



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Síntesis de nuevos derivados de 1-(3(4)-diindolilmetil)bencil)-2-(3(4)-diindolilmetilfenil)-1*H*-benzimidazol”

T E S I S

Que para obtener el título de

INGENIERA QUÍMICA

Presenta

Martha Reyes Cruz

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Coasesor: Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

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 el: **Trabajo de Tesis.**

Síntesis de nuevos derivados de 1-(3(4)-diindolilmetil)encil-2-(3(4)-diindolilmetilfenil)-1H-benzimidazol.

Que presenta la pasante: **Martha Reyes Cruz**
Con número de cuenta: **409080618** para obtener el Título de la carrera: **Ingeniería 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 18 de enero de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	M.C. Georgina Enriqueta Espinosa Pérez	
1er. SUPLENTE	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
2do. SUPLENTE	Dr. Fernando Ortega Jiménez	

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

LMCF/javg

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

AGRADECIMIENTOS

Antes que nada gracias a Dios por todas las bendiciones que me ha dado y que gracias a él estoy terminando una etapa más de mi vida, siempre bajo su guía, mi fe está en él y sus tiempos siempre son perfectos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por ser la parte fundamental de mi formación académica así como personal, es un orgullo formar parte de esta gran institución.

A mi madre por todo el apoyo que siempre me ha brindado incondicionalmente, gracias por esforzarte económicamente para que estudiemos y podamos ser alguien en la vida. Me siento muy orgullosa de ti por lo que eres, TE AMO MAMA!!!

A mis hermanos: Claudio, Araceli y Emmanuel, gracias que en su momento me apoyaron con lo que pudieron y gracias por ser mis compañeros de vida, siempre unidos ante todo, LOS AMO.

A mi esposo, César gracias por todo el apoyo que siempre me brindas, gracias por el inmenso amor que me tienes y que gracias a la UNAM y a la carrera de Ingeniería Química fuimos compañeros de escuela y hoy somos compañeros de vida, te AMO!!!

A mi tío Benito y esposa Alicia, muchas gracias por las puertas que me abrieron de su hogar desde un principio incondicionalmente y permitir que estuviera con ellos durante toda mi carrera, muchas gracias por el buen trato que me dieron, los quiero mucho.

Al Dr. Guillermo Penieres, muchas gracias por aceptar que fuera una más de sus tesis, aún recuerdo cuando llegué a su laboratorio y me explicó que en mi carrera como ingenieros no veíamos nada relacionado a los espectros, pero después me dijo es complicado pero no imposible, ahora me consta que lo que me dijo es muy cierto, muchas gracias Dr. por todo el apoyo brindado y por compartir sus conocimientos de Química conmigo. Toda mi admiración y respeto hacia usted.

Al Dr. Ricardo Luna, "Paul", infinitas gracias por todo el apoyo brindado y por su valioso tiempo que me regaló para explicarme lo que fuera necesario para adquirir más conocimientos de un área que desconocía, siempre en servicio para ayudar a toda persona, gracias también que aparte de lo académico sé que en una amistad puedo confiar en usted.

A Linda, Alex, Jess y Ángeles, gracias por que en su momento me ayudaron a experimentar y como siempre personas disponibles para ayudar, gracias por su amistad.

Se agradece a los sinodales asignados: Dr. René Miranda, Dr. Guillermo Penieres, Mtra. Georgina E. Pérez, Dr. Gabriel Arroyo y Dr. Fernando Ortega, gracias por sus comentarios y aportaciones, para el enriquecimiento de este trabajo.

DEDICATORIAS

Papá y mamá: ustedes que con su infinito esfuerzo, amor y dedicación, me han regalado lo más valioso que los padres pueden regalar a sus hijos: la oportunidad de estudiar.

Quiero dedicar este trabajo a un hombre que desafortunadamente ya no está con mi familia pero me dejó los valores que como persona me siento orgullosa por lo que soy, a mi padre Anselmo Reyes Medina, estoy segura que también está festejando este triunfo y que estaría muy orgulloso de mí por lo que he logrado, gracias a él por su consejo que siempre nos recalcó que estudiando llegaríamos a ser alguien en esta vida, en el tiempo que estuvo conmigo parte de la carrera siempre siempre me apoyó económicamente y anímicamente, que a pesar de la enfermedad que tenía me enseñó a que ante cualquier adversidad hay que echarle todas las ganas para seguir adelante.

SIEMPRE EN MIS PENSAMIENTOS PAPA!!!

También este trabajo va dedicado a mis abuelitas: Lupe y Nicolasa, que ya están en un lugar mejor, gracias por el amor que siempre me demostraron.

ÍNDICE

ÍNDICE	06
ABREVIATURAS Y ACRONIMOS	08
1.0 INTRODUCCIÓN.....	09
2.0 GENERALIDADES.....	10
2.1. Química Verde.....	10
2.1.1. Los 12 principios de la Química Verde	10
2.1.2. Ejemplos de Química Verde	11
2.2. El espectro electromagnético	12
2.2.1. La radiación electromagnética	12
2.2.2. Radiación infrarroja	13
2.2.2.1. Definición y características	13
2.2.2.2. Interacción de irradiación infrarroja con las moléculas	13
2.2.2.3. Fuentes de obtención de la irradiación infrarroja	15
2.2.2.4. Aplicación en síntesis orgánica	16
2.3. Ultrasonido	18
2.3.1 Definición y características	18
2.3.2 Reacciones sonoquímicas	19
2.3.3 Cavitación ultrasónica	19
2.3.4 Factores que determinan una buena aplicación del ultrasonido.....	22
2.3.5 Aplicación en síntesis orgánica	22
3.0 INDOL	24
3.1. Reacciones de protonación	26
3.2. Usos de los indoles	26
3.2.1. Indoles en la naturaleza	27
3.3. Diindolilmetano	27

3.3.1. Síntesis de diindolilmetanos	28
3.3.2 Usos de los diindolilmetanos	30
4.0 BENZIMIDAZOLES	31
4.1. Naturaleza química del benzimidazol	33
4.1.1 Síntesis de benzimidazoles	35
4.1.2. Usos de benzimidazoles	37
4.2. Moléculas híbridas	37
5.0 HIPÓTESIS.....	41
6.0 JUSTIFICACIÓN	41
7.0 OBJETIVOS	42
7.1. Objetivo general.....	42
7.2. Objetivos particulares	42
8.0 PARTE EXPERIMENTAL.....	43
8.1. Material y equipo.....	43
8.2. Metodología experimental	44
8.2.1. Síntesis de formildiindolilmetanos	45
8.2.2. Síntesis general de 1-(3(4)-diindolilmetilbencil)-2-(3(4)- diindolilmetilfenil) benzimidazoles	54
9.0 RESULTADOS Y DISCUSIONES	63
10.0 CONCLUSIONES	74
11.0 REFERENCIAS	75
12.0 ANEXOS.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

(% a.r.)= Porcentaje de abundancia relativa

[Asig.]= Asignación

°C= Grados Celsius

Atm= Atmósfera (presión)

cm^{-1} = número de onda

EM= Espectrometría de masas

Hz= Hertz

IR= Infrarrojo

K= Kelvin (temperatura)

m/z = Relación masa-carga

MHz= Megahertz

mL= Mililitros

mmol= Milimol

Ms= grupo mesilo

OAc= Acetato

ppm= partes por millón

q= señal cuádruple

RMN= Resonancia Magnética Nuclear

t.a.= Temperatura ambiente

Ts= Grupo tosilo

US= Ultrasonido

λ = Longitud de onda

1.0 INTRODUCCIÓN

El estudio de las reacciones orgánicas, surge de la necesidad de proponer y realizar nuevos métodos de experimentación para la síntesis de compuestos, de tal manera que estos nuevos métodos sean sencillos, rápidos, económicos y además con un menor impacto al medio ambiente. Es así como se han buscado fuentes de energía alternativas a la térmica convencional como son las microondas, ultrasonido e infrarrojo, entre otras, para activar una reacción. En consecuencia, se ha encontrado que al emplear estos tipos de energía se observa el abatimiento en los tiempos de reacción, un mayor rendimiento, un menor impacto ecológico, y en general, se optimizan las condiciones de reacción.

Por otro lado, el indol y sus derivados han captado la atención de los químicos orgánicos. Tal es el caso del 3,3'-diindolilmetano (DIM), debido a su gran aplicación en el área citotóxica y por ende su importancia biológica; para ello, se han buscado métodos alternativos de síntesis de los cuales ya existen un gran número de ellos. El DIM es un dímero, el cual es biotransformado en el estómago a partir del 3-indolilcarbinol (I3C).¹ Éste se forma por la ingesta de vegetales crucíferos como brócoli, col, bretones (col de Bruselas) y coliflor, éstas han sido cultivadas por siglos y últimamente se les ha encontrado aplicación en el desarrollo de medicinas. De ahí la importancia y propósito del presente trabajo, que se llevó a cabo la síntesis de derivados del DIM de una manera rápida, sencilla y económica. Recientemente, suplementos alimentarios del diindolilmetano o productos relacionados con este compuesto han mostrado efectos benéficos para la salud humana.

De la misma manera, el benzimidazol y derivados representa un grupo de compuestos de importancia, tanto a nivel químico como farmacológico como antifúngicos, antiparasitarios y antibacterianos, entre otras aplicaciones.

En este trabajo se presenta la síntesis de compuestos híbridos que tienen a las estructuras del DIM y de benzimidazoles, utilizando como fuentes de energía irradiación infraroja, ultrasonido y una combinación simultánea de ambas, para llevar a cabo la obtención de las moléculas objetivo. Esta técnica beneficia de manera económica a aquellos procesos donde participa. También se ha asociado a la filosofía de *Química Verde (Green Chemistry)*, en la que uno de sus principios es diseñar procesos y productos químicos, reduciendo y/o eliminando el uso de sustancias químicas nocivas y/o tóxicas, protegiendo así el entorno ambiental.

2.0 GENERALIDADES

2.1 Química Verde

Desde 1990, cuando entró en vigor la Ley de la Prevención de la Contaminación, la Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas (OPCST), dependiente de la Agencia de Protección Ambiental (APA) de los Estados Unidos de América, exploró la idea de desarrollar nuevos procesos y productos químicos, o bien, mejorar los existentes para hacerlos menos peligrosos para la salud humana y el medio ambiente. En 1991, la OPCST puso en marcha un programa de subvenciones a la investigación llamado “Rutas Sintéticas Alternativas para Prevenir la Contaminación”. Este programa proporcionó subvenciones sin precedentes para proyectos de investigación que incluye la prevención de la contaminación en el diseño y síntesis de productos químicos. En 1993, el programa se amplió para incluir otros temas, tales como disolventes químicos más seguros y más ecológicos, lo que pasó a denominarse “**Química Verde**”. Desde entonces, este programa ha generado numerosas aportaciones en el mundo académico, industrial y en organizaciones gubernamentales y no gubernamentales para promover el uso de la química para la prevención de la contaminación.²

La Química Verde consiste en una filosofía donde los procesos y productos químicos son diseñados para reducir o eliminar los impactos ambientales negativos, cuyo uso resulta en reducción de residuos, productos más seguros o menos tóxicos y mejora de la eficiencia. Asimismo, la Química Verde estimula la innovación y fomenta la creación de productos que sean ambiental y económicamente sostenibles.³

La Química Verde se rige por 12 principios, los cuales nos guían para su aplicación.

2.1.1 Los 12 principios de la Química Verde

Los principios de la Química Verde o sostenible fueron formulados por Paul Anastas y John Warner en su libro “*Green Chemistry : Theory and Practice*”, y son los siguientes:

1. **Prevención:** Es preferible prevenir la formación de residuos que tratar de limpiarlos después de haber sido creados.
2. **Economía atómica:** Los métodos de síntesis deben ser diseñados de tal manera que se incorporen al máximo todos los reactivos utilizados en el proceso, en el producto final.
3. **Síntesis químicas menos peligrosas:** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.

- 4. Diseño de productos químicos más seguros:** Los productos químicos deben ser diseñados de manera que mantengan su eficacia a la vez que reduzcan al mínimo su toxicidad.
- 5. Disolventes y auxiliares seguros:** El uso de sustancias auxiliares (por ejemplo: disolventes, agentes de separación, etc.) deberían ser innecesarios, siempre que sea posible e inoocuos cuando se usen.
- 6. Eficiencia energética:** Los requerimientos energéticos serán catalogados por sus impactos ambientales y económicos y deben ser reducidos. Los métodos de síntesis deben realizarse preferentemente a temperatura ambiente y presión atmosférica.
- 7. Uso de materias primas renovables:** Las materias primas deben ser renovables en lugar de no renovables, siempre que sea técnica y económicamente factible.
- 8. Reducir derivados:** Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos), ya que esas etapas requieren reactivos adicionales y pueden generar desechos.
- 9. Catálisis:** Se emplearán catalizadores (lo más selectivo posible) ya que son superiores a los reactivos estequiométricos.
- 10. Diseño de productos degradables:** Los productos químicos deben ser diseñados de manera tal que al final de su función éstos se descompongan en productos inoocuos.
- 11. Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación:** Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir su monitoreo en tiempo real, en su proceso y control antes de la formación de sustancias peligrosas.
- 12. Seguridad química para la prevención de accidentes:** Las sustancias utilizadas en un proceso químico deberán ser elegidas para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

2.1.2 Algunos ejemplos de química verde o sostenible⁴

- Extintores verdes: usan surfactantes biodegradables que sirven para crear espumas extintoras para los incendios.
- Productos para reducir el plomo: biocombustibles, catalizadores en automóviles y gasolina sin plomo, etc.
- CO₂ supercrítico: si se mezcla con un humectante es perfecto para eliminar grasa de los tejidos, usado en tintorerías como sustituto del percloroetileno que es perjudicial. Si se mezcla con ácido

peracético y agua es un buen producto sostenible para lograr la esterilización de materiales a bajas temperaturas.

2.2 El espectro electromagnético

La luz visible, los rayos X, las microondas, las ondas de radio, etc., son distintos tipos de radiación electromagnética, que en su conjunto forman el *espectro electromagnético*. Este espectro se divide de manera arbitraria en distintas regiones, y la región visible, la más familiar, solo constituye una pequeña parte del espectro total cuya longitud de onda va de 3.8×10^{-9} a 7.8×10^{-9} m (Figura 1).⁵

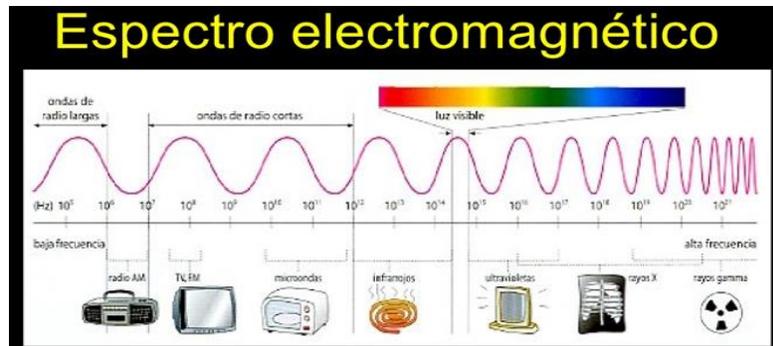


Figura 1. El Espectro electromagnético.

2.2.1 La radiación electromagnética

Las cargas eléctricas en movimiento producen campos eléctricos y magnéticos. Los cambios cíclicos en estos campos producen radiación electromagnética; de esta manera la radiación electromagnética consiste en una oscilación perpendicular de un campo eléctrico y uno magnético. Ésta traslada energía de un punto a otro, moviéndose a la velocidad de la luz.⁶

La radiación electromagnética tiene un comportamiento dual, en algunos aspectos posee las propiedades de una partícula (llamada fotón), pero en otros aspectos se comporta como una onda de energía que viaja a la velocidad de la luz. Al igual que todas las ondas, la radiación electromagnética se caracteriza por una longitud de onda, una frecuencia y una amplitud (Figura 2). La longitud de onda λ (lambda) es la distancia de un máximo de la onda a la siguiente. La frecuencia ν (nu) es la cantidad de máximos de onda que pasan por un punto fijo por unidad de tiempo y, por lo general, se expresa en segundos recíprocos, s^{-1} , o Hertz, Hz ($1\text{Hz} = 1\text{ s}^{-1}$). La amplitud es la altura de una onda, medida desde el punto medio hasta el máximo. La intensidad de la energía de radiación, sea ésta débil o intensa, es proporcional al cuadrado de la amplitud de onda.⁷

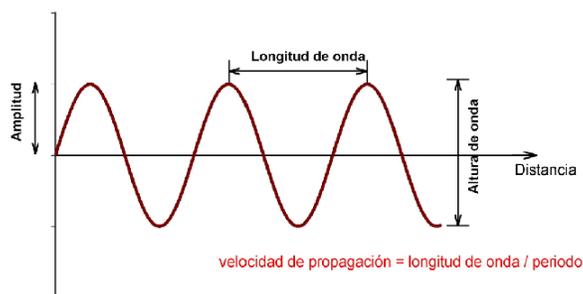


Figura 2. Las ondas electromagnéticas.

2.2.2 Radiación infrarroja

2.2.2.1 Definición y características

La región infrarroja (del latín, infra, «debajo» del rojo, IR) del espectro corresponde a frecuencias que se encuentran justo por debajo del visible y por encima de las microondas. Los fotones de la irradiación infrarroja no tienen suficiente energía para producir transiciones electrónicas, pero pueden hacer que determinados grupos de átomos vibren respecto a los enlaces que los conectan.⁸ Sin embargo, es imposible la sola excitación de los niveles vibratorios, ya que prácticamente siempre se excitan los estados rotacionales conjuntamente con los vibratorios.⁹

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

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

La región más utilizada en Química es el infrarrojo medio, debido a que la vibración molecular de la mayoría de los grupos funcionales es perceptible en esta zona.¹⁰ A pesar de la selección del IR medio como preferencial en la Química, no todas las moléculas absorben la radiación infrarroja, hecho que se abordará en la siguiente sección.

2.2.2.2 Interacción de irradiación infrarroja con las moléculas

Anteriormente, se habló de que no todas las moléculas absorben la radiación infrarroja, por lo que es necesario entender cómo interacciona con las moléculas para explicar este hecho, de manera particular con un enlace molecular. La clave radica en el momento dipolar del enlace, visualizándose

de manera simple como una carga positiva y una negativa separadas por un resorte. Si el enlace se coloca en un campo eléctrico, se puede comprimir si está en la misma dirección del campo y el momento dipolar disminuye. De manera inversa, cuando el campo eléctrico está en dirección contraria al enlace, este último se alarga y el momento dipolar aumenta. Si esta compresión y alargamiento del enlace se produce a una frecuencia que corresponde a la velocidad natural de vibración de la molécula, se puede absorber energía. Por lo tanto, se absorbe energía en ese intervalo de frecuencias y se dice que la molécula es activa en el IR. Un ejemplo de ello, puede verse en la figura 3.

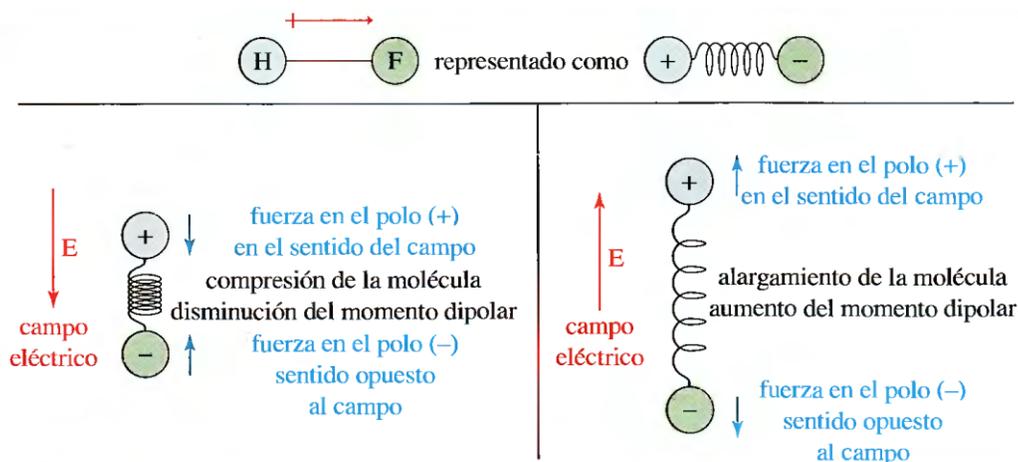


Figura 3. Representación gráfica del alargamiento y compresión del enlace hidrógeno-flúor por efecto de un campo eléctrico. El cambio de momento dipolar solo se da si es diferente de 0.

Si un enlace es simétrico y el momento dipolar es cero, como el de moléculas homonucleares (O_2 , N_2 , Cl_2), el campo eléctrico no interacciona con el enlace, en el sentido de que la vibración no produce cambios en el momento dipolar y, por lo tanto, no hay absorción de energía. El momento dipolar nulo de este tipo de moléculas no depende del alargamiento o compresión del enlace bajo influencia del campo eléctrico, dado que especies como el acetileno ($H-C\equiv C-H$), cuyo momento dipolar es cero, sigue manteniéndose así, aun bajo el alargamiento y estiramiento de su triple enlace. Esta vibración se dice que es inactiva en el IR y no produce ninguna absorción de energía.

Entendido el fenómeno de vibración molecular por efecto del campo eléctrico de una onda, es necesario mencionar que, en función de la energía absorbida por la molécula, se pueden dar diferentes tipos de vibración, los cuales se citan a continuación.¹¹

a) Estiramiento: Átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro, los movimientos pueden ser simétricos o asimétricos (Figura 4).

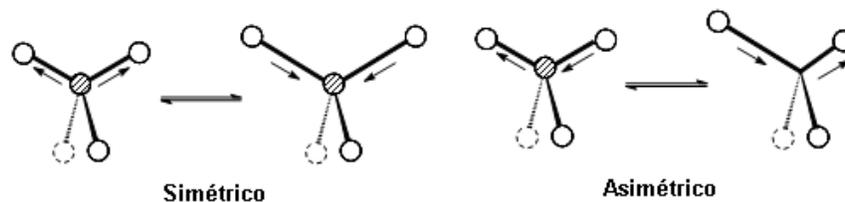


Figura 4. Estiramiento simétrico y asimétrico.

b) Flexiones sobre el plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado a otro en el plano de la molécula, dichos movimientos se conocen como oscilación y tijereteo (Figura 5).

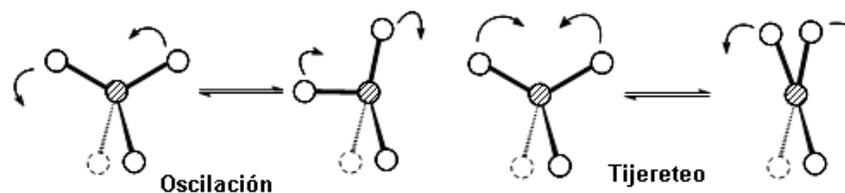


Figura 5. Flexiones sobre el plano, procesos de oscilación y tijereteo.

c) Flexiones fuera del plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado a otro en formas perpendiculares al plano de la molécula, dicho movimiento es conocido como sacudida y torsión (Figura 6).

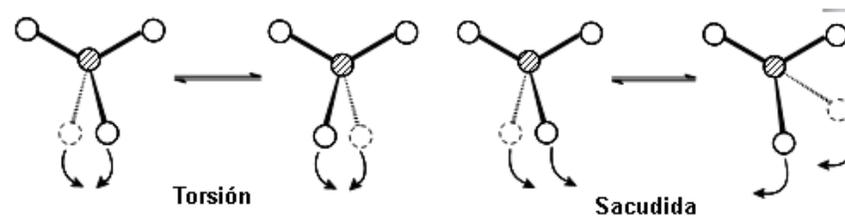


Figura 6. Flexiones fuera del plano, procesos de torsión y sacudida.

2.2.2.3 Fuentes de obtención de la irradiación infrarroja

Las fuentes de IR constan de un sólido inerte que se calienta eléctricamente a una temperatura comprendida entre 1500 y 2200 K. Estas fuentes producen una radiación continua. A estas temperaturas, la máxima intensidad radiante se produce entre 5000 y 5900 cm^{-1} (de 2 a 1.7 μm). A longitudes de onda mayores, la intensidad decrece con suavidad hasta ser 1% del máximo a 670 cm^{-1} (15 μm). A longitudes de onda menores, la disminución es más rápida y se observa una reducción de intensidad similar a los 10 000 cm^{-1} (1 μm).¹² Generalmente se citan 5 fuentes:

a) Emisor de Nernst: Está constituido por óxidos de tierras raras conformadas en un cilindro (zirconio, ytrio y torio generalmente). Posee terminales de platino que están selladas para permitir la conexión eléctrica. Alcanza temperaturas comprendidas entre 1200 y 2200 K. El coeficiente térmico de la resistencia del emisor es muy negativo y debe calentarse previamente antes de que la corriente sea lo suficientemente alta para conservar la temperatura adecuada.¹³ Su máxima energía emitida se concentra entre 1 y 10 μm , llegando a usarse incluso hasta 40 μm .

b) Fuente globular o Globar: Varilla de carburo de silicio (SiC) que se calienta eléctricamente hasta 1300-1500 K y tiene la ventaja de poseer un coeficiente de resistencia positivo. Los contactos eléctricos deben enfriarse para evitar la formación de un arco. Es más estable que el emisor de Nernst y su máxima capacidad de emisión es comparable entre 1 y 10 μm al emisor de Nernst, pero es menor a partir de 10 μm .

c) Fuente de filamento incandescente: De intensidad algo menor que el emisor de Nernst y el Globar, pero con una vida más larga. Consiste en una espiral muy apretada de alambre de nicromo (aleación de níquel y cromo) que se calienta a casi 1100 K. A pesar de poseer menor intensidad que muchas fuentes de IR, la fuente de filamento incandescente no necesita enfriarse y casi no requiere mantenimiento. Existe una variante que consiste en una espiral de rodio empaquetado en un tubo fijo de óxido de aluminio, que desarrolla temperaturas de 1500 K con una máxima utilidad en el intervalo del IR medio (2.5-25 μm).

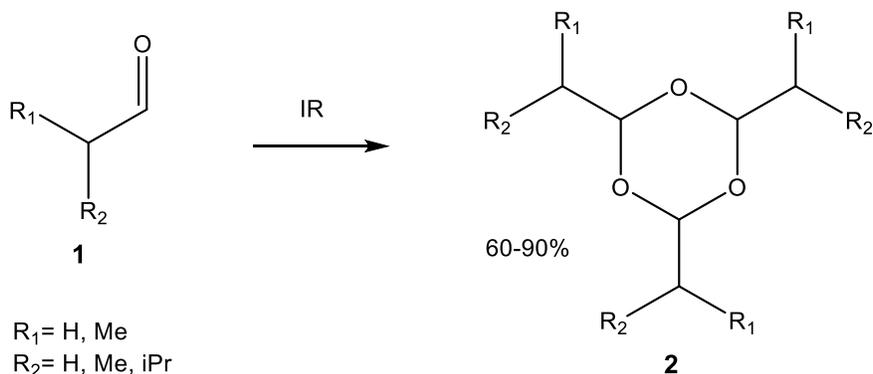
d) Arco de mercurio: Útil para la región espectral del IR lejano ($\lambda > 50 \mu\text{m}$). Consiste en un arco de mercurio de alta presión que consta de un tubo revestido con cuarzo que contiene vapor de mercurio a una presión mayor que una atmósfera. El paso de electricidad a través del vapor origina una fuente de plasma interna que proporciona una radiación continua en la región del infrarrojo lejano.

e) Lámpara de filamento de tungsteno: Fuente adecuada para la región del infrarrojo cercano de 4000 a 12800 cm^{-1} (2.5 a 0.75 μm).

2.2.2.4 Aplicación en síntesis orgánica

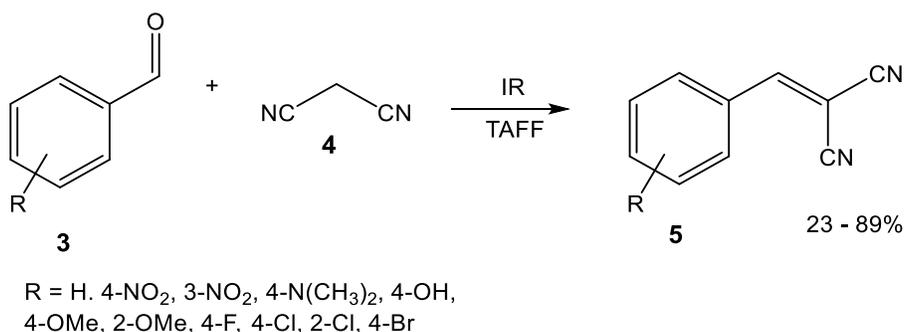
Existe vasta información de la aplicación de IR a la activación de reacciones de síntesis orgánica. En este apartado se mencionaran algunos trabajos que implican su uso.

a. Síntesis de 1, 3, 5-trioxanos (2). Partiendo de los derivados del isobutiraldehído (1), la reacción finalizó a los 45 minutos de exposición a IR (Esquema 1).¹⁴



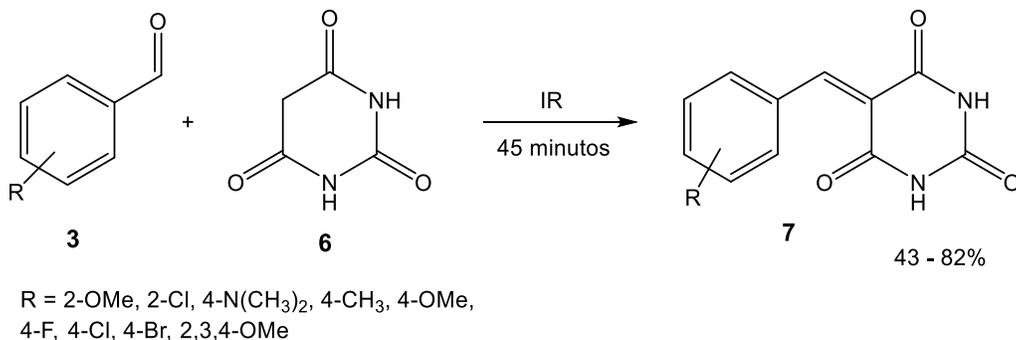
Esquema 1. Obtención de 2 utilizando 1 como materia prima.

b. Síntesis de malonitrilos (5): A partir de los derivados del benzaldehído (3), dicianometano (4) y Tonsil Actisil FF (TAFF) como catalizador, se produjo una reacción de Knoevenagel para producir (5) en un tiempo de reacción de quince minutos (Esquema 2).¹⁵



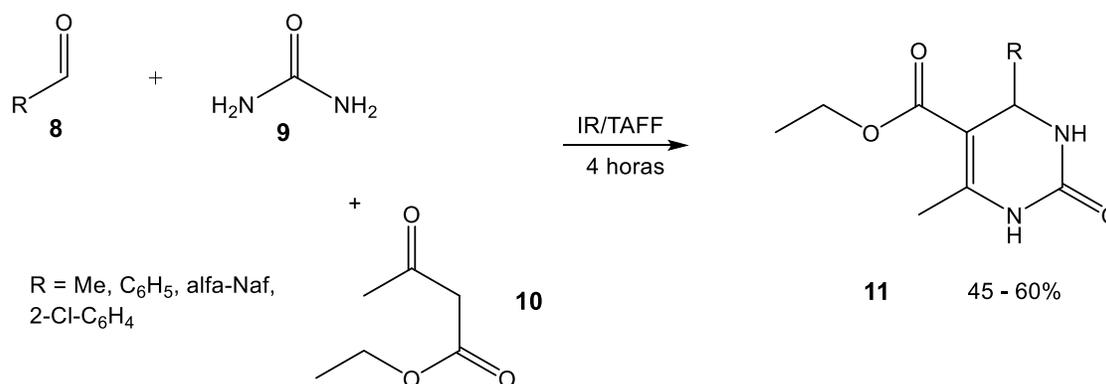
Esquema 2. Obtención de 5 mediante activación por IR y el catalizador TAFF.

c. Síntesis de ácidos benzilidenbarbitúricos (7): Se informa de la promoción de una reacción de Knoevenagel usando (3) y ácidos barbitúricos (6), con un tiempo de reacción de 45 minutos (Esquema 3).¹⁶



Esquema 3. Obtención de 7 mediante IR.

d. **Síntesis de dihidropirimidonas (11):** Mediante la reacción de Biginelli y el uso de TAFF como catalizador para la síntesis de (11), la reacción finaliza en cuatro horas (Esquema 4).¹⁷



Esquema 4. Obtención de 11 en TAFF y promovida por IR.

2.3 Ultrasonido

2.3.1 Definición y características

El ultrasonido (US) es definido como el sonido que está más allá del rango de escucha del humano, que consiste en ondas de sonido emitidas por encima de 16 kHz (18-20 kHz).¹⁸ El US forma parte del espectro sonoro, y sus rangos abarcan de 20 kHz a 10 MHz y pueden ser subdivididos en tres regiones principales (Figura 7):¹⁹

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

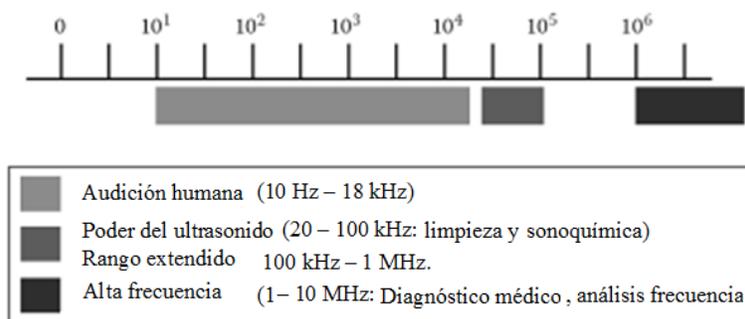


Figura 7. Subdivisiones del espectro sonoro.

- **Ultrasonidos de baja intensidad o alta frecuencia:** se utilizan, principalmente, para llevar a cabo análisis y ensayos no destructivos y diagnósticos por imágenes.

- **Ultrasonidos de alta intensidad:** se utilizan en procesos de tratamiento de líquidos, como mezcla, emulsión, dispersión y desaglomeración, ruptura celular de desactivación enzimática. Cuando se sonicen líquidos a altas intensidades, las ondas acústicas que se propagan en un medio líquido generan ciclos alternantes de alta presión (compresión) y de baja presión (rarefacción o expansión), con oscilaciones que dependen de la frecuencia.

Los ultrasonidos de alta intensidad producen una violenta agitación en líquidos de baja viscosidad, que se pueden aprovechar para llevar a cabo procesos de dispersión.²⁰ En interfases líquido-sólido o gas-sólido, la implosión asimétrica de las burbujas cavitacionales puede causar fuertes turbulencias que reducen la capa límite de difusión, aumentan la transferencia de masa por convección y aceleran considerablemente la difusión en sistemas donde, habitualmente, no es posible la mezcla.²¹

Los ultrasonidos poseen numerosas aplicaciones, como homogeneizar, desintegrar, desgasificar, limpiar o uso en sonoquímica (la aplicación de los ultrasonidos en reacciones y procesos químicos). El mecanismo que causa efectos sonoquímicos en líquidos es el fenómeno de la cavitación acústica.²²

2.3.2 Reacciones sonoquímicas

Los siguientes efectos sonoquímicos se pueden observar en reacciones y procesos químicos:²³

- Aumento de la velocidad de reacción
- Aumento del rendimiento de la reacción
- Uso más eficiente de la energía
- Métodos sonoquímicos para cambiar la ruta de reacción
- Mejora de rendimiento de catalizadores de transferencia de fase
- Supresión del uso de catalizadores de transferencia de fase
- Uso de reactivos de grado técnico o puro
- Activación de metales y sólidos
- Aumento de la reactividad de reactivos o catalizadores
- Mejora en la síntesis de partículas
- Recubrimiento de nano partículas

2.3.3 Cavitación ultrasónica

Cavitación es la formación, el crecimiento y el colapso implosivo de las burbujas de un líquido. El colapso de la cavitación produce un calentamiento local (5000 K), altas presiones (1000 atm) y enormes tasas de calentamiento (> 109 K/seg) y chorros de líquido (400 Km/h).²⁴

Las burbujas de cavitación son burbujas de vacío. El vacío se crea por el rápido movimiento de una superficie sólida en el seno de un líquido. Las diferencias de presión resultantes permiten vencer las fuerzas de cohesión y adhesión dentro del líquido.

Se puede generar cavitación de diferentes maneras, como mediante boquillas de Venturi o de alta presión, por rotación a alta velocidad o mediante transductores ultrasónicos. En todos estos sistemas, la energía de entrada se transforma en fricción, turbulencias, ondas y cavitación. La parte de la energía que se convierte en cavitación depende de varios factores que describen el movimiento dentro del líquido del equipo generador de cavitación.

La intensidad de la aceleración es uno de los factores más importantes que influyen en la eficiencia de la conversión de la energía en cavitación. Una aceleración mayor crea mayores diferencias de presión, lo que, a su vez, aumenta la probabilidad de que se formen burbujas de vacío en lugar de solo ondas acústicas propagándose a través del líquido. Es decir, cuanto mayor es la aceleración, mayor es la cantidad de energía que se transforma en cavitación. En el caso de un transductor ultrasónico, la intensidad de la aceleración viene descrita por la amplitud de la oscilación.

Las amplitudes más altas resultan en una creación de cavitación más efectiva.

Además de la intensidad, se ha de acelerar el líquido de una manera que minimice las pérdidas en términos de turbulencia, fricción y generación de ondas. Por ello, la forma óptima de movimiento es en una dirección unilateral.

La cavitación acústica en líquidos puede provocar una rápida y completa desgasificación e iniciar diferentes reacciones químicas mediante la generación de especies químicas activas (radicales), acelerar las reacciones químicas tras facilitar la mezcla de los reactivos, mejorar las reacciones de polimerización y despolimerización dispersando los agregados temporalmente o rompiendo los enlaces químicos de las cadenas de polímeros de forma permanente, aumentar las tasas de emulsificación, mejorar la velocidad de difusión, producir emulsiones de alta concentración o dispersiones uniformes de materiales de tamaño micro o nano métrico y, finalmente, fraccionar y romper partículas frágiles, incluyendo microorganismos.²⁵

La figura 8 muestra el proceso de formación, crecimiento e implosión de una burbuja bajo la aplicación de ondas sonoras.

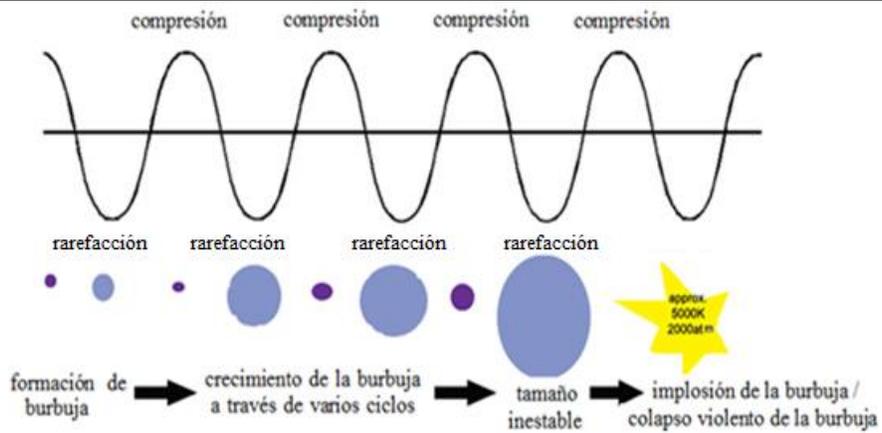


Figura 8. Formación de micro burbujas bajo la influencia de las ondas ultrasónicas, relacionándose con el proceso de rarefacción y compresión.

Por sus resultados, los ultrasonidos se utilizan en procesos como:

- Preparación de metales activados mediante reducción de sales metálicas
- Generación de metales activados por sonicación
- Cristalización y precipitación de metales, aleaciones, zeolitas y otros sólidos
- Modificación de la morfología superficial y del tamaño de las partículas mediante colisiones interparticulares a alta velocidad
- Intercalación de moléculas en las capas de sólidos laminados inorgánicos
- Degradación y modificación de polímeros
- Sonólisis de contaminantes orgánicos en agua

En la figura 9 se muestra un típico aparato de sonoquímica con inmersión directa, donde el ultrasonido, puede ser fácilmente introducido dentro del seno de la reacción, teniéndose un buen control de temperatura y presión atmosféricas.

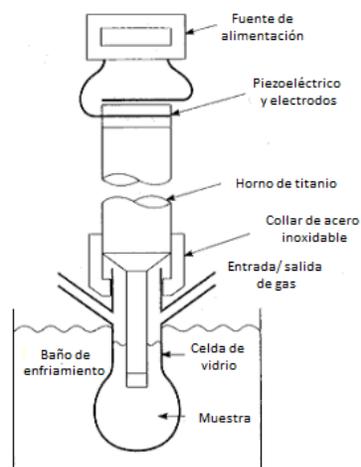


Figura 9. Un aparato de sonoquímica de inmersión directa.

2.3.4 Factores que determinan una buena aplicación del ultrasonido

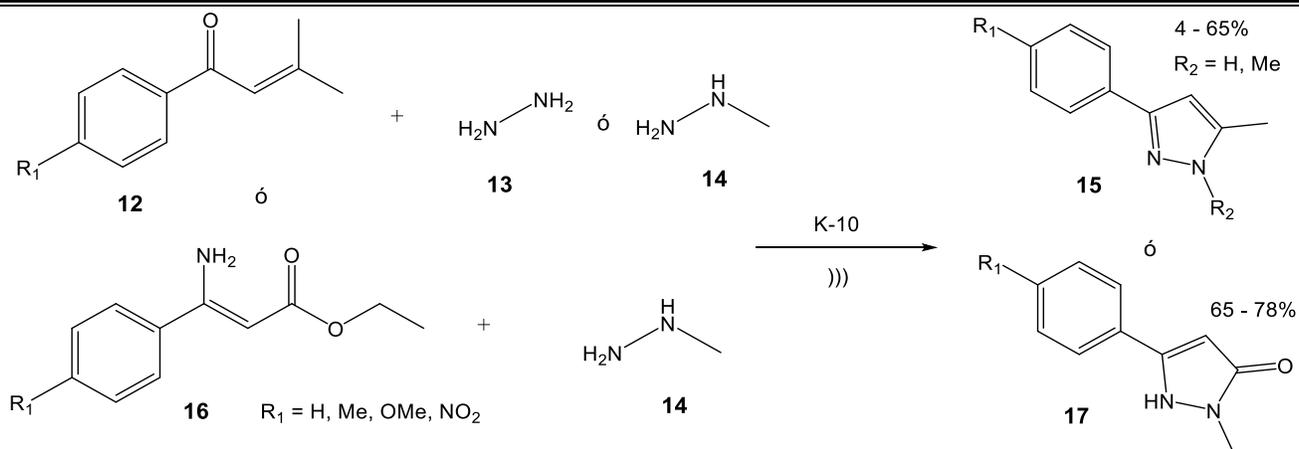
La influencia de varios factores para el éxito de la aplicación del US puede ser resumida de la manera siguiente: ²⁶

1. **Frecuencia.** El aumento de la frecuencia lleva al descenso de la producción e intensidad de cavitación en los líquidos. Este hecho puede ser explicado así: a las frecuencias altas, el tiempo necesario para que una burbuja que aparece como resultado de la cavitación crezca hasta un tamaño suficiente para afectar a la fase líquida es demasiado pequeño.
2. **Solvente.** La cavitación produce efectos considerablemente menores en los líquidos viscosos o éstos con tensiones superficiales más altas.
3. **Temperatura.** El aumento de la temperatura permite llevar a cabo la cavitación a intensidades acústicas más bajas. Eso es una consecuencia del aumento de la presión de vapor del solvente con el aumento de la temperatura.
4. **Aplicación de gases.** Si se aplican gases (pocos o bien solubles en el solvente), la intensidad de cavitación disminuye, debido a la formación de un gran número de núcleos adicionales en el sistema.
5. **Presión externa.** El aumento de la presión externa lleva al aumento de la intensidad de destrucción de burbujas de cavitación, o sea, los efectos del US en este caso son más rápidos y más violentos en comparación con la presión normal.
6. **Intensidad.** En general, el aumento de la intensidad del US fortalece los efectos producidos.

2.3.5 Aplicación en síntesis orgánica

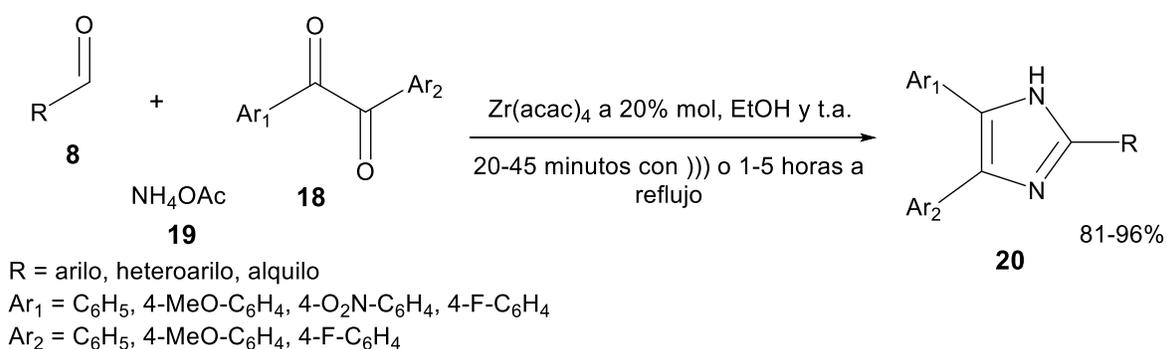
A continuación se muestran algunas síntesis promovidas por US y, en algunos casos, se comparan con condiciones convencionales, mostrando la importancia del US en los últimos 30 años:

- a. **Síntesis de pirazoles (15) y pirazolinonas (17):** Los compuestos carbonílicos α , β insaturados (12) y los ésteres β -enamino (16) reaccionan con hidrazina (13) o metilhidrazina (14) en arcilla K-10 y US, produciendo (15) y (17) en buenos rendimientos (Esquema 5).²⁷



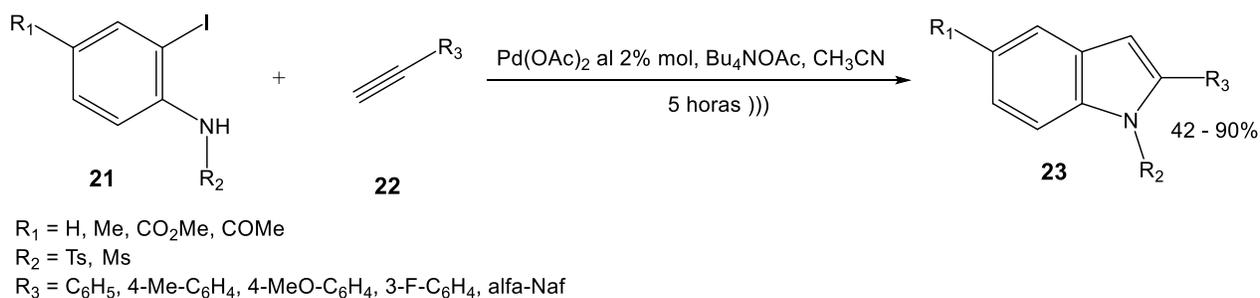
Esquema 5. Obtención de 15 y 17 en arcilla K-10 como soporte y US como fuente de energía.

b. Síntesis de imidazoles 2, 4, 5-trisustituídos (20): La reacción entre (8) y compuestos 1,2-dicarbonílicos (18), en presencia de acetato de amonio (19) y Zr(acac)₄ al 20 % a temperatura ambiente y utilizando US, producen (20) en menor tiempo que lo convencional (Esquema 6).²⁸



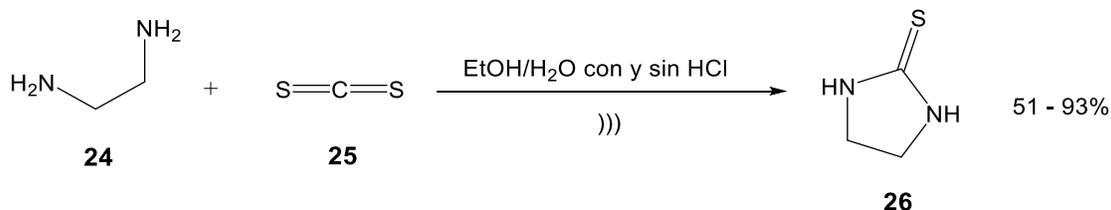
Esquema 6. Comparación en el tiempo de síntesis de 20 con US y calentamiento convencional.

c. Síntesis de índoles 2-sustituídos (23): La reacción de *o*-yodoanilinas (21) con 1-alquinos (22) en la presencia de Pd(OAc)₂ utilizando US para la síntesis de (23), produce rendimientos moderadamente buenos (Esquema 7).²⁹



Esquema 7. Obtención de 23 por medio de US.

d. **Síntesis de imidazolidin-2-tiona (26):** La síntesis de (26) bajo US fue reportada partiendo de etilendiamina (24) y disulfuro de carbono (25) como materias primas, en sistemas de metanol y agua como disolventes. La reacción ocurrió bajo catálisis ácida (HCl) y sin ella. Los rendimientos dependían de la temperatura y la acidez del sistema (Esquema 8).³⁰



Esquema 8. Obtención de 26 con y sin medio ácido.

3.0 INDOL

El 1*H*-indol (27) es un benzopirrol en el que un anillo de benceno está fusionado a un anillo de pirrol (Figura 10).

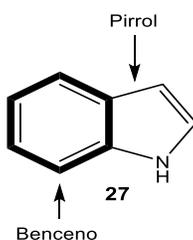
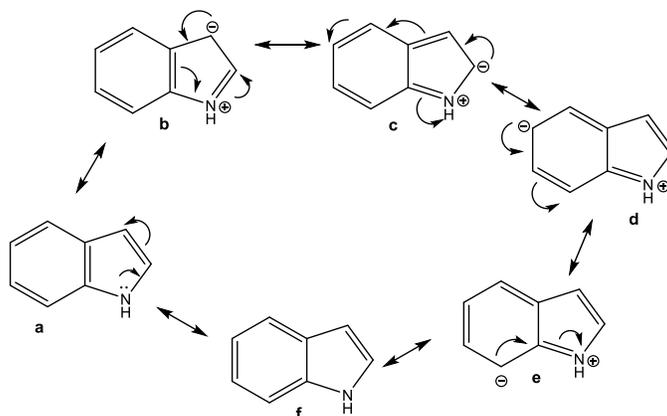


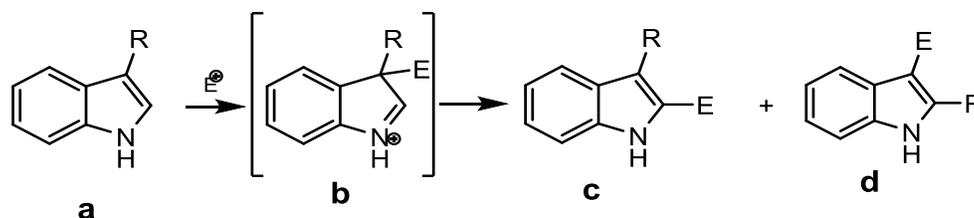
Figura 10. Estructura del indol

Esta molécula tiene electrones que entran en resonancia, dos de estos electrones son provenientes del átomo de nitrógeno (Esquema 9; a-f).



Esquema 9. Estructuras de resonancia del indol.

El indol al ser una molécula aromática lleva a cabo su ataque nucleofílico en la posición 3, y si dicha posición llegase a estar ocupada dependiendo de la naturaleza del electrófilo o del grupo R, entonces uno de éstos migra a la posición 2 (Esquema 10; a-d).



Esquema 10. Sustitución de la posición 2 o 3 dependiendo de la naturaleza del grupo R y del electrófilo.

Algunos derivados del indol fueron usados como tinturas hasta fines del siglo XIX, como el azul índigo.³¹ Posteriormente, el interés por el indol se intensificó cuando se conoció que se encontraba presente en muchos alcaloides.³²

La densidad electrónica favorecen las reacciones de sustitución electrofílica, ya que hacen a los indoles susceptibles a una amplia variedad de electrófilos tan débiles como halogenuros de alquilo, compuestos insaturados y carbonilcarbenos.³³ Hay varios tipos de reacciones S_EAr y dentro de las principales reacciones que se pueden llevar a cabo con los índoles están la halogenación, la polimerización, la nitración y condensación con compuestos carbonílicos, entre otras.³⁴ En contraste con el pirrol, el indol no experimenta autocondensación más allá del trímero.³⁵

El indol tiene diversos derivados entre los que se encuentran las indolinas (2,3-dihidroderivados) que presentan muchas de las propiedades y reacciones típicas de una alquilanilina; indoles oxigenados en las posiciones 2 o 3 son denominados oxoindoles e indoxilos, respectivamente. Estos compuestos dan muchas reacciones típicas de compuestos carbonílicos y bajo ciertas condiciones reaccionan como tautómeros. Los oxoindoles e indoxilos sufren condensaciones en el grupo metileno activo adyacente al grupo carbonilo. El tautómero *3H*-indol, en el que un hidrógeno se ha movido del nitrógeno al carbono 3, es nombrado indolenina, que por sí misma es inestable respecto al indol, sin embargo, el indol-3,3-disustituido posee estructuras en donde el nitrógeno tiene un par de electrones no compartidos, los que dan propiedades básicas a la molécula³⁶ (Figuras 11, a-e).

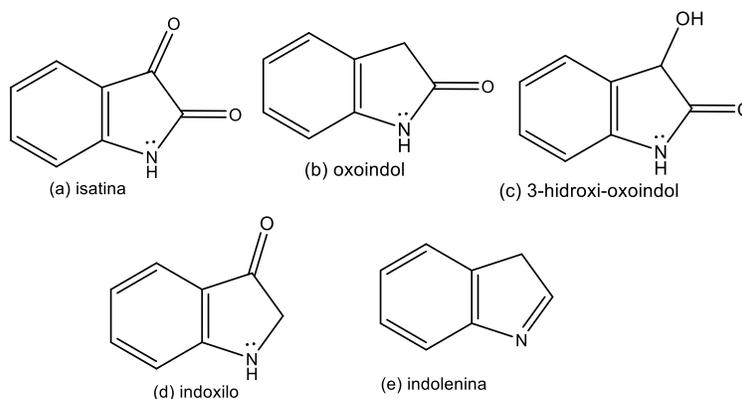
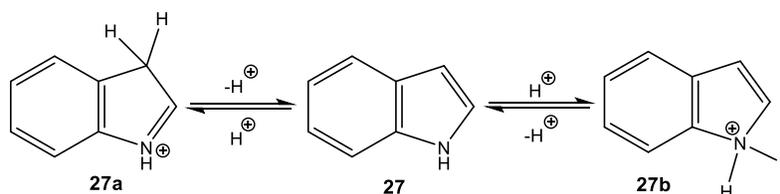


Figura 11. Estructuras derivados del indol.

3.1 Reacciones de protonación

Los indoles en presencia de ácidos fuertes tienden a protonarse por completo y, si se trata de especies monoprotonadas, su estabilidad es apreciable. La protonación es un equilibrio entre el indol neutro 1 y los cationes 27a y 27b (Esquema 11).



Esquema 11. Equilibrio ácido del indol.

Los experimentos con intercambio de deuterio indican que, en ácidos fuertes, el deuterio se adiciona al carbono tres y el catión indolonio pierde un protón de cualquiera de los dos átomos, ya sea el carbono dos o del átomo de nitrógeno, en donde el intercambio de deuterio en la posición dos es competitiva, ya que en ese carbono es mucho más lenta que en el carbono tres, ya sea en el indol o metilindol, pero es relativamente acelerada en el 3-metilindol.³⁷

3.2 Usos de los indoles

El sistema de anillo indol es una de las estructuras farmacéuticas más activas en la naturaleza. Debido a la gran diversidad estructural de indoles biológicamente activos, por lo que no es sorprendente que el sistema del anillo indol se ha convertido en una importante estructura componente en muchos productos farmacéuticos.³⁸ Los índoles sustituidos se han tenido como "estructuras privilegiadas", ya que son capaces de unirse a muchos receptores, uno de ellos, la serotonina, a los cuales son afines.³⁹

Los indoles están presentes en muchos compuestos sintéticos biológicamente importantes, tales como la indometacina que se utiliza como un anti-inflamatorio y el pindolol como hipertensivo ⁴⁰ (Figura 12).

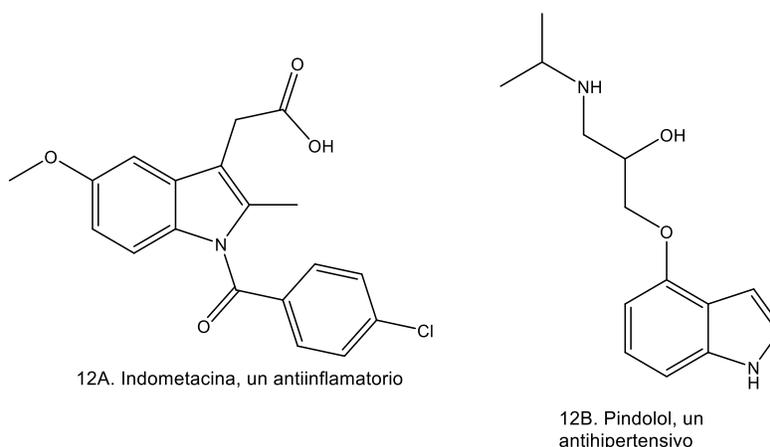


Figura 12. Derivados del indol usados en medicamentos.

3.2.1 Indoles en la naturaleza

Hay algunos derivados del indol que se encuentran en la naturaleza, son como los que se muestran en la figura 13.

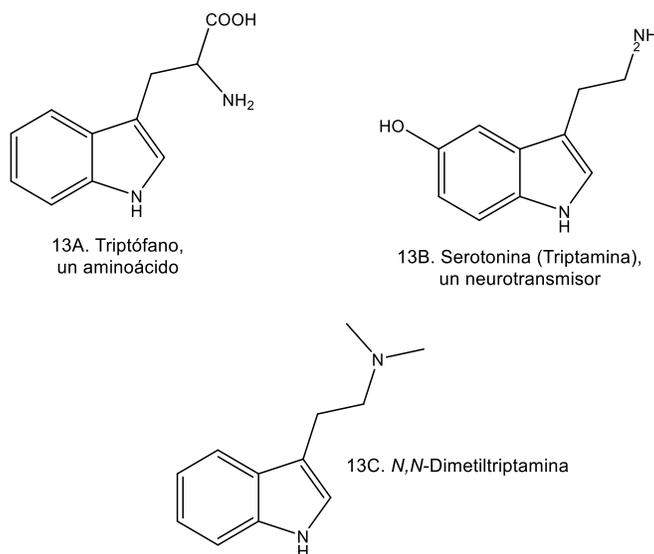
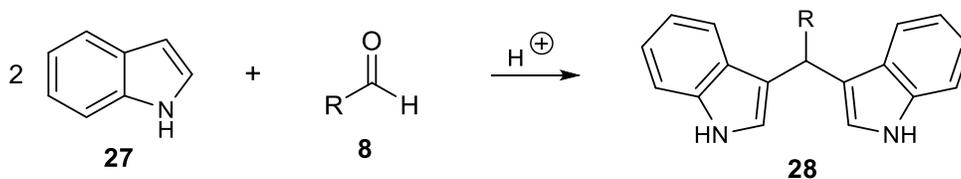


Figura 13. Derivados naturales del indol.

3.3 Diindolilmetano

Los diindolilmetanos (**28**, DIM's) son productos de la condensación entre indoles (**27**) y aldehídos (**8**) en medio ácido (Esquema 12). Estos compuestos se pueden obtener de la reacción de aldehídos, tanto alifáticos como aromáticos mono o poli sustituidos, con indoles, los cuales pueden estar o no

sustituidos.⁴¹ Así, se puede obtener una gran variedad de productos dada la diversa naturaleza de los reactivos.



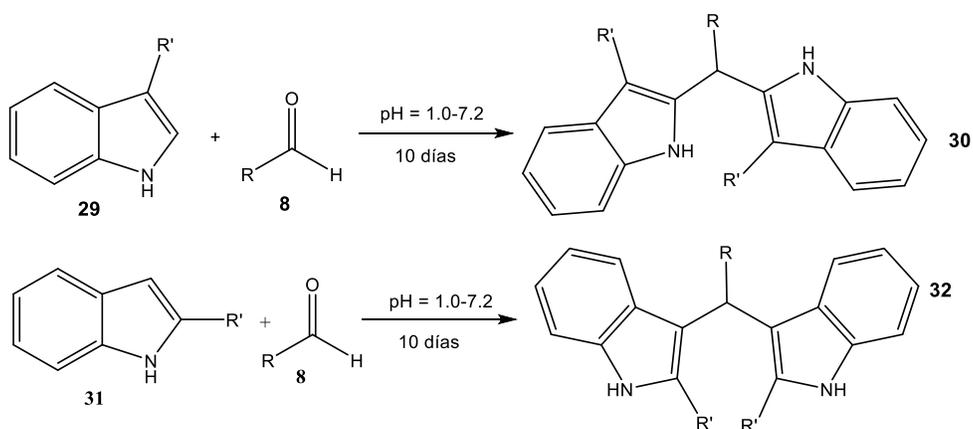
Esquema 12. Reacción general de formación de diindolilmetanos

La reacción se lleva a cabo en la posición 3 de cada unidad de indol. En caso de que ésta se encuentre sustituida, entonces la reacción de condensación procede en la posición 2.⁴¹ Se conoce que los diindolilmetanos son sólidos con puntos de fusión elevados, se presentan en forma de polvos (precipitan con agua fría cuando se realiza la reacción en disolventes orgánicos) o de cristales (en el caso que la reacción se realice en medio seco y se extraiga el producto de reacción con un disolvente orgánico y se evapore). Los diindolilmetanos, en su mayoría, son fuertemente coloridos y sus soluciones en disolventes orgánicos cambian de tonalidad en presencia de ácidos o de álcalis, por lo que se pueden utilizar como indicadores de pH.⁴² Estos compuestos son insolubles en agua fría o caliente y solubles en metanol o etanol calientes, acetona y acetato de etilo.⁴³ Estos compuestos también se utilizan en la industria textil como colorantes de una gran cantidad de fibras, entre las que destaca el algodón.

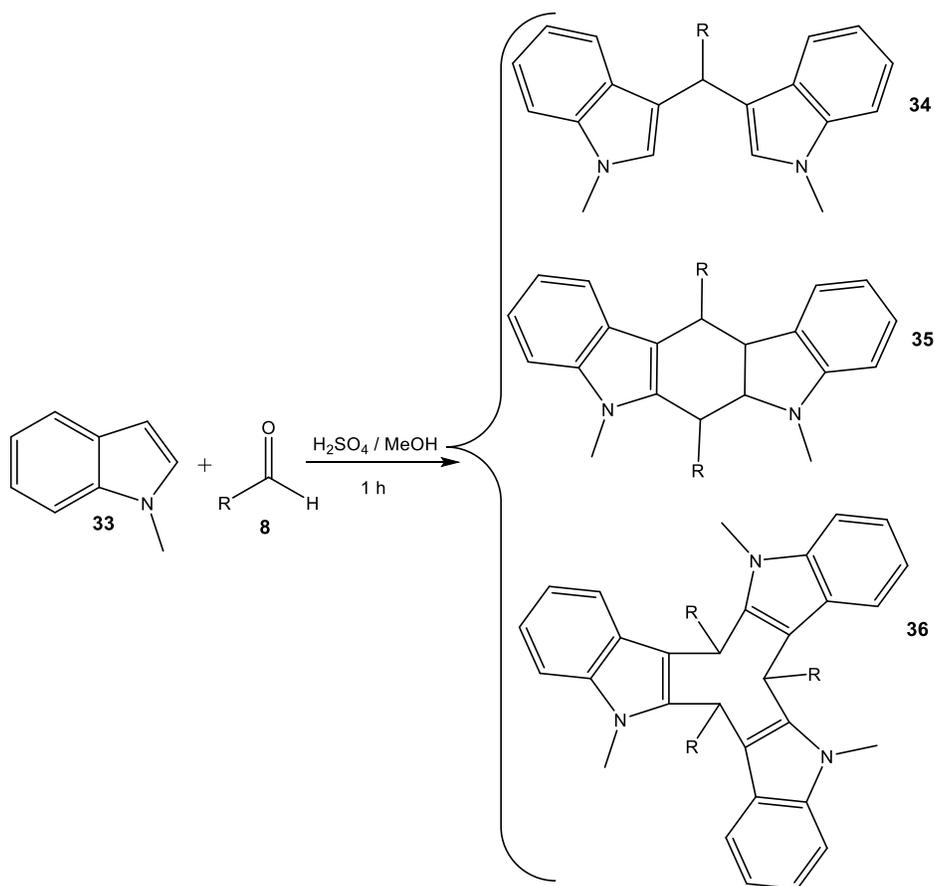
3.3.1 Síntesis de diindolilmetano

En 1962 Kamal y Qureshi,⁴⁴ lograron su síntesis a partir de diversos indoles como el 1 metilindol (**29**) y 2-metilindol (**31**) y diversos aldehídos alifáticos y aromáticos. Las reacciones se llevaron a cabo bajo condiciones controladas de pH y en medio acuoso, como se muestra en el esquema 13. Sin embargo, en algunas reacciones no se obtuvieron los compuestos deseados.

En los setenta, Bergman, Högberg y Lindström reportaron la síntesis de diindolilmetanos, a partir del indol o *N*-metilindol (**33**) y aldehídos, en condiciones ácidas, en la que también se formaron compuestos ciclooligoméricos con rendimientos bajos (Esquema 14).⁴⁵



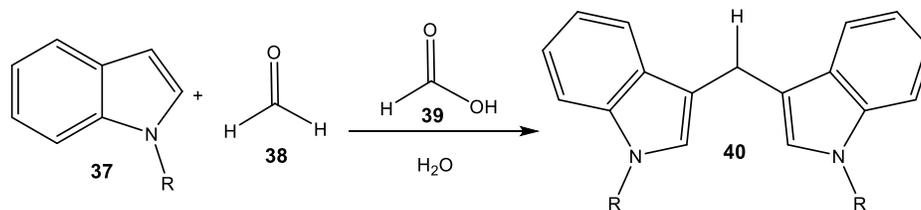
Esquema 13. Síntesis de diindolilmetanos según Kamal y Qureshi.



Esquema 14. Formación de macrociclos por condensación de indol y aldehídos.

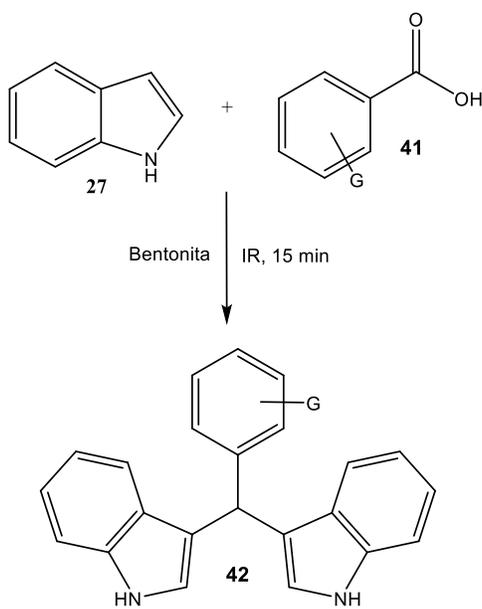
Para 1987, Jackson, Pratsipan y colaboradores publicaron la síntesis de diindolilmetanos usando como substrato indol y *N*-metilindol, y como agente enlazante una solución de formaldehído al 40%. Ambas

reacciones se realizaron en medio ácido (Esquema 15).⁴⁶ Estos autores describen que en ambas reacciones obtuvieron rendimientos superiores al 70%.



Esquema 15. Síntesis de diindolilmetanos por Jackson y Pratsipan.

La síntesis de diindolilmetanos ha tomado un rumbo más ecologista, en el año 2000, dicha síntesis fue reportada sin uso de disolvente usando radiación de infrarrojo, como fuente de energía por Penieres Carrillo y colaboradores (Esquema 16).⁴⁷



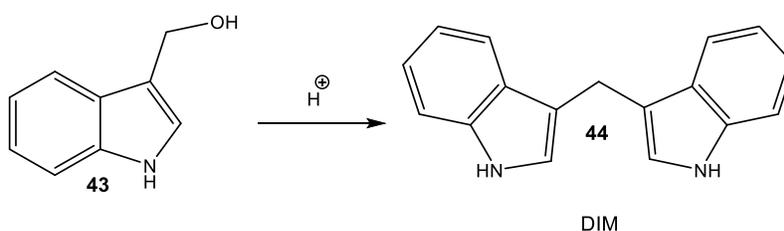
Esquema 16. Formación de diindolilmetanos empleando energía infrarrojo y bentonita como catalizador.

Para el año 2003, el mismo investigador Penieres y colaboradores utilizaron una arcilla bentonítica como medio catalítico de reacción y energía infrarroja en ausencia de disolventes. En ésta se utilizó el indol y aldehídos aromáticos, en los cuales se obtuvieron rendimientos de hasta el 96%.⁴⁸

3.3.2 Usos de los diindolilmetanos

El diindolilmetano y sus derivados exhiben una amplia gama de actividades biológicas como antimicrobianos y antimicóticos,⁴⁹ antibacterianos,⁵⁰ analgésicos y antiinflamatorios,⁵¹ al igual que carácter antitumoral.⁵²

El 3,3'-diindolilmetano es un agente antitumoral⁵³ y se produce por la condensación del 3-indolcarbinol (**43**) tanto a nivel biológico como sintético, esquema 17, el cual se forma por la ingesta de vegetales del género Brassica como la col de Bruselas, el repollo y brócoli.⁵⁴ El DIM ha demostrado tener efectos anticancerígenos en animales.^{55,56} Debido a su eficacia y bajo nivel de toxicidad, el 3-indolcarbinol y el DIM se han convertido en terapias adjuntas ampliamente utilizadas para la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), causada por ciertos tipos del virus del papiloma humano (VPH).^{57,58} En vista de las actividades antitumorales pronunciadas del DIM en roedores y seres humanos, hay un gran interés en el modo de acción de este compuesto,⁵⁹ puesto que concentraciones no fisiológicas de DIM son necesarias para sus efectos antiproliferativos. Un mecanismo alternativo que pudiera explicar la acción del DIM, sería a través de la modulación de la respuesta inmune, incluyendo la actividad natural de las células T-Killer, y producción de anticuerpos.^{60, 61}



Esquema 17. Formación del DIM a partir del indol 1-3-carbinol.

4.0 BENZIMIDAZOLES

El compuesto en el cual el benceno se fusiona con el imidazol, es designado como benzimidazol (Figura 14).

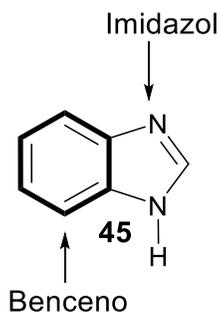


Figura 14. Estructura del benzimidazol.

Las diferentes posiciones en el anillo benzimidazólico son numeradas en la manera indicada en la figura 15, dándole al átomo de nitrógeno de la función amino el número uno.

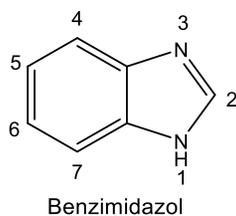
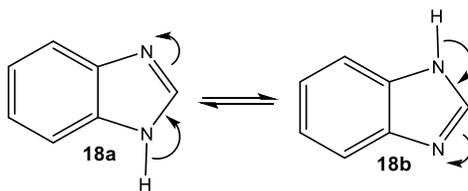


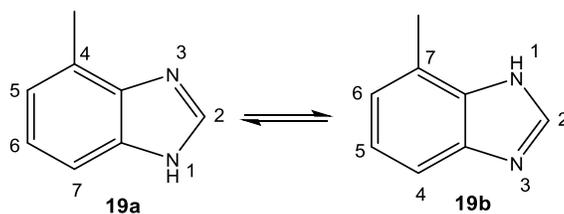
Figura 15. Posiciones del anillo benzimidazol.

El benzimidazol posee un hidrógeno que puede participar en una tautomería. En solución están presentes los dos tautómeros, ⁶² los cuales son idénticos como se muestra en el Esquema 18.



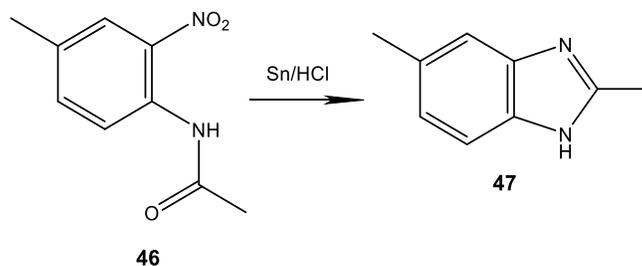
Esquema 18. Formas tautoméricas del benzimidazol.

La tautomería se hace importante en los benzimidazoles sustituidos. Por ejemplo el 4-metilbenzimidazol en solución está en un equilibrio tautomérico con el 7-metilbenzimidazol y por lo tanto se nombra como 4(7)-metilbenzimidazol, ⁶² Esquema 19.



Esquema 19. Formas tautoméricas del 4(7)-metilbenzimidazol.

Históricamente, se sintetizó por primera vez un benzimidazol, específicamente el 2,5(6)-dimetilbenzimidazol (**47**) por Hoebrecker en 1872, ⁶³ quien lo obtuvo por la reducción de la 2-nitro-4-metilacetanilida (**46**), seguida de una reacción de ciclización (Esquema 20). Varios años después, Ladenburg obtuvo el mismo benzimidazol por calentamiento a reflujo del 3,4-diaminotolueno en presencia de ácido acético.⁶⁴



Esquema 20. Producción de 75 por la estrategia de Hoebrecker.

Por otro lado, la acción inhibitoria del benzimidazol sobre los microorganismos es debida a su semejanza estructural con las bases púricas (Adenina **48** y Guanina **49**, figura 16), las cuales se intercalan en el ADN haciendo que éste se altere de forma tal que no puede llevarse a cabo su replicación para la reproducción del microorganismo; además, tiene similitud con el indol.⁶⁵ El benzimidazol tiene un efecto anestésico debido a su competencia con las aminopurinas.⁶⁶

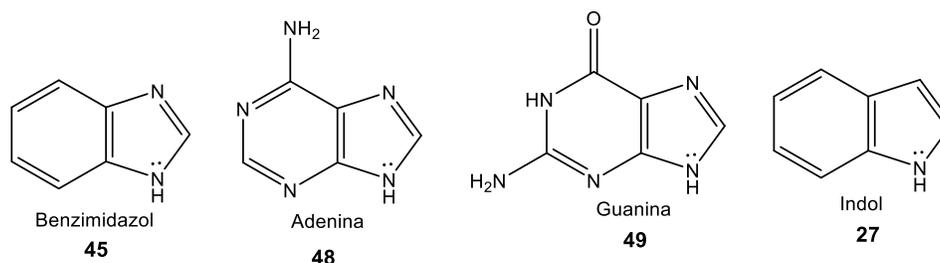
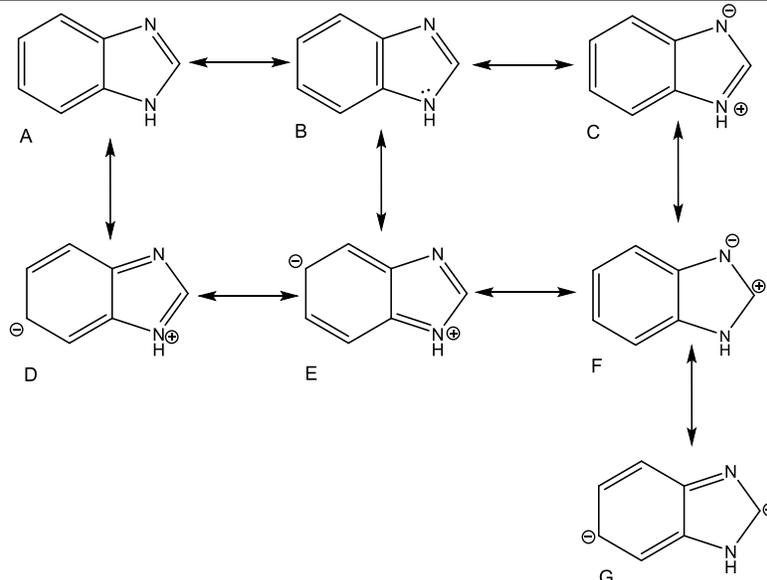


Figura 16. Estructuras análogas del benzimidazol.

4.1 Naturaleza química del benzimidazol

El benzimidazol (pK_a 5.5) es una base más débil que el imidazol (pK_a 7.0). La diferencia en su fuerza básica es una consecuencia de la conjugación entre los anillos de imidazol y benceno, lo cual incrementa el número de formas resonantes, que le dan una mayor estabilidad a la molécula.⁶⁷ El esquema 21 (A-G), muestra las estructuras resonantes del benzimidazol.



Esquema 21. Resonancia del benzimidazol 20 A-G.

Así, los grupos electrodonadores incrementan la fuerza básica, mientras que los grupos electroattractores presentan el efecto contrario. La influencia de un sustituyente varía de acuerdo con su posición en la estructura del benzimidazol.⁶⁷

En la naturaleza, se ha encontrado que el 5,6-dimetilbenzimidazol forma parte de la estructura de la vitamina B₁₂⁶⁸ (Figura 17).

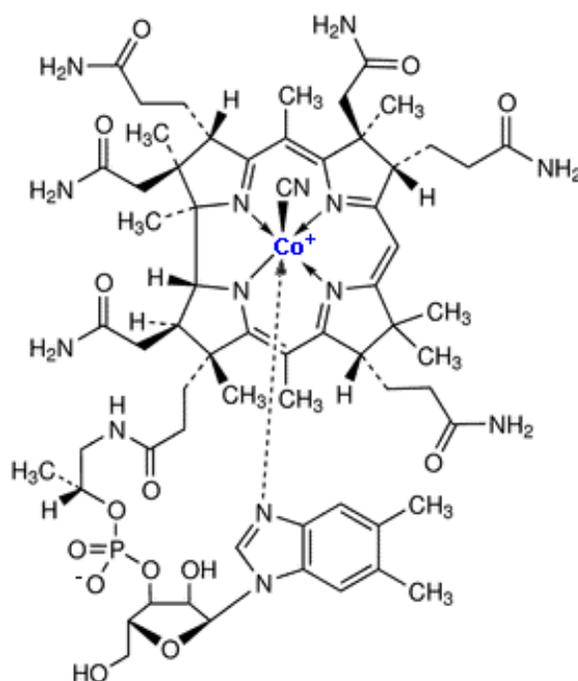


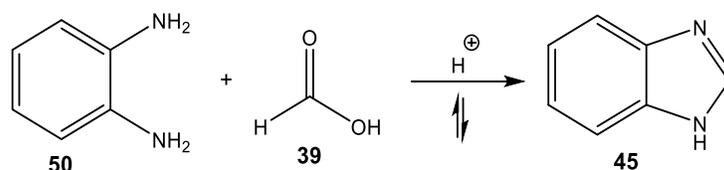
Figura 17. Estructura de la vitamina B₁₂ teniendo en su interior la estructura del benzimidazol.

4.1.1 Síntesis de benzimidazoles

A continuación, se describen diferentes métodos convencionales para obtener benzimidazol y algunos derivados.

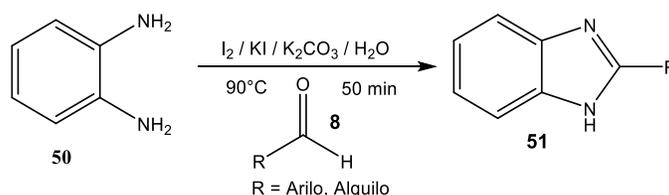
Síntesis utilizando el método de Phillips⁶⁹

Esta síntesis la reporto por primera vez Alexandra Philips en 1928. Una *orto*-fenilendiamina es calentada con un ácido carboxílico alifático en presencia de ácido clorhídrico (4 N). La acción catalítica del ácido clorhídrico explica la activación del grupo carbonilo por la adición de un protón al oxígeno. Posteriormente el nitrógeno se adiciona al carbono de dicho carbonilo protonado, para llevar a cabo la formación del benzimidazol respectivo (Esquema 22).



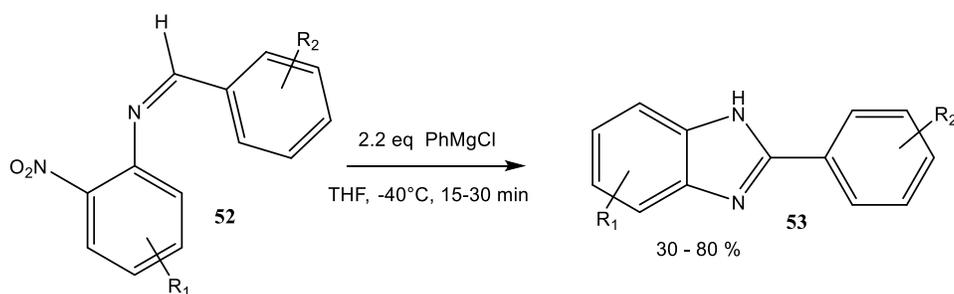
Esquema 22. Reacción de Phillips.

También se reportan la síntesis de benzimidazoles a partir de ácidos carboxílicos utilizando como catalizador ácido polifosfórico a altas temperaturas,⁷⁰ y usando yodo elemental, yoduro de potasio y carbonato de potasio acuoso (I₂/KI/K₂CO₃/H₂O), con el aldehído apropiado en condiciones anaeróbicas, en presencia de agua a 90 °C.⁷¹ El proceso de oxidación se lleva a cabo por yodo (Esquema 23).



Esquema 23. Reacción con yodo/yoduro de potasio para la formación de benzimidazoles.

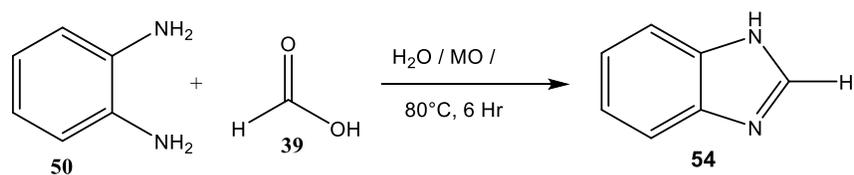
Por otro lado, partiendo de la nitroimina correspondiente y del cloruro de fenilmagnesio (reactivo de Grignard) a bajas temperaturas, se pueden formar los benzimidazoles correspondientes en buenos rendimientos.⁷² La limitante de esta técnica es que no reduce a los grupos nitro de manera selectiva, por lo que si hay otros grupos nitro presentes en la molécula, éstos pueden ser también reducidos a grupos amino (Esquema 24).



Esquema 24. Formación de benzimidazoles usando reactivo de Grignard.

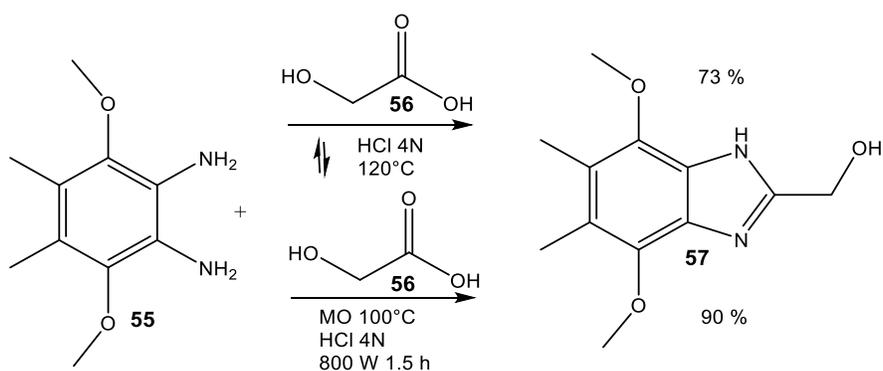
Síntesis de benzimidazoles, vía microondas usando disolventes

Se ha llevado a cabo la preparación del núcleo del benzimidazol utilizando *orto*-fenilendiamina y ácido fórmico en agua,⁷³ empleando energía de microondas para la activación de las reacciones; no obstante, hay que usar altas presiones en recipientes cerrados (Esquema 25).



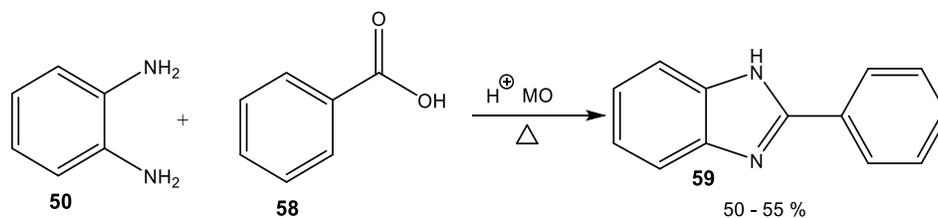
Esquema 25. Formación del benzimidazol usando ácido fórmico en microondas.

También, se ha realizado la síntesis por medio del método de Phillips en microondas usando ácido clorhídrico (4N).⁷⁴ La técnica de Phillips, aun bajo irradiación de microondas, usa tiempos de reacción prolongado (1.5 h) (Esquema 26).



Esquema 26. Formación del benzimidazol por la técnica de Phillips en microondas.

Cuando la síntesis de benzimidazoles parte de *orto*-fenilendiamina y un ácido carboxílico aromático, usando disolventes y energía de microondas, se usan ácidos fuertes, como el ácido polifosfórico o el ácido metansulfónico⁷⁵ como reactivos y disolventes al mismo tiempo (Esquema 27).



Esquema 27. Formación de benzimidazoles usando ácido benzoico en microondas.

4.1.2 Usos de benzimidazoles

Los benzimidazoles, entre otros usos, tienen la propiedad de ser anestésicos locales,⁷⁶ y como antihelmínticos.⁷⁷ El triclabendazol, albendazol y mebendazol (Figura 18) son muy efectivos en el tratamiento de la cisticercosis humana,⁷⁸ mientras que el fenbendazol es un antihelmíntico del ganado.

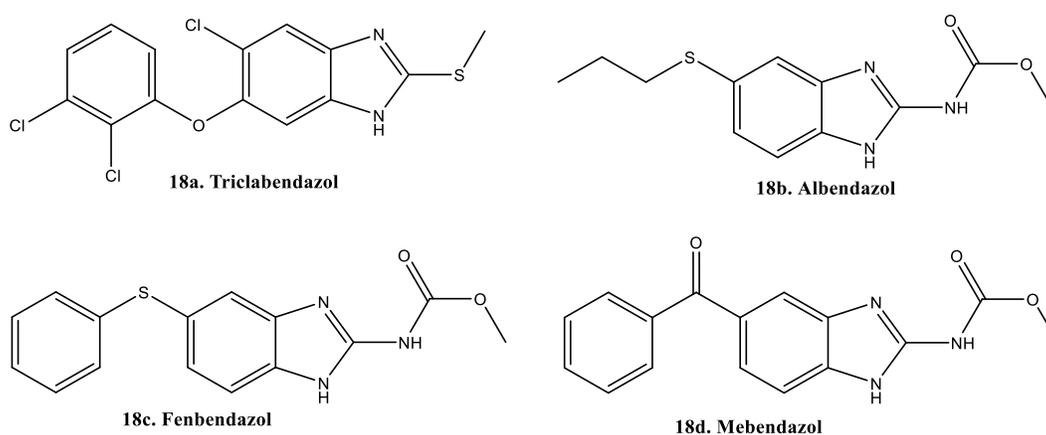


Figura 18. Usos antihelmínticos de algunos benzimidazoles.

4.2 Moléculas híbridas

Durante años los investigadores han buscado la síntesis de compuestos novedosos que puedan tener propiedades biológicas, químicas o físicas, que permitan mejorar la calidad y/o alargar la expectativa de vida de los seres vivos; esta búsqueda los ha llevado a idear moléculas más eficientes, como son las moléculas “híbridas”, también llamadas “conjugadas”, “quimeras”, o “sirenas”. Una molécula híbrida es una entidad química que está compuesta por dos o más dominios estructurales unidos covalentemente, que tienen diferentes o iguales funciones biológicas y que pueden atacar al mismo o diferente objetivo biológico.⁷⁹ El término “moléculas híbridas”, se refiere a motivos estructurales derivados por medio de la integración de dos entidades ya sea a través de la combinación de características estructurales o a través de enlaces covalentes de dos o más productos naturales, o no naturales.^{80,81} Las moléculas híbridas pueden ser sintetizadas, ya sea por métodos

orgánicos clásicos o por los correspondientes recursos biosintéticos, es decir, por una transferencia de grupos de genes dentro de un nuevo anfitrión, el cual producirá entonces, un nuevo producto, que es un método sintético llamado biosíntesis combinatoria.⁷⁹ Las moléculas híbridas pueden ser clasificadas de acuerdo a la estructura química de sus componentes. El modo de unión de dos o más moléculas puede ser por conjugación directa, a través de una unión de brazo, una mezcla de estructuras haptofóricas (que dan afinidad a un receptor) de dos o más diferentes moléculas.⁸² Para enfatizar la importancia de este tipo de moléculas, a continuación, se presentan de manera resumida, algunos casos de interés particular:

- a) Caroline Descôteaux y su equipo de trabajo publicaron la unión de *L-para*-tirosina con una molécula de *o*, *m* o *p*-hidroxianilina, resultando tres compuestos de tirosinamida distintas. Estos nuevos productos se construyeron para imitar, al núcleo del estradiol. (Figura 19a-b). Las tirosinamidas resultantes se vincularon con clorambucilo, directamente o por medio de un espaciador de 5 y 10 átomos de carbono. Esto se hizo en un intento de dirigirse a las células cancerosas que expresan el receptor de estrógenos alfa (ER α) y así obtener un agente quimioterapéutico más específico. Estos compuestos se evaluaron en líneas celulares (ER+, MCF-7 y ER-; MDA-MB-231) de cáncer de mamá.⁸³

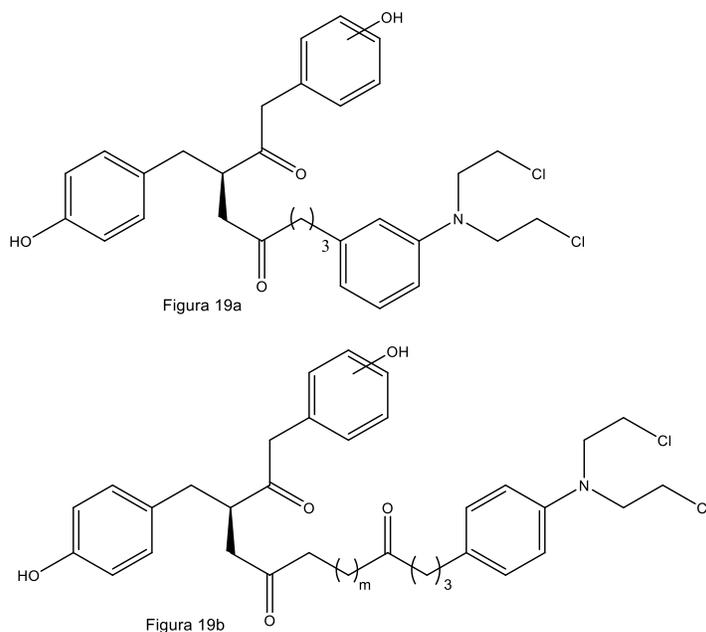


Figura 19a-b. Productos obtenidos de Caroline Descôteaux y su equipo de trabajo.

- b) Umesh D. Pete y colaboradores publicaron en 2012 la síntesis de moléculas híbridas de carvacrol y benzoilo de urea/tiourea. La benzoilfenil urea, es un regulador del crecimiento de insectos que actúa mediante la inhibición de la síntesis de la quitina. En el estudio se modificó estructuralmente al

carvacrol uniendo a ella una molécula de benzofenilurea. Se sintetizaron dos series (Figura 20a-f, 21a-f) de benzoilcarvacriltiourea (BCTU. 2a-f) y benzoilcarvacrilurea (BCU, 21a-f). Los derivados 2b, 2d, 2e, 2f y 2d, 2f, mostraron actividad insecticida similar a la del lufenurón, un derivado de la benzoilfenilurea, contra *Dysdercus koenigii*. Los derivados de BCTU, 2c, 2e, y el derivado de BCU, 3c mostraron buena actividad antifúngica frente a hongos fitopatógenos como, *Magnaporthe griseae* o *Dreschlera oryzae*; levaduras que deterioran los alimentos, como *Debaromyces hansenii*, *Pichia membranifaciens*; y patógenos humanos como, *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. Los compuestos 3d, 3e y 3f mostraron actividad contra patógenos humanos.⁸⁴

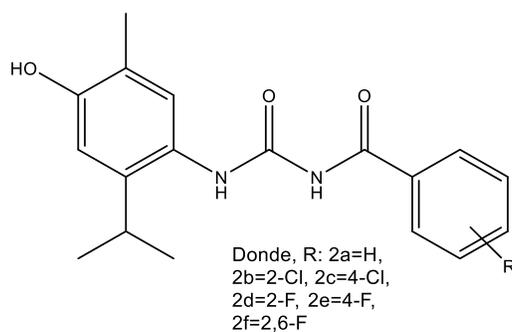


Figura 20a-f. Síntesis de benzoilcarvacril tiourea.

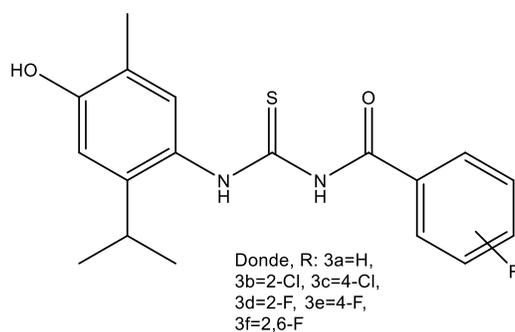


Figura 21a-f. Síntesis de benzoilcarvacril urea.

c) México no ha sido la excepción en el desarrollo de moléculas híbridas novedosas, Olivia Soria-Arteche y su equipo de investigación desarrollaron una serie de compuestos híbridos entre nitazoxanida y *N*-metilbenzimidazol, sintetizados a partir de *N*-metil-2-nitroanilina. Estos compuestos híbridos (Figura 22a-m) se evaluaron *in vitro* contra *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis*. Las evaluaciones experimentales revelaron que la serie mostraba una fuerte actividad contra los tres protozoos, en particular con *E. histolytica*.⁸⁵

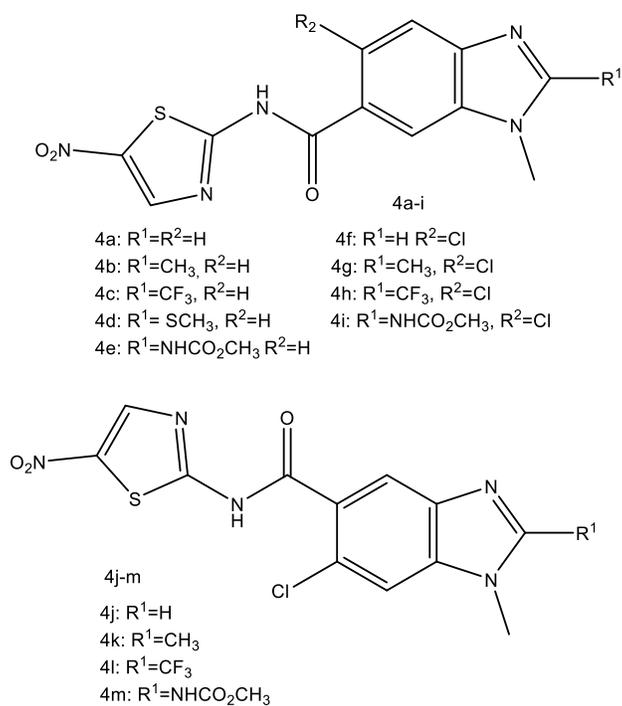


Figura 22a-m. Compuestos sintetizados por Olivia Soria-Arteche y su equipo de investigación.

5.0 HIPÓTESIS

Si se realiza un novedoso bloque constructor sobre compuestos híbridos heterocíclicos benzimidazoles-diindolilmetanos, bajo el contexto de Química Verde, empleando diversas fuentes de energía como son: térmica convencional, irradiación infrarroja, ultrasonido y la combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido, entonces se podrá obtener una serie de estructuras moleculares diseñadas bajo una estrategia de diseño racional de potenciales nuevos compuestos con actividad biológica

6.0 JUSTIFICACIÓN

El uso diseminado y muchas veces inadecuado de los agentes antibióticos ha derivado en el desarrollo de resistencia microbiana. Por ello existe la necesidad de encontrar nuevos antibióticos, ya sea mejorando los existentes o descubriendo fármacos novedosos.

Debido a que el proyecto se basa en las estructuras del diindolilmetano y del benzimidazol, se decidió hacer la unión covalente de éstas, llevando a cabo la formación de isómeros de posición. Se quiere explorar más en este campo en síntesis orgánica, para así obtener nuevos compuestos híbridos.

7.0 OBJETIVOS

7.1 Objetivo general:

Sintetizar una serie de compuestos híbridos heterocíclicos de tipo benzimidazol-diindolilmetano, usando energías como la térmica convencional, infrarrojo, ultrasonido y la combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido.

7.2 Objetivos particulares:

1. Sintetizar derivados del tereftaldehído (dialdehído *para*) e isoftaldehído (dialdehído *meta*) para la obtención de los formilfenildiindolilmetanos correspondientes, usando energías como: la térmica convencional, infrarrojo, ultrasonido y la combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido.
2. Generar nuevos compuestos híbridos de tipo benzimidazol-diindolilmetano a través de reacciones de los productos intermediarios obtenidos previamente, con *orto*-fenilendiamina, empleando fuentes de energía como la térmica convencional, infrarrojo, ultrasonido y la combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido.
3. Optimizar las condiciones de reacción para la generación de los compuestos esperados en buenos rendimientos de reacción.
4. Caracterizar estructuralmente todos los compuestos mediante técnicas espectroscópicas convencionales: Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C (RMN ^1H y ^{13}C), Espectrometría de Masas (EM) y Espectrofotometría de Infrarrojo (IR).

8.0 PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Material y equipo

Los materiales de partida fueron comercialmente disponibles: indol, *N*-metilindol, 2-metilindol, 2-fenilindol, tereftalaldehído, isoftalaldehído, *o*-fenilendiamina al 99% de pureza según etiqueta (todos de marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación o tratamiento). Los disolventes acetato de etilo, etanol, hexano y acetona, fueron grado analítico siendo utilizados sin tratamiento alguno.

Los cromatofolios usados como fase estacionaria para darle seguimiento a las reacciones son marca Merck KGaA TLC Silica Gel 60F₂₅₄ y la sílica para placas preparativas es marca Macherey-Nagel Kieselgel G/UV₂₅₄, mientras que para la fase móvil se usó el sistema hexano/acetato de etilo 6:4 respectivamente, sin destilarlos.

Los puntos de fusión, sin corregir, se determinaron en un equipo Buchi B-450. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C se midieron con un espectrómetro Varian EM-390 (300 MHz). Los desplazamientos químicos se dan en ppm con relación a tetrametilsilano (Me₄Si, δ = 0) en cloroformo deuterado (CDCl₃) y sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-d₆) (Sigma-Aldrich). Las siguientes abreviaturas se utilizan en los datos espectroscópicos: s, señal simple; d, señal doble; c, cuarteto; dd, señal doble de señal doble; t, señal triple; m, multiplete.

La espectrometría de masas (EM) se realizó en un JEOL JMS-SX102A espectrómetro por Ionización electrónica (EI⁺) a un potencial de ionización de 70eV y mediante la técnica DART (Direct Analysis in Real Time). El equipo empleado para la espectrofotometría de infrarrojo (IR) fue un Perkin-Elmer 283B, utilizando la técnica de pastilla de KBr (bromuro de potasio) o película, según fuera necesario. La fuente de irradiación infrarroja consiste en un envase cilíndrico de metal, en el cual se coloca dentro una lámpara de infrarrojo marca OSRAM[®] modelo THERA-TERM[®], 250 W, 125 V, que emite una longitud de onda predominante de 1100 nm (9.09 cm⁻¹, IR cercano). Para controlar la temperatura se utiliza un reóstato marca STACO ENERGY PRODUCTS COMPANY[®], 120/140 V (Figura 23).

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



Figura 23. Equipo empleado para la síntesis de los 1-((3(4)-diindolilmetil)bencil)-2-(3(4)-diindolilmetilfenil)-1H-benzimidazoles. **A)** Contenedor con lámpara de infrarrojo. **B)** Reóstato, para regular temperatura. **C)** Tubo de reacción.

En la figura 24 se muestra el equipo empleado para activar la reacción usando la combinación simultánea de energías de infrarrojo-ultrasonido.

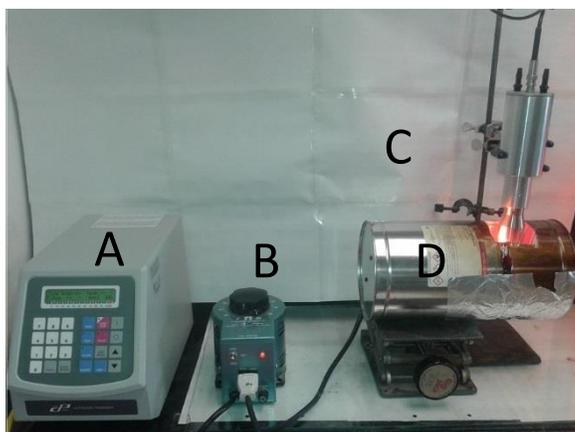
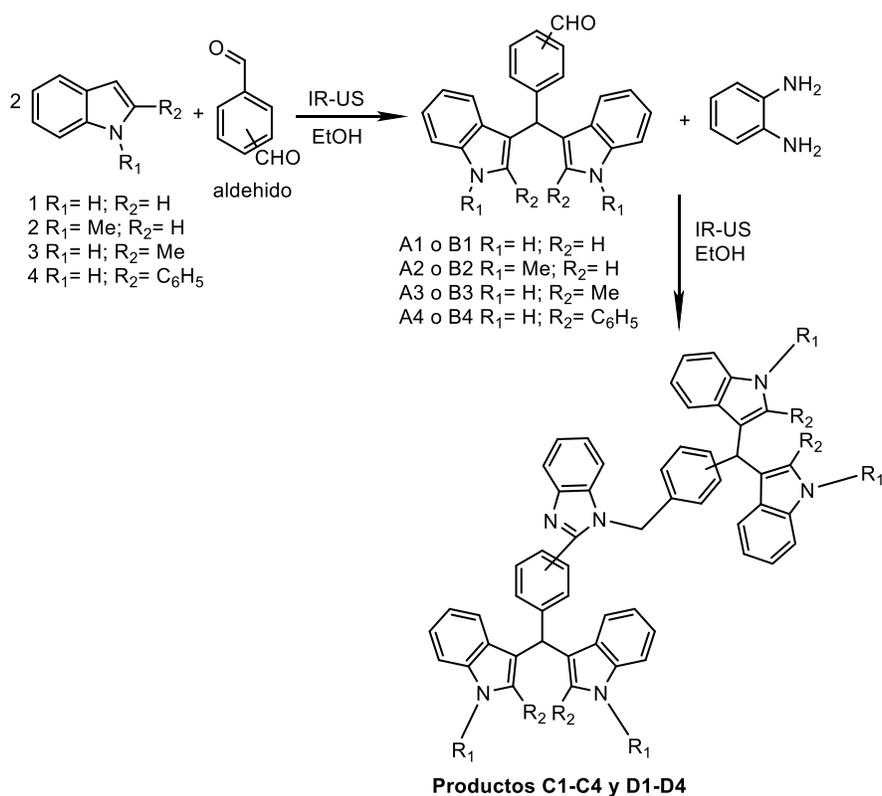


Figura 24. Equipos utilizados para activar las reacciones con IR/US, donde A = Módulo de US, B = Reóstato, C = Sonda de US y D = Lámpara de IR.

8.2 Metodología experimental

A continuación, en el esquema 28 se muestra de manera general la ruta de síntesis que se propuso para obtener el compuesto objetivo.



Esquema 28. Reacción general planteada para la obtención de derivados de 1-(3(4)-diindolilmetil)encil)-2-(3(4)-diindolilmetilfenil)-1*H*-benzimidazol.

8.2.1 Síntesis de formildiindolilmetanos

En un matraz bola de vidrio de 25 mL, se agregaron el indol correspondiente (2 equivalentes) y el dialdehído respectivo (1 equivalente), la mezcla de reacción procedió a irradiarse con la energía correspondiente y durante el tiempo indicado (Tablas 1-2). Las mezclas de reacción se purificaron por cromatografía preparativa en sílica gel, utilizando un sistema de elución de hexano/acetato de etilo 60:40, respectivamente.

Tabla 1. Síntesis de los formil-DIM'S A1-A4 (serie A, isómero *para*).

COMPUESTO	COLOR	P.F (°C)	TÉRMICO (t (h)/ Rend. %)	IR (t (min) / Rend. %)	US (t (min) / Rend. %)	IR-US (t (min) / Rend. %)
A1	café claro	257	3 / 82	13 / 85	10 / 78	20 / 78
A2	rosa claro	231	3 / 84	14 / 88	12 / 67	24 / 79
A3	rosa oscuro	127	3 / 80	15 / 91	14 / 64	30 / 81
A4	blanco	260	3 / 71	18 / 88	17 / 60	45 / 70

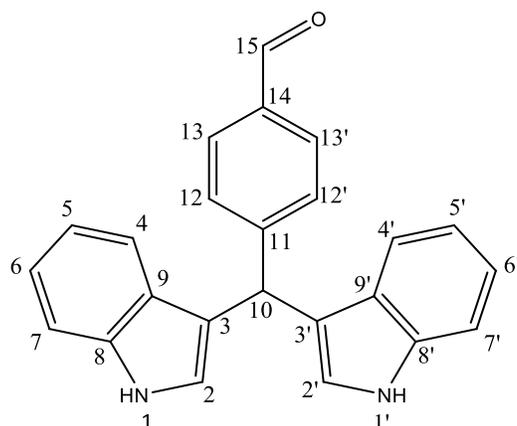
Tabla 2. Síntesis de los formil-DIM'S B1-B4 (serie B, isómero *meta*).

COMPUESTO	COLOR	P.F (°C)	TÉRMICO (t (h) / Rend. %)	IR (t (min) / Rend. %)	US (t (min) / Rend. %)	IR-US (t (min) / Rend. %)
B1	naranja	176	3.6 / 76	12 / 62	18 / 30	32 / 69
B2	amarillo	139	3.4 / 75	13 / 69	14 / 35	35 / 63
B3	café	140	3.7 / 78	10 / 70	20 / 38	38 / 67
B4	amarillo	202	4 / 66	15 / 58	35 / 47	44 / 56

En todas las vías de activación, la reacción se detuvo al no haber más cambios detectados por CCF.

Una vez que los productos fueron purificados, aislados y envasados, se determinaron sus puntos de fusión y se sometieron a pruebas espectroscópicas (IR, RMN ¹H y ¹³C y E.M).

Resumen espectroscópico (Serie A)



(4-Formilfenil)(bis(1H-indol-3-il))metano (A1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3404 (NH); 3051 (CH metino); 2835 (H-Csp² ar); CO ald (1691); 1602, 1574 (Sust. Ar); 1415 (CO); 1337 (CH ar-indol); 783 (CH ar-disustituido).

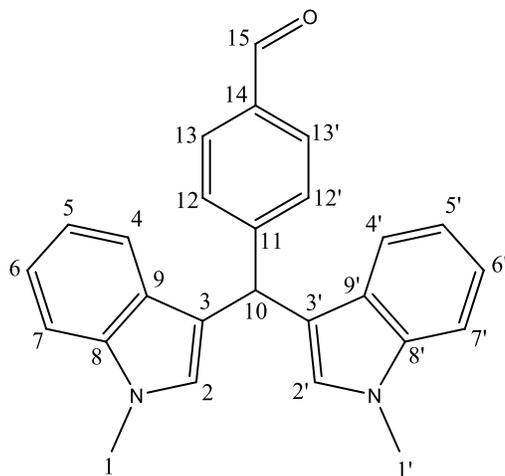
EM DART (19 eV), m/z (% ar) [Asig]: m/z 351 (100) [M+1]⁺; Masa molecular observada para C₂₄H₁₈N₂O 351.14995; Masa molecular calculada 351.14974

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃)

5.96 (s, 1H, H₁₀); 6.66 (s, 2H, H_{2,2'}); 6.97-7.04 (t, $J = 6$ Hz, 2H, H_{5,5'}); 7.25 (t, $J 6$ Hz, 2H, H_{6,6'}); 7.36 (t, $J 6$ Hz, 2H, H_{7,7'}); 7.50-7.52 (d, $J 7$ Hz, 2H, H_{4,4'}); 7.78-7.81 (d, $J 8$ Hz, 2H, H_{12,12'}); 7.97 (s, 2H, NH, D₂O); 8.01 (s, 2H, H_{13,13'}); 9.97 (s, 1H, H₁₅).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm CDCl₃)

40.4 (C₁₀); 109.3 (C_{2,2'}); 117.1 (C_{7,7'}); 118.9 (C_{3,3'}); 119.8 (C_{6,6'}); 121.7 (C_{4,4'}); 123.6 (C_{5,5'}); 127.2 (C_{9,9'}); 129.4 (C_{12,12'}); 129.9 (C_{13,13'}); 134.8 (C₁₁); 137.5 (C_{8,8'}); 151.9 (C₁₄); 192.2 (C₁₅).



(4-Formilfenil)(bis(1-metilindol-3-il))metano (A2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3047 (CH metino); 2910 (H-Csp³); 2878; 2822 (H-Csp² ar); CO ald (1698; 1468); 1610, 1546 (Sust. Ar); 788 (Ar-disust).

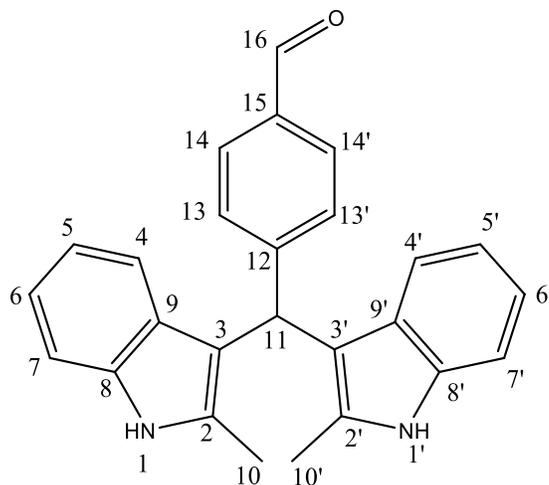
EM DART (19 eV), m/z (% ar) [Asig]: m/z 379 (100) [M+1]⁺; Masa molecular exacta C₂₆H₂₂N₂O; 379.18068

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃)

3.69 (s, 6H, 2CH₃, H_{1,1'}); 5.95 (s, 1H, H₁₀); 6.54 (s, 2H, H_{2,2'}); 7.00 (d, J 7 Hz, 2H, H_{5,5'}); 7.22 (t, J 7 Hz, 2H, H_{6,6'}); 7.32 (d, J 7 Hz, 2H, H_{7,7'}); 7.33 (t, J 7 Hz, 2H, H₁₃); 7.53 (d, J 7 Hz, 2H, H_{4,4'}); 7.80-7.08 (d, J 7 Hz, 2H, H_{12,12'}); 9.98 (s, H, H₁₅).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm CDCl₃)

32.8 (C₁); 40.4 (C₁₀); 109.3 (C₂); 117.1 (C₃); 118.9 (C₇); 119.8 (C₆); 121.7 (C₄); 127.2 (C₅); 128.3 (C₉); 129.4 (C₁₂); 129.9 (C₁₃); 134.8 (C₁₁); 137.5 (C₈); 151.9 (C₁); 192.2 C₁₅.



(4-Formilfenil)(bis(2-metilindol-3-il))metano (A3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH sim); 3302 (NH asim); 3052 (CH metino); 2920 (H-Csp³); 2853 (H-Csp² ar); 1684 (CO ald); 1601 (CN) ; 1458 (C=C).

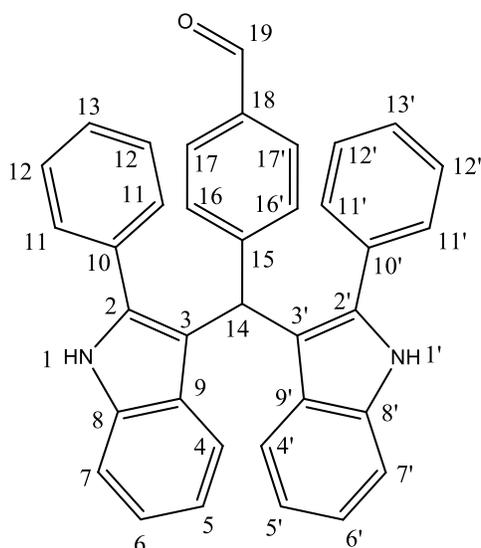
EM DART (19 eV), m/z (% ar) [Asig]: m/z 379(100) [M+1]⁺; Masa molecular observado para C₂₆H₂₂N₂O 379.18073; Masa molecular calculado:379.18104.

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃)

2.08 (s, 6H, 2CH₃, H_{10,10'}); 6.05 (s, 1H, H₁₁); 6.85 (t, J 9 Hz, 2H, H_{6,6'}); 6.92 (d, J 9 Hz, 2H, H_{5,5'}); 7.05 (d, J 6 Hz, 2H, H_{7,7'}); 7.26 (d, J 6 Hz, 2H, H_{13,13'}); 7.43 (d, J 8 Hz, 2H, H_{4,4'}); 7.76 (d, J 5 Hz, 2H, H_{14,14'}); 7.80 (s, 2H, NH, H_{2O}); 9.98 (s, 1H, H₁₆).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm CDCl₃)

12.4 (C₁₀); 39.9 (C₁₁); 110.2 (C₂); 112.0 (C₉); 120.6 (C₃); 119.0 (C_{4,4'}); 128.7 (C_{5,5'}); 129.7 (C₈); 129.8 (C_{6,6'}); 135.2 (C_{13,13'}); 134.5 (C₁₂); 132.5 (C_{14,14'}); 151.9 (C₁₅); 192.2 (C₁₆).



(4-Formilfenil)(bis(2-fenilindol-3-il))metano (A4)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3399 (NH); 3056 (CH metino); 3027 (H-Csp² ar); 1694; 1449 (CO ald); Sust. Ar (1602; 1575.36; 1553); CH (Ar-indol 1336); 773.81 (CHar-disustituido).

EM-AR (FAB): $m/z=$ 502.2049 observado para la fórmula molecular $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ = valor calculado 502.2045 (error 0.8).

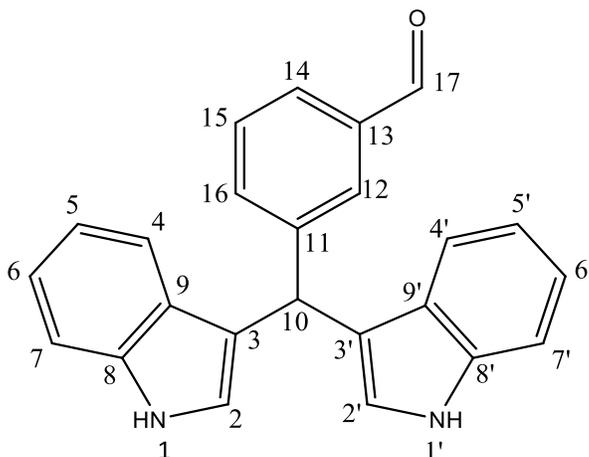
RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

5.97 (s, 1H, H₁₄); 6.94-7.03 4H (q, 2H, H₆; 2H, H_{5,5'}); 7.15-7.24 6H (q, 4H, H_{11,11'}; 2H, H_{17,17'}); 7.26-7.34 6H (q, 4H, H_{12,12'}; H_{1,1'}); 7.37-7.44 (t, 2H, H_{17,17'}); 7.47-7.65 (t, 2H, H_{7,7'}); 7.73-7.76 (d, 2H, H_{16,16'}); 7.86 (s, 2H, H_{4,4'}); 9.95 (s, 1H, H₁₉).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm CDCl_3 , ref. TMS)

39.9 (C₁₄); 109.0 (C₃); 109.2 (C₇); 117.4 (C₄); 118.8 (C₅); 119.8 (C₆); 121.6 (C₂); 127.2 (C₉); 127.5 (C₁₁); 128.3 (C₁₂); 128.9 (C₁₆); 130.2 (C₁₃); 134.9 (C₁₀); 136.5 (C₁₈); 137.5 (C₈); 145.8 (C₁₅); 192.7 (C₁₉).

Resumen espectroscópico (Serie B)



(3-Formilfenil)(bis(1H-indol-3-il))metano (B1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3399 (NH); 3051 (CH metino); 2908 (H-Csp² ar); 1686; 1451 (CO ald); 1602 (Disust. ar); 1310 (CH ar-indol); 843 (CH ar-disustituido).

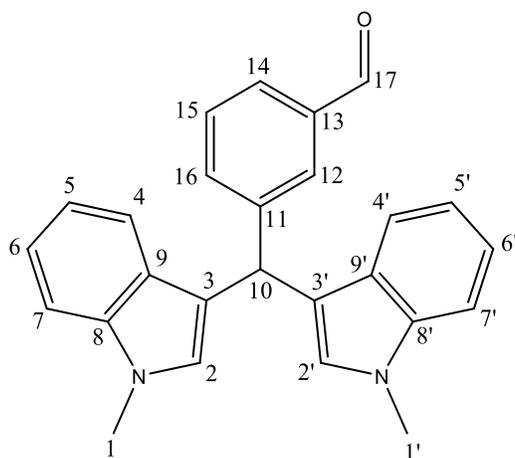
EM DART (19 eV), m/z (% ar) [Asig]: m/z 351 (100) [M+1]⁺; Masa molecular observada para C₂₄H₁₈N₂O 351.14890; Masa molecular calculada: 351.14974.

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃)

6.07 (s, 1H, H₁₀); 6.89 (t, J 3 Hz, 2H, H_{5,5'}); 7.06 (t, J 6 Hz, 2H, H_{6,6'}); 7.29 (d, J 6 Hz, 2H, H_{2,2'}); 7.36 (d, J 6 Hz, 2H, H_{7,7'}); 7.56 (t, J 6 Hz, 2H, H_{4,4'}); 7.83 (d, J 6 Hz, 2H, H_{12, 16}); 8.06-8.08 (d, J 6 Hz, 2H, H_{14, H₁₅}); 8.16 (s, 2H, NH, D₂O), 9.99 (s, 1H, H₁₇)

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm CDCl₃)

34.7 (C₁₀); 108.5 (C₇); 111.0 (C₃); 117.4 (C₆); 119.3 (C₄); 119.5 (C₅); 122.6 (C₂); 123. (C₁₄); 124.2 (C₁₅); 126.5 (C₁₂); 127.6 (C₉); 130.9 (C₁₆); 132.2 (C₁₃); 136.5 (C₈); 137.4 (C₁₁); 192.2 (C₁₇).



(3-Formilfenil)(bis(1-metilindol-3-il))metano (B2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3050 (CH metino); 2931 (H-Csp³ sim); 2910 (H-Csp³ asim); 2838 (N-CH₃); 2821 (H-Csp²); 1687; 1469 (CO ald); 1687; 1610; 1582; 1546 (Disust. ar); 1327 (CH ar-indol); 794 (CH ar-disustituido).

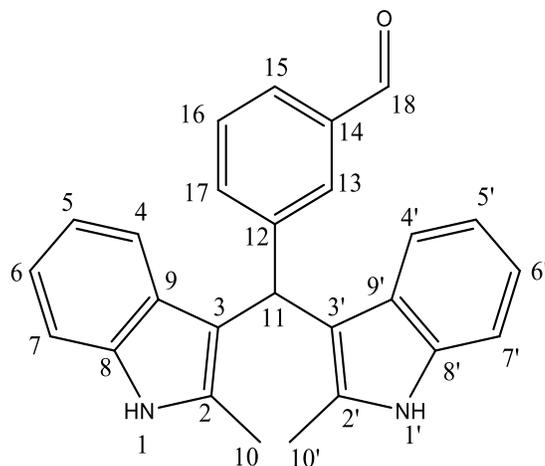
EM-AR (FAB): m/z 378.1729 observado para la fórmula molecular C₂₆H₂₂N₂O= valor calculado: 378.1732 (error 0.8).

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃)

3.70 (s, 6H, 2CH₃); 5.97 (s, 1H, H₁₆); 6.53 (s, 2H, H_{2,2'}); 7.00 (t, J 6 Hz, 2H, H_{4,4'}); 7.24-7.30 (m, 2H, H_{5,5'}); 7.33 (q, J 3 Hz, 2H, H_{6,6'}); 7.37 (t, J 3 Hz, 3H, H₁₃; H₁₅); 7.64 (t, J 6 Hz, 1H, H₁₆); 7.74 (t, J 6 Hz, 1H, H₁₄); 7.86 (s, 1H, H₁₂); 9.95 (s, 1H, H₁₇).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm CDCl₃)

32.4 (C₁); 40.3 (C₁₀); 109.2 (C₇); 109.4 (C₂); 117.1 (C₃); 118.9 (C₆); 119.7 (C₄); 121.3 (C₅); 127.7 (C₉); 128.4 (C₁₅); 129.8 (C₁₄); 134.7 (C₁₂); 137.4 (C₈); 144.5 (C₁₁); 146.0 (C₁₃); 192.0 (C₁₇).



(3-Formilfenil)(bis(2-metilindol-3-il))metano (B3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3404 (NH); 3050 (CH metino); 2838 (H-Csp² ar); 1686; 1454 (CO ald); 1601; 1515 (disust. meta ar); 1336 (CH ar-indol); 792 (CH ar-disustituido).

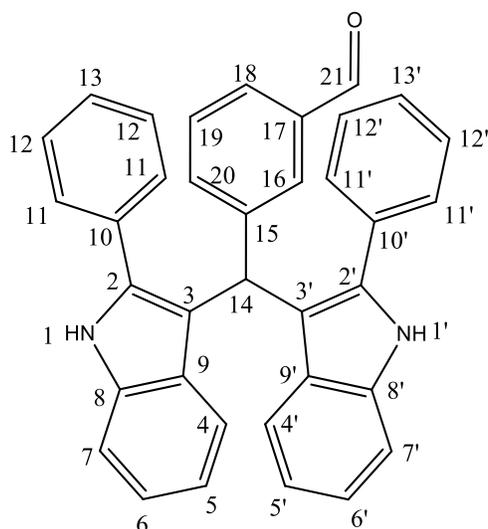
EM DART (19 eV), m/z (% ar) [Asig]: m/z 379 (100) [M+1]⁺; Masa molecular observado para C₂₆H₂₂N₂O 379.18038; Masa molecular calculado:379.18104.

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃)

2.12 (s 6H, H_{10,10'}, 2CH₃); 6.00 (s, 1H, H₁₁); 6.80 (d, J 9 Hz, 3H, H_{7,7'}, NH₁); 6.80 (d, J 3 Hz, 2H, H_{5,5'}); 6.98 (s, 1H, NH₁); 7.21-7.24 (d, J 9 Hz, 2H, H_{6,6'}); 7.26 (s, 1H, H₁₆); 7.38-7.41 (d, J 9 Hz, 3H, H₄, H₁₇); 7.70 (s, 1H, H₁₅); 7.72 (s, 1H, H₁₃); 9.93 (s, 1H, H₁₈).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm CDCl₃)

12.4 (C₁₀); 40.2 (C₁₁); 110.2 (C₇); 112.1 (C₃); 119.3 (C₄); 119.9 (C₅); 120.6 (C₆); 127.2 (C₁₅); 128.2 (C₉); 128.5 (C₁₆); 129.2 (C₁₃); 132.3 (C₂); 134.5 (C₈); 135.2 (C₁₇); 136.8 (C₁₂); 137.6 (C₁₄); 192.2 (C₁₈).



(3-Formilfenil)(bis(2-fenilindol-3-il))metano (B4)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3424 (NH sim); 3395 (NH asim); 3053 (CH metino); 2835 (H-Csp² ar); 1686; 1451 (CO ald); 1598; 1485 (Sust. ar); 1339; 1310 (CH ar-indol); 843 (CH ar-disustituido).

EM DART (19 eV), m/z (% ar) [Asig]: m/z 503 (100) $[M+1]^+$; Masa molecular observado para $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ 503.21105; Masa molecular calculado:503.21234.

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl_3)

5.99 (s, 1H, H₁₄); 6.65-6.69 (t, J 6 Hz, 2H, H_{6,6'}); 6.88-6.91 (t, J 9 Hz, 2H, H_{5,5'}); 7.00 (t, J 6 Hz, 2H, H_{7,7'}); 7.15-7.39 (m, 18H, ArH); 9.98 (s, 1H, H₂₁).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm CDCl_3)

40.2 (C₁₄); 109.0 (C₃); 109.2 (C₇); 119.8 (C₄); 120.1 (C₅); 121.2 (C₆); 121.6 (C₂); 127.2 (C₁₈); 127.5 (C₉); 128.2 (C₁₁); 128.3 (C₁₃); 128.9 (C₁₂); 129.4 (C₁₆); 129.6 (C₁₀); 130.2 (C₂₀); 134.9 (C₈); 136.5 (C₁₅); 137.4 (C₁₇); 137.4 (C₁₉); 192.7 (C₂₁).

8.2.2 Síntesis general de 1-((3(4)-diindolilmetil)bencil)-2-((3(4)-diindolilmetil)fenil) benzimidazoles

Una vez obtenidos y caracterizados los compuestos A1-A4 y B1-B4, fueron utilizados como materia prima para la síntesis de 1-((3(4)-diindolilmetil)bencil)-2-((3(4)-diindolilmetil)fenil)benzimidazoles (compuestos C1-C4 y D1-D4, esquema 28), por medio de una reacción de condensación, empleando diferentes fuentes de energías como fuente de activación (Tabla 3 y 4).

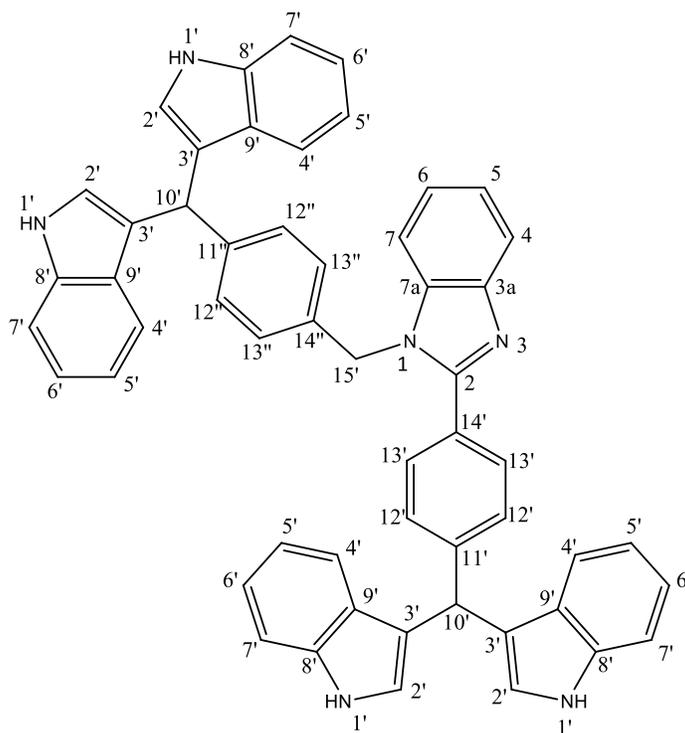
Tabla 3. Síntesis de C1-C4 (serie C, isómero *para*).

COMPUESTO	COLOR	P.F (°C)	TÉRMICO (t (h) / Rend. %)	IR (t (min) / Rend. %)	US (t (min) / Rend. %)	IR-US (t (min) / Rend. %)
C1	naranja	111	3.6 / 76	12 / 62	18 / 30	32 / 69
C2	amarillo	148	3.4 / 75	13 / 69	14 / 35	35 / 63
C3	café	157	3.7 / 78	10 / 70	20 / 38	38 / 67
C4	amarillo	149	4.0 / 66	15 / 58	35 / 47	44 / 56

Tabla 4. Síntesis de C1-C4 (serie D, isómero *meta*).

COMPUESTO	COLOR	P.F (°C)	TÉRMICO (t (h) / Rend. %)	IR (t (min) / Rend. %)	US (t (min) / Rend. %)	IR-US (t (min) / Rend. %)
D1	amarillo	197	4.0 / 75	10 / 71	12 / 68	40 / 60
D2	amarillo	196	4.0 / 76	12 / 66	11 / 70	42 / 64
D3	café	195	4.0 / 78	13 / 68	10 / 66	46 / 62
D4	crema	129	4.4 / 65	17 / 49	14 / 54	54 / 58

Resumen espectroscópico (Serie C)



1-(4-(1H-3,3'-diindolilmetil)encil)-2-(4-(1H-3,3'-diindolilmetil)fenil)-1H-benzimidazol (C1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3362 (NH); 3056 (CH metino); 2956; 2919; 2851 (H-Csp² ar); 1616; 1590 (Sust. ar); 1455; 1421; 1372 (C=C); 1247; 1211 (CH ar-indol); 918; 806 (CH ar-disustituido).

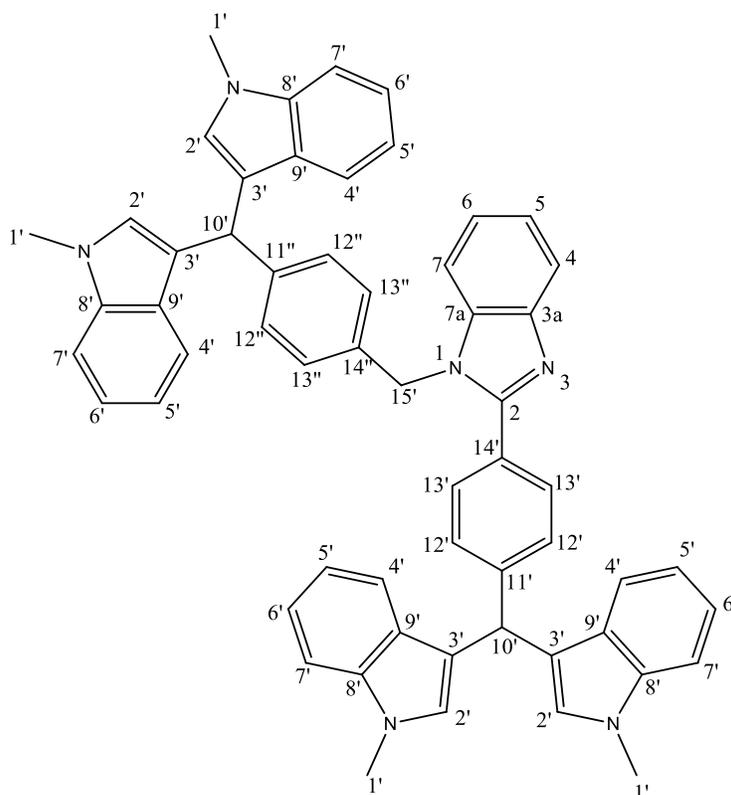
EM-AR (FAB): m/z 772.33105 observado para la fórmula molecular C₅₄H₄₀N₆=valor calculado de 772.33145 (error 1.7).

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

6.07 (s 2H, H₁₀); 6.43 (s 2H, H₁₅); 6.89 (t, J 6 Hz, 4H, H₂); 6.99-7.06 (c, J 9 Hz, 4H, H₅); 7.09-7.16 (m 8H, H_{6,4}); 7.22 (s 2H, H_{5,6}); 7.34-7.48 (m 8H, H_{12,7,4,7}); 7.54-7.56 (m 6H, H_{13,12,13}).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

41.9 (C₁₅); 52.4 (C₁₀); 111.1 (C₇); 112.0 (C₃); 118.7 (C₄); 119.1 (C₇); 119.3 (C₅); 119.6 (C₄); 121.8 (C₆); 123.3 (C_{5,6}); 125.6 (C₂); 127.1 (C₁₃); 127.4 (C₁₃); 127.6 (C₉); 128.8 (C₁₄); 129.61 (C₁₂); 134.7 (C₁₂); 135.6 (C₁₄); 136.8 (C₁₁); 137.8 (C₈); 138.2 (C_{3a,11}); 142.2 (C_{7a}); 153.5 (C₂).



1-(4-(1,1'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)encil)-2-(3-(1,1'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil)-1H-benzimidazol (C2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3194 (NH); 2954; 2918 (H-Csp² ar); 2850 (H-Csp³); 1589 (C=N); 1465 (C=C); 1327; 1211 (CH ar-indol); 869; 805 (sust. *para*).

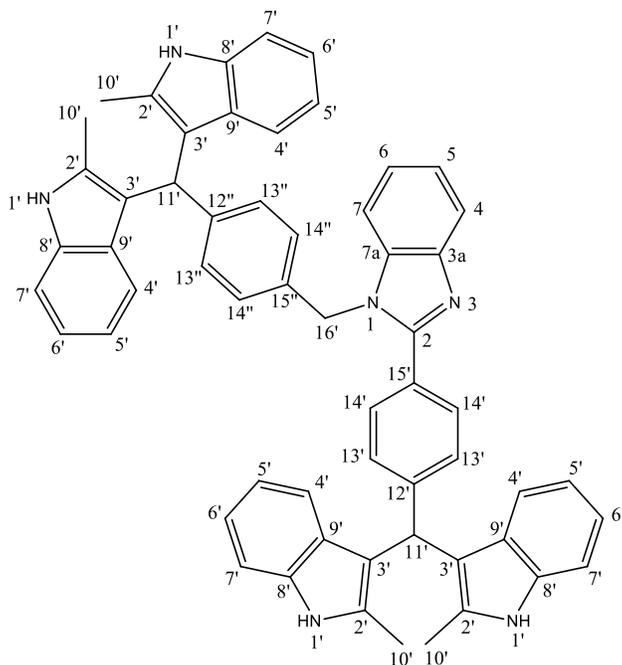
EM-AR (FAB): m/z 828.39365 observado para la fórmula molecular C₅₈H₄₆N₆ = valor calculado de 828.39405 (error 0.8).

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

3.66, 3.70 (s 12H, H_{1'}); 5.52 (s 2H, H_{10'}); 5.73 (d, J 12 Hz, 2H, H_{15'}); 6.78 (s 4H, H_{2'}); 6.78-6.94 (m 4H, H_{5'}); 7.11 (d, J 6 Hz, 4H, H_{12',13'}); 7.24 (d, J 9 Hz, 2H, H_{5,6}); 7.30-7.41 (t, J 9 Hz, 10H, H_{12',6',7'}); 7.49 (d, J 9 Hz, 2H, H_{4,7}); 7.62-7.86 (m 4H, H_{4'}); 8.12 (d, J 9 Hz, 2H, H_{13'}).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

32.7 (C_{1'}); 50.8 (C_{15'}); 56.1 (C_{10'}); 109.6 (C_{7'}); 111.0 (C_{3'}); 117.3 (C_{4'}); 117.9 (C_{7'}); 118.7 (C_{4'}); 118.9 (C_{5'}); 119.5 (C_{6'}); 121.4 (C_{5,6}); 126.7 (C_{13'}); 127.2 (C_{2'}); 127.3 (C_{13''}); 128.2 (C_{14'}); 128.3 (C_{9'}); 129.0 (C_{12'}); 129.4 (C_{14''}); 134.8 (C_{11''}); 135.7 (C_{8'}); 137.2 (C_{3a'}); 137.6 (C_{11'}); 139.5 (C_{7a'}); 149.4 (C_{2'}).



1-(4-(2,2'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)bencil)-2-(4-(2,2'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil)-1H-benzimidazol (C3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3391 (NH); 3052 (CH metino); 2955; 2917; 2850 (H-Csp² ar); 1687 C=N); 1599 (Sust. ar); 1456; 1427 (C=C); 1338; 1216 (CH ar-indol); 1014; 993 (CH ar-disustituido).

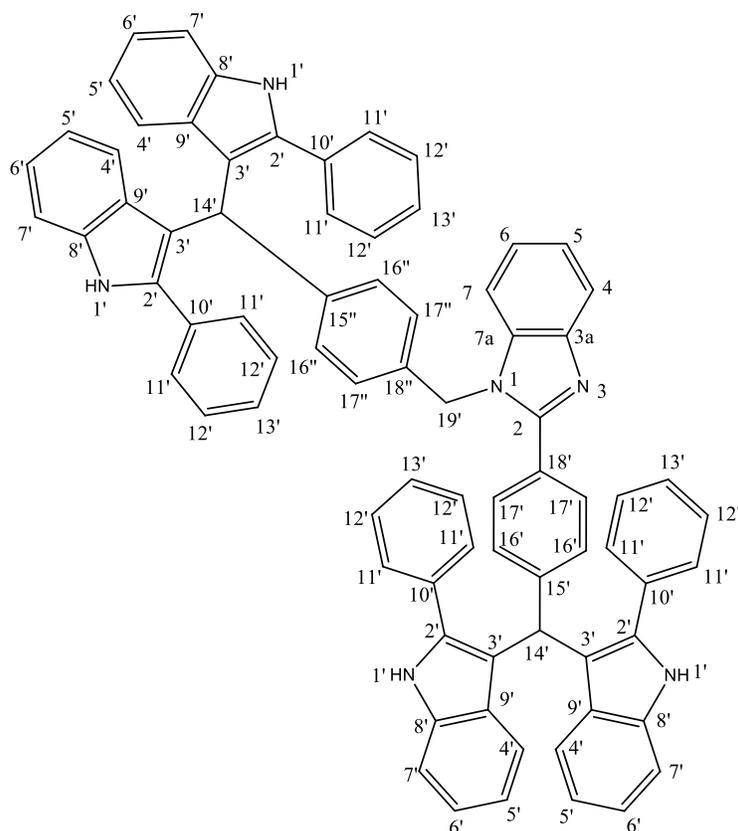
EM-AR (FAB): *m/z* 828.39325 observado para la fórmula molecular C₅₈H₄₆N₆ 828.39345= valor calculado de 828.39405 (error 1.7).

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

2.10 (s 6H, H_{10'}); 2.18-2.24 (d 6H, H_{10'}); 4.75 (s 2H, H_{11'}); 5.90 (s 2H, H_{16'}); 6.69 (t, *J* 6 Hz, 1H, H_{15''}); 6.78-6.83 (d, *J* 6 Hz, 4H, H_{13'',17'',16''}); 6.88-6.95 (t, *J* 6 Hz, 8H, H_{5',6'}); 7.07 (s 2H, H_{5,6}); 7.20 (d, *J* 6 Hz, 4H, H₇); 7.38 (d, *J* 6 Hz, 2H, H_{16',16''}); 7.73 (s 2H, H₄); 8.04 (t, *J* 9 Hz, 2H, H_{4,7}); 8.44-8.66 (m 1H, H_{13'}); 8.93 (t, *J* = 12 Hz, 2H, H_{15'}); 10.71-10.73 (s 4H, H₁, 4NH).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

12.5 (C_{10'}); 45.7 (C_{11'}); 67.1 (C_{18'}); 110.7 (C_{7'}); 112.7 (C_{3'}); 114.4 (C_{4'}); 115.3 (C_{7'}); 118.2 (C_{4'}); 119.2 (C_{5'}); 120.3 (C_{6'}); 121.5 (C_{5'}); 123.3 (C_{6'}); 124.3 (C_{15''}); 125.5 (C_{17''}); 126.7 (C_{9'}); 127.3 (C_{16''}); 128.74 (C_{16'}); 128.95 (C_{17'}); 129.77 (C_{13'}); 132.44 (C_{13''}); 134.47 (C_{2'}); 135.10 (C_{14''}); 135.5 (C_{8'}); 139.7 (C_{14'}); 139.8 (C_{3a,12'}); 143.9 (C_{7a'}); 149.7 (C_{2'}).



1-(4-(2,2'-Difenil-3,3'-diindolilmetil)bencil)-2-(4-(2,2'-difenil-3,3'-diindolilmetil)fenil)-1H-benzimidazol (C4)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3385 (NH sim); 3208 (NH asim); 3058 (CH metino); 2974; 2925 (H-Csp² ar); 1619; 1597 (Sust. ar); 1502; 1453 (C=C); 1340; 1277; (CH ar-indol); 1031; 1013; 919 (CH ar-disustituido).

EM-AR (FAB): m/z 1076.45706 observado para la fórmula molecular $\text{C}_{78}\text{H}_{56}\text{N}_6$ = valor calculado de 1076.45665 (error 1.5)

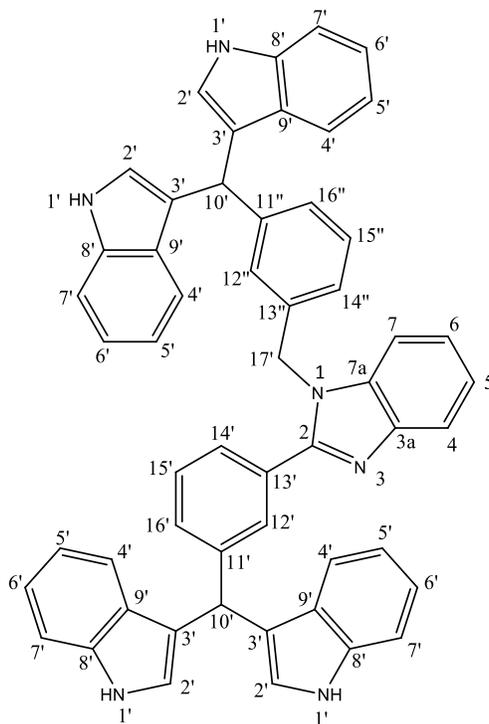
RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

5.81 (s 2H, H_{14}); 6.82-6.89 (m 17H, $\text{H}_{19',5',6',16'',17''}$); 7.04 (t, J 6 Hz, 4H, $\text{H}_{5',6',16'}$); 7.23 (m 20H-Ar, $\text{H}_{11',12',13'}$); 7.53-7.76 (m 2H, $\text{H}_{4',7'}$); 7.83-7.86 (d, J 9 Hz, 2H, $\text{H}_{17'}$); 8.09 (t, J 6 Hz, 4H, H_4); 10.81 (s 4H, H_1 , 4NH).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

41.3 (C_{14}); 52.8 (C_{19}); 108.3 (C_3); 111.5 (C_7); 118.7 (C_4); 119.4 (C_7); 119.5 (C_4); 119.7 (C_5); 121.0 (C_6); 123.3 (C_2); 125.7 ($\text{C}_{5,6}$); 127.0 (C_{17}); 127.3 ($\text{C}_{17''}$); 127.4 (C_9); 127.8 (C_{11}); 128.6 (C_{13}); 128.8 ($\text{C}_{16''}$); 129.6 (C_{12}); 133.3 (C_{16}); 134.3 (C_{10}); 135.2 ($\text{C}_{18''}$); 136.4 ($\text{C}_{15''}$); 137.4 (C_8); 138.7 ($\text{C}_{3a,15}$); 142.6 (C_{7a}); 153.5 (C_2).

Resumen espectroscópico (Serie D)



1-(3-(1H-3,3'-diindolilmetil)bencil)-2-(3-(1H-3,3'-diindolilmetil)fenil)-1H-benzimidazol (D1)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3362 (NH); 3056 (CH metino); 296; 2919; 2851 (H-Csp² ar); 1616; 1590 (Sust. ar); 1455; 1421 (C=C); 1372; 1247; 1211) CH ar-indol); 918; 806 (CH ar-disustituido).

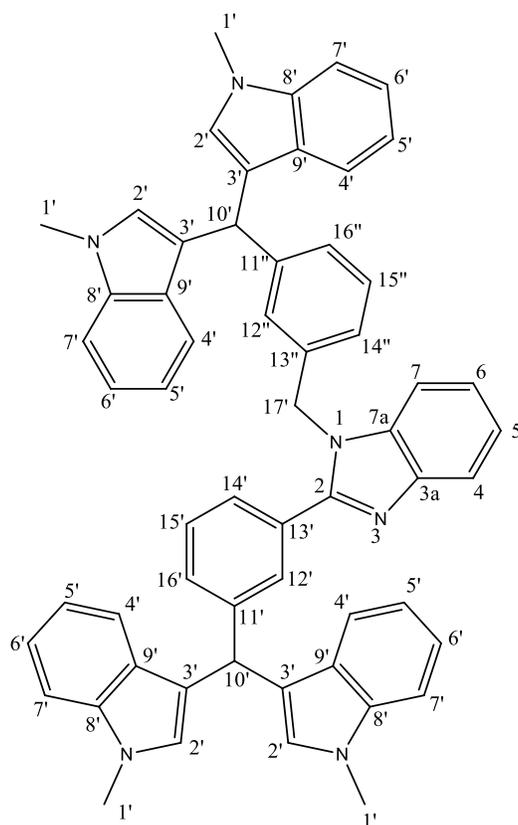
EM-AR (FAB): m/z 772.33095 observado para la fórmula molecular C₅₄H₄₀N₆ 772.33105=valor calculado de 772.33145 (error 2.2).

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

5.75 (s 2H, H_{10'}); 5.99 (s 2H, H_{17'}); 6.75 (s 4H, H₂); 6.81-6.90 (m 10H, H_{5',6',14',16'}); 7.01-7.08 (ddd, J 6 Hz, 9H, H_{5,6,4',12'',14'',15''}); 7.21-7.26 (m 6H, H_{4,7,7'}); 7.52-7.54 (d, J 6 Hz, 1H, H_{12'}); 7.73-7.74 (t, J 3 Hz; 1H, H_{16''}); 10.76-10.89 (d 2H, NH, H_{1'}).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

41.4 (C_{17'}); 52.5 (C_{10'}); 111.0 (C_{7'}); 112.2 (C_{3'}); 118.6 (C_{4'}); 119.1 (C₇); 119.2 (C_{5'}); 119.3 (C₄); 121.3 (C_{6'}); 123.1 (C_{5,6}); 124.3 (C₂); 126.5 (C_{14'}); 127.8 (C_{14''}); 129.1 (C_{16''}); 129.3 (C₉); 130.0 (C_{15''}); 130.7 (C_{15',16'}); 136.0 (C₁₂); 136.6 (C_{12''}); 136.8 (C_{13''}); 137.8 (C_{13'}); 138.2 (C_{8'}); 138.8 (C_{3a,11''}); 142.6 (C_{7a}); 153.5 (C₂).



1-(3-(1,1'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)bencil)-2-(3-(1,1'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil)-1H-benzimidazol (D2)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3050 (CH metino); 2954; 2918; 2850 (H-Csp² ar); 1731 (C=N); 1619; 1598 (Sust. ar); 1467; 1429 (C=C); 1320; 1268; 1237; 1211 (CH ar-indol); 867; 807 (CH ar-disustituído).

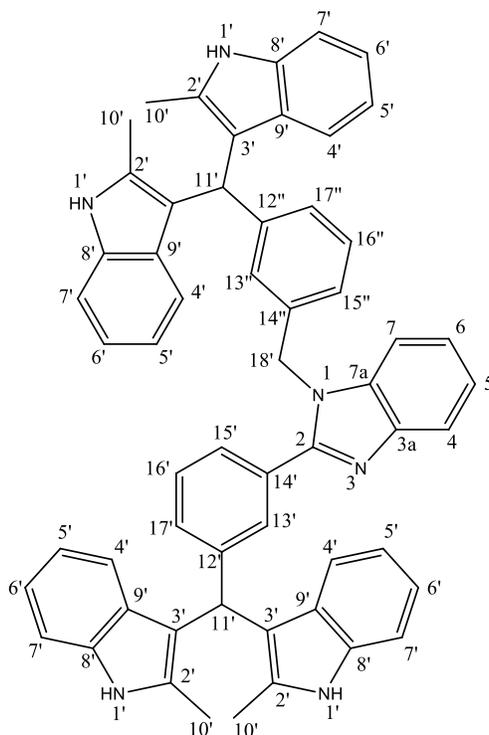
EM-AR (FAB): m/z 828.39319 observado para la fórmula molecular $\text{C}_{58}\text{H}_{46}\text{N}_6$ = valor calculado de 828.39405 (error 0.8).

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

3.93 (s 6H, H₁); 4.03 (d 6H, H₁); 5.30 (s 2H, H₁₀); 6.49-6.50 (d, J 3 Hz, 2H, H₁₇); 6.74 (s 4H, H₂); 6.83 (t, J 6 Hz, 4H, H₅); 7.07 -7.23 (m 6H, H_{5,6,16}, 12'',14'',16''); 7.26-7.35 (m 6H, H_{7,15,15''}); 7.48-7.57 (m 6H, H_{4,7,7'}); 7.63-7.66 (d, J 9, 1H, H₁₂); 7.76 (s 4H, H₄); 8.26-8.29 (dd, J 6 Hz, 1H, H₁₄).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

32.9 (C₁); 41.1 (C₁₇); 51.8 (C₁₀); 109.2 (C₇); 112.8 (C₃); 118.7 (C₄); 119.0 (C₄); 119.3 (C₄); 119.6 (C₅); 121.5 (C₆); 122.9 (C_{5,6}); 124.2 (C_{14,14''}); 126.5 (C_{16''}); 126.5 (C₂); 127.4 (C₉); 128.4 (C_{15''}); 129.2 (C₁₅); 129.6 (C₁₆); 130.5 (C₁₂); 130.9 (C_{12''}); 136.2 (C_{13''}); 136.5 (C₁₃); 137.4 (C₈); 137.7 (C_{3a,11''}); 138.0 (C₁₁); 138.5 (C_{7a}); 142.3 (C₂).



1-(3-(2,2'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)encil)-2-(3-(2,2'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil)-1H-benzimidazol (D3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3483 (NH sim); 3425 (NH asim); 2955; 2918; 2850 (H-Csp² ar); 1559 (Sust. ar); 1466; 1411 (C=C); 1248; 1210 (CH ar-indol); 984; 803 (CH ar-disustituido).

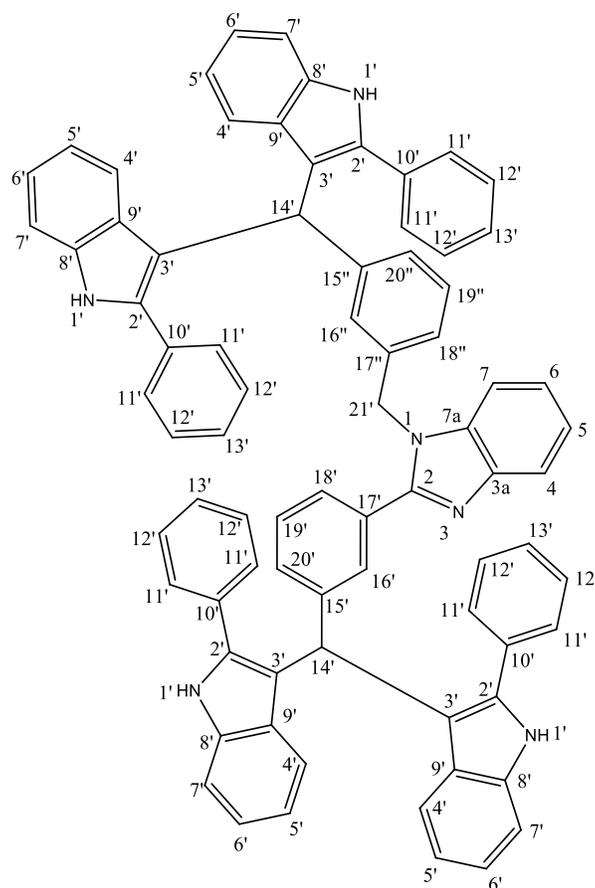
EM-AR (FAB): m/z 828.39345 observado para la fórmula molecular C₅₈H₄₆N₆ = valor calculado de 828.39405 (error 1.6).

RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

2.09 (s 2H, H_{10'}); 4.67 (s 2H, H_{11'}); 5.80 (s 2H, H_{18'}); 6.82 (t, J 3 Hz, 8H, H_{5',6'}); 6.87-6.94 (m 10H, H_{5,6,7,16',17',13'',15'',17''}); 7.17-7.19 (d, J 6 Hz, 1H, H_{15'}); 7.22-7.52 (dd, J 6 Hz, 4H, H_{4',15'}); 7.73 (s 1H, H_{13'}); 7.79 (s 1H, H_{15'}); 10.64-10.85 (d 4H, NH, H_{1'}).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

42.4 (C_{10'}); 51.5 (C_{11'}); 111.0 (C_{18'}); 112.4 (C_{7'}); 118.5 (C_{3'}); 119.2 (C_{4'}); 119.6 (C_{7'}); 119.9 (C_{5'}); 121.6 (C_{4'}); 123.1 (C_{6'}); 124.1 (C_{5,6'}); 126.6 (C_{15''}); 127.3 (C_{17''}); 128.6 (C_{9'}); 129.2 (C_{16''}); 129.8 (C_{16',17'}); 130.6 (C_{13'}); 130.9 (C_{13''}); 131.7 (C_{2'}); 136.2 (C_{8'}); 136.3 (C_{14'}); 137.8 (C_{14''}); 138.3 (C_{3a'}); 138.6 (C_{12''}); 141.6 (C_{7a'}); 153.1 (C_{2'}).



1-(3-(2,2'-Difenil-3,3'-diindolilmetil)bencil)-2-(3-(2,2'-difenil-3,3'-diindolilmetil)fenil)-1H-benzimidazol (D4)

IR, (KBr, cm^{-1}): NH sim (3429); NH asim (3351); CH (metino 3058); H-Csp² (ar 2977); Sust. ar (1622; 1598); C=C (1502; 1455); CH (ar-indol 1353; 1298; 1279); CH (ar-disustituido 1033; 1009; 909).

EM-AR (FAB): m/z 1076.45715 observado para la fórmula moecular C₇₈H₅₆N₆ = valor calculado de 1076.45665 (error 0.8).

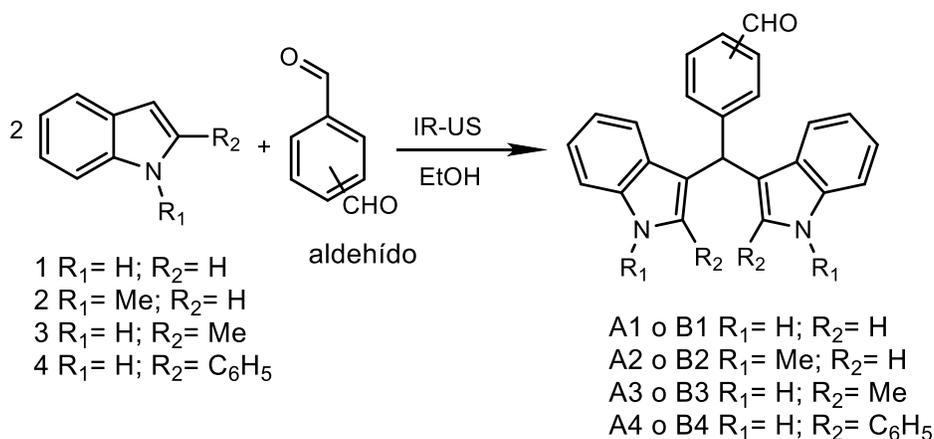
RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6})

5.74 (s 2H, H_{14'}); 6.08 (s 2H, H_{21'}); 6.70-6.73 (d, J 9 Hz, 4H, H₆); 6.88-6.91 (d, J 9 Hz, 4H, H₅); 6.95-7.04 (m 6H, H_{5,6,16'',18'',20''}); 7.06-7.37 (m 22H, H_{4,7,19'',7',11',12',13'}); 7.40-7.43 (d, J 9 Hz, 2H, H_{16',19'}); 7.50-7.52 (d, J 6, 4H, H₄); 7.67-7.81 (m 4H, H_{18',20',18'',16'',20''}); 11.28 (s 2H, H_{1'}, 2NH); 11.45 (s 2H, H_{1'}, 2NH).

RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6}): 41.0 (C_{14'}); 50.5 (C_{21'}); 108.5 (C_{3'}); 111.1 (C_{7'}); 118.5 (C_{4'}); 119.3 (C_{7'}); 119.5 (C_{4'}); 120.2 (C_{5'}); 120.4 (C_{6'}); 121.4 (C_{2'}); 123.4 (C_{6,5}); 123.8 (C_{18'}); 125.2 (C_{18''}); 128.4 (C_{20''}); 128.5 (C_{9'}); 128.5 (C_{11'}); 128.7 (C_{19''}); 129.0 (C_{13'}); 129.1 (C_{20'}); 129.9 (C_{19'}); 130.2 (C_{12'}); 133.2 (C_{16'}); 136.2 (C_{16''}); 136.5 (C_{10'}); 137.4 (C_{17''}); 137.9 (C_{17'}); 138.0 (C_{8'}); 142.6 (C_{3a,7a,15''}); 153.1 (C₂).

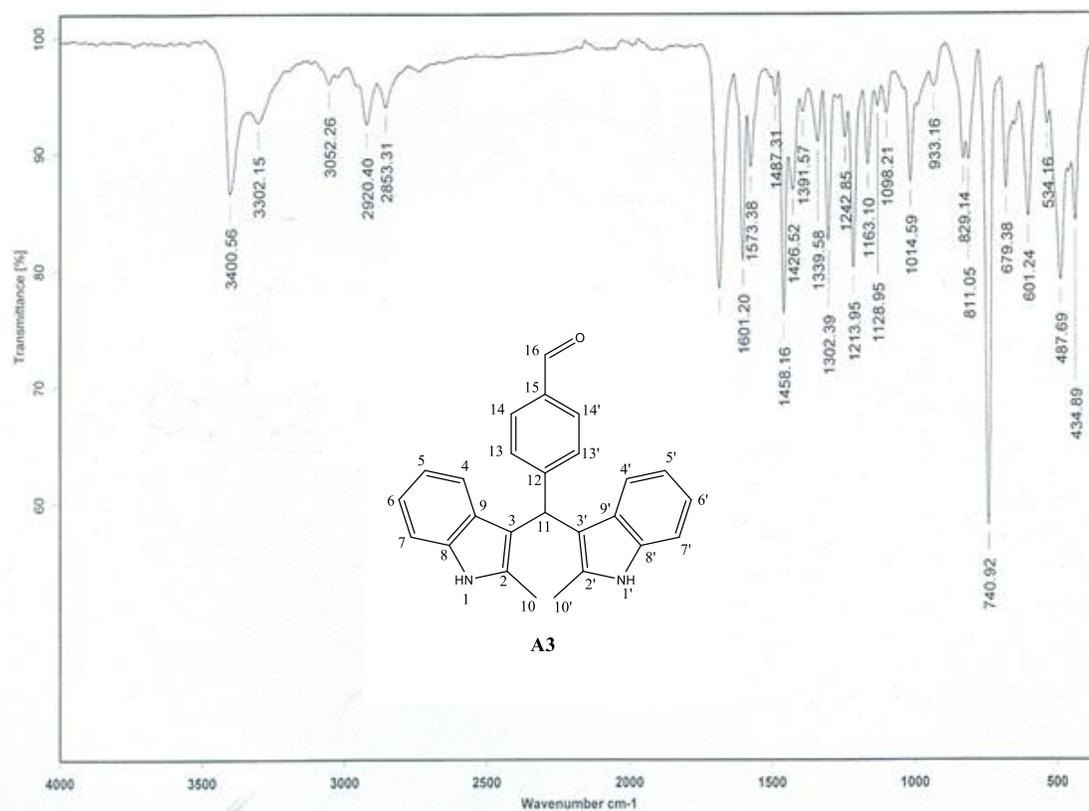
8.0 RESULTADOS Y DISCUSIONES

La síntesis de compuestos híbridos heterocíclicos es de mucha importancia cuando tienen potencial farmacológico, como es el caso de los benzimidazol-diindolilmetano, y aun mayor relevancia si se le atribuye para su síntesis el contexto de Química Verde. En la actualidad, en la sección de Química Orgánica de la FES Cuautitlán, una buena parte de los proyectos que se proponen incluyen usar diferentes fuentes de energía diferente a la térmica convencional para activar las reacciones, esto con la aplicación de algunos principios de Química Verde, obteniendo en la mayoría de los casos mejores resultados, contribuyendo al cuidado del medio ambiente para tener un mejor planeta verde. En el presente trabajo se buscó sintetizar 1-((3(4)-diindolilmetil)encil)-2-((3(4)-diindolilmetil)fenil)benzimidazoles, para ello primero se llevó a cabo la síntesis de varios formilfenildiindolilmetanos, que se dividen en series: A y B.



Esquema 29. Síntesis de formilfenildiindolilmetanos.

Dado que las estructuras de los compuestos antes mencionados son muy similares entre sí, a continuación se muestra el análisis espectroscópico de uno de ellos, eligiendo arbitrariamente el compuesto (4-formilfenil)(bis(2-metilindol-3-il)]metano **A3**. El resto de los compuestos **A1-A4** y **B1-B4** se encuentran en el apéndice.



Espectro 8. Espectro de infrarrojo de (4-Formilfenil)-[bis(2-metilindol-3-il)]metano **A3**.

En el espectro de IR (Espectro 8) para el compuesto **A3**, se observa en la zona de enlaces sencillos dos bandas en 3400 y 3302 cm^{-1} , que corresponden al enlace N-H, las bandas correspondientes a las vibraciones de los enlaces H-Csp³ entre 3052.26 y 2920.40 cm^{-1} ; y para los enlaces sencillos H-Csp² aparece una banda en 2853.31 cm^{-1} . En 1684.43 cm^{-1} se observa una banda intensa característica del grupo carbonilo, en 1601 cm^{-1} , se observa la banda debida a la vibración del doble enlace C=N; en 1458.16 cm^{-1} aparece otra banda que pertenece a la vibración del enlace C=C de los anillos aromáticos.

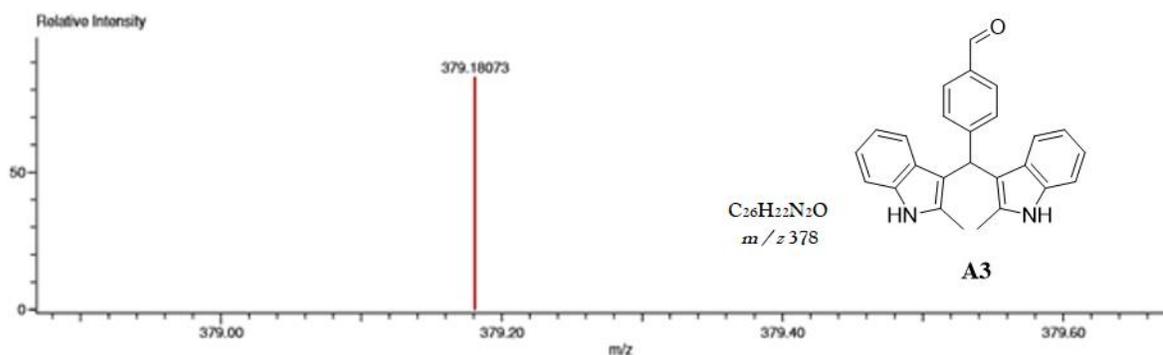
Data:2581 2-Me-p
Sample Name:Dr Alvarez Cecilio Operador: Carmen Garcia/ Javier Perez
Description:
Ionization Mode:ESI+
History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0.3...

Acquired:9/3/2015 1:03:12 PM
Operator:AccuTOF
Mass Calibration data:Cal_Peg_600
Created:9/3/2015 3:26:52 PM
Created by:AccuTOF

Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 56, ¹H:0 .. 120, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 1

Tolerance:10.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

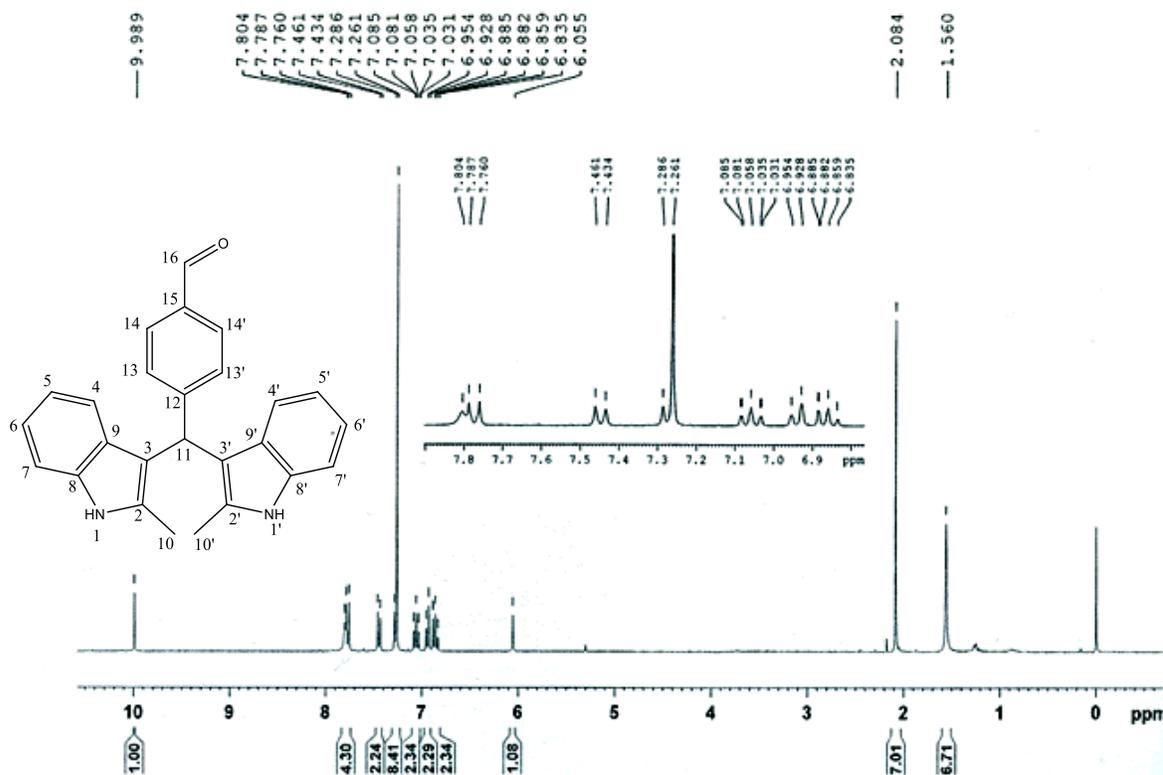
Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
379.18073	20083.50	379.18104	-0.31	-0.81	¹² C ₂₆ ¹ H ₂₂ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₁	16.5

Espectro 9. Espectro de masas (DART) del compuesto
(4-Formilfenil)(bis(2-metilindol-3-il))metano **A3**.

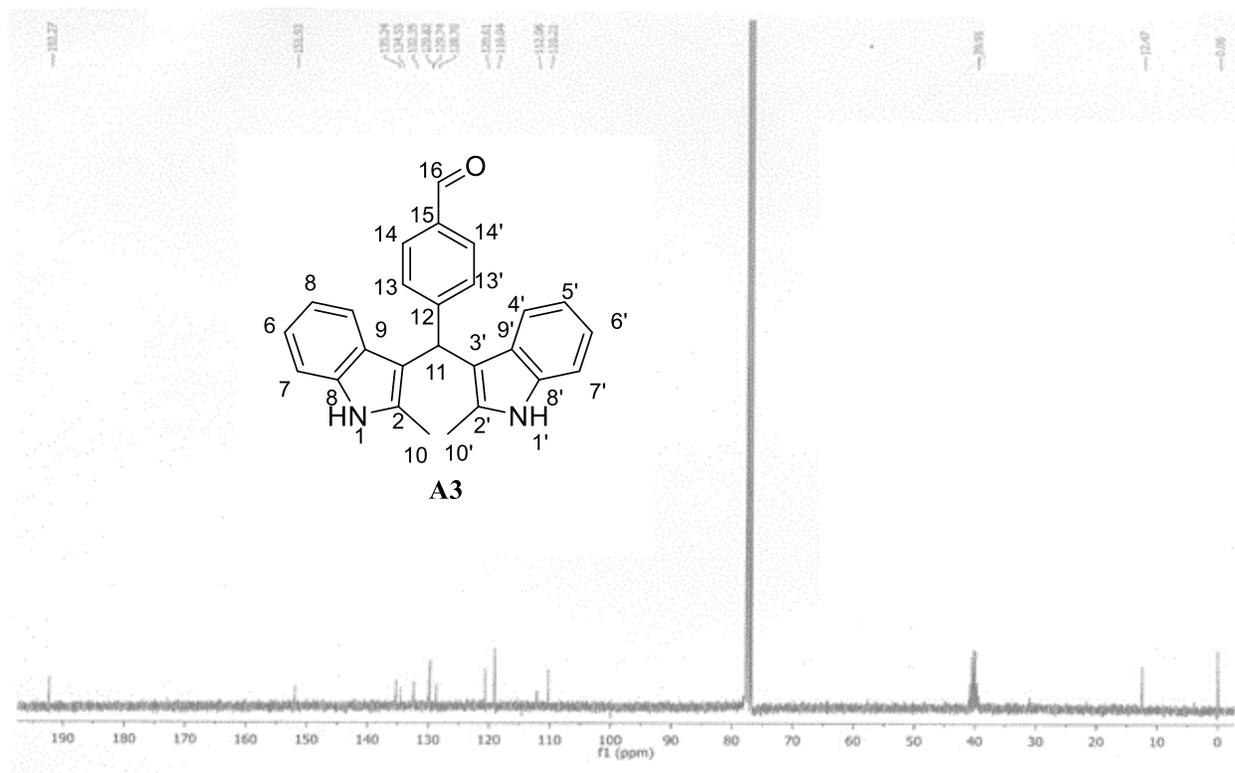
En el espectro de masas del compuesto **A3**, (Espectro 9) obtenido con la técnica de (DART), se observa el pico correspondiente al ion molecular del compuesto esperado más una unidad m/z 379 $[M+H]^+$, característico de la técnica de ionización empleada.



Espectro 10. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3), para el compuesto **A3**.

En el espectro de RMN ^1H (Espectro 10) se observa a campos altos una señal simple con un desplazamiento en 2.08 ppm y que integra para seis protones, que corresponde a los hidrógenos de los dos grupos metilo $\text{H}_{10,10'}$. A campo más bajo, se observa una señal simple en 6.05 ppm que integra para un protón, la cual fue asignada al protón H_{11} , señal característica para los diindolilmetanos. Una señal triple aparece en 6.85 ppm que integra para dos protones asignada para $\text{H}_{6,6'}$, con una constante de acoplamiento J de 9 Hz; en un desplazamiento de 6.92 ppm aparece una señal doble, la cual integra para dos protones, asignados para $\text{H}_{5,5'}$, con una J 9 Hz.

Posteriormente, a un desplazamiento de 7.05 y 7.26 ppm aparece dos señales dobles, las cuales integran para dos protones, siendo éstos $\text{H}_{7,7'}$ y $\text{H}_{13,13'}$, respectivamente, con una constante de acoplamiento de J 6 Hz para cada uno. A un desplazamiento de 7.43 ppm aparece una señal doble que integra para dos protones asignados para $\text{H}_{4,4'}$ con una constante de acoplamiento de J 8 Hz; a un desplazamiento de 7.76 ppm aparece otra señal doble, la cual integra para dos protones, asignados a $\text{H}_{14,14'}$, con una constante de J 5 Hz. En un desplazamiento de 7.80 ppm se aprecia una señal simple que integra para dos protones, los cuales se asignaron a los grupos NH, y dichos protones fueron intercambiables con agua deuterada, y finalmente a un desplazamiento de 9.98 ppm, donde se observa una señal simple que integra para un protón, el cual fue asignado para el grupo aldehído.

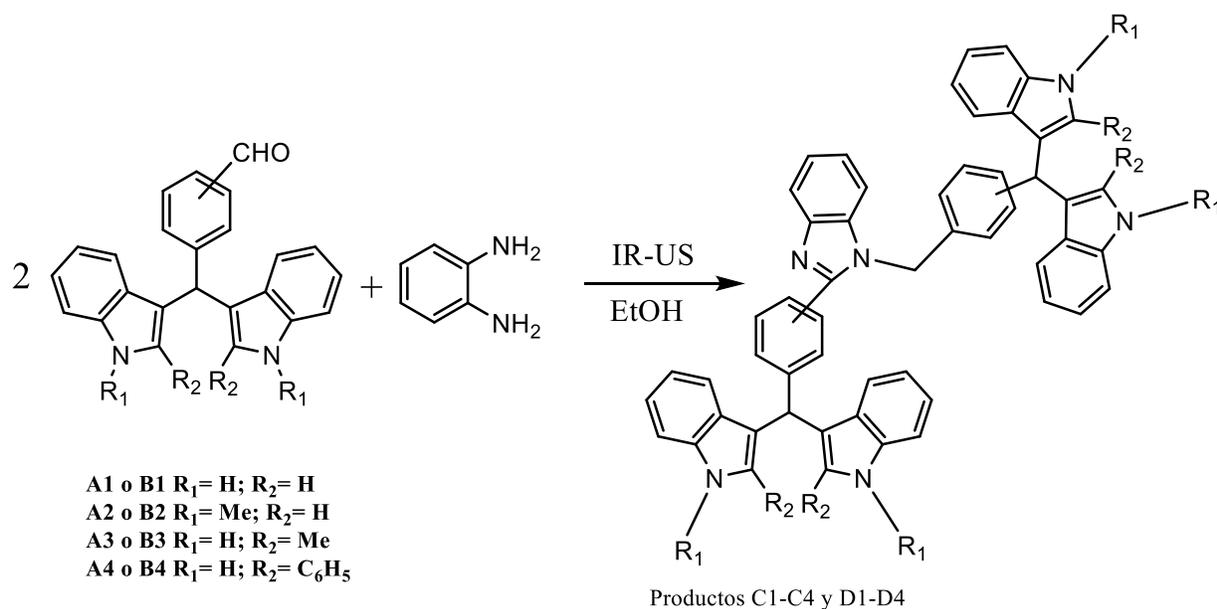


Espectro 11. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3), del compuesto **A3**.

En el espectro de RMN ^{13}C (Espectro 11), para el compuesto **A3** se observan a campo alto dos señales con un desplazamiento químico de 12.4 y 39.9 ppm; la primera se asigna a los carbonos de los grupos metilo C_{10} y la segunda al carbono terciario C_{11} , que se traslapa con la señal del disolvente sulfóxido de dimetilo. En campo más bajo se encuentran las señales propias del anillo aromático del indol con los carbonos cuaternarios C_2 , C_9 , C_3 y C_8 , asignados a los desplazamientos 110.2, 112.0, 120.6 y 129.7 ppm, respectivamente, mientras que los carbonos no $\text{C}_{4,4'}$, $\text{C}_{5,5'}$, $\text{C}_{6,6'}$ y $\text{C}_{7,7'}$ del núcleo del indol aparecen en los desplazamientos 119.0, 128.7 y 129.8 ppm, respectivamente, en donde los carbonos $\text{C}_{4,4'}$ y $\text{C}_{7,7'}$ salen traslapados en la señal que aparece en 119.0; mientras que en 132.5 y 135.2 ppm se aprecian las señales para los carbonos $\text{C}_{14,14'}$ y $\text{C}_{13,13'}$ del anillo aromático del carboxaldehído. También se observan dos señales para los carbonos cuaternarios C_{12} y C_{15} con desplazamientos de 134.5 y 151.9 ppm, respectivamente, del anillo aromático del carboxaldehído y finalmente una señal en 192.2 ppm asignada para el carbono del grupo carbonílico.

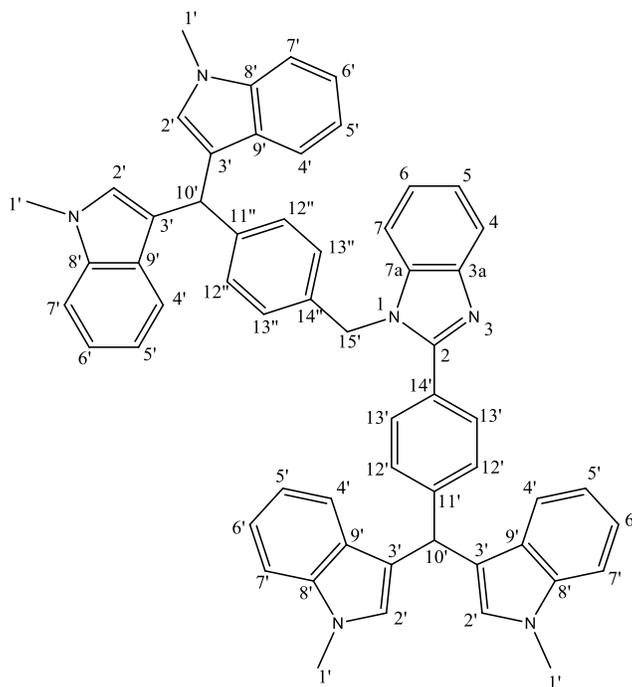
Síntesis de 1-((3(4)-diindolilmetilbencil)-2-((3(4)-diindolilmetil)fenil)benzimidazoles

Una vez obtenidos y caracterizados los compuestos de las series A y B, éstos se utilizaron como materia prima para realizar la síntesis de 1-((3(4)-diindolilmetil)encil)-2-((3(4)-diindolilmetil)fenil)benzimidazoles (series C y D), por medio de una reacción de condensación empleando las energías mencionadas en la tablas 3 y 4 como fuente de activación (Esquema 30).

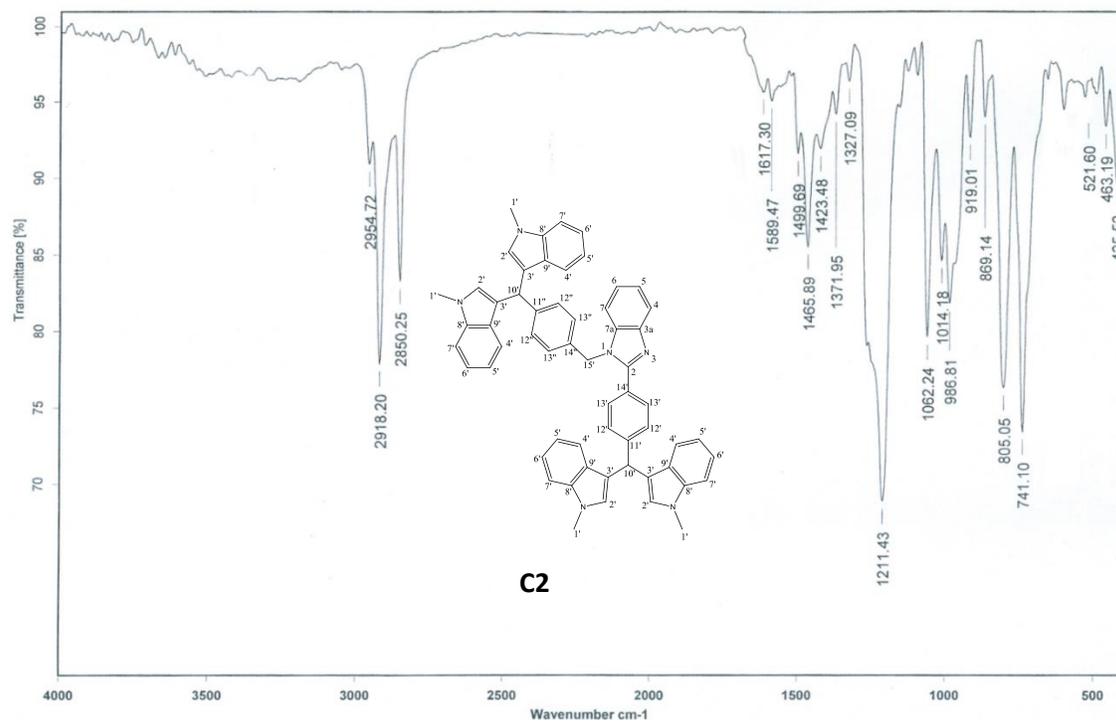


Esquema 30. Síntesis de 1-((3(4)-diindolilmetil)encil)-2-((3(4)-diindolilmetil)fenil)benzimidazoles.

Debido a la similitud estructural que presentan los compuestos (serie C y serie D), a manera de ejemplo solo se muestra el análisis espectroscópico para la elucidación de uno de ellos, escogiendo arbitrariamente el compuesto **C2**.



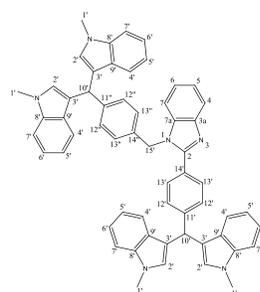
1-[4-(1,1'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[3-(1,1'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil]- *1H*-benzimidazol
(C2)



Espectro 33. Espectro de infrarrojo de 1-[4-(1,1'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[3-(1,1'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil]- *1H*-benzimidazol **C2**.

En el espectro de IR (Espectro 33) para el compuesto **C2**, se observa en la zona de enlaces sencillos una banda en 3194.72 cm^{-1} que corresponde a los enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$, en las bandas correspondientes a las vibraciones de los enlaces H-C_{sp^2} están en 2954 y 2918, para el enlace sencillo H-C_{sp^3} del metino aparece una banda en 2850 cm^{-1} ; se observa la banda debida a la vibración cuando se forma el doble enlace $\text{C}=\text{N}$ en 1589; mientras que en 1465 cm^{-1} aparece otra banda que pertenece a la vibración del enlace $\text{C}=\text{C}$ de los anillos aromáticos correspondientes. En 1211 cm^{-1} aparece una banda intensa para los CH 's aromáticos del indol; y finalmente en las bandas ubicadas en 869 y 805 cm^{-1} fueron asignadas a la sustitución *para* sustituido del grupo bencilo.

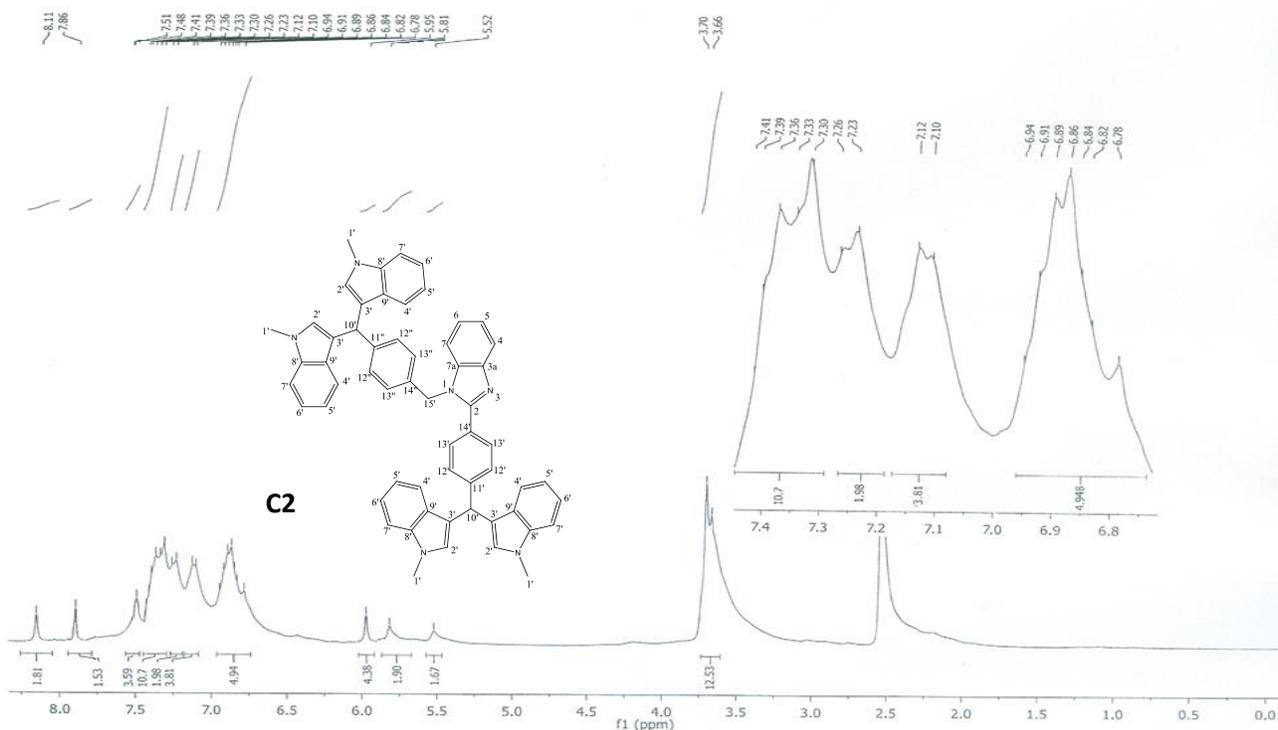
Data : para 1 me
 Instrument : MStation
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 0.90 min Scan# : (6,7)
 Elements : C 60/0, H 48/0, N 6/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 45.0



Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N
828.39365	25.03	828.39405	+0.8 / -0.4	38.5	58	48	6

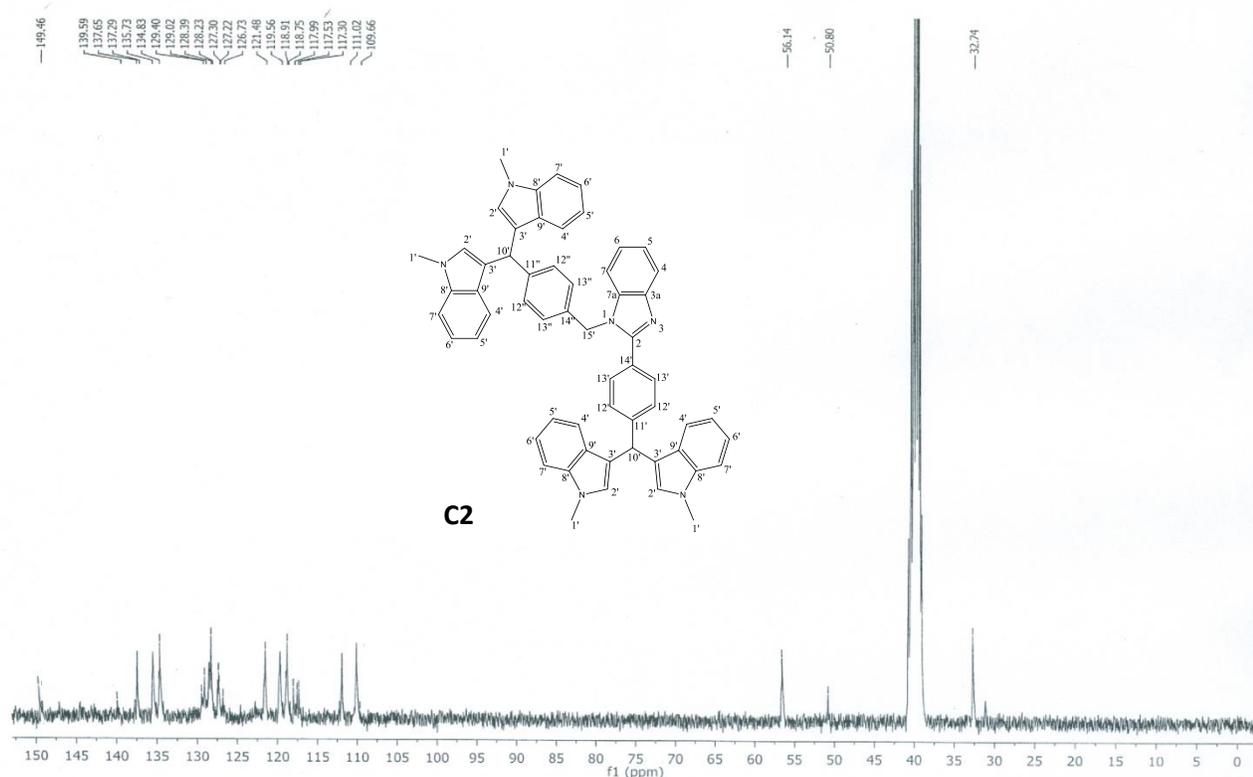
Figura 28. Análisis elemental del compuesto 1-[4-(1,1'-Dimetil-3,3'-diindolilmetil)benzil]-2-[3-(1,1'-dimetil-3,3'-diindolilmetil)fenil]-1*H*-benzimidazol, **C2**.

En el análisis elemental del compuesto **C2** (Figura 28), por la técnica FAB, se puede contemplar la masa molecular encontrada para $\text{C}_{58}\text{H}_{46}\text{N}_6$ 828.39365 que es igual al peso molecular calculado de 828.39405.



Espectro 34. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), del compuesto **C2**.

En el espectro de RMN ^1H para el compuesto **C2** (Espectro 34) se observa a campos altos una señal simple con desplazamientos químicos en 3.66 y 3.70 ppm, que integra para doce protones, la cual corresponde a los dos grupos metilo $\text{H}_{1'}$, a campos más bajos se observa una señal simple en 5.52 ppm que integra para dos protones, la cual fue asignada a $\text{H}_{10'}$. Una señal doble centrada aparece en 5.73 ppm que integra para dos protones asignada para el grupo metileno $\text{H}_{15'}$, con una constante de acoplamiento de J 12 Hz; en un desplazamiento de 6.78 ppm aparece una señal simple, la cual integra para cuatro protones, asignados para $\text{H}_{2'}$. Posteriormente, en un intervalo de 6.78-6.94 aparece una señal múltiple que integra para 4 protones y fue asignada para los protones $\text{H}_{5'}$, una señal doble centrada en 7.11 ppm, la cual tiene una constante J 6Hz integra para cuatro protones asignado para $\text{H}_{12',13'}$ pertenecientes al fenilo de la posición 2 del benzimidazol. A un desplazamiento de 7.24 ppm aparece una señal doble centrada que integra para dos protones asignados para $\text{H}_{5,6}$ con una constante de acoplamiento de J 9Hz; a un desplazamiento con un intervalo de 7.30-7.41 ppm aparece una señal múltiple la cual integra para diez protones y fueron asignados a $\text{H}_{12',6',7'}$; En un desplazamiento de 7.49 ppm aparece una señal doble, con una constante J 9Hz que integra para dos protones, $\text{H}_{4,7'}$; posteriormente aparece una señal múltiple en un intervalo que va de 7.62-7.86 ppm que integra para cuatro protones, los cuales se asignaron a $\text{H}_{4'}$ y finalmente aparece una señal doble centrada en 8.12 ppm, la cual integra para dos protones asignados a $\text{H}_{13'}$, con una J 9Hz.



Espectro 35. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), del compuesto **C2**.

En el espectro de RMN ^{13}C (Espectro 35) para el compuesto **C2**, se observan a campo alto una señal en 32.7 ppm asignado a los carbonos $\text{C}_{1'}$, más adelante aparecen dos señales sencillas en 50.8 y 56.1 ppm que fueron asignadas a los carbonos del grupo metino $\text{C}_{15'}$ y $\text{C}_{10'}$, respectivamente. Señales con un desplazamiento químico de 109.6, 117.3, 118.9 y 119.5, ppm, se asignan a los carbonos $\text{C}_{7',4',5'}$ y $6'$, respectivamente. En un desplazamiento de 111.0 aparece el carbono cuaternario $\text{C}_{3'}$ del anillo de imidazol; las señales con desplazamientos de 117.9 y 118.7 ppm pertenecen a los carbonos C_7 y 4 respectivamente del anillo benzimidazólico. A un desplazamiento de 121.4 ppm aparecen los carbonos $\text{C}_{5,6}$ pertenecientes a los carbonos del benzimidazol. A campo más bajo aparece dos señales en 126.7 y 129.0 ppm, los cuales pertenecen al grupo fenilo unido a la posición 2 al anillo de benzimidazol, asignados como $\text{C}_{13'}$ y $\text{C}_{12'}$; en 127.2 ppm aparece una señal que le fue asignada al carbonos C_2 del anillo indólico, mientras que a un desplazamiento de 127.3 ppm se le asignó a los carbonos C_{13} del grupo bencilo que se encuentra unido en el nitrógeno de la posición 1 del benzimidazol. En campo más bajo se encuentran las señales ubicadas en 128.2 y 137.6 ppm que pertenecen a los carbonos cuaternarios del grupo fenilo unido por la posición 2 al anillo de benzimidazol; mientras que los carbonos cuaternarios del anillo indólico aparecen en un desplazamiento de 128.3 y 135.7 ppm, que fueron asignados para $\text{C}_{9,8}$; a campo más bajo aparecen en 137.2 y 139.5 ppm dos señales que fueron asignadas a los carbonos cuaternarios $3a$ y

7a del anillo del benzimidazol y, finalmente, en 149.4 ppm aparece la señal que fue asignada al C₂ del anillo benzimidazólico.

DISCUSION DE TABLAS

Por otro lado, se puede observar en la tabla 1 que la síntesis de A1-A4 se logra un mejor rendimiento al usar la energía de infrarrojo a buenos tiempos de reacción, posteriormente le sigue la opción de térmica con buenos rendimientos, pero con tiempos mucho mayores lo cual hace descartar esta opción para sintetizar los compuestos, mientras que la energía de ultrasonido hay buenos tiempos de reacción obteniendo rendimientos moderadamente buenos.

En la síntesis de los DIM'S B1-B4, tabla 2, la mejor opción es utilizando la energía de infrarrojo y la combinación simultánea de IR-US, aunque los rendimientos fueron alrededor de 56-70 % no fueron los esperados; utilizando la opción de energía térmica convencional, se obtienen buenos rendimientos, pero los tiempos de reacción son grandes, mientras que en esta serie el ultrasonido no es buena opción, ya que los rendimientos son muy bajos.

En la síntesis de la serie C, tabla 3, la energía térmica convencional arrojó mejores rendimientos comparada con la demás energías alternas, pero el tiempo de reacción grande; posteriormente sigue como opción el infrarrojo y la combinación simultánea IR/US.

Por último, en la síntesis de la serie D, tabla 4, se puede observar que los resultados arrojaron que la mejor opción para la síntesis de dichos compuestos es nuevamente la energía de infrarrojo, ya que con esta opción se obtuvieron mejores rendimientos en tiempos cortos, comparándolos con las demás opciones; en esta serie, la energía de ultrasonido da mejores resultados en tiempo y rendimiento que en las series anteriores.

10.0 CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis de compuestos híbridos de tipo benzimidazol-diindolilmetano, empleando diferentes fuentes de energía, obteniéndolos en rendimientos moderadamente buenos.
- El análisis de las diversas fuentes de energía arrojó que la energía infrarrojo es la mejor vía para sintetizar benzimidazol-diindolilmetano. La combinación simultánea de energías de IR/US, así como la de ultrasonido generaron moderadamente buenos resultados.
- Los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas (IR, Masas, RMN de ^1H y ^{13}C), a pesar de algunas impurezas encontradas en los disolventes, que se lograron evitar cuando los compuestos se lavaron con hexano puro, mientras se secaban a vacío.
- La realización de este proyecto de tesis se logró poniendo en práctica algunos principios de la Química Verde, como son los principios 1, 6, 11 y 12.

Prospectiva

- En la combinación simultánea de la energías IR/US la limitación del equipo sólo permite radiación continua por un minuto, por lo que la modificación del contenedor con la muestra podría mejorar los tiempos y rendimientos, haciéndolo más competitivo contra las otras fuentes de energía.

11.0 REFERENCIAS

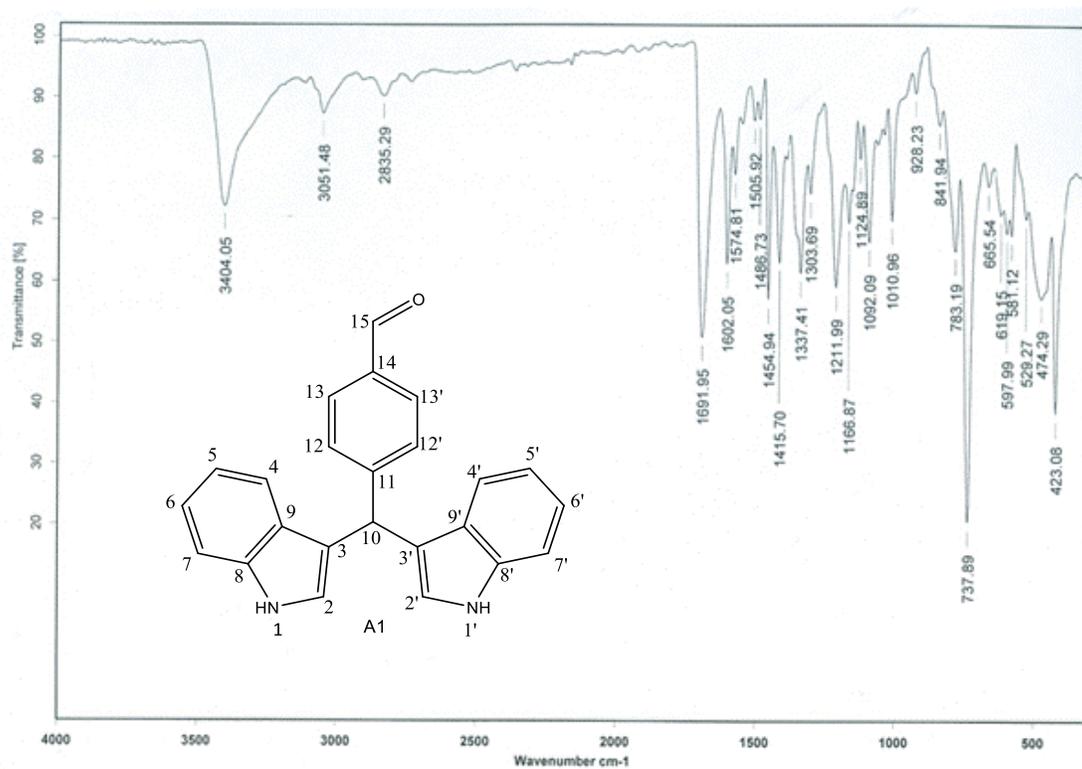
- 1.- Rahlman F.; Kumas M.R.; Tamizh T.; Mohamed K., *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2011**, 80-84.
- 2.- http://ww.epa.gov/greenchemistry/pubs/epa_gchtm (consultado el 2 de agosto de **2018**).
- 3.- Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Química Verde: Teoría y Práctica*. Eds.; Oxford University Press, Nueva York, **1998**, Pág. 30.
- 4.- <https://www.ecologiaverde.com/que-es-la-quimica-verde-definicion-principios-y-ejemplos-360.html> (consultado 2 agosto 2018)
- 5.- Andrés-Cabrerizo, D. M.; Barrio, J.; Antón, J. L.; Barrio-Pérez, J., *Física y Química*. Eds. Editex, S.A., **2008**, Pág. 168.
- 6.- Vallero, D. A.; Letcher, T.; M., *Unraveling Environmental Disasters*, **2013**, 299–320.
- 7.- McMurry, J., *Química Orgánica*, Eds. International Thomson., **2005**, Pág. 419.
- 8.- Wade, L.G., “*Química Orgánica*”, 5ª Edición, Editorial Pearson, Madrid, **2004**, Pág. 492, 493 y 495.
- 9.- Oustrooumov, M., “*Espectrometría Infrarroja de Reflexión en Mineralogía Avanzada, Gemología y Arqueometría*”, Unidad de Apoyo Editorial UNAM, México D.F., **2007**, Pág. 10.
- 10.- Riovalle V.F., “*Diseño y construcción de un reactor de radiación infrarroja, para ser usado en docencia e investigación*”, Tesis de Licenciatura, Química Industrial, FES-Cuautitlán, UNAM, **2005**.
- 11.- Aguilar, C.E., “*Estudio, síntesis y caracterización de alfa-cetoselenu(teluro)amidas empleando radiación infrarroja*”, Tesis de Licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM, **2011**.
- 12.- Skoog, D.; Holler, F.J.; y Crouch, S.R., “*Principios de Análisis Instrumental*”, 6ª Ed., Editorial Cengage Learning, D.F., **2008**, Pag. 449-450.
- 13.- Olsen, E. D., “*Métodos Ópticos de Análisis*”, Editorial Reverte, Barcelona, **1990**, Pag. 192-194.
- 14.- Camarena, R.; Cano, A.; Delgado, F.; Zúñiga, N.; Álvarez, C., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6857-6858.
- 15.- Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F., *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 4649-4663.
- 16.- Alcérreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz, J.; Delgado, F., *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 1295-1301.
- 17.- Salmón, M.; Osnaya, R.; Gómez, L.; Arroyo, G.; Delgado, F.; Miranda, R., *J. Mex. Chem. Soc.*, **2001**, 45, 206-207.
- 18.- Nyborg, W. L., *Acoustic Streaming*, Academic Press, New York, **1965**, Vol. 2B.
- 19.- Worthy, W., *Chem. Eng. News*, **1991**, 69, 18-22.
- 20.- Suslick, K. S.; Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*; 4th Ed. J. Willey & Sons: New York, **1998**, vol. 26, 517-541.

- 21.- Cains, P. W.; Martin, P. D.; Price, C. J., *Organic Process*, **1998**, 2, 34-48.
- 22.- Cravotto, G.; Cintas, P., *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 180-196.
- 23.- Chen, D.; Sharma, S.K.; Mudho, A., "*Handbook on Applications of Ultrasound: Sonochemistry for Sustainability*", CRC Press: Taylor & Francis Group, **2012**, Pag. 24-25.
- 24.- Ensminger, D.E., Acoustic and electroacoustic methods of dewatering and drying, *Drying Tech.*, **1988**, 6, 473
- 25.- Kuldiloke, J., Effect of Ultrasound, Temperature and Pressure Treatments on Enzyme Activity and Quality Indicators of Fruit and Vegetable Juices, Tesis de doctorado de la Technische Universität Berlin **2002**.
- 26.- Mason, T.J.; Lorimer, J.P., Sonochemistry: Theory, Applications and Uses of Ultrasound in Chemistry. Ellis Horwood Limited., *John Wiley & Sons*, Nueva York, **1989**, Pag. 251.
- 27.- Gutiérrez, J. L., "*Síntesis selectiva de diindolilmetanos*", Tesis de Licenciatura, Químico Farmacéutico Biólogo, FES-Cuautitlán, UNAM, México, **2000**.
- 28.- Egen, S., "*Química orgánica: Estructura y Reactividad Tomo II*", 3ª Edición, Editorial Reverte, Barcelona, **2000**, Pag. 1107.
- 29.- Paquette, L.A., "*Fundamentos de Química Heterocíclica*", Editorial Limusa, D.F., **1987**, Pag. 159.
- 30.- Humphrey, G.R.; Kuethe, J.T., *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2875-2911.
- 31.- Gilabert, E., Química textil. Tomo II: Materias colorantes. Eds. Universidad Politécnica de Valencia., **2003**, pp. 291-304.
- 32.- Evans., Alkaloids. Pharmacopeial and related drugs of biological origin. *Report.* pp. 353-415. http://www.us.elsevierhealth.com/media/us/samplechapters/9780702029332_2.pdf (consultado 28 de septiembre 2018).
- 33.- Cacchi, S.; Fabrizi, G., *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2873-2920.
- 34.- Humphrey, G.R.; Kuethe, J.T., *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2875-2911.
- 35.- Sundberg, R. J., *In Best Synthetic Methods, Indoles.*, Academic Press: New York, **1996**, pp 7-11.
- 36.- Sundberg, R.J., *Pyrroles and Their Benzoderivatives: Synthesis and Applications. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry.*, Eds. Pergamon: Oxford, U.K., **1984**, Vol. 4, pp 313-376.
- 37.- Gordon, W. G., *Pure Appl. Chem.*, **2003**, 75, 1417-1432.
- 38.- (a) Joule, J.; A. *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*; Thomas, E. J., Ed.; George Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **2000**, Category 2, Vol. 10, Chapter 10.13.; (b) Sundberg, R. J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; (c) Katritzky, A. R., Ress, C. W., Scriven, E. F. V., Bird, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. 2, p 119.

- 39.- Evans, B.; E.; Rittle, K.; E.; Bock, M.; G.; DiPardo, R.; M.; Freidinger, R.; M.; Whitter, W.; L.; Lundell, G.; F.; Verber, D.; F.; Anderson, P.; S.; Chang, R.; S.; L.; Lotti, V.; J.; Cerino, D.; H.; Chen, T.; B; Kling, P.; J.; Kunkel, K.; A.; Springer. J.; P; Hirshfield, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.
- 40.- Bergsagel, P. L.; María-Victoria, M.; Gutierrez, N.C.; Rajkumar, S. V.; San-Miguel, J. F., *Internal and Emergency Med.*, **2012**, *10*, 557-558.
- 41.- Eyüp, A.; Mustafa, T., *Arch. Pharm.*, **1988**, *321*, 921-924.
- 42.- Morteza, S., *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2250–2293.
- 43.- Morteza, S., *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3508–3549.
- 44.- Kamal, A.; Qureshi, A., *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 513-520.
- 45.- Bergman, J.; Högberg, S.; Lindström, J. O., *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 3347–3352.
- 46.- Jackson, A.H.; Prasitpan, N.; Patrick, V. R.; Tinker, A. C., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1987**, 2543-2551.
- 47.- Penieres, G.; Bonifas, A.I.; López, C.J.; García, E.G.; Álvarez-Toledano C., *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 2191-2195.
- 48.- Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J.G.; Gutiérrez-Ramírez, J.L.; Álvarez-Toledano, C., *Green Chem.*, **2003**, *5*, 337-339.
- 49.- Sivaprasad, G.; Perumal, P.T.; Prabavathy, V.R; Mathivanan, N., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 6302-6305.
- 50.- Bell, R.; Carmeli and S.; Sar, N.; Vibrindole, A., *J. Nat. Prod.*, **1994**, *57*, 1587-1590.
- 51.- (a) Sujatha, K.; Perumal, P.; T.; Muralidharan, D.; Rajendra, M., *Indian J. Chem.* **2009**, *48B*, 267-272; (b) Pal, C.; Dey, S.; Mahato, S.; K.; Vinayagam, J.; Pradhan, P.; K.; Giri, V.; S.; Jaisankar, P.; Hossain, T.; Baruri, S.; Ray, D.; Biswas, S.; M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 4924-4928.
- 52.- McDougal, A.; Gupta, M.S.; Morrow, D.; Ramamoorthy, K.; Lee, J.E.; Safe, S.H., *Breast Cancer Res. and Treat.*, **2001**, *66*, 147-157.
- 53.- Xue, L.; Pestka, J.J.; Li, M.; Firestone, G.L.; Bjeldanes, L. F., *J. Nut. Biochem.*, **2008**, *19*, 336–344.
- 54.- Ciska, E.; Honke, J., *J. Agric. Food Chem.*, **2012**, *60*, 3645–3649.
- 55.- Chen, I.; McDougal, A.; Wang, F.; Safe, S., *Carcinogenesis*, **1998**, *19*, 1631-1639.
- 56.- Wattenberg, L. W.; Loub, W.D., *Cancer Res.*, **1978**, *38*, 1410-1413.
- 57.- Auburn K.J., *Antivir Ther.*, **2002**, *7*, 1–9.
- 58.- Wiatrak, B.J., *Otolaryngol Head Neck Surg.*, **2003**, *11*, 433–441.
- 59.- Riby, J.E.; Chang, G.H.; Firestone, G.L.; Bjeldanes, L.F., *Biochem Pharmacol.*, **2000**, *60*, 167–177.
- 60.- Exon, J.H.; South, E.H., *Toxicol Environ Health A*. **2000**, *59*, 271–279.

- 61.- Exon J.H.; South, E.H.; Magnuson, B.A.; Hendrix, K., *J. Toxicol. Environ. Health A*, **2001**, *62*, 561–573.
- 62.- Preston, P.N., *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 279–314.
- 63.- (a) Hoebrecker, F.; *Ber.*, **1872**, *5*, 920.; (b) Ladenburg, A.; *Ber.*; **1875**, *8*, 1120.
- 64.- (a) Grimmett, M.; R. *In Comprehensive Organic Chemistry.*, Ed. Pergamon Press: New York, **1979**, *4*, p. 357; (b) Rice-Evans, C.A.; Diplock, A.T.; Symons, M.C.R., *Techniques in FreeRadical Research, Elsevier, Amsterdam*, **1991**, 291.
- 65.- Zimmer, C.; Wähnert, U., *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **1986**, *47*, 31-112.
- 66.- Kubo, K.; Inada, Y.; Kohara, Y.; Sugiura, Y.; Ojima, M.; Itoh, K.; Furukawa, Y.; Nishikawa, K.; Naka, T., *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 2182-95.
- 67.- Wright, J.B., *Chem Rev.*, **1951**, *48*, 397.
- 68.- Rodríguez, M.L.; Benhamu, B.; Morcillo, M.J.; Tejada, D.I.; Orensaz, L.; Alfaro, M.J.; Martín, M. I., *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 5020-5028.
- 69.- Kumar, S.; Kansal, V.; Bhaduri, A., *Indian J. Chem.*, **1991**, *20B*, 254.
- 70.- Pranjal, G.; Dilip, K., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 79–82.
- 71.- Denny, W.A.; Rewcastle, G.W.; Baguley, B.C., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 814-819.
- 72.- Wolfgang, D.; Staubitz, A.; Knochel, P., *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 5323-5331.
- 73.- Getdsen, G.S.; Elander, N.; Stone-Elander, S.A., *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 2255-2260.
- 74.- Narimène, B.; Armand, Gellis.; Maldonado, J.; Vanelle, P., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9131-9137.
- 75.- Fredriksson, A.; Stone-Elander, S., *J. Label Compd Radiopharm*, **2002**, *45*, 529–538.
- 76.- Heinz, L.; Kelkheim, T.; Urbanietz, J.; Duwel, D.; Kirsch, R., US PATENT 3954 791. Dec. 26, **1072**
- 77.- Dickson, Brian, Patente Europea EP0093497. GB Mar. 21, **1983**.
- 78.- Kiselyov, A.; Balakin, K.V.; Tkachenko, S.E., Signalling as a target for inhibition angiogenesis. *Expert opinion on investigational drugs*, **2007**, *16*, 83-107.
79. Tietze, L.; Bell, C. S., *Chem.*, **2003**, 3996-4028.
80. Mehta G.; Singh V., *Chem. Soc. Rev.*, *31*, **2003**, 324-334.
81. Singh P.; Kaur M.; Verma P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *11*, **2009** 3054-3058.
82. Srivastava V.; Lee H., *Eur. J. Pharmacol.*, *762*, **2015**, 472-486.
83. Descôteaux C.; Brasseur K.; Leblanc V.; Parent P.; Asselin É.; Bérubé G., *Steroids*, *77*, **2012**, 403 412.
84. Pete U.; Zade C.; Bhosale J.; Tupe S.; Chaudhary M.; Dikundwar A.; Bendre R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *22*, **2012**, 5550-5554.
85. Soria-Arteche O.; Hernández-Campos A; Yépez-Mulia L.; Trejo-Soto P.; Hernández-Luis F.; GresMolina J.; Maldonado L.; Castillo R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *23*, **2013**, 6838-6841.

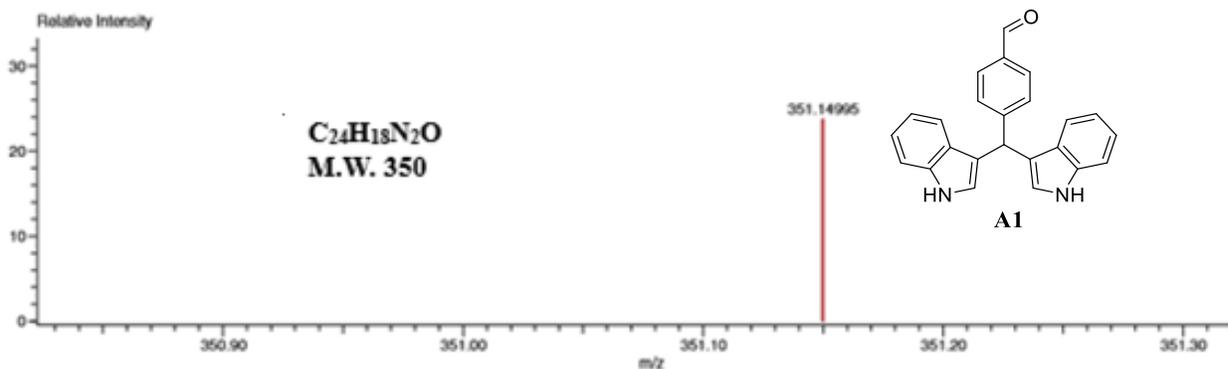
12.0 ANEXOS



Espectro 1. Espectro de infrarrojo, ATR, del compuesto A1.

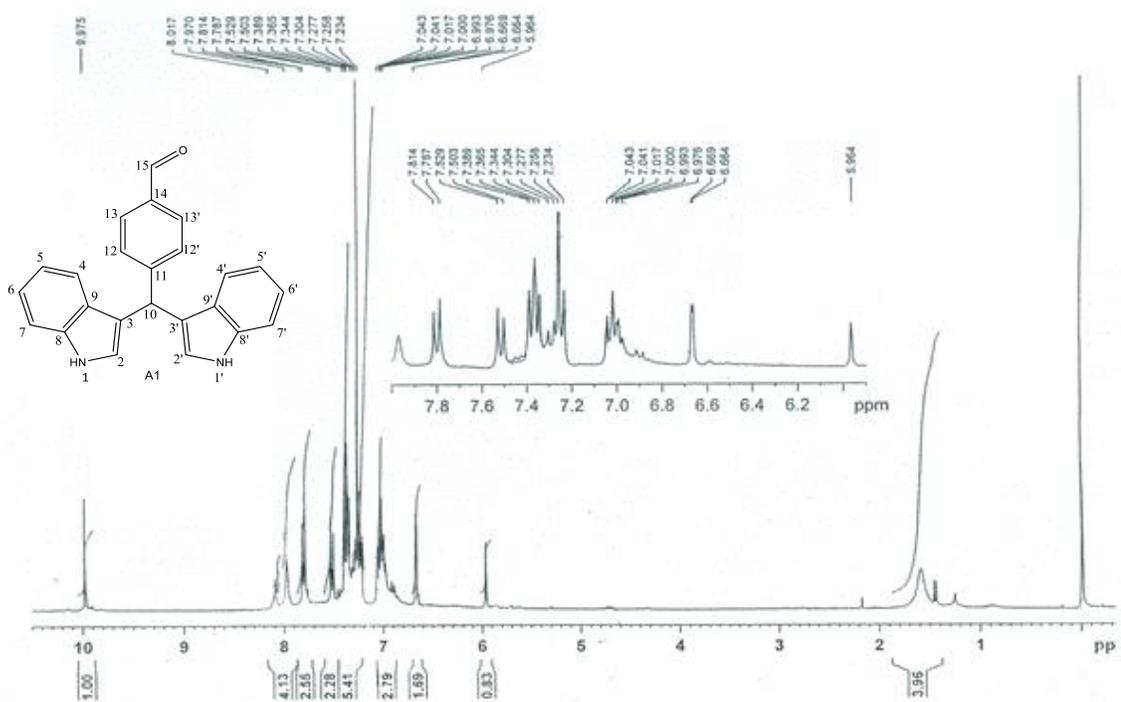
Data:2580 indol-p
 Sample Name:Dr Alvarez Cocilio Operador: Carmen Garcia/ Javier Perez
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[5.0%],Correct Base[5.0%],Average[MS[1]] 0.6...

Charge number:1 Tolerance:10.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu) Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)
 Element:¹²C:0 .. 56, ¹H:0 .. 120, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 1

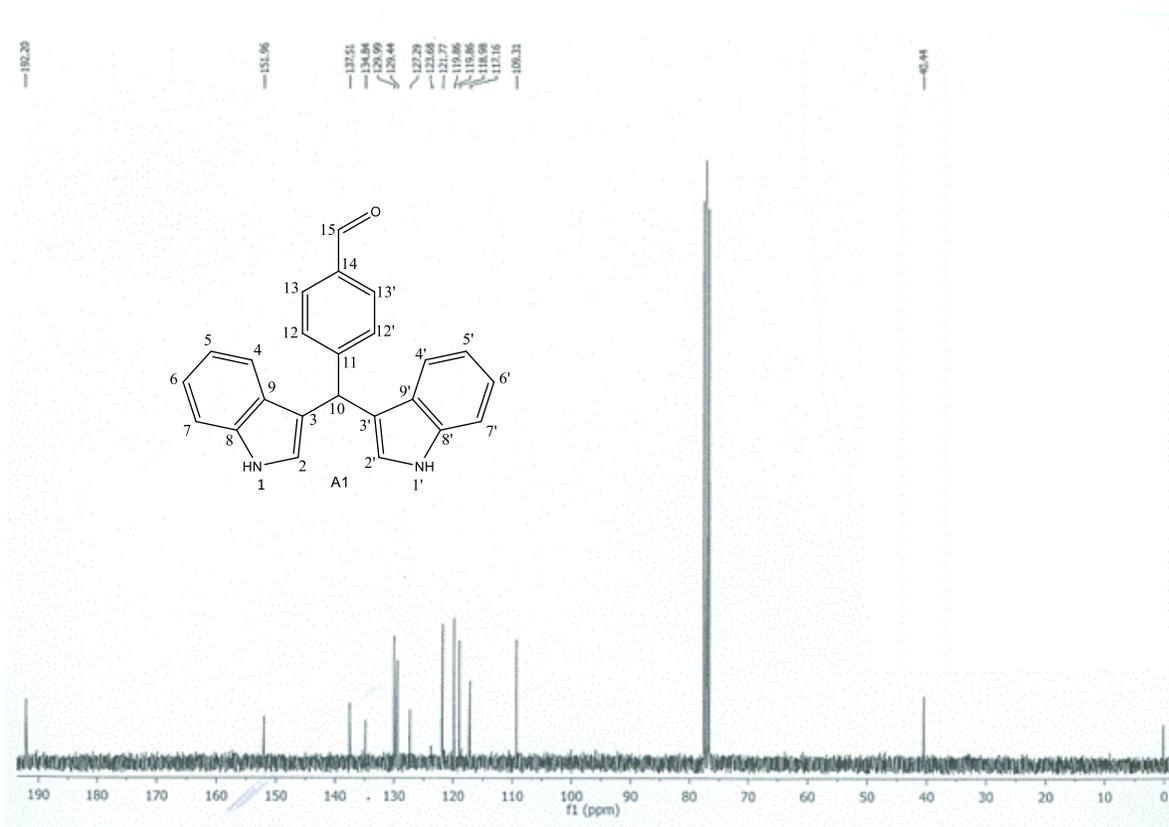


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
351.14995	11159.75	351.14974	0.21	0.61	¹² C ₂₄ ¹ H ₁₇ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₁	16.5

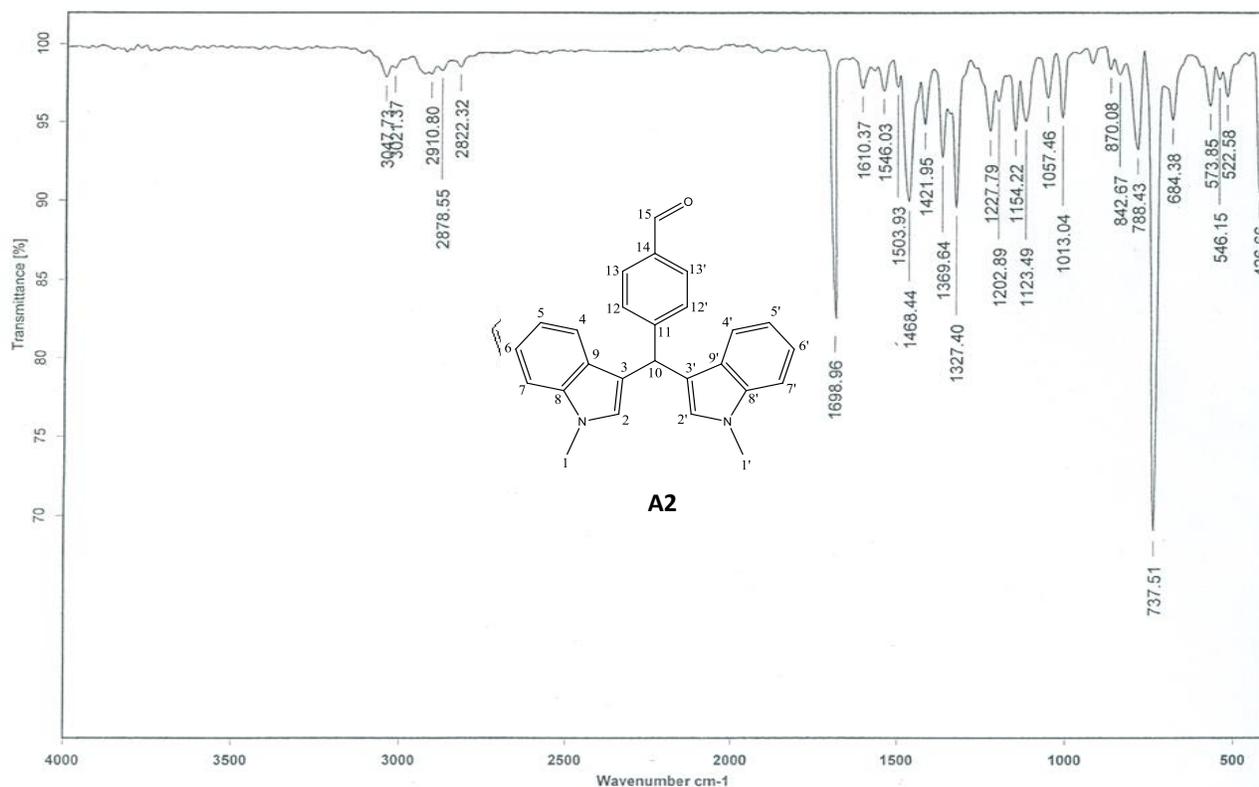
Espectro 2. Espectro de masas del compuesto A1.



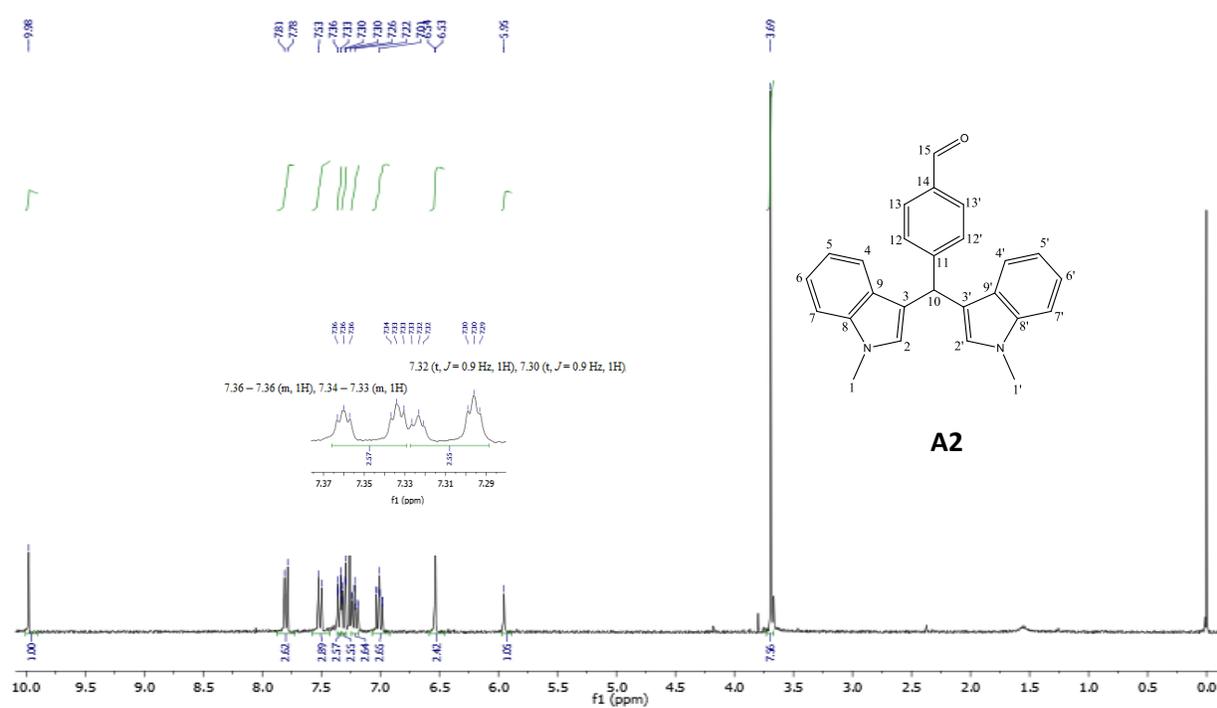
ESPECTRO 3. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm CDCl_3), del compuesto A1.



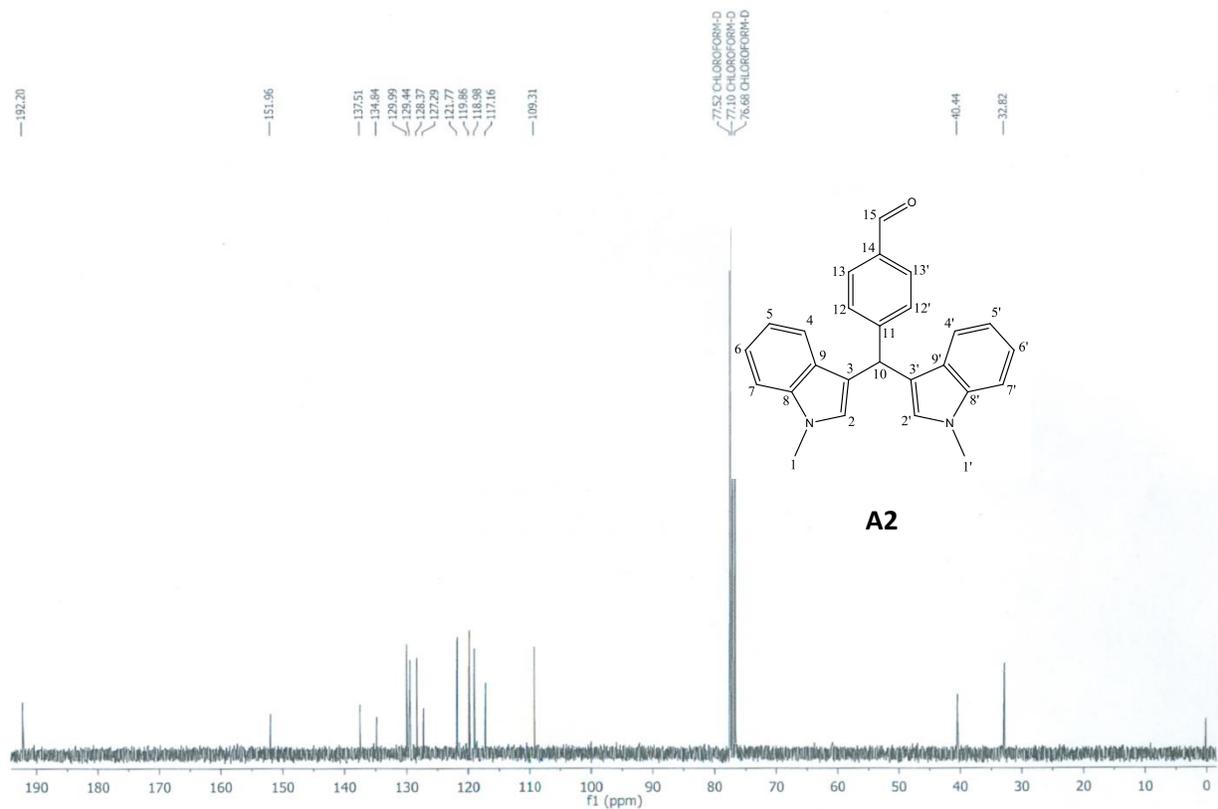
Espectro 4. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3), del compuesto A1.



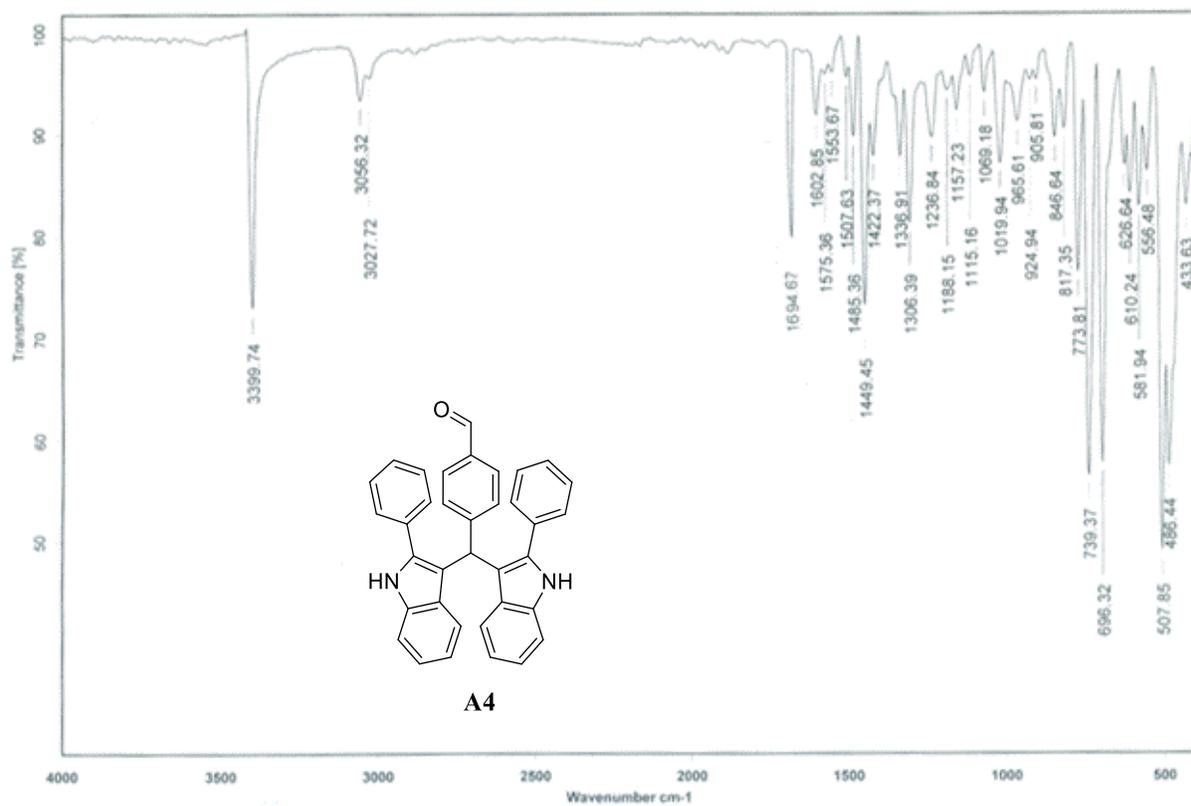
Espectro 5. Espectro de infrarrojo, ATR, del compuesto A2.



Espectro 6. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃), del compuesto A2.



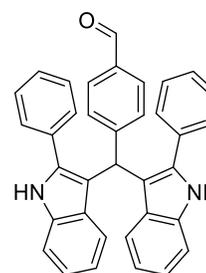
Espectro 7. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm CDCl₃), del compuesto A2.



Espectro 12. Espectro de infrarrojo, ATR, del compuesto A4.

Data : Dr Cecilio-Alvarez059
 Instrument : MStation
 Sample : 2592 2-ph-p
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 0.75 min Scan# : (6,7)
 Elements : C 40/0, H 49/0, N 3/0, O 2/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 45.0

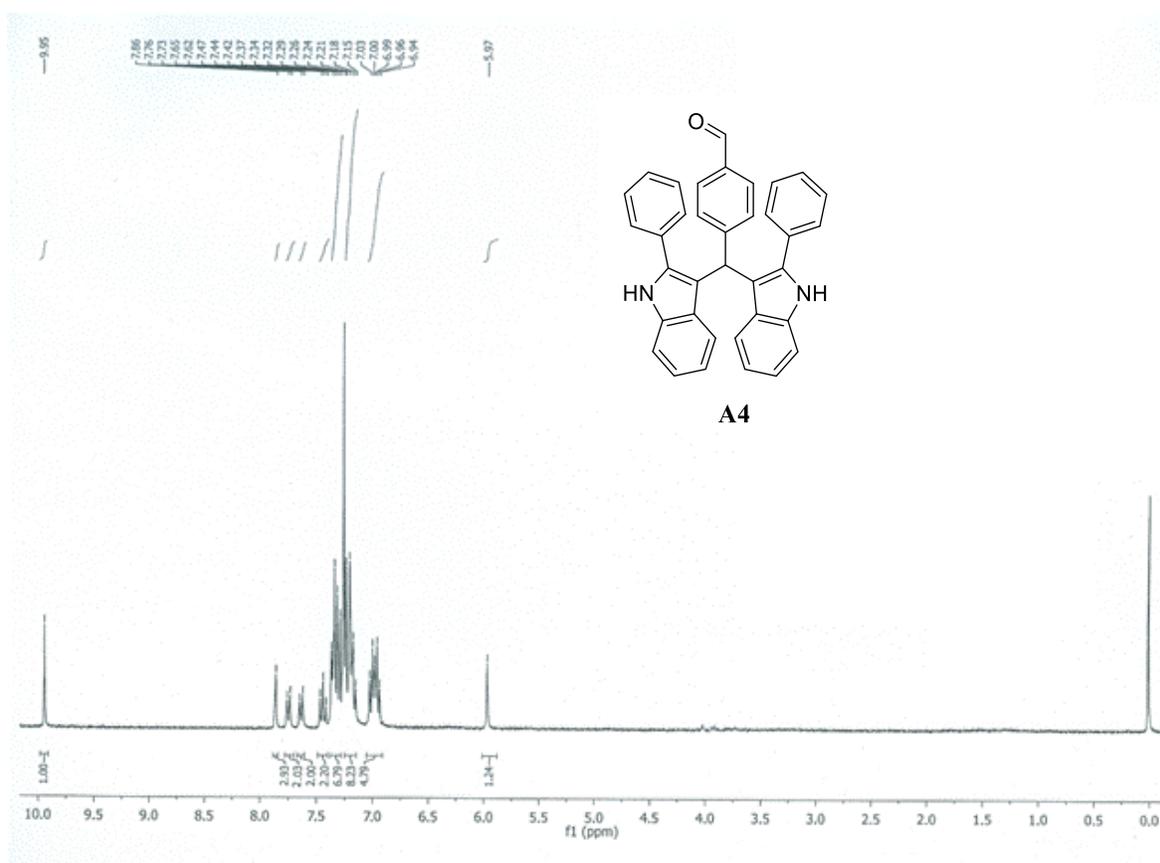
C₃₆H₂₆N₂O
M.W. 502



A4

Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err[ppm / mmu]	U.S.	C	H	N	O
502.2049	25.03	502.2045	+0.8 / +0.4	25.0	36	26	2	1

Figura 25. Análisis elemental del compuesto A4.



Espectro 13. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃), del compuesto A4.

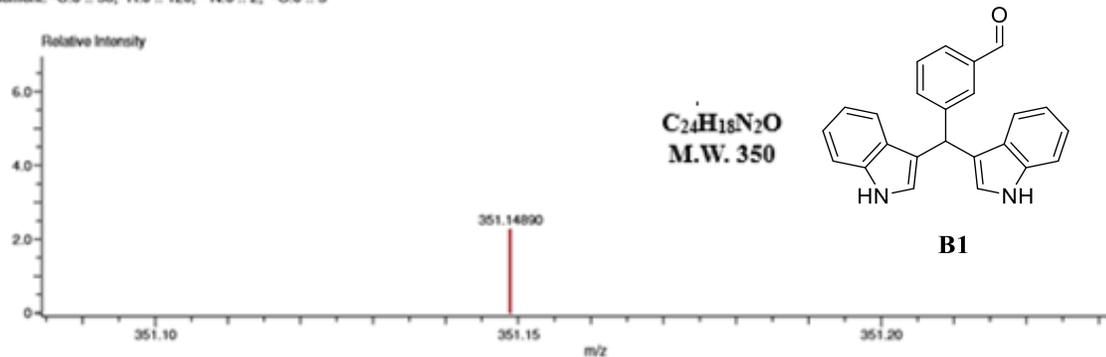
Data: 2010 Indol m
 Sample Name: Dr Alvarez Cocilio/ Oporador: Carmen Garcia-Javier Perez
 Description:
 Ionization Mode: ESI+
 History: Determine m/z [Peak Detect [Centroid, 30, Area], Correct Base [5.0%], Correct Base [5.0%], Average [MS[1] 1.1...

Charge number: 1

Tolerance: 3.00 (mmu)

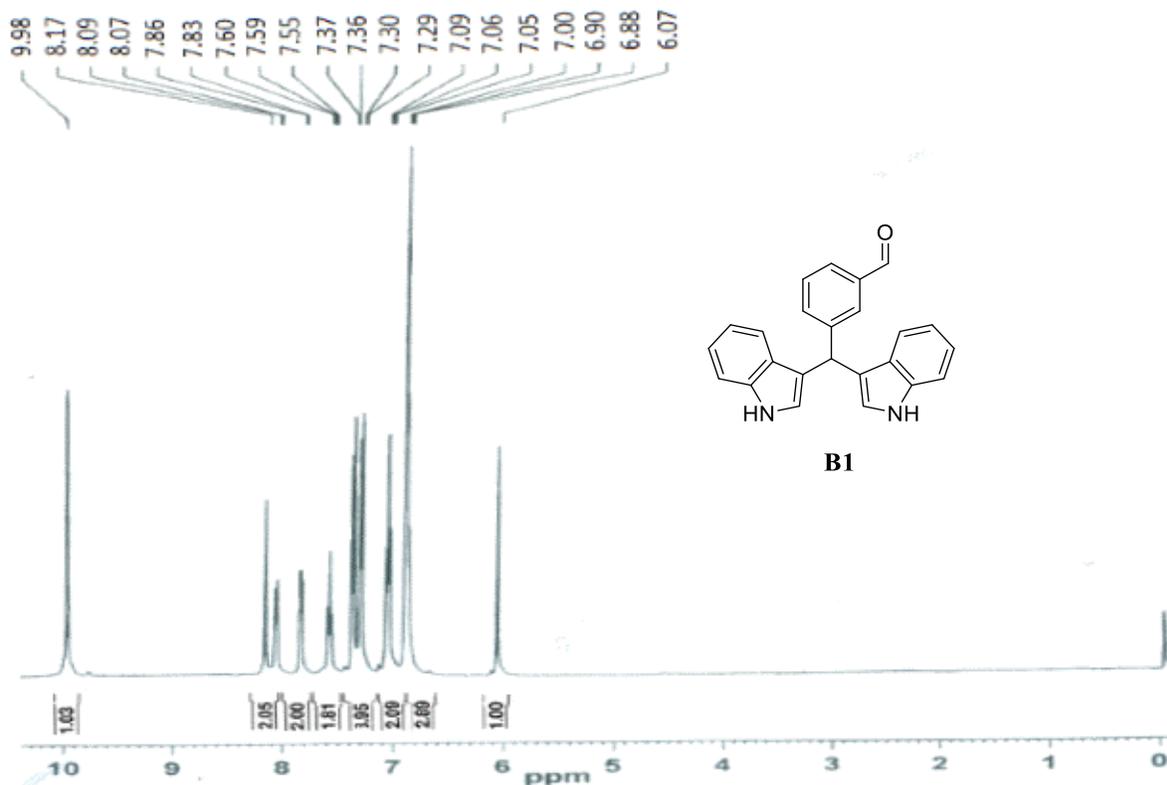
Unsaturation Number: 2.0 - 20.0 (Fraction: Both)

Element: ¹²C 0 - 56, ¹H 0 - 120, ¹⁴N 0 - 2, ¹⁶O 0 - 3

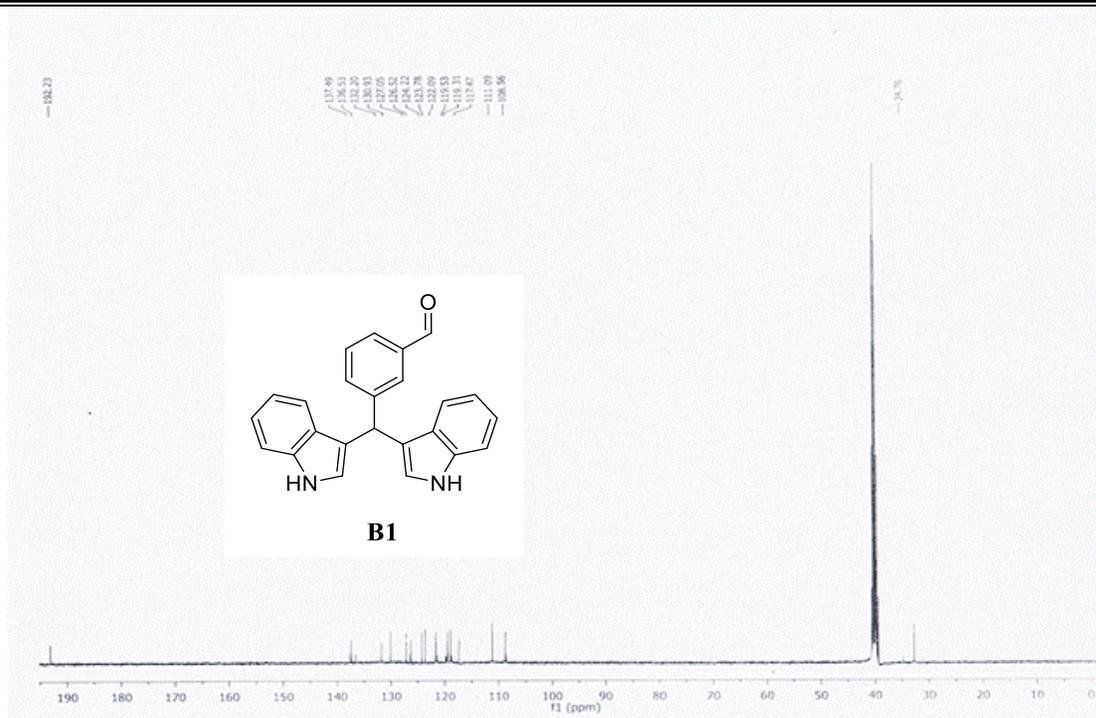


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
351.14890	1386.73	351.14974	-0.84	-2.38	¹² C ₂₄ ¹ H ₁₈ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₁	16.5

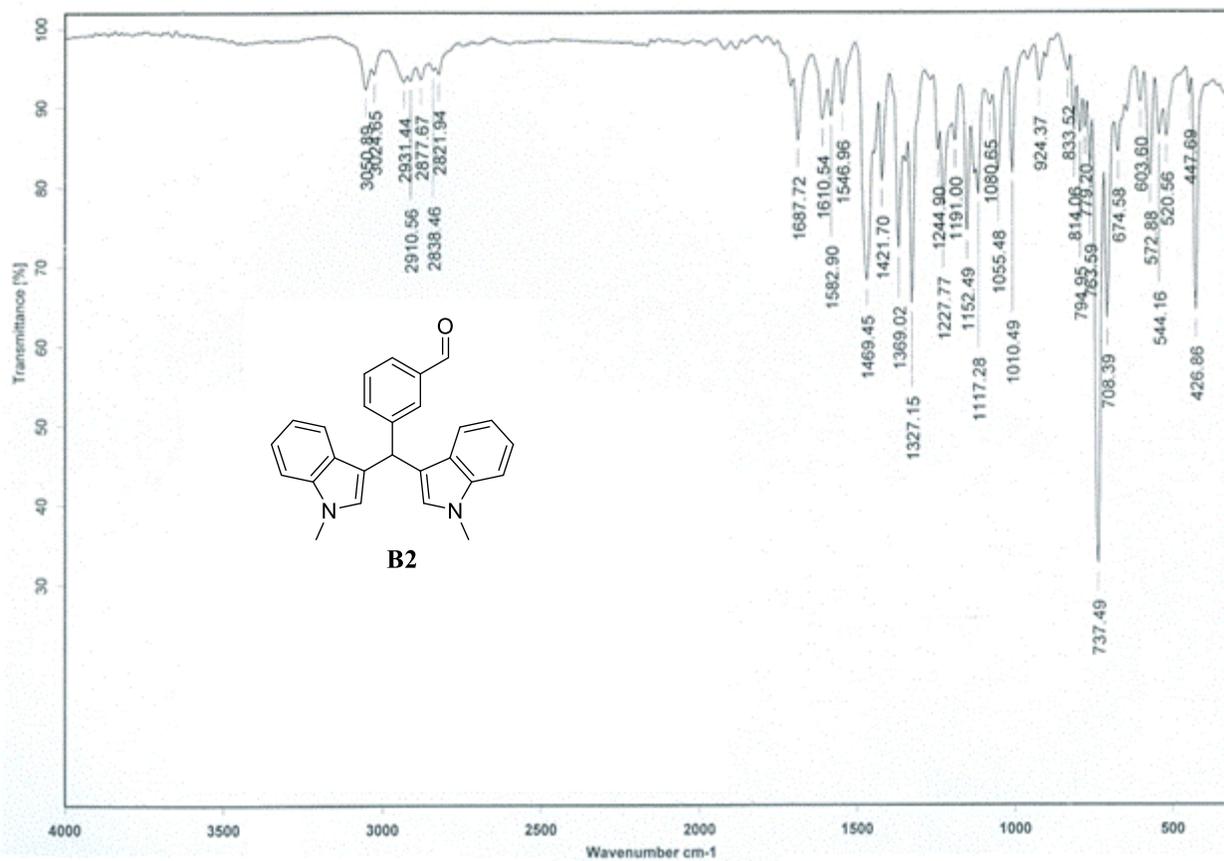
Espectro 16. Espectro de masas del compuesto B1.



Espectro 17. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃), del compuesto B1.



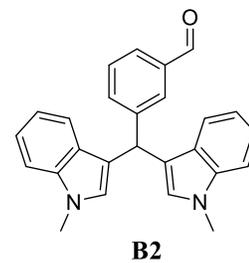
Espectro 18. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3), del compuesto B1.



Espectro 19. Espectro de infrarrojo, ATR, del compuesto B2.

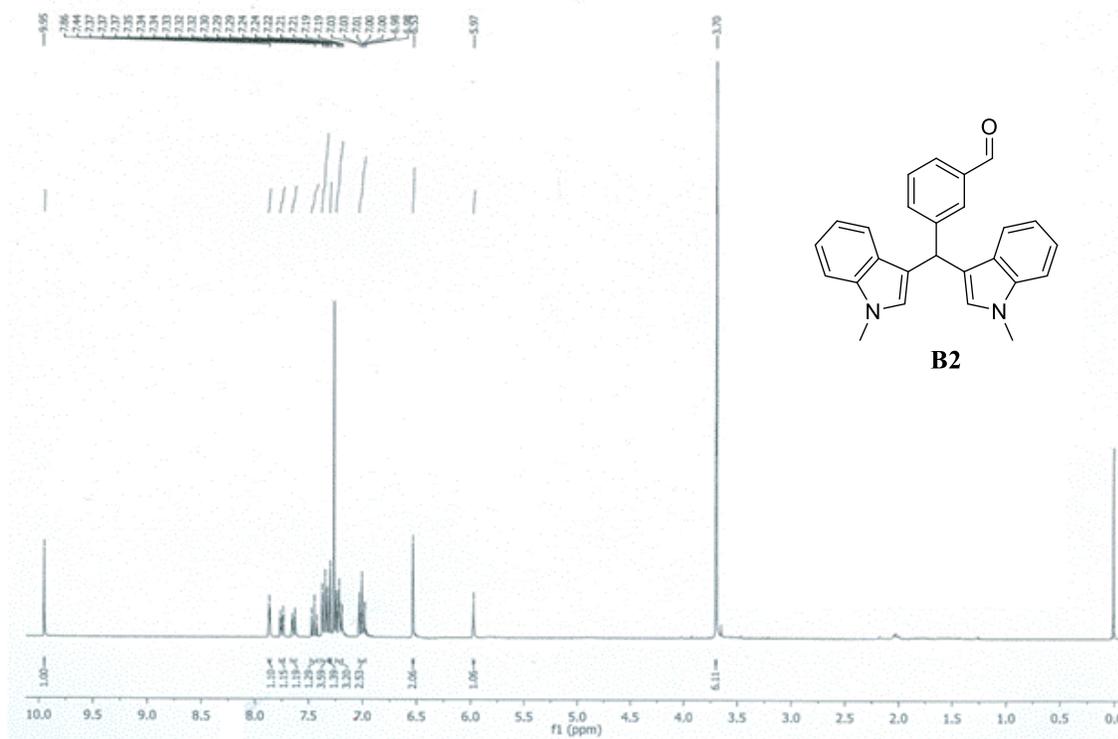
Data : Dr Cecilio Alvarez033
 Instrument : MStation
 Sample : 3011 1-Me-m
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 0.00 min Scan# : (1,4)
 Elements : C 30/0, H 49/0, N 3/0, O 2/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 23.0

C₂₆H₂₂N₂O
M.W. 378

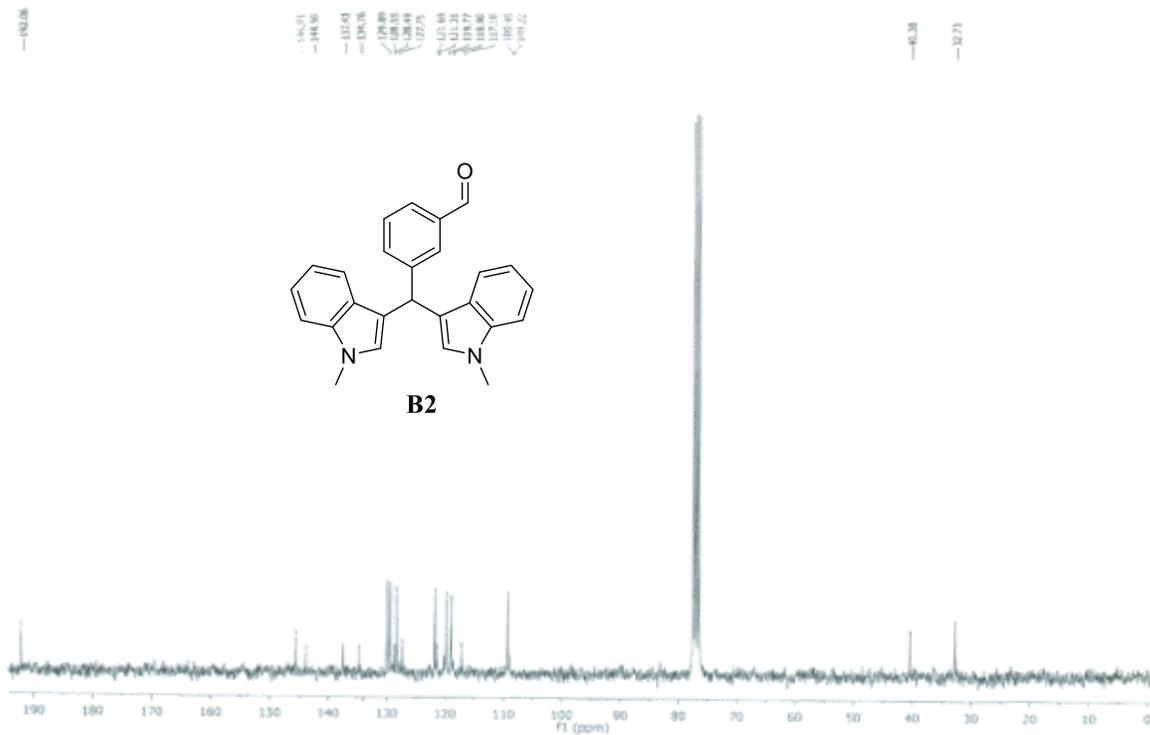


Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N	O
378.1729	43.23	378.1732	-0.8 / -0.3	17.0	26	22	2	1

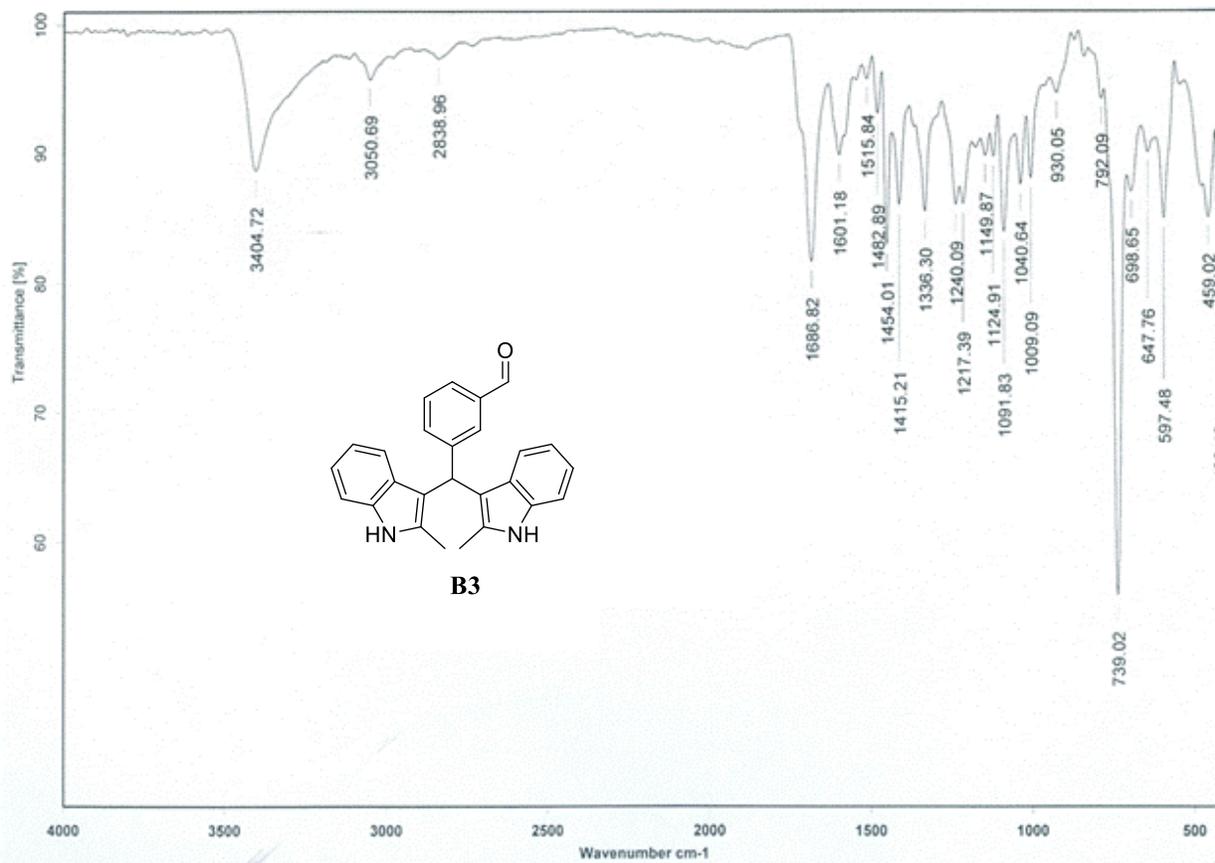
Figura 26. Análisis elemental del compuesto B2.



Espectro 20. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃), del compuesto B2.



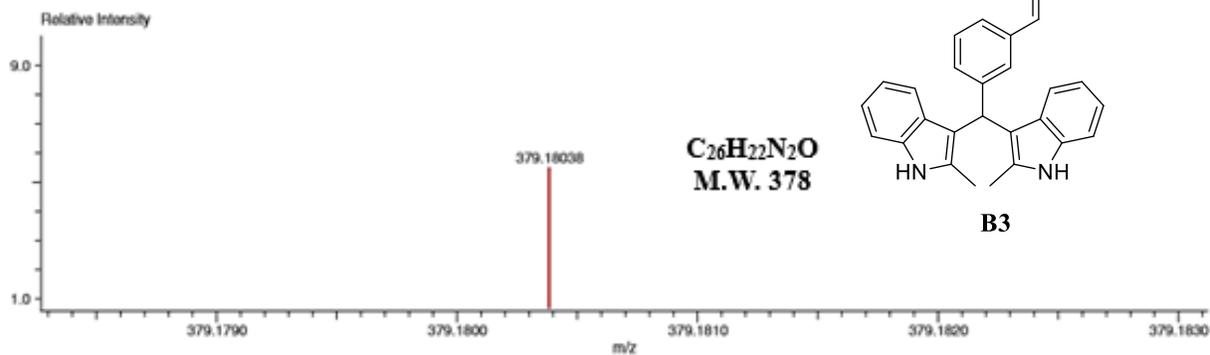
Espectro 21. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3), del compuesto B2.



Espectro 22. Espectro de infrarrojo, ATR, del compuesto B3.

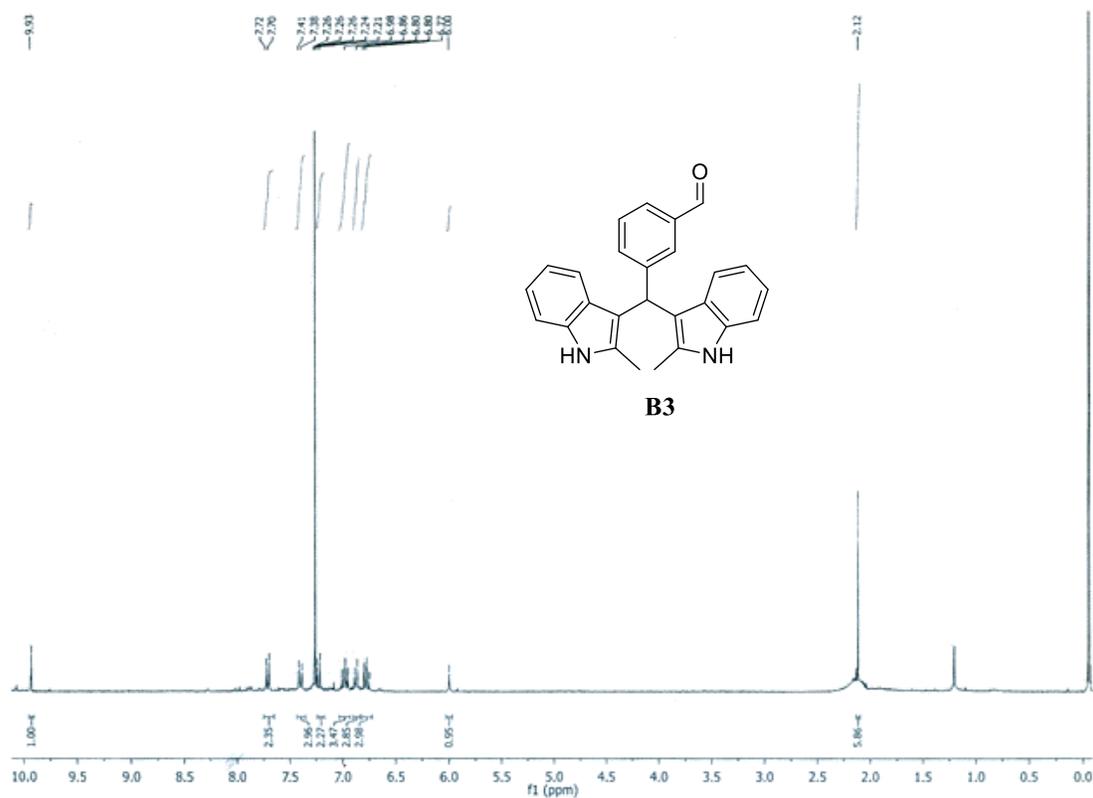
Data:3013 2-Me-m
 Sample Name:Dr Alvarez Cecilio/ Operador: Carmen Garcia-Javier Perez
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0.4...

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu) Unsaturation Number:2.0 .. 20.0 (Fraction:Both)
 Element:¹²C:0 .. 56, ¹H:0 .. 120, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 3



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
379.18038	1642.76	379.18104	-0.65	-1.73	¹² C ₂₆ ¹ H ₂₂ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₁	16.5

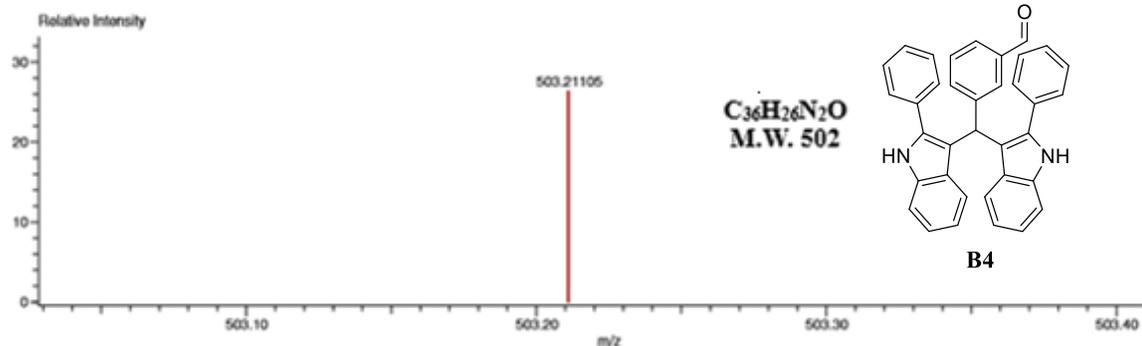
Espectro 23. Espectro de masas del compuesto B3.



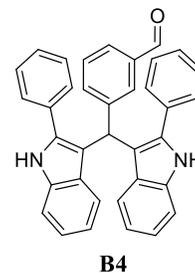
Espectro 24. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃), del compuesto B3.

Data:CAT 8
 Sample Name:
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area].Correct Base[5.0%].Correct Base[5.0%].Average[MS[1]] 0.3...

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu) Unsaturation Number:0.0 .. 32.0 (Fraction:Both)
 Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 100, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 3

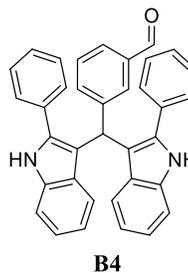
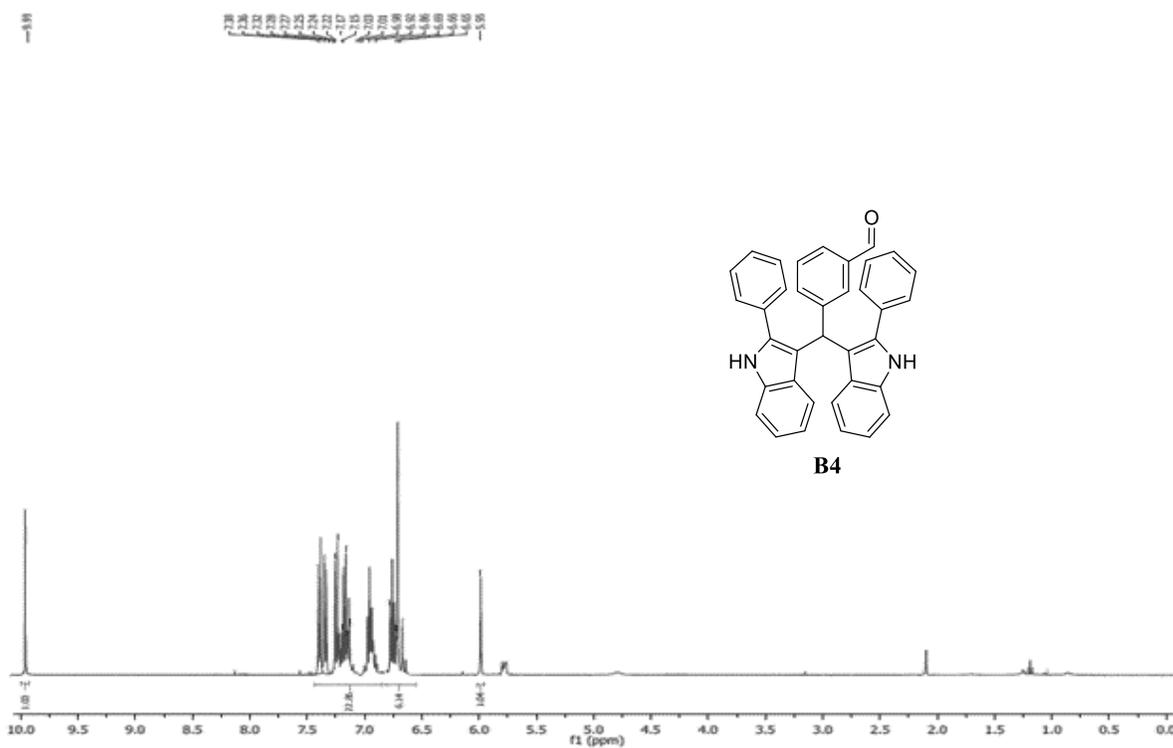


C₃₆H₂₆N₂O
M.W. 502

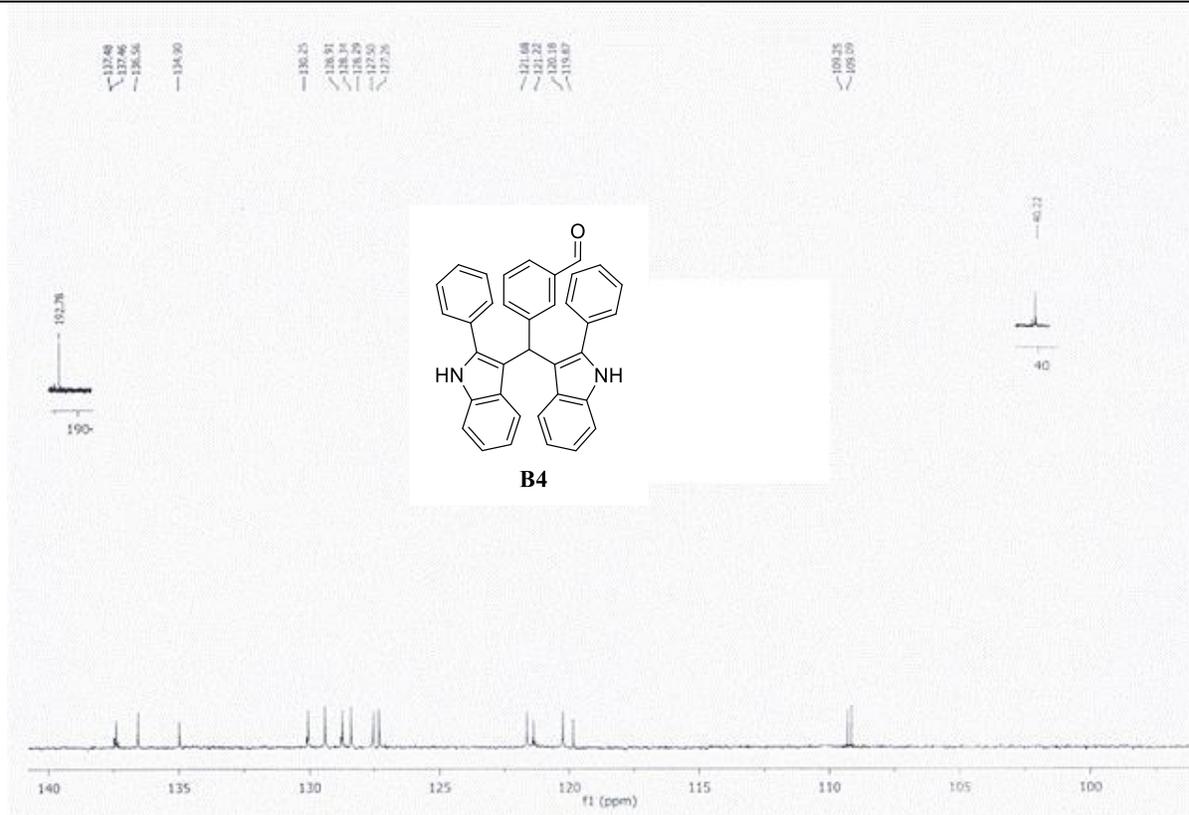


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
503.21105	2115.38	503.21234	-1.28	-2.55	¹² C ₃₆ ¹ H ₂₇ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₁	24.5

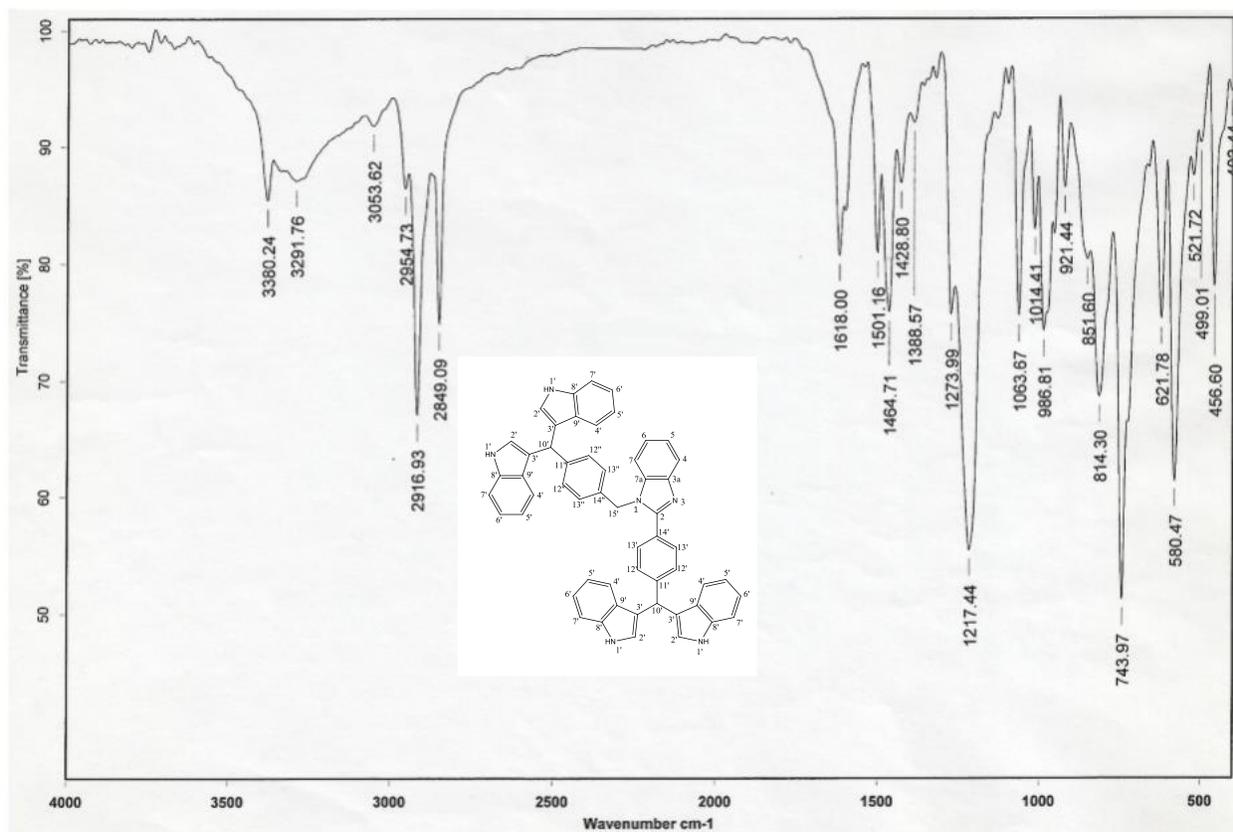
Espectro 27. Espectro de masas del compuesto B4.



Espectro 28. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm CDCl₃), del compuesto B4.

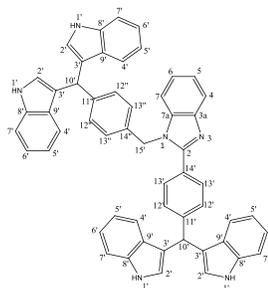


Espectro 29. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm CDCl_3), del compuesto B4.



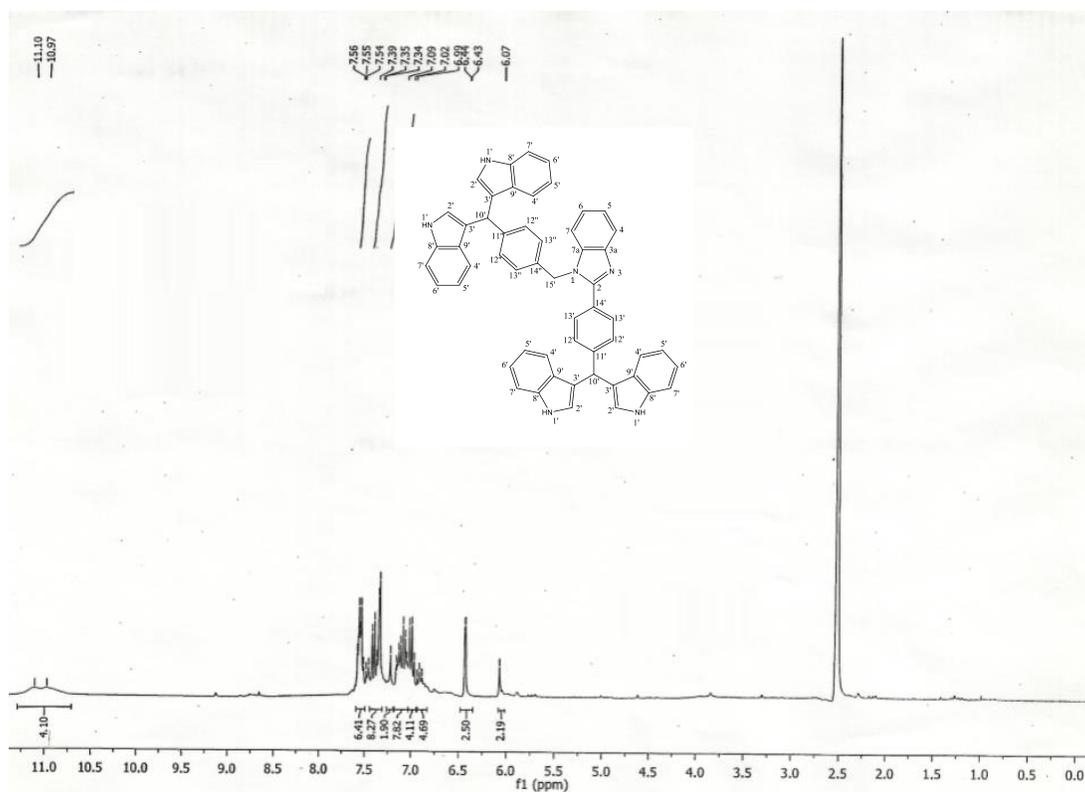
Espectro 30. Espectro de infrarrojo, ATR, del compuesto C1.

Data : p-ind
 Instrument : MStation
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 3.62 min Scan# : (26,48)
 Elements : C 60/0, H 49/0, N 6/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 40.0

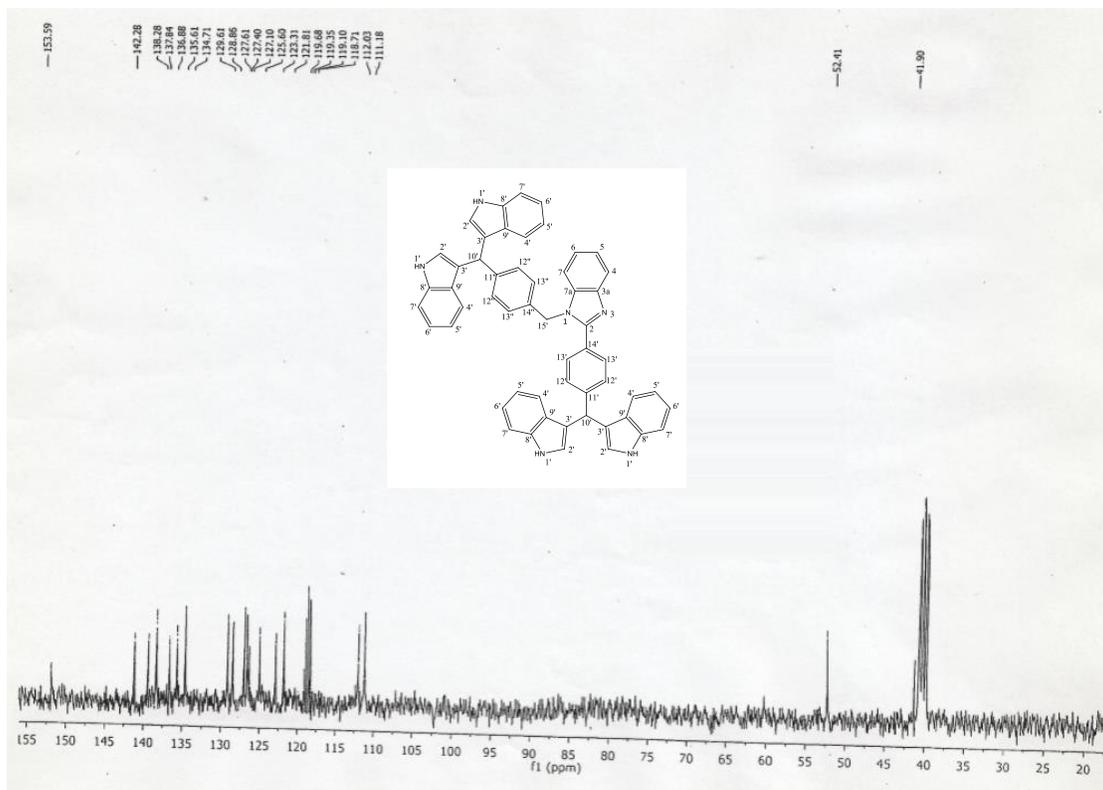


Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N
772.33105	68.99	772.33145	-1.7 / -0.4	38.0	54	40	6

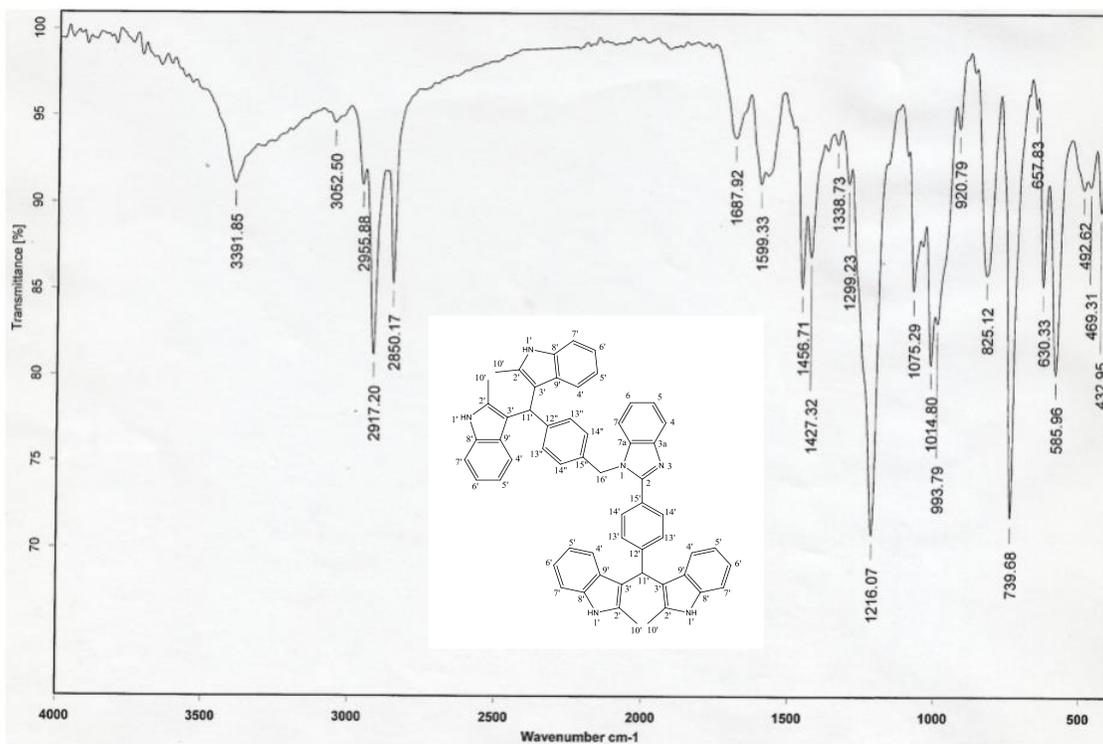
Figura 27. Análisis elemental del compuesto C1.



Espectro 31. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), del compuesto C1.

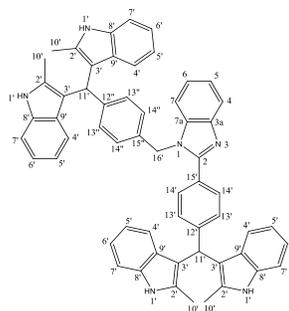


Espectro 32. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), del compuesto C1.



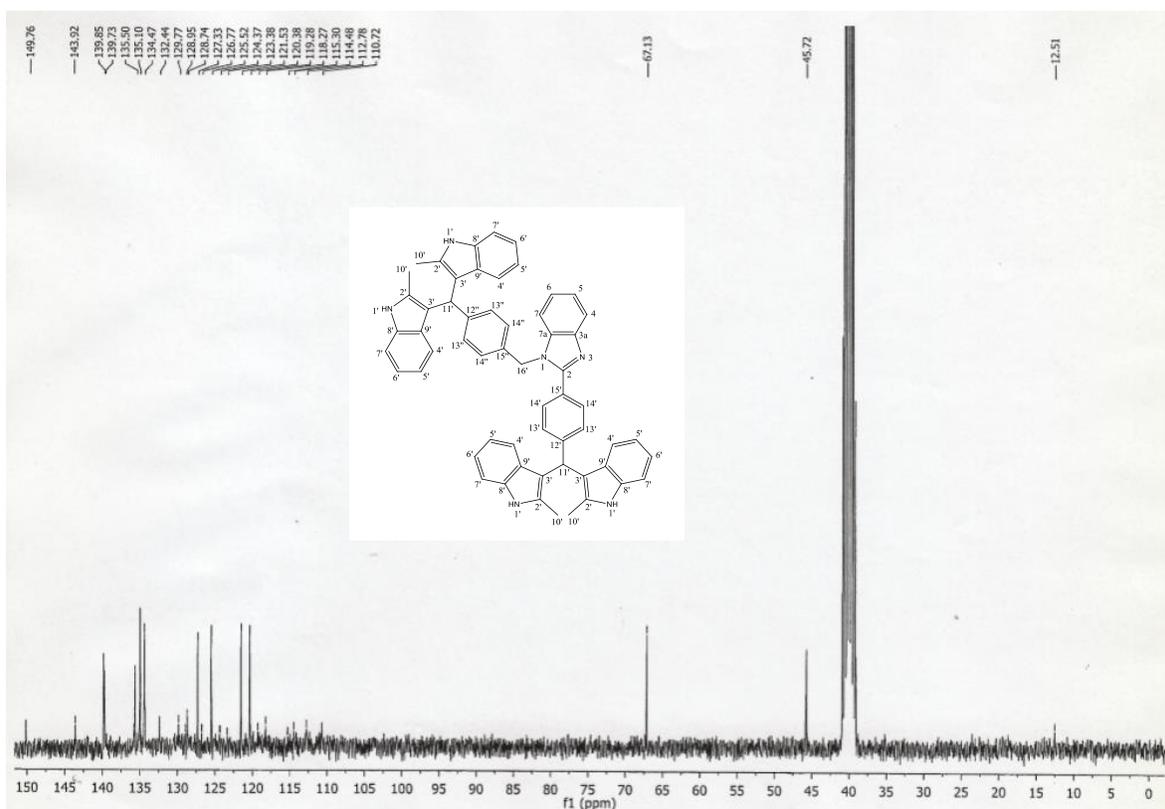
Espectro 36. Espectro de Infrarrojo, ATR, del compuesto C3.

Data : para 2 me
 Instrument : MStation
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 4.38 min Scan# : (26,48)
 Elements : C 60/0, H 50/0, N 6/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 40.0

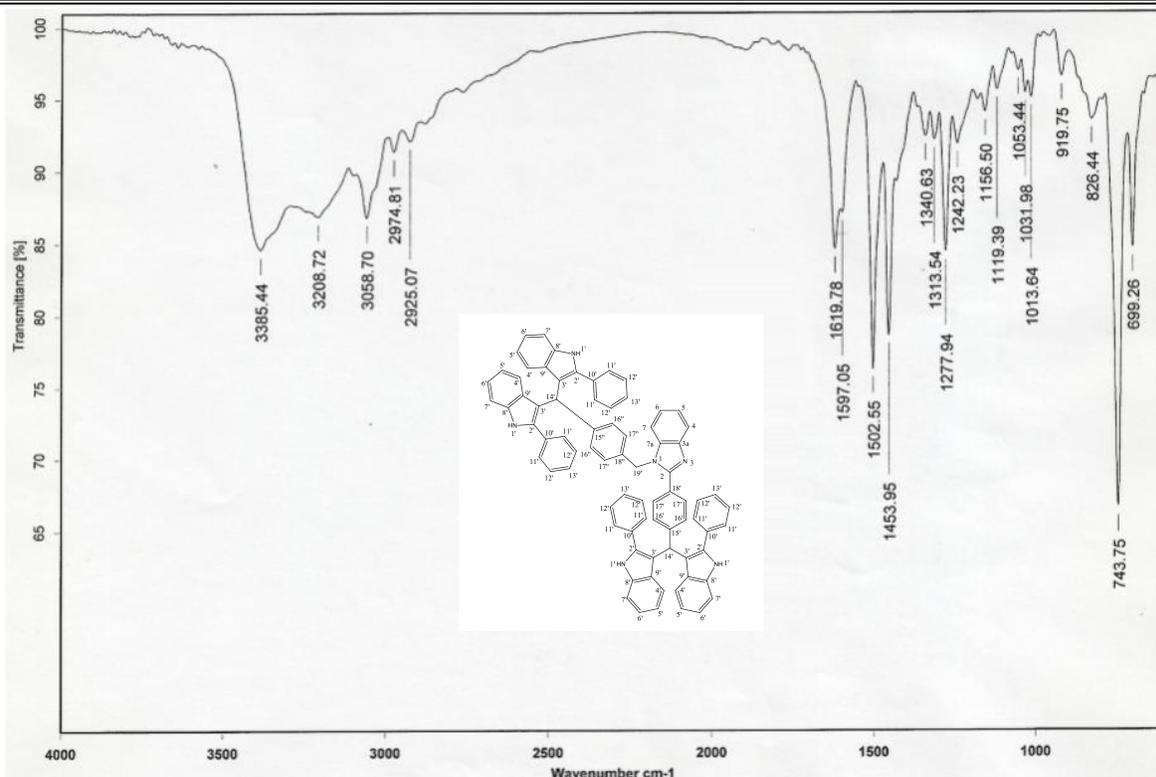


Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U. S.	C	H	N
828.39325	68.99	828.39405	-1.7 / -0.8	38.5	58	48	6

Figura 29. Análisis elemental del compuesto C3.

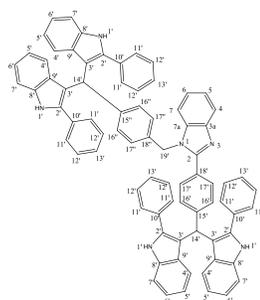


Espectro 37. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), del compuesto C3.



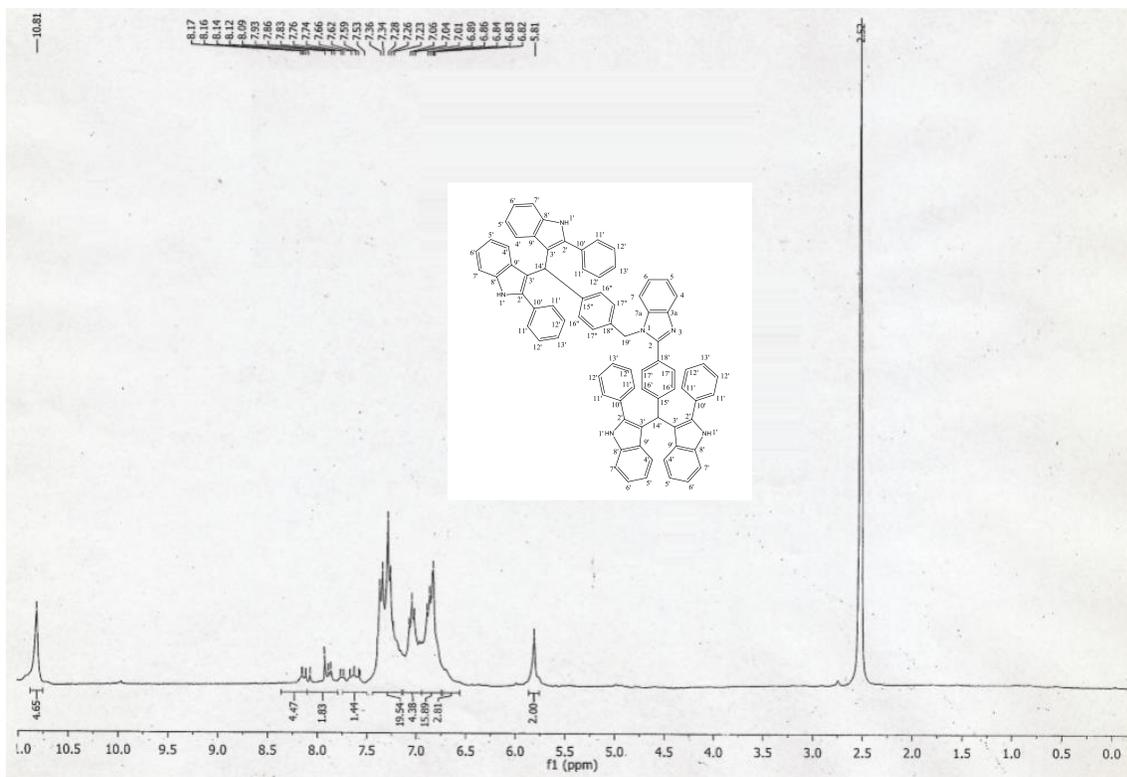
Espectro 38. Espectro de Infrarrojo, ATR, del compuesto C4.

Data : para 2ph
 Instrument : MStation
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 3.59 min Scan# : (26,48)
 Elements : C 80/0, H 60/0, N 6/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 60.0

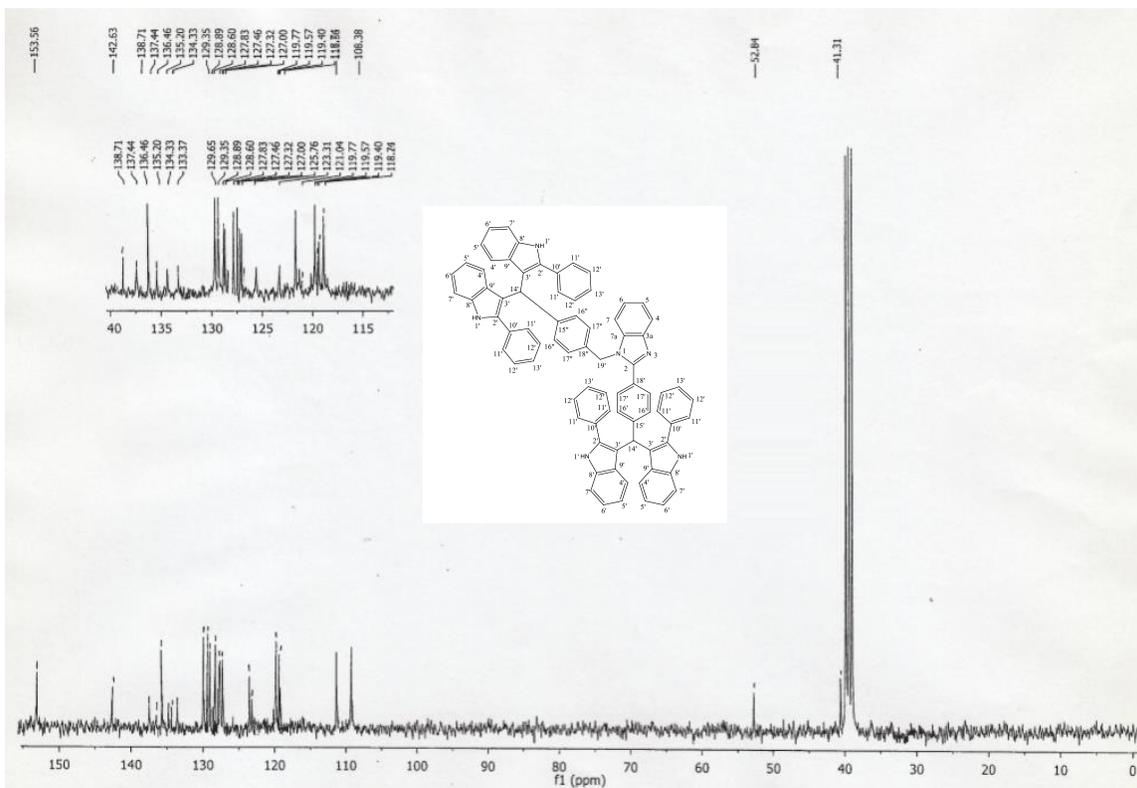


Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N
1076.45705	68.99	1076.45665	-1.5 / 0.4	54.5	78	56	6

Figura 30. Análisis elemental del compuesto C4.



Espectro 39. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d_6}), del compuesto C4.

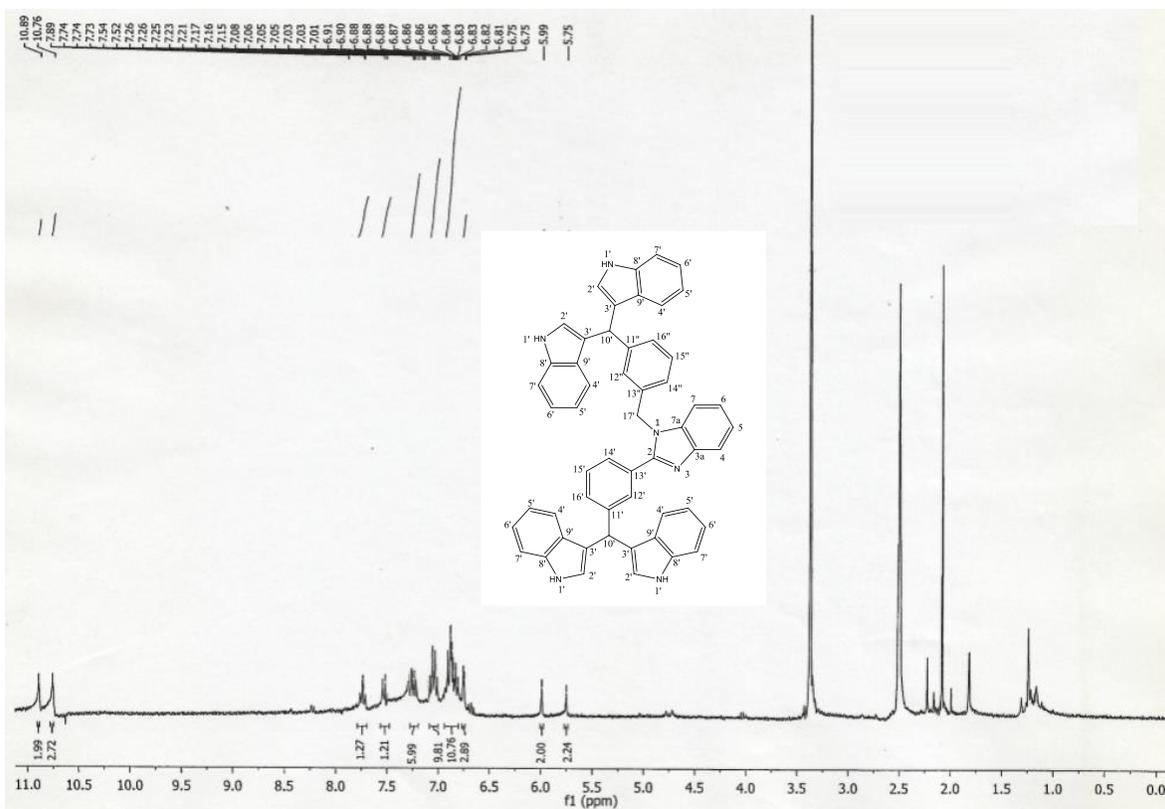


Espectro 40. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d_6}), del compuesto C4.

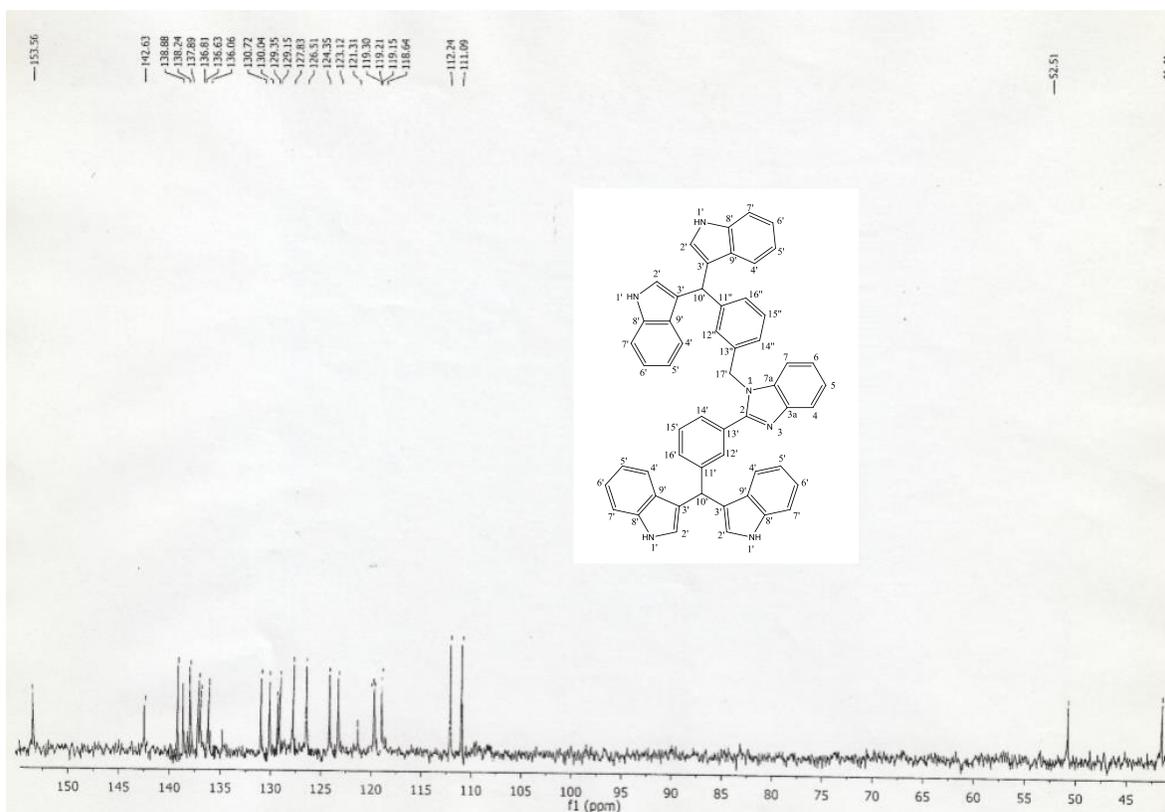
Data : m-ind
 Instrument : MStation
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 0.50 mn Scan# : (4,10)
 Elements : C 60/0, H 49/0, N 6/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 40.0

Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N
772.33095	2.32						
1 772.33145			-2.2 / -0.5	38.0	54	40	6

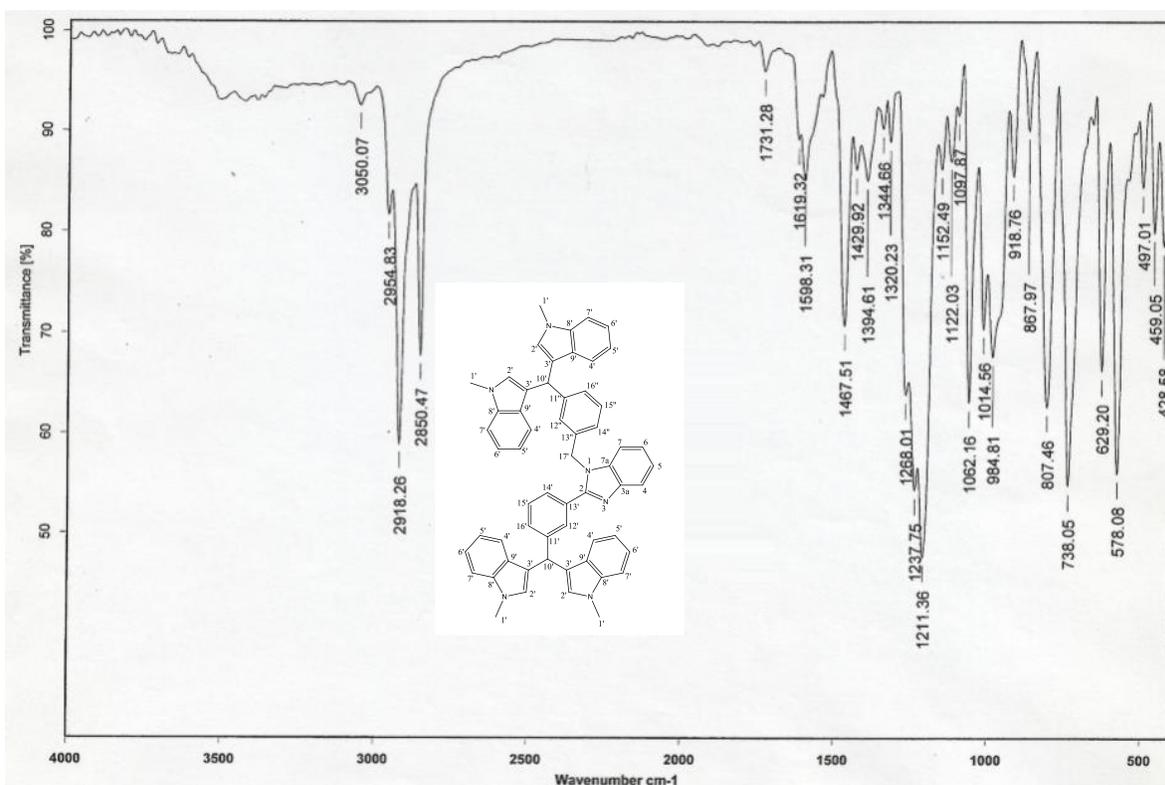
Espectro 31. Análisis elemental del compuesto D1.



Espectro 41. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), del compuesto D1.

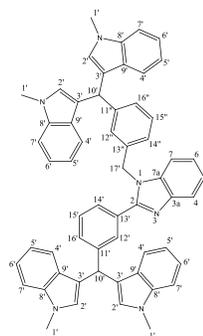


Espectro 42. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO-d_6), del compuesto D1.



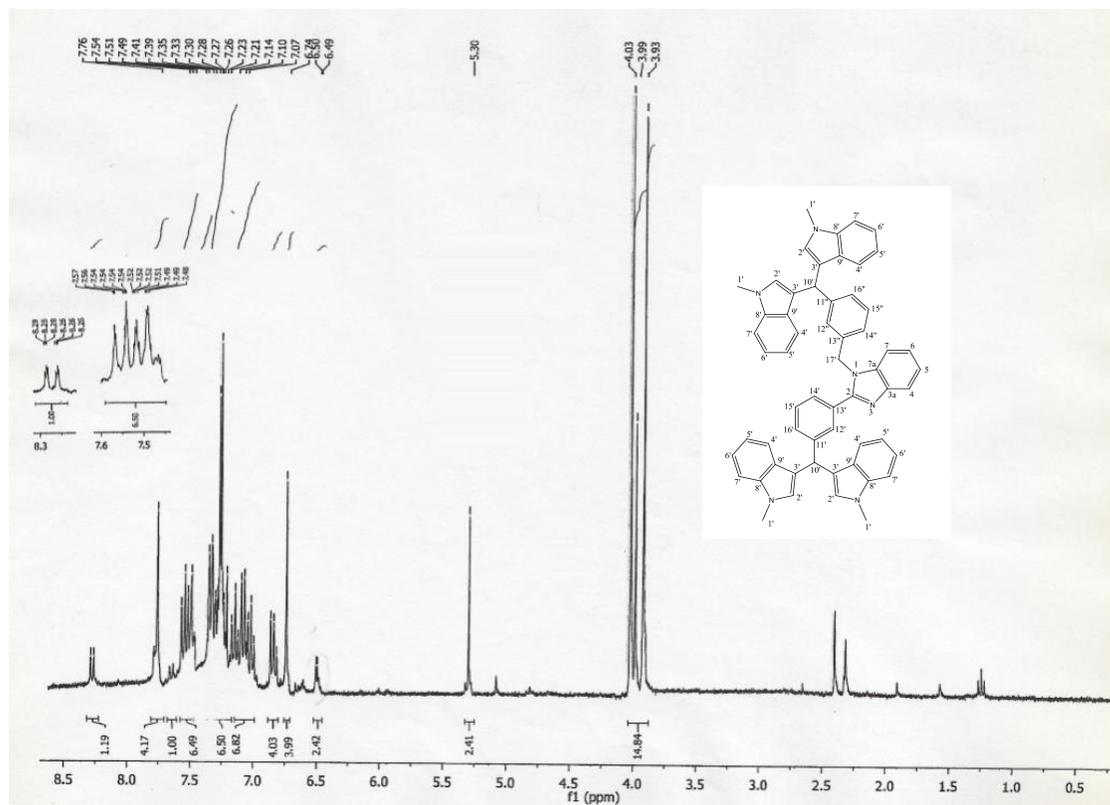
Espectro 43. Espectro de Infrarrojo, ATR, del compuesto D2.

Data : meta 1 me
 Instrument : MStation
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 0.85 min Scan# : (6,7)
 Elements : C 60/0, H 49/0, N 6/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 45.0

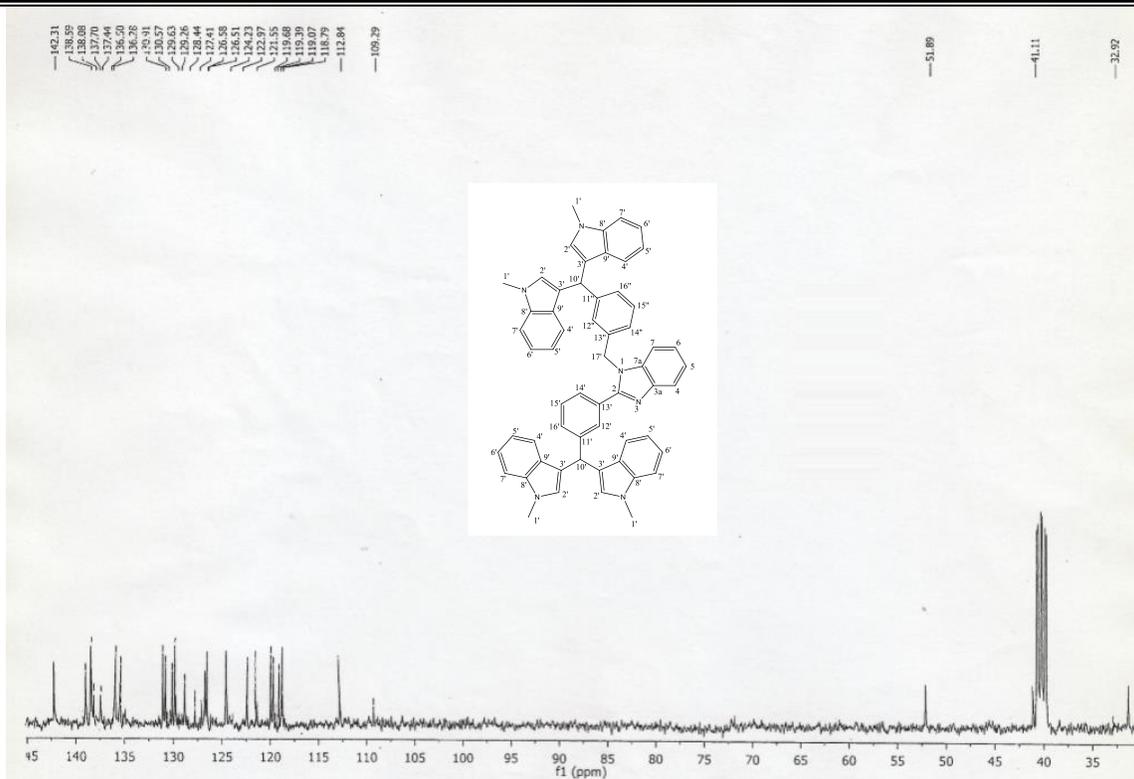


Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U. S.	C	H	N
828.39319	25.03	828.39405	+0.8 / -0.8	38.5	58	48	6

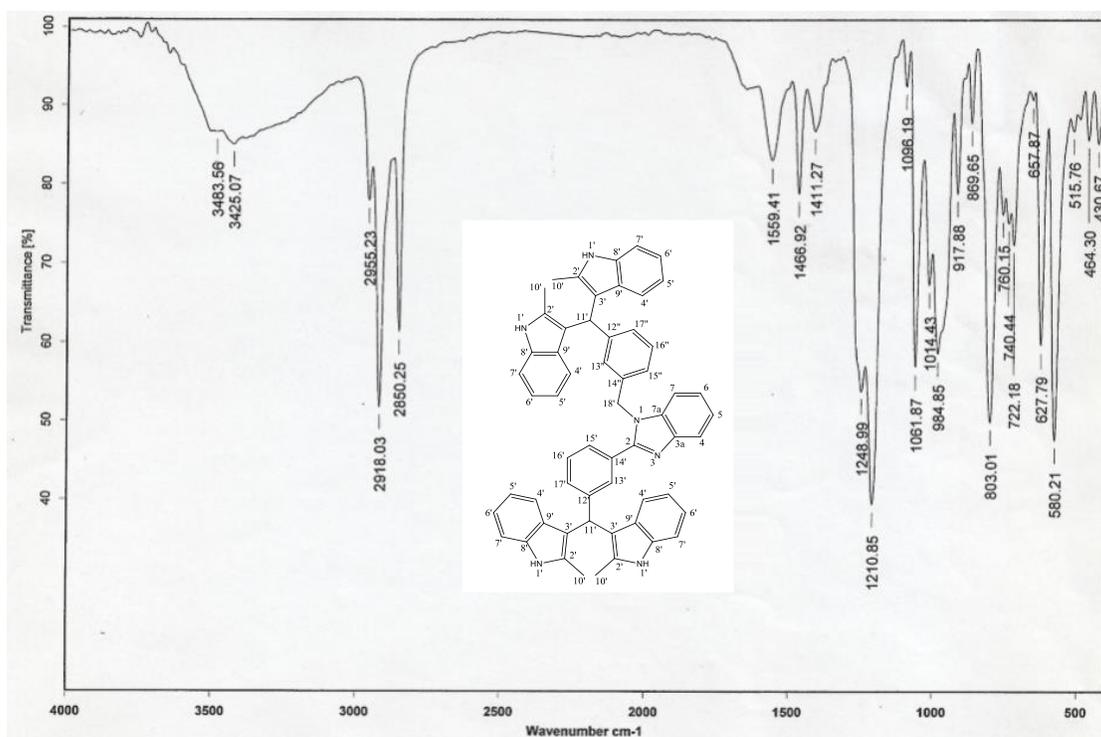
Figura 32. Análisis elemental del compuesto D2.



Espectro 44. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), del compuesto D2.

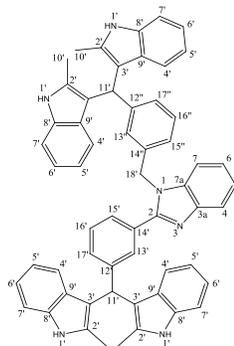


Espectro 45. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO-d_6), del compuesto D2.



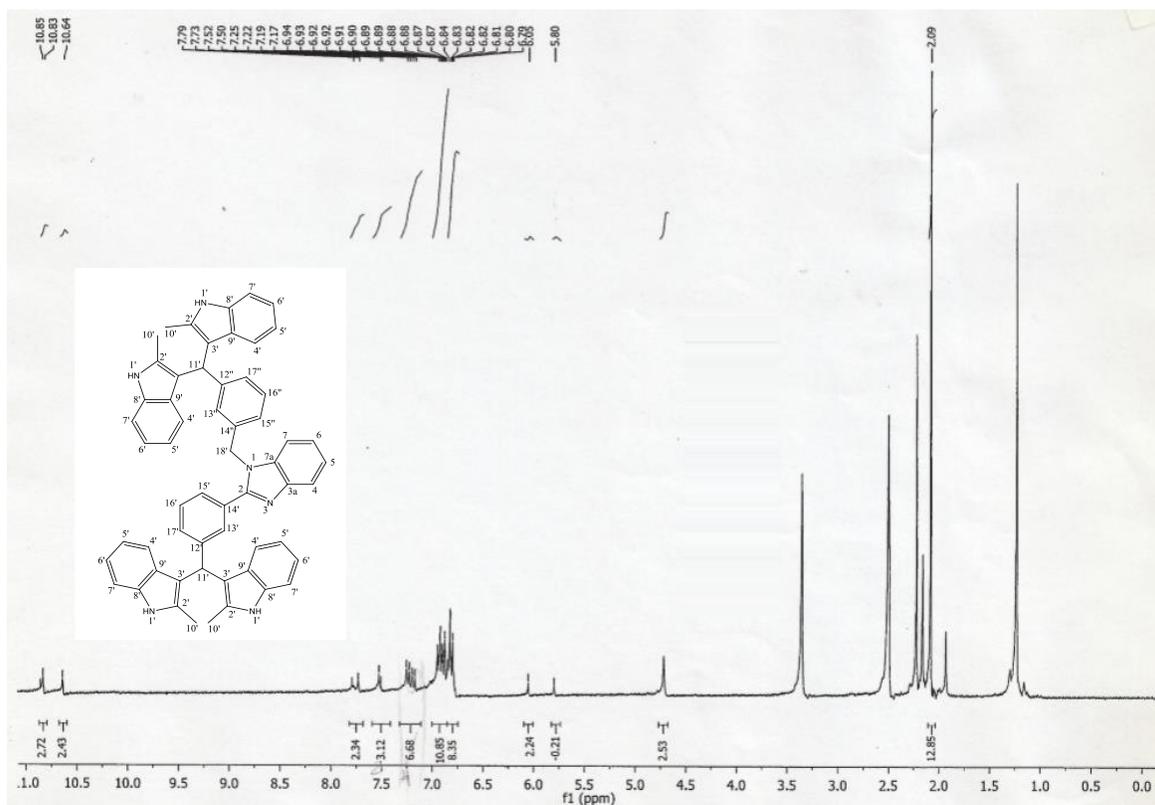
Espectro 46. Espectro de Infrarrojo, ATR, del compuesto D3.

Data : meta 2 me
 Instrument : MStation
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 3.27 min Scan# : (26,48)
 Elements : C 60/0, H 50/0, N 6/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 40.0

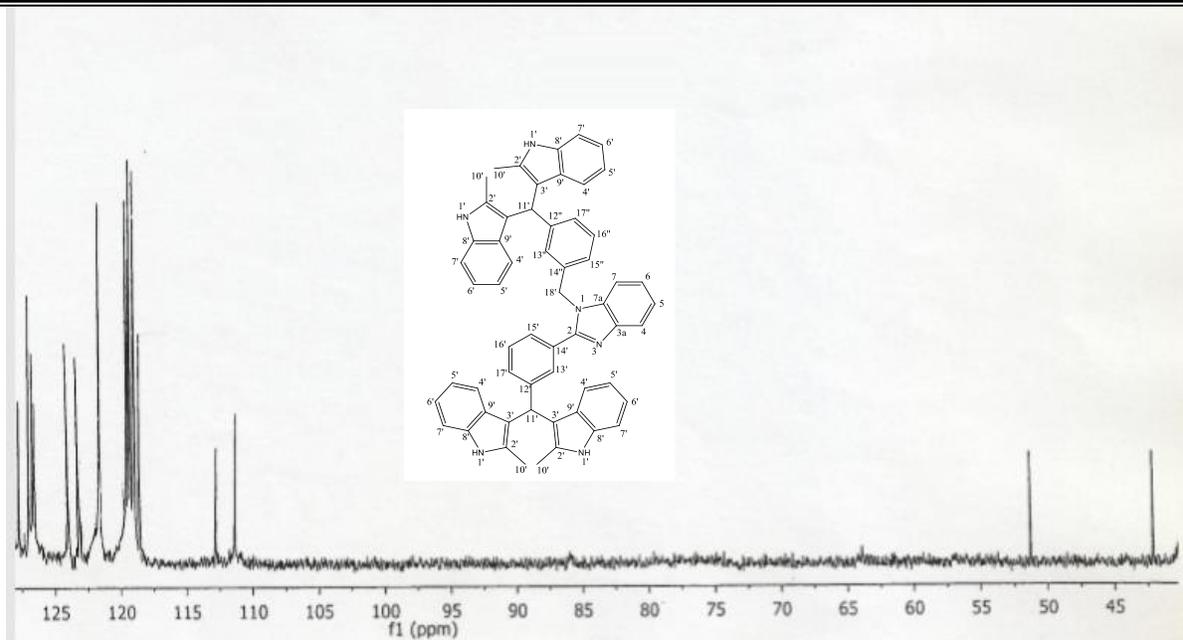


Observed m/z	Int %	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N
828.39345	58.99	828.39405	-1.6 / -0.6	38.5	58	48	6

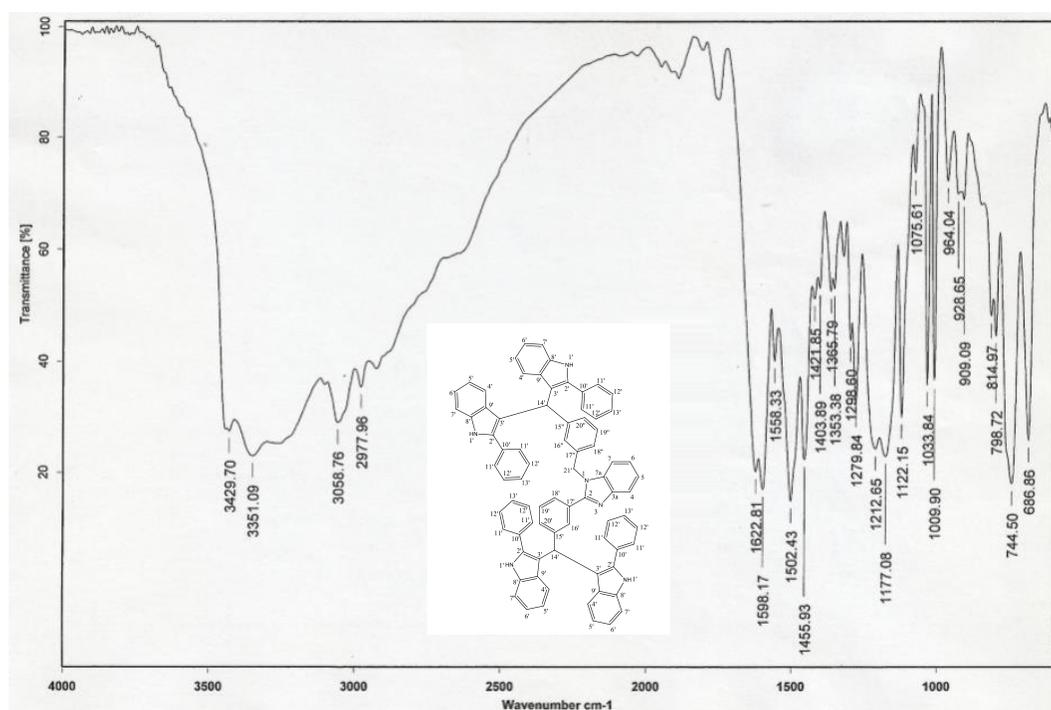
Figura 33. Análisis elemental del compuesto D3.



Espectro 47. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), del compuesto D3.

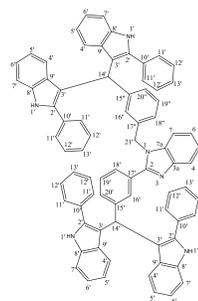


Espectro 48. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), del compuesto D3.



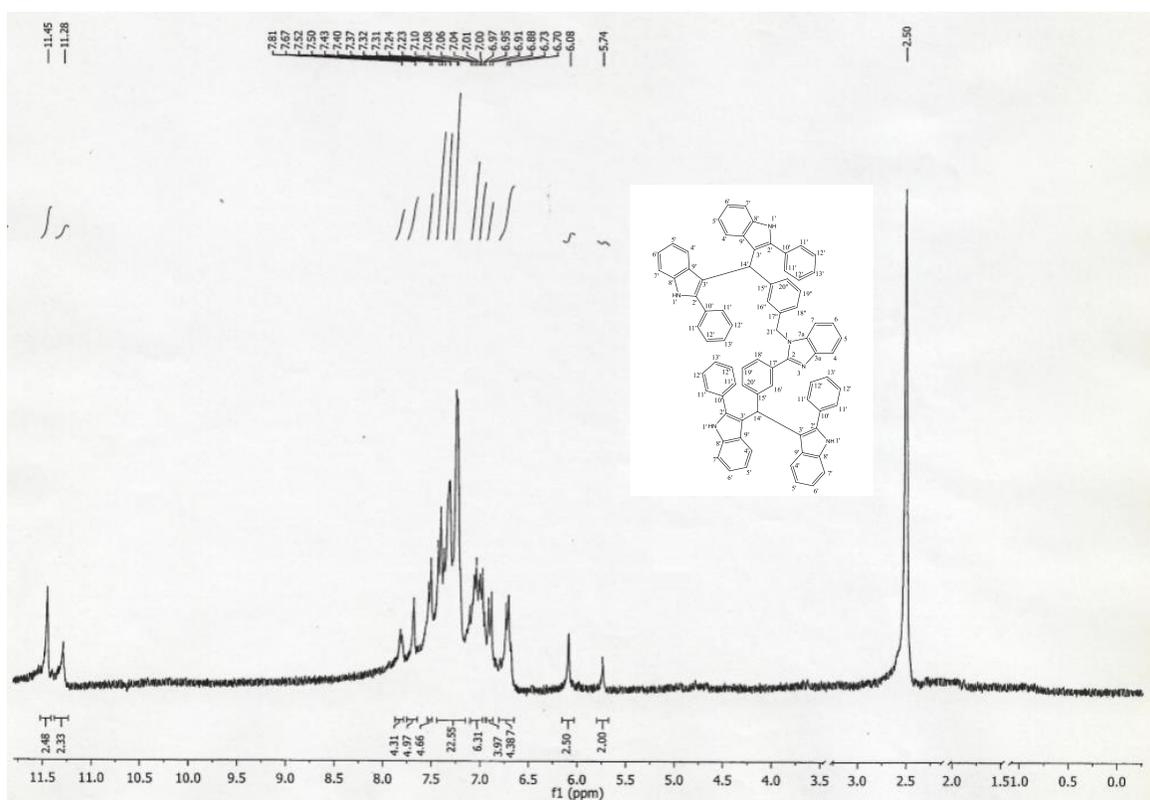
Espectro 49. Espectro de Infrarrojo, ATR, del compuesto D4.

Data : meta 2ph
 Instrument : MStation
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 0.75 min Scan# : (6,7)
 Elements : C 80/0, H 60/0, N 6/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 60.0

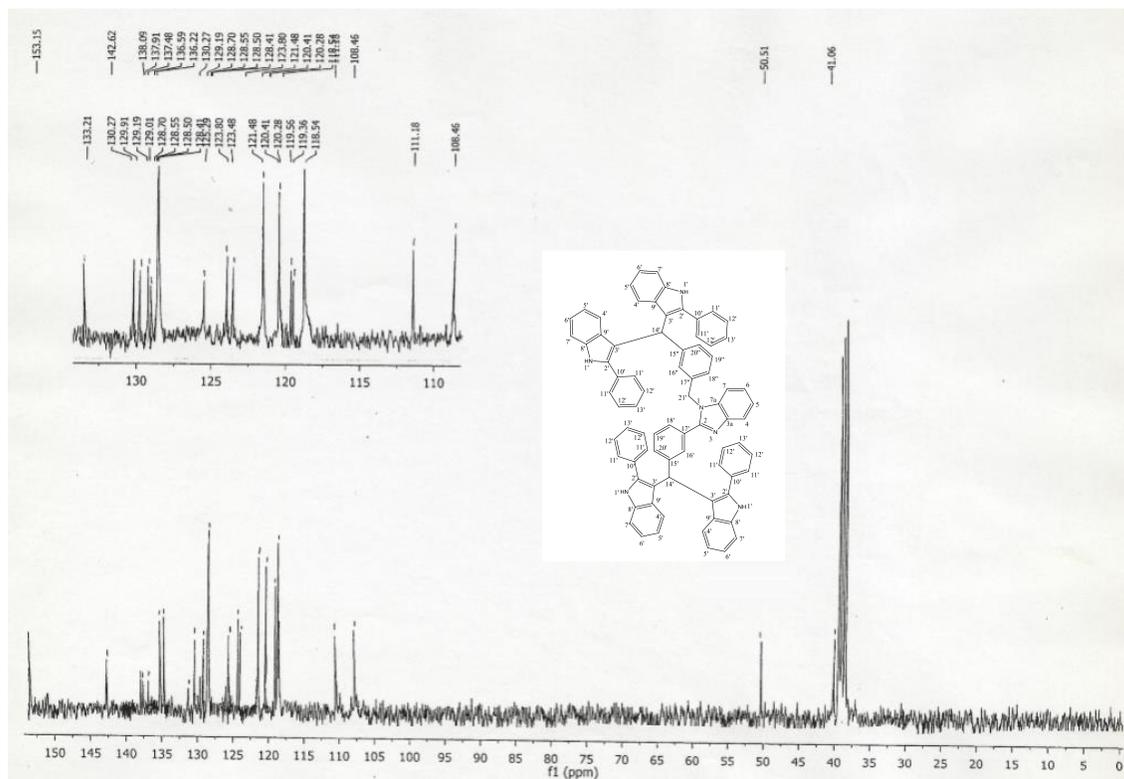


Observed m/z	Int %	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N
1076.45715	25.03	1076.45665	+0.8 / +0.5	54.5	78	56	6

Figura 34. Análisis elemental del compuesto D4.



Espectro 50. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), del compuesto D4.



Espectro 51. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), del compuesto D4.