



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**Diindolilmetanos híbridos de ácidos  
fenilborónicos; síntesis triboquímica y análisis  
computacional de FTIR y RMN.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**L I C E N C I A T U R A E N Q U Í M I C A**

P R E S E N T A:

**GERARDO GÓMEZ MENDOZA**

Asesor: Dra. María Olivia Noguez Córdova

Co-Asesor: Dra. María Inés Nicolás Vázquez



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR 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 la: **Actividad de Apoyo a la Docencia**

**Diindolilmetanos híbridos de ácidos fenilborónicos; síntesis triboquímica y análisis computacional de FTIR y RMN.**

Que presenta el pasante: **Gerardo Gómez Mendoza**

Con número de cuenta: **306162738** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Química**

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

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 19 de septiembre de 2018.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
<b>VOCAL</b>	Q.F.B. Brígida del Carmen Camacho Enriquez	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. María Olivia Noguez Córdova	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dr. Benjamín Velasco Bejarano	

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

LMCF/cga\*



El presente trabajo se realizó en el **Laboratorio de Química Verde L-122** de la sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección de la **Dra. María Olivia Noguez Córdova** y la **Dra. María Inés Nicolás Vázquez**.





## Agradecimientos

Se hace un especial agradecimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por todos los recursos e instalaciones a las cuales tenemos el privilegio de asistir, así como a todo el personal académico por los conocimientos brindados en mi formación académica.

A supercomputo-Miztli-DGTIC-UNAM. LANCAD-UNAM-DGTIC-165, por todos los recursos de cómputo y digitales en la elaboración de esta tesis.

A mis asesoras, la Dra. María Olivia Noguez Córdova y la Dra. María Inés Nicolás Vázquez, por toda su confianza, paciencia, apoyo, contribuciones y conocimientos brindados a lo largo de este tiempo en la elaboración de esta tesis y como alumno. Infinitas gracias por todo, siempre tendrán un lugar muy especial en mi corazón.

A mis sinodales, la Q.F.B. Brígida del Carmen Camacho Enríquez, el Dr. René Miranda Ruvalcaba, el Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo, el Dr. Benjamín Velasco Bejarano, por el tiempo y la disposición en la revisión de mi tesis, así como todas las contribuciones y comentarios puntuales para enriquecer este trabajo. Muchísimas gracias.

Al profesor Luis Barbo Hernández Portilla y al laboratorio de Biogeoquímica ubicado en el UBIPRO de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, en la adquisición de las espectrometrías de masas por impacto electrónico.

Al Dr. Hulme Ríos Guerra por el apoyo brindado en la obtención de las espectroscopias de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .





## Dedicatorias

A mi madre, por siempre creer en mi, cuidarme, preocuparse y quererme, no hay manera en que pueda agradecer tanto esfuerzo que has hecho, sin ti no habría logrado lo que he hecho hasta el día de hoy, te amo.

A mi hermana, por todos los consejos, paciencia y cariño que siempre me has brindado, gracias.

A mis abuelos, que siempre me han cuidado y apoyado desde pequeño.

A mi novia, por todo este tiempo juntos, lleno de paciencia, cariño y apoyo, espero de todo corazón que sea mucho más.

A mis amigos, por todos los consejos, apoyo y esa amistad tan valiosa que siempre me han brindado.





## Índice

### Abreviaturas y acrónimos

<b>1. Introducción</b>	<b>8</b>
<b>2. Antecedentes</b>	<b>11</b>
2.1 Moléculas híbridas	11
2.2 Diindolilmetanos	13
2.2.1 Síntesis de diindolilmetanos	13
2.2.2 Farmacología	15
2.3 Ácidos fenilborónicos	16
2.4 Química Verde	17
2.5 Catálisis	20
2.6 Arcillas	20
2.6.1 Bentonita	20
2.6.2 Tonsil Actisil FF	21
2.7 Condiciones no convencionales de activación	21
2.8 Mecanoquímica	22
2.8.1 Historia de la mecanoquímica	23
2.9 Triboquímica	24
2.9.1 HSBM	24





2.10	Química computacional	25
2.10.1	Métodos computacionales	27
	• Mecánica molecular	
	• Mecánica cuántica o método semiempírico	
	• Cálculos semiempíricos	
2.10.2	Modelado molecular	31
2.10.3	Optimización geométrica	31
	• Interpretación del funcional B3LYP	
	• Bases de Pople o bases extendidas	
2.10.4	Orbitales HOMO-LUMO	34
2.10.5	Mapa de potencial electrostático (MPE)	34
<b>3.</b>	<b>Hipótesis</b>	<b>36</b>
<b>4.</b>	<b>Objetivos</b>	<b>37</b>
4.1	Objetivo general	37
4.2	Objetivos particulares	37
<b>5.</b>	<b>Equipo, material y reactivos</b>	<b>38</b>
5.1	Metodología para la obtención de DIM's	39
5.2	Metodología computacional	41
<b>6.</b>	<b>Resultados y discusión</b>	<b>41</b>
<b>7.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>77</b>
<b>8.</b>	<b>Prospectivas</b>	<b>78</b>
<b>9.</b>	<b>Referencias</b>	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b>Apéndice</b>	<b>84</b>
<b>11.</b>	<b>Anexo</b>	<b>137</b>





I3C	Indol-3-ilcarbinol, 3-indolilcarbinol
DIM	3,3'-Diindolilmetano
pH	Potencial de hidrógeno
DMSO	Dimetilsulfóxido
CCB	Compuestos orgánicos con boro
QV	Química Verde
TAFF	Tonsil Actisil FF
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry, (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada)
HSBM	High-Speed Ball Milling (Molienda con coblas de alta velocidad)
VBM	Vibratory Ball Milling
MMFF	Merck Molecular Force Field
TDF	Teoría de Funcionales de la Densidad
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital molecular ocupado de mayor energía)
LUMO	Lowest Occupied Molecular Orbital (Orbital molecular ocupado de menor energía)
MPE	Mapas de potencial electrostático
<i>o</i> -	<i>orto</i>
<i>m</i> -	<i>meta</i>
<i>p</i> -	<i>para</i>
FTIR	Fourier Transform infrared spectroscopy (Espectrofotometría Infrarroja con Transformada de Fourier)
RMN	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ y de $^{13}\text{C}$
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico





OM	Orbital molecular
UVP	Ultra-Violet photometer
Ac-OEt	Acetato de etilo
IR	Infrarrojo
H <sub>2</sub> O	Agua
PM	Peso molecular
Hex	n-Hexano
W	Watts
kW	Kilowatts
h	Hora
min	Minuto
rpm	Revoluciones por minuto





## 1. Introducción

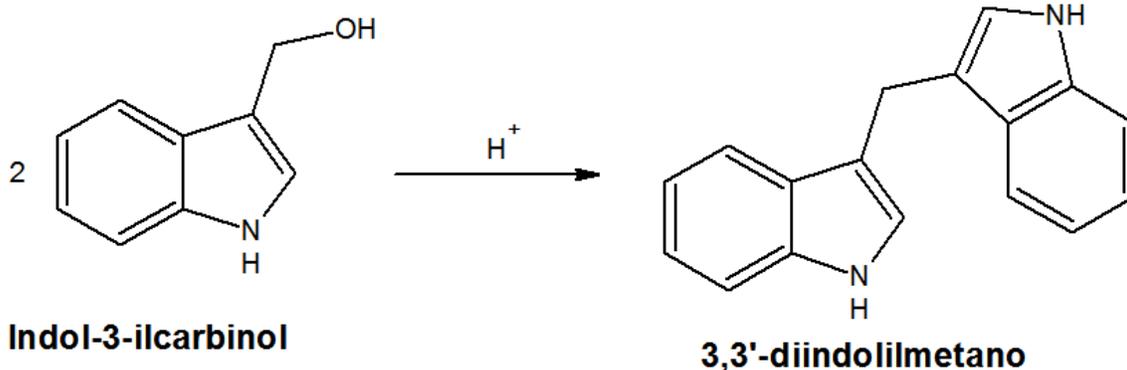
Una variedad amplia de vegetales son altamente apreciados por su potencial terapéutico, atribuido al contenido de componentes conocidos, como los fitoquímicos bioactivos. En la industria farmacéutica las plantas son la materia prima más importante para la obtención de drogas quimioterapéuticas ya que exhiben efectos farmacológicos aplicables para el tratamiento de infecciones bacterianas, fúngicas y enfermedades crónico-degenerativas como diabetes y cáncer. A fin de obtener principios activos medicinales inocuos y eficaces, se ha intensificado la búsqueda de fitoquímicos de origen natural derivados de vegetales considerados como alimentos funcionales. Estos últimos son componentes cotidianos de la dieta que además de aportar nutrientes contienen fitoquímicos bioactivos que son benéficos para la salud.<sup>1</sup> Es apropiado comentar que los productos fitoquímicos y sus derivados pueden ser la mayor fuente de bloques-constructores para el desarrollo de nuevos fármacos. En particular, la familia *cruciferae* contienen un amplio espectro de fitoquímicos activos, no obstante, muchos estudios se han enfocado de manera particular en el indol-3-ilcarbinol (I3C) como el mejor agente quimiopreventivo y fitoquímico asociado con la actividad antineoplásica de dichos vegetales.<sup>2</sup>

En condiciones ácidas, el I3C se convierte en una serie de productos oligoméricos (entre los cuales el 3,3'-diindolilmetano es un componente principal) que se cree que es responsable de sus efectos biológicos *in vivo*. *In vitro*, se ha demostrado que I3C suprime la proliferación de diversas células tumorales, incluyendo cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de endometrio y células leucémicas. El ambiente ácido del intestino lo convierte muy fácilmente en una gama de compuestos indólicos poliaromáticos, que parecen ser responsables de muchos de los efectos fisiológicos después de que se comen estos alimentos [Fig. 1].<sup>3</sup>



Figura 1. Vegetales *cruciferous*.

\* Recuperada de: [https://www.consalud.es/estetic/nutricion/10-verduras-cruciferas-que-debes-anadir-a-tu-dieta\\_34295\\_102.html](https://www.consalud.es/estetic/nutricion/10-verduras-cruciferas-que-debes-anadir-a-tu-dieta_34295_102.html)



**Esquema 1.** Reacción endógena estomacal para la transformación de I3C en DIM<sup>®</sup> 4.

En relación a esto, cabe destacar la molécula llamada 3,3'-diindolilmetano biológicamente activa.

Es de importancia señalar que diversos estudios han demostrado que I3C y DIM<sup>®</sup> ejercen control sobre el crecimiento de células cancerosas en mama, próstata y cáncer cervical.<sup>5</sup>

Por otro lado, algunos compuestos orgánicos de boro como por ejemplo las oxazaborolidinonas y los ácidos fenilborónicos, entre otros, han sido objeto de estudio por algunos investigadores. Dichas moléculas presentan boro dentro de su estructura, han sido evaluadas también como compuestos antineoplásicos en células de linfoma murino L5178Y, así como en células HeLa y L-16 resultando ser activas. Así mismo, este tipo de compuestos se han combinado estructuralmente con aminoácidos y nucleósidos generando productos antivirales y antitumorales.<sup>6, 7, 8</sup>

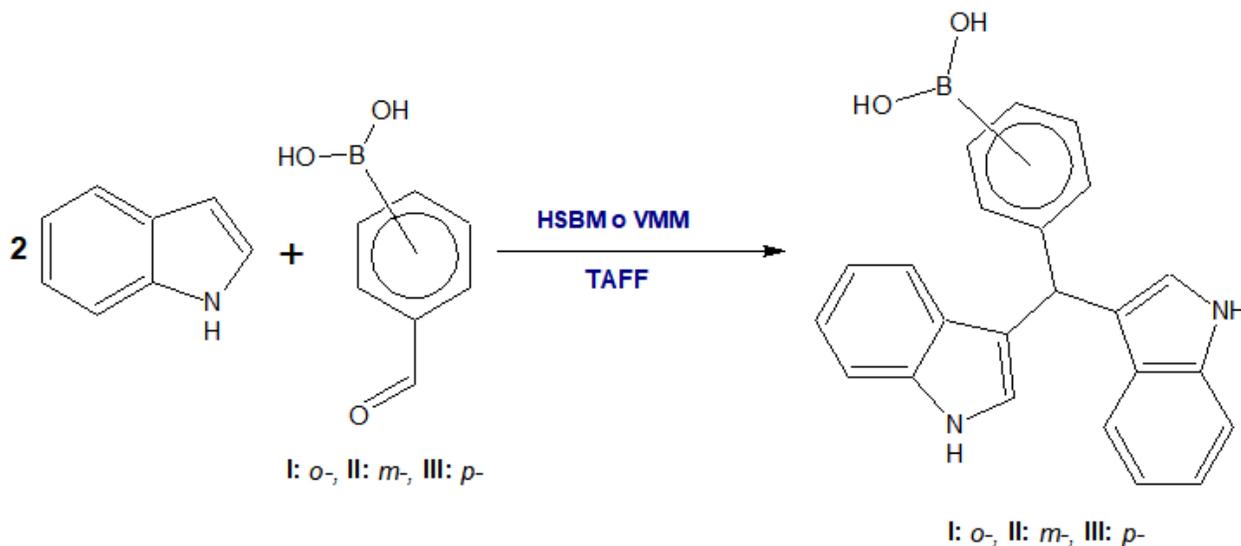
Esto ha dirigido a los investigadores a generar síntesis de compuestos novedosos provenientes de entidades de origen natural y/o sintéticas con actividad biológica más eficiente que permita mejorar la calidad de vida de los seres vivos, dando paso a las llamadas moléculas “híbridas” cuyas características originales pueden ser intensificadas o modificadas para adquirir nuevas propiedades.

Por otra parte, existe un interés muy fuerte actualmente en cuidar el medio ambiente, lo cual ha despertado interés en particular al protocolo de la Química

Verde cuyo objetivo principal es prevenir o minimizar la generación de residuos contaminantes desde su origen.

Un ejemplo de esto, es el empleo de métodos alternativos para la síntesis de los compuestos de interés empleando fuentes de energía o activación alterna como lo son las irradiaciones electromagnéticas de infrarrojo y microondas, así como la triboquímica, en condiciones de reacción sin disolventes y con el uso de arcillas bentoníticas como catalizadores o medio de reacción.

Tomando en cuenta esto, en el presente trabajo se discuten en primera instancia una serie de reacciones a diferentes condiciones de reacción indicadas en el **Esquema 2**, entre la molécula de indol con los ácidos *o*-, *m*- y *p*-formilfenilborónicos con el objetivo de obtener tres moléculas híbridas (I), (II) y (III), (anteriormente sintetizadas por Zarco<sup>2</sup> en 2010 y Chávez<sup>9</sup> en 2016) con un mayor rendimiento, además de complementar con una caracterización teórica de dichas moléculas aplicando metodologías de la química computacional.



**Esquema 2.** Síntesis de diindolilmetanos.



## 2. Antecedentes

### 2.1 Moléculas híbridas

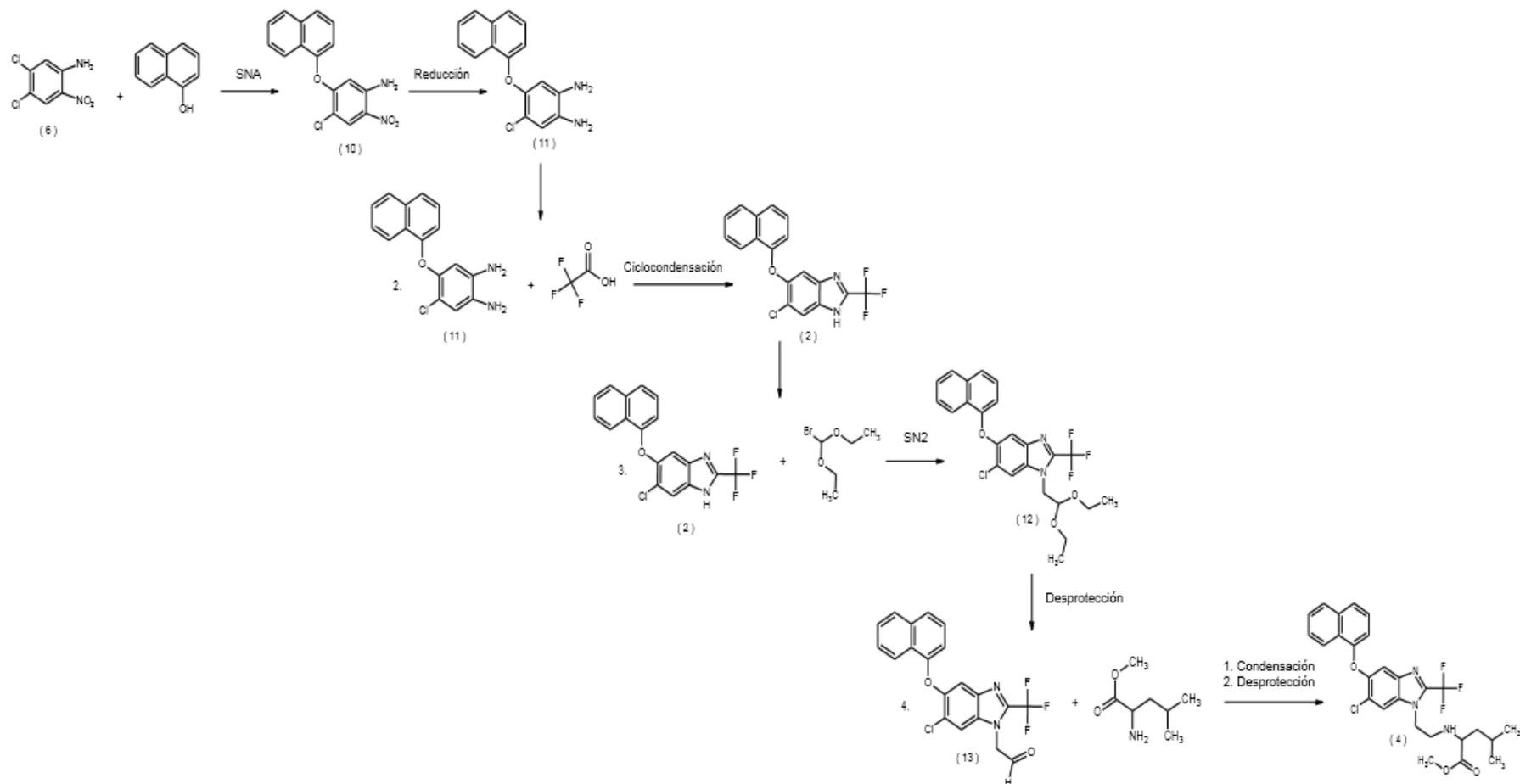
Con el fin de obtener novedosas y más eficaces moléculas, los investigadores realizan una búsqueda continua de compuestos que demuestren propiedades físicas, químicas y biológicas de interés.

Durante las dos décadas pasadas el diseño de productos con estas características ha incrementado su interés, el cual se encuentra referido en la literatura como “moléculas híbridas”, “conjugados”, “quimeras”, o “sirenas”. Dicho término hace referencia a motivos estructurales mediante la integración de dos entidades ya sea a través de la integración de características estructurales o a través de enlaces covalentes de dos o más productos naturales o no naturales.<sup>10, 11</sup> Una molécula híbrida se encuentra definida como una entidad química con dos o más dominios estructurales en los cuales se observa iguales o diferentes funciones biológicas, es decir, ambas entidades de la molécula híbrida no necesariamente actúan sobre el mismo objetivo biológico.<sup>12</sup>

A continuación se mencionan algunos ejemplos de moléculas híbridas:

En 2010 Guerrero L. G. sintetizó moléculas híbridas de derivados bencimidazólicos con actividad antiparasitaria [**Esquema 3**].<sup>13</sup>





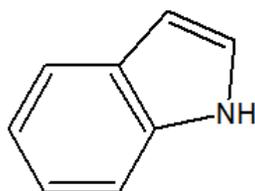
Esquema 3. Síntesis de derivados bencimidazólicos.





## 2.2 Diindolilmetanos

El indol [**Fig. 2**], forma parte integral de muchos compuestos fitoquímicos con gran importancia terapéutica en el área de la oncología, posee sitios reactivos que dan paso a una gran variedad de reacciones químicas generando una diversidad molecular. Dentro de esta diversidad se encuentra incluido el indol-3-ilcarbinol (I3C) encontrado principalmente en vegetales de la familia cruciferae tales como lo son brócoli, coliflor, lechuga y coles de Bruselas. Este compuesto es formado por la descomposición de la glucobrasicina por acción de la enzima mirosina. El I3C tiene la capacidad de autocondensarse bajo condiciones ácidas generando al 3,3'-diindolilmetano (DIM) como producto principal. Tanto el I3C como el DIM<sup>®</sup> inducen apoptosis en células cancerígenas.<sup>4, 14, 15</sup>



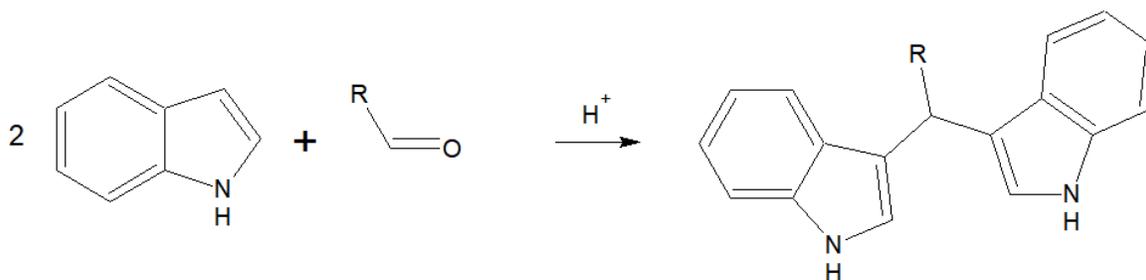
Indol

**Esquema 4.** El 1H-indol o indol es un anillo de benceno fusionado con un anillo de pirrol (benzopirrol).

### 2.2.1 Síntesis de DIM's

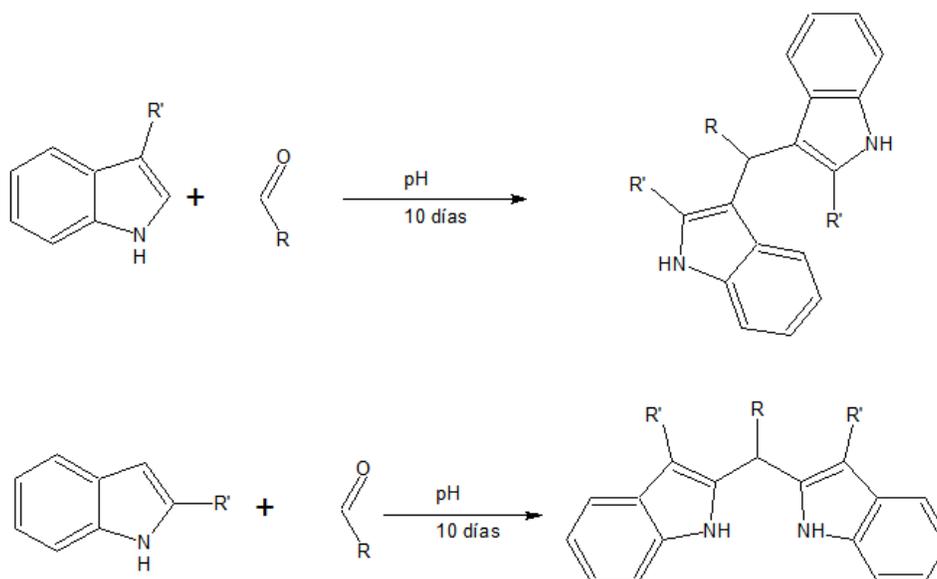
La síntesis de diindolilmetanos (DIM's) son productos de condensación entre índoles y aldehídos en medio ácido [**Esquema 5**]. Dichos productos se obtienen de la reacción entre aldehídos, tanto alifáticos o aromáticos, mono o polisustituidos, con índoles que pueden estar o no sustituidos.<sup>16</sup> A continuación se mencionan algunos ejemplos:





**Esquema 5.** Reacción general de la síntesis de diindolilmetanos.

En 1962 Kamal y Qureshi, sintetizaron DIM's a partir de índoles como el 2 y 3-metilindol y aldehídos tanto alifáticos como aromáticos **[Esquema 6]**. Dichas reacciones se llevaron a cabo en medio acuoso bajo condiciones de pH 1.0, 1.5, 2.5, y 7.2, respectivamente encontrando mejores los resultados a un pH de 2.5.<sup>17</sup>

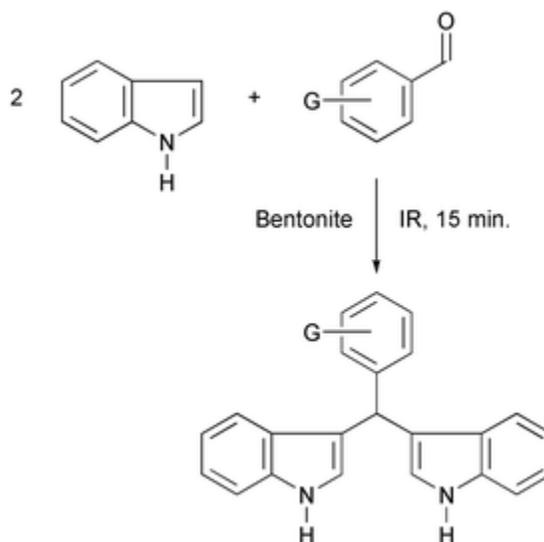


**Esquema 6.** Síntesis Kamal – Qureshi.

En años recientes y con la actualidad necesidad de diseñar alternativas ambientalmente benignas, se ha recurrido a métodos no convencionales de activación para reacciones, que reducen el gasto energético y ofrecen buenos



resultados. Tal como en el 2003 donde Penieres *et al.*<sup>18</sup>, sintetizó diversos aril-3,3'-diindolilmetanos provenientes de reacciones de indol con diferentes aldehídos aromáticos en presencia de arcilla bentonítica asistida por infrarrojo en ausencia de disolvente. **[Esquema 7]**. Dichos productos se obtuvieron en condiciones de rendimiento entre 55 – 96%.



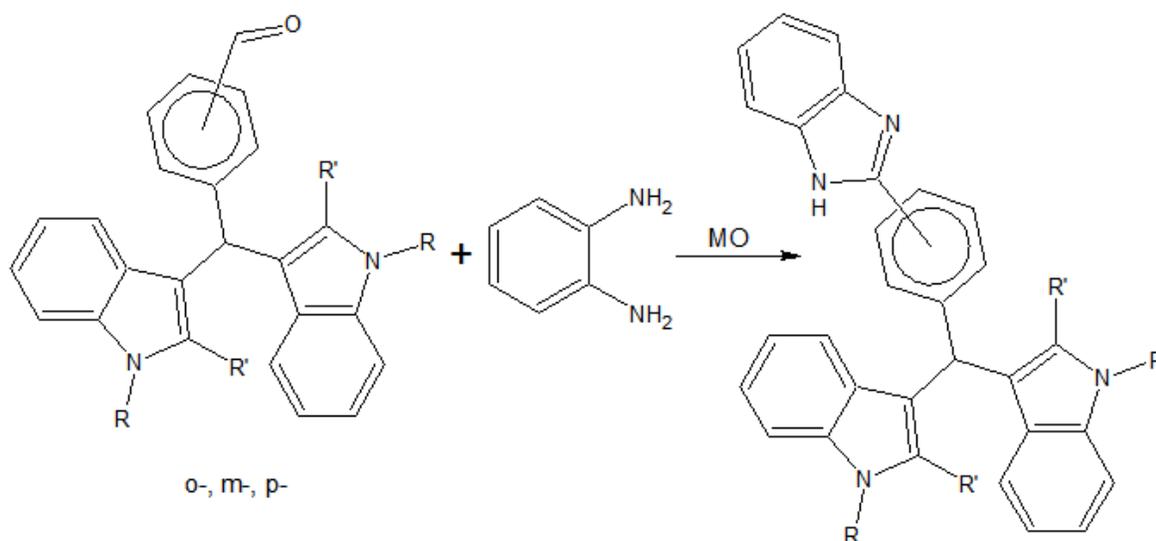
**Esquema 7.** Síntesis de aril-3,3'-diindolilmetanos<sup>18</sup>.

### 2.2.2 Farmacología

Como ya se ha mencionado, los DIM's son objeto de estudio gracias a sus propiedades farmacológicas, tales como antimicrobianas y antimicóticas<sup>19</sup>, antibacterianas<sup>20</sup>, analgésicas y antiinflamatorias<sup>21</sup>, al igual que anticancerígenas. Algunos estudios han demostrado que la ingesta de DIM's puede reducir en un 22% el riesgo de padecer cáncer de pulmón.<sup>22</sup>

En un estudio realizado en el año 2001, se observó un patrón apoptótico de hasta un 50% de manera *in vitro* sobre líneas celulares de cáncer cervical (HPV16DNA) y C33 A(HPV negativo, mutación p53) a las cuales se les agregó DIM en diferentes concentraciones durante 48 horas.<sup>4</sup>

En el año 2013 se sintetizaron una serie de derivados de benzimidazolil-diindolilmetanos [Esquema 8], tales compuestos fueron preparados para someterlos a pruebas antifúngicas, de tal manera que se tuvieron 0.01 mg de muestra disuelta en DMSO, en todas las pruebas se aplicó un control negativo que consistió en el disolvente DMSO y un control positivo de Ketoconazol®. Algunos de dichos compuestos exhibieron actividades antifúngicas, que aunque poco prometedoras, se observaron contra *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. neoformans*.<sup>23</sup>



**Esquema 8.** Síntesis derivados benzimidazolil-diindolilmetanos<sup>23</sup>.

### 2.3 Ácidos fenilborónicos

Los compuestos orgánicos con boro (CCB) son sustancias que han sido objeto de estudio en los últimos años, debido a su importancia para la síntesis de compuestos biológicamente activos. Los ácidos borónicos contienen un átomo trivalente enlazado a un sustituyente arilo/alquilo unido a dos grupos hidroxilo (B-(OH)<sub>2</sub>), dichos ácidos no es posible encontrarlos en la naturaleza, sin embargo, son conocidos desde el siglo XIX, ya que poseen una reactividad muy versátil que les permite ser útiles en diversas áreas, como la formación de enlaces C-C,



catálisis ácida, síntesis asimétrica, análisis de carbohidratos, metalcatálisis, como agentes terapéuticos (agentes antineoplásicos, siendo utilizados en la terapia de captura de neutrones por  $^{10}\text{B}$ ), detección molecular, inhibidores de enzima y materiales novedosos.<sup>9</sup>

Los ácidos borónicos han sido utilizados en síntesis orgánica en reacciones de tipo Diels-Alder, acoplamiento tipo Suzuki, protección de dioles, reducciones de aldehído, entre otras.

Un ejemplo de detección molecular, es la interacción del ácido fenilborónico con sistemas diol en sacáridos que recientemente ha sido ampliamente estudiada. Esto reside en la importancia que ha adquirido el desarrollo de sensores químicos moleculares fluorogénicos y cromogénicos en los últimos años en los campos de la biología, medicina y la química de materiales; siendo abordados por la vía de la aplicación donde el desarrollo de sistemas de detección de especies químicas de importancia biológica a través de cambios de color y/o emisión fluorescente. Una característica general es que todos los sacáridos con sistemas cis-diol preordenados formen complejos estables con los ácidos borónicos, siendo inherente la capacidad del ácido fenilborónico de asociarse con fructosa en medio acuoso y pH neutro, frente a los demás sacáridos usualmente disponibles, siendo la glucosa uno de los monosacáridos con mejor afinidad hacia el ácido fenilborónico.<sup>24, 25, 26</sup> Es así que en el año 2016, Gutiérrez N.<sup>27</sup> realizó el contraste de la asociación para los isómeros del ácido formilfenilborónico frente al ácido fenilborónico, aunque los resultados no fueron satisfactorios, aportan conocimientos del modo en que ocurren las interacciones que intervienen en la asociación de los ácidos borónicos frente a polioles y poliamidas.

## 2.4 Química Verde

En la actualidad existe un desarrollo tecnológico constante, aunado a un crecimiento acelerado de la población, esto implica una mayor demanda de productos, lo cual en el último siglo ha generado un problema muy grave de contaminación derivado de la actividad humana. Esta ha generado conciencia en el ámbito científico y se han adoptado nuevas filosofías enfocadas tanto al estudio y tratamiento de los problemas para la conservación del medio ambiente (Química Ambiental), como a la prevención y minimización de la contaminación desde su





origen (Química Verde), tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación o docencia.

El concepto de Química Verde (QV), se remonta a la década de los 90's siendo la American Chemical Society la que dio origen a éste. La QV, es la química para prevenir la contaminación a través del diseño e implementación de procesos y productos que minimicen o eliminen el uso y generación de productos químicos que puedan tener un efecto adverso en el ambiente; esta es una alternativa eco-amigable a la prácticas convencionales, la cual forma parte de un movimiento grande dirigido a lograr un equilibrio del desarrollo sostenible.<sup>28</sup>

No fue sino hasta el año de 1998 con Paul Anastas y John Warner quienes se encargaron de enmarcar el protocolo de la QV mediante los doce principios por los cuales se rige<sup>29</sup>:

1. **Prevenir:** *Es preferible evitar la producción de un residuo que reciclarlo, tratarlo o disponer de él una vez que se haya formado.*
2. **Economía atómica:** *Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que se incorporen al máximo los reactivos en el producto final, minimizando la formación de subproductos.*
3. **Usar metodologías que generen productos con toxicidad reducida:** *Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.*
4. **Generar productos eficaces pero no tóxicos:** *Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.*
5. **Reducir el uso de sustancias auxiliares:** *Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (reactivos, solventes para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen, que sean lo más inocuo posible.*





6. **Diseño de la eficiencia energética:** *Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose en todo lo posible.*
7. **Utilizar materias primas renovables:** *Las materias primas han de ser preferiblemente renovables en vez de agotables, siempre que sean técnica y económicamente viables.*
8. **Evitar derivaciones innecesarias:** *Se evitará en lo posible la formación de derivados grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).*
9. **Potencializar la catálisis:** *Se emplearán catalizadores (lo más selectivos), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.*
10. **Generar productos biodegradables:** *Los productos químicos se diseñaran de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.*
11. **Desarrollar Metodologías analíticas para el seguimiento en tiempo real:** *Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir el seguimiento y control en tiempo real de los procesos, previo a la formación de productos secundarios.*
12. **Minimizar el potencial de accidentes químicos:** *Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.*

El objetivo principal de la QV lograr un equilibrio entre el desarrollo económico y la protección del medio ambiente, teniendo en cuenta esto, no es necesaria la aplicación total de los principios, lo cual sería ideal; sino del mayor número posible de estos, generando un mayor acercamiento verde.





## 2.5 Catálisis

La catálisis se ha convertido en un pilar fundamental en cuanto al desarrollo de la QV, de tal manera que forma parte de los doce principios de la QV, específicamente el noveno principio, dicho principio ofrece grandes beneficios: requerimientos más bajos de energía, uso de cantidades catalíticas contra cantidades estequiométricas de los reactivos, disminución de procesos, aumento de la selectividad y el uso de sustancias menos tóxicas.<sup>30</sup>

En relación a esto, se ha incrementado la utilización de catalizadores de origen natural como lo son las arcillas bentónicas, dichas arcillas son de bajo costo y gran disponibilidad en la naturaleza, dicho sea de paso, México produce grandes cantidades de Tonsil que es de bajo costo y muy empleada en el ámbito industrial.<sup>31</sup>

## 2.6 Arcillas

Las arcillas son rocas sedimentarias de aspecto dendrítico se caracterizan por tener un minúsculo tamaño de partícula, por su composición mineral y química, así como extensa variación de propiedades físicas y térmicas.<sup>32</sup>

Generalmente se presentan en forma de rocas o polvos blancos, en ocasiones con tonos ligeramente rojizos, rosas o amarillos, con propiedades trixotópicas y una considerable plasticidad al contacto con el agua; adicionalmente presentan propiedades fisicoquímicas interesantes como la capacidad de intercambio iónico.<sup>33</sup>

### 2.6.1 Bentonita

Término peyorativo empleado para yacimientos terrosos, no consolidados, que se componen principalmente por el grupo de las esmectitas montmorilloníticas. La definición actualmente aceptada para la bentonita se estableció en 1968 y se aplica a todas aquellas arcillas que contienen más del 50% de minerales del tipo montmorillonita.<sup>34</sup>





### 2.6.2 Tonsil Actisil FF

El Tonsil Actisil FF (TAFF) es una arcilla bentonítica comercial de origen nacional, compuesta principalmente por minerales del grupo de las montmorillonitas, el resto es una mezcla de feldespatos, cuarzo, cristobalita y algunos otros minerales; así mismo es una arcilla de bajo costo.<sup>35</sup>

Se han demostrado en múltiples investigaciones que las bentonitas son catalizadores excelentes del tipo ácido de Lewis y/o Brønsted-Lowry en fase heterogénea<sup>36</sup>, además de ser apropiada como soporte de varios reactivos inorgánicos. Su empleo principal en la industria es como agente decolorante de aceites comestibles.<sup>34</sup>

## 2.7 Condiciones no convencionales de activación de una reacción

Dentro de la síntesis orgánica se encuentran diversos y novedosos métodos de activación para realizar reacciones. Algunos de estos van de la mano con la QV ya que contaminan lo menos posible y disminuyen los tiempos de reacción.

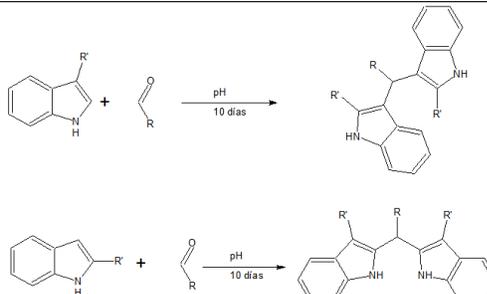
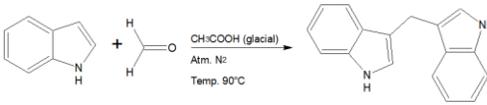
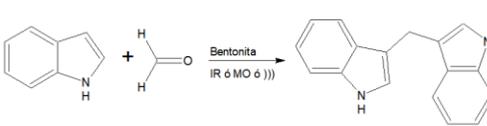
Un ejemplo de estos métodos de activación es el uso de energías alternas como la irradiación infrarroja<sup>37</sup>, microondas<sup>38</sup> y ultrasonido<sup>39</sup>.

En 2004 García L. Francisca<sup>40</sup>, sintetizó diindolilmetanos empleando diferentes fuentes de energía (microondas, infrarrojo y ultrasonido).

Obteniendo muy buenos resultados en cuanto a porcentaje de rendimiento y disminución en tiempo de reacción en comparación a otros métodos publicados que requieren horas<sup>41</sup> o días<sup>17</sup> **[Tabla 1]**.



**Tabla 1.** Síntesis de diindolilmetanos por diferentes métodos de reacción.

Referencia	Condiciones de reacción	Tiempo de reacción	Punto de fusión	Rendimiento
<b>Kamal y Qureshi.<sup>17</sup></b>		10 días	164 °C	(1): 40% (2): 57% (3): 68% (4): 62%
<b>Jackson et. al.<sup>41</sup></b>		5 horas	165-166°C	98%
<b>García L. F.<sup>40</sup></b>		IR: 3 minutos MO: 30 segundos ))) : 20 segundos	163-164°C	IR: 70% MO: 70% ))) : 60%

## 2.8 Mecanoquímica

La mecanoquímica es una rama de la fisicoquímica que se ocupa de las transformaciones químicas y fisicoquímicas de las sustancias sólidas por efecto de fuerzas mecánicas, tales como: Fricción o compresión.

La IUPAC establece que una reacción mecanoquímica: *es una transformación química inducida por la absorción directa de energía mecánica que puede provenir de un proceso de maceración, molienda, agitación o fricción.* Sin embargo, para una transformación química es necesaria la ruptura y formación de nuevos enlaces químicos, por lo tanto, macerar, moler o agitar una muestra química no siempre implica una activación mecanoquímica.<sup>42</sup>



La mecanoquímica se puede clasificar en *manual* y *mecánica*. La molienda “manual” por obviedad involucra procesos de molienda a mano y es reservada para efectos de bajo consumo energético. Mientras que la molienda “mecánica” se refiere a procesos de alto consumo de energía en instrumentos diseñados para la molienda de los sólidos.<sup>43</sup>

### 2.8.1 Historia de la mecanoquímica

Esta comienza con los tiempos prehistóricos, cuando las reacciones se iniciaban durante la molienda y el frotamiento accidental. No existe información certera sobre cómo y cuándo iniciaron las primeras reacciones mecanoquímicas, solo se infiere acerca del hecho que la molienda y su instrumento tradicional, *el mortero*, el cual ya era utilizado en la edad de piedra, se puede considerar la primera tecnología de la ingeniería, de esta manera, el uso de dicho instrumento acompañado por roces, tuvo que resultar en transformaciones (no deseadas) por cambios químicos.<sup>44</sup>

Los efectos químicos de acción mecánica son diferentes de los efectos del calor, y darse cuenta, explicar y utilizar este hecho es un importante hilo de la historia de la mecanoquímica. Thophrastus de Ephesus (371-286 a.C.), alumno de Aristóteles, escribió un folleto titulado “En piedras” que data del siglo IV a.C. donde se describe la maceración de cinabrio en vinagre sobre un mortero de bronce, en dicho relato, el proceso condujo a la aparición de un metal líquido (mercurio).<sup>45</sup>

En 1882 Matthew Carey Lea Realizó los primeros estudios sistemáticos sobre la influencia de los efectos mecánicos en reacciones en estado sólido.<sup>46</sup>

Para 1919 Wilhem Ostwald introduce el término “mecanoquímica” en química.<sup>47</sup>

En años recientes, se agregó la síntesis mecanoquímica de compuestos orgánicos a los sujetos principales y la invención del microscopio de fuerza atómica proporcionó nuevas formas de manipular átomos y moléculas mediante la acción mecánica directa. La explicación teórica de los fenómenos mecanoquímicos es difícil, ya que el mecanismo es específico del sistema y están involucradas varias escalas de longitud y tiempo Thiessen propuso la primera teoría, el modelo de magma-plasma, en 1967, y se obtiene una visión más profunda mediante el modelado computarizado combinado con el trabajo empírico. Las aplicaciones prácticas han sido una motivación importante a lo largo de la historia de la





mecanoquímica. Se usa solo o en combinación con otros pasos en un número creciente de tecnologías.<sup>44</sup>

Como ejemplos: en 1970 se realiza la primera aleación mecánica de metales.<sup>48</sup>

Durante 1984 es aceptada la definición de mecanoquímica: Rama de la química donde se realizan transformaciones químicas y físicas de sólidos inducidos por acción de efectos mecánicos.

## 2.9 Triboquímica

En la actualidad, la mecanoquímica suele ser también llamada “Triboquímica” (del latín *tribein*: fricción), un término más acorde a la constante innovación tecnológica.

De acuerdo a Kajdas<sup>49</sup>, *la triboquímica es una rama de la química que se encarga del estudio de las reacciones químicas y fisicoquímicas producidas por la influencia de energía mecánica sobre una zona de contacto.*

Por lo tanto y de acuerdo a la definición anterior las reacciones triboquímicas, se llevan a cabo sobre una superficie de contacto, esta puede ser de diferentes materiales como: acero inoxidable, cerámica o ágata; mientras que la fuerza mecánica que se ejerce sobre los sustratos en la superficie de contacto es producida por objetos sólidos del mismo material que la superficie de contacto, por ejemplo, bola (s) de fresado (s).

Este tipo de reacciones químicas se caracterizan por su rapidez, su cinética química y por el mecanismo de reacción por el cual ocurre la transformación de los sustratos. Dicho esto, la factibilidad de que estas reacciones puedan ser iniciadas por la deformación mecánica de contactos tribológicos.<sup>50</sup>

### 2.9.1 Molienda con bolas de alta velocidad (HSBM)

Bajo la influencia de la QV se han realizado grandes avances en el campo de las reacciones en ausencia de disolvente, esto gracias a la técnica conocida como molienda con bolas de alta velocidad (HSBM, High-Speed Ball Milling). Una técnica muy atractiva en la cual se pueden llevar a cabo reacciones





multicomponente en ausencia de disolvente o en cantidades mínimas de ser necesario.<sup>43</sup>

El funcionamiento de este tipo de instrumentos llamados “molinos”, se basa en movimientos vibratorios u oscilatorios en donde se anclan uno o más recipientes metálicos recubiertos en el interior con metales, cerámica o vidrio.

Los movimientos oscilatorios que pueden presentar son de agitación planetaria o agitación bidireccional.

Habitualmente este tipo de metodologías se ha adaptado a la investigación ya que resulta atractivo desarrollar productos de interés dentro del margen de la QV obteniendo ventajas como la disminución de tiempos de reacción, microescala y economía atómica, por mencionar algunas.<sup>51</sup>

Para trabajar esta metodología se deben tener en cuenta, adición de catalizadores, tipo de molino, material del molino y esferas, velocidad y frecuencia. Dichos parámetros se convierten en variables que pueden afectar de manera directa en el rendimiento de una reacción y su cinética química.

En los molinos de HSBM la elección del material y el tamaño de las bolas a utilizar se ha vuelto clave en el desarrollo de la metodología, ya que se ha observado que mientras más grande sea el tamaño de las bolas hay una mayor fricción en las zonas de contacto, así como la composición puede influir como un catalizador.<sup>52</sup>

En los últimos años el número de publicaciones y patentes referentes a la triboquímica ha incrementado influenciada por la QV como ya se ha mencionado anteriormente.

## 2.10 Química Computacional

En 1985, aparece lo que podría ser la definición formal de esta disciplina: Modelo cuantitativo del comportamiento químico utilizando una computadora y los formalismos de la química teórica.<sup>53</sup>

La química computacional es el sub-campo de la química teórica que implica el modelaje de aspectos químicos por computadora, ésta tiene aplicaciones en múltiples ramas de la ciencia: química orgánica e inorgánica, espectroscopía,





bioquímica, física, ciencias de los materiales, cinética química, biología, medicina, farmacia y catálisis, así como en ingeniería ambiental.<sup>54</sup>

Es decir, la química computacional considera el estudio de los procesos químicos mediante diversas herramientas de cómputo. Los principales desafíos de la química computacional son, entre otros: predecir la estructura molecular, caracterizar a una molécula objetivo de acuerdo con sus niveles de energía y propiedades electrónicas, verificar la estabilidad de sistemas químicos, y estimar diferencias de energía en distintos estados para explicar avances de reacción y mecanismos a nivel atómico.<sup>2</sup>

Es importante considerar que resolver los desafíos mencionados se transforma en reducir parte del tiempo consumido en estudios experimentales y, por ende, reducir costos de investigación y docencia. Esto último no implica abandonar la parte experimental, sino que debe concebirse a la química computacional como una guía importante para predecir el comportamiento molecular, por lo tanto, debe considerarse a la química computacional y la química experimental como disciplinas complementarias entre ellas. Por ejemplo, el desarrollo de nuevos compuestos terapéuticos constituye una de las principales áreas de investigación de la industria farmacéutica, y los métodos teóricos, como es la semejanza molecular, tienen un papel muy importante en el diseño de nuevos fármacos con actividad biológica. En los últimos años se ha investigado arduamente la aplicación de las medidas de semejanza molecular cuántica para establecer relaciones tridimensionales entre la estructura y la actividad de determinados conjuntos de moléculas.<sup>2</sup>

Para el químico y los profesionales de áreas afines, en la actualidad es innegable el empleo de métodos de la química computacional, de tal forma que, en nuestros días, es ya una necesidad que los futuros profesionales de tales áreas se relacionen lo más tempranamente con esta forma de trabajo.





### 2.10.1 Métodos química cuántica - química computacional

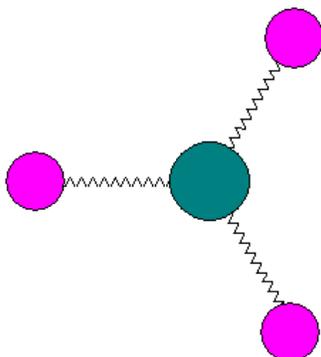
La química computacional abarca un amplio rango de métodos matemáticos que pueden dividirse en dos grandes categorías:

- Mecánica Molecular.
- Mecánica cuántica: Semiempírico, *Ab initio* y Teoría de funcionales de la densidad.

#### Mecánica molecular

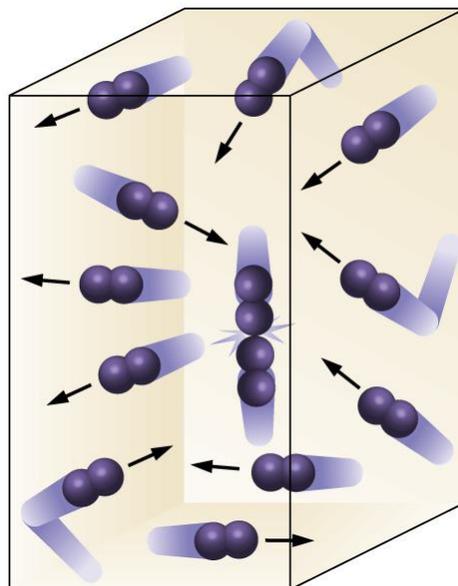
Describe la energía de una molécula en términos de un conjunto de funciones de energía potencial. Las funciones de energía potencial y los parámetros usados para su evaluación se conocen como “campo de fuerza”.

La mecánica molecular: que aplica las leyes de la física clásica al núcleo molecular sin considerar explícitamente los electrones;



**Figura 2.** Representación de átomos como esferas y enlaces como resortes.

Los cálculos son más rápidos, sin considerar los electrones; se tiene una parametrización por lo tanto es aplicable a sistemas grandes.



**Figura 3.** En la mecánica molecular las moléculas se estiran como resortes e impactan a otras. \*Recuperado de: <https://fisicoquimicauct2016.wordpress.com/>

Los métodos de la mecánica molecular se basan en los siguientes principios:

- Las partículas se tratan como si fueran esferas.
- Los enlaces entre partículas se comportan como osciladores armónicos.
- La suma de todas las interacciones determina la distribución espacial (conformación) de un conjunto de átomos.
- Las energías obtenidas en la mecánica molecular no son cantidades absolutas, solo se pueden utilizar para comparar energías relativas entre dos o más conformaciones de la misma molécula.

En general, la mecánica molecular trata a los átomos como esferas y a los enlaces como resortes, de manera que utiliza la ley de Hooke para el tratamiento matemático a la hora de describir la capacidad de los enlaces para alargarse, comprimirse, flexionarse y girarse. Los átomos no enlazados, los que tienen una distancia mayor de dos enlaces entre ellos, interactúan a través de fuerzas de Van der Waals, repulsiones estéricas, y atracciones o repulsiones electrostáticas.



La energía total de una molécula  $E$  se puede describir por tanto, como la suma de diferentes interacciones:

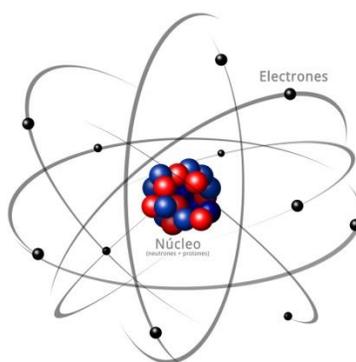
Energía= Energía de tensión + Energía de flexión + Energía de torsión + Energía de interacciones no enlazantes.

La fiabilidad de un campo de fuerza en la mecánica molecular depende de los parámetros y la función de energía potencial que se use para describir la energía total del modelo<sup>55</sup>.

## Mecánica cuántica

Los métodos de la mecánica cuántica describen las moléculas en términos de interacciones explícitas entre núcleos y electrones.

La mecánica cuántica se basa en la ecuación de Schrödinger para describir una molécula con un tratamiento directo de la estructura electrónica y que se subdivide a su vez en dos clases, según el tratamiento realizado, métodos semiempíricos y métodos *ab initio* (“desde el principio”).



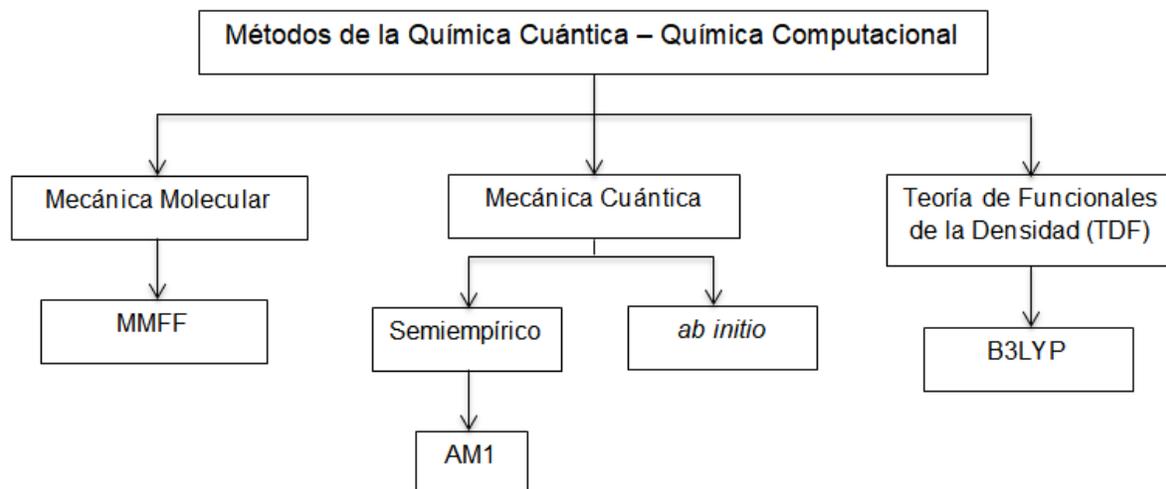
**Figura 4.** En los métodos cuánticos se toman en cuenta los electrones del sistema. \*Recuperado de: <https://respuestas.tips/como-se-llaman-las-partes-de-un-atomo/>





Las constantes son físicas, utiliza las propiedades electrónicas de la molécula, además se hace uso de una gran cantidad de recursos de cómputo. Los métodos semiempíricos consideran sólo el electrón de valencia del último nivel de energía.

Los métodos de la química computacional se indican en el **Esquema 9**:



**Esquema 9.** Metodología de la química cuántica – computacional<sup>56</sup>.

Los núcleos y los electrones se distinguen unos de otros. Las interacciones electrón-electrón y electrón-núcleo son explícitas. Dichas interacciones están dirigidas por el movimiento y las cargas de los electrones.

Estas interacciones determinan la distribución espacial del núcleo, los electrones y las energías. En una molécula con muchos electrones y núcleos, el propósito de la mecánica cuántica es describir sus orbitales y energías con la ecuación de Schrödinger.

El programa Spartan 06 proporciona los siguientes métodos:

Métodos de mecánica molecular: MMFF.

Métodos semiempíricos: AM1, PM3.

Métodos *ab initio*: HF

Métodos teoría de funcionales de la densidad: B3LYP





### 2.10.2 Modelado molecular

El modelado molecular es el nombre dado a la aplicación de la mecánica molecular para la determinación estructural. También para la química cuántica, y se caracteriza por el uso de técnicas gráficas para representar la estructura y comportamiento de las moléculas. Permite el estudio de distintas conformaciones de una molécula, y al acoplarse con los métodos de cálculo permite el estudio de las propiedades moleculares dependientes de la conformación<sup>54</sup>.

Ventajas del modelado molecular:

- Forma rápida precisa y relativamente barata.
- Estudiar propiedades moleculares.
- Racionalizar e interpretar los resultados experimentales.
- Tomar decisiones para sistemas aun no experimentados.
- Estudiar sistemas hipotéticos.
- Diseñar nuevas moléculas.

### 2.10.3 Optimización geométrica

La optimización geométrica se utiliza para obtener los diferentes conformeros, entre ellos la conformación más estable de un modelo. Esto se debería realizar antes de cualquier análisis o cálculo adicional de la molécula.

La determinación del mínimo de energía global y local se logra a través de la minimización de la energía; la optimización geométrica es un proceso iterativo y comienza con una geometría de partida<sup>55</sup>.

#### **Teoría de los funcionales de la densidad, B3LYP 6-311++G(d,p)**

La teoría de funcionales de la densidad (TFD) puede expresarse a partir de la densidad electrónica mediante la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica<sup>55</sup>.

La TFD calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular ( $\rho$ ) y a partir de este valor estima la energía electrónica molecular. Además, expresa la energía electrónica en función de la energía cinética de los electrones, de la energía potencial por la repulsión entre electrones y por la atracción de núcleos y





electrones, de la correlación entre el movimiento de los electrones y de la energía de intercambio electrónico<sup>57</sup>.

Uno de los modelos de cálculo que utiliza la TFD es el funcional de Becke de tres parámetros (B3). Este modelo busca la construcción de una función de energía involucrando tres parámetros semiempíricos, ajustados a datos experimentales.

La combinación del modelo B3 con el funcional de Lee, Yang y Parr (LYP), que utiliza un gradiente de corrección para el cálculo de la energía de correlación, da lugar al método híbrido de cálculo B3LYP, el cual es ampliamente usado<sup>54</sup>.

Por otro lado, la base de cálculo utilizada en un análisis teórico se refiere al conjunto de funciones base. Dependiendo el conjunto seleccionado se podrá incluir un mayor número de orbitales atómicos en el cálculo (conjuntos de base de valencia dividida), o bien modificar su tamaño (funciones difusas) y su forma (funciones polarizadas), así como contemplar más orbitales atómicos que los requeridos para la descripción del estado basal del átomo.

En cuanto a los cálculos determinados teóricamente de los espectros de absorción en el infrarrojo, se utilizó un factor de correlación de 0.9679, que no es más que un factor de escala<sup>58</sup>, con el objetivo de corregir algunos errores originados por el propio método teórico.

### **Interpretación del funcional B3LYP**

La interpretación de funcional B3LYP 6-311++G(d,p), es como a continuación se describe:

B = Becke

3 = Los 3 parámetros A, B, C,

L = Lee





Y = Yang

P = Parr

Los 3 parámetros A, B y C, son obtenidos empíricamente, de modo que los resultados ajusten 56 energías de atomización, 42 potenciales de ionización, 8 afinidades protónicas, y 10 energías atómicas correspondientes a elementos de la primera fila.

Dónde:

A= 0.80; B= 0.72; C= 0.81

Funcional híbrido:

$$AE_x^{Slater} + (1 - A)AE_x^{HF} + BE_x^{Becke88} + CE_c^{LYP} + (1 - C)E_c^{VWN}$$

### Interpretación del conjunto de funciones base 6-311++G\*\*

- El número 6, antes del guión, describirá la capa interna “Core” de cada átomo
- Todo aquello que esté después del guión -311++G\*\* representará la capa externa “Valencia” de cada átomo
- Los números 311 se refiere a la valencia dividida
- Los dos signos ++, se conocen como funciones difusas, el primero es para indicar que se ha cambiado el tamaño de los orbitales atómicos de todos los átomos involucrados en la molécula, excepto para el átomo de hidrógeno. Y el segundo +, corresponde exclusivamente para el átomo de hidrógeno.
- La letra G, implica a orbitales de tipo gaussiano.
- Los dos signos \*\* o (d,p), se conocen como funciones polarizadas, el primero es para indicar que se ha cambiado la forma de los orbitales atómicos de todos los átomos involucrados en la molécula, excepto para el átomo de hidrógeno. Y el segundo \*, corresponde exclusivamente para el átomo de hidrógeno.





La división de valencia permite cambiar el tamaño de los orbitales pero no su forma. Las bases con polarización evitan esa limitación al adicionar orbitales con mayor momento angular respecto al requerido para la descripción del estado basal de cada átomo; así se integran *funciones con polarización*<sup>57</sup>.

Las *funciones difusas* son versiones más extendidas que las funciones tipo **s** y **p** usuales. Permiten que los orbitales ocupen una gran región del espacio. Estas bases con funciones base difusas son importantes para sistemas donde los electrones están relativamente lejos de los núcleos: sistemas excitados, sistemas con bajo potencial de ionización sistemas con significativa carga negativa, etc<sup>59</sup>.

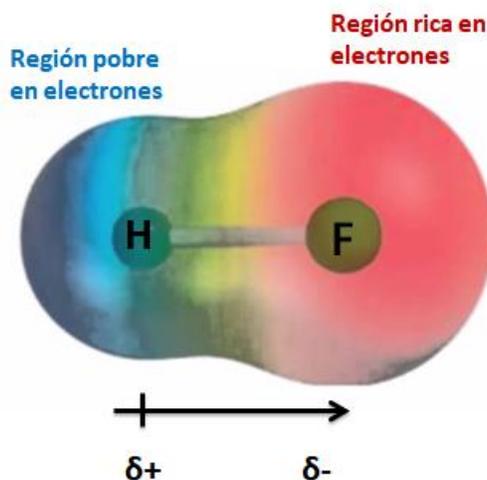
#### 2.10.4 Orbitales HOMO-LUMO

Las propiedades químicas más importantes de las moléculas vienen determinadas por sus orbitales frontera, HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital u Orbital Molecular ocupado más alto). Es el último orbital molecular que se encuentra doblemente ocupado. Indica donde se encuentra el par de electrones que más fácilmente puede perder o ceder la molécula. Y el LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital u Orbital Molecular vacante más bajo). Es el orbital de menos energía que se encuentra vacío. Indica el lugar donde más fácilmente la molécula aceptaría un par de electrones. Por lo tanto, los orbital HOMO y LUMO determinaran la capacidad ácida o básica de una molécula así como el centro que actúa como donador o aceptor del par electrónico.<sup>60</sup>

#### 2.10.5 Mapa de potencial electrostático (MPE)

Permite visualizar la distribución de los electrones en una molécula utilizando los colores del arcoíris [**Figura 5**]. Las regiones de color rojo indican una densidad electrónica mayor mientras que las regiones de color azul indican una menor población electrónica, los estados intermedios estarán representados por una coloración amarillo-verde que indica las zonas estructurales con un balance homogéneo, como el que se espera en la presencia de una enlace covalente.<sup>61</sup>





**Figura 5.** Mapa de potencial electrostático de la molécula HF. \*Recuperado de:  
<http://arquivobioqui.blogspot.com/2015/09/mapa-do-potencial-eletrostatico-da.html>

Región azul → Nucleofílica → Capacidad de atracción de nucleófilos.

Región roja → Electrofílica → Capacidad de atracción de electrófilos.

Nucleófilo → rico en electrones; afín a cargas positivas.

Electrófilo → deficiente de electrones; afín a cargas negativas.





### 3. Hipótesis

Se ha podido observar en la síntesis de dihidropiridinas mediante triboquímica<sup>43</sup>, que al aumentar el tamaño de diámetro de las esferas empleadas, se incrementa los rendimientos y disminuyen los subproductos, por lo tanto creemos que en la síntesis de diindolilmetanos híbridos de ácidos fenilborónicos, si se aumenta el tamaño y por ende, el peso de las bolas empleadas en mecanoquímica, entonces se puede esperar un aumento en el rendimiento de los productos esperados bajo el protocolo de la Química Verde.





## 4. Objetivos

### 4.1 General

- ❖ Obtener diindolilmetanos híbridos de ácidos *o*-, *m*- y *p*- formilfenilborónicos, productos de interés farmacológico, siguiendo el protocolo de la Química Verde; utilizando variantes metodológicas de la triboquímica, para formar un criterio en la selección de variables (materiales y tamaño de las bolas de molienda) en la obtención de las moléculas objetivo con mejores condiciones de rendimiento.

### 4.2 Particulares

- ❖ Identificar los productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas de FTIR, EMIE, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para asegurar la correcta obtención de las moléculas objetivo.
- ❖ Obtener los espectros de FTIR, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  teóricos de las moléculas objetivo mediante metodologías de la química computacional para evaluar la correlación con los datos experimentales; verificando de esta manera una adecuada asignación de las frecuencias vibracionales y desplazamientos químicos.
- ❖ Obtener los MPE y OM de las moléculas objetivo mediante metodologías de la química computacional para confirmar la reactividad química de dichas moléculas, considerando su importancia farmacológica.





## 5. Equipo, material y reactivos

Los reactivos utilizados Indol, ácido *orto*-formilfenilborónico, ácido *meta*-formilfenilborónico y ácido *para*-formilfenilborónico, se encuentran disponibles comercialmente por Sigma Aldrich Co., fueron utilizados sin purificación previa. Los disolventes empleados durante el desarrollo de esta investigación son de grado analítico (acetona, acetato de etilo y *n*-hexano). La arcilla bentonítica utilizada como catalizador fue adquirida de manera comercial como Tonsil Actisil FF (TAFF), a ésta se le activó, conservándola dentro de una estufa a una temperatura de 120°C para su posterior uso.

Las cromatografías en capa fina se efectuaron en aluminofolios con gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, utilizando como fase móvil el sistema *n*-hexano-AcOEt (60:40); el revelado de éstas se llevó a cabo por diferentes métodos: luz ultravioleta, con una lámpara UVP (modelo UVLS-24) y con vapores de yodo.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía de placa preparativa utilizando gel de sílice 60 F<sub>254</sub> como fase estacionaria, y como fase móvil el sistema *n*-hexano-AcEOt (60:40).

La técnica de HSBM se realizó utilizando un molino de bolas con agitación planetaria de alta velocidad modelo PM 100, marca Retsch®. Usando un reactor metálico de forma cilíndrica de acero inoxidable con capacidad de 12 mL de 30 mm de longitud y 30 mm de diámetro, con 4 esferas del mismo material que el reactor, de 1 cm de diámetro(a) y con 1 esfera de 1.5 cm de diámetro del mismo material que el reactor (b).

La técnica de VBM (Vibratory Ball Mill) se realizó utilizando un mortero mecánico modelo PULVERISETTE 0 de la marca FRITSCH®. Usando un reactor de ágata de 10cm de diámetro con 5 esferas del mismo material que el reactor, de 10mm de diámetro (c) y con 3 esferas de 2.8cm de diámetro de vidrio (d).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns, marca Fisher Scientific.

La caracterización espectroscópica se llevó a cabo con los siguientes instrumentos:

- Espectrómetro FT-IR Nicolet iS10 de Thermo Scientific.
- Sistema GC-MSD Agilent series 5975C TAD de Agilent Technologies.





## 5.1 Metodología para la obtención de DIM's

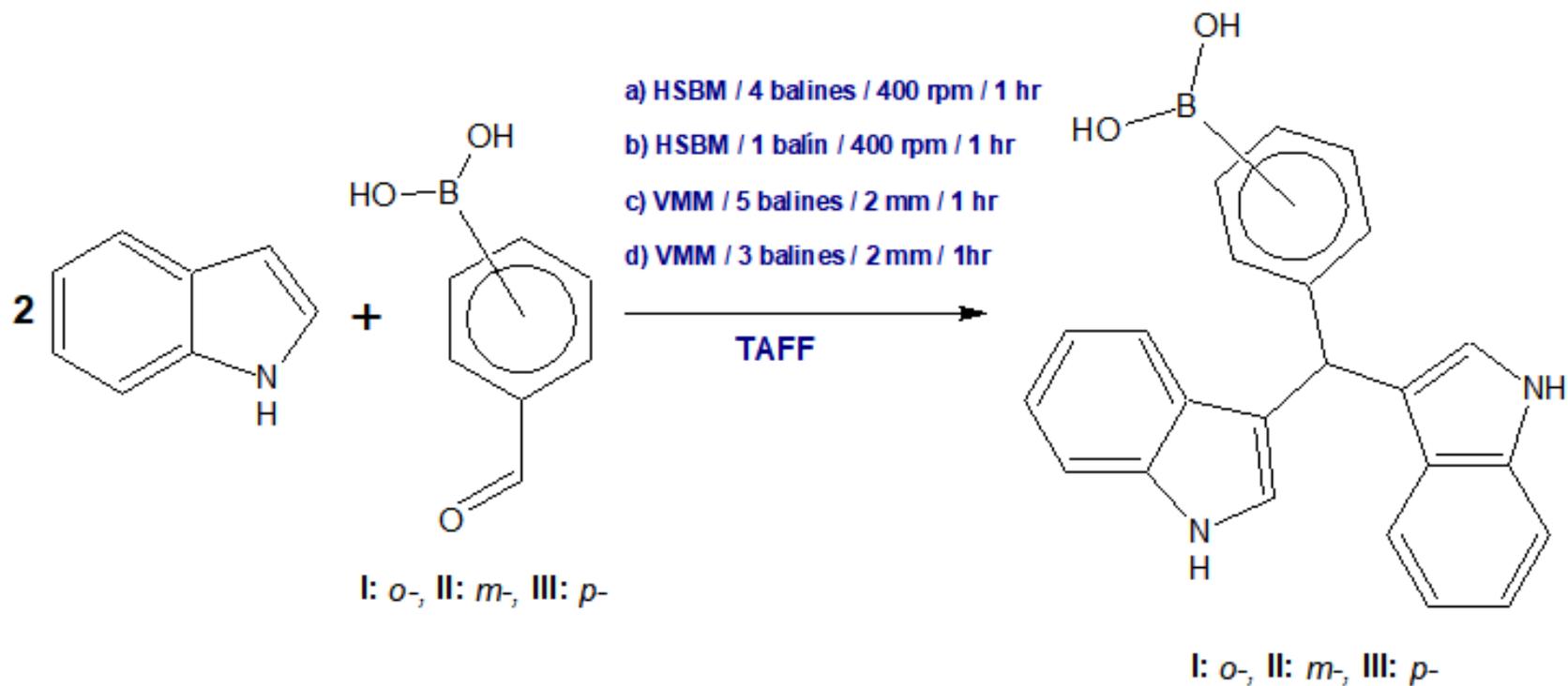
Método (a) Se introdujo en un reactor de acero inoxidable, 40 mg de alguno de los ácidos *o*-, *m*- o *p*-, formilfenilborónico [0.2534 mmol] con 60 mg de indol [0.5070 mmol] y 50mg de TAFF, se agregaron 4 balines de acero inoxidable de 1 cm de diámetro, acto seguido se introdujo el reactor dentro del equipo PM100 asegurándolo manualmente para comenzar la activación de la reacción dentro del reactor. Se utilizó una potencia de 400 rpm durante 1 hora para la molienda.

Método (b) Se introdujo en un reactor de acero inoxidable, 40 mg de alguno de los ácidos *o*-, *m*- o *p*-, formilfenilborónico [0.2534 mmol] con 60 mg de indol [0.5070 mmol] y 50mg de TAFF, se agregó 1 balín de acero inoxidable de 1.5 cm de diámetro, acto seguido se introdujo el reactor dentro del equipo PM100 asegurándolo manualmente para comenzar la activación de la reacción dentro del reactor. Se utilizó una potencia de 400 rpm durante 1 hora para la molienda.

Método (c) Se introdujo en un reactor de ágata, 40 mg de alguno de los ácidos *o*-, *m*- o *p*-, formilfenilborónico [0.2534 mmol] con 60 mg de indol [0.5070 mmol] y 50mg de TAFF, se agregaron 5 balines de ágata de 1 cm de diámetro, acto seguido se colocó el reactor en el equipo PULVERISETTE 0 asegurándolo manualmente para comenzar la activación de la reacción dentro del reactor. Se utilizó una frecuencia de 2 mm durante 1 hora para la molienda.

Método (d) Se introdujo en un reactor de ágata, 40 mg de alguno de los ácidos *o*-, *m*- o *p*-, formilfenilborónico [0.2534 mmol] con 60 mg de indol [0.5070 mmol] y 50mg de TAFF, se agregaron 3 balines de ágata de 2.8 cm de diámetro, acto seguido se colocó el reactor en el equipo PULVERISETTE 0 asegurándolo manualmente para comenzar la activación de la reacción dentro del reactor. Se utilizó una frecuencia de 2 mm durante 1 hora para la molienda.





**Esquema 10.** Métodos (a, b, c y d) para la obtención de las moléculas objetivo.





## 5.2 Metodología computacional

El modelaje de los sistemas **I-III**, se realizó empleando el programa computacional para PC. Spartan 06; efectuándose posteriormente un análisis conformacional de dichas moléculas con mecánica molecular MMFFs, implementado en el programa mencionado anteriormente. De esta manera se establecieron los confórmeros estables para cada molécula. Se eligieron 3 confórmeros de menor energía, es decir, los más estables de los sistemas **I-III**. Posteriormente se optimizaron a nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad (TDF), específicamente utilizando el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p) empleando el programa Gaussian09, de esta manera se determinaron propiedades moleculares como mapas de potencial electrostático y orbitales HOMO y LUMO. También se obtuvieron propiedades espectroscópicas como las frecuencias vibracionales armónicas, lo que permitió simular el espectro de FTIR mediante GaussSum, además de la obtención de los espectros de RMN para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

La metodología antes indicada se efectuó utilizando computadoras personales de escritorio, con el soporte de la supercomputadora "Miztli" de la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación.

## 6. Resultados y Discusión

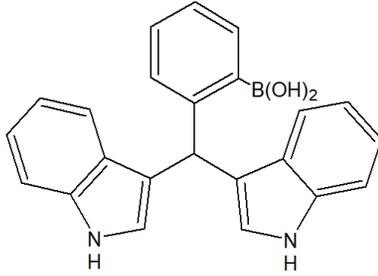
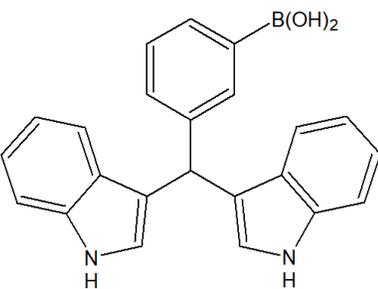
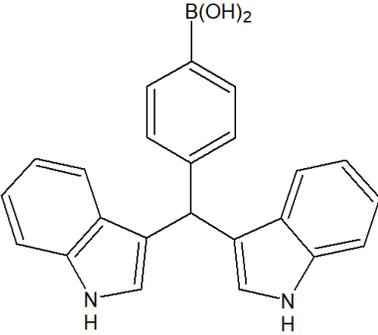
Se sintetizaron 3 DIM's [Tabla 2], cada uno de ellos por 4 métodos diferentes; para la molécula *orto*-sustituida se obtuvo los compuestos I(a), I(b), I(c) y I(d), para la molécula *meta*-sustituida serán los compuestos II(a), II(b), II(c) y II(d), mientras que para la molécula *para*-sustituida los compuestos III(a), III(b), III(c) y III(d) serán los correspondientes.

Todos los compuestos obtenidos tienen la característica de ser sintetizados mediante la metodología de la QV, destacando la utilización de un método no convencional para la activación de una reacción, la ausencia de disolventes en la reacción, el empleo de catalizador de origen natural y lo referente al principio 2 de la QV (la economía atómica).





**Tabla 2.** Características de los productos obtenidos.

Compuesto	Nomenclatura sistemática	Estructura química	Apariencia física
<b>I(a, b, c, d)</b>	<p>Ácido 2-(bis(1<i>H</i>-indol-3-il)metil)fenilborónico</p> <p>Ácido B-[(2-di-1<i>H</i>-indol-3-ilmetil)fenil]borónico</p>		Polvo fino rojo oscuro.
<b>II(a, b, c, d)</b>	<p>Ácido 3-(bis(1<i>H</i>-indol-3-il)metil)fenilborónico</p> <p>Ácido B-[(3-di-1<i>H</i>-indol-3-ilmetil)fenil]borónico</p>		Polvo fino rojo oscuro.
<b>III(a, b, c, d)</b>	<p>Ácido 4-(bis(1<i>H</i>-indol-3-il)metil)fenilborónico</p> <p>Ácido B-[(4-di-1<i>H</i>-indol-3-ilmetil)fenil]borónico</p>		Polvo fino rojo oscuro.





En las **Tablas 3 y 4**, se muestran los rendimientos y puntos de fusión obtenidos de los diferentes métodos de síntesis, así como su comparación con resultados publicados anteriormente.<sup>2,9</sup>

La síntesis triboquímica comparativa se realizó en un equipo Retsch® PM100 a 500 rpm durante una hora utilizando un reactor de acero inoxidable de 12mL y 36 esferas de acero-carbono de 3/16" (0.47cm de diámetro).<sup>9</sup>

**Tabla 3.** Rendimientos mediante activación triboquímica y puntos de fusión.

Compuesto	Rendimiento experimental	Rendimiento publicado <sup>9</sup>	pf experimental	pf publicado <sup>9</sup>
I(a)	63%	52%	138-142°C	141-144°C
I(b)	72%		140-143°C	
I(c)	56%		136-139°C	
I(d)	72%		137-141°C	
II(a)	71%	42%	176-180°C	179-181°C
II(b)	76%		177-180°C	
II(c)	56%		181-185°C	
II(d)	58%		179-182°C	
III(a)	32%	42%	186-190°C	187-193°C
III(b)	60%		189-192°C	
III(c)	17%		182-186°C	
III(d)	24%		186-188°C	





La reacción comparativa de microondas en presencia y ausencia de catalizador se sometió a irradiación con 504 W de potencia, agitación de 80 rpm a una temperatura de 60-100°C y tiempos de 3-5 minutos.<sup>2</sup>

**Tabla 4.** Rendimientos mediante activación triboquímica vs microondas.

Compuesto	Rendimiento experimental (Triboquímica)	Rendimiento obtenido por microondas en ausencia de catalizador <sup>2</sup>	Rendimiento obtenido por microondas en presencia de catalizador <sup>2</sup>
I(a)	63%	46%	20%
I(b)	72%		
I(c)	56%		
I(d)	72%		
II(a)	71%	41%	15%
II(b)	76%		
II(c)	56%		
II(d)	58%		
III(a)	32%	61%	10%
III(b)	60%		
III(c)	17%		
III(d)	24%		





Para los compuestos I(a, b, c, d) y II(a, b, c, d) se aprecia una mejoría en los rendimientos en comparación de los métodos por triboquímica<sup>9</sup> y microondas en presencia y ausencia de catalizador<sup>2</sup> acentuándose más aun cuando se incrementa el tamaño y peso de las bolas empleadas durante la reacción. No siendo este el caso para los compuestos III(a), III(c) y III(d), ya que se observa un rendimiento bajo y un buen rendimiento para el método en el compuesto III(b) en comparación con los publicados por Chávez<sup>9</sup>, mientras que para Zarco<sup>2</sup> se observa rendimientos superiores en ausencia de catalizador para los compuestos III(a, b, c, d), no siendo este el caso para la síntesis en presencia de catalizador ya que todos los compuestos III(a, b, c, d) muestran un incremento en el rendimiento de la reacción triboquímica.

## Caracterización espectroscópica

### Espectrofotometría infrarroja

Se realizó el análisis espectrofotométrico de IR para los compuestos **I**, **II** y **III**. Todos los espectros correspondientes se encuentran en el Apéndice **[Espectro1-12]**.

En lo que corresponde al espectro de IR del compuesto **I [Espectro 2]**; no se observa la banda asociada a la presencia de uniones O-H, esto debido al traslape que presenta con una banda de valor  $3401.70\text{cm}^{-1}$  indicativa de la presencia de uniones N-H, se aprecia una banda con valor de  $3052.23\text{cm}^{-1}$  asignada a insaturaciones correspondientes a carbonos  $\text{sp}^2$  aromáticos, dos bandas más en  $1692.11\text{cm}^{-1}$  y  $1599.11\text{cm}^{-1}$  indican dicha presencia de enlaces dobles en alquenos y aromáticos respectivamente, una banda intensa con valor de  $1329.93\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la unión  $\text{BO}_2$  y una última banda representativa a uniones B-C con valor de  $1087.07\text{cm}^{-1}$ .

Para el espectro de IR del compuesto **II [Espectro 6]**; se observa una banda con valor de  $3403.23\text{cm}^{-1}$  que indica la vibración debida a la presencia de enlaces N-H, se aprecia una banda en  $3047.14\text{cm}^{-1}$  asignado a insaturaciones correspondientes a carbonos  $\text{sp}^2$  aromáticos, dos bandas más en  $1691.34\text{cm}^{-1}$  y





1600.28 $\text{cm}^{-1}$  indican dicha presencia de enlaces dobles en alquenos y aromáticos respectivamente, una banda intensa con valor de 1334.63 $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la unión  $\text{BO}_2$  y una última banda representativa a uniones B-C con valor de 1087.40 $\text{cm}^{-1}$ .

En el espectro de IR del compuesto **III [Espectro 10]**; no se observan bandas asociadas a la presencia de uniones O-H ya que esta es común encontrarla eclipsada por una banda con que indica la presencia de uniones N-H localizada con un valor de 3401.80 $\text{cm}^{-1}$ , se aprecia una banda con valor de 3052.79 $\text{cm}^{-1}$  asignado a insaturaciones correspondientes a carbonos  $\text{sp}^2$  aromáticos, una banda con valor de 2846.73 $\text{cm}^{-1}$  indica la presencia de una unión C-H, dos bandas más en 1676.95 $\text{cm}^{-1}$  y 1607.28 $\text{cm}^{-1}$  indican dicha presencia de enlaces dobles en alquenos y aromáticos respectivamente, una banda intensa con valor de 1336.37 $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la unión  $\text{BO}_2$  y una última banda representativa a uniones B-C con valor de 1092.12 $\text{cm}^{-1}$ .

### **Espectrometría de masas por impacto electrónico (EMIE)**

Para la caracterización se obtuvieron los espectros correspondientes al método de ionización por impacto electrónico encontrados en el Apéndice **[Espectros 16-27]**, cuyos fragmentos principales se resumen en la **Tabla 5**, señalando puntualmente que el ión molecular no fue observado en ninguno de los espectros obtenidos debido a la facilidad de romper el enlace C-B además de que el método utilizado (EMIE), no es un método “amigable”, sin embargo se obtuvieron fragmentos propios del tipo de moléculas sintetizadas, lo que confirma la presencia de las moléculas de interés.





**Tabla 5.** Fragmentos observados para las moléculas I [Espectro 19], II [Espectro 22] y III [Espectro 26] por EMIE.

Compuesto	M <sup>+</sup> m/z (ar%)	Pico base m/z (ar%) [*]	Otros fragmentos m/z (ar%) [*]
I	366.22 (n.o)	322.1 (100) [M-BO <sub>2</sub> H] <sup>+</sup>	245 (56)[M-C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> BO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> 206 (40)[M-C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> BNO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> 117 (11)[M-C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> BNO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> 90 (10)[M-C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
II	366.22 (n.o)	322.1 (100) [M-BO <sub>2</sub> H] <sup>+</sup>	245 (47)[M-C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> BO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> 206 (59)[M-C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> BNO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> 130 (32)[M-C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BNO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> 90 (18)[M-C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> 77 (22)[M-C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
III	366.22 (n.o)	322.1 (100) [M-BO <sub>2</sub> H] <sup>+</sup>	245 (61)[M-C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> BO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> 206 (44)[M-C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> BNO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> 117 (17)[M-C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> BNO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> 77 (15)[M-C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>

[\*]Asignaciones; (ar%)Abundancia relativa; (n.o.) No observado.

### Resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C

Correspondiente a los espectros obtenidos mediante RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, encontrados en el Apéndice [Espectros 28-51], los desplazamientos obtenidos se resumen en las **Tablas 6 y 7**.

Relativo a los espectros de RMN <sup>1</sup>H, se observa una señal simple esperada para todos los compuestos entre 5.88 y 5.94 ppm correspondiente al protón bencílico (H-10), y una señal simple entre 9.95- 10.02 ppm asignada al protón (N-H y N-H') unido a nitrógeno proveniente del indol. Además, la desaparición de la señal en el carbono boro-sustituido correspondiente al isómero en cuestión. En lo que





respecta a los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN, se aprecia la señal asignada al carbono bencílico (C-10) en 39.03 ppm, 40.75 ppm y 40.92 ppm.

**Tabla 6.** Desplazamientos observados de RMN  $^1\text{H}$  para los compuestos I [Espectro 30], II [Espectro 36] y III [Espectro 44] en ppm.

Asignaciones	I	II	III
	$\delta$ (ppm)		
N-H y N'-H	9.95	9.98	10.02
H-2 y H-2'	6.71	6.79	6.82
H-4 y H-4'	7.42	7.38	7.41
H-5 y H-5'	6.87	6.89	6.89
H-6 y H-6'	7.04	7.06	7.06
H-7 y H-7'	7.36	7.38	7.41
H-10	5.88	5.93	5.94
H-12	----	8.02	7.39
H-13	7.62	----	7.83
H-14	7.14	7.74	----
H-15	7.18	7.28	7.83
H-16	7.26	7.44	7.39





**Tabla 7.** Desplazamientos observados de **RMN <sup>13</sup>C** para los compuestos **I** [Espectro 31], **II** [Espectro 41] y **III** [Espectro 49] en ppm.

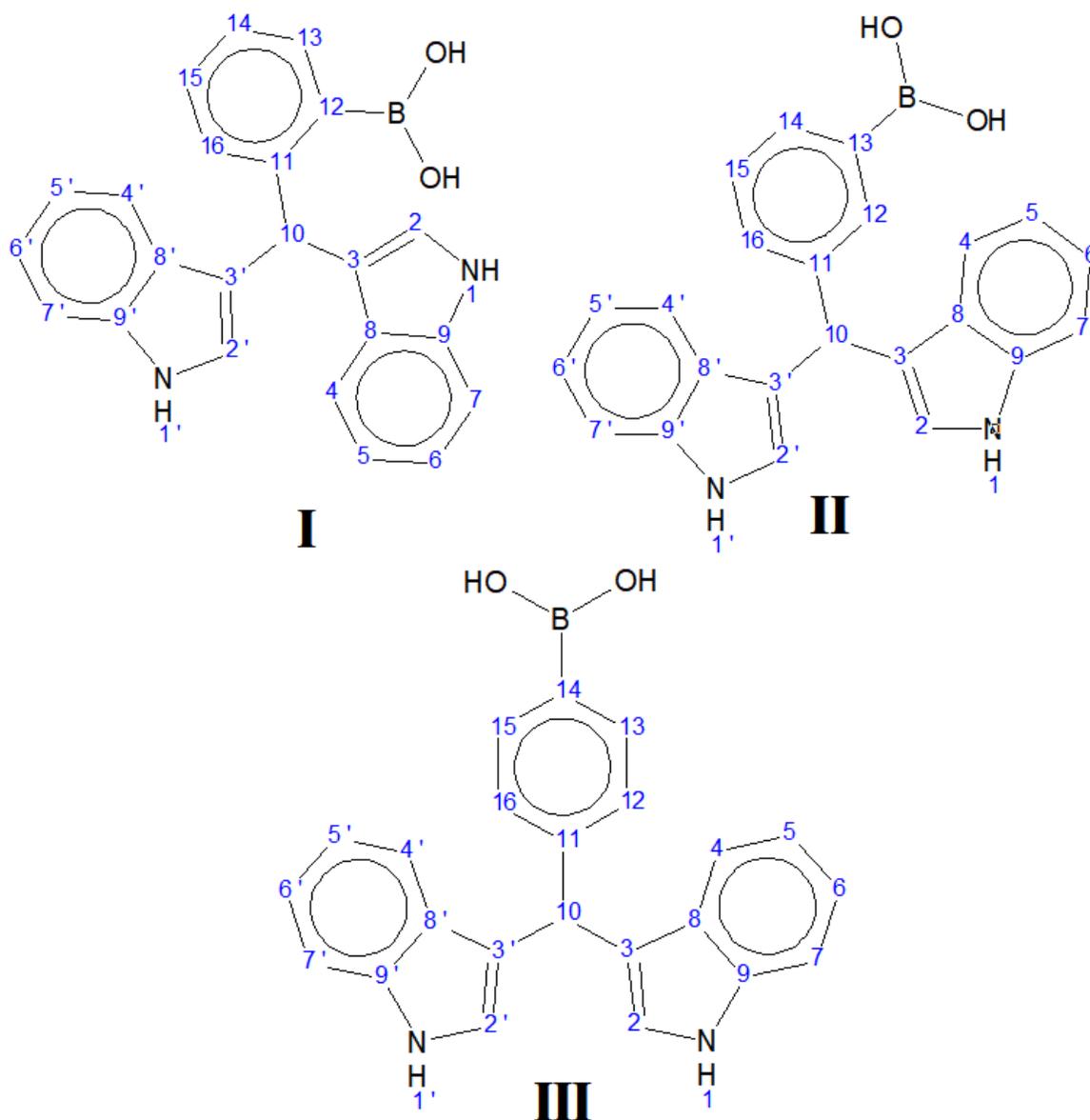
Asignaciones	I	II	III
	$\delta$ (ppm)		
<b>C-2 y C-2'</b>	124.534	124.262	127.588
<b>C-3 y C-3'</b>	121.661	121.676	121.555
<b>C-4 y C-4'</b>	120.376	118.925	119.876
<b>C-5 y C-5'</b>	118.834	119.620	118.804
<b>C-6 y C-6'</b>	124.368	119.892	124.111
<b>C-7 y C-7'</b>	111.682	111.773	111.667
<b>C-8 y C-8'</b>	n.o.	127.709	134.377
<b>C-9 y C-9'</b>	137.764	137.673	138.308
<b>C-10</b>	39.031	40.921	40.755
<b>C-11</b>	149.482	144.523	147.698
<b>C-12</b>	129.191	132.336	128.677
<b>C-13</b>	134.120	131.036	134.967
<b>C-14</b>	125.366	135.133	128.269
<b>C-15</b>	128.692	128.480	134.967
<b>C-16</b>	127.936	129.130	128.677





## Química computacional

Los diindolilmetanos derivados de ácidos formilfenilborónicos, **I**: *orto*; **II**: *meta* y **III**: *para*, [Esquema 11], fueron analizados a nivel teórico.



**Esquema 11.** Diindolilmetanos derivados de ácidos formilfenilborónicos: sistema **I**: *orto*; sistema **II**: *meta* y sistema **III**: *para*.





Primeramente, se realizó un análisis conformacional con el programa Spartan06 para PC, de los sistemas **I**, **II** y **III** con el propósito de obtener los confórmeros de menor energía de cada sistema **[Tabla 8]**, seleccionando de cada sistema aquel que haya mostrado una mayor diferencia en el arreglo estructural.

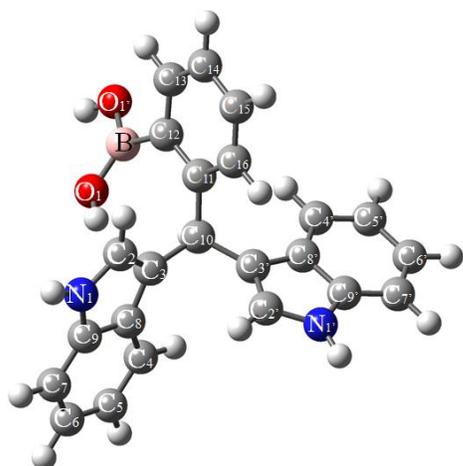
**Tabla 8.** Confórmeros de menor energía para cada sistema (**I**, **II** y **III**).

	Confórmero	Energía
<b>Sistema I</b>	001	734503.3 kcal/mol
	012	734503.3 kcal/mol
	086	734501.3 kcal/mol
<b>Sistema II</b>	001	734507.4 Kcal/mol
	013	734507.4 Kcal/mol
	024	734506.8 Kcal/mol
<b>Sistema III</b>	001	734504.4 Kcal/mol
	013	734504.4 Kcal/mol
	090	734504.4 Kcal/mol

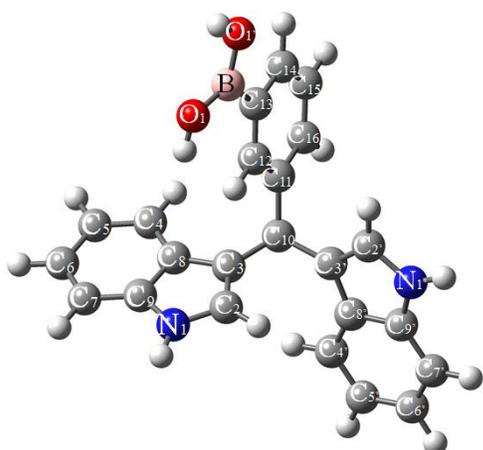
Se seleccionó el confórmero 012 para el sistema **I**, el confórmero 001 para el sistema **II** y el confórmero 090 para el sistema **III**.

En una segunda etapa, aquellos confórmeros seleccionados de cada sistema (**I**, **II** y **III**) fueron optimizados a nivel de la Teoría de Funcionales de la Densidad (TDF), aplicando el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p). **[Figura 6]**

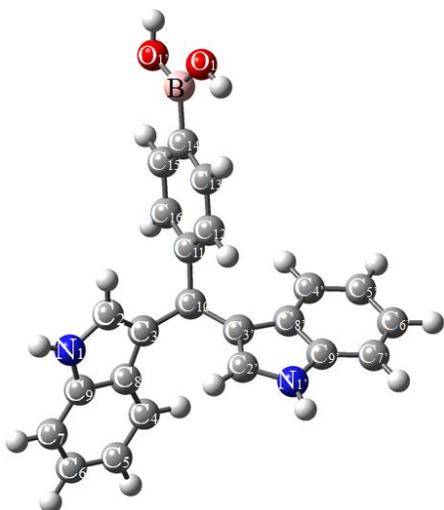




Sistema I – c012



Sistema II – c001



Sistema III – c090

Figura 6. Confórmeros optimizados para los sistemas I, II y III.

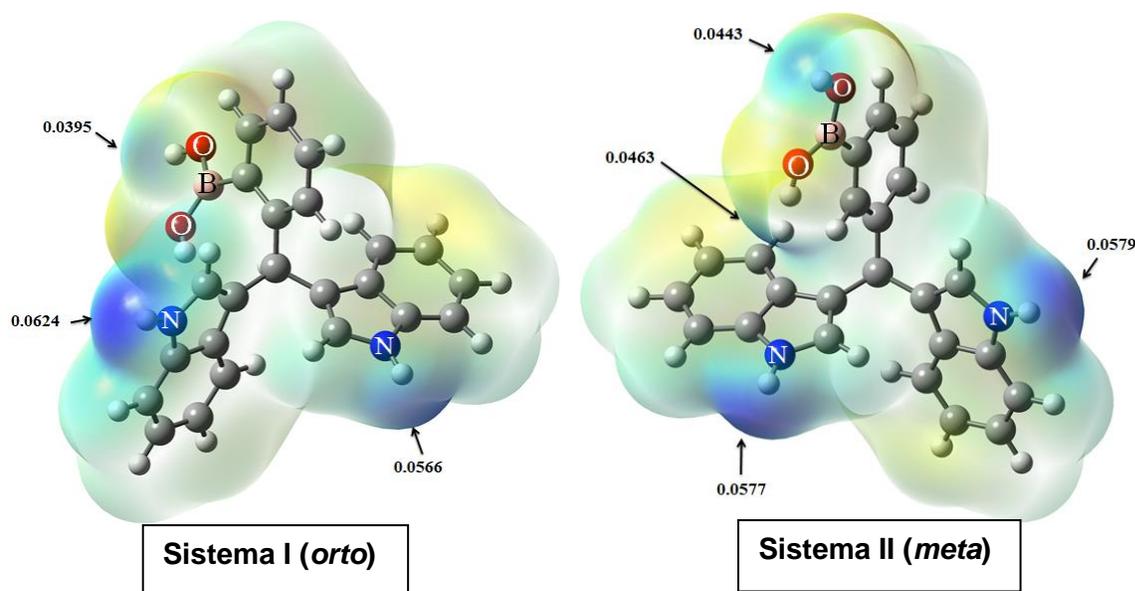


Finalmente, a los conformeros optimizados se les determinaron mapas de potencial electrostático y orbital molecular, además de propiedades espectroscópicas como parámetros vibracionales y magnéticos.

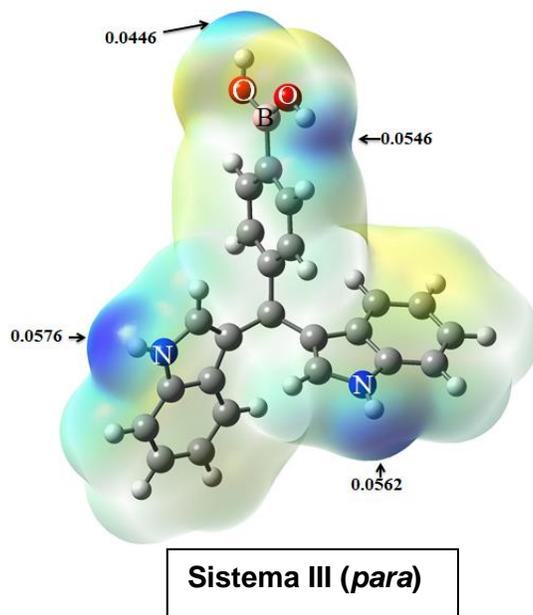
### Mapas de Potencial Electrostático (MPE)

Estos mapas tienen la finalidad de predecir o verificar la reactividad de la molécula; de una manera rápida y sencilla se pueden visualizar las regiones con mayor posibilidad para la formación de nuevos enlaces en la estructura química.

Las áreas marcadas en color azul corresponden a una superficie de potencial positivo, es decir, estarán susceptibles a un ataque nucleofílico; mientras que las áreas marcadas en color rojo corresponden a una superficie de potencial negativo y estarán susceptibles a un ataque electrofílico.



**Figura 7.** Mapas de potencial electrostático para los sistemas I ( $\pm 62.6$  kcal/mol), II ( $\pm 58.1$  kcal/mol) y III ( $\pm 57.7$  kcal/mol).



**Figura 7 (continuación).** Mapas de potencial electrostático para los sistemas **I** ( $\pm 62.6$  kcal/mol), **II** ( $\pm 58.1$  kcal/mol) y **III** ( $\pm 57.7$  kcal/mol).

Las moléculas de estudio en su mayoría presentan un potencial positivo, haciéndolas susceptibles a un ataque nucleofílico [Figura 7].

En el **Sistema I**, los átomos H-O' con un valor de 0.0395 a.u., presentan una deficiencia de densidad electrónica marcada en color azul. Mientras que los átomos de H-N y H-N' presentan un valor de 0.0624 a.u. y 0.0566 a.u. respectivamente.

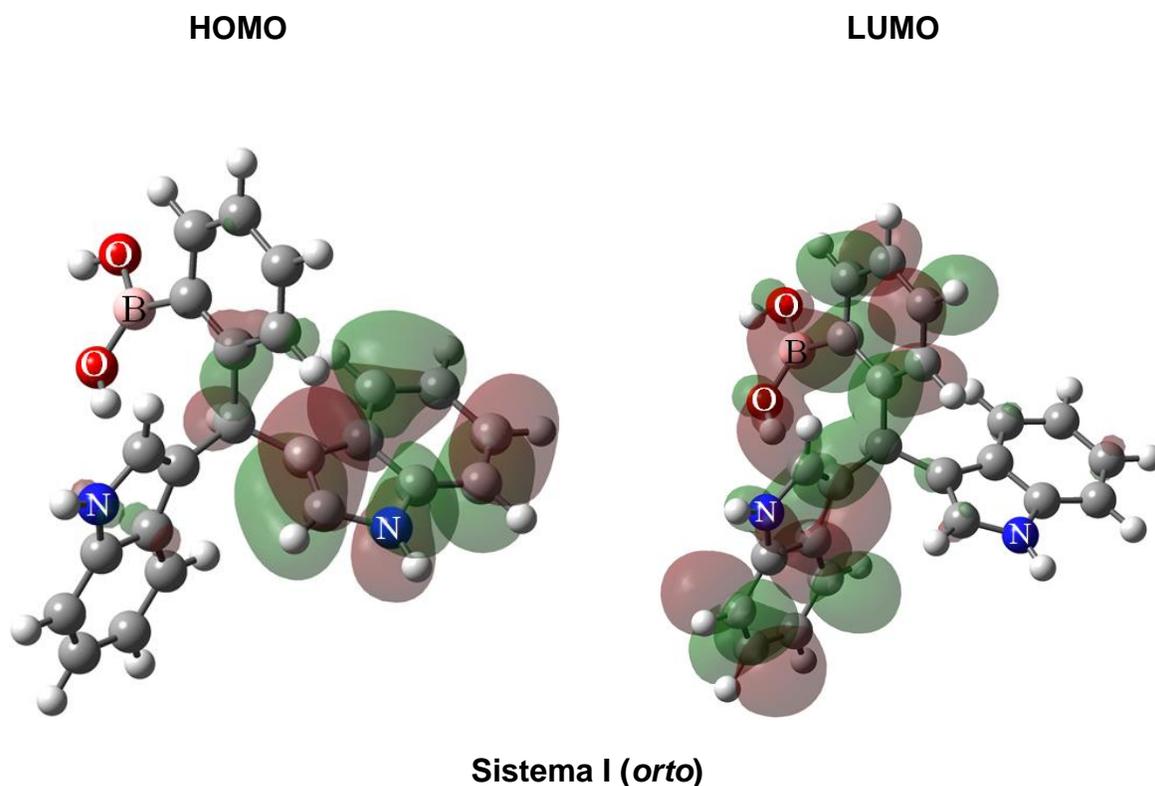
En el **Sistema II**, los átomos H-O y H-O' con un valor de 0.0463 a.u. y 0.0443 a.u. respectivamente presentan una deficiencia de densidad electrónica, mientras que los átomos de H-N y H-N' presentan un valor de 0.0577 a.u. y 0.0579 a.u. respectivamente.

En el **Sistema III**, los átomos H-O y H-O' con un valor de 0.0446 a.u. y 0.0546 a.u. respectivamente presentan una deficiencia de densidad electrónica, mientras que los átomos de H-N y H-N' presentan un valor de 0.0576 a.u. y 0.0562 a.u. respectivamente.

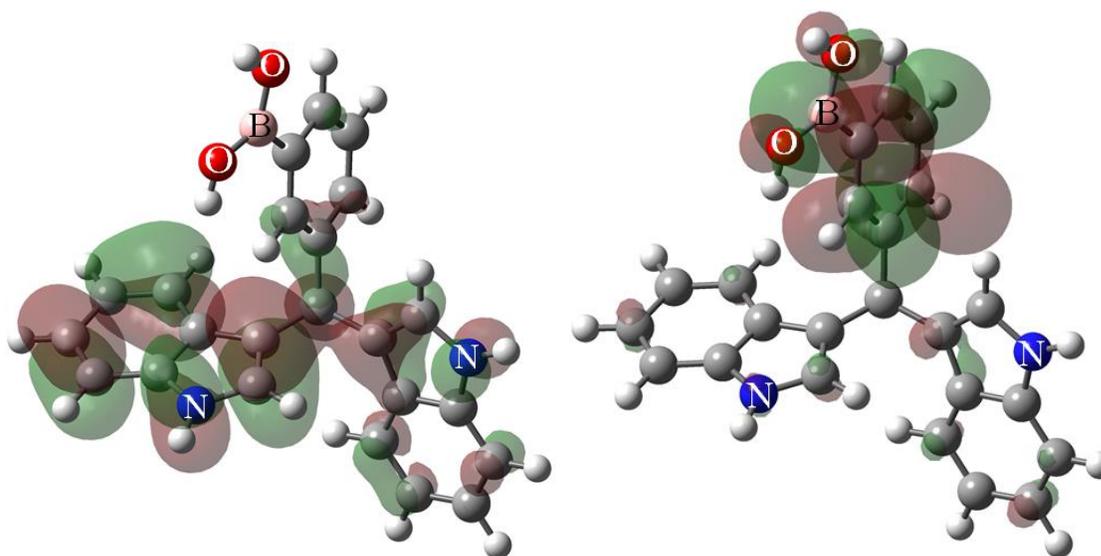
En los tres sistemas, los átomos de hidrógeno a los cuales se hace referencia muestran una mayor deficiencia electrónica, es decir, un carácter ácido.

### Orbitales Moleculares (OM)

A continuación en la **Figura 8** se muestran los orbitales moleculares de los sistemas **I**, **II** y **III**, verificando aquellas zonas que puedan actuar como ácido o base de Lewis; además en la **Tabla 7** se muestran las energías de los orbitales HOMO, LUMO y GAP, determinando cuál de los estereoisómeros es el más estable.



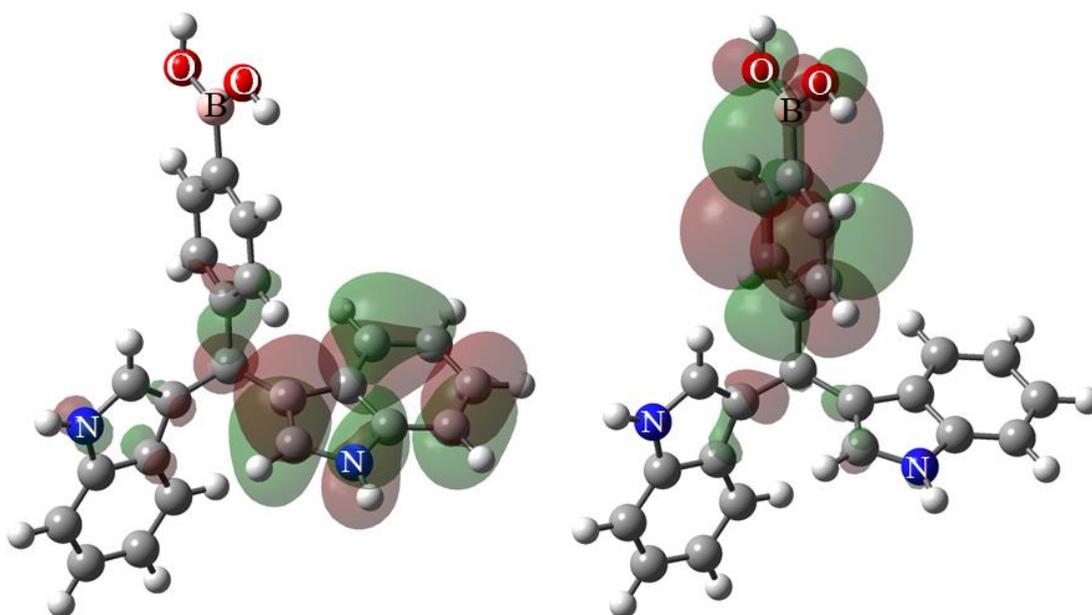
**Figura 8.** Orbitales moleculares HOMO-LUMO calculados con B3LYP/6-311G++(d,p) para los sistemas **I**, **II** y **III**.



Sistema II (*meta*)

HOMO

LUMO



Sistema III (*para*)



**Figura 8 (continuación).** Orbitales moleculares HOMO-LUMO calculados con B3LYP/6-311G++(d,p) para los sistemas I, II y III.

**Tabla 9.** Energía de los orbitales HOMO, LUMO y GAP en eV.

Sistema	HOMO	LUMO	GAP <sub>(LUMO-HOMO)</sub>	
	Hartrees	Hartrees	Hartrees	eV
I	-0.2092	-0.0330	0.1762	4.79
II	-0.2112	-0.0381	0.1731	4.71
III	-0.2091	-0.0375	0.1716	4.66

La molécula I fue la que presentó mayor  $E_{GAP}$ , esto indica que es la más estable.

## Propiedades espectroscópicas

### Espectrometría Infrarroja (FTIR).

El análisis de espectros de absorción infrarroja a nivel teórico indica el tipo de grupos funcionales presentes, midiendo diferentes tipos de vibraciones en los enlaces atómicos a diferentes frecuencias.

La determinación teórica del espectro infrarrojo fue comparada con los resultados experimentales con el propósito de contrastar una correlación como se observa en las **Figuras 9, 10 y 11**.

Los valores de las frecuencias vibracionales calculadas computacionalmente fueron corregidos con el factor 0.9679<sup>58</sup> para minimizar los errores sistemáticos originados por la manipulación del software o porcentaje de error en el cálculo realizado por el mismo equipo de cómputo. Otro factor a considerar es que los cálculos de las frecuencias vibracionales son determinadas en fase gas (se trabaja con una sola molécula) mientras que a nivel experimental es en fase condensada, la cual podría considerar múltiples interacciones intermoleculares, como puentes de hidrógeno<sup>65</sup>. Por lo tanto las asignaciones a nivel computacional mostradas en las tablas **10, 11 y 12** implican desviaciones de los valores experimentales, aun así





se ha visto que en general se obtienen resultados congruentes, claro está que hay que probar otros funcionales y conjuntos de funciones base.

**Tabla 10.** Frecuencias obtenidas de IR para el sistema I en  $\text{cm}^{-1}$ . \*n. o. (no observado)

<b>Sistema I (orto)</b>				
<b>Asignaciones</b>	<b>Frecuencias sin corregir</b>	<b>Valor teórico corregido</b>	<b>Valor experimental</b>	<b>%Error</b>
<b>OH</b>	3838.92	3715.69	n. o.	-
<b>O´H</b>	3757.72	3637.09	n. o.	-
<b>NH</b>	3675.42	3557.43	3401.7	4.57
<b>N´H</b>	3670.75	3552.91	3401.7	4.44
<b>=CH</b>	3179.87	3077.79	3052.23	0.83
<b>CH</b>	3003.93	2907.50	n. o.	-
<b>=ar</b>	1635.08	1582.59	1692.11	6.47
<b>=ar</b>	1602.85	1551.39	1599.11	2.98
<b>C=N</b>	1443.67	1397.32	1441.21	3.04
<b>BO<sub>2</sub></b>	1374.24	1330.12	1329.93	0.01
<b>BC</b>	1362.51	1318.77	n. o.	-
<b>OH</b>	1048.25	1014.60	1087.07	6.66
<b>O´H</b>	1012.5	979.99	1010.66	3.03



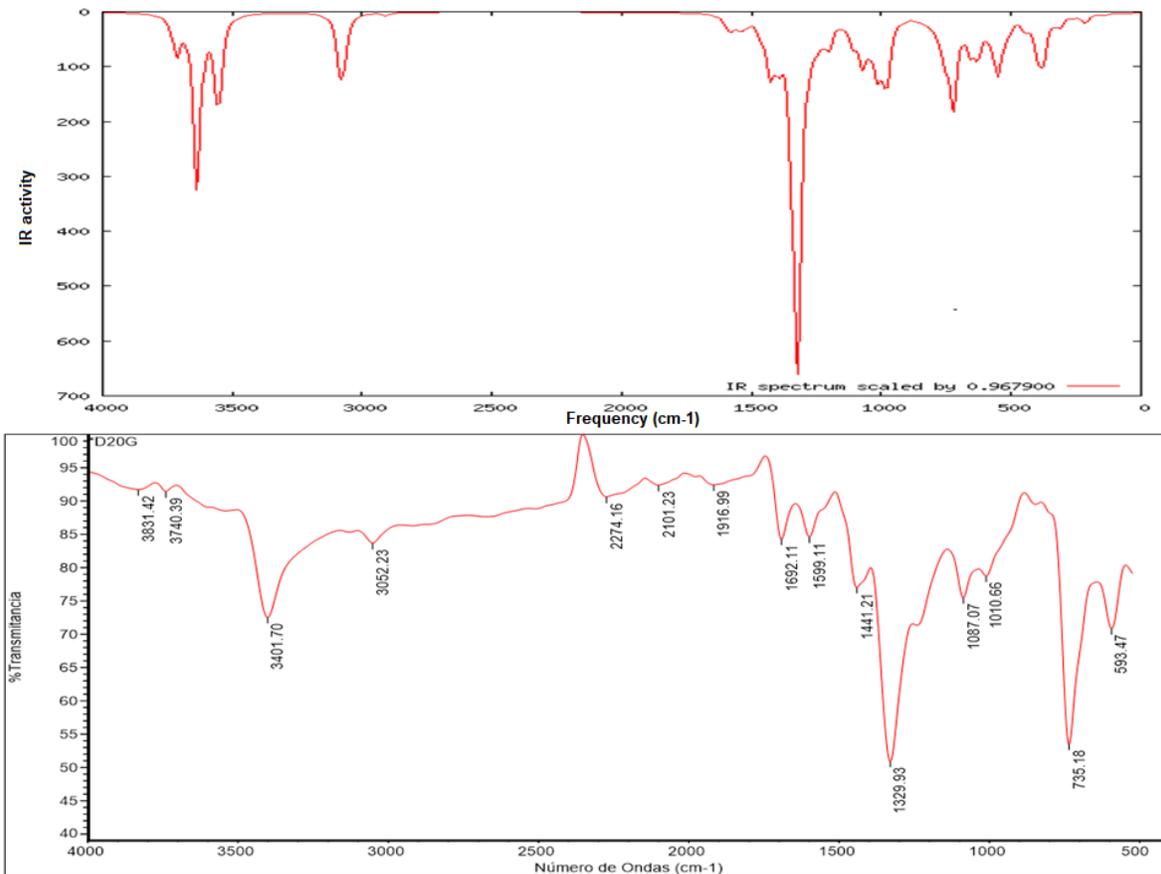


Figura 9. Correlación de espectros IR para el sistema I.

Tabla 11. Frecuencias obtenidas de IR para el sistema II en  $\text{cm}^{-1}$ . \*n. o. (no observado)

Sistema II ( <i>meta</i> )				
Asignaciones	Frecuencias sin corregir	Valor teórico corregido	Valor experimental	%Error
OH	3875.69	3751.28	n. o.	-
O'H	3845.54	3722.09	n. o.	-
NH	3673.61	3555.68	3403.23	4.47
N'H	3673.06	3555.15	3403.23	4.46
=CH	3178.91	3076.86	3047.14	0.97
CH	2979.4	2883.76	n. o.	-
=ar	1640.04	1587.39	1691.34	6.14





<b>=ar</b>	1583.97	1533.12	1600.28	4.19
<b>C=N</b>	1443.34	1397.01	1413.35	1.15
<b>BO<sub>2</sub></b>	1382.73	1338.34	1334.63	0.27
<b>BC</b>	1368.3	1324.37	n. o.	-
<b>OH</b>	1028.59	995.57	1087.4	8.44
<b>O'H</b>	992.54	960.67	1008.34	4.72

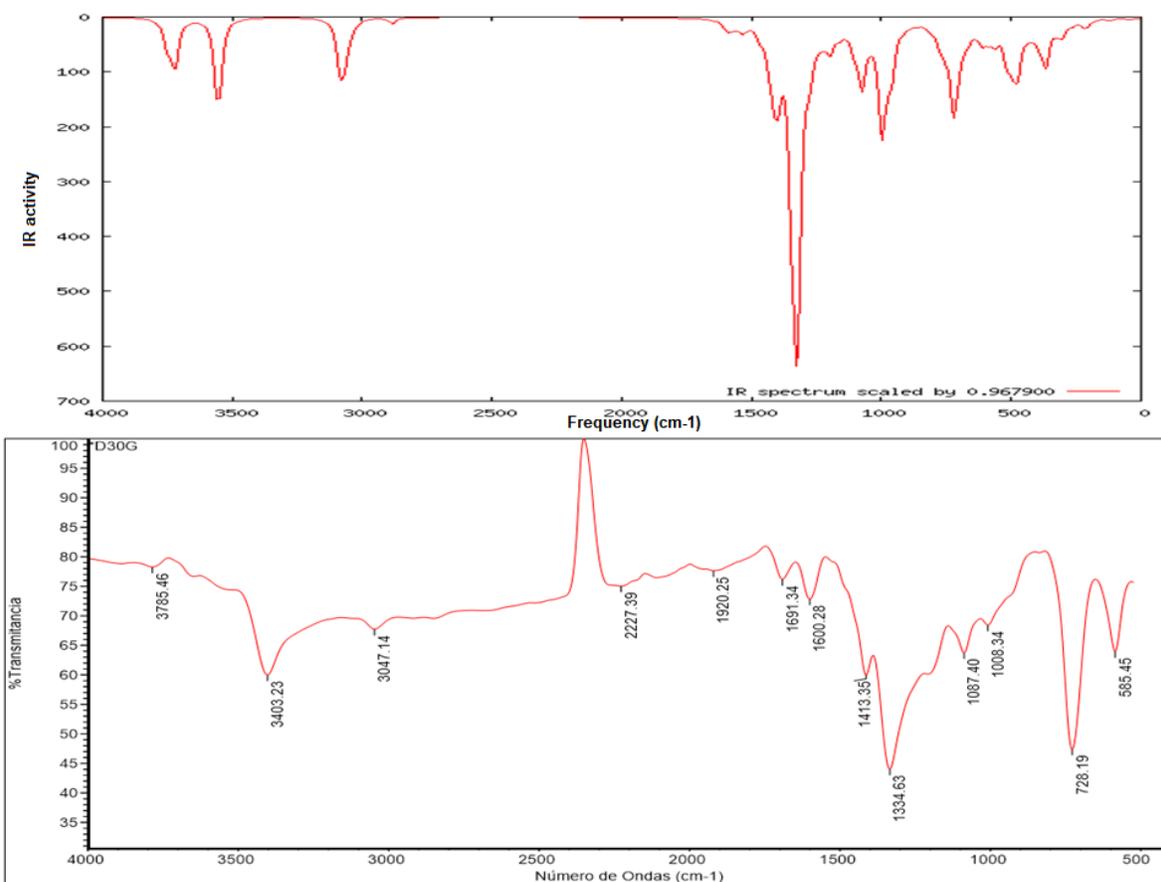


Figura 10. Correlación de espectros IR para el sistema II.

Tabla 12. Frecuencias obtenidas de IR para el sistema III en  $\text{cm}^{-1}$ . \*n. o. (no observado)

Asignaciones	Sistema III (para)			
	Frecuencias sin corregir	Valor teórico corregido	Valor experimental	%Error
OH	3882.75	3758.11	n. o.	-



<b>O´H</b>	3847.43	3723.92	n. o.	-
<b>NH</b>	3674.23	3556.28	3401.8	4.54
<b>N´H</b>	3673.7	3555.77	3401.8	4.52
<b>=CH</b>	3178.7	3076.66	3052.79	0.78
<b>CH</b>	2982.36	2886.62	2846.73	1.40
<b>=ar</b>	1645.45	1592.63	1676.95	5.02
<b>=ar</b>	1584.46	1533.59	1607.28	4.58
<b>C=N</b>	1443.75	1397.41	1502.42	6.98
<b>BO<sub>2</sub></b>	1381.45	1337.10	1336.37	0.05
<b>BC</b>	1363.44	1319.67	1184.47	11.41
<b>OH</b>	1021.67	988.87	1087.4	9.06
<b>O´H</b>	980.8	949.31	1008.34	5.85

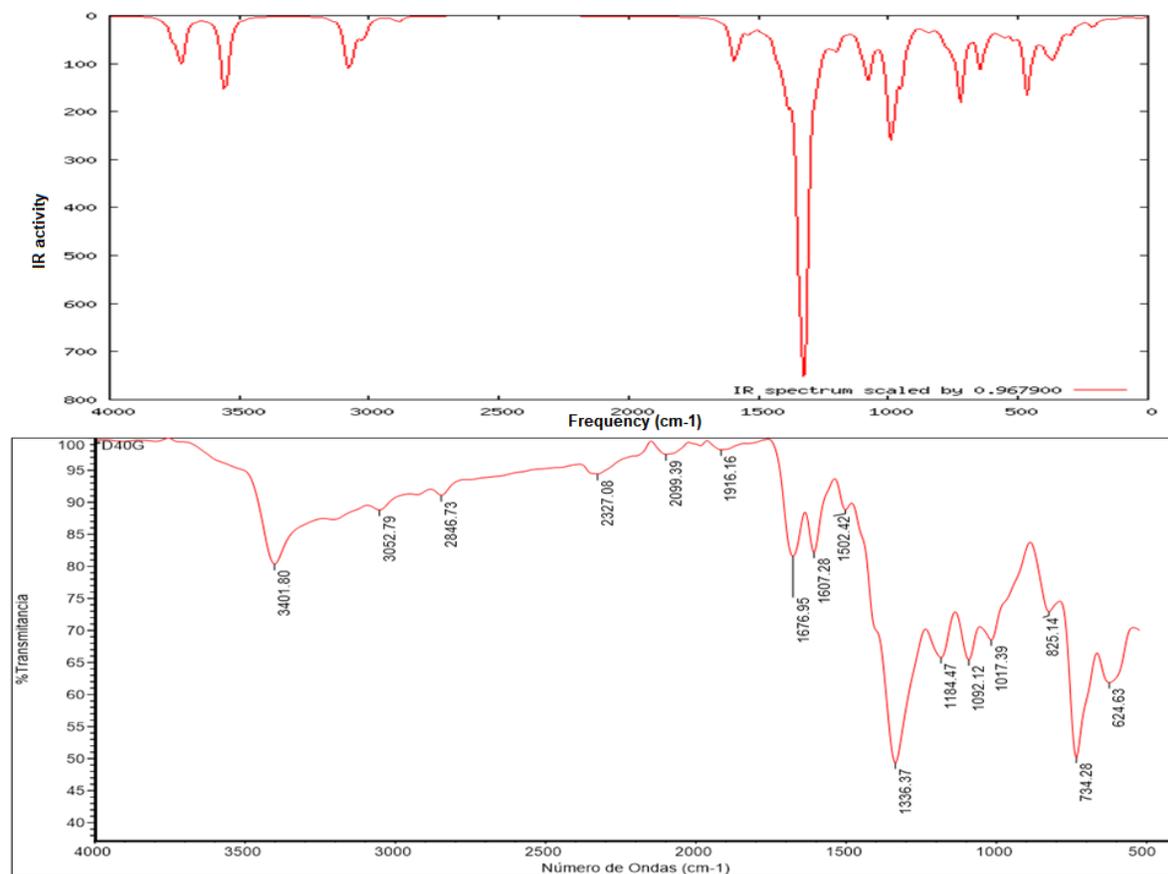


Figura 11. Correlación de espectros IR para el sistema III.



### Resonancia magnética nuclear (RMN).

Los resultados experimentales correspondientes a los desplazamientos químicos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , se correlacionaron con los calculados a nivel de la Teoría de Funcionales de la Densidad (TDF), aplicando el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p) y corregidos con el valor de referencia para TMS de  $\text{H} = 31.9697$  y  $\text{C} = 184.035$ .

Los desplazamientos calculados mostraron menores diferencias en los hidrógenos pertenecientes a grupos los aromáticos y mayores diferencias en los hidrógenos unidos a nitrógeno en los grupos indolilo, estas se atribuyeron debido a que son más susceptibles (tal y como se observa en los MPE's de la **Figura 8**) a interacciones intermoleculares<sup>62</sup>, como puentes de hidrógeno, lo que resulta en una desviación de los valores teóricos, cabe mencionar que los cálculos computacionales son realizados en fase gas. Por ende, se realizó el cálculo de error y desviación estándar (s) de los desplazamientos obtenidos con y sin los desplazamientos correspondientes a los hidrógenos unidos al nitrógeno provenientes del grupo indolilo.

En cuanto a la  $^1\text{H}$  RMN, los tres sistemas obtienen un valor de desviación estándar menor cuando los datos de N-H y N'-H no son tomados en cuenta, lo que indica una menor dispersión del error y por lo tanto una mayor precisión, además de observarse una mejor correlación en las gráficas 1a y 1b ( $0.13 < 0.76$ ), 2a y 2b ( $0.09 < 0.67$ ), 3a y 3b ( $0.11 < 0.69$ ) respectivamente.

La desviación de los desplazamientos teóricos de los protones con respecto a los desplazamientos experimentales, también podrían estar influenciados por el tipo de conformero, nivel de teoría, tipo funcional y conjunto de funciones base. Particularmente, para esta propiedad, aún, es necesario realizar un estudio exhaustivo.

En cuanto a los desplazamientos calculados para  $^{13}\text{C}$  RMN se aprecia una buena correlación entre los resultados experimentales y computacionales de 0.98-0.99 mostrados en las gráficas **4**, **5** y **6**.





**Tabla 13.** Desplazamientos obtenidos de  $^1\text{H}$  RMN para el sistema I en ppm.

\* Valores sin tomar en cuenta los desplazamientos de N-H y N'-H.

Sistema I						
Asignaciones	$\delta$ Teóricos corregidos (ppm)	$\delta$ Experimentales (ppm)	Error Absoluto (ppm)	% Error	Error Absoluto* (ppm)	% Error*
N-H	7.47	9.95	2.48	24.92	----	----
N'-H	7.19	9.95	2.76	27.73	----	----
H-2	6.62	6.71	0.09	1.34	0.09	1.34
H-2'	6.56	6.71	0.15	2.23	0.15	2.23
H-4	7.58	7.42	0.16	2.15	0.16	2.15
H-4'	7.54	7.42	0.12	1.61	0.12	1.61
H-5	7.31	6.87	0.44	6.40	0.44	6.40
H-5'	7.15	6.87	0.28	4.07	0.28	4.07
H-6	7.49	7.04	0.45	6.39	0.45	6.39
H-6'	7.32	7.04	0.28	3.97	0.28	3.97
H-7	7.57	7.36	0.21	2.85	0.21	2.85
H-7'	7.32	7.36	0.04	0.54	0.04	0.54
H-10	6.38	5.88	0.5	8.50	0.5	8.50
H-13	8.29	7.62	0.67	8.79	0.67	8.79
H-14	7.47	7.14	0.33	4.62	0.33	4.62
H-15	7.33	7.18	0.15	2.08	0.15	2.08
H-16	7.37	7.26	0.11	1.51	0.11	1.51
<b>Promedio</b>			<b>0.54</b>	<b>6.45</b>	<b>0.26</b>	<b>3.80</b>
<b>Desviación estándar (s)</b>			<b>0.80</b>	<b>7.89</b>	<b>0.18</b>	<b>2.63</b>





**Tabla 14.** Desplazamientos obtenidos de  $^1\text{H}$  RMN para el sistema II en ppm.

\* Valores sin tomar en cuenta los desplazamientos de N-H y N'-H.

Sistema II						
Asignaciones	$\delta$ Teóricos corregidos (ppm)	$\delta$ Experimentales (ppm)	Error Absoluto (ppm)	% Error	Error Absoluto* (ppm)	% Error*
N-H	7.23	9.98	2.75	27.55	----	----
N'-H	7.19	9.98	2.79	27.95	----	----
H-2	6.63	6.79	0.16	2.35	0.16	2.35
H-2'	6.3	6.79	0.49	7.21	0.49	7.21
H-4	7.51	7.38	0.13	1.76	0.13	1.76
H-4'	7.7	7.38	0.32	4.33	0.32	4.33
H-5	7.21	6.89	0.32	4.64	0.32	4.64
H-5'	7.17	6.89	0.28	4.06	0.28	4.06
H-6	7.36	7.06	0.3	4.24	0.3	4.24
H-6'	7.4	7.06	0.34	4.81	0.34	4.81
H-7	7.48	7.38	0.1	1.35	0.1	1.35
H-7'	7.39	7.38	0.01	0.13	0.01	0.13
H-10	6.18	5.93	0.25	4.21	0.25	4.21
H-12	7.52	8.02	0.5	6.23	0.5	6.23
H-14	8.19	7.74	0.45	5.81	0.45	5.81
H-15	7.71	7.28	0.43	5.90	0.43	5.90
H-16	7.97	7.44	0.53	7.12	0.53	7.12
<b>Promedio</b>			<b>0.59</b>	<b>7.04</b>	<b>0.30</b>	<b>4.28</b>
<b>Desviación estándar (s)</b>			<b>0.83</b>	<b>8.03</b>	<b>0.15</b>	<b>2.10</b>





**Tabla 15.** Desplazamientos obtenidos de  $^1\text{H}$  RMN para el sistema III en ppm.

\* Valores sin tomar en cuenta los desplazamientos de N-H y N'-H.

Sistema III						
Asignaciones	$\delta$ Teóricos corregidos (ppm)	$\delta$ Experimentales (ppm)	Error Absoluto (ppm)	% Error	Error Absoluto* (ppm)	% Error*
N-H	7.23	10.02	2.79	27.84	----	----
N'-H	7.23	10.02	2.79	27.84	----	----
H-2	6.3	6.82	0.52	7.62	0.52	7.62
H-2'	6.59	6.82	0.23	3.37	0.23	3.37
H-4	7.56	7.41	0.15	2.02	0.15	2.02
H-4'	7.53	7.41	0.12	1.61	0.12	1.61
H-5	7.25	6.89	0.36	5.22	0.36	5.22
H-5'	7.19	6.89	0.3	4.35	0.3	4.35
H-6	7.43	7.06	0.37	5.24	0.37	5.24
H-6'	7.31	7.06	0.25	3.54	0.25	3.54
H-7	7.36	7.41	0.05	0.67	0.05	0.67
H-7'	7.37	7.41	0.04	0.53	0.04	0.53
H-10	6.09	5.94	0.15	2.52	0.15	2.52
H-12	7.32	7.39	0.07	0.94	0.07	0.94
H-13	7.41	7.83	0.42	5.36	0.42	5.36
H-15	8.34	7.83	0.51	6.51	0.51	6.51
H-16	7.92	7.39	0.53	7.17	0.53	7.17
<b>Promedio</b>			<b>0.56</b>	<b>6.61</b>	<b>0.27</b>	<b>3.78</b>
<b>Desviación estándar (s)</b>			<b>0.85</b>	<b>8.29</b>	<b>0.17</b>	<b>2.36</b>

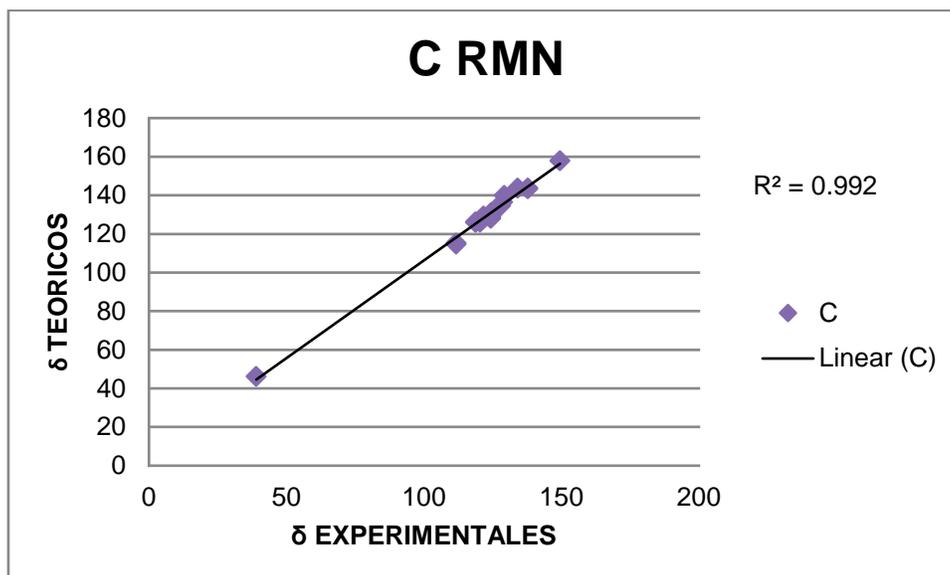




**Tabla 16.** Desplazamientos obtenidos de  $^{13}\text{C}$  RMN para el sistema I en ppm. \*n.o. (no observado)

Sistema I				
Asignaciones	$\delta$ Teóricos corregidos (ppm)	$\delta$ Experimentales (ppm)	Error Absoluto (ppm)	% Error
C-2	131.22	124.53	6.69	5.37
C-2'	130	124.53	5.47	4.39
C-3	129.27	121.66	7.61	6.25
C-3'	128.07	121.66	6.41	5.26
C-4	127.29	120.37	6.92	5.74
C-4'	126.18	120.37	5.81	4.82
C-5	126.11	118.83	7.28	6.12
C-5'	126.23	118.83	7.4	6.22
C-6	128.62	124.36	4.26	3.42
C-6'	128.14	124.36	3.78	3.03
C-7	115.33	111.68	3.65	3.26
C-7'	114.81	111.68	3.13	2.80
C-8	133.35	n.o.	----	----
C-8'	134.65	n.o.	----	----
C-9	143.52	137.76	5.76	4.18
C-9'	143.83	137.76	6.07	4.40
C-10	46.25	39.03	7.22	18.49
C-11	158.02	149.48	8.54	5.71
C-12	140.08	129.19	10.89	8.42
C-13	143.79	134.12	9.67	7.20
C-14	131.41	125.36	6.05	4.82
C-15	136.55	128.69	7.86	6.10
C-16	134.72	127.93	6.79	5.30
<b>Promedio</b>			<b>6.53</b>	<b>5.78</b>
<b>Desviación estándar (s)</b>			<b>1.91</b>	<b>3.22</b>





**Grafico 4.** Correlación de desplazamientos de  $^{13}\text{C}$  RMN para el sistema I.

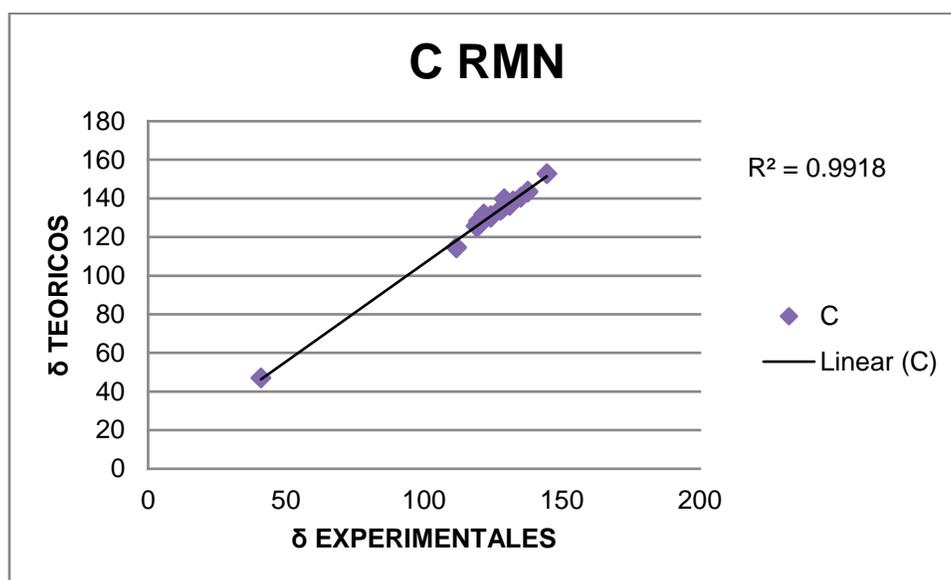
**Tabla 17.** Desplazamientos obtenidos de  $^{13}\text{C}$  RMN para el sistema II en ppm.

Sistema II				
Asignaciones	δ Teóricos corregidos (ppm)	δ Experimentales (ppm)	Error Absoluto (ppm)	% Error
C-2	131.03	124.26	6.77	5.44
C-2'	130.19	124.26	5.93	4.77
C-3	128.98	121.67	7.31	6.00
C-3'	131.86	121.67	10.19	8.37
C-4	125.57	118.92	6.65	5.59
C-4'	125.72	118.92	6.8	5.71
C-5	125.84	119.62	6.22	5.19
C-5'	125.83	119.62	6.21	5.19
C-6	128.15	119.89	8.26	6.88
C-6'	128.45	119.892	8.558	7.13
C-7	114.43	111.77	2.66	2.37
C-7'	114.74	111.77	2.97	2.65
C-8	134.38	127.7	6.68	5.23
C-8'	133.87	127.7	6.17	4.83





C-9	143.82	137.67	6.15	4.46
C-9'	143.24	137.67	5.57	4.04
C-10	46.95	40.92	6.03	14.73
C-11	152.78	144.52	8.26	5.71
C-12	138.59	132.33	6.26	4.73
C-13	136.39	131.03	5.36	4.09
C-14	140.7	135.13	5.57	4.12
C-15	134.77	128.48	6.29	4.89
C-16	139.8	129.13	10.67	8.26
<b>Promedio</b>			<b>6.58</b>	<b>5.67</b>
<b>Desviación estándar (s)</b>			<b>1.82</b>	<b>2.45</b>



**Grafico 5.** Correlación de desplazamientos de  $^{13}\text{C}$  RMN para el sistema II.

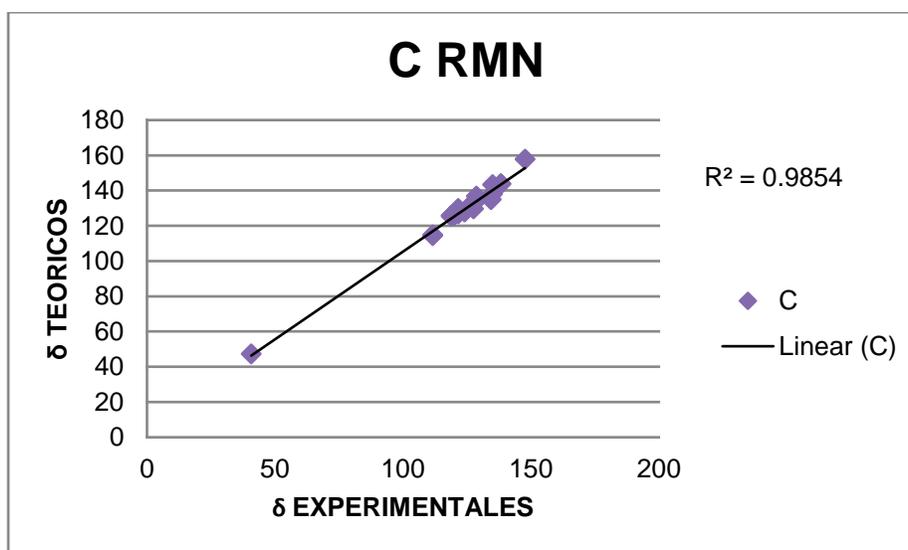
**Tabla 18.** Desplazamientos obtenidos de  $^{13}\text{C}$  RMN para el sistema III en ppm.

<b>Sistema III</b>				
<b>Asignaciones</b>	<b><math>\delta</math> Teóricos corregidos (ppm)</b>	<b><math>\delta</math> Experimentales (ppm)</b>	<b>Error Absoluto (ppm)</b>	<b>% Error</b>
C-2	129.6	127.58	2.02	1.58
C-2'	133.34	127.58	5.76	4.51
C-3	129.75	121.55	8.2	6.74





C-3'	126.7	121.55	5.15	4.23
C-4	125.8	119.87	5.93	4.94
C-4'	125.78	119.87	5.91	4.93
C-5	125.42	118.8	6.62	5.57
C-5'	125.74	118.8	6.94	5.84
C-6	128.2	124.11	4.09	3.29
C-6'	127.84	124.11	3.73	3.00
C-7	114.83	111.66	3.17	2.83
C-7'	114.5	111.66	2.84	2.54
C-8	135.08	134.37	0.71	0.52
C-8'	134.82	134.37	0.45	0.33
C-9	143.65	138.3	5.35	3.86
C-9'	143.77	138.3	5.47	3.95
C-10	47.29	40.75	6.54	16.04
C-11	157.79	147.69	10.1	6.83
C-12	134.03	128.67	5.36	4.16
C-13	138.07	134.96	3.11	2.30
C-14	134.02	128.26	5.76	4.49
C-15	143.3	134.96	8.34	6.17
C-16	136.75	128.67	8.08	6.27
<b>Promedio</b>			<b>5.20</b>	<b>4.56</b>
<b>Desviación estándar (s)</b>			<b>2.43</b>	<b>3.09</b>



**Grafico 6.** Correlación de desplazamientos de  $^{13}\text{C}$  RMN para el sistema III.



## Química verde

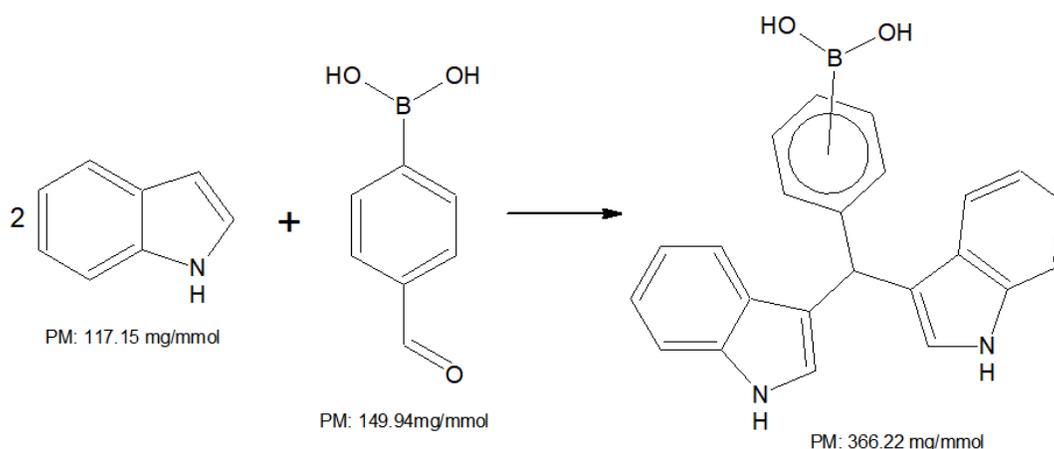
Se evaluarán los principios de la QV correspondientes a esta investigación con la finalidad de calificar el acercamiento verde de la metodología empleada.

**1. Prevenir:** *Es preferible evitar la producción de un residuo que reciclarlo, tratarlo o disponer de él una vez que se haya formado.*

Este tipo de reacciones conocidas como multicomponente se caracterizan por realizarse en muy pocos pasos a pesar de ser moléculas complejas, además de tener una alta selectividad lo cual previene la formación de grandes cantidades de subproductos, siendo el H<sub>2</sub>O el principal residuo de la reacción de condensación llevada a cabo en esta investigación.

**2. Economía atómica:** *Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que se incorporen al máximo los reactivos en el producto final, minimizando la formación de subproductos.*

El diseño de la reacción incorpora estructuralmente casi la totalidad los reactantes utilizados por esta investigación, lo que se traduce en una alta economía atómica del 95.31% [Esquema 12].



**Esquema 12.** Esquema general de la reacción y PM de los reactantes y productos.



$$\text{Economía atómica (\%)} = \frac{\text{Peso molecular del producto deseado}}{\text{Peso molecular de los reactantes}} \times (100)$$

$$\text{Economía atómica (\%)} = \frac{366.22\text{mg/mmol}}{\left(2 \times \frac{117.15\text{mg}}{\text{mmol}}\right) + \left(\frac{149.94\text{mg}}{\text{mmol}}\right)} \times (100)$$

$$\text{Economía atómica} = 95.31\%$$

**5. Reducir el uso de sustancias auxiliares:** *Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (reactivos, disolventes para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen, que sean lo más inocuo posible.*

Todas las reacciones realizadas en esta investigación fueron llevadas a cabo sin disolventes, el manejo de disolventes auxiliares fue exclusivamente para la parte de filtración (acetona) y purificación (AcOET/Hex) siendo estos lo más inocuos posibles, calificados como poco peligrosos por el rombo de seguridad.

**6. Diseño de la eficiencia energética:** *Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose en todo lo posible.*

La técnica de HSBM se realizó utilizando un molino de bolas con agitación planetaria de alta velocidad modelo PM100, marca Retsch®. El fabricante reporta en la ficha técnica un consumo energético promedio de 1250W.

$$\frac{(1250W)(1kW)(1h)(60min)}{(1000W)(60min)} = 1.25kWh$$





La técnica de VMM o VMicroMill se realizó utilizando un mortero mecánico modelo PULVERISETTE 0 de la marca FRITSCH®. La ficha técnica proporcionada por el fabricante reporta un consumo promedio de 50W.

$$\frac{(50W)(1kW)(1h)(60min)}{(1000W)(60min)} = 0.05kWh$$

Teniendo en cuenta esto se puede calcular el precio en pesos mexicanos necesario para llevar a cabo una reacción en los equipos utilizados. La CFE reporta un precio de \$0.87 por kWh para consumo básico\*, esto puede variar dependiendo del consumo bimestral y el tipo de contrato con la empresa.

#### HSBM

$$\frac{(1.25kWh) (\$0.87)}{kWh} = \$1.08$$

#### VBM

$$\frac{(0.05kWh) (\$0.87)}{kWh} = \$0.04$$

Complementariamente se realiza el cálculo para las reacciones activadas por microondas<sup>2</sup>, de esta manera se brinda una pequeña comparación entre tres diferentes fuentes de activación.

La reacción comparativa de microondas se sometió a irradiación con 504 W de potencia y tiempos de 3-5 minutos.

$$\frac{(504W)(1kW)(1h)(3min)}{(1000W)(60min)} = 0.025kWh$$

$$\frac{(504W)(1kW)(1h)(5min)}{(1000W)(60min)} = 0.042kWh$$





**Microondas - 3 min**

$$\frac{(0.025kWh) (\$0.87)}{kWh} = \$0.021$$

**Microondas – 5min**

$$\frac{(0.042kWh) (\$0.87)}{kWh} = \$0.036$$

En la **Tabla 19** se aprecian los valores de consumo y precio por reacción de cada fuente de activación, apreciando que el impacto económico de estos es muy reducido, lo que hace muy viables dichos métodos para la investigación.

Fuente de activación	Consumo energético (kWh)	Precio (\$)
HSMB	1.25	1.08
VMM	0.05	0.04
MIC-I SEV	0.025 – 0.042	0.021-0.036

**Tabla 19.** Consumo energético vs Precio de las distintas fuentes de activación.

**7. Utilizar materias primas renovables:** *Las materias primas han de ser preferiblemente renovables en vez de agotables, siempre que sean técnica y económicamente viables.*

Durante la síntesis de los DIM's se utilizan pequeñas cantidades de catalizador (TAFF) siendo ésta una arcilla bentonítica de origen natural y bajo precio que se puede reutilizar en diferentes ocasiones dándole un tratamiento adecuado. No siendo así el caso de los reactivos utilizados ya que estos son adquiridos comercialmente y no son reutilizables, por ello en el diseño de la síntesis se busca una alta economía atómica.



**9. Potencializar la catálisis:** *Se emplearán catalizadores (lo más selectivos), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.*

Como se menciona en el punto anterior el uso de TAFF es una buena opción para realizar síntesis potenciadas por catálisis.

**12. Minimizar el potencial de accidentes químicos:** *Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.*

Ninguno de los reactivos utilizados es potencialmente explosivo, los disolventes auxiliares en los procesos de filtración y purificación se manejaron de manera correcta a fin de evitar incendios, el catalizador al ser de origen natural no representa ningún peligro.

### Evaluación del acercamiento del proceso a la Química Verde

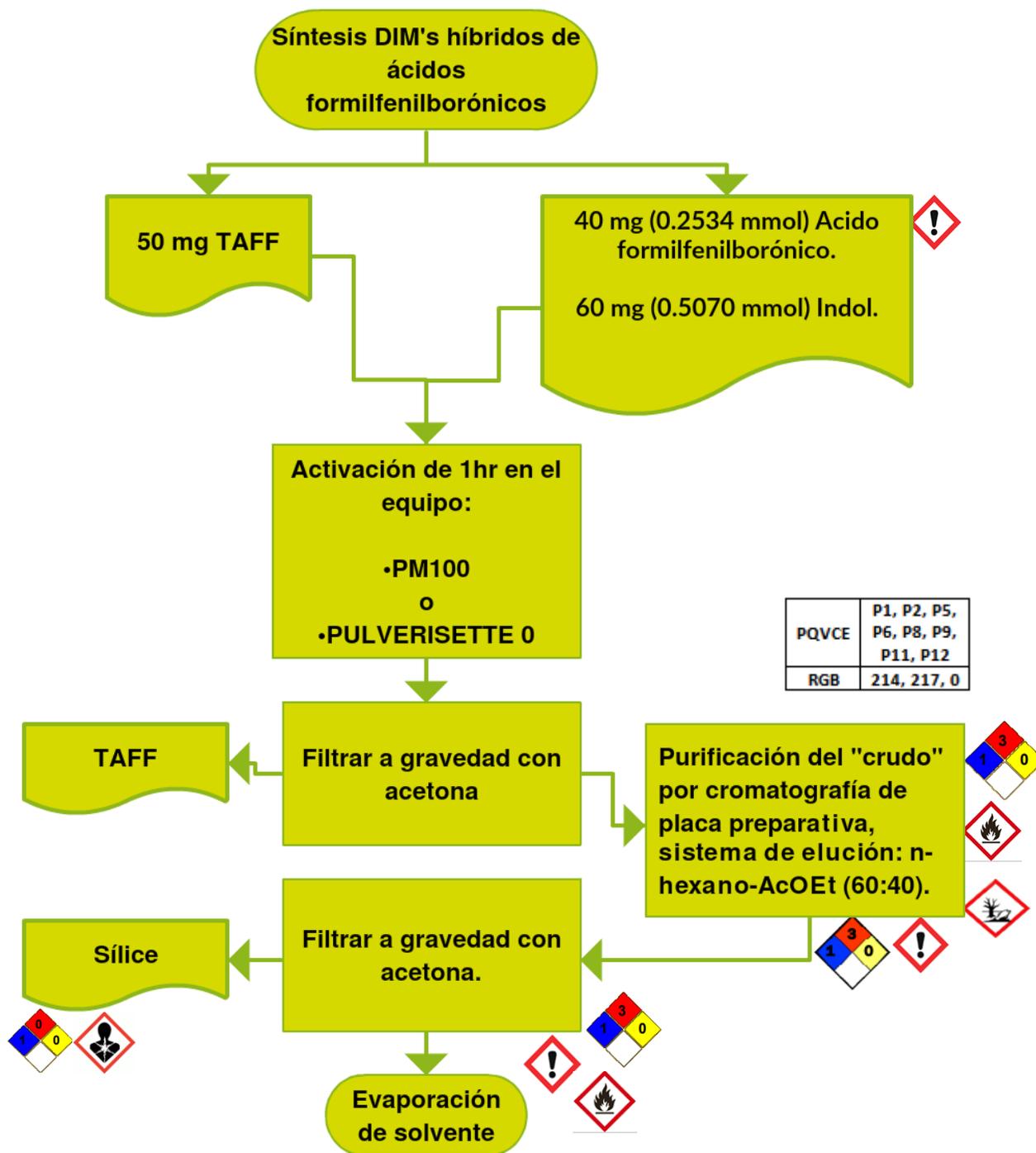
Esta evaluación es cualitativa y se relaciona con el n. o. PQVCE: número de principios de la química verde que cumple el experimento, utilizando un diagrama de flujo como semáforo de seguridad ecológica otorgando una calificación general al proceso mediante un código de color<sup>63</sup>.



**Figura 12.** Pictogramas de peligro del Sistema Globalmente Armonizado.

N.º PQVCE	Color observado	Modelo de color RGB	Modelo de color CMYK
0		237, 28, 37	0.00, 0.882, 0.844, 0.071
1		240, 81, 35	0.00, 0.663, 0.854, 0.059
2		237, 110, 5	0.00, 0.54, 0.98, 0.07
3		243, 146, 0	0.00, 0.40, 1.00, 0.05
4		249, 179, 0	0.00, 0.28, 1.00, 0.02
5		255, 210, 0	0.00, 0.18, 1.00, 0.00
6		255, 237, 0	0.00, 0.07, 1.00, 0.00
7		239, 227, 0	0.00, 0.05, 1.00, 0.06
8		214, 217, 0	0.01, 0.00, 1.00, 0.15
9		187, 207, 0	0.10, 0.00, 1.00, 0.19
10		157, 196, 26	0.20, 0.00, 0.87, 0.23
11		122, 185, 41	0.34, 0.00, 0.78, 0.27
12		79, 174, 50	0.55, 0.00, 0.71, 0.32

**Figura 13.** Código de color en función del número de principios de la química verde que cumple el experimento.



**Figura 14.** Diagrama de flujo. Calificación general del proceso al acercamiento verde.





## 7. Conclusiones.

Las reacciones llevadas a cabo para la obtención de los productos farmacológicos de interés, se lograron adecuadamente siguiendo el protocolo de la Química Verde, obteniendo mejores rendimientos (56%-76%) al aumentar el tamaño y peso de las bolas de molienda utilizadas. Siendo correctamente identificadas mediante las técnicas espectroscópicas de IR, EMIE y RMN.

Los parámetros geométricos permiten asignar a una estructura adecuada considerando, particularmente el grupo borónico. Por lo tanto, se garantizan las propiedades moleculares para apoyar a la caracterización experimental. Los espectros IR obtenidos computacionalmente, son comparables con los obtenidos experimentalmente. La diferencia es causada por el estado de agregación del cálculo computacional, fase gaseosa, el nivel de teoría y conjunto de funciones base. Los errores relativos calculados son en la mayoría de casos menores al 11% para IR, 8% para RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  respectivamente, lo que demuestra la exactitud de los métodos computacionales, mientras que para los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  se obtiene una correlación superior a 0.67 y 0.98 respectivamente, esto comprueba la aplicabilidad de los métodos teóricos en el proceso de síntesis. La diferencia entre los desplazamientos teórico-experimentales de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de nitrógeno, muestran una gran diferencia. Debido a la metodología empleada, pero también puede que en fase condensada las moléculas bajo estudio muestren puentes de hidrógeno, alterando de esta manera la señal observada a nivel experimental, mencionando necesaria una mejor purificación de los compuestos obtenidos a fin de evitar impurezas observadas en las muestras sometidas a espectroscopia.

Finalmente, de los resultados teóricos se pudo establecer que el isómero de máxima estabilidad corresponde al sistema II. Los orbitales moleculares de las estructuras químicas muestran un comportamiento similar de reactividad, ligeramente mayor para el sistema I. Con respecto a los mapas de potencial electrostático, las moléculas objetivo de este trabajo (donadores de protón), también podrían interactuar mediante puentes de hidrógeno, a través de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de nitrógeno de los grupos indolilos.





## 8. Prospectivas

- A. Utilizar mayores RPM en la síntesis de las moléculas objetivo.
- B. Mejorar el método de purificación para los productos obtenidos.
- C. Proponer otros funcionales o niveles de teoría para el estudio de los compuestos de este trabajo con la finalidad de encontrar una correlación más estrecha entre datos experimentales de infrarrojo y teóricos.
- D. Efectuar determinaciones teóricas considerando el efecto disolvente utilizado en la parte experimental.
- E. Plantear otros conjuntos de funciones base para el estudio de las moléculas de este proyecto con el propósito de localizar una correlación menos amplia entre datos experimentales de RMN  $^1\text{H}$  y teóricos.

## 9. Referencias

- 1.- Drago-Serrano M. E., López-López M, Sainz-Espuñes T. Componentes bioactivos de alimentos funcionales de origen vegetal. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 37, núm. 4, octubre-diciembre, 2006, pp. 58-68
- 2.- Zarco-Juárez M. Tesis: Obtención mediante el protocolo de la química verde de diindolilmetanos derivados del ácido fenilborónico. (2010), UNAM, México.
- 3.- Bharat B. Aggarwal y Haruyo Ichikawa. Molecular Targets and Anticancer Potential of Indole-3-Carbinol and Its Derivatives, Pages 1201-1215 | Published online: 06 Jul 2005.
- 4.- Chen D., Qi M., Auburn K., Carter T. *The Journal of Nutrition*. 131, (2001), 3294-3302.
- 5.- Tadi K., Chang Y., Ashok B., Chen Y., Moscatello A., Schaefer S., Schantz S., Policastro A., Geliebter J. y Tiwari R. 3,3'-Diindolylmethane, a cruciferous





- vegetable derived synthetic anti-proliferative compound in thyroid disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 337, (2005), 1019-1025.
- 6.- Velasco B., Trujillo-Ferrara J., Fabila L., Miranda R. y Sanchez-Torres L. *Life Sciences*. 80, (2006), 1007-1013.
- 7.- Lazarova T., Jin L., Rynkiewicz M., Gorga J., Bibbins F., Meyers H, Babine R. y Strickler J. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*. 16, (2006), 5022-5027.
- 8.- Kurt M., Sertbakan R., Özduran M. y Karabacak M. *Journal of Molecular Structure*. 921, (2009), 178-187.
- 9.- Chávez-Guevara J. D. Tesis: Obtención triboquímica de híbridos de ácidos fenilborónicos. (2016), UNAM, México.
- 10.- Mehta G. y Singh V. *Chemical Society Reviews*. 31, (2003), 324-334.
- 11.- Singh P., Kaur M. y Verma P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 19, (2009), 3054-3058.
- 12.- Tietze L., Chandrasekhar S. y Bell H. *Angew. Chem.*, (2003), 3996-4028.
- 13.- Guerrero-Ledezma G. Tesis: Síntesis de moléculas híbridas de derivados bencimidazólicos como antiparasitarios contra el protozoario causante de la enfermedad de chagas. (2010), UNAM, México.
- 14.- Farhanullah S., Maulik P. y Nagamatsu T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 16, (2008), 8685-8696.
- 15.- Velasco-Bejarano B., Sanchez-Torres L., García-Estrada J.G., Miranda-Ruvalcaba R., Alvarez-Toledano C. y Penieres-Carrillo J.G., *J. Mex. Chem. Soc.*, 53, (2008), 224-228.
- 16.- Eyüp A., Mustafa T., Pharm. (Weinheim). *Acid Catalyzed Aldehyde-Indole Reactions, Synthesis of Diindolylantipyrimethane Dyes*. 321, (1998), 921-924
- 17.- Kamal A., Qureshi A. A. Syntheses of some substituted di-indolyl-methanes in aqueous medium at room temperature. *Tetrahedron*, 19, (1963), 513-520.
- 18.- Penieres-Carrillo G., García-Estrada J. G., Gutiérrez-Ramírez J. L., Alvarez-Toledano C. Infrared-assisted eco-friendly selective syntheses of diindolylmethanes. *Green Chemistry*. 5, (2003), 337-339.





- 19.- Sivaprasad, G., Perumal, P. T., Prabavathy, V. R., Mathivanan, N. Synthesis and anti-microbial activity of pyrazolylbisindoles promising anti-fungal compounds. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 16, (2006), 6302-6305.
- 20.- Bell R., Carmeli S., Sar N., Vibrindole A. A metabolite of the marine bacterium, vibrio parahaemolyticus, isolated from the toxic mucus of the boxfish ostracion cubicus. *J. Nat. Prod.* 57, (1994), 1587-1590.
- 21.- Sujatha K., Perumal P. T., Muralidharan D., Rajendra M. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of bis(indolyl)methanes. *Indian J. Chem.* 48B, (2009), 267-272.
- 22.- Lam T. K., Gallicchio L., Boyd K., Shiels M., Hammond E., Tao X., Chen L., Robinson K. A., Caulfield L., Herman J. G., Guallar E. y Alerg A. J. *Cancer Epidem Bioma*, 18, (2009), 184-195.
- 23.- Luna-Mora R. A. Tesis: Síntesis de nuevos derivados de benzimidazolil-diindolilmetanos y evaluación antifúngica. (2013), UNAM, México.
- 24.- Norrild, J. C. y Eggert H. *J. Am. Chem. Soc.* 117, (1995), 1479-1484.
- 25.- Nicholls M. P., Paul P. K. C. *Org. Biomol. Chem.*, 2, (2004), 1434-1441.
- 26.- Sandanayake. K., James T., Shinikai S. *Pure Appl. Chem.*, 68, (1996), 1207-1212.
- 27.- Gutiérrez-Moreno N. J. Tesis: Reconocimiento molecular de aminoazúcares, aminoglucósidos y poliaminas biológicas con acidos formil fenilborónicos. (2016), UNAM, México.
- 28.- Varsavky Dra. Alicia I. *Química Verde y prevención de la contaminación*. Buenos Aires, Argentina. <http://www.aqa.org.ar/iyyq1.htm>
- 29.- Anastas P. y Warner J. *Green Chemistry. Theory and Practice*. Oxford University Press, New York, USA, (1998).
- 30.- Anastas P., Kirchhoff M. y Williamson T. *Applied Catalysis A: General*. 221, (2001), 3-13.
- 31.- Salmón M., Penieres G., Miranda R. y Alvarez C., *J. Heterocyclic Chem.*, 18, (1981), 1475-1476.





- 32.- Searlle A. B. *Refractory Materials*. Griffin. London. (1924).
- 33.- Arroyo-Razo G. A. Tesis: Obtención de nitratos soportados en una bentonita de origen nacional (taff), su aplicación en la síntesis de disulfuros orgánicos con posible actividad biológica. (2008), UNAM, México.
- 34.- Wright P. C. *J. Geol. Soc. Aust.* 15, (1968), 347.
- 35.- Tonsil Actisil FF, se adquiere de Tosnil Mexicana S.A. de C.V., Av. Insurgentes Sur 1971, CP. 01020, Ciudad de México.
- 36.- Salmón M., Ángeles E. y Miranda R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 17, (1990), 1188n
- 37.- Mejía-Ruíz D. E. Tesis: Síntesis de arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico y su uso como precursores catalíticos en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck asistido por paladio y promovido por irradiación infrarroja. (2017), UNAM, México.
- 38.- Cruz S., Cifuentes D., Hurtado N. y Román M. Síntesis de Piridazin-3(2H)-onas asistida por microondas en condiciones libre de disolvente. *Información Tecnológica*. 27(5), (2016), 57-62.
- 39.- Colonia R., Martínez V. C., Solís J. L. y Gómez M. M. Síntesis de nanopartículas de ZnO<sub>2</sub> empleando ultrasonido: caracterización estructural y morfológica para aplicaciones bactericidas. *Rev. Soc. Quím. Perú*. 79(2), (2013), 126-135.
- 40.- García L. F. Tesis: Síntesis de 3,3'-diindolilmetano empleando una arcilla bentonítica y diferentes fuentes de energía (microondas, infrarrojo y ultrasonido). (2004), UNAM, México.
- 41.- Jackson H. A., Prapistan N., Shannon P. y Tinker A. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* (1987), I, 2543.
- 42.- L. Takacs, *J. Met.* 2000, 52: 12.
- 43.- Rodríguez-Molina J. M. Tesis: Acercamiento verde para producir ésteres de Hantzsch; ausencia de disolventes y uso de triboquímica como fuente de activación.
- 44.- T. Laszlo. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42: 7649.





- 45.- M. Faraday. *Q. J. Sci. Lit. Arts.* 1820, 8 :374.
- 46.- M. Carey Lea, *Phil. Mag.*, Vol. 34, 1882, 46
- 47.- Ostwald W. *Handbuch der allgemeine Chemie* (Ambrosius Barth, Leipzig, Germany, 1919, Band 1, 70).
- 48.- J.. Benjamin. Dispersion Strengthened Superalloys by Mechanical Alloying. *Met. Trans.*, 1, (1970) 2943
- 49.- C. Kajdas. *Tribología.* 1998, 29:389.
- 50.- Carey-Lea M. On endothermic reactions effected by mechanical force. *Philos Mag.* 1893, 36, 351.
- 51.-Fernández-Shánchez L., Soto-Tellez M., Hernández-Martínez L. Uso de indicadores verdes para evaluar cuán limpio es proceso en su síntesis tradicional vs la síntesis triboquímica y en microescala. *Av. Cien. Ing.* (2013,) 4(2), 79-90.
- 52.- Pichon A., Lauzen-Garay A., James S.L. *Cryst Eng Comm.* 2006, 8:221.
- 53.- Cruz E. M., Díaz R. G. (2010). Modelación Molecular de antibióticos betalactámicos. México. Editorial Medisur.
- 54.- Nicolás M., Marín E., Castro F., Miranda R. (2006). Algunos aspectos básicos de la química computacional. México. Comité Editorial FES-C.
- 55.- Andrés J., Beltran J. (2000). Química Teórica y Computacional. Cuba. Editorial Universitat Jaume I.
56. Mateo F. J. Tesis: Estudio teórico-experimental de algunos aminoácidos usados en alimentos. (2017), UNAM, México.
- 57.- Cuevas G., Cortés F. (2003). Introducción a la Química Computacional. México D.F. Editorial Fondo Educativo Interamericano.
- 58.- Andersson M. P., Udval P. New Scale Factors for Harmonic Vibrational Frequencies Using the B3LYP Density Functional Method with the triple- $\zeta$  Basis Set 6-311+G(d,p). *J. Phys. Chem.* 109 (2005) 2937-2941.
- 59.- Binkley J. S., Pople, J. A., Henre W. J. Fisrt-row elements: 3-21G. *Journal Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 939-947.





- 60.- Karp. G. (2014). *Biología Celular y Molecular*. España. Editorial McGraw-Hill.
- 61.- McMurry J. (2012). *Química Orgánica*. México. Editorial Cengage Learning.
62. Fragoso-Medina A., Escobedo-González R., Nicolás-Vázquez M., Arroyo-Razo G., Noguez-Córdova M. y Miranda-Ruvalcaba R. A DFT Study of the Geometrical, Spectroscopical and Reactivity Properties of Diindolymethane-Phenylboronic Acid Hybrids. *Molecules* 2017, 22, 1744.
63. Morales M., Martínez J., Bertha-Sanchez L., Hernández O., Arroyo G., Obaya A., Miranda R. *Química Verde*. Educ. Quim. (22)3, 2011, 240-248.

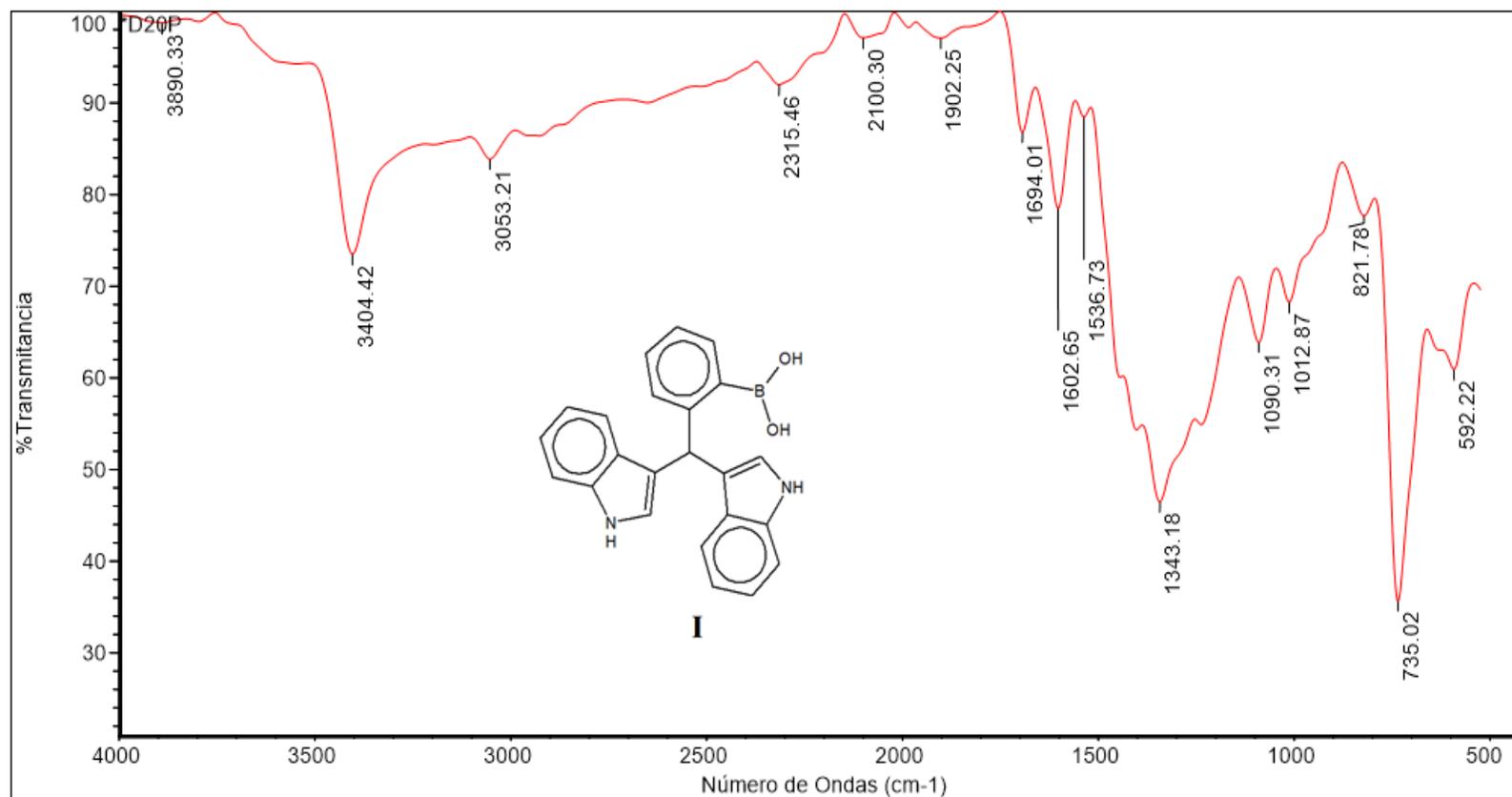




## Apéndice.

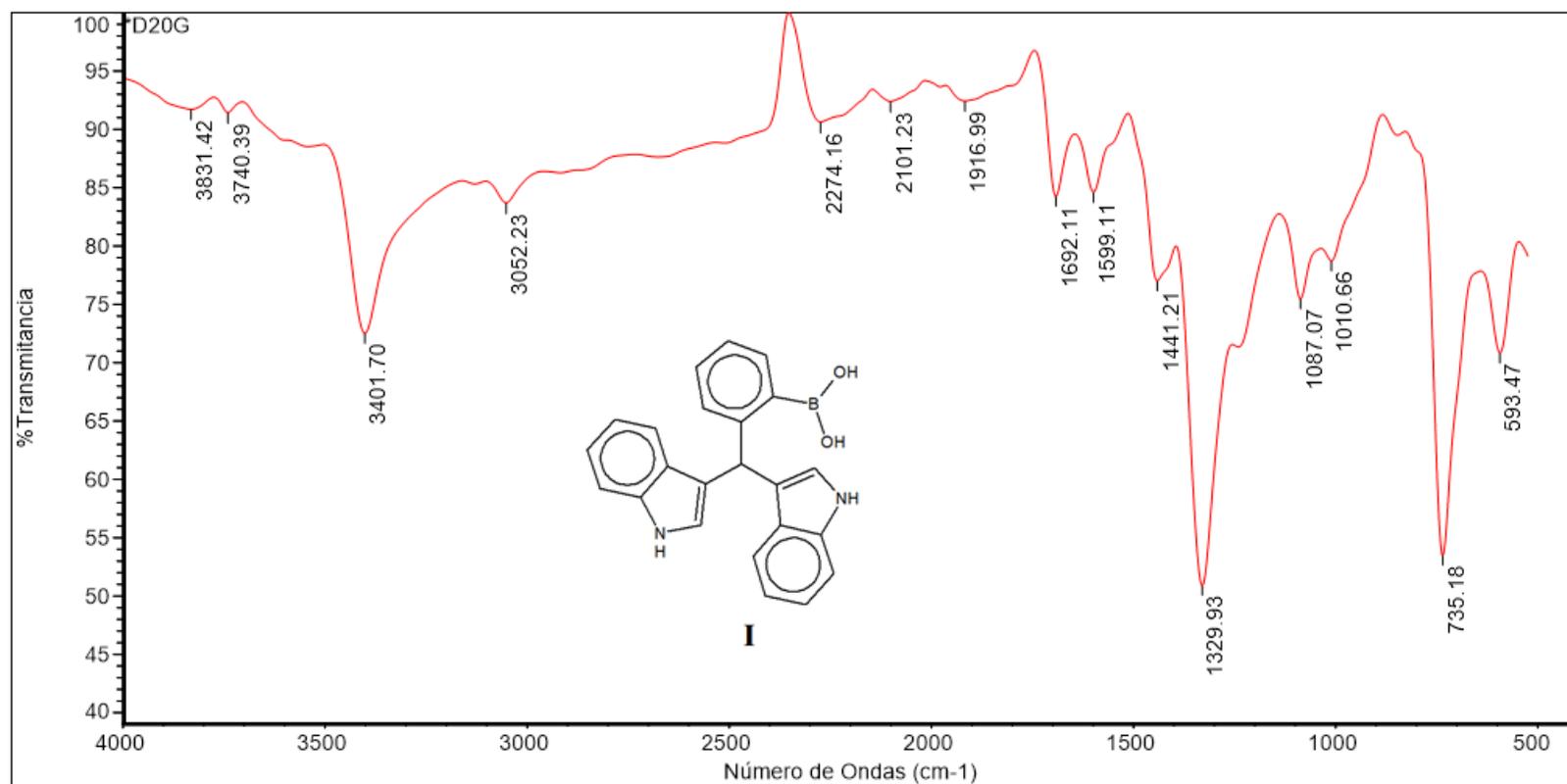
En esta sección se encuentran proporcionados los espectros de los compuestos I, II y III obtenidos mediante todas las metodologías experimentales y computacionales.





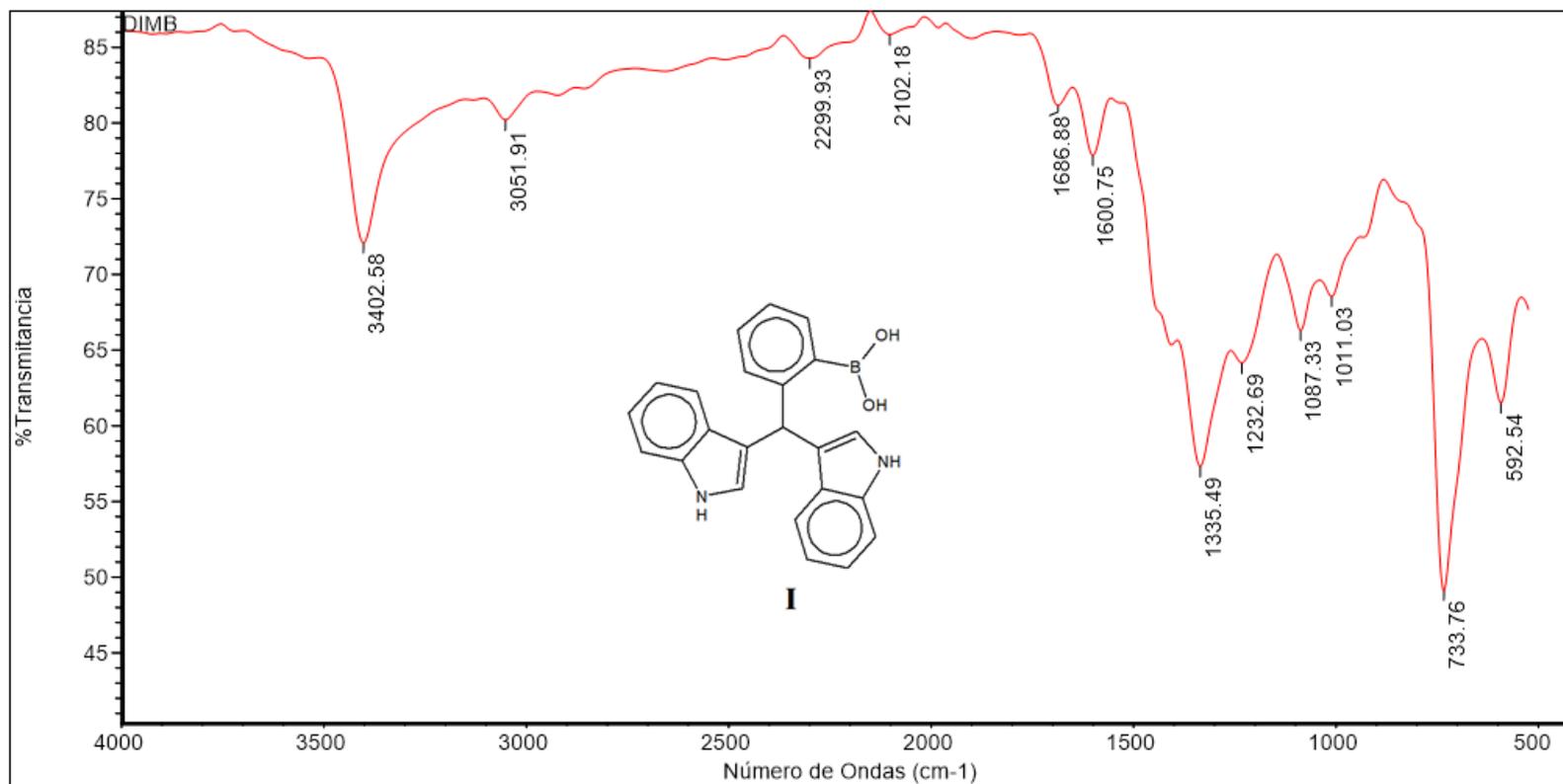
**Espectro 1.** Espectro de IR adquirido para I(a).





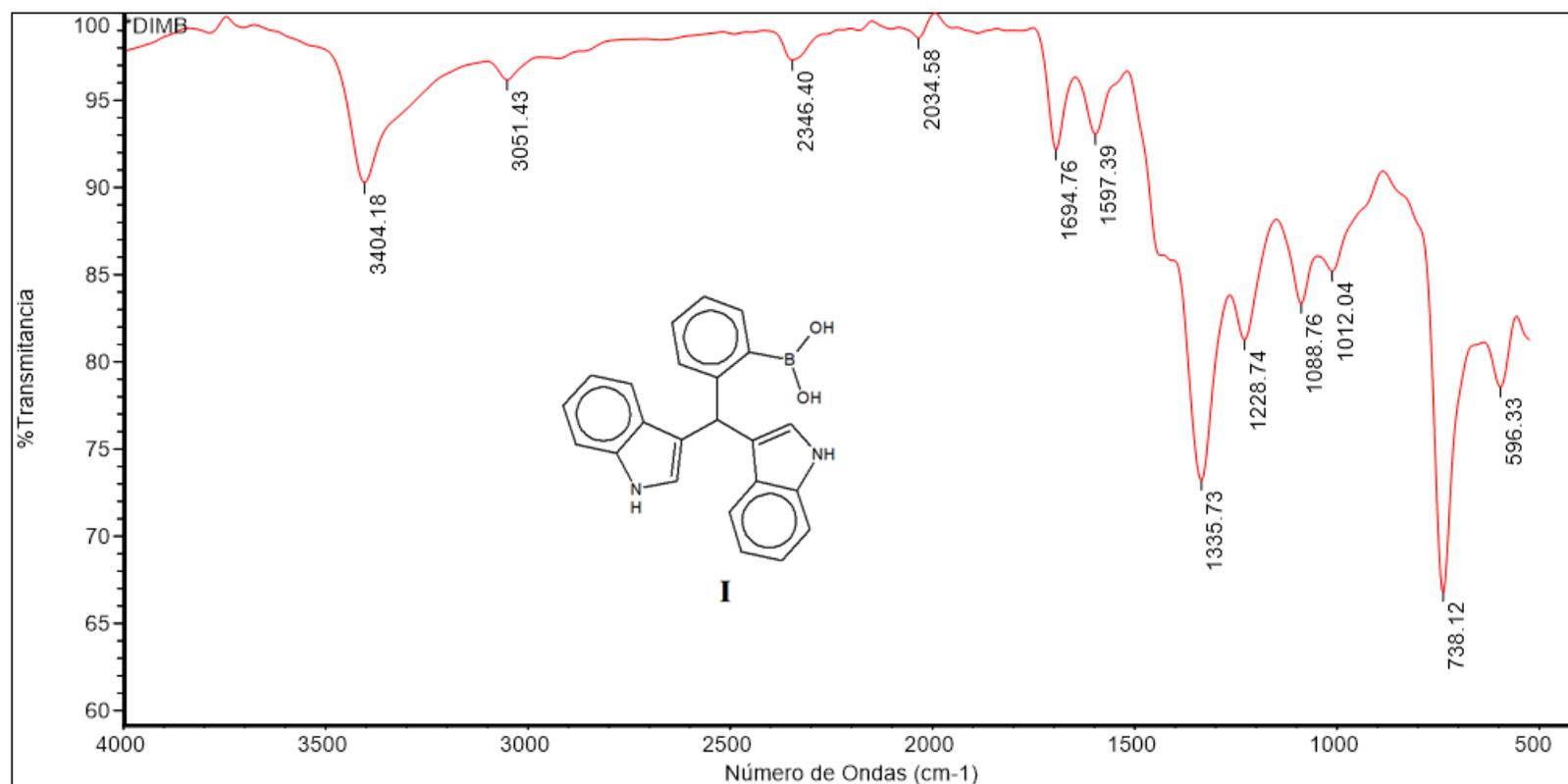
**Espectro 2.** Espectro de IR adquirido para I(b).





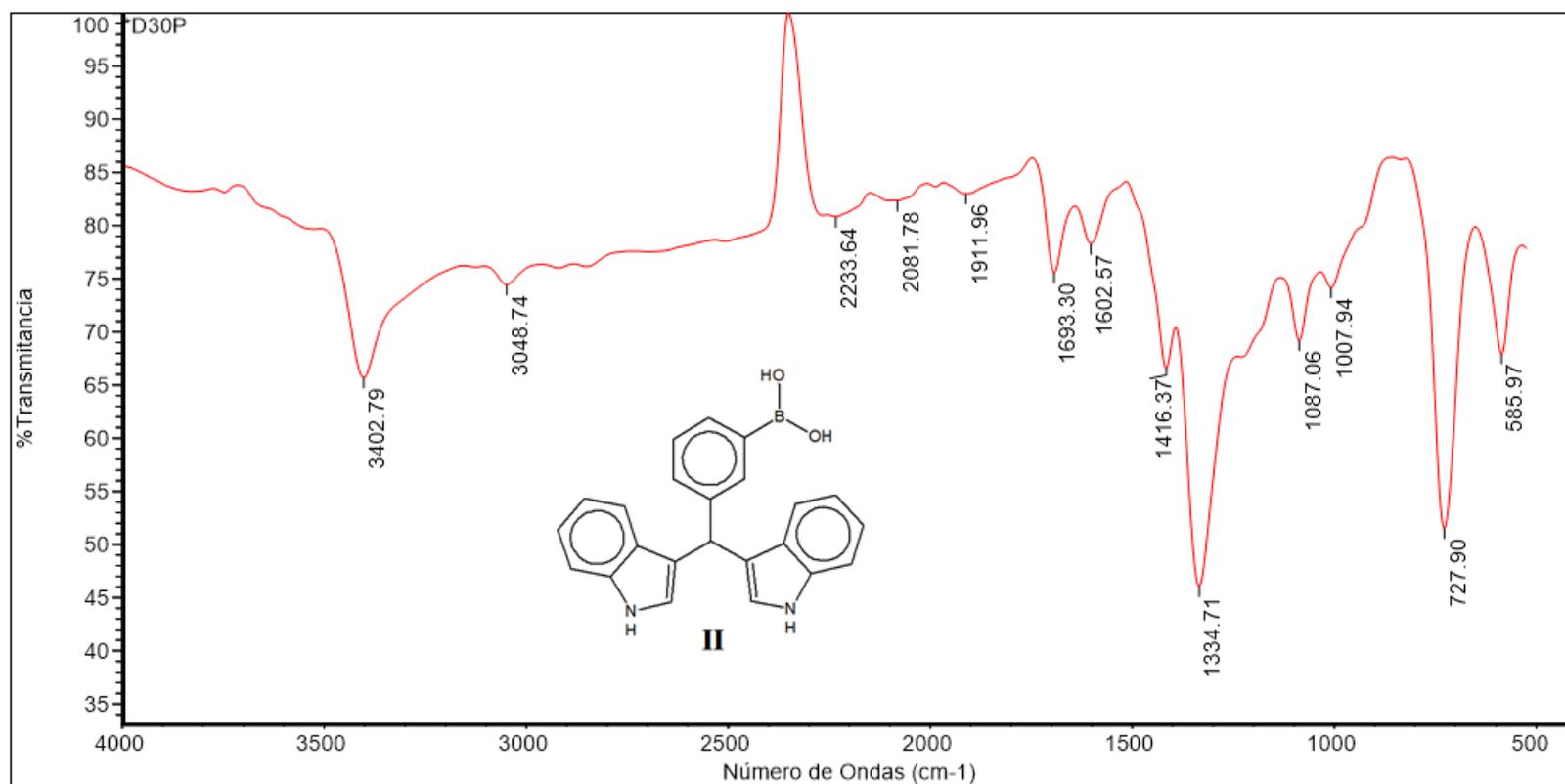
**Espectro 3.** Espectro de IR adquirido para I(c).





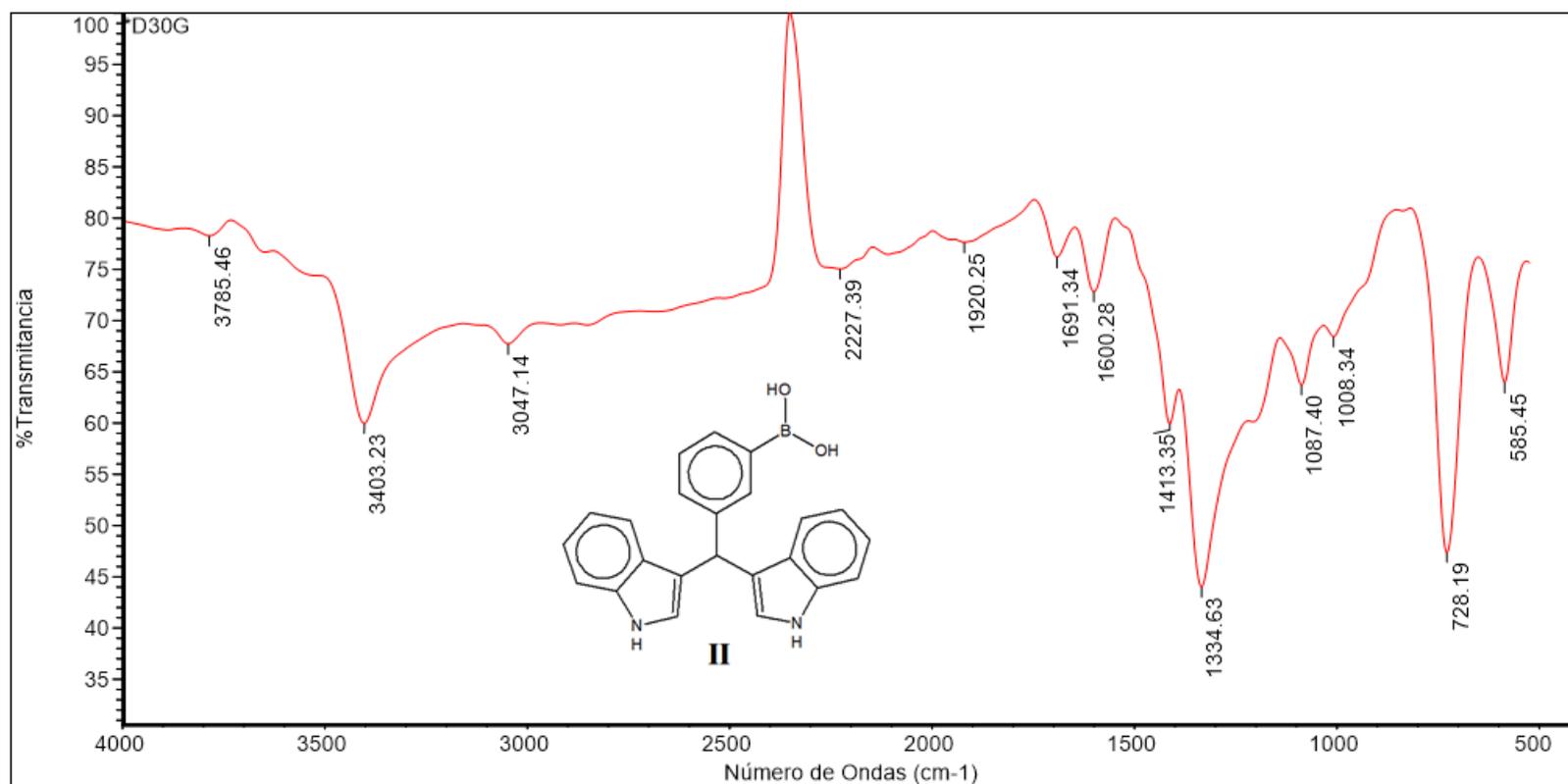
**Espectro 4.** Espectro de IR adquirido para I(d).





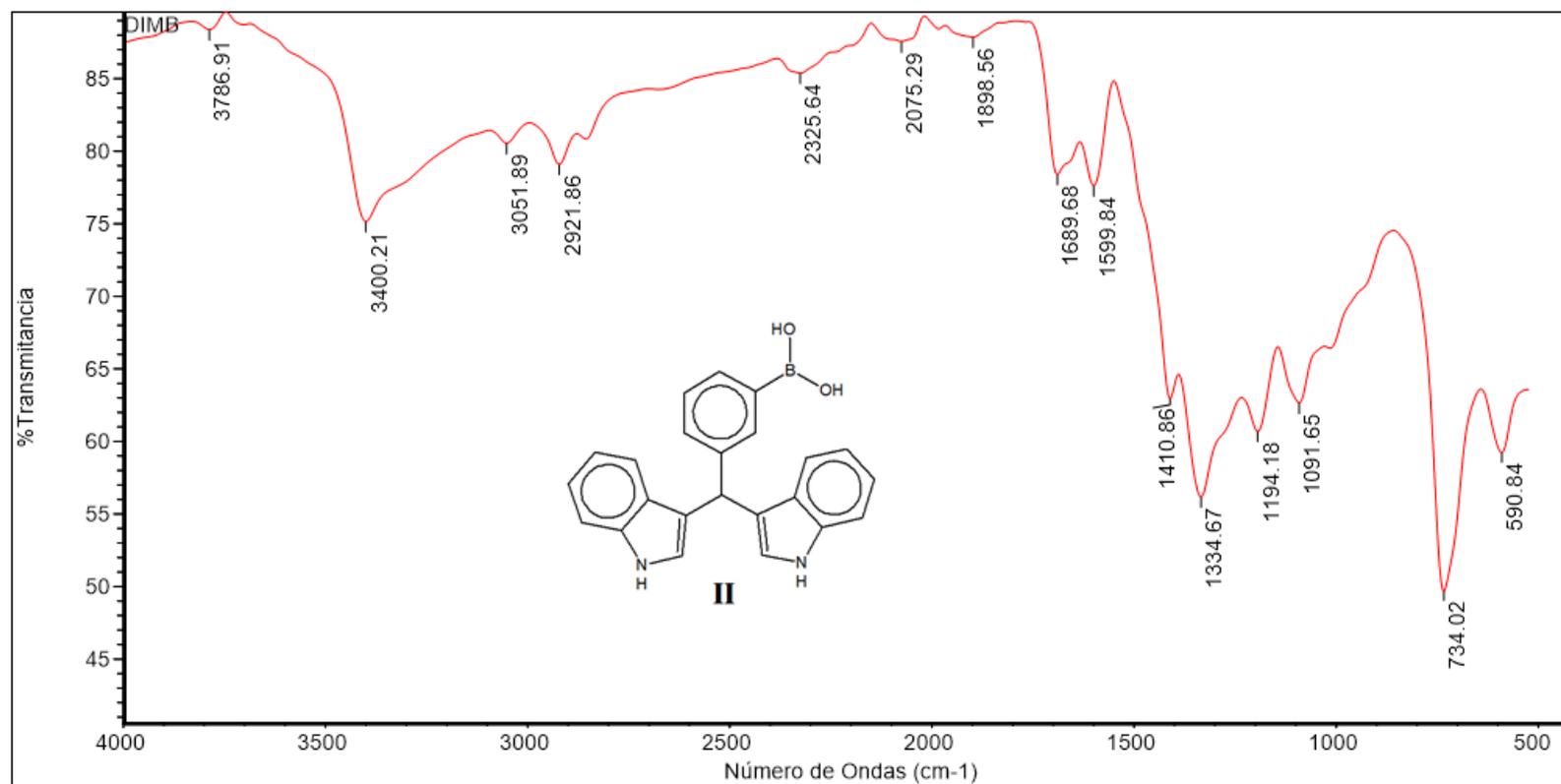
**Espectro 5.** Espectro de IR adquirido para II(a).





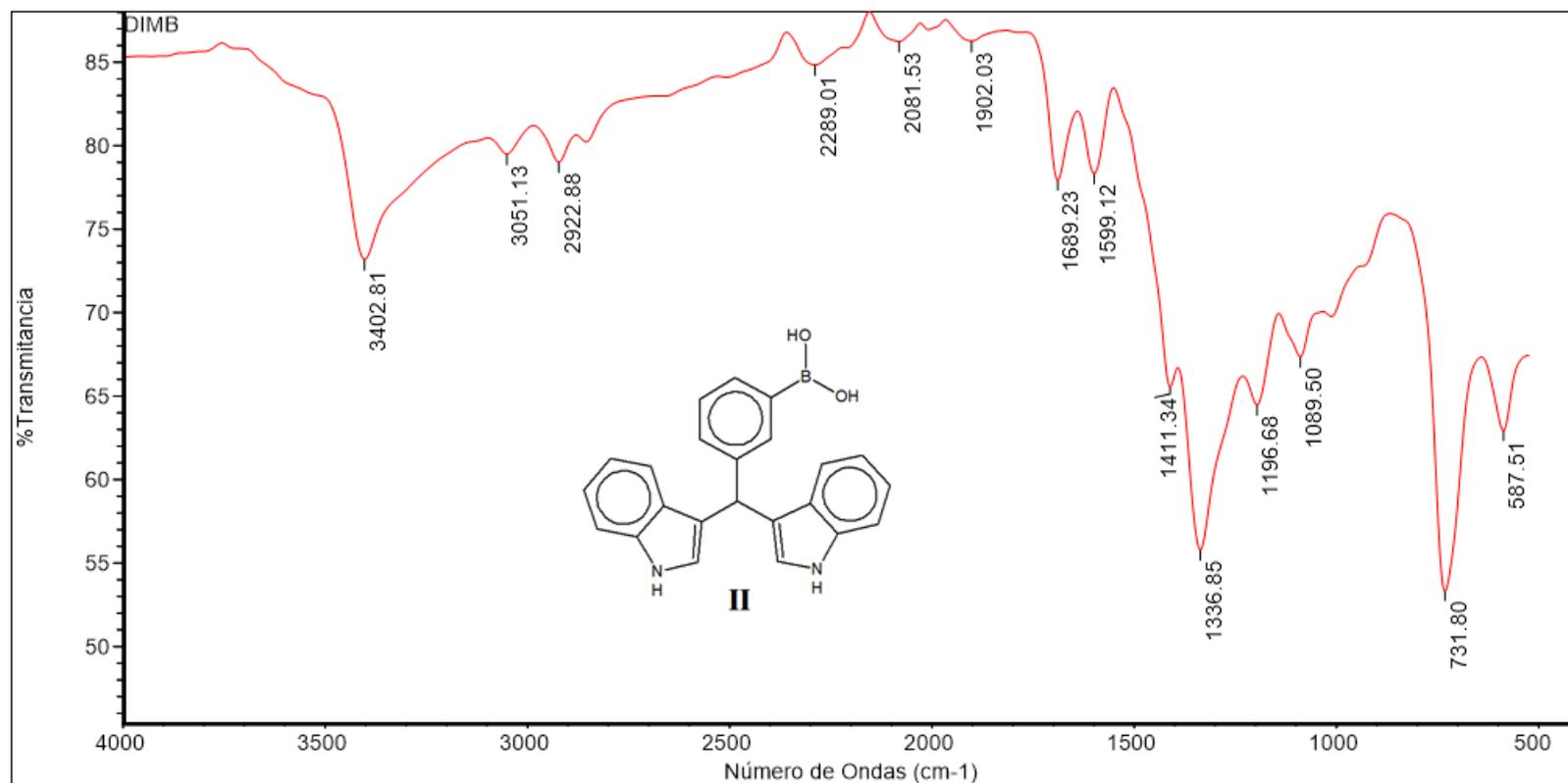
**Espectro 6.** Espectro de IR adquirido para II(b).





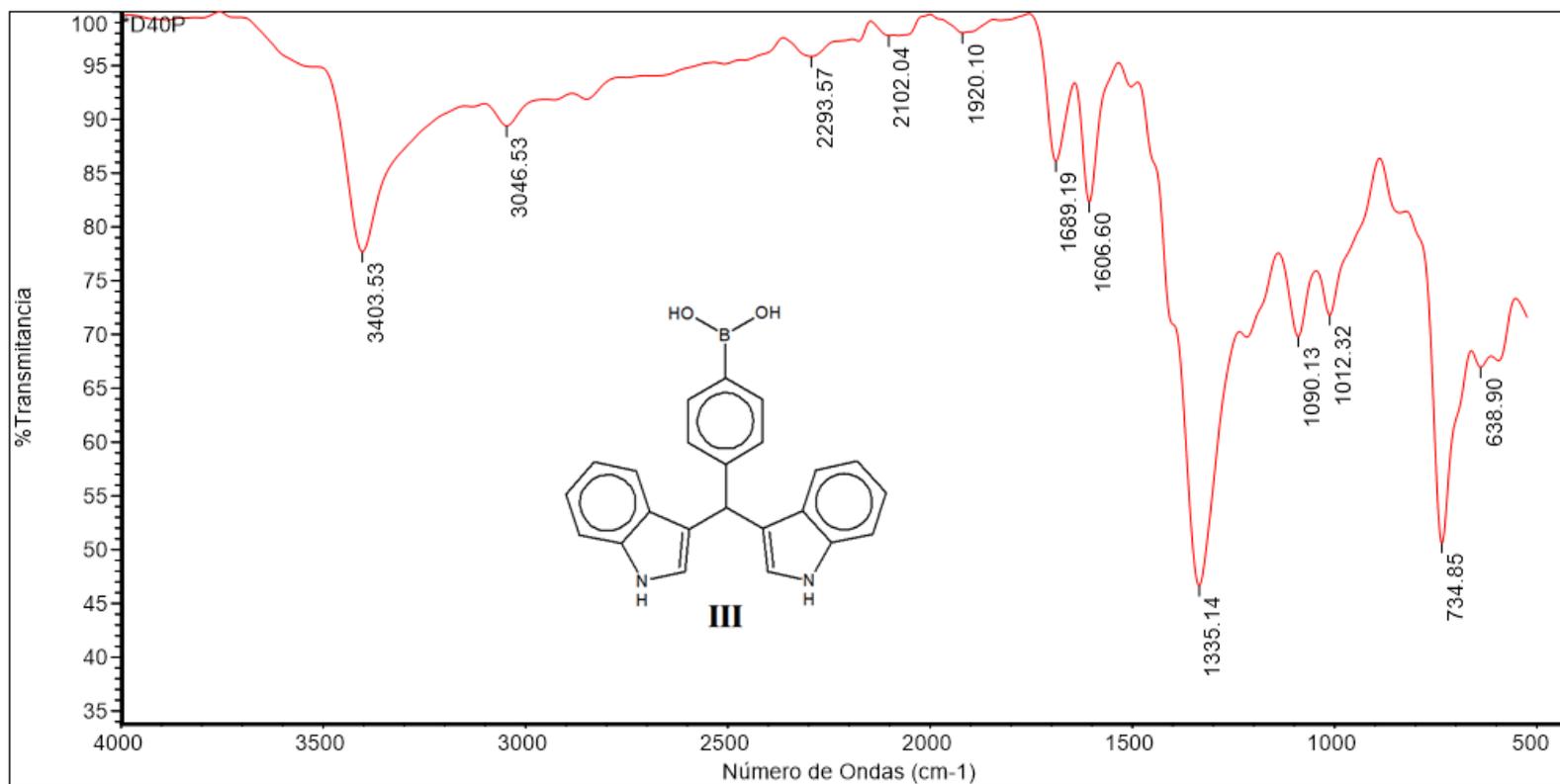
**Espectro 7.** Espectro de IR adquirido para II(c).





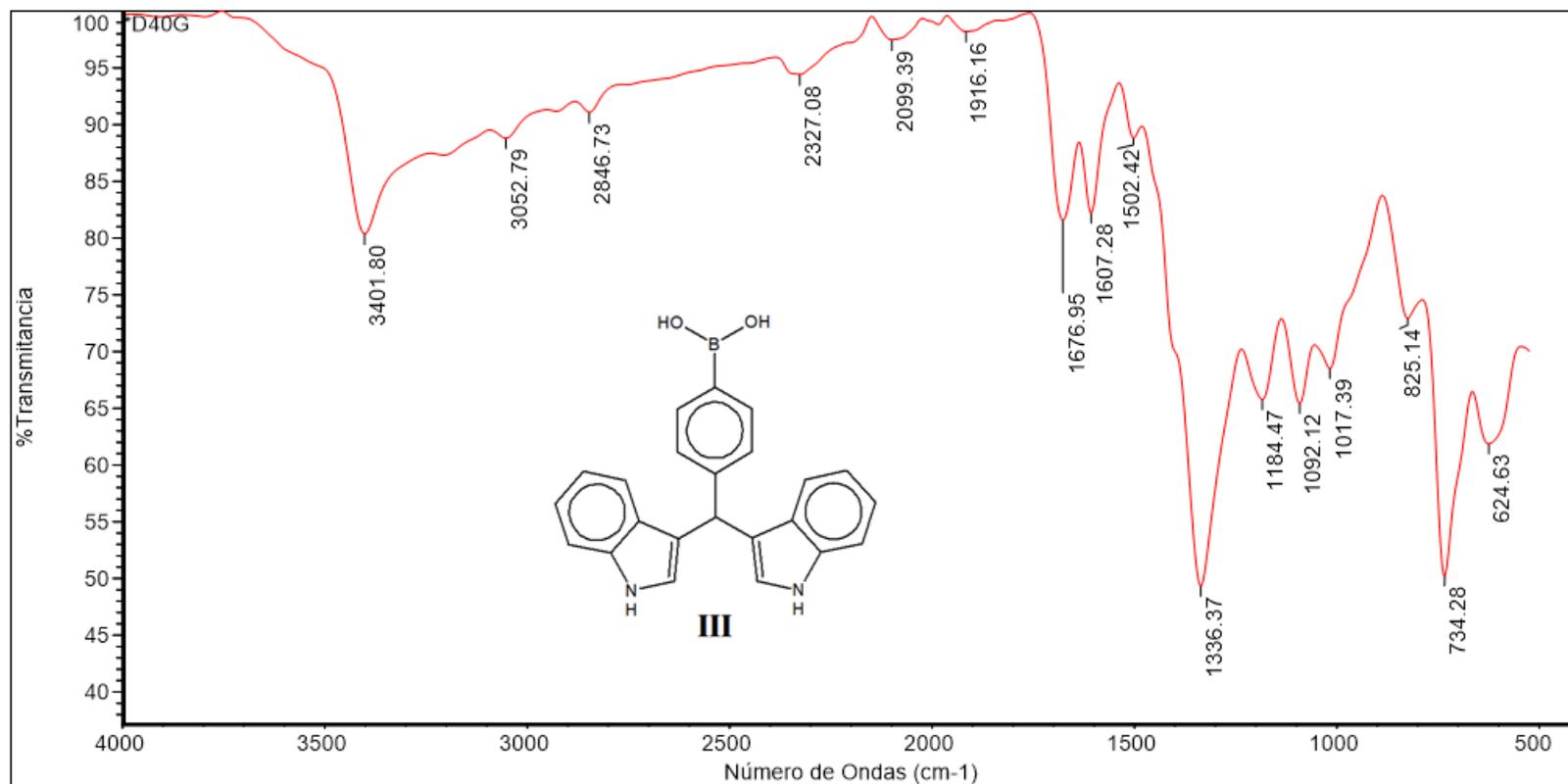
**Espectro 8.** Espectro de IR adquirido para II(d).





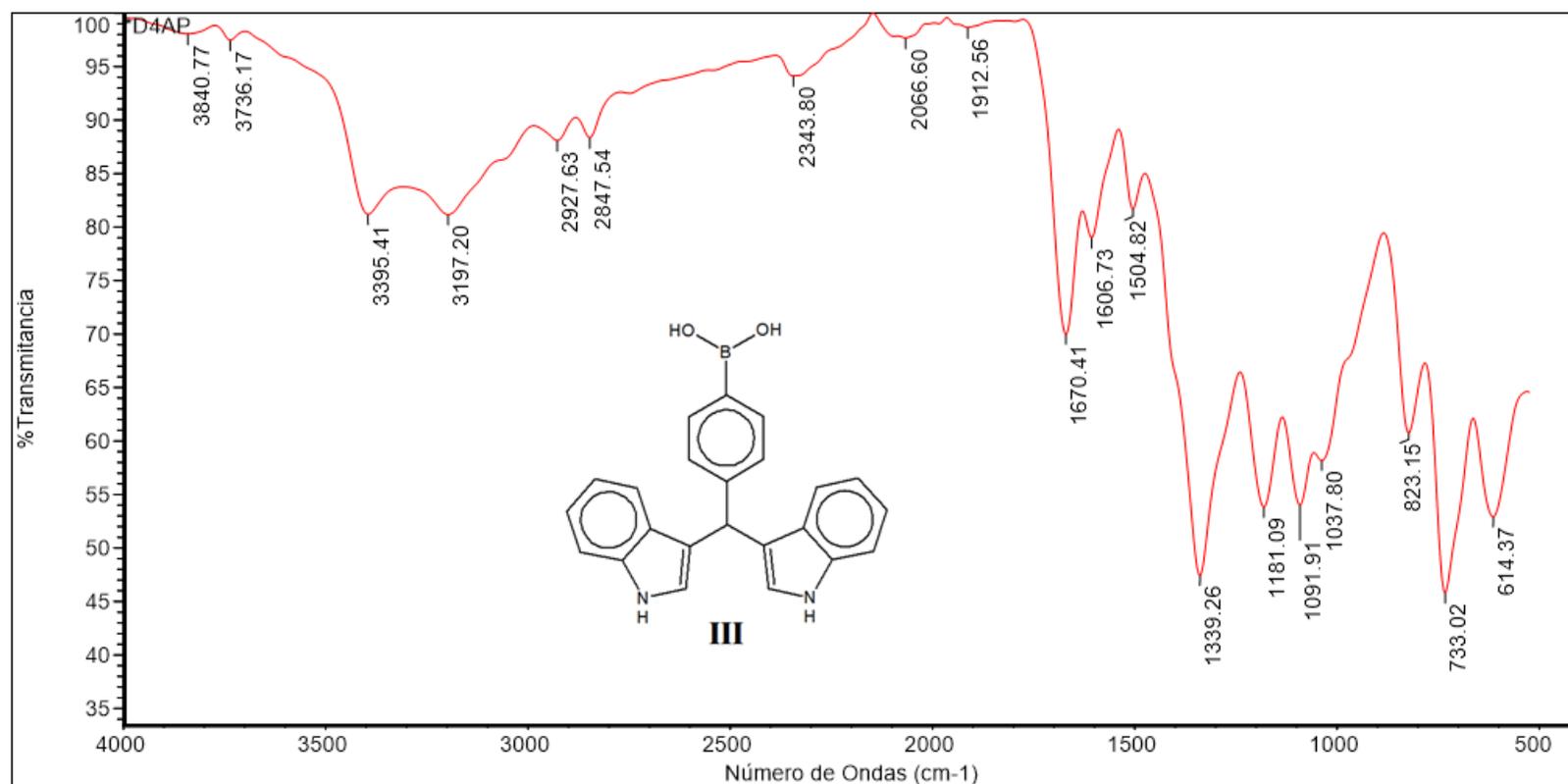
**Espectro 9.** Espectro de IR adquirido para III(a).





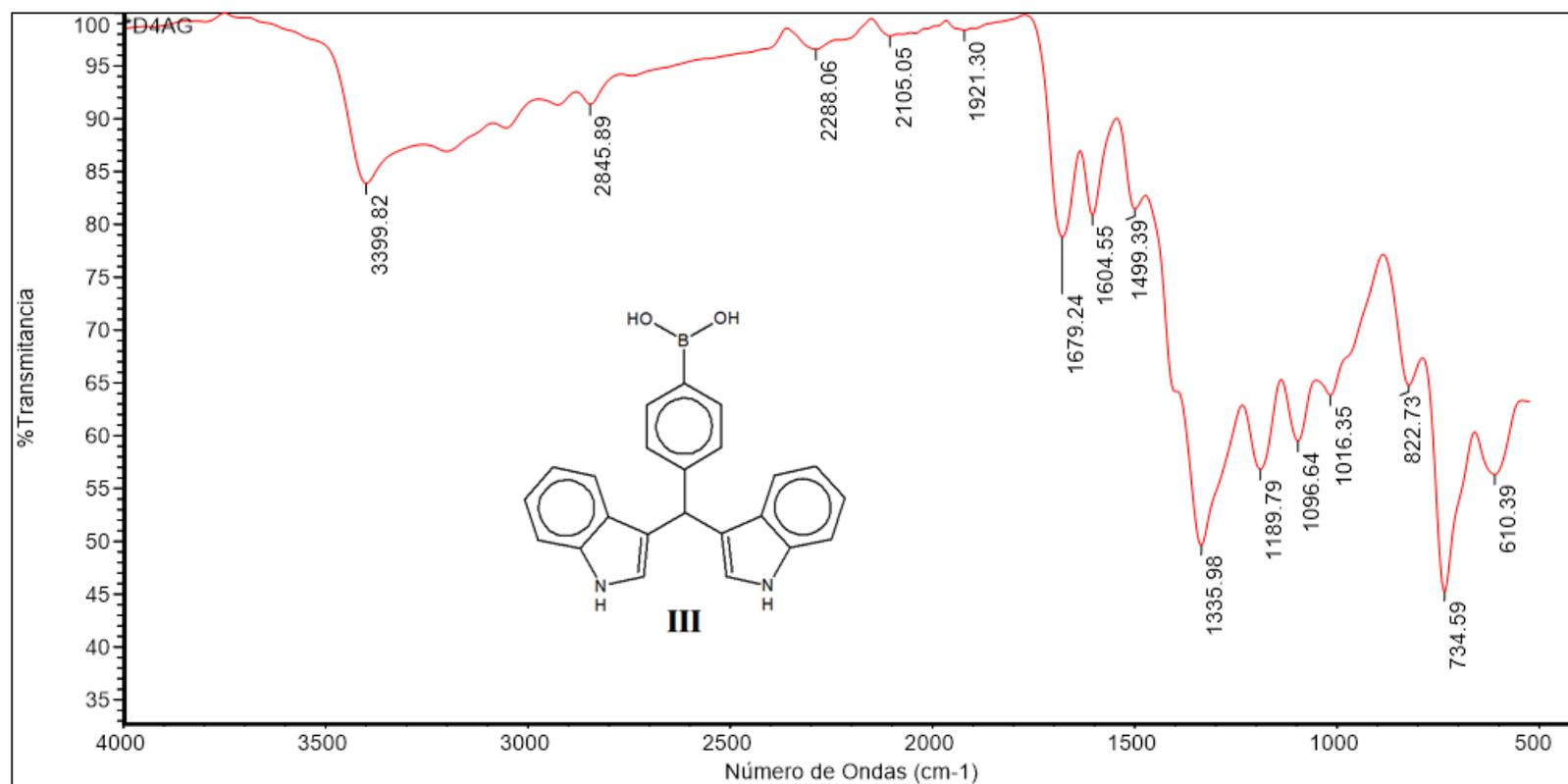
**Espectro 10.** Espectro de IR adquirido para III(b).





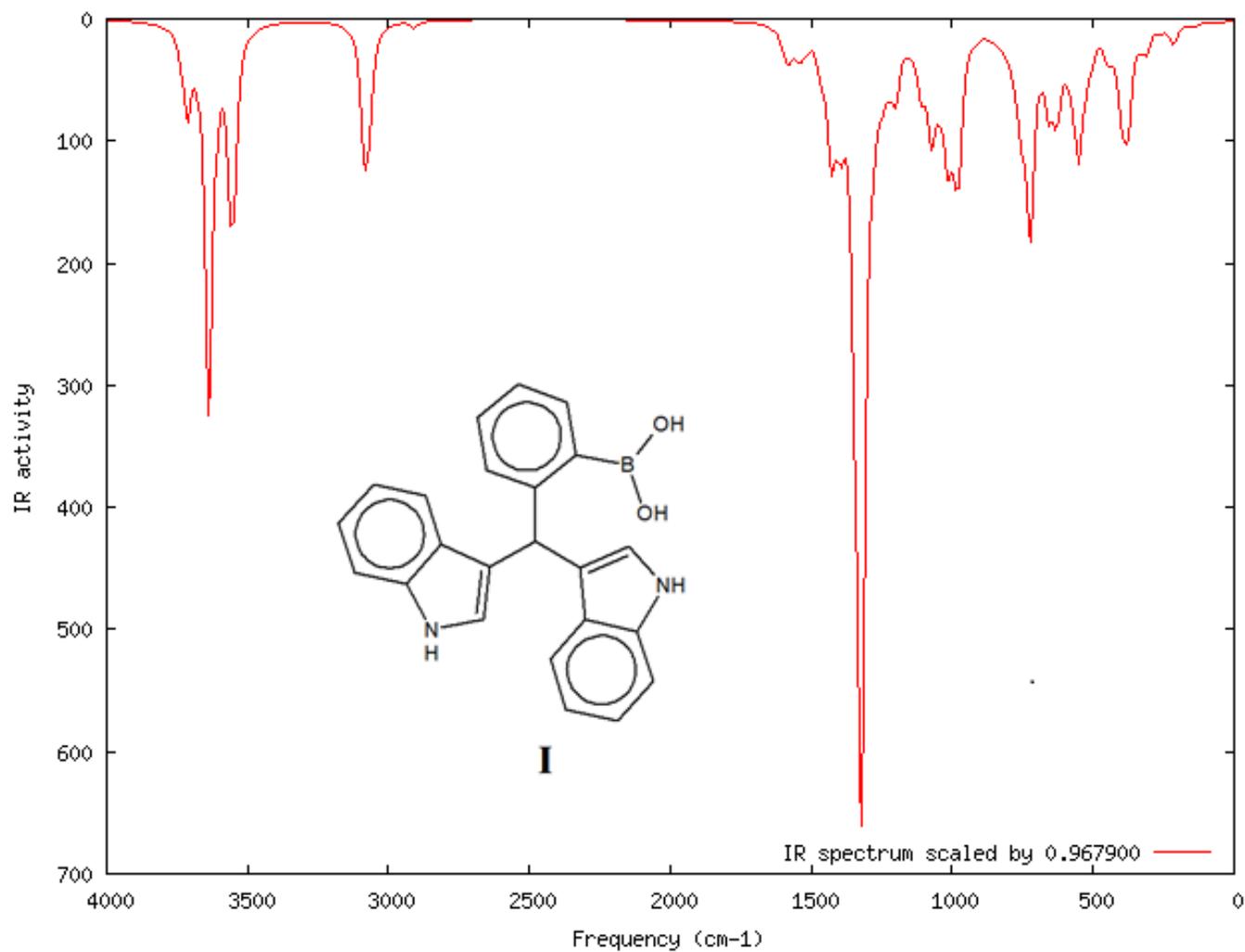
**Espectro 11.** Espectro de IR adquirido para III(c).





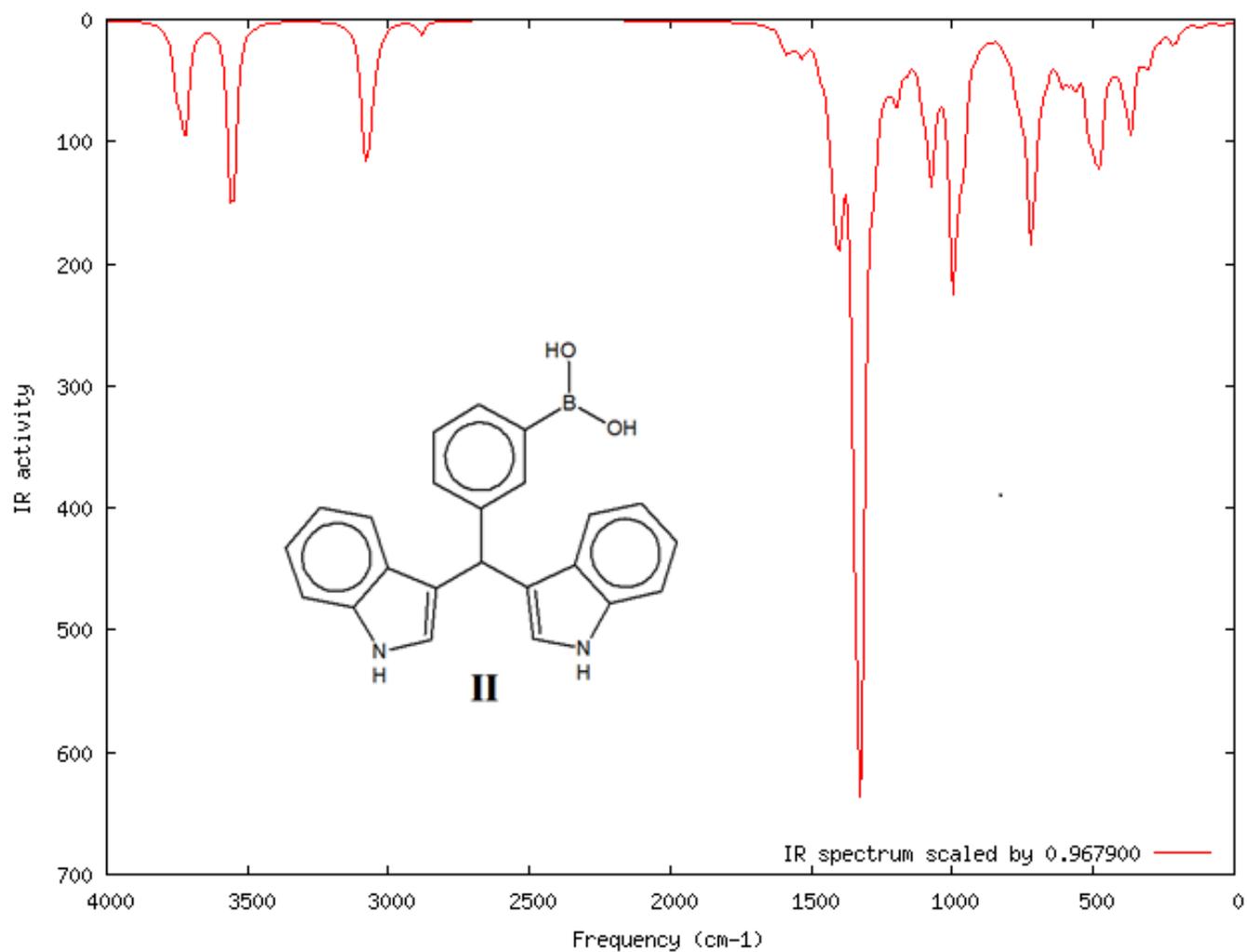
**Espectro 12.** Espectro de IR adquirido para III(d).





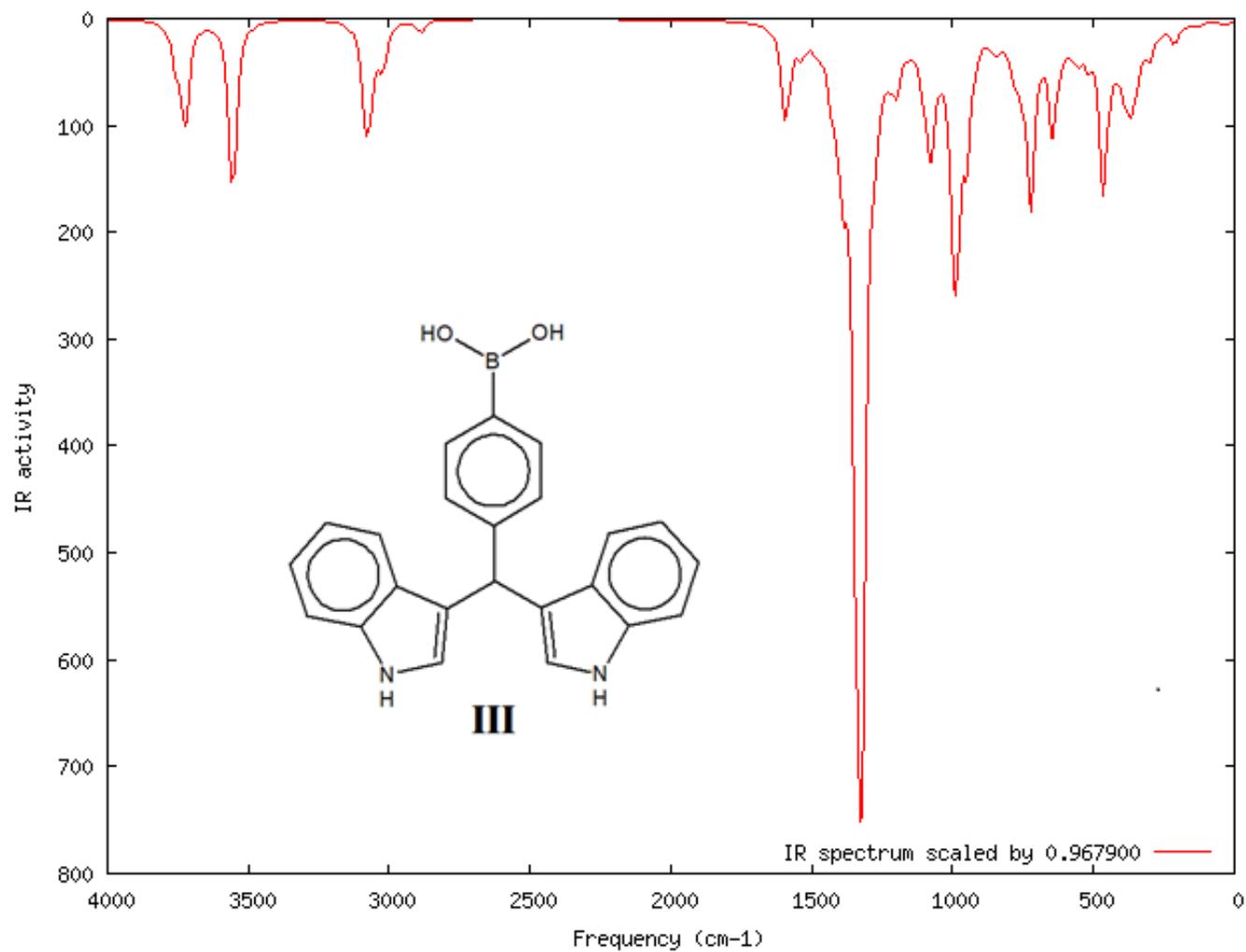


**Espectro 13.** Espectro **computacional** de IR adquirido para el **Sistema I**.





**Espectro 14.** Espectro **computacional** de IR adquirido para el **Sistema II**.



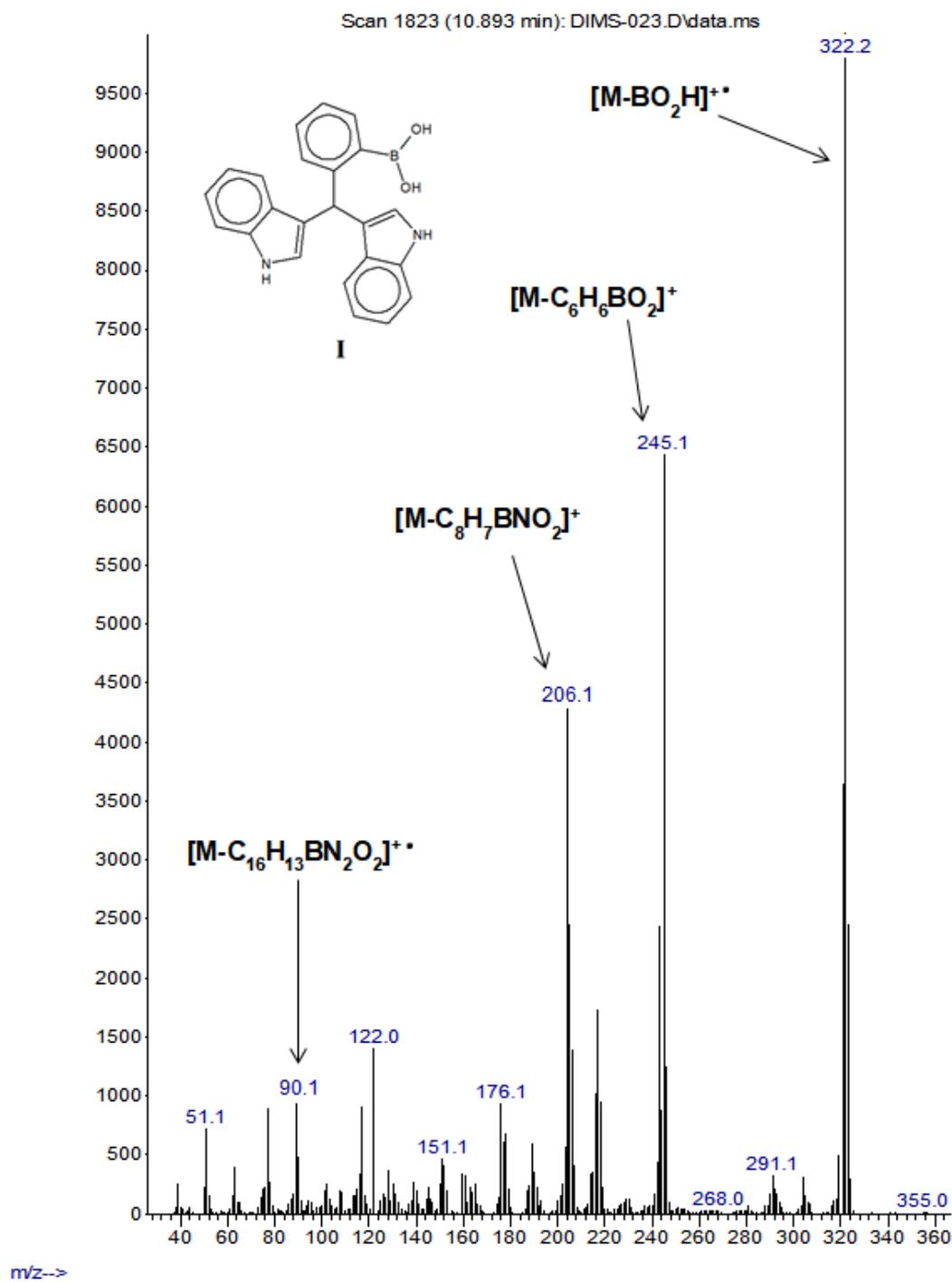


---

**Espectro 15.** Espectro **computacional** de **IR** adquirido para el **Sistema III**.



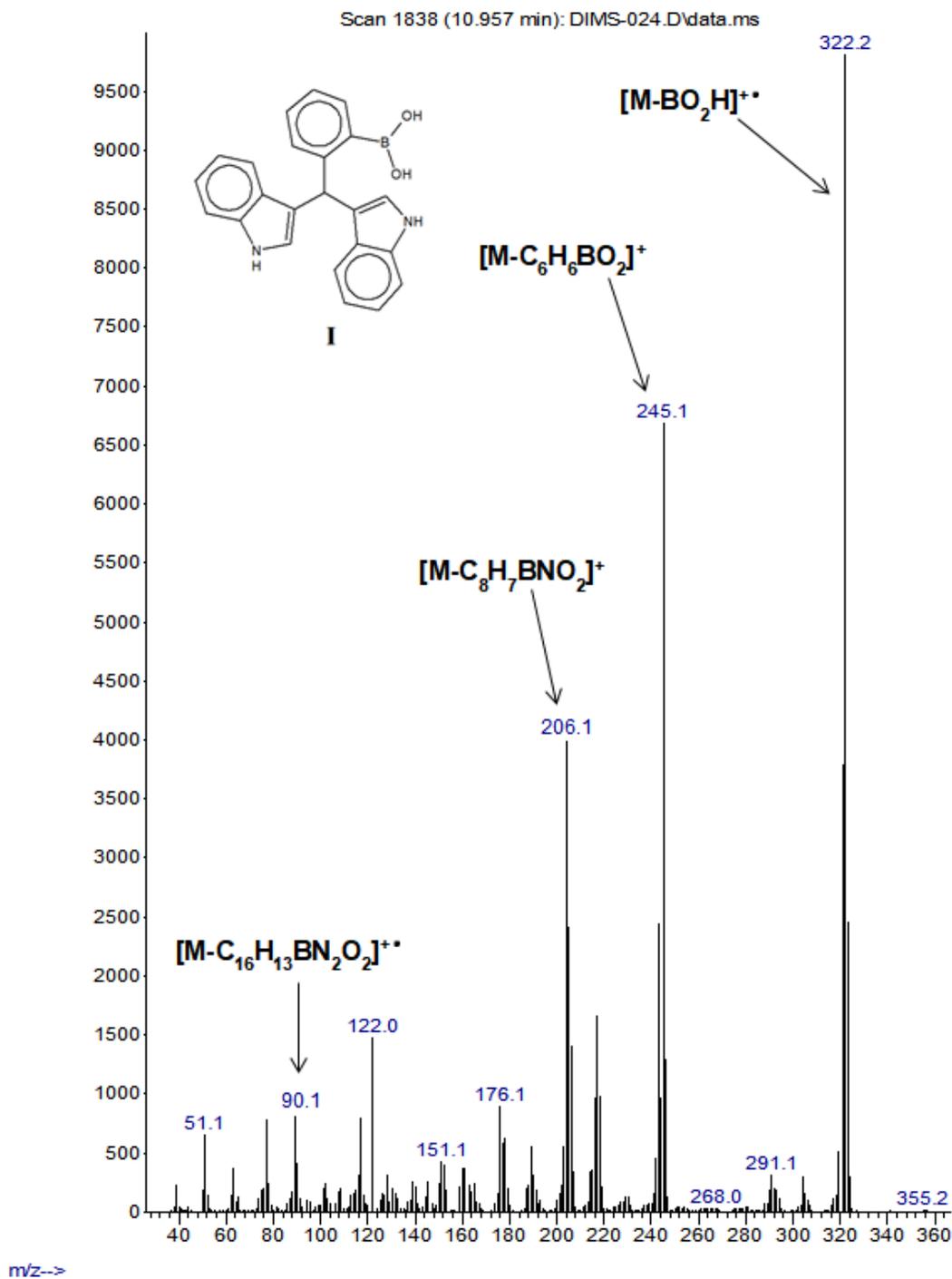
Abundance



Espectro 16. Espectro de masas adquirido por IE para I(a).



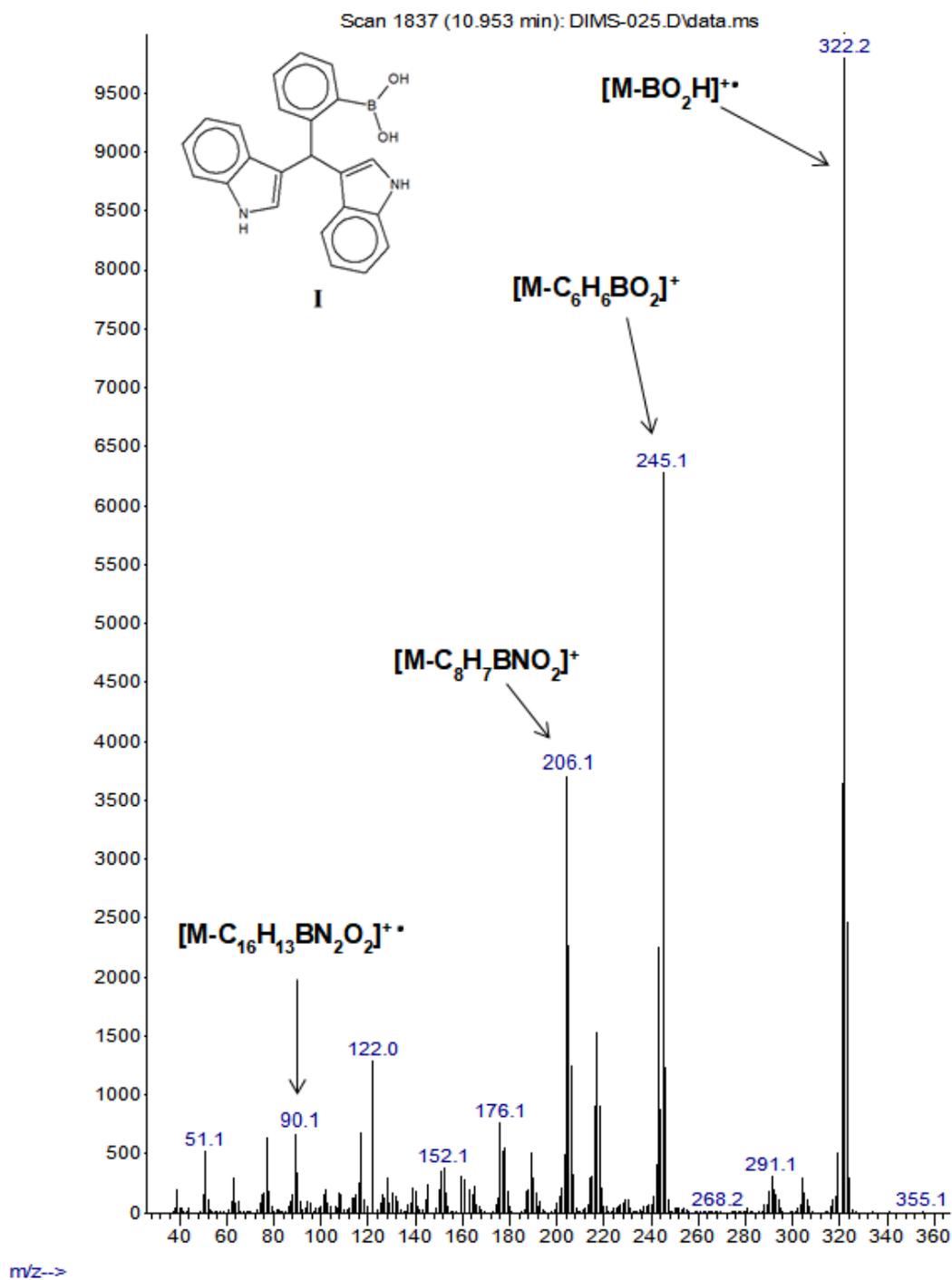
Abundance



**Espectro 17.** Espectro de masas adquirido por IE para I(b).



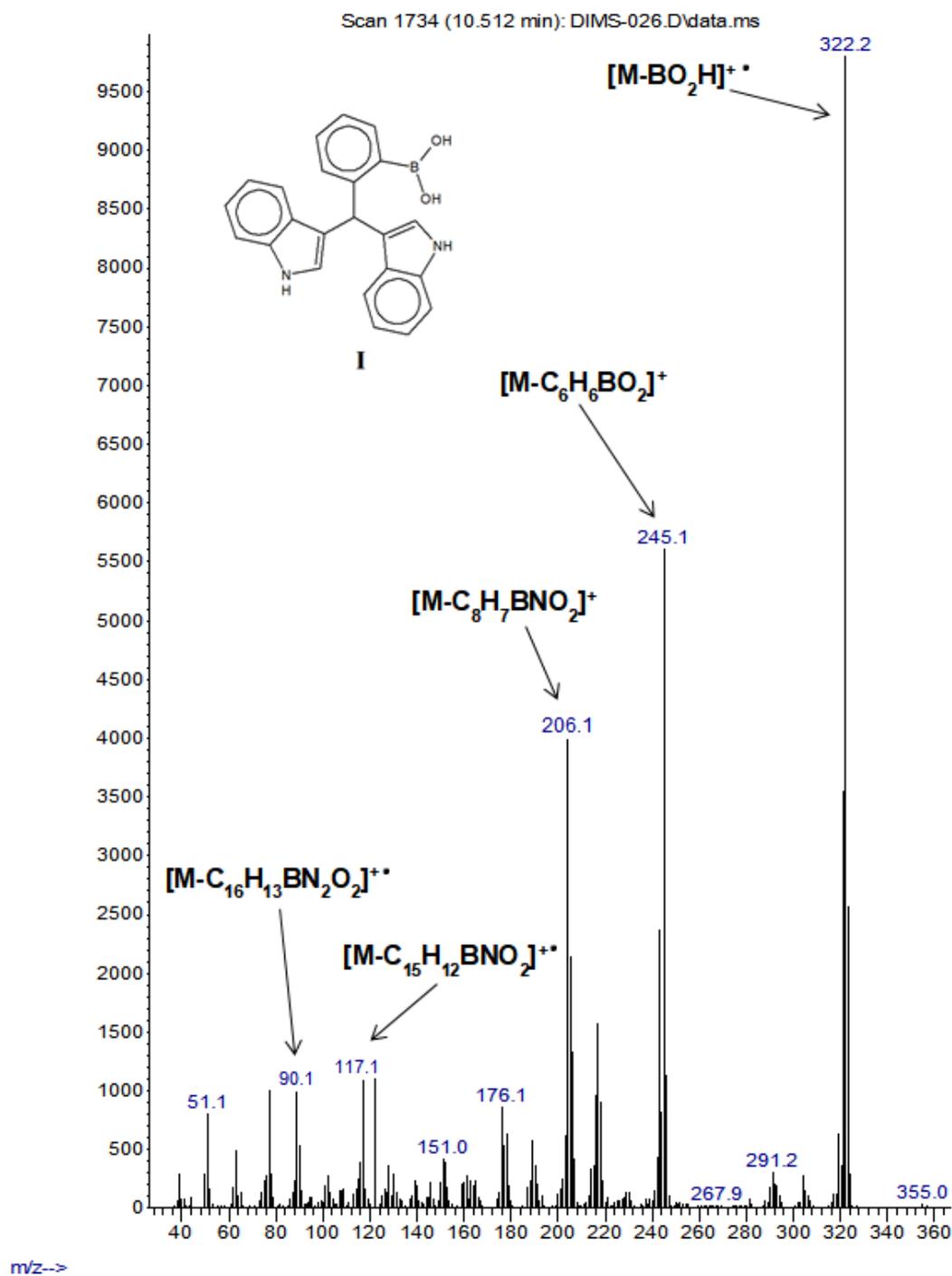
Abundance



Espectro 18. Espectro de masas adquirido por IE para I(c).



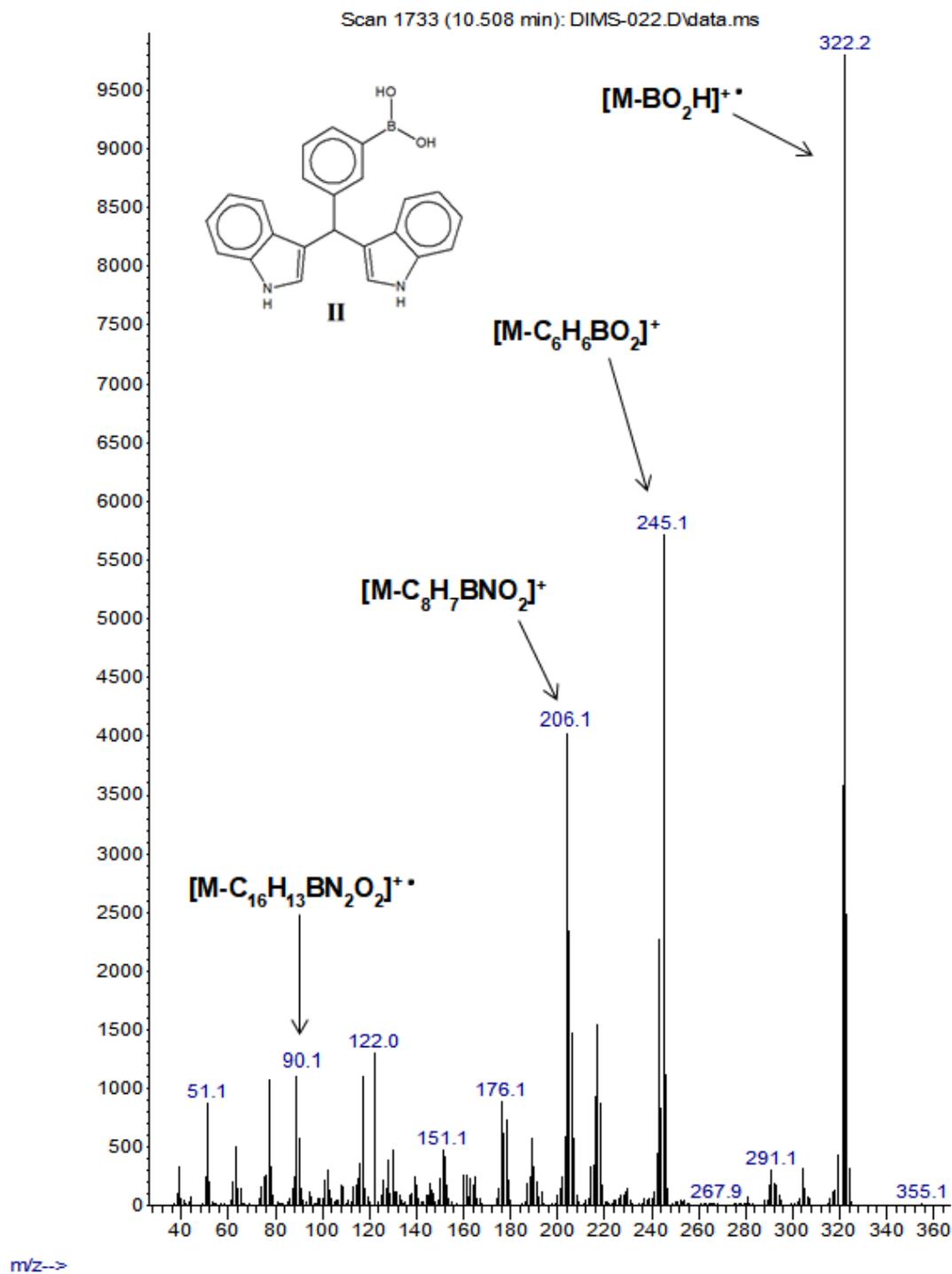
Abundance



**Espectro 19.** Espectro de masas adquirido por IE para I(d).

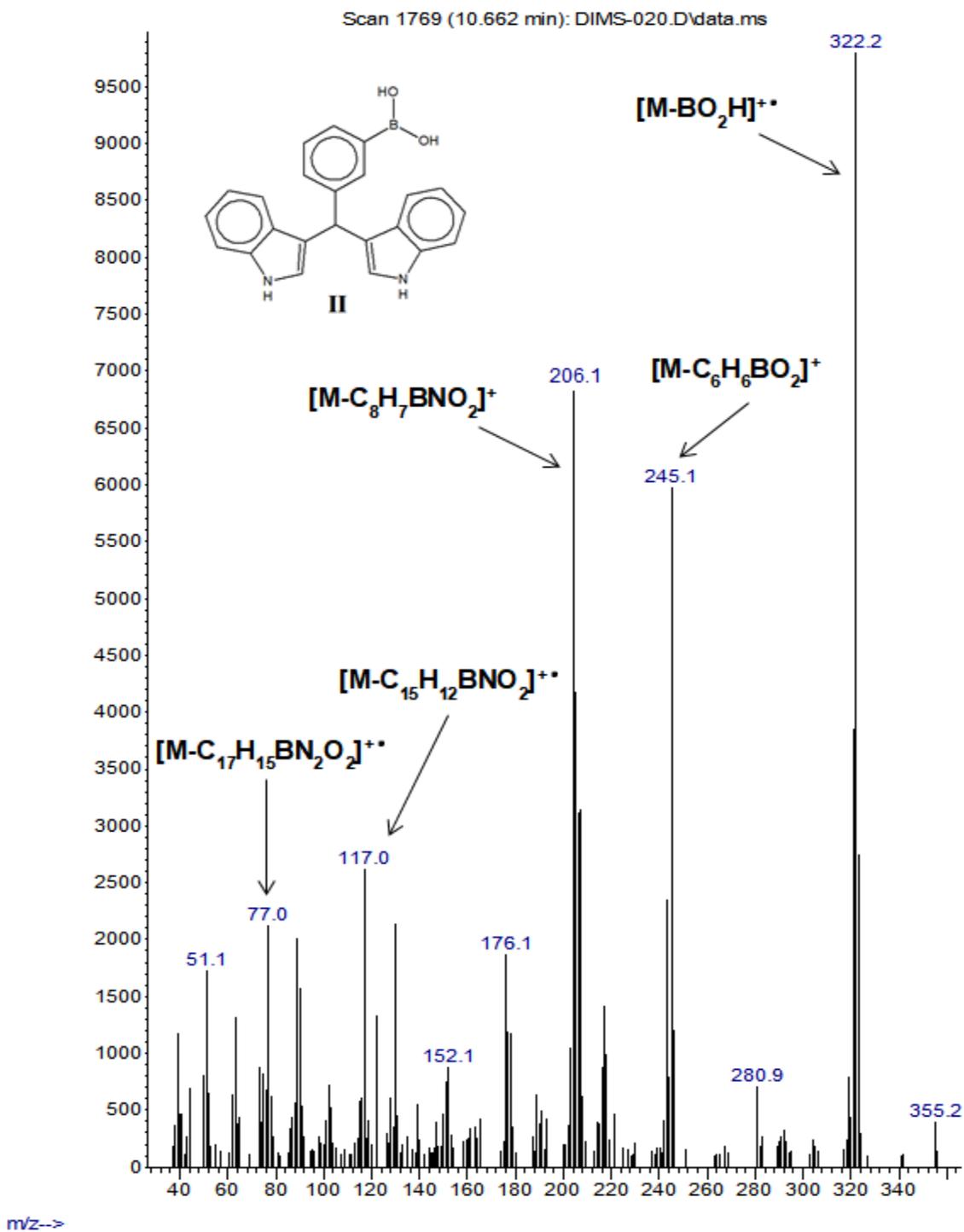


Abundance

**Espectro 20.** Espectro de masas adquirido por IE para II(a).



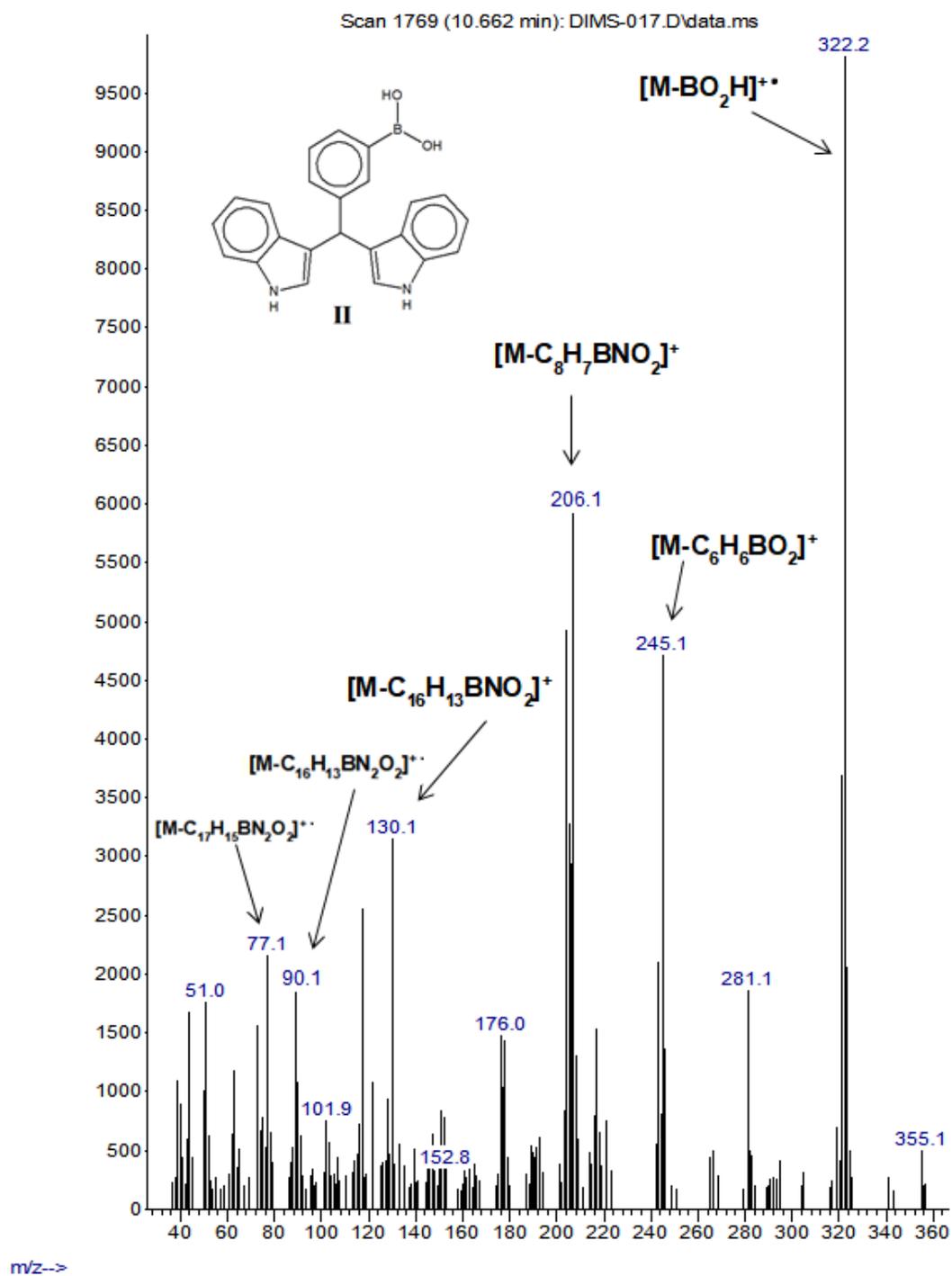
Abundance



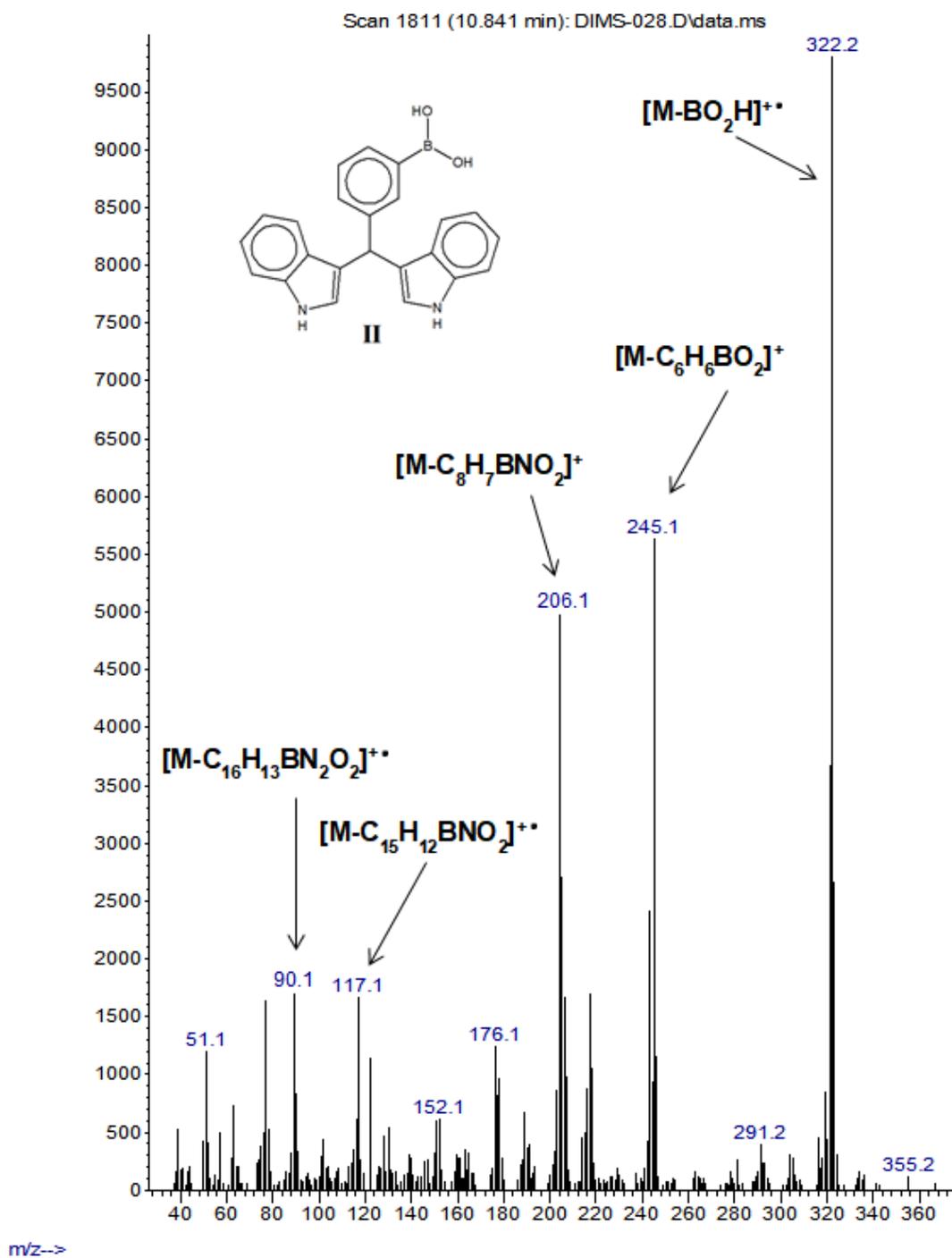
**Espectro 21.** Espectro de masas adquirido por IE para II(b).



Abundance

**Espectro 22.** Espectro de masas adquirido por IE para II(c).

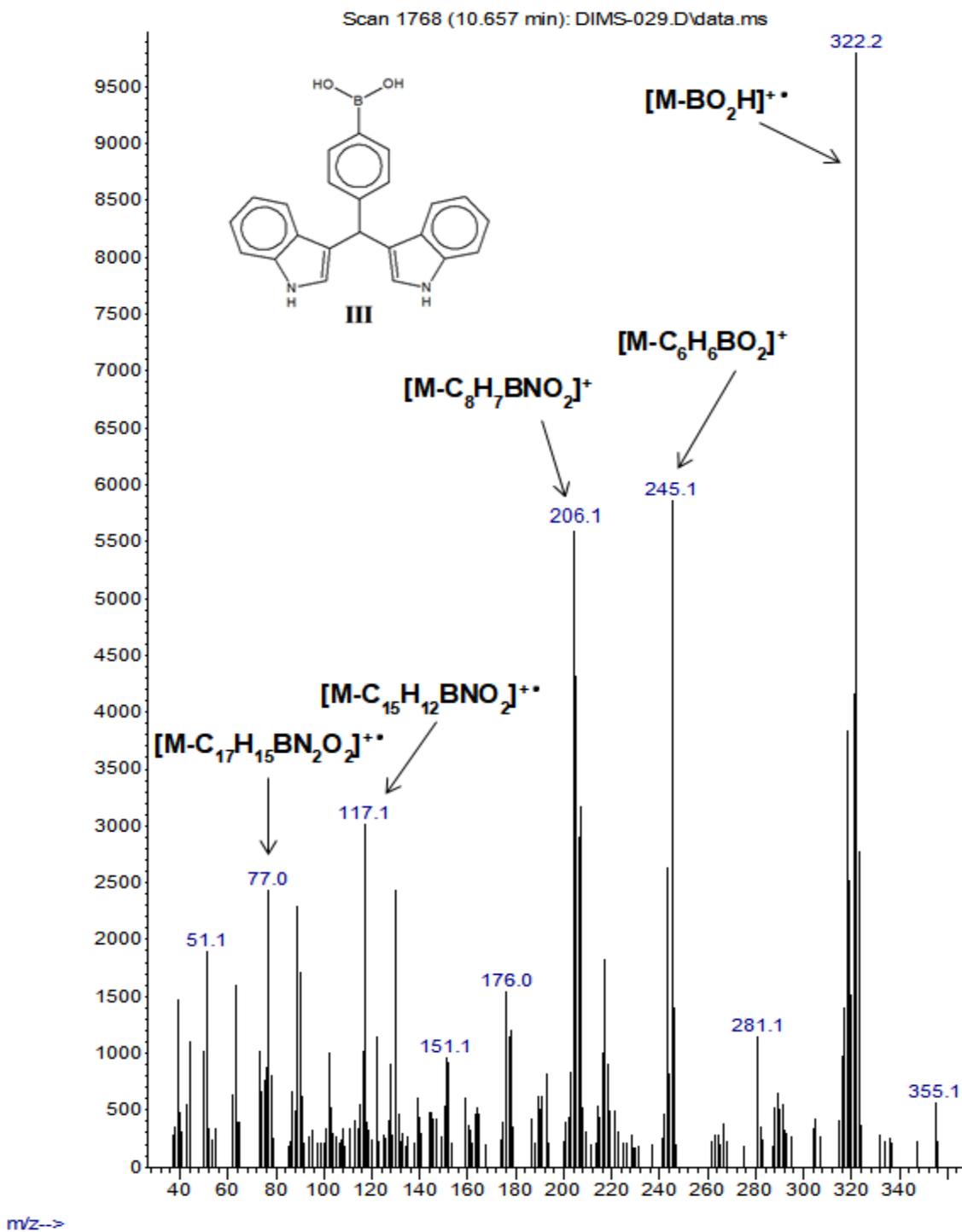
Abundance



**Espectro 23.** Espectro de masas adquirido por IE para II(d).



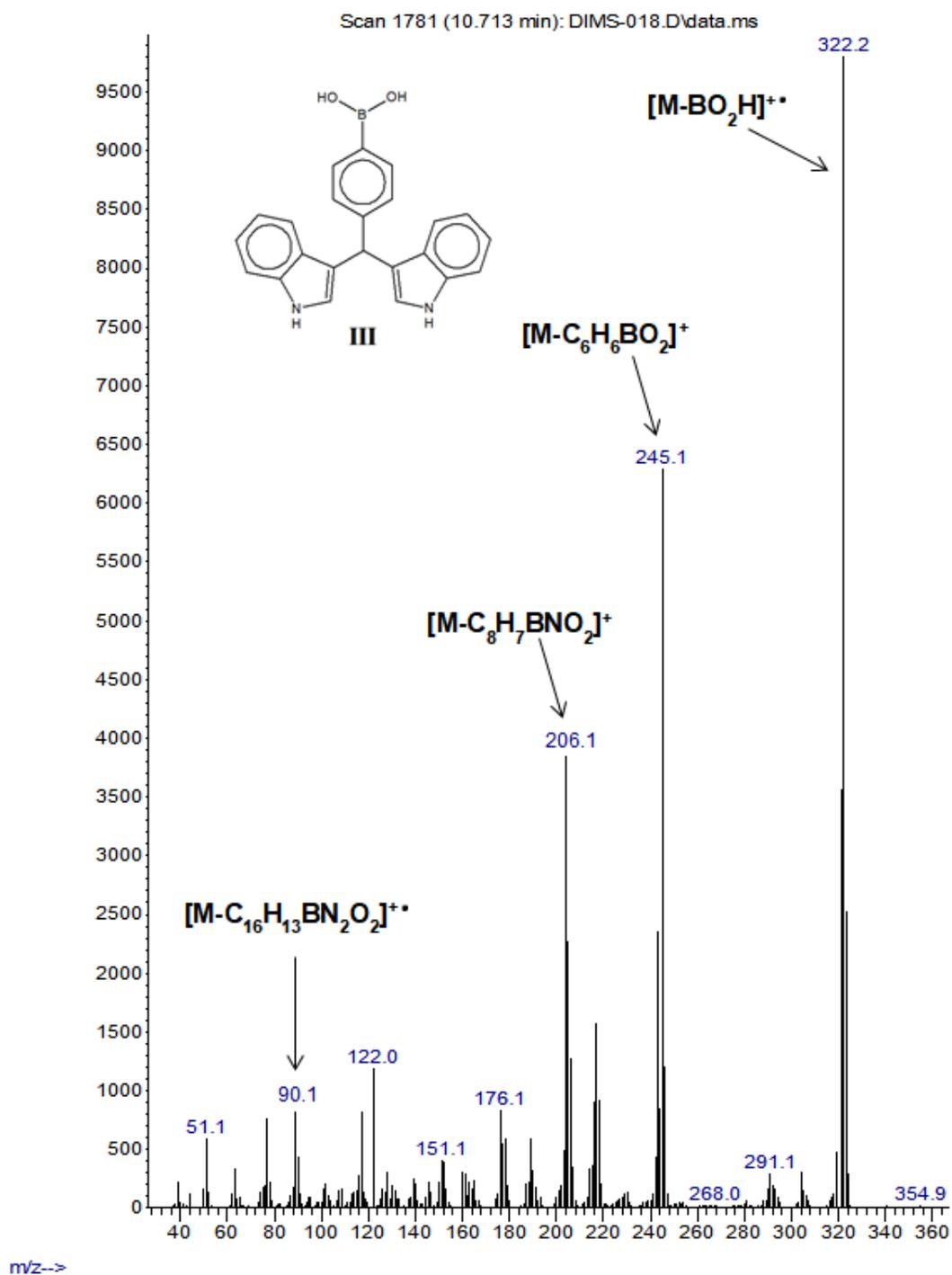
Abundance



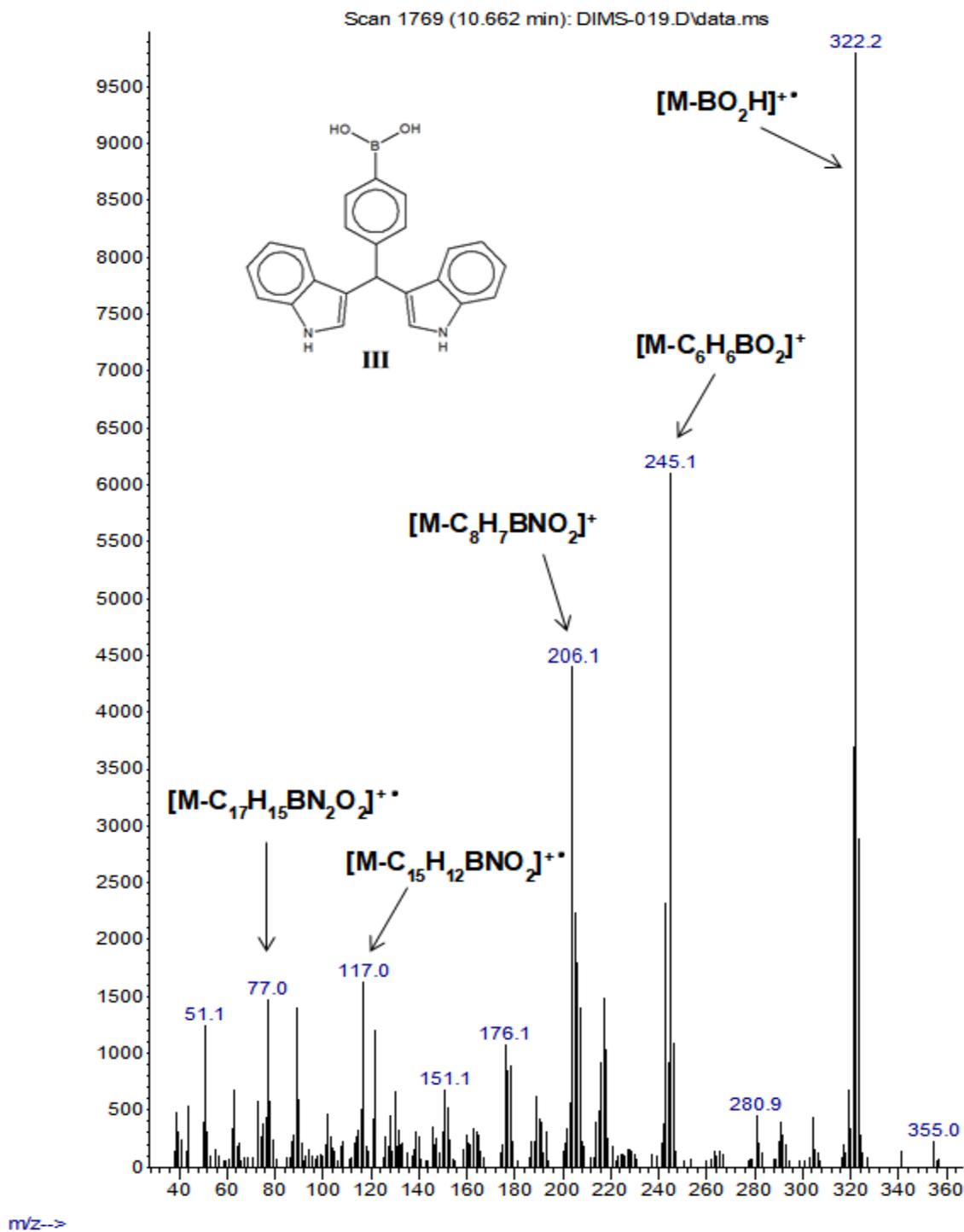
**Espectro 24.** Espectro de masas adquirido por IE para III(a).



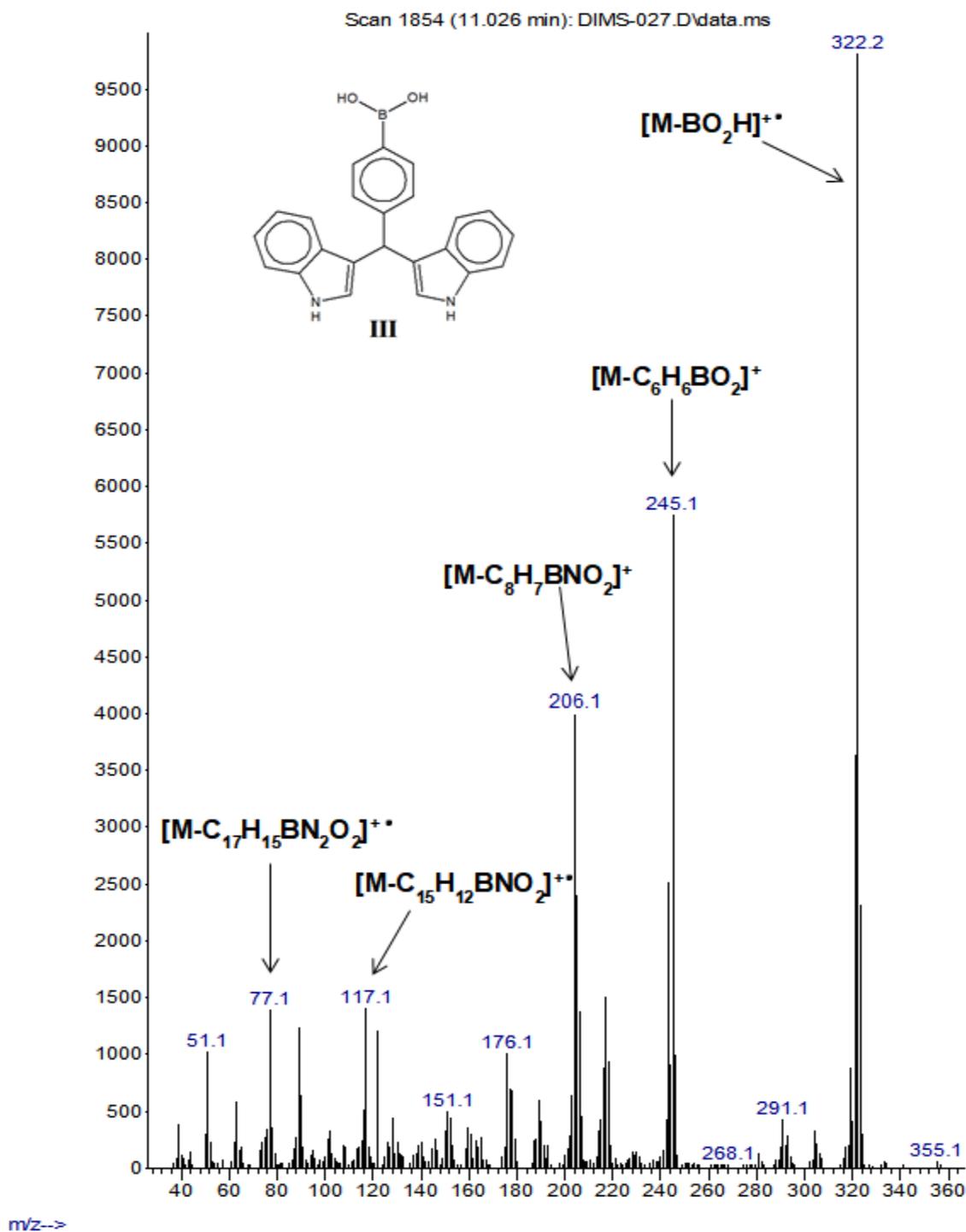
Abundance

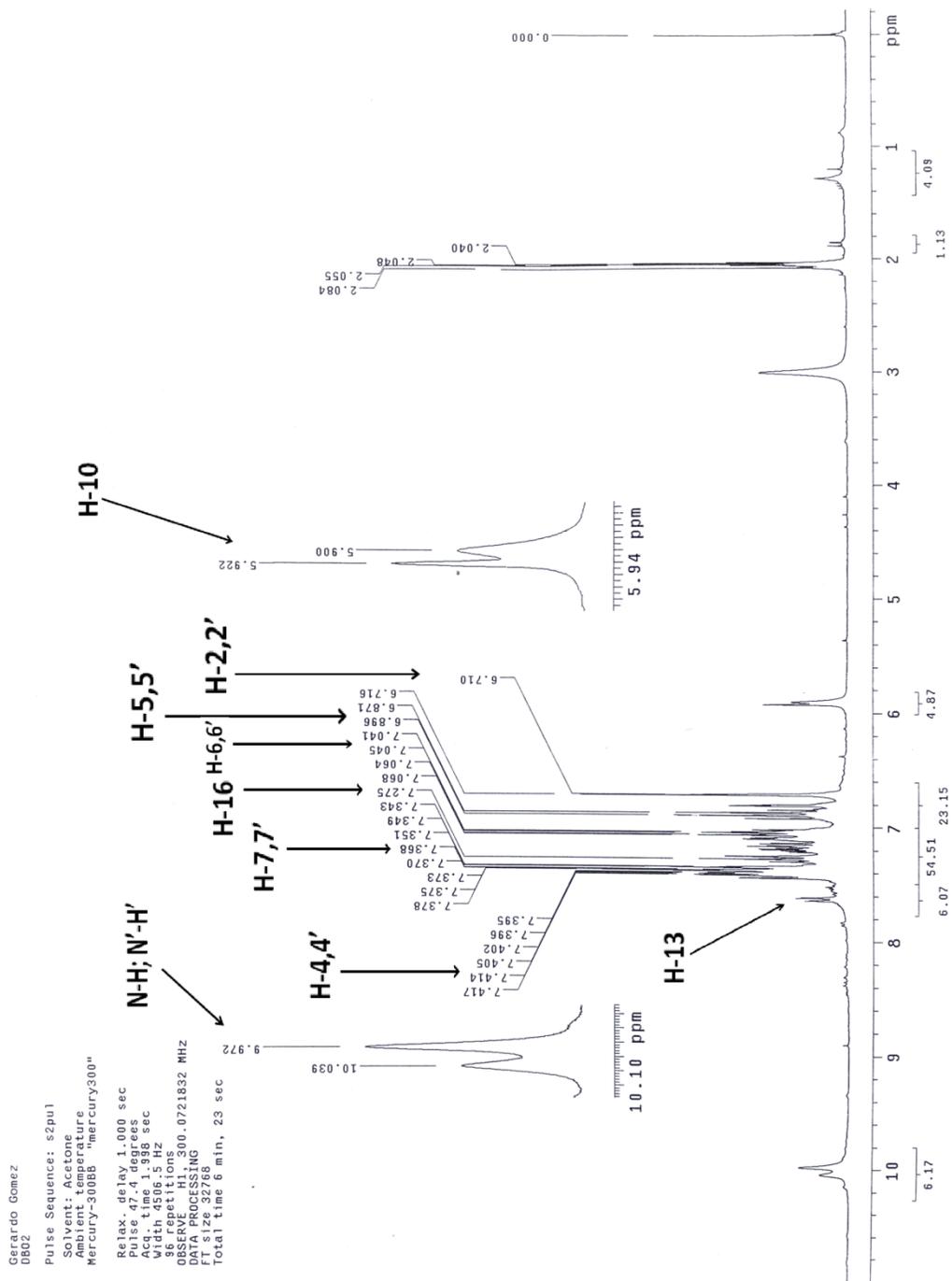
**Espectro 25.** Espectro de masas adquirido por IE para III(b).

Abundance

**Espectro 26.** Espectro de masas adquirido por IE para III(c).

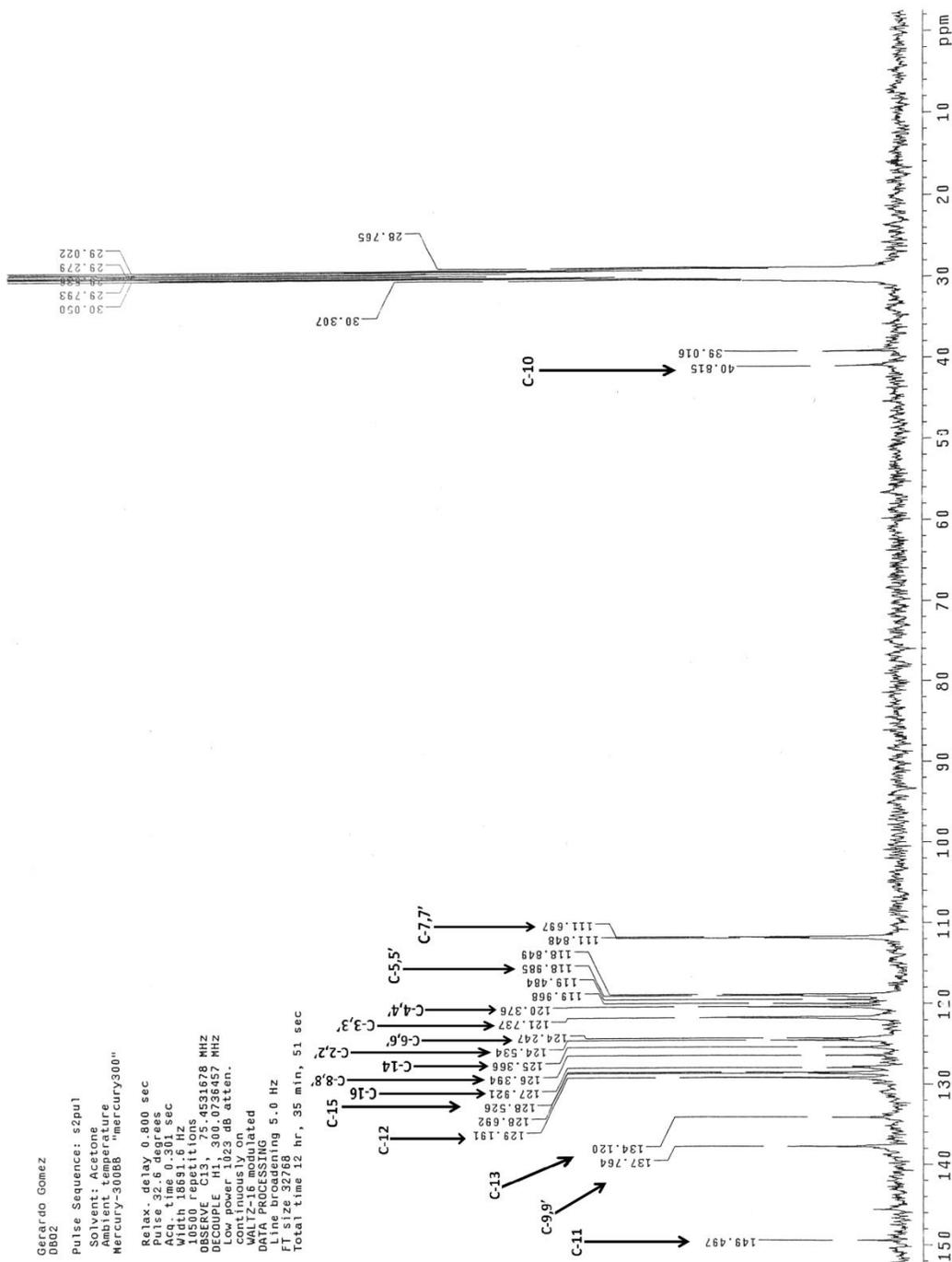
Abundance

**Espectro 27.** Espectro de masas adquirido por IE para **III(d)**.



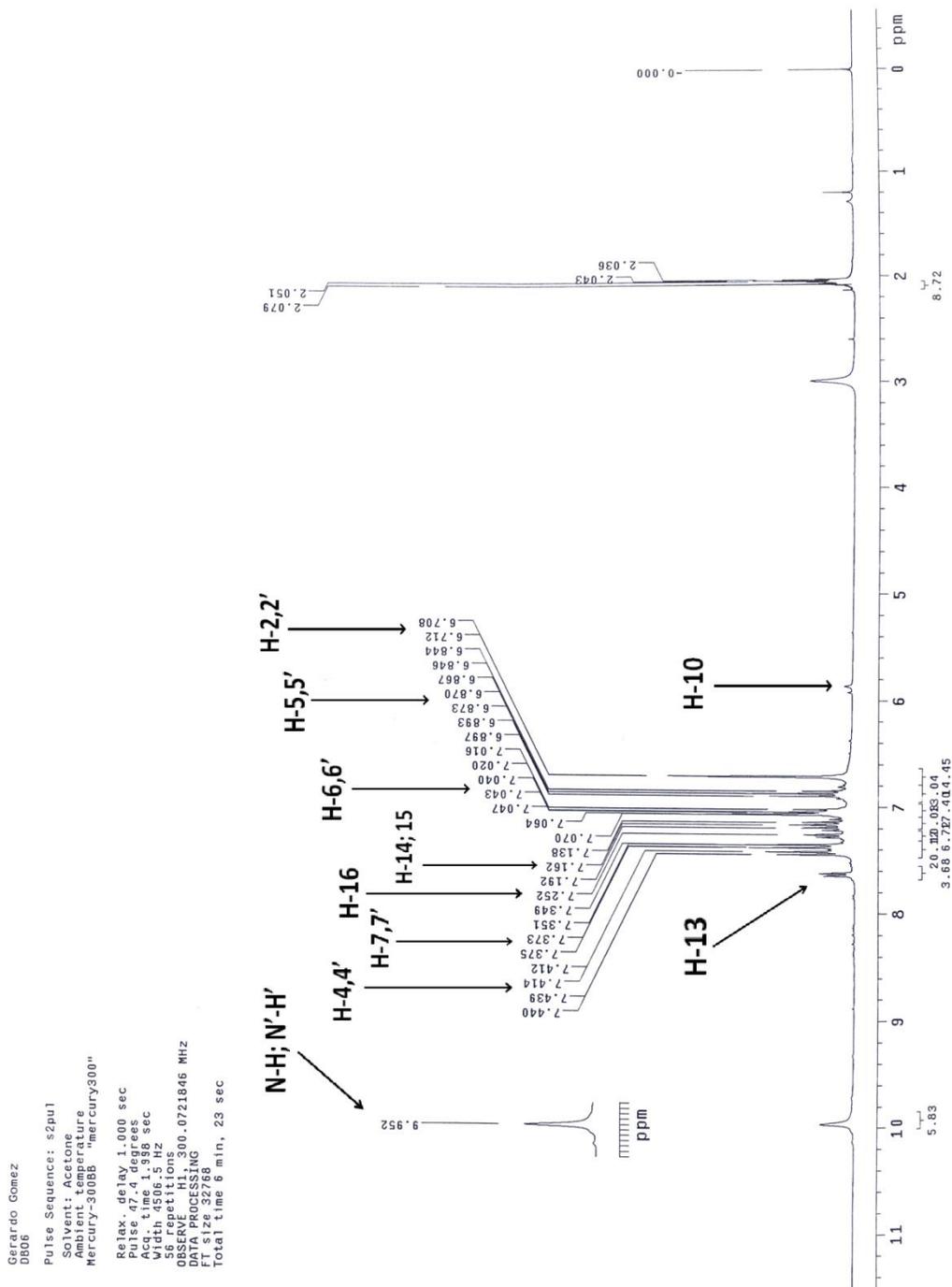
**Espectro 28.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN adquirido para **I(a)**.





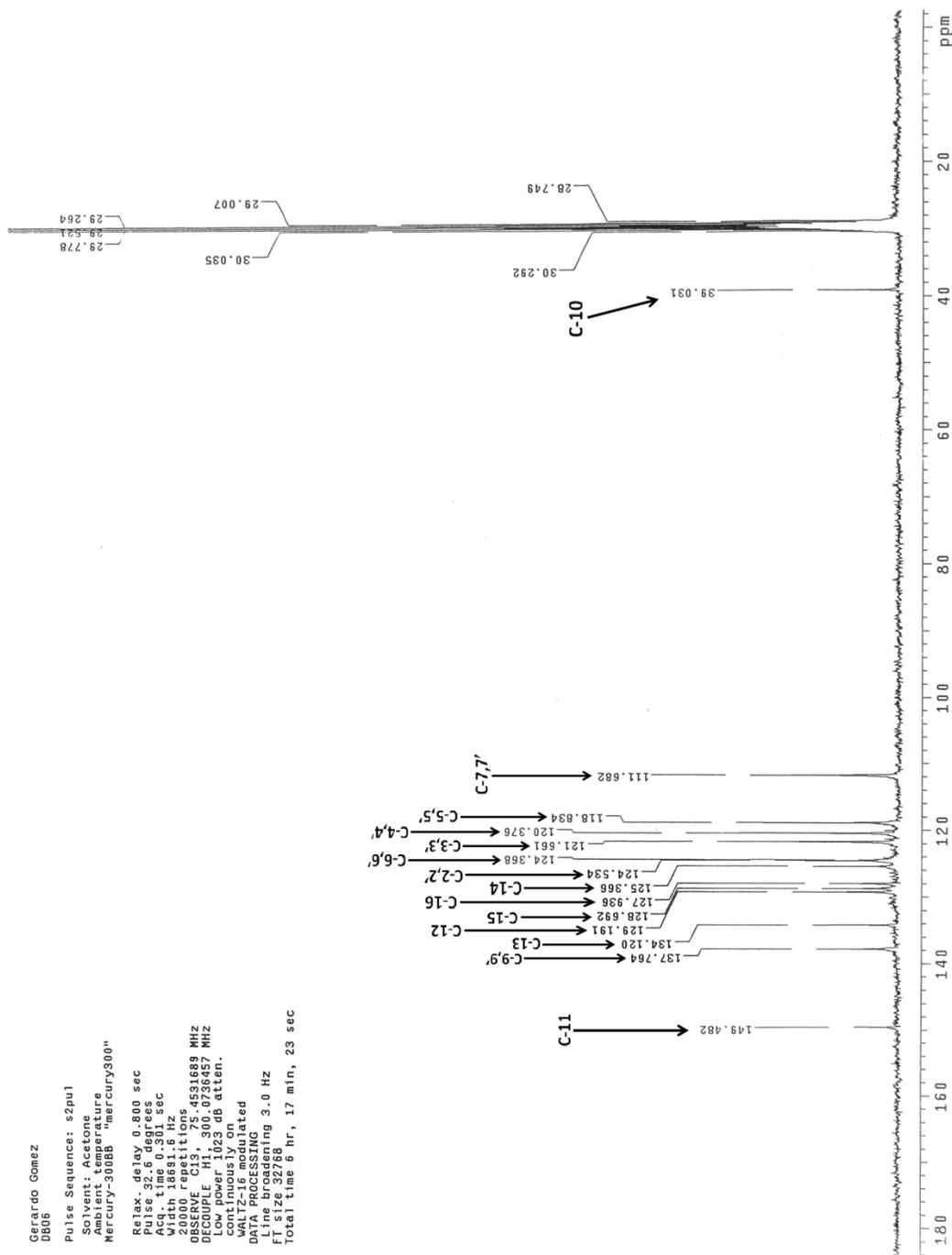
**Espectro 29.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN adquirido para I(a).





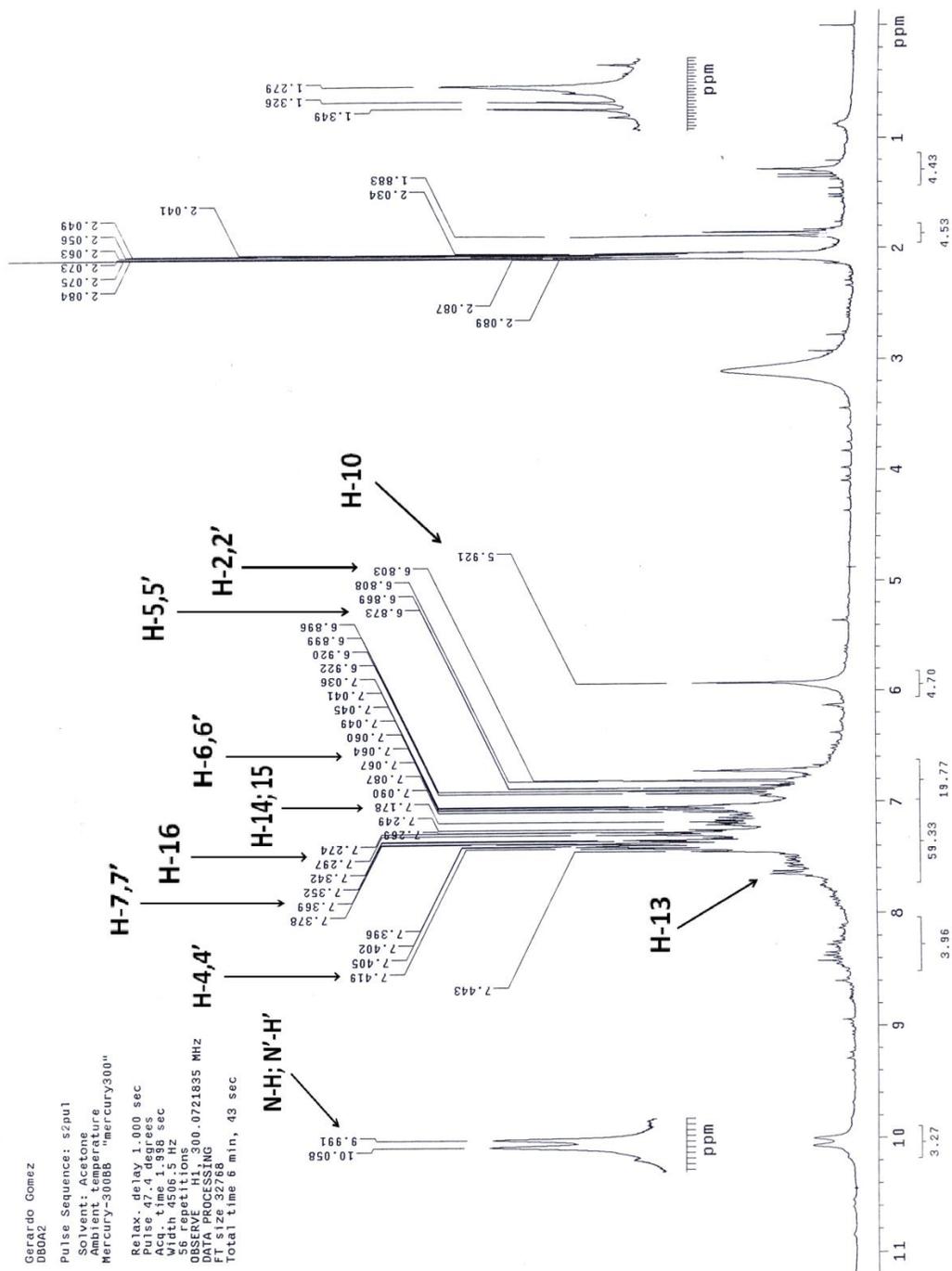
**Espectro 30.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN adquirido para **I(b)**.





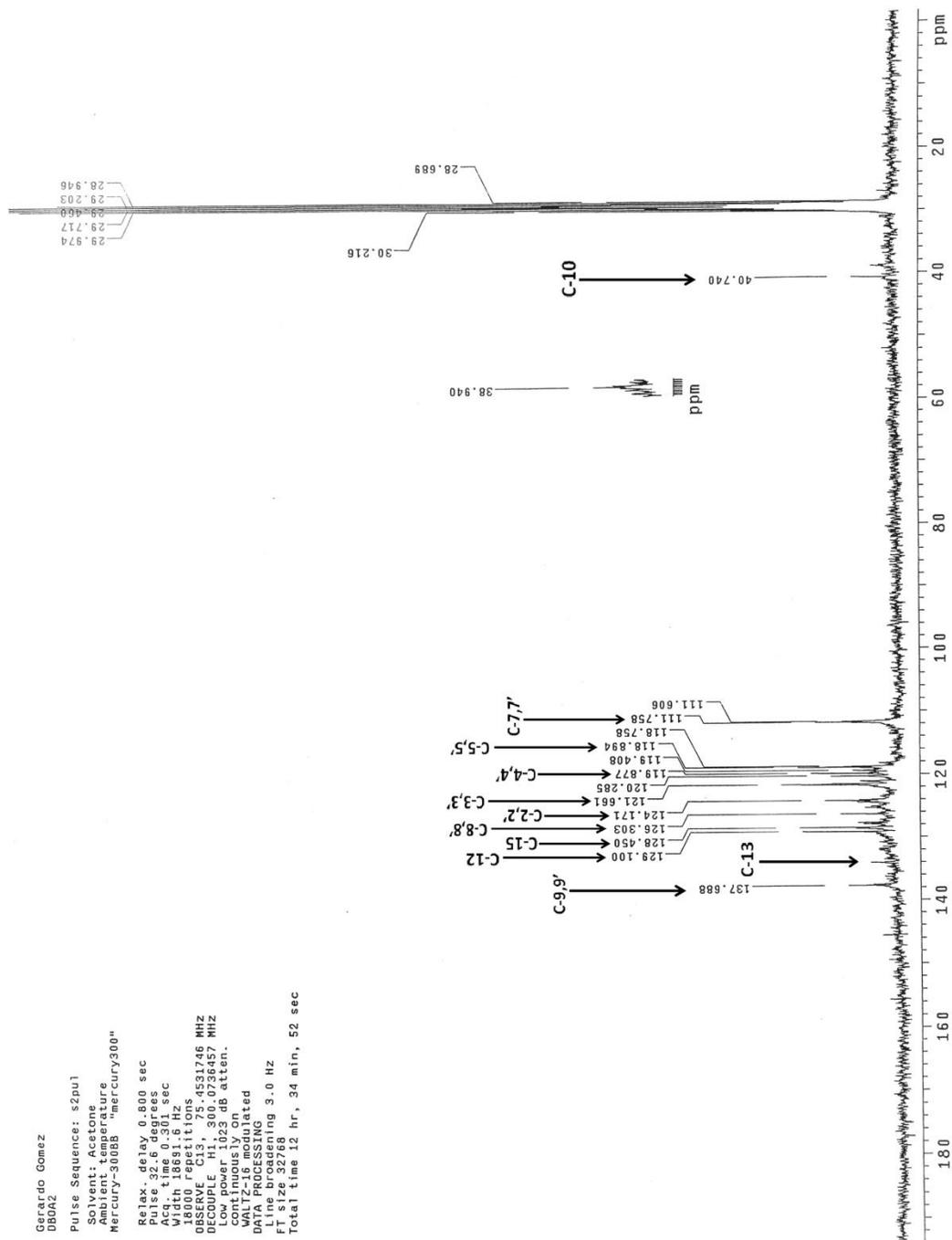
**Espectro 31. Espectro de <sup>13</sup>C RMN adquirido para I(b).**





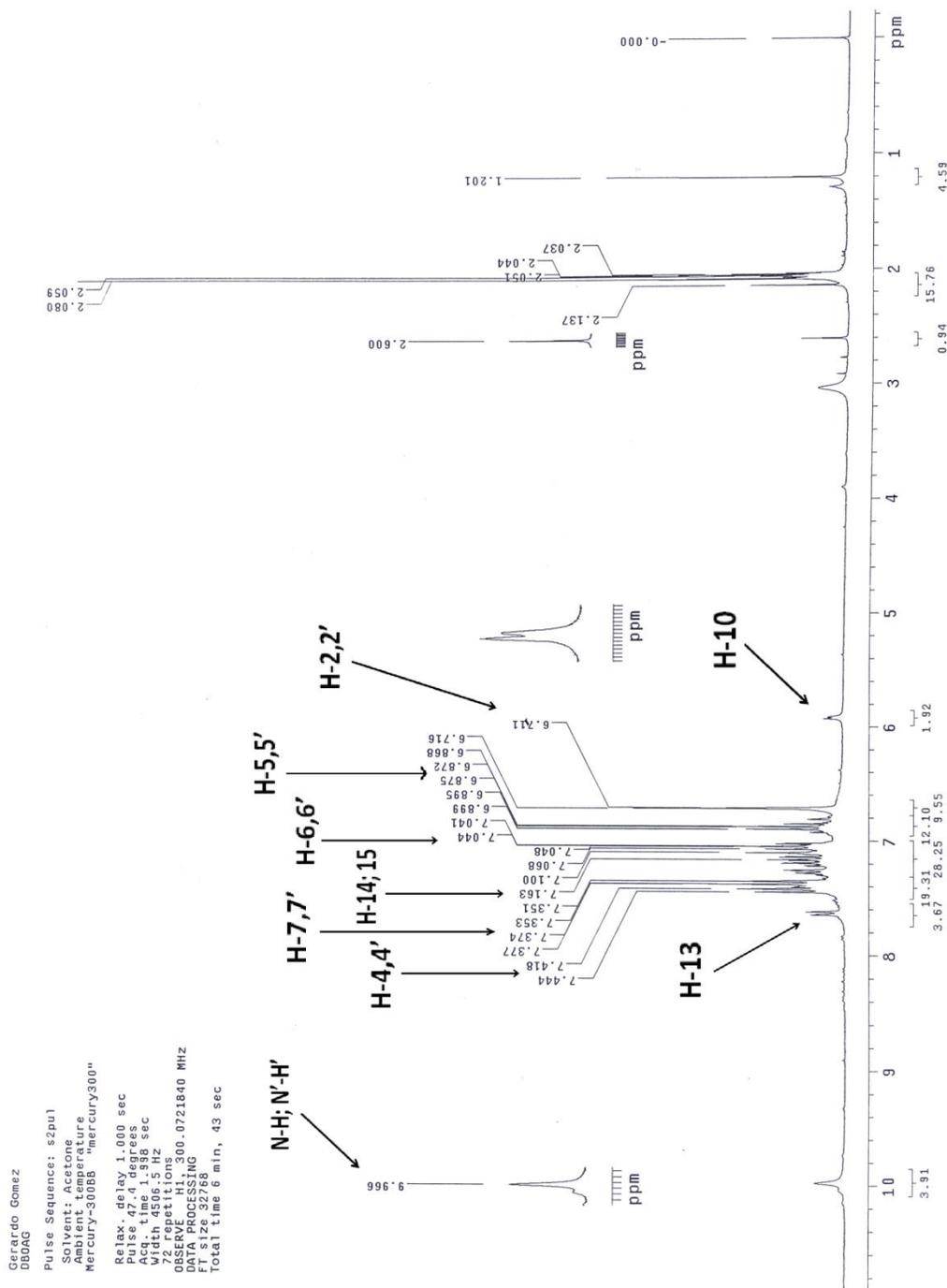
**Espectro 32.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN adquirido para I(c).





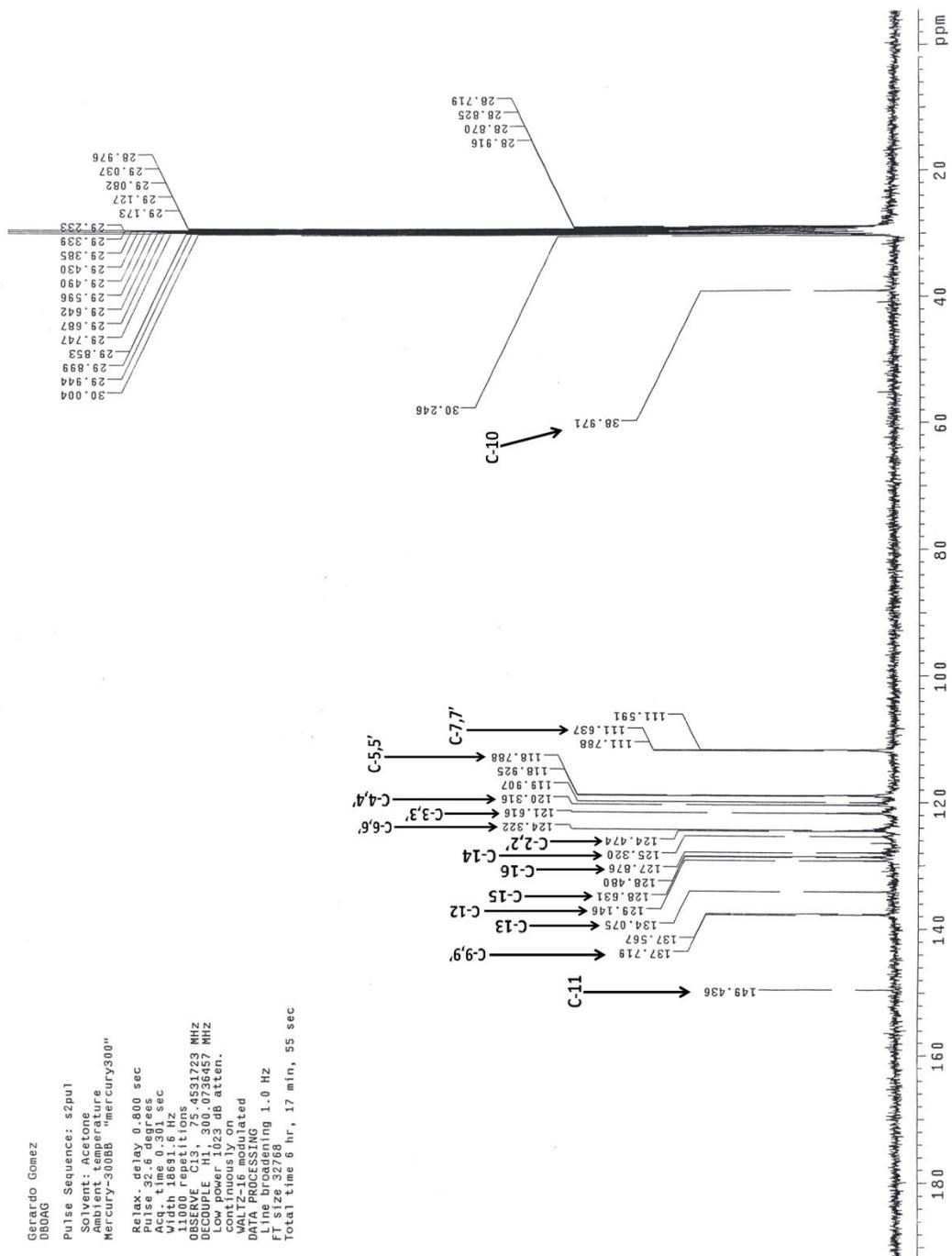
**Espectro 33.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN adquirido para I(c).





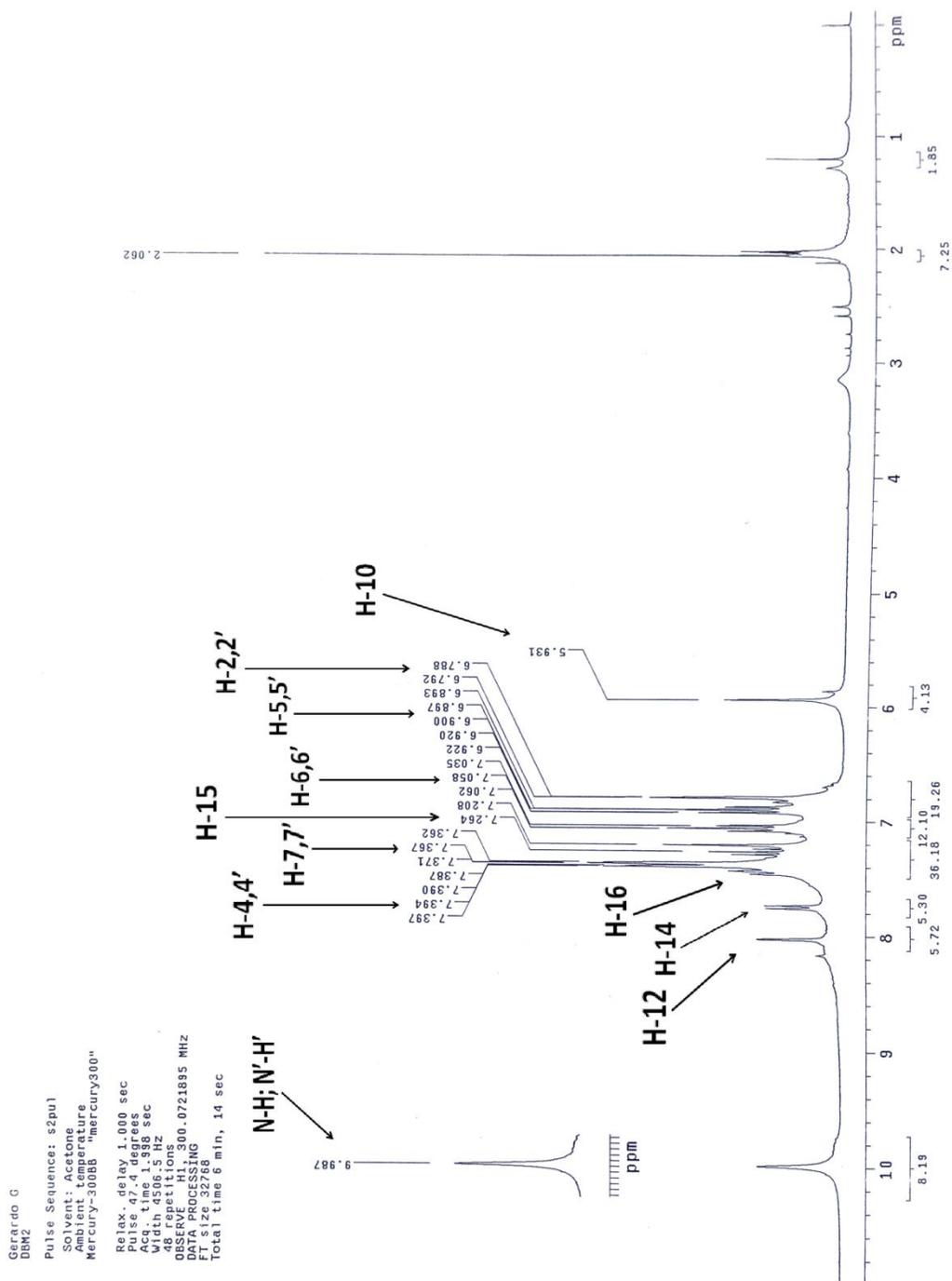
**Espectro 34.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN adquirido para **I(d)**.





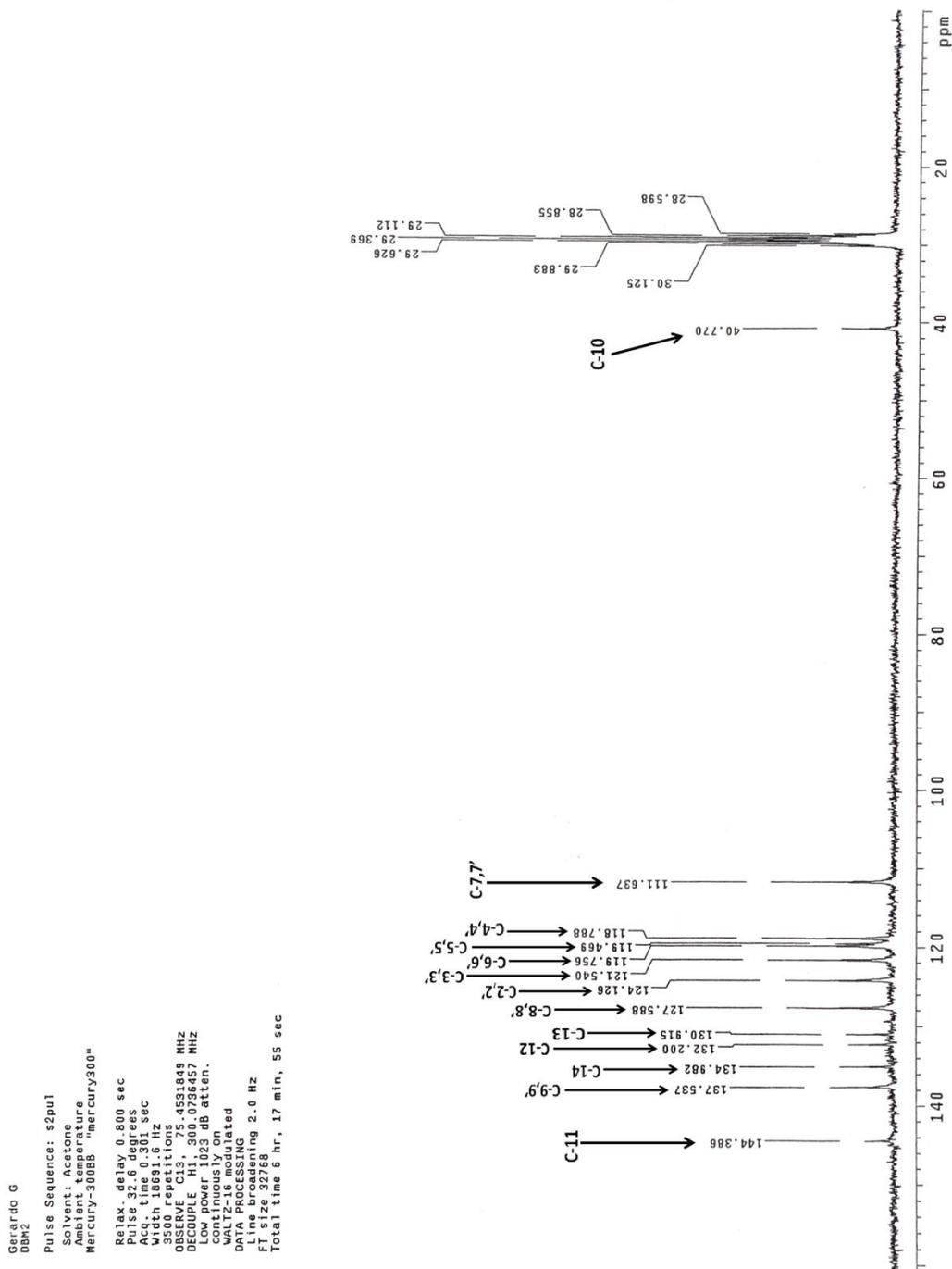
**Espectro 35. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN adquirido para I(d).**





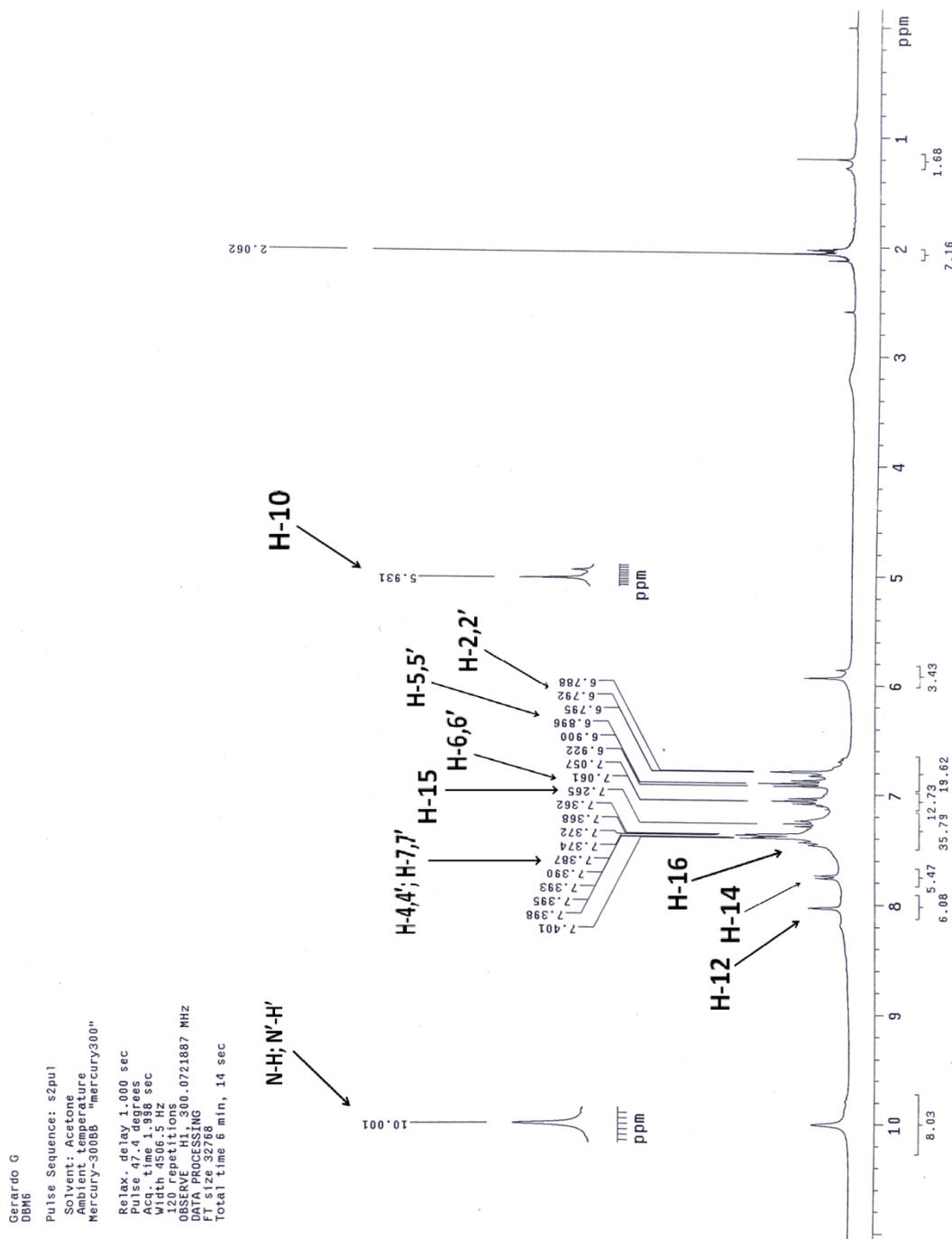
**Espectro 36.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN adquirido para **II(a)**.





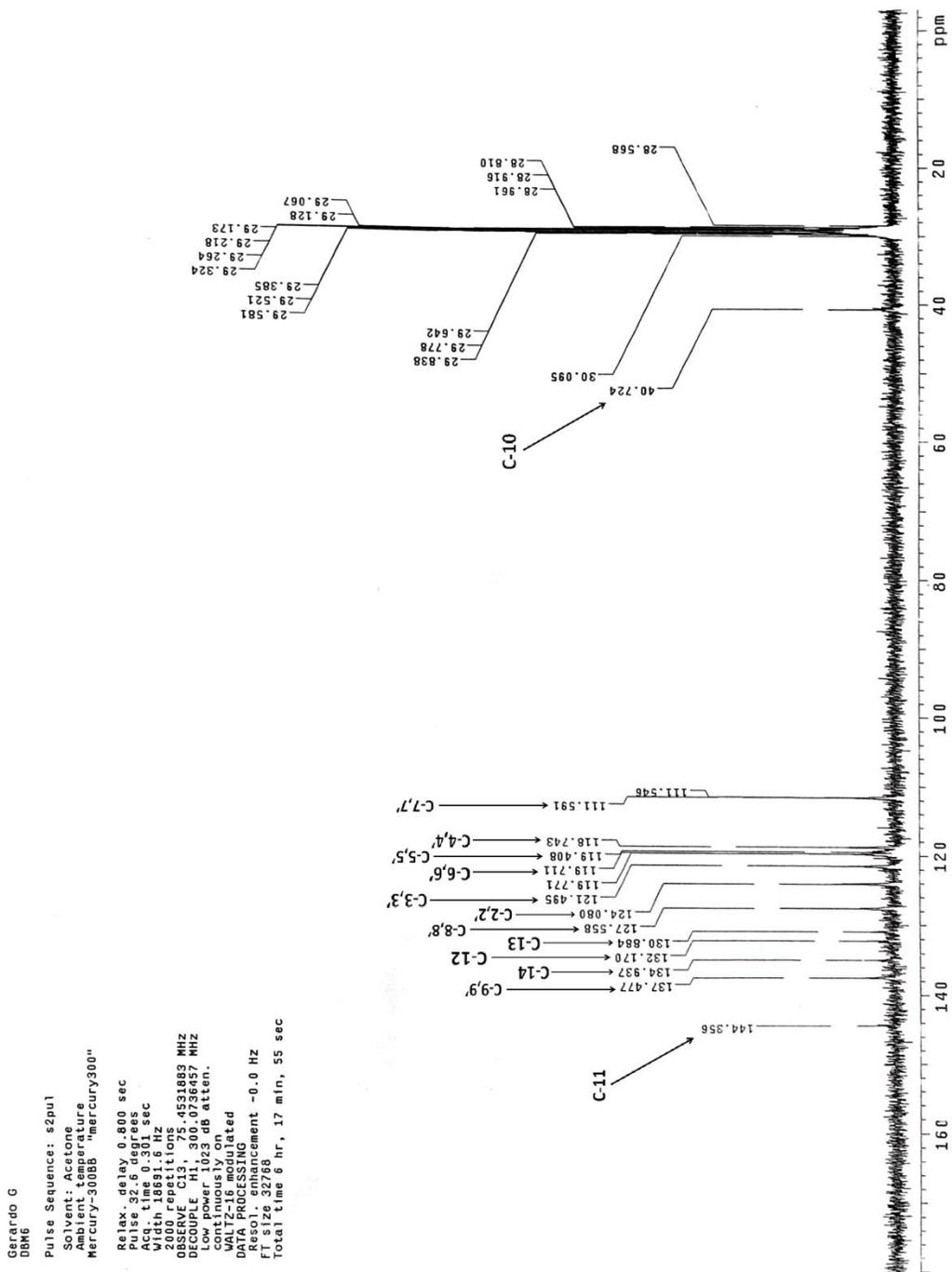
Espectro 37. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN adquirido para II(a).





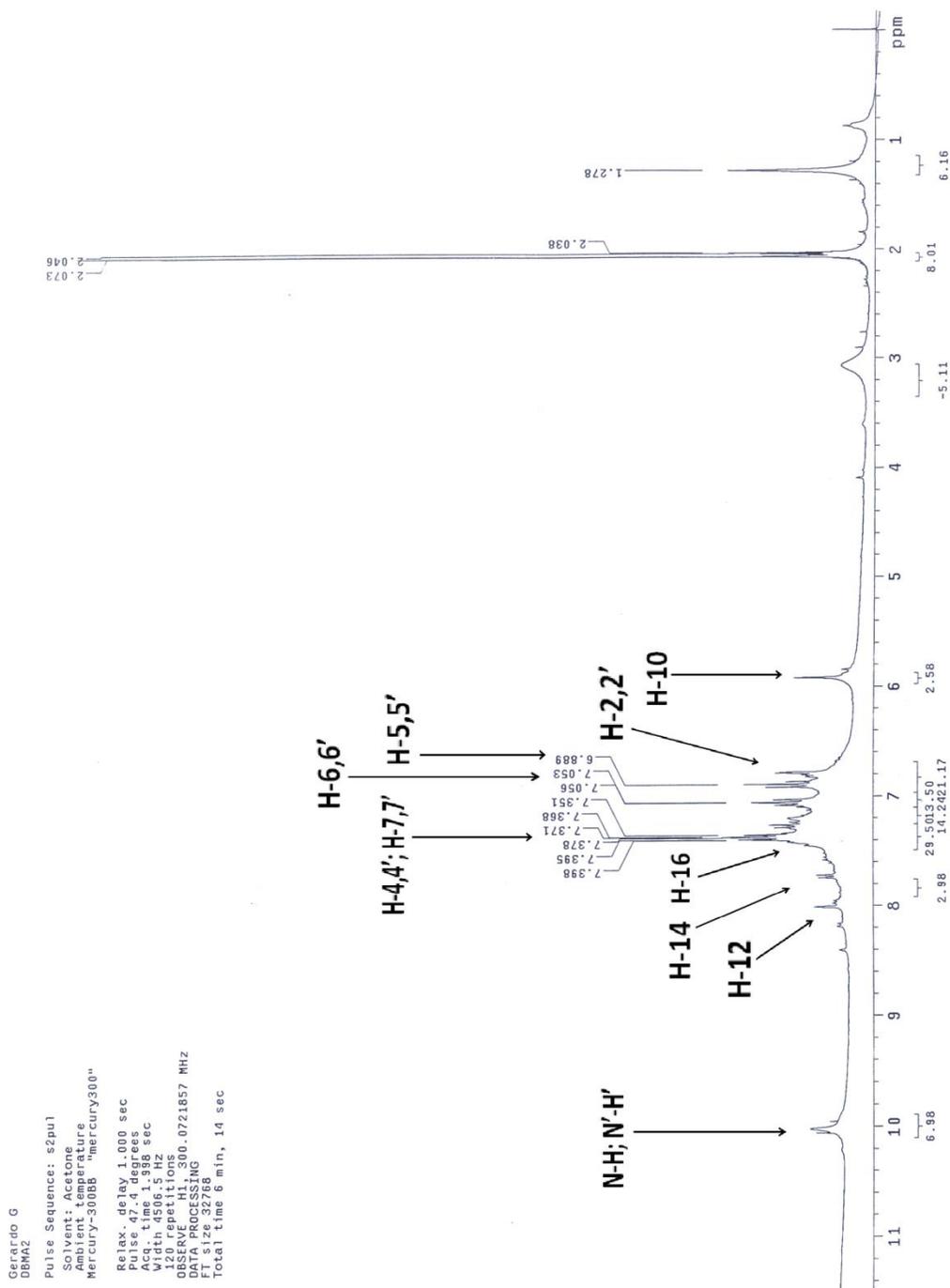
**Espectro 38.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN adquirido para II(b).





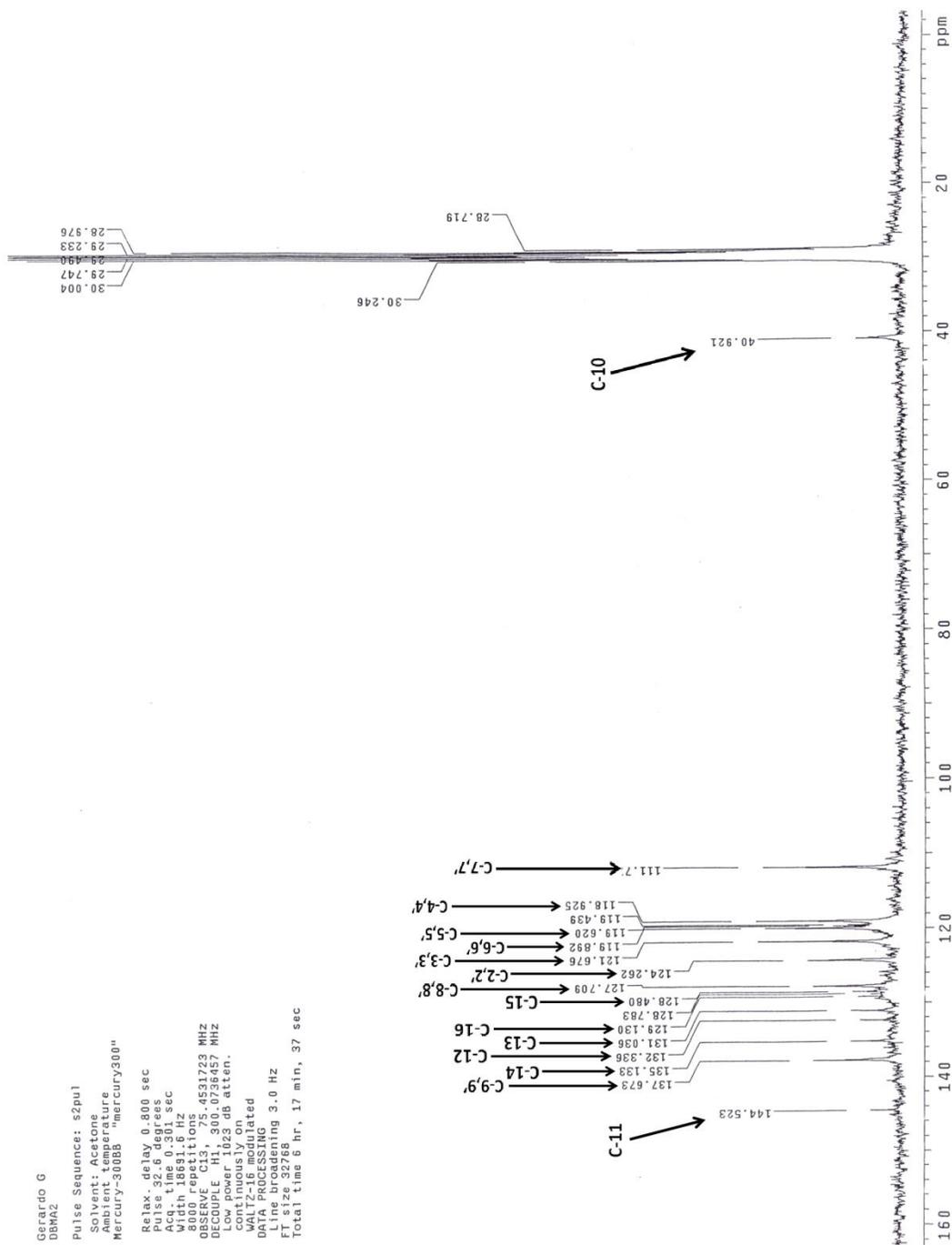
Espectro 39. Espectro de <sup>13</sup>C RMN adquirido para II(b).





**Espectro 40.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN adquirido para **II(c)**.

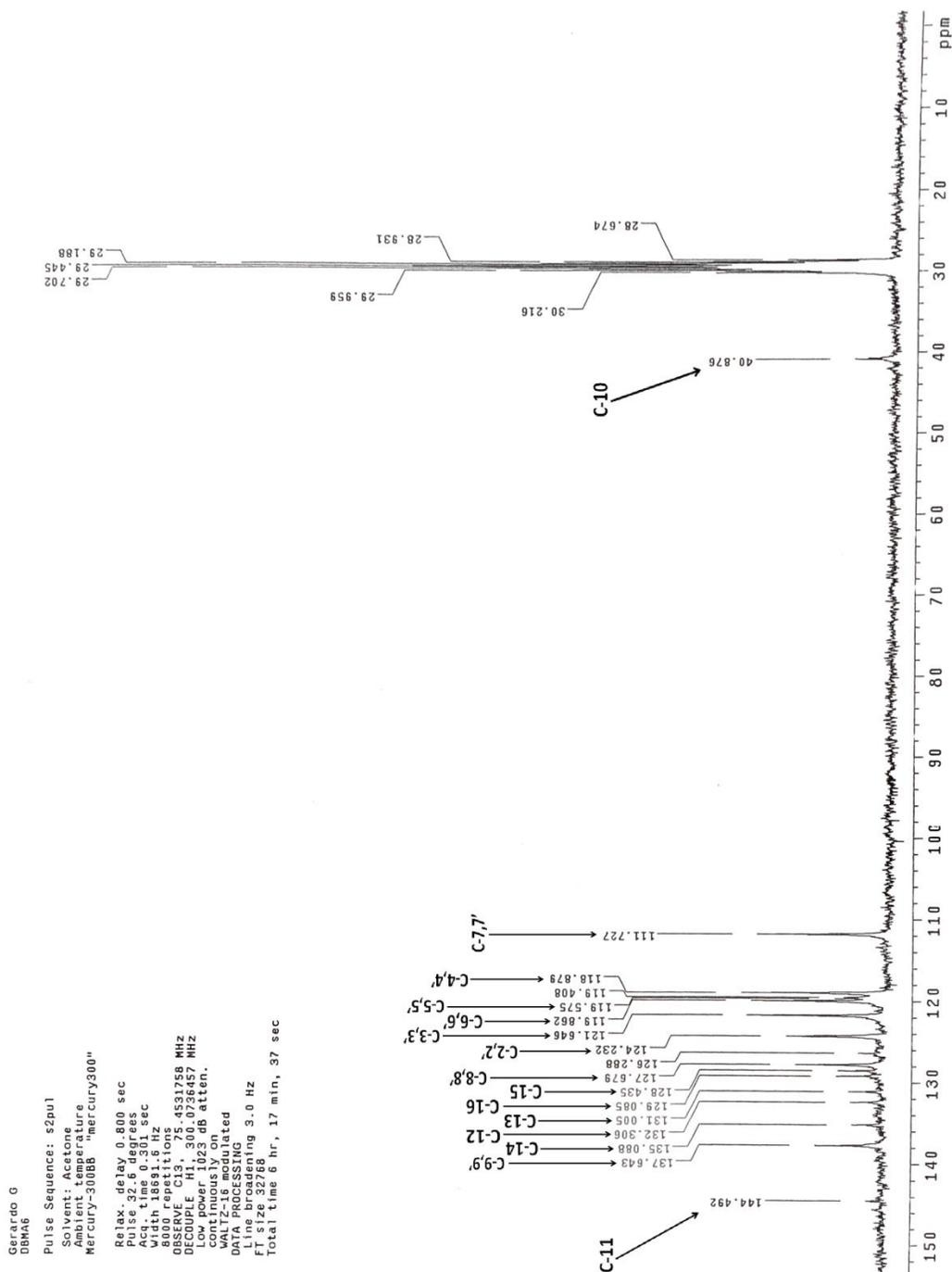




**Espectro 41. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN adquirido para II(c).**

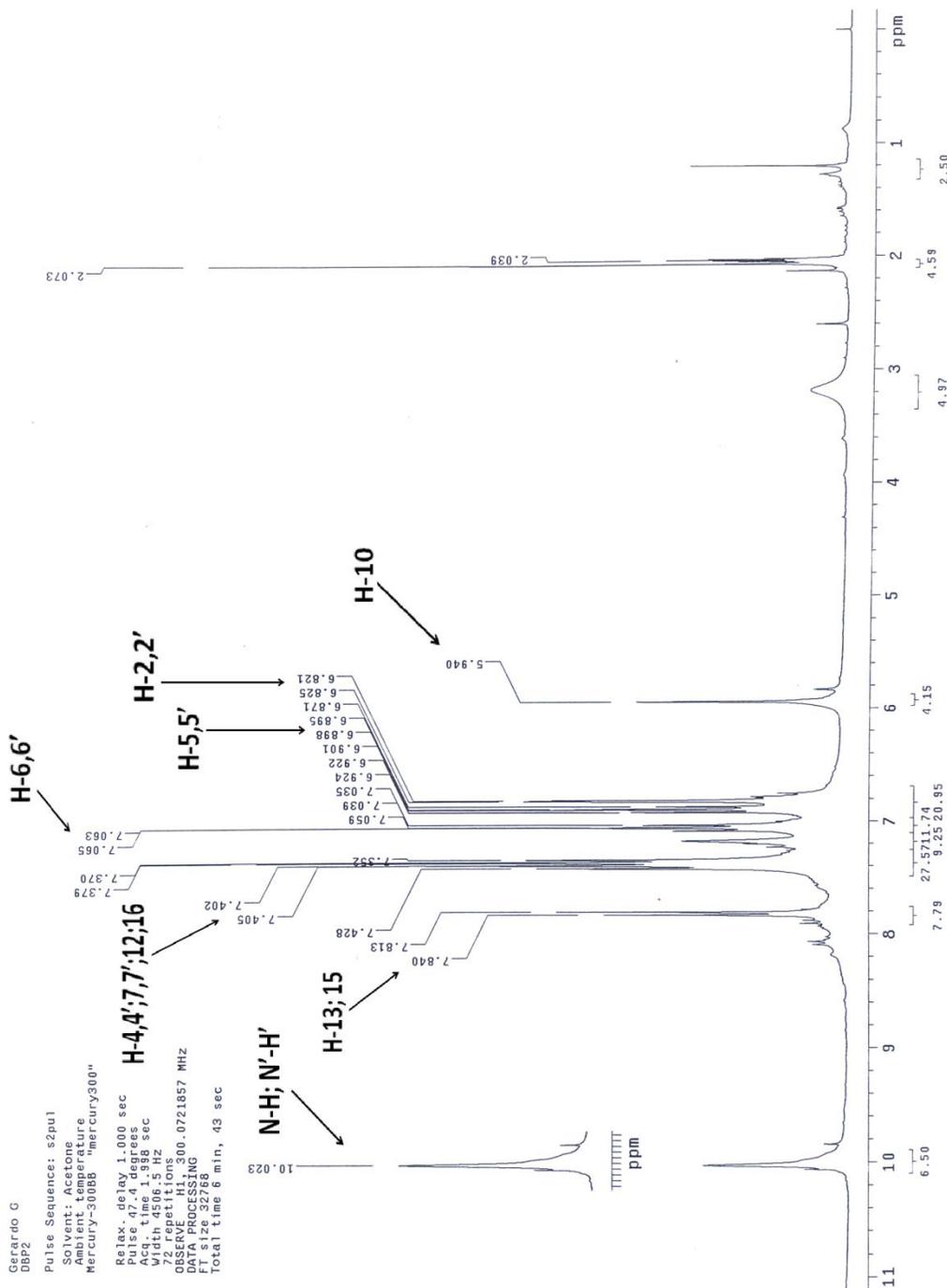






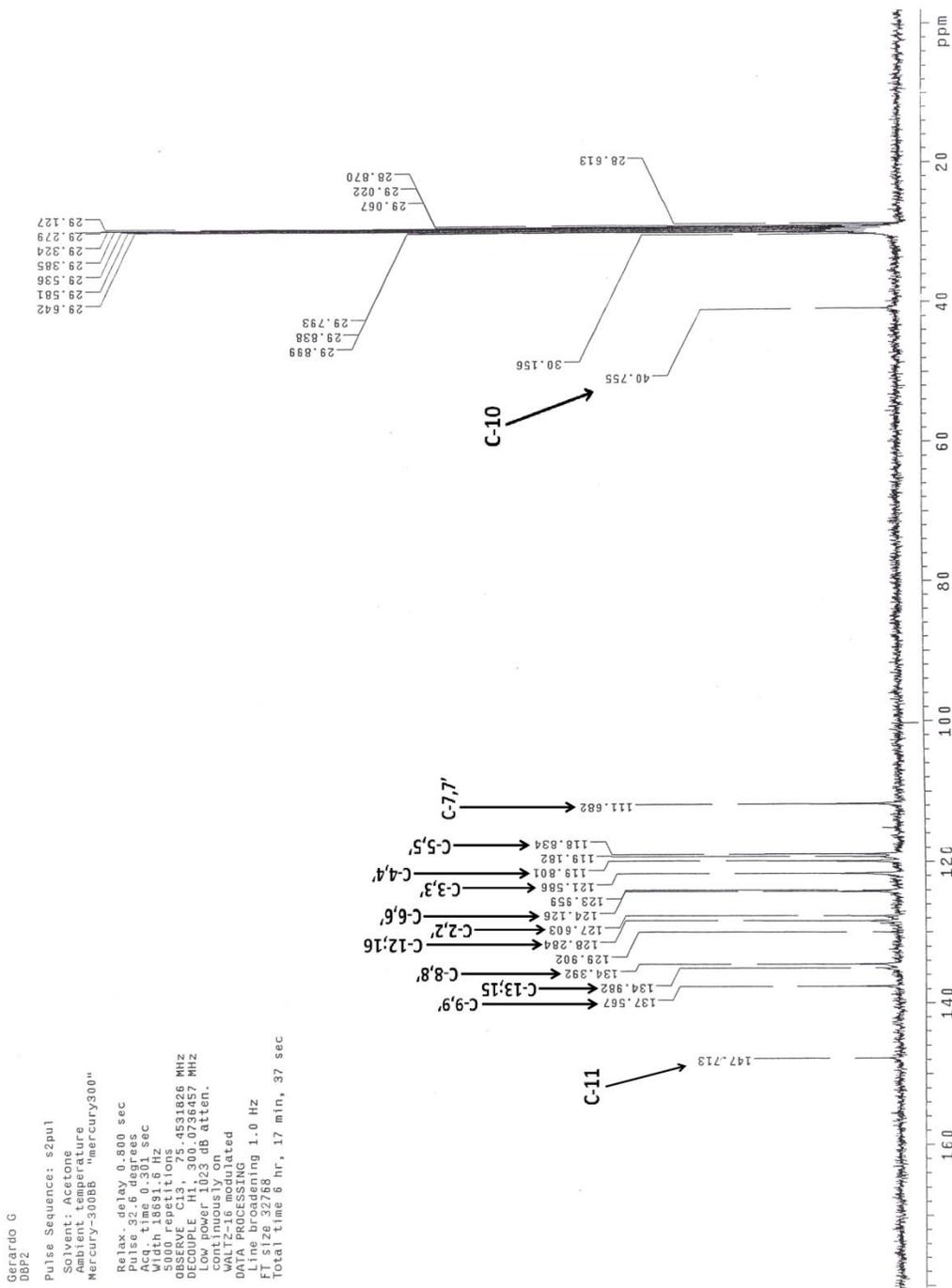
**Espectro 43.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN adquirido para II(d).





**Espectro 44.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN adquirido para **III(a)**.

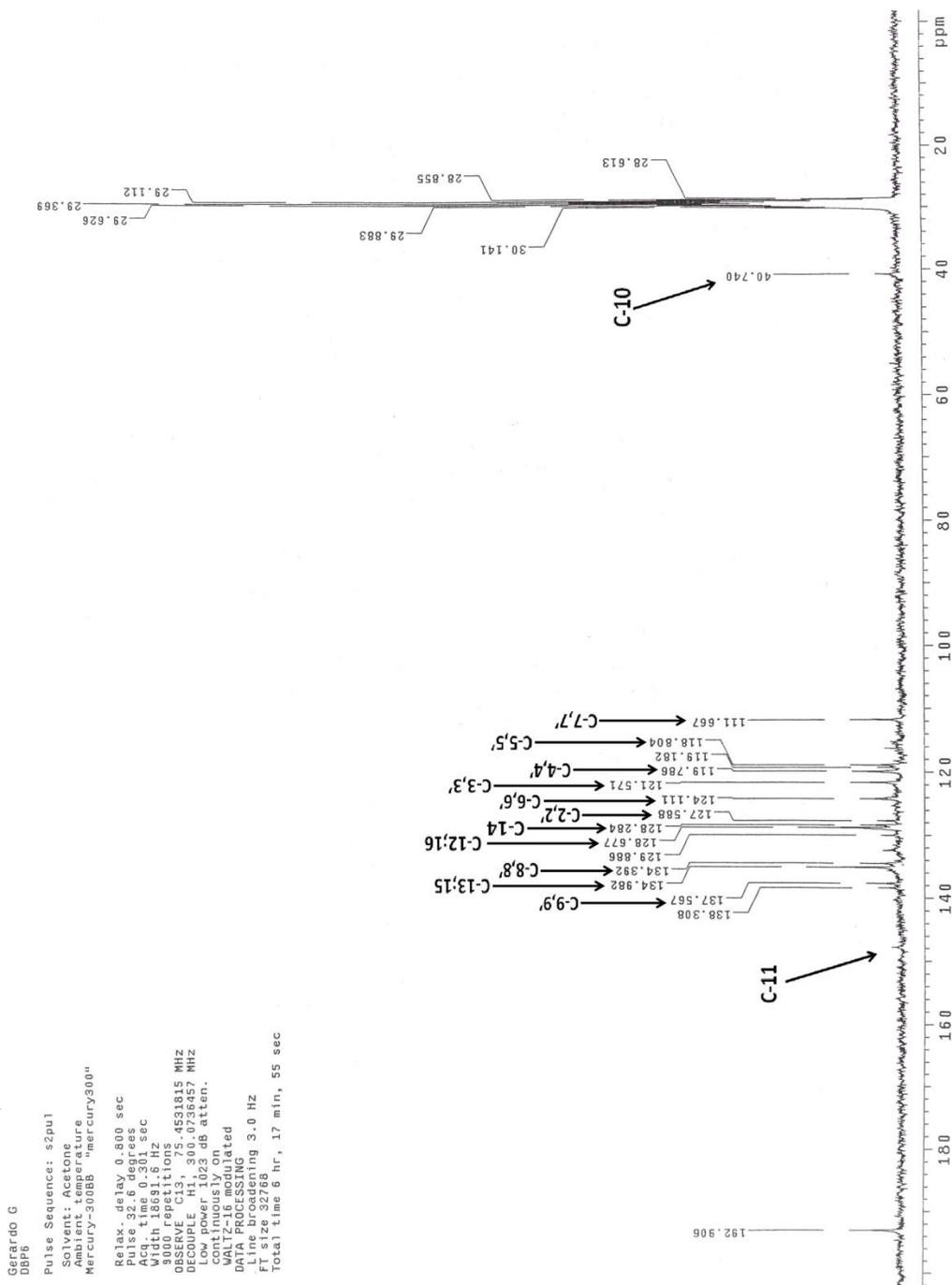




**Espectro 45. Espectro de <sup>13</sup>C RMN adquirido para III(a).**

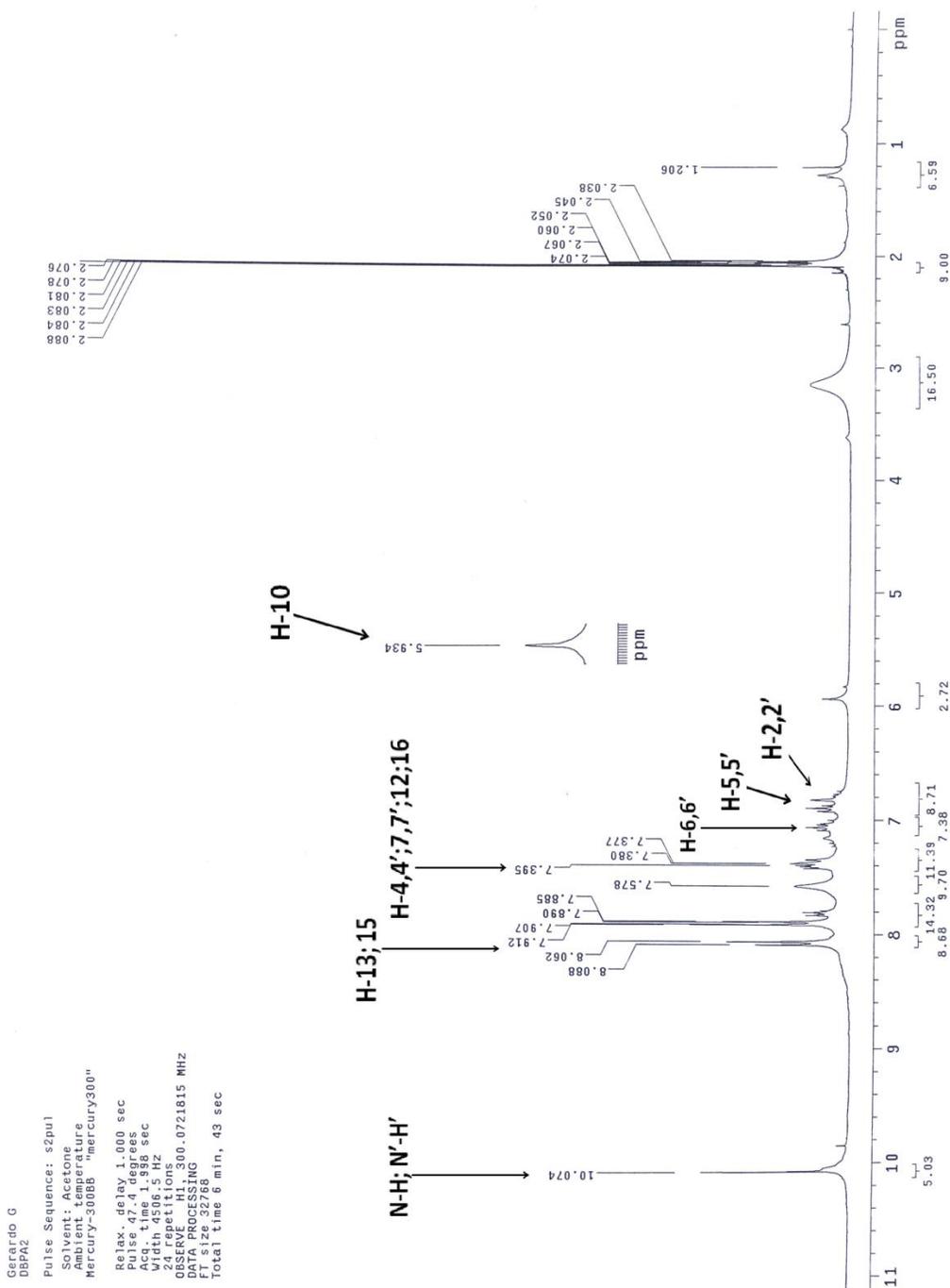






Espectro 47. Espectro de <sup>13</sup>C RMN adquirido para III(b).

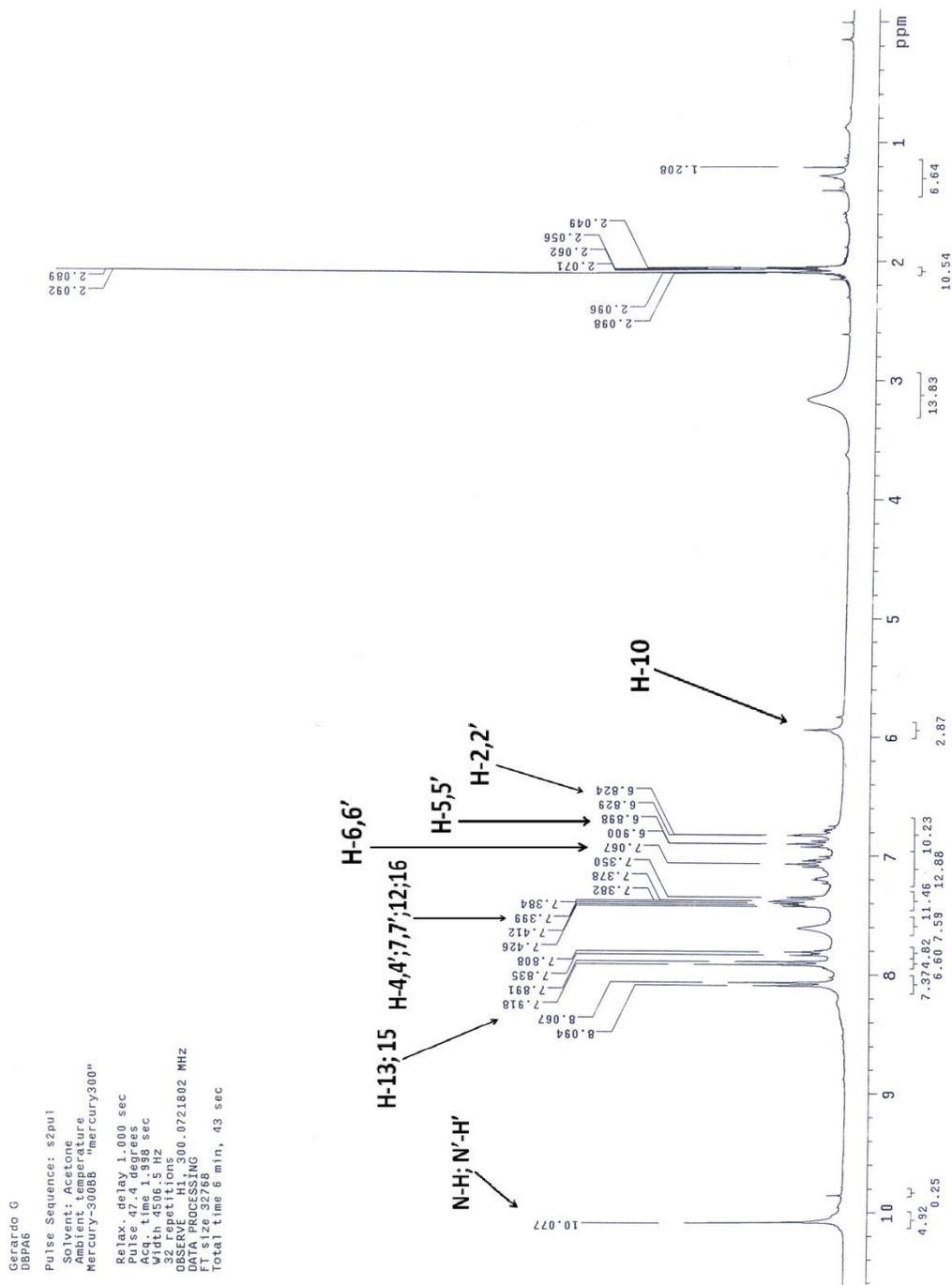




**Espectro 48.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN adquirido para III(c).

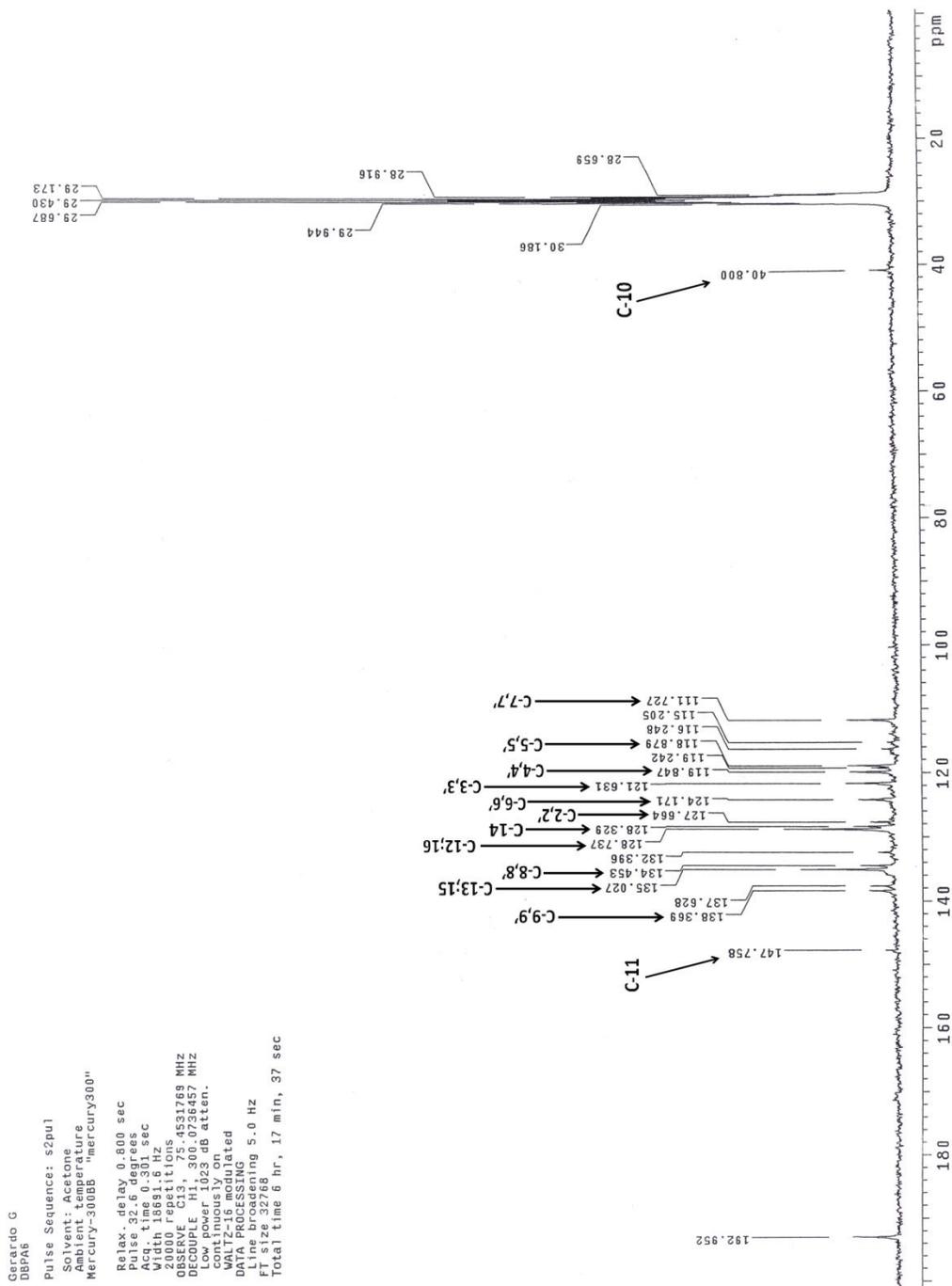






**Espectro 50.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN adquirido para **III(d)**.





**Espectro 51. Espectro de <sup>13</sup>C RMN adquirido para III(d).**

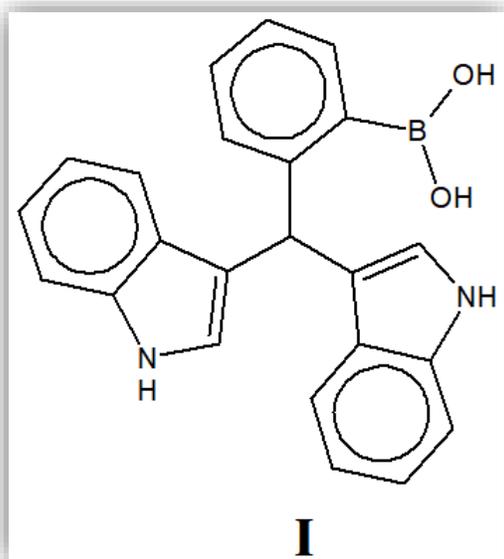




**Anexo.**

En esta sección se encuentra un resumen espectroscópico y espectrométrico de los DIM's obtenidos por cada método y técnica.





- Ácido 2-(bis(1H-indol-3-il)metil)fenilborónico.

**I(a): IR**  $\text{cm}^{-1}$ : 3404.42 (N-H), 3053.21 (H-C=), 1694.01 (Alq-H), 1602.65 (Ar-H), 1343.18 ( $\text{BO}_2$ ), 1090.31 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $\text{M}^+$ , 322.1 (100)  $[\text{M}-\text{BO}_2\text{H}]^+$ , 245 (65)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2]^+$ , 206 (43)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{BNO}_2]^+$ , 90 (9)  $[\text{M}-\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BN}_2\text{O}_2]^{++}$ ;  **$^1\text{H RMN}$**  (acetona- $\text{d}_6/\text{TMS}$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 9.97 (s, 2H, N-H y N'-H'), 7.63 (d, 1H, H-13), 7.41 (d, 2H, H-4,4'), 7.36 (d, 2H, H-7,7'), 7.27 (d,

1H, H-16), 7.16 (m, 2H, H-14 y H-15), 7.04 (t, 2H, H-6,6'), 6.87 (t, 2H, H-5,5'), 6.71 (s, 2H, H-2,2'), 5.92 (s, 1H, H-10);  **$^{13}\text{C RMN}$**  (acetona- $\text{d}_6/\text{TMS}$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 149.49 (C-11), 137.76 (C-9,9'), 134.12 (C-13), 129.19 (C-12), 128.52 (C-15), 127.92 (C-16), 126.39 (C-8,8'), 125.36 (C-14), 124.53 (C-2,2'), 124.24 (C-6,6'), 121.73 (C-3,3'), 120.37 (C-4,4'), 118.98 (C-5,5'), 111.69 (C-7,7'), 40.81 (C-10).

**I(b): IR**  $\text{cm}^{-1}$ : 3401.70 (N-H), 3052.23 (H-C=), 1692.1 (Alq-H), 1599.11 (Ar-H), 1329.93 ( $\text{BO}_2$ ), 1087.07 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $\text{M}^+$ , 322.1 (100)  $[\text{M}-\text{BO}_2\text{H}]^+$ , 245 (67)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2]^+$ , 206 (40)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{BNO}_2]^+$ , 90 (8)  $[\text{M}-\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BN}_2\text{O}_2]^{++}$ ;  **$^1\text{H RMN}$**  (acetona- $\text{d}_6/\text{TMS}$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 9.95 (s, 2H, N-H y N'-H'), 7.62 (d, 1H, H-13), 7.42 (d, 2H, H-4,4'), 7.36 (d, 2H, H-7,7'), 7.26 (d, 1H, H-16), 7.16 (m, 2H, H-14 y H-15), 7.04 (t, 2H, H-6,6'), 6.87 (t, 2H, H-5,5'), 6.71 (s, 2H, H-2,2'), 5.88 (s, 1H, H-10);  **$^{13}\text{C RMN}$**  (acetona- $\text{d}_6/\text{TMS}$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 149.48 (C-11), 137.76 (C-9,9'), 134.12 (C-13), 129.19 (C-12), 128.69 (C-15), 127.93 (C-16), 125.36 (C-14), 124.53 (C-2,2'), 124.36 (C-6,6'), 121.66 (C-3,3'), 120.37 (C-4,4'), 118.83 (C-5,5'), 111.68 (C-7,7'), 39.03 (C-10).

**I(c): IR**  $\text{cm}^{-1}$ : 3402.58 (N-H), 3051.91 (H-C=), 1686.88 (Alq-H), 1600.75 (Ar-H), 1335.49 ( $\text{BO}_2$ ), 1088.76 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $\text{M}^+$ , 322.1 (100)  $[\text{M}-\text{BO}_2\text{H}]^+$ , 245 (63)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2]^+$ , 206 (37)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{BNO}_2]^+$ , 90 (7)

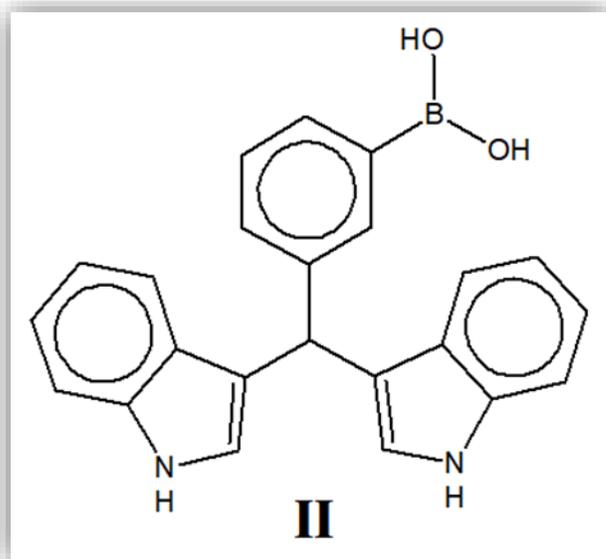




$[M-C_{16}H_{13}BN_2O_2]^{+}$ ;  $^1H$  RMN (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 10.02 (s, 2H, N-H y N'-H'), 7.63 (d, 1H, H-13), 7.42 (d, 2H, H-4,4'), 7.36 (d, 2H, H-7,7'), 7.28 (d, 1H, H-16), 7.16 (m, 2H, H-14 y H-15), 7.06 (t, 2H, H-6,6'), 6.87 (t, 2H, H-5,5'), 6.80 (s, 2H, H-2,2'), 5.92 (s, 1H, H-10);  $^{13}C$  RMN (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 137.67 (C-9,9'), 134.04 (C-13), 129.10 (C-12), 128.45 (C-15), 127.84 (C-16), 126.28 (C-8,8'), 125.27 (C-14), 124.17 (C-2,2'), 124.0 (C-6,6'), 121.64 (C-3,3'), 119.87 (C-4,4'), 118.89 (C-5,5'), 111.75 (C-7,7'), 40.74 (C-10).

**I(d): IR**  $cm^{-1}$ : 3404.18 (N-H), 3051.43 (H-C=), 1694.76 (Alq-H), 1597.39 (Ar-H), 1335.73 ( $BO_2$ ), 1087.07 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $M^{+}$ , 322.1 (100)  $[M-BO_2H]^{+}$ , 245 (56)  $[M-C_6H_6BO_2]^{+}$ , 206 (40)  $[M-C_8H_7BNO_2]^{+}$ , 117 (11)  $[M-C_{15}H_{12}BNO_2]^{+}$ , 90 (10)  $[M-C_{16}H_{13}BN_2O_2]^{+}$ ;  $^1H$  RMN (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 9.66 (s, 2H, N-H y N'-H'), 7.63 (d, 1H, H-13), 7.42 (d, 2H, H-4,4'), 7.36 (d, 2H, H-7,7'), 7.26 (d, 1H, H-16), 7.16 (m, 2H, H-14 y H-15), 7.04 (t, 2H, H-6,6'), 6.87 (t, 2H, H-5,5'), 6.71 (s, 2H, H-2,2'), 5.93(s, 1H, H-10);  $^{13}C$  RMN (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 149.43 (C-11), 137.71 (C-9,9'), 134.07 (C-13), 129.14 (C-12), 128.63 (C-15), 127.87 (C-16), 126.33 (C-8,8'), 125.32 (C-14), 124.47 (C-2,2'), 124.32 (C-6,6'), 121.61 (C-3,3'), 120.31 (C-4,4'), 118.78 (C-5,5'), 111.63 (C-7,7'), 38.97 (C-10).





- Ácido 3-(bis(1H-indol-3-il)metil)fenilborónico.

**II(a): IR**  $\text{cm}^{-1}$ : 3402.79 (N-H), 3048.74 (H-C=), 1693.30 (Alq-H), 1602.57 (Ar-H), 1334.71 ( $\text{BO}_2$ ), 1087.06 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $\text{M}^{++}$ , 322.1 (100)  $[\text{M}-\text{BO}_2\text{H}]^{++}$ , 245 (57)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2]^+$ , 206 (40)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{BNO}_2]^+$ , 90 (11)  $[\text{M}-\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BN}_2\text{O}_2]^{++}$ ;  **$^1\text{H}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 9.98

(s, 2H, N-H y N'-H'), 8.02 (s, 1H, H-12), 7.74 (d, 1H, H-14), 7.44 (d, 1H, H-16), 7.38 (d, 4H, H-4,4' y H-7,7'), 7.28 (t, 1H, H-15), 7.06 (t, 2H, H-6,6'), 6.89 (t, 2H, H-5,5'), 6.79 (s, 2H, H-2,2'), 5.93(s, 1H, H-10);  **$^{13}\text{C}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 144.38 (C-11), 137.53 (C-9,9'), 134.98 (C-14), 132.20 (C-12), 130.91 (C-13), 127.58 (C-8,8'), 124.12 (C-2,2'), 121.54 (C-3,3'), 119.75 (C-6,6'), 119.46 (C-5,5'), 118.78 (C-4,4'), 111.63 (C-7,7'), 40.77 (C-10).

**II(b): IR**  $\text{cm}^{-1}$ : 3403.23 (N-H), 3047.14 (H-C=), 1591.34 (Alq-H), 1600.28 (Ar-H), 1334.63 ( $\text{BO}_2$ ), 1087.40 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $\text{M}^{++}$ , 322.1 (100)  $[\text{M}-\text{BO}_2\text{H}]^{++}$ , 245 (60)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2]^+$ , 206 (68)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{BNO}_2]^+$ , 117 (26)  $[\text{M}-\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BNO}_2]^{++}$ , 77 (21)  $[\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BN}_2\text{O}_2]^{++}$ ;  **$^1\text{H}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 10.0 (s, 2H, N-H y N'-H'), 8.02 (s, 1H, H-12), 7.74 (d, 1H, H-14), 7.44 (d, 1H, H-16), 7.38 (d, 4H, H-4,4' y H-7,7'), 7.26 (t, 1H, H-15), 7.06 (t, 2H, H-6,6'), 6.86 (t, 2H, H-5,5'), 6.79 (s, 2H, H-2,2'), 5.93(s, 1H, H-10);  **$^{13}\text{C}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 144.49 (C-11), 137.47 (C-9,9'), 134.93 (C-14), 132.17 (C-12), 130.88 (C-13), 127.55 (C-8,8'), 124.08 (C-2,2'), 121.49 (C-3,3'), 119.71 (C-6,6'), 119.40 (C-5,5'), 118.74 (C-4,4'), 111.59 (C-7,7'), 40.72 (C-10).

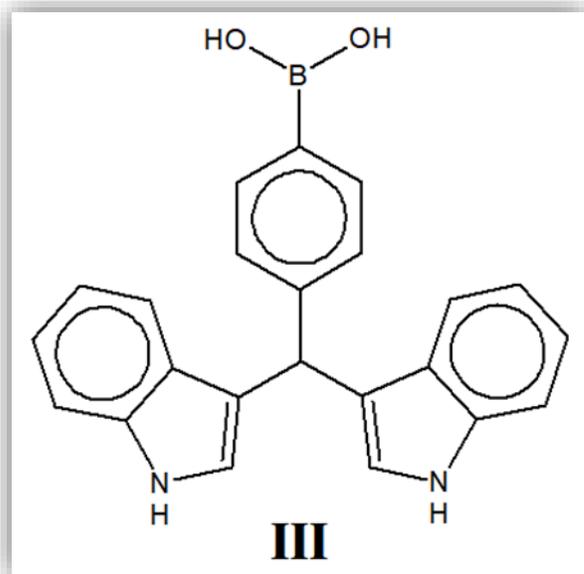




**II(c): IR**  $\text{cm}^{-1}$ : 3400.21 (N-H), 3051.86 (H-C=), 1689.68 (Alq-H), 1599.84 (Ar-H), 1334.67 ( $\text{BO}_2$ ), 1091.65 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $\text{M}^{+}$ , 322.1 (100)  $[\text{M}-\text{BO}_2\text{H}]^{+}$ , 245 (47)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2]^{+}$ , 206 (59)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{BNO}_2]^{+}$ , 130 (32)  $[\text{M}-\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BNO}_2]^{+}$ , 90 (18)  $[\text{M}-\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BN}_2\text{O}_2]^{+}$ , 77 (22)  $[\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BN}_2\text{O}_2]^{+}$ ;  **$^1\text{H}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 10.04 (s, 2H, N-H y N'-H'), 8.0 (s, 1H, H-12), 7.70 (d, 1H, H-14), 7.42 (d, 1H, H-16), 7.37 (d, 4H, H-4,4' y H-7,7'), 7.26 (t, 1H, H-15), 7.05 (t, 2H, H-6,6'), 6.88 (t, 2H, H-5,5'), 6.78 (s, 2H, H-2,2'), 5.91 (s, 1H, H-10);  **$^{13}\text{C}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 144.52 (C-11), 137.67 (C-9,9'), 135.13 (C-14), 132.33 (C-12), 131.03 (C-13), 129.13 (C-16), 128.48 (C-15), 127.70 (C-8,8'), 124.26 (C-2,2'), 121.67 (C-3,3'), 119.89 (C-6,6'), 119.62 (C-5,5'), 118.92 (C-4,4'), 111.77 (C-7,7'), 40.92 (C-10).

**II(d): IR**  $\text{cm}^{-1}$ : 3402.81 (N-H), 3051.13 (H-C=), 2922.88 (H-C), 1689.23 (Alq-H), 1599.12 (Ar-H), 1336.85 ( $\text{BO}_2$ ), 1089.50 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $\text{M}^{+}$ , 322.1 (100)  $[\text{M}-\text{BO}_2\text{H}]^{+}$ , 245 (56)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2]^{+}$ , 206 (49)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{BNO}_2]^{+}$ , 117 (16)  $[\text{M}-\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BNO}_2]^{+}$ , 90 (17)  $[\text{M}-\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BN}_2\text{O}_2]^{+}$ ;  **$^1\text{H}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 10.0 (s, 2H, N-H y N'-H'), 8.01 (s, 1H, H-12), 7.73 (d, 1H, H-14), 7.42 (d, 1H, H-16), 7.38 (d, 4H, H-4,4' y H-7,7'), 7.26 (t, 1H, H-15), 7.06 (t, 2H, H-6,6'), 6.89 (t, 2H, H-5,5'), 6.80 (s, 2H, H-2,2'), 5.92 (s, 1H, H-10);  **$^{13}\text{C}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 144.49 (C-11), 137.64 (C-9,9'), 135.08 (C-14), 132.30 (C-12), 131.0 (C-13), 129.08 (C-16), 128.43 (C-15), 127.67 (C-8,8'), 124.23 (C-2,2'), 121.64 (C-3,3'), 119.86 (C-6,6'), 119.57 (C-5,5'), 118.87 (C-4,4'), 111.72 (C-7,7'), 40.87 (C-10).





- Ácido 4-(bis(1H-indol-3-yl)metil)fenilborónico.

**III(a): IR**  $\text{cm}^{-1}$ : 3403.53 (N-H), 3046.53 (H-C=), 1689.19 (Alq-H), 1606.60 (Ar-H), 1335.14 ( $\text{BO}_2$ ), 1090.13 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $\text{M}^+$ , 322.1 (100)  $[\text{M}-\text{BO}_2\text{H}]^{+}$ , 245 (59)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2]^{+}$ , 206 (56)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{BNO}_2]^{+}$ , 117 (30)  $[\text{M}-\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BNO}_2]^{+}$ , 77 (24)  $[\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BN}_2\text{O}_2]^{+}$ ;  **$^1\text{H RMN}$**  (acetona- $\text{d}_6/\text{TMS}$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 10.02 (s, 2H, N-H y  $\text{N}'\text{-H}'$ ), 7.83 (d, 2H, H-13 y H-

15), 7.40 (m, 6H, H-12, H-16, H-4,4' y H-7,7'), 7.06 (t, 2H, H-6,6'), 6.89 (t, 2H, H-5,5'), 6.82 (s, 2H, H-2,2'), 5.94(s, 1H, H-10);  **$^{13}\text{C RMN}$**  (acetona- $\text{d}_6/\text{TMS}$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 147.71 (C-11), 137.56 (C-9,9'), 134.98 (C-13 y C-15), 134.39 (C-8,8'), 128.28 (C-12 y C-16), 127.60 (C-2,2'), 124.12 (C-6,6'), 121.58 (C-3,3'), 119.80 (C-4,4'), 118.83 (C-5,5'), 111.68 (C-7,7'), 40.75 (C-10).

**III(b): IR**  $\text{cm}^{-1}$ : 3401.80 (N-H), 3052.79 (H-C=), 2846.73 (H-C), 1676.95 (Alq-H), 1607.28 (Ar-H), 1336.37 ( $\text{BO}_2$ ), 1092.12 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $\text{M}^+$ , 322.1 (100)  $[\text{M}-\text{BO}_2\text{H}]^{+}$ , 245 (63)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2]^{+}$ , 206 (38)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{BNO}_2]^{+}$ , 90 (8)  $[\text{M}-\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BN}_2\text{O}_2]^{+}$ ;  **$^1\text{H RMN}$**  (acetona- $\text{d}_6/\text{TMS}$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 10.07 (s, 2H, N-H y  $\text{N}'\text{-H}'$ ), 7.95 (d, 2H, H-13 y H-15), 7.40 (m, 6H, H-12, H-16, H-4,4' y H-7,7'), 7.06 (t, 2H, H-6,6'), 6.91 (t, 2H, H-5,5'), 6.82 (s, 2H, H-2,2'), 5.93(s, 1H, H-10);  **$^{13}\text{C RMN}$**  (acetona- $\text{d}_6/\text{TMS}$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 137.56 (C-9,9'), 134.98 (C-13 y C-15), 134.39 (C-8,8'), 128.67 (C-12 y C-16), 128.28 (C-14), 127.58 (C-2,2'), 124.11 (C-6,6'), 121.57 (C-3,3'), 119.78 (C-4,4'), 118.80 (C-5,5'), 111.66 (C-7,7'), 40.74 (C-10).





**III(c): IR**  $\text{cm}^{-1}$ : 3395.41 (N-H), 2927.63 (H-C=), 2847.54 (H-C), 1670.41 (Alq-H), 1606.73 (Ar-H), 1339.26 ( $\text{BO}_2$ ), 1091.91.07 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $\text{M}^+$ , 322.1 (100)  $[\text{M}-\text{BO}_2\text{H}]^+$ , 245 (61)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2]^+$ , 206 (44)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{BNO}_2]^+$ , 117 (17)  $[\text{M}-\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BNO}_2]^+$ , 77 (15)  $[\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BN}_2\text{O}_2]^+$ ;  **$^1\text{H}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 10.07 (s, 2H, N-H y N'-H'), 7.90 (d, 2H, H-13 y H-15), 7.39 (m, 6H, H-12, H-16, H-4,4' y H-7,7'), 7.06 (t, 2H, H-6,6'), 6.90 (t, 2H, H-5,5'), 6.82 (s, 2H, H-2,2'), 5.93(s, 1H, H-10);  **$^{13}\text{C}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 147.69 (C-11), 138.30 (C-9,9'), 134.96 (C-13 y C-15), 134.37 (C-8,8'), 128.67 (C-12 y C-16), 128.26 (C-14), 127.58 (C-2,2'), 124.11 (C-6,6'), 121.55 (C-3,3'), 119.78 (C-4,4'), 118.80 (C-5,5'), 111.66 (C-7,7'), 40.75 (C-10).

**III(d): IR**  $\text{cm}^{-1}$ : 3399.82 (N-H), 2845.89 (H-C), 1679.24 (Alq-H), 1604.55 (Ar-H), 1335.98 ( $\text{BO}_2$ ), 1096.64 (B-C); **EMIE** (70 eV)  $m/z$  (%ar) [Asig]: 366.22 (n.o)  $\text{M}^+$ , 322.1 (100)  $[\text{M}-\text{BO}_2\text{H}]^+$ , 245 (57)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2]^+$ , 206 (40)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{BNO}_2]^+$ , 117 (14)  $[\text{M}-\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BNO}_2]^+$ , 77 (14)  $[\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BN}_2\text{O}_2]^+$ ;  **$^1\text{H}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 10.07 (s, 2H, N-H y N'-H'), 7.90 (d, 2H, H-13 y H-15), 7.38 (m, 6H, H-12, H-16, H-4,4' y H-7,7'), 7.06 (t, 2H, H-6,6'), 6.90 (t, 2H, H-5,5'), 6.82 (s, 2H, H-2,2'), 5.95(s, 1H, H-10);  **$^{13}\text{C}$  RMN** (acetona- $d_6$ /TMS) ( $\delta$ /ppm): 147.75 (C-11), 138.36 (C-9,9'), 135.02 (C-13 y C-15), 134.45 (C-8,8'), 128.73 (C-12 y C-16), 128.32 (C-14), 127.66 (C-2,2'), 124.17 (C-6,6'), 121.63 (C-3,3'), 119.84 (C-4,4'), 118.87 (C-5,5'), 111.72 (C-7,7'), 40.80 (C-10).

