



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

**SÍNTESIS DE COMPUESTOS DIHETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE
DIINDOLILALCANOS (DIA'S) Y 1,4-DIHIDROPIRIDINAS (1,4-DHP).**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JOSÉ ERNESTO VALDEZ ROJAS.



TUTOR: DR. JOSÉ GUILLERMO PENIERES CARRILLO

2007



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.

LIC. BALFRED SANTAELLA HINOJOSA
Coordinador de la Unidad de Administración del Posgrado
Presente

Me es grato informarle que el alumno **JOSÉ ERNESTO VALDEZ ROJAS**, con número de cuenta 93046848, presentará su examen para optar por el grado de Maestro en Ciencias, quien defenderá el proyecto de investigación titulado: **“Síntesis de compuestos diheterocíclicos derivados de diindolilalcanos (DIA's) y 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP)”**, ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Rafael Castillo Bocanegra	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Moisés Romero Ortega	UAE de México
Secretario	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Primer suplente	Dr. José Gustavo Ávila Zarraga	Facultad de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. José Guadalupe López Cortés	Instituto de Química, UNAM

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

Este oficio cancela y sustituye al 337 de fecha 21 de abril de 2006.

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

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Cd. Universitaria, D.F. a 22 de noviembre de 2006.
A t e n t a m e n t e.



DR. GUILLERMO DELGADO LAMAS
Coordinador del Programa

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

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

Dedicatorias

Se agradece el apoyo brindado para la realización de esta Tesis a las siguientes personas e instituciones, ya que sin su apoyo no hubiera sido posible la realización del mismo.

A la UNAM.

A la DGAPA-UNAM a través de los proyectos:

PAPIIT IN223602.

PAPIIT IN215505.

Al CONACyT por el otorgamiento de la beca para realizar estudios de posgrado a nivel Maestría (Ciencias Químicas).

A la Cátedra de Química Heterocíclica Experimental y Teórica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM.

Al Señor Draucín Jiménez del Taller de vidrio de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM.

A Raymundo Garduño Monroy por el apoyo técnico brindado.

Al cDr. Hulme Ríos Guerra por el apoyo en el manejo del equipo de Resonancia Magnética Nuclear de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM.

A los profesores que forman parte del padrón de Tutores del Posgrado en Ciencias Químicas de la UNAM y contribuyeron a mi formación durante la Maestría.

A los sinodales:

Dr. Rafael Castillo Bocanegra.

Dr. Moisés Romero Ortega.

M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

Dr. José Gustavo Ávila Zarraga.

Dr. José Guadalupe López Córtes.

Por sus valiosas aportaciones y consejos que me brindaron durante la revisión de este trabajo.

Al Dr. Guillermo Penieres por ser mi tutor y haberme permitido trabajar con él.

A todo el personal del Posgrado en Ciencias Química y de Control Escolar de la Facultad de Química.

ÍNDICE

	Página
Resumen	i
Introducción	1
Generalidades	3
Definición de Reacción Multicomponente	3
Ejemplos de reacciones multicomponente	5
Energía infrarroja	9
Algunas reacciones promovidas con infrarrojo	9
Bentonita	10
Estructura Química	10
Composición Química y datos Físicoquímicos	12
Acidez de la bentonita	13
Antecedentes en la síntesis de diindolilalcanos	15
Hipótesis	17
Objetivos	18
Metodología experimental	19
Resultados	23
Síntesis de diindolilmetanos	26
(4-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (1)	26
(4-Formilfenil)-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]metano (2)	27
(4-Formilfenil)-[di(1H-indol-3-il)]metano (3)	28
(3-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (4)	29
[Bis(5-bromo-1H-indol-3-il)]-(3-formilfenil)metano (5)	30
3,5-Dicarbetoxi-4-(p-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (6)	31

Síntesis de compuestos diheterocíclicos	32
1,1,5,5-Tetraquis(1-metil-1H-indol-3-il)pentano (7)	32
[3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8)	33
1,4-Bis(3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)benceno (9)	34
Análisis de resultados	35
Síntesis de diindolilmetanos	39
(4-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (1)	39
(4-Formilfenil)-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]metano (2)	42
(4-Formilfenil)-[di(1H-indol-3-il)]metano (3)	44
(3-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (4)	46
[Bis(5-bromo-1H-indol-3-il)]-(3-formilfenil)metano (5)	49
3,5-Dicarbetoxi-4-(p-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (6)	50
Síntesis de compuestos diheterocíclicos	53
1,1,5,5-Tetraquis(1-metil-1H-indol-3-il)pentano (7)	53
[3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8)	55
1,4-Bis(3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)benceno (9)	58
Perspectivas	61
Conclusiones	62
Referencias	63
Apéndice	

RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de nuevos compuestos diheterocíclicos derivados de diindolilalcanos (DIA's) y de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP's), los cuales posiblemente pueden presentar actividad biológica.

Una de las características más importante del 3,3'-diindolilmetano (DIM) es su actividad biológica como agente anticancerígeno, de ahí que sea un compuesto de gran interés. Es por esto que se realizó la síntesis de derivados de DIA's, a partir de indoles y dialdehídos tanto aromáticos como alifáticos. En los DIA's sintetizados se encuentra presente un grupo formilo el cual es empleado como sustrato en la síntesis de 1,4-DHP's descrita por Hantzsch.¹

Además, se sabe que las 1,4-DHP's son compuestos muy importantes por su gran aplicación como agentes farmacológicos, por ejemplo para enfermedades cardiovasculares, como bactericidas, acaricidas, insecticidas y, recientemente, para detener desórdenes neurológicos provocados por el SIDA. Por esta razón, se presenta la síntesis de Hantzsch para 1,4-dihidropiridinas utilizando dialdehídos, al igual que en la síntesis de DIA's, estas moléculas presentan un grupo formilo, el cual es utilizado para sintetizar otro sistema heterocíclico. Dentro de los resultados más importantes se tiene la síntesis de un compuesto que contiene en su estructura tanto un núcleo de 1,4-DHP como de DIA.

Los resultados obtenidos hasta la fecha han demostrado que el uso de energía infrarroja como fuente de energía en síntesis orgánica, hace que el impacto económico y al medio ambiente sea menor, así mismo el uso de una arcilla bentonítica de origen nacional como catalizador, soporte de reactivos y medio de reacción en ausencia de disolvente dentro de la metodología experimental, ha hecho factible la síntesis de estos nuevos compuestos diheterocíclicos aportando con ello a la Química Verde una metodología innovadora con tiempos cortos de reacción y la formación de productos que no presentan toxicidad tanto para el hombre como para el ambiente. Esta metodología es acorde en algunos principios básicos² de la Química Verde. Por otro lado, con este trabajo se contribuye a la química de las reacciones multicomponente (RMC) o MCR (multicomponent reaction, por sus siglas en inglés).

Introducción

INTRODUCCIÓN

Hasta hoy, el cáncer de seno es una de las enfermedades más comunes en mujeres causando alrededor de 70000 muertes al año en Europa.³ También, se sabe que el virus de la Hepatitis B (HBV) es una de las enfermedades más infecciosas en el mundo, ya que más de 400 millones de personas alrededor del mundo son infectados crónicamente por este virus. La infección por HBV causa enfermedades tales como cirrosis y eventualmente carcinoma hepatocelular.⁴ Es por esto que es urgente y necesario desarrollar nuevos compuestos más efectivos terapéuticamente hablando para el tratamiento de la infección por HBV.

Se han realizado varios estudios sobre compuestos que puedan ayudar a prevenir o en algunos casos tratar el cáncer de seno o la infección por hepatitis B. Dentro de estos estudios se ha investigado la actividad biológica de compuestos que contengan moléculas de indol, como los diindolilmetanos.⁵

Por otro lado, algunos derivados de las 1,4-dihidropiridinas poseen importantes propiedades farmacológicas y bioquímicas, algunos ejemplos de su actividad se tienen en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, angina de pecho e infarto. Algunas 1,4-DHP's han mostrado actividad moduladora en procesos neuronal y cardiovasculares y prevén procesos inflamatorios en diabetes. Además, gracias a su relativa baja toxicidad, este grupo de compuestos parece ser una buena promesa para aplicaciones medicas.⁶ Desde que la Nifedipina (figura 1) fue introducida exitosamente en el mercado a principios de 1975 para el tratamiento de enfermedades coronarias, ha existido gran atención en el estudio de las 4-aril-1,4-dihidropiridinas, esto como consecuencia de su actividad farmacológica, ya que son la más importante clase de compuestos moduladores de los canales de calcio.

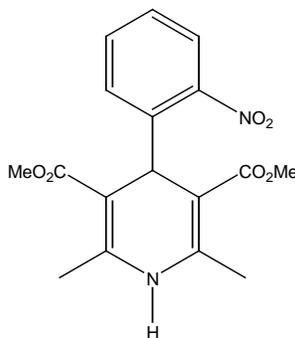


Figura 1. Estructura de la nifedipina.

Actualmente, muchas modificaciones en la estructura química han sido realizadas en el anillo de las 1,4-DHP's para buscar medicamentos con una mayor biodisponibilidad y mejor selectividad en los

tejidos. La presencia de diferentes sustituyentes o heteroátomos ha permitido una expansión en la relación estructura-actividad para conseguir un mejor control dentro de las interacciones moleculares a nivel de los receptores.⁷

También, es importante señalar que actualmente ha tomado gran importancia el cuidado de los recursos naturales y del medio ambiente, ya que esto repercute directamente en la salud y calidad de vida de todos los seres vivos. Es por esta razón que muchas instituciones de investigación privadas o públicas se han dado a la tarea de crear nuevas técnicas o métodos de síntesis que no sean nocivos al medio ambiente, aunque esto no es propio de este siglo, debido a que a principios de la década de los 90's del siglo pasado, la comunidad científica internacional y algunas sociedades civiles se dieron a la tarea de concientizar a la sociedad en el cuidado del medio ambiente y aunado al nacimiento del concepto de Química Verde² (*Green Chemistry*), se han realizado hasta la fecha numerosas investigaciones que contribuyen a crear nuevas alternativas sintéticas para hacer las reacciones químicas más o completamente limpias.

Parte importante de este trabajo es la síntesis de derivados diheterocíclicos de diindolilalcanos (DIA's) y 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP) de una manera sencilla, económica y rápida teniendo la posibilidad de mejorar los métodos reportados en la literatura, donde en algunos casos son caros o necesitan de varios pasos sintéticos, lo que hace que la preparación de este tipo de compuestos sea más complicada.⁸⁻¹⁰ Además, dentro de los antecedentes que se tienen en la síntesis de algunos de estos compuestos y de otros similares,¹¹ se conoce que la metodología que se emplea para este trabajo es buena, ya que los compuestos son obtenidos con menor dificultad, y se sujetan a algunos principios de la química verde, ya que a nivel mundial se está tratando de buscar nuevas tecnologías y métodos más benignos al entorno ecológico que permitan la obtención de compuestos de interés biológico y farmacológico.

Con este trabajo se reitera la importancia y compromiso que tiene la UNAM y en especial la FES Cuautitlán de implementar nuevas técnicas y metodologías que preserven el medio ambiente ya que éstas se ha venido implementando con éstas desde principios de la década de los 80's.¹²

Generalidades

GENERALIDADES

DEFINICIÓN DE REACCIÓN MULTICOMPONENTE (RMC)

Cuando se mezclan más de dos sustratos en una reacción y el producto es formado en un solo paso y éste además presenta la mayoría de los átomos de los materiales iniciales, se dice que se trata de una reacción multicomponente.¹³ Dentro de estas reacciones se tienen diferentes tipos.

Por un lado, las reacciones del Tipo I, en las cuales hay un equilibrio entre los sustratos, intermediarios y productos, en muchos casos se presentan mezclas de productos con intermediarios y/o sustratos, razón por la cual, son difíciles de aislar y se obtienen rendimientos muy variados

En el caso de las reacciones del Tipo II, se observa un equilibrio entre sustratos e intermediarios de reacción, cuando el producto es formado, éste no se encuentra en equilibrio con algún intermediario o sustrato de la reacción. Desde el punto de vista de síntesis química, esto es ventajoso debido a que el equilibrio es desplazado hacia la derecha favoreciendo la formación de productos.

Las reacciones del Tipo III, que raramente se llevan a cabo en la química preparativa, son más comunes en sistemas biológicos; por ejemplo, reacciones catalizadas enzimáticamente. Este tipo de reacción se caracteriza por ser una secuencia de reacciones.

La siguiente tabla esquematiza los tres tipos de reacción mencionados:

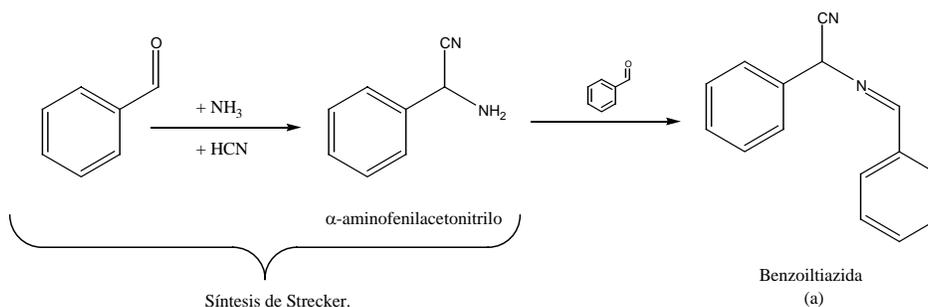
Tabla 1. Tipos básicos de RMC

Tipo de RMC	Esquema general de reacción
I	$A+B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons \dots O \rightleftharpoons P$
II	$A+B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \longrightarrow P$
III	$A \longrightarrow B + C \longrightarrow D \longrightarrow \dots O \longrightarrow P$

Cabe mencionar que la clasificación mencionada anteriormente es sólo una idealización de los tipos de RMC que pueden existir y que muchas reacciones no pueden ser consideradas dentro de un tipo específico.

A diferencia de las síntesis multipasos, las RMC requieren un mínimo de trabajo y frecuentemente presentan rendimientos cuantitativos.

Se ha establecido que en 1838 fue realizada la primer reacción multicomponente, que fue hecha por Laurent y Gerhardt,¹⁴ quienes sintetizaron la benzoiltiazida (a), esquema 1, a partir de aceite de almendra y amoniaco *vía* benzaldehído y cianuro de hidrógeno. Fue a partir de 1850 que oficialmente comenzó la química de las reacciones multicomponente, cuando Strecker¹⁵ realizó la síntesis de α -aminonitrilos. La síntesis de compuestos heterocíclicos por RMC fue introducida cerca del año 1880; a partir de entonces muchas reacciones son conocidas por el nombre de su creador, pero a finales de la década de los 60's del siglo pasado, Hellmann y Opitz publicaron el libro α -aminoalquilaciones en el cual demuestran que éstas reacciones clásicas son α -aminoalquilaciones de nucleófilos, incluyendo la síntesis de compuestos heterocíclicos por RMC.¹⁶



Esquema 1. Síntesis de Strecker (1850).

Nuevas rutas de síntesis han hecho posible de manera más eficiente la formación de enlaces carbono-carbono entre moléculas polifuncionalizadas, pero esta misma complejidad en las moléculas tiene una seria limitación, que estriba en una secuencia de varios pasos acumulados en la síntesis, muchas veces con el uso de grupos protectores. Las desventajas que son encontradas en los métodos de síntesis tradicional para obtener moléculas funcionalizadas se trata de disminuirlas a través del uso de RMC.¹⁷ Las RMC se pueden diferenciar de las reacciones de uno o dos componentes, notando que las RMC son convergentes comparadas con las reacciones lineales que utilizan uno o dos sustratos (figura 2).

Algunas de las ventajas que presentan las reacciones multicomponente son las siguientes:

- Procedimientos simples.
- Reacciones en un solo paso.
- Alto y creciente número de enlaces formados.

En tiempos pasados, el principal objetivo de los químicos era el descubrir nuevas reacciones, mientras que actualmente sus esfuerzos van encaminados a otros aspectos tales como: estereoselectividad, catálisis y síntesis completa de productos naturales complejos. Ya casi no son descubiertas nuevas reacciones en la química que utiliza uno o dos sustratos, pero en cambio, se está incrementando el número de publicaciones en nuevas RMC.¹⁸

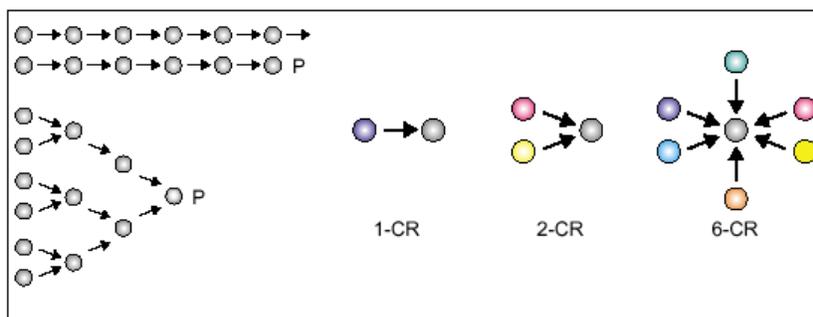


Figura 2. Síntesis lineales y convergentes.

Un objetivo general en la síntesis de moléculas es acortar la ruta general de síntesis. En una síntesis lineal el producto del último paso es la materia prima del siguiente paso y la ruta general es una síntesis de secuencias de varios pasos, mientras que en una síntesis convergente es construida por el ensamble de los intermediarios clave. El concepto de linealidad y convergencia en una síntesis de varios pasos encuentra su analogía en el nivel de reacción. Así, una reacción de uno o dos componentes puede ser llamada lineal, comparada con una RMC convergente.

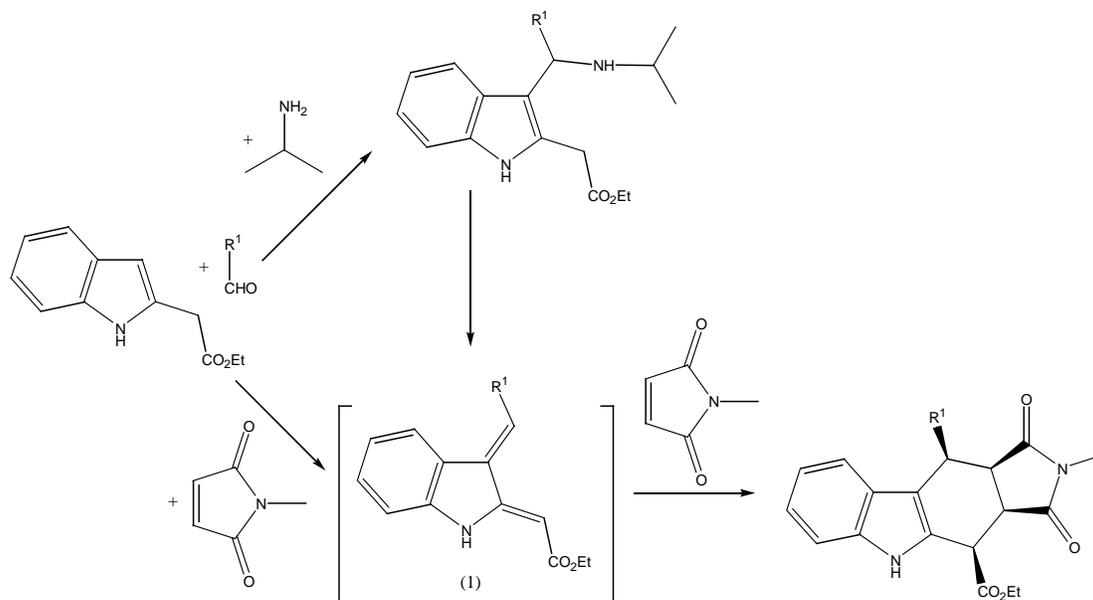
EJEMPLOS DE RMC

Actualmente se encuentran reportadas en la literatura química varias reacciones multicomponente, algunas de estas reacciones originalmente fueron conocidas por tener nombre propio, el cual se les asignaba debido al nombre de su descubridor y ahora son incluidas en este tipo, un ejemplo de esto es la reacción de Mannich que es considerada multicomponente debido a que se realiza a partir de tres sustratos, es decir, cumple con el requisito descrito por Ugi¹³ ya que emplea formaldehído, una fuente química de nitrógeno tal como aminas o amoniacio y un compuesto que contenga algún hidrógeno activo. A continuación se mencionan algunos ejemplos de reacciones multicomponentes:¹⁹

1. Reacción de Mannich

La condensación de compuestos carbonílicos con la formación de especies iminio *in situ*, llamada reacción de Mannich, esquema 2, provee compuestos β -aminocarbonílicos. Desde un punto de vista preparativo, las graminas, generalmente inestables, son intermediarios muy importantes hacia varios compuestos como triptamina, triptofano, β -carbolina, carbazol y otros alcaloides del indol. Adicionalmente, ha sido encontrado que algunos derivados de gramina son potentes receptores ligando de 5-HT₆.

Recientemente, Lévy y colaboradores²⁰ han explotado exitosamente la inestabilidad térmica de las graminas 2-sustituidas para la generación *in situ* de 2,3-quinodimetanindol (1), esquema 2, el cual fue empleado como dieno reactivo en reacciones Diels-Alder para dar derivados del 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.

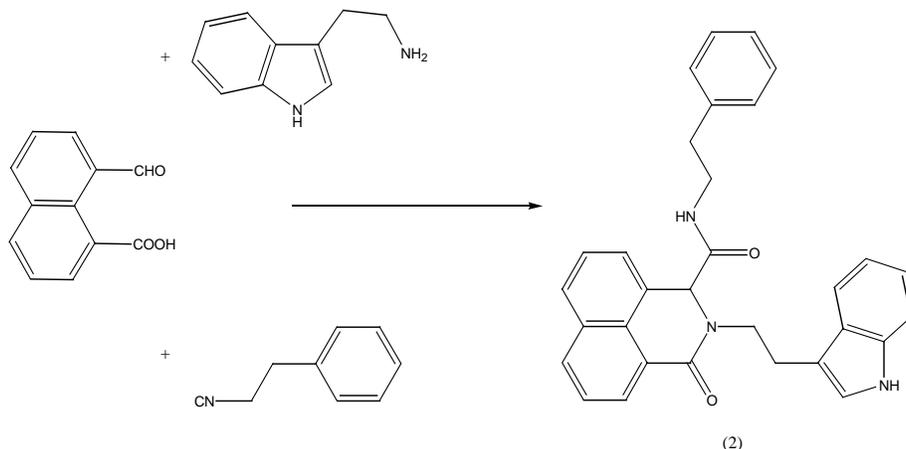


Esquema 2. Ejemplo de una reacción multicomponente. Reacción de Mannich.

2. RMC involucrando isocianuros. Reacción de Ugi

Cuando un isocianuro es tratado con un ácido carboxílico y un aldehído o cetona, una α -aciloxiamida es obtenida, si es adicionado amoniaco o una amina a la mezcla de reacción, esto es conocido como la reacción de Ugi, o condensación de cuatro componentes de Ugi, abreviada 4CR, y el producto correspondiente en una bisamida.^{21a}

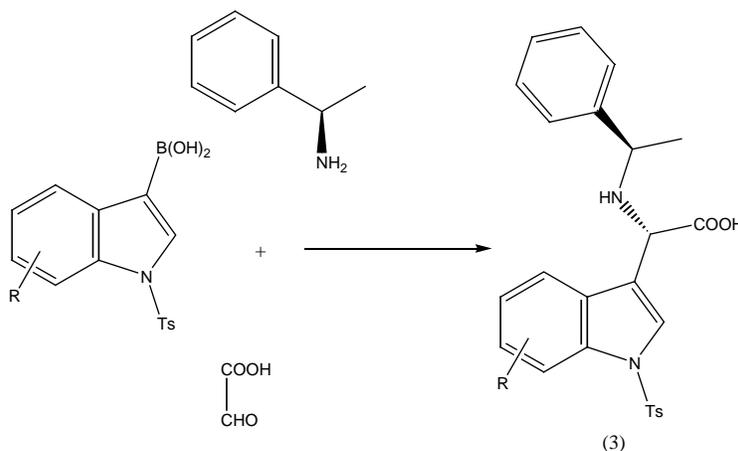
Una versión modificada de la reacción de Ugi^{21b} de cuatro componentes, utilizando un aldehído bifuncional ácido, triptamina, y un isocianuro como materias primas, ha sido trabajado por Zhang y colaboradores para la síntesis de varias lactamas policíclicas (2), esquema 3, incluso conteniendo el anillo del indol.



Esquema 3. Síntesis de lactamas policíclicas.

3. RMC con ácido borónico. Reacción de Petasis

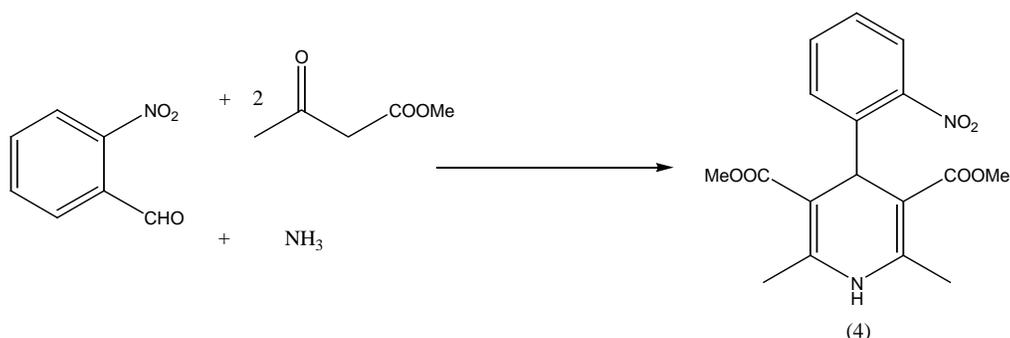
En los 90's, un nuevo método sintético, involucrando ácidos vinilborónicos como nucleófilos en reacciones tipo Mannich, fue desarrollado por Petasis para la preparación de varias alilaminas.²² Después, esta aproximación fue extendida a la preparación de aminoácidos no naturales. Así, una condensación trimolecular involucra diversos ácidos 3-indolilborónicos, ácido glicoxálico, y una amina quiral para la obtención de indolilglicinas sustituidas (3), esquema 4, con excelente diastereoselectividad (>99%).



Esquema 4. Síntesis de indolilglicinas. Reacciones tipo Mannich.

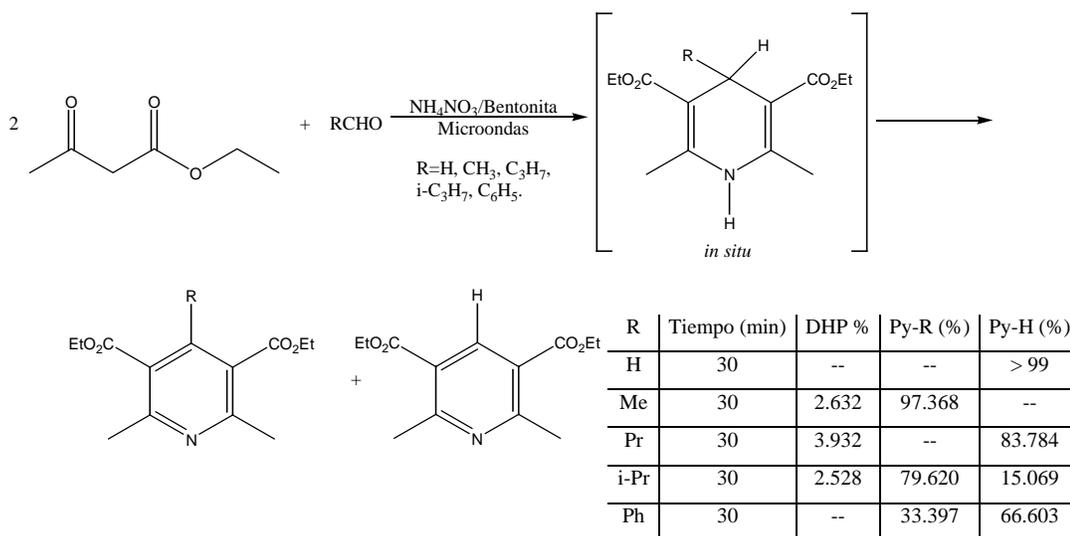
4. Síntesis de Hantzsch para 1,4-DHP's

Muchas síntesis de heterociclos importantes son llevada a cabo por RMC. Las 1,4-dihidropiridinas han sido sintetizadas desde el siglo XIX en una reacción de cuatro componentes por Hantzsch (H-4CR) a partir de amoníaco o alguna fuente química de él, un aldehído y un éster acetoacético,¹ esquema 5. Posteriormente, en la compañía Bayer AG se desarrolló la preparación exitosa basada en la síntesis de Hantzsch²³ de una dihidropiridina llamada nifedipina (4), esquema 5, para la terapia de enfermedades cardiovasculares.



Esquema 5. Síntesis de 1-4-dihidropiridinas de Hantzsch. Síntesis de la nifedipina.

Otro ejemplo de esta reacción es la realizada por Penieres y colaboradores²⁴ en 1996, en donde obtiene derivados de la piridina mediante la oxidación *in situ* de dihidropiridinas, las cuales son obtenidas siguiendo el diseño sintético de Hantzsch. En su trabajo se realiza la síntesis de piridinas siguiendo el planteamiento de la síntesis de Hantzsch para las 1,4-dihidropiridinas, pero sin llegar a la obtención final de éstas ni a su aislamiento, sino al producto de oxidación de las mismas, como se presenta en el esquema 6.



Esquema 6. Síntesis de piridinas en un sólo paso.

ENERGÍA INFRARROJA

La radiación infrarroja es una emisión de energía que se localiza en el espectro electromagnético entre la radiación visible y la energía de microondas; su longitud de onda es más larga que la de la luz visible, pero más corta que la de microondas.²⁵ La acción primaria de la radiación infrarroja es el calor o radiación térmica. Cualquier objeto que tenga una temperatura superior al cero absoluto (-273.15° C o 0° K) irradia ondas infrarrojas. Tradicionalmente, el intervalo de la radiación infrarroja se divide en tres regiones:

Tabla 2. Regiones del infrarrojo.

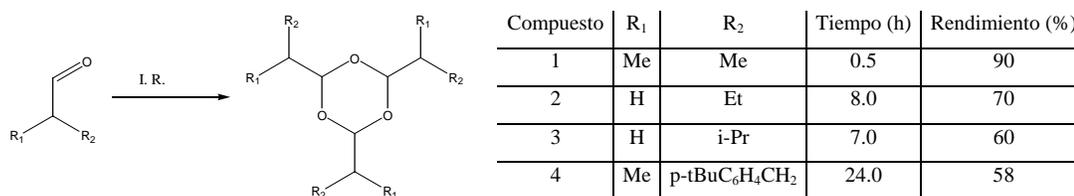
Región.	Longitud de onda (λ) (m)
Infrarrojo lejano.	3×10^{-3} a 3×10^{-5}
Infrarrojo medio.	3×10^{-5} a 3×10^{-6}
Infrarrojo cercano.	3×10^{-6} m a 7.8×10^{-7}

En otras palabras, el término infrarrojo cercano se refiere a la parte del espectro infrarrojo que se encuentra más próxima a la luz visible, y el infrarrojo lejano implica a la región cercana a las microondas.

En la literatura química se encuentran descritas un gran número de reacciones promovidas por radiación infrarroja, algunos ejemplos de estas reacciones se presentan a continuación.

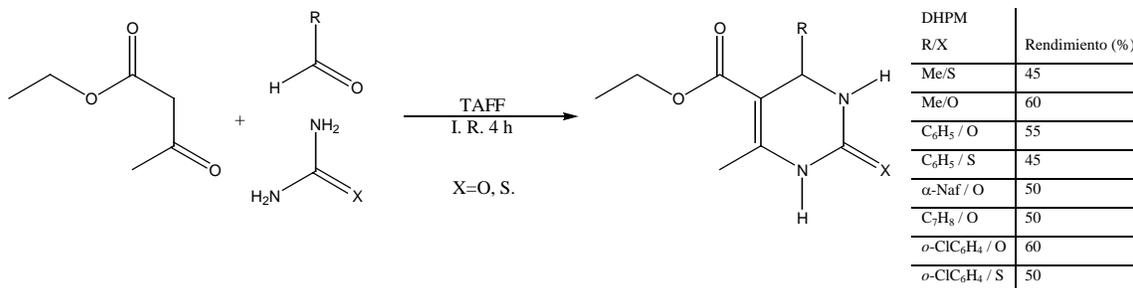
Algunas reacciones promovidas con infrarrojo

La síntesis de 1,3,5-trioxanos a partir de aldehídos²⁶ la cual es realizada en tiempos de reacción cortos (esquema 7).



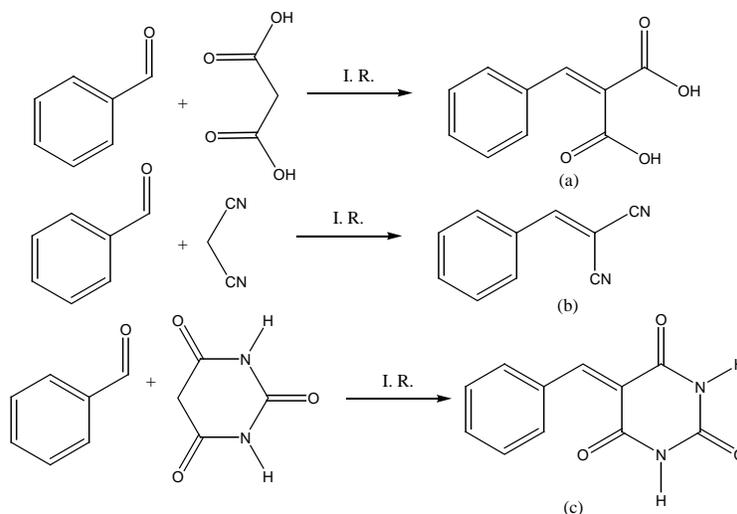
Esquema 7. Síntesis de 1,3,5-trioxanos.

Se han llevado a cabo otras reacciones importantes como la de Biginelli,²⁷ en la cual se obtienen 1,3-dihidropirimidinas al utilizar benzaldehídos, urea y acetoacetato de etilo, en aproximadamente 4 horas (esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de dihidropirimidinas.

Asimismo, se han publicado diversos casos que ilustran la condensación de Knoevenagel, entre los que resaltan la síntesis de bencilidenmalonatos de dietilo (**a**),²⁸ malononitrilos (**b**)²⁹ y ácidos bencilidenbarbitúricos (**c**)³⁰ (esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de bencilidenmalonatos de dietilo (a), malonitrilos (b) y ácidos barbitúricos (c).

BENTONITA

La arcilla conocida con el nombre de bentonita se define actualmente como un aluminosilicato que contiene al menos el 50% de montmorillonita en su composición, encontrándose otros materiales arcillosos en menor proporción. Muchos son los informes que se han realizado acerca de la naturaleza, localización y características de la bentonita y la montmorillonita.³¹⁻³⁵

Estructura Química

La montmorillonita es un filosilicato, es decir, está constituido por capas laminares. Cada capa laminar está formada por la unión de dos unidades tetraédricas externas y una octaédrica interna (filosilicato de tipo 2:1, o también tetraédrica-octaédrica-tetraédrica, “tot”), existiendo un espacio

entre cada capa, el cual se denomina espacio intercapa (figura 3).³⁶ La distancia entre las capas contiguas varía entre 10 y 21 Å. Se produce dilatación de la red cuando la arcilla se impregna de agua u otros líquidos determinados. La montmorillonita secada al aire tiene un espaciamiento de aproximadamente 15 Å.

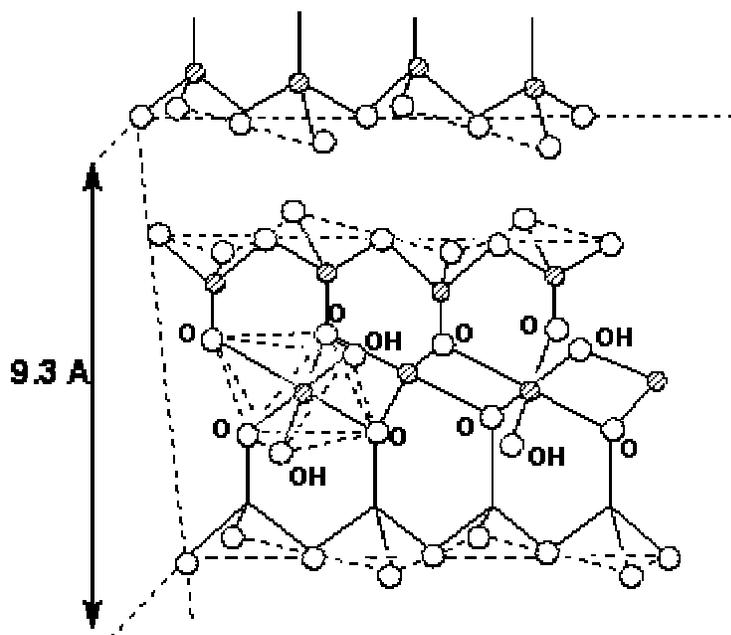


Figura 3. Estructura parcial de una montmorillonita

Cada unidad tetraédrica presenta un arreglo polimérico bidimensional de unidades de SiO_4 unidas por tres vértices a manera de formar anillos hexagonales.

La unidad octaédrica es también un arreglo bidimensional pero en este caso de unidades de $\text{Al}(\text{OH})_2\text{O}_4$. Ambas unidades presentan un átomo central. Las primeras tienen silicio y las segundas aluminio (figura 3). Es así como 9 capas de esta naturaleza forman un cristal de la arcilla. Así, en una unidad estructural, formada por 20 átomos de oxígeno y 4 grupos hidroxilo, existen 8 sitios tetraédricos y 6 octaédricos.³⁷

Para el caso de la bentonita, se ha probado que el silicio de las estructuras externas puede ser reemplazado por aluminio y raramente por hierro, y que también el aluminio de la unidad interna puede ser reemplazado por otros átomos, como hierro o magnesio. A este proceso de cambio de los átomos originales por otros de menor valencia se le conoce como Sustitución Isomórfica, lo que

origina la formación de una carga negativa neta, la cual es compensada por iones calcio, sodio, potasio e hidronio, generalmente y se ubican preferentemente en los espacios intercapa. De esta manera, es entendible que estos iones puedan ser intercambiados si el mineral es expuesto a soluciones con otro tipo de cationes.

Este cambio de iones metálicos de la red cristalina por cationes de menor estado de oxidación se ha probado que es del orden de 8-100 miliequivalentes por 100 g de montmorillonita y que el lugar principal de sustitución isomórfica es la estructura octaédrica. Por lo anterior, se considera que la fórmula estructural ideal de la arcilla corresponde a la siguiente:



Composición Química y datos Físicoquímicos

La composición química de estos minerales se suele expresar en términos del contenido de los óxidos básicos: SiO_2 , Al_2O_3 , Fe_2O_3 , FeO , MgO , CaO , K_2O , Na_2O y TiO_2 , entre otros, además de H_2O ; sin embargo, una descripción más significativa es la fórmula estructural en la que se precisa el grado de sustitución catiónica de las capas.³⁸

En 1999 Penieres³⁹ y colaboradores llevaron a cabo la caracterización de la arcilla bentonítica mexicana (ActisilFF, nombre comercial) para establecer la composición química de la misma mediante la técnica de fluorescencia de rayos X. Los datos obtenidos se presentan en la tabla 3.

También, determinaron algunas propiedades texturales importantes, entre las cuales se encuentran las siguientes. El área superficial específica de esta arcilla es de $161.074 \text{ m}^2/\text{g}$, presenta un volumen promedio de poro de $0.3235 \text{ cm}^3/\text{g}$ y un diámetro promedio de poro de 77.0873 \AA , determinados mediante una isoterma de BET con nitrógeno; además, tiene una acidez total calculada por termodesorción de amoníaco de $12.107 \text{ micromoles/mg}$, así como un tamaño de partícula de 325 mallas.

Tabla 3. Composición química del Actisil FF (bentonita)

Componente	%
SiO ₂	63.49
Al ₂ O ₃	12.70
MgO	3.14
Fe ₂ O ₃	4.93
CaO	1.53
K ₂ O	3.16
TiO ₂	0.59
MnO	0.03
Na ₂ O	0.82
P ₂ O ₅	0.13
H ₂ O	9.48

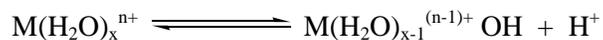
Además, en su trabajo también se logró detectar trazas de los metales que se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Contenido en metales de la arcilla

Metal	ppm	Metal	ppm
V	282	Sr	447
Cr	74	Y	22
Co	11	Zr	159
Ni	25	Ba	422
Cu	20	Nb	9
Zn	79	As	3
Rb	130	Pb	8

Acidez de la bentonita

Un factor importante en catálisis por sólidos inorgánicos es la presencia de sitios ácidos de Lewis y de Brönsted en su superficie o interior poroso. Para el caso particular de las arcillas, se ha explicado su actividad como catalizadores en reacciones en base a la acidez de Brönsted, otorgada por los iones H⁺ ubicados en la zona de intercapas, o más comúnmente por la disociación del agua relacionada con los cationes metálicos intercambiables, según el equilibrio que se muestra en la siguiente ecuación:



en donde este equilibrio depende de la naturaleza del ion metálico. Se establece que a mayor radio de carga del ión, éste estará más hidratado y, por lo tanto, se tendrá un ácido más fuerte, Así, una arcilla con Al^{+3} como ion intercambiable es más fuerte como ácido de Brønsted que una arcilla con Na^+ .

Por otro lado, se pueden encontrar sitios ácidos de Lewis en los cationes metálicos estructurales expuestos y capaces de aceptar electrones de un ligante, aunque también los cationes metálicos intercambiables pueden funcionar como ácidos de Lewis. En este caso, las moléculas de agua son un factor que afecta la acidez de Lewis, ya que solvatan o están coordinadas con aceptores potenciales de electrones, de tal manera que si una arcilla puede actuar como ácido de Lewis para una molécula de agua, ésta puede ser removida para dejar esos sitios disponibles.

Una característica estructural de los aluminosilicatos es la existencia de grupos silanol (SiO_4). Con la deshidratación de una arcilla a temperaturas entre 200-400 °C, se llega a la formación de grupos siloxano ($O_3Si-O-SiO_3$) y también de radicales sililoxi (O_3Si-O^\bullet) y de dímeros ($O_3Si-O-O-SiO_3$). En ambos casos, el enlace silicio-oxígeno es excepcionalmente fuerte y los radicales sililoxilo son especies oxidantes altamente reactivas.⁴⁰

Por otro lado, el estudio sistematizado sobre transformaciones químicas mediante el empleo de reactivos soportados o intercalados en sistemas inorgánicos insolubles ha permitido que la química preparativa contemple nuevas alternativas de síntesis. Esta modalidad de reacción se basa en cambios en fase heterogénea.

Las conversiones de sustratos involucra la participación de los átomos de la arcilla uniformemente distribuidos en los espacios interlaminares de ella, ya que se conoce que solamente cuando una misma muestra de arcilla ha sido usada en repetidas ocasiones, y por un tiempo prolongado, entonces ésta se colapsa y sólo la superficie exterior es catalíticamente activa.⁴¹

Así, con esta visión de la adsorción de sustratos y reactivos se propone que se induce una reducción en la dimensionalidad del espacio de la reacción,⁴² manifestándose la siguiente secuencia:

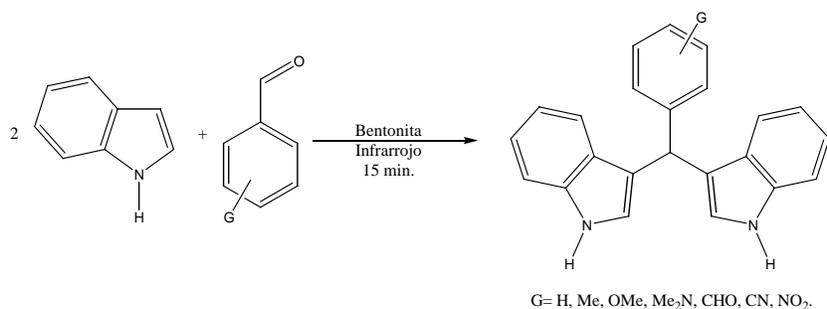
adsorción de los reactivos → activación y reacción de los mismos → desorción de los productos.

Antecedentes

ANTECEDENTES EN LA SÍNTESIS DE DIINDOLILALCANOS

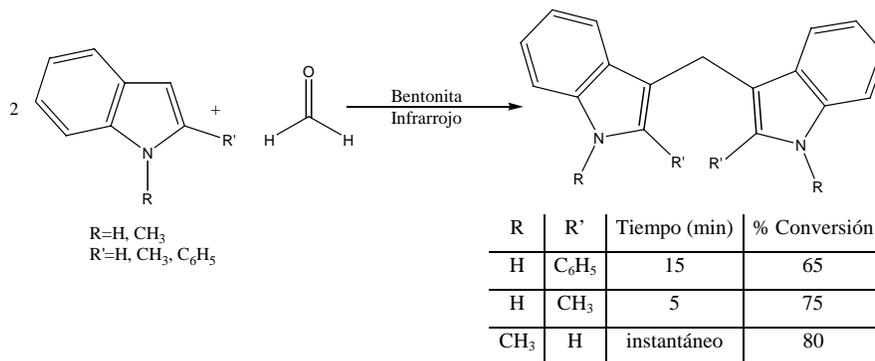
Dentro del marco de referencia experimental se encuentran los siguientes antecedentes acerca del uso de la bentonita en reacciones químicas.

En 2003, Penieres y colaboradores⁴³ realizaron la síntesis de diindolilmetanos, a partir de aldehídos aromáticos e indol, utilizando energía infrarroja y una arcilla bentonítica como catalizador, soporte y medio de reacción. La reacción general es la que se muestra en el esquema 10:



Esquema 10. Síntesis de diindolilmetanos empleando aldehídos aromáticos.

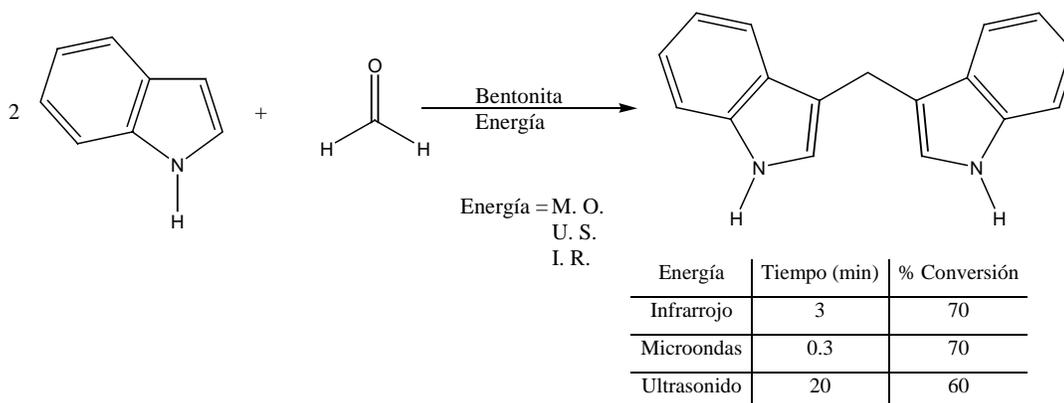
En 2004, Sandoval y colaboradores⁴⁴ sintetizaron diferentes bisindoles utilizando energía infrarroja y una arcilla bentonítica como catalizador, soporte y medio de reacción, empleando diferentes derivados de indol y formaldehído como se muestra a continuación (esquema 11):



Esquema 11. Síntesis de diindolilmetanos empleando formaldehído e indoles sustituidos.

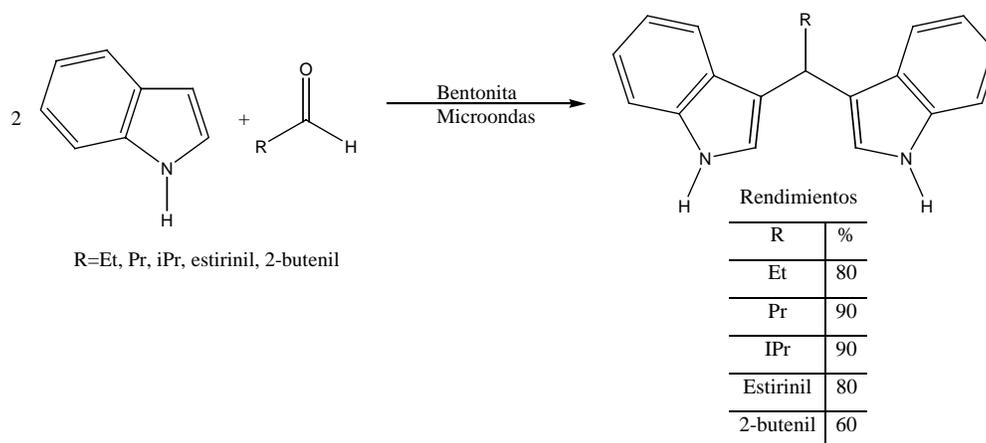
En 2004, García y colaboradores⁴⁵ realizaron la síntesis de diindolilmetano utilizando diferentes fuentes de energía, tales como energía infrarroja, microondas y ultrasonido, empleando indol y formaldehído. En este trabajo se pone de manifiesto la importancia de la arcilla como catalizador, soporte y medio de reacción ya que se logró mejorar los tiempos de reacción reportados en la literatura y los rendimientos de los productos obtenidos.^{8-9, 46-47}

La reacción general es la siguiente (esquema 12):



Esquema 12. Síntesis de diindolilmetanos empleando diferentes fuentes de energía.

En 2005, Lagunas y colaboradores⁴⁸ llevaron a cabo la síntesis de diferentes diindolilalcanos (DIA's) empleando energía de microondas como fuente de activación y la arcilla bentonítica como catalizador, soporte y medio de reacción, utilizando indol y diferentes aldehídos alifáticos como se muestra en el esquema siguiente (esquema 13):



Esquema 13. Síntesis de diindolilalcanos.

Hipótesis

HIPÓTESIS

La síntesis de nuevos compuestos diheterocíclicos con el mismo o diferente sistema heterocíclico derivados del 3,3-diindolilmetano (DIM) y de las 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP's), es posible realizarla si se utiliza una arcilla bentonítica de origen nacional (Tonsil Actisil FF) como catalizador, soporte y medio de reacción en ausencia de disolventes utilizando energía infrarroja como fuente de activación, de acuerdo a los antecedentes con que se cuenta para la formación de derivados del DIM y de 1,4-DHP's, resultando en una metodología novedosa de trabajo, económica y con un bajo impacto ambiental para la formación de nuevos compuestos heterocíclicos.

Objetivos

OBJETIVOS**Objetivo general**

- Realizar la síntesis de nuevos derivados diheterocíclicos de diindolilalcanos (DIA's) y 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP) utilizando como catalizador, soporte y medio de reacción una arcilla bentonítica de origen nacional, empleando energía infrarroja como fuente de activación en ausencia de disolventes.

Objetivos particulares

- Sintetizar una serie de derivados de diindolilalcanos (DIA's) utilizando derivados del 1H-indol sustituidos y diferentes dialdehídos.
- Sintetizar una serie de derivados de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP) utilizando diferentes dialdehídos.
- Sintetizar nuevos derivados diheterocíclicos que tengan presente un mismo sistema heterocíclico.
- Sintetizar nuevos derivados diheterocíclicos que tengan presente en la misma molécula tanto DIM's como 1,4-DHP's.
- Utilizar energía infrarroja como fuente de activación en reacciones químicas.
- Utilizar una arcilla bentonítica de origen nacional como catalizador, soporte y medio de reacción en la síntesis de derivados de diindolilalcanos (DIA's) y 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP).
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas tales como RMN de ^1H y ^{13}C y EM.

Metodología Experimental

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Todos los reactivos utilizados son marca Aldrich, excepto el indol que fue marca Fischer Scientific Company y el 2-metilindol que fue marca Merck, y se utilizaron sin previa purificación. La arcilla empleada fue Tonsil Actisil FF (TAFF), la cual fue tomada de su presentación comercial y activada antes de trabajar con ella; por lo cual se colocó en una estufa a 100 °C durante una hora. Para efectuar la técnica de cromatografía en capa fina se utilizaron cromatofolios de aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y como fase móvil hexano y acetato de etilo destilados, empleando luz ultravioleta como visualizador. Para desarrollar la técnica de cromatografía en placa preparativa se utilizó gel de sílice G/UV254 como fase estacionaria y como fase móvil la antes mencionada. La cromatografía en columna se realizó utilizando alúmina neutra como fase estacionaria y la fase móvil descrita anteriormente. Para la obtención de los espectros de masas por la técnica de CG-EMIE se utilizó un cromatógrafo de gases acoplado a E. M. de marca Varian Modelo Saturn 4D y equipo Hewlett Packard 5953, cuando se utilizó como método de ionización FAB+, se empleó alcohol nitrobenílico como matriz. Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y DEPT fueron obtenidos en un equipo marca Varian modelo Mercury 300, a 300 MHz, usando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna.

Para llevar a cabo las reacciones se utilizó una lámpara de infrarrojo de uso industrial con un foco de 250 W, 125 V, un reóstato de 120 V de entrada, 50/60 Hz, 10 amperes, 1.4 KV, 0-120/140 V de salida, y se adaptó un refrigerante en posición de reflujo al cual se conectó el matraz de reacción (figura 4).

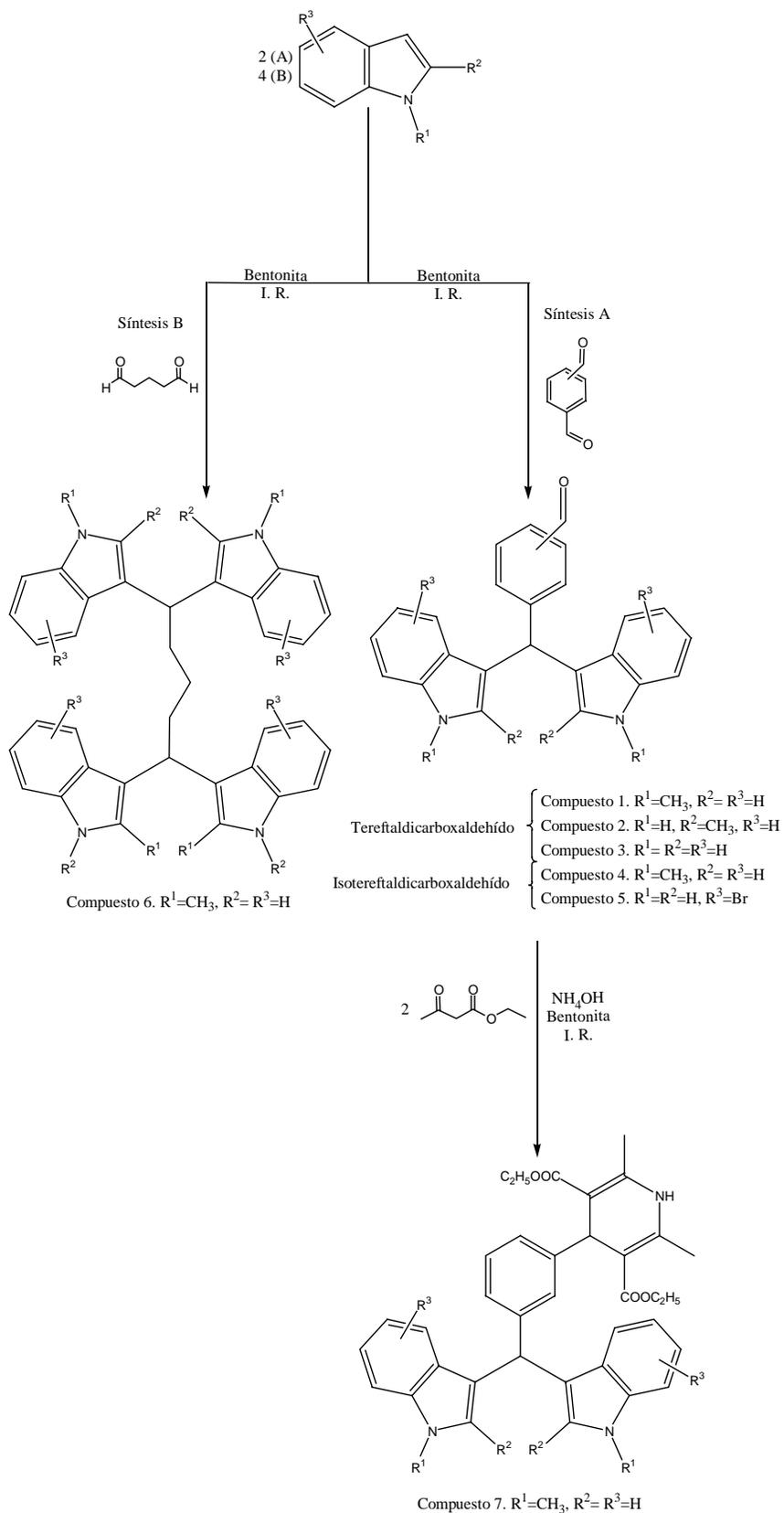
Los puntos de fusión están sin corregir y se determinaron utilizando un Fischer Johns marca SEV.



Figura 4. Montaje del diseño experimental para la utilización de energía infrarroja.

Método general de síntesis de diindolilalcanos

Un experimento típico consiste en hacer reaccionar dos moles del indol correspondiente (ó 4 moles para la síntesis B) con un mol de aldehído (glutaraldehído, tereftaldicarboxaldehído o isoftaldehído), empleando 3 gramos de una arcilla bentonítica como catalizador, soporte y medio de reacción y como fuente de activación energía infrarroja. El avance de la reacción se hace utilizando la técnica de cromatografía en capa fina utilizando como fase móvil una mezcla de hexano/acetato de etilo en una relación 50/50 y como fase estacionaria placas de silica gel. Los productos obtenidos se extraen de la arcilla utilizando acetona y se purifican por recristalización de etanol o por cromatografía en placa preparativa o en columna (en la tabla 5 se muestra el tipo de técnica empleada en la síntesis de cada compuesto) y se caracterizan utilizando técnicas espectroscópicas convencionales (RMN de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas).



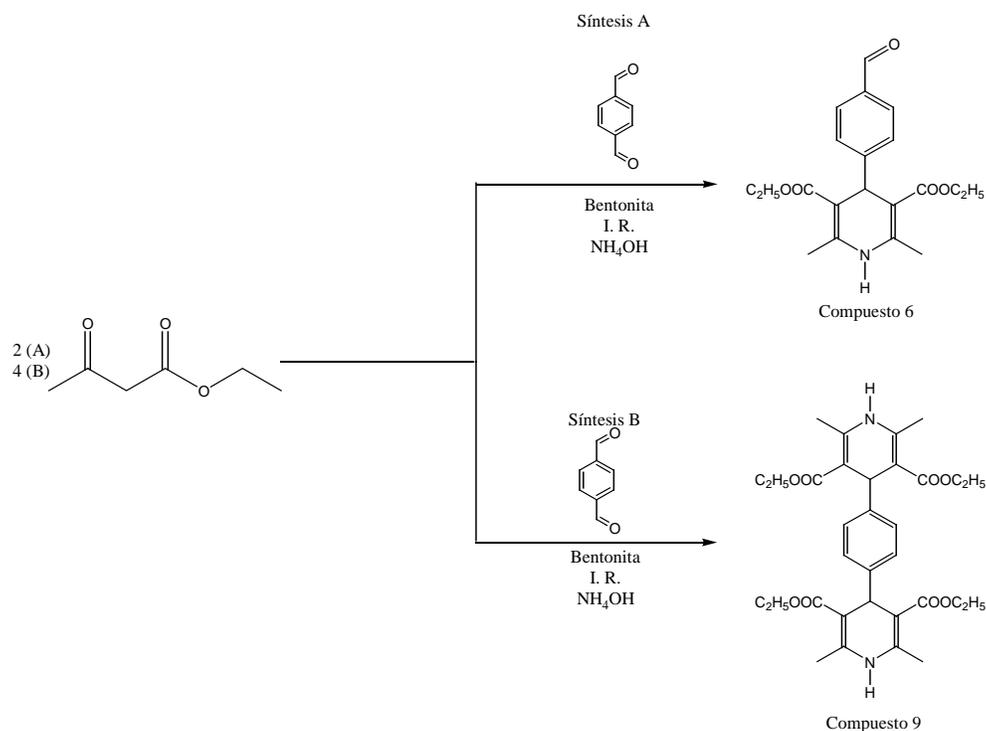
Esquema 14. Síntesis de compuestos diheterocíclicos.

Tabla 5. Técnicas empleadas en el proceso de purificación de los DIM's y 1,4-DHP

Compuesto	Técnica de purificación
1	Recristalización.
2	Cromatografía en columna.
3	Cromatografía en placa preparativa.
4	Recristalización.
5	Cromatografía en columna.
6	Recristalización.
7	Cromatografía en placa preparativa.
8	Recristalización.
9	Recristalización.

Método general de síntesis de 1-4, dihidropiridinas

La síntesis de 1,4-dihidropiridinas se realizó utilizando dos moles de acetoacetato de etilo (o cuatro moles para la síntesis B) con un mol de amoniaco como hidróxido de amonio y un mol de un aldehído, empleando 3 gramos de una arcilla bentonítica y energía infrarroja. Esta síntesis se muestra en el esquema 15.

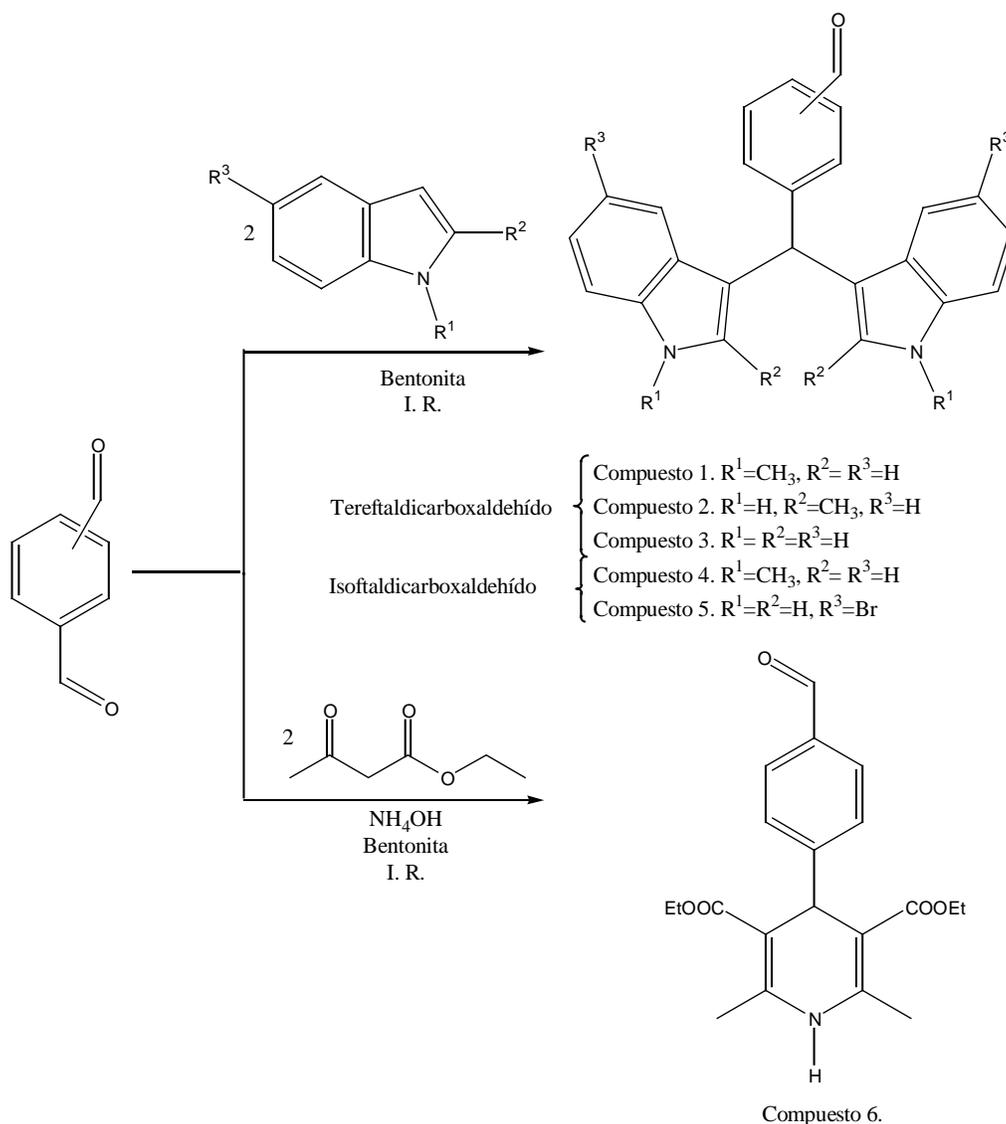


Esquema 15. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas.

Resultados

RESULTADOS

A continuación se presenta un resumen de los resultados obtenidos al concluir la parte experimental del trabajo de investigación. Los resultados de este trabajo se pueden dividir en dos partes, es decir, una sección en la que se llevó a cabo la síntesis de moléculas en donde se encuentra presente un grupo formilo y, por otro lado, una sección en la cual se presenta la síntesis de compuestos diheterocíclicos. Estos resultados se muestran en las tablas 6 y 7, y en los esquemas 16 y 17 respectivamente.



Esquema 16. Síntesis de Diindolilmetanos.

En el esquema anterior se presenta un panorama general de síntesis de los compuestos obtenidos durante el desarrollo de este trabajo, en este esquema, se aprecia que los compuestos numerados del (1) al (5) fueron resultado de la reacción de indoles sustituidos con el respectivo dialdehído, es decir, para los compuestos (1), (2), (3) y (6) se utilizó como materia prima el tereftaldicarboxaldehído y para los compuestos (4) y (5) se utilizó el isoftaldicarboxaldehído.

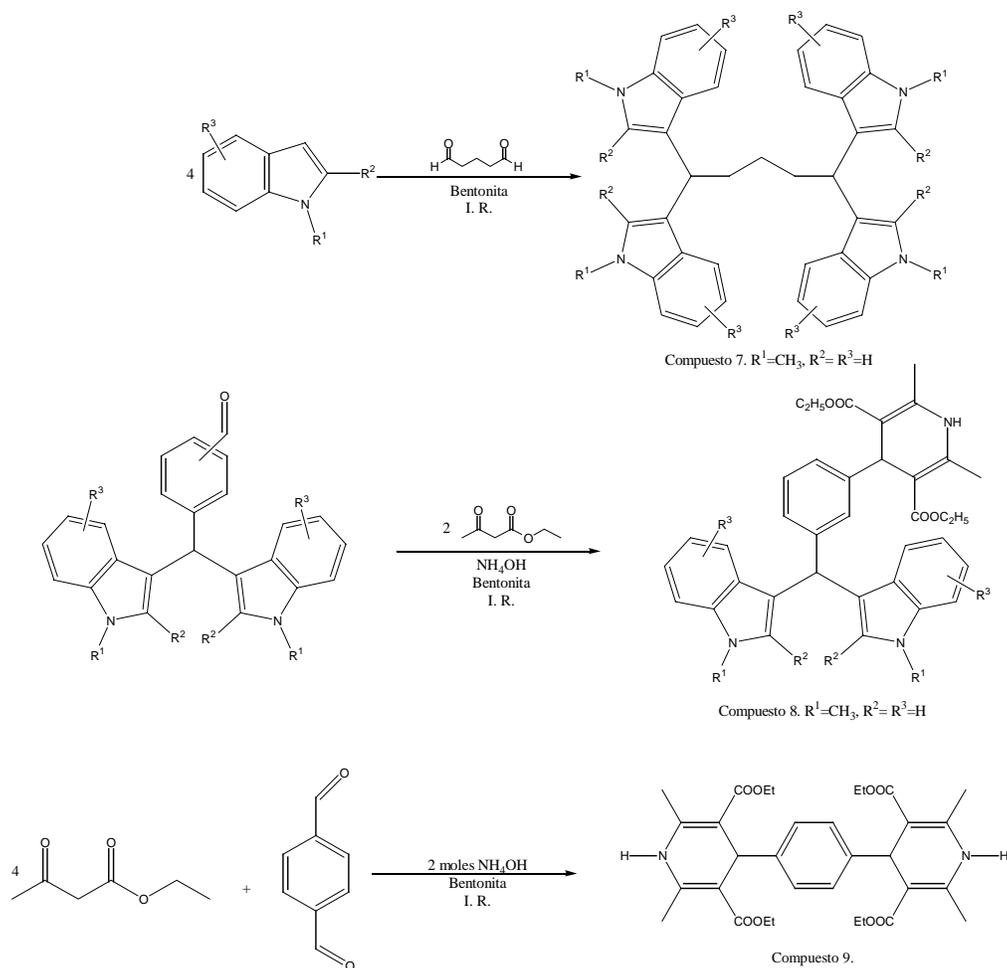
Tabla 6. Resultados obtenidos en la síntesis de diindolilmetanos.

Compuesto	Tiempo de reacción (min)	% de conversión	Punto de fusión (°C)
(4-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (1)	9	90	148
(4-Formilfenil)-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]metano (2)	9	60	-----*
(4-Formilfenil)-[di(1H-indol-3-il)]metano (3)	9	60	-----*
(3-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (4)	6	90	170
[Bis(5-bromo-1H-indol-3-il)]-(3-formilfenil)metano (5)	9	95	-----*
3,5-Dicarbetoxi-4-(p-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (6)	9	50	152

* El producto no es un sólido.

Todos los tiempos de reacción se optimizaron hasta que al seguir la reacción por cromatografía en capa fina, no se observara cambio en el avance de reacción o hasta determinar que no había presente materia prima en la mezcla de reacción.

En la tabla 7 y el esquema 17 se presentan la síntesis de los compuestos (7), (8) y (9), así como las condiciones de reacción requeridas para cada caso.



Esquema 17. Síntesis de compuestos diheterocíclicos.

Tabla 7. Resultados obtenidos en la síntesis de compuestos diheterocíclicos.

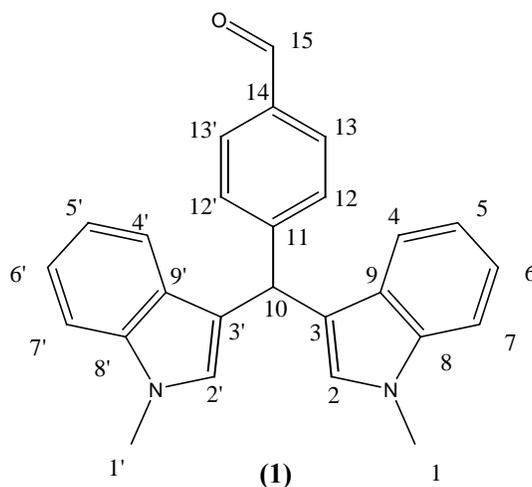
Compuesto	Tiempo de reacción (min)	% de conversión	Punto de fusión (°C)
1,1,5,5-Tetraquis(1-metil-1H-indol-3-il)pentano (7)	6	90	191
[3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8)	30	50	-----*
1,4-Bis(3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)benceno (9)	9	50	235

* El producto no es un sólido.

En lo que respecta a la caracterización de los productos sintetizados utilizando técnicas espectroscópicas se obtuvieron los siguientes resultados:

Síntesis de diindolilmetanos

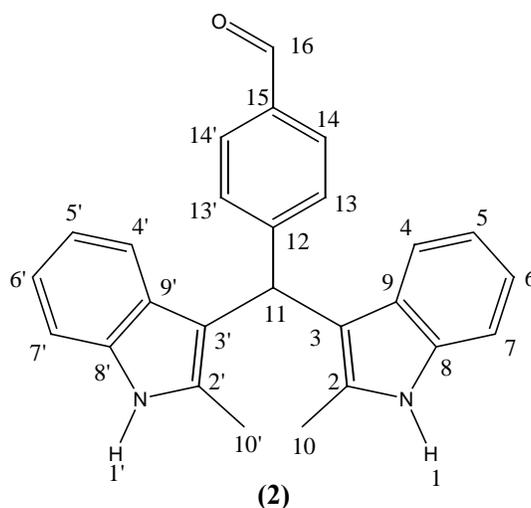
(4-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (1)



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 1): ≈ 10 (s, 1H, H_{15}), 7.80 (d, 1H, H_{13}), 7.51 (d, 1H, H_{12}), 7.38-6.95 (m, 8H, $\text{H}_{4-7}, \text{H}_{4'-7'}$), 6.52 (s, 2H, $\text{H}_2, \text{H}_{2'}$), 5.83 (s, 1H, H_{10}), 3.65 (s, 6H, $\text{H}_1, \text{H}_{1'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 2): 192.1 (C_{15}), 151.8 (C_{14}), 137.3 ($\text{C}_{8y8'}$), 134.7 (C_{11}), 129.3 ($\text{C}_{13y13'}$), 128.2 ($\text{C}_{12y12'}$), 127.5 ($\text{C}_{9y9'}$), 121.6 ($\text{C}_{5y5'}$), 120.1 ($\text{C}_{4y4'}$), 118.8 ($\text{C}_{6y6'}$), 118.4 ($\text{C}_{7y7'}$), 117.0 ($\text{C}_{3y3'}$), 108.9 ($\text{C}_{2y2'}$), 39.7 (C_{10}), 32.6 (C_1).

EMFAB+ (Espectro 4): m/z (% ar) 378 [M^+] (24), 363 (2), 248 (19), 273 (41).

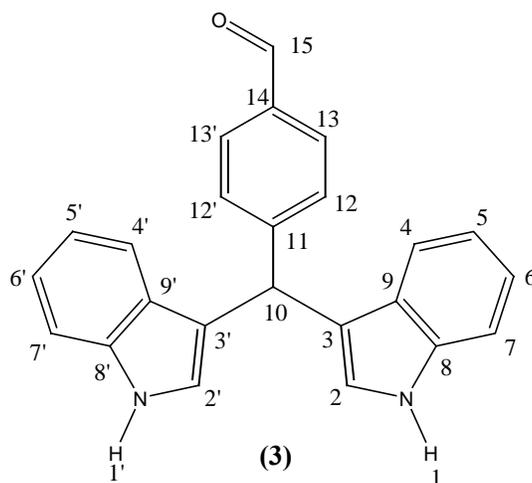
(4-Formilfenil)-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]metano (2)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 5a-c): 10.13 (s, 1H, H_{16}), 7.70 (d, 4H, H_{13-14} y $13'-14'$), 7.26-6.98 (m, 8H, H_{4-7} y $4'-7'$), 5.96 (s, 1H, H_{11}), 4.86 (s, 1H, H_1), 2.17 (s, 6H, H_{10} y $10'$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 6): 192.1 (C_{16}), 142.0 (C_{15}), 134.9 (C_{14} y $14'$), 132.0 (C_{12}), 131.7 (C_{13} y $13'$), 129.6 (C_6 y $6'$), 128.9 (C_7 y $7'$), 120.8 (C_8 y $8'$), 119.4 (C_5 y $5'$), 119.1 (C_4 y $4'$), 118.8 (C_3 y $3'$), 113.4 (C_9 y $9'$), 109.8 (C_2 y $2'$), 67.8 (C_{11}), 30.9 (C_{10} y $10'$).

EMIE (Espectro 7): m/z (% ar) 378 [M^+] (100), 273 (87).

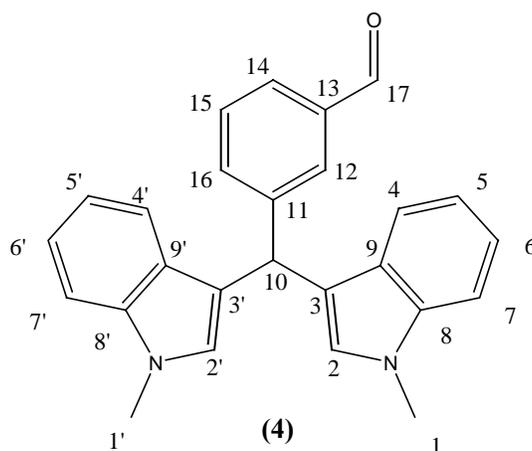
5.1.3 (4-Formilfenil)-[di(1H-indol-3-il)]metano (3)



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 8): 9.90 (s, 1H, H_{15}), 8.11 (d, 2H, H_{13} , $\text{H}_{13'}$), 7.74 (d, 2H, H_{12} , $\text{H}_{12'}$), 7.46-6.95 (m, 8H, H_{4-7}), 6.57 (s, 2H, H_2 , $\text{H}_{2'}$), 5.91 (s, 1H, H_{10}), 4.86 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 9): 192.3 (C_{15}), 151.5 (C_{14}), 136.5 ($\text{C}_{8 \text{ y } 8'}$), 134.5 (C_{11}), 129.8 ($\text{C}_{13 \text{ y } 13'}$), 129.2 ($\text{C}_{12 \text{ y } 12'}$), 126.6 ($\text{C}_{9 \text{ y } 9'}$), 123.6 ($\text{C}_{5 \text{ y } 5'}$), 121.9 ($\text{C}_{4 \text{ y } 4'}$), 119.5 ($\text{C}_{6 \text{ y } 6'}$), 119.2 ($\text{C}_{3 \text{ y } 3'}$), 118.2 ($\text{C}_{7 \text{ y } 7'}$), 111.2 ($\text{C}_{2 \text{ y } 2'}$), 40.3 (C_{10}).

EMIE (Espectro 10): m/z (% ar) 234 (94), 130 (100).

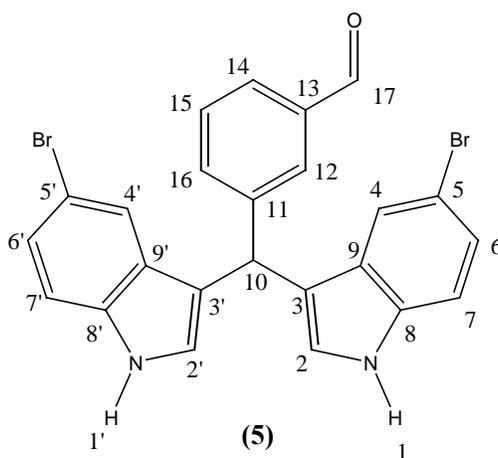
5.1.4 (3-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (4)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 11): 9.93 (s, 1H, H_{17}), 7.85 (s, 1H, H_{12}), 7.75 (d, 1H, H_{14}), 7.64 (d, 1H, H_{16}), 7.36-7.00 (m, 8H, H_{4-7} , $\text{H}_{4'-7'}$), 6.52 (s, 2H, H_2 , H_2'), 5.96 (s, 1H, H_{10}), 3.68 (s, 6H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 12): 192.7 (C_{17}), 145.7 (C_{13}), 144.1 (C_{11}), 137.4 ($\text{C}_{8y8'}$), 134.8 (C_{12}), 130.1 (C_{14}), 128.9 (C_{15}), 128.2 (C_{16}), 127.1 ($\text{C}_{9y9'}$), 121.1 ($\text{C}_{5y5'}$), 119.7 ($\text{C}_{4y4'}$), 118.8 ($\text{C}_{6y6'}$), 117.3 ($\text{C}_{3y3'}$), 109.1 ($\text{C}_{2y2'}$), 108.9 ($\text{C}_{7y7'}$), 39.8 (C_{10}), 32.7 ($\text{C}_{1y1'}$).

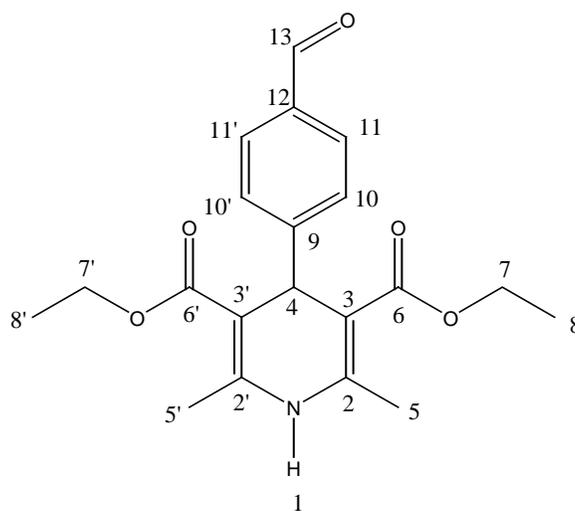
EMIE (Espectro 14): m/z (% ar) 378 [M^+] (89), 273 (100).

5.1.5 [Bis(5-bromo-1H-indol-3-il)]-(3-formilfenil)metano (5)



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 15): 9.88 (s, 1H, H_{16}), 7.42-7.13 (m, 6H, H_{4-7}), 6.50 (s, 2H, H_2 , H_2'), 5.77 (s, 1H, H_{10}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 16): 193.0 (C_{17}), 144.4 (C_{13}), 143.2 (C_{10}), 136.4 ($\text{C}_{8y8'}$), 135.3 ($\text{C}_{5y5'}$), 135.2 (C_{12}), 129.4 (C_{14}), 128.8 (C_{15}), 128.6 (C_{16}), 128.3 ($\text{C}_{9y9'}$), 122.1 ($\text{C}_{4y4'}$), 121.8 ($\text{C}_{6y6'}$), 118.6 ($\text{C}_{3y3'}$), 112.6 ($\text{C}_{2y2'}$), 112.3 ($\text{C}_{7y7'}$), 39.9 (C_{10}).

5.1.6 3,5-Dicarbetoxi-4-(*p*-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (6)

(6)

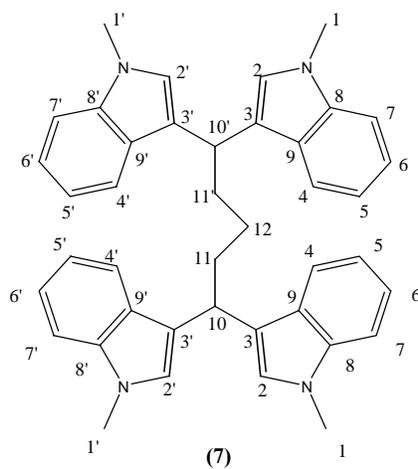
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 18): 9.93 (s, 1H, H_{13}), 7.76 (d, 2H, $\text{H}_{11,11'}$), 7.48 (d, 2H $\text{H}_{10,10'}$), 5.95 (s, 1H, H_4), 5.07 (s, 1H, H_1), 4.09 (c, 4H, $\text{H}_{7,7'}$), 2.35 (s, 6H, H_5), 1.21 (t, 6H, H_8).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 19): 192.2 (C_{13}), 167.2 ($\text{C}_{6,6'}$), 154.8 (C_{12}), 144.5 ($\text{C}_{2,2'}$), 134.5 (C_9), 129.6 (C_{11}), 128.7 (C_{10}), 103.3 ($\text{C}_{3,3'}$), 59.8 ($\text{C}_{7,7'}$), 40.2 (C_4), 19.5 ($\text{C}_{5,5'}$), 14.2 ($\text{C}_{8,8'}$).

EMIE (Espectro 21): m/z (% ar) 357 [M^+] (4), 252 (100).

5.2 Síntesis de compuestos diheterocíclicos

5.2.1 1,1,5,5-Tetraquis(1-metil-1H-indol-3-il)pentano (7)

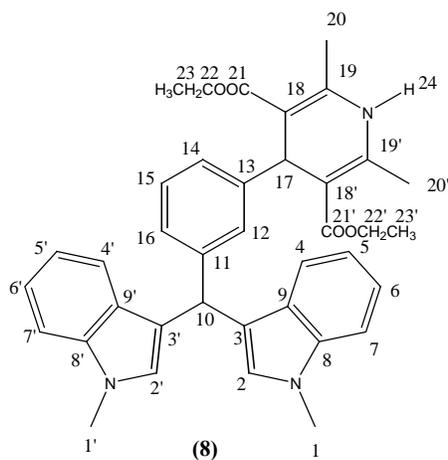


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 22): 7.58-7.01 (m, 16H, H_{4-7}), 6.66 (s, 4H, H_2), 4.44 (t, 2H, H_{10}), 3.58 (s, 12H, H_1), 2.29 (m, 4H, H_{11}), 1.55 (m, 2H, H_{12}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 23): 137.1 ($\text{C}_{8 \text{ y } 8'}$), 127.4 ($\text{C}_{9 \text{ y } 9'}$), 126.2 ($\text{C}_{7 \text{ y } 7'}$), 121.1 ($\text{C}_{5 \text{ y } 5'}$), 119.7 ($\text{C}_{4 \text{ y } 4'}$), 118.9 ($\text{C}_{6 \text{ y } 6'}$), 118.3 ($\text{C}_{3 \text{ y } 3'}$), 109.0 ($\text{C}_{2 \text{ y } 2'}$), 36.0 ($\text{C}_{10 \text{ y } 10'}$), 33.4 ($\text{C}_{11 \text{ y } 11'}$), 32.5 ($\text{C}_{12 \text{ y } 12'}$), 26.5 ($\text{C}_{1 \text{ y } 1'}$).

EMIE (Espectro 24): m/z (% ar) 273 (100).

5.2.2 [3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8)

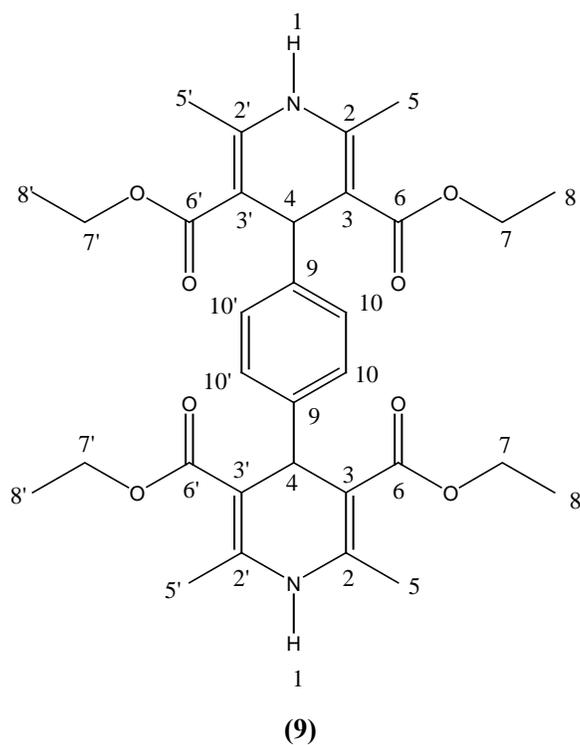


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 25a-f): 7.33 (m, 2H, $\text{H}_{4\text{y}4'}$), 7.31 (s, 1H, H_{12}), 7.28 (m, 1H, H_{15}), 7.27 (m, 2H, $\text{H}_{5\text{y}5'}$), 7.26 (m, 2H, $\text{H}_{7\text{y}7'}$), 7.20 (m, 2H, $\text{H}_{6\text{y}6'}$), 7.17 (m, 1H, H_{14}), 7.12 (m, 1H, H_{16}), 6.52 (s, 2H, $\text{H}_{2\text{y}2'}$), 5.80 (s, 1H, H_{10}), 5.29 (s, 1H, H_{17}), 4.80 (s, 1H, H_{24}), 4.40 (c, 4H, $\text{H}_{22\text{y}22'}$), 3.67 (s, 6H, $\text{H}_{1\text{y}1'}$), 2.26 (s, 6H, $\text{H}_{20\text{y}20'}$), 1.04 (s, 6H, $\text{H}_{23\text{y}23'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (Espectro 26): 170.5 (C_{21}), 167.6 (C_{11}), 147.3 (C_{13}), 143.6 ($\text{C}_{19\text{y}19'}$), 143.4 ($\text{C}_{8\text{y}8'}$), 137.3 (C_{15}), 128.3 ($\text{C}_{2\text{y}2'}$), 127.6 ($\text{C}_{9\text{y}9'}$), 126.4 (C_{16}), 125.5 ($\text{C}_{4\text{y}4'}$), 121.4 (C_{14}), 121.1 (C_{12}), 120.1 ($\text{C}_{6\text{y}6'}$), 118.5 ($\text{C}_{5\text{y}5'}$), 118.3 ($\text{C}_{3\text{y}3'}$), 108.8 ($\text{C}_{7\text{y}7'}$), 104.0 ($\text{C}_{18\text{y}18'}$), 66.6 (C_{22}), 59.6 (C_{17}), 59.4 (C_{10}), 32.6 ($\text{C}_{1\text{y}1'}$), 19.3 ($\text{C}_{20\text{y}20'}$), 14.0 (C_{23}).

EMFAB+ (Espectro 27): m/z (% ar) 602 [M^+] (2), 252 (100).

5.2.3 1,4-Bis(3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)benceno (9)



EMIE (Espectro 21): m/z 580 [M⁺] (3), 252 (100).

Análisis de Resultados

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a las propiedades químicas del indol (figura 5), éste presenta reacciones de sustitución electrofílica aromática (SEA) debido a la alta densidad electrónica manifiesta en este compuesto.

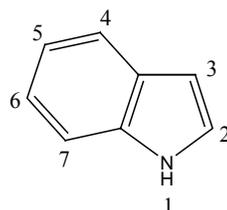


Figura 5. Estructura del indol.

El indol presenta varias estructuras de resonancia, de las cuales se aprecia que, sin entrar en resonancia el anillo bencénico, se tiene una gran densidad electrónica en la posición 3 al deslocalizarse el par de electrones π de las posiciones 2-3 y asistida por la deslocalización del par de electrones sobre el nitrógeno, de ahí que se vea favorecida la sustitución electrofílica aromática en la posición mencionada. Por otro lado, si la carga negativa en posición 3 entra en resonancia con los electrones π del sistema bencénico, con esto se pierde la aromaticidad de este anillo con lo que se generan estructuras menos estables. Esto lo podemos observar en la figura 6.⁴⁹

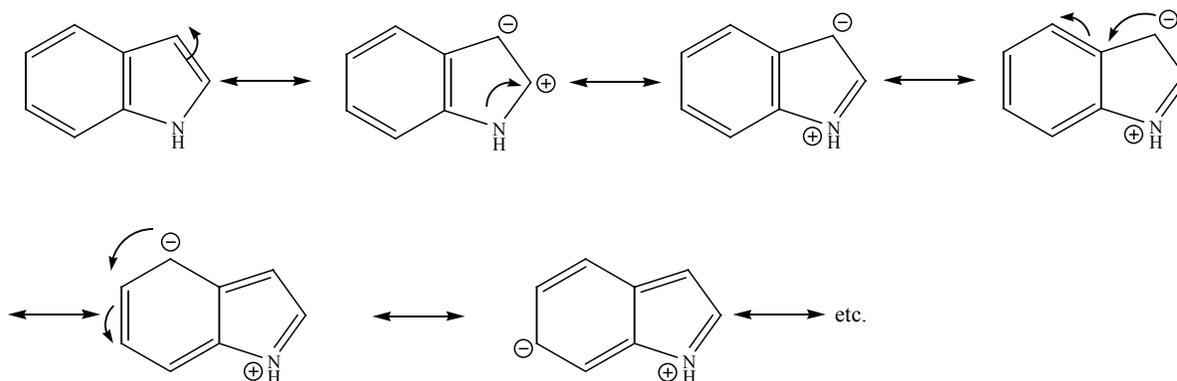


Figura 6. Estructuras resonantes del indol.

De acuerdo a los argumentos anteriores, queda claro que al hacer reaccionar indol o derivados de éste con agentes electrofílicos, el par de electrones π que se encuentran entre las posiciones 2 y 3 del indol, llevarán a cabo la reacción de SEA en la posición 3.

Para el caso del presente trabajo, en donde se lleva a cabo la reacción entre el indol y un aldehído, una propuesta del mecanismo de reacción es, como primer paso, el ataque del par de electrones del indol hacia el carbono del grupo carbonilo, con lo cual se observa una deficiencia de carga en la posición 2, la cual se estabiliza ya sea por la interacción del par de electrones del nitrógeno o por la pérdida del protón en la posición 3 del indol, con lo que se lleva a cabo la formación del 3-carbinolindol correspondiente; luego, se propone la protonación del alcohol y formar un buen grupo saliente, que al ser eliminado genera un carbocatión estable, que reacciona con otra molécula de indol de forma equivalente al paso anterior, para formar el correspondiente derivado del diindolilmetano. A continuación se presenta la propuesta del mecanismo de reacción (figura 7):

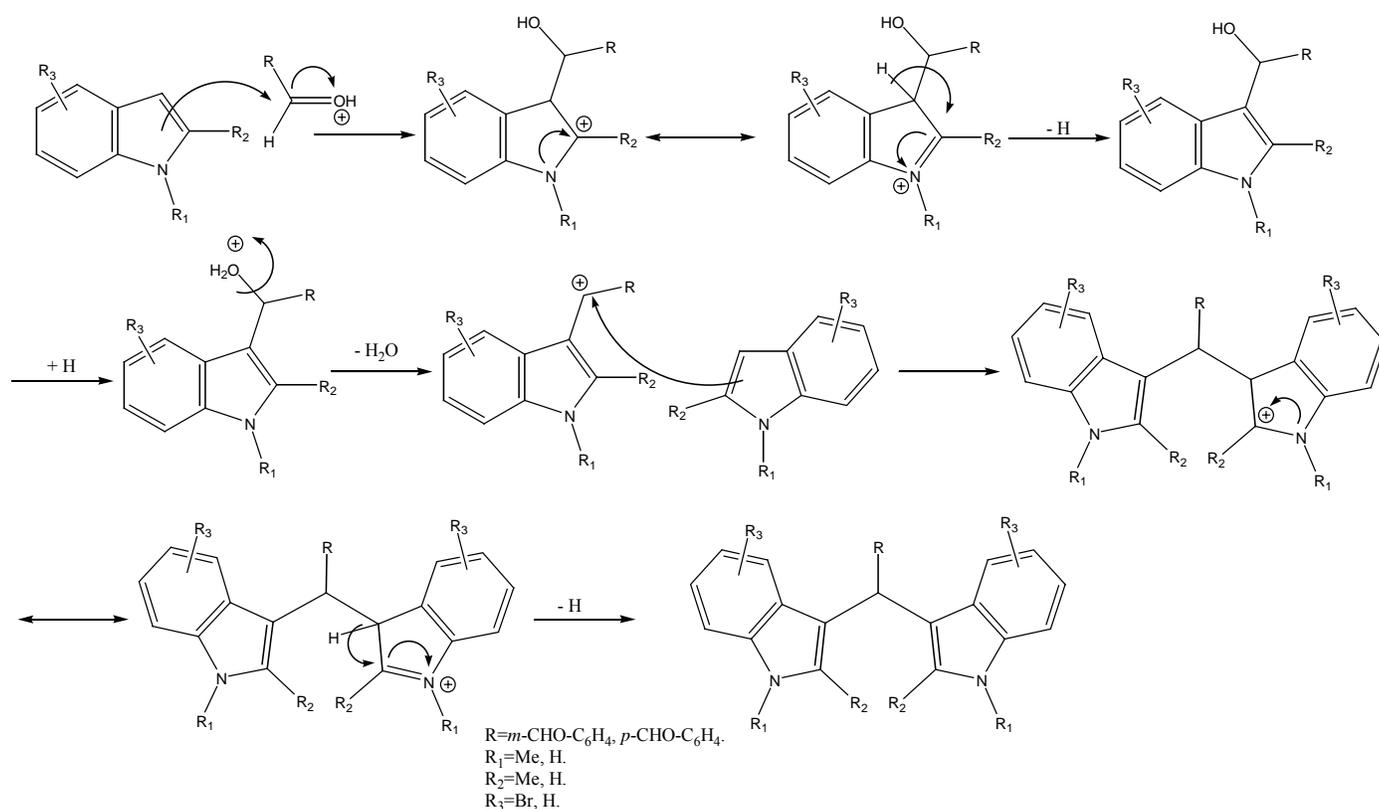


Figura 7. Propuesta del mecanismo de reacción para la síntesis de 3,3-diindolilmetanos.

Por otro lado, al realizar la síntesis de 1,4-dihidropiridinas en medio ácido, esto debido a las características de la bentonita, se propone como primer paso en el mecanismo de reacción el ataque del par de electrones del enlace carbono-oxígeno del β -cetoéster a un protón, como se observa en la figura 8, el par de electrones del protón α en relación a los carbonilos se deslocaliza para formar un enol el cual a través del par de electrones del enlace carbono-carbono ataca al carbono del carbonilo del aldehído, deslocalizando la carga hacia el átomo de oxígeno, toma un protón del medio para

estabilizarse, como se puede observar, se tiene un buen grupo saliente que al ser retirado de la molécula se forma un carbocatión que es estabilizado por el par de electrones del otro enlace hidrógeno-carbono que se encuentra en posición α a los carbonilos.

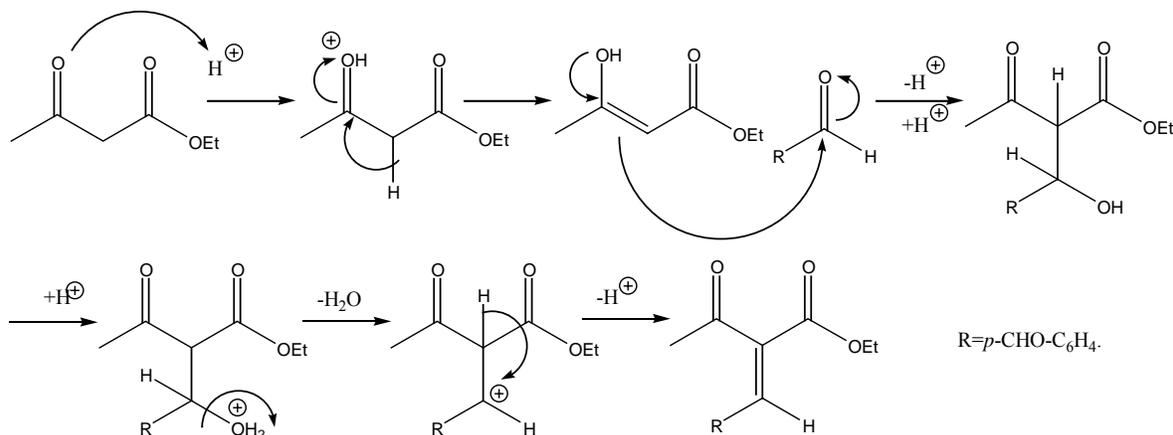


Figura 8. Propuesta del mecanismo de reacción en la síntesis de 1,4-dihidropiridinas.

Como siguiente paso dentro de la propuesta del mecanismo de reacción se propone la formación de una enamina intermediaria, la cual es formada a partir de la protonación del carbonilo β del cetoéster seguida del ataque del par de electrones del nitrógeno del amoniaco a este carbonilo provocando así la deslocalización del par de electrones del enlace carbono-oxígeno para formar un grupo hidróxilo, este hidróxilo se protona para tener un buen grupo saliente, el cual al perderse da lugar a la formación de un carbocatión que se estabiliza con el par de electrones del nitrógeno formando una imina, por último se propone la pérdida de un protón α en relación a la imina con la posterior deslocalización de los electrones del enlace nitrógeno-carbono. A continuación se esquematiza esta parte del mecanismo en la siguiente figura:

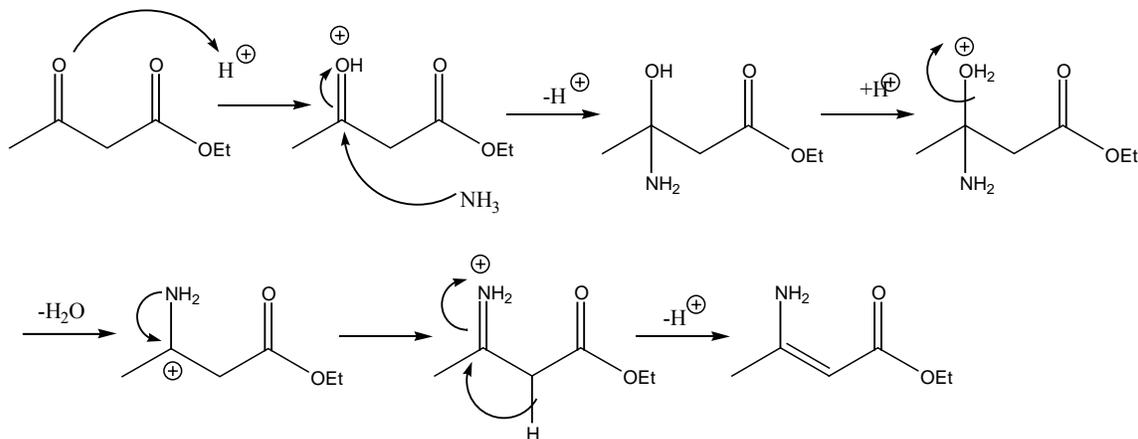


Figura 9. Propuesta de la formación de la enamina en la síntesis de 1,4-dihidropiridinas.

La formación de estos compuestos es seguida por una adición tipo Michael, la cual involucra a la enamina en este paso de la reacción, la síntesis es completada como se muestra a continuación:

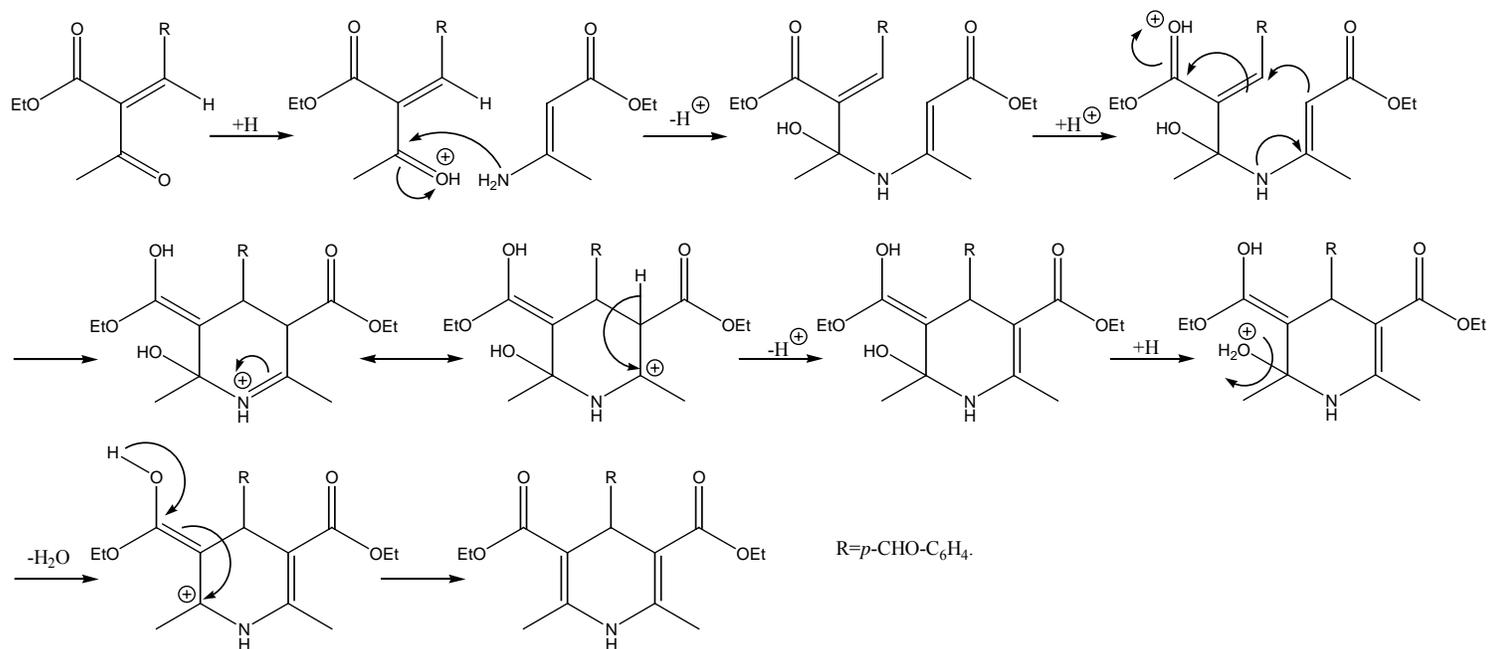


Figura 10. Propuesta del mecanismo de reacción en la síntesis de 1,4-dihidropiridinas.

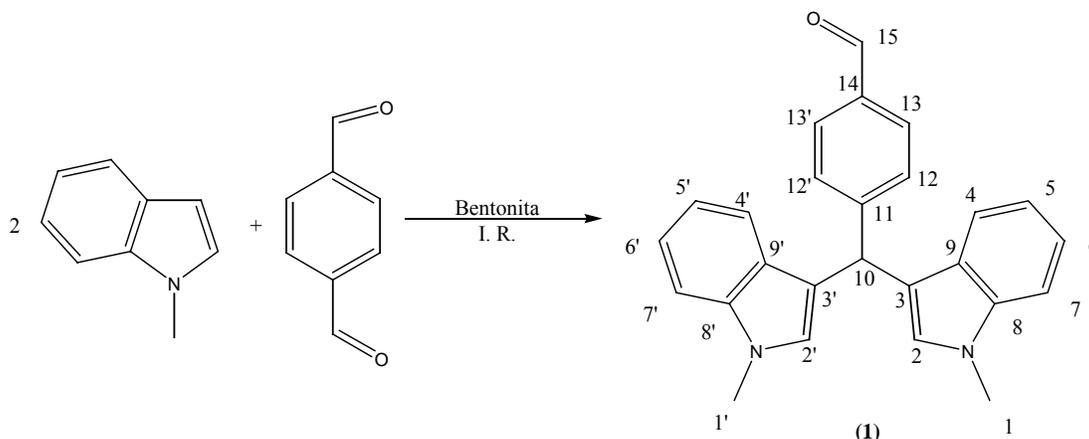
Dentro del desarrollo experimental de este trabajo, se probó realizar la síntesis de los compuestos antes mencionados sin la presencia de la arcilla bentonítica y al llevar a cabo esta prueba no se observó ningún resultado positivo.

Asimismo, en la síntesis del compuesto 8, se trató de sintetizar este compuesto por el método tradicional de Hantzsch, pero después de un tiempo total de 96 horas no se apreció la formación de productos. Estos resultados condujeron a establecer que la metodología más adecuada para la síntesis de todos los compuestos diheterocíclicos es la presentada en este trabajo.

Después de realizar la síntesis y caracterización de los compuestos presentados en la sección anterior, a continuación se realiza el análisis de los resultados que se obtuvieron.

Síntesis de diindolilmetanos

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



Esquema 18. Síntesis del (4-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (1).

En esta síntesis no se detectaron subproductos de reacción; sin embargo, se apreció materia prima sin reaccionar (aproximadamente el 5%). Al llevar a cabo la caracterización de este compuesto se pudo observar en el espectro de RMN de ^1H (espectro 1) que el hidrógeno unido al carbonilo (CHO) se encuentra a campos bajos, integra para un hidrógeno con un desplazamiento químico de aproximadamente 9.90 ppm. Con desplazamientos químicos que van desde 7.80 a 6.52 ppm que integran para doce hidrógenos, se tienen las señales asociadas a los hidrógenos unidos a átomos de carbono aromáticos, estos hidrógenos muestran señales múltiples. Dentro de esta región se observa un sistema AA' BB' originado por los hidrógenos del grupo fenilo, el debido a los hidrógenos etiquetados como 13 y 13' en el esquema 18, tienen un desplazamiento químico de 7.80 ppm y una constante de acoplamiento J igual a 8.1 Hz, por otro lado, los hidrógenos etiquetados como 12 y 12', tienen un desplazamiento químico de 7.51 ppm y una J igual a 7.5 Hz. El átomo de hidrógeno en la posición 2 del indol que integra para dos hidrógenos da una señal simple que se encuentra en 6.52 ppm. El hidrógeno del carbono metínico presenta una señal simple con un desplazamiento químico de 5.83 ppm que integra para un hidrógeno. Por último, a campo alto con un desplazamiento químico de 3.65 ppm se aprecia una señal simple para los hidrógenos de los metilos que se encuentran unidos a cada nitrógeno, la cual integra para 6 hidrógenos. En este espectro se observan duplicadas las señales debidas a los grupos metilo y al grupo metino alifático, esto es por que se tiene la presencia de isómeros, conocidos como atropisómeros.^{21(a)}

Los atropisómeros son sistemas conocidos como propelas debido a que se asemejan a ellas, es decir, al adquirir esta forma tridimensional se consigue evitar interacciones estéricas. Este hecho provoca que la rotación del enlace entre los núcleos de indol y el fenilo, se encuentre muy impedida, de esta forma ninguno de los anillos puede moverse de forma independiente. En las moléculas que poseen una forma similar a una propela, los tres anillos aromáticos pueden ser considerados como “navajas” o “paletas” de una hélice, éstos rotan alrededor de un eje (eje de propela) y cada paleta está torcida hacia el mismo lado, ya sea en el sentido de las manecillas del reloj o al contrario, impartiendo de esta forma una conformación helicoidal (quiral) a la molécula. Considerando la posibilidad de que estos compuestos sean asimétricos dependiendo de la sustitución que se encuentre presente en los anillos aromáticos, cada molécula por lo tanto puede existir en formas diastereoméricas. Por todo lo anterior, podemos atribuir a este fenómeno la multiplicación de las señales que se observan en el espectro de RMN de ^1H para este compuesto.

La cantidad de isómeros posibles para las propelas moleculares depende de cuántos anillos aromáticos sean iguales y de sí estos poseen un eje C_2 . Para determinar el número de isómeros posibles se puede recurrir a la siguiente tabla:⁵⁰

Tabla No. 8. Número de isómeros posibles para un sistema Ar_3Z ($\text{Z}=\text{Boro}$, Nitrógeno, Carbono).

Número de anillos idénticos	Número de anillos con eje C_2			
	0	1	2	3
0	16	8	4	2
2	8	6	2	2
3	4	0	0	2

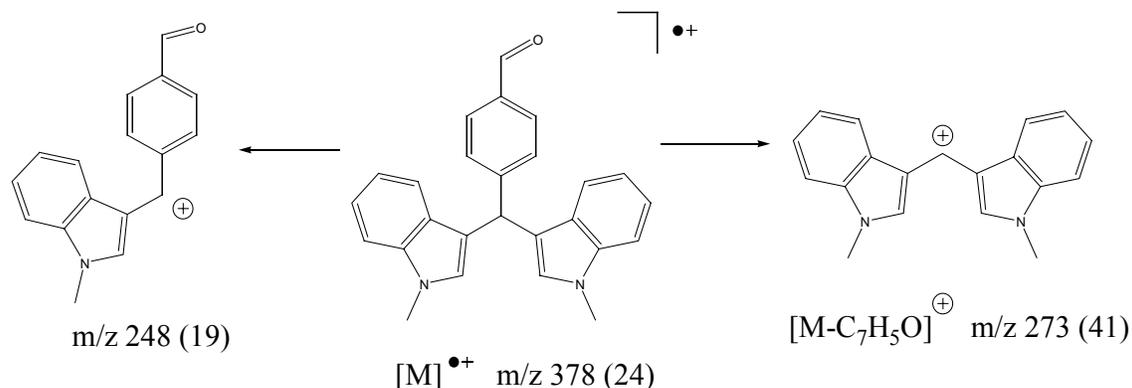
De acuerdo a la tabla anterior se observa que son seis el número de isómeros que se puede tener en el compuesto (**1**), ya que solamente se tiene un anillo con eje de simetría C_2 , el cual es el grupo fenilo de la molécula, y además, se tienen dos anillos idénticos, los cuales son los núcleos de indol y estos no presentan ni un eje de simetría C_2 , y de acuerdo a esto, se puede explicar la aparición de señales adicionales en el espectro de RMN de ^1H .

Por otro lado en el espectro de RMN de ^{13}C (espectro 2) se puede apreciar que el grupo carbonilo aparece ubicado a campos bajos mostrando una señal de 192.1 ppm. Los desplazamientos químicos atribuidos a los carbonos de tipo aromático se encuentran en la zona comprendida entre 151.8 y 108.9 ppm, el átomo de carbono metínico de la posición 10 del compuesto (**1**) del esquema 18, se

observa que tiene un desplazamiento químico de 39.7 ppm y por último con un desplazamiento químico de 32.6 ppm se tiene una señal debida a los átomos de carbonos metílicos que se encuentran unidos a los átomos de nitrógeno.

Para corroborar lo anterior se realizó un experimento DEPT (espectro 3). En este espectro se observa en la zona de los carbonos primarios una señal originada por los grupos metilo; en la zona de los carbonos secundarios no se aprecia ninguna señal como es de esperarse, ya que este compuesto no contiene ningún grupo metileno. Por último, en la zona de los carbonos terciarios se observan todas las señales debidas a los átomos de carbono aromáticos pertenecientes al grupo fenilo de la molécula y a los átomos de carbono de las moléculas de indol y, adicionalmente, se observa también la señal debida al carbono metínico alifático.

Por último, se obtuvo el espectro de masas (espectro 4) del compuesto sintetizado utilizando como técnica de ionización FAB+ y se puede apreciar que con una relación m/z 378 se observa un pico el cual corresponde al peso molecular del compuesto y adicionalmente se observa un pico que tiene una relación m/z de 273, que proviene probablemente de la pérdida del fragmento C_7H_5O a partir del ión molecular, generándose con ello el correspondiente catión del diindolilmetano. También, se puede apreciar un fragmento con relación m/z de 248 el cual es posible que provenga de la pérdida de una molécula de indol a partir del ión molecular. A continuación se esquematiza lo anterior en la siguiente propuesta del patrón de fragmentación:

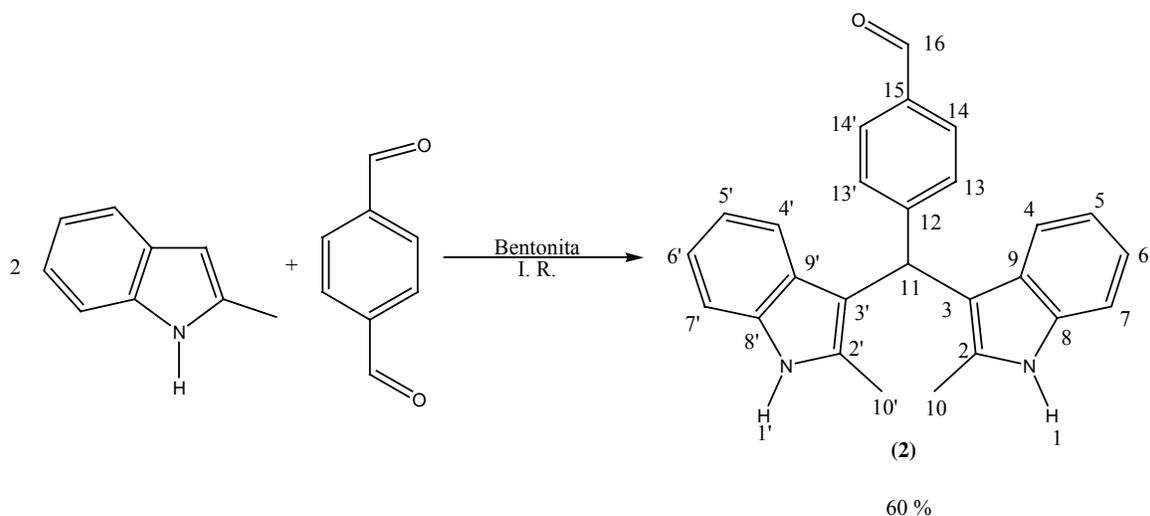


Esquema 19. Propuesta del patrón de fragmentación para el (4-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (1).

Para obtener este espectro como se menciono anteriormente se utilizó como técnica de ionización FAB+ utilizando un cromatógrafo de gases acoplado a masas, en el cromatograma obtenido de este espectro se observan tres graficas, en la primera de ellas se muestra la detección de la muestra, es

decir, después de un tiempo de retención de 0.5 minutos hay un incremento considerable de la curva presentada llegando a un máximo, lo cual indica que no hay más productos o trazas de otros compuestos retenidas en el equipo de muestras anteriores, para este compuesto se tiene un tiempo de retención de 0.58 minutos, en la segunda grafica, se observan dos señales, una con relación m/z 154 la cual es asociada a la matriz utilizada que en este caso fue alcohol nitrobenílico, también observamos otra señal con relación m/z 136 que es debida a la pérdida del hidroxilo del alcohol nitrobenílico, como se menciono anteriormente, el peso molecular del compuesto tiene una relación m/z 378 y en el espectro se observan valores más altos de m/z , estos valores pueden ser atribuidos a compuestos de polimerización del alcohol nitrobenílico utilizado en la matriz o a otros compuestos resultantes de la acción del bombardeo por átomos rápidos, es decir, algunos productos de fragmentación provenientes del compuesto (1) hayan podido formar compuestos que sean tanto mezclas de estos fragmentos como mezclas de fragmentos del compuestos (1) con la matriz. Por último, la tercer grafica es una presentación de la zona que muestra los picos obtenidos de compuesto (1) a través de esta técnica.

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



Esquema 20. Síntesis del (4-Formilfenil)-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]metano (2).

Esta síntesis presentó un subproducto, el cual al analizarlo por las técnicas espectroscópicas empleadas no se le pudo asignar una estructura (en esta reacción no se detectaron residuos de materia prima). Este compuesto (2), se purificó utilizando la técnica de cromatografía en columna

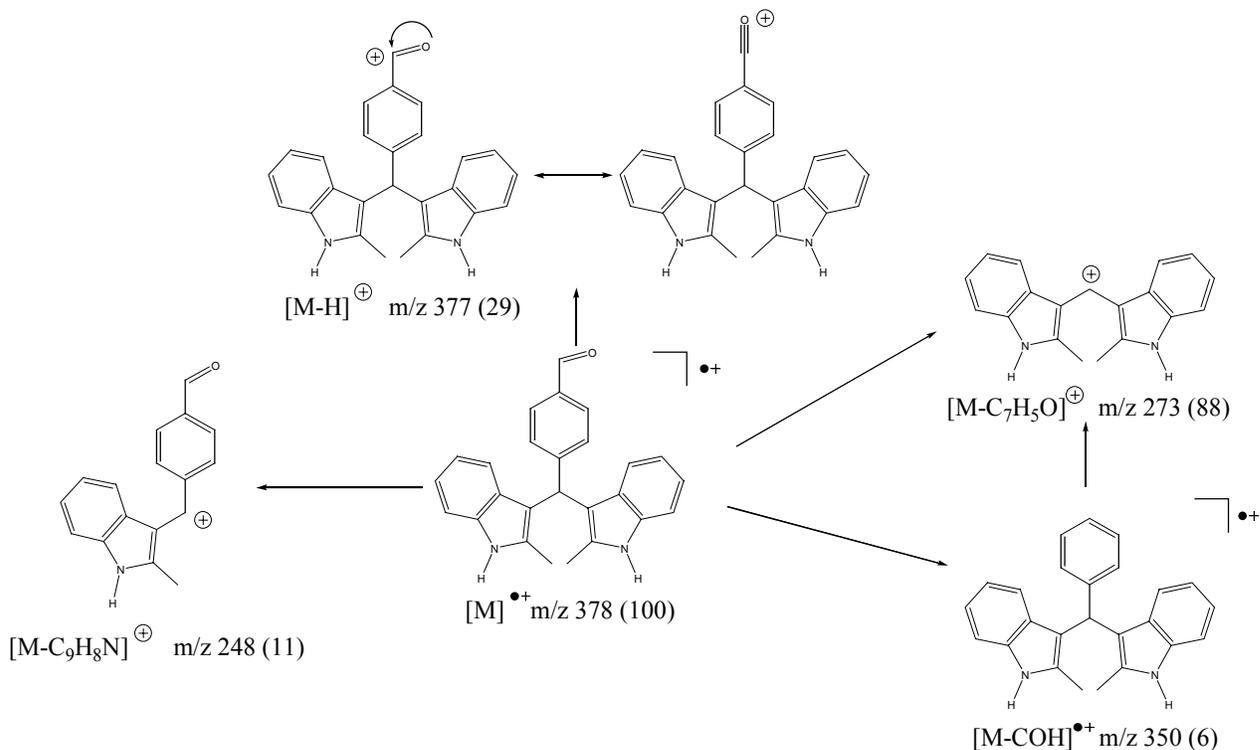
utilizando como fase móvil hexano/acetato de etilo, por ello en el espectro de RMN de ^1H se observan señales adicionales debidas a los disolventes empleados en el proceso de purificación.

Como se puede ver en el espectro de RMN de ^1H (espectro 5 a-c) se tiene a campos bajos un desplazamiento químico de 10.13 ppm debido al hidrógeno unido al carbonilo del compuesto con una multiplicidad sencilla que integra para un hidrógeno; entre 7.78 y 6.98 ppm se observan las señales debidas a los hidrógenos unidos a átomos de carbono aromáticos, con desplazamiento químico de 5.96 ppm hay una señal simple debida al carbono metínico de la posición 11 de la molécula del esquema 20 que integra para un hidrógeno. Con un desplazamiento químico de 4.86 ppm se tiene una señal ancha de los hidrógenos unidos a los átomos de nitrógeno del indol y se observa a campos altos con un desplazamiento químico de 2.17 ppm una señal asociada a los grupos metilo que se encuentran en la posición dos de cada unidad de indol que integra para seis hidrógenos con una multiplicidad sencilla.

Con lo que respecta al espectro de RMN de ^{13}C (espectro 6) se observa un desplazamiento químico en 192.1 ppm el cual pertenece al grupo carbonilo de la molécula; entre 142.0 y 109.8 ppm se tienen las señales asociadas a los carbonos aromáticos del compuesto sintetizado, en 30.8 ppm se puede apreciar la señal debida al carbono metínico alifático de la molécula y, adicionalmente, con un desplazamiento químico de 20.9 ppm se tienen la señal de los grupos metilo unidos en la posición dos de cada fragmento de indol.

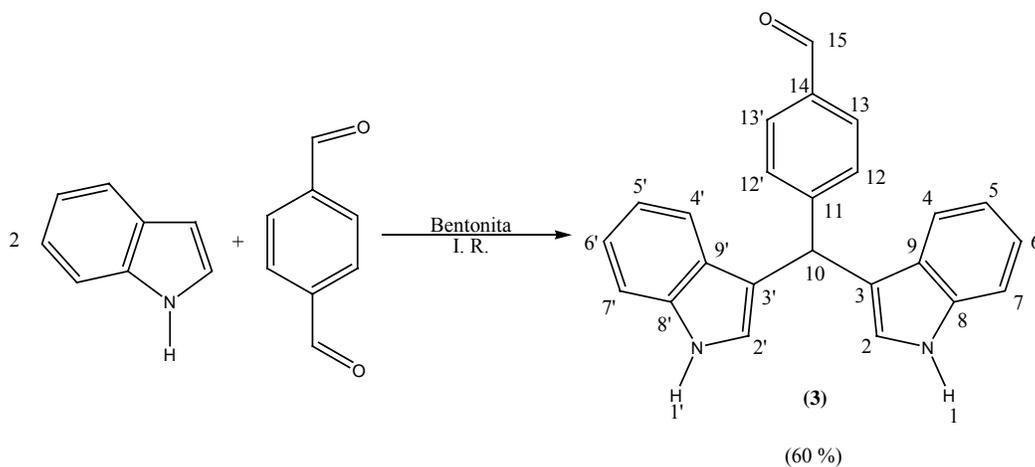
Para caracterizar este compuesto también se realizó una espectrometría de masas utilizando como fuente de ionización el de impacto electrónico (espectro 7) a 70 eV. Se observa un pico en el espectro con una relación m/z 378 que en este caso es el ión molecular y el cual también corresponde al pico base del espectro. También se puede observar otro pico que tiene una relación m/z de 273 que está asociado al catión del diindolilmetano. A continuación se presenta la propuesta del patrón de fragmentación para este compuesto:

Adicionalmente, se puede observar en el cromatograma del compuesto sintetizado, que presenta un tiempo de retención de 0.53 minutos, y que no contiene ningún tipo de impureza, lo cual nos da la certeza de que el compuesto se encuentra puro.



Esquema 21. Propuesta del patrón de fragmentación para el (4-Formilfenil)-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]metano (2).

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



Esquema 22. Síntesis del (4-Formilfenil)-[di(1H-indol-3-il)]metano (3).

Con lo respecta a este compuesto, cabe mencionar que ya se encuentra reportado en la literatura.⁴³

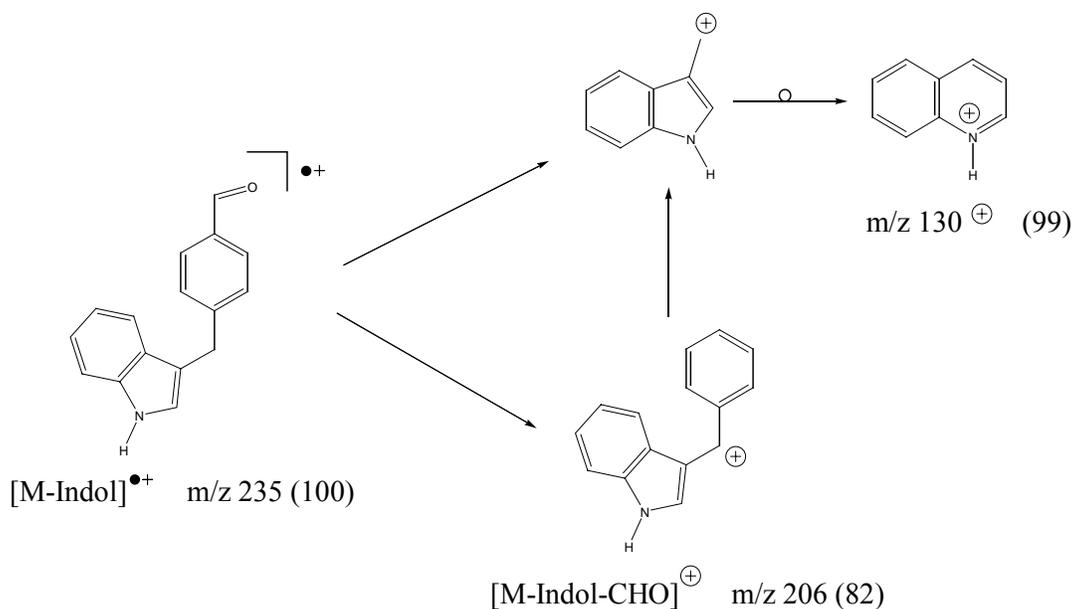
Esta reacción presentó la formación de un subproducto, el cual no se pudo identificar.

Como podemos observar en el de RMN de ^1H (espectro 8), se tiene una señal con un desplazamiento químico de 9.90 ppm la cual es asociada al hidrógeno unido al carbonilo de la molécula, también podemos observar que en la región comprendida entre 8.11 y 6.56 ppm tenemos las señales debidas a los hidrógenos unidos al fenilo y a las moléculas de indol; el fenilo presenta un sistema AA' BB' en donde los hidrógenos etiquetados como 13 y 13' en el esquema anterior tiene una constante de acoplamiento J igual a 8.4 Hz, mientras que para los hidrógenos 12 y 12' se tiene una J de 8.1 Hz. Con un desplazamiento químico de 5.91 ppm se encuentra la señal debida al hidrógeno metínico en la posición 10 del compuesto del esquema 22; por último, con un desplazamiento químico de 4.86 ppm se tiene una señal ancha para los hidrógenos unidos directamente a cada átomo de nitrógeno.

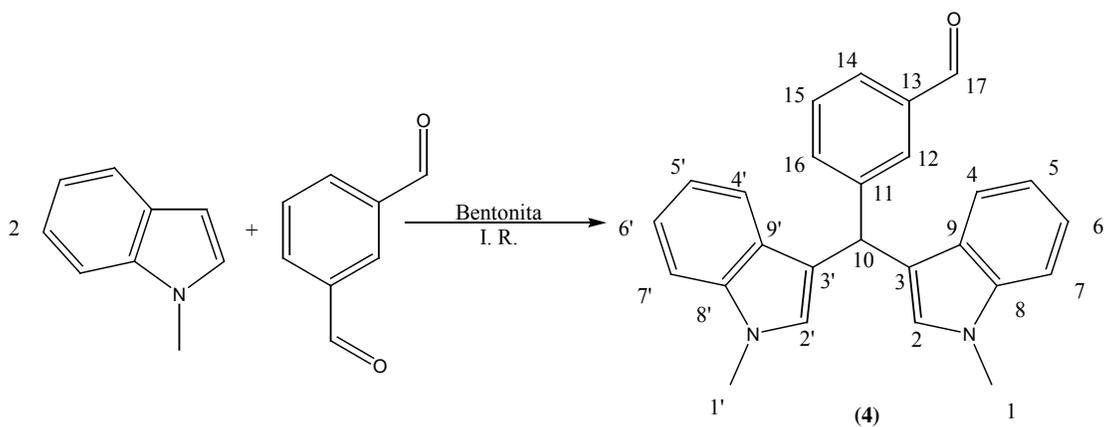
Con lo que respecta al espectro de RMN de ^{13}C (espectro 9) con un desplazamiento químico de 192.3 ppm se tiene la señal asociada al carbonilo del compuesto, a campo más alto se tienen las señales debidas a los átomos de carbono aromáticos las cuales presentan desplazamientos químicos que van desde 151.5 hasta 112.2 ppm; y por último, con un desplazamiento químico de 40.3 ppm está la señal debida al átomo de carbono alifático que en el esquema anterior se marcó con el número 10.

Por otro lado, en el espectro de masas obtenido a 70 eV utilizando como fuente de ionización el impacto electrónico (espectro 10), no se detectó el ión molecular que en este caso tiene una relación m/z de 350, pero se pueden apreciar otros picos que corroboran la existencia de este compuesto tal como el pico base que en este caso se debe a la pérdida de una molécula de indol a partir del ión molecular, además se observa un pico muy abundante que se asocia a la formación de un ión quinolinio que resulta de la transposición del indol-CH. A continuación se presenta la propuesta de fragmentación de este compuesto:

Para obtener el espectro de masas de este compuesto, al igual que en los espectros anteriores se utilizó un cromatógrafo de gases acoplado a masas, del cromatograma obtenido se obtuvo que el tiempo de retención de este compuesto es de 13.81 minutos, se observaron adicionalmente algunas trazas de indol y otras impurezas. Con lo que respecta al indol, se observa que a las condiciones de trabajo empleadas para la obtención de este cromatograma, tiene un tiempo de retención de 6.94 minutos y un peso molecular de 117 g/mol, lo cual se aprecia en su espectro de masas.



Esquema 23. Propuesta del patrón de fragmentación para el (4-Formilfenil)-[di(1H-indol-3-il)]metano (3).

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

Esquema 24. Síntesis del (3-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (4).

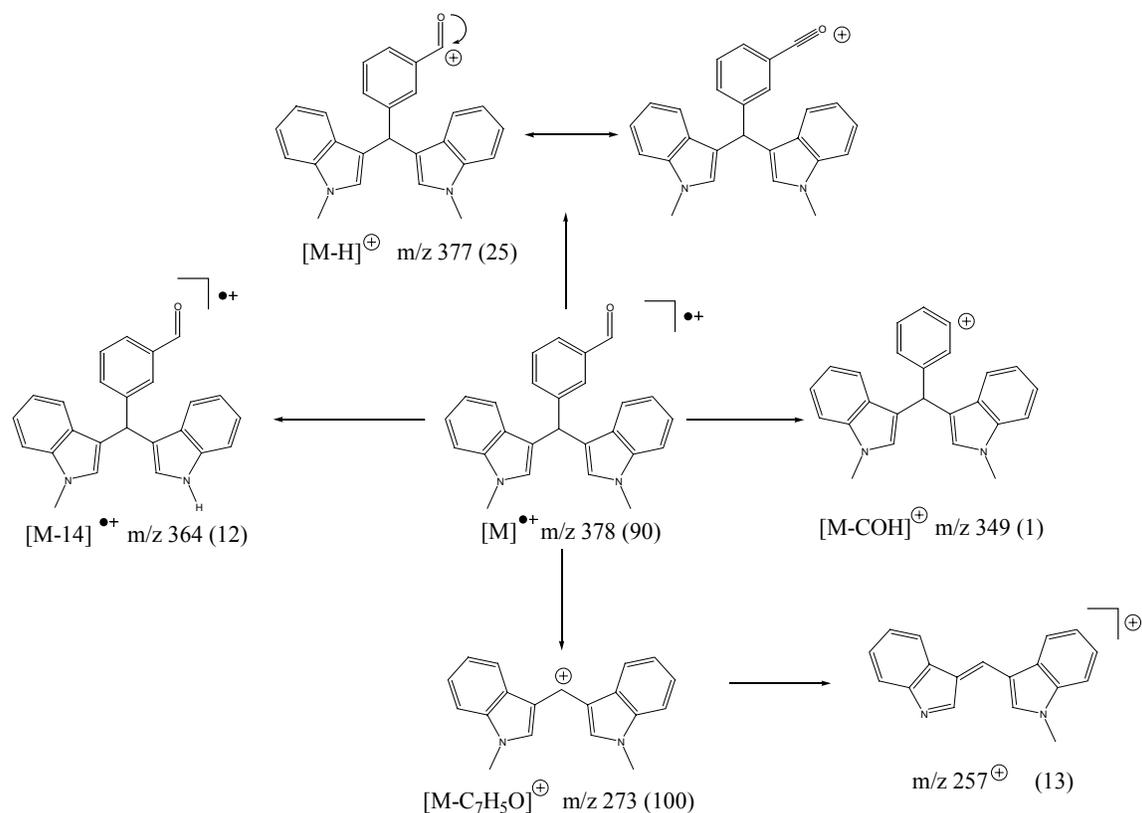
En esta reacción se detectaron trazas de materia prima después de concluido el tiempo de reacción. Como se puede observar en el espectro de RMN de 1H (espectro número 11) hay una señal en 9.93 ppm que integra para un hidrógeno y que es asignada al hidrógeno unido al grupo carbonilo del aldehído; entre 7.85 y 7.00 ppm se observan varias señales debidas a los hidrógenos unidos a los átomos de carbono aromáticos, las cuales integran para catorce hidrógenos, en esta región del

espectro se observa claramente la señal del hidrógeno etiquetado con el número 14 la cual tiene una constante de acoplamiento J_o igual a 7.5 Hz y un desplazamiento químico de 7.53 ppm, los hidrógenos etiquetados con los números 15 y 16 tienen constantes de acoplamiento J_o y J_o igual a 7.2 y 7.8 Hz y desplazamientos químicos de 7.02 y 7.64 ppm, respectivamente. Adicionalmente, se observa otra señal en 5.96 ppm que es producida por el hidrógeno unido al carbono metínico de la posición 10 de la molécula en el esquema 24 e integra para un hidrógeno, y por último se observa una señal en 3.68 ppm la cual integra para seis hidrógenos y es debida a los hidrógenos de los grupos metilo unidos a cada nitrógeno. En este espectro se puede observar que se presentan duplicadas las señales, tanto de los grupos metilo como del grupo metino alifático de la molécula y esto se explica de la misma forma que para el compuesto (1), es decir, que esta molécula al presentar forma de propela puede presentar atropisómeros y de ahí que en este espectro se estén observando señales adicionales.

Por otra parte, se puede observar en el espectro de RMN de ^{13}C (espectro número 12), una señal en 192.7 ppm debida al carbono del aldehído presente en la molécula, entre 145.7 y 108.9 ppm se observan las señales producidas por los átomos de carbono aromáticos del grupo fenilo y de los grupos indol, también se observa en 39.8 ppm el carbono metínico marcado con el número 10, y por último, se observa una señal en 21.0 ppm debida a los grupos metilo unidos a cada nitrógeno de la molécula de indol marcada con el número 1 y 1' en el esquema anterior.

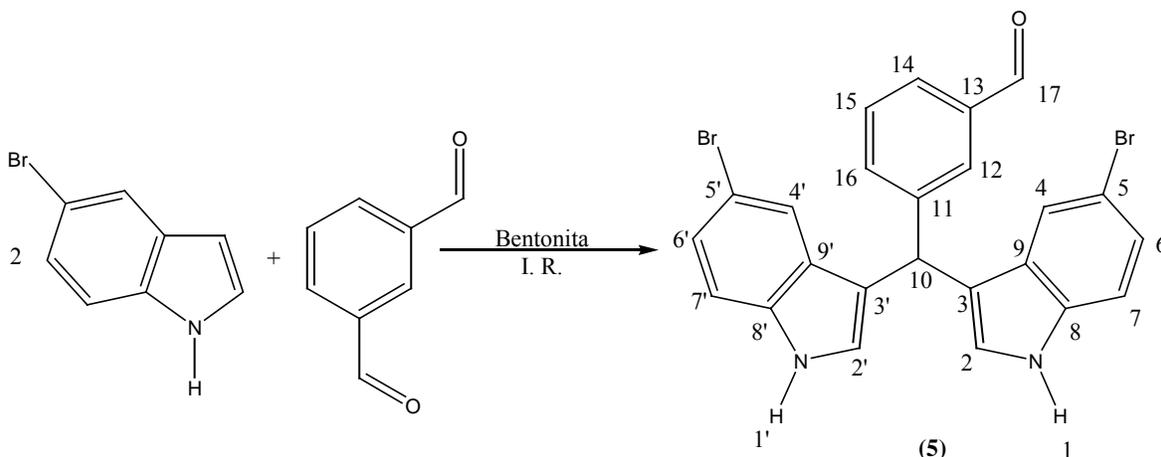
Para corroborar la estructura propuesta, adicionalmente se realizó un experimento DEPT (espectro 13) y se puede observar que el espectro sólo presenta una señal para los carbonos primarios, no se observa ninguna señal de grupos metileno y con lo que respecta a los grupos metino se muestran señales tanto de los carbonos aromáticos del grupo fenilo y del indol, así como la señal asociada al metino alifático de la molécula.

Por espectrometría de masas (espectro 14), obtenido por la técnica de impacto electrónico a 70 eV, se puede observar un pico con relación m/z 378, el cual corresponde al peso molecular del compuesto esperado, el pico base tiene una relación m/z 273 el cual corresponde a la pérdida de $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$. A continuación se muestra la propuesta del patrón de fragmentación.



Esquema 25. Propuesta del patrón de fragmentación para el (3-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (4).

En el cromatograma obtenido de este compuesto se observan dos picos adicionales debidos a impurezas y también se muestra con un tiempo de retención de 6.96 minutos el espectro de masas del N-metilindol. Con lo que respecta al compuesto sintetizado, éste presenta un tiempo de retención de 23 minutos.

[Bis(5-bromo-1H-indol-3-il)]-(3-formilfenil)metano (5)

Esquema 26. Síntesis del [Bis(5-bromo-1H-indol-3-il)]-(3-formilfenil)metano (5).

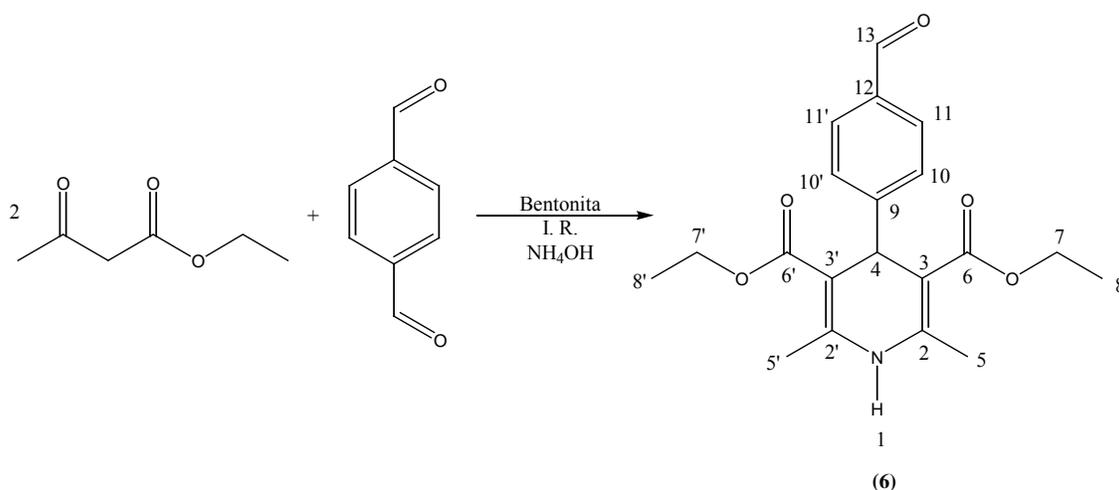
Una vez realizada la síntesis de este compuesto en la mezcla de reacción se detectó la presencia de materia prima sin reaccionar. Cabe mencionar que (5) se purificó utilizando la técnica de cromatografía en columna y que algunas señales en los espectros de RMN se deben a los disolventes utilizados en el proceso de purificación.

Al llevar a cabo la caracterización de este compuesto se utilizaron las mismas técnicas espectroscópicas que en los casos anteriores. En el caso de la RMN de ^1H (espectro 15) se observa con un desplazamiento químico de 9.88 ppm una señal que se puede asociar al hidrógeno unido al carbonilo. En la zona que va desde 8.25 hasta 6.49 ppm están las señales producidas por los hidrógenos de los sistemas aromáticos. Con un desplazamiento químico de 5.77 ppm está la señal debida al hidrógeno del grupo metino alifático. Cabe mencionar que a los hidrógenos unidos a los átomos de nitrógeno no se le pudo asignar una señal, esto debido a que dicha señal, generalmente ancha, en ocasiones no se observa en los espectros. En este espectro se vuelve a apreciar la duplicidad de las señales de los hidrógenos en la posición 2 ($\delta=6.49$) y 4 ($\delta=8.25$) del indol y del grupo metino etiquetado con el número 10 del esquema anterior, esto en secciones previas ya se explicó.

Para el caso del espectro de RMN de ^{13}C , se ve con un desplazamiento químico de 193.0 ppm la señal asociada al carbonilo de la molécula, a campo más alto, entre 144.4 y 112.3, se tienen las señales debidas a los carbonos aromáticos de la molécula y por último, con un desplazamiento químico de 39.9 ppm se observa la señal asociada al carbono alifático etiquetado con el número 10 del esquema 23.

Para corroborar lo anterior se realizó un experimento DEPT (espectro 17), y se puede establecer que la asignación de las señales es correcta, ya que si consideramos que las señales asociadas a las primeras dos regiones son debidas a los disolventes empleados en el proceso de purificación de los productos, sólo quedan las señales debidas a los carbonos aromáticos y al grupo metino de la molécula y con ello se puede concluir que hay evidencia suficiente para determinar que si se llevó a cabo la síntesis de la molécula esperada.

3,5-Dicarbetoxi-4-(*p*-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (6)



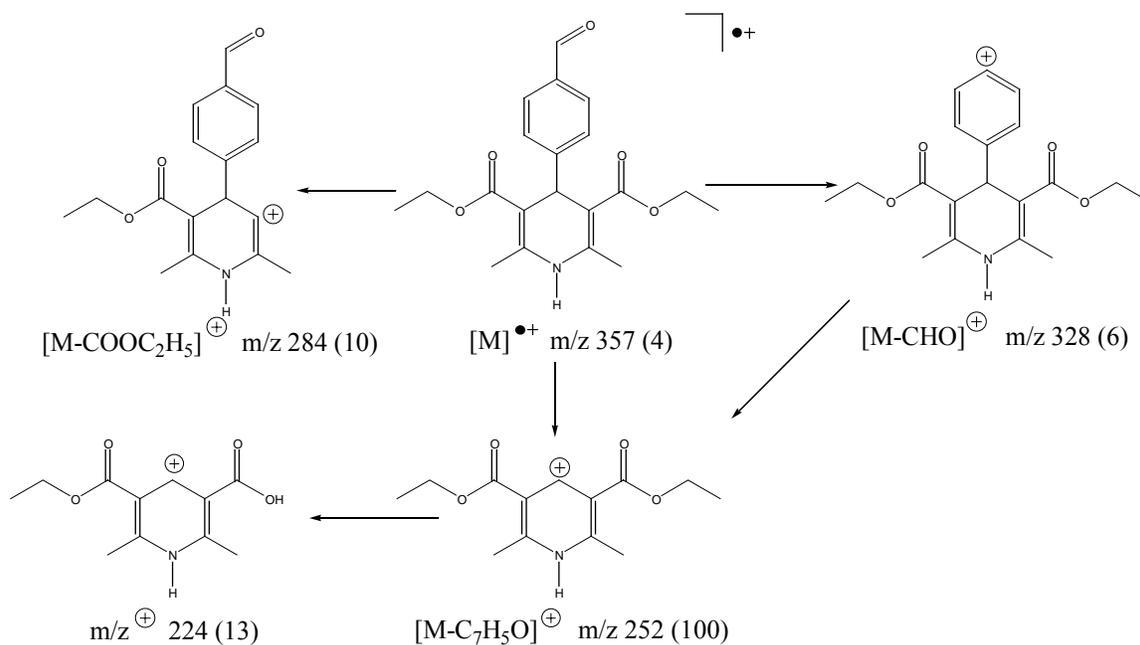
Esquema 27. Síntesis del 3,5-Dicarbetoxi-4-(*p*-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (6)

Al llevar a cabo esta reacción se detectó la formación de otro producto que posteriormente se hablará de él (compuesto (9)). En la espectroscopia de RMN de ^1H del compuesto (6) (espectro 18), se aprecia de manera muy clara y contundente que las señales corresponden al compuesto que se muestra en el esquema 27; así, se puede ver una señal en campo bajo con un desplazamiento químico de 9.93 ppm que corresponde al hidrógeno unido al carbonilo en la posición 4 del sistema aromático e integra para un hidrógeno, se aprecian dos señales dobles que integran para 2 hidrógenos cada una (sistema AA'BB') que son debidas a los hidrógenos unidos a los carbonos de la entidad aromática y sus desplazamientos químicos son de 7.76 para los hidrógenos etiquetados como 11 y 11' en el esquema anterior, con una constante de acoplamiento J de 8.4 Hz, y con un desplazamiento químico de 7.45 ppm se observa la señal asociada a los hidrógenos etiquetados como 10 y 10', con una constante de acoplamiento J igual a 8.4 Hz. Con un desplazamiento

químico de 5.95 ppm se aprecia una señal que integra para un hidrógeno asociada al hidrógeno que se encuentra enlazado al carbono de la posición 4 de la 1,4-dihidropiridina; hacia campo un poco más alto se observa la señal ancha debida al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno con un desplazamiento químico de 5.07 ppm que integra para un protón. También, podemos ver una señal cuádruple con un desplazamiento químico centrado en 4.08 ppm y que está asociada a los hidrógenos de los grupos metileno de las funciones éster de la 1,4-dihidropiridina e integra para cuatro hidrógenos. Adicionalmente, se observa una señal simple que integra para seis hidrógenos asociada a los grupos metilo de la posición dos y seis de la 1,4-dihidropiridina y presenta un desplazamiento químico de 2.35 ppm. Por último se observa con un desplazamiento químico centrado en 1.21 ppm una señal triple que es debida a los grupos metilo de los ésteres y que integra para seis hidrógenos.

En el espectro de RMN de ^{13}C (espectro 19), se observan, debido a la simetría de la molécula, 12 señales. Así, a campo bajo tenemos una señal con un desplazamiento químico de 192.2 ppm que está asociada al grupo carbonilo de la molécula, para asignar la posición de los demás carbonos se realizó un experimento DEPT (espectro 20), y se aprecia que el carbonilo del éster tiene un desplazamiento químico de 167.2 ppm, los dos carbonos que cuentan con un enlace a hidrógeno del anillo aromático se encuentran en 129.6 y 128.7 ppm, los grupos metileno unidos a oxígeno se encuentran a campo más alto y presentan un desplazamiento químico de 59.8 ppm, el carbono de la posición 4 presenta un desplazamiento químico de 40.2 ppm, los grupos metilo de las posiciones dos y seis de la 1,4-dihidropiridina son los que tienen un desplazamiento químico de 19.5 ppm, y también del experimento DEPT se puede observar que la señal asociada a los grupos metilo de los ésteres de la 1,4-dihidropiridina son los que tienen un desplazamiento químico de 14.2 ppm.

Al realizar la espectrometría de masas (espectro 21) se observó que el ión molecular tiene una relación m/z 357 lo cual corresponde con el peso molecular del compuesto, el pico base es asignado a la pérdida del anillo aromático quedando sólo el núcleo de la 1,4-dihidropiridina y el cual tiene una relación m/z 252, dando esto evidencia inequívoca de que el compuesto caracterizado corresponde al mostrado en el esquema anterior. A continuación se presenta la propuesta del patrón de fragmentación de la molécula anterior (esquema 28):

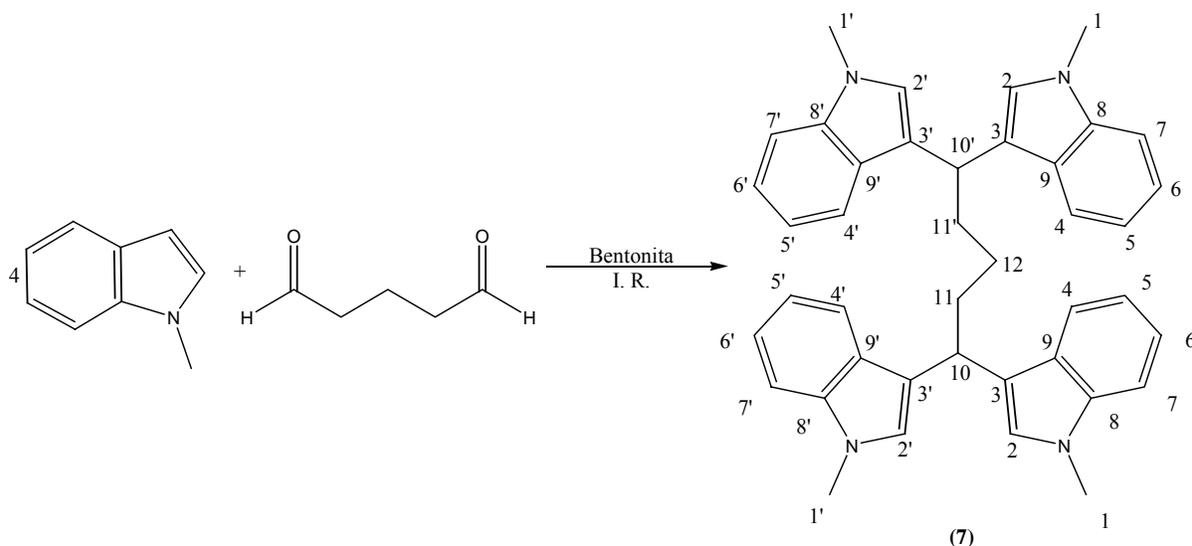


Esquema 28. Propuesta del patrón de fragmentación para el 3,5-Dicarbetoxy-4-(*p*-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (6).

El espectro de masas de este compuesto se obtuvo a partir de la mezcla de reacción sin purificar, de ahí que en el cromatograma se observen dos compuestos, uno presenta un tiempo de retención de 1.06 minutos y pertenece al compuesto (6) y con un tiempo de retención de 3.21 minutos se observa el espectro de masas del compuesto (9). Para la obtención de sus espectros de resonancia magnética nuclear de 1H y ^{13}C , estos se realizaron con el compuesto totalmente puro lo cual se puede observar en dichos espectros.

Síntesis de compuestos diheterocíclicos.

1,1,5,5-Tetraquis(N-metil-3-indolil)pentano (7)



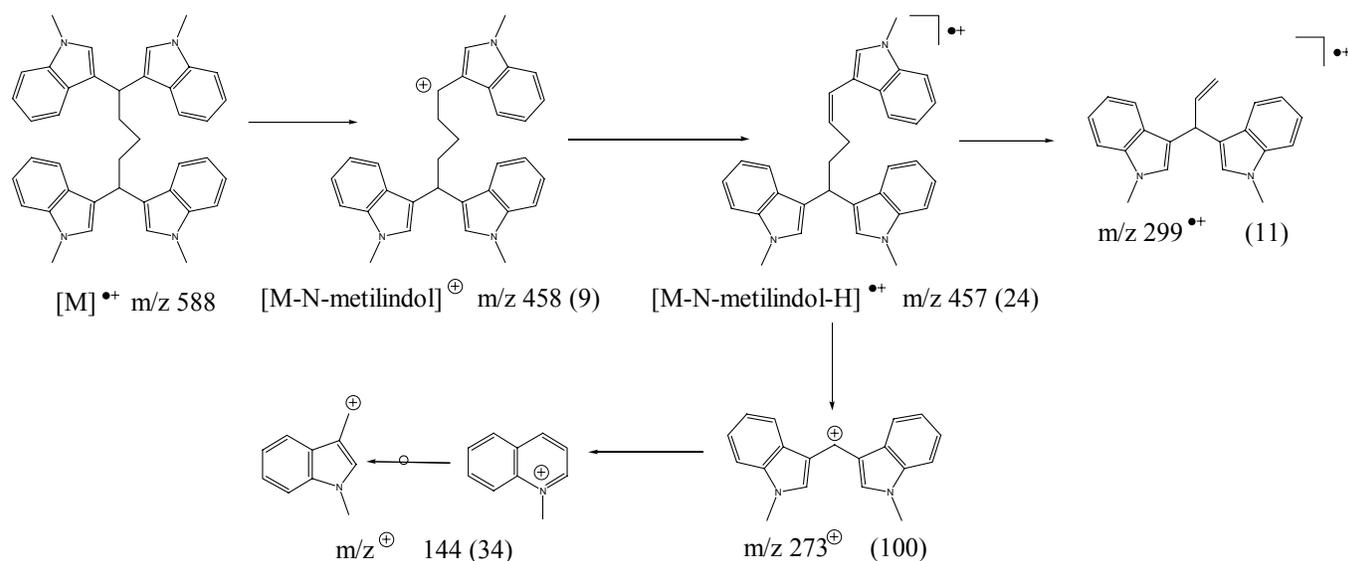
Esquema 29. Síntesis del 1,1,5,5-Tetraquis(1-metil-1H-indol-3-il)pentano (7)

En esta reacción también se detectó la presencia de trazas de materia prima sin reaccionar, después de concluido el tiempo de reacción, y no se detectó la presencia de ningún subproducto. A nuestro entender y después de realizar una búsqueda en la literatura química, el compuesto (7) es un compuesto nuevo.

En relación a la caracterización de este compuesto, se observa en el espectro de RMN de ^1H (espectro 22) que los hidrógenos etiquetados del 4 al 7 en el esquema anterior se encuentran en la zona comprendida entre las 7.58 hasta las 7.01 ppm del espectro de RMN e integran para 16 hidrógenos y dando una señal múltiple; con un desplazamiento de 6.66 ppm se asigna a los hidrógenos que se encuentran unidos en la posición dos de cada unidad de indol como una señal simple. A campo más alto y con un desplazamiento químico centrado en 4.44 ppm con una multiplicidad triple se tiene la señal asociada a los hidrógenos marcados con el número 10 y 10' del esquema anterior y que integra para dos hidrógenos; también, se puede apreciar una señal en 3.58 ppm debida a los hidrógenos de los grupos metilo unidos a los átomos de nitrógeno y que integra para 12 hidrógenos. Con un desplazamiento químico de 2.29 ppm está la señal asociada a los hidrógenos marcados con el número 11 y 11' del esquema 29 y la cual integra para 4 hidrógenos. Por último, una señal múltiple con un desplazamiento químico centrado en 1.55 ppm debida a los hidrógenos etiquetados en el esquema 26 con el número 12, la cual integra para 2 hidrógenos.

En el espectro de RNM de ^{13}C (espectro 23), debido a la simetría de la molécula sólo se observan 12 señales de carbonos distintos. Las asignadas a los átomos de carbono del indol tienen un desplazamiento químico que va de 137.1 a 109.0 ppm; con un desplazamiento químico de 36.0 ppm está la señal asociada a los átomos de carbono 10 y 10' de la molécula estudiada; a campo alto, con un desplazamiento químico de 33.4 y 32.5 ppm, están las señales de los grupos metileno, y por último, a campo un poco más alto se observa la señal debida a los grupos metilo, la cual presenta un desplazamiento químico de 26.5 ppm.

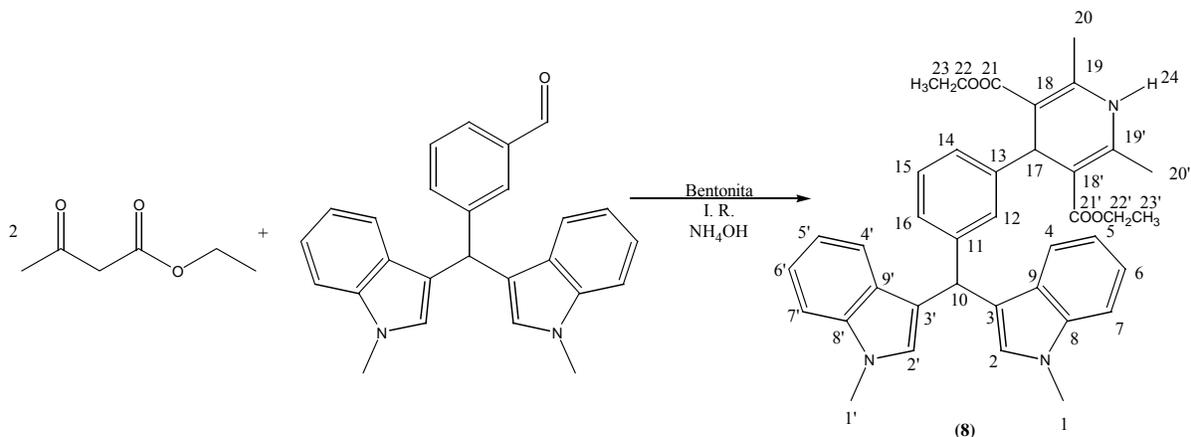
De acuerdo a la espectrometría de masas (espectro 24) se puede reafirmar que la síntesis de este compuesto se realizó de manera satisfactoria. Cabe señalar que el ión molecular con una relación m/z 588 presenta una abundancia relativa muy pequeña. Así, se observa el pico base, el cual corresponde a un 3,3'-diindolilmetano con la pérdida de un protón y que tiene una relación m/z 273; también con una relación m/z 457 se puede apreciar un pico, el cual corresponde a la pérdida de un fragmento de indol a partir del ión molecular. A continuación se presenta una propuesta del patrón de fragmentación de este compuesto (esquema 30).



Esquema 30. Propuesta del patrón de fragmentación para el 1,1,5,5-Tetraquis(1-metil-1H-indol-3-il)pentano (7).

Este compuesto al obtener su espectro de masas utilizando la técnica de cromatografía de gases se observan en el cromatograma dos productos, uno con un tiempo de retención de 0.5 minutos y que corresponde a impurezas y otro compuesto con un tiempo de retención de 3.43 minutos el cual corresponde al compuesto sintetizado.

[3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8)



Esquema 31. Síntesis del [3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8).

Al llevar a cabo la síntesis de este novedoso compuesto, se detectó (después de realizar la optimización de las condiciones de reacción) la formación de un subproducto y de materia prima sin reaccionar.

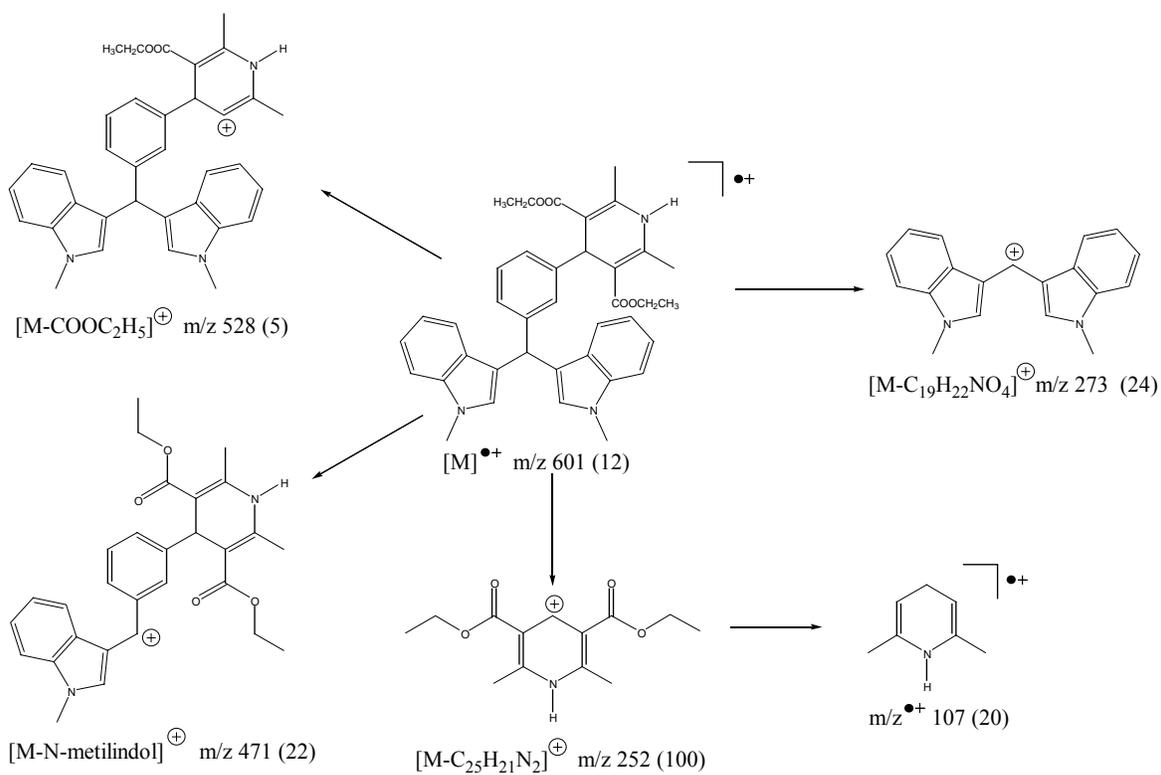
Para caracterizar el compuesto que se esquematiza en el esquema anterior, se obtuvieron los respectivos espectros de RMN de ^1H (espectro 25 a-f) y ^{13}C (espectro 26). Para el espectro de protón se tiene que las señales asociadas a los hidrógenos unidos al grupo fenilo y a los núcleos de indol mostraron un desplazamiento químico entre 7.33 y 6.93 ppm; los hidrógenos marcados con el número 10 y 17 presentaron una señal sencilla con un desplazamiento químico de 5.80 y 5.29 ppm, respectivamente; además, se puede apreciar la señal debida al hidrógeno unido al nitrógeno en el núcleo de la 1,4-dihidropiridina el cual presenta un desplazamiento químico de 4.88 ppm; los grupos metileno de las funciones éster presentan un desplazamiento químico de 3.67 ppm, los hidrógenos de los grupos metilo en las posiciones dos y seis de la 1,4-dihidropiridina presentan un desplazamiento químico de 2.55 ppm y para los protones de los grupos metilo unidos a los átomos de nitrógeno en el residuo de indol, éstos presentaron un desplazamiento químico de 2.19 ppm, aunado a las señales debidas a los hidrógenos de los grupos metilo de los grupos éster, los cuales presentan un desplazamiento químico de 1.04 ppm.

Para el espectro de ^{13}C (espectro 26) se detecta la desaparición de la señal del grupo carbonilo, que en los demás experimentos siempre se encontraba entre 190 y 200 ppm. A campo bajo se puede observar la aparición de una señal debida al carbonilo del éster que se encuentra en el anillo de la 1,4-dihidropiridina con un desplazamiento químico de 170.5 ppm; también, se observan las señales debidas a los átomos de carbono aromáticos que presentaron un desplazamiento químico entre

147.3 y 108.8 ppm. Con un desplazamiento químico de 104.0 ppm, se observa la señal de los átomos de carbono etiquetados con el número 18 y 18' de la molécula mostrada en el esquema 31; a campo más alto, se aprecia una señal en 66.6 ppm la cual está asociada al grupo metileno de los ésteres y en 59.6 ppm se observa la señal del grupo metino etiquetado con el número 17, es decir, el que se encuentra en la posición 4 de la 1,4-dihidropiridina. Con un desplazamiento químico de 59.4 ppm se observa el grupo metino de la posición 10, en 32.6 ppm está la señal asociada a los grupos metilo unidos a los átomos de nitrógeno de la molécula de indol, en 19.3 ppm se observa la señal de los grupos metilo de las posiciones dos y seis de la dihidropiridina y, finalmente, la señal asociada a los grupos metilo de las funciones éster de la dihidropiridina se observan en 14.0 ppm.

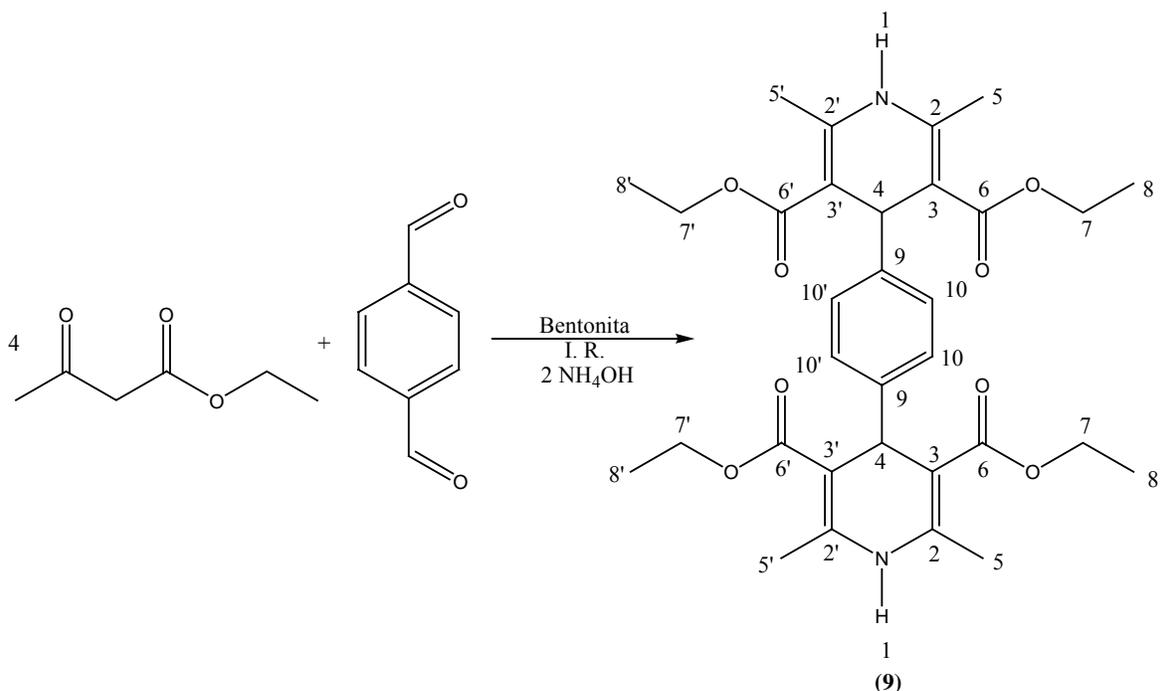
Al utilizar la técnica de espectrometría de masas (espectro 27) se pudo comprobar de manera contundente que el compuesto analizado sí corresponde de manera apropiada a la estructura mostrada en el esquema anterior. Así, se observa claramente el pico con relación m/z 601 el cual corresponde al ión molecular del compuesto y, por ende, al peso molecular de éste. Al analizar el espectro, se observa que el pico base tiene una relación m/z de 252 el cual se propone corresponde al fragmento de la 1,4-dihidropiridina, y en este mismo espectro se encuentra un pico de relación m/z de 273 el cual corresponde al catión del 3,3'-diindolilmetano presente en la molécula. A continuación se presenta la propuesta del patrón de fragmentación de este compuesto:

Este compuesto al analizarlo a través de la técnica de gases-masas, utilizando como técnica de ionización FAB+, se aprecia que el compuesto no está totalmente puro ya que se observan dos zonas en el cromatograma con tiempos de retención de 0.1 y 0.5 minutos, respectivamente, que podrían corresponder a impurezas o a productos de descomposición del compuesto, ya que éste al llevar a cabo la síntesis se observó que es poco estable, razón por la cual los espectros de RMN y de masas no fueron de la calidad deseada. La posible razón para que el producto sintetizado fuera poco estable es algún proceso de oxidación tanto de la 1,4-dihidropiridina como de los núcleos de indol, recordando que el indol es fácilmente oxidado por acción de la luz e incluso por interactuar con la sílica-gel durante los procesos de purificación, ya que en varias ocasiones se observó que los productos sintetizados al ser purificados utilizando la técnica de cromatografía en placa preparativa, éstos se tenían que extraer rápidamente de la sílica-gel debido a que empezaba a observarse un cambio de coloración en la sílica, después de extraído el producto y realizar una cromatografía en capa fina se observaba que el compuesto no se encontraba totalmente puro, ya que se apreciaban algunos compuestos derivados de la descomposición de éste.



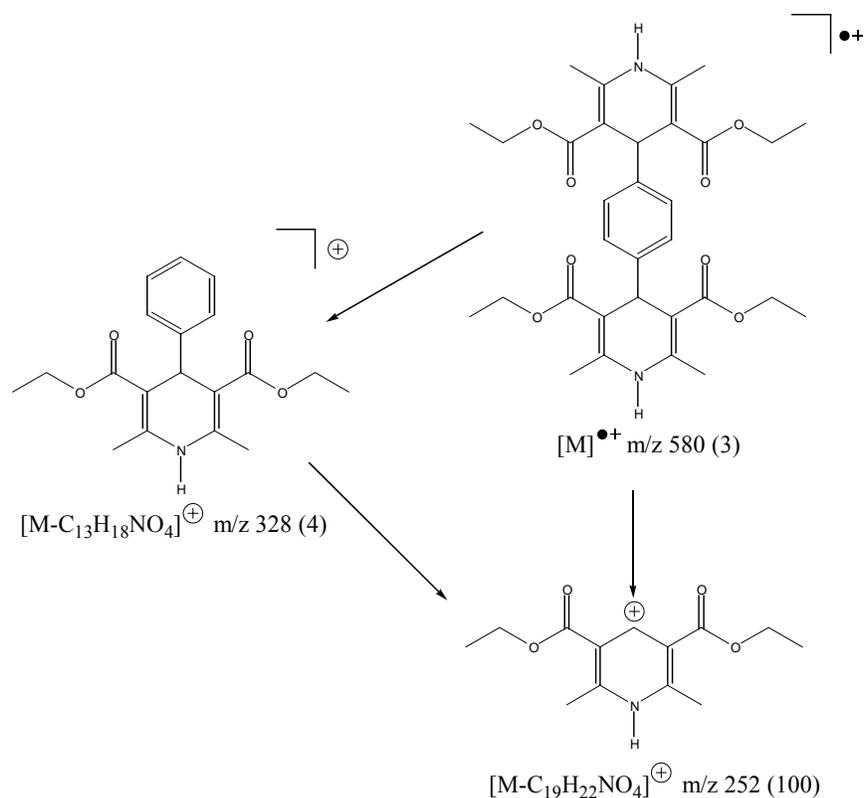
Esquema 32. Propuesta del patrón de fragmentación para el [3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8).

1,4-Bis(3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)benzeno (9)



Esquema 33. Síntesis del 1,4-Bis(3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)benzeno (9).

En el espectro de masas (espectro 21) se aprecia el ión molecular el cual tiene relación m/z 580. Al analizar este espectro se pueden proponer algunas estructuras a los picos observados en el mismo, como el pico de relación m/z de 252 el cual corresponde a un fragmento de 1,4-dihidropiridina. Como se mencionó anteriormente en el análisis de resultados del compuesto (6), el compuesto (9) presentado en esta sección fue obtenido como subproducto de reacción, pero debido a que se sintetizó bajo la metodología empleada se decidió incluirlo en este trabajo como parte de la síntesis de compuestos diheterocíclicos, ya que es posible al realizar esta síntesis en especial obtener tanto la bis-1,4-dihidropiridina como la mono-1,4-dihidropiridina, además de que este compuesto en particular es importante desde el punto de vista biológico. Es importante señalar que este compuesto ya se encuentra reportado en la literatura,^{51, 52} y las señales de RMN encontradas corresponden a las publicadas en la literatura. En el trabajo realizado por Shujiang Tu y colaboradores se presenta la síntesis de compuestos como el mostrado en el esquema 33, ellos realizaron la reacción empleando energía de microondas y un tiempo de reacción de 9 minutos mientras que en este trabajo se obtuvo el compuesto en un tiempo total de 6 minutos. Este compuesto presenta interés biológico ya que se ha demostrado que es un potencial inhibidor de los canales de calcio.⁵³ A continuación se muestra la propuesta de fragmentación de este compuesto:



Esquema 34. Propuesta del patrón de fragmentación para el 1,4-Bis(3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)benzeno (9).

Finalmente, se realizaron también reacciones en las cuales se utilizaron los compuestos **1-3, 5 y 6** para sintetizar compuestos diheterocíclicos, pero en esta parte no se obtuvieron resultados positivos, por lo que actualmente se está trabajando en realizar éstas mediante el uso de otras fuentes de energía o inclusive el uso de otros sustratos para funcionalizar el grupo formilo que se encuentra presente en esas moléculas.

Cabe mencionar que al realizar la síntesis de los nuevos compuestos presentados anteriormente, cuando se utilizó el N-metilindol, se observaron los mejores resultados, es decir, en la mezcla de reacción no se observaron subproductos o el producto de reacción se encontraba con un mayor porcentaje de conversión, esto puede deberse a que, como es sabido, el indol es una molécula muy fácil de oxidar, razón por la cual se debe tener cuidado cuando se trabaja con este tipo de compuestos, al oxidarse el indol, éste debió haber presentado un efecto negativo para la reacción, es decir, el indol pudo haberse oxidado antes de la reacción y por esta razón no reaccionar de acuerdo a lo planteado o, al estar formado el producto, este por contener núcleos de indol en su estructura, éstos debieron haberse oxidado dando productos de descomposición, lo cual se observó en algunas

ocasiones al realizar la parte experimental de este trabajo, por ejemplo, al realizar la purificación de los compuestos utilizando la técnica de cromatografía en placa preparativa, ya que en varias ocasiones se observaron productos de descomposición de las moléculas sintetizadas, y esto repercutió de forma negativa dentro de los resultados esperados, ya que en algunas ocasiones fue necesario purificar el producto e inmediatamente realizar los experimentos de RMN para evitar que en los espectros hubiera mucho ruido debido a los productos de descomposición, al estar el metilo en la posición 1 del indol, el nitrógeno debe estar protegido haciéndolo menos propenso a una oxidación, y de ahí que los mejores resultados sean al utilizar el indol sustituido en la posición 1.

Perspectivas

PERSPECTIVAS

La síntesis de nuevos compuestos y el uso de nuevas tecnologías, para la optimización en la síntesis realizadas es muy importante hoy en día debido a que es necesario diseñar nuevas moléculas con actividad biológica. Por esta razón, es importante este trabajo ya que como se observó, el método de síntesis es sencillo, económico y de fácil acceso, obteniéndose buenos resultados.

La obtención de estos compuestos es factible ya que en todos los casos se pudo observar la reproducibilidad en los resultados.

Es necesario evaluar la probable actividad biológica de estos nuevos compuestos de interés ya sea como anticancerígeno o antimicótico, entre otras pruebas.⁵⁴

La utilización de otras fuentes de energía tales como microondas y ultrasonido para realizar un estudio comparativo en cuanto a los tiempos de reacción y rendimientos de los productos, se propone para estudios posteriores.

Se propone seguir trabajando con este tipo de moléculas para formar derivados que puedan contener, diversos sistemas homo y heterocíclicos, con alto potencial de actividad farmacológica.

Así también, se propone el reuso de una misma muestra de la arcilla en las reacciones presentadas.

Conclusiones

CONCLUSIONES

Se logró llevar a cabo la síntesis de varios compuestos derivados de diindolilmetanos (DIM's) y de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP's).

Una vez más queda manifiesto que el uso de una arcilla bentonítica de origen nacional (TAFF) como catalizador, soporte de reactivos y medio de reacción en síntesis orgánica es adecuado e importante, ya que se logró de manera satisfactoria la síntesis de varios compuestos diheterocíclicos nuevos, demostrando con esto que al arcilla mexicana es un buen sustituto de catalizadores o ácidos minerales que muchas veces resultan demasiado caros e incluso peligrosos.

El uso de energía infrarroja como fuente de activación en reacciones químicas presentada en este trabajo, nos lleva a concluir que es una buena opción en síntesis química; lo que conlleva a ampliar las alternativas posibles en el uso de fuentes de activación energética en reacciones.

Parte importante de este trabajo es la síntesis del novedoso compuesto número 8, ya que en una misma molécula se encuentran presentes dos tipos importantes de sistemas heterocíclicos que suelen presentar actividad biológica.

Este tipo de compuestos no se encuentra reportado en la literatura haciendo que incremente su interés y sienta las bases para trabajos posteriores.

Referencias

REFERENCIAS.

1. Hantzsch, A., *Justus Liebigs Ann. Chem.* (1882), 215, 1.
2. Anastas P. T., Warner J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, (1998).
3. Marie-Pierre Léze, Marc Le Borgne, Patricia Pinson, Anja Paluszczak, Muriel Duflos, Guillaume Le Baut., Rolf W. Hartmann, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* (2006), 16, 1134-1137.
4. Huifang Chai, Yanfang Zhao, Chunshen Zhao., Ping Gong., *Bioorg. & Med. Chem.* (2006), 14, 911-917.
5. Liu X., Zhang C., Liao X., Cook J., *Tetrahedron Lett.* (2002), 43, 7373-7377. Kawasaki T., Kouko T., Totsuka H., Hiramatsu K., *Tetrahedron Lett.* (2003), 44, 8849-8852.
6. Nadezhda I. Ryabokon, Rose I. Goncharova, Gunars Duburs, Joanna Rzeszowska-Wolny, *Mutation Res.* (2005), 587, 52–58.
7. Ana I. De Lucas, Javier Fernández-Gadea, Nazario Martín, Carlos Seoane., *Tetrahedron* (2001), 57, 5591-5595.
8. Kamal A. Qureshi A., *Tetrahedron*, (1963), 19, 513-520.
9. D’Auria M., *Tetrahedron*, (1991), 44, 9225-9230.
10. Bell R. Carmeli S., *J. of Nat. Prod.* (1994), 27, 1587-1590.
11. Miranda R., Arroyo G., Penieres G., Salmón M., Cabrera A., Álvarez C., Delgado F., “Preparative Heterocyclic Chemistry using Tonsil a Bentonitic Clay; 1981 to 2003,” *Research Trends: Trends in Heterocyclic Chemistry*, (2003), 9, 195-235.
12. Penieres C. Guillermo., *Tesis de Licenciatura.(Químico)*. “Estudio químico de la *Stevia Serrata Robinson*.” Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. (1979).
13. Dömling A., Ugi I., *Angew., Chem. Int. Ed.Engl.* (2000), 39, 3168-3210.
14. Laurent. Gerhardt., *Ann. Chimie Phys.* (1838), 66, 181.
15. Strecker., A. *Liebigs Ann. Chem.* (1850), 75, 27.
16. Ugi I., *Pure Appl.Chem.*, (2001), 73, 187 –191.
17. Ilan Marek, *Tetrahedron* (2005), 61, 11309.
18. Dömling A., *Curr. Op. in Chem. Biol.* (2002), 6, 306–313.
19. Sapi J., Laronze J., *ARKIVOC* (2004), (vii) 208-222.
20. Diker, K.; Döé de Maindreville, M.; Royer, D.; Le Provost, F.; Lévy, J., *Tetrahedron Lett.* (1999), 40, 7463.

21. (a) March, J. Smith, M., *Advanced Organic Chemistry*. 5^{ta} Ed. Wiley Inter-Science. USA, (2001), 1252. (b) Zhang, J.; Jacobson, A.; Rusche, J.R.; Herlihy, W., *J. Org. Chem.* (1999), 64, 1074.
22. Jiang, B.; Yang, C-G.; Gu, X-H., *Tetrahedron Lett.* (2001), 42, 2545.
23. a) Bossert F., Vater W., *Naturwissenschaften*. (1971), 58, 578. b) Bossert F., Meyer H., Wehinger R., *Angew. Chem.* (1981), 93, 755, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1981) 20, 762.
24. Penieres G. Álvarez C. Franco K. García O. Espinoza O., *Heterocyclic Commun.* (1996), 2, 359-360.
25. Rivero G. Cecilia., *Tesis de Licenciatura (QFB)*. “Manual de prácticas de Química Orgánica en el contexto de la Química Verde y a microescala.” Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. (2004).
26. Camarena R., Cano A. C., Delgado F., Zúñiga N., Alvarez C., *Tetrahedron. Lett.*, (1993), 43, 6857.
27. Salmón M., Osnaya R., Gómez L., Arroyo G., Delgado F., Miranda R., *Rev. Soc. Quím. Méx.* (2001), 45, 206–207.
28. Delgado F., Tamariz J., Zepeda G., Landa M., Miranda R., García J., *Synth. Commun.* (1995), 25, 753.
29. Obrador E., Castro, M., Tamariz, J., Zepeda G., Miranda, R., Delgado F., *Synth. Commun.*, (1998), 28, 4649.
30. Alcerreca G., Sanabria R., Miranda R., Arroyo G., Tamariz J., Delgado F., *Synth. Commun.*, (2000), 30, 1295.
31. Knight W., *Eng. Mining. J.*, (1898), 66, 491.
32. McGraw-Hill Editors., *Encyclopedia of Geological Sciences.*, McGraw-Hill, New York, (1978).
33. Wright P., *J. Geol. Soc. Aust.*, (1968), 15, 347.
34. Grim R., *Clay Mineralogy.*, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, (1968).
35. Deer W., Howie A., Zussman T., *An introduction to the rock-forming minerals.*, Longman Ed., Londres, (1966).
36. Berry L. G., B. Manson and Dietrich R. V., “*Mineralogy: Concepts, Descriptions, Determinations*”, 2nd Ed., W. H. Freeman and Co., San Francisco, (1983).
37. Pinnavaia, T., *Science*, (1983), 220, 365.
38. Domínguez J. M., Montoya A., de Pablo L., Gómez L. A., Schifter I., *Rev. Inst. Mex. Petrol.*, (1991), 23, 52.

39. Penieres G., “*Síntesis de compuestos heterocíclicos asistida por una arcilla bentonítica en ausencia de disolventes*”, Tesis Doctorado (Ciencias Químicas), Facultad de Química, (1999).
40. Cornelis A., Lazlo P., *Jan. Chim. Ac. Sp. Ed.*, (1992), 21.
41. Thomas J. M., *Angew. Int. Ed. Engl.*, (1988), 27, 1963.
42. Lazlo P., *Acc. Chem. Res.*, (1986), 19, 21.
43. Penieres G., J. García-Estrada G., Gutiérrez-Ramírez J. L., Álvarez-Toledano C., *Green Chem.* (2003), 337-339.
44. Sandoval C. César. *Tesis de Licenciatura (Química)*. “*Síntesis de bisindoles en fase heterogénea empleando una arcilla bentonítica*”. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. (2004).
45. García L. Francisca., *Tesis de Licenciatura (Química)*. “*Síntesis de diindolilmetanos empleando diferentes tipos de energía*.” Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. (2004).
46. Thesing, J., Mayer, H., *Chem. Ber.* (1954), 87, 1084.
47. Jackson, H., Prasitpan, N., Shannon, P., Tinker, A., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, (1987), I, 2543.
48. Lagunas A., Sandra. *Tesis de Licenciatura (Química)*. “*Síntesis de diindolilalcanos empleando energía de microondas en ausencia de disolvente*”. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. (2005).
49. Paquete, Leo., “*Principles of modern heterocyclic chemistry*”. Benjamin Cummings Publishing Company, Inc. USA. (1980).
50. Cortés L., J. Guadalupe. “*Evidencias del mecanismo de reacción en la síntesis de análogos de cristal violeta*”, Tesis Doctorado. (Ciencias Químicas), Facultad de Química, (2001).
51. Shujiang Tu, Chunbao Miao, Fang Fang, Feng Youjian, Tuanjie Li, Qiya Zhuang, Xiaojing Zhang, Songlei Zhu and Daqing Shi., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* (2004), 14, 1533–1536.
52. Gómez, R., Zamora, I., Hernández, E., Arroyo, G., Ramirez-San Juan E., Trujillo J., Miranda, R., Delgado, F., Osnaya, R., *Synth. Commun.* (2005), enviado.
53. Gómez, R., Ramirez-San Juan, E., Miranda, R., Villalobos, R., Delgado, F., Osnaya, R., Trujillo, J., *Med. Chem.* (2006), 2, 527-534.
54. Penieres, G., Sánchez, L., García, J. G., Trujillo, G., Velasco, B., Miranda, R., Álvarez, C., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* (2007), enviado.

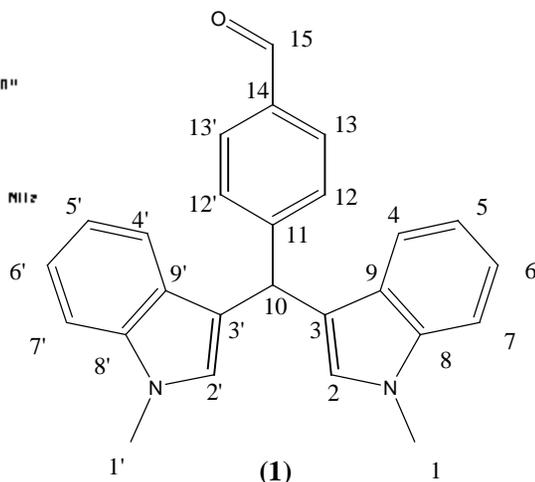
Apéndice

LISTA DE ABREVIATURAS

DIM	Diindolilmetano
DIA	Diindolilalcano
1,4-DHP	1,4-Dihidropiridina
RMC	Reacción Multicomponente
RMN	Resonancia magnética nuclear
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (Incremento de la señal sin distorsión por transferencia de polarización)
TMS	Tetrametilsilano
ppm	Partes por millón
MHz	Megahertz
CG-EMIE	Cromatografía de gases acoplada a masas por impacto electrónico
EM	Espectrometría de Masas
(FAB-SM+) EM-FAB+	Fast Atom Bombardier Spectrometry Mass (Espectrometría de masas por bombardeo de átomos rápidos)
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
M ⁺	Ión molecular
m/z	Relación masa/carga
KV	Kilovolts
V	Volts
eV	electrónvolts
TAFF	Tonsil Actisil FF
M. O.	Microondas
I. R.	Infrarrojo
U. S.	Ultrasonido
HBV	Hepatitis B Virus (Virus de la Hepatitis B)
SEA	Sustitución Electrofílica Aromática

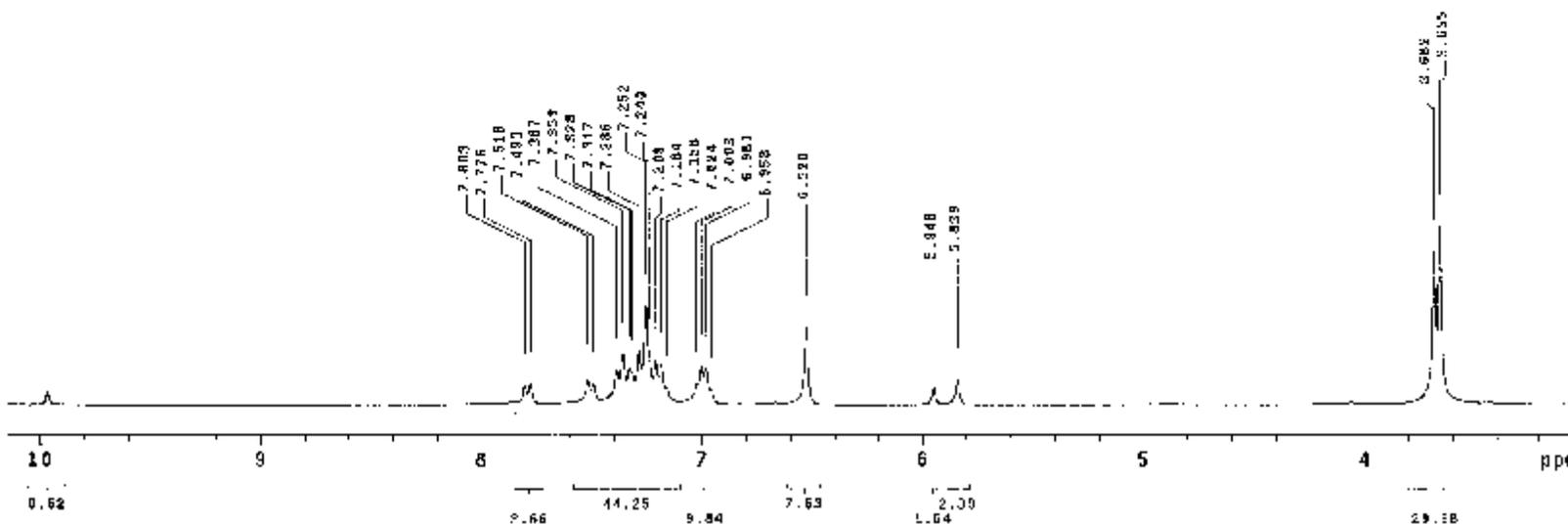
Dr. Peñero-Frutos
 B142a
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Acq. Temp: 300.2 K
 Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse prg: zgpg30
 Acc. time 1.999 sec
 Width 3269.4 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE F1 300.136365 MHz
 DATA PROCESSING
 IS size 65536
 Total time 1 min, 38 sec



INDEX	FREQUENCY	PPM	FLIGHT
1	2341.755	7.843	7.2
2	2313.711	7.777	4.5
3	2254.956	7.518	4.2
4	2248.530	7.493	2.5
5	2214.818	7.367	5.7
6	2208.488	7.341	8.2
7	2180.155	7.326	6.0
8	2195.748	7.317	5.2
9	2186.310	7.286	8.8
10	2176.873	7.255	10.0
11	2172.462	7.240	8.8
12	2163.124	7.209	7.2
13	2155.703	7.184	6.7
14	2147.875	7.156	2.8
15	2107.638	7.024	3.5
16	2101.411	7.003	6.4
17	2094.788	6.981	6.0
18	2087.868	6.958	2.5
19	1958.806	6.528	17.5
20	1784.795	5.948	2.4
21	1752.180	5.829	4.1
22	1104.795	3.652	24.5
23	1055.061	3.652	20.9

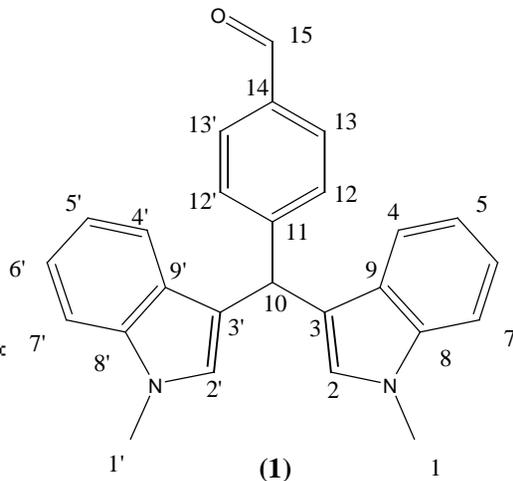
Asignaciones: \approx 10 (s, 1H, H₁₅),
 7.80 (d, 1H, H₁₃), 7.51 (d, 1H, H₁₂),
 7.38-6.95 (m, 8H, H₄₋₇, H_{4'-7'}), 6.52
 (s, 2H, H₂, H_{2'}), 5.83 (s, 1H, H₁₀),
 3.65 (s, 6H, H₁, H_{1'}).



Espectro 1. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el (4-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (1).

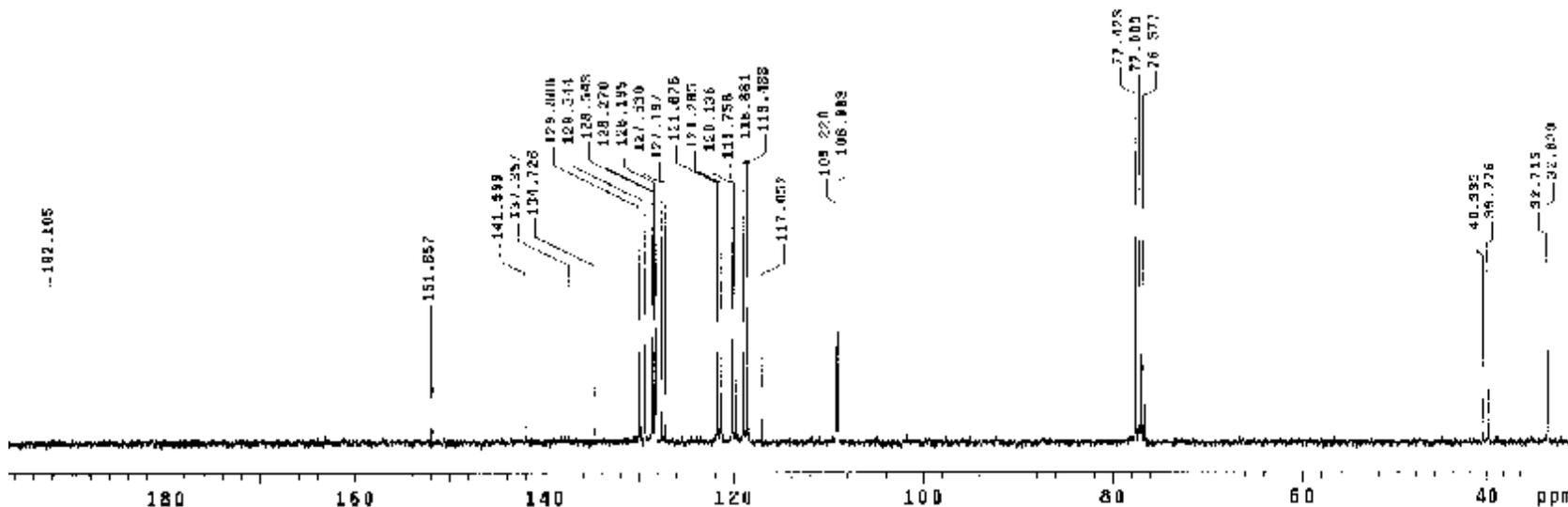
Dr. Pamela S.-Lirio
 DIMZIN
 Pulse Sequence: hzgpc1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Nucleus: 13C13B "Magnetic: 13C13"

Relax. delay: 0.800 sec
 Pulse: 14.9 degrees
 Acq. time: 0.301 sec
 Width: 16311.8 Hz
 1792 FreqDivisions
 OBSERVE: C13, 75.4540115 MHz
 DECOUPLE: H1, 900.0604457 MHz
 Low power 1028 dB atten.
 continuous on
 WALTZ-16 modulator
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 1.0 Hz
 FT size: 32784
 Total time: 1 min, 15 min, 35 sec



TMDFK	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	14495.274	192.107	5.8
2	11458.347	151.857	7.4
3	13714.117	141.895	4.2
4	13364.278	137.357	5.7
5	13168.771	134.770	2.4
6	9890.701	129.306	14.7
7	8755.650	128.242	15.8
8	8695.166	128.049	17.1
9	8676.650	128.070	14.7
10	8642.826	128.175	10.6
11	8622.778	127.930	5.1
12	8597.890	127.197	2.3
13	8181.222	121.670	14.6
14	8151.560	121.285	15.6
15	8064.858	120.186	16.5
16	8050.385	119.758	14.8
17	8373.188	118.281	14.5
18	8347.504	118.480	21.7
19	8032.104	117.152	3.9
20	5241.167	109.220	15.4
21	5224.054	108.303	18.8
22	5841.972	77.421	32.7
23	5810.928	77.000	32.1
24	5778.005	76.577	32.2
25	5045.481	40.335	6.9
26	3001.970	32.715	8.7
27	2458.196	32.715	10.1
28	2452.782	32.638	14.7

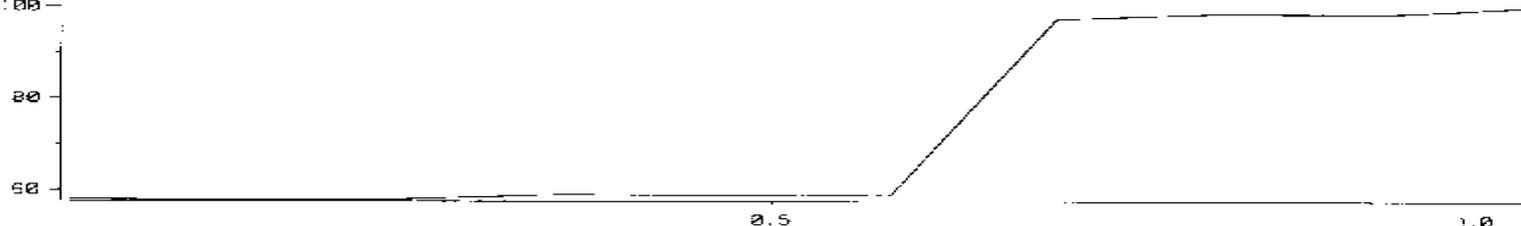
Asignaciones: 192.1 (C₁₅), 151.8 (C₁₄), 137.3 (C₈ y 8'), 134.7 (C₁₁), 129.3 (C₁₃ y 13'), 128.2 (C₁₂ y 12'), 127.5 (C₉ y 9'), 121.6 (C₅ y 5'), 120.1 (C₄ y 4'), 118.8 (C₆ y 6'), 118.4 (C₇ y 7'), 117.0 (C₃ y 3'), 108.9 (C₂ y 2'), 39.7 (C₁₀), 32.6 (C₁).



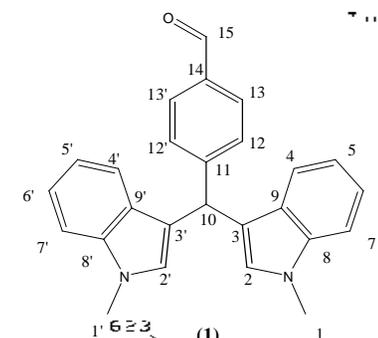
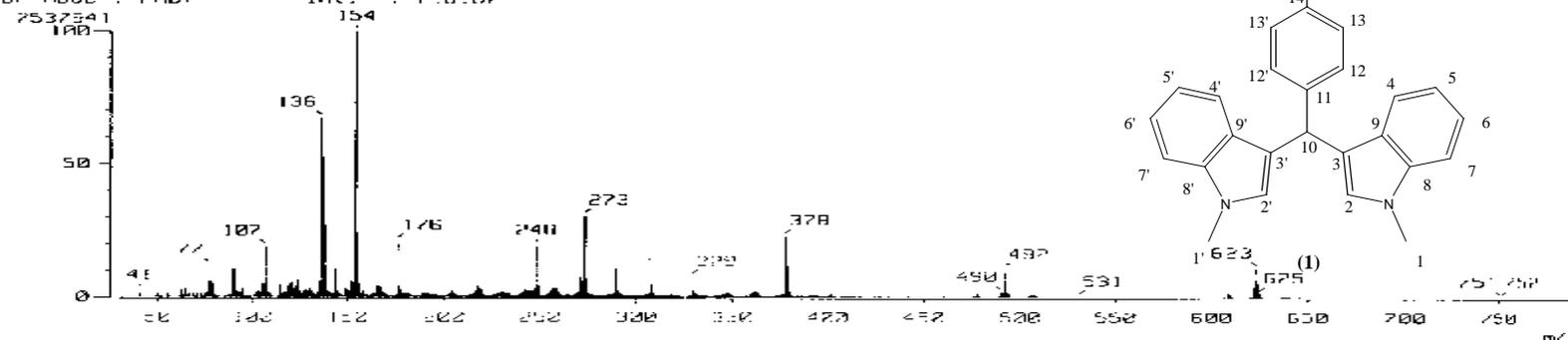
Espectro 2. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃/TMS), determinado a 75 MHz para el (4-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (1).

[TIC]
 Data : OT11749_NMET-TERE_001 Date : 13-Jun-2006 20:30
 Sample : Note :
 Inlet : Direct Ion Mode : FHB+
 Ion Species : Normal Ion [MF+1 react] Ion Mode : FHB+
 TIC Range : m/z 20 to 2000 Output RI Range : 0.00 to 1.00 min
 112541840
 00

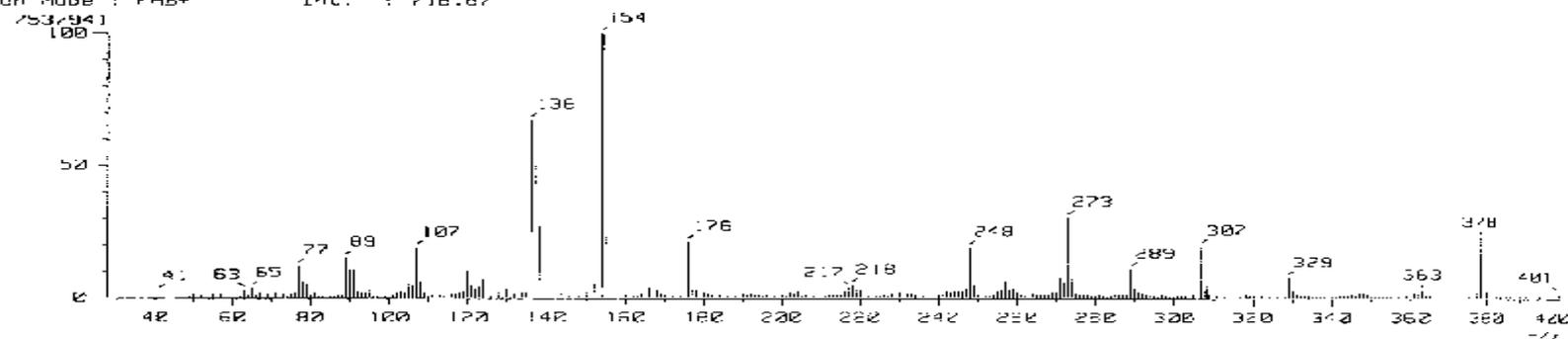
m/z 378 (M⁺ 24), 363 (2), 248 (19), 273 (41).



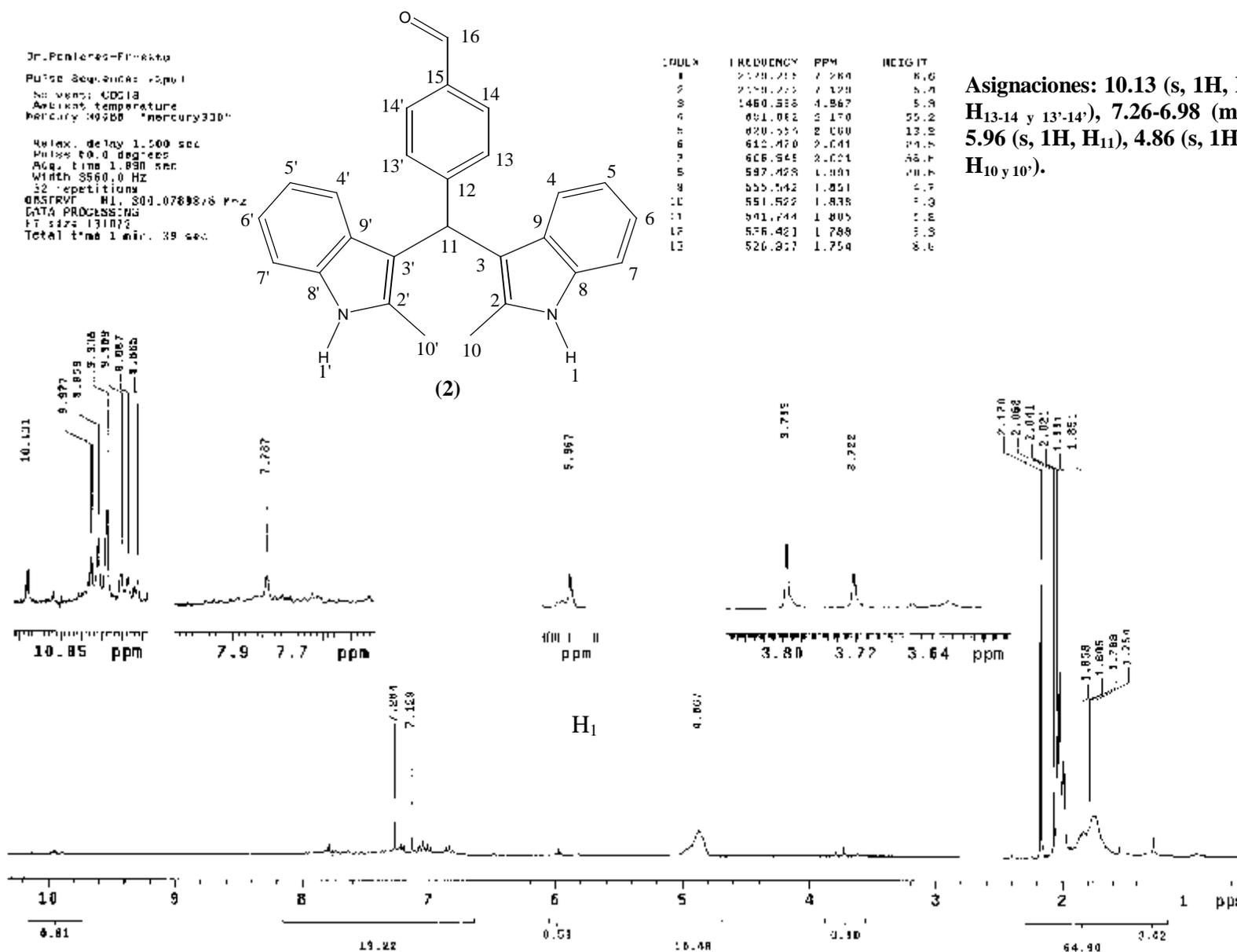
[Mass Spectrum]
 RT : 0.58 min Scan# : (4,9)
 Ion Mode : FHB+ Int. : 710.87



[Mass Spectrum]
 RT : 0.58 min Scan# : (4,9)
 Ion Mode : FHB+ Int. : 710.87



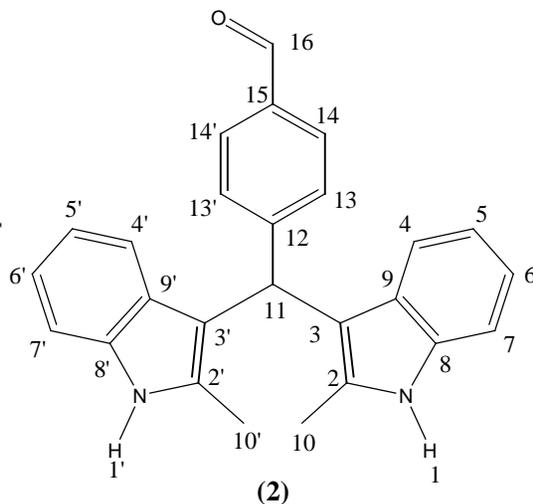
Espectro 4. Espectro de Masas utilizando FAB+ como técnica de ionización para el (4-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (1).



Espectro 5 a. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el . (4-Formilfenil)-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]metano (2)

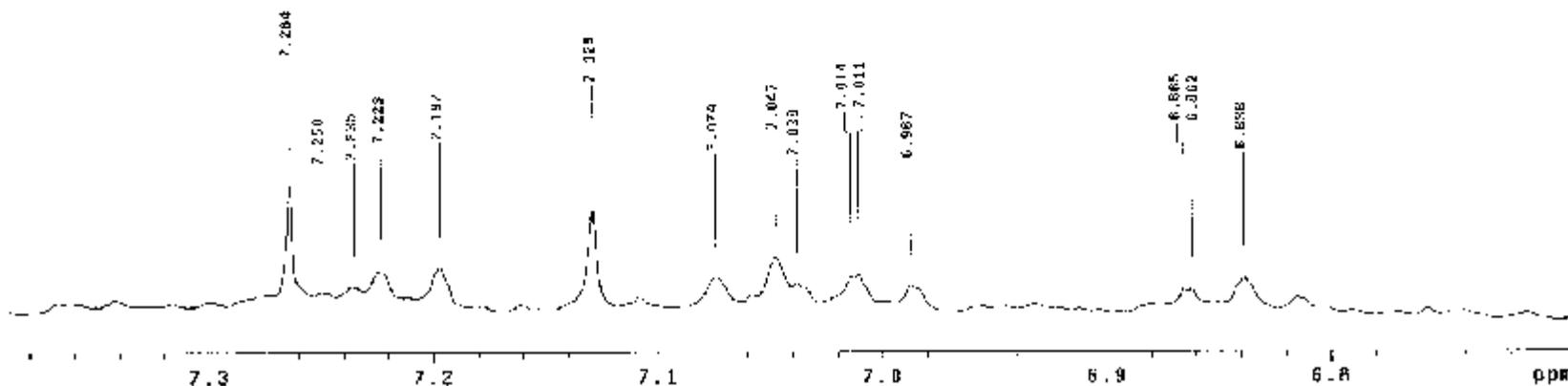
Dr. Panierra-Franco
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-JMOD2 "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 30.0 degrees
 Acq. time 1.999 sec
 Width 850.0 Hz
 32 acquisitions
 OBSERVE HL 500.078078 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 131072
 Total time 1 min, 39 sec



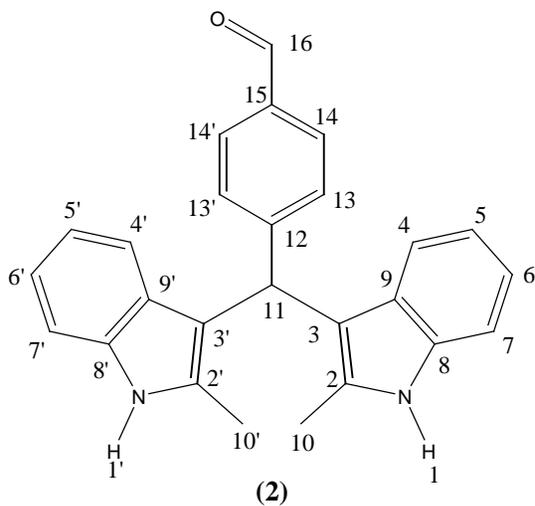
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2173.759	7.264	52.2
2	2175.905	7.250	4.9
3	2171.159	7.230	5.7
4	2167.571	7.223	6.4
5	2158.597	7.197	8.3
6	2148.272	7.128	18.1
7	2122.813	7.074	7.1
8	2114.719	7.067	13.4
9	2111.899	7.036	6.1
10	2104.770	7.014	7.2
11	2103.746	7.011	7.5
12	2096.739	6.987	5.8
13	2060.167	6.865	5.0
14	2058.083	6.852	5.2
15	2057.067	6.838	7.2

Asignaciones: 10.13 (s, 1H, H₁₆),
 7.70 (d, 4H, H₁₃₋₁₄ y 13'-14'), 7.26-6.98
 (m, 8H, H₄₋₇ y 4'-7'), 5.96 (s, 1H, H₁₁),
 4.86 (s, 1H, H₁), 2.17 (s, 6H, H₁₀ y 10').



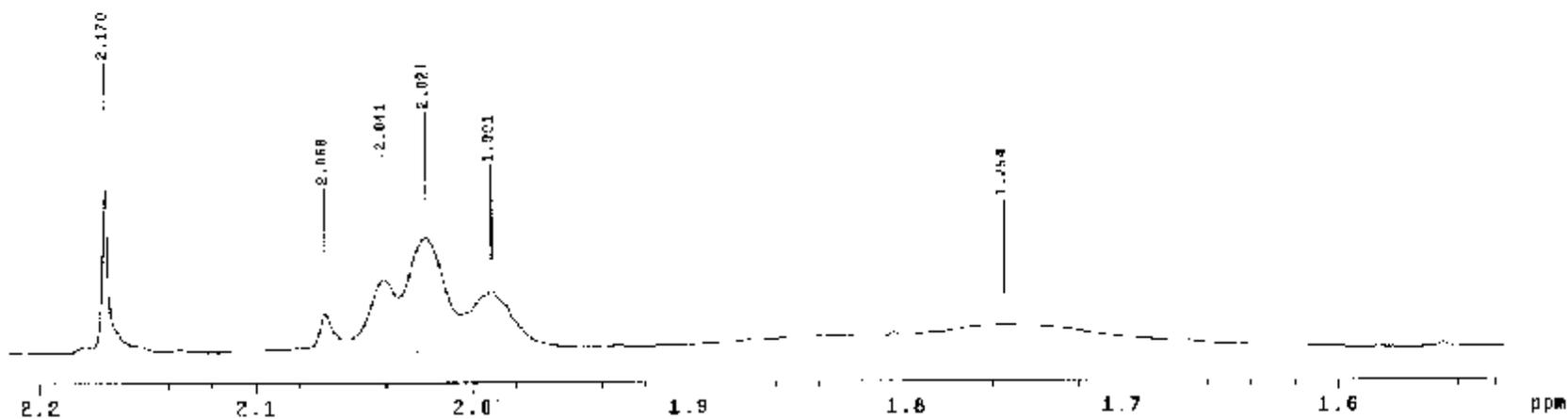
Espectro 5 b. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el (4-Formilfenil)-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]metano (2).

Dr. Peña las-Fructa
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 Mercury-00000 *mercury0000*
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 55.0 degrees
 Acq. time 1.933 sec
 Width 3160.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE F1 300.0789376 MHz
 DATA PROCESSING
 FI Size 131072
 Total time 1 min, 39 sec



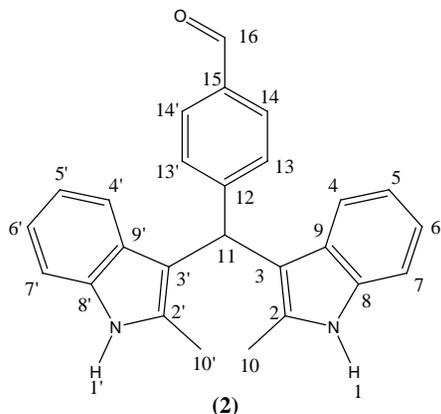
INDEX	FREQUENCY	PPH	HEIGHT
1	651.182	2.174	28.2
2	620.564	2.088	5.2
3	619.470	2.042	11.6
4	606.548	2.022	14.0
5	587.423	1.893	9.8
6	576.312	1.754	4.1

Asignaciones: 10.13 (s, 1H, H₁₆), 7.70 (d, 4H, H₁₃₋₁₄ y 13'-14'), 7.26-6.98 (m, 8H, H₄₋₇ y 4'-7'), 5.96 (s, 1H, H₁₁), 4.86 (s, 1H, H₁), 2.17 (s, 6H, H₁₀ y 10').



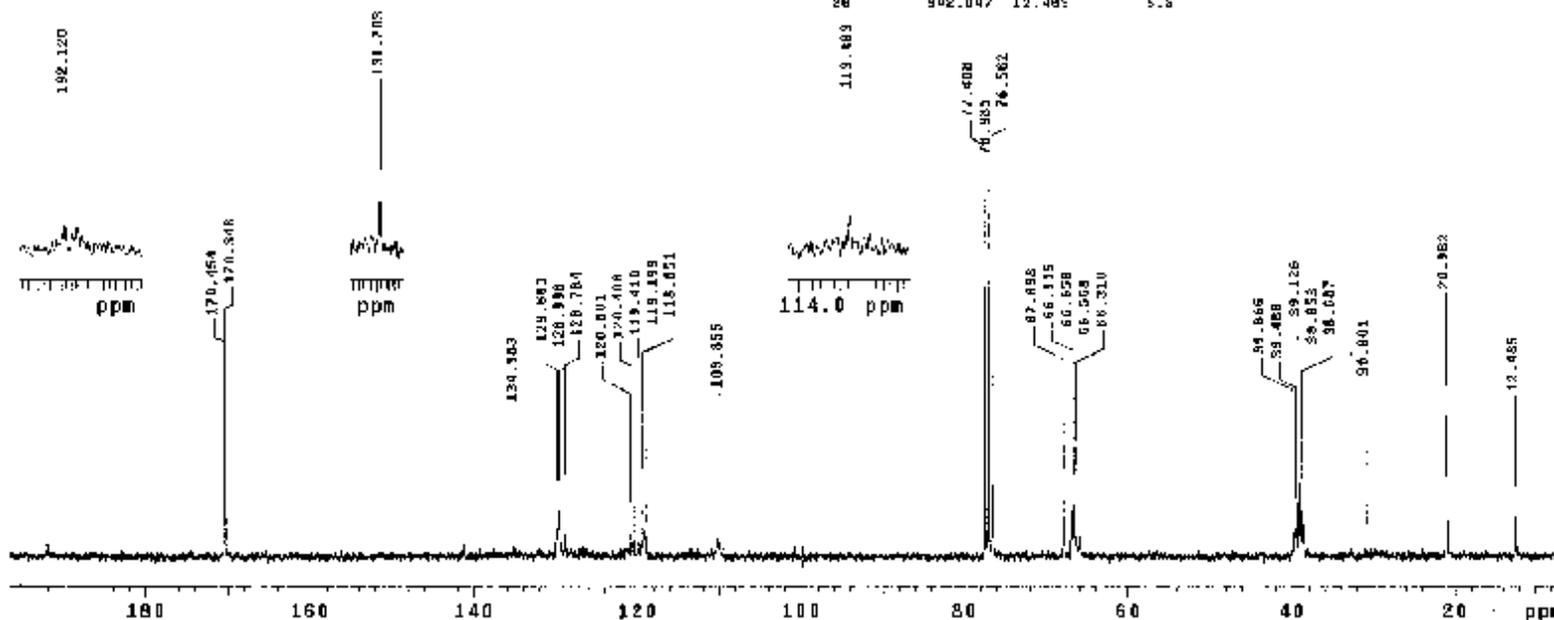
Espectro 5 c. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el (4-Formilfenil)-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]metano (2).

Dr. Peñalveras-Ernesto
 ZNCDHPTC
 Pulse Sequence: zgpg31
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 Mercury-3000 "mercury300"
 Relax delay 0.800 sec
 Pulse 54.0 degrees
 Acq. time 0.501 sec
 Width 10681.6 Hz
 SFS6 repetitions
 OBSRVY C13, 75.4849115 MHz
 DECOUPLE H1, 900.0304458 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line resolution 1.5 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 15 min, 35 sec



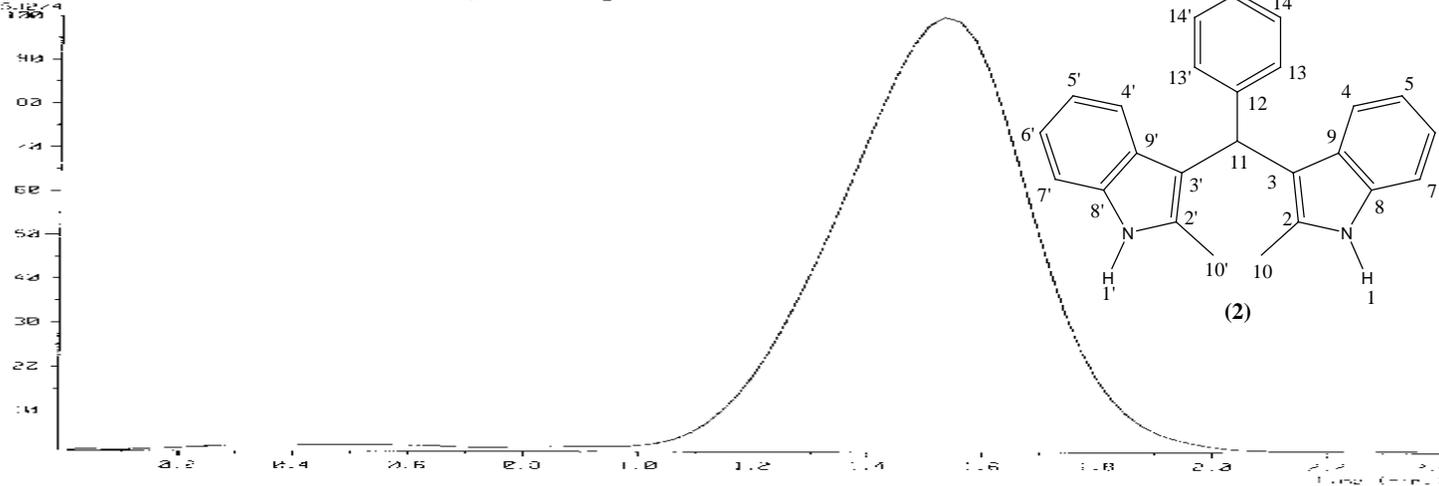
INDEX	FREQUENCY	PPM	HFTGM
1	12351.595	170.454	12.3
2	12353.599	170.546	17.5
3	10185.105	134.568	4.9
4	9789.588	124.300	7.6
5	9733.391	120.916	11.0
6	9717.418	129.780	0.9
7	9115.053	120.801	5.9
8	9085.491	120.406	8.7
9	9010.096	118.410	9.5
10	8954.154	119.155	5.6
11	8917.894	119.311	10.5
12	8269.082	108.877	7.1
13	5840.031	77.408	43.8
14	5808.987	78.989	45.0
15	5776.944	78.562	41.4
16	5129.240	67.896	5.3
17	5094.065	68.911	10.8
18	5029.681	68.078	8.7
19	5022.940	66.586	6.4
20	5003.451	68.310	0.7
21	3008.115	39.866	5.4
22	2979.584	39.486	4.8
23	2952.714	39.126	12.8
24	2831.679	38.053	6.8
25	2819.120	38.087	7.5
26	2931.595	50.901	5.7
27	1569.201	21.882	13.2
28	942.047	12.485	5.5

Asignaciones: 192.1 (C₁₆),
 142.0 (C₁₅), 134.9 (C₁₄ y 14'),
 132.0 (C₁₂), 131.7 (C₁₃ y 13'),
 129.6 (C₆ y 6'), 128.9 (C₇ y 7'),
 120.8 (C₈ y 8'), 119.4 (C₅ y 5'),
 119.1 (C₄ y 4'), 118.8 (C₃ y 3'),
 113.4 (C₉ y 9'), 109.8 (C₂ y 2'),
 67.8 (C₁₁), 30.9 (C₁₀ y 10').

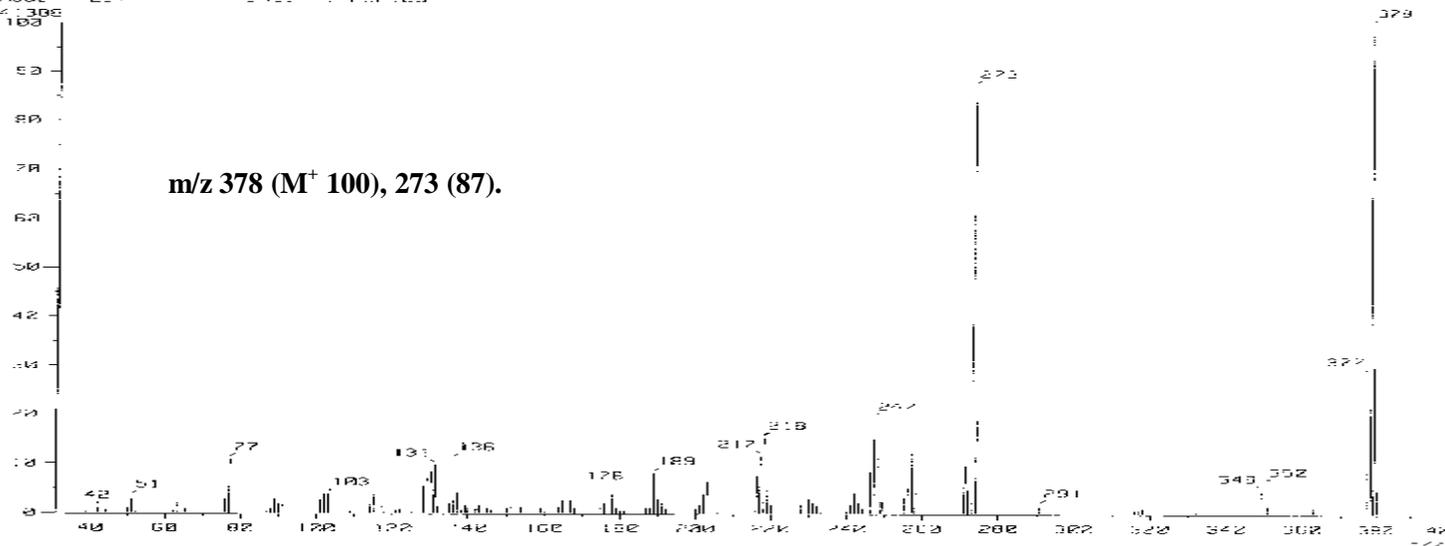


Espectro 6. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃/TMS), determinado a 75 MHz para el (4-Formilfenil)-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]metano (2).

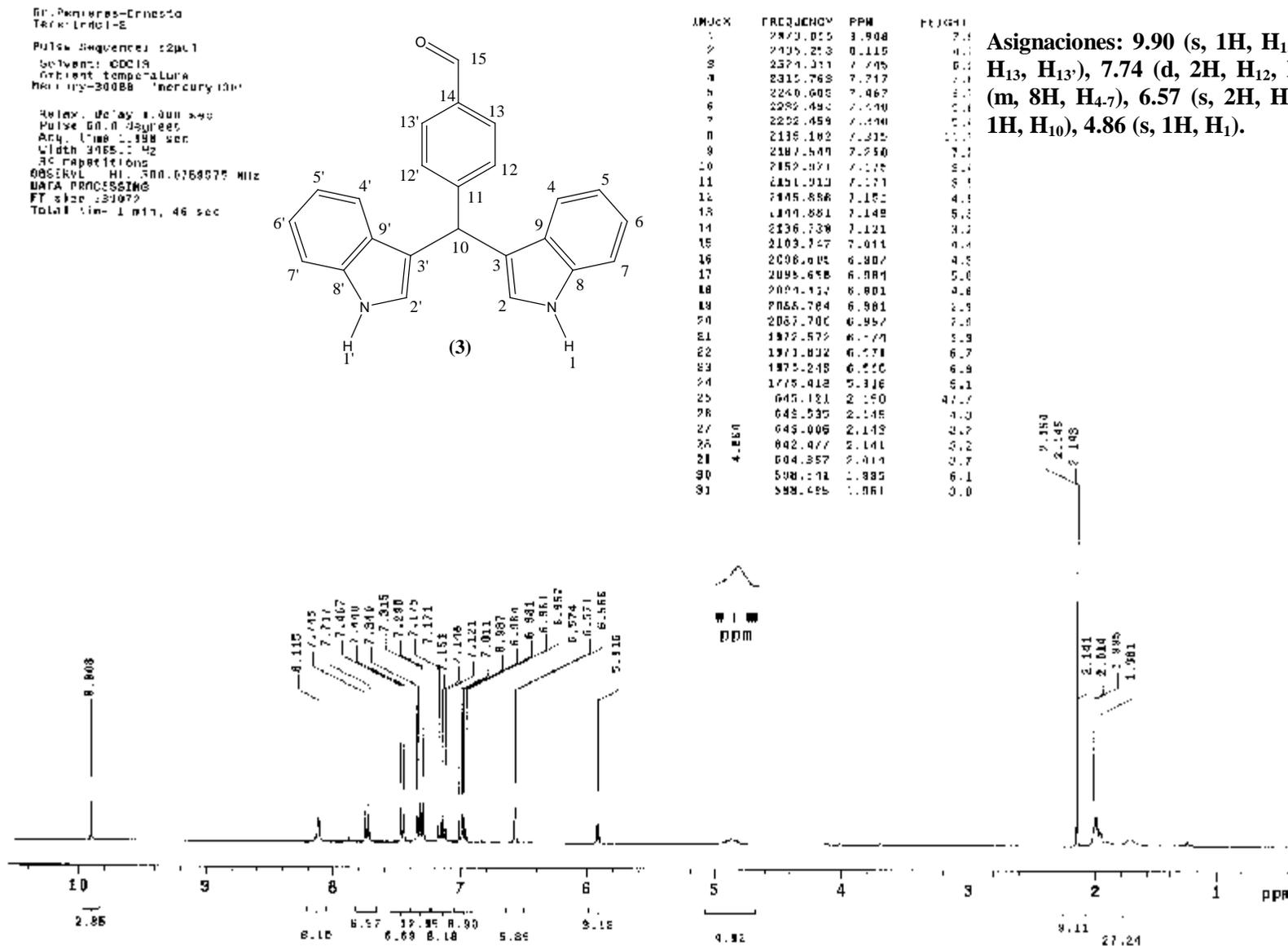
TIC :
 Data : OT10970_ILRE-2MEIN_001 Date : 18-Oct-2005 17:17
 Sample :
 Note :
 Inlet : Direct Ion Mode : FID
 Ion Species : Normal Ion TM Standard
 TIC Range : m/z 33 to 800 Output RT Range : 0.00 to 2.47 min
 1210374



Mass Spectrum 1
 RT : 1.53 min Scan# : 155,600 k(112.89)7x(1.11)
 Ion Mode : FID Int. : 2321.83



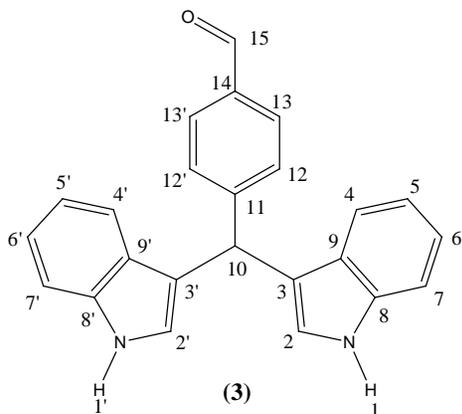
Espectro 7. Espectro de Masas obtenido a 70 eV por impacto electrónico para el (4-Formilfenil)-[bis(2-metil-1H-indol-3-il)]metano (2).



Espectro 8. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el (4-Formilfenil)-[di(1H-indol-3-il)]metano (3).

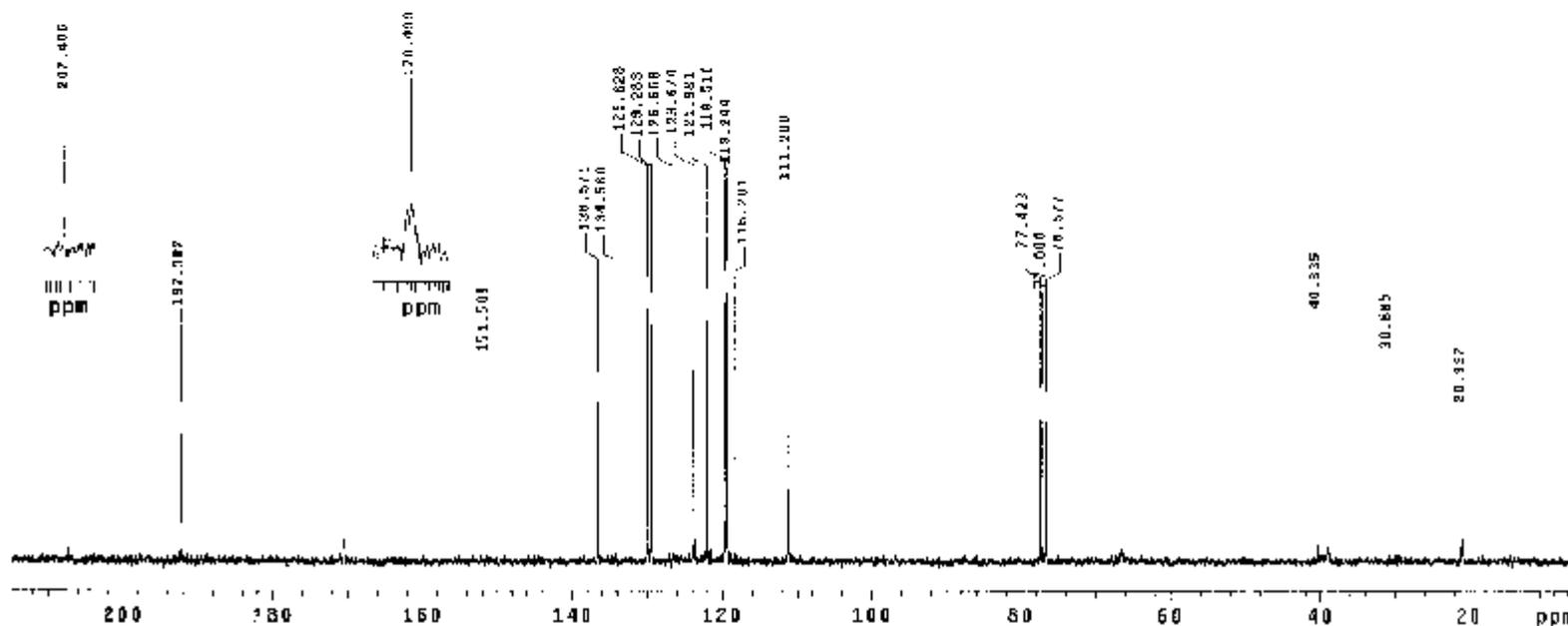
Dr. Penfies-Franksin
Tere-IND-7
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl3
Acquire Temperature
Mercury-300MR "Mercury300"

Date_ Time: 0.600 sec
Pulse prg: zgpg30
Acq. time: 1.301 sec
Width: 18691.6 Hz
1423 repetitions
DESERVE C15, 75.4549206 MHz
INCHILL H1, 300.0004893 MHz
Low power 1423 dB atten.
Continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROC: SSIHQ
Line Broadening: 1.0 Hz
FT size: 32768
Total time: 5 hr, 15 min, 55 sec



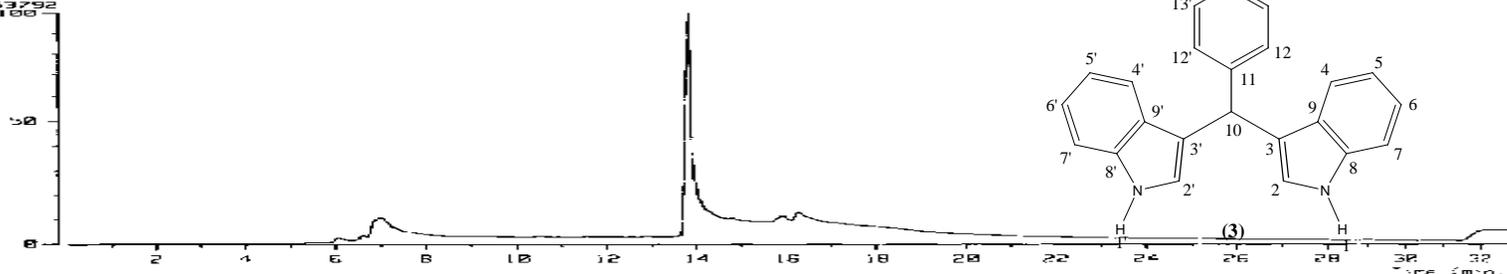
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	14510.106	192.302	21
2	11432.100	151.503	15
3	10500.314	136.571	26
4	10153.222	134.560	14
5	9798.128	129.828	40
6	9755.268	129.288	58
7	8557.729	118.688	19
8	8211.874	116.674	38
9	8200.240	116.991	58
10	8016.027	119.516	61
11	8007.547	119.544	62
12	8010.829	118.201	55
13	8290.618	111.200	60
14	5041.373	77.423	22
15	5010.029	77.000	23
16	5778.025	76.577	27
17	1048.480	40.335	20
18	2000.455	20.005	12
19	1571.779	20.957	5

Asignaciones: 192.3 (C₁₅), 151.5 (C₁₄),
136.5 (C₈ y 8'), 134.5 (C₁₁), 129.8 (C₁₃ y 13'),
129.2 (C₁₂ y 12'), 126.6 (C₉ y 9'), 123.6 (C₅ y 5'),
121.9 (C₄ y 4'), 119.5 (C₆ y 6'), 119.2 (C₃ y 3'),
118.2 (C₇ y 7'), 111.2 (C₂ y 2'), 40.3 (C₁₀).

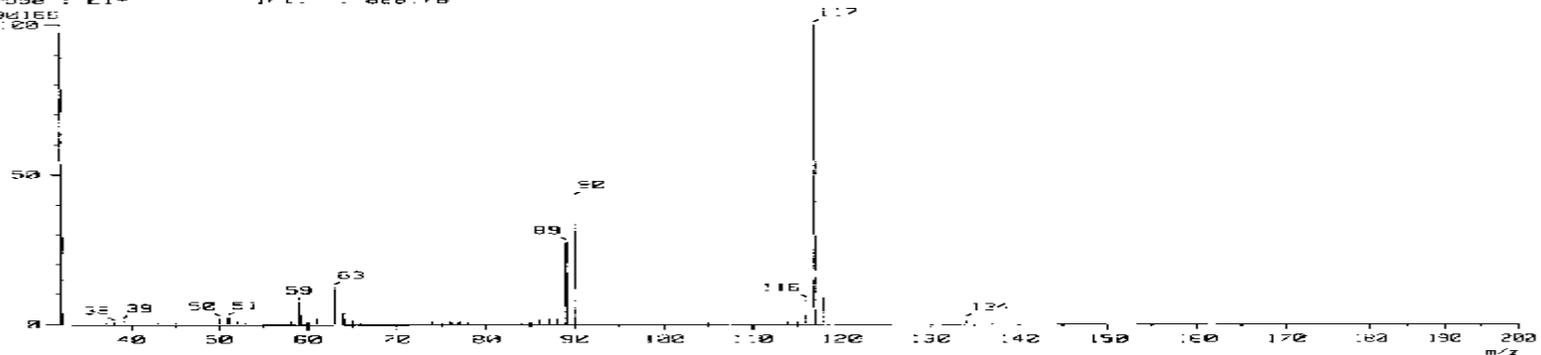


Espectro 9. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃/TMS), determinado a 75 MHz para el (4-Formilfenil)-[di(1H-indol-3-il)]metano (3).

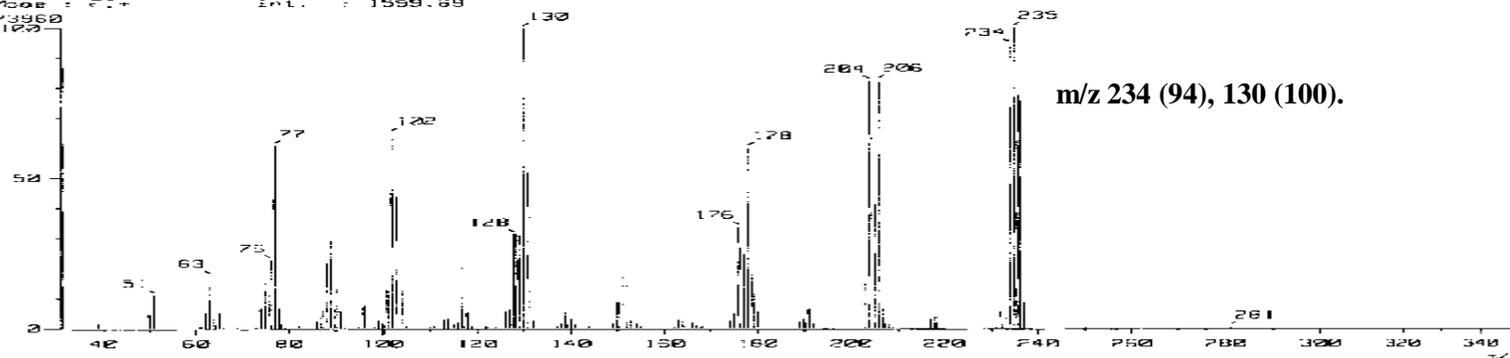
1 TIC J
 Data : OT10070_TERE-INDOL-2_001 Date : 18-Oct-2005 15:02
 Sample :
 Note :
 Inlet : GC Ion Mode : EI+
 Top Speeds : Normal Ion (MF-Linear) Output RT Range : 8.88 to 32.98 min
 TIC Range : m/z 33 to 300
 301853792



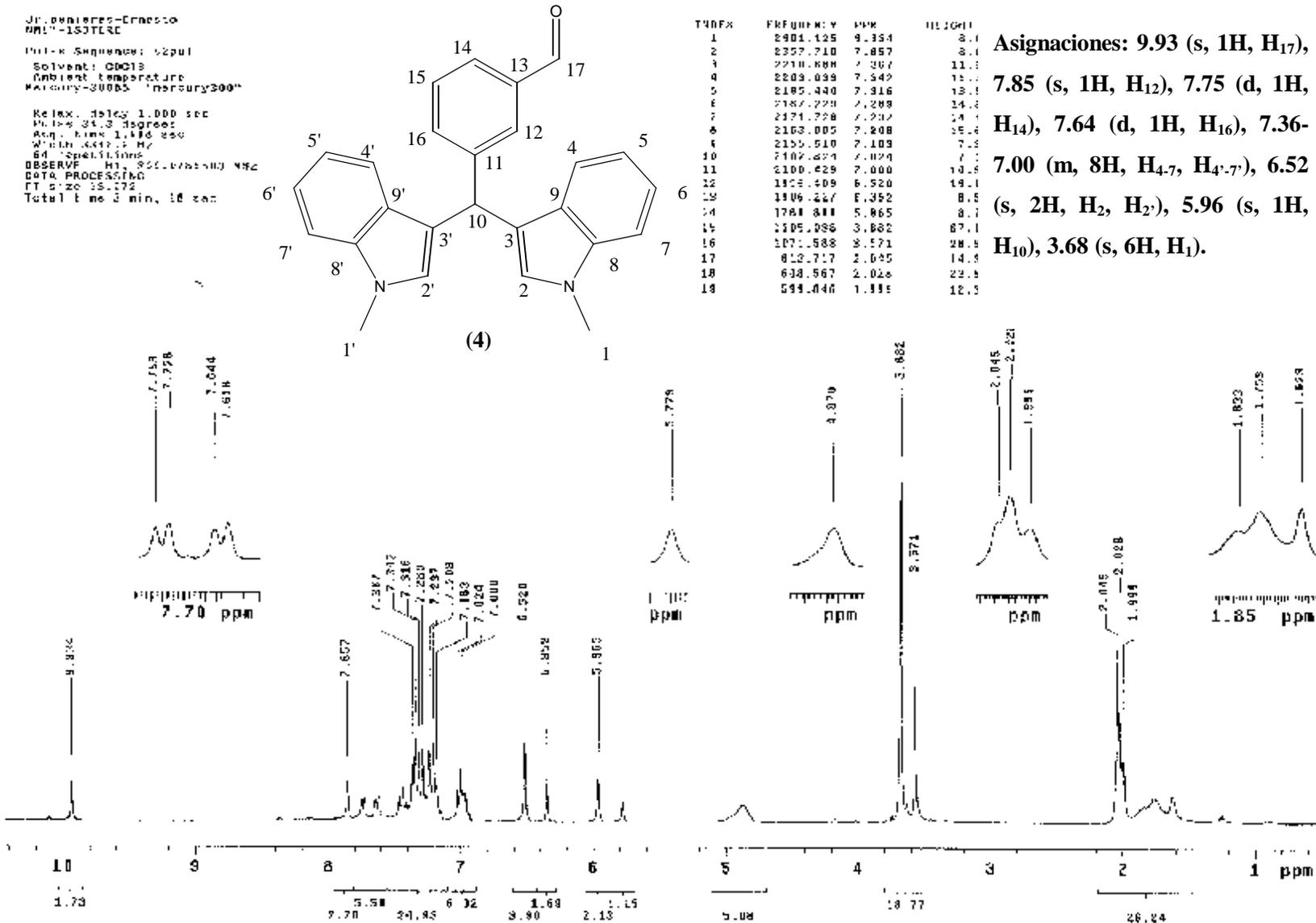
[Mass Spectrum]
 RT : 6.94 min Scan# : (251,262)-k(302,420)(k=1.0)
 Ion Mode : EI+ Int. : 828.75



[Mass Spectrum]
 RT : 13.81 min Scan# : (507,511)-k(312,479)(k=1.0)
 Ion Mode : EI+ Int. : 1559.69

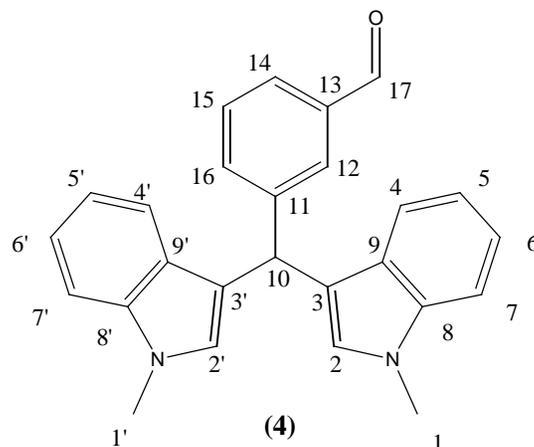


Espectro 10. Espectro de Masas obtenido a 70 eV por impacto electrónico para el (4-Formilfenil)-[di(1H-indol-3-il)]metano (3).

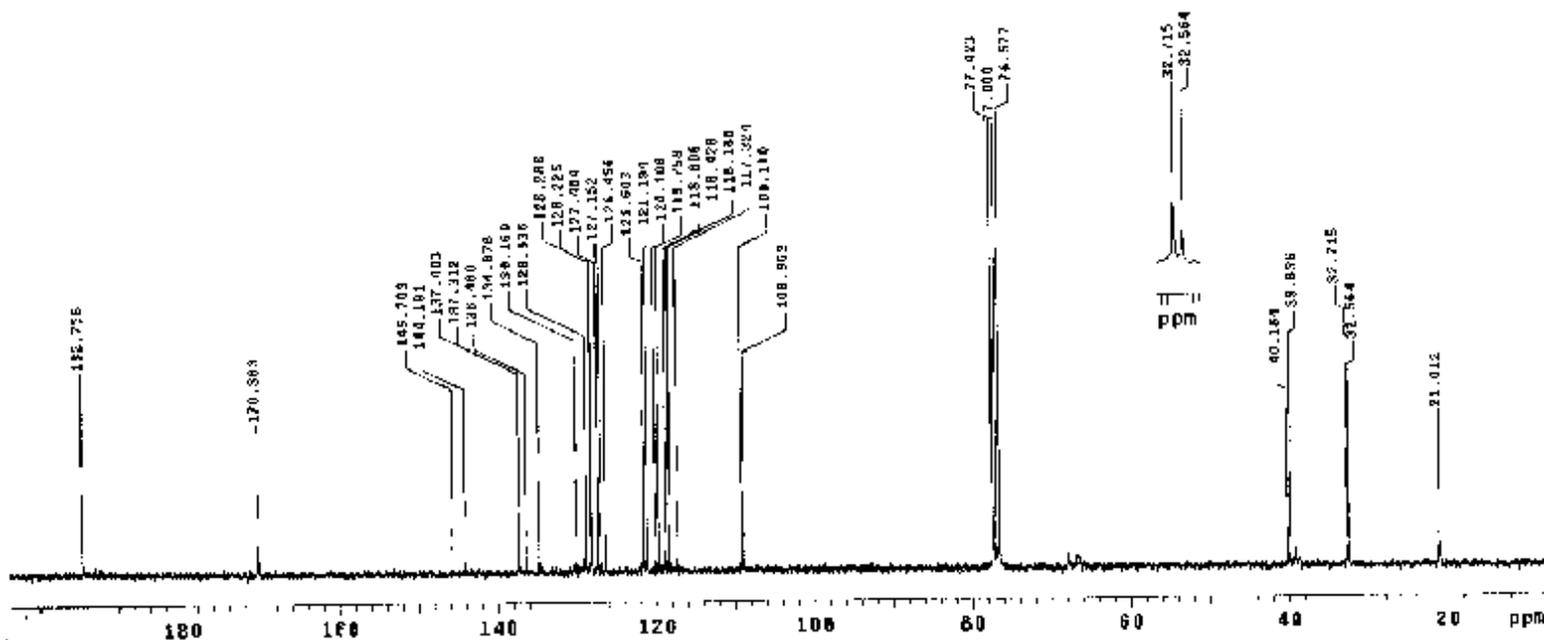


Espectro 11. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el (3-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (4).

Dr. Penveras-Ervesto
 WME-180TCAL
 Pulse Sequence: s2p11
 Solvent: CDCl3
 Resonant temperature
 Mercury-300MH "Mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse width 4.8 degrees
 Acq. time 0.201 sec
 Width 12841.8 Hz
 FWHM 12841.8 Hz
 FWHM repetition
 OBSERVE CH3, 15.1519118 Hz
 DECUPLE M1, 300.0804828 MHz
 Low power 1028 dB atten.
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 F1 size 52768
 Total time 3 hr, 1: min, 35 sec



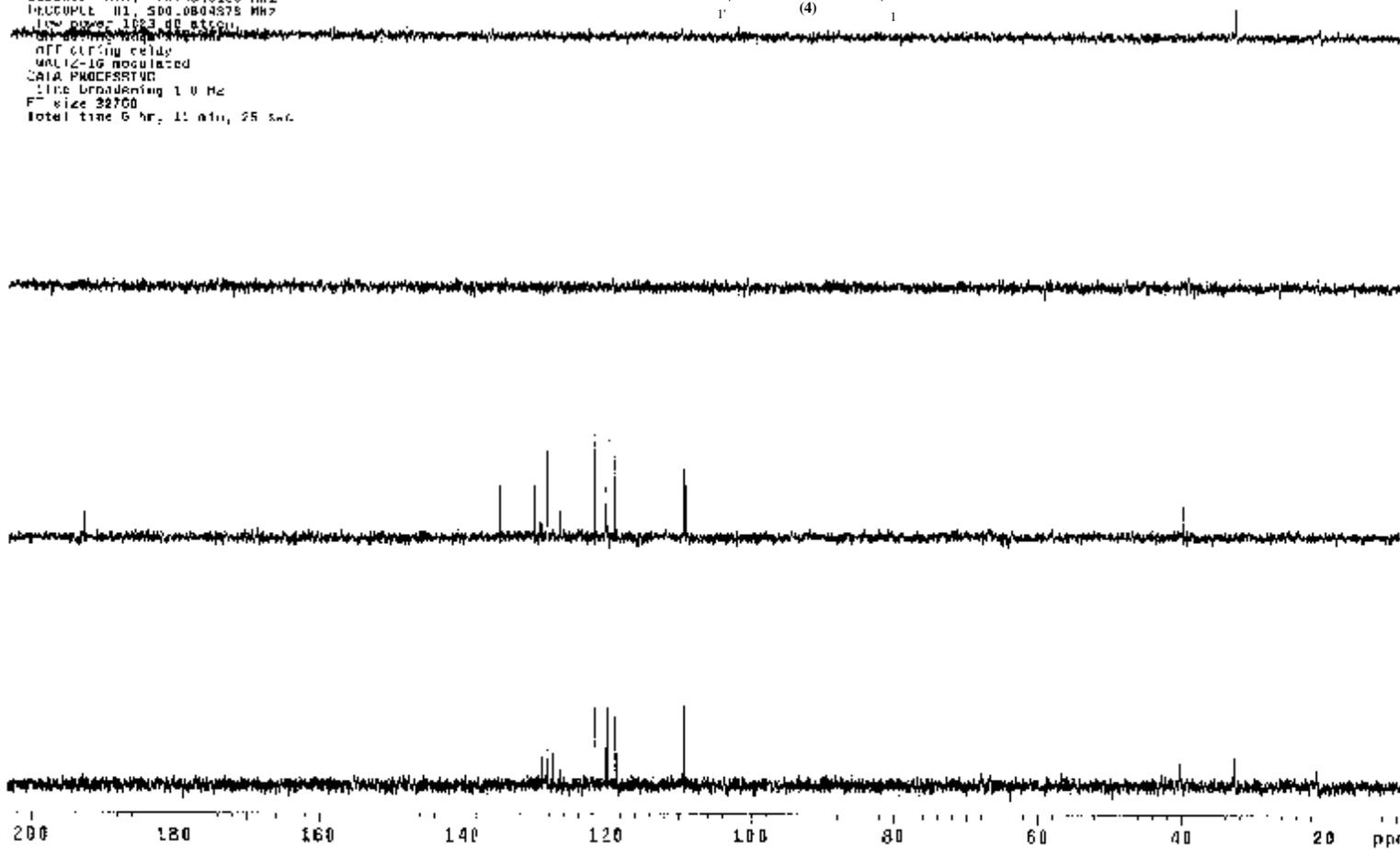
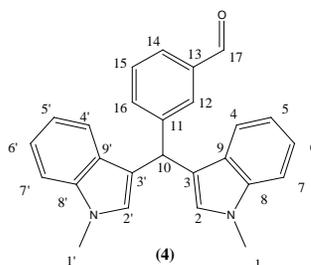
Asignaciones: 192.7 (C₁₇), 145.7 (C₁₃), 144.1 (C₁₁),
 137.4 (C_{8y8'}), 134.8 (C₁₂), 130.1 (C₁₄), 128.9 (C₁₅), 128.2
 (C₁₆), 127.1 (C_{9y9'}), 121.1 (C_{5y5'}), 119.7 (C_{4y4'}), 118.8
 (C_{6y6'}), 117.3 (C_{3y3'}), 109.1 (C_{2y2'}), 108.9 (C_{7y7'}), 39.8
 (C₁₀), 32.7 (C_{1y1'}).



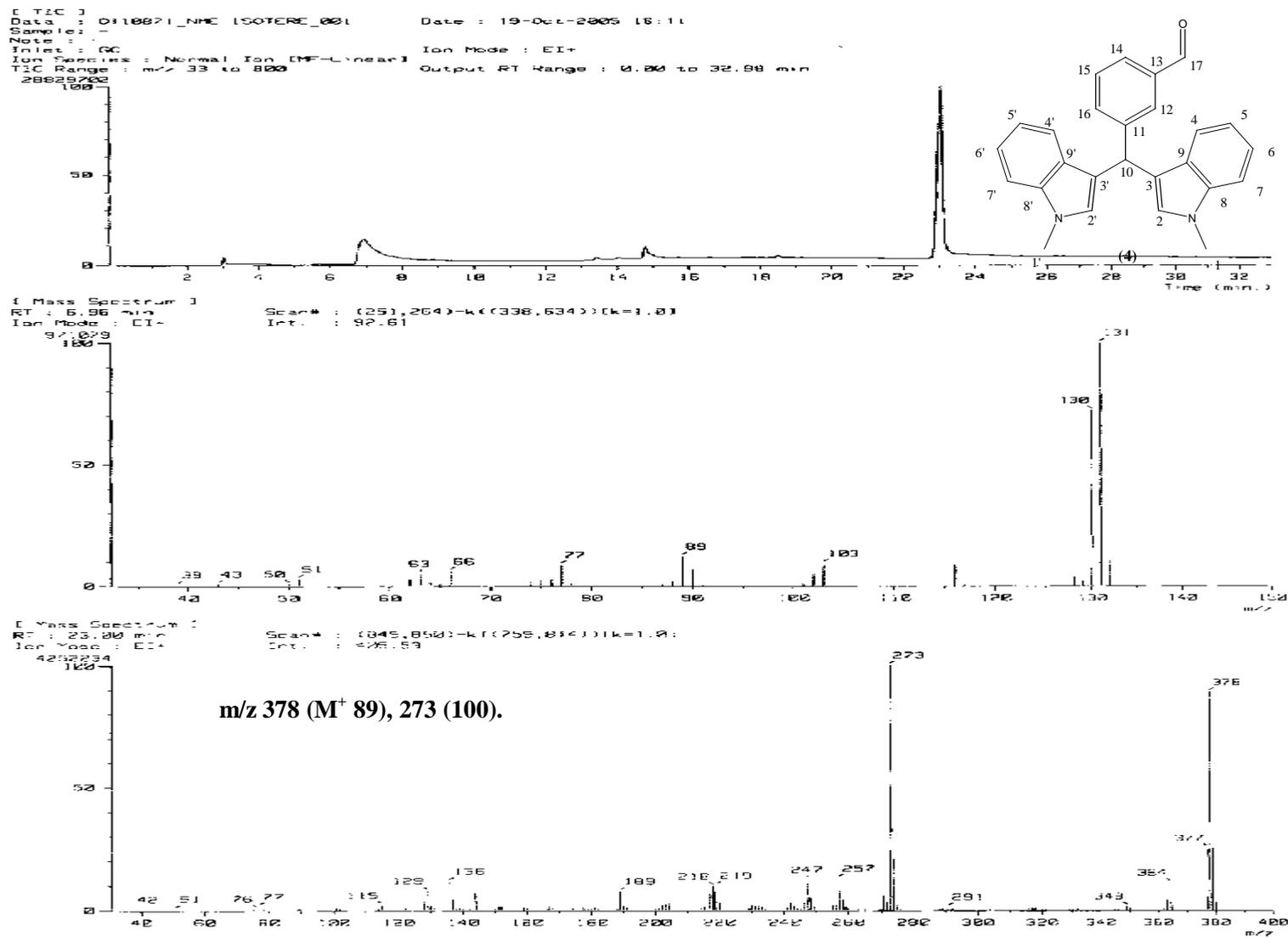
Espectro 12. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃/TMS), determinado a 75 MHz para el (3-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (4).

Dr. pamiere-Crasto
 NMI-LEOTRE
 Pulse Sequence: MPT
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Nuclei: ¹³C "Mercury313"

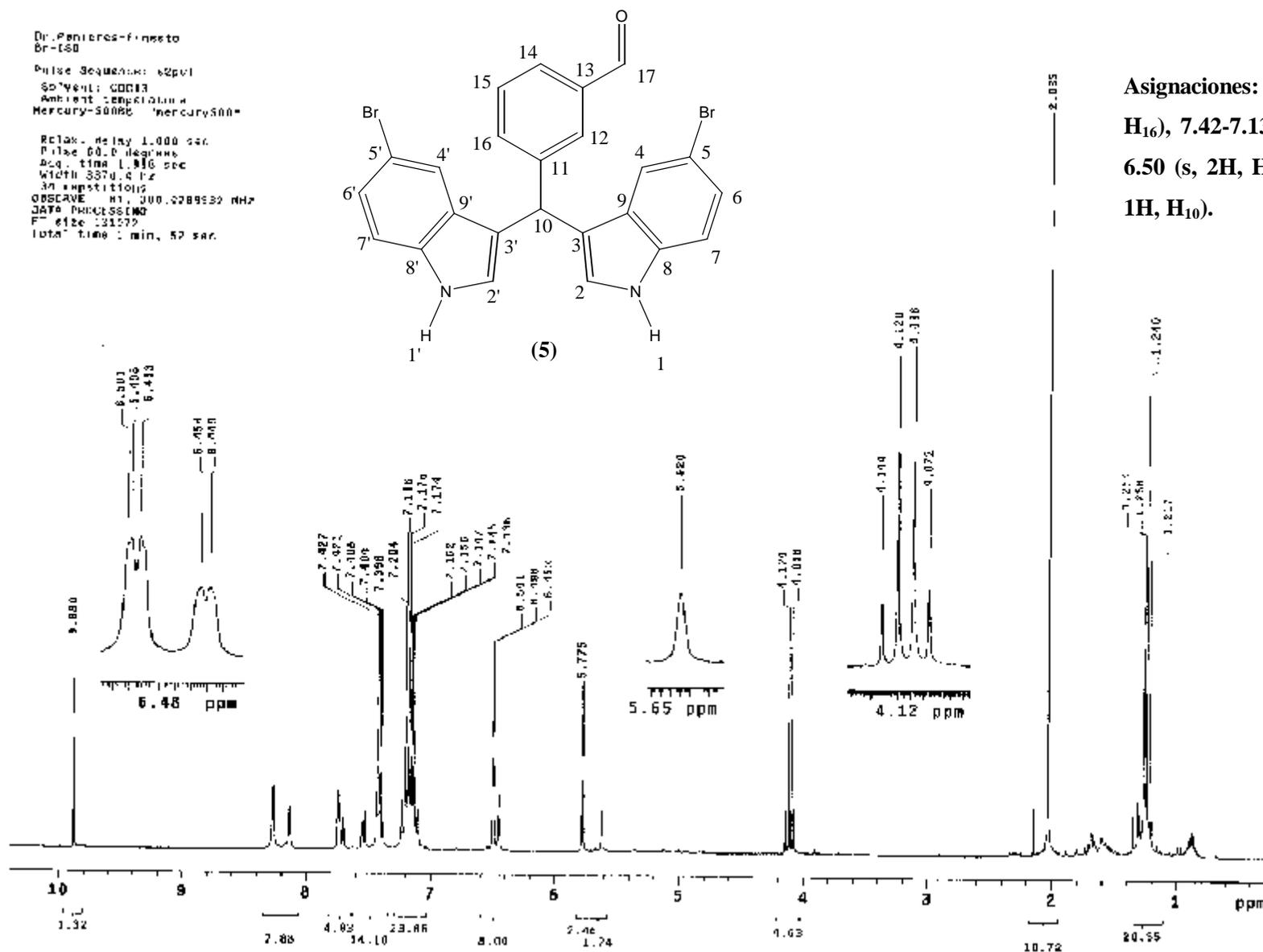
Relax. delay 2.110 sec
 Pulse 30.0 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 19771.0 Hz
 4096 Repetitions
 OBSERVE CH: ¹³C-101.628 MHz
 PULPROG: zgpg30
 Low power 1000 dB attenuator
 Off-resonance delay
 Off-resonance delay
 MANGLE-16 modulated
 SCA: PNOCSSTD
 Line broadening 1.0 Hz
 F2 size 32768
 Total time 5 hr, 11 min, 25 sec.



Espectro 13. DEPT para el (3-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (4).

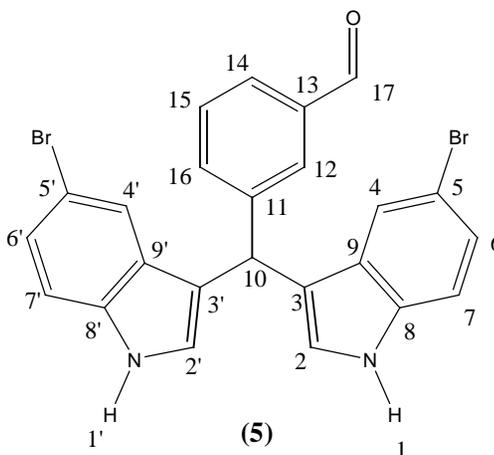


Espectro 14. Espectro de Masas obtenido a 70 eV por impacto electrónico para el (3-Formilfenil)-[bis(1-metil-1H-indol-3-il)]metano (4).

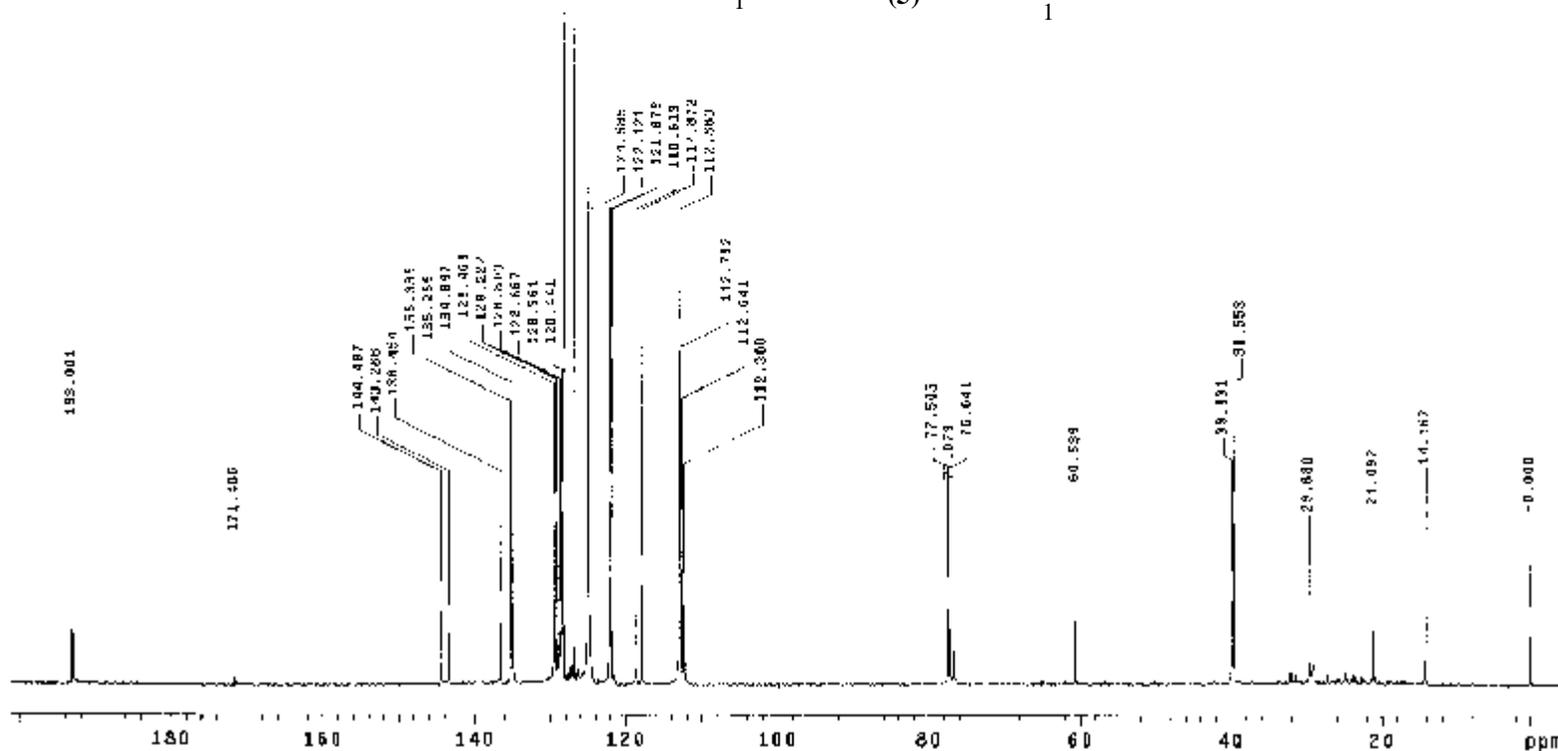


Espectro 15. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el [Bis(5-bromo-1H-indol-3-il)]-(3-formilfenil)metano (5).

Dr. Penlandes-Ernosta
 B*-13C
 Pulse Sequence: zgpg31
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 Mercury-900RB "mriutily100"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 54.8 degrees
 Acq. time 0.501 sec
 Width 18691.6 Hz
 Sweep repetitions
 OBSERVE C13, 75.4549100 MHz
 PFCOINP: M1, 300.0004300 MHz
 Low power 1025 dB attenu.
 non-continuously on
 VOLTAGE modulated
 DATA PROCESSING
 Time broadening 3.0 Hz
 FT size 32736
 Total time 3 hr, 15 min, 53 sec

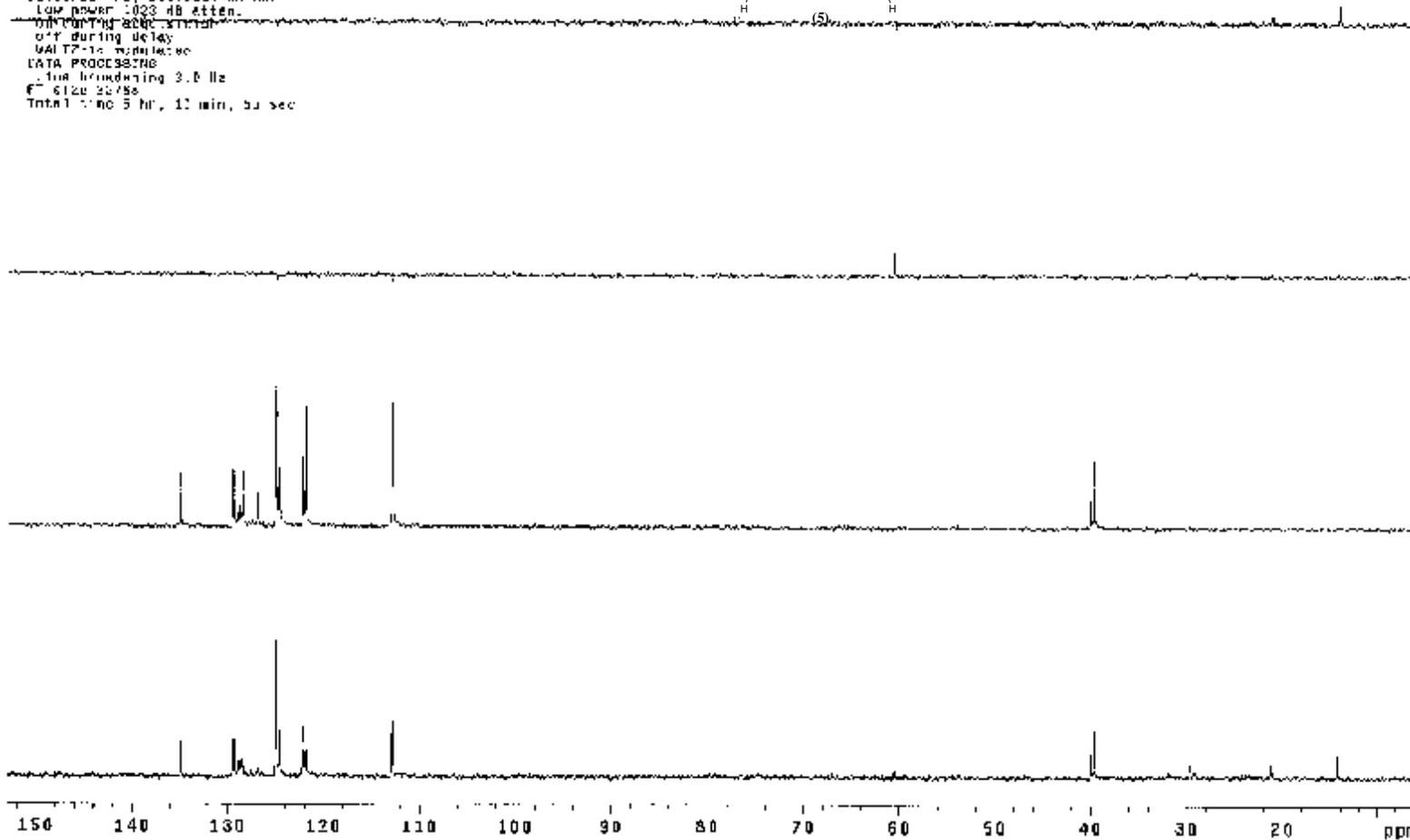
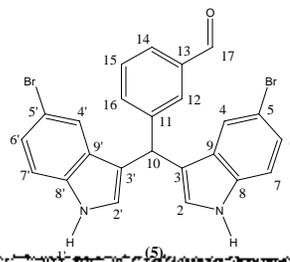


Asignaciones: 193.0 (C₁₇), 144.4 (C₁₃),
 143.2 (C₁₀), 136.4 (C_{8 y 8'}), 135.3 (C_{5 y 5'}),
 135.2 (C₁₂), 129.4 (C₁₄), 128.8 (C₁₅), 128.6
 (C₁₆), 128.3 (C_{9 y 9'}), 122.1 (C_{4 y 4'}), 121.8
 (C_{6 y 6'}), 118.6 (C_{3 y 3'}), 112.6 (C_{2 y 2'}), 112.3
 (C_{7 y 7'}), 39.9 (C₁₀).



Espectro 16. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃/TMS), determinado a 75 MHz para el [Bis(5-bromo-1H-indol-3-yl)]-(3-formilfenil)metano (5).

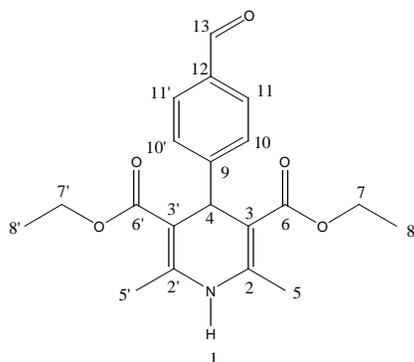
Dr. Penieros-Estresco
B-150
Pulse Sequence: DEPT
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
Pulsed 30000 "Mercury500"
Relax delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degrees
AQ time 0.301 sec
WIDW 11113.2 Hz
AQSS repetitions
CRSGPR 1:1, 15.9541140 MHz
DECOUPLE 1:1, 500.083198 MHz
Low power: 0.23 dB atten.
ONLINE 8000 STETA
off during delay
WAIT 1: 0.000000 sec
DATA PROCESSING
FIR filtering 3.0 Hz
F 6120 22758
Total time 5 hr, 12 min, 50 sec



Espectro 17. DEPT para el [Bis(5-bromo-1H-indol-3-il)]-(3-formilfenil)metano (5).

Dr. Peñafiel-Frías et al
DHP-TERF
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl3
Solvent temperature
Mercury-300BB "Mercury300"

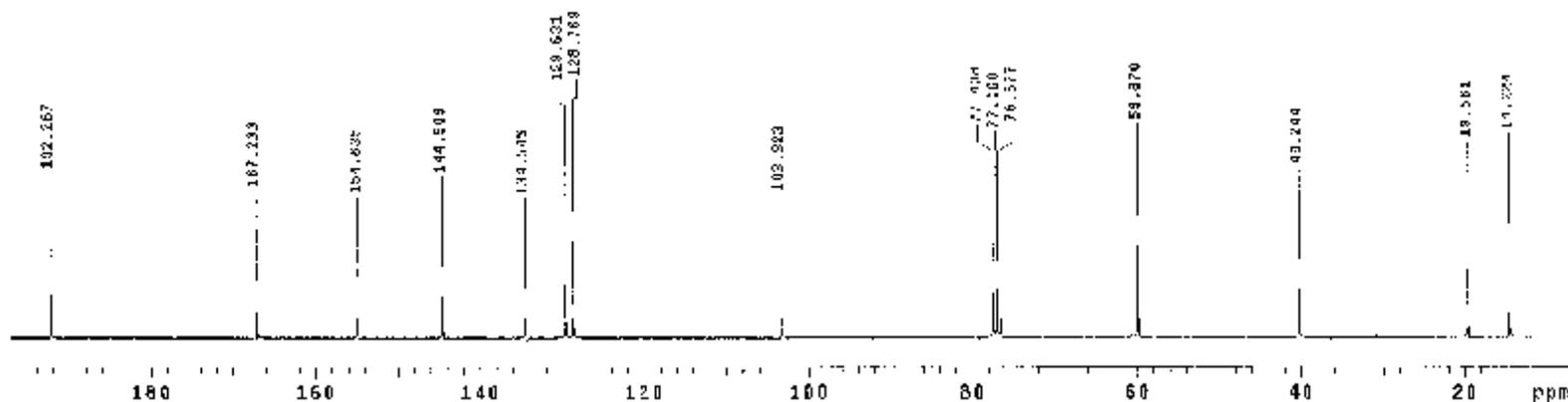
Relax delay 0.800 sec
Pulse 54.8 degrees
acq. time 0.801 sec
width 18800.6 Hz
5246 repetitions
DECOUPLE ON, 25.054412 MHz
DECOUPLE MC, 900.0824488 MHz
Low power 1023 dB attenu-
continuously or
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.1 Hz
FT size 32768
Total time 5 hr, 15 min, 35 sec



NUM	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	1952.967	157.287	7.1
2	1761.585	137.235	4.2
3	1603.093	124.035	3.2
4	1443.407	110.500	6.8
5	10152.001	134.545	3.0
6	8781.345	125.631	14.8
7	8710.278	125.189	15.3
8	7736.258	100.529	31.0
9	5545.111	77.456	7.6
10	5617.428	77.400	7.7
11	5672.005	77.577	7.7
12	4517.452	55.870	15.1
13	3030.828	40.244	7.3
14	1475.087	15.561	12.2
15	1075.211	17.224	13.4

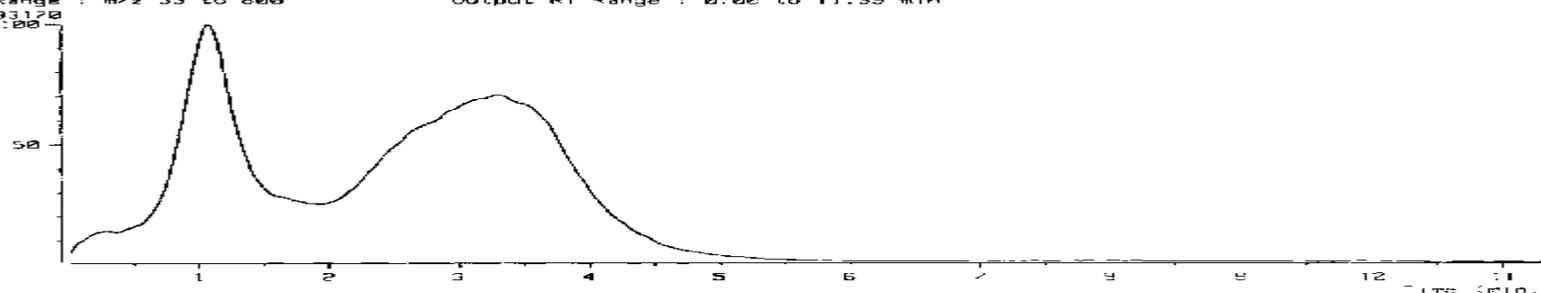
Asignaciones: 192.2 (C₁₃), 167.2 (C₆ y 6'),
154.8 (C₁₂), 144.5 (C₂ y 2'), 134.5 (C₉),
129.6 (C₁₁), 128.7 (C₁₀), 103.3 (C₃ y 3'),
59.8 (C₇ y 7'), 40.2 (C₄), 19.5 (C₅ y 5'), 14.2
(C₈ y 8').

(6)

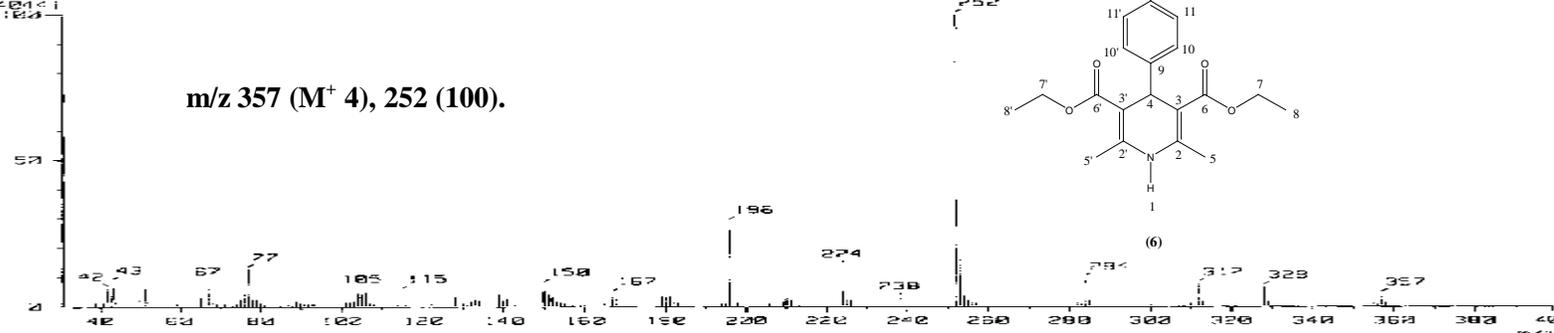


Espectro 19. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃/TMS), determinado a 75 MHz para el 3,5-Dicarboxy-4-(*p*-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (6).

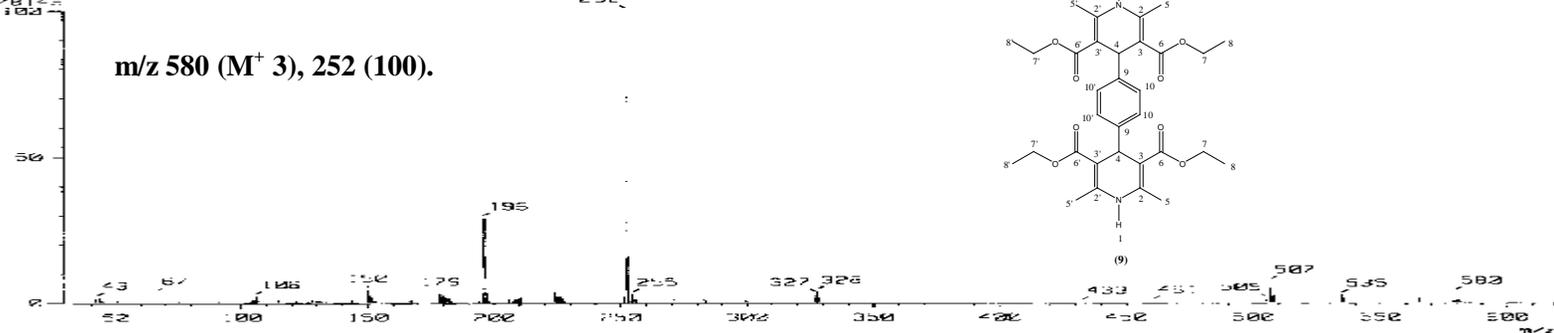
Date : 18-Oct-2005 17:34
 Sample : -
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : E1-
 Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]
 TIC Range : m/z 33 to 800 Output RT Range : 0.00 to 11.39 min



[Mass Spectrum 1]
 RT : 06 min Scan# : (35,45) k((225,370)) [k=1.0]
 Ion Mode : E1- Int. : 232.74



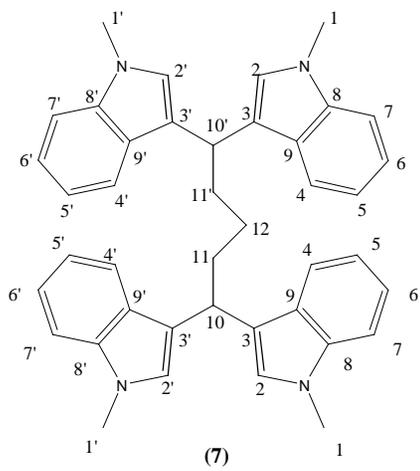
[Mass Spectrum 1]
 RT : 11.71 min Scan# : (184,134) k((219,401)) [k=1.0]
 Ion Mode : E1- Int. : 274.48



Espectro 21. Espectro de Masas obtenido a 70 eV por impacto electrónico para el 3,5-Dicarboxi-4-(*p*-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (6) y el 1,4-Bis(3,5-dicarboxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)benceno (9).

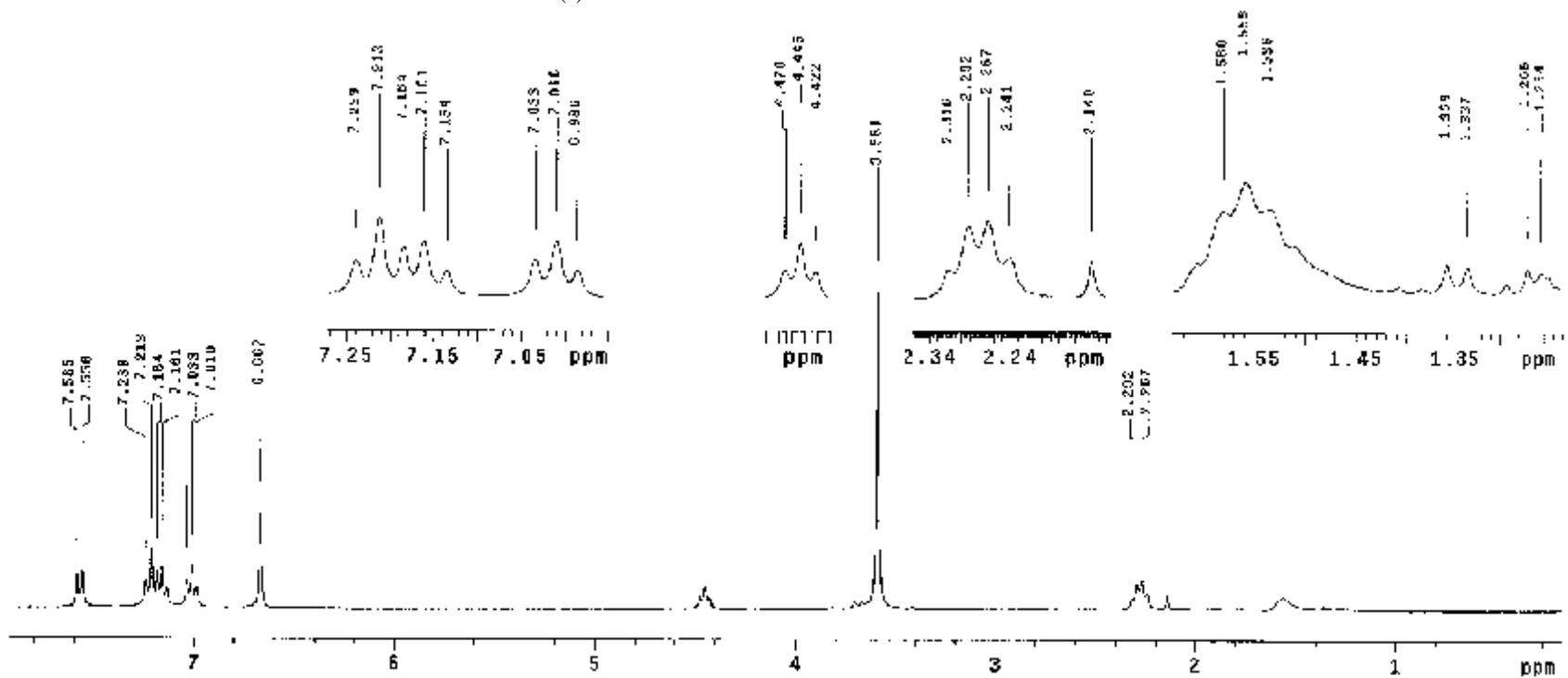
Dr. Perleberg, Ann
 DIM-GUM-07m
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"

Rs ax. delay 1.000 sec
 Pulse 12.9 degrees
 Acq. time 1.559 sec
 Width 2037.6 Hz
 32 repetitions
 RESERVE: 11, 300.0/49670 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 131072
 Total time 1 min, 36 sec



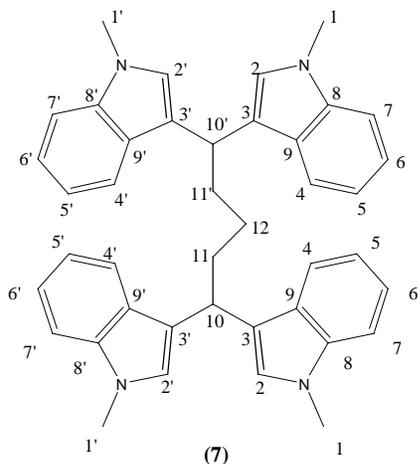
INDEX	FREQUENCY	PPM	MULTI
1	2275.019	7.558	1.3
2	2268.183	7.558	1.5
3	2172.325	7.238	1.7
4	2164.325	7.211	1.7
5	2155.812	7.161	1.9
6	2148.829	7.161	1.9
7	2110.581	7.032	1.8
8	2102.427	7.010	1.9
9	2004.628	3.667	21.0
10	1076.370	3.589	21.7
11	587.781	1.742	4.0
12	584.308	1.287	4.0

Asignaciones: 7.58-7.01 (m, 16H, H₄₋₇), 6.66 (s, 4H, H₂), 4.44 (t, 2H, H₁₀), 3.58 (s, 12H, H₁), 2.29 (m, 4H, H₁₁), 1.55 (m, 2H, H₁₂).



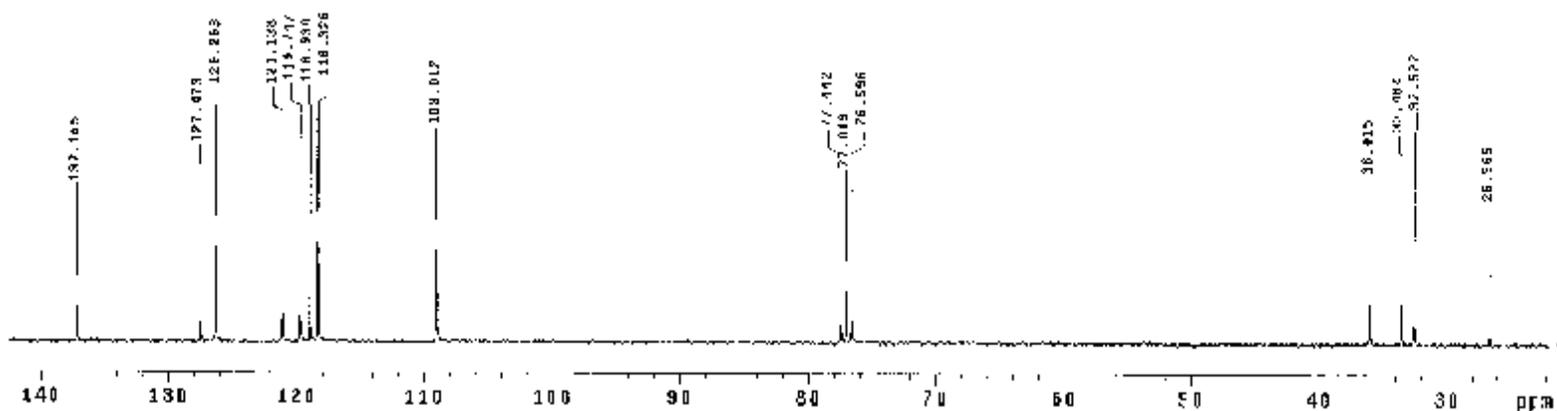
Espectro 22. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el 1,1,5,5-Tetraquis(1-metil-1H-indol-3-il)pentano (7).

1,1,5,5-Tetraakis-Indol
 1H-NMR-300M
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Aquisition temperature
 Mercury-SCORB "mercury300m"
 Relax delay: 0.50000000
 Pulse F1: 0 deg/180 deg
 Acq. time: 0.201588
 Width: 10551.5 Hz
 SFO: 300.135061
 OBSERVE C13: 75.00000000
 DECOUPLE C13: 300.00000000
 Low power 1023 Hz offset,
 continuously on
 VALIC-16 modulated
 DATA PROCESSING:
 Line broadening: 2.0 Hz
 F1 size: 32768
 Total time: 3 hr, 15 min, 35 sec



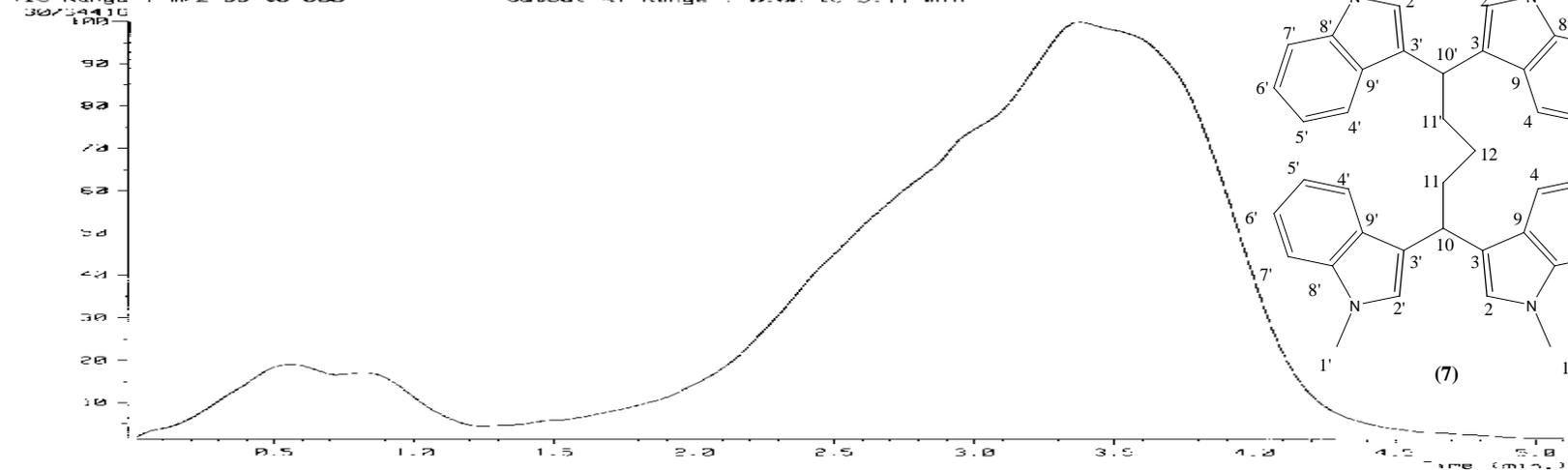
1H NMR	REQUENCY	PPM	HEIGHT
1	10549.752	127.166	5.5
2	8618.458	127.473	6.3
3	8527.189	126.263	15.2
4	1140.440	121.125	15.2
5	1025.105	118.747	16.0
6	8976.876	118.950	9.5
7	8928.245	118.826	18.4
8	8225.485	109.012	15.3
9	5640.403	77.002	8.5
10	5611.960	77.013	8.6
11	5779.516	76.546	8.6
12	2717.401	32.775	7.7
13	2574.858	32.460	8.5
14	2455.956	32.552	12.2
15	2504.955	32.555	3.4

Asignaciones: 137.1 (C₈ y 8'), 127.4 (C₉ y 9'),
 126.2 (C₇ y 7'), 121.1 (C₅ y 5'), 119.7 (C₄ y 4'),
 118.9 (C₆ y 6'), 118.3 (C₃ y 3'), 109.0 (C₂ y 2'),
 36.0 (C₁₀ y 10'), 33.4 (C₁₁ y 11'), 32.5 (C₁₂ y 12'),
 26.5 (C₁ y 1').

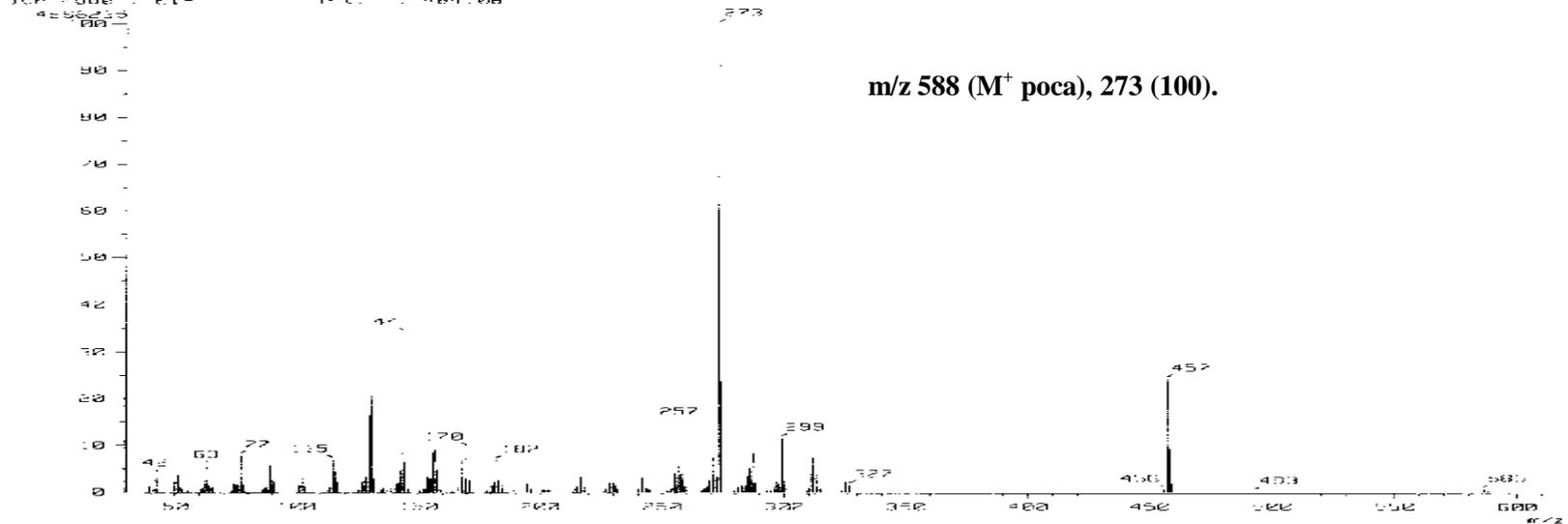


Espectro 23. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃/TMS), determinado a 75 MHz para el 1,1,5,5-Tetraquis(1-metil-1H-indol-3-il)pentano (7).

TIC 1
 Data : 010872_DIM-GLU-DIM_001 Date : 18-Oct-2005 12:50
 Sample :
 Note :
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Ion Species : Normal Ion (MF-Linear)
 TIC Range : m/z 33 to 800 Output RI Range : 0.00 to 5.11 min
 30/3416



Mass Spectrum 1
 RI : 3.43 min Scan #: 1121 (3474.00176186) 1k 1.00
 Ion Mode : EI+ TIC : 464.08

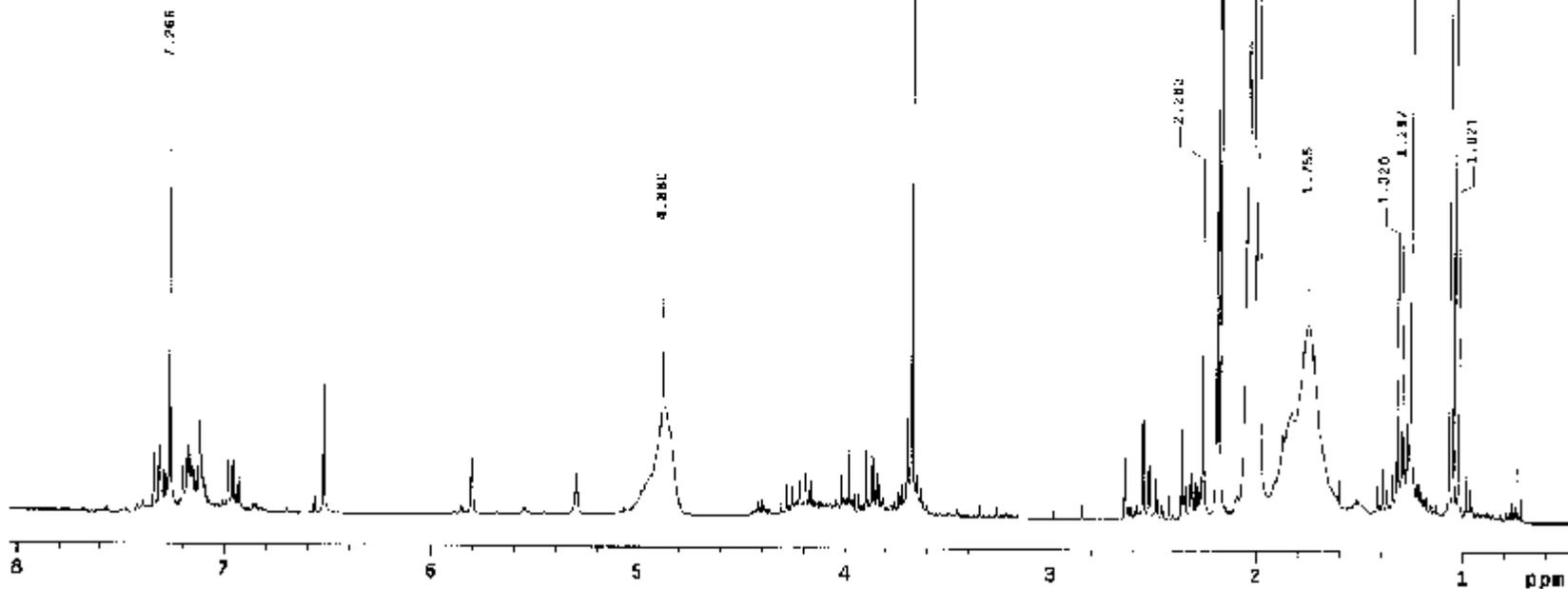
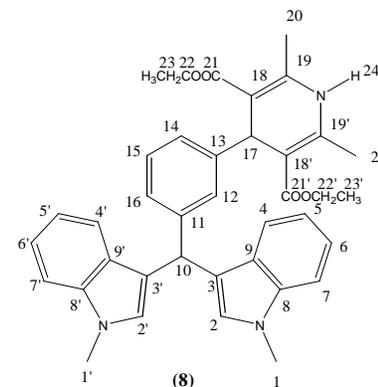


Espectro 24. Espectro de Masas obtenido a 70 eV por impacto electrónico para el 1,1,5,5-Tetraquis(1-metil-1H-indol-3-il)pentano (7).

Dr. Guillermo-Franco
 04P-150-NET-(2)
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Acquisition: 0000000000
 Frequency: 300.000 MHz
 Relax. delay: 1.000 sec
 Pulse: 40.0 dB
 Acq. time: 1.130 min
 Width: 2678.3 Hz
 # of repeats: 1000
 Data File: 0000000000
 F1 size: 121072
 Total time: 5 min, 17 sec

Asignaciones: 7.33 (m, 2H, H₄ y 4'),
 7.31 (s, 1H, H₁₂), 7.28 (m, 1H, H₁₅),
 7.27 (m, 2H, H₅ y 5'), 7.26 (m, 2H,
 H₇ y 7'), 7.20 (m, 2H, H₆ y 6'), 7.17 (m,
 1H, H₁₄), 7.12 (m, 1H, H₁₆), 6.52 (s,
 2H, H₂ y 2'), 5.80 (s, 1H, H₁₀), 5.29
 (s, 1H, H₁₇), 4.80 (s, 1H, H₂₄), 4.40
 (c, 4H, H₂₂ y 22'), 3.67 (s, 6H, H₁ y 1'),
 2.26 (s, 6H, H₂₀ y 20'), 1.04 (s, 6H,
 H₂₃ y 23').

LINE	FREQUENCY	PPM	INTEGRATION
1	2150.495	7.296	1.12
2	1414.371	4.880	2.11
3	1111.547	3.672	107.1
4	678.158	2.263	34.0
5	657.825	2.182	67.6
6	654.627	2.181	27.2
7	650.437	2.176	25.9
8	614.675	2.048	63.0
9	608.516	2.028	127.3
10	588.128	1.357	64.5
11	528.810	1.045	30.9
12	385.000	1.050	22.4
13	365.117	1.237	30.5
14	377.207	1.257	27.8
15	320.354	1.088	23.1
16	312.454	1.045	64.1
17	300.254	1.021	28.9

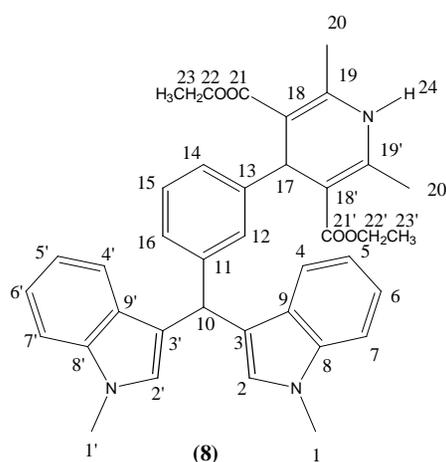


Espectro 25 a. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el [3-(3,5-Dicarboxy-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8).

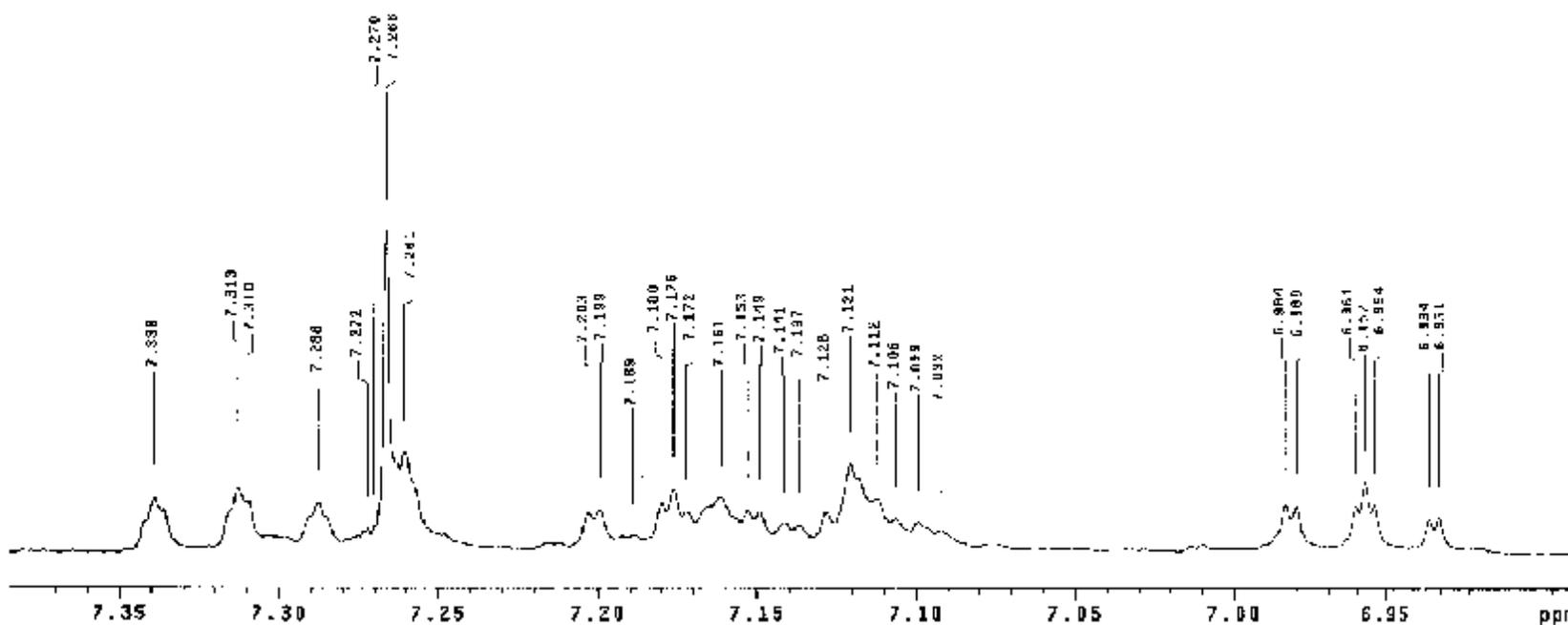
Dr. Guillermo E. Nieto
9-P-280-MFY-(2)

Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Pulsprog: zgpg300

Relax. delay: 1.000 sec
Pulse: 90.0 degrees
Acq. time: 1.998 sec
Width: 2073.1 Hz
SI rep: 4 runs
OBSERVE: F1, 100.6283450 MHz
DATA PROCESSING
FT size: 131372
Total time: 3 min, 17 sec



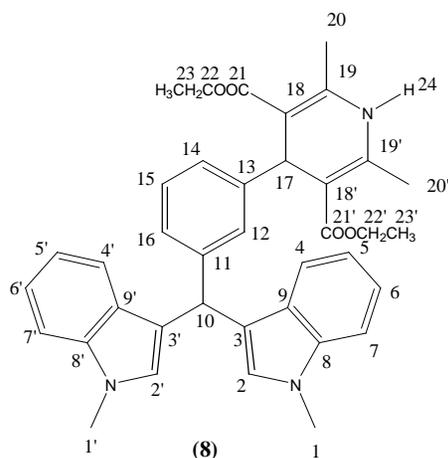
Asignaciones: 7.33 (m, 2H, H_{4 y 4'}), 7.31 (s, 1H, H₁₂), 7.28 (m, 1H, H₁₅), 7.27 (m, 2H, H_{5 y 5'}), 7.26 (m, 2H, H_{7 y 7'}), 7.20 (m, 2H, H_{6 y 6'}), 7.17 (m, 1H, H₁₄), 7.12 (m, 1H, H₁₆), 6.52 (s, 2H, H_{2 y 2'}), 5.80 (s, 1H, H₁₀), 5.29 (s, 1H, H₁₇), 4.80 (s, 1H, H₂₄), 4.40 (c, 4H, H_{22 y 22'}), 3.67 (s, 6H, H_{1 y 1'}), 2.26 (s, 6H, H_{20 y 20'}), 1.04 (s, 6H, H_{23 y 23'}).



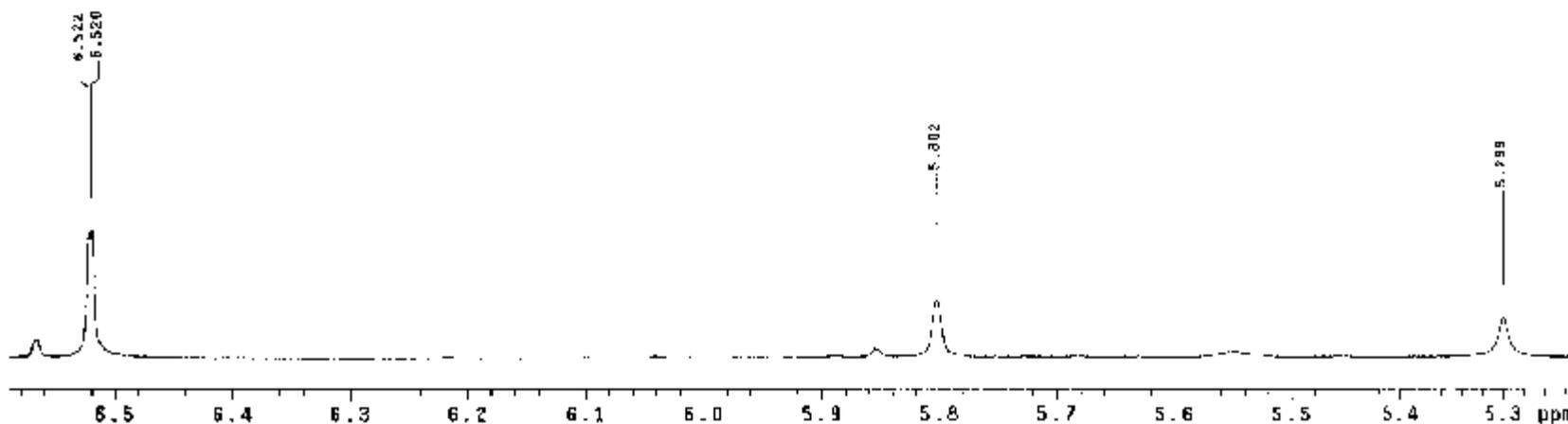
Espectro 25 b. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el [3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8).

01-21111111111111111111
 01-21111111111111111111
 Pulse Sequence: h2pht
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Nucleus: 13C NMR *mercury300*

Relax. delay: 1.000 sec
 Pulse: 50.0 degrees
 Acq. time: 1.990 sec
 Width: 2622.1 Hz
 F0: 125.761 MHz
 ORGPRG: HJ, 300.0781450 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size: 131072
 Total time: 3 min, 17 sec



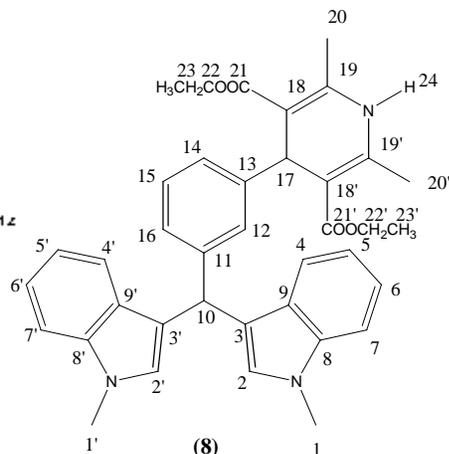
Asignaciones: 7.33 (m, 2H, H_{4 y 4'}), 7.31 (s, 1H, H₁₂), 7.28 (m, 1H, H₁₅), 7.27 (m, 2H, H_{5 y 5'}), 7.26 (m, 2H, H_{7 y 7'}), 7.20 (m, 2H, H_{6 y 6'}), 7.17 (m, 1H, H₁₄), 7.12 (m, 1H, H₁₆), 6.52 (s, 2H, H_{2 y 2'}), 5.80 (s, 1H, H₁₀), 5.29 (s, 1H, H₁₇), 4.80 (s, 1H, H₂₄), 4.40 (c, 4H, H_{22 y 22'}), 3.67 (s, 6H, H_{1 y 1'}), 2.26 (s, 6H, H_{20 y 20'}), 1.04 (s, 6H, H_{23 y 23'}).



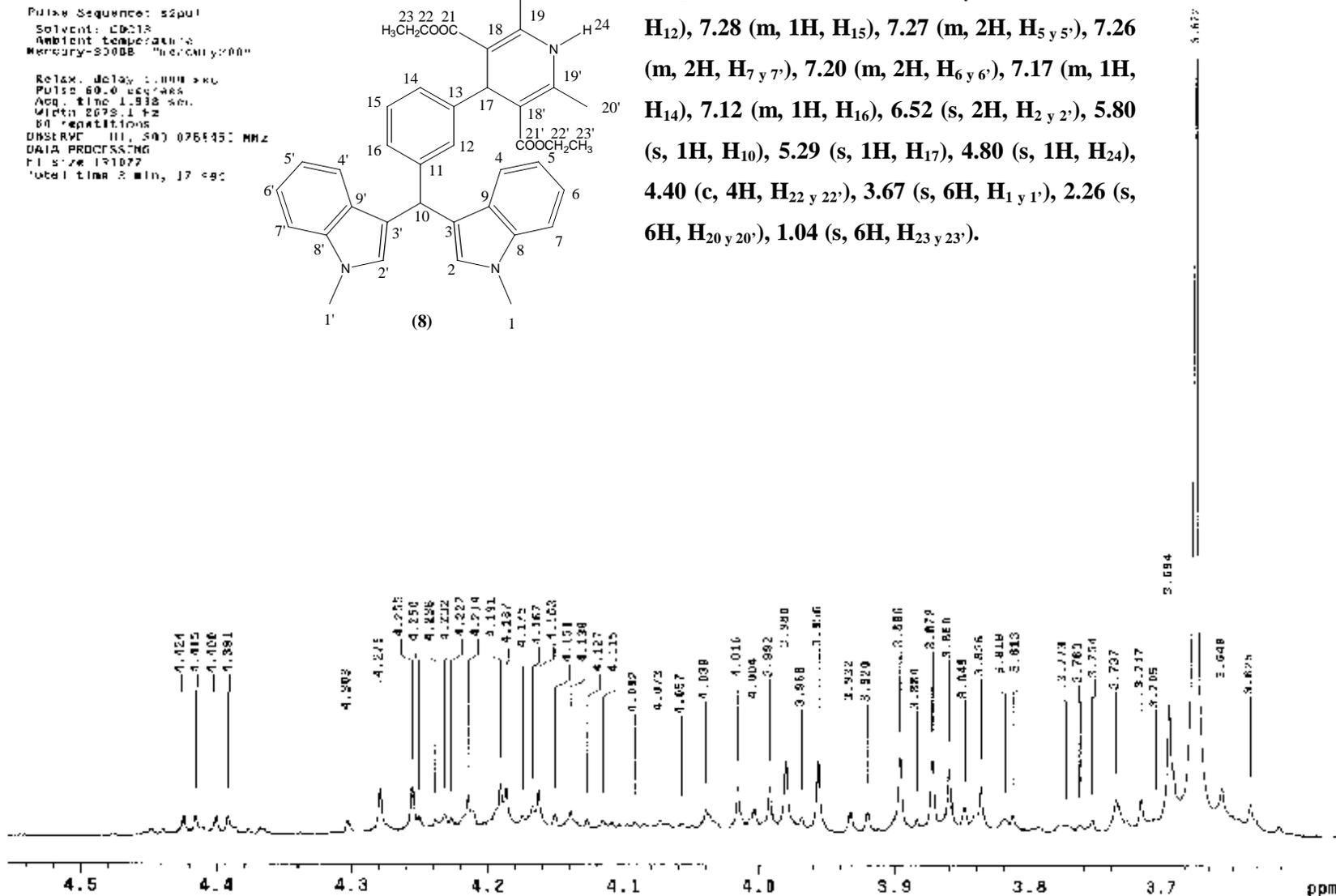
Espectro 25 c. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el [3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8).

Dr. Guillermo-Ernesto
 DNP-150-MET-12
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-3000B "Mercury 3000"

Relax. delay: 1.0000 sec
 Pulse: 60.0 usec 90 deg
 Acq. time: 1.938 sec
 Width: 2678.1 Hz
 60 repetitions
 OBSERVE: (1), 500 076545: MHz
 DATA PROCESSING
 F1 size: 131072
 Total time: 2 min, 17 sec



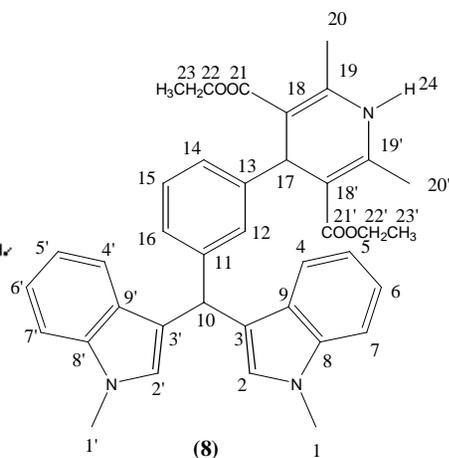
Asignaciones: 7.33 (m, 2H, H₄ y 4'), 7.31 (s, 1H, H₁₂), 7.28 (m, 1H, H₁₅), 7.27 (m, 2H, H₅ y 5'), 7.26 (m, 2H, H₇ y 7'), 7.20 (m, 2H, H₆ y 6'), 7.17 (m, 1H, H₁₄), 7.12 (m, 1H, H₁₆), 6.52 (s, 2H, H₂ y 2'), 5.80 (s, 1H, H₁₀), 5.29 (s, 1H, H₁₇), 4.80 (s, 1H, H₂₄), 4.40 (c, 4H, H₂₂ y 22'), 3.67 (s, 6H, H₁ y 1'), 2.26 (s, 6H, H₂₀ y 20'), 1.04 (s, 6H, H₂₃ y 23').



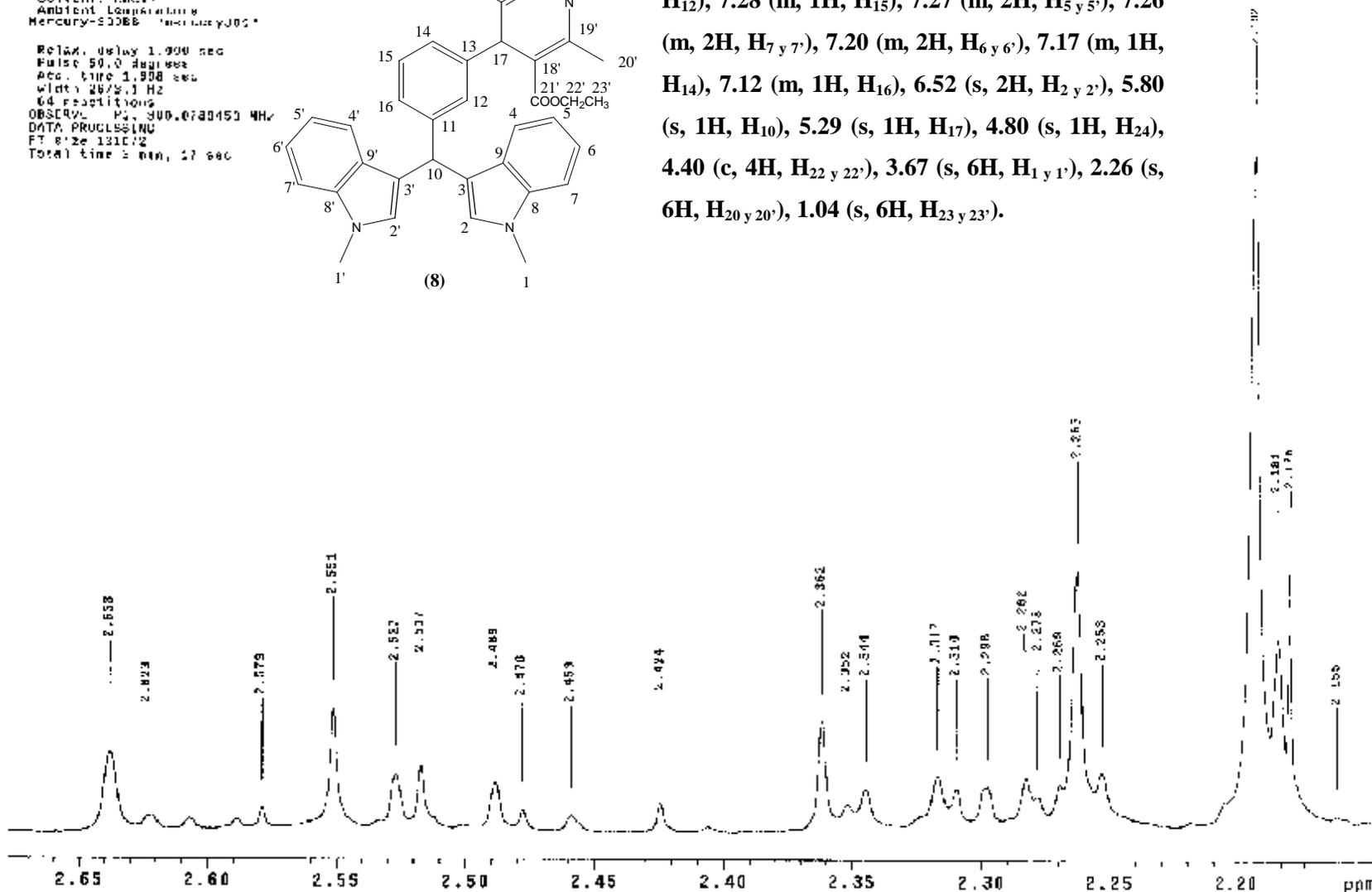
Espectro 25 d. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el [3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8).

U: Guillermo-Ernesto
 DPM-150-RET-(3)
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 Mercury-330EB (auto) 12/20/02

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 50.0 degrees
 Acq. time 1.808 sec
 Width 2678.1 Hz
 64 Resolutions
 OBSERVED F2: 300.0700450 MHz
 DATA PROCESSING
 FT Size 131072
 Total time 3 min, 17 sec

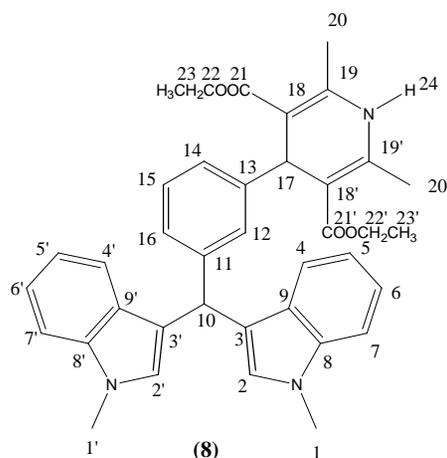


Asignaciones: 7.33 (m, 2H, H₄ y 4'), 7.31 (s, 1H, H₁₂), 7.28 (m, 1H, H₁₅), 7.27 (m, 2H, H₅ y 5'), 7.26 (m, 2H, H₇ y 7'), 7.20 (m, 2H, H₆ y 6'), 7.17 (m, 1H, H₁₄), 7.12 (m, 1H, H₁₆), 6.52 (s, 2H, H₂ y 2'), 5.80 (s, 1H, H₁₀), 5.29 (s, 1H, H₁₇), 4.80 (s, 1H, H₂₄), 4.40 (c, 4H, H₂₂ y 22'), 3.67 (s, 6H, H₁ y 1'), 2.26 (s, 6H, H₂₀ y 20'), 1.04 (s, 6H, H₂₃ y 23').

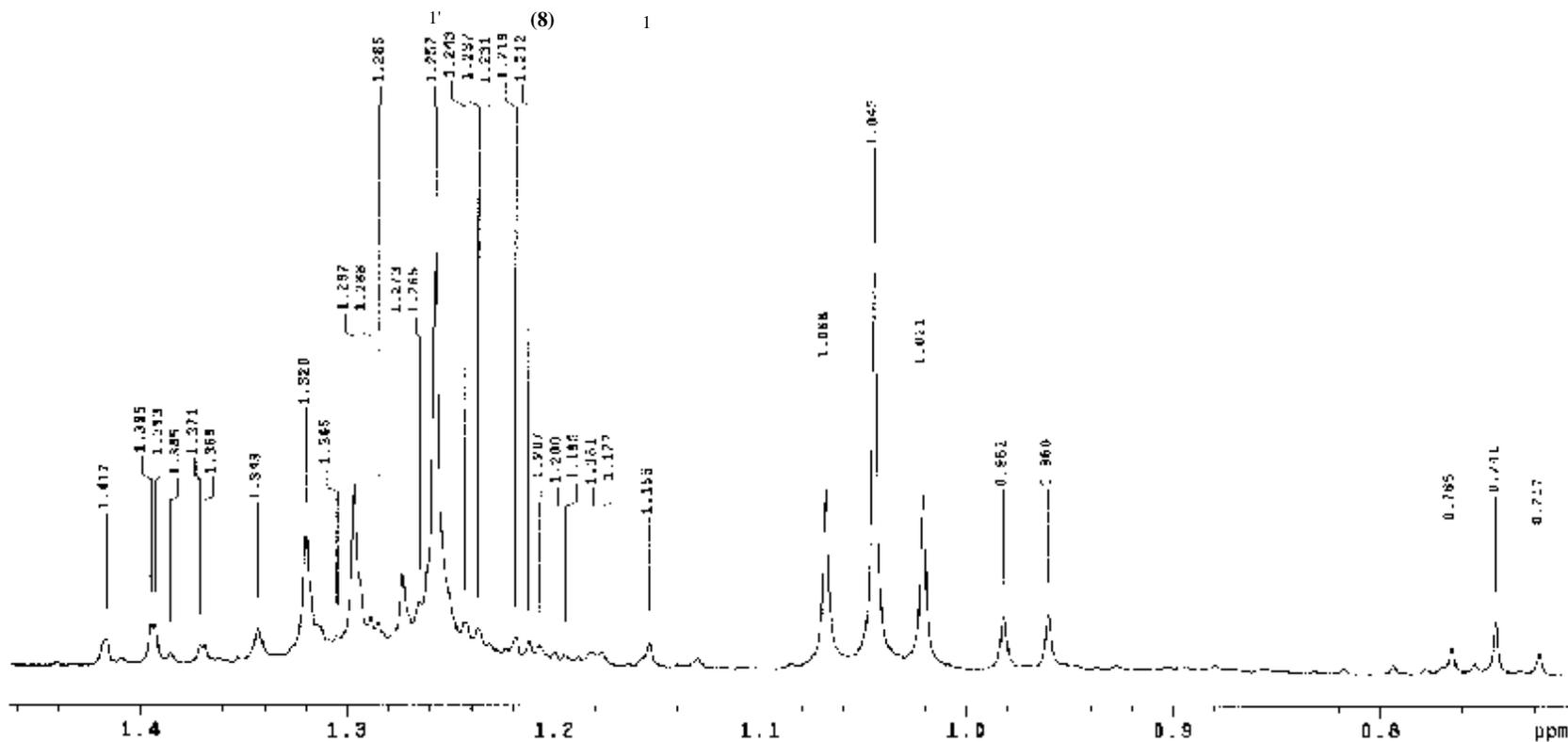


Espectro 25 e. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el [3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8).

Dr. Guillermo-Franco
 CUP-153-MET-(2)
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Acquisition: 1.00000000
 Name: CUP-20032 "mercury999"
 Relax Delay: 1.000 sec
 PULPR: 60.0 Hz/600
 Acc: Line: 1.00000000
 Width: 2000.0 Hz
 SFO: 300.135000 MHz
 OBSERVE: C-1300.0788450 Hz
 NMR1: PROCESSTING
 F1: 5.28 130072
 Total time: 3 min, 17 sec

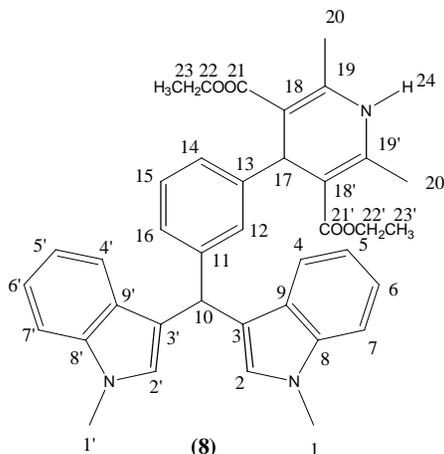


Asignaciones: 7.33 (m, 2H, H_{4 y 4'}), 7.31 (s, 1H, H₁₂), 7.28 (m, 1H, H₁₅), 7.27 (m, 2H, H_{5 y 5'}), 7.26 (m, 2H, H_{7 y 7'}), 7.20 (m, 2H, H_{6 y 6'}), 7.17 (m, 1H, H₁₄), 7.12 (m, 1H, H₁₆), 6.52 (s, 2H, H_{2 y 2'}), 5.80 (s, 1H, H₁₀), 5.29 (s, 1H, H₁₇), 4.80 (s, 1H, H₂₄), 4.40 (c, 4H, H_{22 y 22'}), 3.67 (s, 6H, H_{1 y 1'}), 2.26 (s, 6H, H_{20 y 20'}), 1.04 (s, 6H, H_{23 y 23'}).

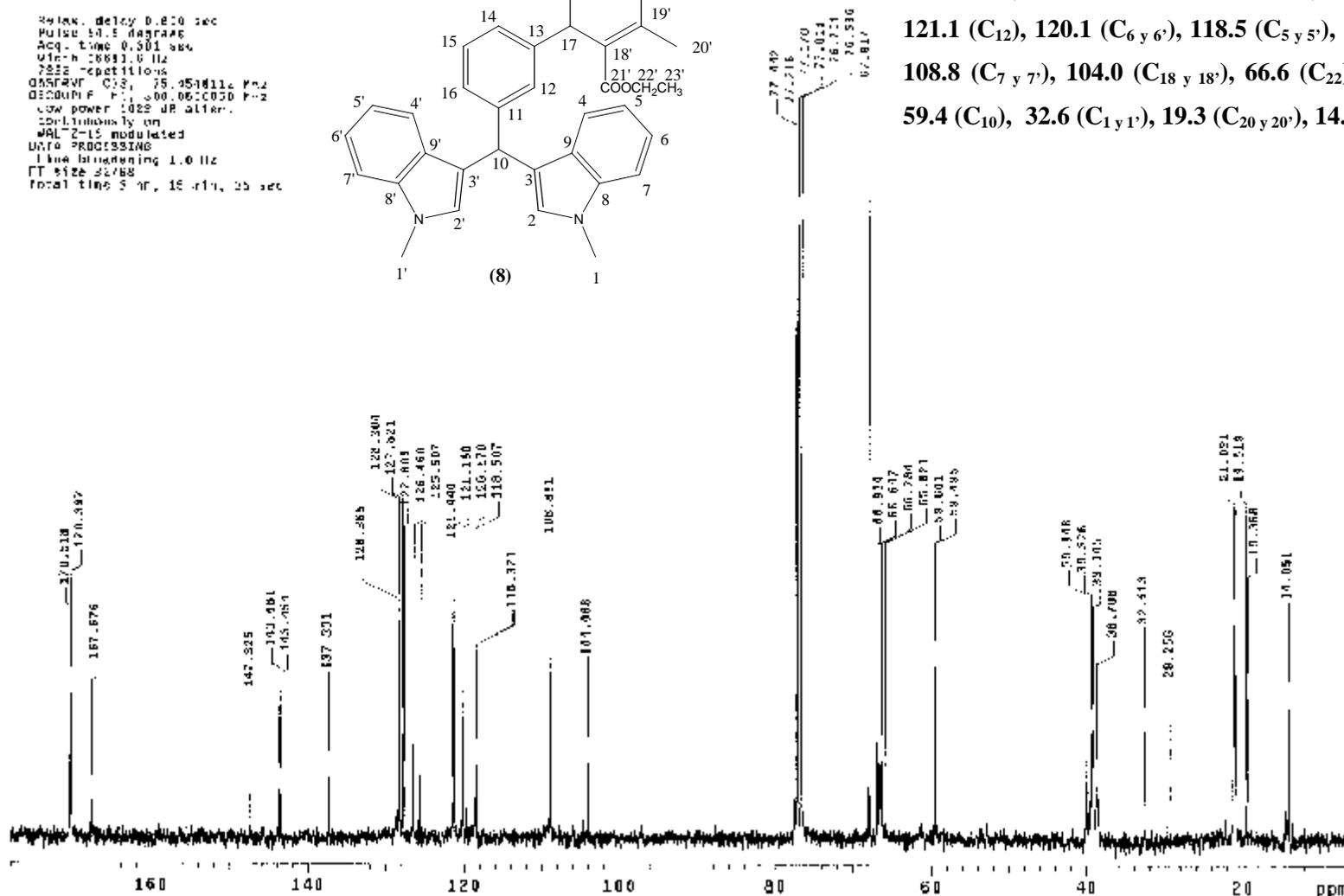


Espectro 25 f. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃/TMS), determinado a 300 MHz para el [3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8).

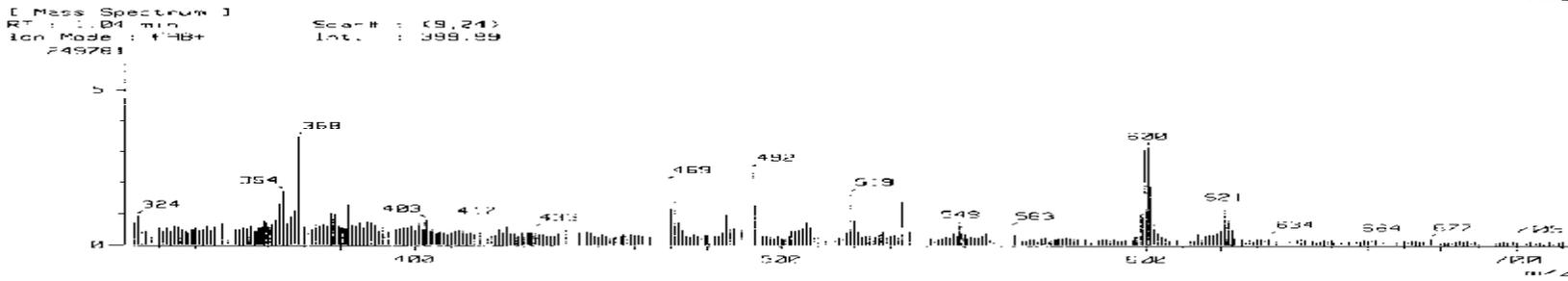
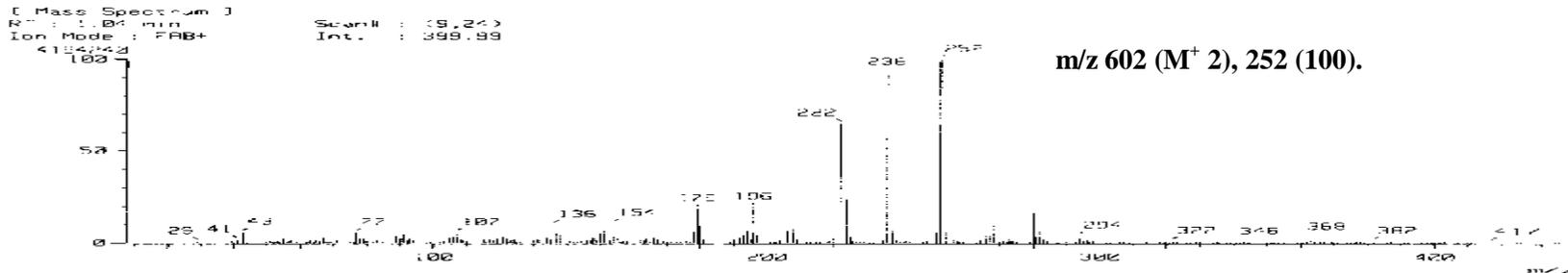
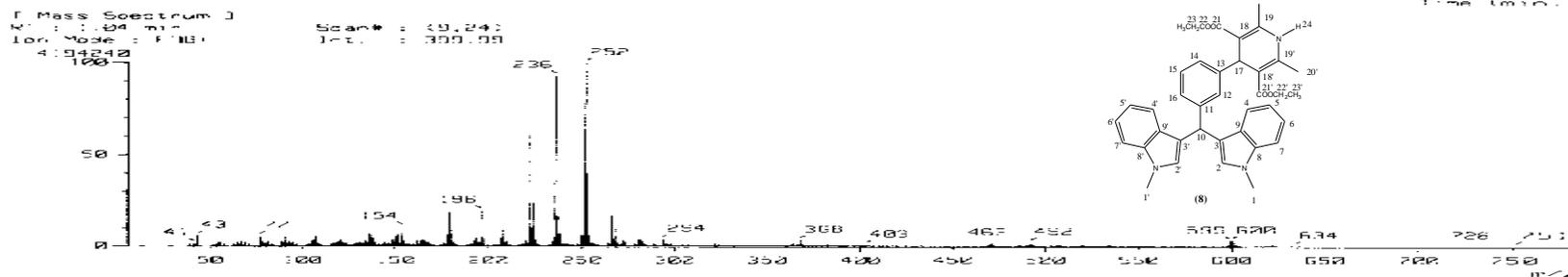
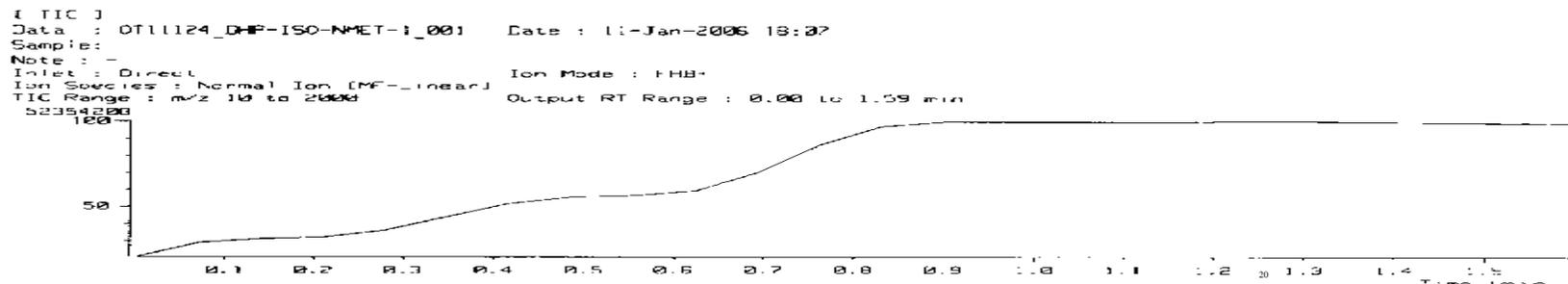
Dr. Gil Fernando Trujillo
 DNP-TRC-MH-1-23
 Pulse Program: -12p1
 Solvent: CDCl3
 Omega: 100.625 MHz
 Frequency: 300.000 MHz Mercury300
 Relax. Delay 0.800 sec
 Pulse 14.5 degree
 Acq. Time 0.301 sec
 Width 16611.0 Hz
 F2 F1 Spectra
 Omega F2 35.451811 MHz
 Decoupl F1 300.0610050 MHz
 Low power 1028 dB atten.
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 Ultra PROGRESSIVE
 Line broadening 1.0 Hz
 FT Size 32768
 Total time 5.49, 15.114, 25.562



Asignaciones: 170.5 (C₂₁), 167.6 (C₁₁), 147.3 (C₁₃),
 143.6 (C_{19 y 19'}), 143.4 (C_{8 y 8'}), 137.3 (C₁₅), 128.3 (C_{2 y 2'}),
 127.6 (C_{9 y 9'}), 126.4 (C₁₆), 125.5 (C_{4 y 4'}), 121.4 (C₁₄),
 121.1 (C₁₂), 120.1 (C_{6 y 6'}), 118.5 (C_{5 y 5'}), 118.3 (C_{3 y 3'}),
 108.8 (C_{7 y 7'}), 104.0 (C_{18 y 18'}), 66.6 (C₂₂), 59.6 (C₁₇),
 59.4 (C₁₀), 32.6 (C_{1 y 1'}), 19.3 (C_{20 y 20'}), 14.0 (C₂₃).



Espectro 26. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃/TMS), determinado a 75 MHz para el [3-(3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8).



Espectro 27. Espectro de Masas utilizando FAB+ como técnica de ionización para el[3-(3,5-Dicarboxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenil]-bis(1-metil-1H-indol-3-il)metano (8).