colour of the mark in the atoms indicates its normalized occurrence ratio (NOR). A high NOR indicates a more frequently reported metabolism site in the metabolite database.

3.2. Experimental Methods

Experimental Procedure for the Synthesis of Hybrid DIMs-Phenyl Boronic Acids Previously Reported in the paper: A Green Approach to the Production of Hybrid Diindolylmethane-Phenylboronic Acids via a 3MCR: Promising Antineoplastic Molecules [12].

4. Conclusions

The three regioisomers of some hybrid diindolylmethane-phenylboronic acids were studied by means of DFT. The structural, electronic and spectroscopic properties concurred with the experimental data reported for similar compounds. Furthermore, the existence of eight dimeric structures was proposed, some of them, comparable with experimental X-ray data from other works. In addition, the effect of the interactions of the target molecules with solvent in the $^1\text{H-NMR}$ chemical shifts was evaluated and the results agree with the experimental data. The reactivity properties were determined for the studied compounds and correlated with the biological activity of these molecules. Finally, an approach to the metabolism of the evaluated compounds in humans was presented and correlated with the reactivity properties.

Acknowledgments: To Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación: MIZTLI-DGTIC-UNAM: LANDCAD-UNAM-DGTIC-165. Also acknowledges CONACYT for the Ph.D. scholarships A.J.F.-M. and R.G.E.-G. (259603 and 24992). The authors also acknowledge the technical assistance of Moisés Hernández Duarte.

Author Contributions: A.J.F.-M., R.G.E.-G and M.I.N.-V. carried out theoretical calculations and analyzed the data. G.A.A.-R, M.O.N.-C and R.M.-R. took part in discussion and helped in editing the manuscript. All authors read and approved the final version of the document.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Kurt, M.; Sertbakan, T.R.; Özduran, M. An experimental and theoretical study of molecular structure and vibrational spectra of 3- and 4-pyridineboronic acid molecules by density functional theory calculations. *Spectrochim. Acta Part. A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2008**, *70*, 664–673. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Velasco, B.; Trujillo-Ferrara, J.G.; Castillo, L.H.F.; Miranda, R.; Sánchez-Torres, L.E. In vitro apoptotic activity of 2,2-diphenyl-1,3,2-oxazaborolidin-5-ones in L5178Y cells. *Life Sci.* **2007**, *80*, 1007–1013. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Alver, Ö.; Parlak, C. DFT, FT-Raman, FT-IR, liquid and solid state NMR studies of 2,6-dimethoxyphenylboronic acid. *Vib. Spectrosc.* **2010**, *54*, 1–9. [[CrossRef](#)]
4. Barth, R.F.; Soloway, A.H.; Fairchild, R.G. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer1. *Cancer Res.* **1990**, *50*, 1061–1070. [[PubMed](#)]
5. Chen, X.; Liang, G.; Whitmire, D.; Bowen, J.P. Ab initio and molecular mechanics (MM3) calculations on alkyl- and arylboronic acids. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 378–386. [[CrossRef](#)]
6. Scorei, I.R. Boron Compounds in the Breast Cancer Cells Chemoprevention and Chemotherapy. In *Breast Cancer—Current and Alternative Therapeutic Modalities*; InTech: Rijeka, Croatia, 2011.
7. Yang, W.; Gao, X.; Wang, B. Boronic acid compounds as potential pharmaceutical agents. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 346–368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Wattenberg, L.W.; Loub, W.D. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res.* **1978**, *38*, 1410–1413. [[PubMed](#)]
9. Chang, X.; Tou, J.C.; Hong, C.; Kim, H.-A.; Riby, J.E.; Firestone, G.L.; Bjeldanes, L.F. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis* **2005**, *26*, 771–778. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Wiatrak, B.J. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2003**, *11*, 433–441. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Auburn, K.J. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Antivir. Ther.* **2002**, *7*, 1–10. [[PubMed](#)]
12. Zarco Juárez, M.; Martínez, J.O.; Noguez Cordova, O.; Nicolás Vazquez, M.I.; Ramírez-Apan, T.; Pérez Flores, J.; Miranda Ruvalcaba, R.; Arroyo Razo, G.A. A green approach to the production of hybrid diindolylmethane-phenylboronic acids via a 3MCR: Promising antineoplastic molecules. *J. Chem.* **2013**, *2013*, 1–9. [[CrossRef](#)]
13. Hehre, W.J. *A Brief Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*; Wavefunction: Irvine, CA, USA, 1998.
14. Kurt, M. An experimental and theoretical study of molecular structure and vibrational spectra of pentafluorophenylboronic acid molecule by density functional theory and ab initio Hartree Fock calculations. *J. Mol. Struct.* **2008**, *874*, 159–169. [[CrossRef](#)]
15. Erdogdu, Y.; Tahir Güllüoğlu, M.; Kurt, M. DFT, FT-Raman, FT-IR and NMR studies of 2-fluorophenylboronic acid. *J. Raman Spectrosc.* **2009**, *40*, 1615–1623. [[CrossRef](#)]
16. Glaser, R.; Knotts, N. Coordinate covalent C→B bonding in phenylborates and latent formation of phenyl anions from phenylboronic acid. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 1295–1304. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Bader, R.F.W.; Tang, T.H.; Tal, Y.; Biegler-Koenig, F.W. Molecular structure and its change: Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 940–945. [[CrossRef](#)]
18. Bader, R.F.W.; Essén, H. The characterization of atomic interactions. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 1943–1960. [[CrossRef](#)]

19. Kumar, G.S.S.; Prabhu, A.A.M.; Seethalaksmi, P.G.; Bhuvanesh, N.; Kumaresan, S. In situ Bronsted—Lowry acid catalyzed syntheses, characterization, single crystal XRD, electronic spectral-, DPPH radical scavenging-, and DNA protection studies of aryl-3,3'-bis (indolyl) methanes. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, *123*, 249–256. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Maciejewska, D.; Wolska, I.; Niemyjska, M.; Zero, P. Structure in solid state of 3,3'-diindolylmethane derivatives, potent cytotoxic agents against human tumor cells, followed X-ray diffraction and ¹³C CP/MAS NMR analyses. *J. Mol. Struct.* **2005**, *753*, 53–60. [[CrossRef](#)]
21. Smith, G.T.; Howard, J.A.K.; Wallis, J.D. Characterisation of weak intramolecular interactions in the topology of the experimental charge density of 2,2'-ethynylenebenzoic acid. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 4501–4507. [[CrossRef](#)]
22. Cyrański, M.; Jezierska, A.; Klimentowska, P.; Panek, J.J.; Sporzyński, A. Impact of intermolecular hydrogen bond on structural properties of phenylboronic acid: Quantum chemical and X-ray study. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 472–482. [[CrossRef](#)]
23. Desiraju, G.R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology*; International Union of Crystal: New York, NY, USA, 2001; Volume 9.
24. Maciejewska, D.; Rasztańska, M.; Wolska, I.; Anuszevska, E.; Gruber, B. Novel 3,3'-diindolylmethane derivatives: Synthesis and cytotoxicity, structural characterization in solid state. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4136–4147. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Vallejos, M.; Peruchena, N.M. Analisis aim y nbo del enlace de hidrogeno aromatico C–H...π en el complejo C₂H₂/C₆H₆. *FACENA* **2006**, *22*, 43–63.
26. Oliveira, B.G.; Pereira, F.S.; de Araújo, R.; Ramos, M.N. The hydrogen bond strength: New proposals to evaluate the intermolecular interaction using DFT calculations and the AIM theory. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *427*, 181–184. [[CrossRef](#)]
27. Tian, S.X.; Xu, K.Z.; Huang, M.-B.; Chen, X.J.; Yang, J.L.; Jia, C.C. Theoretical study on infrared vibrational spectra of boric-acid in gas-phase using density functional methods. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1999**, *469*, 223–227. [[CrossRef](#)]
28. Zarandi, M.; Salimi Beni, A. Synthesis and DFT calculation on novel derivatives of Bis (indolyl) methanes. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1119*, 404–412. [[CrossRef](#)]
29. Karabacak, M.; Sinha, L.; Prasad, O.; Asiri, A.M.; Cinar, M. An experimental and theoretical investigation of Acenaphthene-5-boronic acid: Conformational study, NBO and NLO analysis, molecular structure and FT-IR, FT-Raman, NMR and UV spectra. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2013**, *115*, 753–766. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Escobedo-González, R.; Méndez-Albores, A.; Villarreal-Barajas, T.; Aceves-Hernández, J.M.; Miranda-Ruvalcaba, R.; Nicolás-Vázquez, I. A theoretical study of 8-chloro-9-hydroxy-aflatoxin B1, the onversion product of aflatoxin B1 by neutral electrolyzed water. *Toxins* **2016**, *8*, 225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Escobedo-González, R.G.; Pérez Martínez, H.; Nicolás-Vázquez, M.I.; Martínez, J.; Gómez, G.; Serrano, J.N.; Carranza Téllez, V.; Vargas-Requena, C.L.; Miranda Ruvalcaba, R. Green production of indolylquinones, derivatives of perezone, and related molecules, promising antineoplastic compounds. *J. Chem.* **2016**, *2016*, 1–10. [[CrossRef](#)]
32. Cambre, J.N.; Sumerlin, B.S. Biomedical applications of boronic acid polymers. *Polymer (Guildf)* **2011**, *52*, 4631–4643. [[CrossRef](#)]
33. Türk, D.; Hall, M.D.; Chu, B.F.; Ludwig, J.A.; Fales, H.M.; Gottesman, M.M.; Szakács, G. Identification of compounds selectively killing multidrug-resistant cancer cells. *Cancer Res.* **2009**, *69*, 8293–8301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Domingo, L.R.; Ríos-Gutiérrez, M.; Pérez, P. Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. *Molecules* **2016**, *21*, 748. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Braga, R.C.; Alves, V.M.; Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J.; de Oliveira, V.; Andrade, C.H. Combination of docking, molecular dynamics and quantum mechanical calculations for metabolism prediction of 3,4-methylenedioxybenzoyl-2-thienylhydrazone. *J. Mol. Model.* **2012**, *18*, 2065–2078. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Escobedo-González, R.; Vargas-Requena, C.; Moyers-Montoya, E.; Aceves-Hernández, J.; Nicolás-Vázquez, M.; Miranda-Ruvalcaba, R. In silico study of the pharmacologic properties and cytotoxicity pathways in cancer cells of various indolylquinone analogues of perezone. *Molecules* **2017**, *22*, 1060. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

37. Lahari, B.L.; Rajkumar, T.; Reddy, L.S.S.; Reddy, Y.S.R.; Sivudu, G.; Krishna, P.N. In-silico design, synthesis and biological evaluation of some Michael adducts from chalcones. *Inven. Rapid Med. Chem.* **2015**, *4*, 1–14.
38. Domingo, L.R.; Pérez, P.; Sáez, J.A. Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1486–1494. [[CrossRef](#)]
39. Benabadji, S.H.; Wen, R.; Zheng, J.-B.; Dong, X.-C.; Yuan, S.-G. Anticarcinogenic and antioxidant activity of diindolylmethane derivatives. *Acta Pharmacol. Sin.* **2004**, *25*, 666–671. [[PubMed](#)]
40. Huang, Z.; Zuo, L.; Zhang, Z.; Liu, J.; Chen, J.; Dong, L.; Zhang, J. 3,3'-Diindolylmethane decreases VCAM-1 expression and alleviates experimental colitis via a BRCA1-dependent antioxidant pathway. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *50*, 228–236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Peklak-Scott, C.; Smitherman, P.K.; Townsend, A.J.; Morrow, C.S. Role of glutathione S-transferase P1-1 in the cellular detoxification of cisplatin. *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 3247–3255. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Deppmeier, B.J.; Driessen, A.J.; Hehre, T.S.; Hehre, W.J.; Johnson, J.A.; Klunzinger, P.E.; Leonard, J.M.; Pham, I.N.; Pietro, W.J.; Jianguo, Y.; et al. *Spartan 06*, Wavefunction Inc.: Irvine, CA, USA, 2006.
43. Frisch, M.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.A.; et al. *Gaussian 09*, revision D. 01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009.
44. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. [[CrossRef](#)]
45. Becke, A.D. Density-functional exchanges-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100. [[CrossRef](#)]
46. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. [[CrossRef](#)]
47. Krishnan, R.; Binkley, J.S.; Seeger, R.; Pople, J.A. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654. [[CrossRef](#)]
48. Gill, P.M.W.; Johnson, B.G.; Pople, J.A.; Frisch, M.J. The performance of the Becke-Lee-Yang-Parr (B-LYP) density functional theory with various basis sets. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *197*, 499–505. [[CrossRef](#)]
49. Hariharan, P.C.; Pople, J.A. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theor. Chem. Acc. Theory Comput. Model. (Theor. Chim. Acta)* **1973**, *28*, 213–222. [[CrossRef](#)]
50. Baker, J. An algorithm for the location of transition states. *J. Comput. Chem.* **1986**, *7*, 385–395. [[CrossRef](#)]
51. Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G.W.; Schleyer, P.V.R. Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+ G basis set for first-row elements, Li–F. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294–301. [[CrossRef](#)]
52. Schlegel, H.B. An efficient algorithm for calculating abinitio energy gradients using s, p Cartesian Gaussians. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3676–3681. [[CrossRef](#)]
53. Schlegel, H.B. Optimization of equilibrium geometries and transition structures. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 214–218. [[CrossRef](#)]
54. Wojtulewski, S.; Grabowski, S.J. Different donors and acceptors for intramolecular hydrogen bonds. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *378*, 388–394. [[CrossRef](#)]
55. Koch, U.; Popelier, P.L.A. Characterization of CHO hydrogen bonds on the basis of the charge density. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 9747–9754. [[CrossRef](#)]
56. Nicolás-Vázquez, I.; Pérez-Caballero, G.; Jiménez, A.G.; Rangel, G.G.; Ruvalcaba, R.M. A novel azocompound, 2-(4-phenylazoaniline)-4-phenylphenol: Spectroscopic and quantum-chemical approach. *Int. J. Quantum Chem.* **2013**, *113*, 1107–1115. [[CrossRef](#)]
57. Bader, R.F.W. *AIM2000 Program Package*; Version 2.0; McMaster University: Hamilton, ON, Canada, 2002.
58. Handy, N.C.; Murray, C.W.; Amos, R.D. Study of methane, acetylene, ethene, and benzene using Kohn-Sham theory. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 4392–4396. [[CrossRef](#)]
59. Stephens, P.J.; Devlin, F.J.; Chabalowski, C.F.; Frisch, M.J. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627. [[CrossRef](#)]
60. Devlin, F.J.; Finley, J.W.; Stephens, P.J.; Frisch, M.J. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields: A comparison of local, nonlocal, and hybrid density functionals. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 16883–16902. [[CrossRef](#)]
61. Lee, S.Y.; Boo, B.H. Density functional theory study of vibrational spectra of anthracene neutral and radical cation. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1996**, *17*, 754–759.

62. Zhang, R.-Z.; Li, X.-H.; Zhang, X.-Z. Molecular structure, vibrational spectra and NBO analysis on 1N-acetyl-3-(2,4-dichloro-5-fluoro-phenyl)-5-(p-methyl-phenyl)-2-pyrazoline using DFT method. *Indian J. Pure Appl. Phys.* **2011**, *49*, 731–739.
63. Kurt, M.; Sertbakan, T.R.; Özduran, M.; Karabacak, M. Infrared and Raman spectrum, molecular structure and theoretical calculation of 3,4-dichlorophenylboronic acid. *J. Mol. Struct.* **2009**, *921*, 178–187. [CrossRef]
64. Bühl, M.; Kaupp, M.; Malkina, O.L.; Malkin, V.G. The DFT route to NMR chemical shifts. *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 91–105. [CrossRef]
65. Perera, S.A.; Nooijen, M.; Bartlett, R.J. Electron correlation effects on the theoretical calculation of nuclear magnetic resonance spin-spin coupling constants. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 3290–3305. [CrossRef]
66. Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327–335. [CrossRef]
67. Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032–3041. [CrossRef]
68. Kohn, W.; Becke, A.D.; Parr, R.G. Density functional theory of electronic structure. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974–12980. [CrossRef]
69. Chattaraj, P.K.; Sarkar, U.; Elango, M.; Parthasarathi, R.; Subramanian, V. Electrophilicity as a possible descriptor of the kinetic behaviour. *arXiv*, 2005.
70. Glossman-Mitnik, D. G3-B3 calculation of the molecular structure and descriptors of isomeric thiadiazoles. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2005**, *725*, 27–30. [CrossRef]
71. Walch, S.P. Model calculations of the electron affinities and ionization potentials of DNA. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *374*, 496–500. [CrossRef]
72. Parr, R.G.; Szentpaly, L.V.; Liu, S. Electrophilicity index. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922–1924. [CrossRef]
73. Domingo, L.R.; Chamorro, E.; Pérez, P. Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615–4624. [CrossRef] [PubMed]
74. Adams, S. Metaprint2D-React Metabolic Product Predictor. Available online: <http://www-metaprint2d.ch.cam.ac.uk/metaprint2d-react> (accessed on 25 February 2016).
75. Correa-Basurto, J.; Bello, M.; Rosales-Hernandez, M.C.; Hernández-Rodríguez, M.; Nicolás-Vázquez, I.; Rojo-Domínguez, A.; Flores-Sandoval, C.A. QSAR, docking, simulation and quantum mechanics studies to explore the recognition properties of cholinesterase binding sites. *Chem. Biol. Interact.* **2014**, *209*, 1–13. [CrossRef] [PubMed]
76. Boyer, S.; Arnby, C.H.; Carlsson, L.; Smith, J.; Stein, V.; Glen, R.C. Reaction Site Mapping of Xenobiotic Biotransformations. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 583–590. [CrossRef] [PubMed]
77. Boyer, S.; Zamora, I. New methods in predictive metabolism. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2002**, *16*, 403–413. [CrossRef] [PubMed]
78. Piechota, P.; Cronin, M.T.; Hewitt, M.; Madden, J.C. Pragmatic approaches to using computational methods to predict xenobiotic metabolism. *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, *53*, 1282–1293. [CrossRef] [PubMed]

Sample Availability: Not Available.



© 2017 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1.2 Otros productos generados

Asistencia a Congresos

- Asistencia al *XI Simposio cinvestav-merck/sigma aldrich*; organizado por el Cinvestav/Instituto Politécnico Nacional-unidad Zacatenco, Ciudad de México, México, 2019.
- Asistencia al *XXIV Congreso estudiantil de farmacología y VII Congreso estudiantil ciencia sin frontera*; organizado por el Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México, 2018.
- Asistencia a la *14ª Reunión internacional de investigación en productos naturales*; organizada por la Asociación Mexicana de Investigación en Productos Naturales, Morelos, México, 2018.
- Asistencia a la *XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica*; organizada por la Academia Mexicana de Química Orgánica y el Cinvestav-unidad Mérida, Yucatán, México, 2018.
- Asistencia al *51° Congreso Mexicano de Química & 35° Congreso nacional de educación Química*; organizado por la Sociedad Química de México en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo, México, 2016.
- Asistencia al *5º Congreso de posgrados* en la Unidad de Posgrados; organizado por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México, 2015.
- Asistencia en el *XXIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica y XIX Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia*; organizado en la Universidad La Salle, Ciudad de México, México, 2014.

Presentación de carteles

- Presentación del cartel: *Obtención-verde de diindolilmetano® asistida por irradiación infrarroja cercana y por triboquímica*; en la 14ª Reunión internacional de investigación en productos naturales; Morelos, México, 2018.
- Presentación del cartel: *Acercamiento verde para la obtención de diindolilmetanos mediante molienda de bolas con alta velocidad*; en la XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica organizada por la Academia Mexicana de Química Orgánica y el Cinvestav-unidad Mérida; Yucatán, México 2018.
- Presentación del cartel: *Acercamiento Verde para producir diindolilmetanos mediante triboquímica*; en el Congreso de la Sociedad Química de México; 51° Congreso Mexicano de Química & 35° Congreso Nacional de Educación Química; en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Hidalgo, México, 2016.
- Presentación del cartel: *Acercamiento verde, para la obtención de diindolilmetanos, utilizando triboquímica como método de activación*; en el 5º Congreso de posgrados; organizado por la

Universidad Nacional Autónoma de México-unidad de Posgrados; Ciudad de México, México, 2015.

- Presentación del cartel :*Método verde para difundir el protocolo de la Química verde; reloj y calendario verdes*; en el XXIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica y el XIX Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia; Universidad La Salle; Ciudad de México, México, 2014.

Participación

- Participación en el curso-taller: *Métricas verdes, principio por principio*; impartido en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México; Estado de México, México, 2019.
- Participación en el curso-precongreso: *Investigación integral en Productos Naturales (teórico-práctico)*; impartido Dr. Manasés González Cortázar, Dra. Ma. de los Ángeles Cisneros Ramírez con motivo de la 14ª Reunión internacional de investigación en Productos Naturales, en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos; Morelos, México, 2018.
- Participación en el taller: *Cromatografía flash en síntesis orgánica, una técnica que aumenta la eficiencia en el trabajo del laboratorio (curso teórico-práctico)*; impartido por el Ing. Christian Croes de Biotage (Aspelab) con motivo de la XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica en la Cinvestav-unidad Mérida; Yucatán, México, 2018.
- Participación en el taller: *Named Reactions in Organic Synthesis*; impartido el Dr. László Kürti con motivo de la XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica en el Cinvestav-unidad Mérida; Yucatán, México, 2018.
- Participación en el curso: *Microwave-Assisted Solvent Extraction*; impartido por Patricia Saavedra, gerente de línea, de Anton Paar México en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México; Estado de México, México, 2018.
- Participación en el curso: *Oportunidades y Limitaciones en la Industria Farmacéutica*; impartido en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México; Estado de México, México, 2017.
- Participación en el curso pre-Congreso: *Química Verde: una vía para contribuir a la sostenibilidad*; en el Congreso de la Sociedad Química de México; 51° Congreso Mexicano de Química & 35° Congreso Nacional de Educación Química, en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Hidalgo, México, 2016.
- Participación en el taller: *Introducción a la nomenclatura heterocíclica*; en el 51° Congreso Mexicano de Química & 35° Congreso Nacional de Educación Química en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Hidalgo, México, 2016.

Impartición de cursos y talleres

- Impartición de la experimentación *en el curso: Química orgánica verde, una vía para contribuir a la sostenibilidad (obtención de dos fármacos mediante acecamientos verdes)*; en la Universidad Autónoma Metropolitana; Xochimilco, México, 2016.
- Impartición del taller: *Métodos Alternos para Activación de Reacciones* en el 8vo Simposio Internacional de Química en Microescala y 5° Taller Internacional de Química Verde; en la Universidad Iberoamericana; Ciudad de México, México, 2015.
- Participación como ponente en el curso taller: *Química Verde: una vía para contribuir a la sostenibilidad*; impartido en la Escuela Normal Superior de México; Ciudad de México, México, 2015.

Asesoría

- La doctorante, Amira Jalil Fragoso Medina, fungió como asesora externa de tesis en el trabajo; *Obtención triboquímica del 3,3'-diindolilmetano y evaluación práctica para otras fuentes*; en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México; Estado de México, México.

Capítulo en libro

- Fragoso-Medina, A. J.; Miranda Ruvalcaba, R.; Álvarez Toledano, C.; Penieres Carrillo, J. G. Publicación de capítulo del libro; *Química Verde: Una Vía de Contribución al Desarrollo Sostenible, Capítulo VIII. Fuentes alternativas para la activación de reacciones*; Universidad Nacional Autónoma de México; Ciudad de México, México, 2017.

Trabajo profesional

- Fragoso Medina, A. J. y 5 colaboradores. Publicación del resumen del cartel; *Acercamiento verde para producir diindolilmetanos mediante triboquímica*; en las Memorias de los trabajos profesionales II; presentados en el 51° Congreso Mexicano de Química & 35° Congreso Nacional de Educación Química; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; http://sqm.org.mx/PDF/congresos/2016/Trabajos_profesionales_II.pdf 347-350, Hidalgo, México, 2016.

2. Algunos cálculos de interés

- Los cálculos de la economía atómica de cada reacción se realizaron con base en la siguiente fórmula.¹⁵⁹

$$E_{\text{RMC}} = \left(\frac{\text{masa atómica del producto de interés}}{\sum (\text{masa atómica de sustrato y reactivos})} \right) * 100\%$$

A continuación, se muestran los cálculos de la economía atómica en el caso de las RMCs estudiadas.

$$\begin{aligned} E_{\text{KQ-3RC}} &= (1\text{-DIM}/(\text{indol, indol, formaldehido}) * 100\%); \\ &= (246.12 / (117.06 + 117.06 + 30.01)) * 100\%; \\ &= 93.18\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} E_{\text{H-4RC}} &= (38\text{DHPy}/(\text{AcAcOMe, AcAcOMe, AcONH}_4, \text{o-NO}_2 \text{ benzaldehido}) * 100\%); \\ &= (346.12 / (102.03 + 102.03 + 77.05 + 106.04)) * 100\%; \\ &= 89.40\% \end{aligned}$$

- Los cálculos energéticos para la obtención de **1-DIM** y **38-DHPy** se realizaron con ayuda de una aplicación digital (electrocalculador)¹⁶⁰ que muestra los costos aproximados de cada proceso así como también con base en el precio de la unidad energética, referido por la Comisión Federal de Electricidad en el año 2018 (0.793 \$/kWh) en México.¹⁶¹ Se realizaron los cálculos de las metodologías **SCI** (método clásico con mantilla de calentamiento) y **TQ** para la obtención de las moléculas antes mencionadas a fin de poder establecer una evaluación objetiva. Los acrónimos de GE y CE, utilizados en las fórmulas, están acompañados de un subíndice compuesto de letras correspondientes a la clase de molécula y al método de activación aplicado, separados por un signo ortográfico auxiliar formado por una pequeña línea horizontal.

Las siguientes fórmulas se utilizaron para calcular el costo energético, el gasto energético sí como la relación, del gasto energético, existente entre ambas metodologías –**SCI** y **TQ**–.

$$\text{Costos energéticos (CE)} = (\text{potencia, kW})(\text{tiempo, h}),$$

$$\text{Gastos energéticos (GE)} = (\text{CE, kWh})(\text{precio, } \$/\text{kWh}),$$

$$\text{Relación del gasto energético (RGE)} = \frac{\text{GE}_{\text{TIPO DE MOLÉCULA-SCI}}}{\text{GE}_{\text{TIPO DE MOLÉCULA-TQ}}}$$

¹⁵⁹ Los valores de masa atómica fueron obtenidos por el programa Chem Draw Professional 15.0.

¹⁶⁰ Electrocalculador. <https://www.electrocalculador.com/index.php> (revisado septiembre de 2018)

¹⁶¹ CFE.

https://app.cfe.mx/Aplicaciones/CCFE/Tarifas/Tarifas/tarifas_casa.asp?Tarifa=DACTAR1&Anio=2017&mes=6&imprime= (revisado en septiembre de 2018)

Evaluación energética para la obtención de **1-DIM**, molécula tipo Kamal-Qureshi.

Costos energéticos

$$CE_{1-DIM-TQ} = (1.25kW)(2 \text{ h}); CE_{1-DIM-TQ} = 2.50 \text{ kW h}$$

$$CE_{1-DIM-SCI} = (1.25kW)(6.5 \text{ h}); CE_{1-DIM-SCI} = 8.125 \text{ kW h}$$

Gastos energéticos

$$GE_{1-DIM-TQ} = (2.50 \text{ kW h})(0.793 \text{ \$/kWh}); GE_{1-DIM-TQ} = \$ 1.9825$$

$$GE_{1-DIM-SCI} = (8.125 \text{ kW h})(0.793 \text{ \$/kWh}); GE_{1-DIM-SCI} = \$ 6.443$$

Relación del gasto energético **SCI** y **TQ**:

$$RGE_{1-DIM-SCI/TQ} = GE_{1-DIM-SCI} (\$6.443) / GE_{1-DIM-TQ} (\$1.985) = 3.246$$

El cálculo anterior indica que la metodología de **SCI** implica 3.246 veces la inversión de energía respecto a la metodología propuesta mediante **TQ** en la obtención de **1-DIM**.

Evaluación energética para la obtención de **38-DHPy (Nifedipina®)**

Costos energéticos

$$CE_{38-DHPy-TQ} = (1.25kW)(1.5 \text{ h}); CE_{38-DHPy-TQ} = 1.875 \text{ kW h}$$

$$CE_{38-DHPy-SCI} = (1.25 \text{ kW})(6 \text{ h}); CE_{38-DHPy-SCI} = 7.5 \text{ kW h}$$

Gastos energéticos

$$GE_{38-DHPy-TQ} = (1.875 \text{ kW h})(0.793 \text{ \$/kWh}); GE_{DHPy-TQ} = \$1.417$$

$$GE_{38-DHPy-SCI} = (9.0 \text{ kW h})(0.793 \text{ \$/kWh}); GE_{DHPy-SCI} = \$7.137$$

Relación del gasto energético **SCI** y **TQ**:

$$RGE_{38-DHPy-SCI/TQ} = GE_{38-DHPy-SCI} (\$7.137) / GE_{38-DHPy-TQ} (\$1.417) = 5.037$$

El cálculo anterior indica que la metodología de **SCI** implica 5.037 veces la inversión de energía respecto a la metodología propuesta mediante **TQ** en la obtención de la **38-DHPy**.

3. Espectroscopia de algunos compuestos de interés

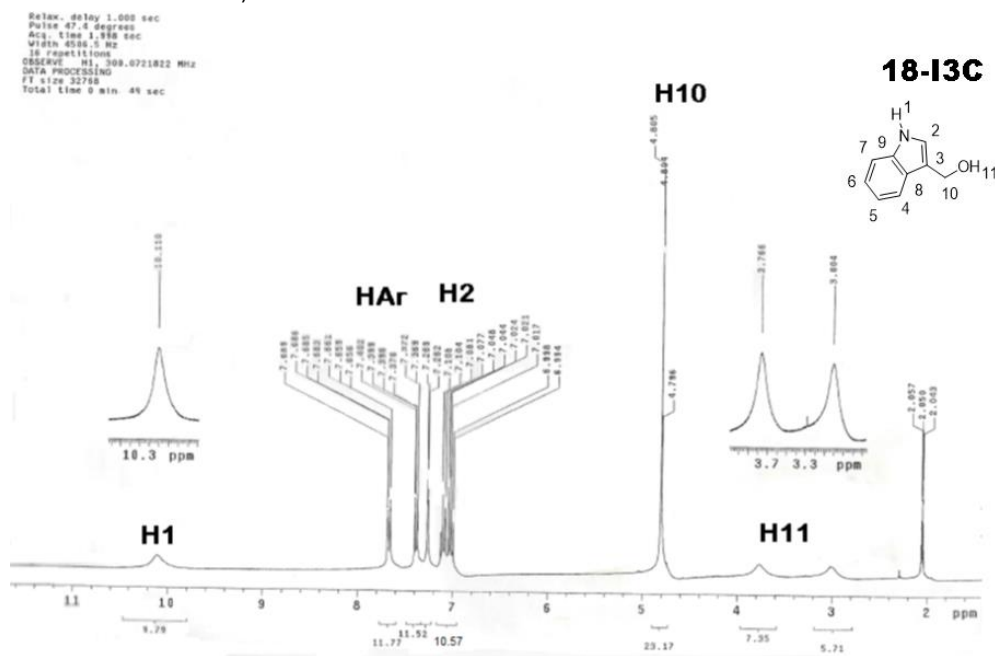
En esta sección se presentan el resumen espectroscópico del **1-DIM**, los espectro de RMN ^1H del (1*H*-indol-il) metanol y el espectro que muestra la presencia del **18-I3C** en la reacción de obtención del **1-DIM**.

Posteriormente, y en conocimiento de que los productos obtenidos son ya caracterizados únicamente se considera necesaria su identificación; al respecto se plasma la espectrometría de masas del **1-DIM** (bajo diferentes condiciones de obtención de **TQ-HSBM**, α 99, 300 y 400 rpm), la EM y la EMAR de una serie representativa de diindolilmetanos (de: **3-DIM**, **4-DIM** -complementariamente se presenta la espectroscopia de RMN de ^1H y de ^{13}C de **4-DIM**-, **4a-DIM**, **9-DIM**, **10-DIM**, **14** y **15-DIM** y **16** y **17-DIM**). También se presenta la espectrometría de masas y la EMESI de los ésteres de Světlík-Goljer-Turecěk obtenidos (**19-DHPd** a **24-DHPd**), de los productos de condensación (**25-CK** a **31-CK**), de los esterres de Biginelli obtenidos (**32-DHPM** a **37-DHPM**) y de tres ésteres de Hantzsch (**38-DHPy**, **39-DHPy** y **41-DHPy**).

Resumen espectroscópico del **1-DIM**

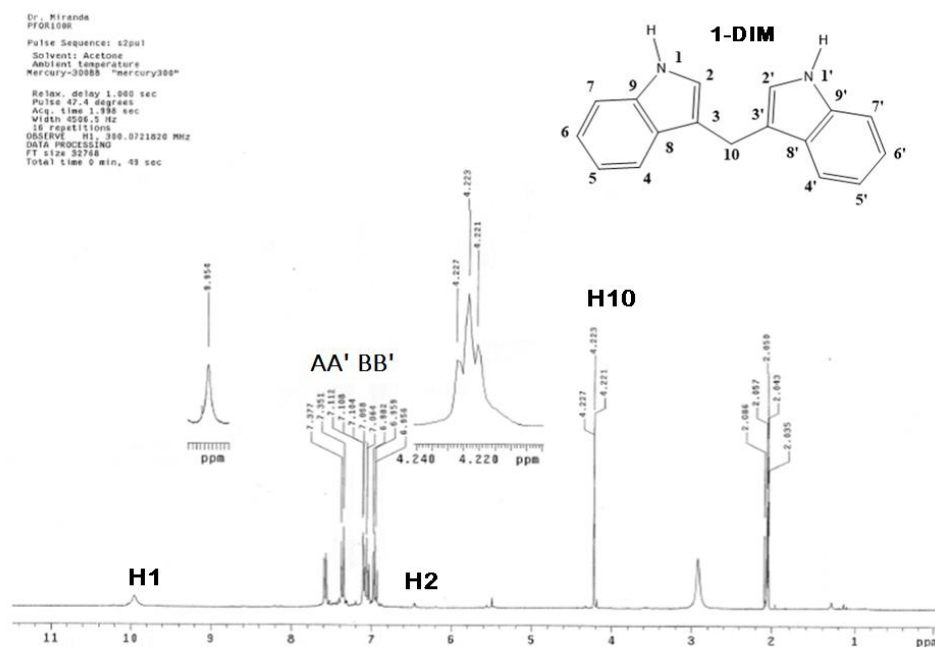
1-DIM.- Sólido rojo; p. f. 166-168 °C; rendimiento 75%; **EMIE** (70 eV) m/z (% ar) [asignación]: 246 (88) M^+ , 245 (100) $[\text{M}-1]^+$, 217 (18) $[\text{M}-28]^+$, 130 (17) $[\text{M}-116]^+$; **EMARFAB**: observado 246.1147; estimado 246.1157, error ppm -4.1; US 12, datos consistentes para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}$; **RMN ^1H** (acetona- d_6) δ ppm: 4.23 s, (CH_2 , 2H); 6.95-7.11, *m*, (pirrH, 2H); 7.35-7.56, AA'BB', (HAr, 8H); 9.96, s, (NH, 2H).

Indol-3-carbinol <Intermediario de la reacción de KQ-3RC para obtener di(1*H*-indol-3-il) metano>

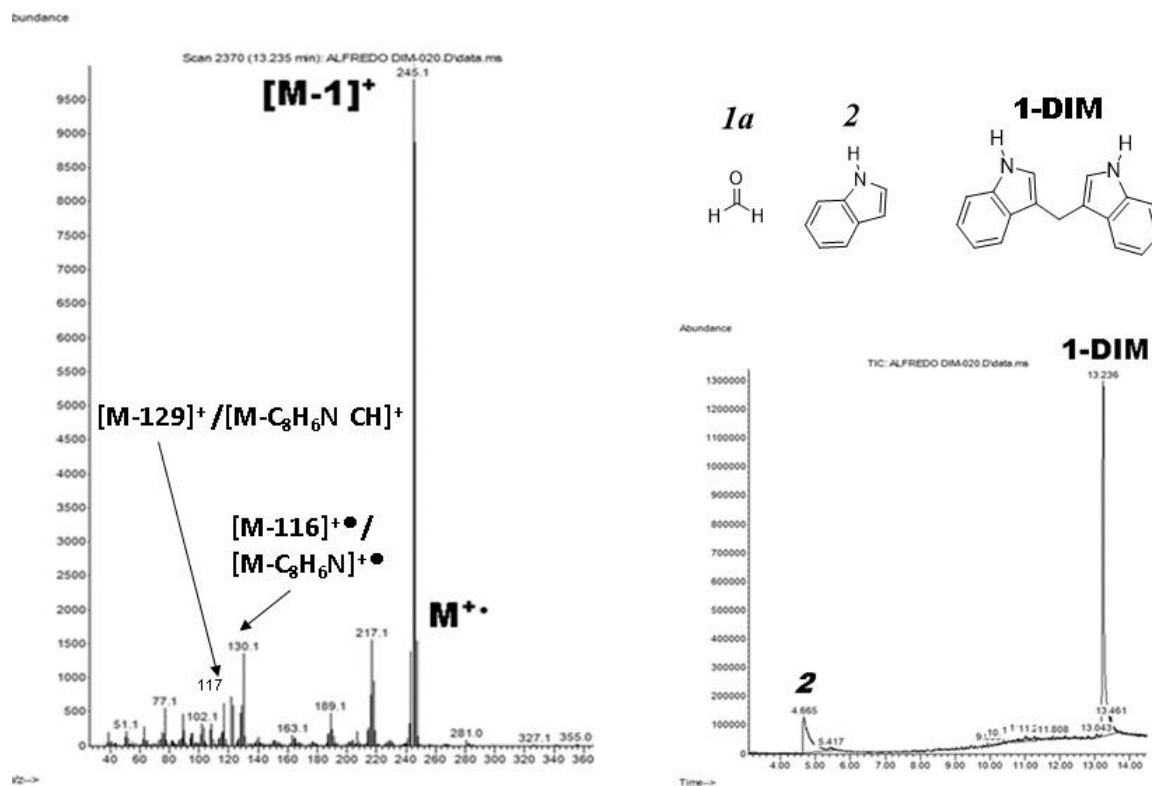


Espectro 2. Espectro de RMN ^1H (acetona- d_6 /TMS) determinado a 300 MHz (1*H*-indol-3-il)metanol.

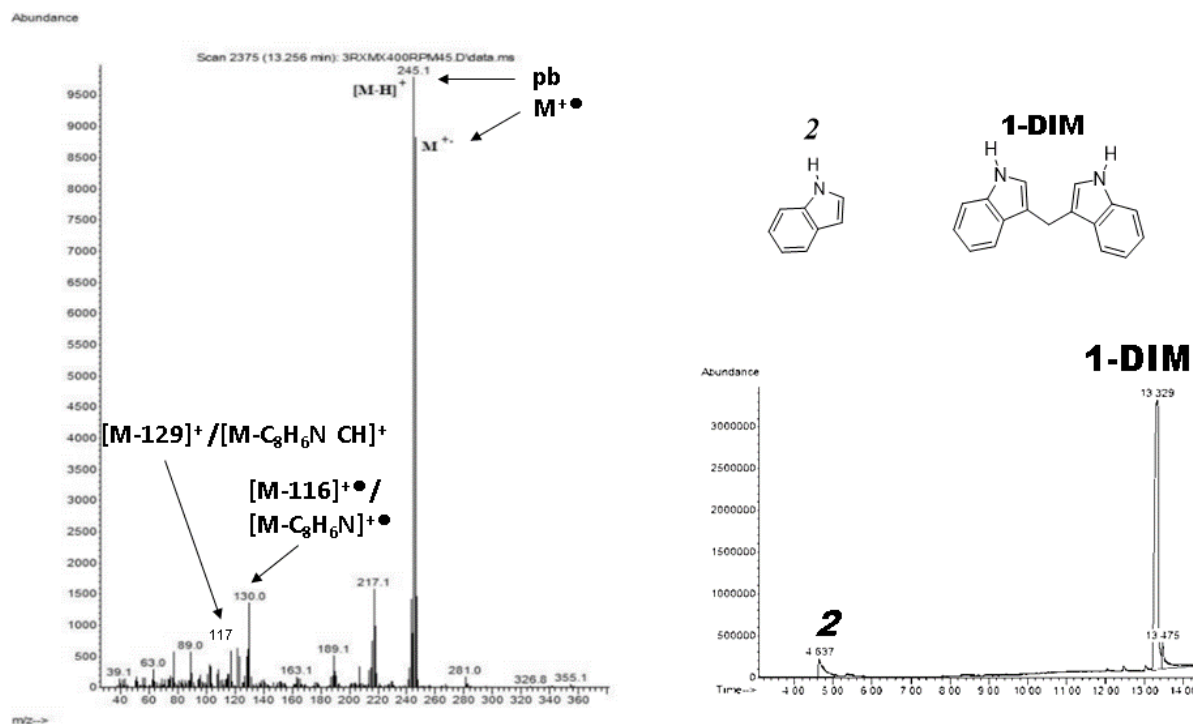
Di(1*H*-indol-3-il) metano y otros diindolilmetanos



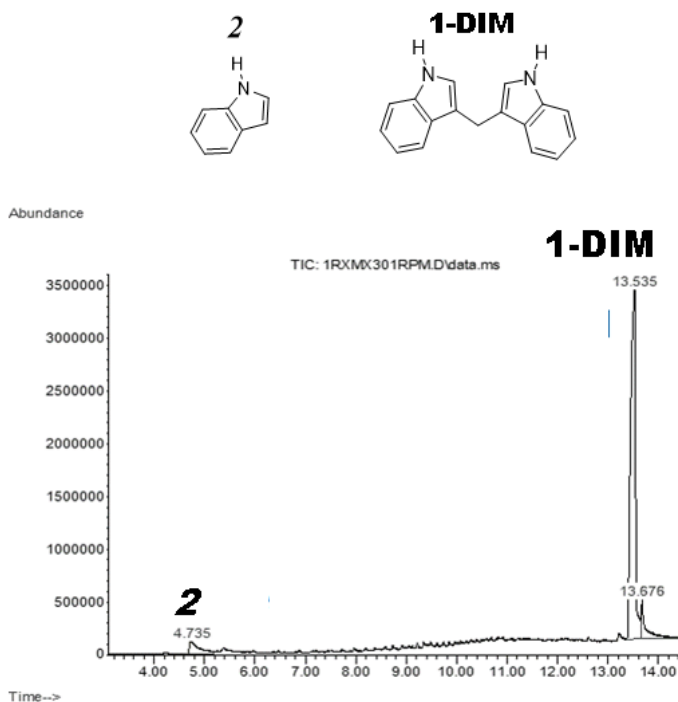
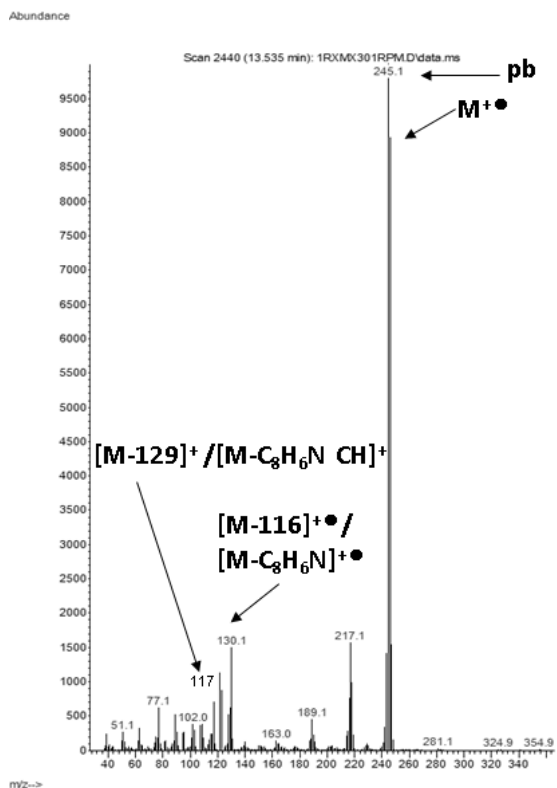
Espectro 3a. Espectro de RMN ^1H (acetona- d_6 /TMS) determinado a 300 MHz del di(1*H*-indol-3-il)metano.



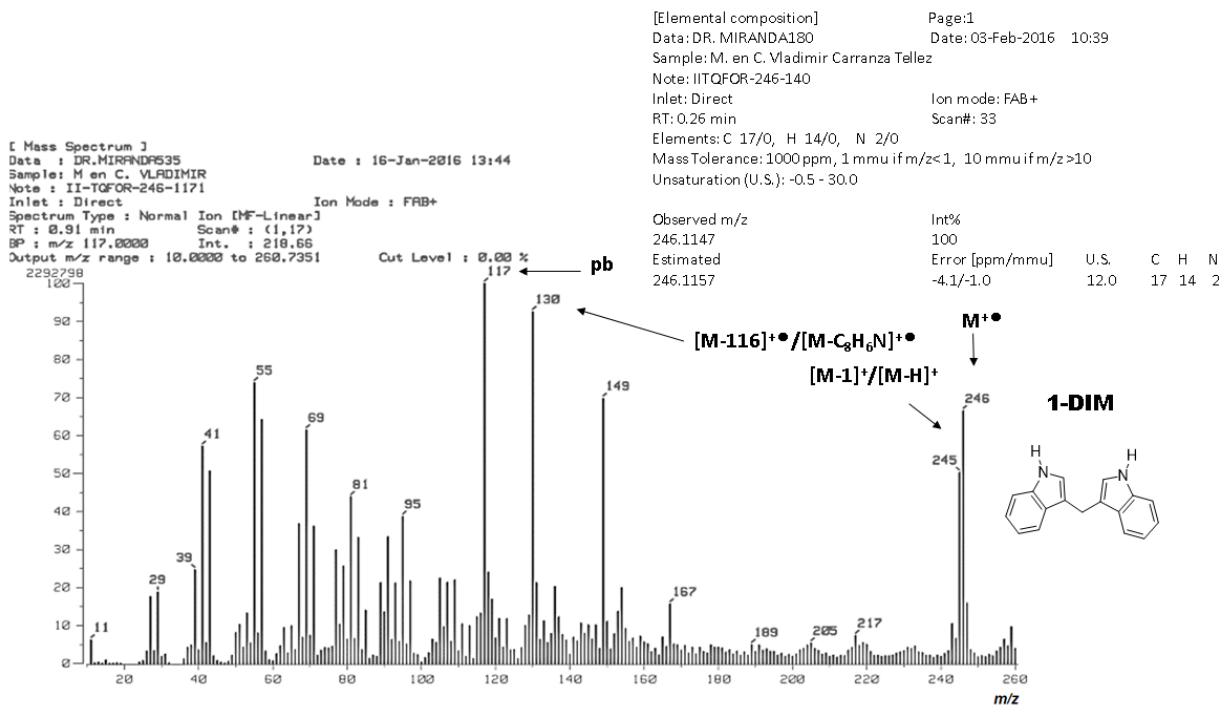
Espectro 3b. Cromatograma de masas-espectro de EMIE (70 eV) del di(1*H*-indol-3-il) metano con el Intelli Mixer RM-2M a una frecuencia de giro de 99 rpm.



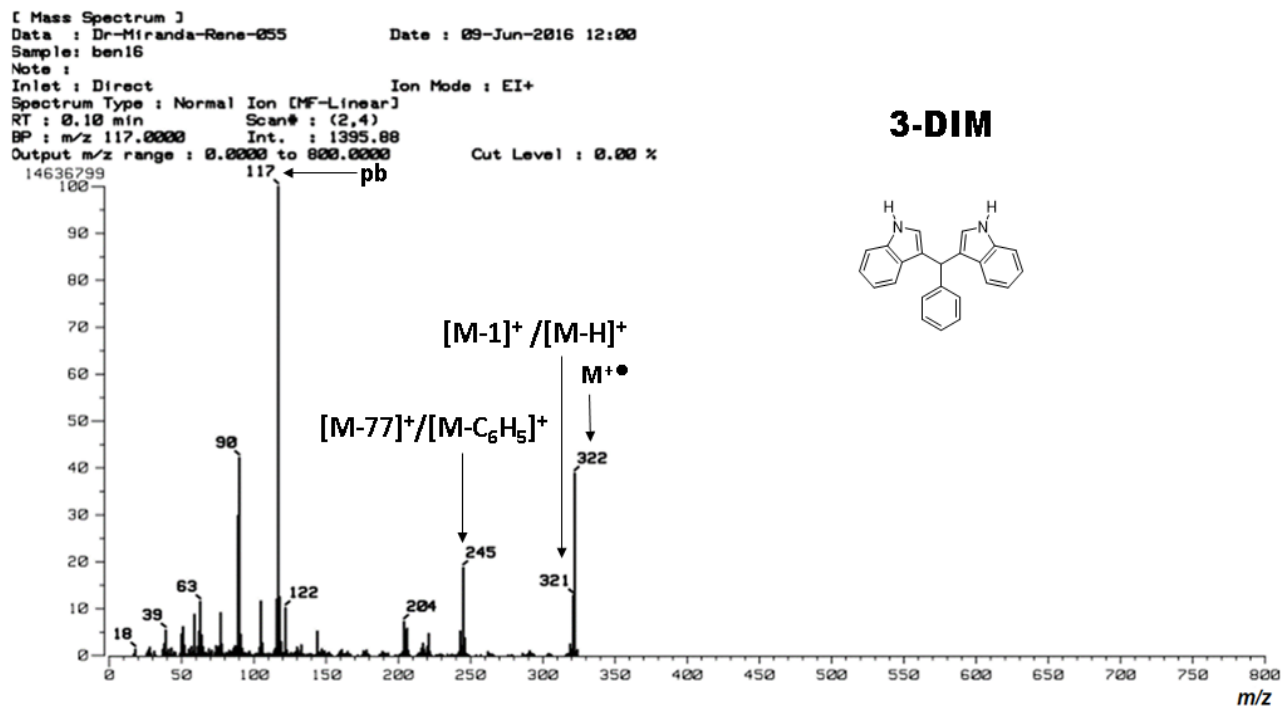
Espectro 3c. Cromatograma de gases-espectro de EMIE (70 eV) del di(1*H*-indol-3-il) metano con el PM 100 a una frecuencia de giro de 300 rpm.



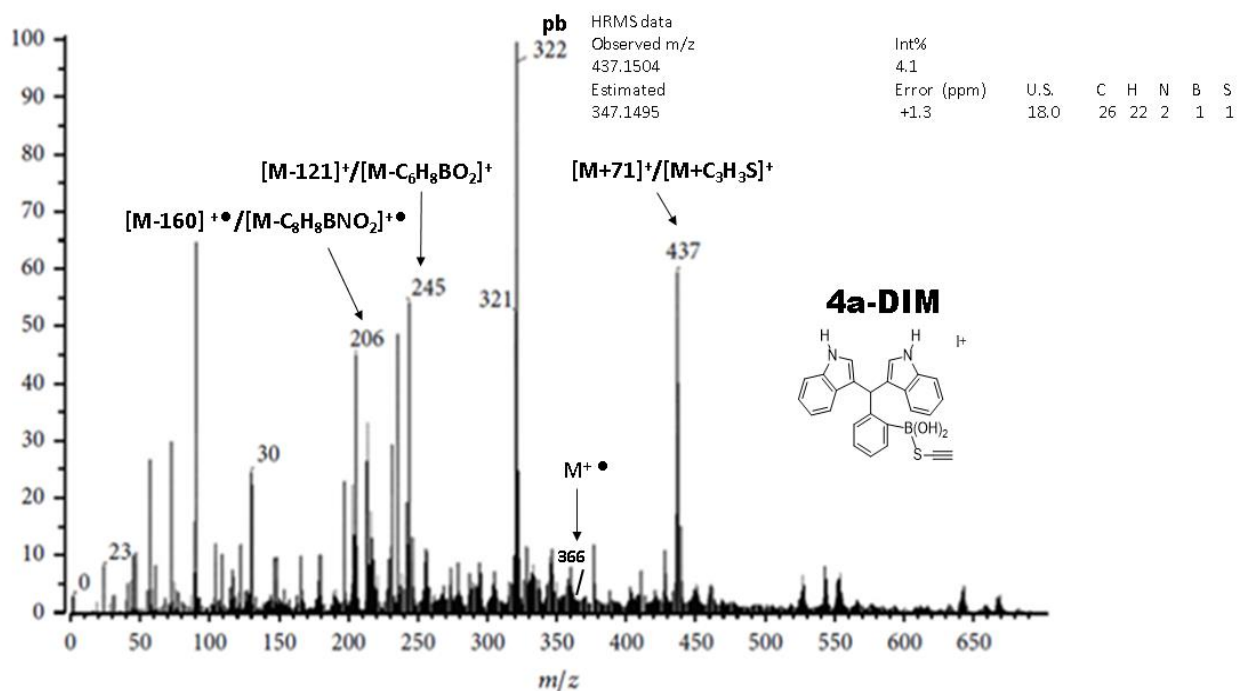
Espectro 3d. Cromatograma de gases-espectro de EMIE (70 eV) del di (1*H*-indol-3-il) metano con el PM 100 a una frecuencia de giro de 400 rpm.



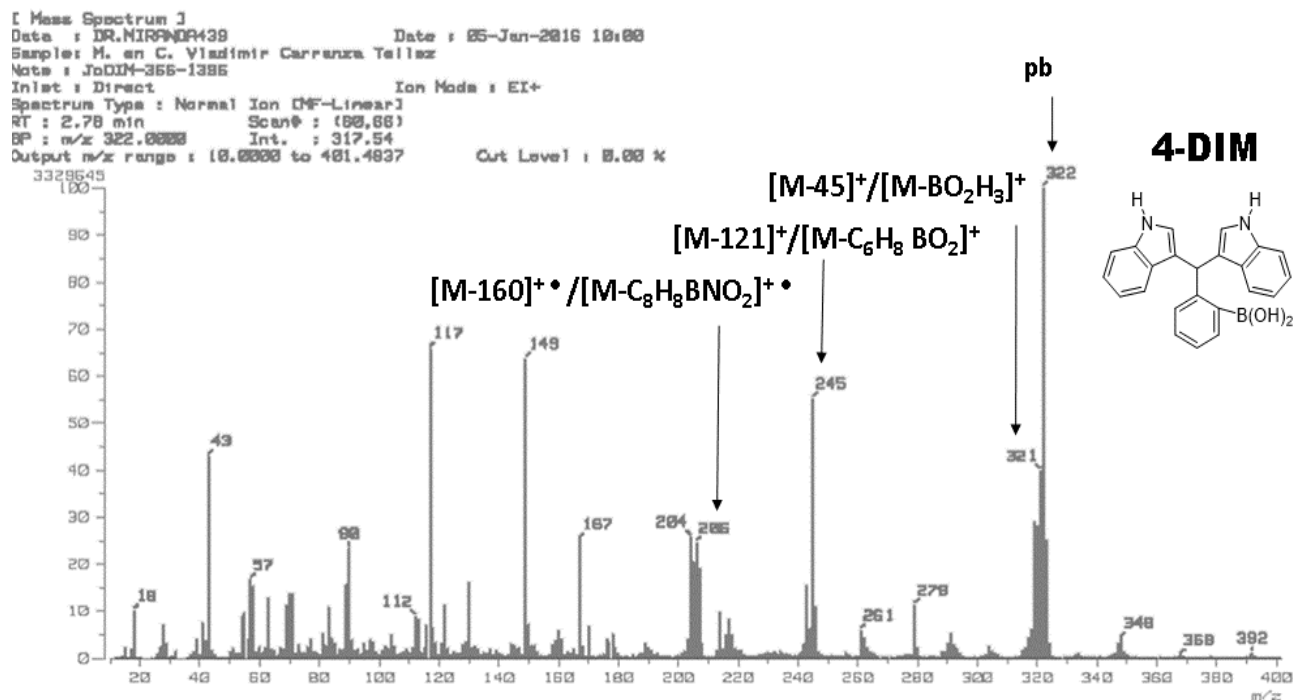
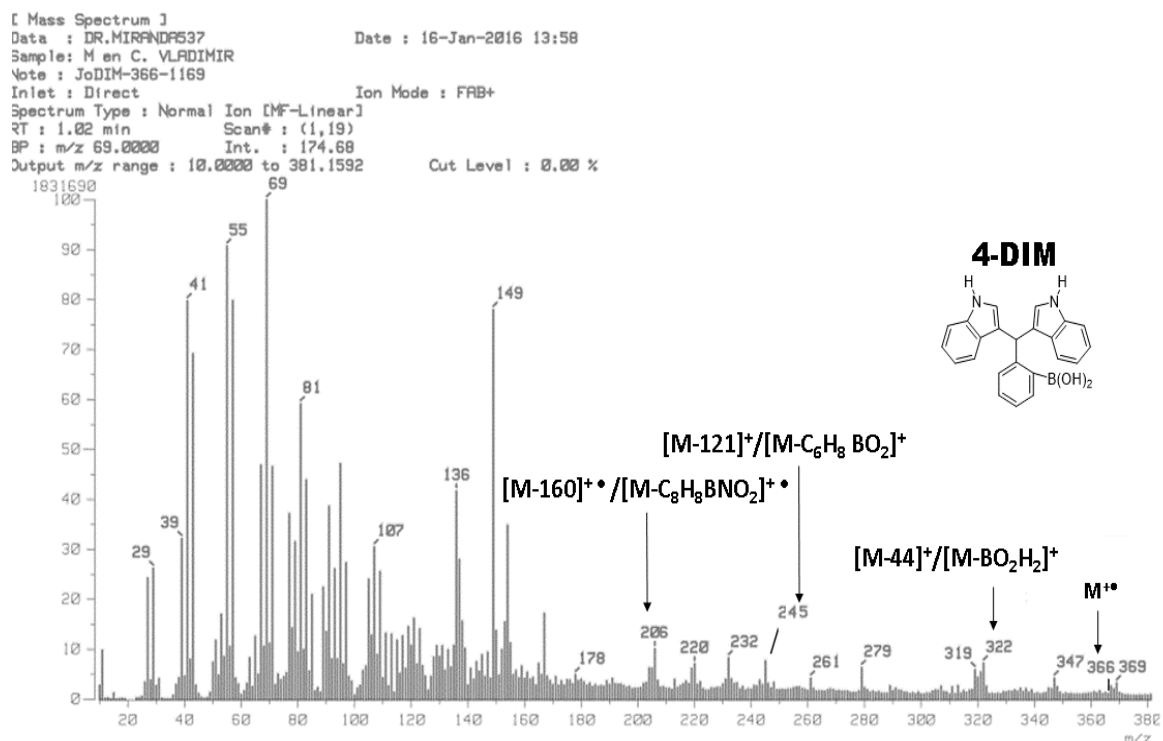
Espectro 3e. Espectro de FAB y de EMAR-FAB del di (1*H*-indol-3-il) metano obtenido por triboquímica.

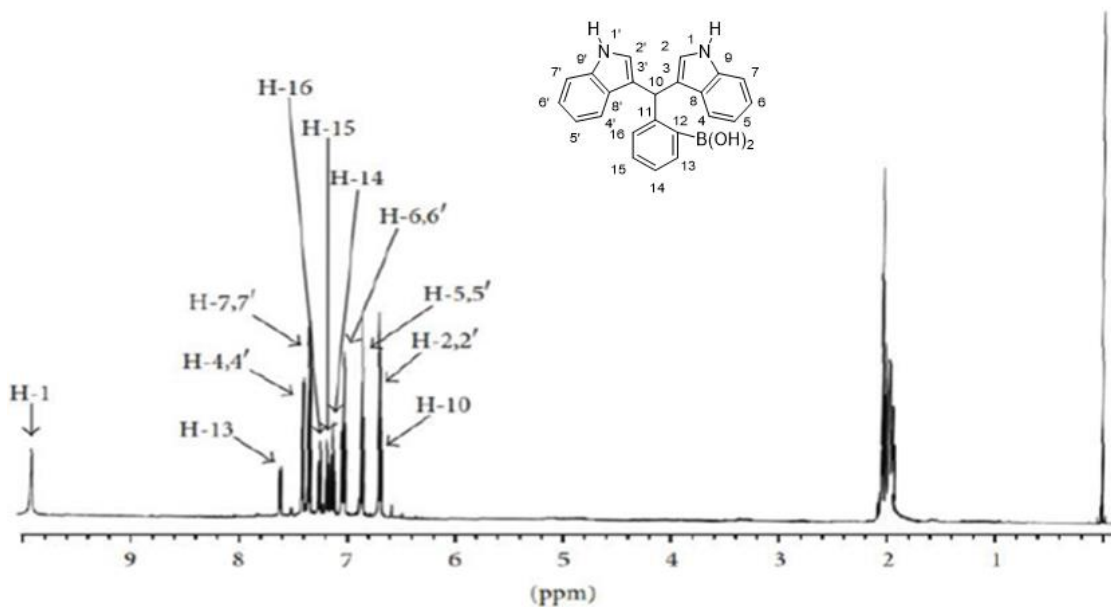


Espectro 4. Espectro de EMIE (70 eV) del di(1*H*-indol-3-il)(fenil)metano obtenido por triboquímica.

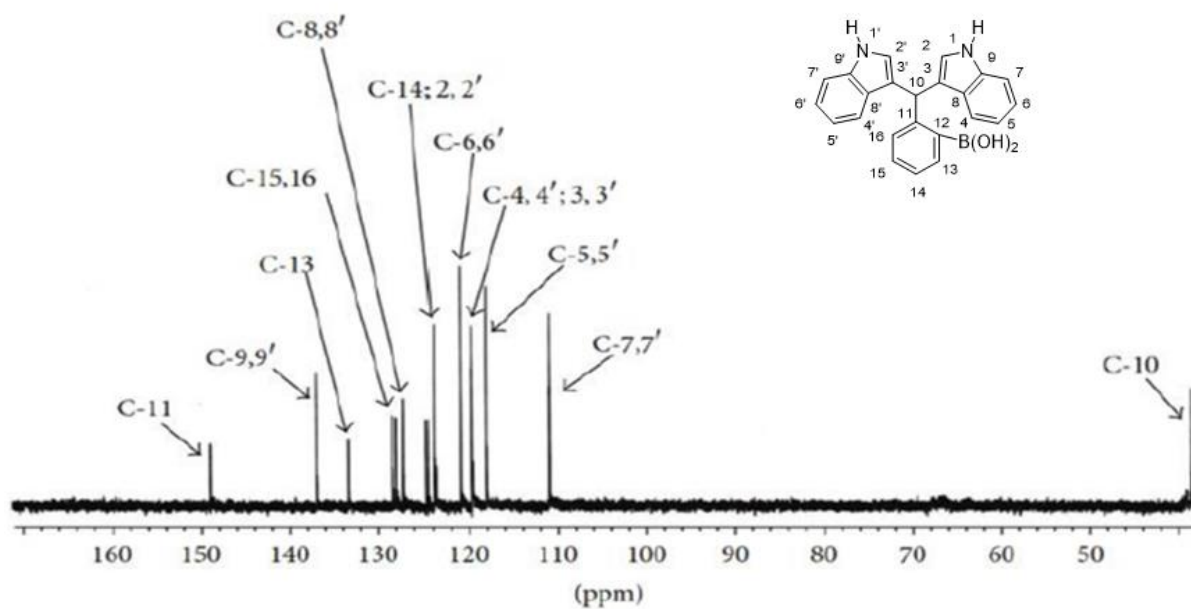


Espectro 5a. Espectro de EMFAB y de EMAR del aducto del ácido 2-(di(1*H*-indol-3-il) metil) fenilborónico.

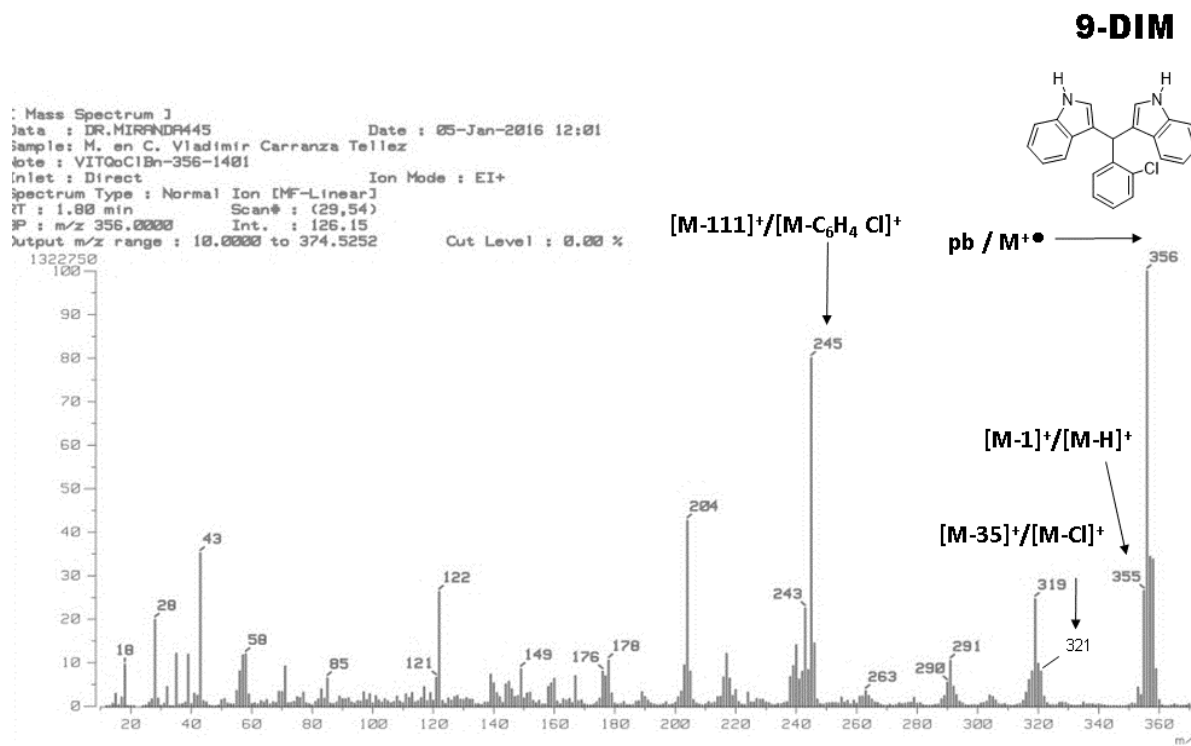
Espectro 5b. Espectro de EMIE del ácido 2-(di(1*H*-indol-3-il) metil) fenilborónico.Espectro 5c. Espectro de EMFAB del ácido 2-(di(1*H*-indol-3-il) metil) fenilborónico.

4-DIM

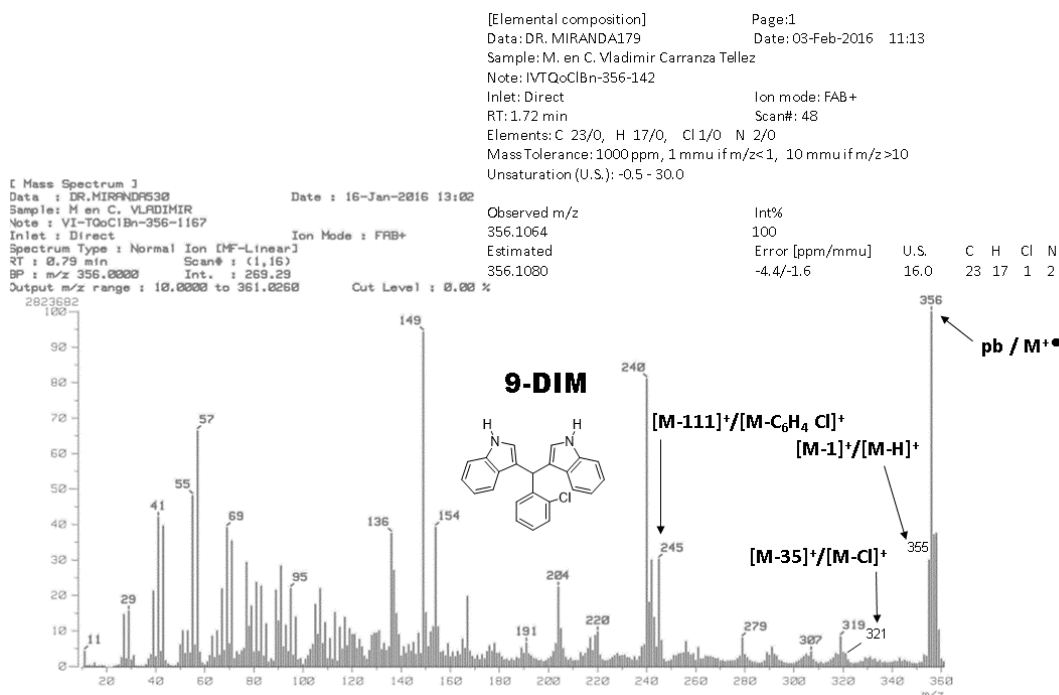
Espectro 5d. Espectro de RMN ^1H (acetona- d_6 /TMS) determinado a 500 MHz del ácido 2-(di(1H-indol-3-il) metil) fenilborónico.

4-DIM

Espectro 5e. Espectro de RMN ^{13}C (acetona- d_6 /TMS) determinado a 75 MHz del ácido 2-(di(1H-indol-3-il) metil) fenilborónico.

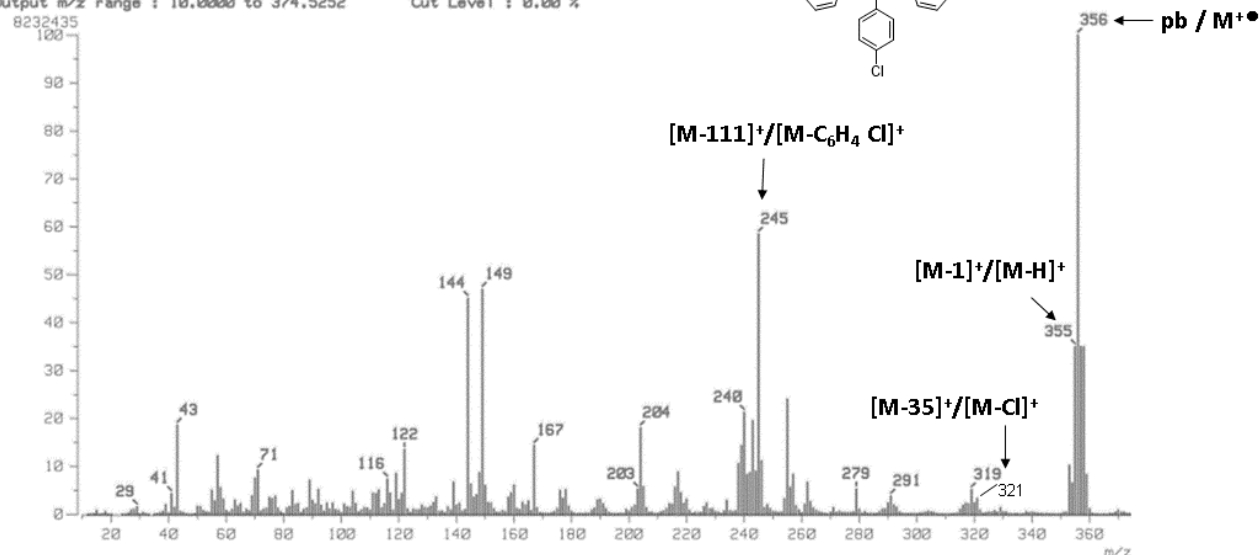
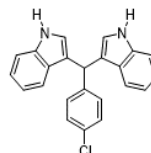


Espectro 6a. Espectro de EMIE (70 eV) del di(1*H*-indol-3-il) (2-clorofenil) metano obtenido por triboquímica.



Espectro 6b. Espectro de EMFAB (3-4 eV) y EMAR-FAB del di(1*H*-indol-3-il) (2-clorofenil) metano obtenido por triboquímica.

[Mass Spectrum]
 Data : DR.MIRANDA438 Date : 04-Jan-2016 16:07
 Sample: M. en C. Vladimir Carranza Tellez
 Note : IVTQCIBn-356-1395
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 1.84 min Scan# : (35,49)
 BP : m/z 356.0000 Int. : 785.11
 Output m/z range : 10.0000 to 374.5252 Cut Level : 0.00 %

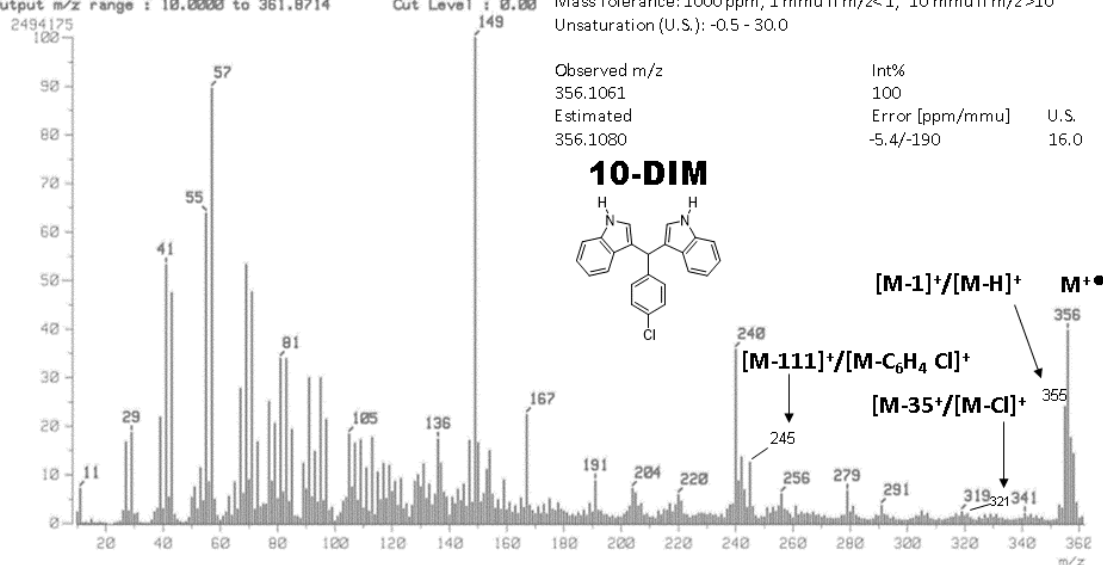
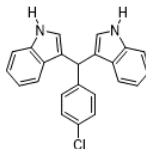
10-DIM

Espectro 7a. Espectro de EMIE (70 eV) del di(1*H*-indol-3-il) (4-clorofenil) metano obtenido por triboquímica.

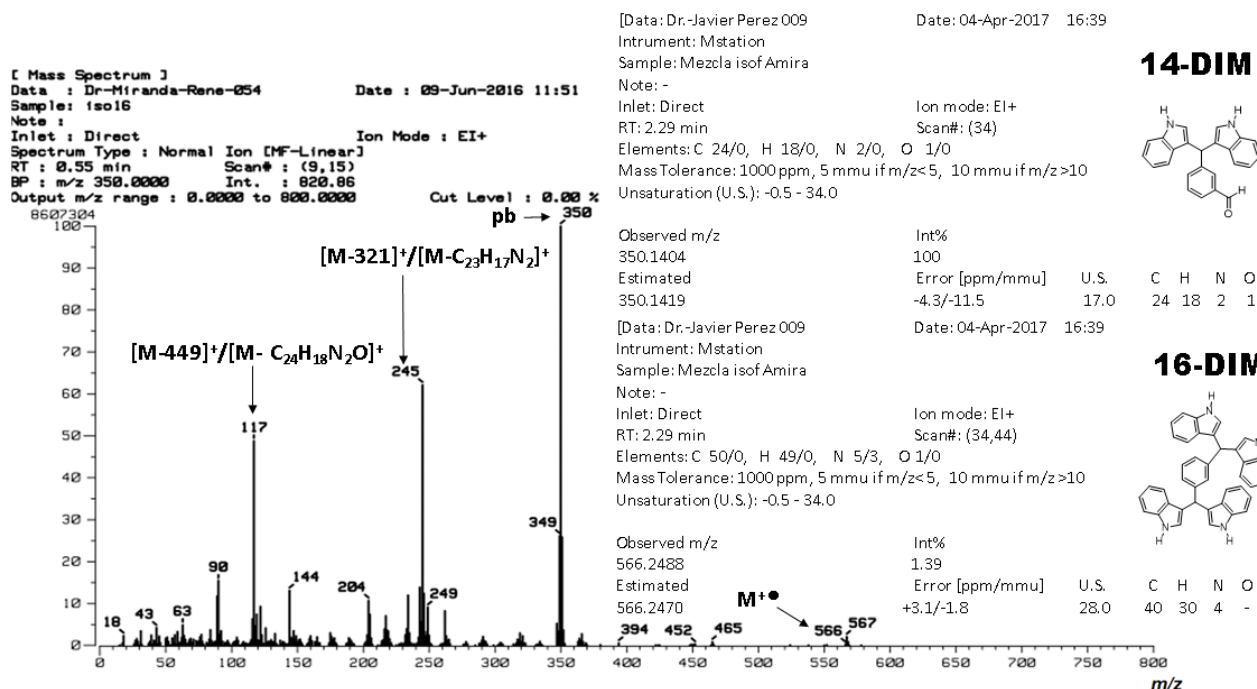
[Mass Spectrum]
 Data : DR.MIRANDA534 Date : 16-Jan-2016 13:38
 Sample: M en C. VLADIMIR
 Note : IV-TQCIBn-356-1174
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 1.13 min Scan# : (2,20)
 BP : m/z 149.0000 Int. : 237.86
 Output m/z range : 10.0000 to 361.8714 Cut Level : 0.00 %

[Elemental composition] Page:1
 Data: DR. MIRANDA180 Date: 03-Feb-2016 11:03
 Sample: M. en C. Vladimir Carranza Tellez
 Note: IVTQCIBn-356-141
 Inlet: Direct Ion mode: FAB+
 RT: 1.97 min Scan#: 60
 Elements: C 23/0, H 17/0, Cl 1/0, N 2/0
 Mass Tolerance: 1000 ppm, 1 mmu if m/z < 1, 10 mmu if m/z > 10
 Unsaturation (U.S.): -0.5 - 30.0

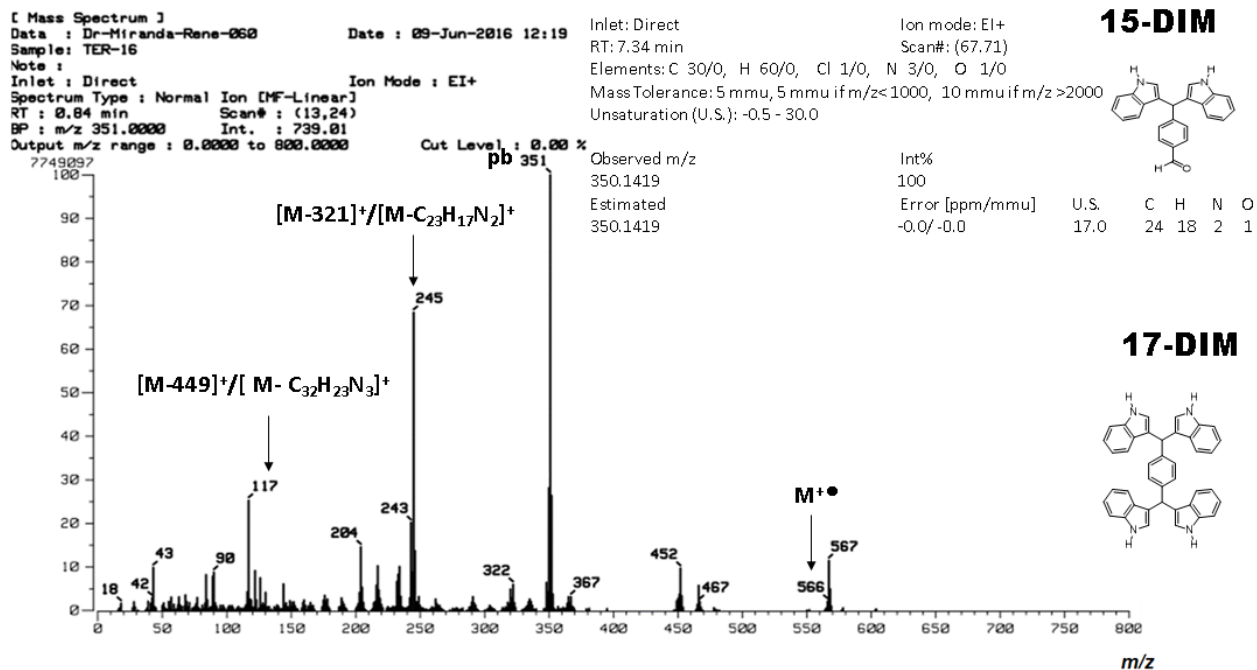
Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	Cl	N
356.1061	100					
Estimated	Error [ppm/mmu]					
356.1080	-5.4/-190	16.0	23	17	1	2

10-DIM

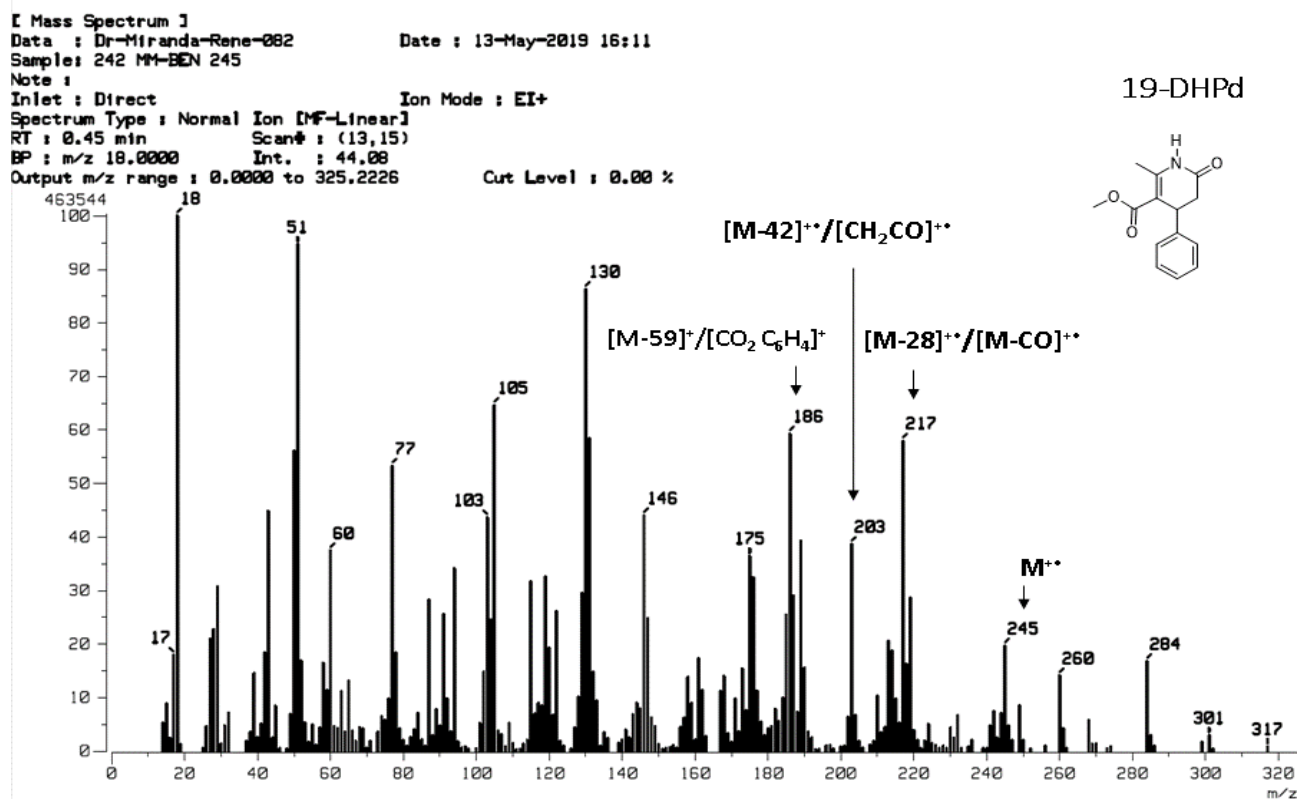
Espectro 7b. Espectro de EMFAB (3-4 eV) y EMAR-FAB del di(1*H*-indol-3-il) (4-clorofenil) metano obtenido por triboquímica.



Espectro 8. Espectro de EMIE (70 eV) del di(1*H*-indol-3-il) [3- di(1*H*-indol-3-il)fenil] metano además de EMAR-IE de di(1*H*-indol-3-il) (3-formilfenil) metano y di(1*H*-indol-3-il) [3- di(1*H*-indol-3-il)fenil] metano, obtenidos por triboquímica.

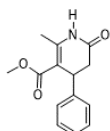
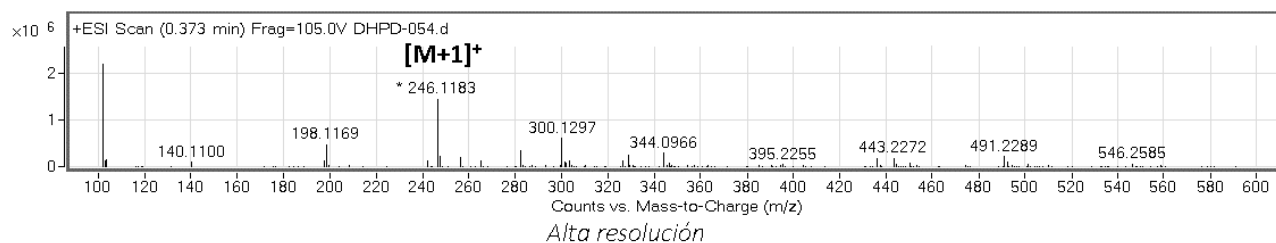


Espectro 9. Espectro de EMIE (70 eV) de di(1*H*-indol-3-il) [4- di(1*H*-indol-3-il)fenil] metano y EMAR-IE de di(1*H*-indol-3-il) (4-formilfenil) metano obtenidos por triboquímica.

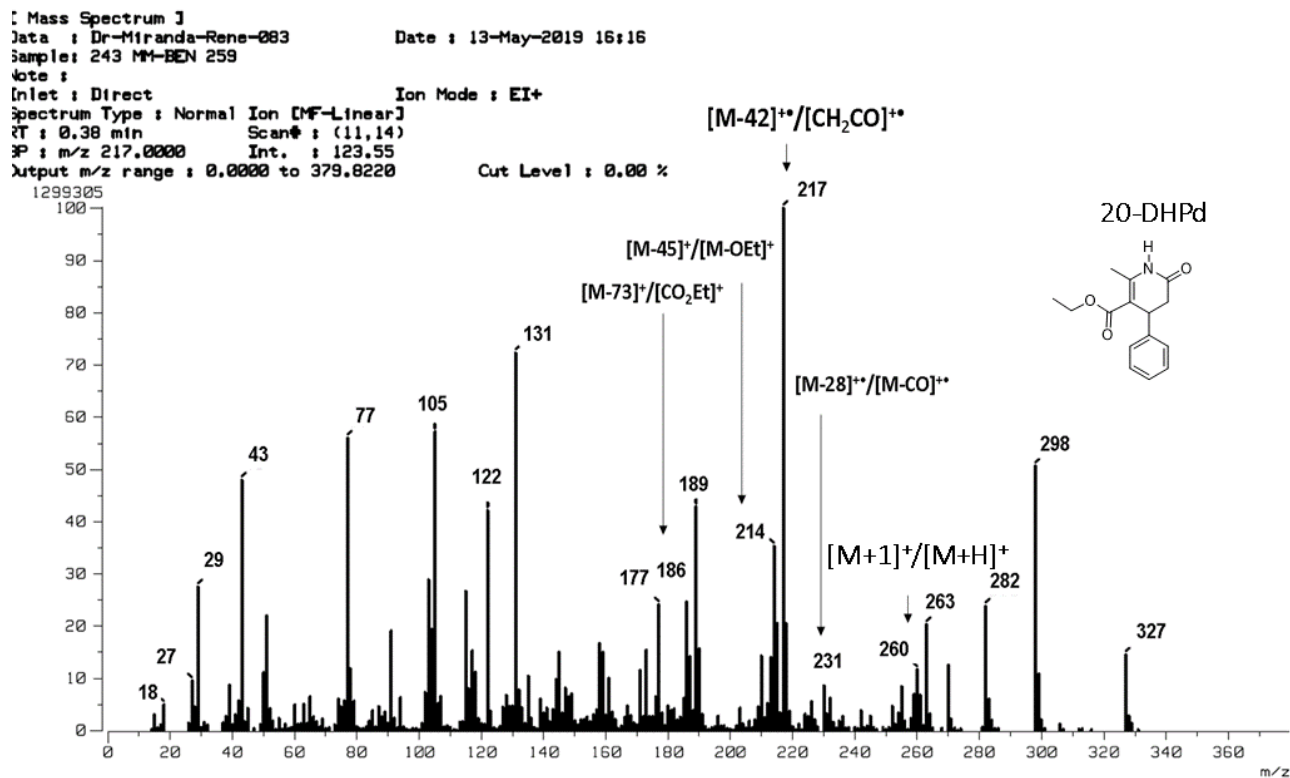
3,4-dihidro-2(1*H*)-piridonas (ésteres de Světlík-Goljer-Turecěk)

Espectro 10a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbometoxi-4-fenil-6-metil)- 2(1*H*)-piridona obtenida por triboquímica.

19-DHPd

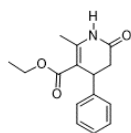
*m/z* 245

Espectro 10b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbometoxi-4-fenil-6-metil)- 2(1*H*)-piridona obtenida por triboquímica.

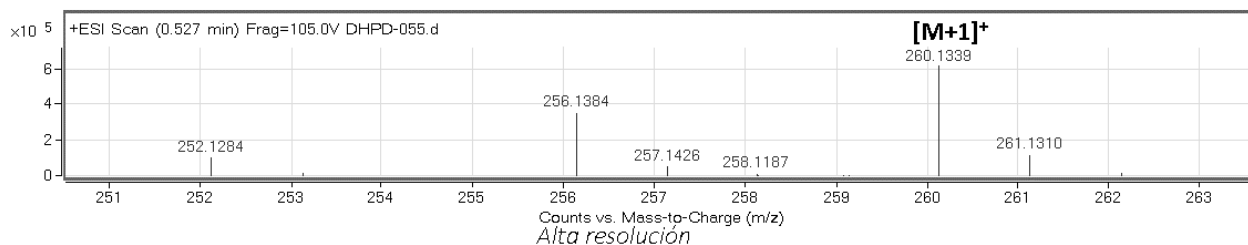


Espectro 11a. Espectros de EMIE (70 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-4-fenil, 6-metil)-2(1H)-piridona obtenida por triboquímica.

20-DHPd

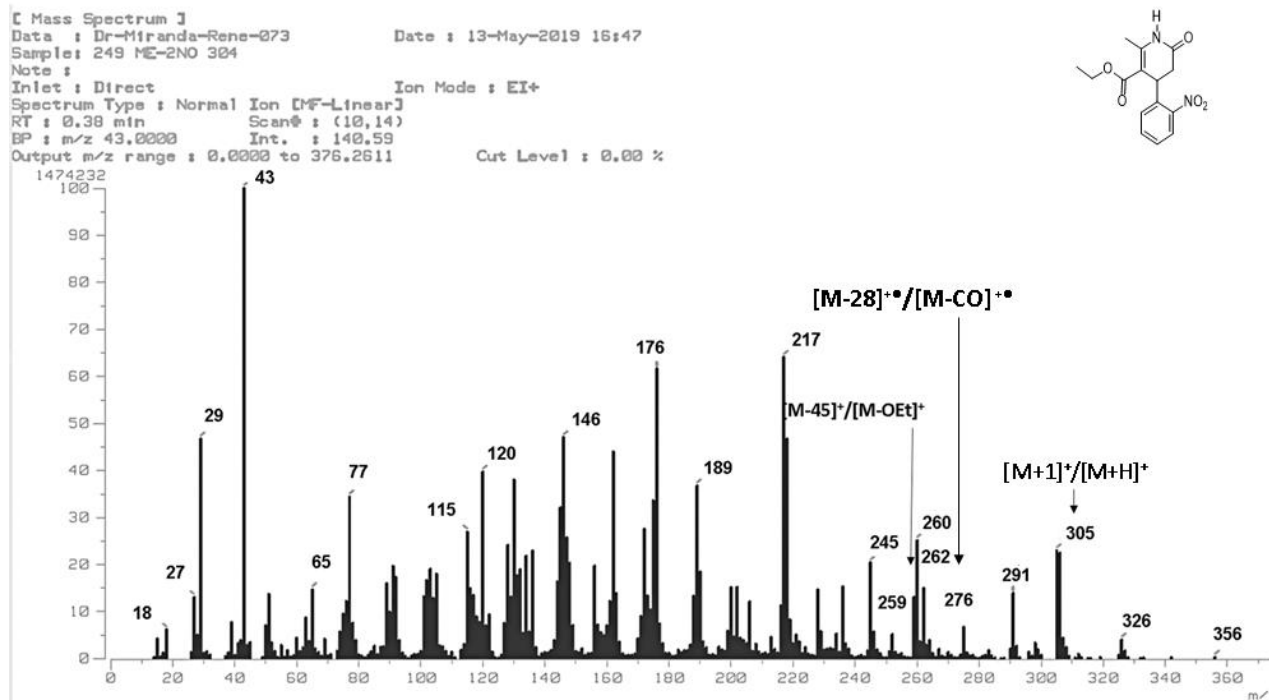
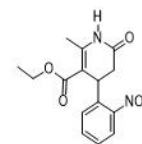


m/z 259



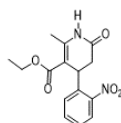
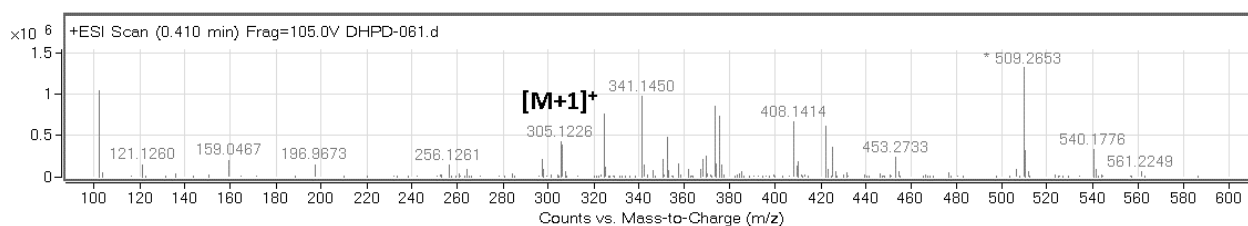
Espectro 11b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-4-fenil, 6-metil)-2(1H)-piridona obtenida por triboquímica.

21-DHPd

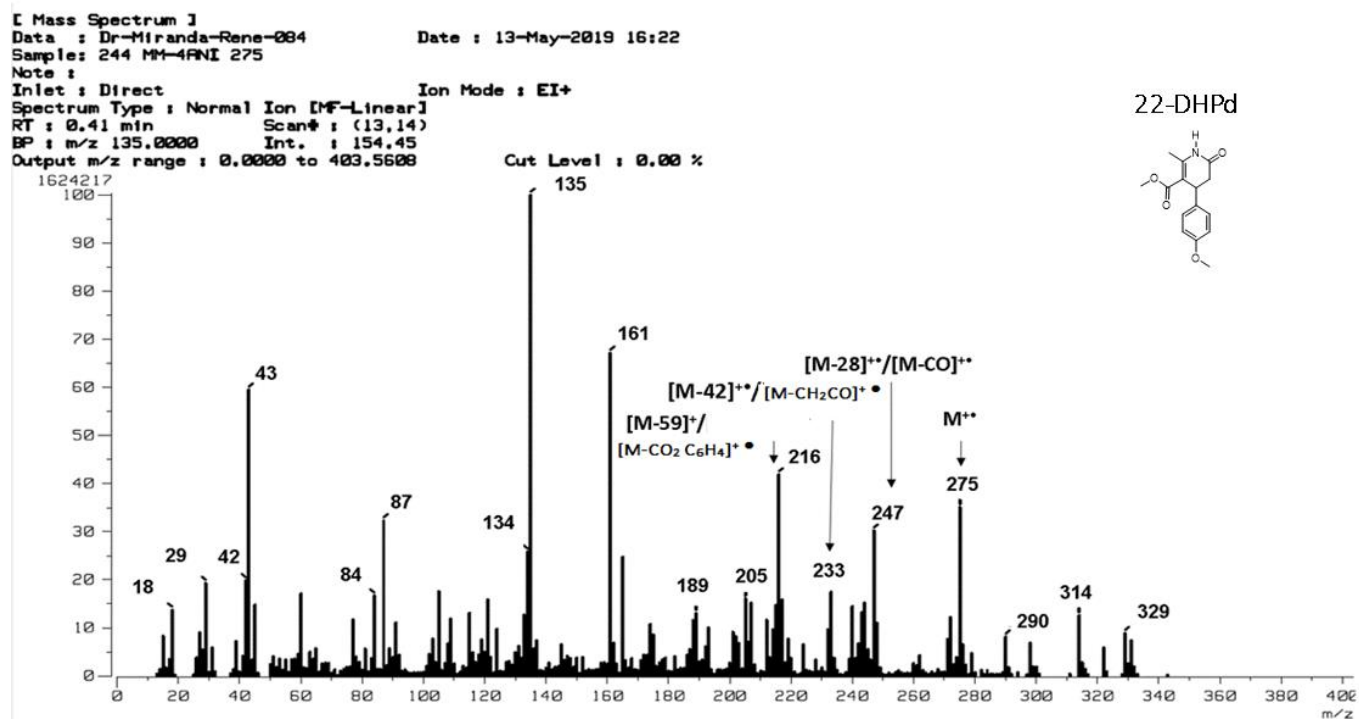


Espectro 12a. Espectro de EMIE (70 eV) 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil-4-(2-nitrofenil)-2(1H)-piridona obtenida por triboquímica.

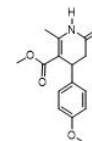
21-DHPd

 m/z 304*Alta resolución*

Espectro 12b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil-4-(2-nitrofenil)-2(1H)-piridona obtenida por triboquímica.

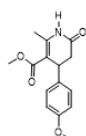
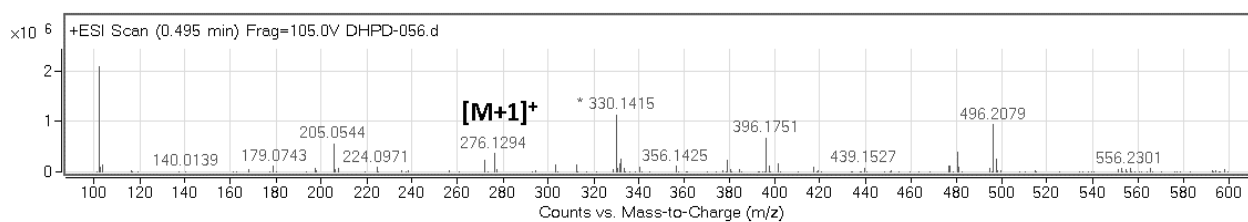


22-DHPd

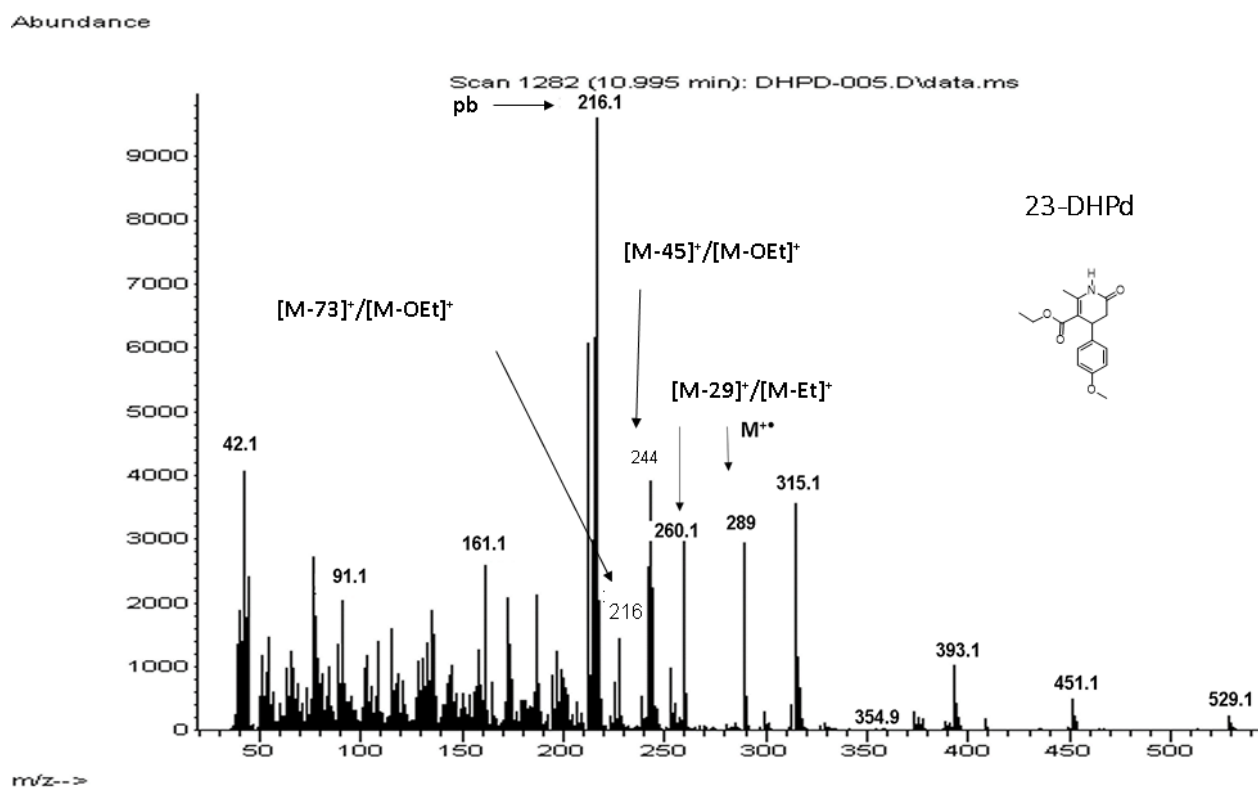


Espectro 13a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbometoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-2(1*H*)-piridona obtenida por triboquímica.

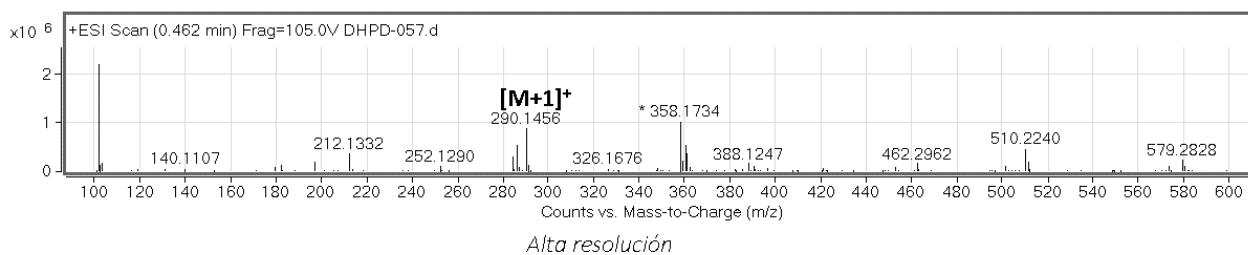
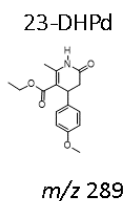
22-DHPd

*m/z* 275*Alta resolución*

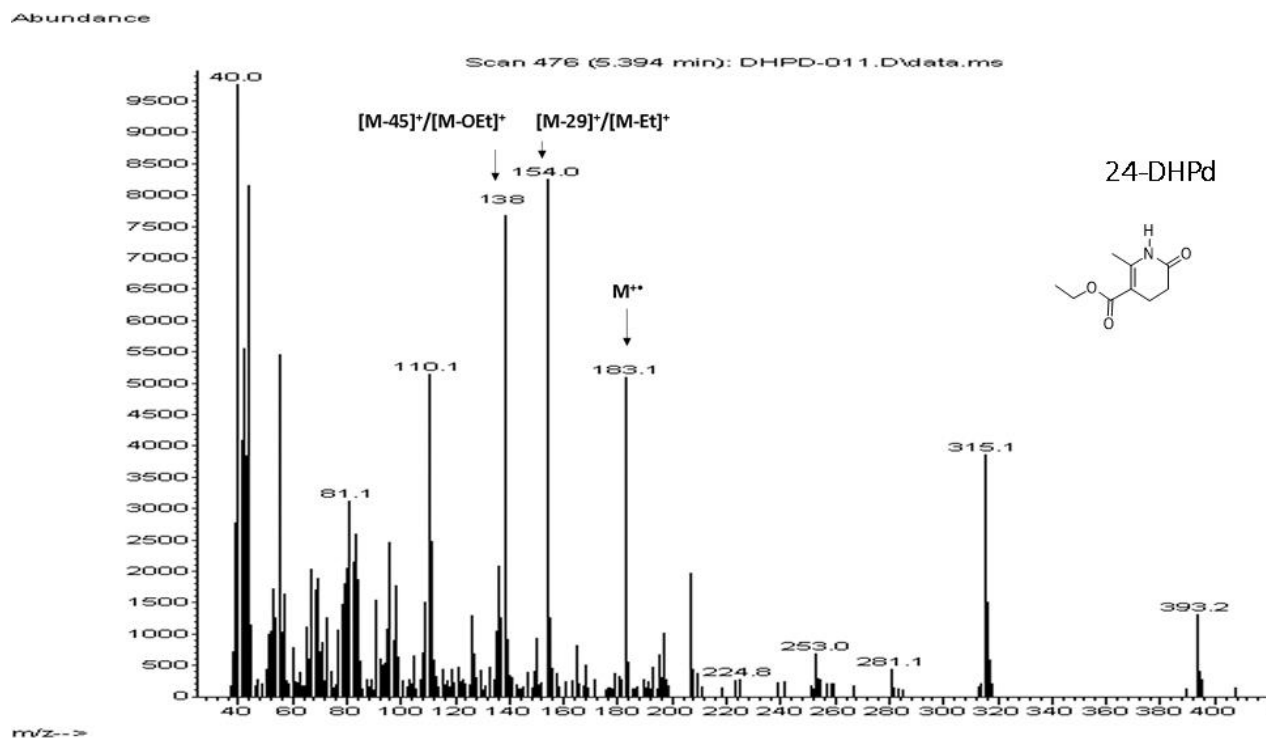
Espectro 13b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbometoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-2(1*H*)-piridona obtenida por triboquímica.



Espectro 14a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-2(1H)-piridona obtenida por triboquímica.

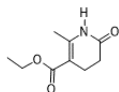


Espectro 14b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-2(1H)-piridona obtenida por triboquímica.

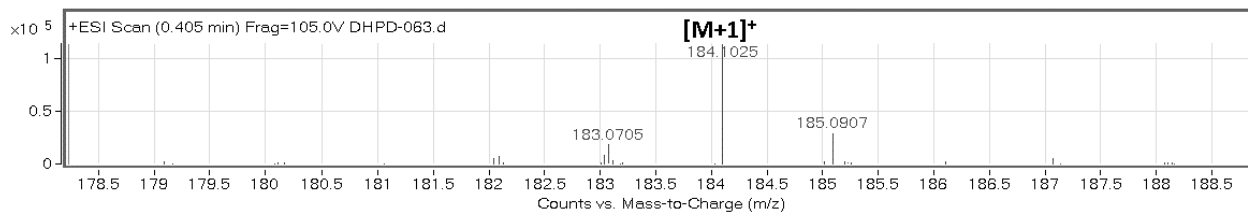


Espectro 15a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil)-2(1*H*)-piridona obtenida por triboquímica.

24-DHPd



m/z 183

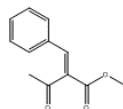
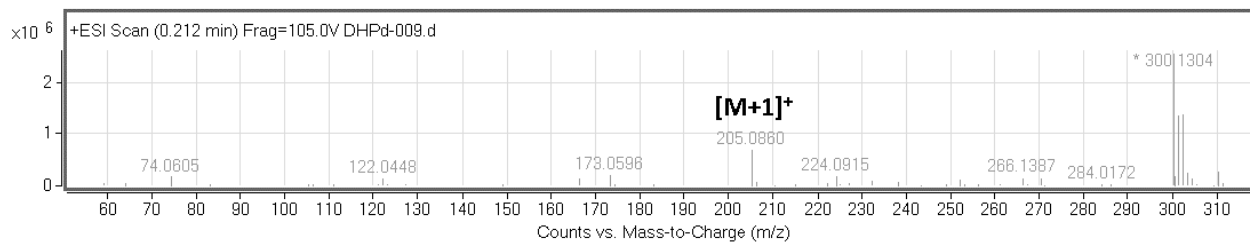


Alta resolución

Espectro 15b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil)-2(1*H*)-piridona obtenida por triboquímica.

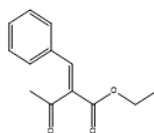
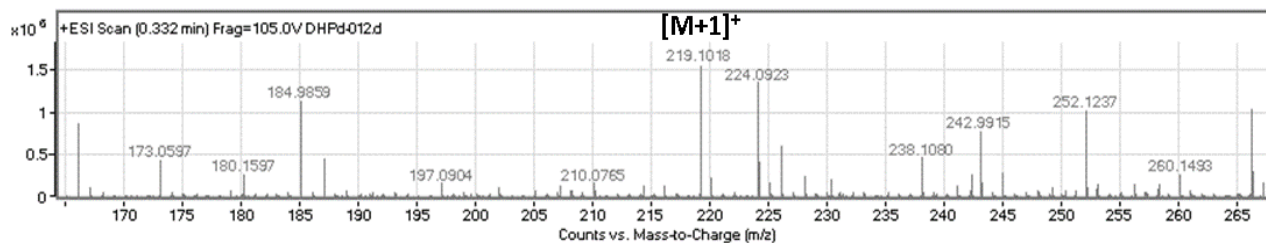
Productos de condensación de Knoevenagel

25-CK

 m/z 204*Alta resolución*

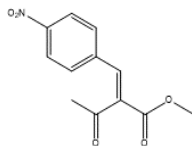
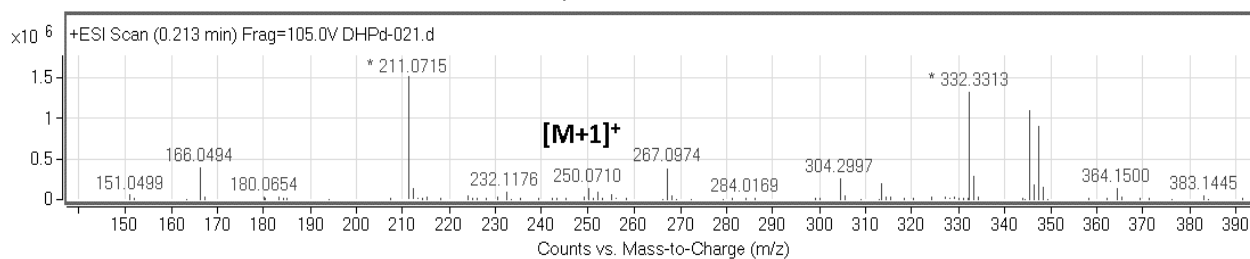
Espectro 16. Espectro de EMESI de 2-(benciliden)-3-oxobutanoato de metilo.

26-CK

 m/z 218*Alta resolución*

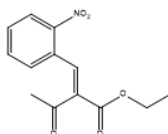
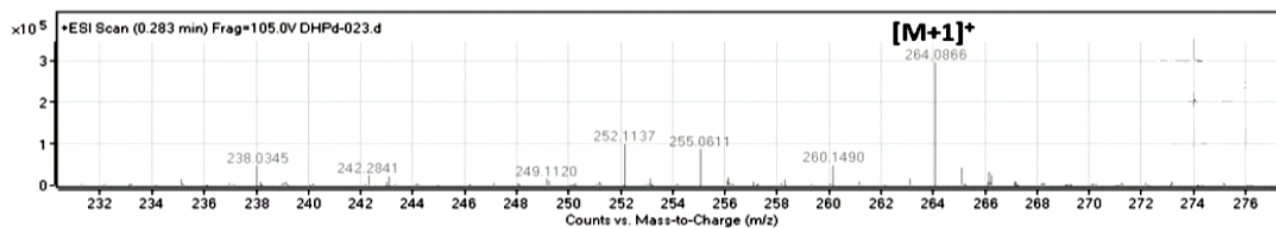
Espectro 17. Espectro de EMESI de 2-(benciliden)-3-oxobutanoato de etilo.

27-CK

 m/z 249*Alta resolución*

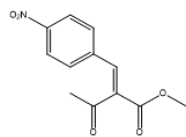
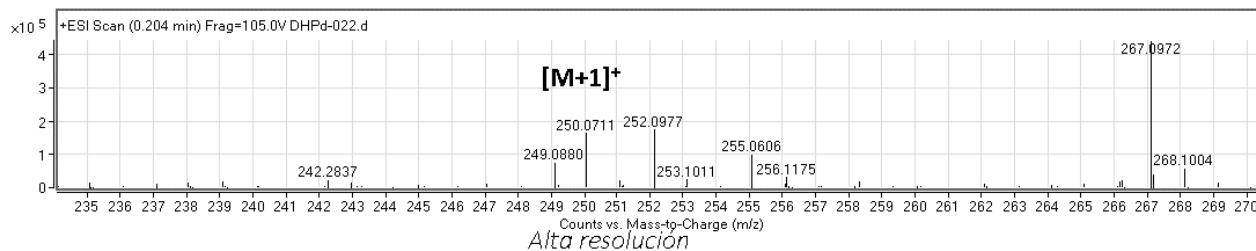
Espectro 18. Espectro de EMESI de 2-(2-nitrobenzyliden)-3-oxobutanoato de metilo.

28-CK

 m/z 263*Alta resolución*

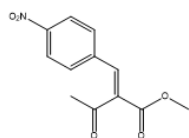
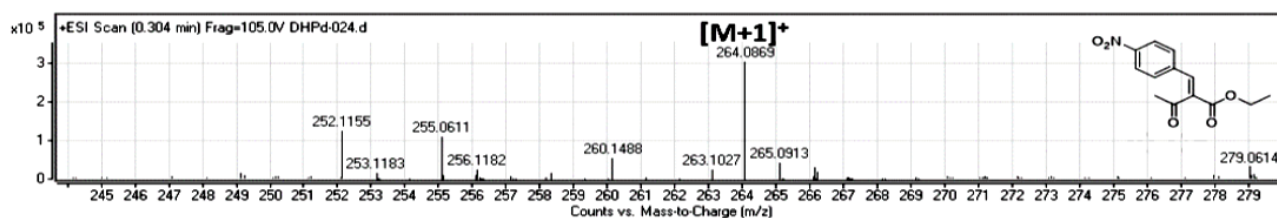
Espectro 19. Espectro de EMESI de 2-(2-nitrobenzyliden)-3-oxobutanoato de etilo.

29-CK

 m/z 249

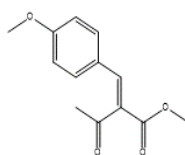
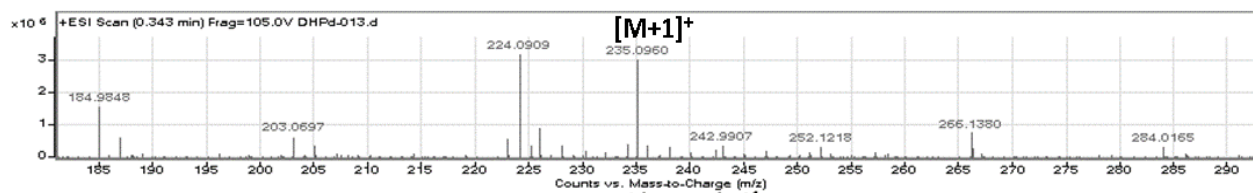
Espectro 20. Espectro de EMESI de 2-(4-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de metilo.

30-CK

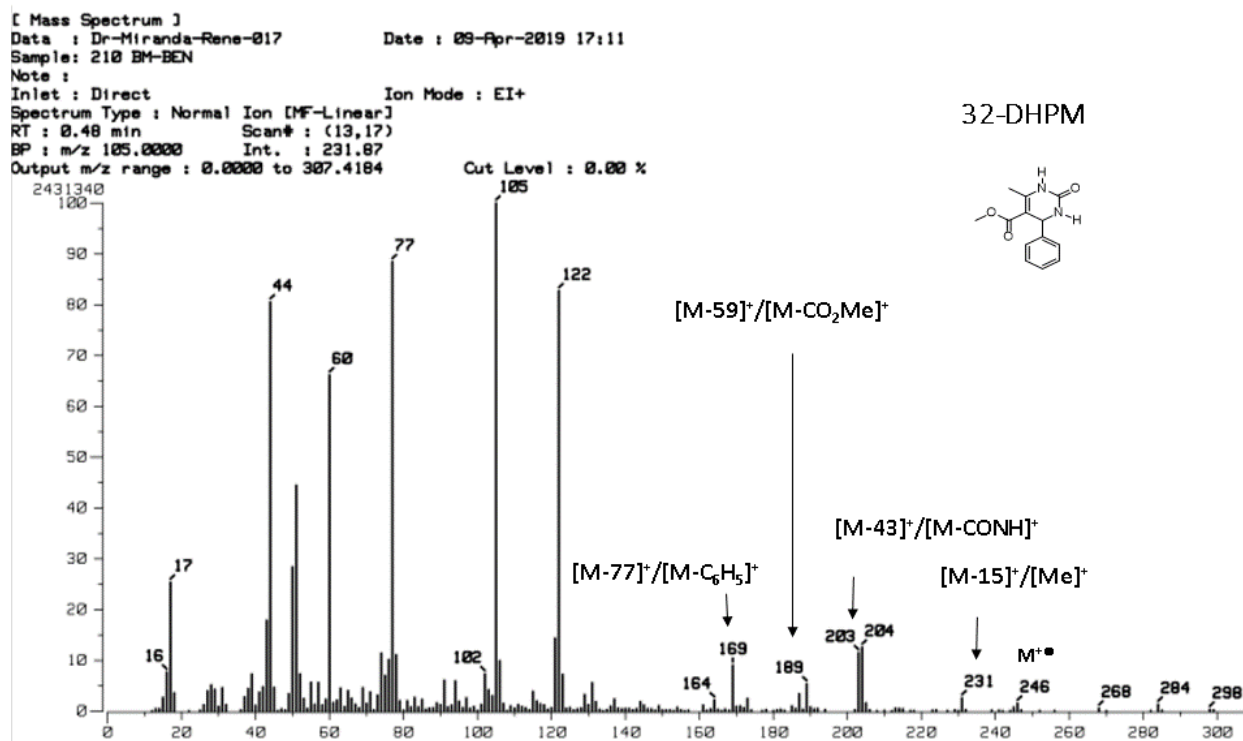
 m/z 263

Espectro 21. Espectro de EMESI de 2-(4-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo.

31-CK

 m/z 234*Alta resolución*

Espectro 22. Espectro de EMESI de 2-(4-metoxibenciliden)-3-oxobutanoato de metilo.

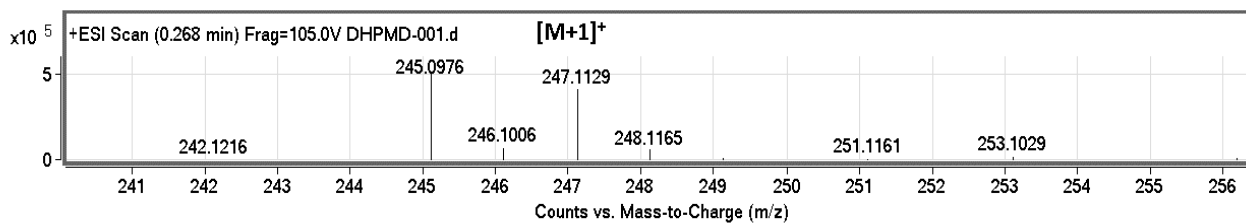
3,4-Dihidro-(1*H*)-pirimidin-2-onas (ésteres de Biginelli)

Espectro 23a. Espectro de EMIE (70 eV) 5-carbometoxi-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.

32-DHPM

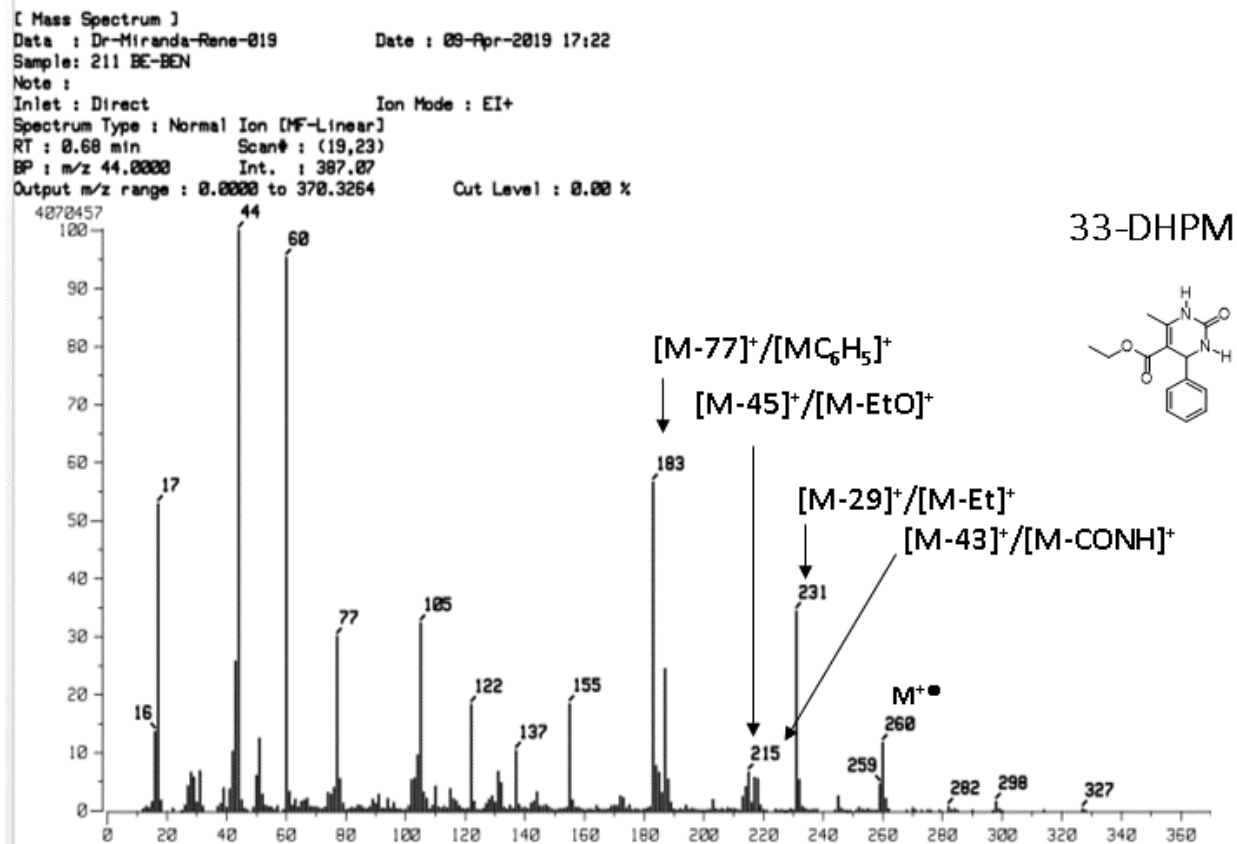


m/z 246



Alta resolución

Espectro 23b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carbometoxi-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.

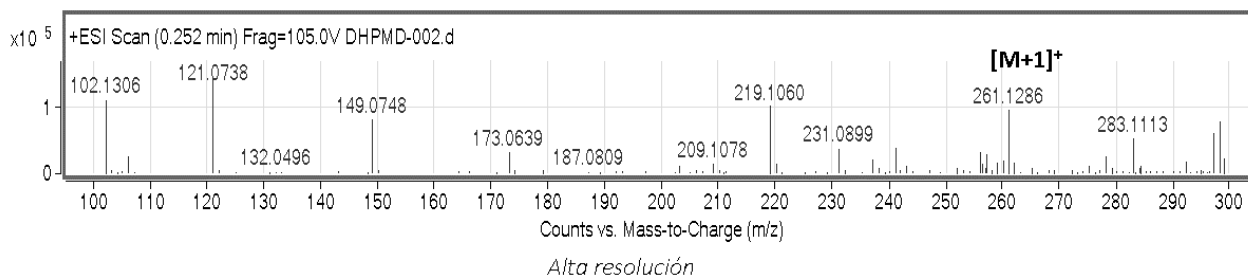


Espectro 24a. Espectro de EMIE (70 eV) de 5-carbetoxi-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.

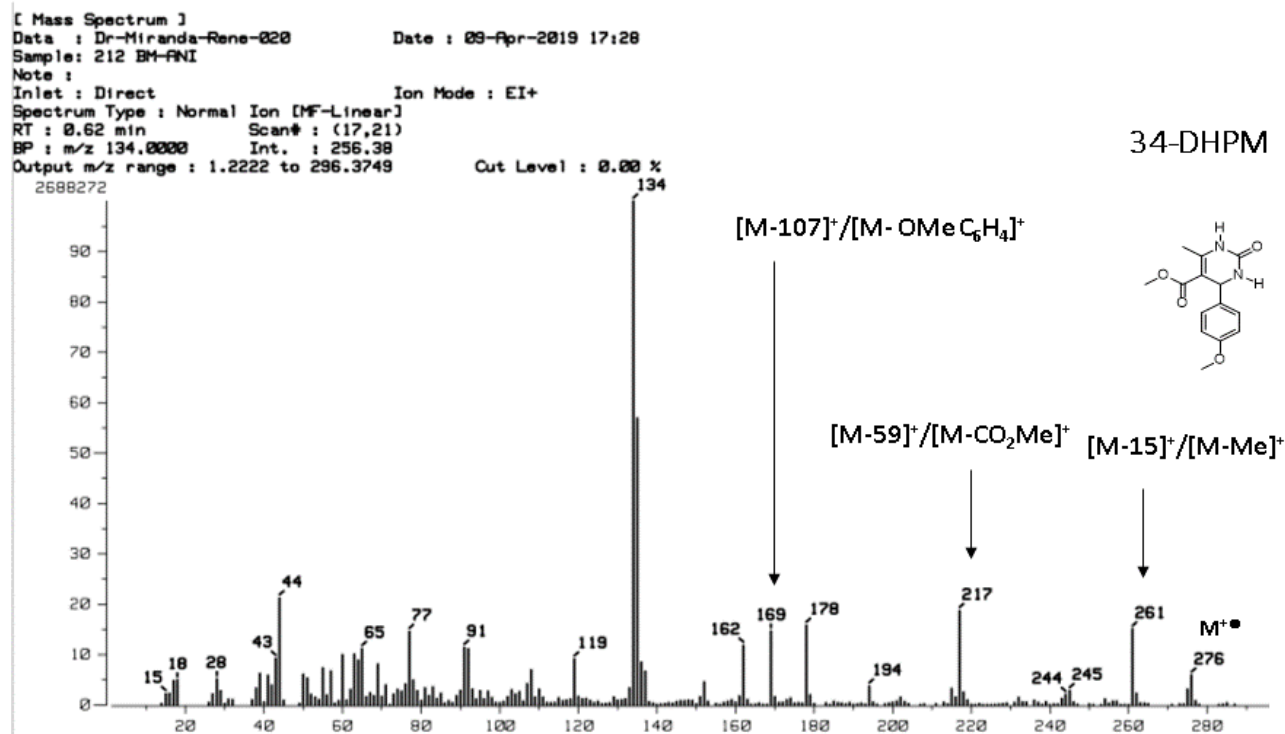
33-DHPM



m/z 260

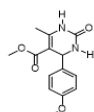


Espectro 24b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carbetoxi-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.

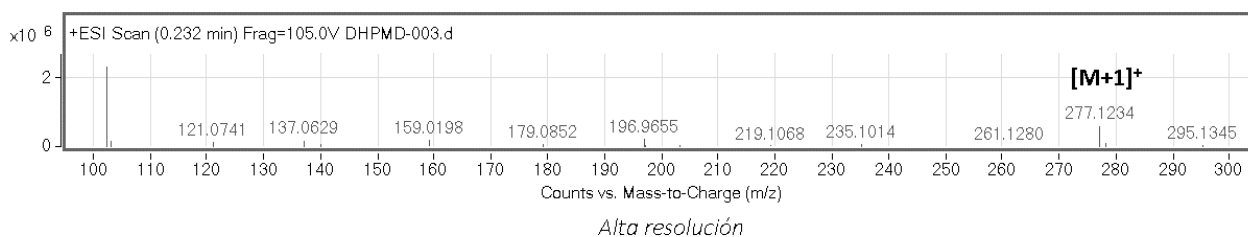


Espectro 25a. Espectro de EMIE (70 eV) de 5-carbometoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.

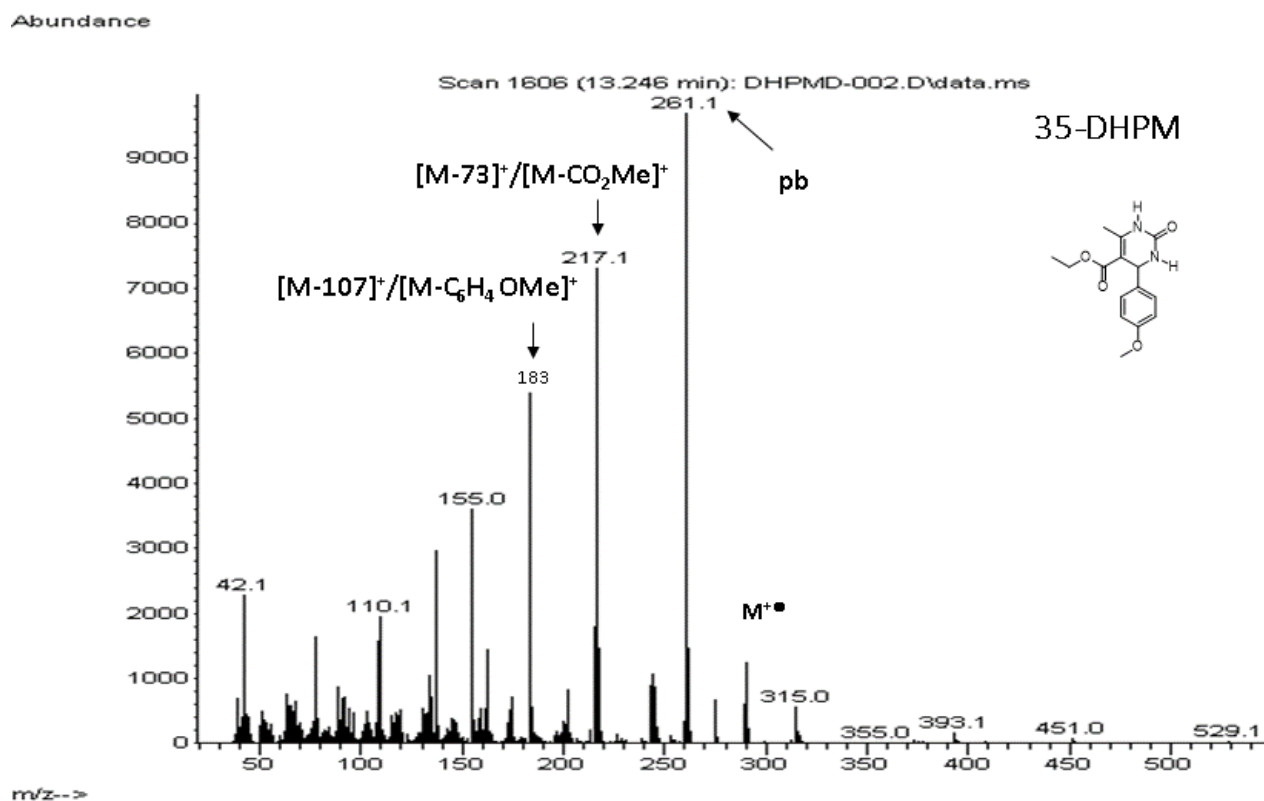
34-DHPM



m/z 276

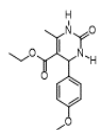


Espectro 25b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carbometoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.

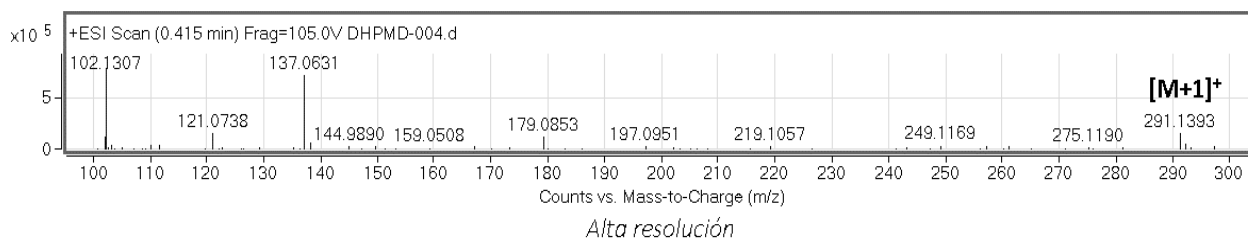


Espectro 26a. Espectro de EMIE (70 eV) de 5-carboetoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.

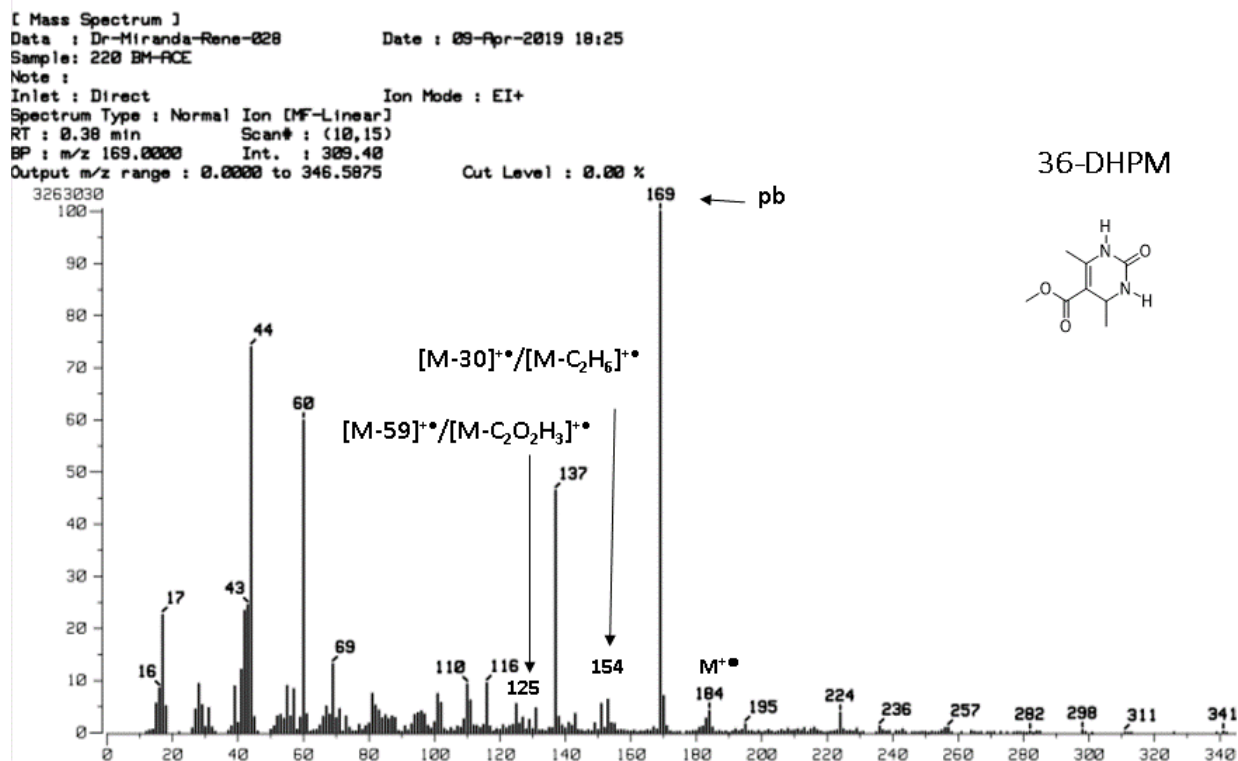
35-DHPM



m/z 290

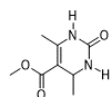


Espectro 26b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carboetoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.

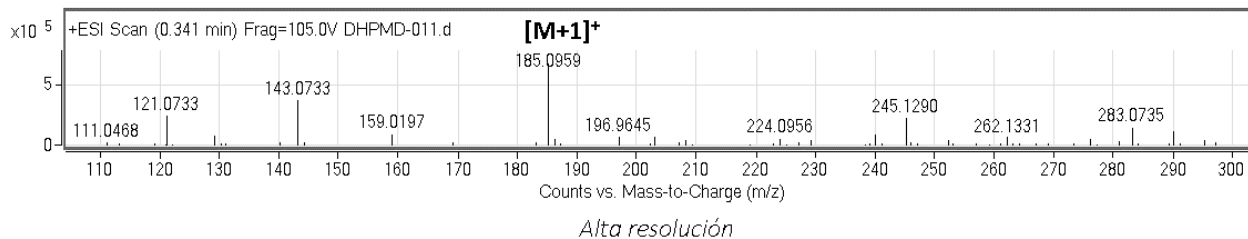


Espectro 27a. Espectro de EMIE (70 eV) de 5-carbometoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.

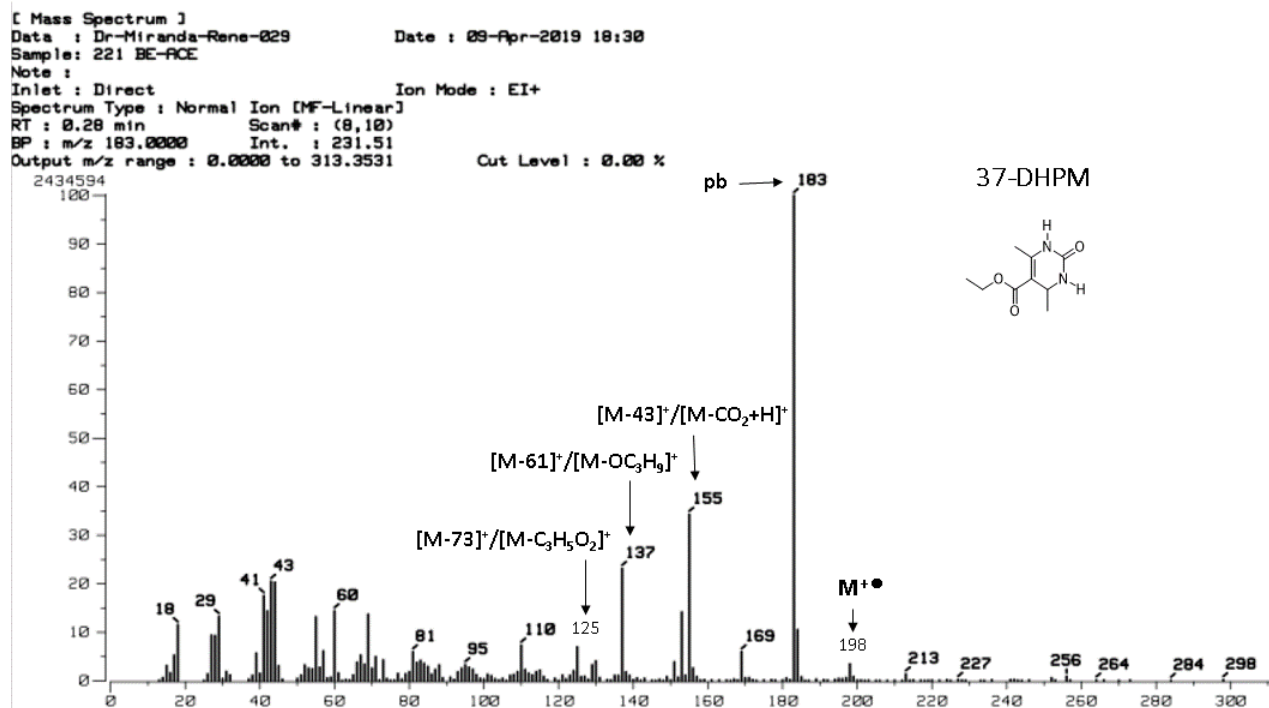
36-DHPM



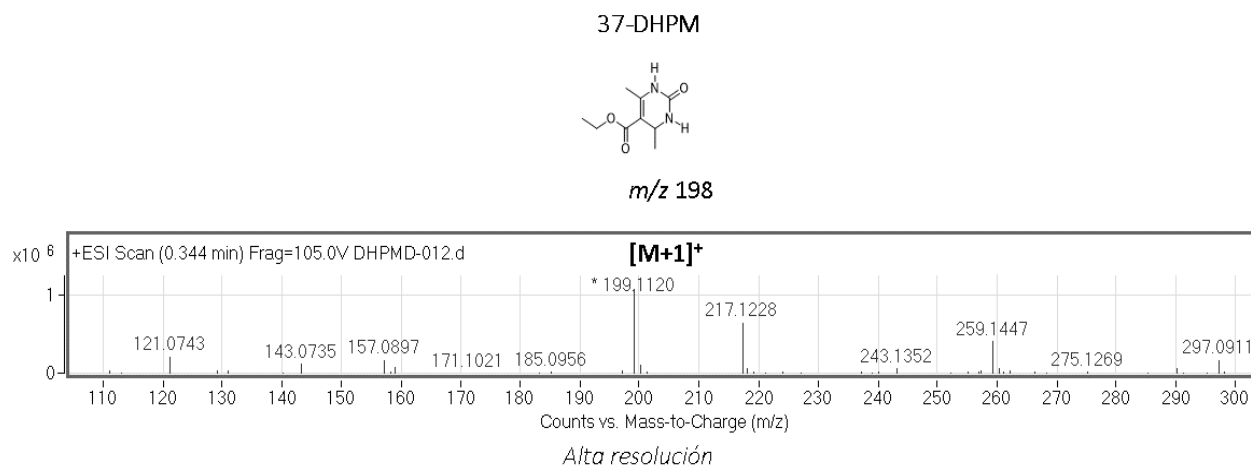
m/z 184



Espectro 27b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carbometoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.

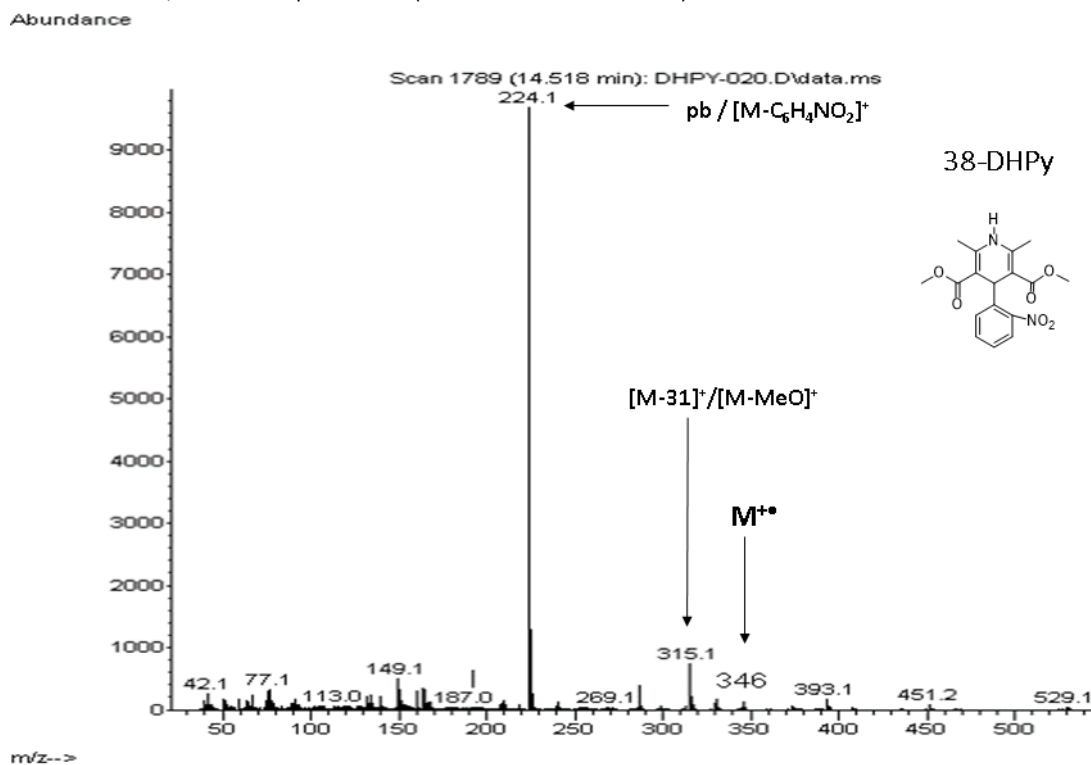


Espectro 28a. Espectro de EMIE (70 eV) de 5-carbetoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.



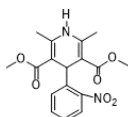
Espectro 28b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carbetoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.

1,4-Dihidropiridinas (ésteres de Hantzsch)

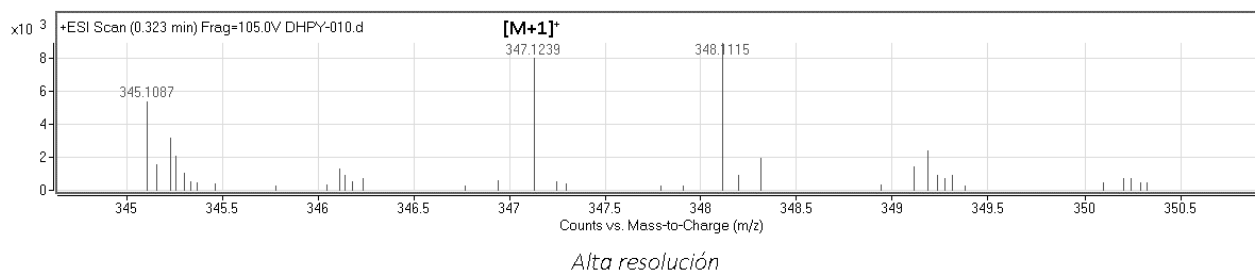


Espectro 29a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,5-dicarbometoxi-4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.

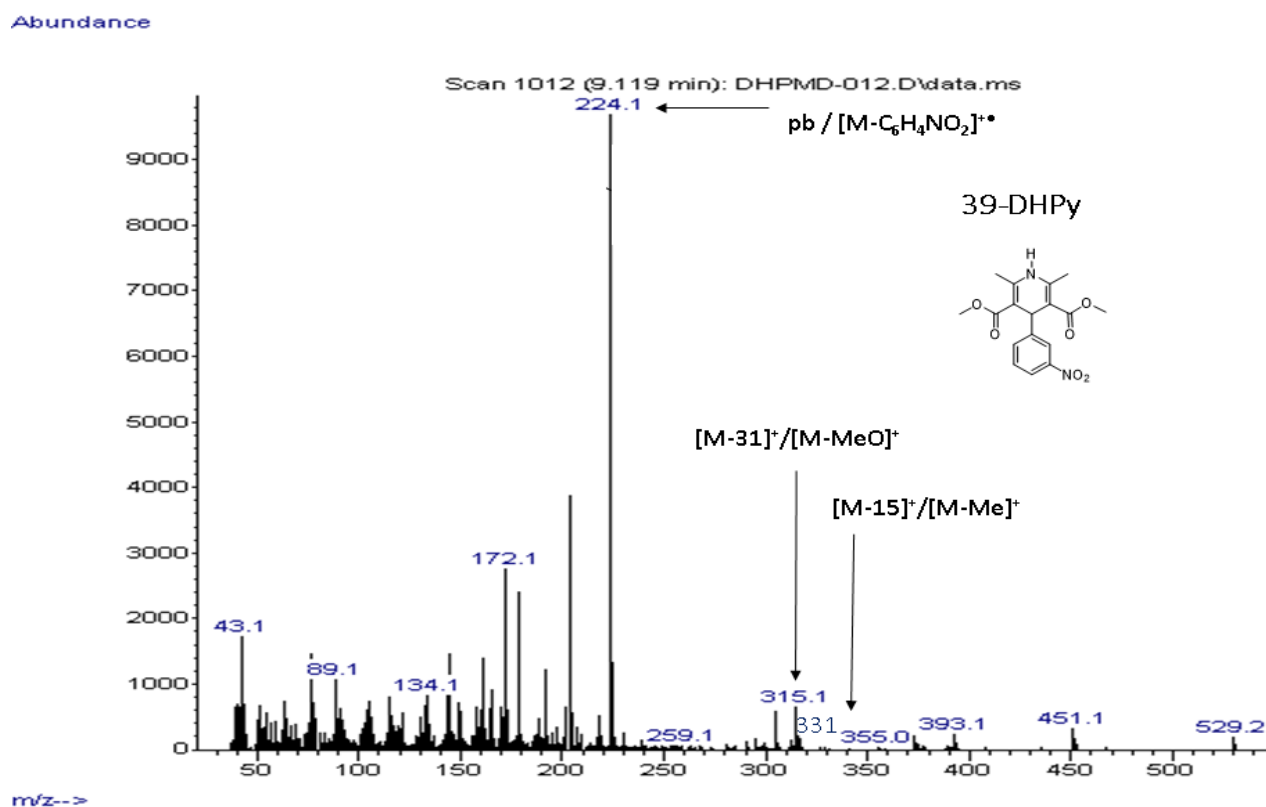
38-DHPy



m/z 346

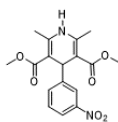


Espectro 29b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,5-dicarbometoxi-4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.

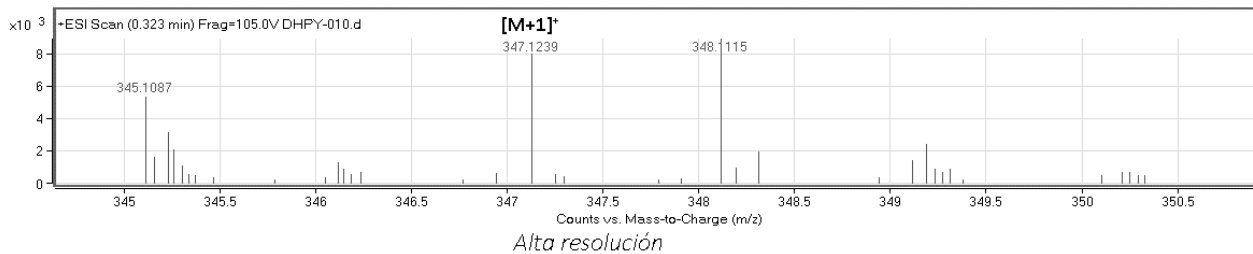


Espectro 30a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,5-dicarbometoxi-4-(3-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.

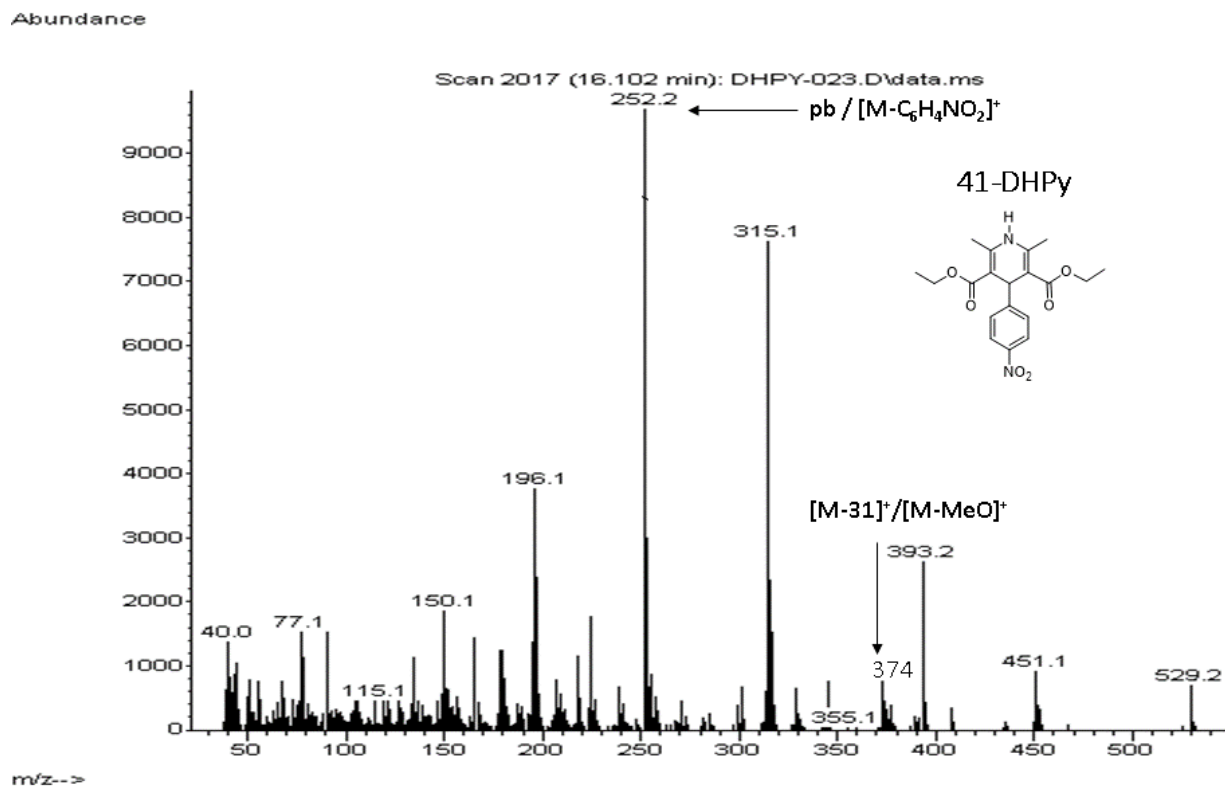
39-DHPy



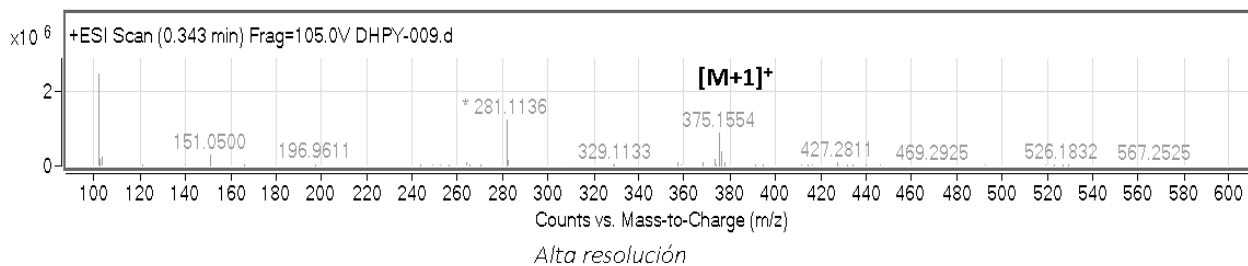
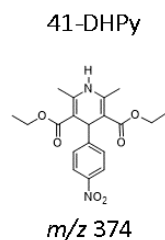
m/z 346



Espectro 30b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,5-dicarbometoxi-4-(3-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.



Espectro 31a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,5-dicarbetoxi-4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.



Espectro 31b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,5-dicarbetoxi-4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.

4. Glosario

4.1 Conceptos

Concepto	Definición
Activación	<p>Sucede por tres razones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Con la entrada de energía externa en un sistema químico. 2.- Cuando una sustancia (catalizador) es agregada y aumenta la rapidez de una reacción. 3.- Cuando parte de la energía requerida para que ocurra una reacción es proporcionada por un efecto exotérmico, producto de una reacción química anterior. <p>[IUPAC gold book. https://goldbook.iupac.org/ (revisado en febrero 2019)].</p>
Activación electromagnética	Aplicación de la fuerza electromagnética para activar una reacción química.
Estudio <i>in silico</i>	Investigación y análisis realizados con auxilio de una máquina electrónica capaz de almacenar información y tratarla automáticamente mediante operaciones matemáticas y lógicas controladas por programas informáticos.
Activación mecánica	Aplicación de la fuerza mecánica para activar una reacción química.
Impacto ambiental	Cualquier alteración en el medio ambiental biótico, abiótico y socioeconómico, que sea adverso o beneficioso, total o parcial, que pueda ser atribuido al desarrollo de un proyecto, obra o actividad [Colombia. Ministerio de Ambiente Vivienda y Desarrollo Sostenible, 2015].
Química Verde	Enfoque de química cuya finalidad es prevenir la contaminación desde su origen a través del diseño ambientalmente compatible de productos y procesos químicos de forma innovadora.
Sostenible	Que se puede mantener durante largo tiempo sin agotar los recursos o causar grave daño al ambiente (Real Academia Española, versión en línea revisada en el año 2020), siendo compatible con los recursos de que dispone una región, una sociedad, etc.
Sostenibilidad-desarrollo sostenible	Permitir a las generaciones actuales satisfacer sus necesidades, al mismo tiempo que se brinda a las generaciones futuras la posibilidad de satisfacer las suyas, aplicando para ello el enfoque equilibrado e integrado de los tres pilares del desarrollo sostenible: económico, social y ambiental [United National Educational, Scientific and Cultural education. http://www.unesco.org/new/es/santiago/education/education-for-

sustainable-development/decade-of-education-for-sustainable-development-desd/ (revisado en agosto de 2019)].

"la comisión de medio ambiente de Naciones Unidas propone un crecimiento económico sostenible, que no agote los recursos naturales ni ponga en peligro la supervivencia del planeta"

4.2 Símbolos

<i>Símbolo</i>	<i>Significado</i>
ac	Disolución acuosa
ar	Abundancia relativa, en espectrometría de masas
δ	Desplazamiento químico en resonancia magnética nuclear
ϕ	Diámetro
° C	Grados Celsius
-dn	n-Protones intercambiados por deuterios en resonancia magnética nuclear
cm	Centímetro, unidad de medida de longitud
<i>d</i>	Señal doble en resonancia magnética nuclear
h	Horas, unidad de medida de tiempo
Hz	Hertz, unidad de medida de frecuencia del Sistema Internacional de Unidades
<i>m</i>	Señal múltiple en resonancia magnética nuclear
M^{+}	Ion molecular en espectrometría de masas
mg	Miligramos, unidad de medida de masa
min	Minutos, unidad de medida de tiempo
<i>m/z</i>	Relación masa carga en espectrometría de masas
mL	Mililitros, unidad de medida de volumen
mmol	Milimol
p b	Pico base, en espectrometría de masas
p f	Punto de fusión
ppm	Partes por millón en resonancia magnética nuclear
s	Señal simple en resonancia magnética nuclear

T	Temperatura
t	Tiempo
rpm	Revoluciones por minuto

5. Índices

5.1 Índice de espectros

	Página
Espectro 1. Espectro de EMIE (70 eV) del di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano.	59
Espectro 2. Espectro de RMN ¹ H (acetona-d ₆ /TMS) determinado a 300 MHz (1 <i>H</i> -indol-3-il)metanol.	146
Espectro 3a. Espectro de RMN ¹ H (acetona-d ₆ /TMS) determinado a 300 MHz del di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano.	146
Espectro 3b. Cromatograma de masas-espectro de EMIE (70 eV) del di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano con el Intelli Mixer RM-2M a una frecuencia de giro de 99 rpm.	147
Espectro 3c. Cromatograma de gases-espectro de EMIE (70 eV) del di(1 <i>H</i> -indol-3-il) metano con el PM 100 a una frecuencia de giro de 300 rpm.	147
Espectro 3d. Cromatograma de gases-espectro de EMIE (70 eV) del di (1 <i>H</i> -indol-3-il)metano con el PM 100 a una frecuencia de giro de 400 rpm.	148
Espectro 3e. Espectro de FAB y de EMAR-FAB del di (1 <i>H</i> -indol-3-il) metano obtenido por triboquímica.	148
Espectro 4. Espectro de EMIE (70 eV) del di(1 <i>H</i> -indol-3-il)(fenil)metano obtenido por triboquímica.	149
Espectro 5a. Espectro de EMFAB y de EMAR del aducto del ácido 2-(di(1 <i>H</i> -indol-3-il) metil) fenilborónico.	149
Espectro 5b. Espectro de EMIE del ácido 2-(di(1 <i>H</i> -indol-3-il) metil) fenilborónico.	150
Espectro 5c. Espectro de EMFAB del ácido 2-(di(1 <i>H</i> -indol-3-il) metil) fenilborónico.	150
Espectro 5d. Espectro de RMN ¹ H (acetona-d ₆ /TMS) determinado a 500 MHz del ácido 2-(di(1 <i>H</i> -indol-3-il) metil) fenilborónico.	151
Espectro 5e. Espectro de RMN ¹³ C (acetona-d ₆ /TMS) determinado a 75 MHz del ácido 2-(di(1 <i>H</i> -indol-3-il) metil) fenilborónico.	151
Espectro 6a. Espectro de EMIE (70 eV) del di(1 <i>H</i> -indol-3-il) (2-clorofenil) metano obtenido por triboquímica.	152

Espectro 6b. Espectro de EMFAB (3-4 eV) y EMAR-FAB del di(1 <i>H</i> -indol-3-il) (2-clorofenil) metano obtenido por triboquímica.	152
Espectro 7a. Espectro de EMIE (70 eV) del di(1 <i>H</i> -indol-3-il) (4-clorofenil) metano obtenido por triboquímica.	153
Espectro 7b. Espectro de EMFAB (3-4 eV) y EMAR-FAB del di(1 <i>H</i> -indol-3-il) (4-clorofenil) metano obtenido por triboquímica.	153
Espectro 8. Espectro de EMIE (70 eV) del di(1 <i>H</i> -indol-3-il) [3- di(1 <i>H</i> -indol-3-il)fenil] metano además de EMAR-IE de di(1 <i>H</i> -indol-3-il) (3-formilfenil) metano y di(1 <i>H</i> -indol-3-il) [3- di(1 <i>H</i> -indol-3-il)fenil] metano, obtenidos por triboquímica.	154
Espectro 9. Espectro de EMIE (70 eV) de di(1 <i>H</i> -indol-3-il) [4- di(1 <i>H</i> -indol-3-il)fenil] metano y EMAR-IE de di(1 <i>H</i> -indol-3-il) (4-formilfenil) metano obtenidos por triboquímica.	154
Espectro 10a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbometoxi-4-fenil-6-metil)-2(1 <i>H</i>)- piridona obtenida por triboquímica.	155
Espectro 10b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbometoxi-4-fenil-6-metil)-2(1 <i>H</i>)- piridona obtenida por triboquímica.	155
Espectro 11a. Espectros de EMIE (70 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-4-fenil, 6-metil)-2(1 <i>H</i>)- piridona obtenida por triboquímica.	156
Espectro 11b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-4-fenil, 6-metil)-2(1 <i>H</i>)- piridona obtenida por triboquímica.	156
Espectro 12a. Espectro de EMIE (70 eV) 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil-4-(2-nitrofenil)-2(1 <i>H</i>)- piridona obtenida por triboquímica.	157
Espectro 12b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil-4-(2-nitrofenil)-2(1 <i>H</i>)- piridona obtenida por triboquímica.	157
Espectro 13a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbometoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil) -2(1 <i>H</i>)-piridona obtenida por triboquímica.	158
Espectro 13b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbometoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil) -2(1 <i>H</i>)-piridona obtenida por triboquímica.	158
Espectro 14a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-2(1 <i>H</i>)-piridona obtenida por triboquímica.	159
Espectro 14b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-2(1 <i>H</i>)-piridona obtenida por triboquímica.	159
Espectro 15a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil)-2(1 <i>H</i>)-piridona obtenida por triboquímica.	160
Espectro 15b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,4-dihidro-(5-carbetoxi-6-metil)-2(1 <i>H</i>)-piridona obtenida por triboquímica.	160

Espectro 16. Espectro de EMESI de 2-(benciliden)-3-oxobutanoato de metilo.	161
Espectro 17. Espectro de EMESI de 2-(benciliden)-3-oxobutanoato de etilo.	161
Espectro 18. Espectro de EMESI de 2-(2-nitrobenciliden)-3-oxobutanoato de metilo.	162
Espectro 19. Espectro de EMESI de 2-(2-nitrobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo.	162
Espectro 20. Espectro de EMESI de 2-(4-nitrobenciliden)-3-oxobutanoato de metilo.	163
Espectro 21. Espectro de EMESI de 2-(4-nitrobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo.	163
Espectro 22. Espectro de EMESI de 2-(4-metoxibenciliden)-3-oxobutanoato de metilo.	164
Espectro 23a. Espectro de EMIE (70 eV) 5-carbometoxi-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	165
Espectro 23b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carbometoxi-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	165
Espectro 24a. Espectro de EMIE (70 eV) de 5-carbetoxi-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	166
Espectro 24b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carbetoxi-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	166
Espectro 25a. Espectro de EMIE (70 eV) de 5-carbometoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	167
Espectro 25b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carbometoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	167
Espectro 26a. Espectro de EMIE (70 eV) de 5-carboetoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	168
Espectro 26b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carboetoxi-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	168
Espectro 27a. Espectro de EMIE (70 eV) de 5-carbometoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	169
Espectro 27b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carbometoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	169
Espectro 28a. Espectro de EMIE (70 eV) de 5-carbetoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	170
Espectro 28b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 5-carbetoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2-ona obtenido por triboquímica.	170

	Página
Espectro 29a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,5-dicarbometoxi-4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.	171
Espectro 29b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,5-dicarbometoxi-4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.	171
Espectro 30a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,5-dicarbometoxi-4-(3-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.	172
Espectro 30b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,5-dicarbometoxi-4-(3-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.	172
Espectro 31a. Espectro de EMIE (70 eV) de 3,5-dicarbometoxi-4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.	173
Espectro 31b. Espectro de EMESI (3-4 eV) de 3,5-dicarbometoxi-4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina obtenido por triboquímica.	173

5.2 Índice de esquemas

	Página
Esquema 1. Clasificación propuesta de la mecanoquímica-triboquímica.	32
Esquema 2. Reacción de Kamal-Qureshi.	38
Esquema 3. Reacción de Světlík-Goljer-Turecěk.	39
Esquema 4. Reacción de Biginelli.	40
Esquema 5. Reacción de Hantzsch.	41
Esquema 6. Obtención del di(1 <i>H</i> -indol-3-il) metano a partir de formaldehído y paraformaldehído.	56
Esquema 7. Tendencias de obtención del 1-DIM .	57
Esquema 8. Obtención de 1-DIM mediante triboquímica a partir del (1 <i>H</i> -indol-3-il) metanol.	60
Esquema 9. Obtención de 1-DIM a 15-DIM .	61
Esquema 10. Vías metabólicas de los isómeros <i>orto</i> - <i>meta</i> - y <i>para</i> - del ácido 4-(di(1 <i>H</i> -indol-3-il) metil) fenilborónico.	81
Esquema 11. Representación de la reacción de Kamal-Qureshi para la evaluación en el contexto verde.	85
Esquema 12. Diagrama de flujo del proceso de obtención de 1-DIM .	86
Esquema 13. Obtención de la 3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-piridonas.	90
Esquema 14. Tendencias de obtención de 20-DHPd .	90
Esquema 15. Obtención de seis 3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-piridonas (19-DHPd a 24-DHPd) por triboquímica.	91

	Página
Esquema 16. Condensación de Knoevenagel.	93
Esquema 17. Obtención de seis 3,4-dihidro-(1 <i>H</i>)-pirimidin-2-onas por triboquímica.	95
Esquema 18. Tendencias de obtención de 33-DHPM .	95
Esquema 19. Obtención de veintiséis DHPys por triboquímica.	99
Esquema 20. Obtención de la Nifedipina [®] y dos análogos estructurales por triboquímica.	101
Esquema 21. Reacción de obtención de la 38-DHPy .	103
Esquema 22. Diagrama de flujo del proceso de obtención de la 38-DHPy .	104
Esquema 23. Prospectiva de moléculas híbridas a partir de reacciones multicomponente.	110
Esquema 24. Obtención de las moléculas híbridas tipo diindolilmetano-diindolilmetano.	110
Esquema 25. Obtención de las moléculas híbridas tipo diindolilmetano-3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-piridonas.	111
Esquema 26. Obtención de las moléculas híbridas tipo diindolilmetano-3,4-dihidro-(1 <i>H</i>)-pirimidin-2-onas.	111
Esquema 27. Obtención de las moléculas híbridas tipo diindolilmetano-1,4-dihidropiridinas.	111
Esquema 28. Obtención de las moléculas monosustituidas y disustituidas DIM-DIM .	112

5.3 Índice de figuras

	Página
Figura 1. Resumen gráfico de las transformaciones realizadas.	17
Figura 2. Efecto del tratamiento mecanoquímico.	28
Figura 3. Algunos fármacos que han llegado al mercado con la asistencia computacional.	36
Figura 4. Fármacos comerciales que se pueden obtener de reacciones multicomponente.	41
Figura 5. Estructura de una bentonita.	43
Figura 6. Representación de la química computacional.	47
Figura 7. Resumen gráfico de la obtención triboquímica de diindolilmetanos.	55
Figura 8. Cromatograma de gases del di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano.	58
Figura 9. Aductos de los ácidos <i>o</i> -, <i>m</i> - y <i>p</i> -(di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil) fenilborónicos.	64
Figura 10. Resumen gráfico del estudio de las moléculas híbridas, 4-DIM , 5-DIM y 6-DIM .	66
Figura 11. Confórmeros de la molécula híbrida DIM -ácido borónico.	66
Figura 12. Parámetros geométricos seleccionados de 6-DIM .	71
Figura 13. Gráfico molecular de la molécula híbrida tt-4-DIM .	72
Figura 14. Dímeros evaluados para la molécula híbrida DIM -ácido borónico.	73
Figura 15. Puntos críticos determinados para los dímeros propuestos de 6-DIM .	75
Figura 16. Espectrofotometría de los regioisómeros 4-DIM , 5-DIM y 6-DIM .	77

	Página
Figura 17. Comparación gráfica de los desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H , ^{13}C y ^{11}B de las moléculas híbridas e interacción entre 6-DIM y moléculas de disolvente.	79
Figura 18. Estructuras de los regioisómeros de DIM -ácido borónico.	83
Figura 19. Resumen gráfico de la obtención de 3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-piridonas (ésteres de Světlík-Goljer-Turecěk) por triboquímica.	89
Figura 20. Resumen gráfico de la obtención triboquímica de 3,4-dihidro-(1 <i>H</i>)-pirimidin-2-onas (ésteres de Biginelli).	94
Figura 21. Resumen gráfico para la obtención de 1,4-dihidropiridinas (ésteres de Hantzsch) por medio de triboquímica mediante TQ-HSMB empleando el equipo PM 100.	101
Figura 22. Graphical abstract del artículo publicado "A DFT Study of the geometrical, spectroscopical and reactivity properties of diindolylmethane-phenylboronic acid hybrids".	114

5.4 Índice de tablas

	Página
Tabla 1. Los doce principios de la química verde.	25
Tabla 2. Principios de la química verde "Greener África".	26
Tabla 3. Acrónimos de algunas reacciones multicomponente.	34
Tabla 4. Propiedades del formaldehído y paraformaldehído.	56
Tabla 5. Formación porcentual de 1-DIM con diferentes equipos de TQ-HSBM (Intelli Mixer R2-M2 y PM 100).	60
Tabla 6. Ensayos preliminares para la obtención de 1-DIM con diferentes fuentes de activación; infrarrojo cercano, microondas y sonoquímica.	61
Tabla 7. Formación de quince derivados diindolilmetanos.	62
Tabla 8. Valores de M^{**} de quince diindolilmetanos.	63
Tabla 9. Energía de los isómeros de las moléculas híbridas DIM -ácido borónico.	67
Tabla 10. Energía para el giro de 90° de los conformeros en las moléculas híbridas DIM -ácido borónico.	67
Tabla 11. Energía para cada regioisómero de las moléculas híbridas DIM - ácido borónico.	67
Tabla 12. Longitud de enlace de las moléculas híbridas DIM - ácido borónico (4-DIM , 5-DIM y 6-DIM).	69
Tabla 13. Ángulo de enlace de las moléculas híbridas DIM - ácido borónico (4-DIM , 5-DIM y 6-DIM).	70
Tabla 14. Propiedades de reactividad de 8 dímeros de la molécula híbrida DIM - ácido borónico.	74

	Página
Tabla 15. Propiedades energéticas de ocho dímeros de la molécula híbrida DIM - ácido borónico.	76
Tabla 16. Energía, reactividad y actividad biológica del conformero <i>cis-trans</i> de las moléculas híbridas DIM -ácido borónico (4-DIM , 5-DIM y 6-DIM).	80
Tabla 17. Reactividad local de los regioisómeros de las moléculas híbridas DIM - ácido borónico (4-DIM , 5-DIM y 6-DIM).	82
Tabla 18. Procedimiento particular para evaluar un experimento en el contexto verde.	84
Tabla 19. Argumentación, por etapas, de la evaluación del proceso de obtención de 1-DIM .	87
Tabla 20. Rendimiento porcentual de seis 3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-piridonas.	91
Tabla 21. Valores de EMAR-ESI, EMIE y iones fragmento de 3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-piridonas.	92
Tabla 22. Valores de EMAR-ESI de siete productos de condensación.	93
Tabla 23. Formación porcentual de seis 3,4-dihidro-(1 <i>H</i>)-pirimidin-2-onas.	96
Tabla 24. Algunos valores de EMAR-ESI y EMIE de seis 3,4-dihidro-(1 <i>H</i>)-pirimidin-2-onas.	98
Tabla 25. Formación porcentual de las 1,4-dihidropiridinas.	100
Tabla 26. 1,4-Dihidropiridinas (DHPys) obtenidas por triboquímica; Nifedipina [®] y dos análogos estructurales.	101
Tabla 27. Algunos valores de EMAR-ESI y EMIE de las 1,4-dihidropiridinas.	102
Tabla 28. Argumentación, por etapas, de las evaluaciones del proceso de obtención de Nifedipina [®]	105
Tabla 29. Productos monosustituídos y disustituídos obtenidos de las moléculas híbridas diindolilmetano-diindolilmetano.	113
