



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Síntesis de compuestos derivados del piridinildiindolilmetano  
empleando diferentes fuentes de energía”

T E S I S

Que para obtener el título de

QUÍMICO

Presenta

Eduardo González García

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Coasesor: Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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





UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



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

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTÁZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

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

**Síntesis de compuestos derivados del piridinildiindolimetano empleando diferentes fuentes de energía.**

Que presenta el pasante: **Eduardo González García**

Con número de cuenta: 307043553 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura de Química

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 19 de Septiembre de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
1er. SUPLENTE	Q. María del Pilar Castañeda Arriaga	
2do. SUPLENTE	Dra. María Olivia Noguez Córdova	

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

LMCF/cga

## **Agradecimientos**

A DI-OS por toda la ayuda y amor que me ha otorgado durante toda mi vida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme aceptado y formado.

Al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo por apoyarme y ayudarme a realizar este trabajo.

A cDR. Ricardo Alfredo Luna Mora (Paul) por el apoyo que me otorgó durante la realización de este proyecto y la gran amistad que me ha brindado.

Al Q. Francisco Javier Barrera Téllez por su amistad, apego, compañerismo y gran apoyo que ha sido durante este ciclo de mi vida.

A mi madre por su incansable ayuda y amor que me ha otorgado.

# Índice

<b>ÍNDICE</b>	1
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	3
<b>INTRODUCCIÓN</b>	4
<b>1 GENERALIDADES</b>	5
<b>1.1 Química Verde</b>	5
1.1.1 Concepto e importancia	5
1.1.2 Los 12 principios de la Química Verde	7
<b>1.2 Bentonita</b>	8
1.2.1 Aplicación de bentonita en síntesis orgánica	9
<b>1.3 Espectro electromagnético<sup>11</sup></b>	12
1.3.1 Microondas <sup>12</sup>	13
1.3.1.1 Breve historia y aplicación de las microondas	16
1.3.2 Irradiación infrarroja	17
1.3.2.1 Fundamentos de la irradiación infrarroja	17
1.3.2.1.1 Definición y características	17
1.3.2.1.2 Interacción de irradiación infrarroja con las moléculas	18
1.3.2.1.3 Fuentes de obtención de la irradiación infrarroja	20
1.3.2.2 Aplicación en síntesis orgánica	21
1.3.3 Ultrasonido	23
1.3.3.1 Fundamentos del ultrasonido	23
1.3.3.1.1 Definición y características	23
1.3.3.1.2 Cavitación	25
1.3.3.1.3 Variables que afectan la cavitación	26
1.3.3.1.4 Interacción del ultrasonido con las moléculas	28
1.3.3.1.5 Fuentes de obtención del ultrasonido	29
1.3.3.2 Aplicación en síntesis orgánica	32

<b>2 ANTECEDENTES</b>	34
<b>2.1 Indol</b>	34
2.1.1 Química del Indol	34
2.1.2 Importancia Biológica y Farmacológica	35
2.1.3 Síntesis y reacciones del indol	36
2.1.3.1 Síntesis de Fischer	37
2.1.3.2 Sustitución Electrofílica Aromática (SEA)	38
<b>2.2 Piridina</b>	40
2.2.1 Química de la piridina	40
2.2.2 Importancia Biológica y Farmacológica	41
2.2.3 Síntesis y reacciones de la piridina	42
<b>2.3 Diindolilmetanos</b>	43
<b>3 HIPÓTESIS</b>	47
<b>4 OBJETIVOS</b>	48
Objetivo general:	48
Objetivos particulares:	48
<b>5 PARTE EXPERIMENTAL</b>	49
<b>5.1 Materiales y equipos</b>	49
<b>5.2 Procedimiento experimental</b>	50
<b>6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	53
<b>7 CONCLUSIONES</b>	71
<b>REFERENCIAS</b>	72
<b>ANEXOS</b>	76

## Lista de abreviaturas

(% a.r.) = Abundancia relativa  
[Asig.] = Asignación  
°C = Grados Celsius  
Atm = Atmósfera (presión)  
Bu<sub>4</sub>NOAc = Acetato de tetrabutilamonio  
CCF = Cromatografía en Capa Fina  
CDCl<sub>3</sub> = Cloroformo deuterado  
cm<sup>-1</sup> = Número de onda o medida Kayser  
d = Señal doble  
dd = Señal doble de dobles  
DMSO = Sulfóxido de dimetilo  
DMSO<sub>d6</sub> = Sulfóxido de dimetilo hexadeuterado  
EM = Espectrometría de Masas  
Hz = Hertz  
IR = Infrarrojo  
K = Kelvin (temperatura)  
m = Señal múltiple  
*m/z* = Relación masa-carga  
MHz = Megahertz  
mL = Mililitros  
mmol = Milimol  
MO = Microondas  
Ms = Grupo mesilo  
OAc = Acetato  
ppm = Partes por millón  
q = Señal cuádruple  
RMN = Resonancia Magnética Nuclear  
s = Señal simple  
ss = Señal séxtuple  
t = Señal triple  
t.a. = Temperatura ambiente  
TAFB = Tonsil Actisil FF  
TOE = Tonsil Optimum Extra  
Ts = Grupo tosilo  
US = Ultrasonido  
Zr(acac)<sub>4</sub> = Acetoacetato de zirconio  
λ = Longitud de onda



## Introducción

Hoy en día, en la síntesis orgánica se intentan buscar métodos más eficientes que contemplen diferentes metodologías de reacción y que sean novedosas, siendo la Química Verde, parte fundamental de la química actual, la que está ocupada desde hace algunas décadas en implementar este tipo de métodos para prevenir la contaminación ambiental.

Esto ha llevado a nuevas alternativas de trabajo para realizar, por ejemplo, investigación de reacciones químicas en estado seco, en donde se han podido obtener resultados favorables para la obtención de diversos productos utilizando métodos más sencillos y económicos. Otro ejemplo claro de lo anterior, es el uso de una arcilla bentonítica, la cual es usada en muchas reacciones como catalizador, soporte de reactivos y medio de reacción en las mismas.

Esta forma de trabajo experimental demuestra que existen muchas ventajas sobre la química tradicional, ya que permite una mayor selectividad en la formación de productos, trabajo más sencillo, menores tiempos de reacción y menor contaminación al entorno ecológico.

Entonces, apoyándose y utilizando este tipo de metodologías, en este trabajo se contempla la formación de compuestos que presentan diferentes sistemas heterocíclicos en una misma molécula, los cuales han demostrado tener actividad biológica, siendo este el caso de los diindolimetanos, que son compuestos estables y de los cuales, de resultados encontrados en investigaciones anteriores, se ha demostrado que poseen propiedades anticancerígenas o antimicóticas, entre otras.

Teniendo esto como antecedente, se propone que se pueden obtener compuestos con doble sistema heterocíclico (compuestos híbridos) de gran interés biológico, mediante el uso de diferentes energías alternativas como infrarrojo, ultrasonido, microondas, la combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido, como medio de activación y comparando éstas con la energía térmica convencional, y con esto, proponemos una metodología efectiva, fácil, económica y con el mínimo daño generado al medioambiente.

Finalmente, con estos estudios se pretende una gran contribución a la investigación, aportando nuevas técnicas de síntesis que permitan la preservación del medioambiente, usando para ello varios de los principios de la Química Verde.

# 1 Generalidades

## 1.1 Química Verde

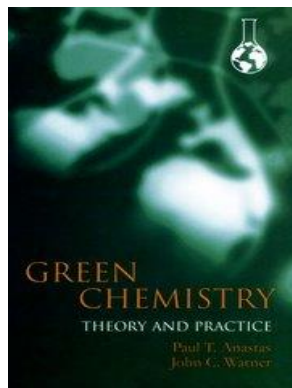
### 1.1.1 Concepto e importancia

En la actualidad, la industria se ve inmersa en un ritmo creciente de producción para abastecer las necesidades de una población mundial en continuo crecimiento. La química es una de las ciencias que contribuye a la mejora en la calidad y bienestar de la humanidad, aportando ideas y soluciones en diversos campos. Sin embargo, los beneficios que produce no deben dañar al ambiente.

Las limitaciones de un sistema de mando y control para la protección del ambiente han resultado más obvias incluso en los que su aplicación es exitosa. En sociedades industrializadas con buenas regulaciones y bien impuestas, ya se han implementado la mayoría de las medidas que pueden tomarse para reducir la contaminación ambiental y la exposición a productos químicos dañinos. Por consiguiente, ligeras mejoras en la protección del ambiente ahora requieren de inversiones relativamente grandes en dinero y esfuerzo. Como consecuencia de estas preocupaciones, surgió la práctica de la denominada Química Verde.

La consolidación de la Química Verde se produce en la década de los 90's y su definición es concretada por P.T. Anastas y J.C. Warner en su libro "*Green Chemistry: Theory and Practice*" (Figura 1):

*"La Química Verde consiste en la utilización de una serie de principios encaminados a reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas en el diseño, fabricación y aplicación de los productos y procesos químicos."*<sup>1</sup>



**Figura 1.** Portada del libro “*Green Chemistry: Theory and Practice* (Química Verde: Teoría y Práctica).”

Básicamente, la Química Verde reúne un vasto cuerpo de conocimientos químicos y lo aplica a la producción, el uso y el vertimiento o disposición final de productos químicos, de forma que se minimice el consumo de materiales y el daño al ambiente, así como la exposición de organismos vivos, incluyendo los seres humanos, animales y vegetales, a las sustancias tóxicas. En adición a lo anterior, la Química Verde es una práctica eficaz de la química y la menos costosa, teniendo en cuenta todos los gastos de la práctica en química, incluyendo los riesgos y el daño ambiental potencial.<sup>2</sup>

En la actualidad muchas organizaciones internacionales aplican los principios de la Química Verde, entre ellas: *Green Chemistry Environment* (Estados Unidos), la *Royal Society Chemistry* (Reino Unido) a través de la publicación de su revista *Green Chemistry*, *Japanese Chemical Innovation Institute* (Japón), entre otras.

### 1.1.2 Los 12 principios de la Química Verde

El diseño de productos y procesos benignos con el ambiente debe de seguir, en la mayor medida posible, los 12 principios de la Química Verde propuestos por Paul T. Anastas y John C. Warner en su obra *Green Chemistry: Theory and Practice*:

1. Prevención de residuos: Es mejor evitar la producción del residuo que tratar de eliminarlo después de su formación.
2. Economía atómica: Los métodos de síntesis deben diseñarse de manera que el producto final incorpore al máximo los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.
3. Metodologías de síntesis de toxicidad reducida: Los métodos de síntesis deben diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para la especie humana como para el ambiente.
4. Diseño de compuestos químicos más seguros: Los productos químicos deben ser diseñados de manera que mantengan la eficacia de su función, a la vez que presenten una escasa toxicidad.
5. Disminución del uso de sustancias auxiliares: Se evitará emplear sustancias que no sean imprescindibles y en el caso de que se utilicen deben ser inocuas.
6. Eficiencia energética: Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose en lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a presión y temperatura ambiente.
7. Utilización de materias primas renovables: Las materias primas deben ser preferiblemente renovables en lugar de agotables, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. Reducción de derivados: Se debe evitar en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

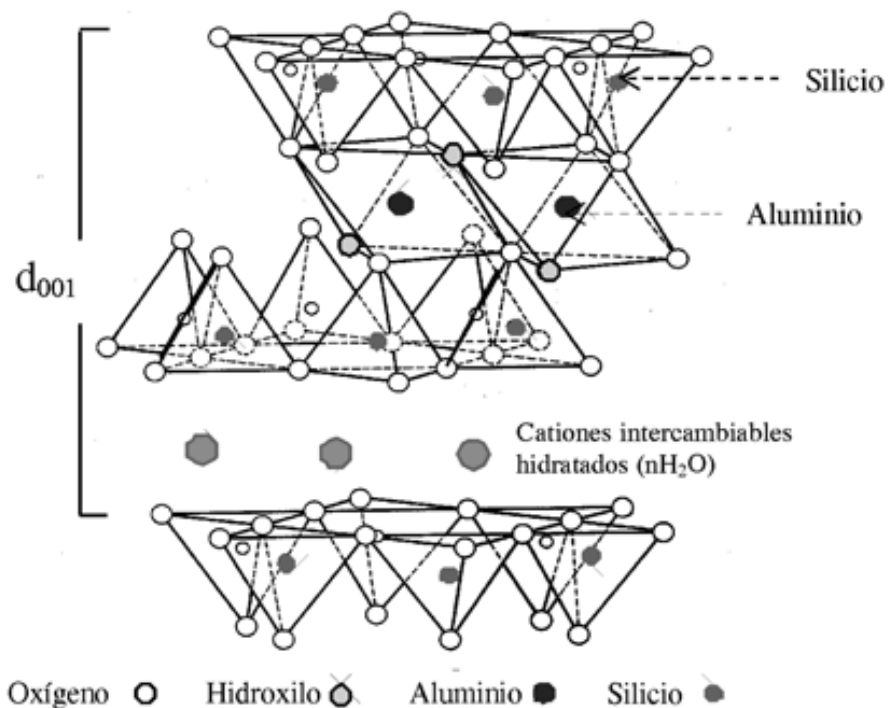
9. Potencialización de la catálisis: Se deben emplear catalizadores reutilizables (lo más selectivos posibles), en lugar de reactivos estequiométricos.
10. Diseño de productos biodegradables: Los productos químicos se deben diseñar de tal manera que al finalizar su uso no persistan en el ambiente y se transformen en productos de degradación inocuos.
11. Desarrollo de técnicas para análisis en tiempo real: Seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Minimizar el potencial de accidentes químicos: Se deben elegir sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

Estos principios constituyen una guía general, con el objetivo de orientar la investigación de la química hacia la mejora de la ecoeficiencia de los productos y procesos químicos.

## **1.2 Bentonita**

El término bentonita se aplica a una clase de arcilla muy particular que tiene propiedades jabonosas, que posee una gran plasticidad y que es altamente coloidal. Esta arcilla procede originalmente de Benton Shale, en Wyoming, Estados Unidos, de ahí su nombre.<sup>3</sup> Las propiedades físicas de la arcilla le confieren un alto valor comercial al hacerla útil para sondeos, como aglomerante de arenas de molde, para decoloración de aceites, etc. Este material está compuesto por sílice, alúmina y agua, frecuentemente con cantidades apreciables de hierro, álcalis y tierras alcalinas, aunque es de resaltar que al encontrarse en el mundo arcillas similares en cuanto a uso y composición, el término de bentonita se extendió y ahora abarca a todo aquel suelo que contiene más del 50% de minerales del grupo de las montmorillonitas, estando presentes otros minerales como la caolinita, la illita y la beidelita. La estructura de la montmorillonita (arcilla de mayor proporción de la bentonita) presenta unidades con arreglo bidimensional de tetraedros de  $\text{SiO}_4$  unidos por tres vértices, a manera de formar anillos hexagonales, y de unidades con arreglo bidimensional de octaedros de  $\text{Al}(\text{OH})_2\text{O}_4$ ,<sup>4,5</sup> como puede observarse en la Figura 2.

En México existen yacimientos en zonas áridas de los estados de Tlaxcala, Puebla, Morelos y Durango, los cuales son explotados por la compañía Tonsil Mexicana donde se obtienen diferentes tipos de bentonita con una estructura porosa de silicato y una gran superficie de contacto.<sup>3</sup>



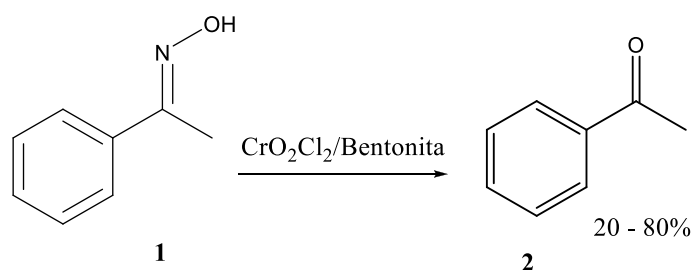
**Figura 2.** Distribución de las unidades tetraédricas y octaédricas en una lámina a manera de “tot” (tetraédrico-octaédrico-tetraédrico). Puede observarse el espacio intercapa y la variedad de cationes que pueden presentarse en las unidades básicas de “tot”.

Por otro lado, las propiedades que hacen muy útil a la bentonita son su capacidad de adsorción,<sup>6</sup> la cual está directamente relacionada con las características texturales (superficie específica y porosidad), y su capacidad de fungir como un catalizador ácido por ciertos sitios con carácter ácido de Broensted-Lowry y de Lewis que se encuentran en la superficie de la arcilla, los cuales tienen cationes expuestos y disponibles para aceptar la donación de electrones provenientes de un ligante.

### 1.2.1 Aplicación de bentonita en síntesis orgánica

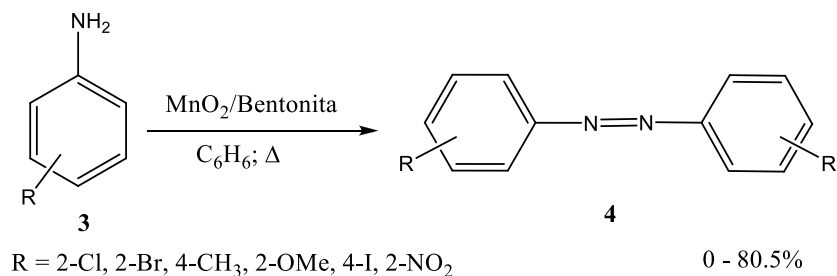
A continuación se muestran algunos trabajos que hasta el momento han emanado del uso y aplicación de la bentonita como soporte y catalizador de reacciones y que resaltan la importancia que ha adquirido este material en síntesis orgánica:

- a. Ruptura Oxidativa de cetoximas (**1**) con cloruro de cromilo adsorbido sobre sílice y arcilla bentonítica para obtener cetonas (**2**). La investigación arrojó como resultado que el cloruro de cromilo soportado fue más eficiente y requiere menores tiempos de reacción que en fase homogénea<sup>7</sup> para obtener el producto deseado (Esquema 1).



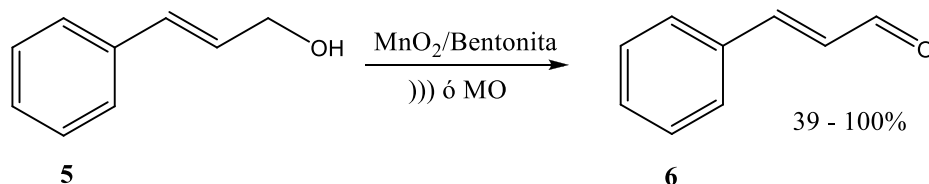
**Esquema 1.** Ruptura oxidativa de **1**.

- b. Oxidación de anilinas (**3**) con carbonato de plata soportado en bentonita. Como parte de una vía alterna para obtener azocompuestos (**4**) de **3**, se soportaron los reactivos en bentonita y se empleó benceno anhidro como disolvente como puede verse en el Esquema 2. Los rendimientos de esta técnica, acorde a los investigadores, compite con otras técnicas. Los tiempos de reacción fueron de 4 horas.<sup>8</sup>



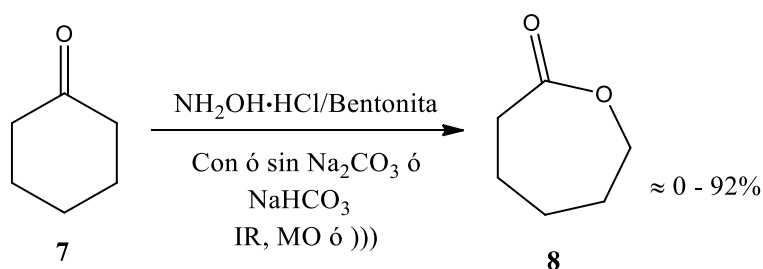
**Esquema 2.** Oxidación de **3** con MnO<sub>2</sub>/Bentonita TOE (Tonsil Optimum Extra).

- c. Oxidación de alcoholes bencílicos y alílicos (**5**) para la obtención de aldehídos (**6**). La oxidación de **5** se efectúa mediante  $MnO_2$  soportado en bentonita TOE y en ausencia de disolventes; por otro lado, se recurre al ultrasonido (US) o a las microondas (MO) como fuentes alternas de energía (Esquema 3). El tiempo de reacción para MO fue de 1 minuto y para US fue de un máximo de 15 minutos<sup>9</sup> para la obtención de **6**.



**Esquema 3.** Oxidación de **5** por el sistema  $MnO_2$ /Bentonita TOE.

- d. Estudio comparativo para la obtención de  $\epsilon$ -caprolactama (**8**) mediante diversas fuentes de energía y TOE (Tonsil Optimum Extra) como soporte y catalizador. Aquí se presenta y discute la obtención de **8**, partiendo de la adsorción de ciclohexanona (**7**) y cloruro de hidroxilamonio en TOE, aplicando US, MO, IR y calentamiento convencional al medio y en ausencia de disolventes (Esquema 4). Los tiempos de reacción tuvieron un intervalo de 3 a 30 minutos.<sup>10</sup>
- e.

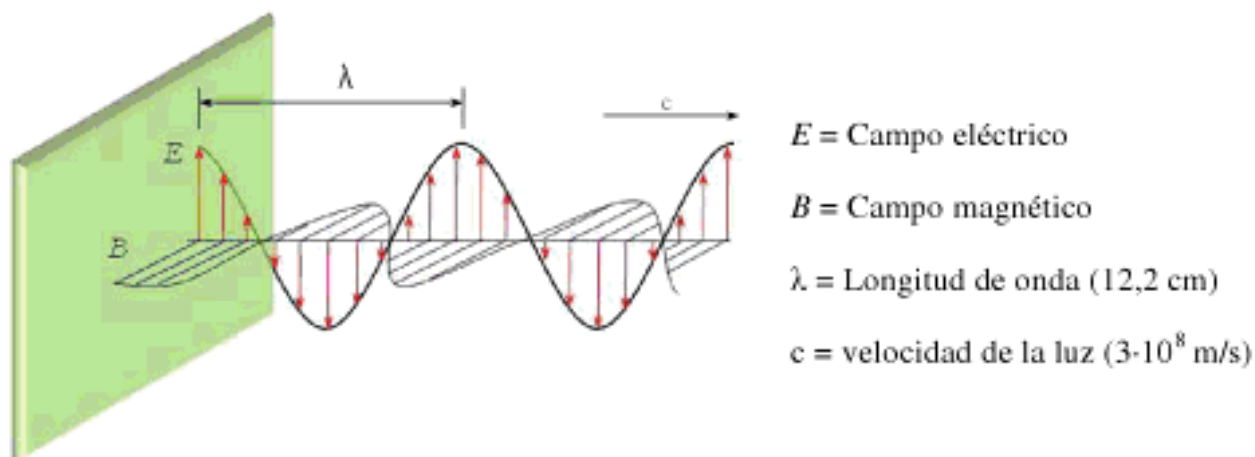


**Esquema 4.** Obtención de **8** con diversas fuentes de energía y con bentonita TOE como soporte.



### 1.3 Espectro electromagnético<sup>11</sup>

Toda la radiación electromagnética consiste de energía que se propaga por medio de campos eléctricos y magnéticos y que alternan aumentos y descensos en la intensidad mientras se mueven en el espacio. Cualquier radiación electromagnética puede describirse como un campo eléctrico y uno magnético que se propagan de forma perpendicular como puede observarse en la Figura 3, aunque solo el campo eléctrico transfiere la energía que conduce al calentamiento de las sustancias.



**Figura 3.** Campos eléctrico y magnético en una onda.

Las propiedades de onda de la radiación del espectro electromagnético se describen con dos variables interdependientes:

- La frecuencia ( $\nu$ , del griego nu) es el número de ciclos que una onda experimenta por segundo (ciclos/segundo), y se expresa en 1/segundo [ $s^{-1}$ ; también llamado Hertz (Hz)].
- La longitud de onda ( $\lambda$ , del griego lambda) es la distancia entre cualquier punto sobre una onda y el punto correspondiente en la onda siguiente (metro/ciclo). Esta distancia suele expresarse en metros (m), nanómetros (nm,  $10^{-9}$  m), picómetros (pm,  $10^{-12}$  m) o en angstroms ( $\text{Å}$ ,  $10^{-10}$  m).

La velocidad de una onda puede describirse por el producto de la frecuencia por la longitud de onda, obteniéndose la constante "c" o de la velocidad de la luz:  $c = \nu\lambda$ , cuyo valor es de aproximadamente  $3 \times 10^8$  m/s tanto en el vacío como en el aire.

Otra característica de las ondas es la amplitud, la cual se describe como la altura de la cresta (o la profundidad del valle) en cada onda (Figura 4). Ésta es una medida de la fuerza del campo eléctrico y magnético que se relaciona con la intensidad de la radiación y se percibe como brillantez en el caso de luz visible.



**Figura 4.** Amplitud de las ondas descritas gráficamente y su efecto en el fenómeno de luz visible.

### 1.3.1 Microondas<sup>12</sup>

Las microondas comprenden una región que se halla entre el infrarrojo y la radiación de radiofrecuencias. La longitud de onda de las microondas oscila entre 1 cm y 1 m y las frecuencias entre 300 GHz y 300 MHz como puede verse en la Figura 5.

Como se puede observar en la Figura 5, las ondas de microondas poseen una frecuencia y longitud de onda bien definida, cuyo efecto en la materia da como resultado la rotación molecular. Explicado lo anterior, se tienen que analizar algunos aspectos para comprender mejor la efectividad del calentamiento por microondas.

Uno de los primeros aspectos a contemplar, es entender que la forma en que las microondas calientan una mezcla de reacción es diferente al método tradicional por inducción de calor. El primero se produce por medio del acoplamiento de las microondas con las moléculas del disolvente, reactivo o catalizador presente y el segundo se produce por las corrientes de convección y el material del recipiente.

Muchos materiales son "transparentes" a las microondas (incluyendo el vidrio), por lo que éstas se acoplan con las moléculas de la mezcla sin tener que calentar primeramente el recipiente, siendo esto algo que no pasa con el método tradicional. Esto se traduce en un calentamiento del interior al exterior (microondas) y un calentamiento del exterior al interior (tradicional) como se observa en la Figura 6.

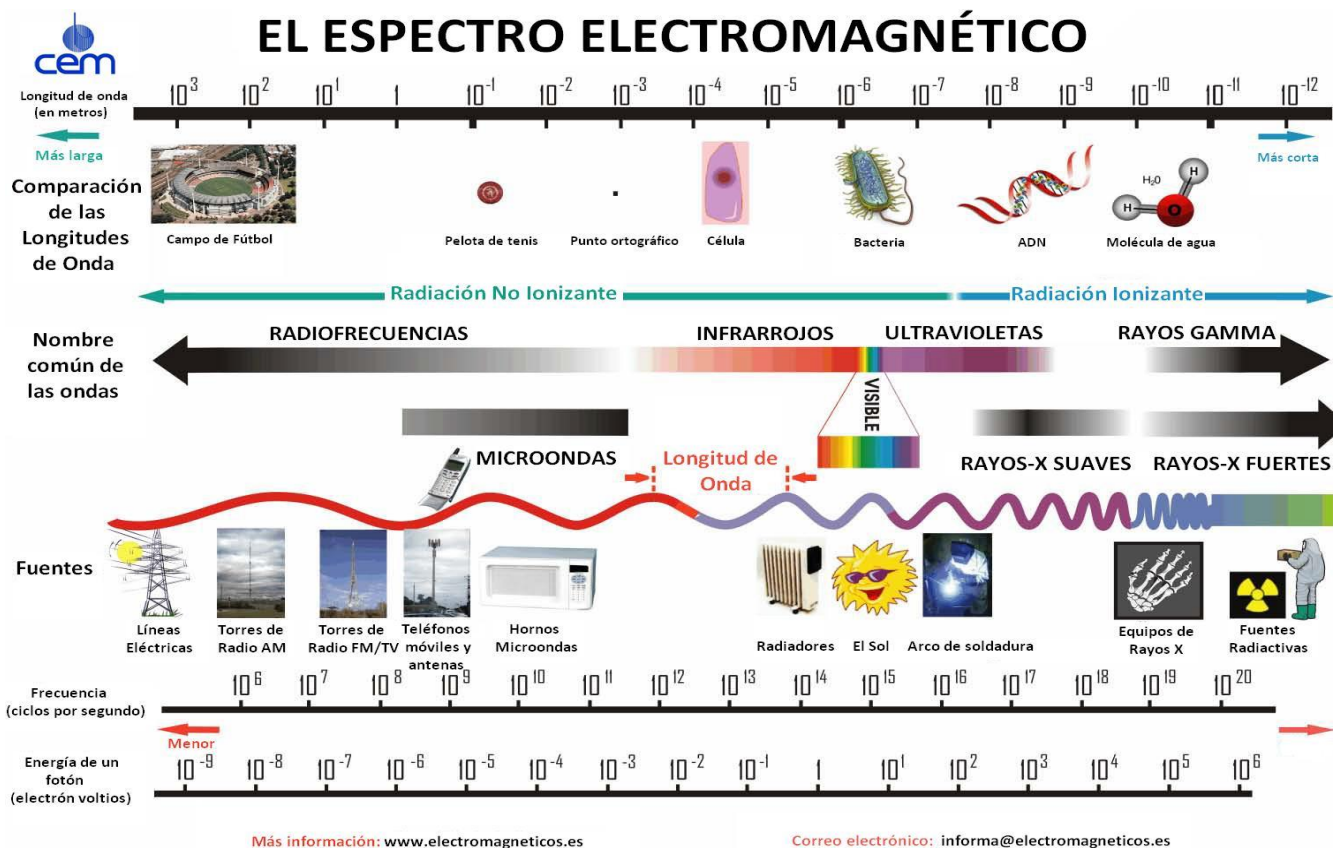
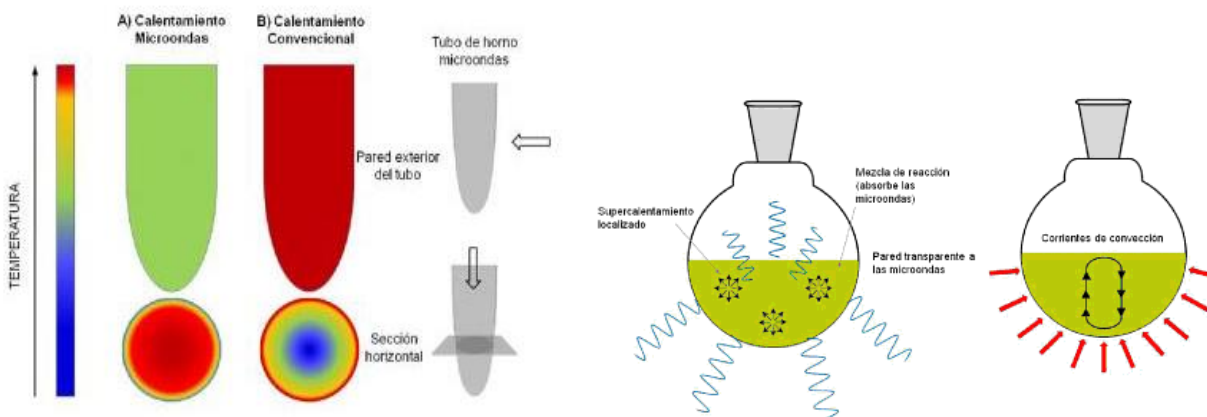


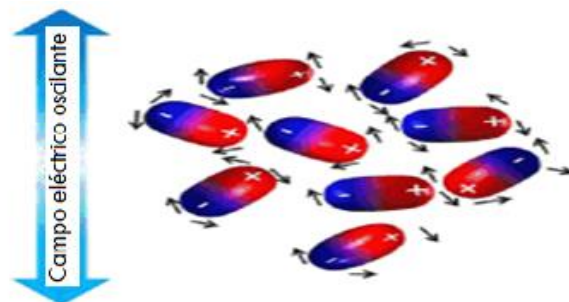
Figura 5. Espectro electromagnético, donde se resalta el lugar de las microondas.



**Figura 6.** Comparación gráfica entre el calentamiento convencional y el calentamiento por microondas. En las microondas procede desde el seno de la reacción si el material del recipiente no absorbe MO.

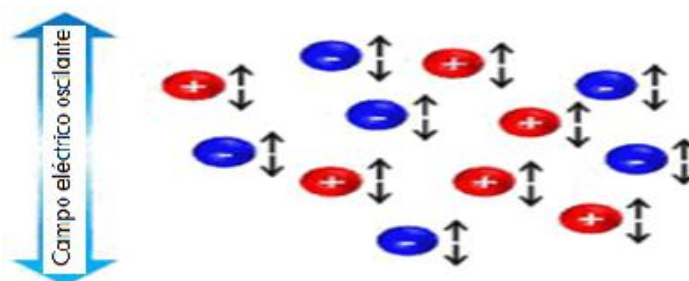
Al esclarecer la forma de calentamiento de las microondas, queda explicar el mecanismo que produce la rotación de las moléculas. Anteriormente, se había mencionado que cualquier onda electromagnética se compone de 2 elementos (componente eléctrica y componente magnética) y solo la componente eléctrica era la responsable del calentamiento de las sustancias, sin embargo, el aumento de energía en el sistema también depende de la capacidad de las sustancias en cuestión de absorber energía de microondas y convertirla en calor. Estas condiciones tienen como consecuencia 2 tipos de calentamiento:

- a. Interacción de dipolos (polarización dipolar o rotación de dipolo): La irradiación de la muestra con energía de microondas resulta en el alineamiento de los dipolos en el campo eléctrico aplicado. Como el campo aplicado oscila, el campo de los dipolos tiende a realinearse con el campo eléctrico oscilante y, en el proceso, a través de la fricción y de la pérdida dieléctrica, se produce calor. La cantidad de energía que se puede producir por esta vía está directamente relacionada con la capacidad de las moléculas irradiadas de alinearse con la frecuencia del campo aplicado. Si el campo aplicado no permite a la molécula reorientarse o la reorienta demasiado rápido, el calentamiento no se da. La frecuencia de los hornos comerciales (2450 MHz cae dentro de estos extremos). A esta frecuencia el campo eléctrico oscila  $4.9 \times 10^9$  veces produciendo un rápido calentamiento de la mezcla. Una ilustración de este fenómeno puede contemplarse en la Figura 7.



**Figura 7.** Mecanismo de calentamiento por interacción de dipolos.

- b. Conducción iónica: El calor se genera a través de pérdidas por fricción, que tienen lugar a través de la migración de los iones disueltos cuando se someten a la acción de un campo electromagnético. Estas pérdidas dependen del tamaño, carga, conductividad de los iones disueltos y de la interacción de estos últimos con el disolvente. Este fenómeno puede ilustrarse de manera sencilla en la Figura 8.



**Figura 8.** Mecanismo de calentamiento con microondas por conducción iónica.

#### 1.3.1.1 Breve historia y aplicación de las microondas

La síntesis química asistida por microondas representa un gran avance en la metodología de la química sintética, un cambio significativo en la manera en que se llevan a cabo las reacciones. Sin embargo, los efectos de la radiación de microondas no fueron estudiados hasta mediados de la década de los 80's. La primera publicación, pionera en este campo y poco conocida, data de 1969. En ella, Vanderhoff describe el uso de microondas en la polimerización de monómeros de vinilo en disolución acuosa. A pesar de ello, existen algunas publicaciones más renombradas que se toman como punto de partida para la síntesis orgánica asistida por microondas, entre las que se cuentan los grupos de R. Gedye y R.J. Guiguere, ambas de 1986. Estos autores describieron varias reacciones que transcurrían en pocos

minutos cuando se irradiaban en recipientes sellados en hornos de microondas domésticos. Aunque la viabilidad del método era evidente, estos equipos de investigación reportaron explosiones por la rápida acumulación de presión en los recipientes sellados. Para hacer menos peligrosa la técnica, se diseñaron metodologías más seguras, incluyendo reacciones sin disolventes que se denominarían “reacciones frías”. Cabe destacar que algunas reacciones mencionadas en este informe, podrían clasificarse como “reacciones frías” soportadas en una arcilla.

### 1.3.2 Irradiación infrarroja

#### 1.3.2.1 Fundamentos de la irradiación infrarroja

##### 1.3.2.1.1 Definición y características

La región infrarroja (del latín, infra, «debajo» del rojo) del espectro corresponde a frecuencias que se encuentran justo por debajo del visible y por encima de las microondas. Los fotones de la irradiación infrarroja no tienen suficiente energía para producir transiciones electrónicas, pero pueden hacer que determinados grupos de átomos vibren respecto a los enlaces que los conectan.<sup>13</sup> Sin embargo, es imposible la sola excitación de los niveles vibratorios, prácticamente siempre se excitan los estados rotacionales conjuntamente con los vibratorios.<sup>14</sup>

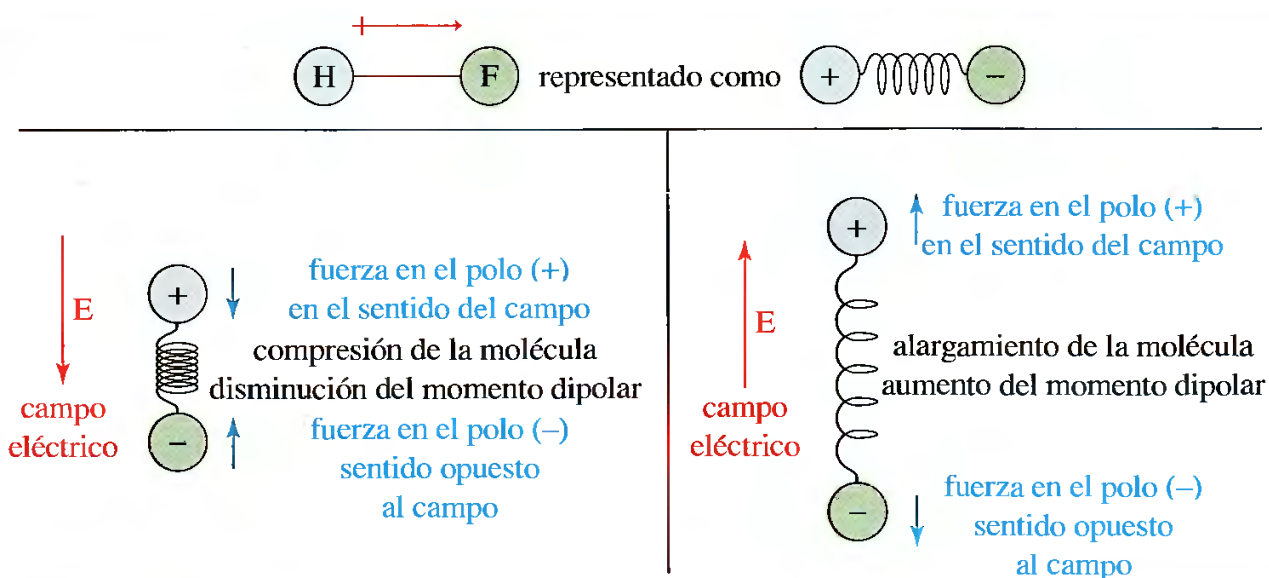
Por lo general, esta región suele dividirse en tres zonas:

- a) Infrarrojo cercano: 0.75-2.5  $\mu\text{m}$  (13333.3333-4000  $\text{cm}^{-1}$ )
- b) Infrarrojo medio: 2.5-25  $\mu\text{m}$  (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ )
- c) Infrarrojo lejano: 25-1000  $\mu\text{m}$  (400-10  $\text{cm}^{-1}$ )

La región más utilizada en química es el infrarrojo medio, debido a que la vibración molecular de la mayoría de los grupos funcionales de moléculas orgánicas es perceptible en esta zona.<sup>15</sup> A pesar de la selección del IR medio como preferencial en la química, no todas las moléculas absorben la radiación infrarroja, hecho que se abordará en la siguiente sección.

### 1.3.2.1.2 Interacción de irradiación infrarroja con las moléculas

No todas las moléculas absorben la radiación infrarroja, por lo que es necesario entender cómo interacciona esta energía con las moléculas para explicar este hecho, de manera particular con un enlace molecular. La clave radica en el momento dipolar del enlace, visualizándose como una carga positiva y una negativa separadas por un muelle. Si el enlace se coloca en un campo eléctrico, se puede comprimir si está en la misma dirección del campo y el momento dipolar disminuye. De manera inversa, cuando el campo eléctrico está en dirección contraria al enlace, este último se alarga y el momento dipolar aumenta. Si esta compresión y alargamiento del enlace se produce a una frecuencia que corresponde a la velocidad natural de vibración de la molécula, se puede absorber energía. Por lo tanto, se absorbe energía en ese intervalo de frecuencias y se dice que la molécula es activa en el IR. Un ejemplo de ello, puede verse en la Figura 9.



**Figura 9.** Representación gráfica del alargamiento y compresión del enlace hidrógeno-flúor por efecto de un campo eléctrico. El cambio de momento dipolar solo se da si es diferente de 0.

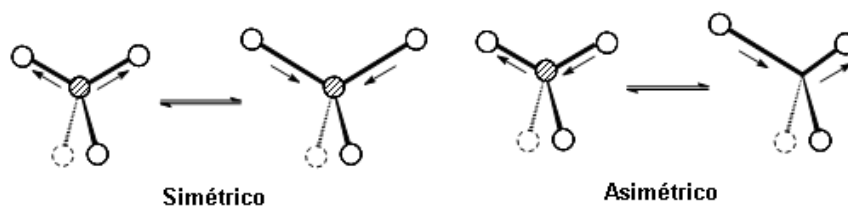
Si un enlace es simétrico y el momento dipolar es cero, como el de moléculas homonucleares ( $O_2$ ,  $N_2$ ,  $Cl_2$ ), el campo eléctrico no interacciona con el enlace, en el sentido de que la vibración no produce cambios en el momento dipolar y por ende no hay absorción de energía. El momento dipolar de este tipo de moléculas no depende del alargamiento o compresión del enlace bajo influencia del campo eléctrico, dado que especies como el acetileno ( $H-C\equiv C-H$ ), cuyo momento dipolar es cero, sigue manteniéndose



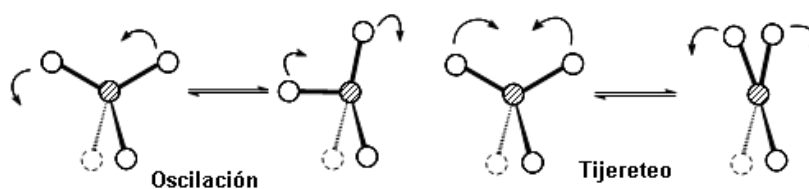
así, aún bajo el alargamiento y estiramiento de su triple enlace. Esta vibración se dice que es inactiva en el IR y no produce ninguna absorción de energía.

Entendido el fenómeno de vibración molecular por efecto del campo eléctrico de una onda, es necesario mencionar que, en función de la energía absorbida por la molécula, se pueden dar diferentes tipos de vibración, los cuales se citan a continuación:<sup>16</sup>

- Estiramiento: Átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro, los movimientos pueden ser simétricos o asimétricos (Figura 10).
- Flexiones sobre el plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado a otro en el plano de la molécula, dichos movimientos se conocen como oscilación y tijereteo (Figura 11).



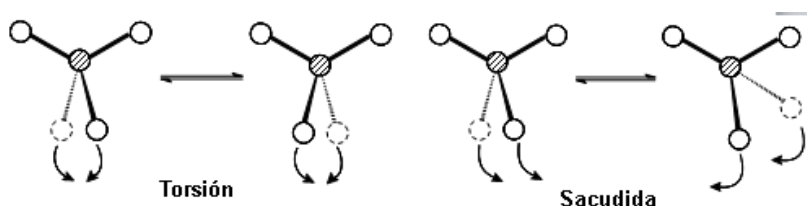
**Figura 10.** Estiramiento simétrico y asimétrico.



**Figura 11.** Flexiones sobre el plano, procesos de oscilación y tijereteo.

- Flexiones fuera del plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado al otro en formas perpendiculares al plano de la molécula, dicho movimiento es conocido como sacudida y torsión (Figura 12).





**Figura 12.** Flexiones fuera del plano, procesos de torsión y sacudida.

#### 1.3.2.1.3 Fuentes de obtención de la irradiación infrarroja

Las fuentes de IR constan de un sólido inerte que se calienta eléctricamente a una temperatura comprendida entre 1500 y 2200 K. Estas fuentes producen una radiación continua. A estas temperaturas, la máxima intensidad radiante se produce entre 5000 y 5900  $\text{cm}^{-1}$  (de 2 a 1.7  $\mu\text{m}$ ). A longitudes de onda mayores, la intensidad decrece con suavidad hasta ser 1% del máximo a 670  $\text{cm}^{-1}$  (15  $\mu\text{m}$ ). A longitudes de onda menores, la disminución es más rápida y se observa una reducción de intensidad similar a los 10 000  $\text{cm}^{-1}$  (1  $\mu\text{m}$ ).<sup>17</sup> Generalmente se citan 5 fuentes:

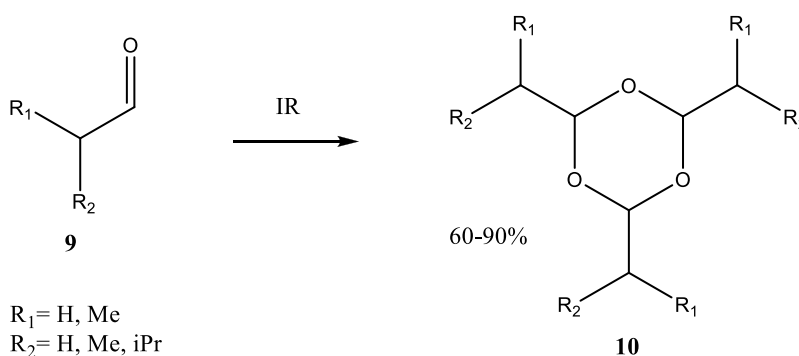
- Emisor de Nernst: Está constituido por óxidos de tierras raras conformadas en un cilindro (zirconio, ytrio y torio generalmente). Posee terminales de platino que están selladas para permitir la conexión eléctrica. Alcanza temperaturas comprendidas entre 1200 y 2200 K. El coeficiente térmico de la resistencia del emisor es muy negativo y debe calentarse previamente antes de que la corriente sea lo suficientemente alta para conservar la temperatura adecuada.<sup>18</sup> Su máxima energía emitida se concentra entre 1 y 10  $\mu\text{m}$ , llegando a usarse incluso hasta 40  $\mu\text{m}$ .
- Fuente globular o Globar: Varilla de carburo de silicio (SiC) que se calienta eléctricamente hasta 1300-1500 K y tiene la ventaja de poseer un coeficiente de resistencia positivo. Los contactos eléctricos deben enfriarse para evitar la formación de un arco. Es más estable que el emisor de Nernst y su máxima capacidad de emisión es comparable entre 1 y 10  $\mu\text{m}$  al emisor de Nernst, pero es menor a partir de 10  $\mu\text{m}$ .

- c) Fuente de filamento incandescente: De intensidad algo menor que el emisor de Nernst y el Gobar, pero con una vida más larga. Consiste en una espiral muy apretada de alambre de nicromo (aleación de níquel y cromo) que se calienta a casi 1100 K. A pesar de poseer menor intensidad que muchas fuentes de IR, la fuente de filamento incandescente no necesita enfriarse y casi no requiere mantenimiento. Existe una variante que consiste en una espiral de rodio empaquetado en un tubo fijo de óxido de aluminio, que desarrolla temperaturas de 1500 K con una máxima utilidad en el intervalo del IR medio (2.5-25  $\mu\text{m}$ ).
- d) Arco de mercurio: Útil para la región espectral del IR lejano ( $\lambda > 50 \mu\text{m}$ ). Consiste en un arco de mercurio de alta presión que consta de un tubo revestido con cuarzo que contiene vapor de mercurio a una presión determinada. El paso de electricidad a través del vapor origina una fuente de plasma interna que proporciona una radiación continua en la región del infrarrojo lejano.
- e) Lámpara de filamento de tungsteno: Fuente adecuada para la región del infrarrojo cercano de 4000 a 12800  $\text{cm}^{-1}$  (2.5 a 0.75  $\mu\text{m}$ ).

### 1.3.2.2 Aplicación en síntesis orgánica

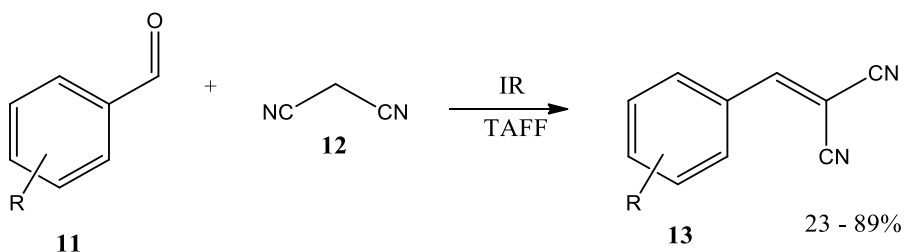
Existe vasta información de la aplicación de IR a la activación de reacciones en síntesis orgánica. En este apartado se mencionan algunos trabajos que implican su uso.

- a. Síntesis de 1, 3, 5-trioxanos (**10**). Partiendo de los derivados del isobutiraldehído (**9**), la reacción finalizó a los 45 minutos de exposición a IR (Esquema 5).<sup>19</sup>



**Esquema 5.** Obtención de **10** utilizando **9** como materia prima.

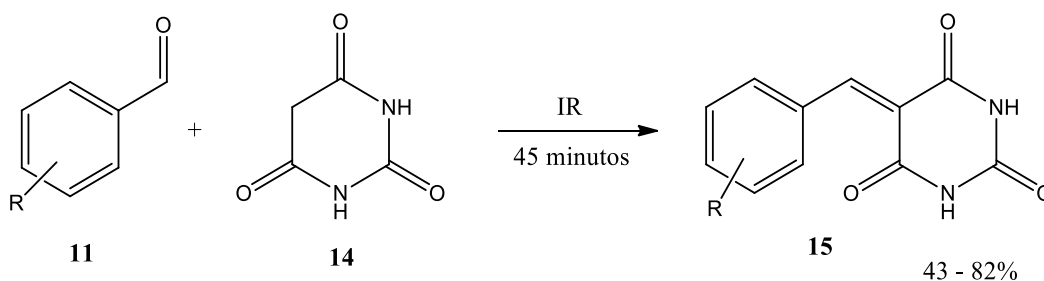
- b. Síntesis de malononitrilos (**13**): A partir de los derivados del benzaldehído (**11**), dicianometano (**12**) y Tonsil Actisil FF (TAFF) como catalizador, se produjo una reacción de Knoevenagel para producir **13** en un tiempo de reacción de quince minutos (Esquema 6).<sup>20</sup>



R = H, 4-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-OH,  
4-OMe, 2-OMe, 4-F, 4-Cl, 2-Cl, 4-Br

**Esquema 6.** Obtención de **13** mediante activación por IR y el catalizador TAFF.

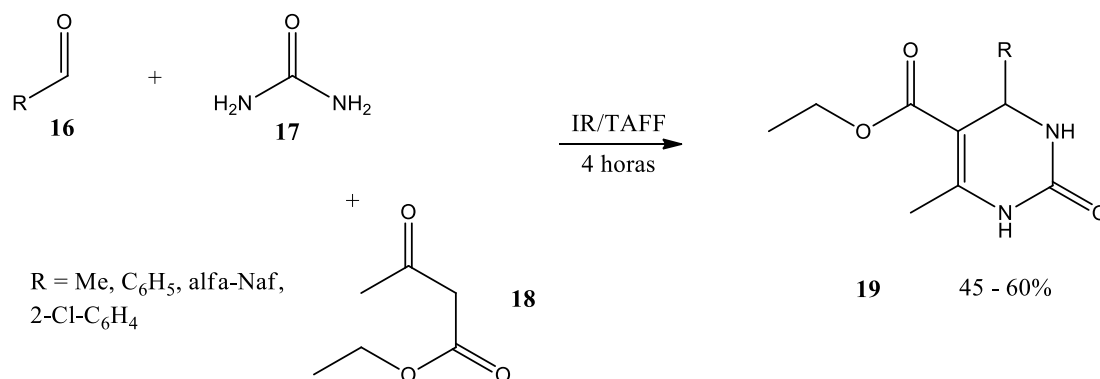
- c. Síntesis de ácidos bencilidenbarbitúricos (**15**): Se informa de la promoción de una reacción de Knoevenagel usando **11** y ácidos barbitúricos (**14**), con un tiempo de reacción de 45 minutos (Esquema 7).<sup>21</sup>



R = 2-OMe, 2-Cl, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, 4-OMe,  
4-F, 4-Cl, 4-Br, 2,3,4-OMe

**Esquema 7.** Obtención de **15** mediante IR.

- d. Síntesis de dihidropirimidonas (**19**): Mediante la reacción de Biginelli y el uso de TAFF como catalizador para la síntesis de **19**, la reacción finaliza en cuatro horas (Esquema 8).<sup>22</sup>



**Esquema 8.** Obtención de **19** en TAFF y promovida por IR.

### 1.3.3 Ultrasonido

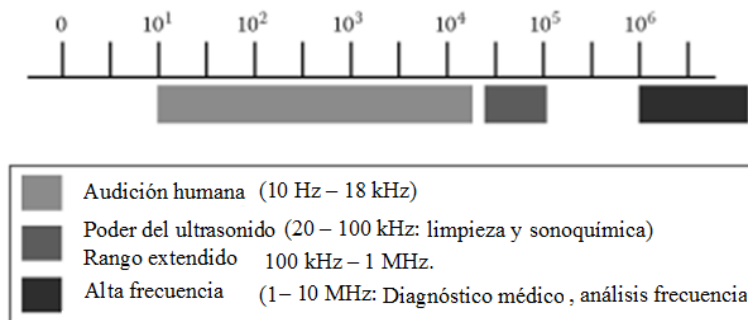
#### 1.3.3.1 Fundamentos del ultrasonido

##### 1.3.3.1.1 Definición y características

Para comprender el fenómeno de ultrasonido, es necesario abordar de manera breve y concisa el fenómeno del sonido. Este consiste en ondas de presión transmitidas a través de un medio (gas, líquido o sólido) en ciclos de compresión y expansión (o rarefacción), entendiéndose por compresión al fenómeno que implica la contracción de las ondas y a la expansión como el fenómeno inverso. Estos van acompañados de un ascenso y descenso de la presión. Para que este fenómeno ocurra, el medio debe ser elástico, ya que un cuerpo totalmente rígido no permite que las vibraciones se propaguen.

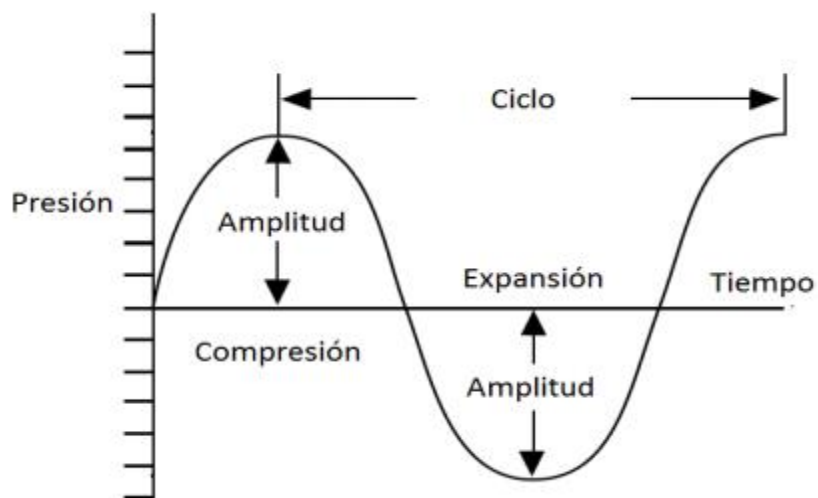
Ahora, abordando el ultrasonido, como su nombre lo indica, éste consiste en ondas de sonido emitidas por encima de 16 kHz (18-20 kHz), más allá del alcance del oído humano.<sup>23</sup> De manera más detallada, el US es la parte del espectro sonoro, cuyos rangos abarcan de 20 kHz a 10 MHz y pueden ser subdivididos aproximadamente en 3 regiones principales (Figura 13)<sup>24</sup>:

- a) Baja frecuencia de ultrasonido (20-100 kHz).
- b) Alta frecuencia de ultrasonido (100 kHz-1 MHz).
- c) Alta frecuencia de ultrasonido (1-10 MHz)



**Figura 13.** Subdivisiones del espectro sonoro.

Termodinámicamente hablando, el proceso de compresión y expansión no es un proceso isotérmico, sino adiabático, debido a que la propagación de las ondas no da el tiempo suficiente para que exista un intercambio de calor entre las zonas de compresión y expansión, por lo que los procesos isotérmicos solo se producen en la capa límite de una superficie. El proceso de compresión y expansión puede observarse en la Figura 14.

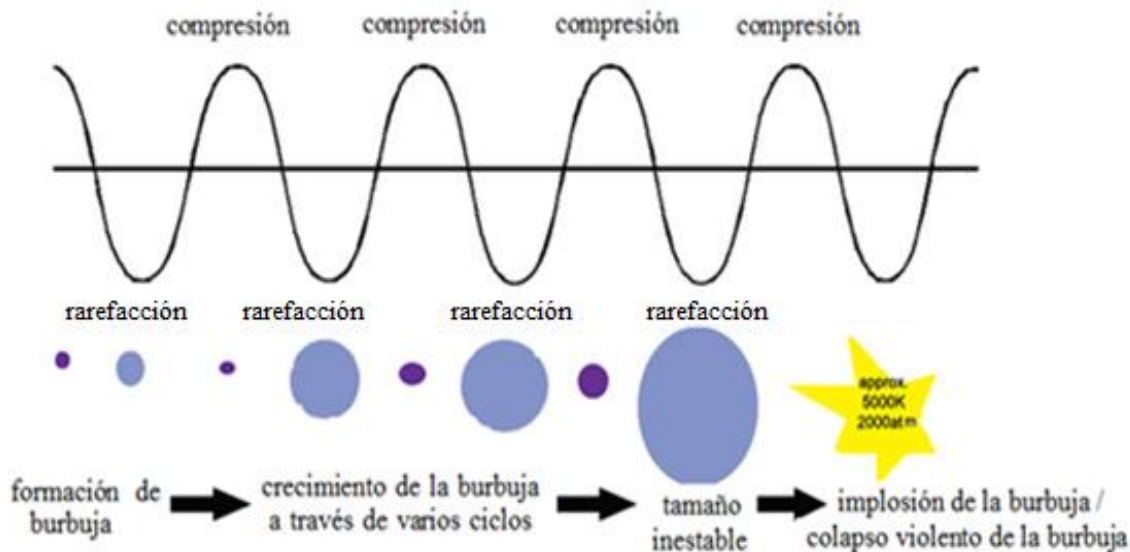


**Figura 14.** Fenómeno de compresión y expansión de una onda. El proceso de compresión conlleva un aumento de presión, mientras que la expansión una disminución de la misma.

### 1.3.3.1.2 Cavitación

Una vez abordados los principios del sonido y el US, se puede comprender el fenómeno de cavitación, base y principio del US y sus aplicaciones como la sonoquímica. Ésta se describe como la formación, crecimiento y colapso implosivo de burbujas con sonido (hablando estrictamente de líquidos).<sup>25</sup> Inicialmente fue identificado y reportado en 1895 por Thorneycroft y Barnaby, durante pruebas de campo con torpederos de alta velocidad, observando la formación y el colapso de grandes burbujas que causaban erosión de la hélice en la nave.

La cavitación se debe principalmente al fenómeno de expansión de las ondas, que crean una presión negativa o descenso brusco de ésta en el medio. Si ésta es lo suficientemente fuerte para romper las fuerzas intermoleculares de Van der Waals del líquido, se forman pequeñas cavidades o microburbujas rellenas de gas. La cavitación se considera como un proceso nucleado, lo que significa que estas burbujas a escala micrométrica se formarán en puntos débiles preexistentes en el líquido, tales como grietas llenas de gas situadas en partículas suspendidas de materia o microburbujas transitorias de cavitación. La mayoría de los líquidos están suficientemente contaminados por pequeñas partículas para que la cavitación se pueda iniciar fácilmente. Conforme se forman las microburbujas, éstas absorben la energía de las ondas de ultrasonido y crecen. Sin embargo, se llegará a una etapa en la que ellas no pueden absorber la energía de manera eficiente, con lo cual la cavidad ya no puede sostenerse e implota. Es esta implosión de la cavidad la que crea un ambiente inusual para ciertos procesos, incluyendo reacciones químicas. Estas condiciones mencionadas son extremas, llegando a los 5000 K y a presiones que van de las 1000 a las 2000 atm (acorde al modelo "hot spot" que se explicará más adelante).<sup>26</sup> La Figura 15 muestra el proceso de formación, crecimiento e implosión de una burbuja bajo la aplicación de ondas sonoras.



**Figura 15.** Formación de microburbujas bajo la influencia de las ondas ultrasónicas, relacionándose con el proceso de rarefacción y compresión.

#### 1.3.3.1.3 Variables que afectan la cavitación

Existen condiciones que afectan de manera importante el fenómeno de cavitación. Si ésta se da bajo la idea de una burbuja que sigue una serie de pasos hasta la implosión, todo dependerá de la formación de la burbuja. Los factores principales que afectan la formación de la misma son el tipo de disolvente (con variables internas como la presión de vapor, conductividad térmica, tensión superficial y viscosidad del mismo), temperatura del medio, la frecuencia del US, la intensidad acústica e inclusive los gases disueltos. La variación de estas condiciones y su impacto en el proceso de cavitación se resumen a continuación<sup>27</sup>:

- Los gases disueltos actúan como sitios de nucleación para la cavitación. Eliminarlos dificulta el inicio de nuevos eventos cavitacionales. Sin embargo, los gases que son muy solubles pueden reducir la cavitación porque las burbujas formadas pueden redisolverse antes de su implosión.
- Contrariamente a otras fuentes de energía, un aumento en la temperatura ambiente del medio resulta en una disminución general del efecto en la cavitación. Cuando aumenta la temperatura, la presión de vapor del disolvente se incrementa y la formación de burbujas es más fácil; sin embargo, las burbujas de cavitación formadas contienen más vapor, el cual reduce la energía producida tras la cavitación porque amortigua la implosión.

- c) Un aumento en la presión ambiental de reacción generalmente resulta en un aumento del efecto de la cavitación, debido a que disminuye la presión de vapor de la mezcla, que a su vez aumenta la intensidad de la implosión.
  
- d) Las cavitaciones se forman de manera más sencilla cuando se utiliza un disolvente con una alta presión de vapor, baja viscosidad y baja tensión superficial. Sin embargo, la intensidad de la cavitación es beneficiada por el uso de disolventes con características opuestas. Lorimer y Mason (1987) investigaron los efectos de las fuerzas de cohesión del disolvente en la cavitación y encontraron que ésta era más intensa en disolventes con una viscosidad más alta.
  
- e) La frecuencia del US tiene un efecto significativo sobre la cavitación, ya que altera el tamaño crítico de la burbuja. A frecuencias muy altas, el efecto cavitacional se reduce porque o bien el ciclo de rarefacción de la onda de sonido produce una presión negativa que es insuficiente en su duración y/o la intensidad para iniciar la cavitación o el ciclo de compresión se produce más rápido que el tiempo requerido para que la microburbuja se colapse. El US de baja frecuencia tiene efectos contrarios, ya que produce cavitación más violenta, lo que lleva a un mayor y localizado aumento en la temperatura y presión del sitio de cavitación.
  
- f) En cuanto al poder acústico, muchos autores han encontrado que a medida que la potencia entregada a la mezcla de reacción aumenta, la velocidad de reacción aumenta a un máximo y luego disminuye. La posible explicación para la disminución observada es la formación de una densa nube de burbujas de cavitación cerca de la punta de la sonda y por ende bloquea la energía transmitida desde la sonda al fluido.



#### 1.3.3.1.4 Interacción del ultrasonido con las moléculas

Dado que la longitud de las ondas del US entre las sucesivas ondas de compresión, tiene una longitud de 10 a  $10^{-3}$  cm, se considera que esto no es suficiente para que las ondas interactúen directamente con las moléculas para inducir un cambio químico. Por tanto, surge la necesidad de plantearse cómo ocurren las reacciones bajo la aplicación de ultrasonido, área conocida como sonoquímica. Para ello, se han propuesto dos teorías:

- a) Teoría de “punto caliente” o “hot spot”: Está basada en las condiciones extremas de temperatura y presión provocadas por la cavitación en determinadas zonas, debido al carácter nucleativo de ésta. Estos “puntos calientes” son producto del corto tiempo de vida que posee el fenómeno de compresión, el cual es más corto que el transporte térmico, sin embargo, a pesar de su corto tiempo de vida, son los responsables del cambio químico.
- b) Teoría de “micro descarga eléctrica” o “electrical microdischarge”: Esta teoría alternativa postula la separación de cargas y su disipación en los vacíos de cavitación, involucrando temperaturas y presiones más bajas. Esto se basa en un modelo de doble capa duramente criticado, debido a que los electrones “hidratados” que plantea el modelo no se han detectado con toda seguridad.<sup>28,29</sup>

La manera en que las moléculas reaccionan frente a las ondas de ultrasonido no solo se ve reflejada en las teorías de la cavitación, sino también en los medios donde se introducen las ondas, por lo que se aceptan 3 tipos de sonoquímica, acorde al modelo “hot spot”:

- a) Sonoquímica homogénea: Ésta procede a través de intermediarios radicales o ion-radical por lo que es poco probable que afecte a las reacciones iónicas. Se cree que las burbujas (o cavidades) actúan como un microrreactor y las moléculas volátiles entran en las microburbujas, la alta temperatura y presión producida durante la cavitación rompen sus enlaces químicos y las especies resultantes vuelven al líquido a temperatura ambiente, reaccionando con otras especies. Los compuestos de baja volatilidad, que no se introducen en las burbujas, están expuestos directamente

a estas condiciones y experimentan un ambiente de alta energía relacionado a los cambios de presión asociados con la onda acústica o con el colapso de la burbuja.

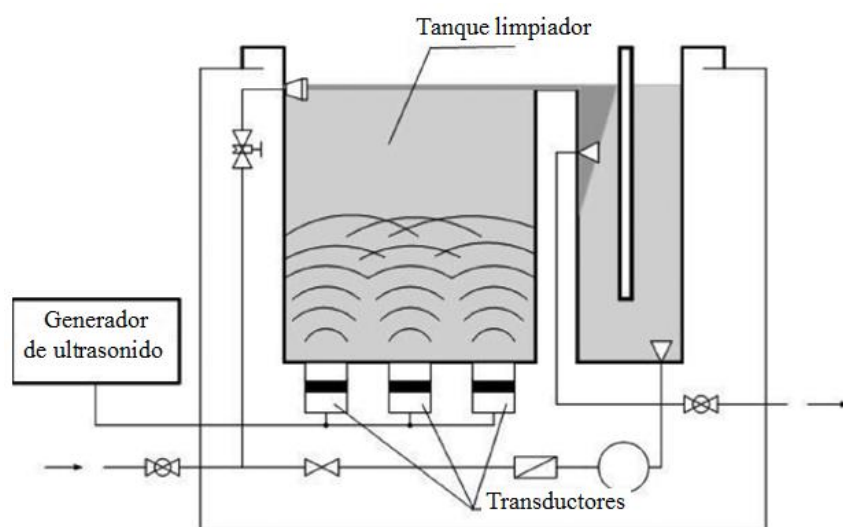
- b) Sonoquímica heterogénea (sistemas líquido-líquido o sólido-líquido): Son aquellos que proceden a través de intermedios iónicos. Aquí, la reacción está influenciada por los efectos mecánicos de la cavitación como la limpieza de superficies, la reducción del tamaño de las partículas y la transferencia de masa. Cuando la cavitación se produce en un líquido cerca de una superficie sólida, la dinámica del colapso de la cavidad es muy asimétrica y genera chorros líquidos de alta velocidad. Este proceso puede causar daño severo en el punto de impacto y producir superficies altamente reactivas.
- c) Sonocatálisis (superposición de sonoquímica homogénea y heterogénea): Reacciones heterogéneas que incluyen un mecanismo radical y iónico. La vía de radicales será químicamente favorecida por la sonicación, pero el efecto mecánico en sólidos descrito anteriormente puede muy bien aplicarse. Dado que los mecanismos iónico y radical conducen a diferentes productos, el ultrasonido debería favorecer la vía radical, produciendo un cambio en la naturaleza de los productos de reacción.

#### 1.3.3.1.5 Fuentes de obtención del ultrasonido

La mayoría de los dispositivos ultrasónicos modernos se basan en transductores (convertidores de energía), que se componen de materiales piezoeléctricos. Éstos se descubrieron alrededor de 1880, con el hallazgo del efecto piezoeléctrico por los hermanos Pierre y Jacques Curie. Los materiales piezoeléctricos responden a la aplicación de un potencial eléctrico a través de sus caras opuestas, con lo cual sufren un pequeño cambio en su dimensión. Si el potencial se alterna a altas frecuencias, el cristal convierte la energía eléctrica en vibración mecánica; en una alternancia de potencial suficientemente alta, se genera el US. Los materiales piezoeléctricos más comunes en los aparatos de US modernos son el cuarzo, materiales cerámicos y aleaciones de plomo-zirconato-titanato.<sup>30</sup> Existen otros dispositivos que usan materiales denominados magnetostrictivos, los cuales se expanden y contraen con un campo magnético. Están compuestos de aleaciones de níquel y zinc, suelen ser más duraderos, eficientes y para procesos de mayor capacidad que los piezoeléctricos, sin embargo, también son más caros.

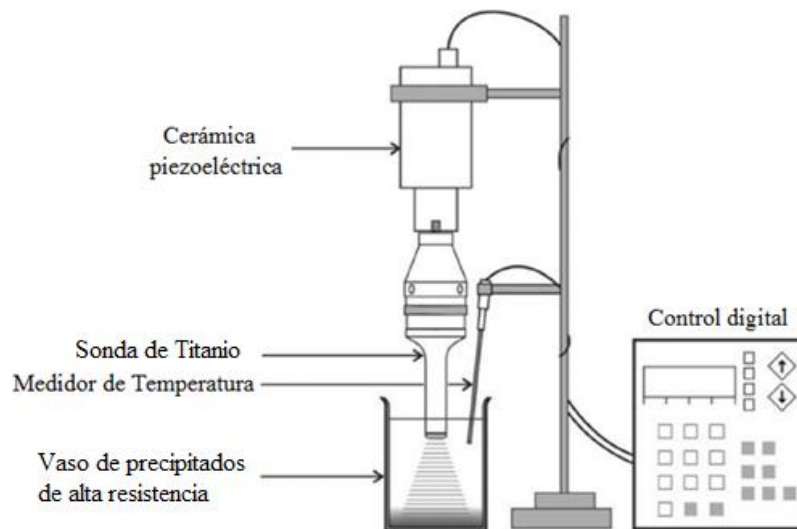
Las presentaciones más comunes para los aparatos de ultrasonido son 3:

- a) Baño ultrasónico: Originalmente diseñados para procesos de limpieza. El transductor se encuentra en el fondo del mismo. Una mezcla de reacción es inmersa en el fluido contenido en el baño, considerándose una sonicación indirecta (Figura 16). Sin embargo, este tipo de sonicación es muy débil comparado con otros sistemas, además de que los resultados no son muy reproducibles, ya que dependen en gran manera de la posición de la reacción dentro del baño y a que paulatinamente la temperatura del sistema puede elevarse.



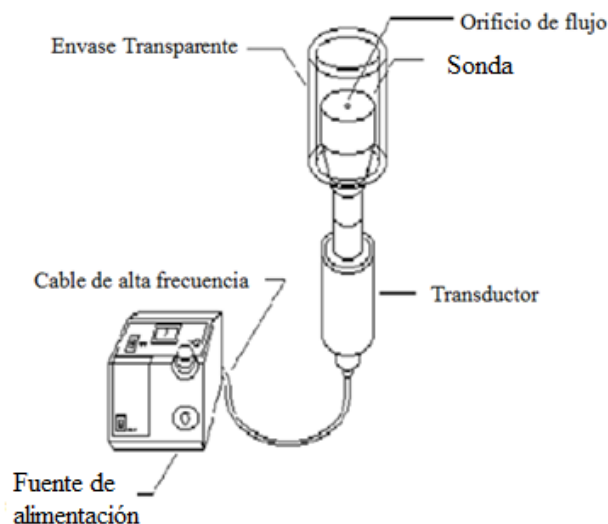
**Figura 16.** Baño de ultrasonido.

- b) Sistemas de sonda: Cada vez más comunes en los laboratorios, estos equipos son capaces de liberar grandes cantidades de energía directamente a una reacción, lo que se denominaría sonicación directa (Figura 17). La energía introducida en el sistema es regulada al variar la amplitud liberada del transductor. Sin embargo, la sonda tiende a desgastarse e inclusive puede llegar a contaminar la reacción, por lo que tiene que ser cambiada. La mayor potencia se concentra en la base y centro de la sonda y se disipa radialmente.



**Figura 17.** Sistema de sonda para US.

- c) Transductor planar: Consiste en un transductor conectado a un buque o contenedor, el cual puede contener la mezcla de reacción (sonicación directa) o un fluido de contacto (sonicación indirecta), en el cual la reacción es inmersa (Figura 18). Son parecidos a las sondas, pero éstos se pueden enfriar y mantienen las condiciones isotérmicas.

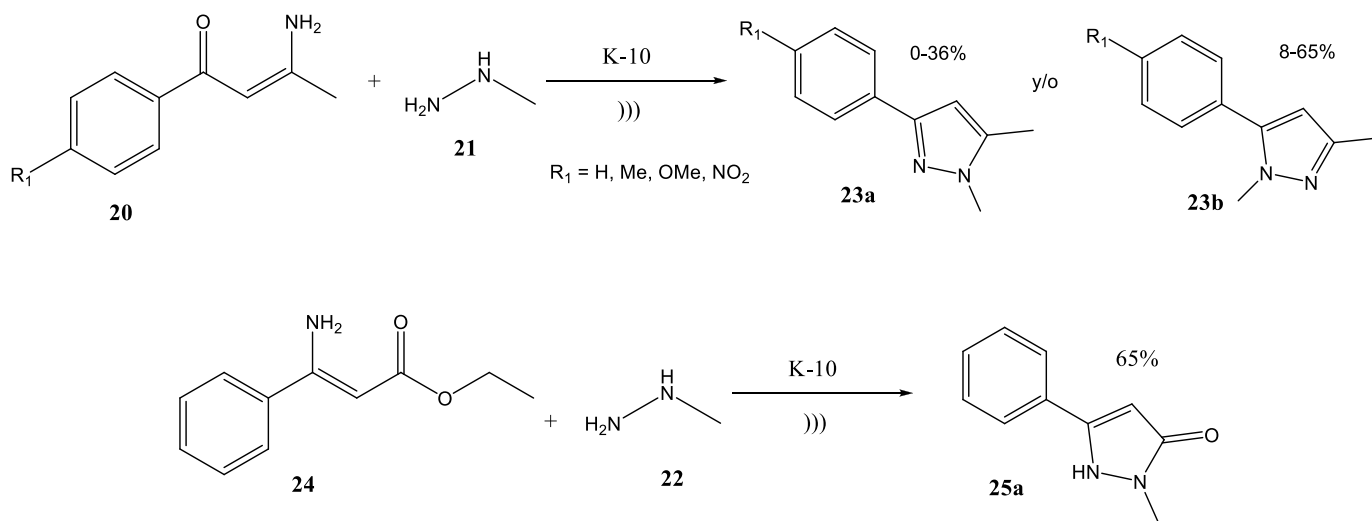


**Figura 18.** Transductor planar con copa transparente.

### 1.3.3.2 Aplicación en síntesis orgánica

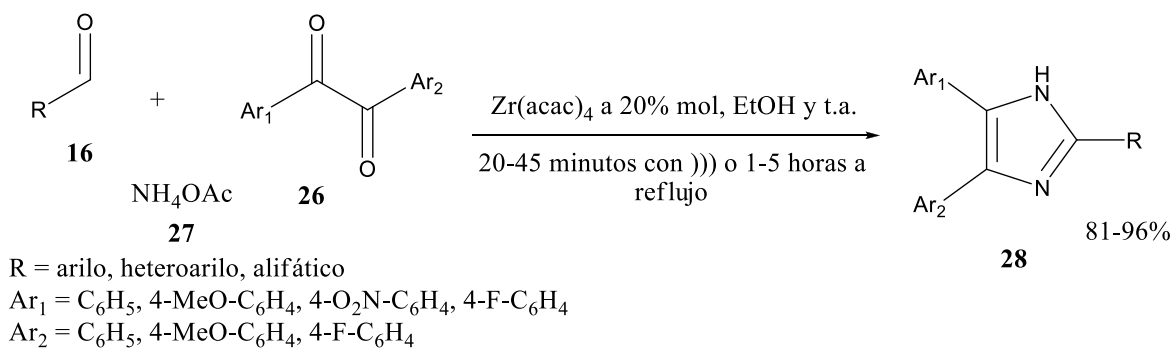
A continuación se muestran algunas síntesis promovidas por US y, en algunos casos, se comparan con condiciones convencionales, mostrando la importancia del US en los últimos 30 años:

- a. Síntesis de pirazoles (**23**) y pirazolinonas (**25**): Los compuestos carbonílicos  $\alpha, \beta$  insaturados (**20**) y los ésteres  $\beta$ -enamino (**24**) reaccionan con hidrazina (**21**) o metilhidrazina (**22**) en arcilla K-10 y US produciendo **23** y **25** en buenos rendimientos (Esquema 19).<sup>31</sup>

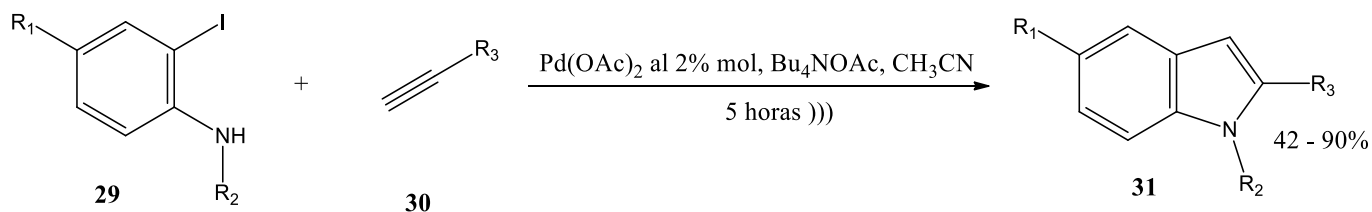


**Esquema 9.** Obtención de **23** y **25** en arcilla K-10 como soporte y US como fuente de energía.

- b. Síntesis de imidazoles 2,4,5-trisustituídos (**28**): La reacción entre **16** y compuestos 1,2-dicarbonílicos (**26**) en presencia de acetato de amonio (**27**) y Zr(acac)<sub>4</sub> al 20 % a temperatura ambiente US producen **28** en menor tiempo que lo convencional (Esquema 10).<sup>32</sup>
- c. Síntesis de índoles 2-sustituídos (**31**): La reacción de *o*-yodoanilinas (**29**) con 1-alquinos (**30**) en la presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub> utilizando US para la síntesis de **31** produce rendimientos moderadamente buenos (Esquema 11).<sup>33</sup>



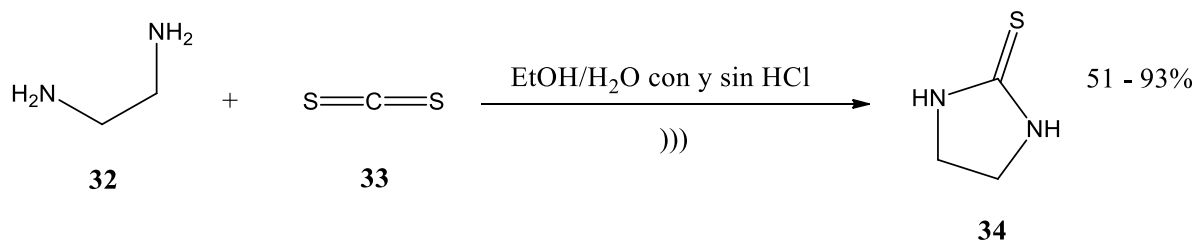
**Esquema 10.** Comparación en el tiempo de síntesis de **28** con US y calentamiento convencional.



$\text{R}_1 = \text{H, Me, CO}_2\text{Me, COMe}$   
 $\text{R}_2 = \text{Ts, Ms}$   
 $\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{alfa-Naf}$

**Esquema 11.** Obtención de **31** por medio de US.

d. Síntesis de imidazolidin-2-tiona (**34**): La síntesis de **34** bajo US fue reportada partiendo de etilendiamina (**32**) y disulfuro de carbono (**33**) como materias primas, en sistemas de metanol y agua como disolventes. La reacción ocurrió bajo catálisis ácida (HCl) y sin ella. Los rendimientos dependen de la temperatura y la acidez del sistema (Esquema 12).<sup>34</sup>



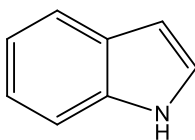
**Esquema 12.** Obtención de **34** con y sin medio ácido.

## 2 Antecedentes

### 2.1 Indol

#### 2.1.1 Química del Indol

El 1*H*-indol (**35**, Figura 19) es una sustancia compuesta por la fusión de los anillos de pirrol y, unido a éste en su cara b, un anillo bencénico.



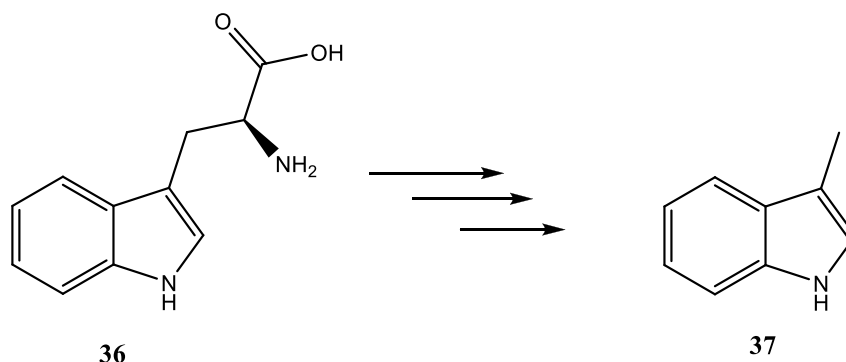
**35**

**Figura 19.** Estructura de **35**.

Los índoles se pueden encontrar físicamente en estado líquido o sólido, estos compuestos tienden a ser, en el caso de los sólidos, cristales que van de color beige hasta café oscuro, son solubles en etanol, acetato de etilo, acetona y con puntos de fusión relativamente bajos, en tanto que los índoles líquidos son en general sustancias oleosas de olor característico, poco más densos que el agua y pueden ser parcial o totalmente miscibles con disolventes como la acetona o el etanol.<sup>35</sup> Algunos derivados de **35** fueron usados como tinturas hasta fines del siglo XIX. Posteriormente, el interés por **35** se intensificó cuando se conoció que se encontraba presente en muchos alcaloides.

### 2.1.2 Importancia Biológica y Farmacológica

El 1*H*-indol es una de las estructuras heterocíclicas que tiene gran importancia dentro del sistema biológico y farmacológico. Una de sus funciones dentro de los seres vivos es la de servir como materia prima para la elaboración de otros compuestos. Ejemplo de esto se observa en el esqueleto de sustancias de importancia biológica para el ser humano como lo es el triptófano (**36**), que es un aminoácido esencial, importante para la síntesis proteica. Este aminoácido es degradado en el organismo hasta escatol (3-metil-1*H*-indol, **37**) o a **35** mediante reacciones enzimáticas (desaminación oxidante o descarboxilación), siendo **37** el principal responsable del olor característico de las heces, pero que a concentraciones muy bajas éste es el componente principal para la fabricación de esencias (jazmín y azahar) y perfumes. El Esquema 13 muestra de manera simplificada esta transformación.



**Esquema 13.** Degradación de **36** a **37** en varios pasos.

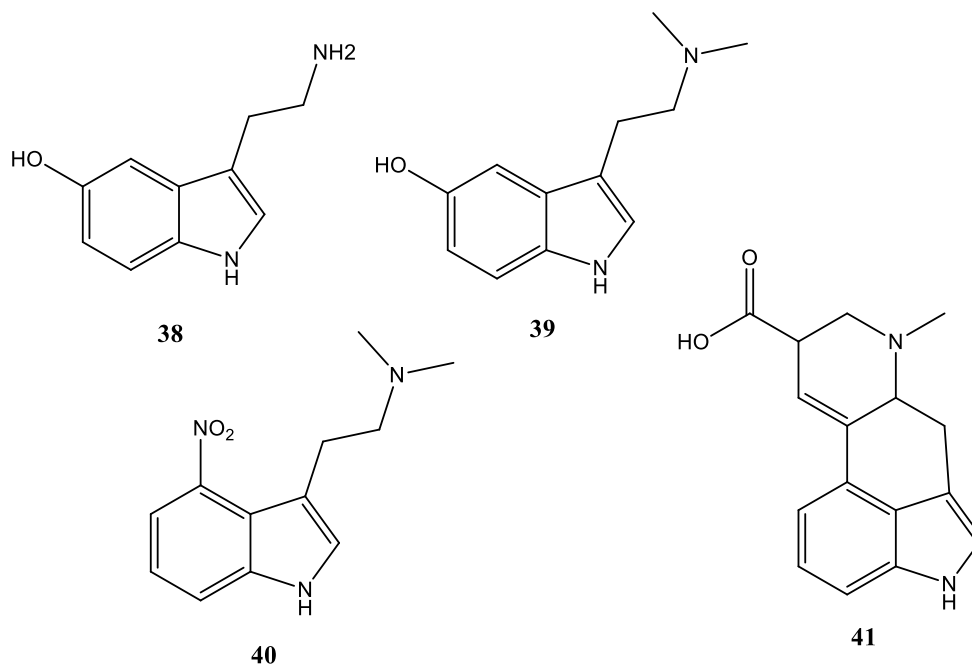
La mayor parte de los derivados indólicos son de origen vegetal, y forman parte de una familia de compuestos llamados alcaloides. Un grupo numeroso de alcaloides está relacionado con el aminoácido triptófano. Entre ellos la serotonina (**38**) se destaca por su importancia fisiológica, al estimular muchos músculos lisos y funcionar como neurotransmisor en el sistema nervioso central. Varias drogas al tener similitud estructural con la serotonina interfieren en el metabolismo cerebral, produciendo cambios mentales parecidos a la esquizofrenia.<sup>36</sup>

En la Figura 20 se muestran las fórmulas estructurales de **38** y de otros tres alcaloides derivados del indol que producen alucinaciones: la bufotenina (**39**), la psilocina (**40**) y el ácido lisérgico (**41**).



### 2.1.3 Síntesis y reacciones del indol

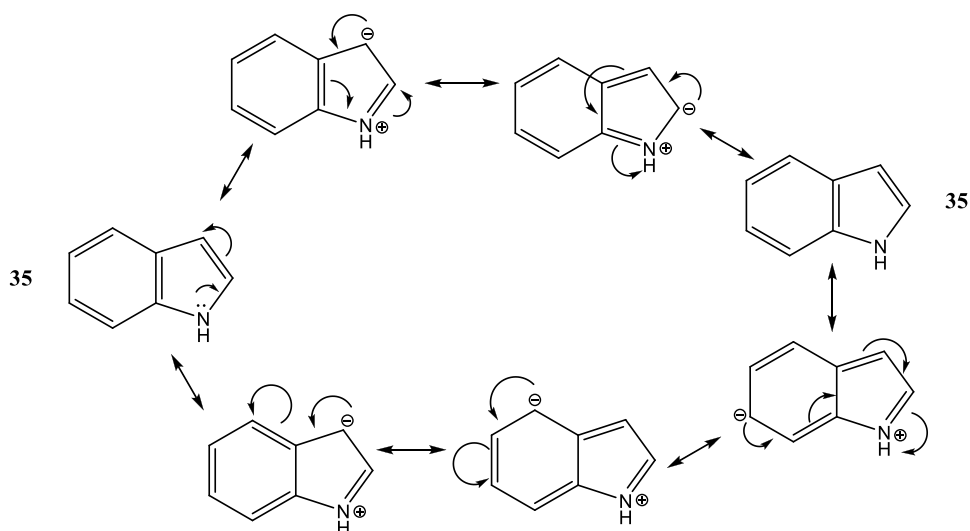
Como se ha visto, los derivados indólicos tienen un gran valor por su importancia para el ser humano. Desde hace tiempo, cuando se conoció que **35** formaba parte de la estructura de muchas moléculas de interés biológico, su estudio fue en aumento, y por supuesto su síntesis.



**Figura 20.** Estructuras químicas de alcaloides relacionados al triptófano.

Existen varias formas de sintetizar índoles sustituidos, entre las más importantes se encuentran la síntesis de Madelung, ésta es una deshidratación cíclica de *N*-acil-*o*-toluidinas con bases fuertes y altas temperaturas; otra síntesis es la de Reissert, en la cual se reduce el ácido *o*-nitrofenilpirúvico con zinc metálico en ácido acético o sulfato ferroso en hidróxido de amonio. Existen otras síntesis de índoles como la de Nenitzescu o la de Bischler, pero entre todas la síntesis de Fischer es la más utilizada, en la que se usa una fenilhidrazona de un aldehído o una cetona y un ácido fuerte.<sup>37</sup>

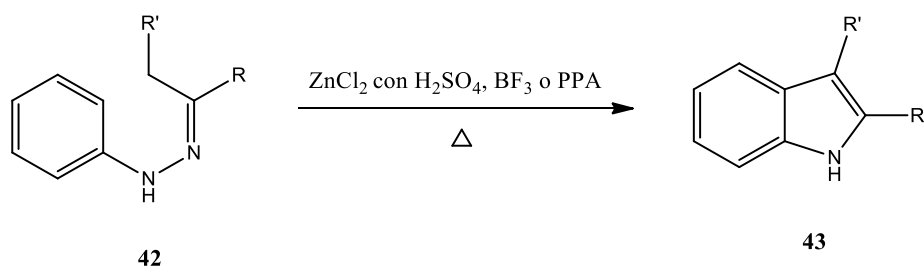
La característica principal de **35** es su naturaleza aromática, debido a que en éste se encuentra un heteroátomo de nitrógeno que es capaz de activar a los dos anillos por medio de resonancia, al introducir a la molécula el par de electrones que tiene disponible (Figura 21).



**Figura 21.** Estructuras de resonancia del indol.

### 2.1.3.1 Síntesis de Fischer

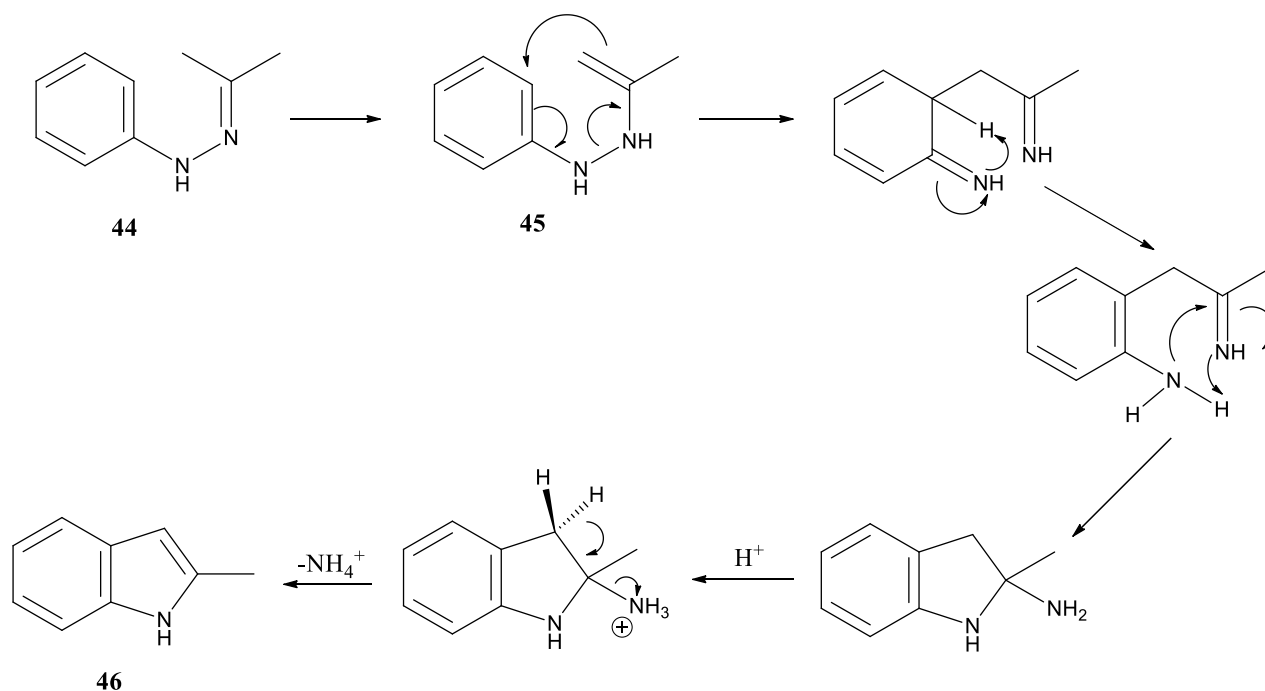
De entre los anillos de benceno condensado con otros anillos, el indol es probablemente el más importante, ya que forma parte de muchos productos naturales. El método más general de creación de un sistema indólico es la síntesis de índoles de Fischer.



**Esquema 14.** Síntesis de Fischer.

En esta reacción se utilizan como productos de partida las fenilhidrazonas (**42**) de un aldehído o una cetona; si bien, la reacción falla para sintetizar el indol como tal, sí es bastante útil en la síntesis de numerosos derivados de éste. En esta síntesis se calienta a **42** en presencia de cloruro de zinc fundido (ácido sulfúrico o fluoruro de boro), como agente de condensación o un ácido de Lewis y más recientemente el ácido polifosfórico (PPA), a unos 180°C (Esquema 14)<sup>38</sup> obteniendo al indol sustituido (**43**).

El mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de índoles de Fischer, se efectúa mediante una transposición con pérdida de una molécula de amoníaco. Ésta empieza con la tautomerización catalizada por ácido de la arilhidrazona, desde la forma imina (**44**) a la forma enamina (**45**), ello causa la extrusión de amoníaco con cierre simultáneo del anillo para dar el heterociclo deseado (**46**) como se observa en el Esquema 15.



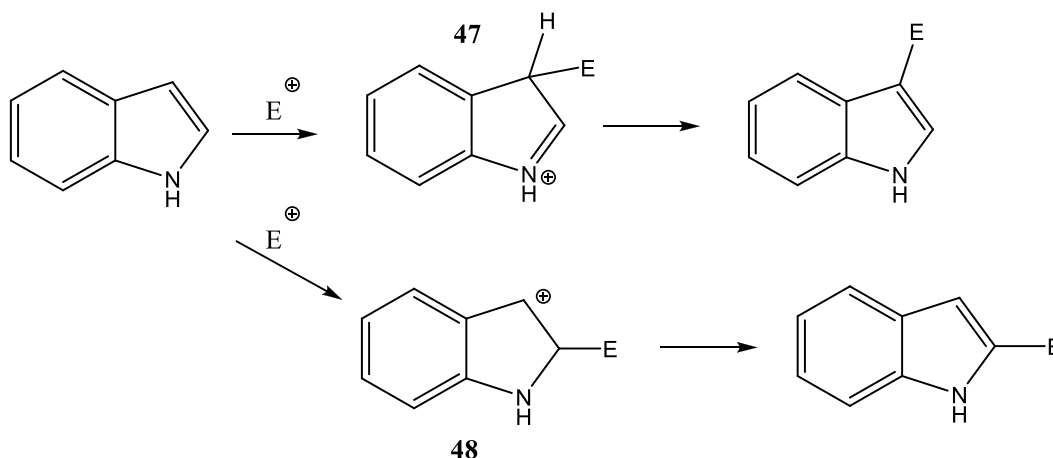
**Esquema 15.** Mecanismo de la síntesis de índoles de Fischer.

### 2.1.3.2 Sustitución Electrofílica Aromática (SEA)

Se sabe que los índoles son compuestos capaces de llevar a cabo una gran cantidad de reacciones de diversos tipos como sustituciones nucleofílicas y desprotonaciones, e incluso reacciones vía radicales libres.

Sin embargo, dentro de las reacciones que más comúnmente se realizan sobre ellos, se encuentran las reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática (SEA), las cuales son características de los compuestos aromáticos.

La sustitución electrofílica en el indol tiene lugar casi exclusivamente sobre el anillo pirrólico, en C-3. El examen de los intermedios de la reacción permite entender por qué la sustitución tiene lugar en C-3 en lugar de C-2. La mayor estabilidad del intermedio **47** con respecto al intermedio **48** se cree es debido al hecho de que es posible la deslocalización de la carga sin afectar la aromaticidad del anillo de benceno, lo que no es posible en **48** (Esquema 16).<sup>39</sup>



**Esquema 16.** Sustitución electrofílica en el indol.

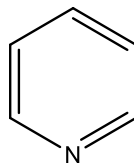
Hay varios tipos de reacciones SEA, dentro de las principales reacciones que se pueden llevar a cabo con los indoles están: halogenación, nitración, acilación, alquilación, polimerización, entre otras.

Es necesario tener precauciones en el manejo de estos compuestos en medio ácido, ya que el indol forma un dímero al ser tratado con cloruro de hidrógeno en disolventes apróticos, mientras que en solución ácida acuosa se establece un equilibrio entre el indol, su dímero, su trímero y sus sales. En contraste con el pirrol, el indol no experimenta auto condensación más allá del trímero en estas condiciones.<sup>40</sup>

## 2.2 Piridina

### 2.2.1 Química de la piridina

La piridina (**49**, Figura 22) es un líquido incoloro con olor desagradable. Se puede manufacturar a partir del alquitrán de carbón o a partir de otros productos químicos. Es miscible en alcohol y agua, de reacción ligeramente básica, y forma un clorhidrato cristalino al reaccionar con cloruro de hidrógeno. La electronegatividad del átomo de nitrógeno empobrece la densidad electrónica del anillo, haciéndolo menos susceptible a la sustitución electrofílica.



**49**

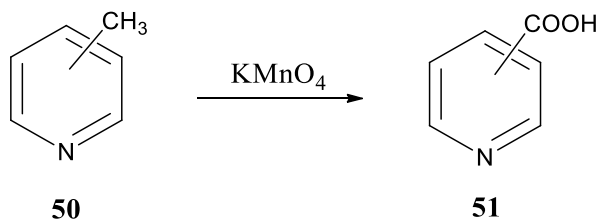
**Figura 22.** Estructura de la piridina.

Es un heterociclo análogo del benceno que contiene nitrógeno, y al igual que el benceno ésta es una molécula aromática plana, pero a diferencia del benceno la piridina experimenta con dificultad sustitución electrofílica aromática. La halogenación ocurre bajo condiciones muy drásticas, la nitración ocurre con rendimientos muy bajos y las reacciones de Friedel–Crafts no son exitosas.<sup>41</sup> Las piridinas pueden sintetizarse a partir del amoníaco y de los compuestos dicarbonílicos adecuados (Síntesis de Hantzsch).

La piridina se usa para disolver otras sustancias y también como base débil. Además, se utiliza en la producción de una variedad de productos tales como medicamentos, vitaminas, aditivos para alimentos, pinturas, tinturas, insecticidas, etc.

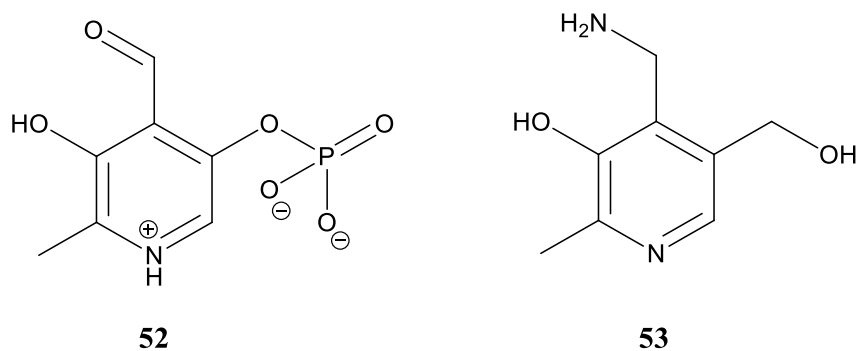
### 2.2.2 Importancia Biológica y Farmacológica

**49** se encuentra de manera natural en el alquitrán de hulla, junto con varias metilpiridinas, de las cuales las más importantes son los compuestos monometilados conocidos como picolinas (**50**) y su oxidación genera ácidos piridincarboxílicos<sup>42</sup> (**51**, Esquema 17). En general, las picolinas se utilizan como solventes y como materia prima en la elaboración de polímeros, textiles, agroquímicos, colorantes y productos farmacéuticos.



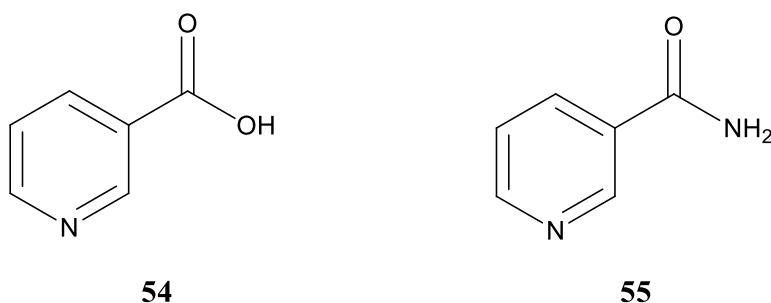
**Esquema 17.** Oxidación de una picolina.

Un derivado de **49**, el fosfato de piridoxal (**52**, Figura 23) es una coenzima (vitamina B<sub>6</sub>) que cataliza las reacciones de transaminación, que consisten en la transferencia de grupos amino. Por lo tanto, son coenzimas de las transaminasas, enzimas que catalizan la transferencia de grupos amino entre aminoácidos. El fosfato de piridoxal reacciona con un aminoácido para dar lugar a la piridoxamina (**53**, Figura 23), capaz de reaccionar con un cetoácido y convertirlo en un nuevo aminoácido.<sup>43</sup>



**Figura 23.** Estructuras de **52** y de **53**.

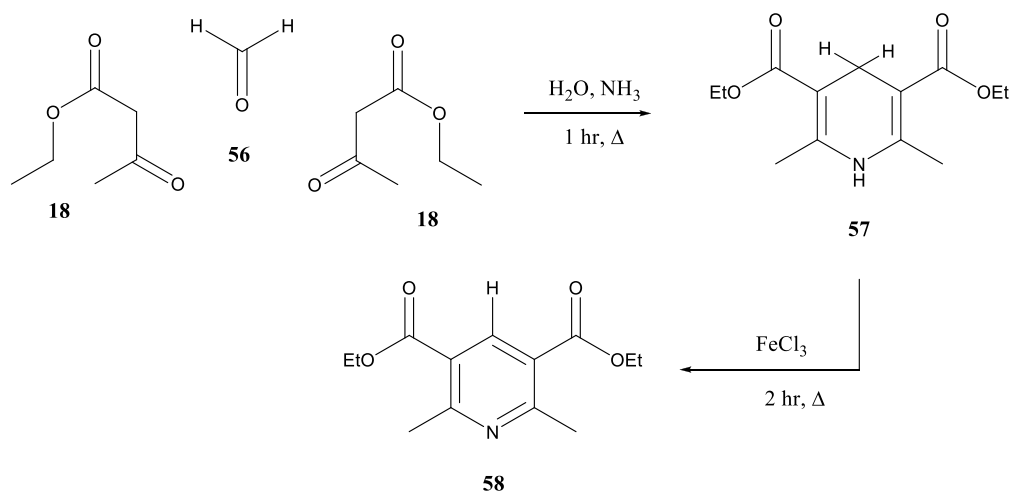
Otra vitamina que contiene un anillo piridínico es el ácido nicotínico (**54**) o niacina (vitamina B<sub>3</sub>). Dentro de las funciones de la niacina se incluyen la remoción de químicos tóxicos del cuerpo y la participación en la producción de hormonas esteroideas como son las hormonas sexuales. La designación de vitamina B<sub>3</sub> también incluye a la correspondiente amida, la nicotinamida (**55**), cuya estructura puede verse en la Figura 24.



**Figura 24.** Estructuras de **54** y **55**.

### 2.2.3 Síntesis y reacciones de la piridina

La creciente demanda de ciertos derivados de la piridina condujo al desarrollo de síntesis que comprenden cierres de anillos. La síntesis más general para las piridinas es la síntesis de Hantzsch, la cual se efectúa mediante la condensación de un β-cetoéster (**18**), un aldehído (**56**) y amoníaco, lo que da como resultado una dihidropiridina (**57**), que al oxidarse produce una piridina (**58**, Esquema 18).<sup>44</sup>

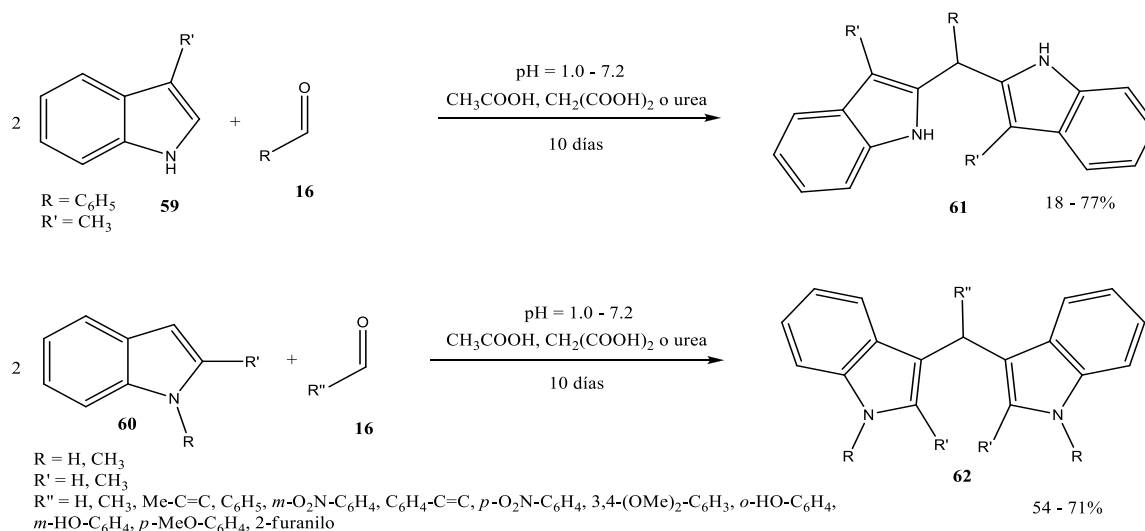


**Esquema 18.** Síntesis de piridinas de Hantzsch.

Este procedimiento puede modificarse variando el aldehído o el  $\beta$ -cetoéster. Puesto que el derivado de la dihidropiridina se oxida con facilidad formando el derivado de la piridina, éste constituye un método de gran aplicación para preparar piridinas sustituidas.

### 2.3 Diindolilmetanos

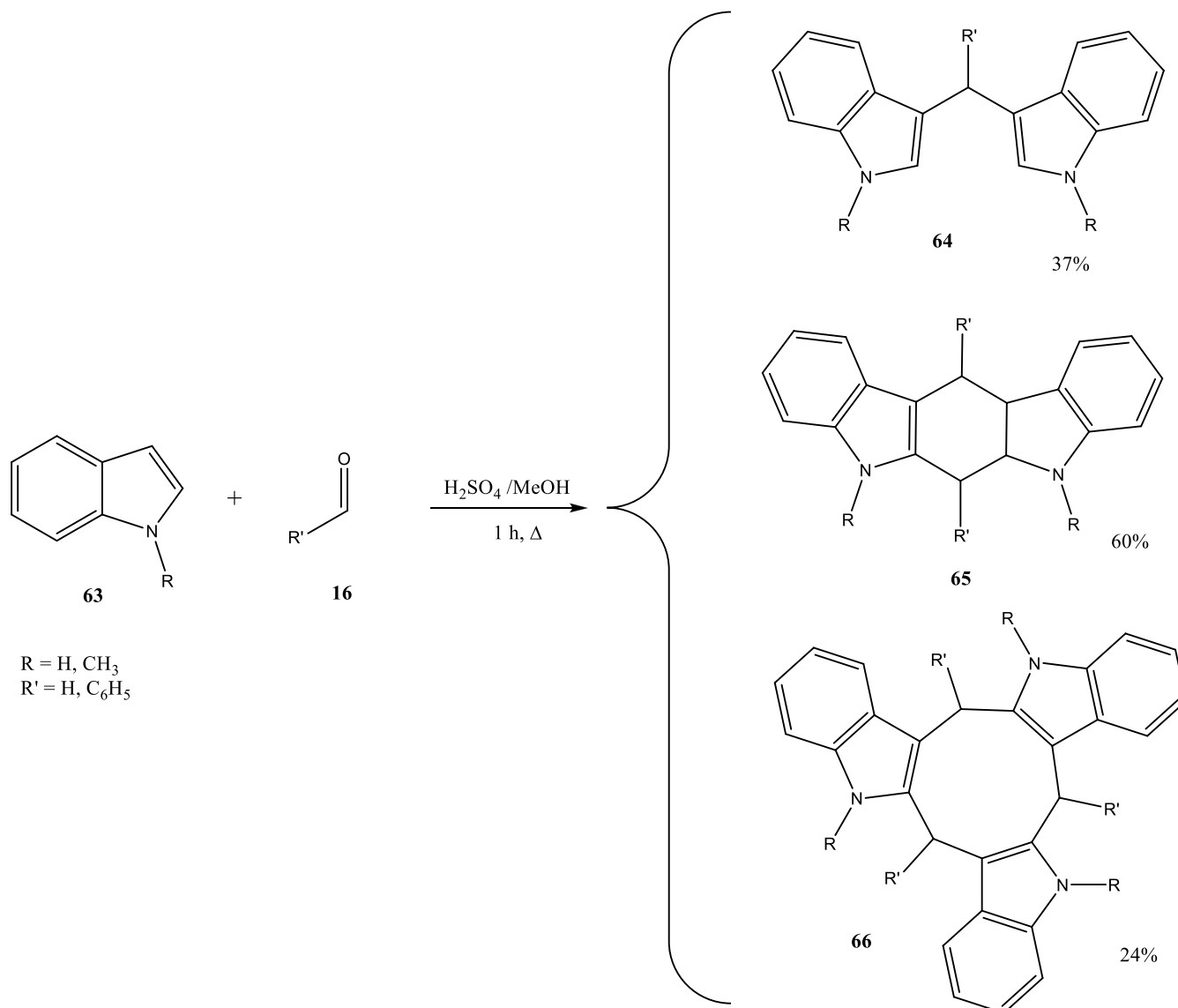
El 3,3'-diindolilmetano (DIM) ha demostrado ser un importante compuesto químico y ha sido sujeto de numerosas investigaciones, las cuales sugieren que el DIM podría ayudar a prevenir varios tipos de cáncer, especialmente cáncer de mama, cervical, de próstata y de útero.<sup>45,46</sup> La síntesis de diindolilmetanos no es nueva, ya que a principios de los sesenta Kamal y Qureshi,<sup>47</sup> lograron su síntesis a partir de diversos índoles (**59** y **60**) como el 1,2 o 3-metilindol y diversos aldehídos alifáticos y aromáticos (**16**); éstos se sinterizaron bajo condiciones controladas de pH y en medio acuoso, sin embargo, en algunas reacciones no se obtuvieron los compuestos deseados (Esquema 19). Los diindolilmetanos (**61** y **62**) se produjeron en rendimientos que van de bajos a buenos.



Esquema 19. Síntesis de diindolilmetanos de Kamal y Qureshi.

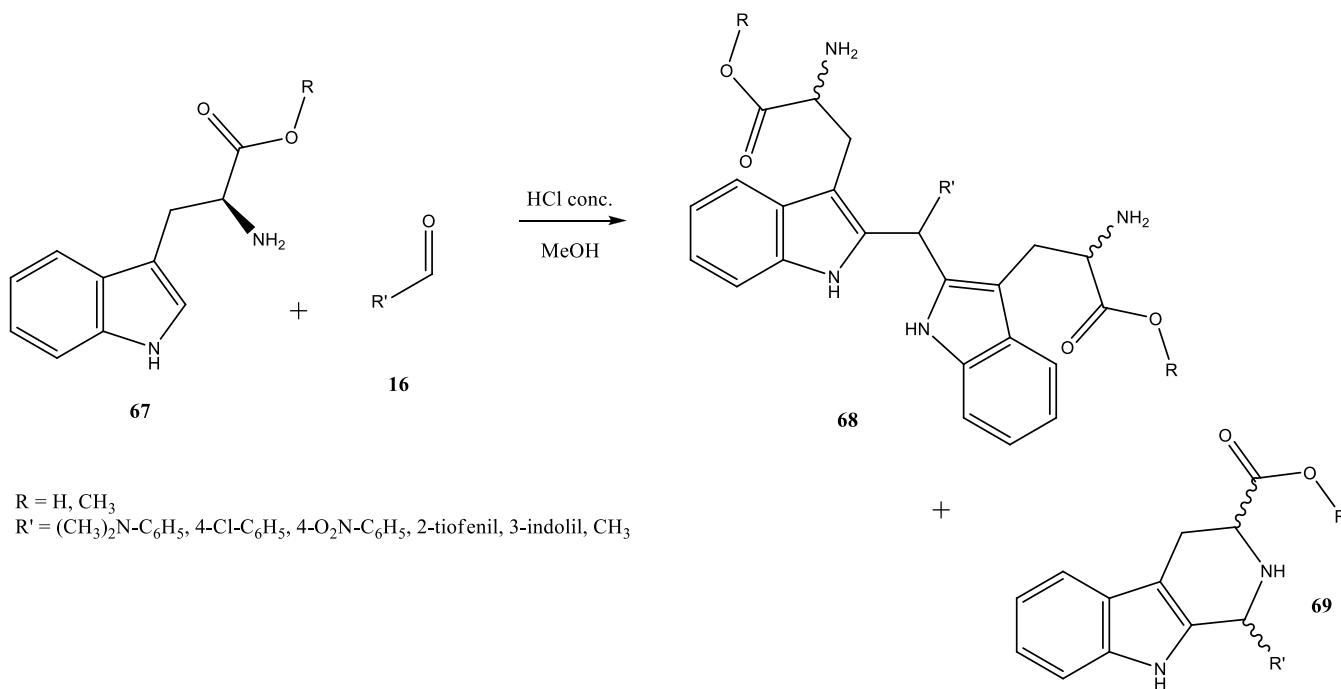


En los setenta, Bergman, Högberg y Lindström<sup>48</sup> reportaron la síntesis de diindolilmetanos (**64**), a partir del indol o 1-metilindol (**63**) y aldehídos (**16**), en condiciones ácidas, en la cual también se formaban compuestos ciclooligoméricos (**65 y 66**) con bajos rendimientos (Esquema 20). Además, los autores propusieron que cuando la reacción se lleva a cabo con aldehídos aromáticos, éstos presentan una estructura dimérica.



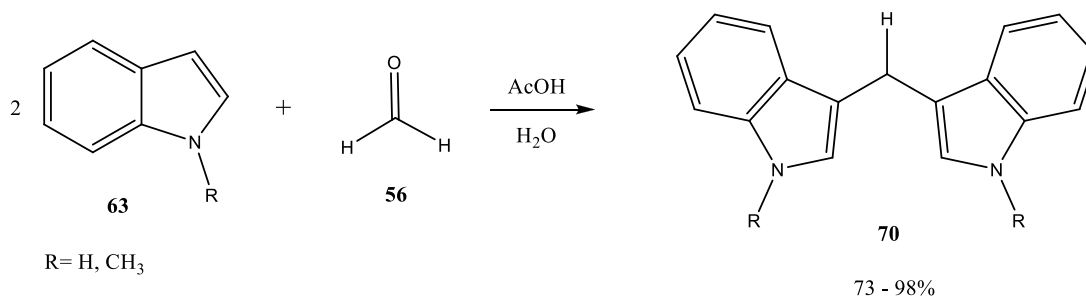
**Esquema 20.** Formación de macrociclos por condensación de indol y aldehídos.

En esa misma década en Alemania, Pindur realizó reacciones de condensación entre diversos aldehídos (**16**) y derivados del triptófano (**67**), en las cuales, aparte de obtener diindolilmetanos (**68**), obtuvo tetrahidrocarbolicinas<sup>49</sup> (**69**, Esquema 21).



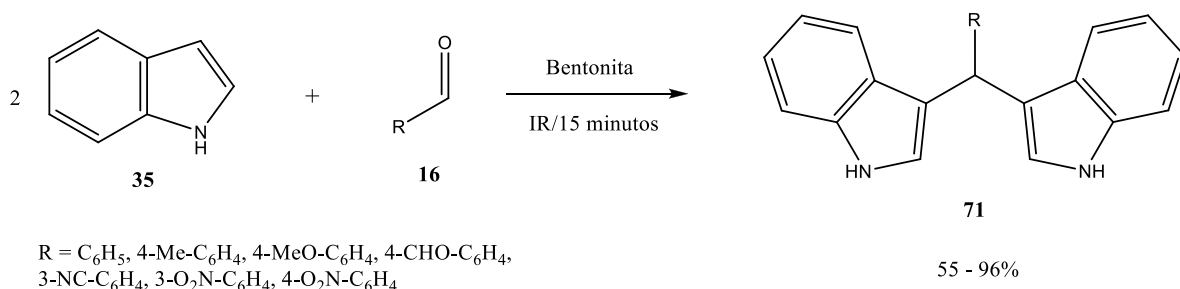
**Esquema 21.** Síntesis de tetrahidrocarbolicinas y diindolilmetanos a partir del triptófano según Pindur.

Para 1987, Jackson<sup>50</sup> y colaboradores realizaron la síntesis de diindolilmetanos (**70**) con indol y 1-metilindol (**63**), utilizando al formaldehído (**56**) como enlazante, esto se llevó a cabo en medio ácido obteniendo buenos rendimientos (Esquema 22).



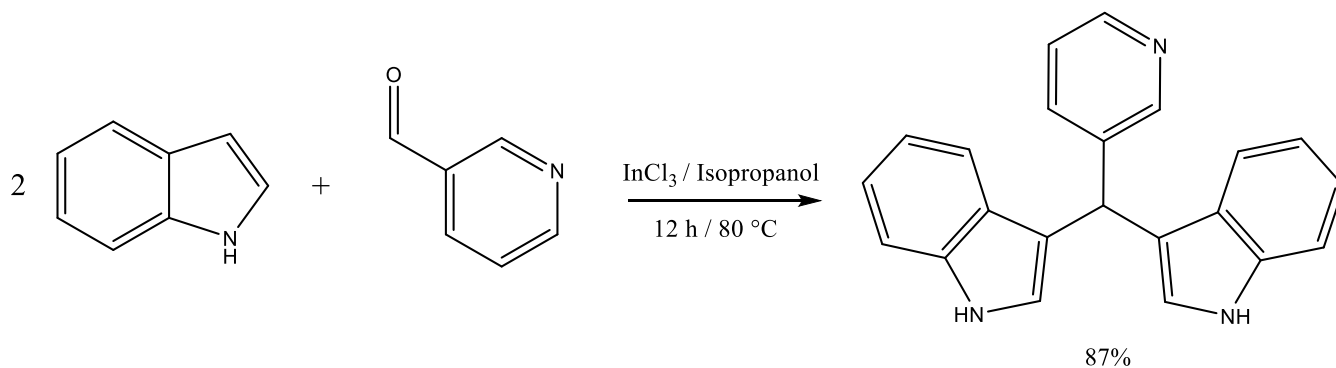
**Esquema 22.** Síntesis de diindolilmetanos según Jackson.

En años recientes, la síntesis de diindolilmetanos ha tomado un rumbo más ecologista. Penieres<sup>51</sup> y colaboradores utilizaron una arcilla bentónica como medio catalítico de reacción y energía infrarroja en ausencia de disolventes; en ésta se utilizó el indol (**35**) y aldehídos aromáticos (**16**), en los cuales se obtuvieron los diindolilmetanos (**71**) en rendimientos de hasta el 96 %.



**Esquema 23:** Obtención de **71** mediante el uso de una arcilla bentónica e IR como energía de activación.

En el 2014 Roy, Sutapa *et al.*,<sup>52</sup> sintetizaron un piridinildiindolilmetano, empleando el núcleo del indol, mas no el resto de los índoles sustituidos que se emplearon en la realización de esta tesis. Esquema 24.



**Esquema 24.** Obtención de Bis(3-indolil)(3-piridinil)metano.

### **3 Hipótesis**

La síntesis de un piridinildiindolimetano ha sido reportada por metodologías que incluyen partir con diversas materias primas o utilizar distintos medios de activación, de los cuales no se reporta en la literatura IR e IR/US. Con todo esto, si se utiliza IR y la combinación simultanea de IR/US para activar una mezcla de reacción que consiste en 2 equivalentes de diversos índoles y 1 equivalente de los piridincarbaldéidos correspondientes, será posible la obtención de una serie de piridinildiindolimetanos.

## 4 Objetivos

Objetivo general:

- Llevar a cabo la síntesis en un paso de piridinildiindolimetanos dentro del contexto de Química Verde, empleando diversas fuentes de energía y hacer una comparación con la síntesis convencional.

Objetivos particulares:

- Emplear diversas fuentes de energía para sintetizar las moléculas objetivo y hacer una comparación con la síntesis convencional.
- Utilizar IR e IR/US como fuentes de energía alterna no reportadas en la síntesis de este tipo de compuestos.
- Caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas de Infrarrojo, de Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y Espectrometría de Masas.

## 5 Parte experimental

### 5.1 Materiales y equipos

Los materiales de partida fueron: 3-piridincarbaldéido, *1H*-indol, 1-metilindol, 2-metilindol y 2-fenilindol. Todos los reactivos mencionados son marca Sigma Aldrich® y se usaron sin previa purificación o tratamiento.

Para el calentamiento térmico se utilizó una mantilla marca CORNING Mod. PC-410, 120 V, 73 W, 60 Hz.

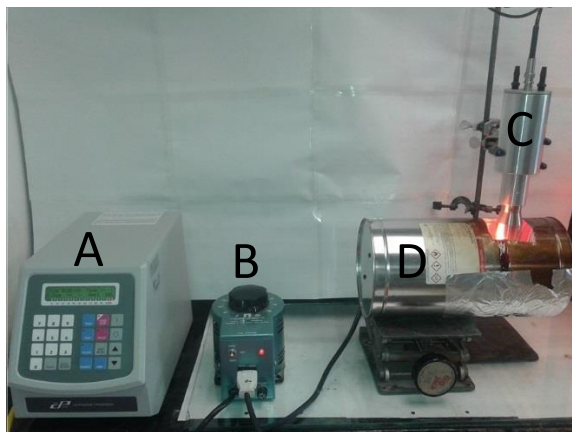
Para la irradiación de las microondas se utilizó un microondas convencional marca DAEWOO Mod. KOR-631G, 24<sup>53</sup> MHz.

Los cromatofolios usados como fase estacionaria para dar seguimiento a las reacciones son marca TLC Silica Gel 60F<sub>254</sub> y la silica para placas preparativas es marca MN-Kieselgel G/UV<sub>254</sub>.

La fuente de irradiación infrarroja consiste en un envase cilíndrico de metal, en el cual se coloca dentro una lámpara de infrarrojo marca OSRAM® modelo THERA-TERM®, 250 W, 125 V, que emite una longitud de onda predominante de 1100 nm ( $9.09 \text{ cm}^{-1}$ , IR medio). Para controlar la temperatura se utiliza un reóstato marca STACO ENERGY PRODUCTS COMPANY®, 120/140 V.

La fuente de ultrasonido es un procesador ultrasónico de alta densidad con control de temperatura por microprocesador marca Cole Parmer®, modelo de 500 W, 115 V, con una frecuencia nominal de 20 kHz. La sonda para transmitir el US está compuesta de una aleación de titanio y vanadio.

Tanto el US como el IR se montaron para la irradiación simultánea, como puede observarse en la Figura 25.



**Figura 25:** Montaje para reacciones con IR/US, donde A = Módulo de US, B = Reóstato, C = Sonda de US y D = Lámpara de IR.

El equipo empleado para medir los puntos de fusión fue un aparato SEV modelo PF-300. La Espectrofotometría de Infrarrojo se llevó a cabo con un aparato FT-IR Bruker Tensor 27 con accesorio ATR de diamante, utilizando la técnica ATR (Attenuated Total Reflection). La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvo con un espectrómetro Varian EM-390 de 300 MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm con relación al tetrametilsilano ( $\text{Me}_4\text{Si}$ ,  $\delta = 0$ ) y usando sulfóxido de dimetilo hexadeuterado ( $\text{DMSO}$ ,  $d_6$ ) y cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolvente. La Espectrometría de Masas (EM) se realizó en un espectrómetro JEOL The AccuTOF JMS-T100LC, mediante la técnica DART (Direct Analysis in Real Time).

## **5.2 Procedimiento experimental**

### **a. Energía Térmica**

Procedimiento general: En un matraz bola de vidrio de 25 mL, se colocaron 1 mmol del 3-piridincarbaldéido, 2 mmoles del indol correspondiente y 10 mL de etanol, procediendo a calentar la mezcla a reflujo durante los tiempos mostrados en la Tabla 1.

### **b. Energía de Microondas**

Procedimiento general: En un reactor de vidrio, se colocaron 7g de bentonita previamente activada y a ésta se le agregó 1 mmol de 3-piridincarbaldéido y 2 mmoles del indol correspondiente; siendo la mezcla bien homogeneizada. Más adelante, se procedió a irradiar la muestra a máxima potencia por periodos de 3 minutos hasta alcanzar los tiempos mostrados en la Tabla 1.

### **c. Energía de Infrarrojo**

Procedimiento general: En un matraz bola de vidrio de 25 mL, se colocaron 1 mmol del 3-piridincarbaldéido, 2 mmoles del indol correspondiente y 10 mL de etanol, procediendo a irradiar la mezcla a máxima potencia, de tal manera que la mezcla entrara en reflujo durante los tiempos mostrados en la Tabla 1.

#### **d. Energía de Ultrasonido**

Procedimiento general: En un matraz bola de vidrio de 25 mL, se colocaron 1 mmol del 3-piridincarboxaldehído, 2 mmoles del indol correspondiente y 10 mL de etanol, procediendo a activar la mezcla de reacción introduciendo la sonda del equipo de US a un 80% de su capacidad durante los tiempos mostrados en la Tabla 1.

#### **e. Energías de Ultrasonido/Infrarrojo**

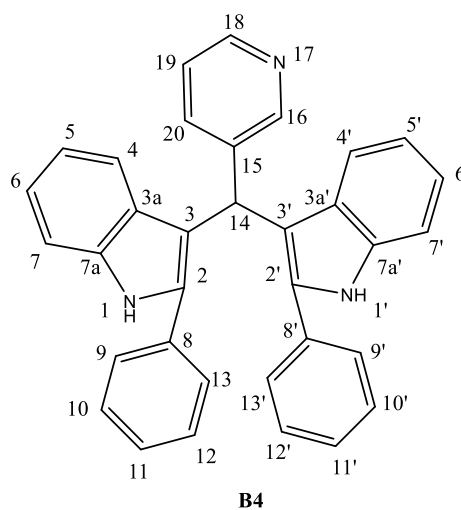
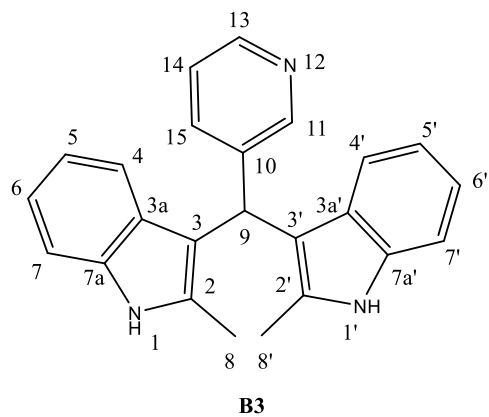
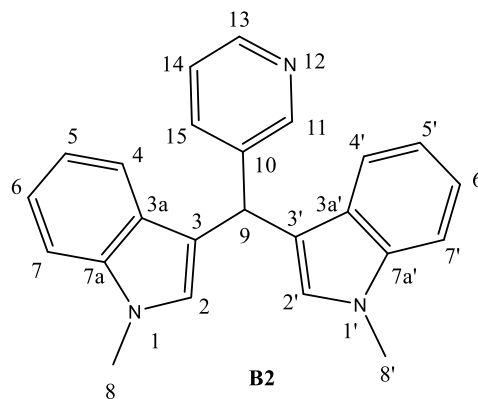
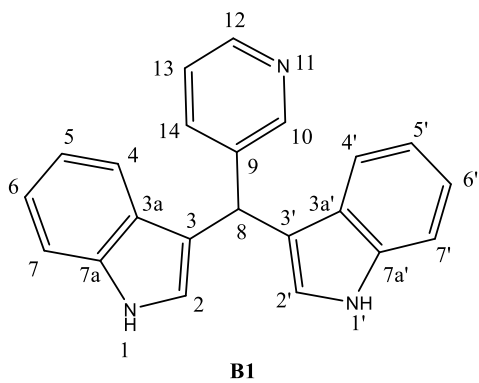
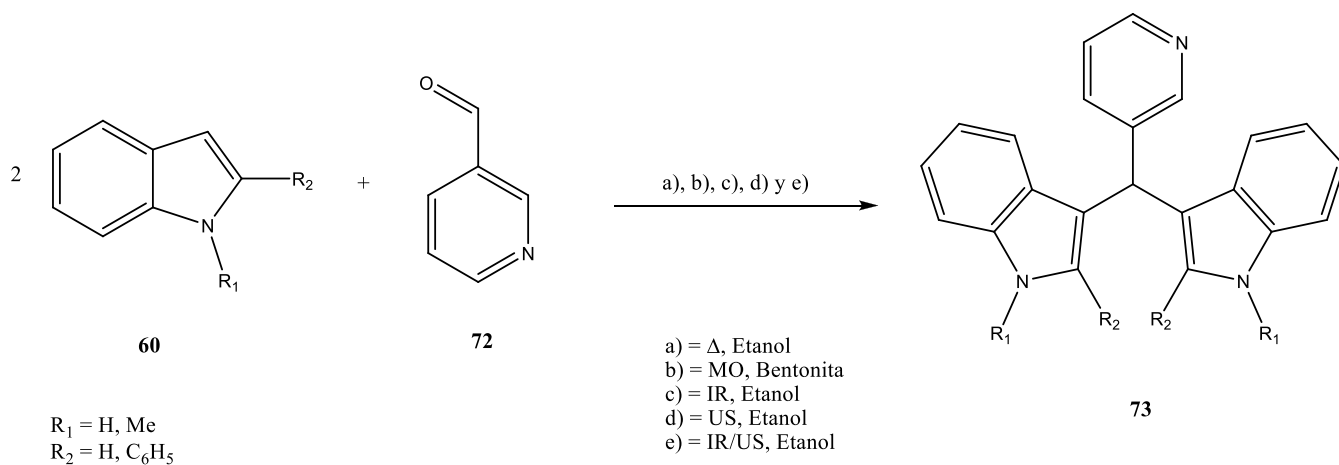
Procedimiento general: En un matraz bola de vidrio de 25 mL, se colocaron 1 mmol del 3-piridincaraldehído, 2 mmoles del indol correspondiente y 10 mL de etanol. La mezcla de reacción se activó mediante la irradiación simultánea de la lámpara de infrarrojo y la sonda provista por el equipo de ultrasonido. El procedimiento se realizó en intervalos de 1 minuto con la lámpara de infrarrojo y la sonda de ultrasonido a 80% de su capacidad durante los tiempos mostrados en la Tabla 1.

Una vez concluida la reacción, al no detectarse cambios a través de CCF (hexano/acetato de etilo 6:4.), la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente hasta la precipitación de un sólido, que se aplica directamente en placas preparativas para su purificación

En todas las vías de activación, las reacciones se detuvieron al no haber más cambios en CCF. La reacción general se puede observar en el Esquema 24.

Una vez que los productos fueron purificados, aislados y envasados, se determinaron sus puntos de fusión y se sometieron a la obtención de sus espectros (IR, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y E.M).

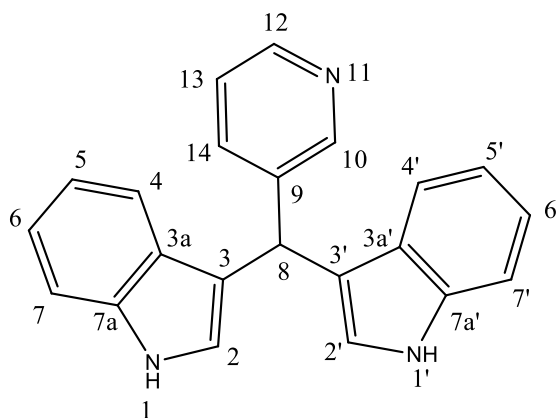




**Esquema 25.** Reacción general planteada para la obtención de **73** y sus derivados (**B1**, **B2**, **B3** y **B4**).

## 6 Resultados y discusión

Al realizar las pruebas espectroscópicas pertinentes a cada uno de los compuestos obtenidos, se consiguieron los siguientes resultados:



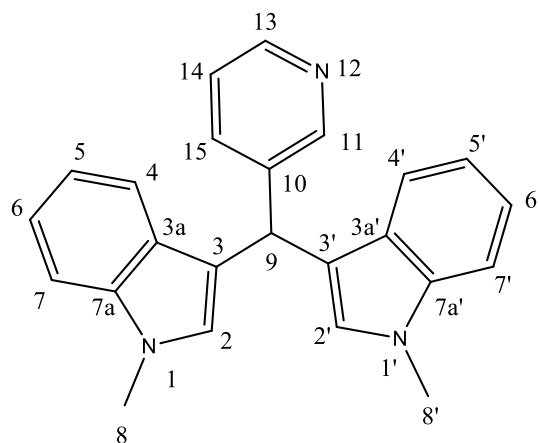
**Bis(3-indolil)(3-piridinil)metano (B1)**

**IR-ATR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3399, 3277 (NH); 3040, 733 ( $\text{CH}'\text{s}$ ); 1521 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1427 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 1094 ( $\text{C}-\text{N}$ )

**EM DART (19.8 eV)  $m/z$  (% a.r.) [Asig.]:** 324 (10)  $[\text{M}+1]^+$ ; 118 (100)  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}]^+$

**$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ ):**  $\delta$  ppm 5.95 (s, 1H,  $\text{H}_8$ ); 6.89 (t,  $J = 6$  Hz, 4H,  $\text{H}_2$ ,  $2'$ , 4,  $4'$ ); 7.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_5$ ,  $5'$ ); 7.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $6'$ , 13); (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_7$ ,  $7'$ ), 7.75 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ); 8.43 (s, 1H,  $\text{H}_{10}$ ); 8.65 (s, 1H,  $\text{H}_{12}$ ); 10.94 (s, 2H,  $2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_1$ ,  $1'$ )

**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ ):**  $\delta$  ppm 56.3 ( $\text{C}_8$ ); 112.0 ( $\text{C}_7$ ,  $7'$ ); 117.5 ( $\text{C}_3$ ,  $3'$ ); 118.8 ( $\text{C}_4$ ,  $4'$ ); 119.4 ( $\text{C}_5$ ,  $5'$ ); 121.5 ( $\text{C}_6$ ,  $6'$ ); 124.2 ( $\text{C}_2$ ,  $2'$ ); 126.8 ( $\text{C}_{3a}$ ,  $3a'$ ); 136.6 ( $\text{C}_9$ ); 137.0 ( $\text{C}_{7a}$ ); 141.0 ( $\text{C}_{14}$ ); 147.1 ( $\text{C}_{12}$ ); 149.6 ( $\text{C}_{10}$ )



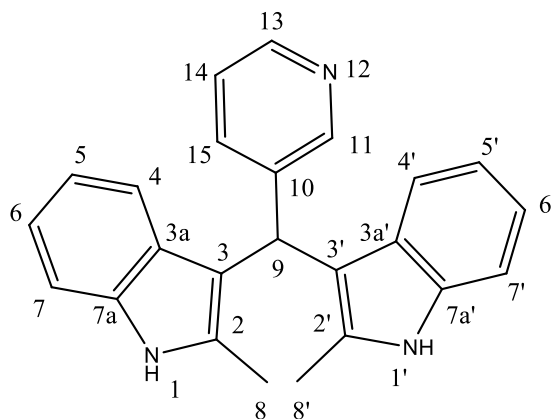
**Bis(1-metil-3-indolil) (3-piridinil)metano (B2)**

**IR-ATR (cm<sup>-1</sup>):** 3049, 2995, 2928, 2822 (CH's); 1564 (C=C); 1428 (C=N); 1129 (C-N)

**EM DART (19.8 eV) m/z (% a.r.) [Asig.]:** 352 (100) [M+1]<sup>+</sup>; 221 (95) [(M+1)-C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ ppm 3.70 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>, 8'); 5.97 (s, 1H, H<sub>9</sub>); 6.92-6.98 (m, 4H, H<sub>2</sub>, 2', 5, 5'); 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>7</sub>, 7'); 7.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>14</sub>); 7.37-7.43 (m, 5H, H<sub>4</sub>, 4', 6, 6', 15); 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>13</sub>); 8.52 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ ppm 32.7 (C<sub>8</sub>); 42.6 (C<sub>9</sub>); 110.1 (C<sub>7</sub>, 7'); 116.5 (C<sub>3</sub>, 3'); 118.9 (C<sub>4</sub>, 4'); 119.5 (C<sub>5</sub>, 5'); 121.6 (C<sub>6</sub>, 6'); 121.8 (C<sub>14</sub>); 122.9 (C<sub>2</sub>, 2'); 127.4 (C<sub>3a</sub>, 3a'); 128.3 (C<sub>10</sub>); 137.1 (C<sub>15</sub>); 137.2 (C<sub>7a</sub>, 7a'); 149.2 (C<sub>13</sub>); 163.9 (C<sub>11</sub>)



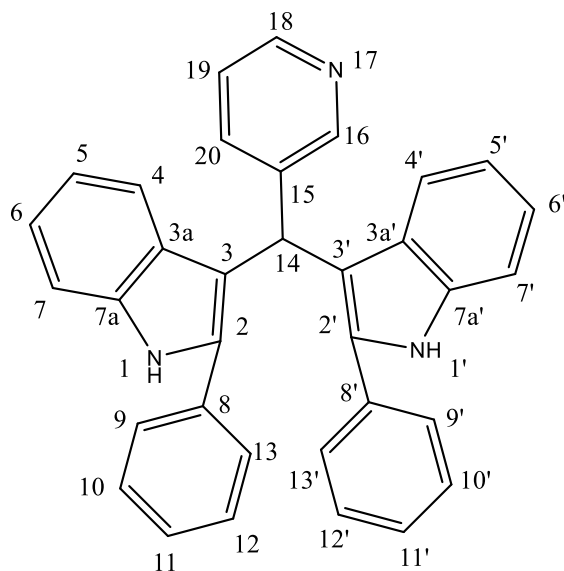
**Bis(2-metil-3-indolil) (3-piridinil)metano (B3)**

**IR-ATR (cm<sup>-1</sup>):** 3392 (NH); 3141, 3060, 2964, 2915, 2876, 733 (CH's); 1587 (C=C); 1459 (C=N); 1128 (C-N)

**EM DART (19.8 eV) m/z (% a.r.) [Asig.]:** 352 (100) [M+1]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ ppm 2.10 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>, 8'); 6.03 (s, 1H, H<sub>9</sub>); 6.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>6</sub>, 6'); 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>4</sub>, 4'); 6.94 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, H<sub>7</sub>, 7'); 7.20 (s, 1H, H<sub>14</sub>); 7.23 (t, *J* = 3 Hz, 1H, H<sub>15</sub>); 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>, 13); 7.67 (t, *J* = 6 Hz, 1H, H<sub>15</sub>); 8.54 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H<sub>11</sub>); 10.81 (s, 2H, 2NH, H<sub>1</sub>, 1')

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ ppm 12.4 (C<sub>8</sub>, 8'); 43.1 (C<sub>9</sub>); 111.8 (C<sub>7</sub>, 7'); 111.9 (C<sub>3</sub>, 3'); 118.7 (C<sub>4</sub>, 4'); 119.2 (C<sub>5</sub>, 5'); 119.4 (C<sub>6</sub>, 6'); 121.4 (C<sub>14</sub>); 122.9 (C<sub>3a</sub>, 3a'); 127.2 (C<sub>2</sub>, 2'); 136.9 (C<sub>10</sub>); 136.9 (C<sub>15</sub>); 149.2 (C<sub>7a</sub>, 7a'); 164.4 (C<sub>13</sub>)



**Bis(2-fenil-3-indolil) (3-piridinil)metano (B4)**

**IR-ATR (cm<sup>-1</sup>):** 3403 (NH); 3049, 733 (CH's); 1449 (C=C); 1305 (C=N); 1012 (C-N)

**EM DART (19.8 eV) m/z (% a.r.) [Asig.]:** 283 (100) [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N]<sup>+</sup>•

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO<sub>d6</sub>):** δ ppm 6.03 (s, 1H, H<sub>14</sub>); 6.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>5</sub>, 5'); 6.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>6</sub>, 6'); 7.04 (t, 3H, H<sub>7</sub>, 7', 19); 7.24-7.30 (m, 10H, H<sub>9</sub>, 9', 10, 10', 11, 11', 12, 12', 13, 13'), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H, H<sub>4</sub>, 4', 15); 7.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H H<sub>18</sub>); 8.46 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H<sub>16</sub>); 11.39 (s, 2H, 2NH)

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO<sub>d6</sub>):** δ ppm 46.3 (C<sub>14</sub>); 111.8 (C<sub>3</sub>, 3'); 113.9 (C<sub>7</sub>, 7'); 114.9 (C<sub>4</sub>, 4'); 117.2 (C<sub>5</sub>, 5'); 122.2 (C<sub>6</sub>, 6'); 123.4 (C<sub>2</sub>, 2'); 127.5 (C<sub>9</sub>, 9'), 127.8 (C<sub>3a</sub>, 3a'); 128.7 (C<sub>11</sub>, 11'); 129.8 (C<sub>10</sub>, 10'); 132.6 (C<sub>15</sub>); 136.3 (C<sub>8</sub>, 8'); 138.1 (C<sub>20</sub>); 148.7 (C<sub>7a</sub>, 7a'); 151.5 (C<sub>18</sub>).

En cuanto a los rendimientos y condiciones de reacción, en la Tabla 1 están compiladas las técnicas empleadas para la síntesis de los compuestos objetivo (**B1** a **B4**) y sus resultados.

**Tabla 1: Comparación de tiempo y rendimiento mediante diversas técnicas para la síntesis de B1-B4.**

Compuesto	Técnica	Tiempo	Rendimiento	Apariencia	Purificación	P. Fusión
<b>B1</b>	Térmico	5 h	89%	Sólido rosa oscuro		144-150 °C Lit. = 130 °C (descompone) <sup>49, 50</sup>
	IR	15 min	70%			
	US	20 min	72%			
	IR-US*	15 min	50%			
	MO**	9 min	72%			
<b>B2</b>	Térmico	6 h	80%	Sólido rosa claro	Los compuestos se purificaron por recristalización o por medio de placa preparativa, usando una mezcla hexano/acetato de etilo en una proporción 6:4	170-175 °C
	IR	15 min	84%			
	US	22 min	65%			
	IR-US*	20 min	64%			
	MO**	9 min	77%			
<b>B3</b>	Térmico	9 h	90%	Sólido rosa claro		287-293 °C
	IR	15 min	70%			
	US	25 min	62%			
	IR-US*	24 min	62%			
	MO**	9 min	82%			
<b>B4</b>	Térmico	12 h	78%	Sólido blanco		245-250 °C
	IR	15 min	60%			
	US	20 min	60%			
	IR-US*	30 min	69%			
	MO**	9 min	87%			

\*La irradiación se dio en intervalos de un minuto.

\*\*Se empleó arcilla bentonítica para llevar a cabo la reacción.

Se puede observar en la Tabla 1 que la técnica convencional empleando reflujo reporta un tiempo mínimo cuando se emplea el núcleo de 1*H*-indol (**B1**), siendo de 5 horas, mientras que empleando el 1-metilindol (**B2**) y 2-metilindol (**B3**) se emplean 6 y 9 horas, respectivamente, para la síntesis, mientras que al emplear 2-fenilindol (**B4**) son 12 horas en su tiempo de reacción. En este último caso, la cantidad de tiempo puede deberse al impedimento estérico del anillo de benceno que se encuentra en dicha posición, siendo el rendimiento aceptable para los compuestos obtenidos, sin embargo, cuando se compara la

energía térmica con las otras energías usadas, se observa que la diferencia de tiempos es importante, pasando de horas empleadas en la técnica convencional hasta tiempos de máximo 30 minutos con las otras técnicas. Cabe destacar que en la mitad de los compuestos sintetizados, el rendimiento obtenido con la energía térmica es mayor al de las energías alternas; tales compuestos son **B1** y **B3**, donde los rendimientos fueron de 90 y 84%, respectivamente; por otro lado, en los compuestos **B2** y **B4** fue donde los rendimientos en una de las energías alternas fueron más altos, donde el IR en **B2** obtuvo 84% de rendimiento, mientras que en **B4** fue MO el que obtuvo el mayor rendimiento (87%). Sin embargo, en el caso de requerir sintetizar una mayor cantidad de **B1** o **B3**, una segunda síntesis empleando alguna de las energías alternas proporcionaría rápidamente los compuestos deseados, mientras que la vía térmica necesitaría varias horas, además de que el gasto energético invertido sería muy alto, por lo que el uso de energía térmica quedaría totalmente descartada a pesar de que los rendimientos, en su mayoría, son más altos.

Para los resultados de las energías alternas entre sí, inicialmente puede observarse que en el compuesto **B1**, el menor tiempo de reacción lo reporta MO con 9 minutos y 72% de rendimiento, mientras que el menor rendimiento lo reporta IR/US con 50% y 15 minutos de tiempo, en el cual puede verse que casi en el doble de tiempo que en MO y se obtiene una menor cantidad de producto, con lo cual IR/US queda descartado como buena opción sintética para este compuesto. IR reporta 70% y 15 minutos de tiempo, mientras que US reporta 72% y 20 minutos; si se comparan éstos con MO, se puede observar que aunque el rendimiento es parecido, el tiempo de reacción se duplica para IR y US, con lo cual se puede discernir que la mejor vía para la síntesis de **B1** es MO.

Para el compuesto **B2**, el menor tiempo de reacción lo reporta también MO con 9 min y 77% de rendimiento, mientras que el mayor tiempo lo reporta IR/US con 20 minutos y 64%; se observa rápidamente que MO requiere la mitad de tiempo que IR/US para llevarse a cabo la reacción y con un rendimiento mayor, descartándose esta combinación de energías como buena opción sintética. Para el caso de IR se reporta un tiempo de 15 minutos y 84% de rendimiento, mientras que US reporta 22 minutos y 65%. Al compararlos con MO se puede deducir que, aunque el rendimiento de IR sea ligeramente mayor que MO, requiere casi el doble de tiempo, US presenta un rendimiento menor y un tiempo mayor a MO, con lo cual puede deducirse que para la síntesis de **B2** la mejor vía también es MO, al igual que **B1**.

Para el compuesto **B3** el menor tiempo reportado nuevamente pertenece a MO con 9 minutos y 82% de rendimiento, mientras que el mayor tiempo lo reporta IR/US con 25 minutos y 62%. Puede observarse que el tiempo de IR/US casi triplica al de MO y además se obtiene un rendimiento considerablemente mayor (20% superior) para esta última forma energética, por lo que IR/US queda

descartado como buena opción sintética. Para IR se reportan 15 minutos y 70%, mientras que US tiene un tiempo de 25 minutos y 62%. IR casi duplica el tiempo de MO y US casi lo triplica, obteniendo ambas energías rendimientos menores en la síntesis de **B3** aunque se invirtió más tiempo, por lo que nuevamente MO es la mejor vía de síntesis ahora para el compuesto **B3**.

Finalmente para la síntesis de **B4**, el menor tiempo nuevamente corresponde para MO con 9 minutos y 87% de rendimiento, mientras que el mayor tiempo pertenece a IR/US con 30 minutos y 69%. Se puede discernir fácilmente que la mejor vía es MO debido a que IR/US necesita un poco más de 3 veces el tiempo de MO para obtener el compuesto **B4** y en menor rendimiento. IR, por su lado, reporta un tiempo de 15 minutos y 60%, mientras que US ostenta un tiempo de 20 minutos y 60%. Se puede inferir de inmediato que los tiempos de IR y US duplican a MO y los rendimientos vuelven a ser menores que esta última técnica, por lo que la mejor vía de síntesis para **B4** es MO.

### Cálculo del consumo energético

Para medir el consumo energético, se toma en cuenta la potencia de cada equipo. En este caso son 4 aparatos: mantilla térmica que tiene una potencia de 73 W usándose al 100%, la lámpara de IR que tiene una potencia de 250 W, usándose al 100 % de su capacidad, la sonda de US que posee 500 W de potencia, la cual se utilizó a un 80 % de su máxima capacidad y el MO posee 980 W al 100 % de su capacidad, por lo que se realizan los siguientes cálculos:

Sistema Térmico.

*73 W → Potencia total*

$$73 \text{ W} \left( \frac{1 \text{ kW}}{1000 \text{ W}} \right) (1 \text{ h}) = 0.073 \text{ kWh}$$

Sistema IR.

*250 W → Potencia total*

$$250 \text{ W} \left( \frac{1 \text{ kW}}{1000 \text{ W}} \right) (1 \text{ h}) = 0.25 \text{ kWh}$$



Sistema US.

$$500 W(0.8) = 400W \rightarrow \text{Potencia total}$$

$$400 W \left( \frac{1 kW}{1000 W} \right) (1 h) = 0.4kWh$$

Sistema IR/US.

$$250 W + 500 W (0.8) = 650 W \rightarrow \text{Potencia total}$$

$$650 W \left( \frac{1 kW}{1000 W} \right) (1 h) = 0.65 kWh$$

Sistema M.O.

$$980 W \left( \frac{1kW}{1000 W} \right) (1h) = 0.98 kWh$$

El gasto del sistema térmico corresponde a 0.073 kWh, que se usó en los diferentes sistemas durante un periodo de 5 a 12 h. Para el sistema IR le corresponde un gasto de 0.25 kWh, que se usó durante un periodo de 15 min (0.25 horas). En el sistema US corresponde un gasto de 0.4 kWh y se utilizó en los diferentes sistemas en un intervalo de 20 a 25 min (0.33h a 0.41h). El gasto total del sistema IR/US corresponde a 0.65 kWh, sin embargo, no se usó por una hora, sino en un intervalo de 15 a 30 minutos (0.25h a 0.5h), y para el sistema M.O. corresponde a 0.98 kWh y se usó durante periodos de 9 min (0.15 horas) por lo que se hace un cálculo para el gasto energético de los sistemas bajo un determinado tiempo:

Térmico.

$$0.073 kWh (5) = 0.365 kWh$$

$$0.073 kWh (12) = 0.876 kWh$$

IR.

$$0.25 kWh (0.25) = 0.0625 kWh$$

US.

$$0.4 kWh (0.33) = 0.132 kWh$$

$$0.4 kWh (0.41) = 0.164 kWh$$

IR/US.

$$0.65 \text{ kWh} (0.25) = 0.1625 \text{ kWh}$$

$$0.65 \text{ kWh} (0.5) = 0.325 \text{ kWh}$$

M.O.

$$0.98 \text{ kWh} (0.15) = 0.147 \text{ kWh}$$

Así implica un gasto, acorde a los costos mostrados en la Figura 26 de:

Térmico.

$$0.365 \text{ kWh} \left( 0.809 \frac{\text{pesos}}{\text{kWh}} \right) = 0.2952 \text{ pesos}$$

$$0.876 \text{ kWh} \left( 0.809 \frac{\text{pesos}}{\text{kWh}} \right) = 0.7086 \text{ pesos}$$

IR.

$$0.0625 \text{ kWh} \left( 0.809 \frac{\text{pesos}}{\text{kWh}} \right) = 0.0505 \text{ pesos}$$

US.

$$0.132 \text{ kWh} \left( 0.809 \frac{\text{pesos}}{\text{kWh}} \right) = 0.1067 \text{ pesos}$$

$$0.164 \text{ kWh} \left( 0.809 \frac{\text{pesos}}{\text{kWh}} \right) = 0.1326 \text{ pesos}$$

IR/US.

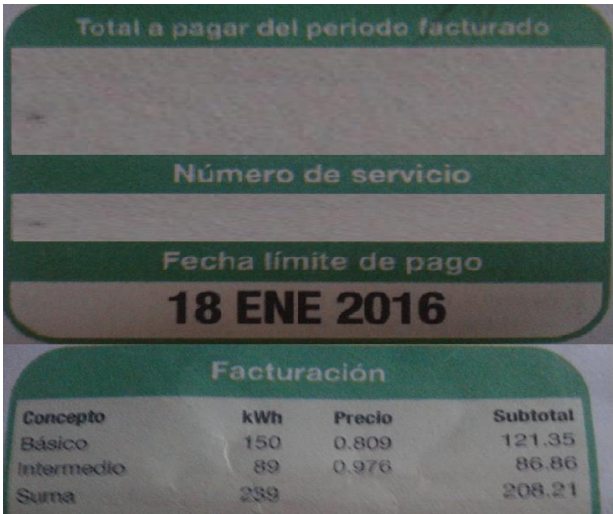
$$0.1625 \text{ kWh} \left( 0.809 \frac{\text{pesos}}{\text{kWh}} \right) = 0.1314 \text{ pesos}$$

$$0.325 \text{ kWh} \left( 0.809 \frac{\text{pesos}}{\text{kWh}} \right) = 0.2629 \text{ pesos}$$

M.O.

$$0.147 \text{ kWh} \left( 0.809 \frac{\text{pesos}}{\text{kWh}} \right) = 0.1189 \text{ pesos}$$

Así se concluye que el gasto energético fue de 0.2952 a 0.7086 pesos para el sistema térmico, 0.0505 pesos para el sistema IR, 0.1067 a 0.1326 pesos para el sistema US, 0.1341 a 0.2629 pesos para el sistema IR/US y 0.1189 pesos para el sistema M.O., el cual es un precio bastante razonable.



Total a pagar del periodo facturado			
Número de servicio			
Fecha límite de pago			
<b>18 ENE 2016</b>			
Facturación			
Concepto	kWh	Precio	Subtotal
Básico	150	0.809	121.35
Intermedio	89	0.976	86.86
Suma	239		208.21

**Figura 26:** Fragmento de recibo actual de Comisión Federal de Electricidad (CFE) marcando los precios por kWh de acuerdo al concepto. El concepto tomado para el cálculo fue el consumo básico.

Con el análisis anterior, se puede deducir que MO resultó la mejor vía de síntesis para todos los compuestos mencionados, solo un poco por debajo de la energía térmica en cuanto a rendimiento de reacción. Dentro de las energías alternas, la menos efectiva en la gran mayoría de los casos fue IR/US, lo cual puede atribuirse a una limitante técnica del equipo, la cual no permite la aplicación de dichas energías de manera continua más allá de 1 minuto, debido a que la mezcla se sobrecalentaba y salía expedida de matraz de reacción, por lo que las pulsaciones debían durar ese tiempo para evitar el sobrecalentamiento.

### Análisis Espectroscópico de los productos

Una vez que se analizaron los rendimientos y la eficiencia de las energías utilizadas para la síntesis de los compuestos, se procederá al análisis de las pruebas espectroscópicas. En RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se analizará únicamente a B4, por ser el compuesto con mayor número de átomos.

En las bandas de IR de los compuestos **B1**, **B2**, **B3** y **B4**, se logran ver las señales características para los enlaces N-H característicos de las aminas arriba de los  $3380\text{ cm}^{-1}$ , con excepción del compuesto **B2**, ya que éste posee un metilo que sustituye al hidrógeno en el átomo de nitrógeno; en la región de  $1550$  a  $1570\text{ cm}^{-1}$  aparecen las bandas de los enlaces C=C, propias de los anillos aromáticos bencénicos. Un resumen de las bandas más representativas se puede observar en la Tabla 2.

*Tabla 2: Bandas de IR-ATR asignadas a los diversos grupos funcionales de los derivados de B1-B4.*

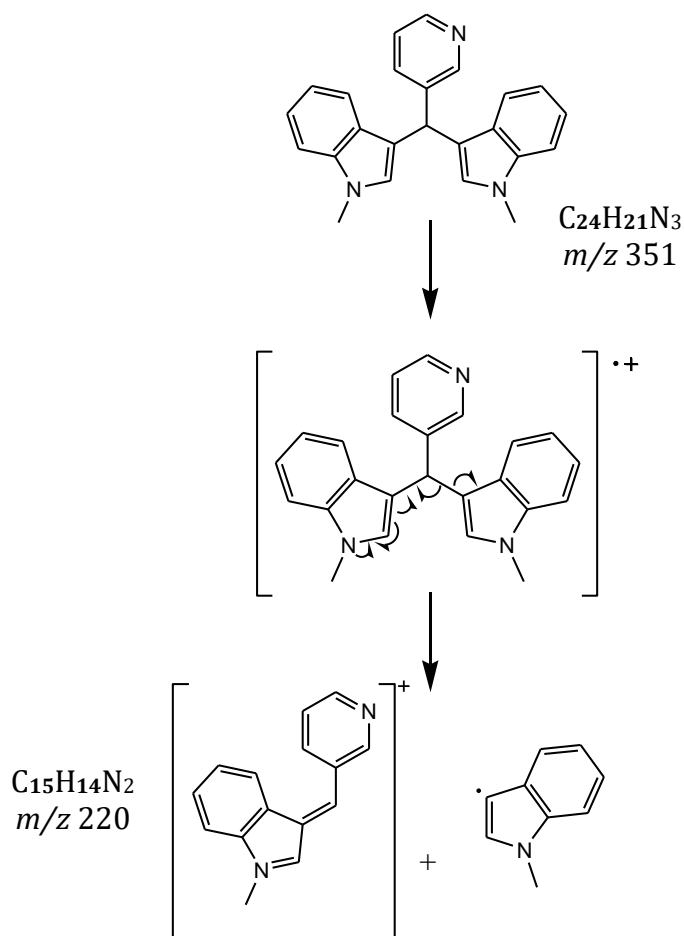
<i>Grupo funcional</i>	<i>B1</i> ( $\text{cm}^{-1}$ )	<i>B2</i> ( $\text{cm}^{-1}$ )	<i>B3</i> ( $\text{cm}^{-1}$ )	<i>B4</i> ( $\text{cm}^{-1}$ )
<i>N-H</i>	3399, 3277		3392	3403
<i>Ar-H</i>	3040, 733	3049, 2995, 2928, 2822	3141, 3060, 2964, 733	3049, 733
<i>CH<sub>3</sub></i>		2958, 2933	2915, 2876	
<i>C=C</i>	1521	1564	1587	1449
<i>C=N</i>	1427	1428	1459	1305
<i>C-N</i>	1094	1129	1128	1012

En cuanto a la espectrometría de masas, el compuesto **B1** presenta su ion molecular  $m/z$  323 más una unidad característica de la técnica DART, siendo ese valor de 323 el peso molecular esperado para la molécula objetivo, mientras que el pico base es  $m/z$  117 + 1, el cual es una fragmentación de la molécula original que en este caso es el indol. En lo que respecta al compuesto **B2** ocurre algo similar donde el pico base es  $m/z$  351 + 1, el cual concuerda con el ion molecular y el peso esperado para **B2** y en su patrón de fragmentación propuesto se observa un pico en  $m/z$  220 + 1, asignado a la pérdida de una unidad

estructural de 1-metilindol, Esquema 25. De manera equivalente, se observa para el compuesto **B3** el ion molecular en  $m/z$  351 + 1 y que presenta un patrón de fragmentación similar al presentado en el Esquema 25. Para el compuesto **B4**, aunque no se observa el ion molecular  $m/z$  475 + 1, se observa el pico base de  $m/z$  193 + 1, asignado a una unidad estructural del 2-fenilindol y un pico en  $m/z$  283 que corresponde al fragmento equivalente propuesto para **B2** y **B3**. Un resumen de los picos mencionados se puede observar en la Tabla 3.

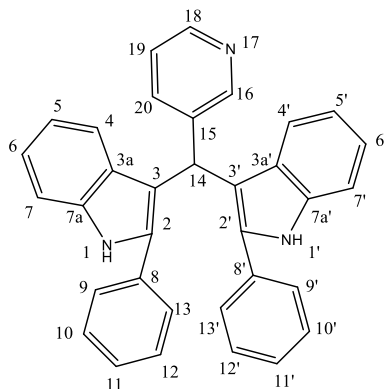
*Tabla 3: Picos de EM DART asignadas a los diversos iones del análisis de los derivados de B1-B4.*

<b>B1</b>	<b>B2</b>	<b>B3</b>	<b>B4</b>
$m/z$ (% a.r.)	$m/z$ (% a.r.)	$m/z$ (% a.r.)	$m/z$ (% a.r.)
324 (16) [M + 1] <sup>+</sup>	352 (100) [M + 1] <sup>+</sup>	352 (100) [M + 1] <sup>+</sup>	476 (0) [M + 1] <sup>+</sup>
118 (100)	221 (90)	221 (12)	194 (100)



Esquema 26: Fragmentación de la molécula **B2**.

Para la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de  $^1H$  y de  $^{13}C$ , debido a la similitud de las estructuras, los espectros de **B1-B4** también lo son, por lo que a continuación se presenta la discusión de **B4**, elegido al azar y considerando la siguiente numeración para el compuesto:



En RMN  $^1\text{H}$ , **B4** presenta una señal simple en 6.03 ppm que integra para 1 protón y se asigna a  $\text{H}_{14}$ ; a campo más alto hay una señal triple en 6.71 ppm ( $J$  7.2 Hz) que integra para 2 protones en  $\text{H}_{5, 5'}$ ; en 6.87 ppm hay una señal doble que integra para 2 protones asignada a  $\text{H}_{6, 6'}$  ( $J$  7.8 Hz); posteriormente se puede observar una señal triple en 7.04 ppm que integra para 3 protones en  $\text{H}_{7, 7', 19}$ , en el intervalo de 7.24-7.30 ppm hay una señal múltiple que integra para 10 protones en  $\text{H}_{9, 9', 10, 10', 11, 11', 12, 12', 13, 13'}$ ; una señal doble en 7.40 ppm que integra para 3 protones, se asigna a  $\text{H}_{4, 4', 15}$  ( $J$  8.1 Hz); en 7.74 ppm hay una señal triple que integra para 1 protón y es asignada a  $\text{H}_{18}$  ( $J$  7.8 Hz); una señal doble en 8.46 ppm que integra para 1 protón, que es originada por  $\text{H}_{16}$  ( $J$  4.2 Hz); finalmente se puede observar una señal simple en 11.39 ppm que integra para 2 protones correspondientes a los hidrógenos unidos a nitrógeno de los núcleos de indol. El resto de los resultados pueden verse en la Tabla 4.

En lo concerniente a la RMN  $^{13}\text{C}$ , **B4** presenta una señal a 46.3 ppm que se ha asignado a  $\text{C}_{14}$ ; a campo más bajo se encuentran una serie de señales que se asignan a los átomos de carbono: 111.8 ppm ( $\text{C}_{3, 3'}$ ), 113.9 ppm ( $\text{C}_{7, 7'}$ ), 114.9 ppm ( $\text{C}_{4, 4'}$ ), 117.2 ppm ( $\text{C}_{5, 5'}$ ), 122.2 ppm ( $\text{C}_{6, 6'}$ ), 123.4 ppm ( $\text{C}_{2, 2'}$ ), 127.8 ppm ( $\text{C}_{3a, 3a'}$ ), 127.5 ppm ( $\text{C}_{9, 9'}$ ), 128.7 ppm ( $\text{C}_{11, 11'}$ ), 129.8 ppm ( $\text{C}_{10, 10'}$ ), 136.3 ppm ( $\text{C}_{8, 8'}$ ) y 148.7 ppm ( $\text{C}_{7a, 7a'}$ ); también, una señal e 132.6 ppm que se asignó a  $\text{C}_{15}$ ; finalmente hay una señal en 138.1 ppm que se asignó a  $\text{C}_{20}$ . El resto de los datos se pueden hallar en la Tabla 5.

**Tabla 4: Señales de RMN de <sup>1</sup>H asignadas a los derivados de B1-B4.**

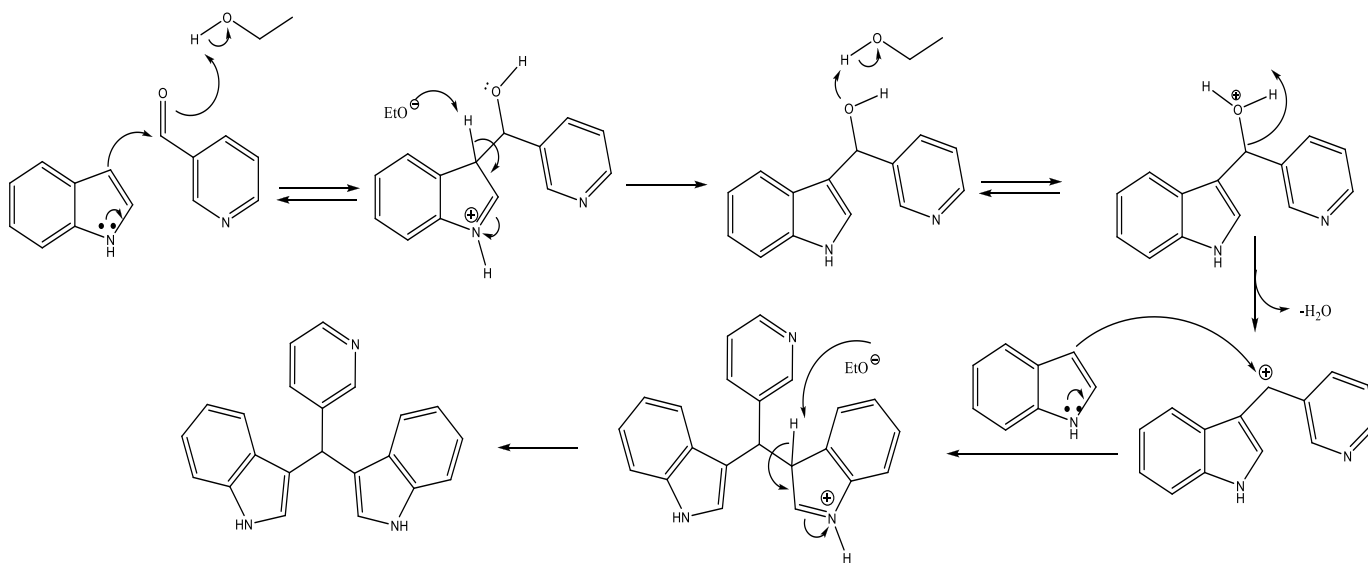
<b>Intervalo de ppm</b>	<b>B1</b> (300 MHz, DMSO <sub>d6</sub> , δ ppm)	<b>B2</b> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	<b>B3</b> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	<b>B4</b> (300 MHz, DMSO <sub>d6</sub> , δ ppm)
<b>2-3 ppm</b>			2.10 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> , H <sub>8</sub> , 8')	
<b>3-4 ppm</b>		3.70 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> , H <sub>8</sub> , 8'); 5.97 (s, 1H, H <sub>9</sub> )		
<b>5-6 ppm</b>	5.95 (s, 1H, H <sub>8</sub> )			
<b>6-7 ppm</b>	6.89 (t, J = 6 Hz, 4H, H <sub>2</sub> , 2', 4, 4')	6.92-6.98 (m, 4H, H <sub>2</sub> , 2', 5, 5')	6.03 (s, 1H, H <sub>9</sub> ); 6.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H <sub>6</sub> , 6'); 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H <sub>4</sub> , 4'); 6.94 (t, J = 4.5 Hz, 2H, H <sub>7</sub> , 7')	6.03 (s, 1H, H <sub>14</sub> ); 6.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H <sub>5</sub> , 5'); 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H <sub>6</sub> , 6')
<b>7-7.5 ppm</b>	7.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H <sub>5</sub> , 5'); 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H <sub>6</sub> , 6', 13)	7.13 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H <sub>7</sub> , 7'); 7.21 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H <sub>14</sub> ); 7.37-7.43 (m, 5H, H <sub>4</sub> , 4', 6, 6', 15)	7.20 (s, 1H, H <sub>14</sub> ); 7.23 (t, J = 3 Hz, 1H, H <sub>15</sub> ); 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H <sub>11</sub> , 13)	7.04 (t, 3H, H <sub>7</sub> , 7', 19); 7.24-7.30 (m, 10H, H <sub>9</sub> , 9', 10, 10', 11, 11', 12, 12', 13, 13'); 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 3H, H <sub>4</sub> , 4', 15)
<b>7.5-8.0 ppm</b>	7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H <sub>7</sub> , 7'); 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H <sub>14</sub> )	7.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H <sub>13</sub> )	7.67 (t, J = 6 Hz, 1H, H <sub>15</sub> )	7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H <sub>18</sub> )
<b>8.0-11.0 ppm</b>	8.43 (s, 1H, H <sub>10</sub> ); 8.65 (s, 1H, H <sub>12</sub> ); 10.94 (s, 2H, 2NH <sub>2</sub> , H <sub>1</sub> , 1')	8.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H <sub>11</sub> )	8.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H <sub>11</sub> ); 10.81 (s, 2H, 2NH, H <sub>1</sub> , 1')	8.46 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H <sub>16</sub> ); 11.39 (s, 2H, 2NH)



Tabla 5: Señales de RMN de  $^{13}\text{C}$  asignadas a los derivados de B1-B4.

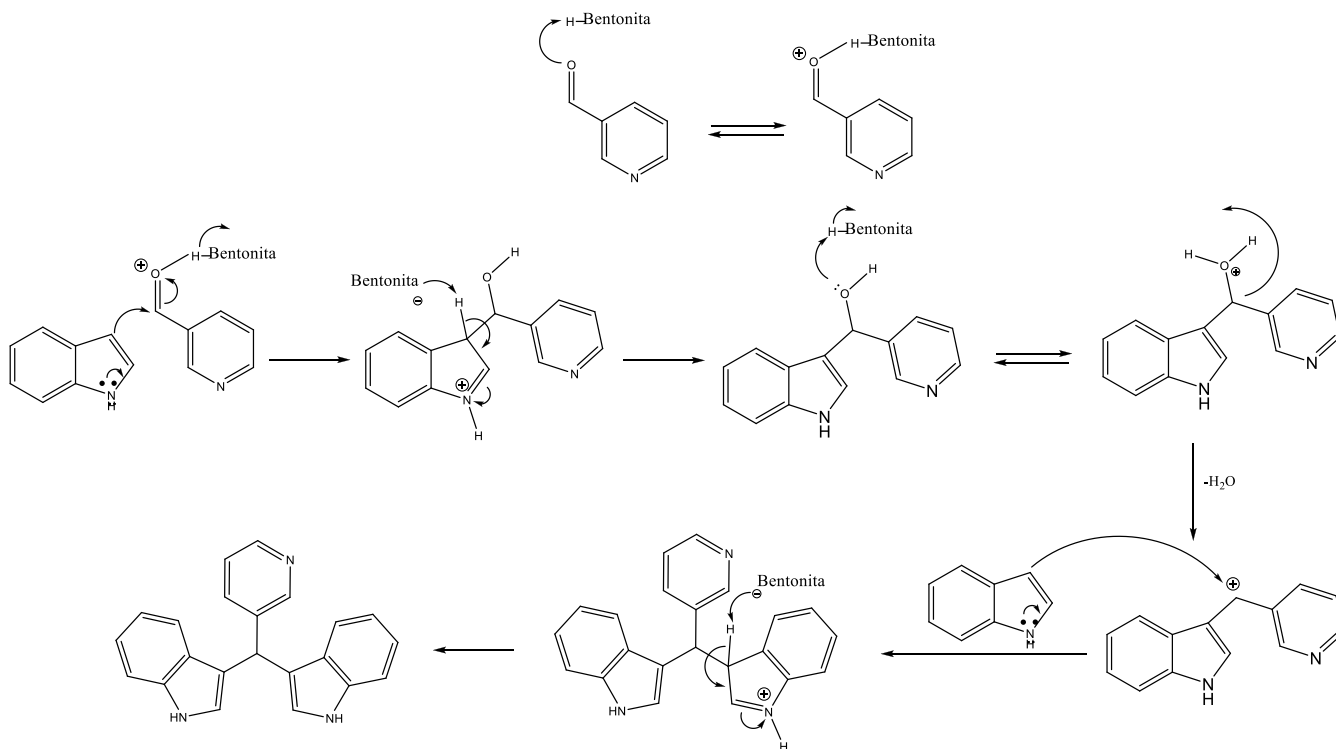
Intervalo de ppm	B1 (75 MHz, DMSO <sub>d6</sub> , $\delta$ ppm)	B2 (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm)	B3 (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm)	B4 (75 MHz, DMSO <sub>d6</sub> , $\delta$ ppm)
0-20 ppm			12.4 (C <sub>8</sub> , 8')	
20-40 ppm		32.7 (C <sub>8</sub> )		
40-60 ppm	56.3 (C <sub>8</sub> )	42.6 (C <sub>9</sub> )	43.1 (C <sub>9</sub> )	46.3 (C <sub>14</sub> )
100-120 ppm	112.0 (C <sub>7</sub> , 7'); 117.5 (C <sub>3</sub> , 3'); 118.8 (C <sub>4</sub> , 4'); 119.4 (C <sub>5</sub> , 5')	110.1 (C <sub>7</sub> , 7'); 116.5 (C <sub>3</sub> , 3'); 118.9 (C <sub>4</sub> , 4'); 119.5 (C <sub>5</sub> , 5')	111.8 (C <sub>7</sub> , 7'); 111.9 (C <sub>3</sub> , 3'); 118.7 (C <sub>4</sub> , 4'); 119.2 (C <sub>5</sub> , 5'); 119.4 (C <sub>6</sub> , 6')	111.8 (C <sub>3</sub> , 3'); 113.9 (C <sub>7</sub> , 7'); 114.9 (C <sub>4</sub> , 4'); 117.2 (C <sub>5</sub> , 5')
120-130 ppm	121.5 (C <sub>6</sub> , 6'); 124.2 (C <sub>2</sub> , 2'); 126.8 (C <sub>3a</sub> , 3a')	121.6 (C <sub>6</sub> , 6'); 121.8 (C <sub>14</sub> ); 122.9 (C <sub>2</sub> , 2'); 127.4 (C <sub>3a</sub> , 3a'); 128.3 (C <sub>10</sub> )	121.4 (C <sub>14</sub> ); 122.9 (C <sub>3a</sub> , 3a'); 127.2 (C <sub>2</sub> , 2')	122.2 (C <sub>6</sub> , 6'); 123.4 (C <sub>2</sub> , 2'); 127.8 (C <sub>3a</sub> , 3a'); 127.5 (C <sub>9</sub> , 9'); 128.7 (C <sub>11</sub> , 11'); 129.8 (C <sub>10</sub> , 10')
130-140 ppm	136.6 (C <sub>9</sub> ); 137.0 (C <sub>7a</sub> )	137.1 (C <sub>15</sub> ); 137.2 (C <sub>7a</sub> , 7a')	136.9 (C <sub>10</sub> ); 136.9 (C <sub>15</sub> )	132.6 (C <sub>15</sub> ); 136.3 (C <sub>8</sub> , 8'); 138.1 (C <sub>20</sub> )
140-150 ppm	141.0 (C <sub>14</sub> ); 147.1 (C <sub>12</sub> ); 149.6 (C <sub>10</sub> )	149.2 (C <sub>13</sub> )	149.2 (C <sub>7a</sub> , 7a')	148.7 (C <sub>7a</sub> , 7a')
150-165 ppm		163.9 (C <sub>11</sub> )	164.4 (C <sub>13</sub> )	

Para finalizar este análisis de resultados, se propondrá en los Esquemas 26 A y 26 B el mecanismo de reacción para la obtención de los compuestos aquí expuestos, un mecanismo que no implica el uso de bentonita y otro que implica el uso de esta arcilla. Para tal motivo, se tomará el compuesto **B1** como referencia. Para el Esquema 26 A, se propone que el mecanismo inicia mediante el ataque nucleofílico del *1H*-indol al grupo carbonilo protonado del 3-piridincarbaldéido, creando un intermediario que se estabiliza por la resonancia de los electrones del átomo de nitrógeno en el *1H*-indol. El alcohol formado del paso anterior retira un protón en posición alfa al mismo, provocando que la estructura del indol recupere su aromaticidad y se elimine agua. Una segunda molécula de *1H*-indol realiza un ataque nucleofílico al carbocatión formado y finalmente este segundo sistema heterocíclico se rearomatiza con la eliminación de un protón.



**Esquema 27 A:** Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de **B1** sin bentonita.

Para el Esquema 26 B, se propone que el proceso inicia con la activación del grupo carbonilo por los sitios ácidos de Lewis en la arcilla bentonítica, formando un complejo más reactivo que el aldehído solo. Posteriormente, hay un ataque nucleofílico del *1H*-indol al complejo del 3-piridincarbaldéido, creando un intermediario que se estabiliza por la resonancia de los electrones del átomo de nitrógeno en el *1H*-indol. El átomo de oxígeno unido a la arcilla, producto de la activación del grupo carbonilo, retira un protón en posición alfa al mismo, provocando que la estructura del indol recupere su aromaticidad. Una segunda molécula de *1H*-indol realiza un ataque nucleofílico que provoca la salida de un complejo hidroxilo-bentonita, formando un segundo intermediario que se estabiliza por resonancia. El complejo hidroxilo-bentonita retira un protón de la posición 3 del intermediario formado, promoviendo la aromatización del recién formado piridinildiindolimetano y desprendiendo un complejo agua-bentonita.



**Esquema 27 B:** Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de B1 con bentonita.

## **7 Conclusiones**

- ❖ Se llevó a cabo la síntesis en un paso de diversos piridinildiindolilmetanos empleando diversas fuentes de energía, obteniéndolos en rendimientos buenos a altos.
- ❖ El análisis de las diversas fuentes de energía arrojó que las microondas y la bentonita son la mejor vía para sintetizar los piridinildiindolilmetanos. La mezcla IR/US fue la fuente de energía, aparte de la vía térmica, que no generó buenos resultados, lo que puede ser atribuido a la limitación del equipo que solo permite radiación continua por 1 minuto, por lo que la modificación de éste podría mejorar los tiempos y rendimientos, haciéndolo más competitivo contra las otras fuentes de energía alterna. Por otro lado, IR obtuvo buenos rendimientos pero tiempos más altos que MO.
- ❖ Los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante técnicas de Espectroscopia de Infrarrojo, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y Espectrometría de Masas.

## Referencias

1. M. Cabildo, M. Cornago, C. Escolástico, S. Esteban, M.A. Farran, M. Pérez y D. Sanz, "*Procesos Orgánicos de bajo Impacto Ambiental. Química Verde*" Librería UNED, España, **2006**. Pag. 15-19.
2. S. Manahan, "*Introducción a la Química Ambiental*", Editorial Reverte, México D.F., **2007**. Pag. 9-10.
3. F.B. Fernández, "*Síntesis de difenilmetanos con arcillas modificadas con sales minerales, ácidos y súper ácidos*", Tesis de Licenciatura, Química de Alimentos, Instituto de Química, UNAM, **2010**.
4. S.A. Sánchez, "*Desarrollo de nanocompuestos de polipropileno reciclado, arcilla bentonita químicamente modificada con L-lisina monohidroclorada y fibra de vidrio*", Tesis de Licenciatura, Ingeniería Química, Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM, **2010**.
5. M. Membrillo, "*Producción de nanocompuestos de alta densidad y arcillas modificadas por extrusión utilizando un cabezal mezclador estático*", Tesis de Licenciatura, Ingeniería Química, Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM, **2006**.
6. H. Vargas, "*Cristalización y mejora de propiedades físicas del ácido poli láctico por tratamiento térmico y por adición de nanoarcilla bentonítica*", Tesis de Maestría, Maestría en Ingeniería Química, Instituto de Ciencias Físicas, Campus Morelos, UNAM, **2013**.
7. J. Torres, "*Síntesis orgánica de aldehídos y cetonas con cloruro de cromilo adsorbido en sílice como agente desoximante*", Tesis de Licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM, **1987**.
8. C.A. Galindo, "*Formación de azocompuestos a partir de anilinas vía oxidación con MnO<sub>2</sub>/Bentonita*". Tesis de Licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM, **1990**.
9. L.A. Arellano, "*Oxidación de alcoholes en estado sólido, mediante los métodos de microondas y ultrasonido, utilizando MnO<sub>2</sub>/Bentonita*". Tesis de Licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM, **1992**.
10. M.A. Flores, H.G. Mendoza "*Obtención de ε-caprolactama empleando diferentes fuentes de irradiación energética y una arcilla mexicana como catalizador*", Tesis de Licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM, **1995**.
11. M. Silberberg, "*Química General*", 2ª Edición, Editorial McGraw-Hill, D.F., **2002**. Pag. 264-265.
12. J. Crecente, "*Síntesis orgánica asistida por microondas. Obtención de enol-carbamatos, tetrahidroisoquinolinas, benzoazepinas, tiazolinas, sulfuros de fosfoles, isoflavonas, arilcumarinas,*

*cumarinocumarinas y núcleos de dendrímeros. Aplicaciones.*", Tesis de Doctorado, Facultad de Ciencias, Universidad de Santiago de Compostela, **2009**.

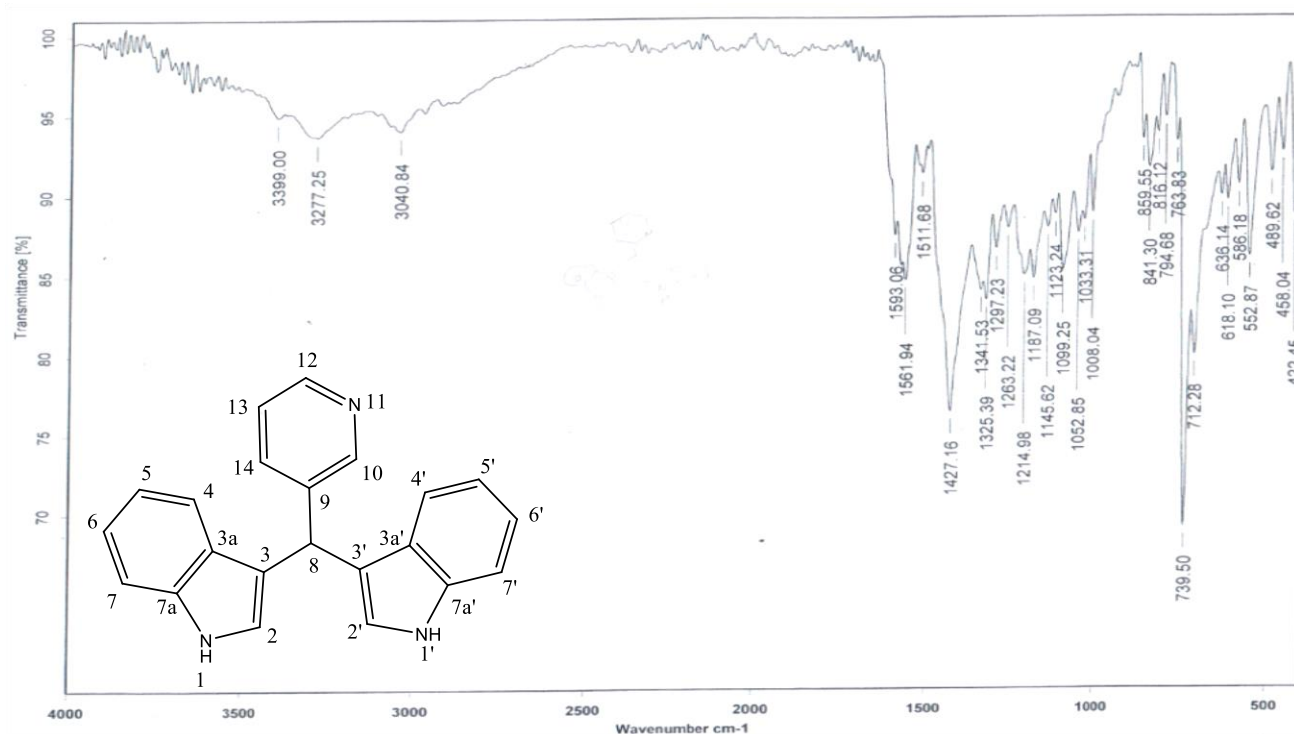
13. L.G. Wade, "*Química Orgánica*", 5ª Edición, Editorial Pearson, Madrid, **2004**. Pag. 492, 493 y 495.
14. M. Oustrooumov, "*Espectrometría Infrarroja de Reflexión en Mineralogía Avanzada, Gemología y Archeometría*", Unidad de Apoyo Editorial UNAM, D.F., **2007**. Pag. 10.
15. V.F. Riovalle, "*Diseño y construcción de un reactor de radiación infrarroja, para ser usado en docencia e investigación*", Tesis de Licenciatura, Química Industrial, FES-Cuautitlán, UNAM, **2005**.
16. C.E. Aguilar, "*Estudio, síntesis y caracterización de alfa-cetoselena(teluro)amidas empleando radiación infrarroja*", Tesis de Licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM, **2011**.
17. D. Skoog, F.J. Holler, S.R. Crouch, "*Principios de Análisis Instrumental*", 6ª Edición, Editorial Cengage Learning, D.F., **2008**. Pag. 449-450.
18. E.D. Olsen, "*Métodos Ópticos de Análisis*", Editorial Reverte, Barcelona, **1990**. Pag. 192-194.
19. R. Camarena, A. Cano, F. Delgado, N. Zúñiga, C. Álvarez, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6857-6858.
20. E. Obrador, M. Castro, J. Tamariz, G. Zepeda, R. Miranda, F. Delgado, *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 4649-4663.
21. G. Alcérreca, R. Sanabria, R. Miranda, G. Arroyo, J. Tamariz, F. Delgado, *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 1295-1301.
22. M. Salmón, R. Osnaya, L. Gómez, G. Arroyo, F. Delgado, R. Miranda, *J. Mex. Chem. Soc.*, **2001**, *45*, 206-207.
23. W. Worthy, *Chem. Eng. News*, **1991**, *69*, 18-22.
24. D. Chen, S.K. Sharma, A. Mudho, "*Handbook on Applications of Ultrasound: Sonochemistry for Sustainability*", CRC Press: Taylor & Francis Group, **2012**. Pag. 24-25.
25. R. Patil, P. Bhoir, P. Deshpande, T. Wattamwar, M. Shirude, P. Chaskar, *Ultrason. Sonochem.*, **2013**, *20*, 1327-1336.
26. R. Cella, H.A. Stefani, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2619-2641.

27. L.H. Thompson, L.K. Doraiswamy, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1999**, 38, 1215-1249.
28. P.W. Cains, P.D. Martin, C.J. Price, *Org. Process Res. Dev.*, **1998**, 2, 34-48.
29. G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 180-196.
30. E.M. Hussein. K.S. Khairou, *Synth. Commun.*, **2014**, 44, 2155-2191.
31. C.J. Valduga, H.S. Braibante. M.E.F. Braibante, *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 34, 1453-1457.
32. A. Ahmed, M. Ghosh, P. Sarkar, J. K. Ray, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 6691-6694
33. H. S.Cao, M.D. Heagy, *J. Fluorescence*, **2004**, 14, 569-584
34. A.H. Clark, J.D McCorvy, V.J. Watts, D.E. Nichols, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 5420-5431
35. J.L. Gutiérrez, "*Síntesis selectiva de diindolimetanos*", Tesis de Licenciatura, Químico Farmacéutico Biólogo, FES-Cuautitlán, UNAM, México, **2000**.
36. S. Egen, "*Química orgánica: Estructura y Reactividad Tomo II*", 3ª Edición, Editorial Reverte, Barcelona, **2000**. Pag. 1107.
37. L.A. Paquette, "*Fundamentos de química heterocíclica*", Editorial Limusa, México D.F., **1987**. Pag.
38. G.R. Humphrey, J.T. Kuethe, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2875–2911.
39. T. Eicher, S. Hauptmann, "*The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications*, 2<sup>nd</sup> Edition, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**. Pag. 100.
40. A.L. Morales, "*Dimerización y oxidación de indoles*", Tesis de Licenciatura, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México, **2008**.
41. J. McMurry, "*Química orgánica*", 6ª Edición, Editorial Internacional Thomson, México D.F., **2005**. Pag. 1156.
42. R.T. Morrison, R.N. Boyd, "*Química orgánica*", 5ª Edición, Editorial Pearson Addison-Wesley, México D.F., **1998**. Pag. 1195.
43. V. Melo y O. Cuamatzi, "*Bioquímica de los procesos metabólicos*", 2ª Edición, Editorial Reverte, México D.F., **2007**. Pag. 334.

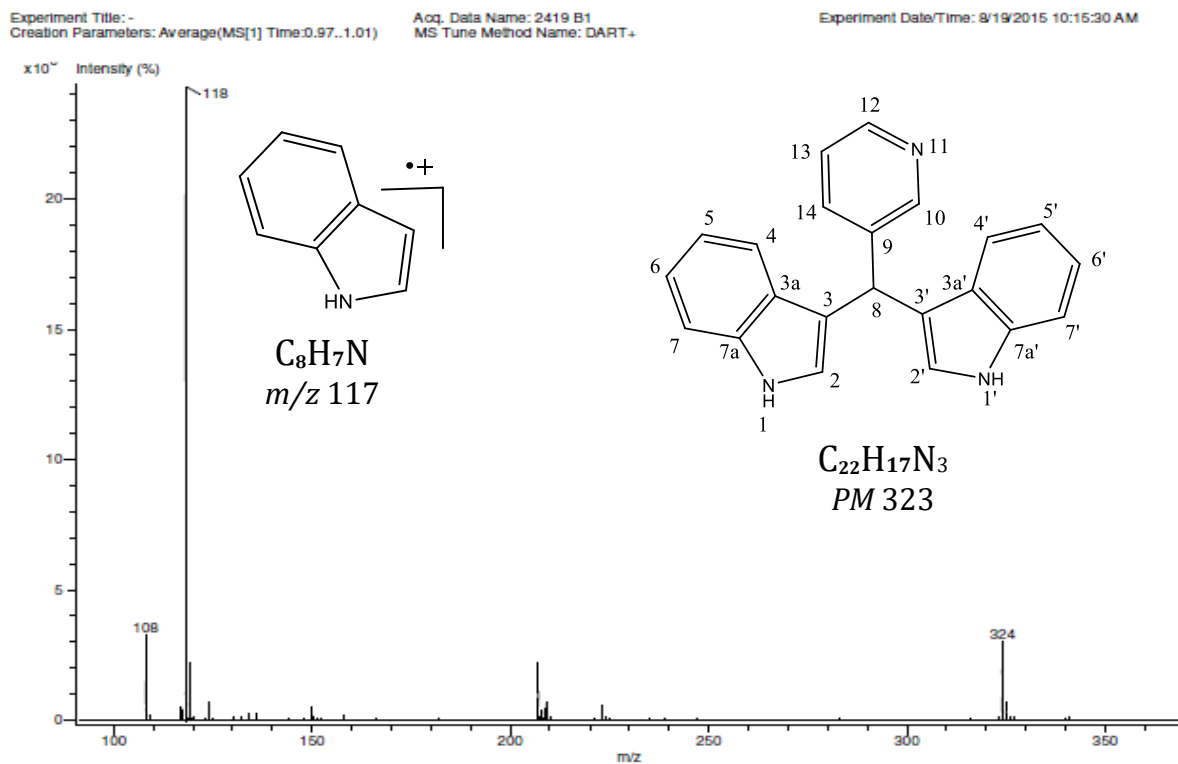
44. J. Li, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Interscience, New Jersey, **2005**. Pag. 304.
45. M. Nachshon-Kedmi, S. Yannai, A. Haj, F.A. Fares, *Food Chem. Toxicol.*, **2003**, *41*, 745–752.
46. C. Da-Zhi, Q. Mei, J. Karen, *J. Nutr.*, **2001**, *131*, 3294–3302.
47. A. Kamal and A. Qureshi, *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 513–520.
48. J. Bergman, S. Hogberg. J.O. Lindstrom, *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 3347-3352.
49. U. Pindur, *Arch. Pharm*, **1978**, *311*, 615-621.
50. A.H. Jackson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 2543–2551.
51. J.G. Penieres-Carrillo, J.G. García-Estrada, J.L. Gutiérrez-Ramírez and C. Álvarez-Toledano, *Green Chem.*, **2003**, *5*, 337-339.
52. S. RoyRahul, G. Madhumita, M. Churala, P. Arumugam, M. Joydeep, M. Parasuraman. *Med. Chem. Res.*, **2014**, *23*, 1371-1377.
53. Patent GB 842995 1960
54. Patent US 3409626 A 1968



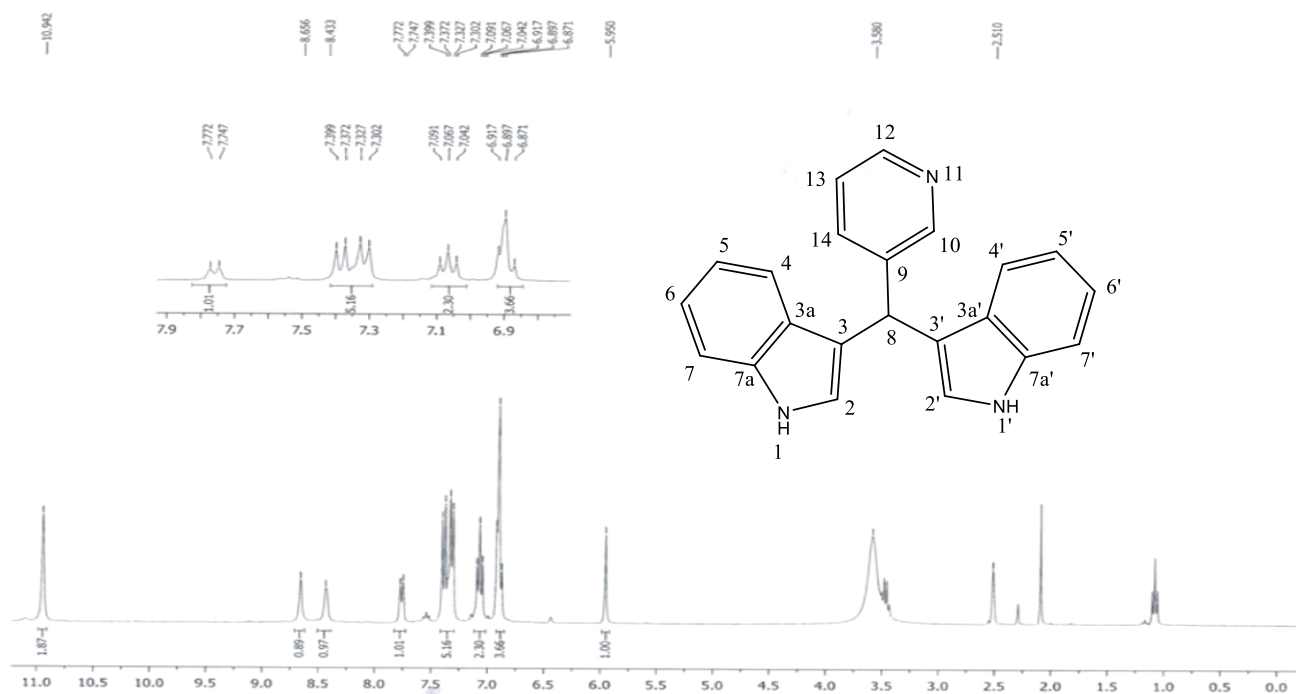
# Anexos



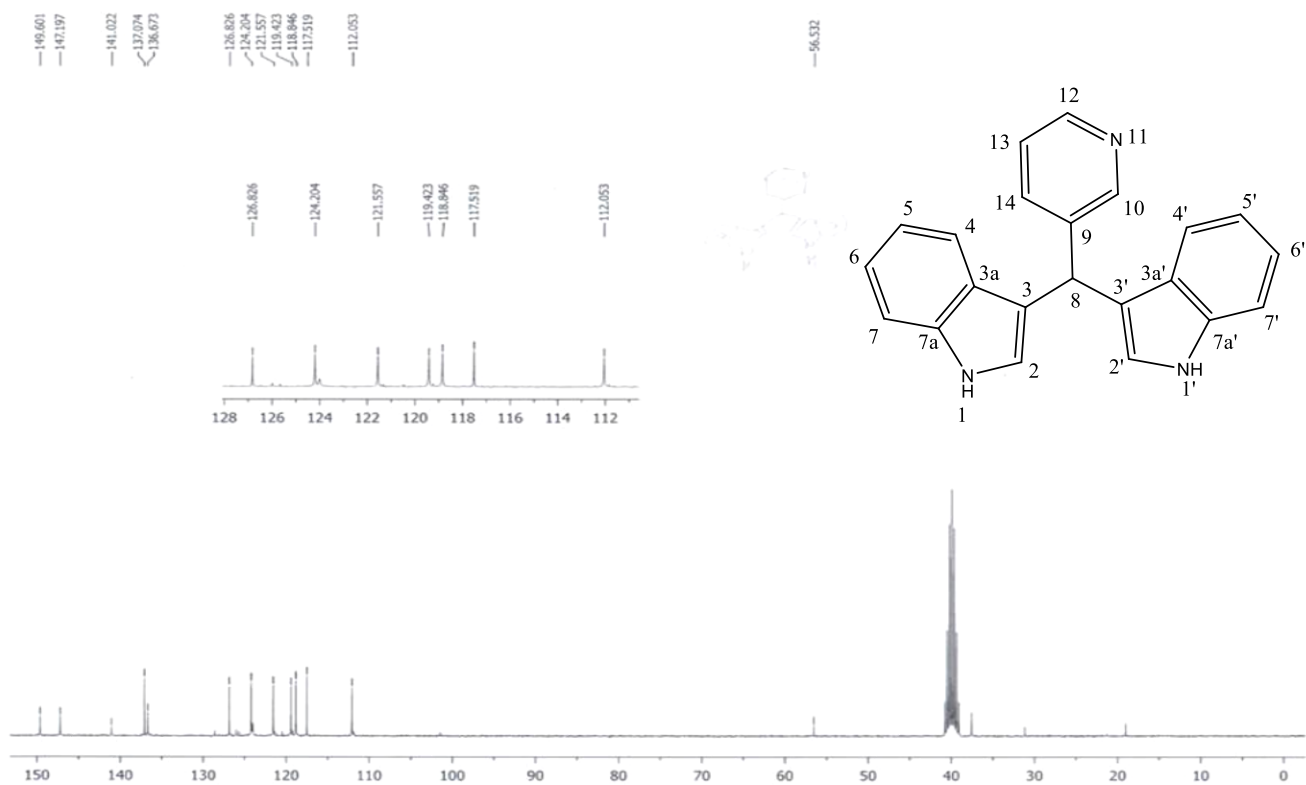
**Espectro 1:** Espectro de Infrarrojo del compuesto **B1**.



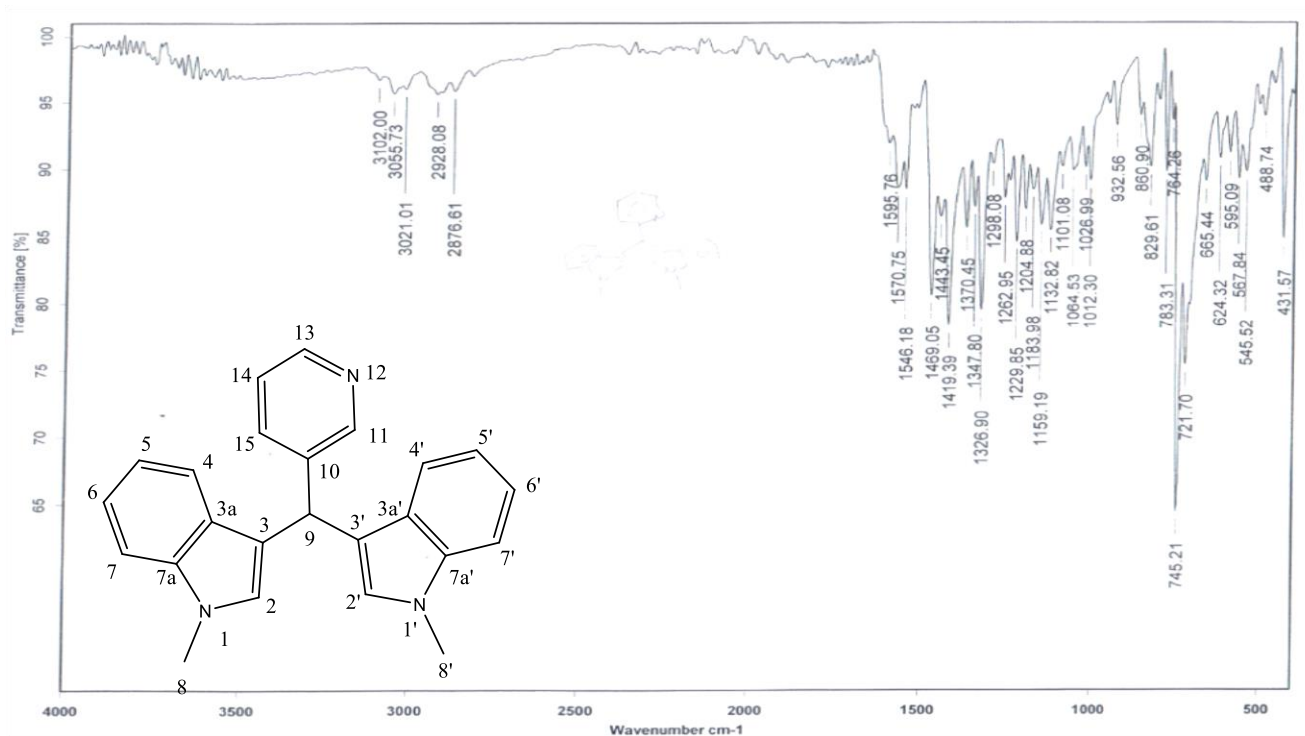
**Espectro 2:** Espectro de Masas del compuesto **B1**.



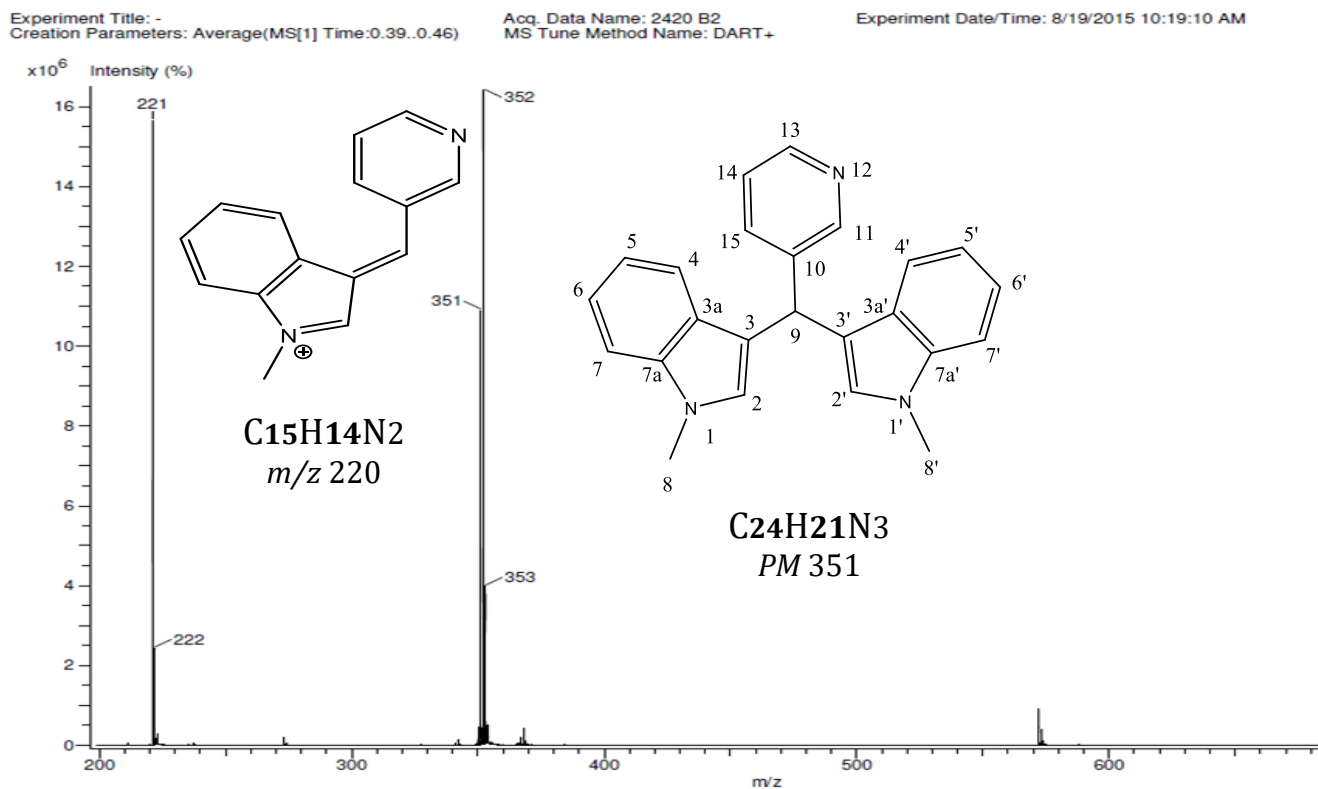
**Espectro 3:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **B1**.



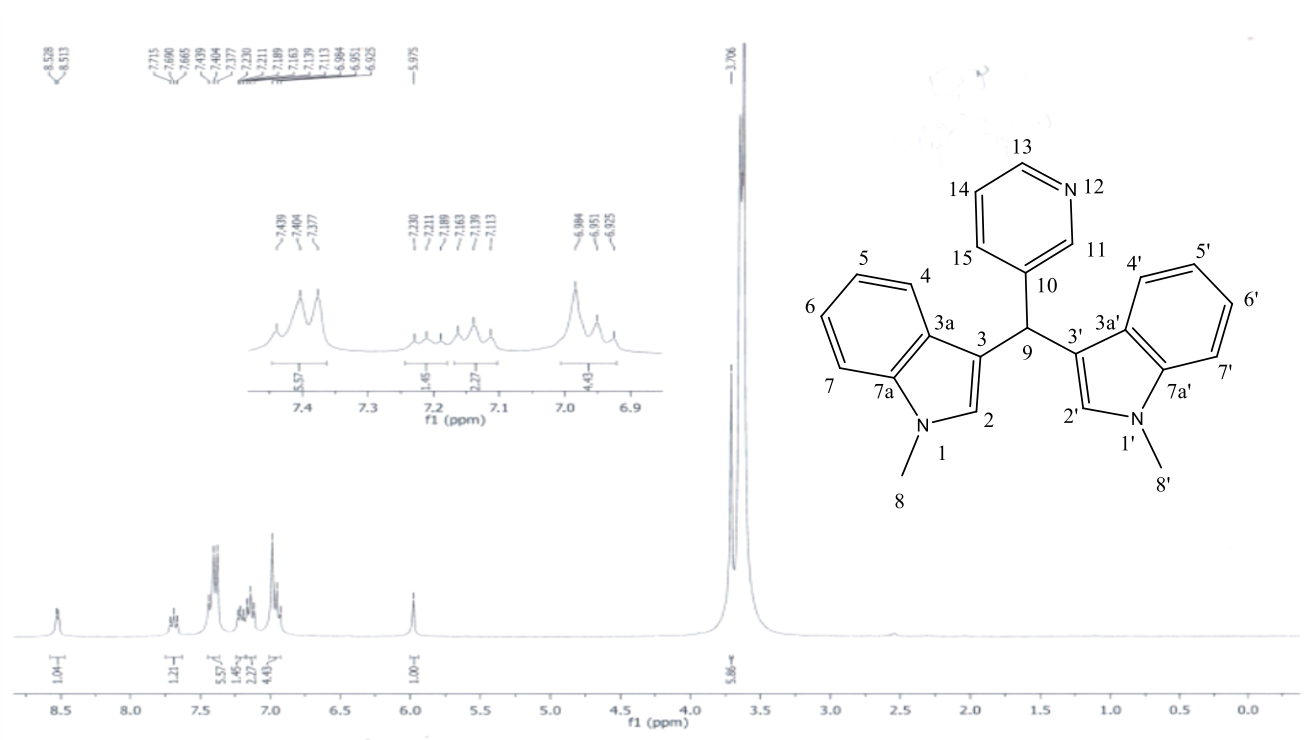
**Espectro 4:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **B1**.



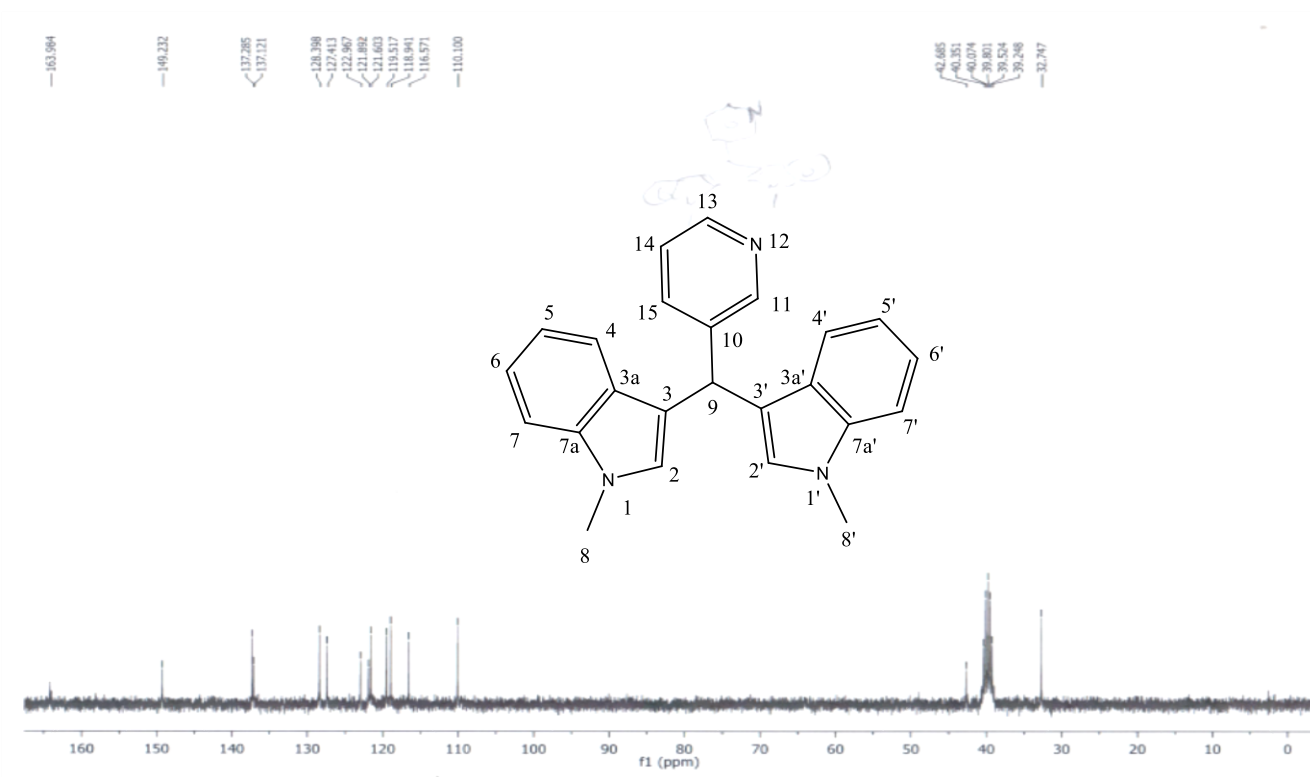
**Espectro 5:** Espectro de Infrarrojo del compuesto **B2**.



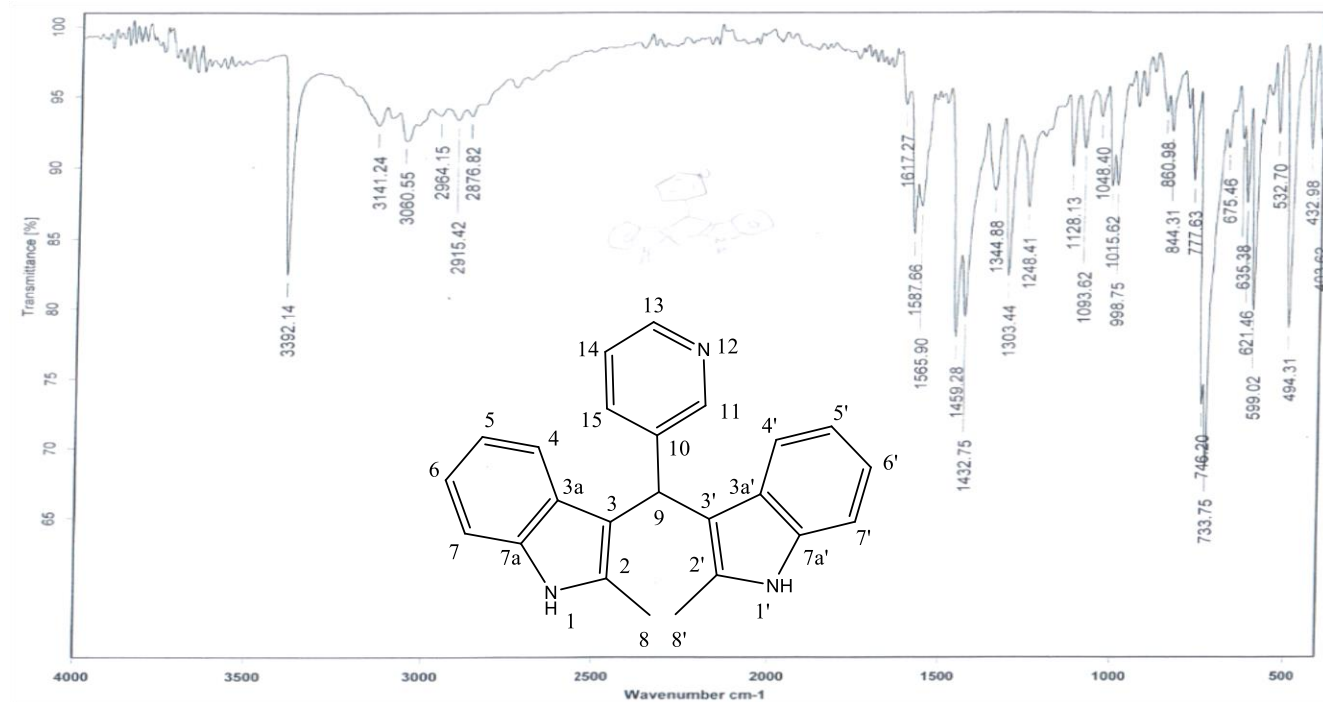
**Espectro 6:** Espectro de Masas del compuesto **B2**.



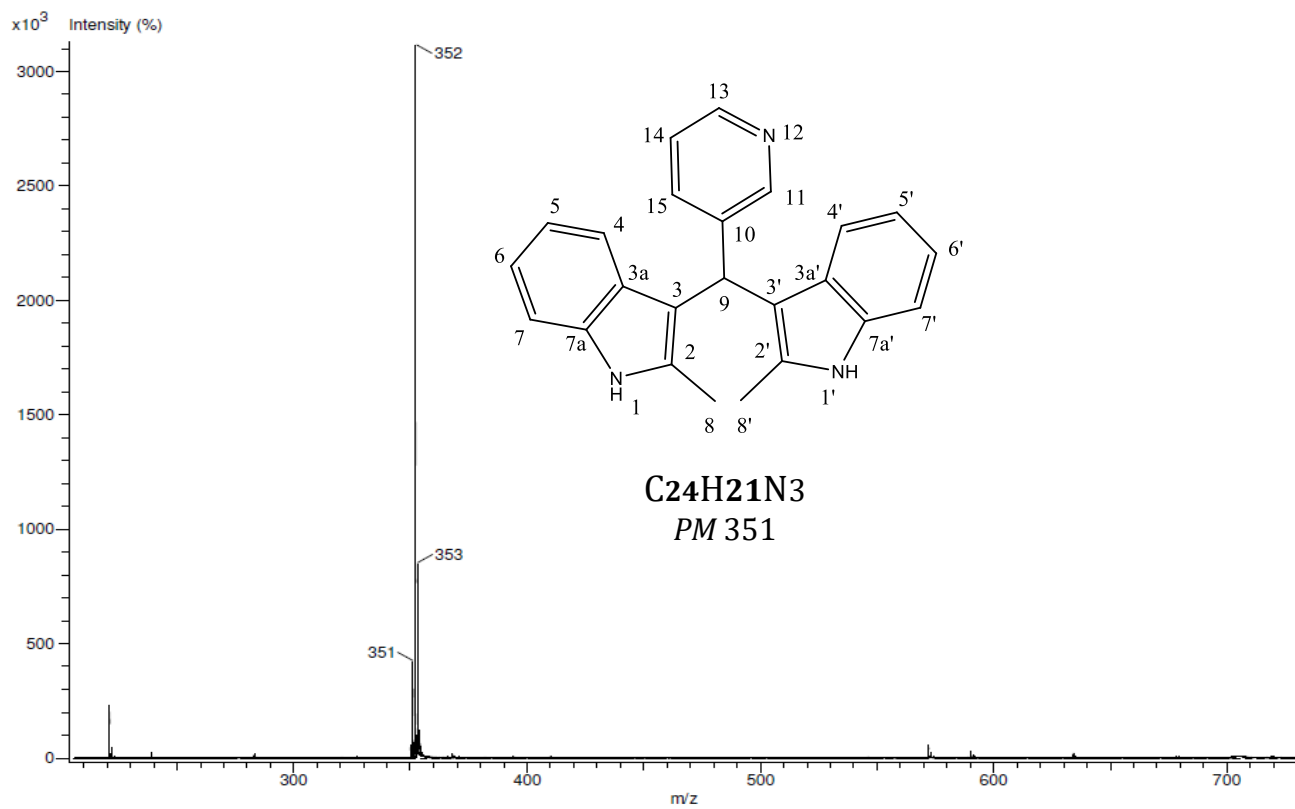
**Espectro 7:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **B2**.



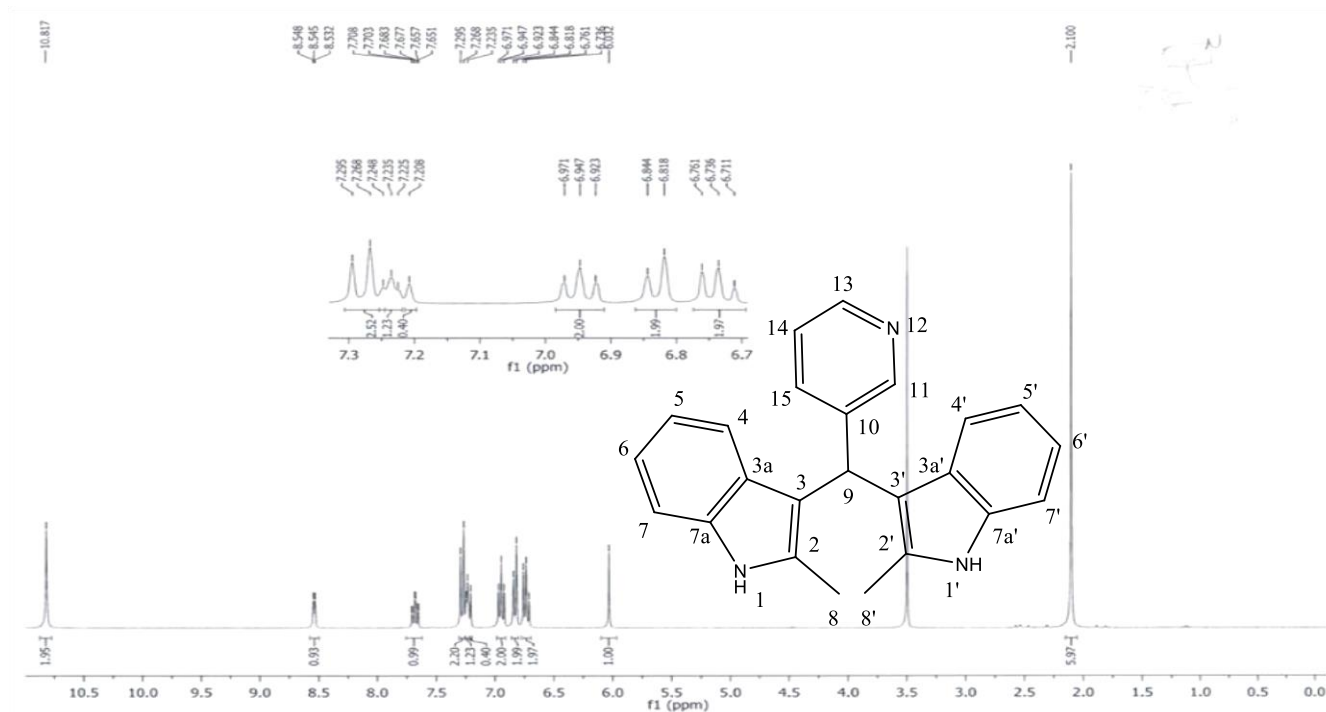
**Espectro 8:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto **B2**.



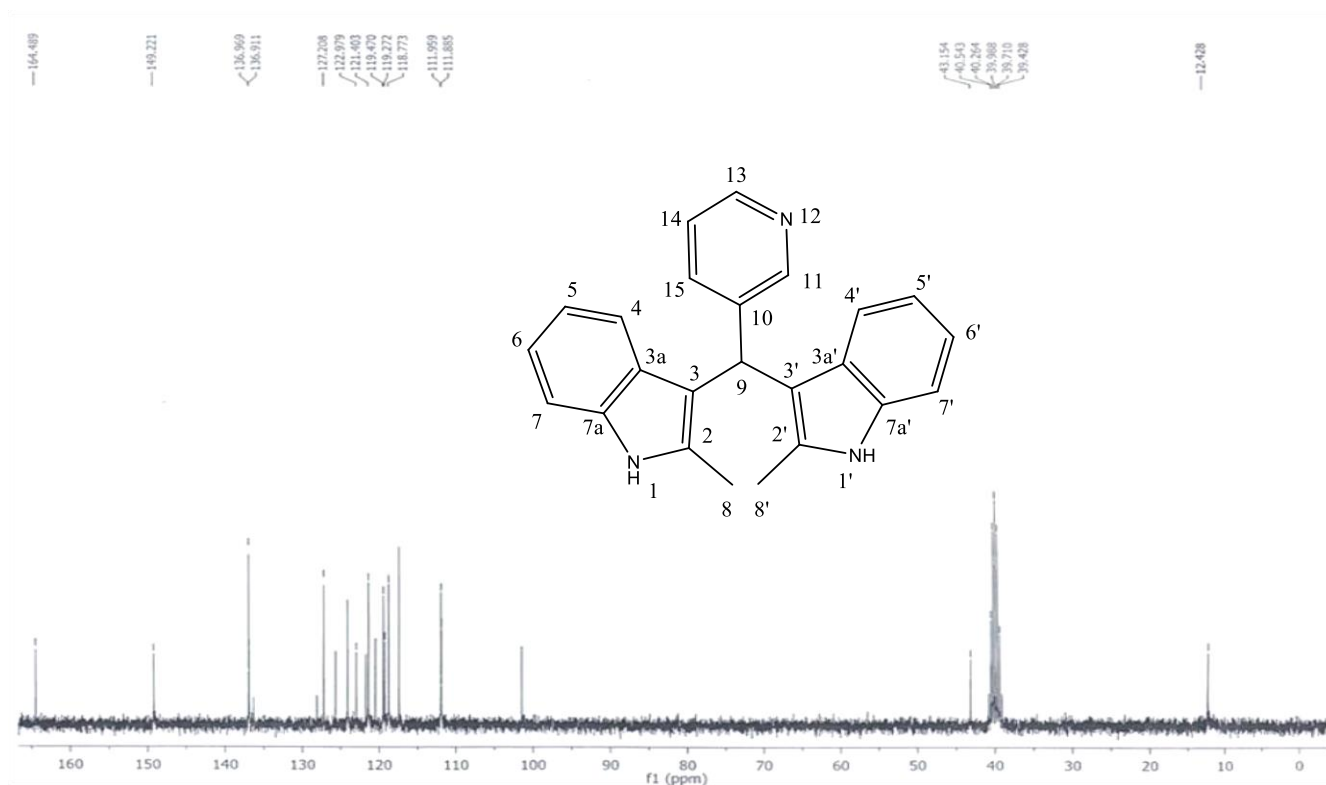
**Espectro 9:** Espectro de Infrarrojo del compuesto **B3**.



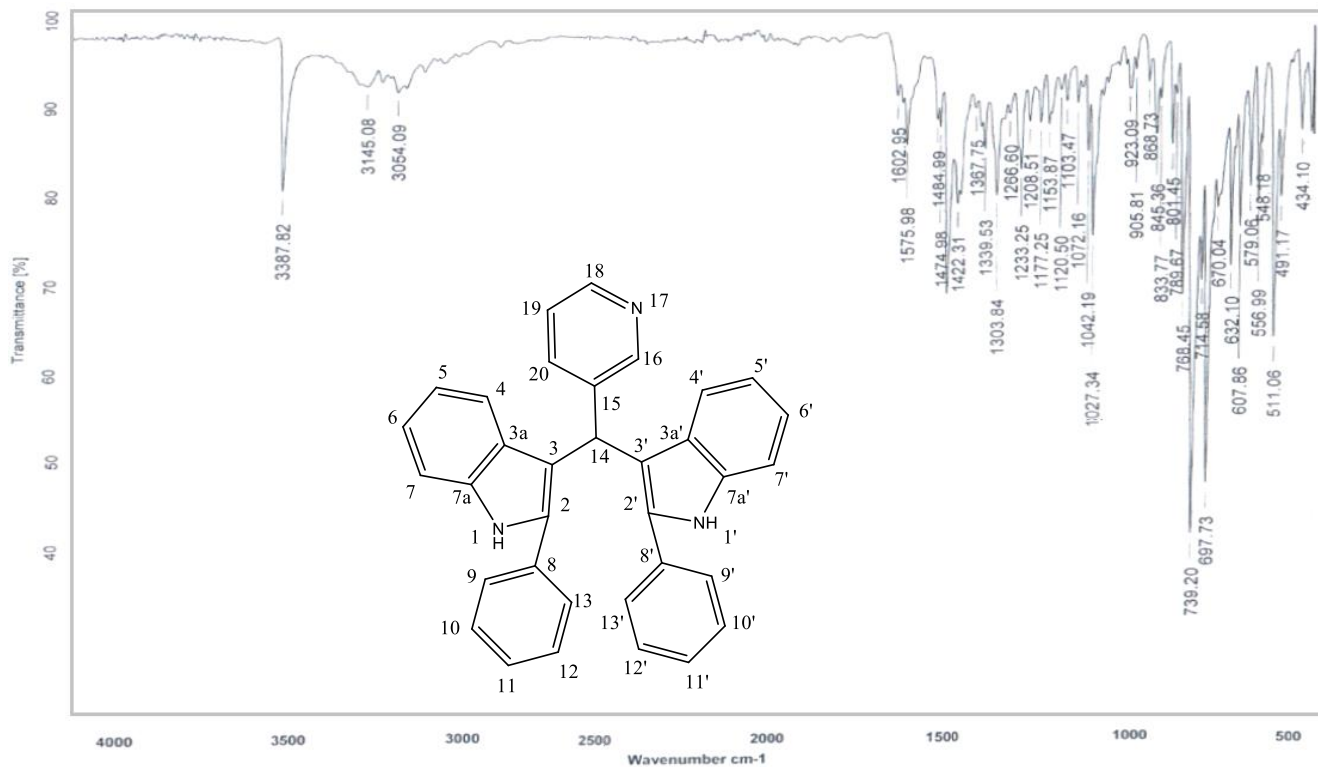
**Espectro 10:** Espectro de Masas del compuesto **B3**.



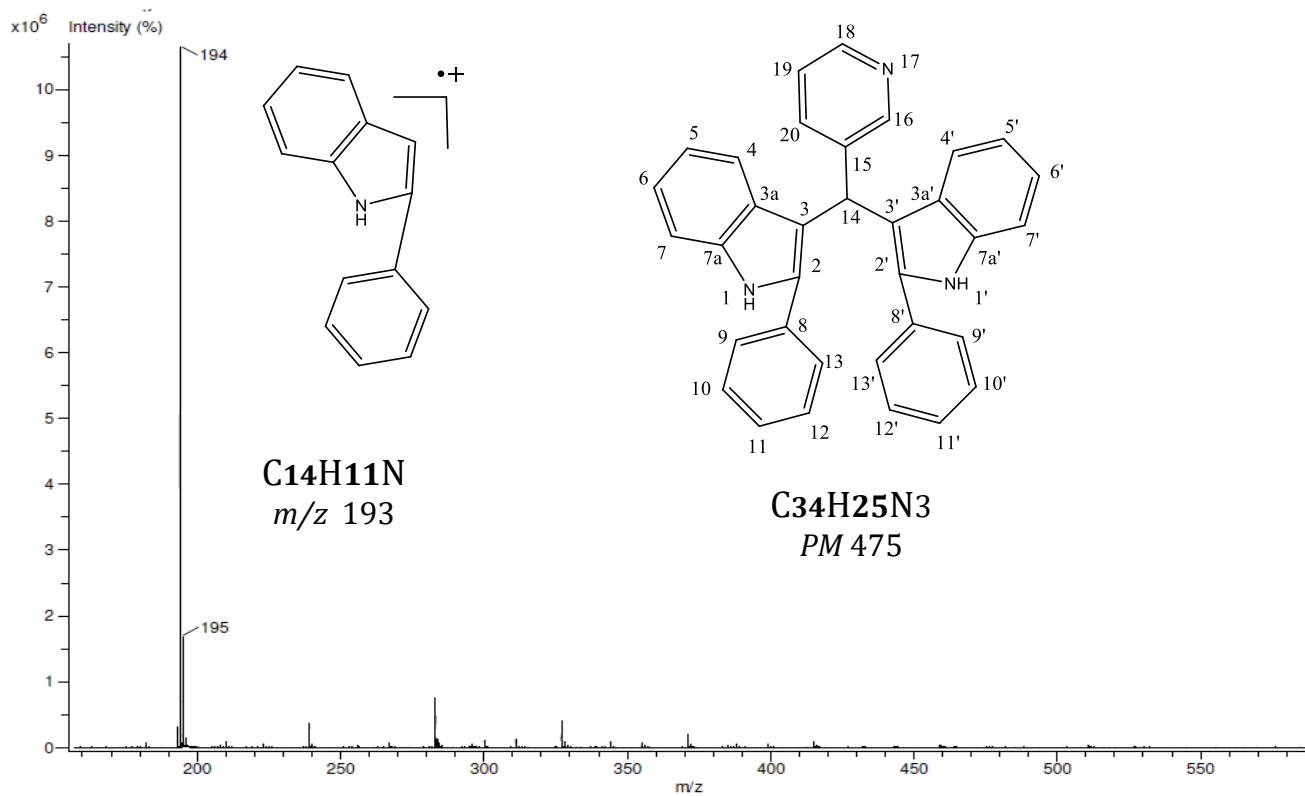
**Espectro 11:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto B3.



**Espectro 12:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto B3.

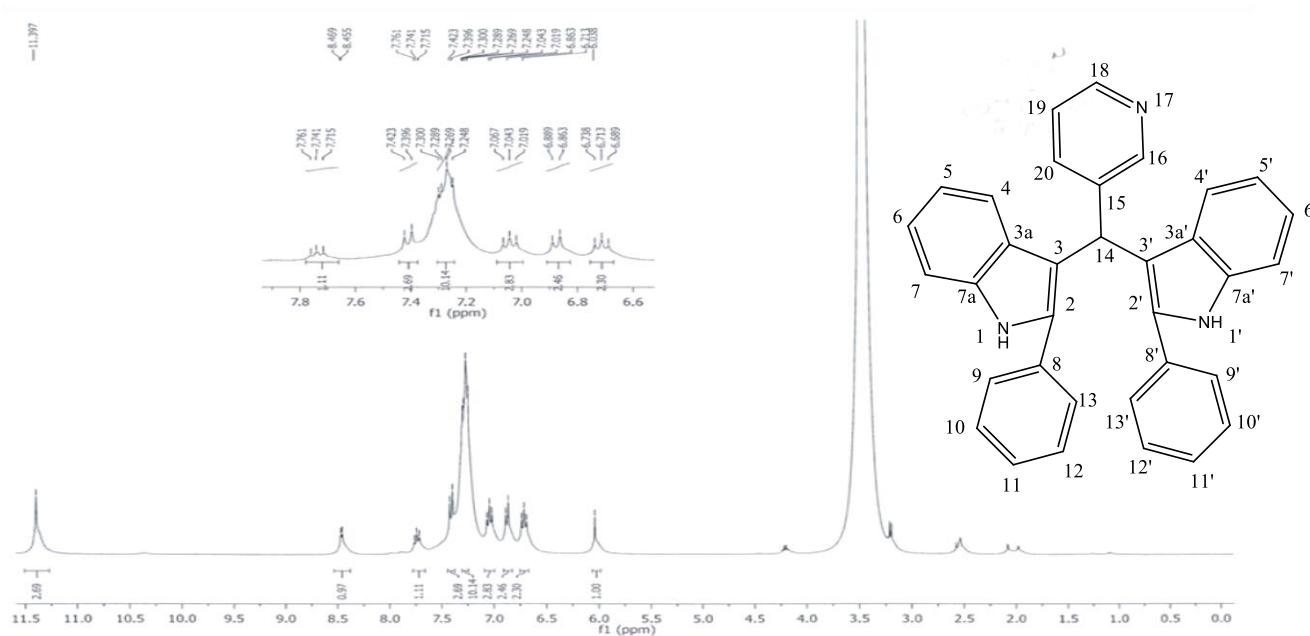


**Espectro 13:** Espectro de Infrarrojo del compuesto **B4**.

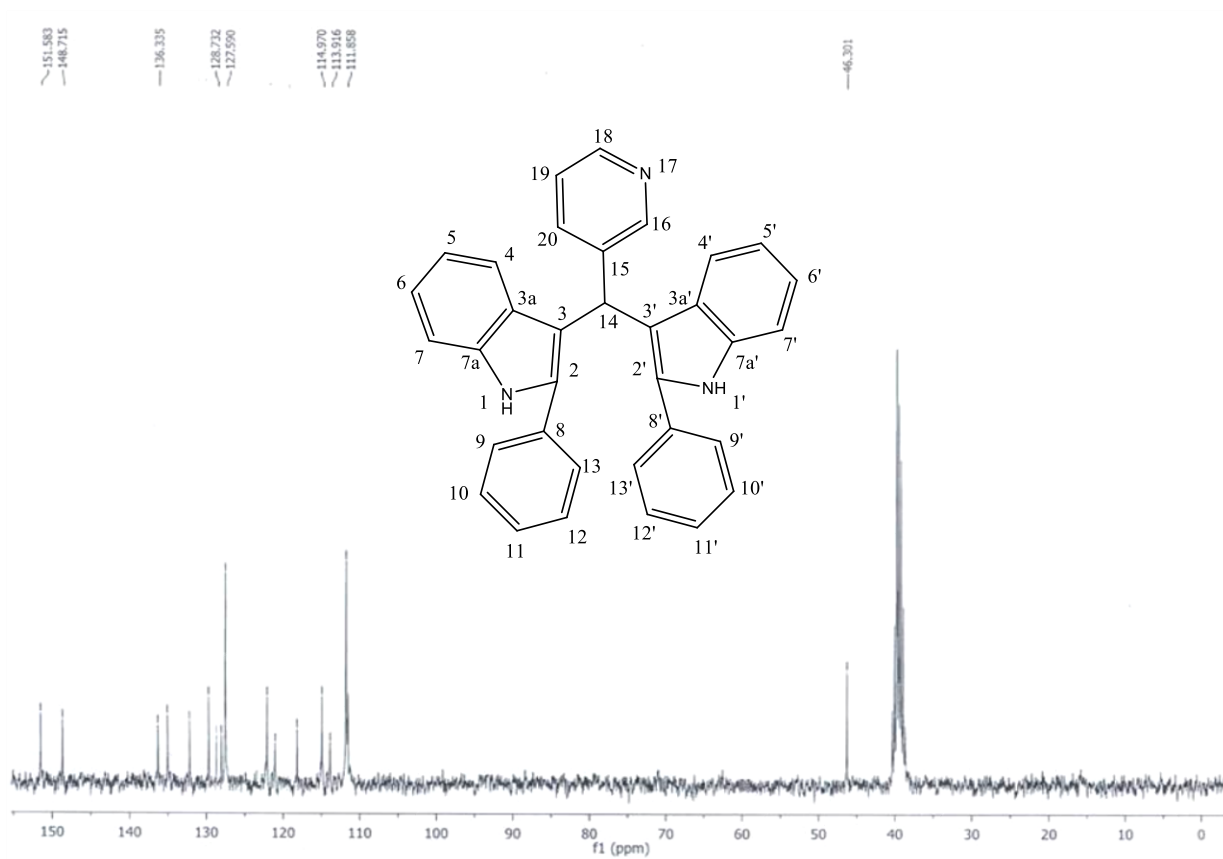


**Espectro 14:** Espectro de Masas del compuesto **B4**.





**Espectro 15:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto B4.



**Espectro 16:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del ompuesto B4.