



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

*“Síntesis y caracterización de nuevos compuestos híbridos
isoxazolina-diindolilmetano”*

T E S I S

Que para obtener el título de

LICENCIADA QUÍMICA

P r e s e n t a

Baltazar Ynurrigarro María Fernanda

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Coasesor: Dr. Ricardo Luna Mora

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN



ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDEGOMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

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

Síntesis y caracterización de nuevos compuestos híbridos laoxazolina-diindolimetano.

Que presenta la pasante: **María Fernanda Baltazar Ynurrigarro**
Con número de cuenta: **416093184** para obtener el título de: **Licenciada en Química.**

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Junio de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Caerillo	
SECRETARIO	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
1er. SUPLENTE	Dr. Benjamín Velasco Bejarano	
2do. SUPLENTE	Dr. Hulme Ríos Guerra	

NOTA: los suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/tgr*

Agradecimientos

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, especialmente a la FES-Cuautitlán, por permitirme pertenecer a la mayor casa de estudios y ser mi segundo hogar durante mi desempeño universitario, dotarme de conocimiento y dejarme tantas enseñanzas a nivel profesional como personal.

Al proyecto PAPIIT IN217118 por permitir que este proyecto fuera posible.

En reconocimiento a mi madre, por ser la mujer que día a día me inspira a seguir adelante y a creer en mis sueños, la que siempre ha confiado en mí potencial y hace que yo crea en él, por todo su apoyo y amor que hoy y siempre me ha dado.

A mi padre por ser un gran ejemplo de que el límite de tus capacidades lo pones tú mismo, y un claro ejemplo de que, sin importar cuán lejos llegues, la humildad siempre es importante. Por darme todo lo que está en sus manos, con tal de que yo pueda alcanzar mis sueños.

Con especial dedicatoria para la persona que me hace ser mejor día a día, a mi hermano. Por todo su apoyo a través de este largo viaje, porque siempre ha sido mi compañero fiel de aventuras, y por creer en mí.

A toda mi familia, en especial a mis abuelos Josefina, Pablo, Yolanda y Pepe, y a mis tíos José Luis y Rosa María, por todo su cariño y apoyo.

A Julieta Gonzáles, amiga de toda la vida, por siempre estar y permanecer en mi camino, por todo su apoyo y amor incondicional.

Para mis amigas de la Facultad. A Evelyn García por ser parte de este gran viaje desde el día 1, por siempre apoyarnos la una a la otra y por compartirme toda la fuerza que ella tiene dentro. A Diana Rosas, por subirme los ánimos siempre y por tantas risas durante el viaje. Y a mis amigos Emiliano y Octavio por su apoyo y amistad.

A mi asesor de tesis el Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, por confiar en mí y permitirme aprender de él, por la oportunidad de realizar este proyecto y por todo su afecto. A mi co-asesor el Dr. Ricardo Luna Mora por sus enseñanzas y su experiencia compartida para poder sacar adelante el proyecto.

A mis compañeros y amigos del laboratorio L1-121 por tantas risas, experiencias y amistad compartida, en especial a Isabel por ayudarme en los inicios de este proyecto.

A mi compañero de desvelos, por su compañía en cada tarea, por su ternura y amor, para mi Cookie.

ÍNDICE

1	ABREVIATURAS	1
2	INTRODUCCIÓN.....	2
3	QUÍMICA ORGÁNICA	3
3.1	QUÍMICA HETEROCÍCLICA	3
4	QUÍMICA VERDE.....	6
4.1	EMPLEO DE FUENTES DE ENERGÍA ALTERNAS	9
5	ANTECEDENTES	15
5.1	CHALCONAS	15
5.1.1	<i>Química de las chalconas.....</i>	15
5.1.2	<i>Actividad Biológica.....</i>	16
5.1.3	<i>Síntesis</i>	17
5.2	DIINDOLILMETANO	21
5.2.1	<i>Química del Diindolilmetano.....</i>	21
5.2.2	<i>Actividad biológica.....</i>	22
5.2.3	<i>Síntesis</i>	22
5.3	ISOXAZOLINAS	26
5.3.1	<i>Química de las isoxazolinias</i>	26
5.3.2	<i>Actividad Biológica.....</i>	27
5.3.3	<i>Síntesis</i>	27
6	HIBRIDACIÓN MOLECULAR.....	31
7	HIPÓTESIS	33
8	OBJETIVOS	33
8.1	OBJETIVO GENERAL.....	33
8.2	OBJETIVOS PARTICULARES	33
9	JUSTIFICACIÓN	34
10	EXPERIMENTACIÓN	35
10.1	MATERIALES Y EQUIPOS	35
10.2	PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	36
10.2.1	<i>Síntesis de Chalconas:.....</i>	36
10.2.2	<i>Síntesis de compuestos híbridos Chalcona-DIM:</i>	36
10.2.3	<i>Síntesis de compuestos híbridos isoxazolina-diindolilmetano:</i>	37
11	RESULTADOS	39
11.1	SÍNTESIS DE CHACONAS	39
11.2	SÍNTESIS DE HÍBRIDOS CHALCONA-DIM:	39
11.3	SÍNTESIS DE HÍBRIDOS ISOXAZOLINA-DIM	40
12	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	41
12.1	DISCUSIÓN ESPECTRAL.....	41
12.1.1	<i>Chalcona (M2)</i>	41
12.1.2	<i>Análisis de resultados para la serie de chalconas</i>	45
12.1.3	<i>Híbrido chalcona-DIM (J2),</i>	46
12.1.4	<i>Análisis de resultados para la serie de chalcona-DIM.....</i>	50

12.1.5	Híbrido isoxazolina-DIM (A1), Figura 39.....	51
1.2.1.6	Análisis de resultados para la serie de isoxazolina-DIM	53
12.2	PROPUESTA DE MECANISMOS DE REACCIÓN	54
12.2.1	Síntesis de chalconas	54
12.2.2	Síntesis de híbrido chalcona-DIM	55
12.2.3	Síntesis del híbrido isoxazolina-DIM	56
13	CONCLUSIONES	57
14	PROSPECTIVAS	58
15	REFERENCIAS.....	59
16	ANEXOS.....	62
16.1	ESPECTROS CHALCONAS.....	62
16.1.1	Producto M1	62
16.1.2	Producto M2	64
16.1.3	Producto M3	67
16.1.4	Producto M4	68
16.2	ESPECTROS HÍBRIDOS CHALCONA-DIM.....	70
16.2.1	Producto J1	70
16.2.2	Producto J2	73
16.2.3	Producto J3	76
16.2.4	Producto J4	78
16.2.5	Producto J5	81
16.2.6	Producto J6	82
16.2.7	Producto J7	84
16.2.8	Producto J8	85
16.3	ESPECTROS HÍBRIDOS ISOXAZOLINAS-DIM.....	87
16.3.1	Producto A1	87
16.3.2	Producto A2	89
16.3.3	Producto A3	90
16.3.4	Producto A4	91
16.3.5	Producto A5	92
16.3.6	Producto A6	93
16.3.7	Producto A7	94
16.3.8	Producto A8	95

1 Abreviaturas

d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
DIM	3,3`-Diindolilmetano
EM	Espectrometría de masas
EtOH	Etanol
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)
HGz	Gigahertz
h	Hora
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Unión internacional de Química Pura y Aplicada)
m	Señal múltiple
MHz	Mega Hertz
min	Minuto
mg	Miligramos
mL	Mililitro
mm	Milimoles
MO	Microondas
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN H¹	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN C¹³	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
s	Señal simple
t	Señal triple
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
q	Señal de cuádruple
[M⁺]	Ion molecular
°C	Grados Celsius

2 Introducción

La importancia que tiene la química orgánica, su estudio y aplicación, se debe a que, en principio, todo organismo vivo está constituido por sustancias orgánicas. Actualmente se presenta un gran interés por las síntesis de nuevos compuestos con posibilidades de presentar algún tipo de actividad biológica, con el fin de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de diversos tipos de enfermedades; pues actualmente el uso desenfrenado e irresponsable de fármacos por la sociedad, ha causado la ineficiencia de muchos de los tratamientos ya establecidos.

Por otro lado, se debe conocer la importancia de la química verde en la síntesis orgánica. La química verde fue adoptada como una propuesta para reducir y/o eliminar los problemas ambientales derivados de actividades principalmente industriales. Dichos principios también se pueden aplicar a la síntesis a pequeña escala, es por ello que el empleo de la mayor cantidad de los 12 principios que la constituyen es de vital importancia en el presente trabajo.

El interés actual por erradicar enfermedades como el cáncer, ha causado que moléculas que presentan un potencial uso sean aún más estudiadas, como son las chalconas, índoles y sus derivados, además de compuestos heterocíclicos, entre otros significativos. En el presente trabajo se pretende mostrar la importancia de la actividad biológica de compuestos provenientes de chalconas con distintos sustituyentes, como diindolilmetano e isoxazolininas, Figura 1. Debido a que éstos presentan actividad biológica similar, como propiedades antimicrobianas, antiinflamatorios, anticancerígenos, entre otros, también se busca que la síntesis de compuestos híbridos isoxazolina-diindolilmetano permita potenciar estas actividades y con ello lograr un aporte científico que estimule el desarrollo de nuevas alternativas farmacológicas.

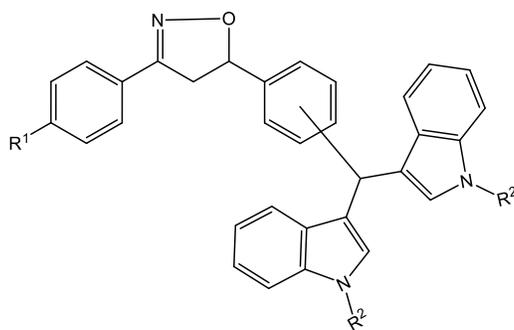


Figura 1. Representación general de los compuestos híbridos isoxazolina-diindolilmetano.

3 Química Orgánica

Se puede definir a la química orgánica como aquella rama de la química que se encarga del estudio de las estructuras, propiedades, composición, síntesis y reacciones que ocurren con los compuestos de carbono o aquellos que por lo menos tienen un enlace carbono-hidrógeno. Antes que nada, se debe comprender la importancia que la química orgánica tiene y el por qué es importante su estudio y aplicación; y esto se debe a que todo organismo vivo está constituido por sustancias orgánicas; tales como las proteínas del cabello, la piel y los músculos, el ADN, los alimentos, los fármacos, entre otros muchos más.

Actualmente la química orgánica presenta un alto interés por la síntesis de nuevos compuestos con posibilidad de presentar algún tipo de actividad biológica, ya que esto representa un gran avance por desarrollar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de diversos tipos de enfermedades en humanos, animales y plantas, pues actualmente el uso desenfrenado de fármacos por la sociedad, ha causado cierta resistencia, y por ende genera ineficiencia en los tratamientos actuales, por lo que la ciencia debe buscar la forma de poder combatir dichas enfermedades.

Debido a lo mencionado anteriormente, se busca desarrollar nuevos compuestos de interés, los cuales pueden presentar actividad biológica importante, y así representar un descubrimiento importante para la ciencia. A continuación, se presenta la importancia y los conceptos necesarios para entender el porqué de la síntesis de nuevos compuestos, y el beneficio que podría traer para la sociedad en un futuro.

3.1 Química heterocíclica

La química heterocíclica es una rama que se encuentra dentro del estudio de la química orgánica, se estudian todos aquellos compuestos cíclicos en donde al menos uno de sus átomos es diferente al carbono (N, O, S, P, etc.). La IUPAC la define como “Compuestos cíclicos que contienen miembros en el anillo a átomos de al menos dos elementos diferentes” (IUPAC, GoldBook). Los compuestos de origen heterocíclico son clasificados según el(los) heteroátomo(s) presente(s) en el anillo, el tamaño y su estructura que es determinado por el número total de átomos presentes en el anillo.

La química heterocíclica tiene una gran importancia dentro del área de la química, pues muchos compuestos conocidos y vitales son de origen heterocíclico. Compuestos básicos como lo son las bases púricas y pirimídicas que componen el DNA, están conformados por

compuestos heterocíclicos. También muchos de los productos naturales son de origen heterocíclico como aminoácidos, la clorofila y derivados del sistema de la porfirina que contribuyen en la fotosíntesis y en el transporte de oxígeno en plantas y animales, vitaminas, etc.; es por ello que actualmente la mayoría de los fármacos desarrollados son heterociclos, y se trabaja en el diseño de nuevas moléculas y su estudio en actividad biológica, pues la mayoría de este tipo de compuestos poseen actividad de tipo antibacterial, antiviral, antifúngica, antiinflamatoria y antitumoral, entre otros. (Martins, 2015). Dos ejemplos de lo anterior, se muestran en las Figuras 2 y 3.

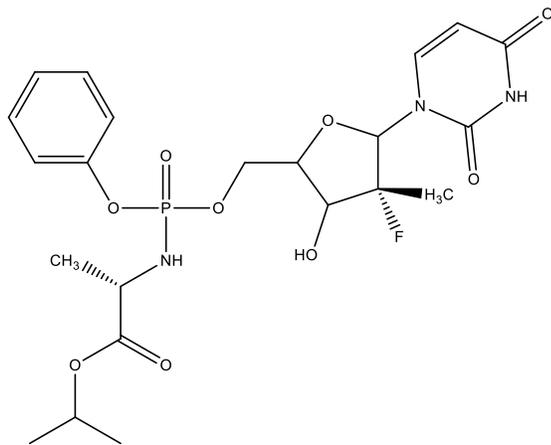


Figura 2. Sovaldi (Antiviral).

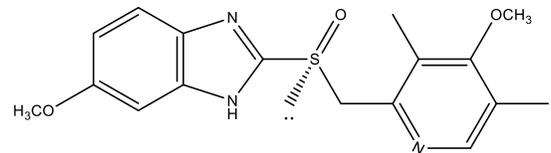


Figura 3. Nexium (Antiulcerante).

Los compuestos heterocíclicos, además de poseer una gran gama de actividades biológicas, pueden servir como herramientas para adecuar y/o manejar las propiedades lipofílicas, la polaridad y la capacidad de formar puentes de hidrógeno en las moléculas, lo que permite una mejora en la cinética, en las propiedades fisicoquímicas y la toxicidad de los fármacos.

La habilidad de formar puentes de hidrógeno con las proteínas por parte de los heterocíclicos permite una mejora en las moléculas, pues el heterociclo puede fungir como aceptor de hidrógenos en compuestos de tipo heteroaromáticos o ser donante de hidrógenos al ser compuestos saturados *N*-heterociclos. Asimismo, estos compuestos permiten tener una buena formación de quelatos con los iones metálicos. Los enlaces de hidrógeno también sirven para mejorar propiedades fisicoquímicas y de transporte. (Gomtsyan, 2012).

La polaridad de la molécula es uno de los descriptores más importantes para los fármacos, los compuestos heterocíclicos, junto con los grupos funcionales que están integrados, proporcionan las propiedades para poder regular la polaridad en las moléculas.

La solubilidad es otro de los factores más importantes para el desarrollo de nuevos fármacos, los compuestos aromáticos y no aromáticos de origen heterocíclico usualmente presentan una mejor solubilidad que aquellos que poseen únicamente una cadena hidrocarbonada, esto debido a la capacidad de formación de puentes de hidrógeno.

Por otro lado, muchas de las moléculas de origen heterocíclico tienen aplicaciones en la agroquímica y veterinaria, agentes de abrillantamiento, antioxidantes, fotoprotectores, colorantes y pigmentos, entre otros, lo cual representa una gran importancia en la industria.

Por todas las razones mencionadas anteriormente y muchas otras más, es que la química heterocíclica toma un papel importante en el diseño de nuevas alternativas terapéuticas, y de otros productos de interés para diferentes sectores y, por ende, una gran importancia en la sociedad.

4 Química Verde

La idea de generar conciencia por el uso de la química verde se desarrolló debido a la iniciativa de la “Ley de Prevención de la Contaminación” en 1990, donde Estados Unidos declara una política para eliminar y/o prevenir la contaminación a través de un diseño mejorado, en donde se incluye los cambios de manera rentable en procesos, productos, materias primas, etc., en lugar de tener que tratarlos posteriormente. Esto fue impulsado por la Agencia de Protección al Medioambiente de los Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés), como un apoyo a la industria para la prevención de contaminantes. La misión consistía en “Promover la innovación de nuevas tecnologías para reducir o eliminar el uso y/o generación de sustancias peligrosas en el diseño, manufactura y uso de productos químicos”. Debido a esto, en 1991 la Oficina de Prevención de la Contaminación y Tóxicos de la EPA lanzó un programa para la investigación con el fin de encontrar alternativas y rediseñar los productos y procesos químicos existentes para reducir los impactos en la salud humana y el medio ambiente.

Gracias a estas iniciativas, el tema de la química verde empezó a ser más conocido y promovido alrededor del mundo, pues a finales de la década de 1990 se produjo un aumento en el número de reuniones internacionales dedicadas a la química verde, como las Conferencias de Investigación de Gordon sobre Química Verde y las redes de química verde desarrolladas en los Estados Unidos, el Reino Unido, España e Italia.

Debido a lo anterior, se optó por diseñar una serie de principios que apoyan al proceso de implementación de la química verde. Dichos principios fueron propuestos por Paul Anastas y John Warner en su libro “Green Chemistry: Teoría y Práctica” en 1998, estos principios nos ayudan a diseñar procesos, en especial en síntesis orgánica, que contribuyen a la sostenibilidad del planeta, la sociedad, la economía y el ambiente. Consta de 12 principios los cuales son citados a continuación de manera resumida, Figura 4, (Anastas & Warner, 1998)

1. **Prevención de residuos:** Se establece que es mejor la prevención de residuos, en lugar de tratarlo y/o eliminarlo una vez ya generado.
2. **Economía atómica:** La síntesis química debe de maximizar la incorporación de todos los sustratos iniciales al producto final de la reacción.

3. **Síntesis químicas menos peligrosas:** Las síntesis químicas deben ser diseñadas para usar y generar sustancias no peligrosas y no tóxicas, tanto para la sociedad como para el medio ambiente.
4. **Diseño de productos químicos seguros:** Los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad.
5. **Reducción del uso de sustancias químicas auxiliares:** Evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en el caso de que se empleen deben de ser lo más inocuos posible.
6. **Reducción del consumo energético:** El uso y demanda de energía en el proceso de síntesis química, debe ser minimizado.
7. **Uso de materias primas renovables:** La materia prima debe ser renovable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. **Reducción de derivados:** evitar el uso de grupos de bloqueo, de protección-desprotección o la modificación temporal de los procesos físico-químicos, ya que su empleo requiere reactivos adicionales y genera residuos.
9. **Catálisis:** Uso de catalizadores, de preferencia selectivos para la síntesis y de origen natural.
10. **Diseñar sustancias biodegradables:** los productos necesarios pueden ser específicos de tal manera que al final de su vida útil no persista en el ambiente.
11. **Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación:** las metodologías analíticas necesarias serán desarrolladas en el momento del proceso, lo que requiere un seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. **Prevención de accidentes:** Las sustancias utilizadas en un proceso químico serán elegibles para reducir el riesgo de accidentes químicos, incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

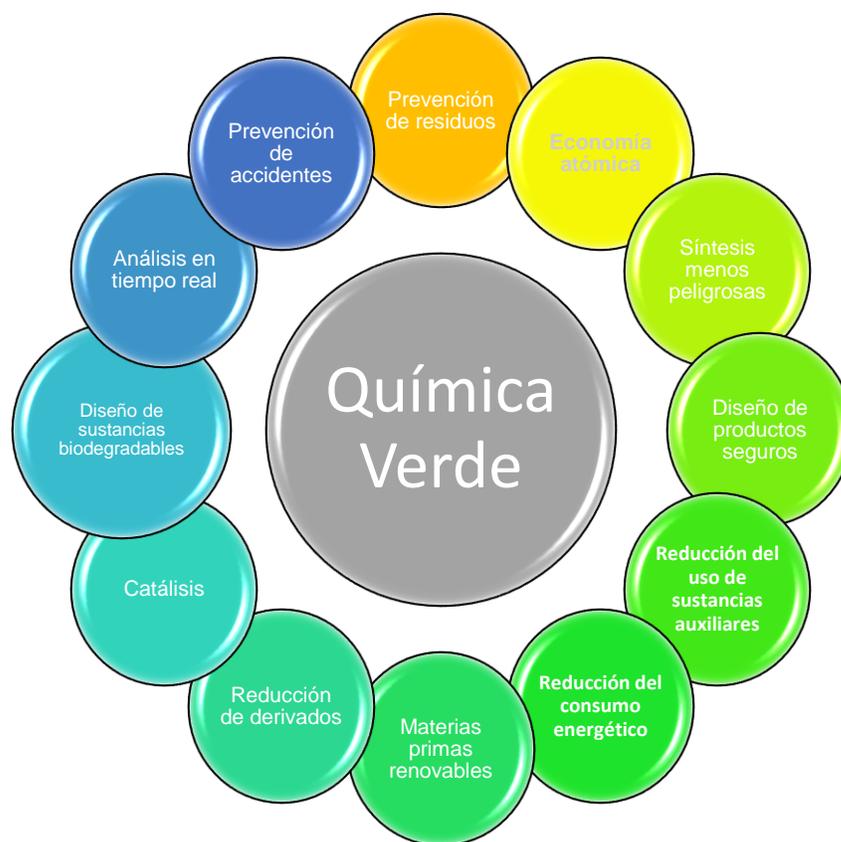


Figura 4. 12 Principios de la química verde.

A través de los años, la química ha mejorado la calidad de vida de las personas, sin embargo, ha tenido su costo, pues los procesos de fabricación de todos los productos han provocado un impacto en la salud humana y en el medio ambiente.

Los 12 principios mencionados anteriormente nos permiten tener obtener productos químicos a través de procesos que respeten y cuiden la salud y el medioambiente de una manera eficiente, con los beneficios de hacer un proceso más económico, productos más seguros, con menos pérdidas, reducción de accidentes, tener lugares más seguros para el trabajador, entre otros, pues la prevención es la clave para la reducción del riesgo al minimizar las situaciones de peligro, utilizando productos químicos y procesos inocuos y el riesgo no puede aumentar espontáneamente por medios circunstanciales como lo son accidentes, derrames o eliminación.

En un amplio término, la química verde es una manera diferente de implementar los métodos y procesos asociados a la química, en donde a través de los años se han creado muchas acciones para pensar en el diseño, desarrollo e implementación de productos y procesos, lo

que le permite a los científicos y a los empresarios proteger y beneficiar la economía, la salud de la sociedad y la del planeta, al crear nuevas vías para prevenir los residuos, conservar la energía y encontrar nuevas sustancias que puedan reemplazar a aquellas que resultan tóxicas, sin perjudicar el desarrollo de los productos.

Aún quedan retos y muchas mejoras que se deben de aplicar al diseño de procesos, y la solución a esto se encontrará con ayuda de otras disciplinas como lo son la ingeniería, la física, la biología, entre otras, pues para que la química verde avance en un futuro, se debe establecer un conjunto de gestiones de diseño y cooperación interdisciplinaria, que permitirá un avance mayor en ámbito de toxicidad, persistencia o el consumo de energía.

4.1 Empleo de fuentes de energía alternas

En general, la mayoría de los procesos químicos que antes se empleaban y que se siguen empleando, utilizan energía térmica proveniente generalmente de combustibles fósiles. Esta fuente de energía no siempre ayuda con el principio 6 de la química verde, el cual menciona el uso de fuentes alternas para generar un menor impacto en el medio ambiente y en la economía, es por ello la importancia de diseñar y/o utilizar fuentes alternas en los procesos químicos con el fin de minimizar los requerimientos energéticos y hacer más eficiente los procesos.

Actualmente se han estado estudiando el empleo de fuentes como los son: Ultrasonido (US), mecanoquímica, o triboquímica, microondas (MO) e infrarrojo (IR). Dentro de las ventajas de estas nuevas fuentes, está el poder minimizar tiempos de reacción, mejorar la calidad de los productos y el diseño de nuevos procesos, lo que permite de igual forma la mejora en el impacto económico.

Espectro electromagnético

Para poder hablar de los diferentes tipos de energía, debemos tener conocimiento previo de lo que es el espectro electromagnético, pues éste describe todos los tipos de luz, incluidos los que el ojo humano no puede ver; es por eso que cuando se engloban todos los tipos de luz, se le conoce como radiación electromagnética, pues ésta incluye la luz visible, ultravioleta, infrarrojo, rayos-X, rayos gamma y de radio.

La radiación electromagnética es la forma de emisión o transferencia de energía en forma de ondas o fotones. La onda electromagnética es una oscilación transversal de uniones eléctricas y magnéticas íntimamente unidas, que viajan a través del espacio y el vacío, y el fotón es un cuanto de radiación electromagnética que se asocia con radiación que posee una longitud de onda y frecuencia.

Las ondas de radiación electromagnética se componen de crestas y valles, la distancia entre dos crestas o valles se denomina longitud de onda (λ). La frecuencia de la onda se determina por las veces en que corta la línea de base en la unidad de tiempo, la frecuencia es importante ya que las propiedades de la radiación dependen de ella y está dada en Hertz.

El espectro electromagnético se define como la representación gráfica de las ondas electromagnéticas acomodadas según su longitud de onda. Teniendo de lado izquierdo a las de menor frecuencia, mayor energía, y aumentando hacia la derecha, por lo tanto las ondas electromagnéticas quedan acomodadas de ésta manera: rayos gamma, rayos X, UV, visible, infrarrojo, microondas y ondas de radio, Figura 5.

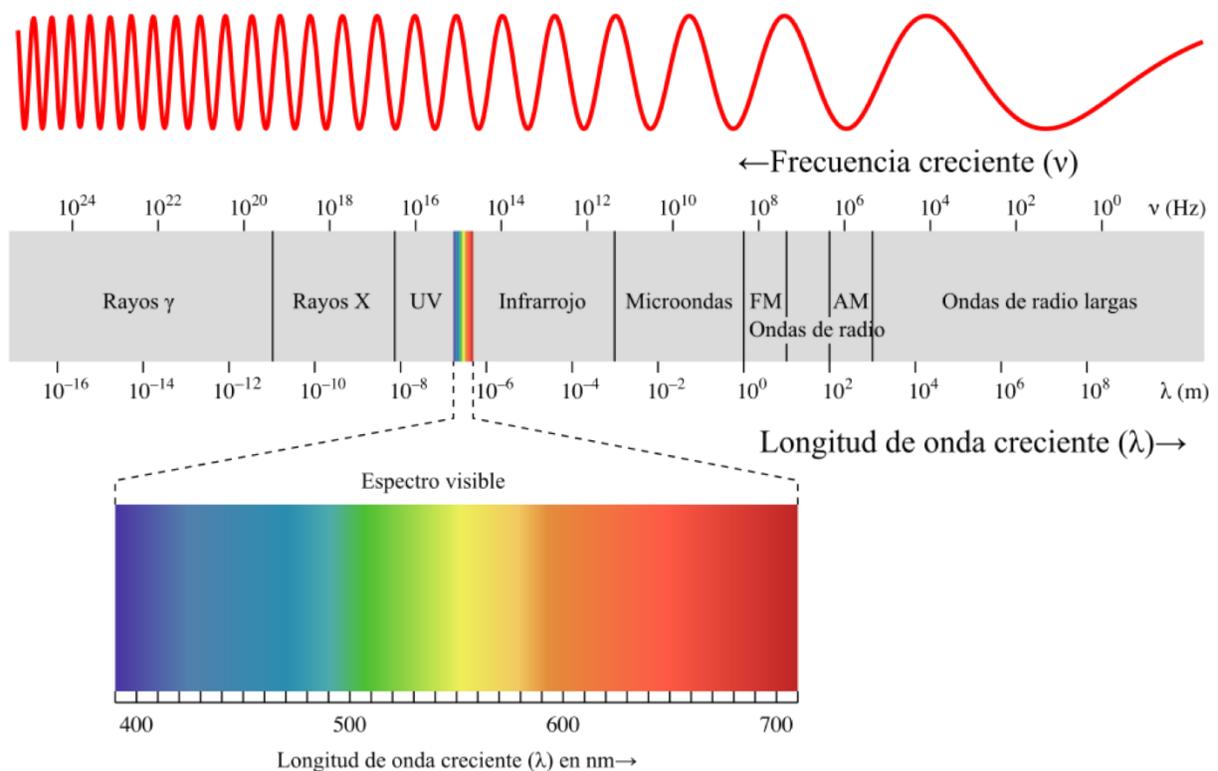


Figura 5. Representación del espectro electromagnético.

Radiación infrarroja

La radiación infrarroja en el espectro electromagnético está dividida en tres zonas: Infrarrojo cercano o de alta intensidad en donde sus ondas van desde los 0.76-2 μm , infrarrojo medio o de media intensidad la cual abarca de 2-4 μm y por último el infrarrojo lejano o de baja intensidad predominando de los 4 -1000 μm .

La radiación infrarroja se produce gracias a los cambios en los estados de energía de los electrones en los orbitales de los átomos o en los estados vibracionales y rotacionales de los enlaces moleculares, debido a esto se genera energía en donde todos aquellos objetos que se encuentren a una temperatura superior al cero absoluto (-273 °C) emiten radiación de IR.

El principal ejemplo de emisión de energía IR, es el sol, pues es la principal fuente natural de radiación IR. De igual forma existen fuentes artificiales de producción de IR constituida por emisores no luminosos (que emiten infrarrojos distales) y las lámparas o emisores luminosos (infrarrojos proximales). El uso de energía infrarroja aplicado a procesos químicos, generalmente se da a través de uso de una lámpara de infrarrojo (IR proximales), lo que permite una buena absorción de radiación hacia el sistema a irradiar y permite un calentamiento fácil y directo. Debido a la existencia de tres zonas en el infrarrojo, se tienen de igual forma tres tipos de lámparas, en donde para el infrarrojo lejano se puede alcanzar una temperatura de hasta 540 °C con tiempo de respuesta de 5 min; para infrarrojo medio se alcanzan los 980 °C con tiempo de respuesta de 30 s y finalmente para el infrarrojo cercano se pueden obtener temperaturas hasta 2200 °C en cuestión de pocos segundos. (Escobedo, 2016)

La radiación infrarroja en los procesos químicos funciona a través de la transmisión de ondas electromagnéticas que generan calor en el producto. Dicho calor, se genera sin necesidad de contacto con el reactor o producto, gracias a la gran capacidad de transmisión del calor y a que la energía no se disipa en algún medio de transmisión.

Una parte de la radiación electromagnética se absorbe dentro del material, una parte se refleja y el resto penetra en los materiales, lo que ocasiona que la contribución de energía sea únicamente a la parte absorbida, puesto que, si la lámpara de emisión se adapta al material o reactor, el material se calienta de manera considerablemente más rápida y eficaz.

Energía Microondas

La radiación de microondas es aquel tipo de radiación ubicada en el espectro electromagnético, cuya frecuencia la podemos encontrar entre los 300 GHz a 300 MHz.

La energía de microondas se propaga a través de ondas de forma continua o pulsada. Cuando se realiza de forma continua, se utiliza principalmente en la comunicación y en el área de investigación, y al utilizar onda pulsada se usa principalmente en sistemas de radar, equipos industriales y dispositivos médicos.

Para que una molécula pueda generar calor al ser irradiada con microondas debe tener un dipolo permanente, que se alineará con el campo oscilante. Dicha alineación causará rotación, lo que resulta en fricción entre las moléculas que finalmente se convierte en calor. La polarización dipolar de las moléculas puede generar calor de dos formas posibles:

- 1) Producido por la interacción entre el solvente de origen polar (ej. Agua, metanol, etanol)
- 2) Producido por la interacción entre el soluto de origen polar (ej. Ácido fórmico)

La clave para obtener un buen calentamiento es que el rango de frecuencia del campo oscilante debe de ser adecuado para permitir la interacción entre las partículas, pues si dicho rango es muy alto, las fuerzas intermoleculares detendrán el movimiento de las partículas polares antes de poder seguir el campo magnético generando una incorrecta interacción entre las partículas, es por ello que se recomienda el uso de un rango bajo de frecuencia, la cual permite una buena alineación con el campo oscilante. La frecuencia adecuada se encuentra entre los 0.3-30 GHz para poder generar una buena interacción.

Al utilizar solventes en calentamiento a través de microondas, éste debe tener ciertas propiedades dieléctricas, pues la generación de calor depende de su capacidad para convertir la radiación de microondas en calor, que se describe en la llamada tangente de pérdida ($\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$). Ésta es la relación de la pérdida dieléctrica, que es la eficiencia con la cual la radiación electromagnética se convierte en calor, y la constante dieléctrica, que es la polarización de las moléculas en el campo eléctrico. (Tierney & Lidstroem, 2005). Es por ello que es recomendable usar solventes con una $\tan \delta$ alta, Figura 6.

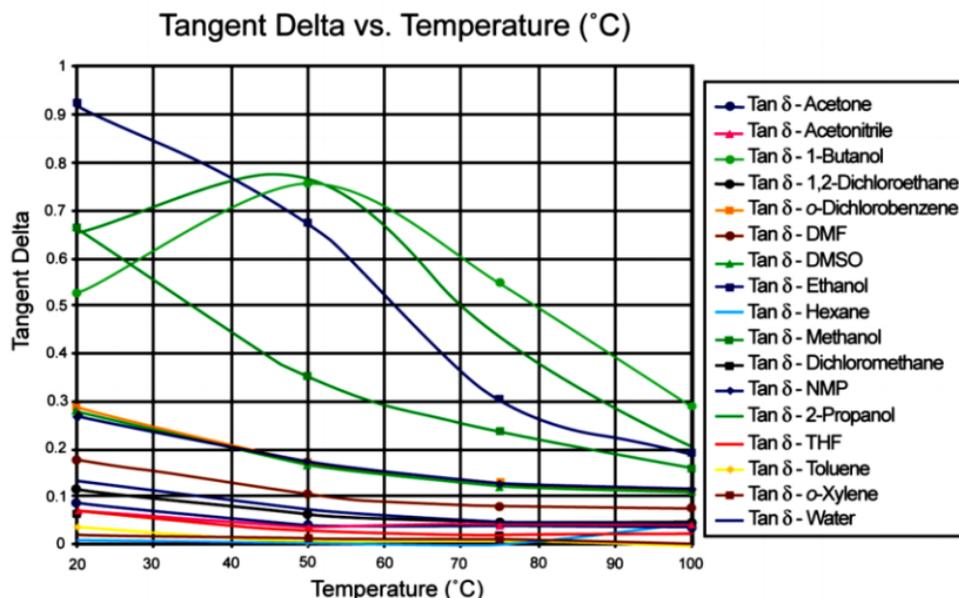


Figura 6. Tan δ de varios solventes.

Por otro lado, se puede añadir que la energía en un fotón de microondas es de 0.037 kcal / mol, lo que nos indica que es muy baja en relación con la energía requerida para romper un enlace, que es de 80-120 kcal / mol, por lo tanto, la excitación de moléculas por microondas no afecta la estructura de una molécula, pues su interacción es de manera cinética. (Neelima Dhingra, 2011)

En el contexto de la química verde, la irradiación de microondas proporciona una alternativa a los métodos convencionales, para calentar o introducir energía en el sistema de reacción. Esto se debe a que la radiación de microondas únicamente calienta el sistema deseado y no el reactor, por lo que el consumo energético es menor, de igual forma por los cortos tiempos de reacción. Además, se puede alcanzar una temperatura aproximada de 800 °C en 50 min, lo que elimina a los tiempos lentos de calentamiento por uso de energía convencional, generando una disminución en costos energéticos y mejorando los tiempos de producción. La energía microondas ha demostrado que es una fuente de energía muy efectiva en el empleo para las reacciones químicas, pues puede acelerar los tiempos de reacción, aumento de los rendimientos, permite un calentamiento selectivo y uniforme, ayuda a la reproducibilidad de las reacciones y al desarrollo de rutas sintéticas limpias.

En síntesis orgánica el uso de radiación de microondas ha significado una de las fuentes más empleadas para el campo de la investigación, en donde se ha reportado el uso de este método para generar reacciones que incluyen: reacciones de Diels-Alder, Heck, Suzuki, Mannich, hidrogenación de β -lactamas, hidrólisis, esterificación, cicloadición, epoxidación, reducción, condensación, protección y desprotección, entre otras. (Gupta M, 2009)

5 Antecedentes

5.1 Chalconas

5.1.1 Química de las chalconas

Las chalconas son conocidas como cetonas α , β -insaturadas en los que se unen dos anillos aromáticos, también se les conocen como 1,3-difenil-2-propen1-onas, según la IUPAC. Las chalconas existen en su forma “*cis*-” y “*trans*-”, siendo su forma *trans* termodinámicamente más estable, Figura 7.

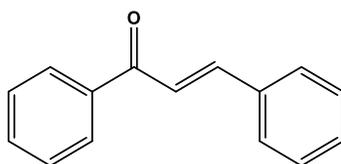


Figura 7. Representación general de la estructura de una chalcona.

Estas moléculas forman parte importante de precursores sintéticos y se encuentran en gran abundancia en productos naturales, como en plantas comestibles, y se consideran precursores de flavonoides e isoflavonoides, ya que pueden ser cicladas a través de una adición tipo Michael, y formar a los flavonoides.

Muchas chalconas y sus derivados han sido estudiados debido a su fácil y conveniente síntesis, pues poseen una numerosa e interesante gama de actividades biológicas con potencial clínico para el tratamiento de muchas enfermedades, Figura 8. Asimismo, se ha estudiado que la presencia del doble enlace conjugado con el grupo carbonilo, son los responsables de la actividad biológica de estos compuestos, pues el remover esta insaturación podría causar la inactivación de la actividad.

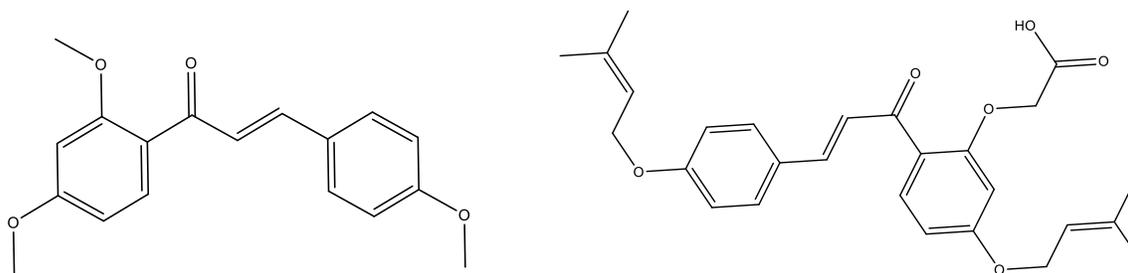


Figura 8. Metochalcone y Sofalcone. Estructuras bases para la fabricación de fármacos.

Además de presentar una gran actividad biológica, al tener un sistema conjugado y sustituyentes electrodonadores y/o electroattractores en los anillos, se logra conferir la propiedad de fluorescencia, permitiendo su funcionalidad como marcadores para investigación y diagnósticos. Sin embargo, a medida que se incrementa el sistema conjugado, la fluorescencia disminuye y causa un cambio a coloraciones rojas debido a la máxima emisión de longitud de onda.

Se ha demostrado que cuando se tienen grupos electrodonadores de capacidad donante media, como el $-OCH_3$, se favorece el aumento de rendimiento, mientras que al tener grupos electroattractores, como el NO_2 o electrodonadores fuertes como $-(CH_3)_2NH$, lo disminuye. (Zhuang, 2017)

5.1.2 Actividad Biológica

Una de las características más importante de las chalconas es poseer el sistema cetona α , β -insaturada, la cual es potencialmente percibido como un aceptor tipo Michael, los que han sido estudiados por su actividad biológica. Esta propiedad presente en las chalconas, permite generar de manera rápida enlaces covalentes con el grupo tiol presente en la cisteína u otros tioles, para obtener un aducto tipo Michael, el cual juega un papel biológico importante, Figura 9. (Zhuang, 2017)

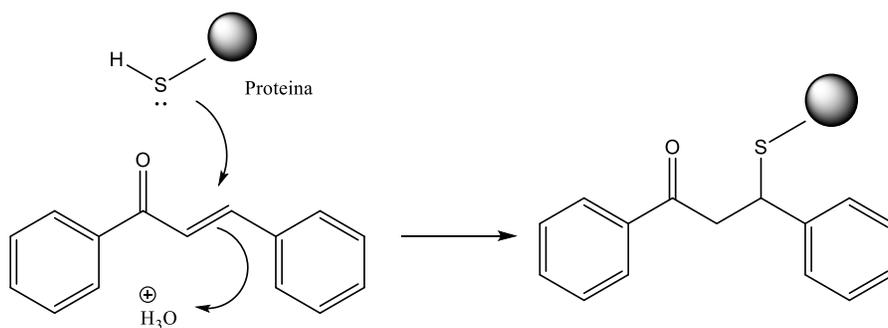


Figura 9. Adición de Michael de chalcona con cisteína.

Asimismo, durante los últimos años los compuestos tipo chalcona se han estado estudiando en gran medida, debido a que actualmente representan una de las moléculas farmacéuticas más importantes. Dentro de la gran gama de actividades que poseen, se encuentran actividad contra enfermedades como malaria y tuberculosis (Nielsen, 1998), antibacteriana y antifúngica (Ghodile, 2014). También, se reporta la síntesis de una serie de chalconas tipo β -clorovinilo, las cuales demostraron buena actividad antiinflamatoria y antimicrobiana (Bandgar, 2010).

Uno de los efectos más importantes que tienen es la presencia de actividad anticancerígena en distintos tipos de cáncer (Cheng, 2008) (Bhat, 2005) y, además, presentan actividad de tipo anti-protozoarios, antiulcerosos, inhibición del NO (Rojas, 2002), actividad antileishmaniasis, entre otras.

5.1.3 Síntesis

Síntesis vía Claisen-Schmidt

Existen distintas rutas de síntesis para las chalconas, sin embargo, la síntesis más sencilla y empleada involucra una condensación tipo Claisen-Schmidt en condiciones homogéneas y presencia de un ácido o base, Figura 10. La reacción de Claisen-Schmidt es un tipo de condensación aldólica, la cual consiste en la síntesis de cetonas α , β -insaturadas por condensación de un aldehído aromático con una cetona con hidrógenos en carbono α . Gracias a que el aldehído aromático no posee hidrógenos en posición α respecto al grupo carbonilo, no se genera una autocondensación, lo que permite una reacción fácil y limpia con la cetona.

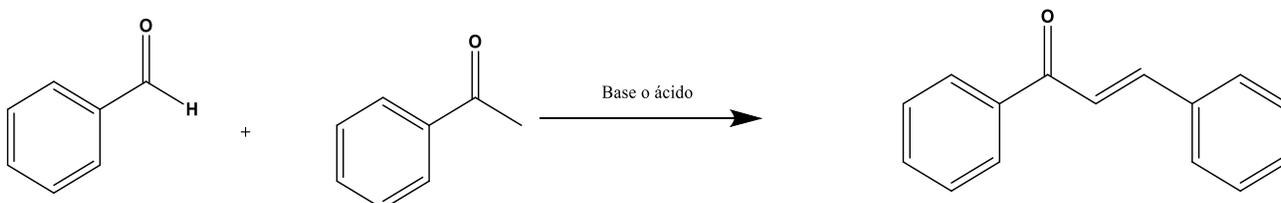


Figura 10. Reacción general para síntesis de chalconas.

Para el empleo de catálisis básica, se ha reportado el uso de bases fuertes como los son fosfatos naturales, $\text{Ba}(\text{OH})_2$, KOH , NaOH , LiHMDS , entre otros, y el producto se genera debido a una deshidratación del producto del aldol, a través de un mecanismo tipo *enolato*; y para medios ácidos, el producto se genera vía mecanismo de tipo *enol* empleando ácidos de Broensted-Lowry o de Lewis como lo son TsOH , B_2O_3 , RuCl_3 , AlCl_3 , BF_3 y HCl .

Dentro de los métodos más comunes de síntesis, se encuentra el uso de bases fuertes como lo son NaOH y KOH , en condiciones homogéneas y a bajas temperaturas, con el uso exclusivo de agitación. Varios autores reportan esta síntesis, dando tiempo de reacción de 9-24 h, Figura 11. (Sivakumar PM, 2007)

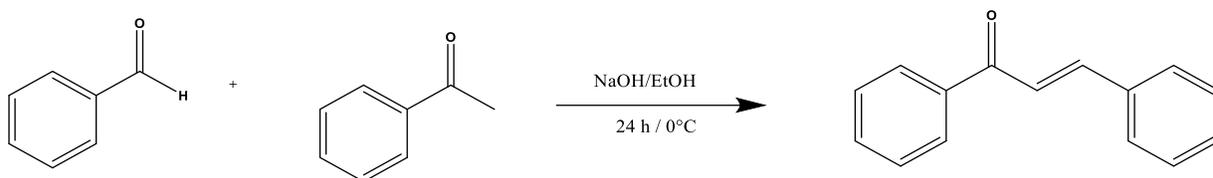


Figura 11. Reacción general para síntesis de chalconas con uso de NaOH.

En el 2007 Narender *et al.* reportan el uso de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ para la obtención de una serie de chalconas, en donde reportan un rendimiento óptimo del 75–96%, con tiempos de reacción menor a 3 h, Figura 12. (Narender, 2007)

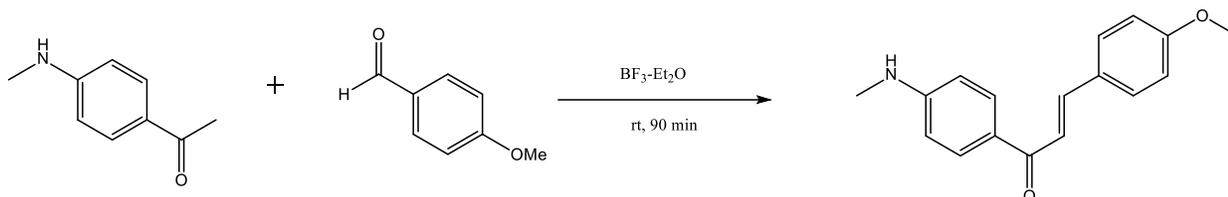


Figura 12. Síntesis de chalcona utilizando $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$.

Síntesis vía Suzuki

El acoplamiento tipo Suzuki fue reportado por primera vez en 1979 por Akira Suzuki, la cual consiste en la formación de enlace carbono-carbono por el uso de un catalizador de paladio. Se han desarrollado dos tipos de condiciones de reacción:

1. Condiciones de Bumagin, en donde se utiliza agua/acetona en proporción 3:1, el empleo de PdCl_2 al 3% como catalizador y Na_2CO_3 como base. Estas condiciones brindan rendimientos del 23-37% al realizar un acoplamiento entre el cloruro de cinamoilo y ácidos fenilborónicos. (Bumagin, 1999)
2. Condiciones de McCarthy, que utiliza como disolvente tolueno anhidro, como catalizador tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), y como base CeCO_3 . Dichas condiciones brindan rendimientos cerca de 50-90%. (McCarthy, 1999)

Eddarir *et al.* generaron un método de síntesis que permite tener rendimientos adecuados basado en la reacción de Suzuki con la participación de cloruros de benzoilo y ácidos fenilvinilborónicos, Figura 13. (Eddarir S, 2003)

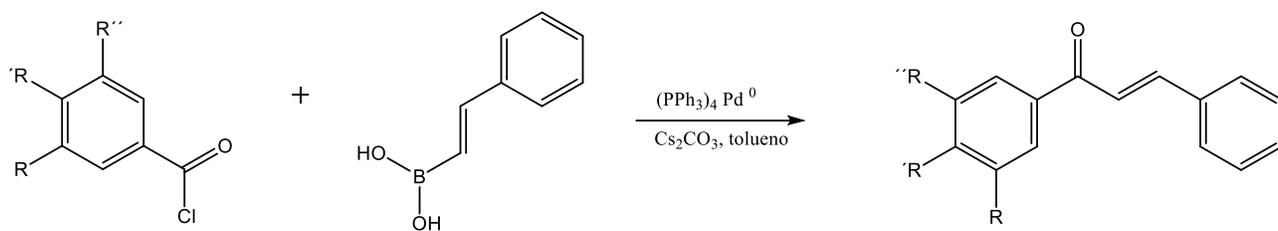


Figura 13. Síntesis de chalconas usando el método Suzuki.

Empleo de líquidos iónicos

La reacción de un alquino aromático y un aldehído, en presencia de líquidos iónicos como 1-butil-3-metil-1*H*-imidazolio (BmimOTs) promueve la formación de chalconas con rendimientos de 65-95%, dependiendo de los sustituyentes de cada reactivo, Figura 14. (Xu, 2004)

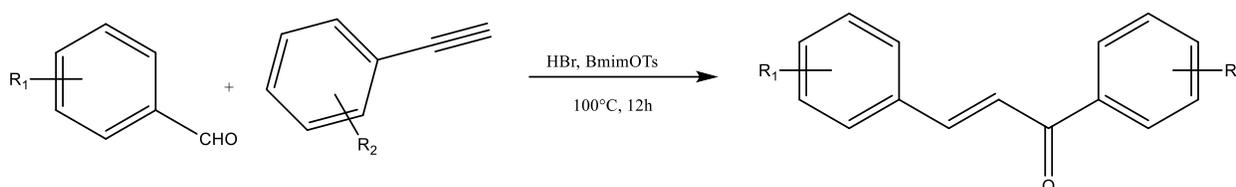


Figura 14. Síntesis de chalconas usando líquidos iónicos.

Síntesis vía Wittig

La reacción de Wittig es otro método fácil para la formación de chalconas. Inicialmente se utilizaba metileno(trifenil)fosforano y benzaldehído, se requerían 3 días de reacción en condiciones de reflujo disuelto en benceno o bien, 30 h usando THF, reportando rendimiento cerca del 70%. (Ramirez, 1957)

Actualmente se han diseñado nuevas condiciones de reacción. Bera *et al.* reportaron el empleo de la reacción de Wittig con irradiación de microondas, Figura 15. El uso de microondas permite el uso de condiciones más suaves de reacción y de igual forma permite la reducción drástica de tiempos de reacción. (Bera R, 2009)

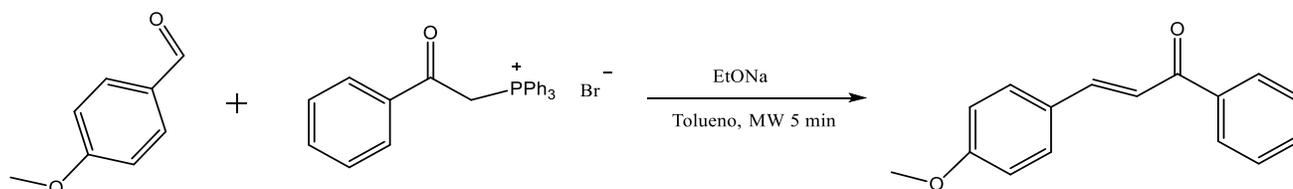


Figura 15. Síntesis de chalconas empleando la reacción de Wittig y MO.

Síntesis vía reacción de Heck

La reacción consiste en el uso de un ácido arilborónico o yoduro de arilo y una cetona insaturada en presencia de una base y paladio como catalizador.

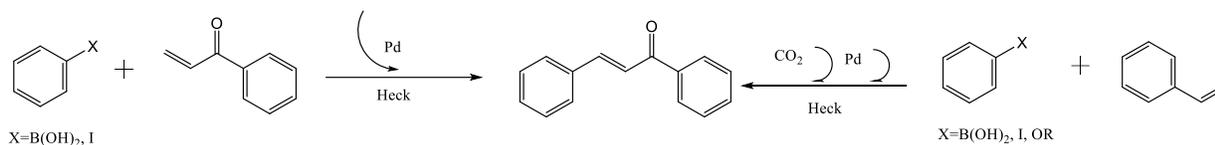


Figura 16. Reacción general de Heck para obtener chalconas.

En 2003 Cavarischia *et al.* reportaron la síntesis de chalconas usando un acoplamiento con yoduros de arilo dando buenos rendimientos de 75-96%, bajo catálisis de Pd(OAc)₂, Ph₃P, CH₃CN, TEA, Figura 17. (Bianco, 2003)

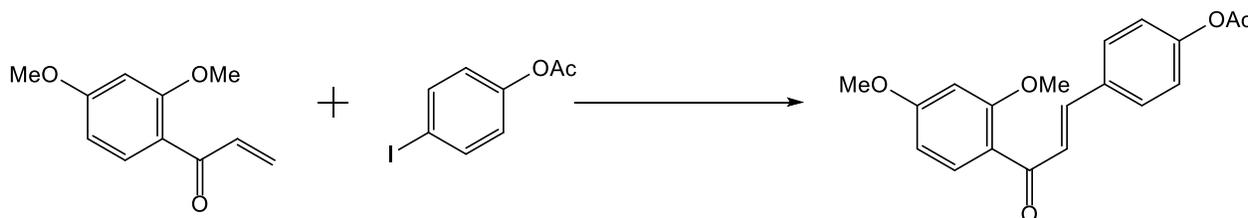


Figura 17. Síntesis de chalcona por reacción de Heck.

5.2 Diindolilmetano

5.2.1 Química del Diindolilmetano

La importancia de los compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno en su estructura recae en que, acorde a la base de datos de la FDA, cerca del 60% de los fármacos son de esta naturaleza (Martins, 2015). La infinidad de estructuras que se pueden formar de acuerdo con el tamaño del anillo y a la aromaticidad, permiten el desarrollo de nuevos fármacos, los cuales poseen mecanismos de acción diferente y representan nuevas alternativas terapéuticas.

En este sentido, el indol y sus derivados son parte de uno de los sistemas más utilizados para formar parte de estructuras moleculares en síntesis de fármacos aprobados por la FDA. En los últimos años se ha presentado un gran interés en síntesis de sus derivados, debido a que brinda la posibilidad de diseñar estructuras policíclicas que pueden llegar a generar relevancia química y biomédica.

El 3,3'-diindolilmetano (DIM), Figura 18 es un metabolito del indol-3-carbinol (I3C), el cual es un compuesto que se puede generar a partir de la glucobrassicina, que se encuentra en las verduras de la familia de las crucíferas, las cuales incluyen vegetales como el brócoli, el repollo, las coles de Bruselas, la coliflor y la col rizada. El DIM es el metabolito más estudiado del I3C, ya que es el compuesto con mayor actividad biológica.

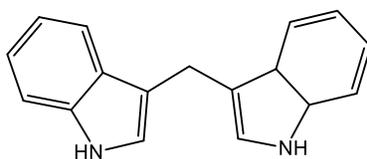


Figura 18. Estructura del DIM.

El compuesto se forma durante la descomposición autolítica de la glucobrassicina presente en los vegetales Brassica. La descomposición autolítica de la glucobrassicina requiere la reacción catalítica de la enzima mirosinasa, que es endógena a estas plantas y se libera al romperse la pared celular de la planta.

Como se mencionó anteriormente, el DIM proviene del I3C, el cual, una vez consumido, y al entrar en el medio ácido del estómago, se genera una reacción de condensación la cual da lugar a la formación de 15 o más compuestos oligoméricos, sin embargo, no se ha estudiado la actividad biológica de todos. Dentro los compuestos formados y estudiados se encuentra el

3,3'-diindolilmetano (DIM), el cual ha mostrado actividad anticancerígena de distintos tipos. Aproximadamente del 10-20% de I3C es metabolizado a DIM. (Minich DM, 2007)

5.2.2 Actividad biológica

Actualmente, se están realizando múltiples estudios sobre el DIM como agente terapéutico natural preventivo contra diferentes tipos de cáncer, las enfermedades infecciosas y las condiciones de inmunodeficiencia, debido a sus potentes propiedades anticancerígenas y de modulación inmunológica, así como actividad antioxidante e insecticida.

Algunos estudios clínicos han encontrado que el consumo diario de alimentos que contienen este metabolito, Figura 19, ha beneficiado a pacientes con cáncer de próstata al inhibir a los receptores de andrógenos (Li Y, 2015). De igual forma, se ha demostrado que el DIM puede inhibir la invasión de tejidos por células cancerígenas y que puede inhibir la angiogénesis en modelos de cultivos celulares (Higdon JV, 2007). El DIM induce la apoptosis en células pancreáticas (Azmi AS, 2008); en el cáncer de colon, el DIM inhibe la actividad del CDK, lo cual induce a la apoptosis de las células (Choi HJ, 2009). Por otro lado, el DIM altera los metabolitos urinarios de estrógenos en las mujeres y tiene efectos contrarios a los que desarrollan los andrógenos (Bradlow, 2008).

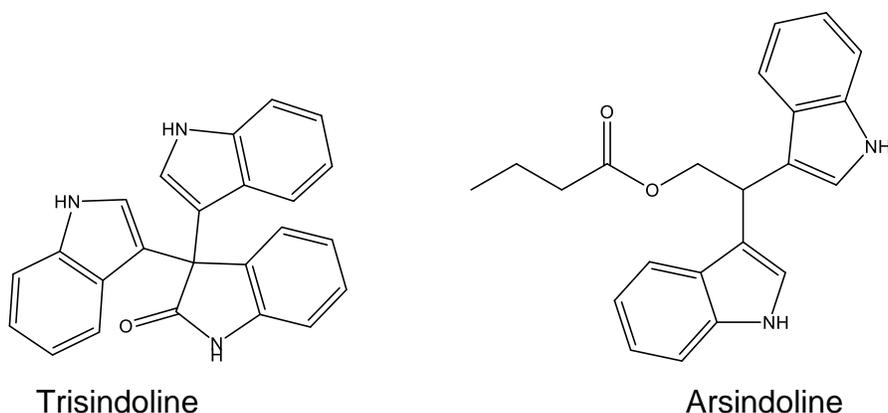


Figura 19. Derivados naturales del DIM.

5.2.3 Síntesis

Debido a la gran actividad farmacológica de los compuestos con presencia del diindolilmetano, se han desarrollado a través del tiempo distintos métodos de síntesis, entre ellos encontramos la generación del DIM por tratamiento de aldehídos e indol en presencia de un ácido de Lewis.

De igual forma en la literatura podemos encontrar metodologías en donde se ocupa la catálisis heterogénea en donde se utilizan polioxometalatos de origen inorgánico, polianilinas y zeolitas, entre otros, dentro de los cuales se encuentran los siguientes ejemplos:

Najmodin Azizi reporta la síntesis de diindolilmetanos a partir del uso de aldehídos y distintos tipos de índoles, con el uso de $H_3PW_{12}O_{40}$ como catalizador en porcentajes muy pequeños y con uso de agua como disolvente. Se reportan porcentajes altos de reacción lo que indica que es una síntesis viable para la generación del DIM, Figura 20. (NajmodinAzizi, 2007)

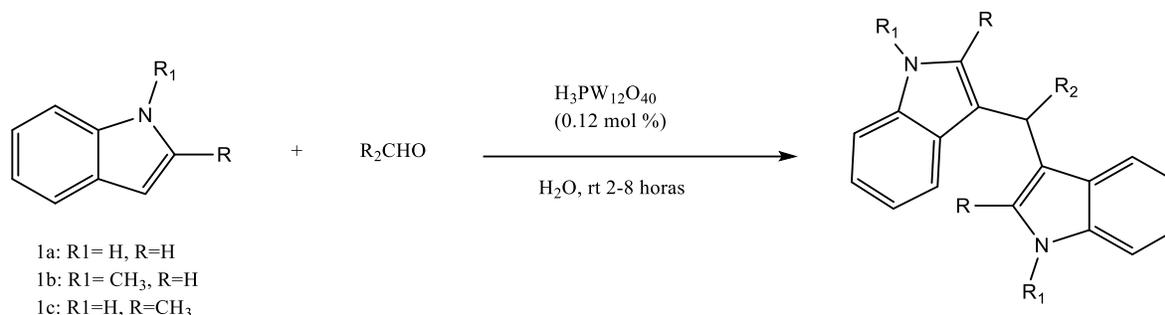


Figura 20. Síntesis de DIM con uso de $H_3PW_{12}O_{40}$ como catalizador.

Farhanullah implementó un método de síntesis de DIM a través del método “Amberlyst 15”, el cual consiste en el uso de una resina macro-reticular de poliestireno basada en intercambio iónico con grupos sulfónicos extremadamente ácidos. Los autores reportan rendimientos del 75-90%, Figura 21: (Farhanullah, 2004)

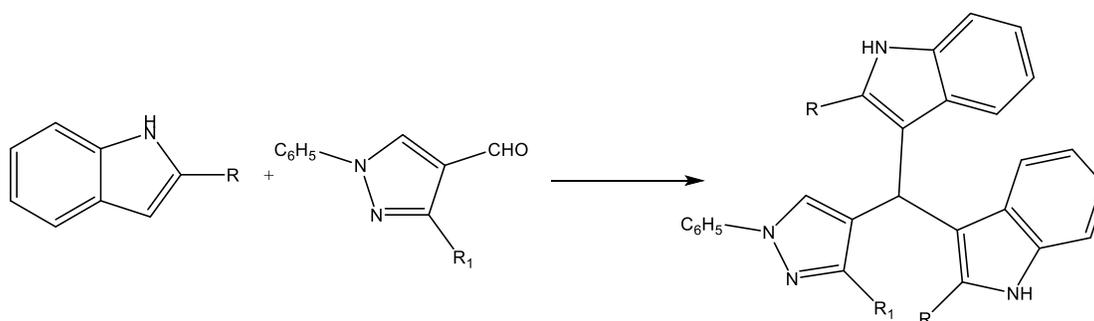


Figura 21. Síntesis de DIM empleando el método Amberlyst 15.

Bharate y colaboradores, propusieron un método de síntesis para DIM, en donde se utilizó un catalizador de arcilla intercalada con columnas de Fe (Fe-PILC) en medio acuoso, las cuales reportó rendimientos de hasta el 78%, sin embargo, se obtuvieron altos tiempos de reacción alcanzando 10h, Figura 22. (Bharate, 2013)

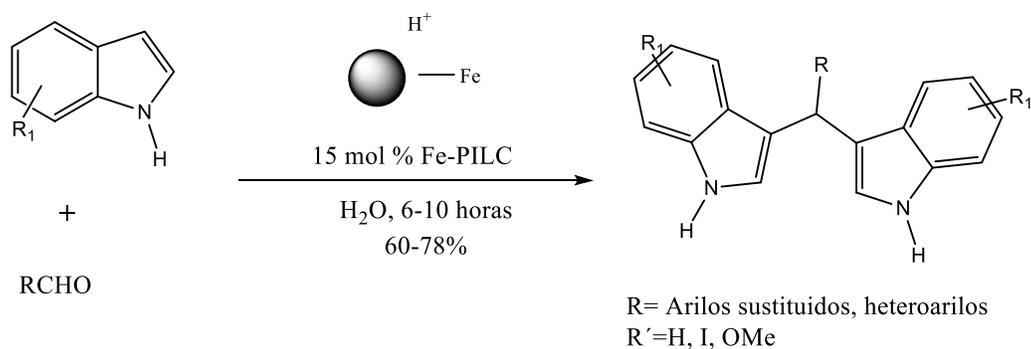


Figura 22. Síntesis de DIM empleando catalizador de Fe.

Prasun K. Pradhan reporta la síntesis de DIM al utilizar 12 equivalentes del indol correspondiente con un equivalente de hexametilentetramina (HMTA) en presencia de una cantidad catalítica de InCl_3 al 10%, utilizando isopropanol como disolvente. La reacción fue activada con un calentamiento en un baño de agua a 80°C por 30 min. Reportan rendimientos del 92% para el producto final, Figura 23. (Jaisankar, 2005)

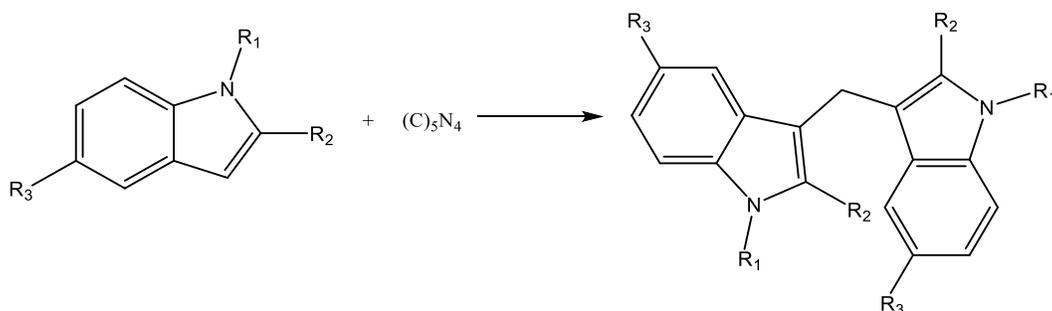


Figura 23. Síntesis de DIM utilizando InCl_3 como catalizador.

Penieres y colaboradores reportan un método de síntesis usando bentonita como catalizador en la reacción entre un aldehído aromático e indol para la formación de DIM en ausencia de disolvente. Se reportan tiempos cortos de reacción y rendimientos de hasta el 96%, Figura 24. (Penieres-Carrillo, 2003)

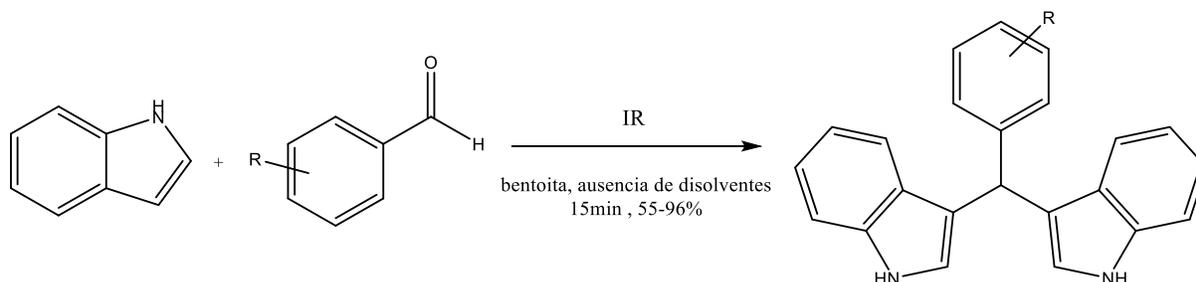


Figura 24. Síntesis de DIM utilizando bentonita como catalizador.

Pasha y Jayashankar implementan el uso de ácido *p*-toluensulfónico (TsOH) como catalizador, 2 moles de indol y 1 mol del aldehído o cetona deseado, para la obtención de derivados del DIM, el cual reporta tiempos cortos de reacción y altos rendimientos, Figura 25. (M.A. Pasha., 2006)

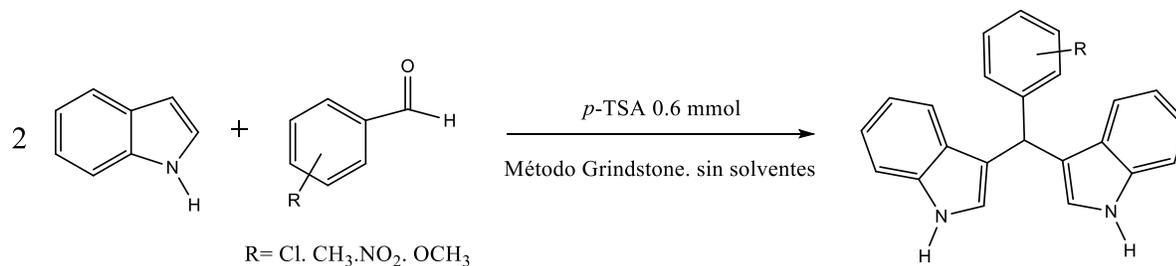


Figura 25. Síntesis de DIM con uso de ácido *p*-toluensulfónico

5.3 Isoxazolinas

5.3.1 Química de las isoxazolinas

Las isoxazolinas son compuestos heterocíclicos de cinco miembros parcialmente insaturados, pertenecientes a la familia de los 1,2-azoles, los cuales constituyen un tipo importante de compuestos por su alta actividad biológica.

Los isoxazoles poseen un enlace σ entre un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno, dicho enlace es el más débil en estas moléculas y siempre sufre escisión en todas las reacciones de apertura anular.

El primero en elucidar la estructura de un isoxazol fue Claissen en 1888 y asignó la estructura correcta al producto de una reacción de condensación entre hidroxilamina y benzoinacetona, al cual le llamó monoazol; debido a esto, Hantzsch le dio el nombre de isoxazol a dicho producto por ser un compuesto análogo al azol. En 1903 Claissen sintetizó una serie de isoxazoles mediante la oximación del acetal del propargilaldehído, y en 1946 Quilico comenzó a estudiar la formación de isoxazoles a partir de compuestos acetilénicos y N-óxidos. A pesar de ser compuestos conocidos desde entonces, los isoxazoles comenzaron a ser estudiados con mayor profundidad después de 1960, debido a la facilidad que tienen estos compuestos como precursores de otros heterociclos y productos naturales.

Como se mencionó anteriormente, las isoxazolinas son parte de la familia del isoxazol, sin embargo, éstas poseen un único enlace π en la posición 2, dando como resultado un 4,5-dihidroisoxazol, Figura 26.

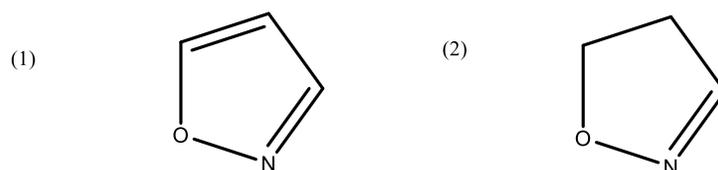


Figura 26. Representación de la estructura general del isoxazol (1) y 2-isoxazolinone (2).

La importancia de las isoxazolinas, así como su análogo el isoxazol, recae en que poseen una diversa e interesante gama de propiedades biológicas, y representan una gran clase de fármacos presentes en muchos agentes terapéuticos. De igual forma, el método de síntesis para la formación de las isoxazolinas ha presentado un gran interés, ya que además de poseer una alta actividad biológica, son precursores y/o intermediarios de muchas rutas sintéticas,

dentro de las cuales encontramos la formación de β -hidroxicetonas, cetonas y oximas α , β -insaturadas, γ -aminoalcoholes, β -aminoácidos, amino e iminopoliolos y nuevos azaheterocíclicos, entre otros. (Namboothiri, 2008)

5.3.2 *Actividad Biológica*

Durante la última década, la síntesis enfocada en compuestos heterocíclicos de cinco miembros ha presentado una gran importancia, en especial aquellos compuestos con presencia de pirroles, pirazolininas e isoxazolininas, debido a su importante actividad biológica.

Dentro de la actividad biológica que se ha reportado a través de los años sobre las isoxazolininas encontramos actividad de tipo analgésica y antitumoral (Hamama WS, 2017), acción como antibiótico, antiinflamatoria y analgésico (Lincy J, 2016), antioxidante (Thirunarayanan G, 2015), antibacterial (Kamal KK, 2013) y antifúngico, entre otros. (Chikkula, 2017)

De igual forma, se ha demostrado que las isoxazolininas con sustituyentes en la posición 3 y/o 5 del anillo de grupos amino, metoxilo o hidroxilo presentan una importante actividad como antidepresivo en comparación con los que no poseen dichos sustituyentes.

La química de las isoxazolininas continúa avanzando debido a los campos de aplicaciones en la industria farmacéutica y agroquímica, la catálisis y la ciencia de materiales.

5.3.3 *Síntesis*

Síntesis a partir de sistemas carbonílicos α , β -insaturados

Uno de los métodos más comunes y prácticos para la síntesis de isoxazolininas, es a través de sistemas carbonílicos α , β -insaturados. La razón por la cual diversos autores deciden partir de estos compuestos para la síntesis del heterociclo, es debido a que estos sistemas poseen una gran reactividad debido a la presencia de dos centros electrofílicos, los cuales pueden actuar en conjunto o de manera independiente, lo que permite el ataque de nucleófilos y la posibilidad de presentar una adición 1,2 conocida como adición directa o una adición 1,4 que es una adición conjugada.

Uno de los métodos más empleados, es su síntesis a partir de chalconas, las cuales son previamente preparadas por una condensación de Claisen- Schmidt de un aldehído y cetona por base o ácido catalizada. Posterior al tener un sistema α , β -insaturado, se realiza la reacción con clorhidrato de hidroxilamina en exceso para dar el heterocíclico, Figura 27. Ésta es una forma fácil de obtención de 2-isoxazolininas, disustituidas en la posición 3 y 5. (Sowjanya, 2016)

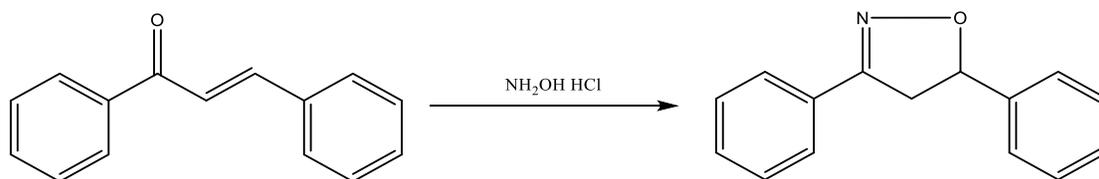


Figura 27. Síntesis a partir de compuestos α , β -insaturados.

S. Tang propone cambiar la tradicional NH_2OH , por N-hidroxi-4-toluensulfonamida, debido a la facilidad del grupo tosilo(Ts) como grupo saliente, permite dar la reacción de manera más fácil, Figura 28. (Tang, 2010)

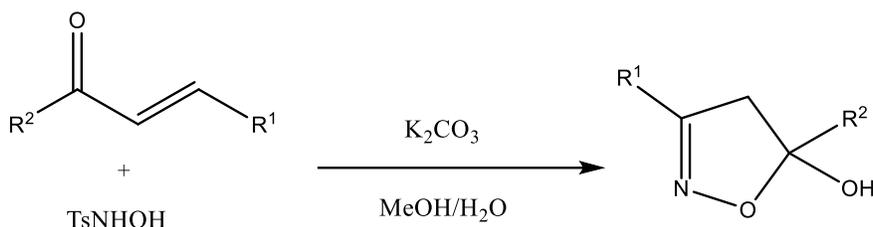


Figura 28. Síntesis de isoxazolina con uso de TsNHOH.

A través del estudio del uso de sistemas carbonílicos α , β -insaturados para la síntesis de isoxazolinas, Pohjakallio implementó el uso de aldehídos alifáticos α , β -insaturados y oximas simples, para la síntesis de 2-isoxazolinas. El método consiste en el empleo de una mezcla ácido-base al 20% en donde se probó con varios tipos de bases, resultando la sal de anilina la óptima para la reacción. El ácido empleado puede ser ácido trifluoroacético. Dentro de las oximas que se evaluaron, la que generó mejores resultados fue la oxima de la dietilcetona, Figura 29. (Pohjakallio, 2008)

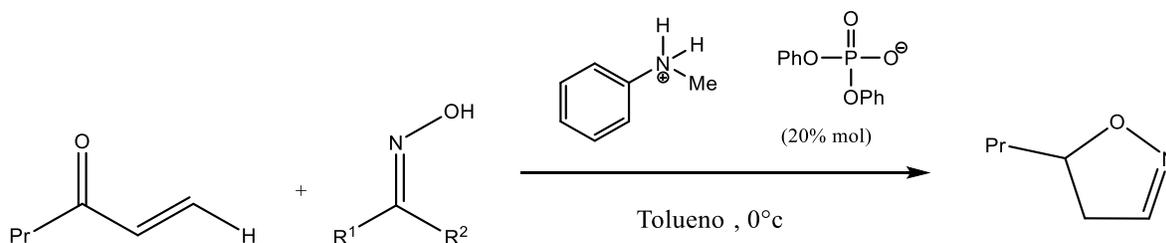


Figura 29. Síntesis de isoxazolina con uso de DPP y sal de anilina.

Minakata S. y colaboradores, reportan la síntesis de una serie isoxazolininas a través de una reacción de cicloadición [3+2] al generar el óxido de nitrilo con el empleo de una oxima y *t*-BuOI; éste último se genera a través de hipoclorito de *t*-butilo (*t*-BuOCl) y yoduro de sodio (NaI), todo disuelto en dioxano. El método de síntesis permite un 88% de rendimiento para la generación de isoxazolininas, Figura 30. (Minakata, 2011)

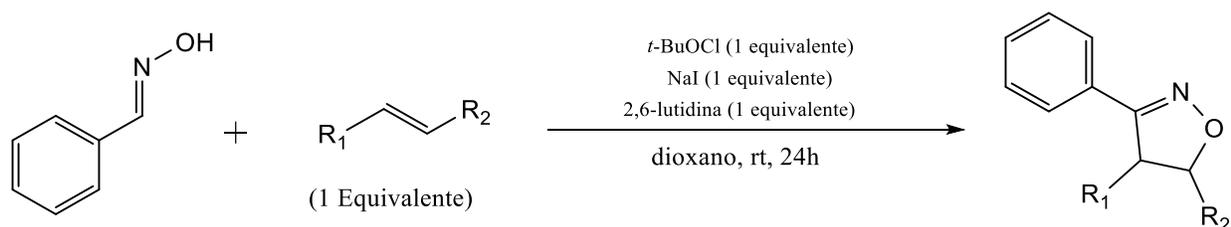


Figura 30. Síntesis de isoxazolininas empleando *t*-BuOCl.

Síntesis en estado sólido

Chem Yu y colaboradores, proponen la síntesis de una serie de pirazolininas e isoxazolininas con el uso de una sulfona en fase sólida. El procedimiento consiste en una serie de pasos, en donde se involucra: (i) la alquilación S de sulfonato, (ii) la alquilación de anión sulfona, (iii) la oxidación de la γ -hidroxisulfona a una γ -cetosulfona (iv) liberación de producto mediante una eliminación-ciclación. Los autores reportan buenos rendimientos para los productos finales, Figuras 31 y 32. (Chen, 2003)

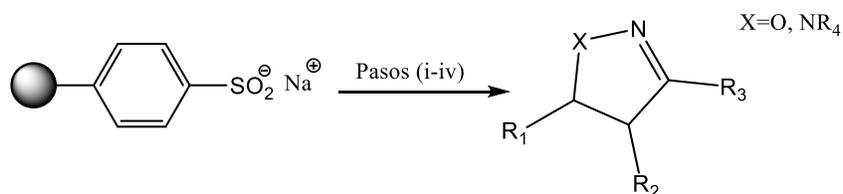


Figura 31. Esquema general de la síntesis en fase sólida.

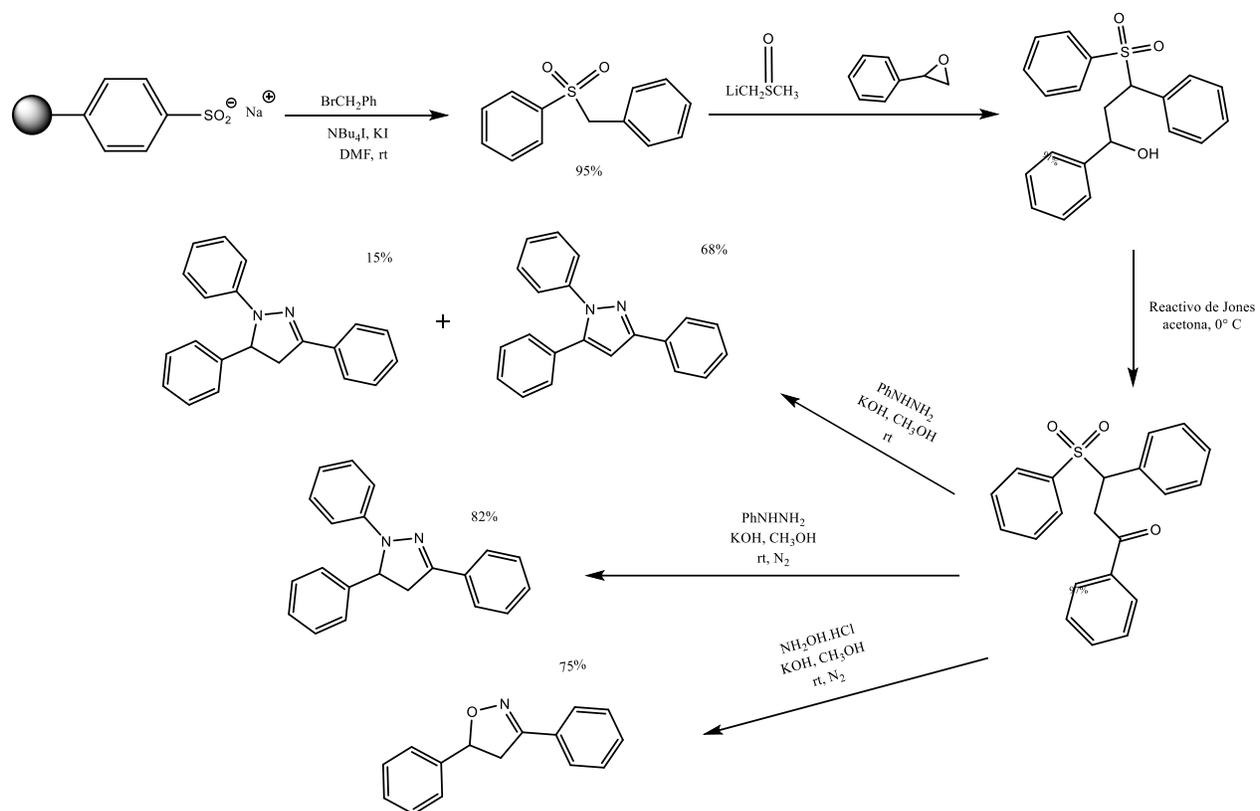


Figura 32. Esquema de síntesis propuesto por los autores.

6 Hibridación Molecular

La hibridación molecular consiste en la formación de nuevos compuestos híbridos, en donde se realiza previamente un estudio de las subunidades con propiedades farmacológicas en la estructura molecular de dos o más compuestos activos ya estudiados con antelación. El resultado es la unión covalente de dos compuestos o subunidades diferentes, los cuales poseen actividad distinta y/o actúan por diferentes mecanismos, con el fin de poder potencializar sus efectos en el nuevo compuesto y poder obtener una actividad farmacológica mayor, al mejorar su afinidad y eficacia. Esto representa una alternativa a la poliquimioterapia, en donde dos o más fármacos diferentes son combinados para el tratamiento.

Además de la mejora en cuanto a mecanismo de acción que pueden poseer los compuestos híbridos, su diseño también ha ayudado a mejorar la solubilidad y a la biodisponibilidad oral de fármacos ya existentes.

Los compuestos que pueden participar en la síntesis de nuevos compuestos híbridos incluyen sustancias de varias clases, como lo son las moléculas orgánicas, polipéptidos, ácidos nucleicos, entre otros.

Holland J.H propuso un método general para poder entender el proceso por el cual el diseño de moléculas híbridas puede surgir. Su método se basa en el concepto de la evolución biológica, para poder explicar la evolución química empleando algoritmos genéticos (GAs) que se basan en el modelo de Darwin de la selección natural. (Holland, 1992)

Acorde a lo anterior, una muestra de moléculas madre evoluciona a través de una fusión genética, para producir moléculas híbridas nuevas por recombinación de unidades subestructurales. Holland diseña un esquema en donde se aprecia mejor lo anterior, como se muestra en la Figura 33, la molécula madre I se reemplaza por las subunidades R1 y R2 respectivamente, y la molécula madre II presenta los sustituyentes R1 'y R3. La combinación molecular de las subunidades permite obtener seis moléculas hijas (III-VIII), las cuales son el resultado de la segunda generación de las moléculas originales I y II. (Claudio Viegas-Junior, 2007).

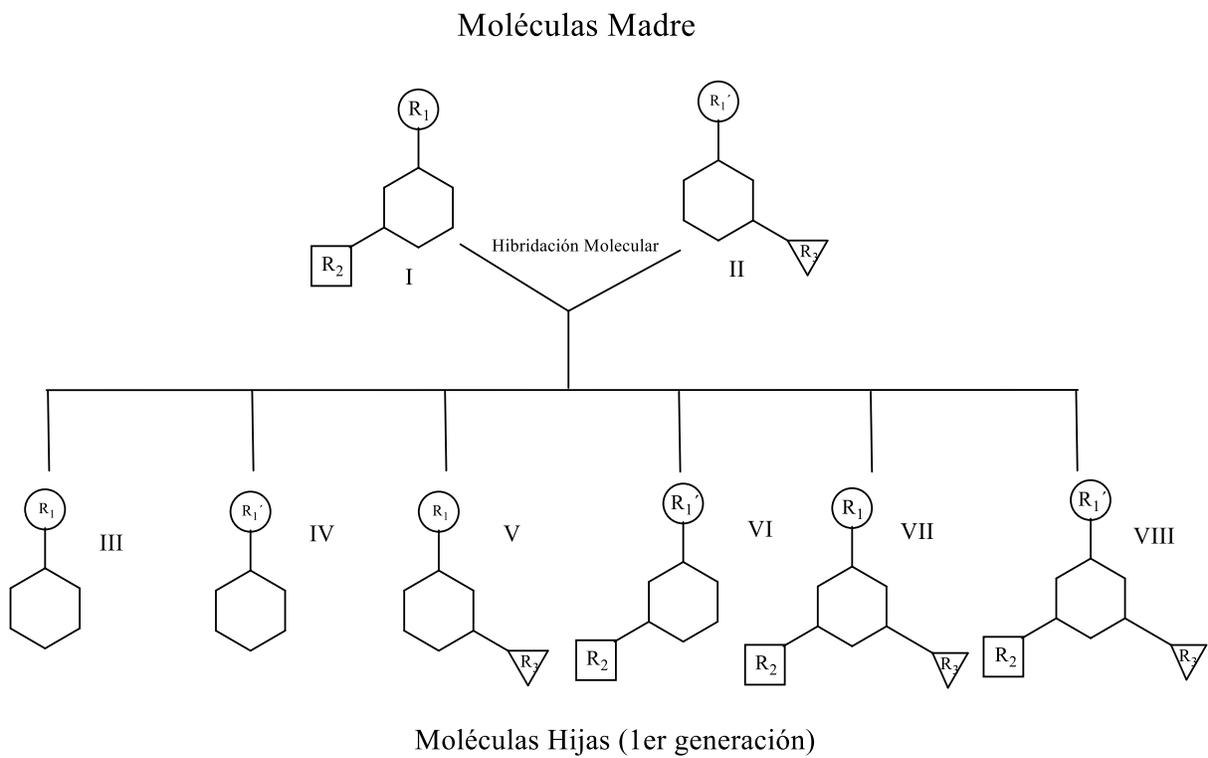


Figura 33. Representación del modelo de hibridación molecular de Holland.

7 Hipótesis

Si se realiza la síntesis de una serie de compuestos híbridos chalcona-DIM para fungir como intermediarios, y posteriormente se realiza una adición 1,4 con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, se podrán obtener nuevos compuestos híbridos de tipo isoxazolina-diindolilmetano.

8 Objetivos

8.1 *Objetivo general*

Realizar la síntesis y caracterización de una serie de nuevos compuestos híbridos isoxazolina-diindolilmetano con distintos sustituyentes, usando como intermediarios una serie de compuestos híbridos chalcona-diindolilmetano.

8.2 *Objetivos particulares*

- Realizar la síntesis de distintas formilchalconas a través de una condensación tipo Claisen-Smith.
- Realizar la síntesis de los sistemas híbridos chalcona-diindolilmetano.
- Realizar la síntesis de los nuevos compuestos híbridos isoxazolina-diindolilmetano.
- Comparar distintos tipos de fuentes de energía para la activación de las reacciones, y seleccionar la más óptima para la síntesis de los híbridos.
- Llevar a cabo la purificación de los compuestos.
- Caracterización de todos los compuestos sintetizados, a través de técnicas espectroscópicas (Infrarrojo, RMN H^1 y RMN C^{13}) y espectrométricas (EM).
- Uso de la mayor cantidad de principios de la química verde.

9 Justificación

Los resultados alcanzados en este proyecto contribuyen directamente al desarrollo de la investigación de nuevos compuestos de interés para el beneficio de la sociedad, pues promueve el descubrimiento de nuevas alternativas para contrarrestar enfermedades, ya que el uso inadecuado de fármacos actualmente es un problema que escala a nivel mundial, y se manifiesta en la resistencia que se presenta en ciertos fármacos por el consumo inapropiado de ellos.

10 Experimentación

10.1 Materiales y Equipos

- Tereftaldehído
- Isoftaldehído
- Acetofenona
- 4-Metoxiacetofenona
- Hidróxido de sodio
- Indol
- 1-Metilindol
- Ácido p-toluensulfónico
- Clorhidrato de hidroxilamina
- Acetato de sodio
- Ácido acético anhidro
- Etanol
- Acetato de etilo
- Hexano
- Sílice gel UV-Vis

*Los reactivos utilizados para la síntesis de los compuestos fueron marca Sigma Aldrich®.

Equipos empleados:

- Energía infrarroja: Consiste en un cilindro de metal en donde se ubica una lámpara infrarroja marca OSRAM® modelo THERA-TERM® con 250 W y 125 V, la cual emite una longitud de onda de 1100 nm (Región del IR cercano). Se modula la potencia de la lámpara con un reóstato marca STACO ENERGY PRODUCTS COMPANY®.
- Energía térmica: Se emplearon parrillas de calentamiento marca Corning SKU: PC-420D, PC-620D.
- Energía de microondas: Empleado fue Discover® de CEM, a 120°C, y 250 W de potencia.
- Los puntos de fusión se determinaron en un Fisher-Johns Apparatus, 220 VAC y no están corregidos

10.2 Procedimiento experimental

10.2.1 Síntesis de Chalconas:

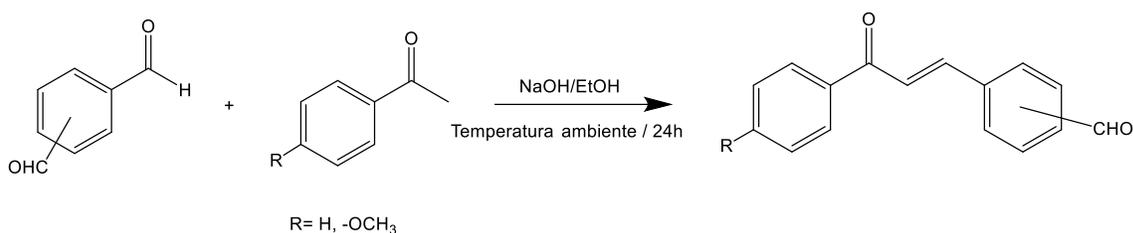


Figura 34. Reacción general para la obtención de chalconas.

Procedimiento:

La metodología empleada fue acorde a una condensación de Claisen-Smith, Figura 34, se consultaron fuentes tales como: Sivakumar PM (2007) y Zhuang (2017).

En un matraz Erlenmeyer se colocaron 0.01 mol de acetofenona y 0.01 mol del dialdehído correspondiente (*para* o *meta*), los que se disolvieron en 20 mL de etanol. La mezcla se dejó en agitación sobre un baño de hielo. Por otro lado, se preparó una solución acuosa con 0.01 mol de NaOH y se agregó lentamente a la mezcla anterior. Se continuó la agitación durante 24 horas, usando el baño de hielo. Terminado este lapso de tiempo, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de HCl y se observó la precipitación de un sólido, el que fue filtrado a vacío. Posteriormente, el sólido fue recrystalizado de una mezcla etanol/agua 1:1.

10.2.2 Síntesis de compuestos híbridos Chalcona-DIM:

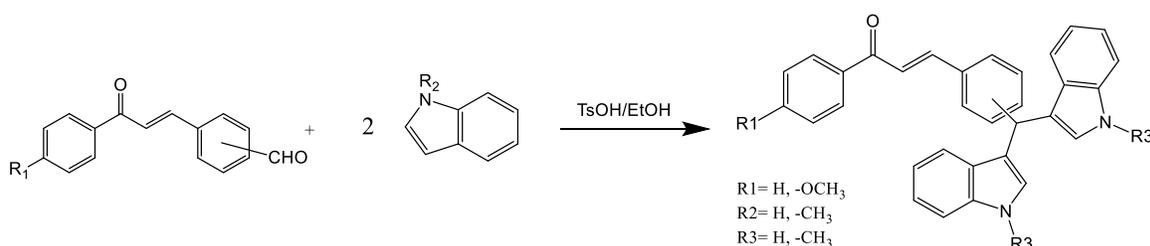


Figura 35. Reacción general para la obtención de compuestos chalcona-DIM.

Procedimiento:

Se realizó la síntesis basada en la evidencia de uso del ácido *p*-toluensulfónico publicada por (M.A. Pasha., 2006), y comprobado en la tesis publicada por (Mendoza, 2019), Figura 35.

En un matraz de bola se colocó 0.01 mol de chalcona correspondiente, 0.02 mol de Indol o 1-metilindol, y 1.5% ácido *p*-toluensulfónico, se disolvió en etanol (25 mL). Se realizó la

comparación de dos fuentes de energía distintas como método para la activación de la reacción:

- 1) Energía infrarroja: Se colocó el matraz con la mezcla anterior a reflujo y agitación constante durante un lapso de 35 min.
- 2) Energía microondas: Se llevó a cabo la irradiación de la mezcla anterior con microondas durante 45 min a 120°C, con una potencia de 250 W.

Para ambos métodos se dio el seguimiento de la reacción a través de CCP, y se utilizó un sistema de elución hexano/acetato de etilo 7:3

La energía de activación más óptima se determinó al realizar la comparación de los tiempos de reacción y rendimientos obtenidos, Tabla 3, resultando la energía microondas la más óptima y con la cual se procedió a realizar la síntesis de toda la serie.

Los productos se purificaron a través de cromatografía preparativa en silica gel, utilizando un sistema de elución de hexano/acetato de etilo 7:3. Se recolectó la sección de la placa en donde se localizaban los posibles productos y se lavaron en una cama de celita y etanol caliente. Se precipitaron los productos con el apoyo del uso de hielo, para su posterior filtración y recolección del sólido.

10.2.3 Síntesis de compuestos híbridos isoxazolina-diindolilmetano:

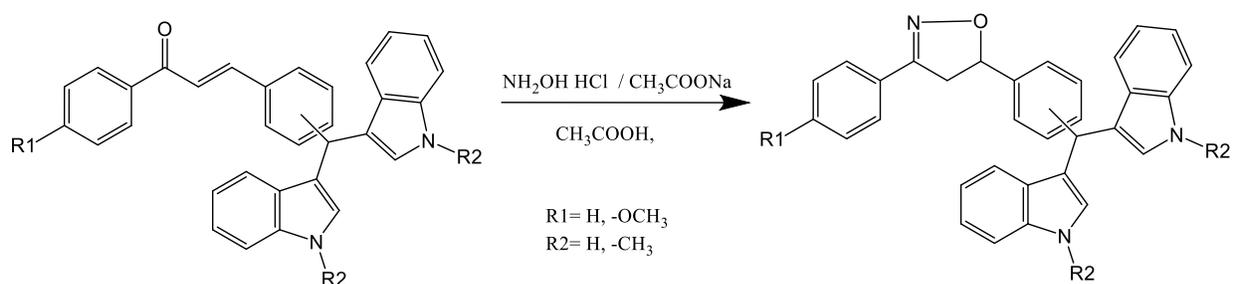


Figura 36. Reacción general para la obtención de compuestos heterocíclicos chalcona-DIM.

Procedimiento:

La metodología empleada fue consultada de fuentes como (Sowmya P. T., 2017) y (Sowjanya, 2016), Figura 36.

En un matraz de bola se preparó una mezcla con 0.03 moles de NH₂OH·HCl y se añadieron 0.03 moles de CH₃COONa con el fin de neutralizar la NH₂OH·HCl, disuelto en 20 mL de

CH₃COOH. Posteriormente se añadió al mismo matraz 0.01 mol del híbrido chalcona-DIM correspondiente.

Se compararon dos fuentes de energía distintas como método para la activación de la reacción:

- 1) Energía térmica convencional: Se colocó el matraz a reflujo y agitación constante durante 9h de reacción.
- 2) Energía microondas: Se irradió el matraz con microondas a 120°C y con una potencia de 250 W por 1 hora.

Para ambos métodos se dio el seguimiento de la reacción a través de CCP, y se utilizó un sistema de elución hexano/acetato de etilo 7:3

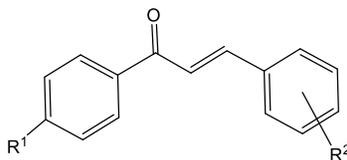
Para determinar la energía de activación óptima para la síntesis, se compararon los tiempos de reacción y rendimientos obtenidos, Tabla 5, resultando la energía microondas la más óptima, y con la cual se procedió a realizar la síntesis de toda la serie.

Los productos se purificaron a través de cromatografía preparativa en sílica gel, utilizando un sistema de elución de hexano/acetato de etilo 7:3. Se recolectó la sección de la placa en donde se localizaban los posibles productos y se lavaron en una cama de celita y etanol caliente. Se precipitaron los productos con el apoyo del uso de hielo, para su posterior filtración y recolección.

11 Resultados

11.1 Síntesis de chalconas

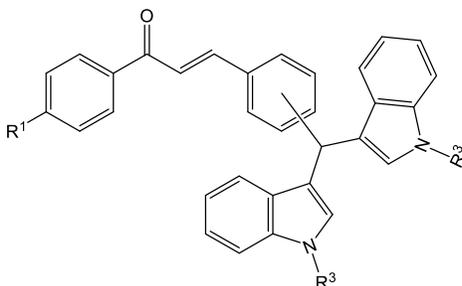
Tabla 1. Características físicas y químicas de la serie sintetizada de chalconas.



Nombre	R1	R2	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	p.f. (°C)	Color
M1	H	<i>p</i> -CHO	24	90-95	161-166	Amarillo
M2	OCH ₃	<i>p</i> -CHO	24	85-99	205-210	Crema
M3	H	<i>m</i> -CHO	24	80-85	99-103	Amarillo
M4	OCH ₃	<i>m</i> -CHO	24	75-85	148-151	Amarillo claro

11.2 Síntesis de híbridos chalcona-DIM:

Tabla 2. Características físicas y químicas de la serie chalcona-DIM.



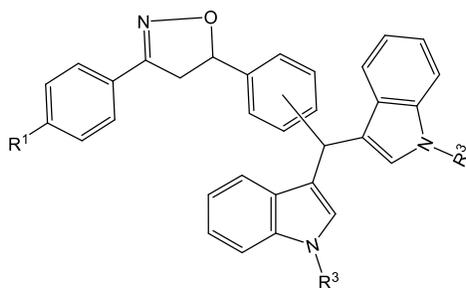
Nombre	R1	R2	R3	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	p.f. (°C)	Color
J1	H	<i>para</i>	H	40-45	75-85	>300	Rojo
J2	-OCH ₃	<i>para</i>	H	40-45	75-82	168	Rojo
J3	H	<i>para</i>	-CH ₃	40-45	65-69	119-123	Rojo
J4	-OCH ₃	<i>para</i>	-CH ₃	40-45	65-70	145	Rojo
J5	H	<i>meta</i>	H	40-45	80-85	>250	Rojo
J6	-OCH ₃	<i>meta</i>	H	40-45	65-72	170-174	Rojo
J7	H	<i>meta</i>	-CH ₃	40-45	65-70	160	Rojo
J8	-OCH ₃	<i>meta</i>	-CH ₃	40-45	60-65	83-85	Rojo

Tabla 3. Comparación de energías de activación.

Fuente de Energía	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
Infrarrojo	30-35	50-70
Microondas	40-45	60-85

11.3 Síntesis de híbridos isoxazolina-DIM

Tabla 4. Características físicas y químicas de la serie de isoxazolina-DIM sintetizadas.



Nombre	R1	R2	R3	Tiempo (min)	Rendimiento %	p.f. (°C)	Color
A1	H	<i>para</i>	H	60	60	230-233	Marrón
A2	-OCH ₃	<i>para</i>	H	60	50	241-242	Marrón
A3	H	<i>para</i>	-CH ₃	60	62	231-232	Marrón
A4	-OCH ₃	<i>para</i>	-CH ₃	60	54	248-251	Marrón
A5	H	<i>meta</i>	H	60	64	220-222	Marrón
A6	-OCH ₃	<i>meta</i>	H	60	56	247-249	Marrón
A7	H	<i>meta</i>	-CH ₃	60	67	235-237	Marrón
A8	-OCH ₃	<i>meta</i>	-CH ₃	60	57	229-232	Marrón

Tabla 5. Comparación de energías de activación.

Fuente de Energía	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
Térmica	540	50-65
Microondas	60	50-67

12 Discusión de resultados

12.1 Discusión espectral

A continuación se presenta la discusión espectroscópica de algunos compuestos sintetizados, con base a las técnicas de las que se obtuvieron solo los correspondientes espectros. (En el anexo de este trabajo se presentan todos los espectros obtenidos de los compuestos formados).

12.1.1 Chalcona (M2)

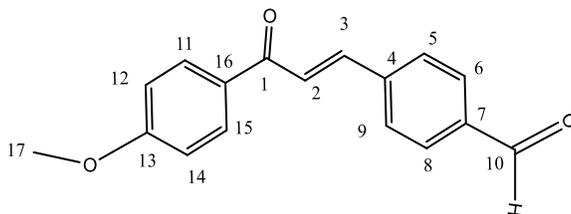
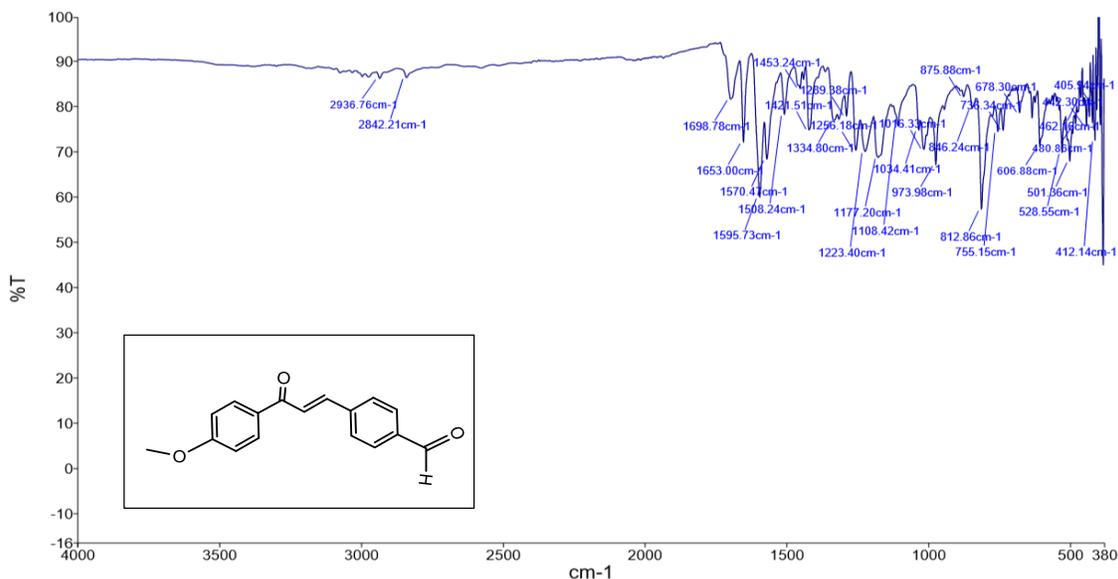


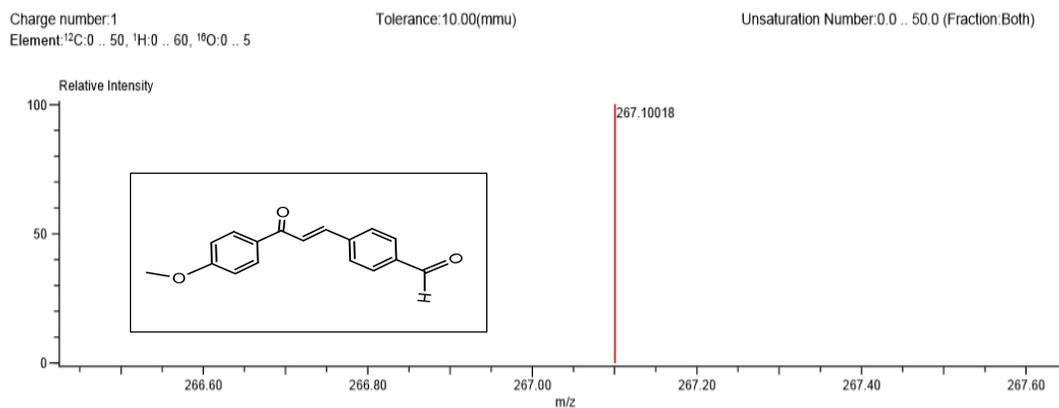
Figura 37. Producto M2

IR (ATR): Se observa la banda en 2842.21 cm^{-1} correspondiente a la vibración entre el $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ del grupo metoxilo, en 1698.78 cm^{-1} y 1653.00 cm^{-1} se encuentra la vibración entre el C y el oxígeno de grupo carbonilo del aldehído y la cetona, y en 1595.73 , 1570.47 y 1508.24 cm^{-1} , encontramos vibraciones correspondientes a los enlaces $\text{C}=\text{C}$ presentes en todo el sistema, Espectro 1.



Espectro 1

EM (DART): Se observa el pico $[M^{+}+1]$, característico de la técnica de DART, cuya masa exacta para $C_{17}H_{15}O_3$ $[M^{+}+1H]$ es de 267.10212 g/mol, instauraciones $10.5 \approx 11$, correspondiente al sistema esperado, Espectro 2.



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
267.10018	302236.72	267.10212	-1.94	-7.25	$^{12}C_{17}^1H_{15}^{16}O_3$	10.5

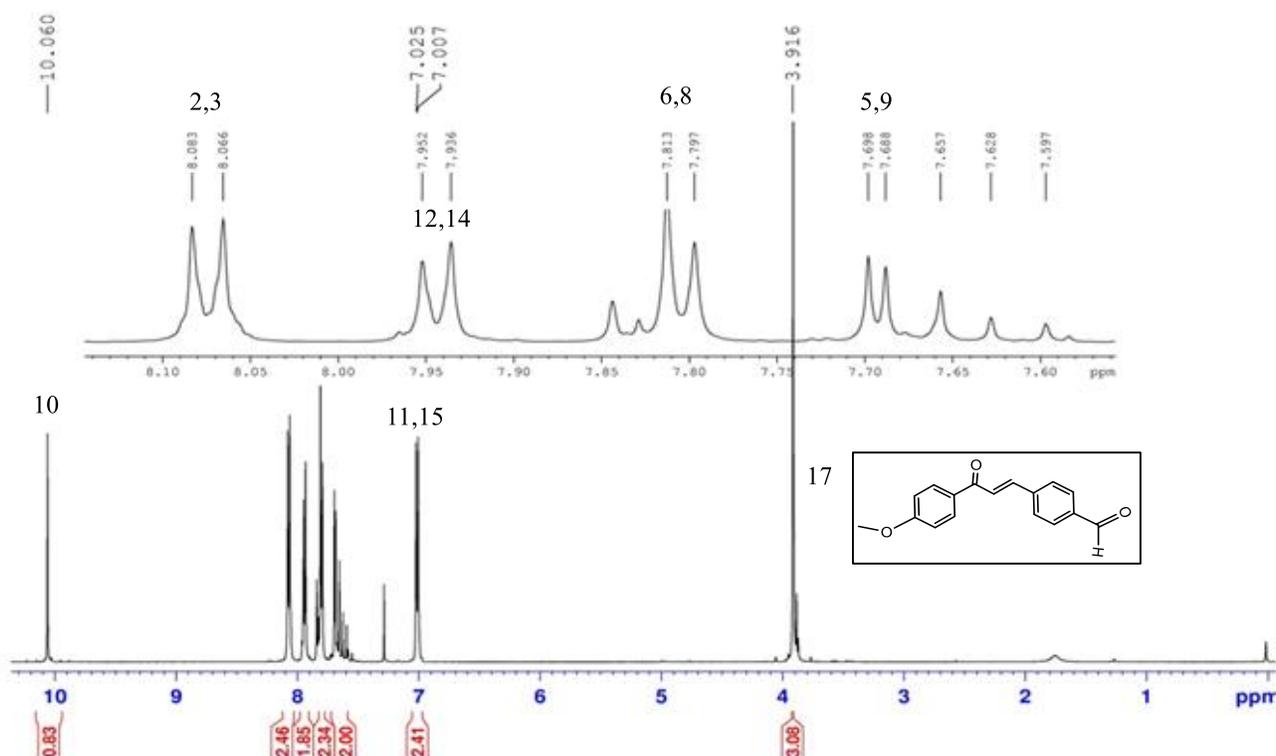
Datos teóricos:

○ *FM:* $C_{17}H_{14}O_3$

PM: 266.09 g/mol

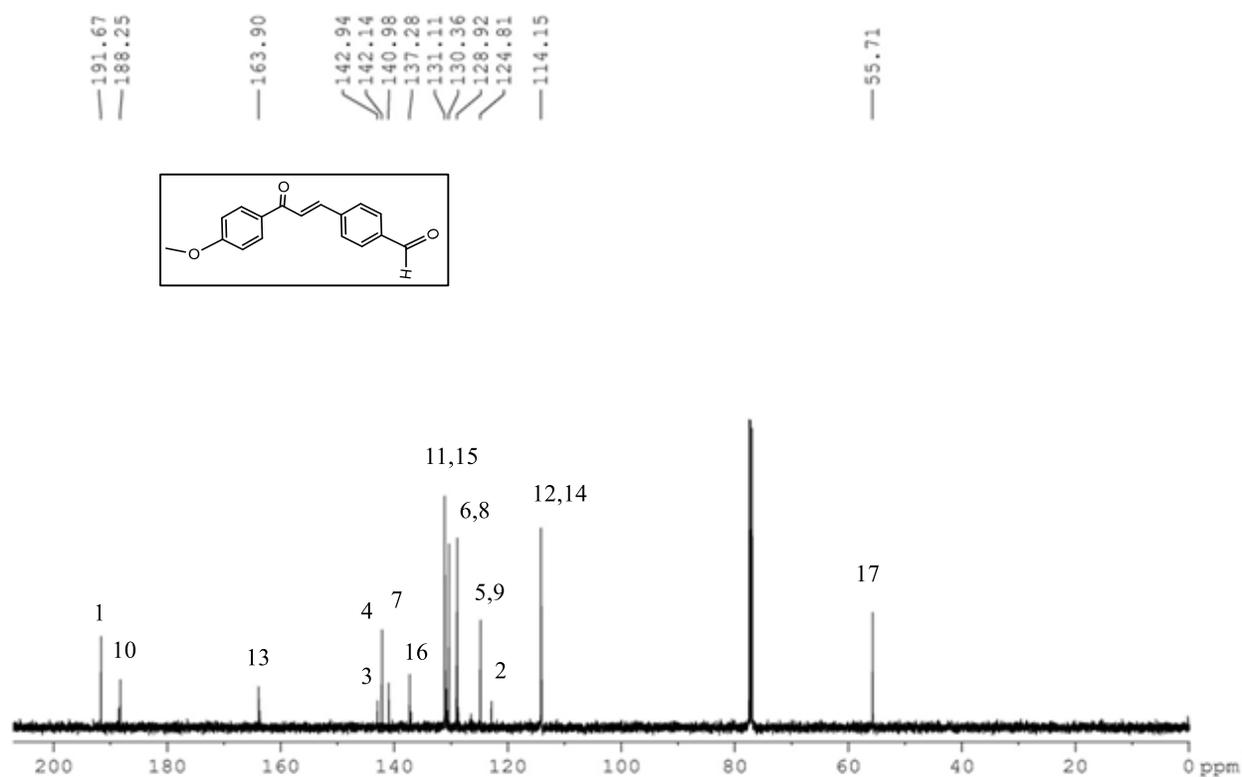
Espectro 2

RMN H¹ (300MHz, δ ppm CDCl₃, ref TMS): Se observa en el cálculo de las integrales la presencia de los 14 Hs presentes en la molécula, correspondientes a los presentes en el sistema esperado. En 3.9 ppm la presencia de una señal simple que integra para 3Hs, que corresponde a los hidrógenos del grupo metoxilo; en la región de ≈7.0-8.2 ppm se observan las señales para los 10 Hs correspondientes a los enlaces Csp²-H, en donde se destaca en 8.066 y 8.083 ppm los Hs correspondientes al sistema α, β-insaturado; los hidrógenos de los sistemas aromáticos fueron asignados acorde al análisis de los desplazamientos teóricos calculados: 7.0 ppm (2H, *d*, J=5.4 Hz, H₁₅ y H₁₁), 7.65 ppm (2H, *d*, J=3.0 Hz H₅ y H₉), 7.81 ppm (2H, *d*, J=4.8 Hz, H₆ y H₈) y 7.95 ppm (2H, *d*, J=4.8 Hz, H₁₄ y H₁₂). Finalmente, en 10.00 ppm se observa una señal simple que integra para 1H, correspondiente al grupo aldehído, Espectro 3.



Espectro 3.

RMN C¹³ (75MHz, δ ppm CDCl₃, ref TMS): Se corroboran las 13 señales correspondientes a los 13 tipos de C diferentes presente en la molécula. En 55.71 ppm se encuentra el C₁₇ del grupo metoxilo. En 124.81 ppm se encuentra la señal del C_α y en 142.94 la del C_β, corroborando el sistema α, β-insaturado. Para los carbonos aromáticos se asignó la señal correspondiente, acorde a su relación con los desplazamientos teóricos calculados: 114.15 ppm (C₁₄ y C₁₂), 128.92 ppm (C₅ y C₉), 130.36 ppm (C₆ y C₈), 131.11 ppm (C₁₁ y C₁₅), 137.28 ppm (C₁₆), 140.98 ppm (C₇), 142.14 ppm (C₄), 163.90 ppm (C₁₃). Finalmente, en 188.25 ppm y 191.67 ppm están las señales de los carbonos del aldehído y la cetona, Espectro 4.



Espectro 4.

12.1.2. Análisis de resultados para la serie de chalconas

La síntesis de la serie de chalconas se apoya del análisis de resultados de la serie espectral. La serie de chalconas fue realizada a través de una condensación tipo Claisen-Smith la cual se puede explicar a través de la propuesta del mecanismo de reacción, la base empleada en la síntesis (NaOH) permitió la sustracción de un H ácido de la cetona en cuestión, que a su vez permitió la formación del ion enolato para dar paso a una adición 1,2 con el aldehído aromático y posteriormente formar el sistema α, β -insaturado deseado. El método experimental empleado fue el más óptimo debido a la casi nula formación de subproductos y a los altos rendimientos de reacción obtenidos.

12.1.3 Híbrido chalcona-DIM (J2),

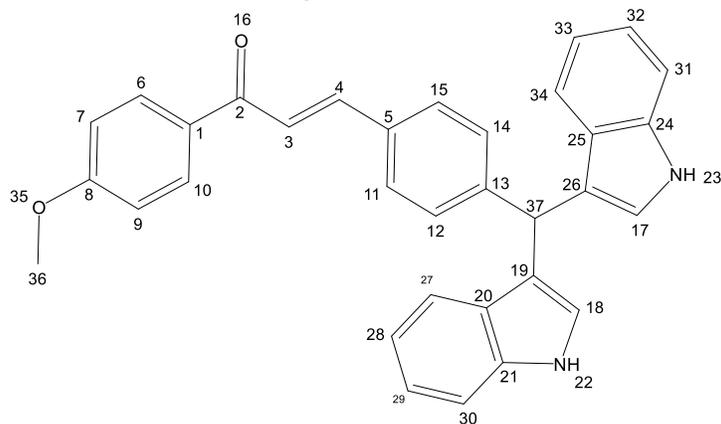
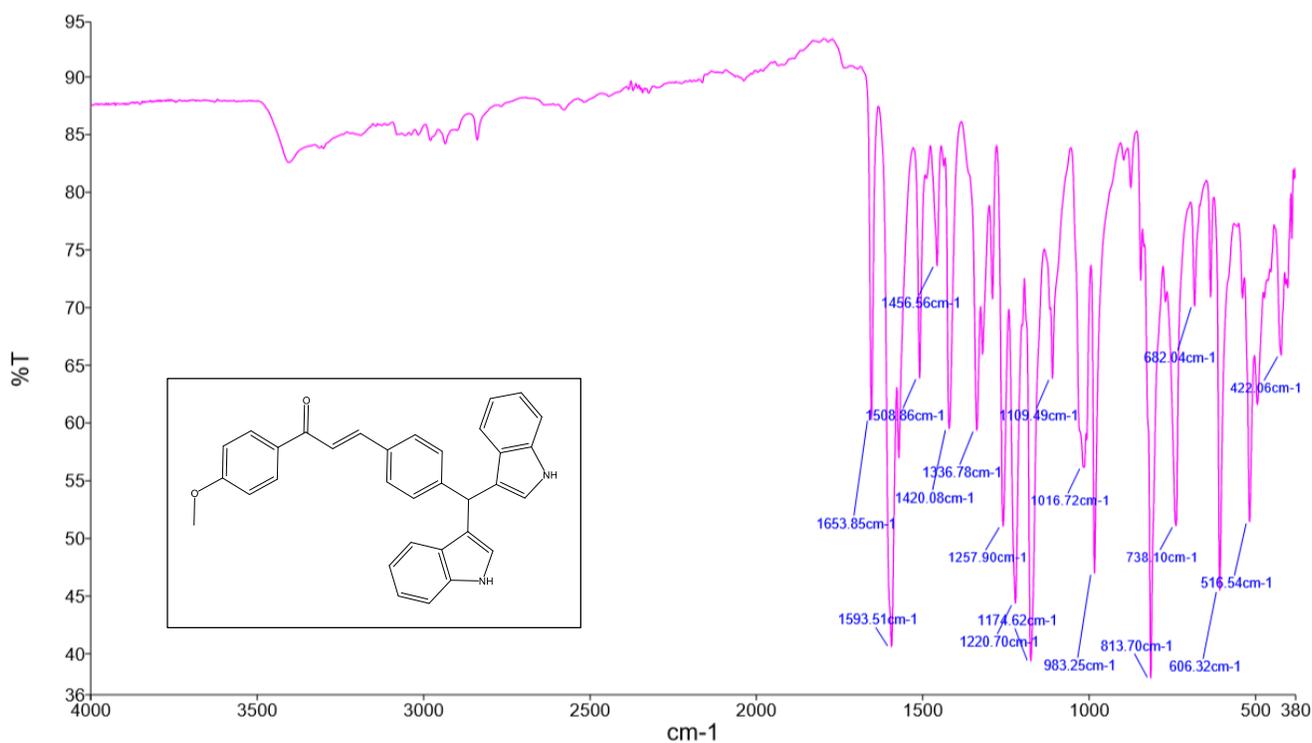


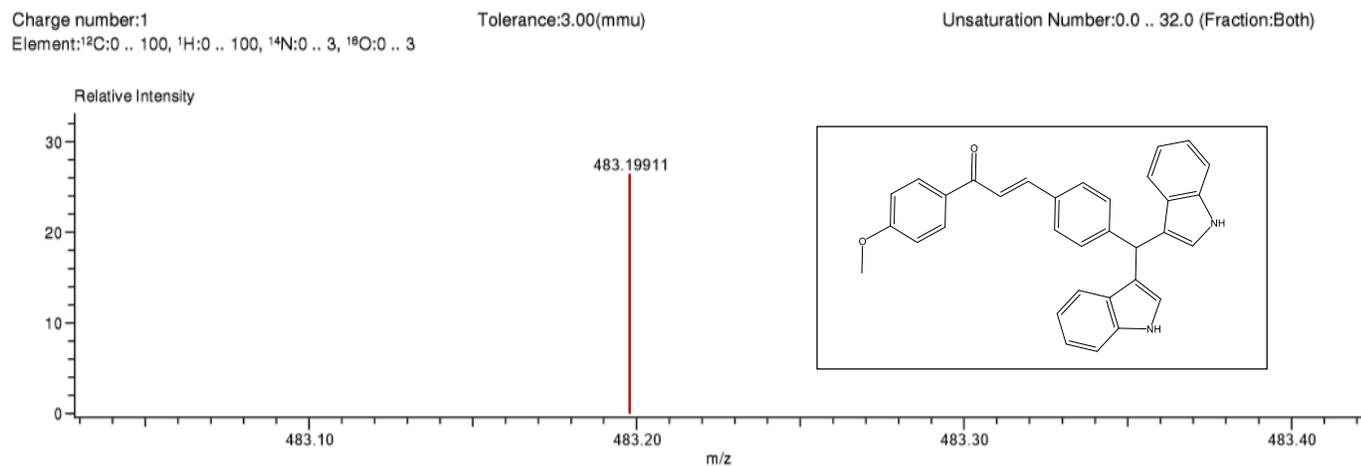
Figura 38. Producto J2

IR (ATR): Se observa una banda en 3459 cm^{-1} correspondiente a la vibración entre los nitrógenos del indol y el H (N-H); en 3200 cm^{-1} las vibraciones de $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ presente en todo el sistema aromático; en 2900 cm^{-1} la presencia de vibración $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ del grupo metoxilo y de la presencia del metino del DIM; en 1653.85 cm^{-1} se encuentra la vibración entre el C del carbonilo y el oxígeno, y en 1593.51 y 1508.86 cm^{-1} las bandas correspondientes a los enlaces $\text{C}=\text{C}$ presentes en todo el sistema, Espectro 5.



Espectro 5.

EM (DART): Se observa el pico del ion molecular cuya masa exacta para $C_{33}H_{27}N_2O_2$ [$M^+ + 1H$] es de 483.19943, instauraciones 21.5~22, correspondiente al sistema esperado, Espectro 6.



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
483.19911	2115.38	483.19943	-0.32	0.66	$^{12}C_{33}^{1}H_{27}^{14}N_2^{16}O_2$	21.5

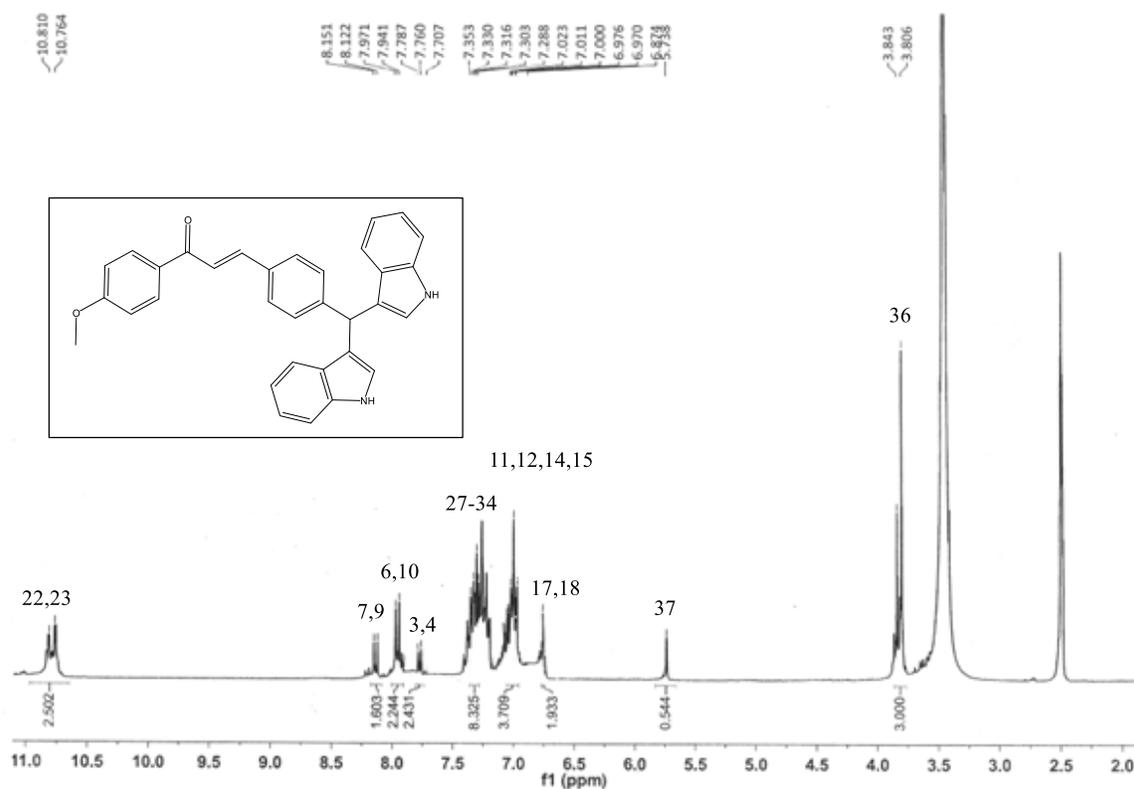
Datos teóricos:

○ *FM:* $C_{33}H_{26}N_2O_2$

PM: 482.2 g/mol

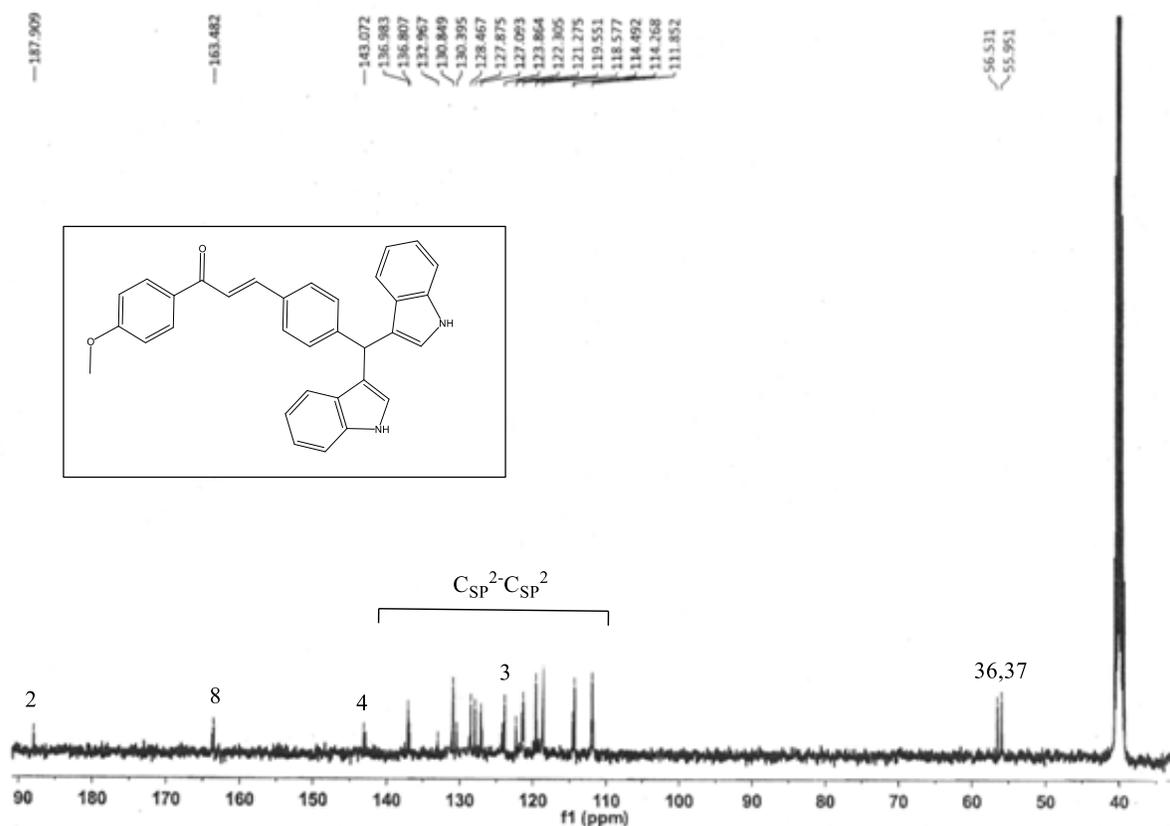
Espectro 6

RMN H¹ (300MHz, δ ppm CDCl₃): Se puede observar en la suma de las integrales la presencia de los 26Hs presentes en la molécula, lo que está de acuerdo con la molécula esperada. En 3.71 ppm la señal de simple que integra para 3Hs corresponde a los hidrógenos del grupo metoxilo; en 5.75 ppm la señal sencilla con integración de 1H confirma la presencia del grupo metino (Csp³) característico del DIM; en la región de ≈6.5-8.5 ppm se observan las señales para los 20Hs correspondientes a los enlaces Csp²-H, en donde se resalta en 7.97 ppm los Hs correspondientes al sistema α, β-insaturado identificados con apoyo del análisis de los desplazamientos teóricos calculados y de igual forma se observa la señal doble correspondiente a su multiplicidad; las restantes señales para los Hs aromáticos fueron asignados de la siguiente manera: 6.75 ppm (*d*, 2H, H₁₇ y H₁₈), 7.0 ppm (*d*, 2H, J= 7.2, H₁₂, H₁₄), 7.023 ppm (*d*, 2H, J= 3.6, H₁₁, H₁₅), 7.30 ppm integración de 8Hs correspondiente a las dos estructuras de indol (*m*, H₂₇₋₃₄), 8.1 ppm (*d*, 2H, J= 8.7, H₆ y H₁₀), 8.2 ppm (*d*, 2H, J=13.8 H₇ y H₉). Finalmente, en 10.8 ppm se observa una integral de 2H correspondiente a los H unidos a nitrógeno de ambos anillos de indol, Espectro 7.



Espectro 7.

RMN C¹³ (75MHz, δ ppm CDCl₃): Se observan las 21 señales correspondientes a los 21 tipos de C diferentes presente en la molécula. En 55.95 ppm se encuentra el C₃₇ correspondiente al grupo metino Csp³ del DIM, en 56.53 ppm el C₃₆ del grupo metoxilo. En 127.09 ppm (C₃) se encuentra la señal del C_α y en 143.07 ppm (C₄) del C_β del sistema α, β-insaturado. Para los carbonos aromáticos se asignaron las señales correspondientes con apoyo de los desplazamientos teóricos calculados: 111.85 ppm (C₁₉ y C₂₆), 114.26 ppm (C₃₀ y C₃₁), 114.49 ppm (C₇ y C₉), 118.57 ppm (C₂₈ y C₃₃), 119.55 ppm (C₂₇ y C₃₄), 121.27 ppm (C₂₉ y C₃₂), 122.30 ppm (C₁₇ y C₁₈), 123.86 ppm (C₁₁ y C₁₅), 127.87 ppm (C₁₄ y C₁₂), 128.46 ppm (C₂₀ y C₂₅), 130.29 ppm (C₆ y C₁₀), 130.84 ppm (C₁), 132.96 ppm (C₅), 136.80 ppm (C₂₁ y C₂₄), 136.98 ppm (C₁₃), 163.48 ppm (C₈). Finalmente, en 187.90 ppm (C₂), la presencia del carbono de la cetona, Espectro 8.



Espectro 8.

1.2.1.4 Análisis de resultados para la serie de chalcona-DIM

La síntesis de la serie de híbridos chalcona-diindolilmetano se apoya del análisis de resultados de la serie espectral. La serie de híbridos fue realizada con la relación de una molécula aldehído y dos moléculas de DIM, en presencia de un medio ácido (ácido *p*-toluensulfónico), que ayuda a la protonación del aldehído para generar el centro electrofílico y poder realizar una adición nucleofílica por parte de una molécula de indol, la cual posteriormente, debido a la pérdida de una molécula de agua, genera otro centro electrofílico para que una segunda molécula de indol realice una reacción de adición y de esta forma generar el híbrido chalcona-diindolilmetano. Este proceso se puede revisar en la propuesta de mecanismo de reacción anexa a este documento.

Para poder determinar la energía empleada que se adecuara mejor al sistema, se hizo la comparación entre el sistema infrarrojo y microondas, en donde la energía microondas resultó más benéfica para el sistema, la diferencia entre tiempo de reacción es mínima pero se observó un incremento significativo en el rendimiento de los productos, esto debido a que la presencia de subproductos fue menor, por lo que el proceso de purificación se realizó de manera más eficiente.

Cabe destacar que el uso del ácido *p*-toluensulfónico es mínimo, siendo la cantidad del 1.5% utilizada por lo que el impacto ambiental es mínimo. El uso de energías alternativas y el uso de etanol como disolvente verde nos ayudan a contribuir con los principios 5 y 6 de la química verde, haciendo posible una síntesis más sostenible.

12.1.5 Híbrido isoxazolina-DIM (A1)

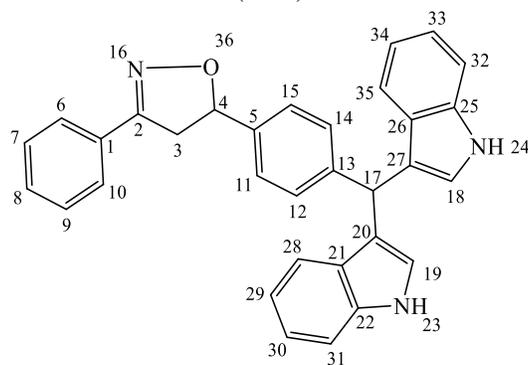
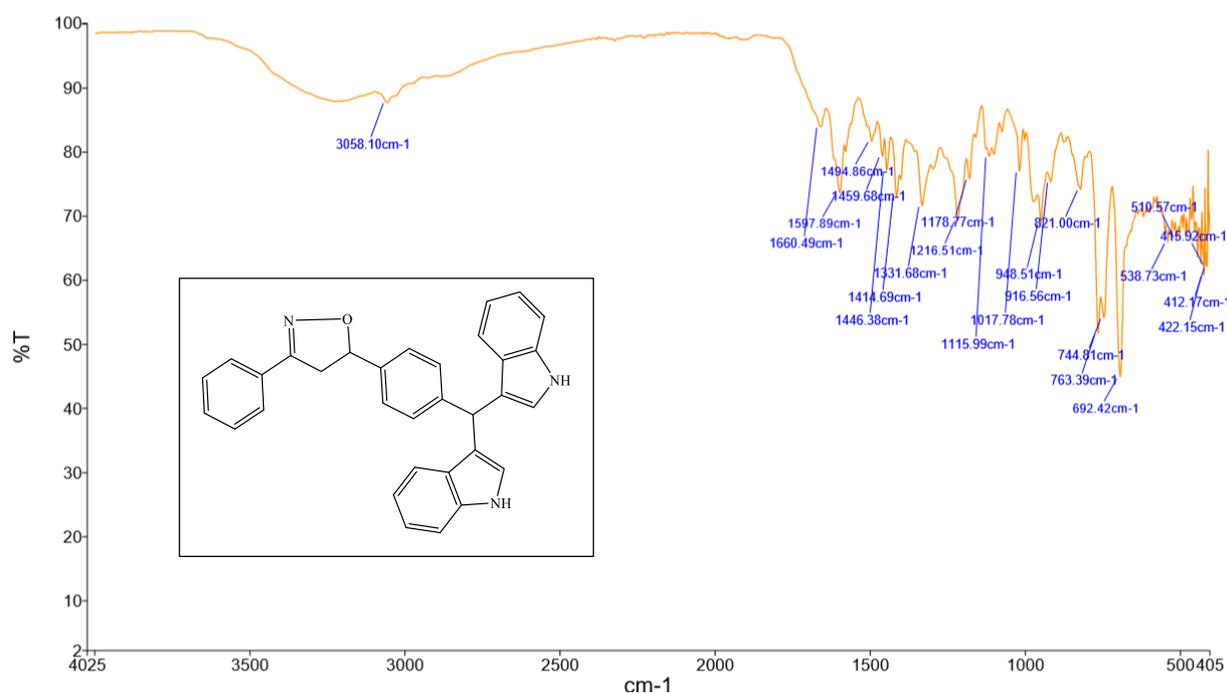


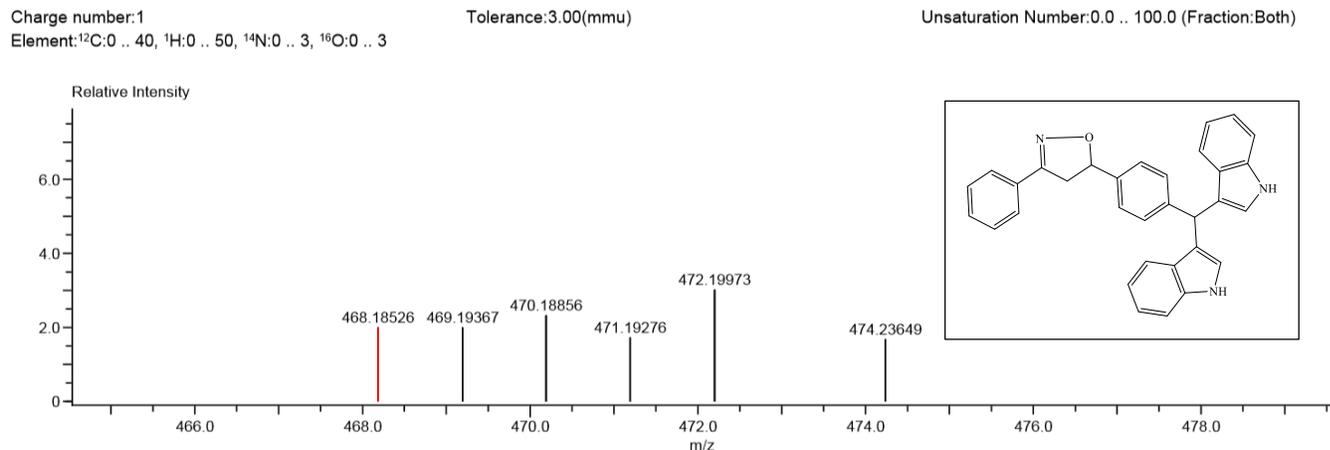
Figura 39. Producto A1

IR (ATR): Se observa la banda de 3400.0 cm^{-1} correspondiente a la vibración entre los nitrógenos del indol y el H (N-H); en 3058.10 cm^{-1} la vibración del carbono sp^3 correspondiente a la unión del DIM ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$); en 1660.49 cm^{-1} se encuentra la vibración entre el C del carbonilo y el nitrógeno ($\text{C}=\text{N}$); en 1597.89 , 1494.86 y 1459.68 cm^{-1} se encuentran las bandas correspondientes a los enlaces $\text{C}=\text{C}$ presentes en todo el sistema, y finalmente en 1017.78 , 948.51 y 960.56 cm^{-1} las vibraciones N-O, Espectro 9.



Espectro 9.

EM (DART): Se observa el pico del ion molecular cuya masa exacta para $C_{32}H_{26}N_3O$ [M^++1H] es de 468.1826, instauraciones 22, correspondiente al sistema esperado, Espectro 10.



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
468.18526	6061.09	468.18378	1.49	3.17	$^{12}C_{32}^{14}H_{26}^{14}N_3^{16}O$	22.0

Datos teóricos:

○ *FM:* $C_{32}H_{25}N_3O$

PM: 467.20 g/mol

Espectro 10.

***Para el producto "A1" no se cuentan con los espectros de: RMN C^{13} y RMN H^1 . Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

1.2.1.6 Análisis de resultados para la serie de isoxazolina-DIM

La síntesis de la serie de híbridos isoxazolina-diindolilmetano se puede apoyar con el análisis de resultados de la serie espectral. El espectro de IR apoya la formación de isoxazolina, gracias a la eliminación de la banda correspondiente al grupo carbonilo y la presencia de la vibración entre N-O. Por otro lado la EM nos permite observar la formación del ion molecular correspondiente al sistema esperado.

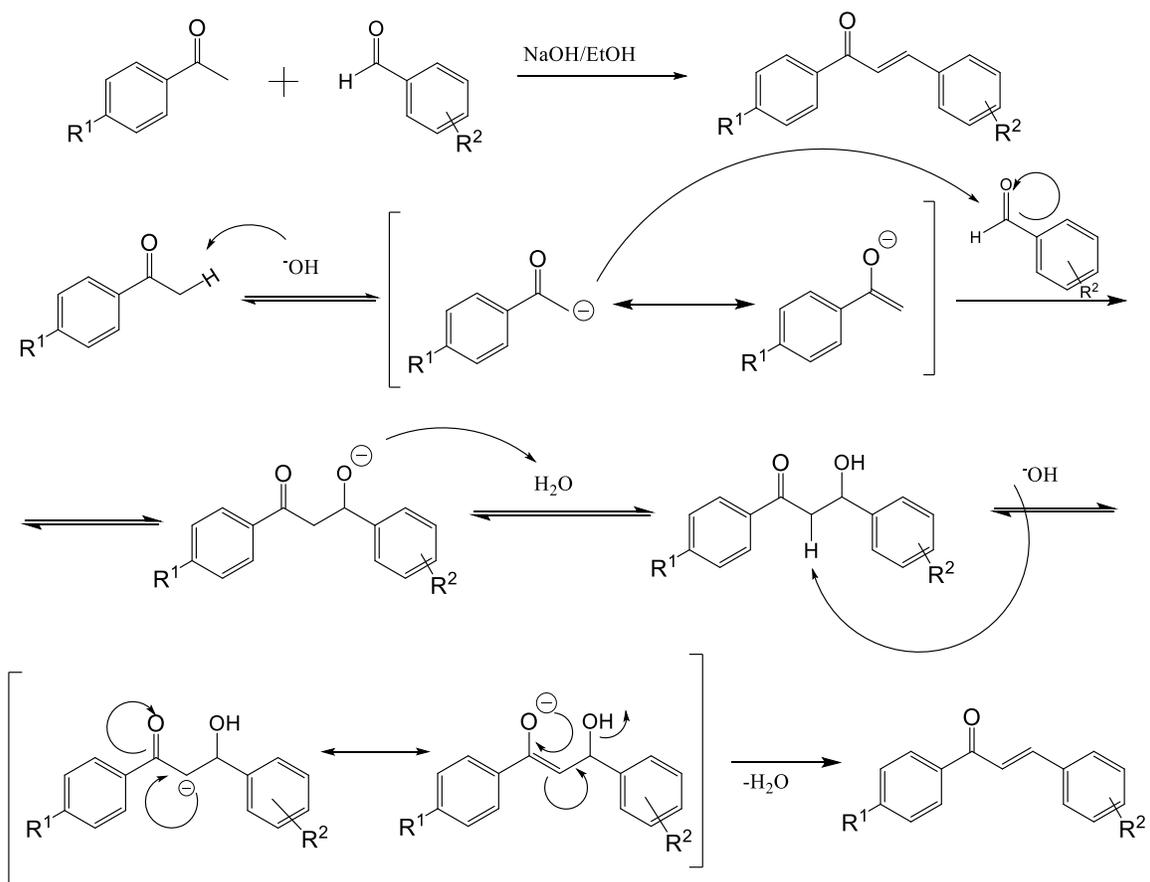
La serie de híbridos fue realizada con el empleo de un sistema α , β -insaturado, donde al generar una adición 1,2 por parte de la NH_2OH permitió la formación del sistema heterocíclico, la propuesta del mecanismo de reacción propuesto se encuentra anexo a este documento.

Para poder determinar la energía de activación que se adecuara mejor al sistema, se hizo la comparación entre el sistema térmico convencional y microondas, en donde la energía microondas resultó benéfica para el sistema, pues la diferencia entre tiempos de reacción es significativa, siendo de relación 1:9 contra la térmica, en relación a rendimiento de reacción, no ocurrió una diferencia significativa, sin embargo, la formación de subproductos es menor en el caso del empleo de energía microondas, lo cual permite tener un proceso de purificación más eficiente.

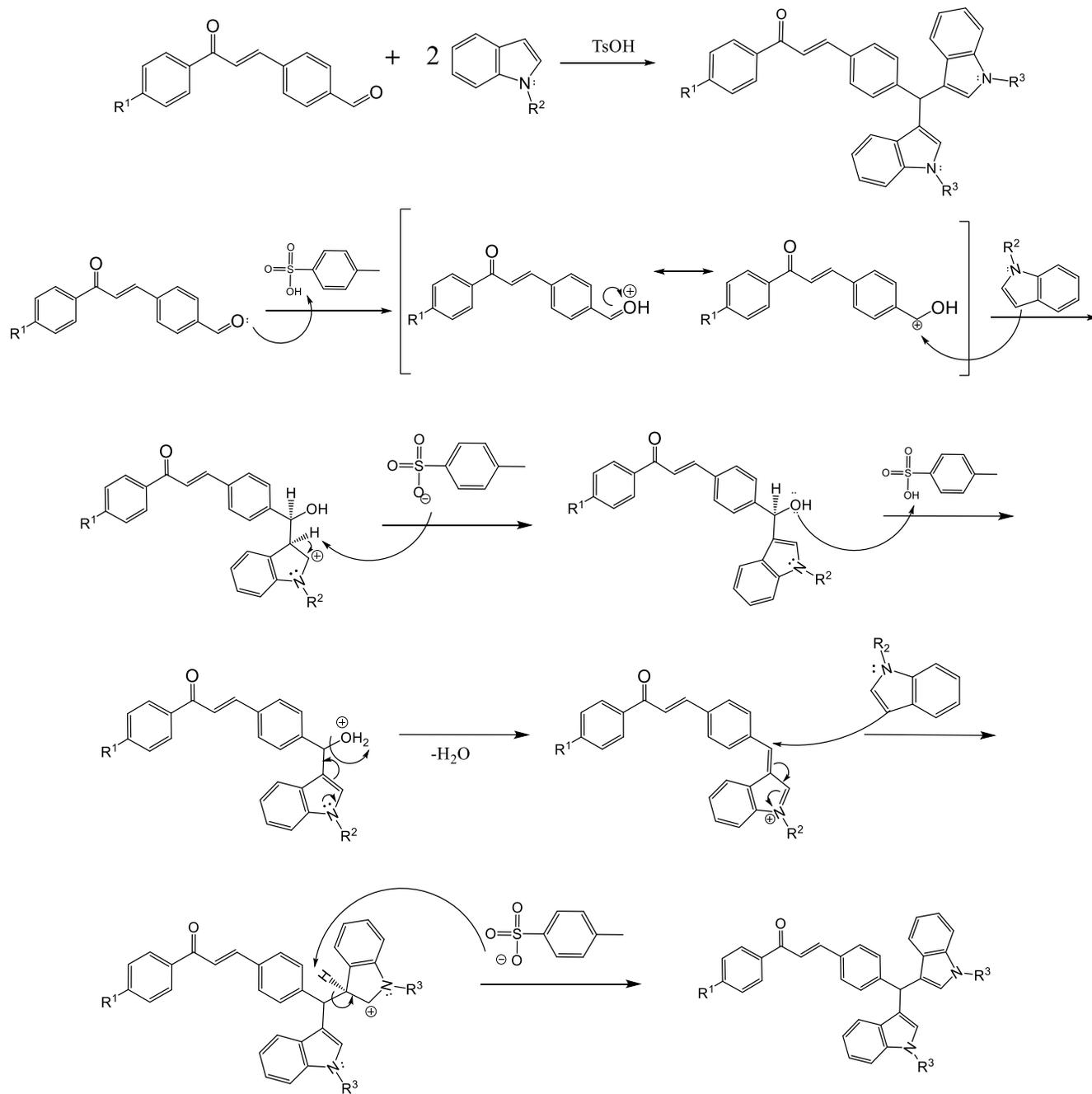
El uso de energías alternativas y el uso de etanol como disolvente nos ayudan a contribuir con los principios 5 y 6 de la química verde, haciendo posible una síntesis más sostenible.

12.2 Propuesta de mecanismos de reacción

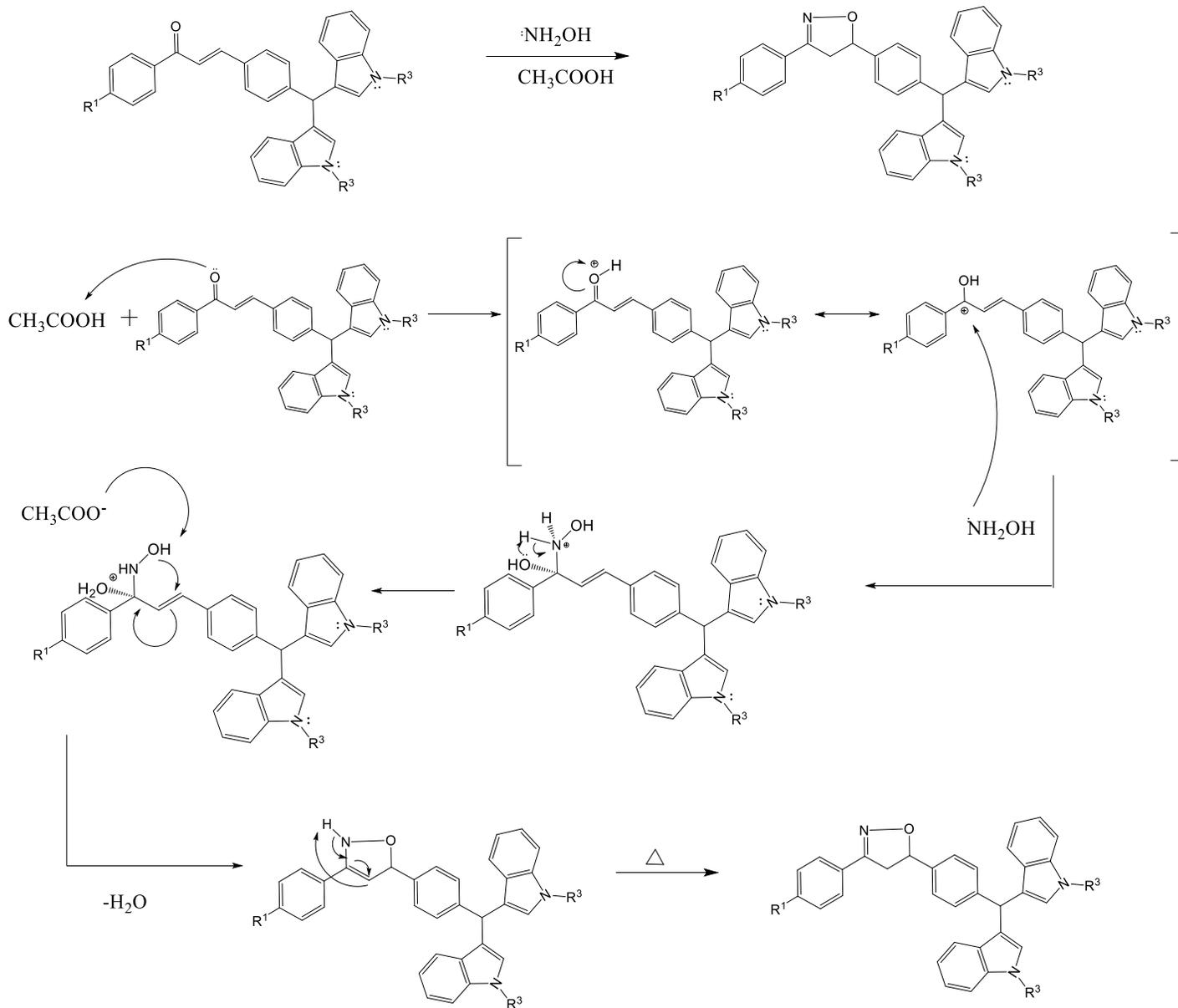
12.2.1 Síntesis de chalconas



12.2.2 Síntesis de híbrido chalcona-DIM



12.2.3 Síntesis del híbrido isoxazolina-DIM



13 Conclusiones

- Se logró realizar la síntesis de una serie de distintas formilchalconas a través de una condensación tipo Claisen-Smith de forma eficiente acorde a la metodología reportada, formando cuatro chalconas *meta* y *para* sustituidas respectivamente.
- Se realizó la síntesis de los sistemas híbridos chalcona-diindolilmetano, con el uso de las chalconas previamente sintetizadas, dando una serie de 8 híbridos. Los indoles utilizados fueron 1H-indol y 1-metilindol.
- Se logró establecer las mejores condiciones de reacción para la síntesis de una serie de nuevos compuestos híbridos de tipo “isoxazolina-diindolilmetano”, usando como precursores la serie de compuestos híbridos chalcona-diindolilmetano.
- Los compuestos sintetizados se obtuvieron con uso de fuentes alternas de energía a la térmica convencional, con el fin de reducir el gasto energético y poder obtener mejores tiempos de reacción y rendimientos de los productos en comparación con la literatura consultada.
- Se llevó a cabo la purificación de los compuestos previamente mencionados, y posterior a ello su caracterización a través de técnicas espectroscópicas (Infrarrojo, RMN H¹ y RMN C¹³) y espectrométricas (EM). Para el caso de los híbridos isoxazolina-DIM, se logró su purificación y posterior su identificación a través de técnica de IR y EM, con lo cual se justifica la síntesis de dicha molécula al tener la masa del compuesto esperado y la desaparición de grupo carbonilo en IR.

14 Prospectivas

Se recomienda llevar a cabo el estudio de la actividad biológica de la serie de híbridos de tipo isoxazolina, pues se puede esperar que por analogía estructural con moléculas de interés previamente estudiadas en la literatura, estas nuevas moléculas exhiban interesantes propiedades biológicas y/o farmacológicas. Esto marcaría una pauta para poder determinar el efecto que se obtuvo al incorporar moléculas biológicamente activas en un mismo compuesto híbrido, y de igual forma evaluar el cómo varía esta actividad entre los efectos ejercidos por los diferentes sustituyentes.

Dentro de los análisis biológicos que se sugiere realizar se encuentra el análisis de bacterias gram positivas y gram negativas, con el fin de comparar el efecto que causa los híbridos sintetizados isoxazolina-diindolilmetano contra el efecto que presentan los fármacos de uso clínico aprobados.

15 Referencias

- Anastas, P., & Warner, J. (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press: New York.
- Asfar Sohail Azmi, Amir Ahmad, Sanjeev Banerjee, Vivek M. Rangnekar, Ramzi M. Mohammad and Fazlul H. Sarkar (2008). Chemoprevention of pancreatic cancer: characterization of Par-4 and its modulation by 3,3'-diindolylmethane (DIM). *Pharmacological Research*, 25(9), 2117-2124.
- Babasaheb P. Bandgar, Sachin A. Patil, Balaji L. Korbadi, Shivraj H. Nile, Chandrasekhar N. Khobragade (2010). Synthesis and biological evaluation of β -chloro vinyl chalcones as inhibitors of TNF- α and IL-6 with antimicrobial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(6), 2629–2633.
- Rabin Bera, G. Dhananjaya, Shambu Nath Singh, Rajender Kumar, K. Mukkanti, Manojit Pal (2009). Microwave-accelerated Wittig olefination of β -chloroacroleins. *Tetrahedron*, 65, 1300-1305.
- Sandip B. Bharate, Jaideep B. Bharate, Shabana I. Khan, Babu L. Tekwani, Melissa R. Jacob, Ramesh Mudududdla, Rammohan R. Yadav, Baljinder Singh, P. R. Sharma, Sudip Maity, Baldev Singh, Ikhlas A. Khan, Ram A. Vishwakarma (2013). Discovery of 3,3'-diindolylmethanes as potent antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 435-443.
- B. A. Bhat, K. L. Dhar, S. C. Puri, A. K. Saxena, M. Shanmugavel, G. N. Qazi (2005). Synthesis and biological evaluation of chalcones and their derived pyrazoles as potential cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(12), 3177–3180.
- Armandodoriano Bianco, Claudia Cavarischia, Angela Farina, Marcella Guiso, Carolina Marra (2003). A new synthesis of flavonoids via Heck reaction. *Tetrahedron Letters*, 44(51), 9107–9109.
- Bradlow, H. (2008). Review. Indole-3-carbinol as a chemoprotective agent in breast and prostate cancer. *In Vivo*, 22(4), 441-445.
- Nikolay A. Bumagin, Dmitriy N. Korolev (1999). Synthesis of unsymmetric ketones via ligandless Pd-catalyzed reaction of acyl chlorides with organoboranes. *Tetrahedron Letters*, 40, 3057–3060.
- Chemistry, I. I. (s.f.). *Gold Book—Heterocyclic Compounds*. <http://goldbook.iupac.org/H02798.html>. Obtenido de <http://goldbook.iupac.org/> (Enero 2021)
- Yu Chen, Yulin Lam, Yee-Hing Lai (2003). Solid-Phase Synthesis of Pyrazolines and Isoxazolines with Sodium Benzenesulfinate as a Traceless Linker. *Organic Letters*, 5(7), 1067-1069.
- Jen-Hao Cheng, Chi-Feng Hung, Shyh-Chyun Yang, Jih-Pyang Wang, Shen-Jeu Won, Chun-Nan Lin (2008). Synthesis and cytotoxic, anti-inflammatory, and anti-oxidant activities of 2',5'-dialkoxychalcones as cancer chemopreventive agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(15), 7270–7276.
- Chikkula, K. V. (2017). Isoxazole – a potent pharmacophore. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(7), 13.
- Hyun Ju Choi, Do Young Lim, J. Han Yoon Park (2009). Induction of G1 and G2/M cell cycle arrests by the dietary compound 3,3'-diindolylmethane in HT-29 human colon cancer cells. *BMC Gastroenterology*, 9(1), 39.
- Cláudio Viegas-Junior, Amanda Danuello, Vanderlan da Silva Bolzani, Eliezer J. Barreiro, Carlos Alberto Manssour Fraga (2007). Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, 14(17), 1829–1852.
- Said Eddarir, Nicole Cotelle, Youssef Bakkour, Christian Rolando^a (2003). An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Letters*, 44, 5359-5363.
- René Escobedo, René Miranda, Joel Martínez (2016). Infrared Irradiation: Toward Green Chemistry, a Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(4), 453.
- Farhanullah, Ashoke Sharon, Prakas R. Maulik, Vishnuji Ram (2004). Amberlyst 15 catalyzed synthesis of indole-pyrazole based tri(hetero)arylmethanes. *Tetrahedron Letters*, 45(26), 5099-5102.
- Ghodile Sandip Babarao (2014). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Chalcone Derived Quinolines. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*, 04 (04), 134-136.
- Gomtsyan, A. (2012). Heterocycles in drugs and drug discovery. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 48(1), 7-10.
- Monika Gupta, Satya Paul, Rajive Gupta (2009). General characteristics and applications of microwaves in organic synthesis. *Acta Chim Slov*, 56, 749–764.

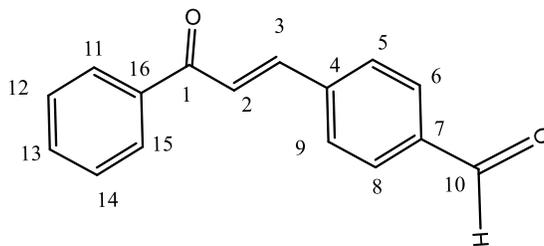
- W. S. Hamama, M. E. Ibrahim (2017). Synthesis and biological evaluation of some novel isoxazole derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54, 341-343.
- Hassner, A. (2008). *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions I*. Topics in Heterocyclic Chemistry. .
- Jane V Higdon , Barbara Delage, David E Williams, Roderick H Dashwood (2007). Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacological Research*, 55(3), 224-236.
- Holland, J. H. (1992). *Computer programs that "evolve" in ways that resemble natural selection can solve complex problems even their creators do not fully understand Adaptation in Natural and Artificial Systems*. MIT Press: Cambridge.
- Huisgen, R. (1963). 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angewandte Chemie International*, 2(10), 565–598.
- Prasun K. Pradhan, Sumit Dey, Venkatachalam Sesha Giri, Parasuraman Jaisankar. (2005). InCl₃-HMTA as a Methylene Donor: One-Pot Synthesis of Diindolylmethane (DIM) and Its Derivatives. *Synthesis*, 11, 1779–1782.
- Kamal KK (2013). Synthesis and antimicrobial evaluation of novel lipophilic derivatives of pyrazolyl isoxazolines. *Indian Journal Chemistry*, 52, 259-265.
- Yiwei Li· Fazlul H. Sarkar (2015). Role of BioResponse 3,3'-Diindolylmethane in the Treatment of Human Prostate Cancer: Clinical Experience. *Medical Principles and Practice* .
- Lincy Joshep, M. G. (2016). Evaluation of in vivo and in-vitro antiinflammatory activity of novel isoxazole series. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 5, 35-42.
- M.A. Pasha, V.P. Jayashankara (2006). *p*-Toluensulfonic acid (*p*-TsA) catalyzed efficient synthesis of (bisindolil)methanes under Grindstone method. *Journal of pharmacology and toxicology*, 1 (6), 585-590.
- Martins, P. et. al (2015). Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box. *Molecules*, 20(9), 16852–16891.
- Pedro Martins, João Jesus, Sofia Santos, Luis R Raposo, Catarina Roma-Rodrigues, Pedro Viana Baptista, Alexandra R Fernandes (2015). Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box. *Molecules*, 20(9), 16852–16891.
- McCarthy James R., Mustapha Haddach (1999). A new method for the synthesis of ketones: The palladium catalyzed cross-coupling of acid chlorides with arylboronic acids. *Tetrahedron Letters*, 40, 3109–3112.
- Mendoza, David. (2019). *Síntesis de nuevos compuestos de tipo híbrido chalcona-diindolilmetano y evaluación de su actividad biológica*. México.
- Satoshi Minakata, Sota Okumura, Toshiki Nagamachi, Youhei Takeda (2011). Generation of Nitrile Oxides from Oximes Using *t*-BuOI and Their Cycloaddition. *Organic Letters*, 13(11), 2966–2969.
- Deanna M Minich, Jeffrey S Bland (2007). A review of the clinical efficacy and safety of cruciferous vegetable phytochemicals. *Nutrition Reviews*, 65(6), 259-267.
- Najmodin Azizi, LallehTorkian, Mohammad R.Saidi (2007). Highly efficient synthesis of bis(indolyl)methanes in water. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 275, 109-11
- Irishi N. N. Namboothiri, Namrata Rastogi (2008). *Isoxazolines from Nitro Compounds: Synthesis and Applications*. Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions I.
- Narender, T. P. (2007). A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron Letters*, 48(18), 3177–3180.
- Neelima Dhingra, Monika Gaba (2011). Microwave Chemistry: General Features and Applications. *Ind J Pharm Edu Res*, 45(2), 175-183.
- S F Nielsen, S B Christensen, G Cruciani, A Kharazmi, T Liljefors (1998). Antileishmanial Chalcones: Statistical Design, Synthesis, and Three-Dimensional Quantitative Structure–Activity Relationship Analysis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41(24), 4819–4832.
- Parikh, A. (s.f.). Claisen Isoxazole Synthesis. *Name Reactions in Organic Synthesis*, 497–499.

- Penieres-Carrillo G., García-Estrada J.G., Gutiérrez-Ramírez J.L., Álvarez-Toledano C. (2003). Infrared-assisted eco-friendly selective synthesis of diindolylmethanes. *Green Chem*, 5(3), 337–339.
- Pohjakallio Antti, Petri M Pihko (2008). A Versatile Entry to 3-Unsubstituted 2-Isoxazolines. *Synthesis letters*, 2008(6), 827–830.
- Ramirez Fausto, Dershowitz Samuel (1957). Triphenylphosphineacetylmethylenes. *Journal Organica Chemistry*, 22, 41–45.
- Rojas J., Domínguez J., Charris J., Lobo G., Payá M., Ferrándiz M.L. (2002). Synthesis and inhibitory activity of dimethylamino-chalcone derivatives on the induction of nitric oxide synthase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37(8), 699–705.
- Sivakumar ,Prabu Seenivasan, Vanaja Kumar, Mukesh Doble (2007). Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 1695–1700.
- Sowjanya d., et. al. (2016). Synthesis & characterisation of some novel heterocyclic compounds from chalcones. *International Journal of applied pharmaceutical sciences*, 3(4), 9-13.
- Sowmya P. T., K. M. Lokanatha Rai (2017). Synthesis and characterization of new homologous series of unsymmetrical liquid crystalline compounds based on chalcones and 3, 5-disubstituted isoxazoles. *Journal of Chemical Sciences*, 129(1), 67–73.
- Shibing Tang, Jinmei He, Yongquan Sun, Liuer He, Xuegong She (2010). Efficient and Regioselective Synthesis of 5-Hydroxy-2-isoxazolines: Versatile Synthons for Isoxazoles, β -Lactams, and γ -Amino Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(6), 1961–1966.
- Thirunarayanan G. (2015). Synthesis, pharmacological and insect antifeedant activities of some 3-(2-naphthyl)-5-(substituted phenyl)-4,5-dihydroisoxazoles. *Int Lett Chem Phys Astron*, 49, 1-14.
- Tierney, J., & Lidstroem, P. (2005). *Microwave Assisted Organic Synthesis*. CRC Press.
- Xu, L.-W., Chun-Gu Xia (2004). Efficient Coupling Reactions of Arylalkynes and Aldehydes Leading to the Synthesis of Enones. *Helvetica Chimica Acta*, 87(12), 3080–3084.
- Chunlin Zhuang, Wen Zhang, Chunquan Sheng, Wannian Zhang, Chengguo Xing, Zhenyuan Miao (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, 117(12), 7762–7810.

16 Anexos

16.1 Espectros chalconas

16.1.1 Producto M1



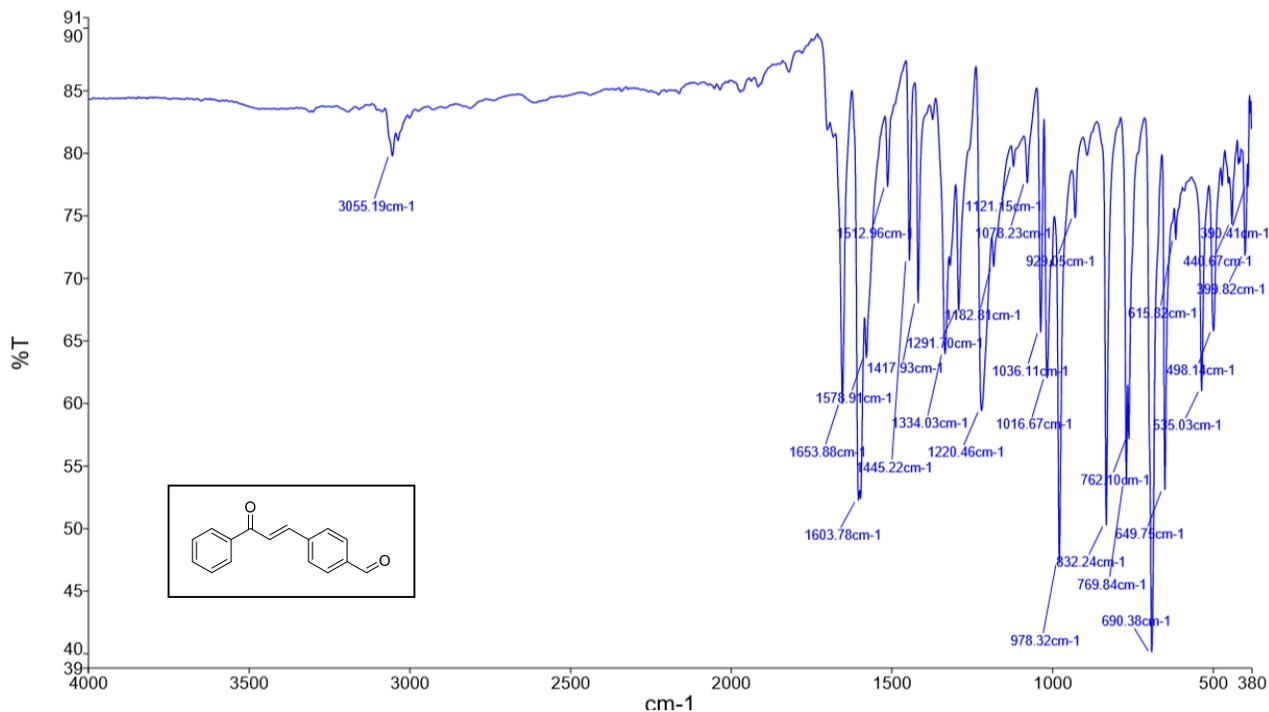
Datos teóricos de M1:

○ FM: $C_{16}H_{12}O_2$

PM: 236.0 g/mol

Análisis:

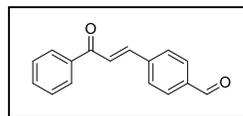
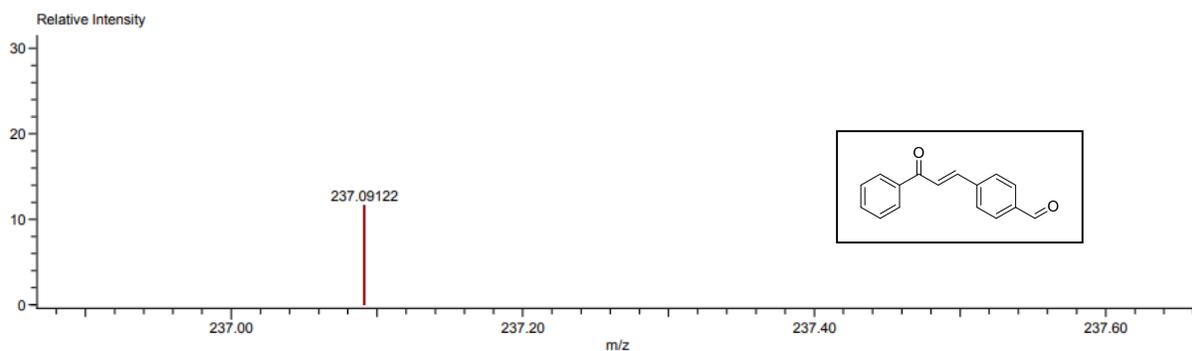
IR (ATR): 3055.19 cm^{-1} ($C_{sp^2}\text{-H}$), 1653.88 cm^{-1} ($C=O$), 1603.78 cm^{-1} ($C=C$). EM (DART): masa exacta para $C_{16}H_{12}O_2$ [M^++1] 237.0915, insaturaciones $10.5 \approx 11$. RMN H^1 : 7.6 ppm (*t*, 2H, H_{ar}), 7.7 ppm (*ds*, 2H, H_{ar}), 7.75 ppm (*t*, 3H, H_{ar}), 7.85 ppm (*d*, 2H, H_{ar}), 8.0 ppm (*d*, 2H, H_2 y H_3), 10.1 ppm (*s*, 1H, H_{10}). RMN C^{13} : 124.78 ppm (C_2), 128.59 ppm (C_5 , C_9), 128.78 ppm (C_{12} , C_{14}), 128.87 ppm (C_{11} , C_{15}), 130.23 ppm (C_8 , C_6), 133.22 ppm (C_{13}), 137.28 ppm (C_7), 137.75 ppm (C_{16}), 140.58 ppm (C_4), 142.83 ppm (C_3), 189.96 ppm (C_1), 191.49 ppm (C_{10}).



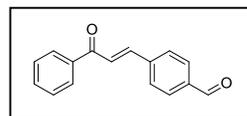
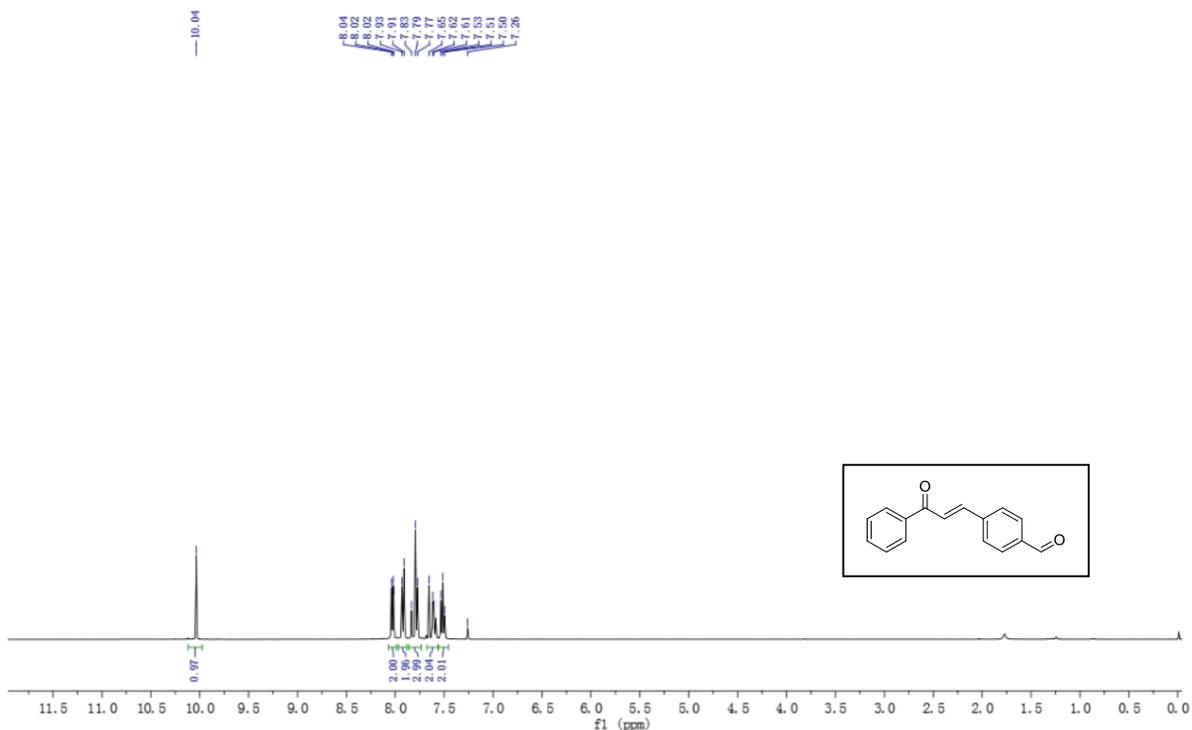
Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 60, ¹⁶O:0 .. 4

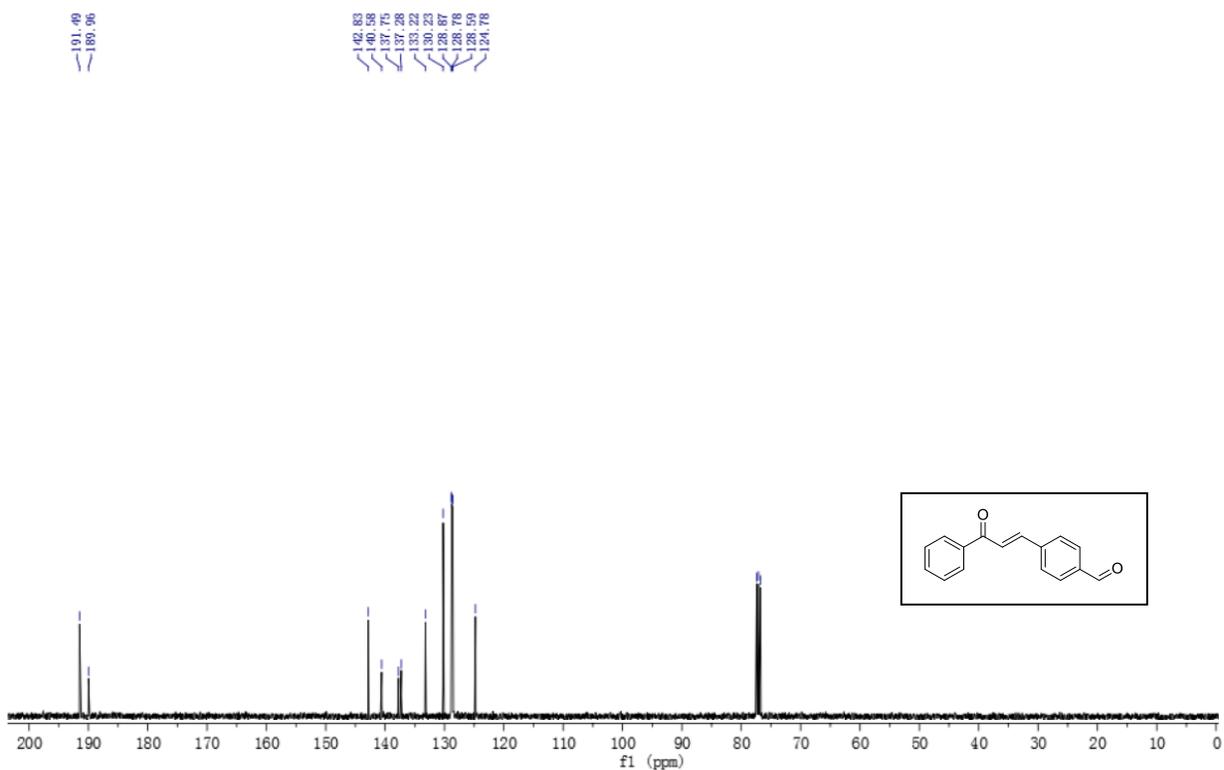
Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

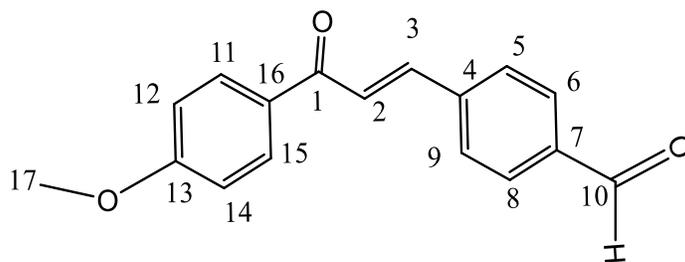


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
237.09122	15853.99	237.09155	-0.33	-1.39	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₃ ¹⁶ O ₂	10.5





16.1.2 Producto M2



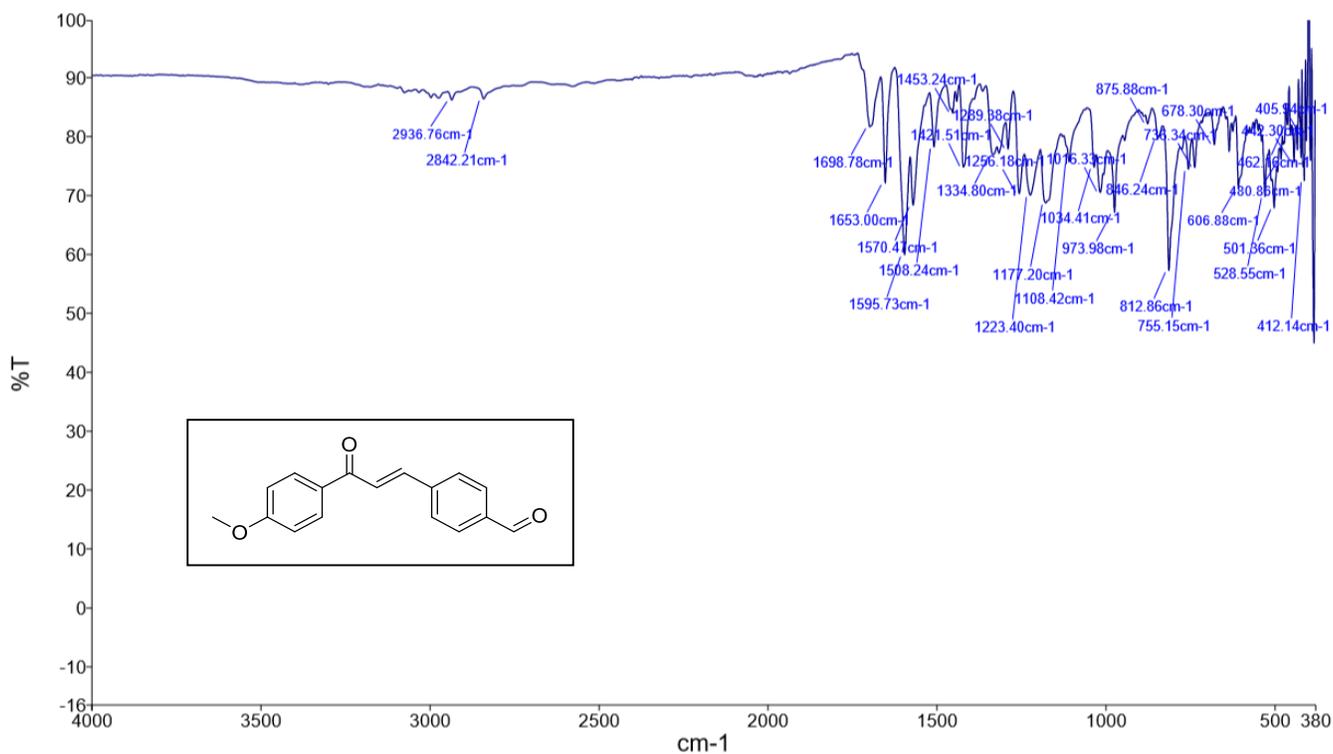
Datos teóricos de M2:

○ FM: $C_{17}H_{14}O_3$

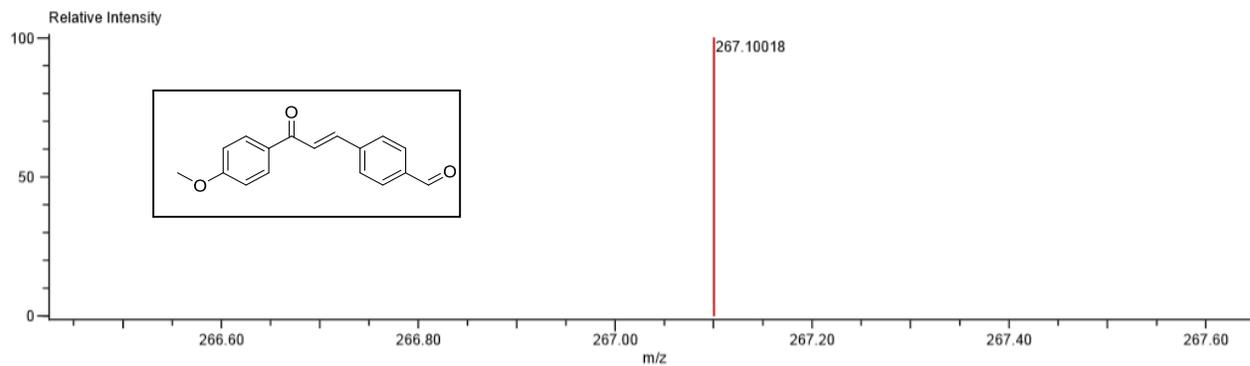
PM: 266.09 g/mol

Análisis:

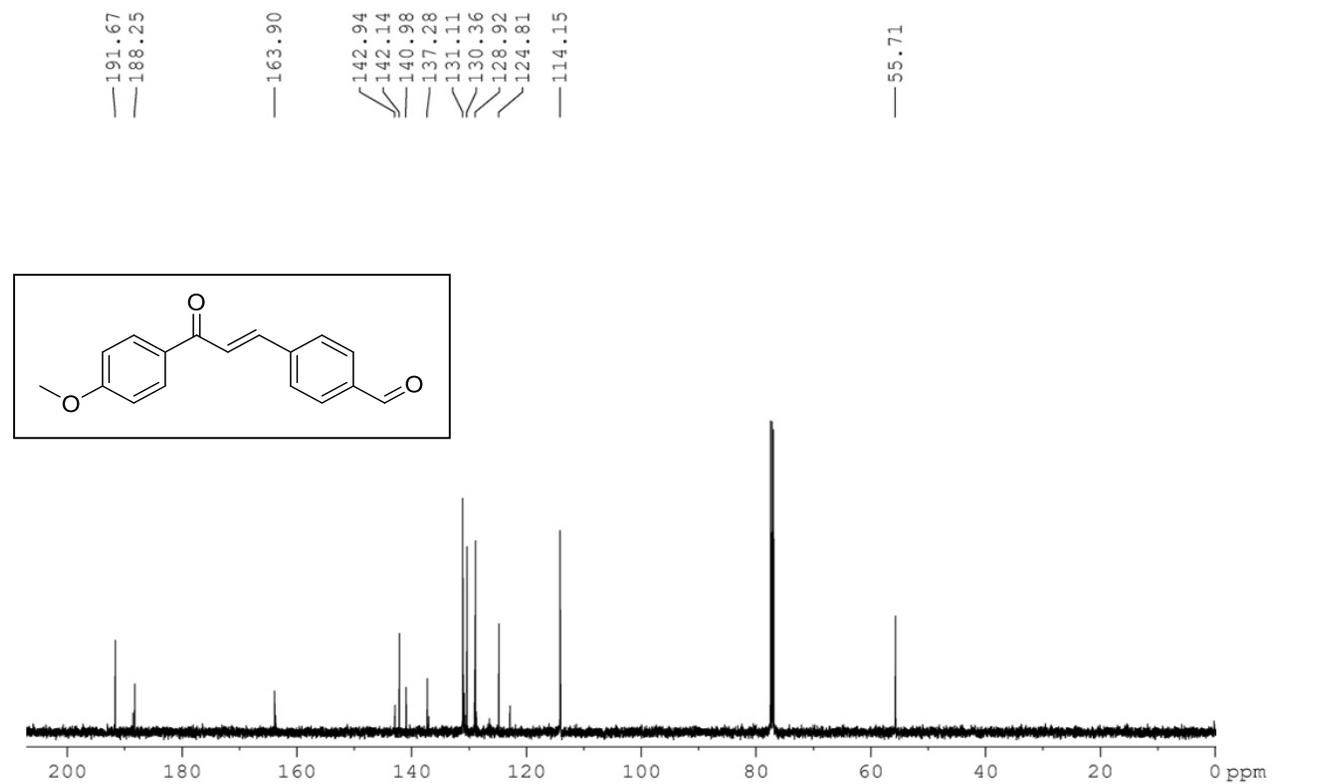
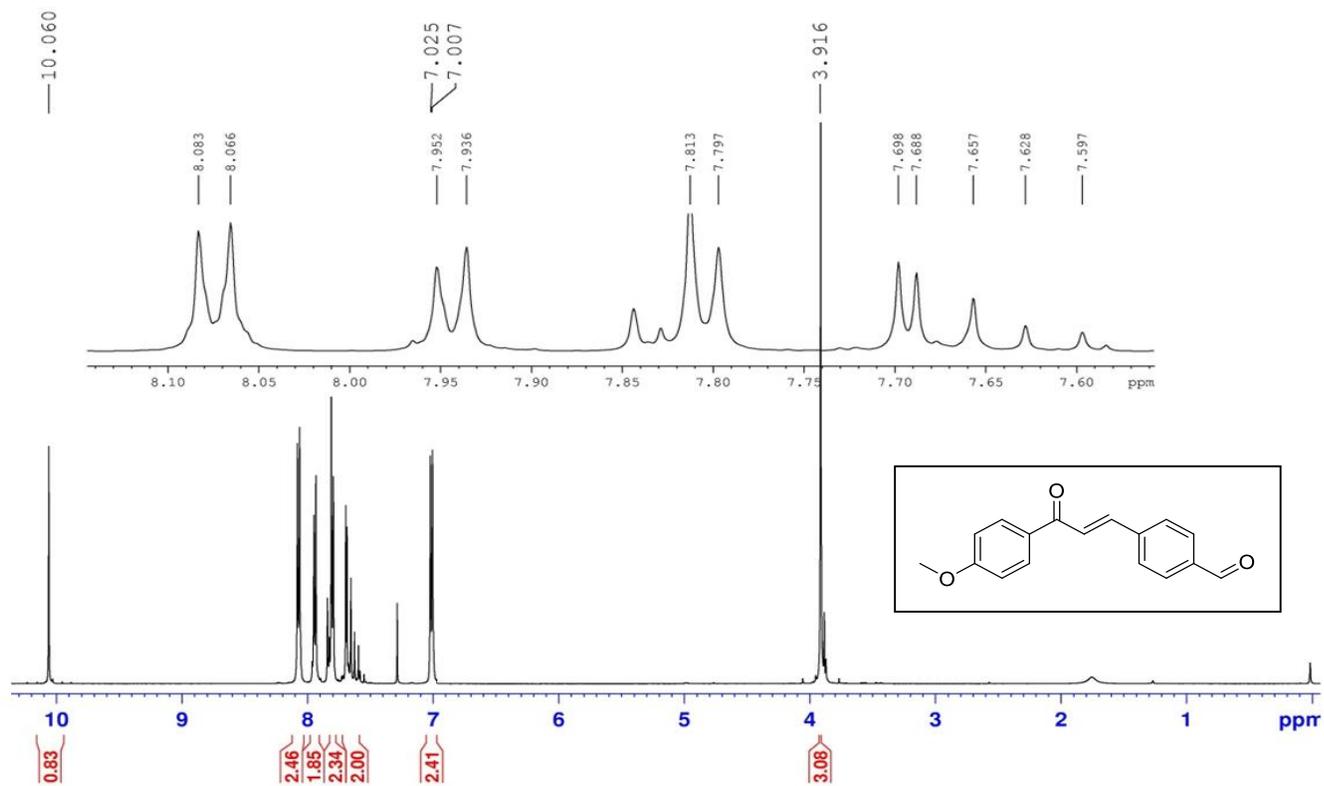
IR (ATR): 2842.21 cm^{-1} ($C_{sp^3}\text{-H}$), 1698.78 cm^{-1} ($C_{10}=\text{O}$), 1653.00 cm^{-1} ($C_1=\text{O}$), 1595.73 , 1570.47 y 1508.24 cm^{-1} ($C=C$). EM (DART): masa exacta para $C_{17}H_{14}O_3$ [M^++1] 267.10018, instauraciones $10.5\approx 11$. RMN H^1 : 3.9 ppm (s, 3H, H_{17}), 7.0 ppm (s, 2H, H_{15} y H_{11}), 7.65 ppm (d, 2H, H_5 y H_9), 7.81 ppm (d, 2H, H_6 y H_8), 7.9 ppm (d, 2H, H_{14} y H_{12}), 8.07 ppm (d, 2H, H_2 y H_3), 11.00 ppm (s, 1H, H_{10}). RMN C^{13} : 55.71 ppm (C_{17}), 114.15 ppm (C_{14} y C_{12}), 124.81 ppm (C_2), 128.92 ppm (C_5 y C_9), 130.36 ppm (C_6 y C_8), 131.11 ppm (C_{11} y C_{15}), 137.28 ppm (C_{16}), 140.98 ppm (C_7), 142.14 ppm (C_4), 142.94 ppm (C_3), 163.90 ppm (C_{13}), 188.25 ppm (C_1), 191.67 ppm (C_{10}).



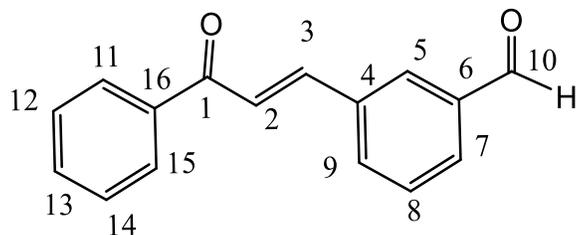
Charge number: 1 Tolerance: 10.00(mmu) Unsaturation Number: 0.0 .. 50.0 (Fraction: Both)
 Element: ¹²C: 0 .. 50, ¹H: 0 .. 60, ¹⁶O: 0 .. 5



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
267.10018	302236.72	267.10212	-1.94	-7.25	¹² C ₁₇ ¹ H ₁₅ ¹⁶ O ₃	10.5



16.1.3 Producto M3



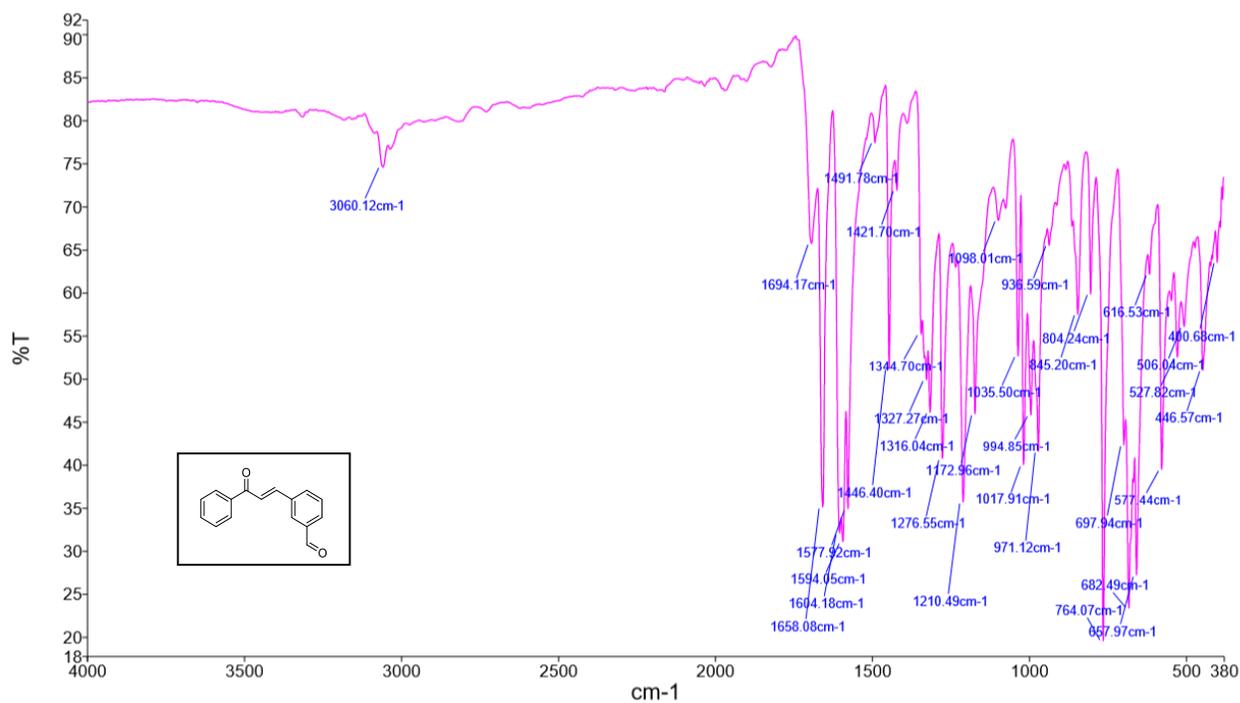
Datos teóricos de M3:

○ FM: $C_{16}H_{12}O_2$

PM: 237.09 g/mol

Análisis:

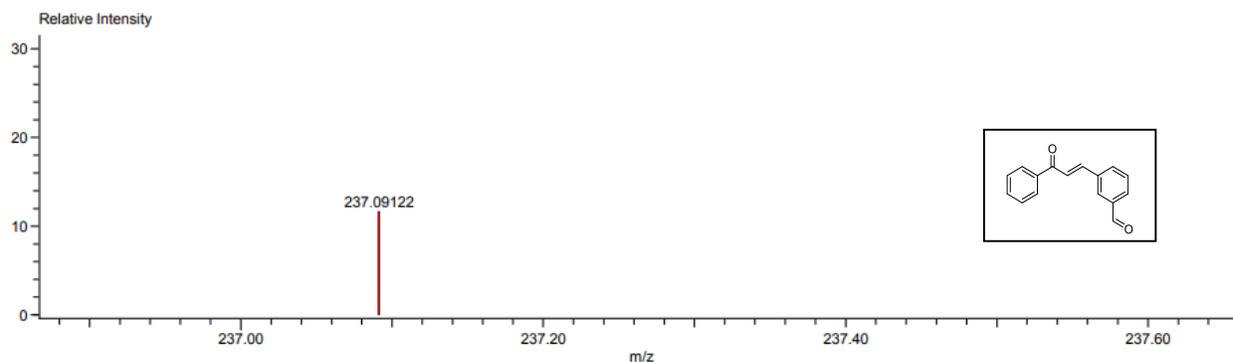
IR (ATR): 3060.12 cm^{-1} ($C_{10}\text{-H}$), 1694.17 cm^{-1} ($C_{10}=\text{O}$), 1658.08 cm^{-1} ($C_1=\text{O}$), 1594.05 y 1577.92 cm^{-1} ($C=C$). EM (DART): masa exacta para $C_{16}H_{12}O_2$ [$M^{+}+1$] 237.0912, instauraciones $10.5 \approx 11$.



Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 60, ¹⁶O:0 .. 4

Tolerance:3.00(mmu)

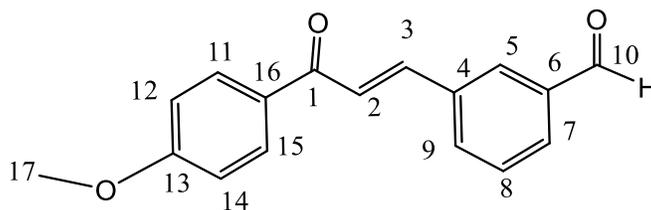
Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
237.09122	15853.99	237.09155	-0.33	-1.39	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₃ ¹⁶ O ₂	10.5

***Para el producto "M5" no se cuentan con los espectros de: RMN C¹³ y RMN H¹. Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.1.4 Producto M4



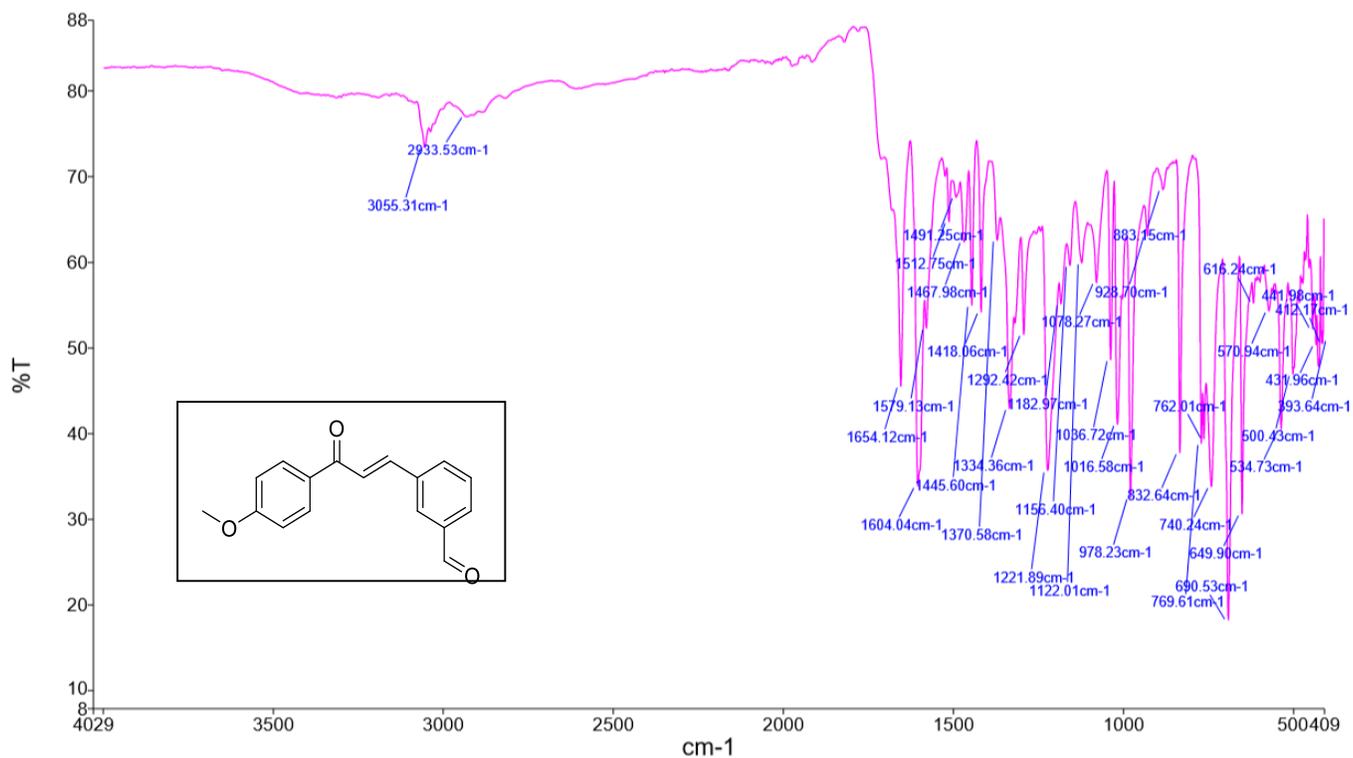
Datos teóricos de M4:

○ FM: C₁₇H₁₄O₃

PM: 266.09 g/mol

Análisis:

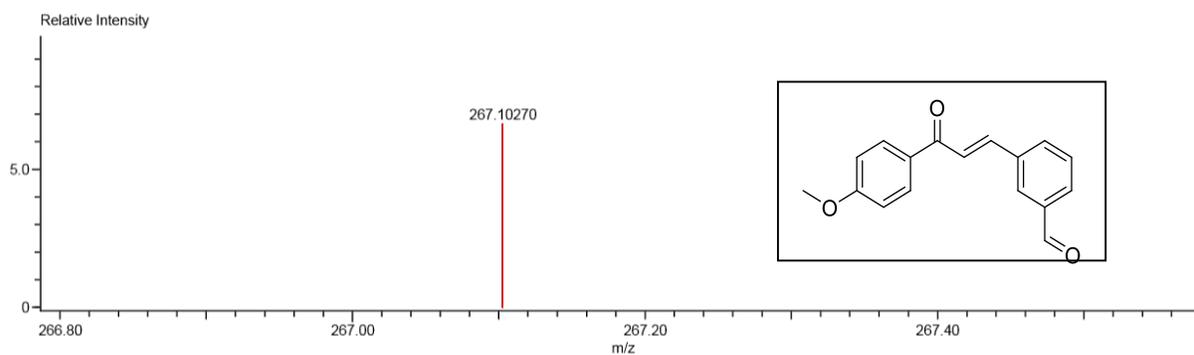
IR (ATR): 3055.31 cm⁻¹(C₁₇-H), 2933.53 cm⁻¹ (C₁₀-H), 1654.12 cm⁻¹(C₁₀=O), 1604.04 cm⁻¹(C₁=O), 1579.13 y 1512.75 cm⁻¹(C=C). EM (DART): masa exacta para C₁₇H₁₄O₃ [M⁺+1] 267.10212, instauraciones 10.5≈11.



Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 60, ¹⁶O:0 .. 5

Tolerance:10.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

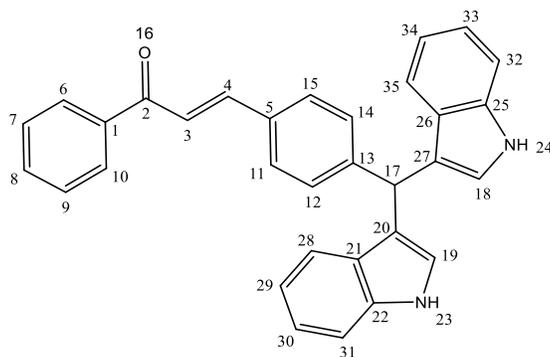


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
267.10270	25523.45	267.10212	0.58	2.16	¹² C ₁₇ ¹ H ₁₅ ¹⁶ O ₃	10.5

***Para el producto "M4" no se cuentan con los espectros de: RMN C¹³ y RMN H¹. Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.2 Espectros híbridos chalcona-DIM

16.2.1 Producto J1



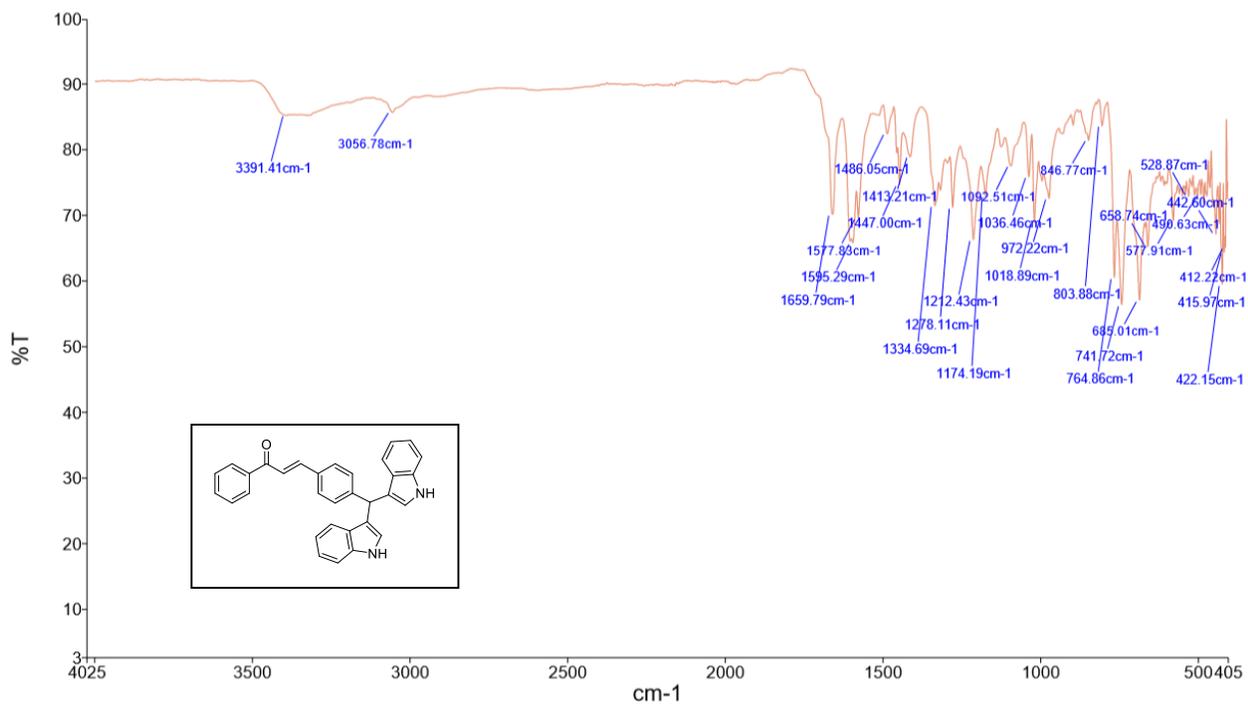
Datos teóricos de J1:

○ FM: $C_{32}H_{24}N_2O_3$

PM: 452.19 g/mol

Análisis:

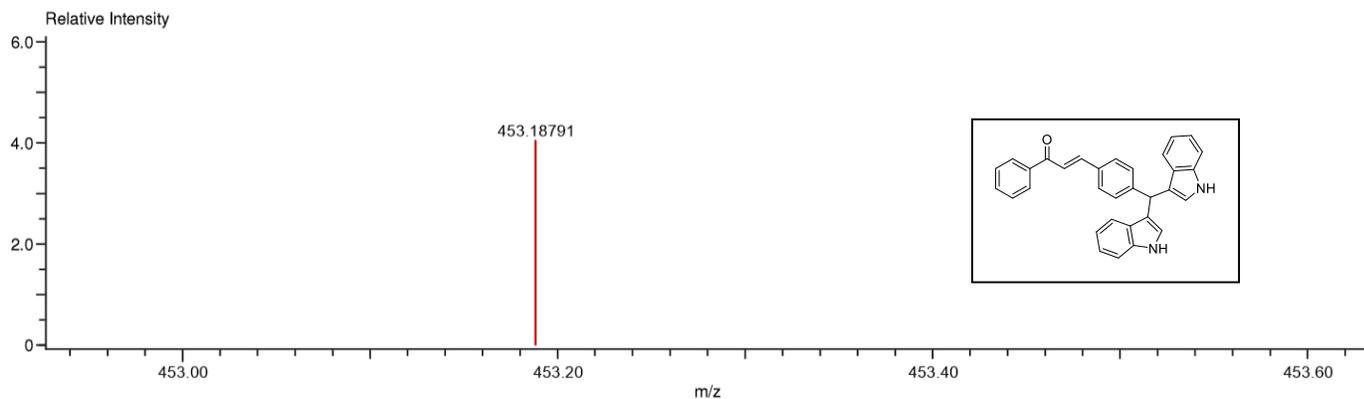
IR (ATR): 3391.41 cm^{-1} (N-H), 3056.78 cm^{-1} (C_{17} -H), 1659.79 cm^{-1} ($C_2=O$), 1595.29 , 1577.83 y 1486.05 cm^{-1} (C=C). EM (DART): masa exacta para $C_{32}H_{24}N_2O$ [M^++1] 453.18791, instauraciones 21.5≈22. RMN H^1 : 5.75 ppm (s, 1H, H_{17}), 6.78 ppm (s, 2H, H_{18} y H_{19}), 6.88 ppm (4H, H_{28} , H_{29} , H_{30} y H_{31}), 7.03 ppm (4H, H_{32} , H_{33} , H_{34} y H_{35}), 7.3 ppm (t, 2H, H_{12} y H_{14}), 7.4 ppm (d, 2H, H_{11} y H_{15}), 7.44 ppm (2H, H_7 y H_9), 7.46 ppm (d, 2H, H_6 y H_{10}), 7.59 ppm (2H, H_3 y H_4), 8.0 ppm (1H, H_8), 10.75 ppm (s, 2H, H_{23} y H_{24}). RMN C^{13} : 57.26 ppm (C_{17}), 109.63 ppm (C_{20} y C_{27}), 111.09 ppm (C_{31} y C_{32}), 118.43 ppm (C_{29} y C_{34}), 119.14 ppm (C_{28} y C_{35}), 121.13 ppm (C_{30} y C_{33}), 122.04 ppm (C_{18} y C_{19}), 124.14 ppm (C_{21} y C_{26}), 126.48 ppm (C_{11} y C_{15}), 126.85 ppm (C_3), 128.04 ppm (C_{14} y C_{12}), 128.75 ppm (C_8 y C_7), 129.78 ppm (C_6 y C_{10}), 130.01 ppm (C_8), 135.66 ppm (C_5), 136.98 ppm (C_{22} y C_{25}), 142.58 ppm (C_1), 145.69 ppm (C_4), 151.37 ppm (C_{13}), 188.19 ppm (C_2).



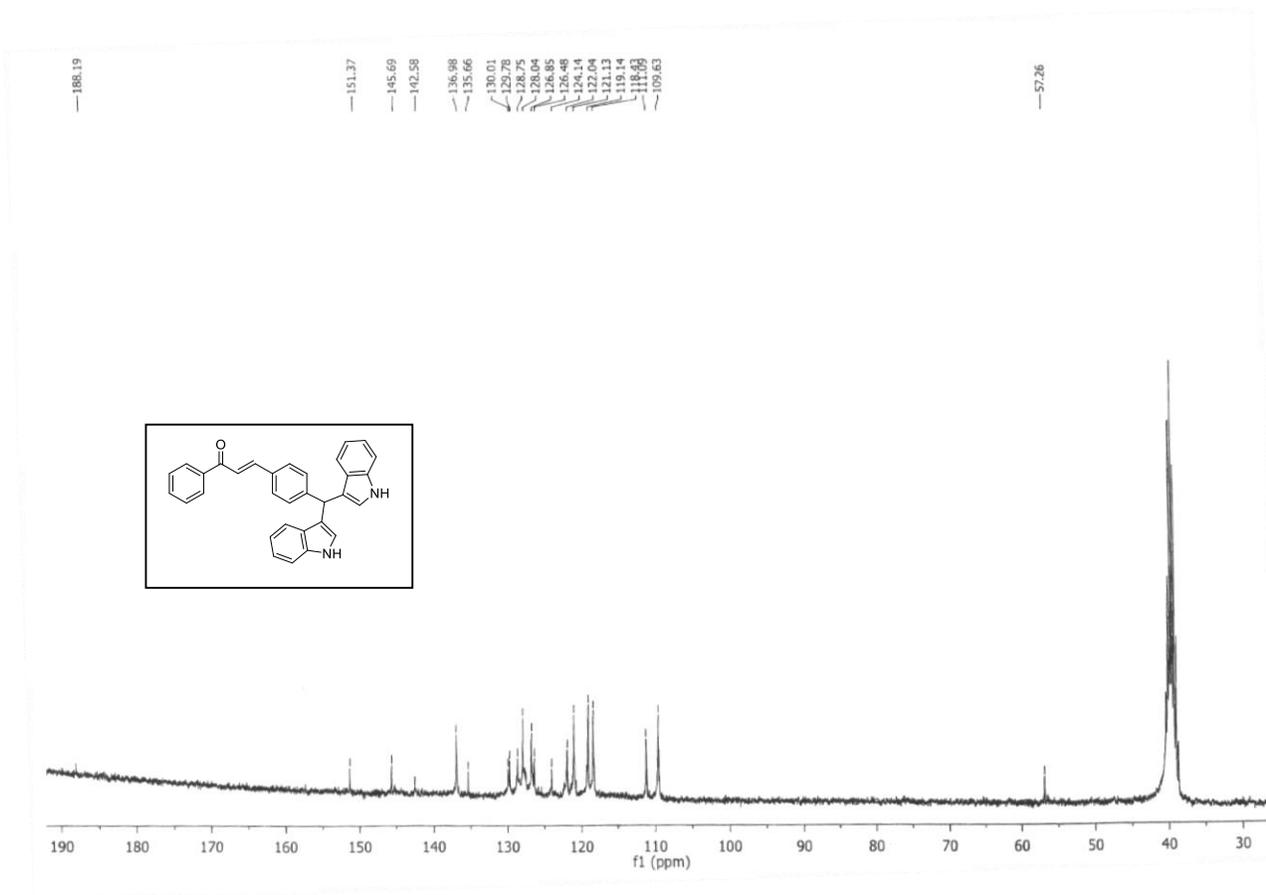
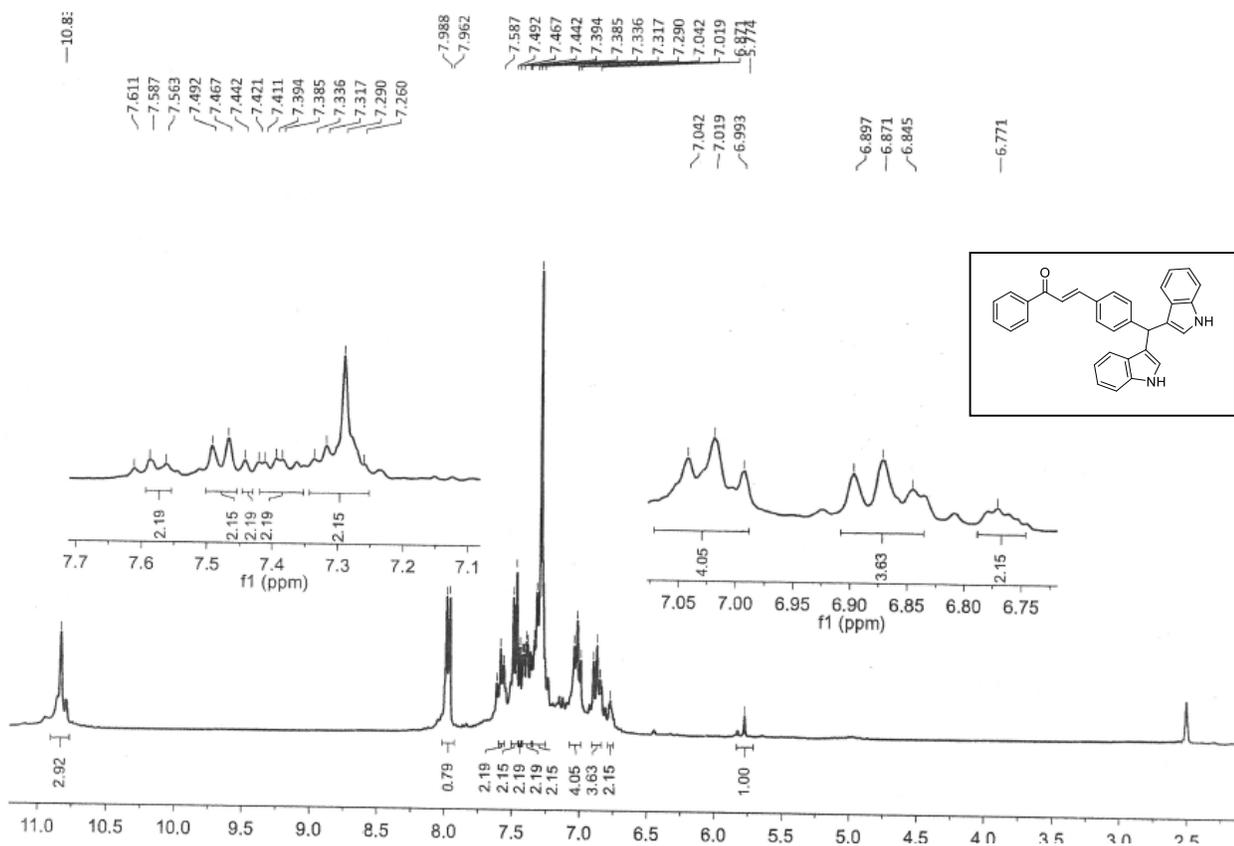
Charge number:1
 Element: ^{12}C :0 .. 100, ^1H :0 .. 100, ^{14}N :2 .. 5, ^{16}O : 1..

Tolerance:3.00(mmu)

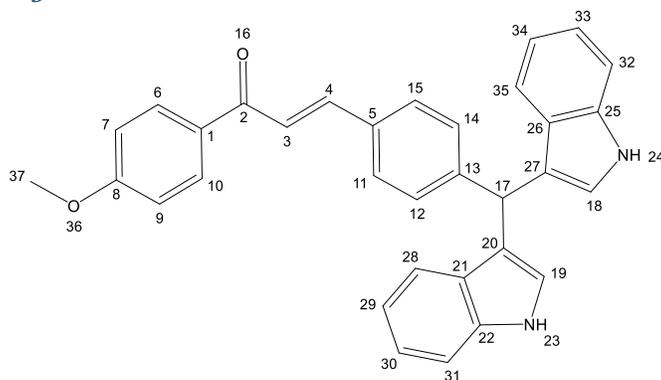
Unsaturation Number:0.0 .. 32.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
453.18791	2357.76	453.18886	-0.95	-2.10	$^{12}\text{C}_{32}^1\text{H}_{25}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_1$	21.5



16.2.2 Producto J2



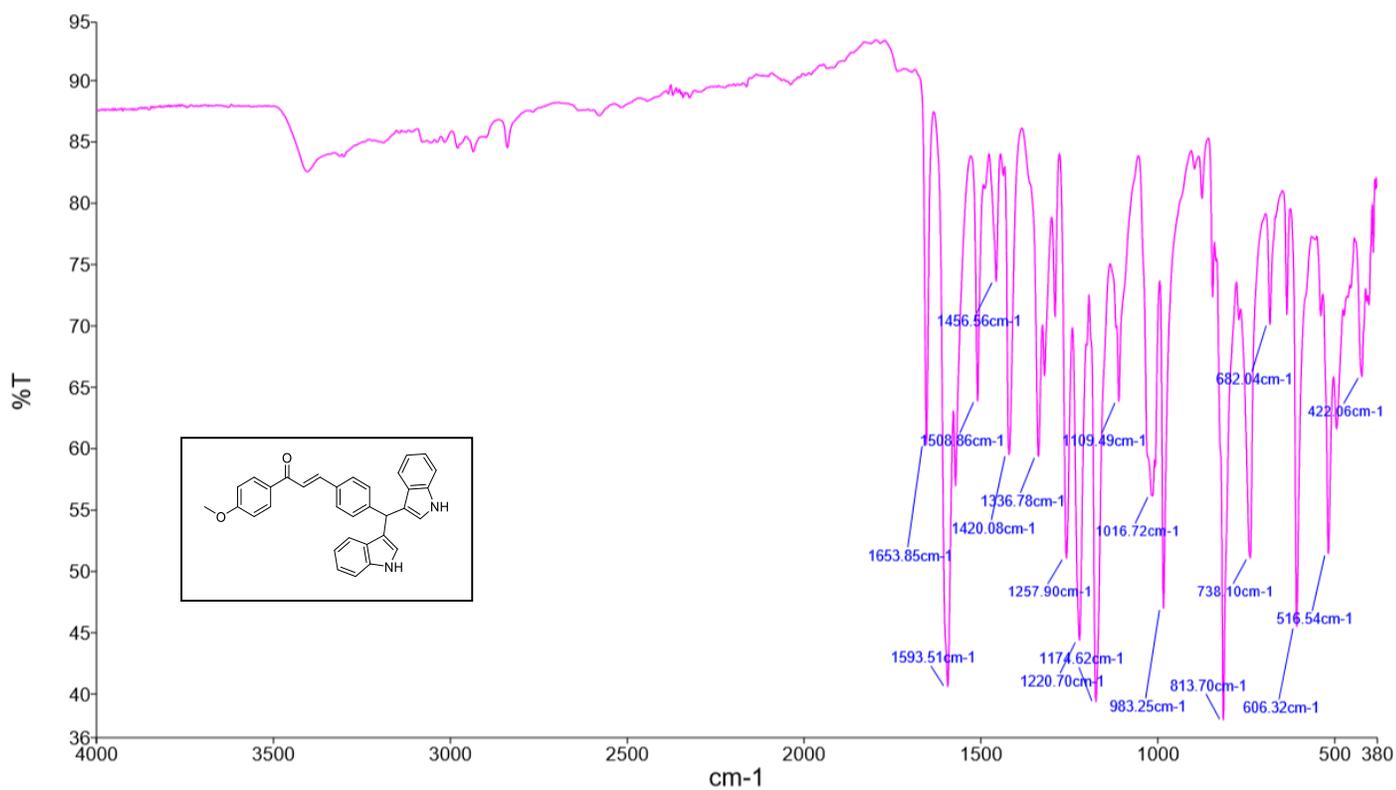
Datos teóricos de J2:

○ FM: $C_{33}H_{26}N_2O_2$

PM: 482.20 g/mol

Análisis:

IR (ATR): 3459 cm^{-1} (N-H), 3200 cm^{-1} ($C_{\text{sp}2}\text{-H}$), 2900 cm^{-1} ($C_{\text{sp}3}\text{-H}$), 1653.85 cm^{-1} ($C_2=O$), 1593.51 y 1508.86 cm^{-1} ($C=C$). EM (DART): masa exacta para $C_{33}H_{26}N_2O_2$ [M^{++1}] 483.1991, instauraciones 21.5~22. RMN H^1 : 3.75 ppm (s, 1H, H₃₇), 5.75 ppm (s, 1H, H₁₇), 6.75 ppm (s, 2H, H₁₈ y H₁₉), 7.0 ppm (4H, H₁₁, H₁₂, H₁₄ y H₁₅), 7.30 ppm (8H, H₂₈, H₂₉, H₃₀, H₃₁, H₃₂, H₃₃, H₃₄ y H₃₅), 7.75 ppm (d, 2H, H₃ y H₄), 7.8 ppm (d, 2H, H₆ y H₁₀), 8.2 ppm (d, 2H, H₇ y H₉), 10.8 ppm (d, 2H, H₂₃ y H₂₄). RMN C^{13} : 55.95 ppm (C₁₇), 56.53 ppm (C₃₇), 111.85 ppm (C₂₀ y C₂₇), 114.26 ppm (C₃₁ y C₃₂), 114.49 ppm (C₇ y C₉), 118.57 ppm (C₂₉ y C₃₄), 119.55 ppm (C₂₈ y C₃₅), 121.27 ppm (C₃₀ y C₃₃), 122.30 ppm (C₁₈ y C₁₉), 123.86 ppm (C₁₁ y C₁₅), 127.09 ppm (C₃), 127.87 ppm (C₁₄ y C₁₂), 128.46 ppm (C₂₁ y C₂₆), 130.29 ppm (C₆ y C₁₀), 130.84 ppm (C₁), 132.96 ppm (C₅), 136.80 ppm (C₂₂ y C₂₅), 136.98 ppm (C₁₃), 143.07 ppm (C₄), 163.48 ppm (C₈), 187.90 ppm (C₂).

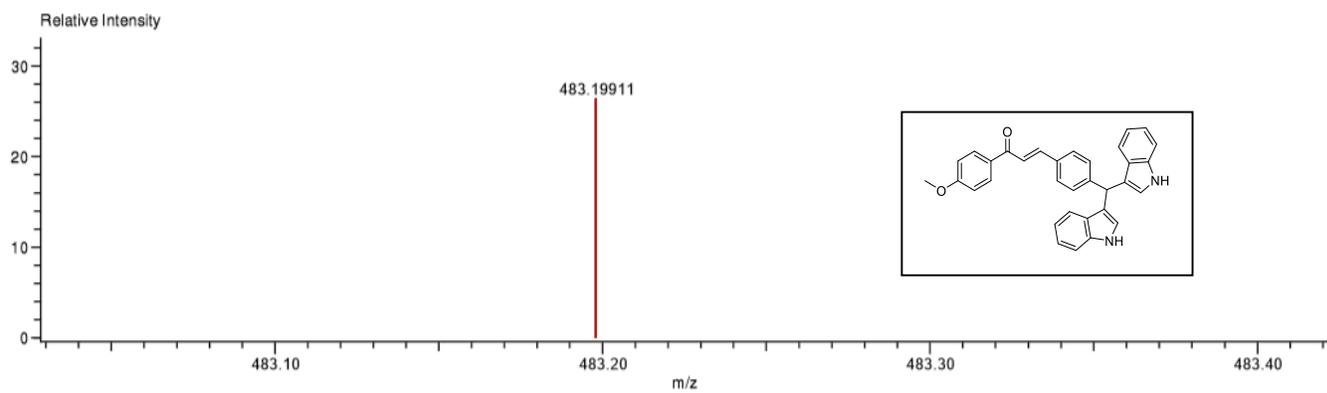


Charge number:1

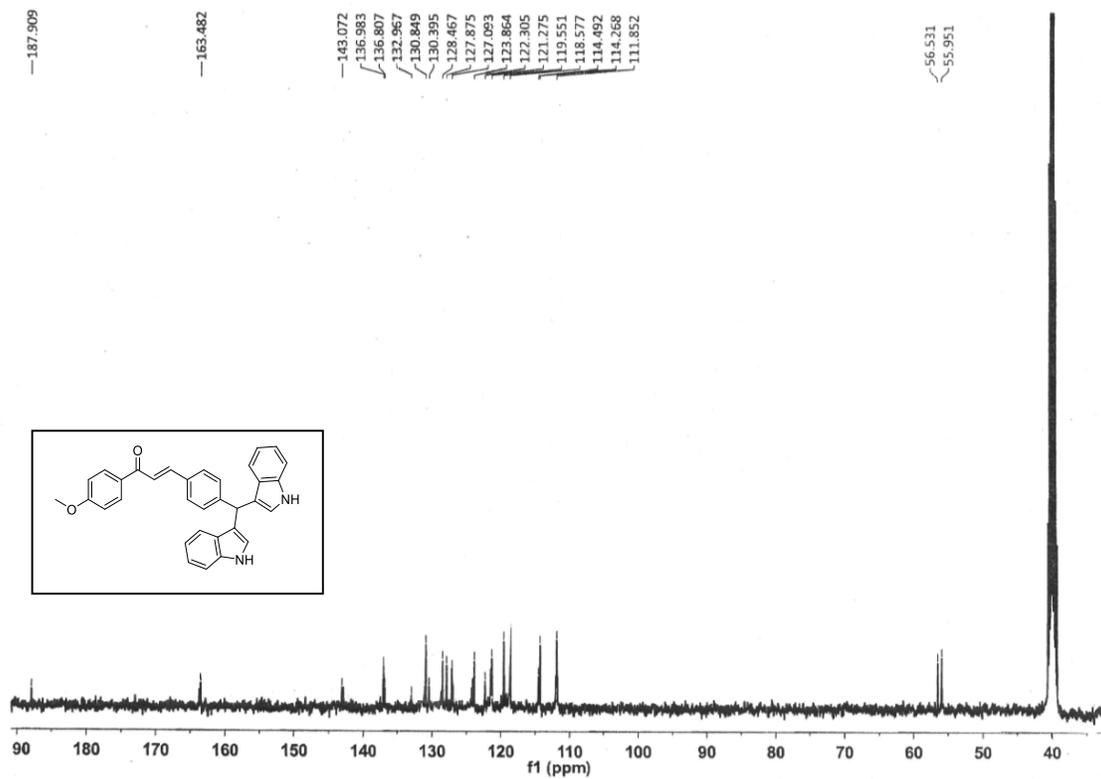
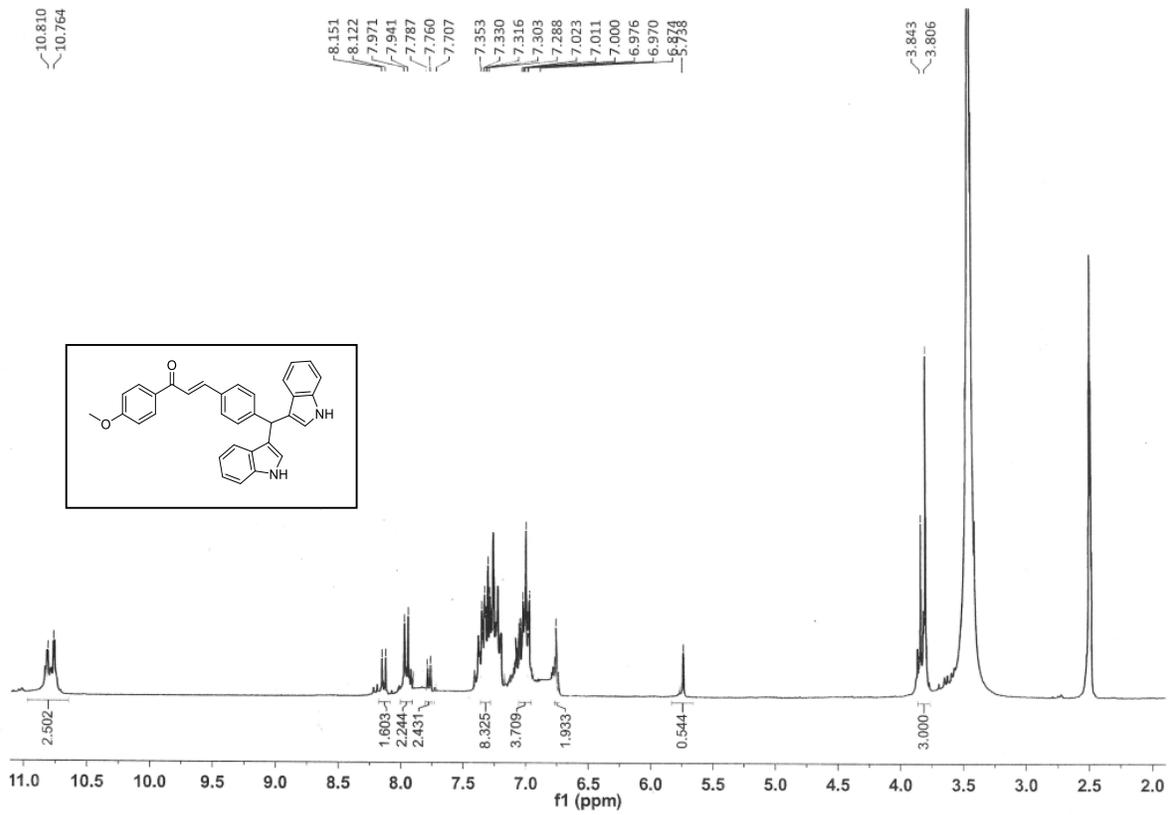
Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 32.0 (Fraction:Both)

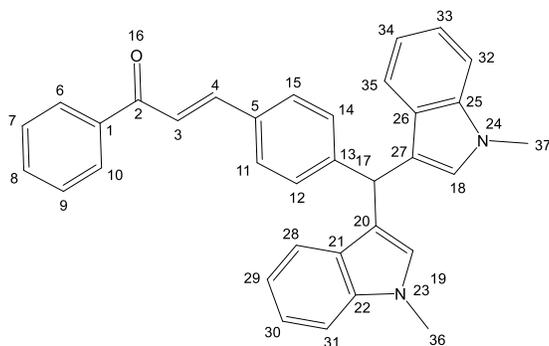
Element: ^{12}C :0 .. 100, ^1H :0 .. 100, ^{14}N :0 .. 3, ^{16}O :0 .. 3



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
483.19911	2115.38	483.19943	-0.32	0.66	$^{12}\text{C}_{33}^{14}\text{H}_{27}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$	21.5



16.2.3 Producto J3



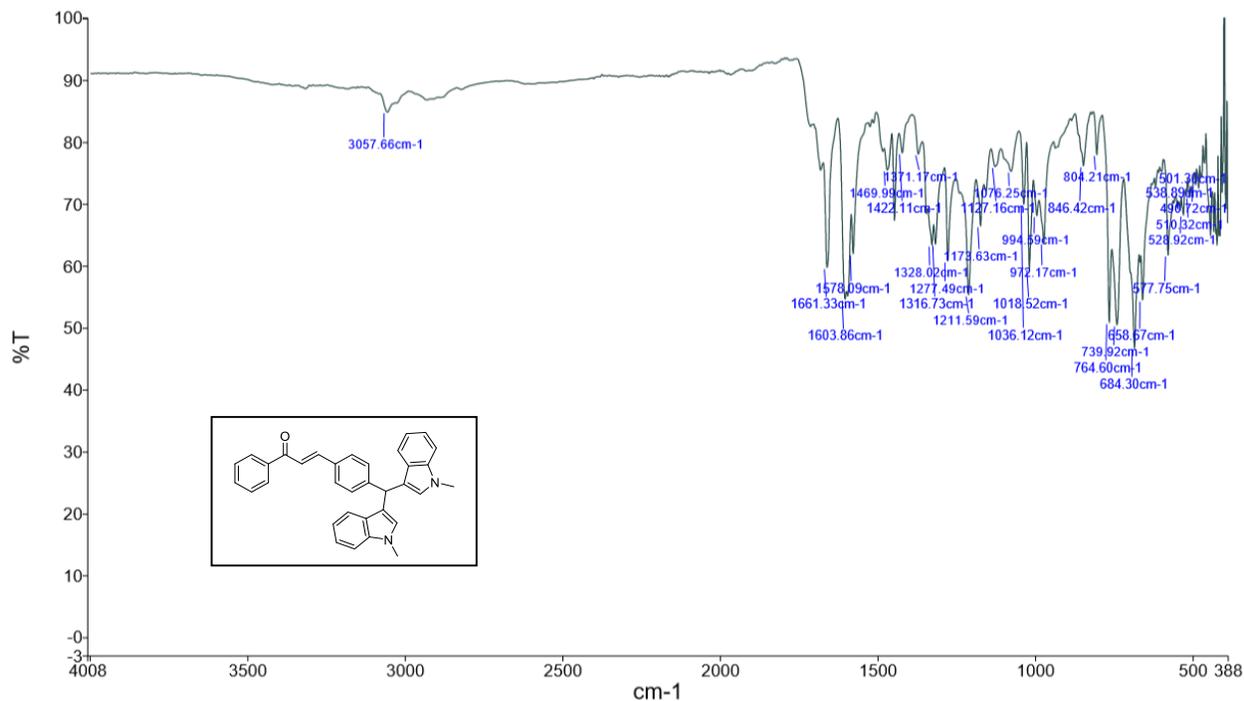
Datos teóricos de J3:

○ FM: $C_{34}H_{28}N_2O$

PM: 480.22 g/mol

Análisis:

IR (ATR): 3057.66 cm^{-1} ($C_{sp^3}\text{-H}$), 1661.33 cm^{-1} ($C_2=O$), 1603.86 y 1578.09 cm^{-1} ($C=C$). EM (DART): masa exacta para $C_{34}H_{28}N_2O$ [M^{++1}] 481.21967, instauraciones $21.5\approx 22$. RMN H^1 : 3.7 ppm (6H, H_{36} y H_{37}), 5.8 ppm (H_{17}), 6.4 ppm (2H, H_{18} y H_{19}), 7.3 ppm (16H, H_{ar} y het), 7.6 ppm (2H, H_4 , H_5), 8.0 ppm (2H). RMN C^{13} : 32 ppm (C_{36} y C_{37}), 100 ppm (C), 109 ppm (C), 117-122 ppm ($8C_{ar}$), 125 ppm (C), 127-130 ppm (5C), 133 ppm (C_3), 146 ppm (C_4), 186 ppm (C_2), 205 ppm (C).

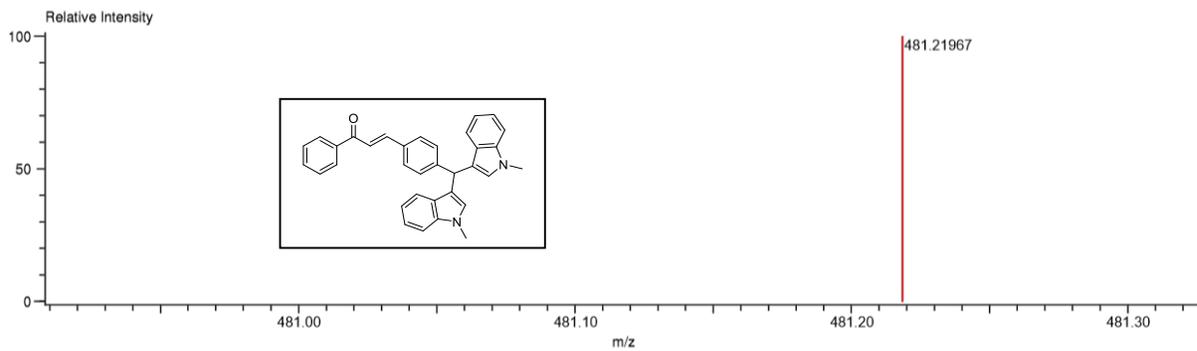


Charge number:1

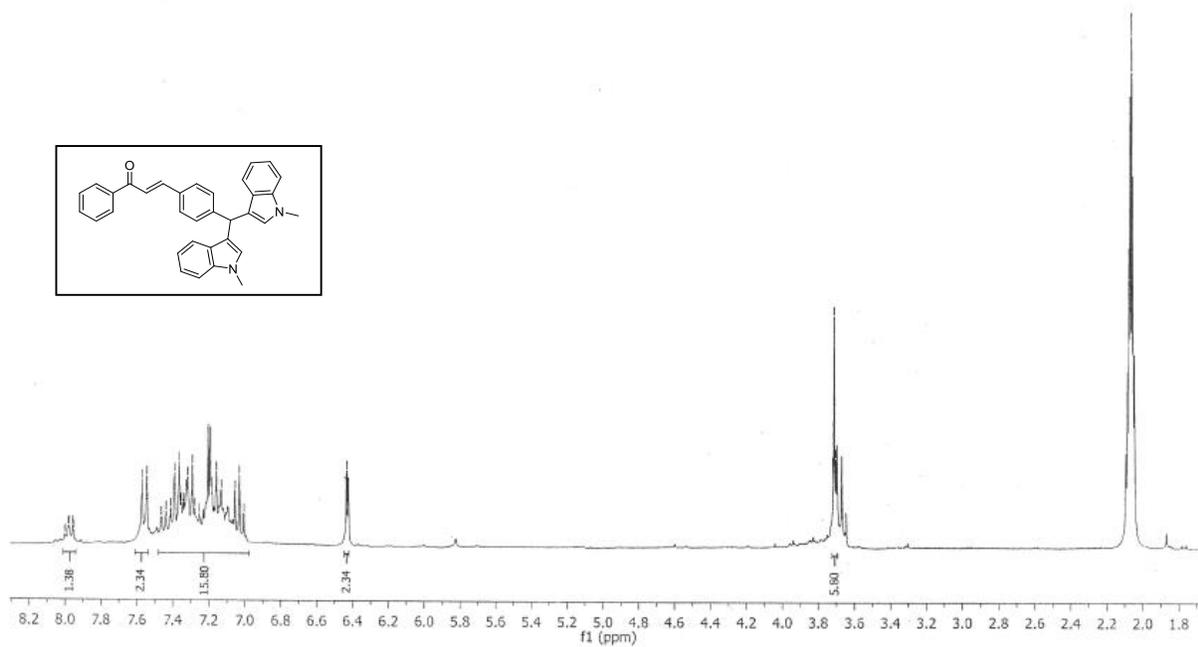
Tolerance:3.00(mmu)

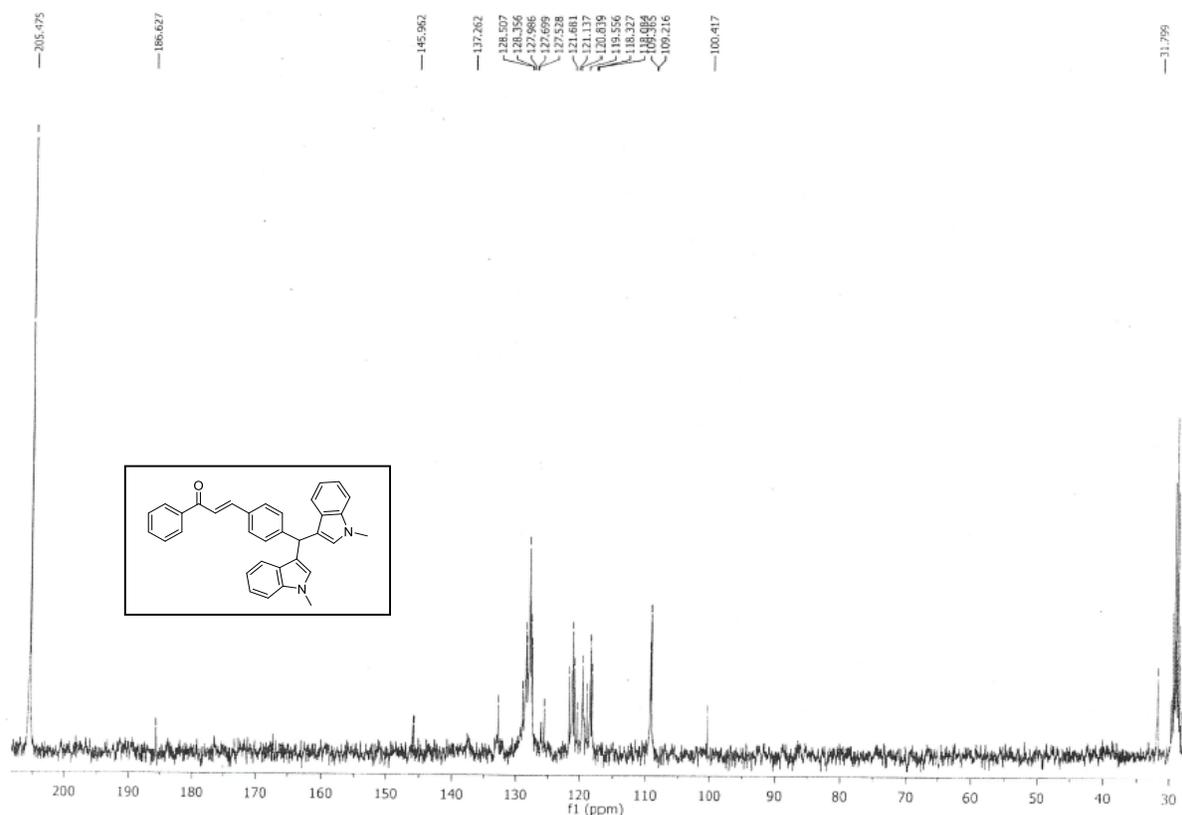
Unsaturation Number:0.0 .. 32.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 100, ¹⁴N:2 .. 5, ¹⁶O:2 .. 3

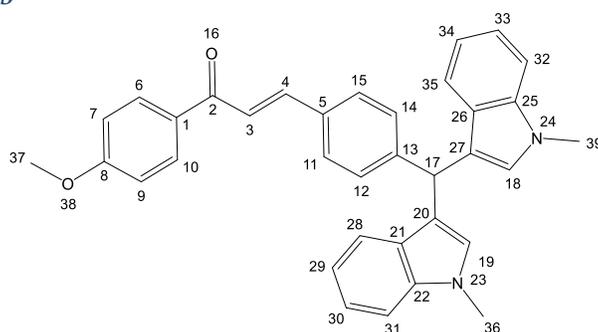


8.0003
7.9694
7.979
7.960
7.955
7.574
7.548
7.394
7.367
7.356
7.340
7.329
7.322
7.286
7.161
7.134
7.057
6.031
6.434
3.722
3.713
3.703





16.2.4 Producto J4



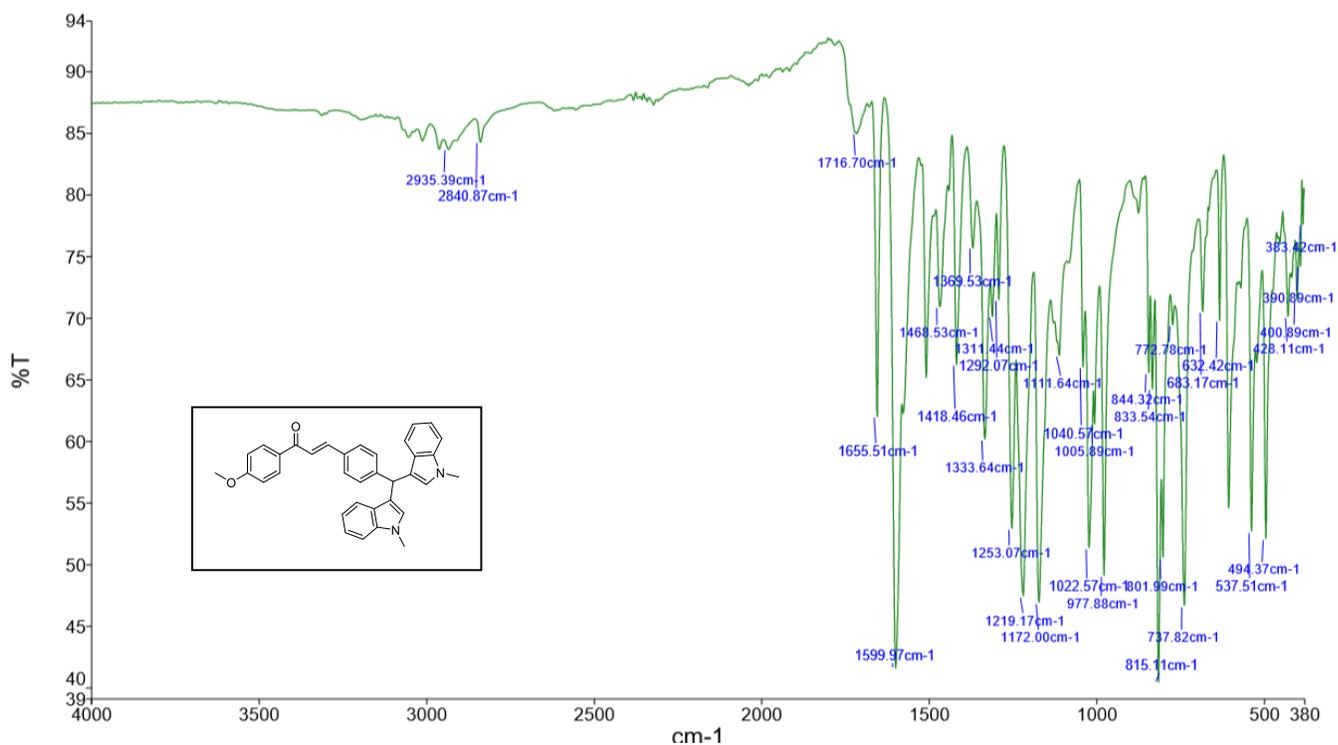
Datos teóricos de J4:

○ FM: $C_{35}H_{30}N_2O_2$

PM: 510.23 g/mol

Análisis:

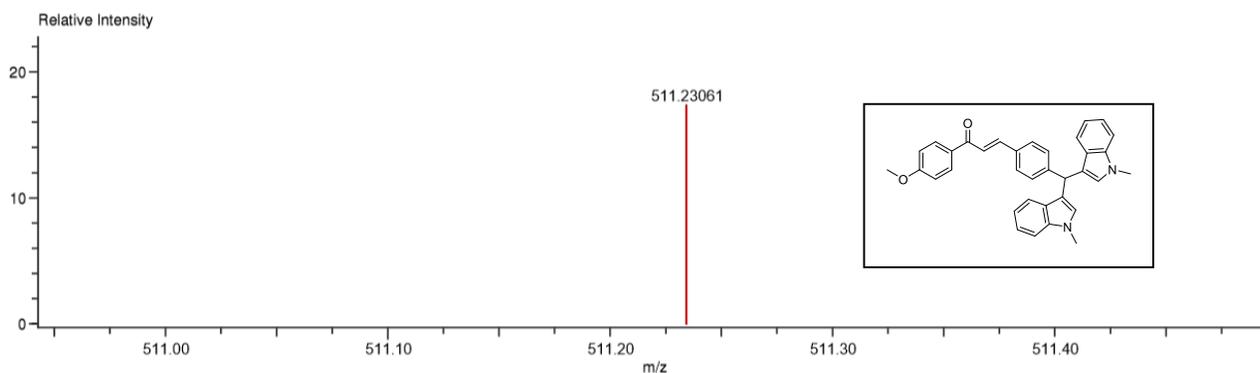
IR (ATR): 2935.39 y 2840.87 cm^{-1} ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1655.51 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1599.97, 1468.53 y 1418.46 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). EM (DART): masa exacta para $C_{33}H_{30}N_2O_2$ [M^++1] 511.2306, instauraciones 21.5≈22. RMN H^1 : 3.6 ppm (s, 3H, H_{37}), 3.75 ppm (s, 6H, H_{36} y H_{39}), 5.90 ppm (s, 1H, H_{17}), 6.48 ppm (s, 2H, H_{18} , H_{19}), 6.80 ppm (m, 6H, H_{ar}), 7.3 ppm (m, 7H, H_{ar}), 7.55 ppm (m, 2H, H_{12} y H_{14}), 7.7 ppm (d, 1H, H_4), 7.80 ppm (d, 2H, H_7 y H_9). RMN C^{13} : 32.39 ppm (C_{36} y C_{39}), 55.87 ppm (C_{17}), 62.58 ppm (C_{37}), 109.80 ppm (C_{20} y C_{27}), 113.24 ppm (C_{31} y C_{32}), 113.6 ppm (C_7 y C_9), 116.50 ppm (C_{29} y C_{34}), 118.68 ppm (C_{28} y C_{35}), 119.24 ppm (C_{30} y C_{33}), 121.49 ppm (C_{18} y C_{19}), 126.93 ppm (C_{11} y C_{15}), 128.2 ppm (C_3), 128.79 ppm (C_{12} y C_{14}), 129.13 ppm (C_6 y C_{10}), 132.00 ppm (C_5), 134.55 ppm (C_{22} y C_{25}), 137.17 ppm (C_{13}), 152.16 ppm (C_4), 167.00 ppm (C_8), 192.72 ppm (C_2).



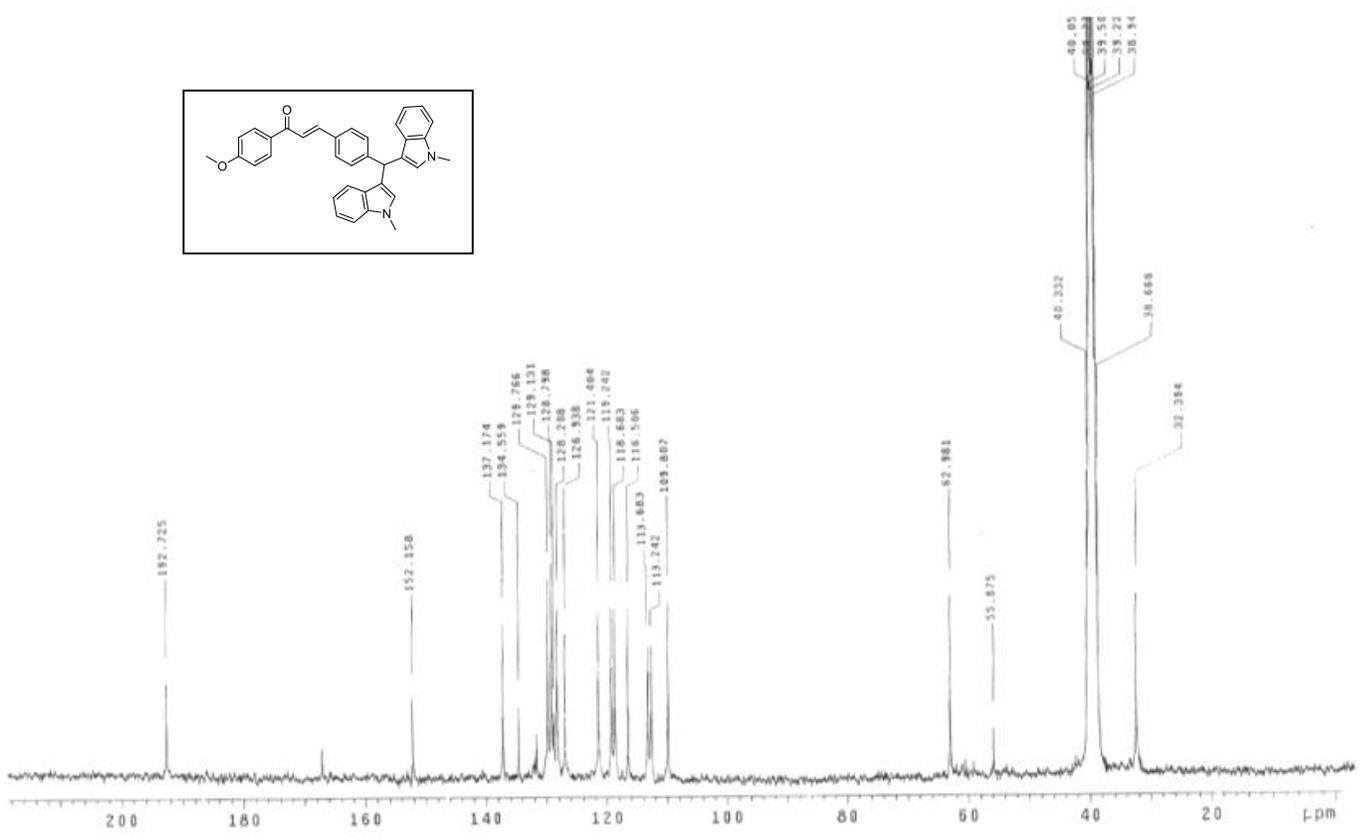
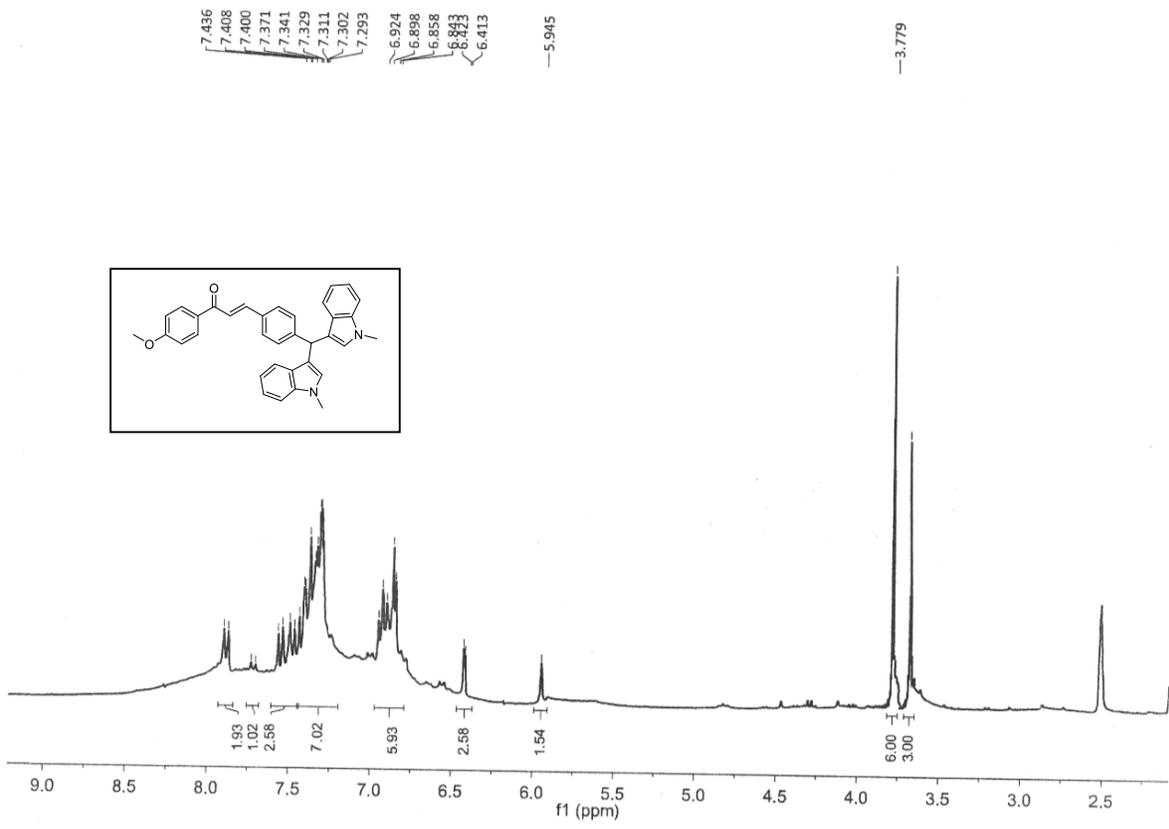
Charge number:1
 Element: ^{12}C :0 .. 100, ^1H :0 .. 100, ^{14}N :0 .. 3, ^{16}O :0 .. 3

Tolerance:3.00(mmu)

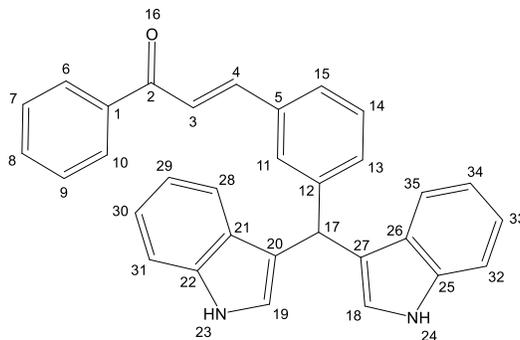
Unsaturation Number:0.0 .. 32.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
511.23061	13695.63	511.23073	-0.09	0.23	$^{12}\text{C}_{35}^{1}\text{H}_{31}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$	21.5



16.2.5 Producto J5



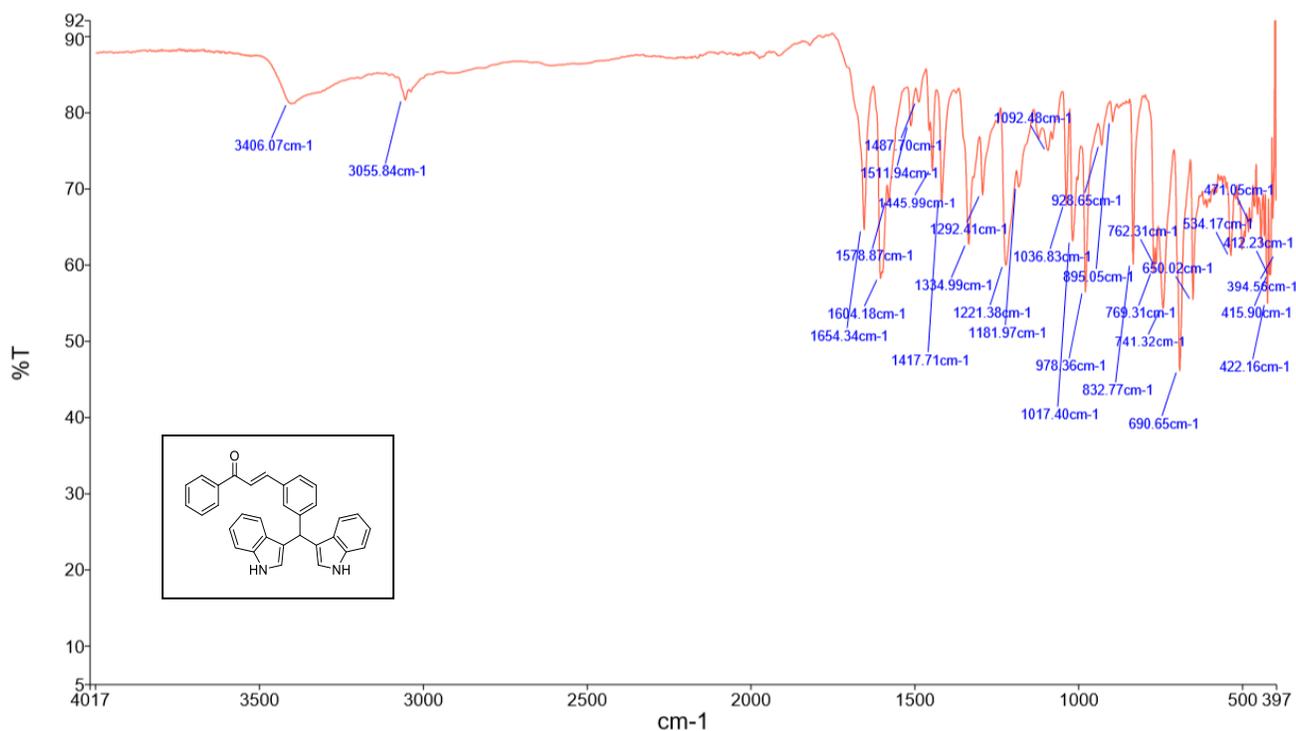
Datos teóricos de J5:

○ FM: $C_{32}H_{24}N_2O$

PM: 452.19 g/mol

Análisis:

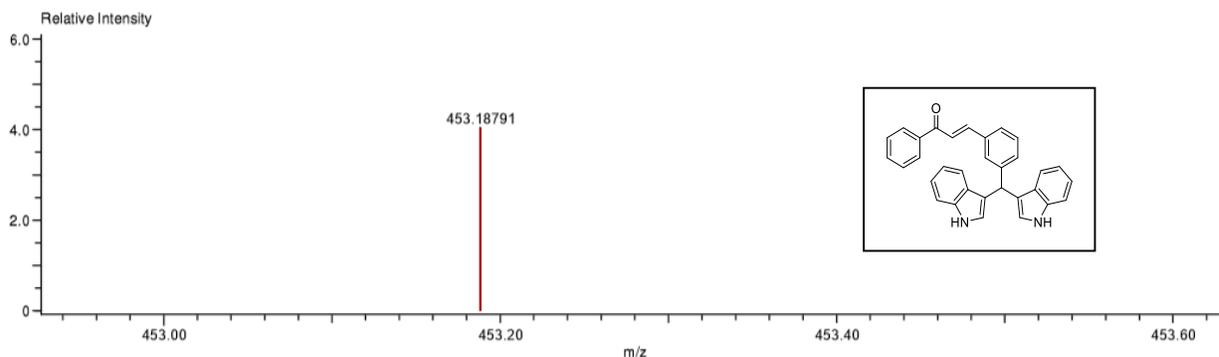
IR (ATR): 3406.07 cm^{-1} (N-H), 3055.84 cm^{-1} ($C_{sp^3}\text{-H}$), 1654.34 cm^{-1} (C=O), 1604.18 y 1578.87 cm^{-1} (C=C). EM (DART): masa exacta para $C_{32}H_{24}N_2O$ [M^++1] 453.1879, instauraciones $21.5 \approx 22$.



Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 100, ¹⁴N:2 .. 5, ¹⁶O: 1..

Tolerance:3.00(mmu)

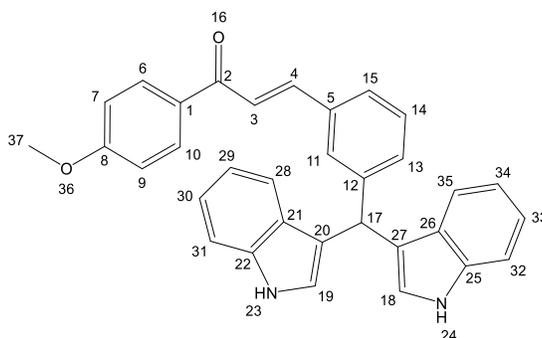
Unsaturation Number:0.0 .. 32.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
453.18791	2357.76	453.18886	-0.96	-2.10	¹² C ₃₂ ¹ H ₂₆ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₁	21.5

***Para el producto "J5" no se cuentan con los espectros de: RMN C¹³ y RMN H¹. Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.2.6 Producto J6



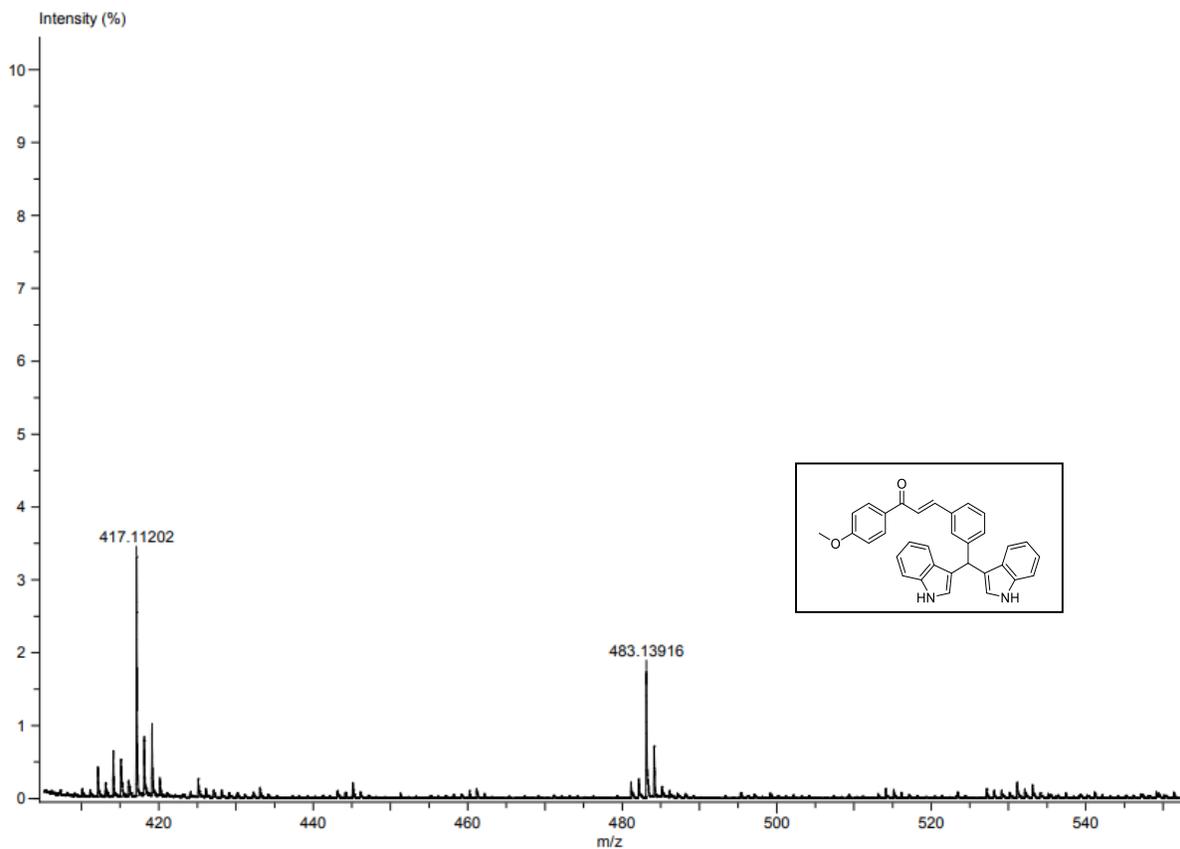
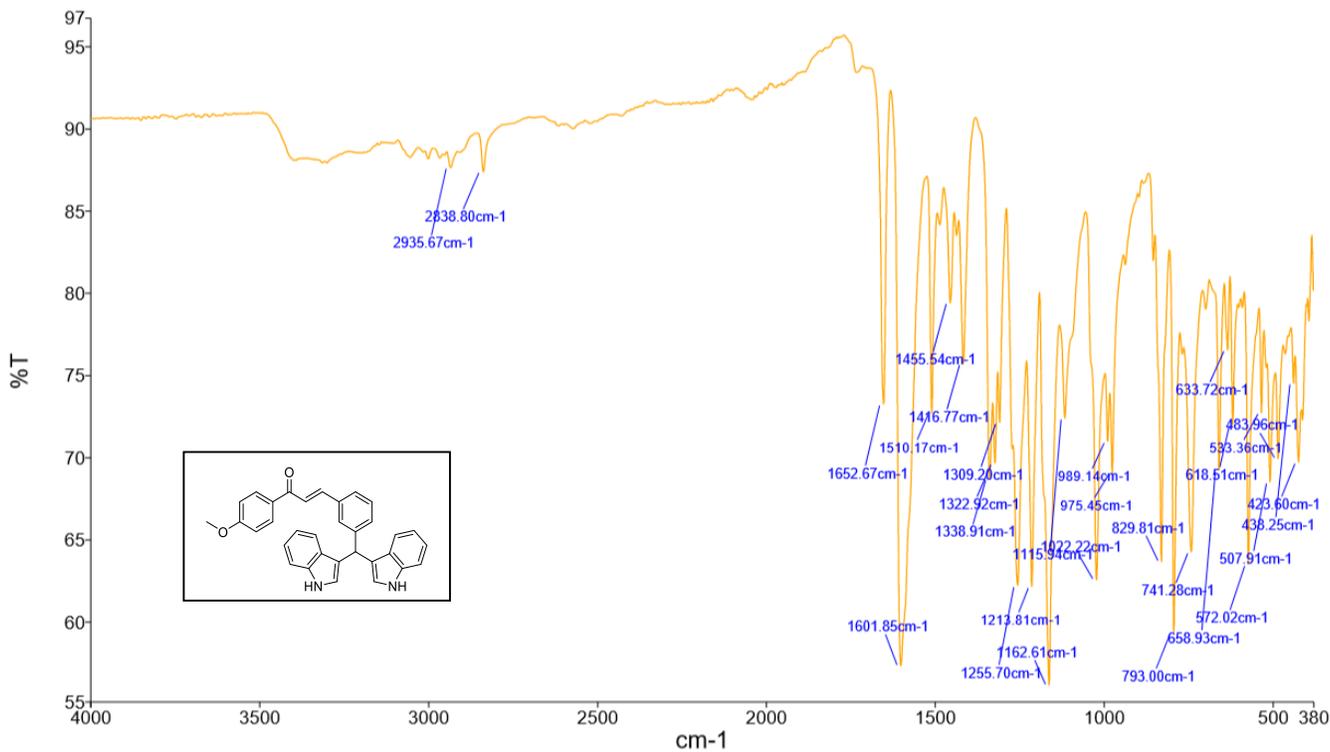
Datos teóricos de J6:

○ FM: C₃₃H₂₆N₂O₂

PM: 482.20 g/mol

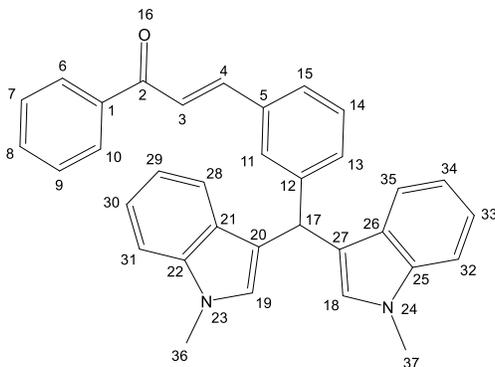
Análisis:

IR (ATR): 3500 cm⁻¹ (N-H), 2935.67 y 2838.80 cm⁻¹ (C_{sp3}-H), 1652.67 cm⁻¹ (C=O), 1601.85 y 1510.17 cm⁻¹ (C=C). EM (DART): masa exacta para C₃₃H₂₆N₂O₂ [M⁺+1] 483.1391, insaturaciones 21.5≈22.



***Para el producto "J6" no se cuentan con los espectros de: RMN C¹³ y RMN H¹. Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.2.7 Producto J7



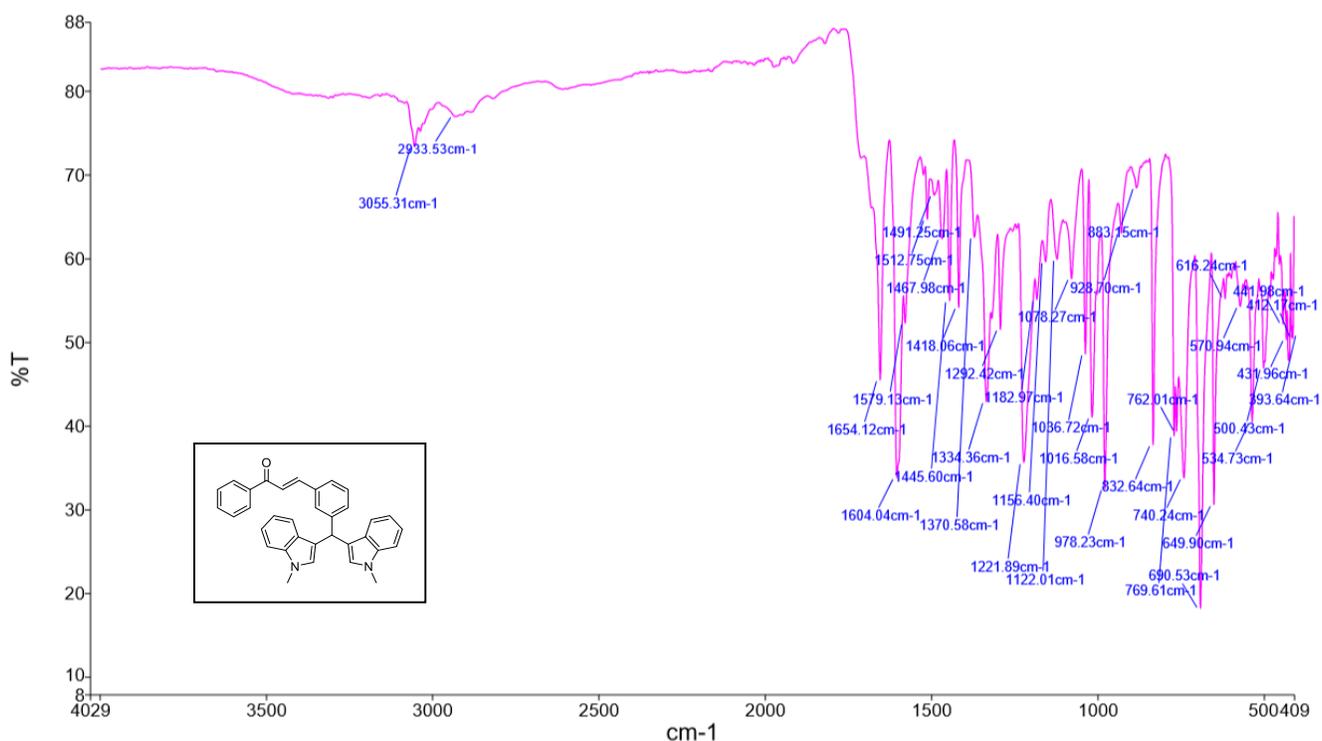
Datos teóricos de J7:

○ FM: $C_{34}H_{28}N_2O$

PM: 480.22 g/mol

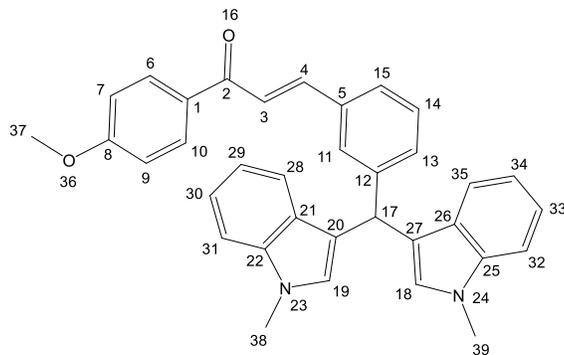
Análisis:

IR (ATR): 3055.31 y 2933.53 cm^{-1} ($C_{sp^3}-H$), 1654.12 cm^{-1} ($C=O$), 1604.04, 1579.13 y 1512.75 cm^{-1} ($C=C$). EM (DART): masa exacta para $C_{34}H_{28}N_2O$ [M^{+1}] 483.1391, instauraciones 21.5≈22.



***Para el producto "J7" no se cuentan con los espectros de: RMN C^{13} y RMN H^1 . Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.2.8 Producto J8



Datos teóricos de J8:

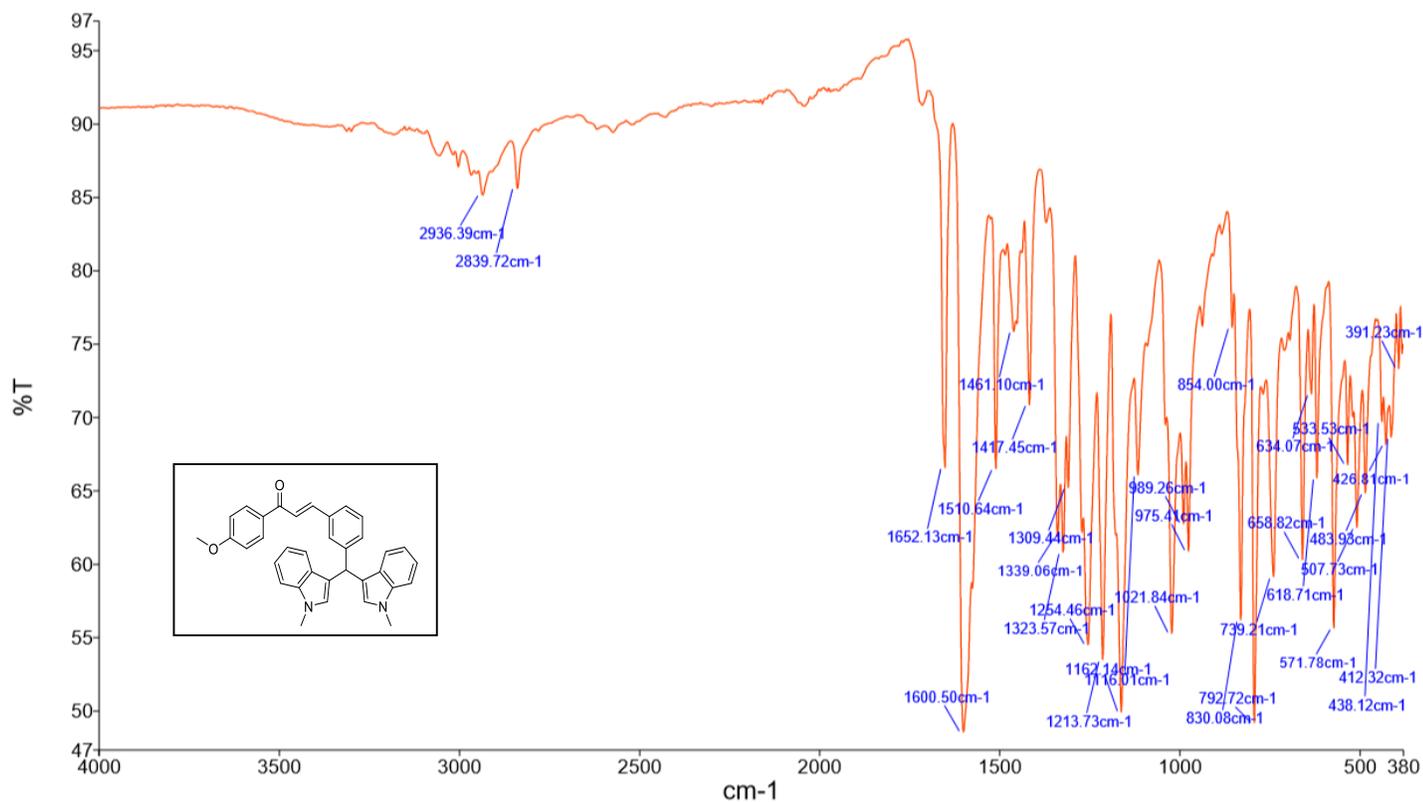
○ FM: $C_{35}H_{30}N_2O_2$

PM: 510.23 g/mol

Análisis:

IR (ATR): 2936.39 y 2839.72 cm^{-1} ($C_{sp^3}-H$), 1652.13 cm^{-1} ($C=O$), 1600.50 y 1510.64 cm^{-1} ($C=C$).

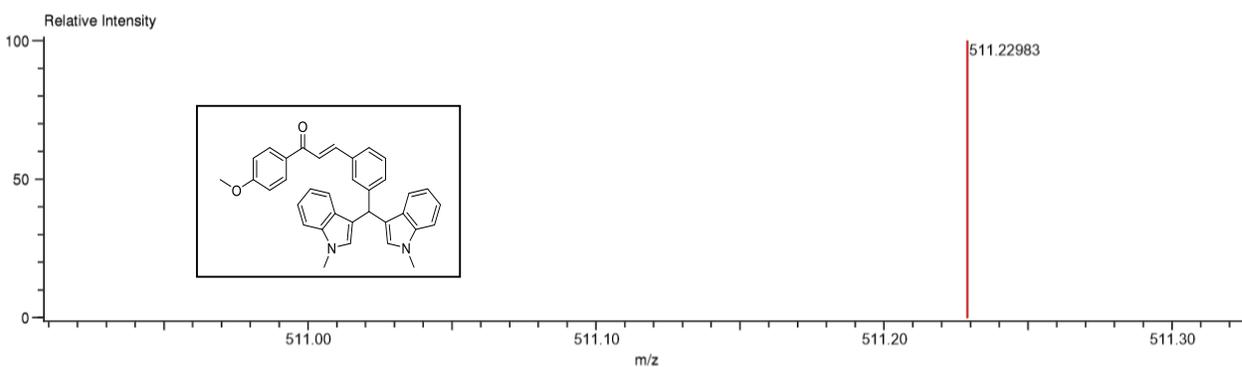
EM (DART): masa exacta para $C_{35}H_{30}N_2O_2$ [M^++1] 511.2298, instauraciones 21.5≈22.



Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 100, ¹⁴N:2 .. 5, ¹⁶O:2 .. 3

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 32.0 (Fraction:Both)

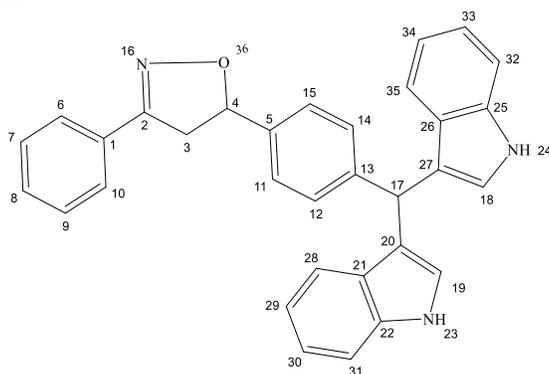


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
511.22983	4035.63	511.23073	-0.90	0.17	¹² C ₃₅ ¹ H ₃₁ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₂	21.5

***Para el producto "J8" no se cuentan con los espectros de: RMN C¹³ y RMN H¹. Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.3 Espectros híbridos isoxazolidinas-DIM

16.3.1 Producto A1



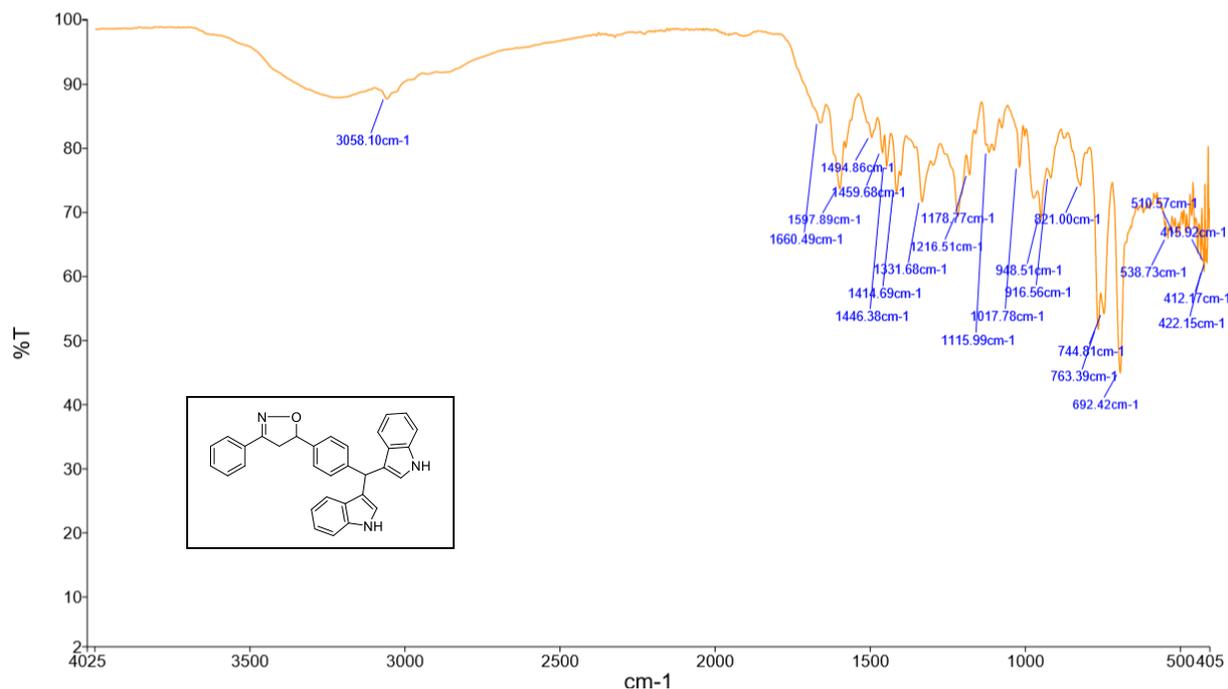
Datos teóricos de J3:

○ FM: $C_{32}H_{25}N_3O$

PM: 467.20 g/mol

Análisis:

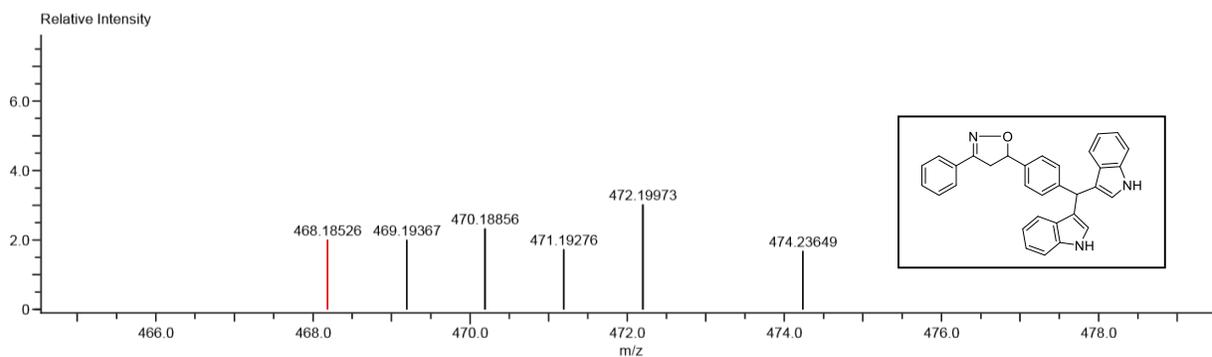
IR (ATR): 3400 cm^{-1} (N-H), 3058.10 cm^{-1} ($C_{sp^3}\text{-H}$), 1660.49 cm^{-1} (C=N), 1597.89 , 1494.86 y 1459.68 cm^{-1} (C=C), 1017.78 , 948.51 y 960.56 cm^{-1} (N-O). EM (DART): masa exacta para $C_{32}H_{25}N_3O$ [M^++1] 468.1826, insaturaciones 22.



Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 40, ¹H:0 .. 50, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 3

Tolerance:3.00(mmu)

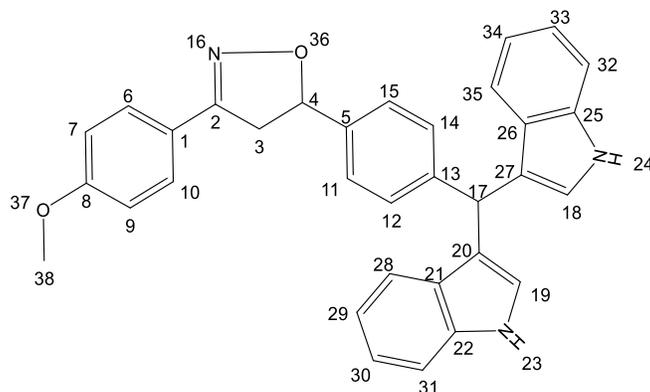
Unsaturation Number:0.0 .. 100.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
468.18526	6061.09	468.18378	1.49	3.17	¹² C ₃₂ ¹ H ₂₆ ¹⁴ N ₃ ¹⁶ O	22.0

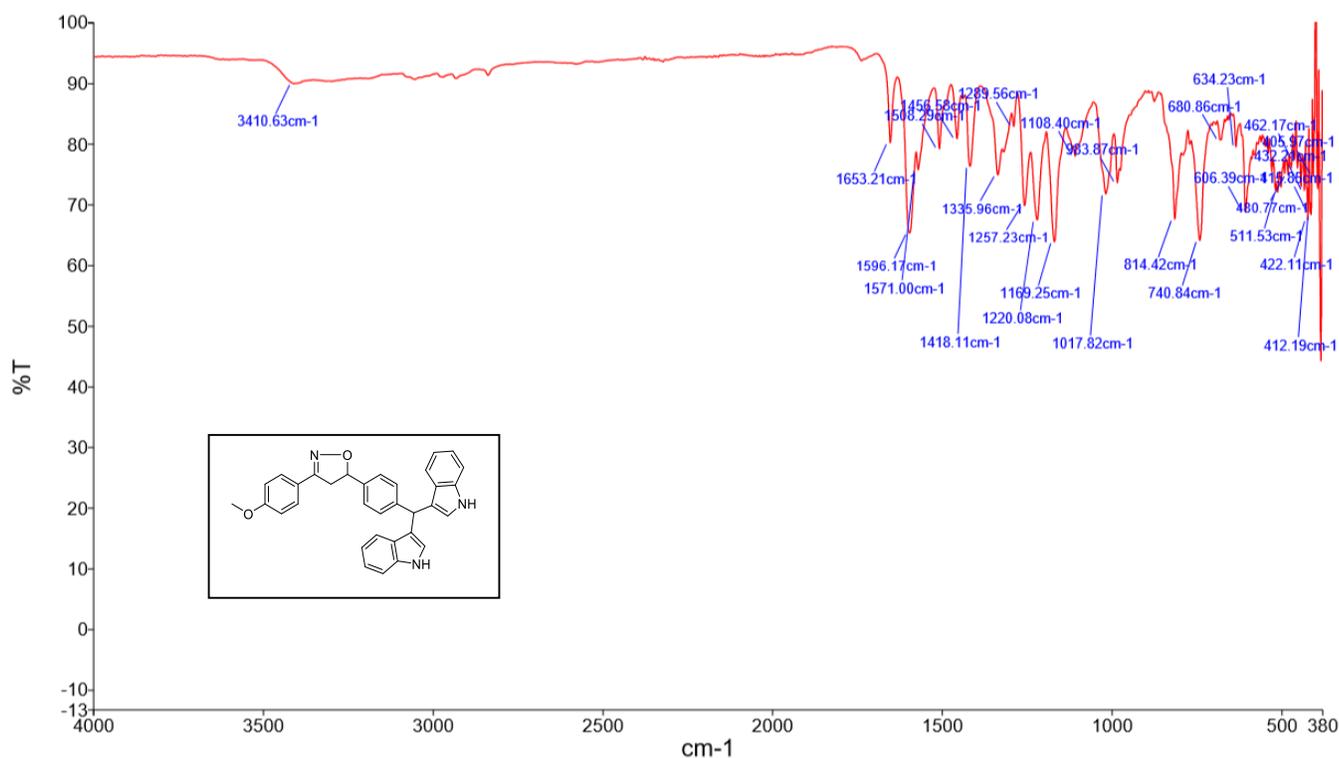
***Para el producto "A1" no se cuentan con los espectros de: RMN C¹³ y RMN H¹. Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.3.2 Producto A2



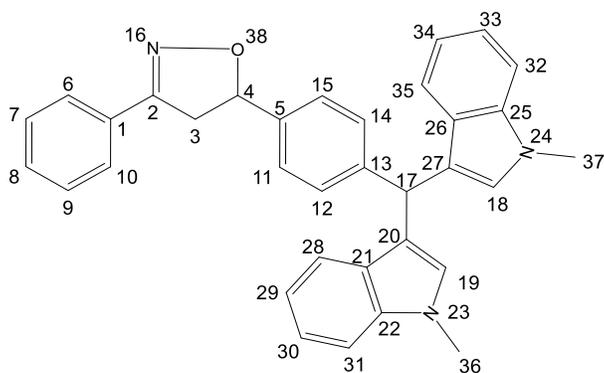
Análisis:

IR (ATR): 3410.63 cm^{-1} (N-H), 1653.21 cm^{-1} (C=N), 1597.17, 1571.00 y 1508.29 cm^{-1} (C=C), 1108.40 y 983.87 cm^{-1} (N-O).



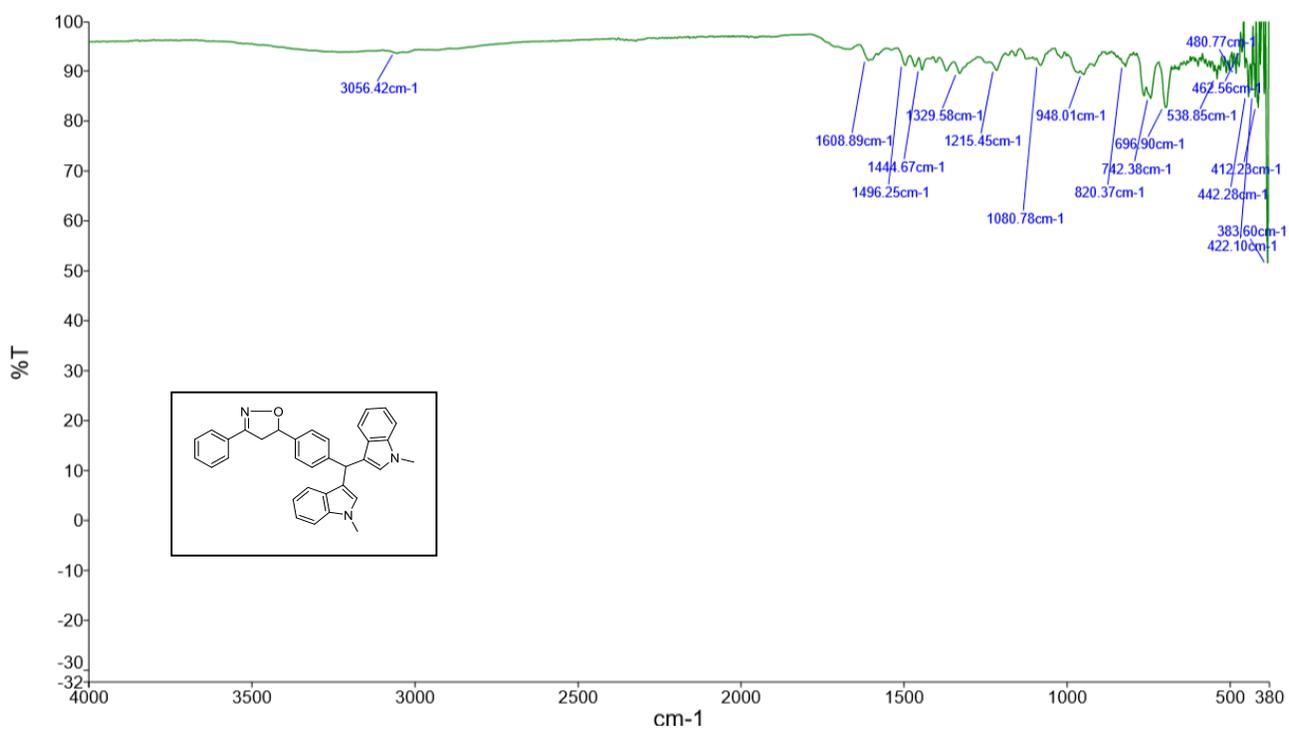
***Para el producto "A2" no se cuentan con los espectros de: EM, RMN C^{13} y RMN H^1 . Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.3.3 Producto A3



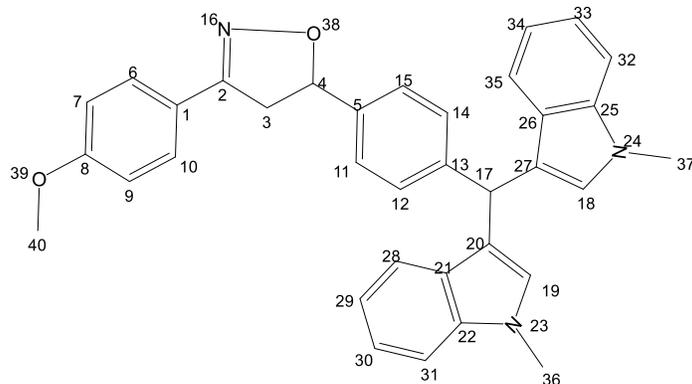
Análisis:

IR (ATR): 3056.42 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$), 1608.89 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$), 1496.25 y 1444.67 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), 1080.78 y 948.01 cm^{-1} (N-O).



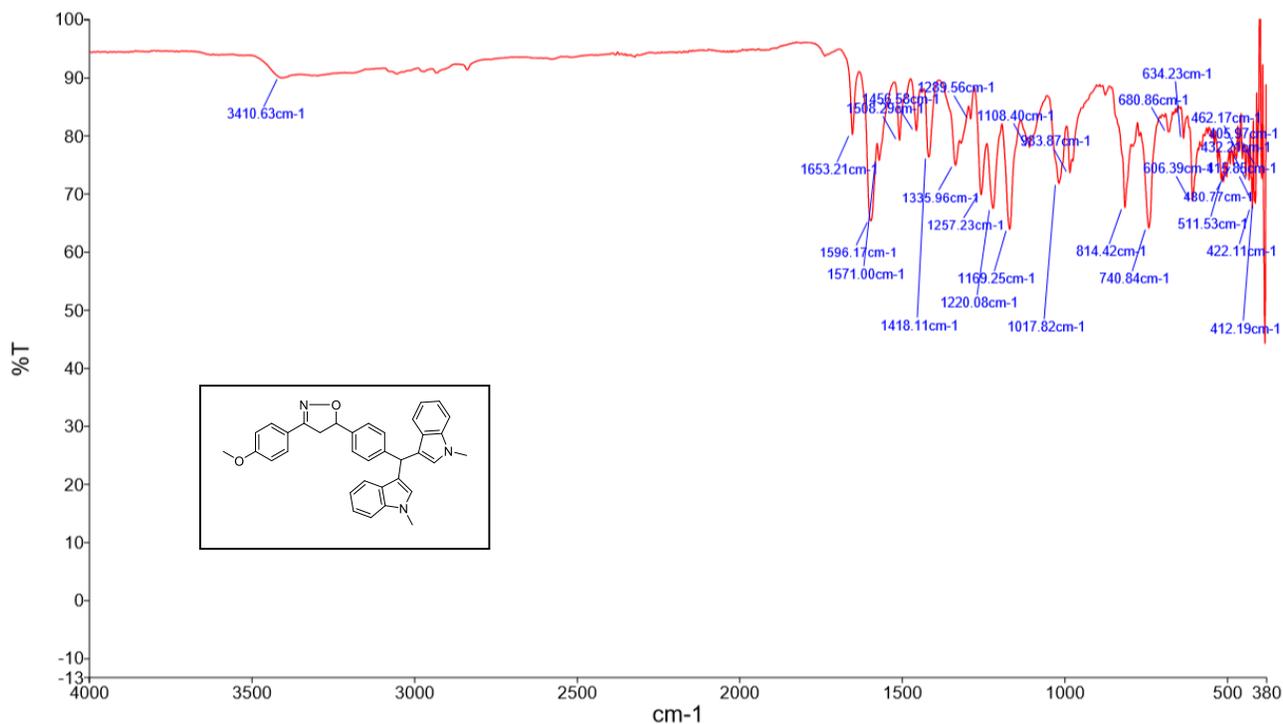
***Para el producto "A3" no se cuentan con los espectros de: EM, RMN C^{13} y RMN H^1 . Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.3.4 Producto A4



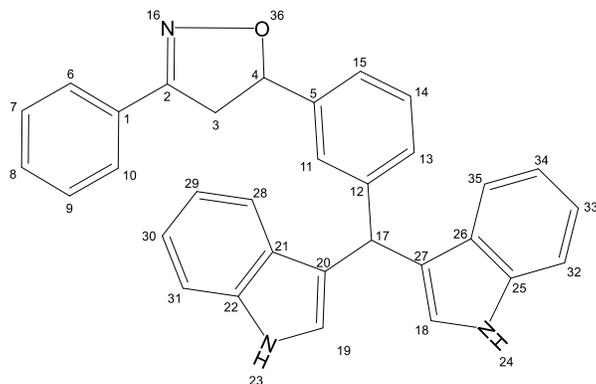
Análisis:

IR (ATR): 3410.63 cm^{-1} (*), 1653.21 cm^{-1} (C=N), 1596.17 y 1571.00 cm^{-1} (C=C), 1017.82 y 963.87 cm^{-1} (N-O).



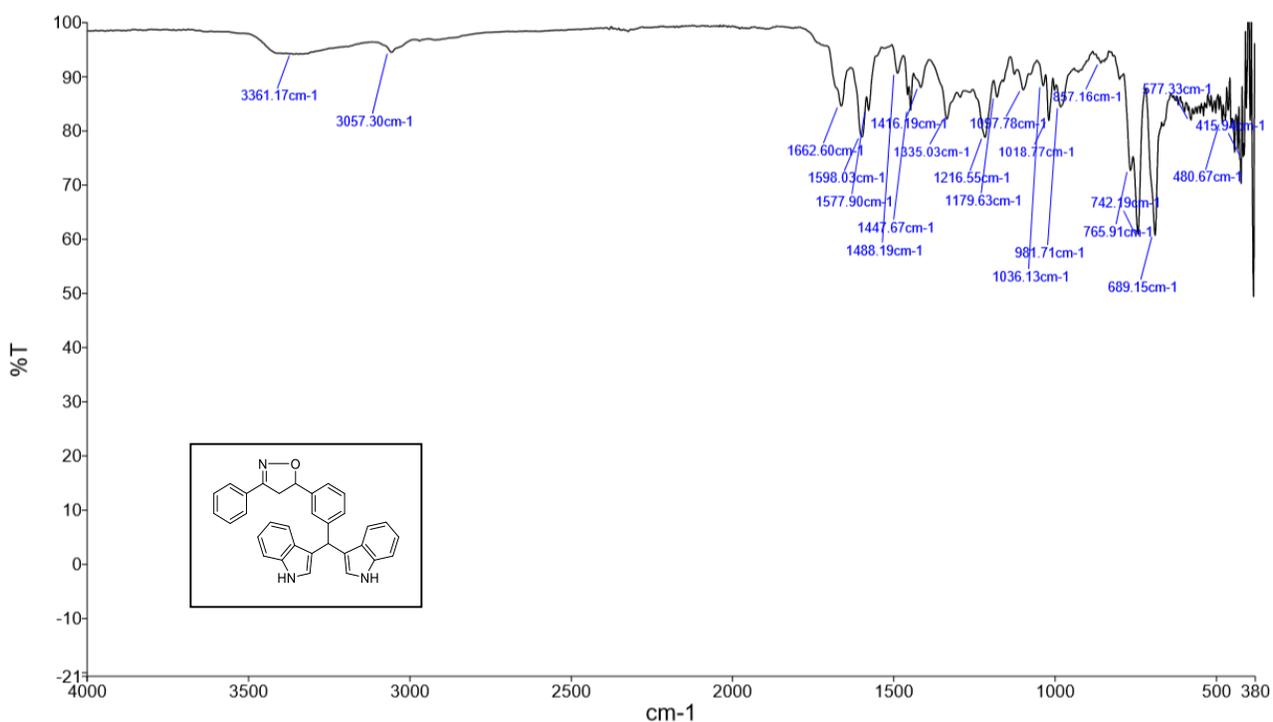
***Para el producto "A4" no se cuentan con los espectros de: EM, RMN C^{13} y RMN H^1 . Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.3.5 Producto A5



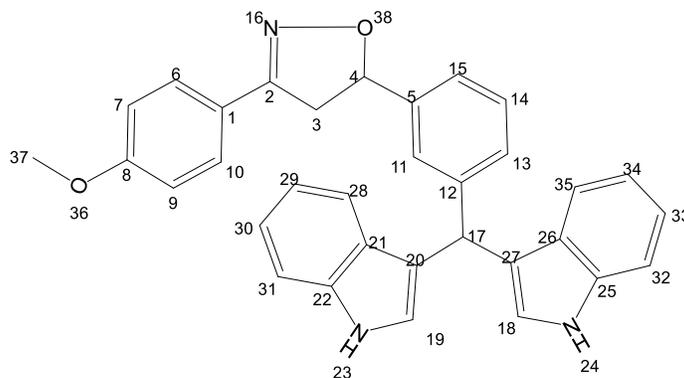
Análisis:

IR (ATR): 3361.17 cm^{-1} (N-H), 3057.30 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$), 1662.60 cm^{-1} (C=N), 1598.03 y 1577.90 cm^{-1} (C=C), 1036.13 y 981.74 cm^{-1} (N-O).



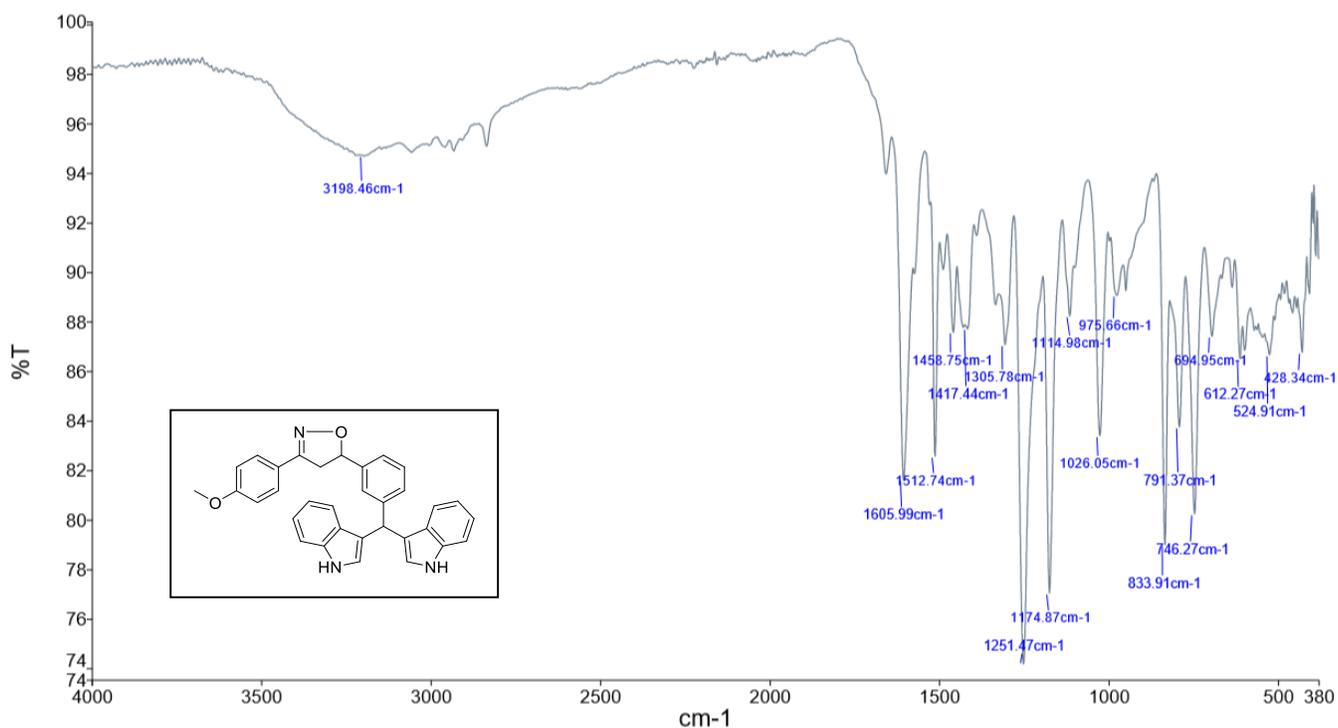
***Para el producto "A5" no se cuentan con los espectros de: EM, RMN C^{13} y RMN H^1 . Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.3.6 Producto A6



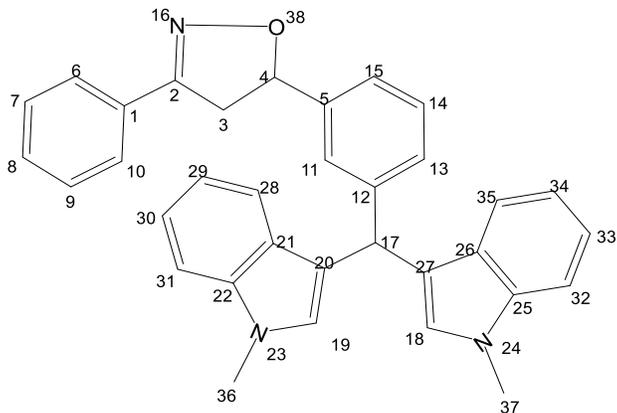
Análisis:

IR (ATR): 3250 cm^{-1} (N-H), 2900 y 2800 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1605.99 cm^{-1} (C=N), 1512.74, 1458.75 y 1417.44 cm^{-1} (C=C), 1026.05 y 975.66 cm^{-1} (N-O).



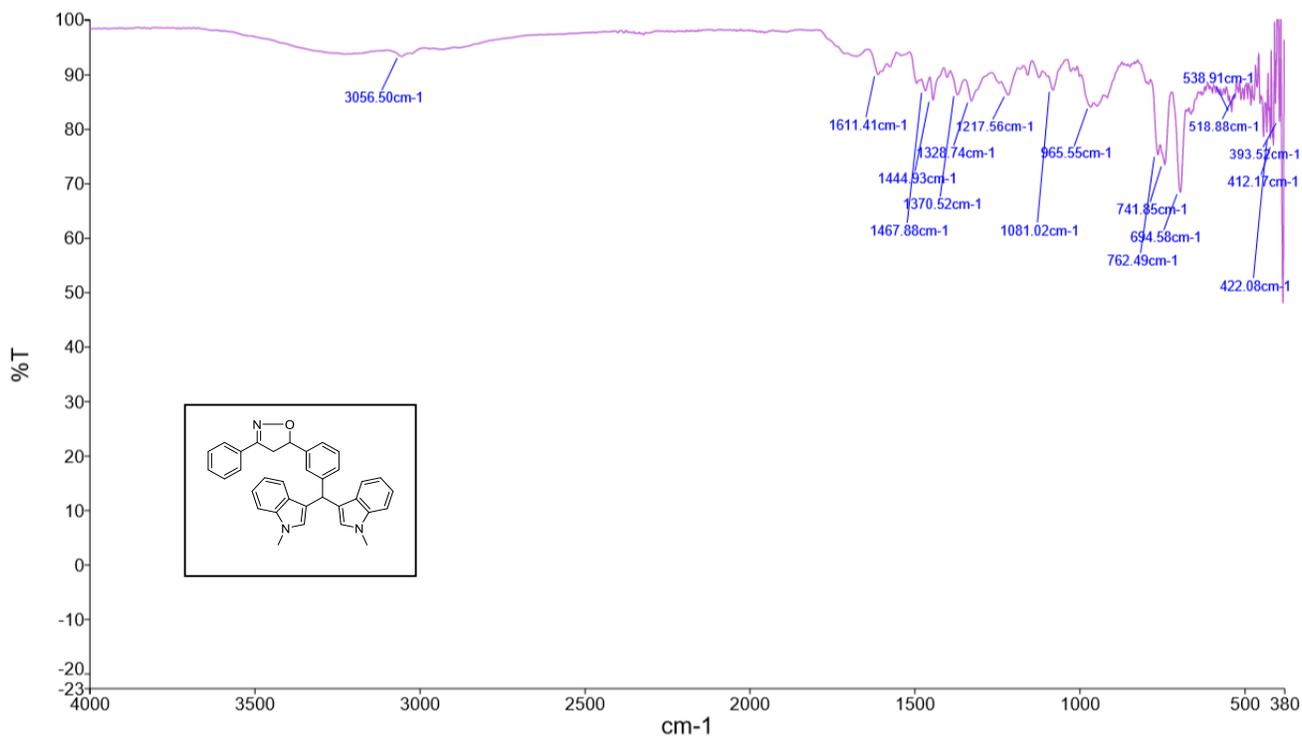
***Para el producto "A6" no se cuentan con los espectros de: EM, RMN C^{13} y RMN H^1 . Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.3.7 Producto A7



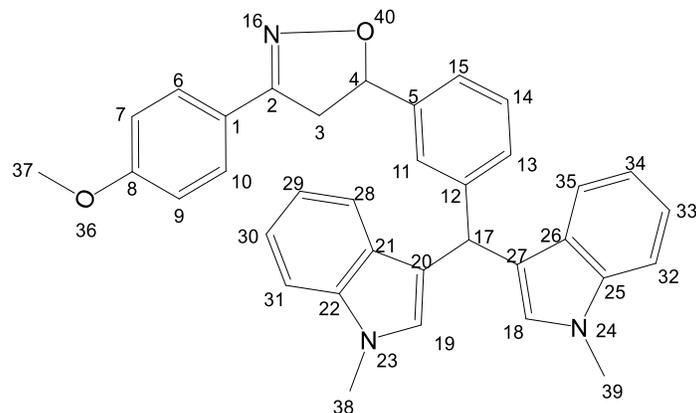
Análisis:

IR (ATR): 3056.50 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1611.41 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$), 1467.88 y 1444.93 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), 1081.02 y 965.55 cm^{-1} ($\text{N}-\text{O}$).



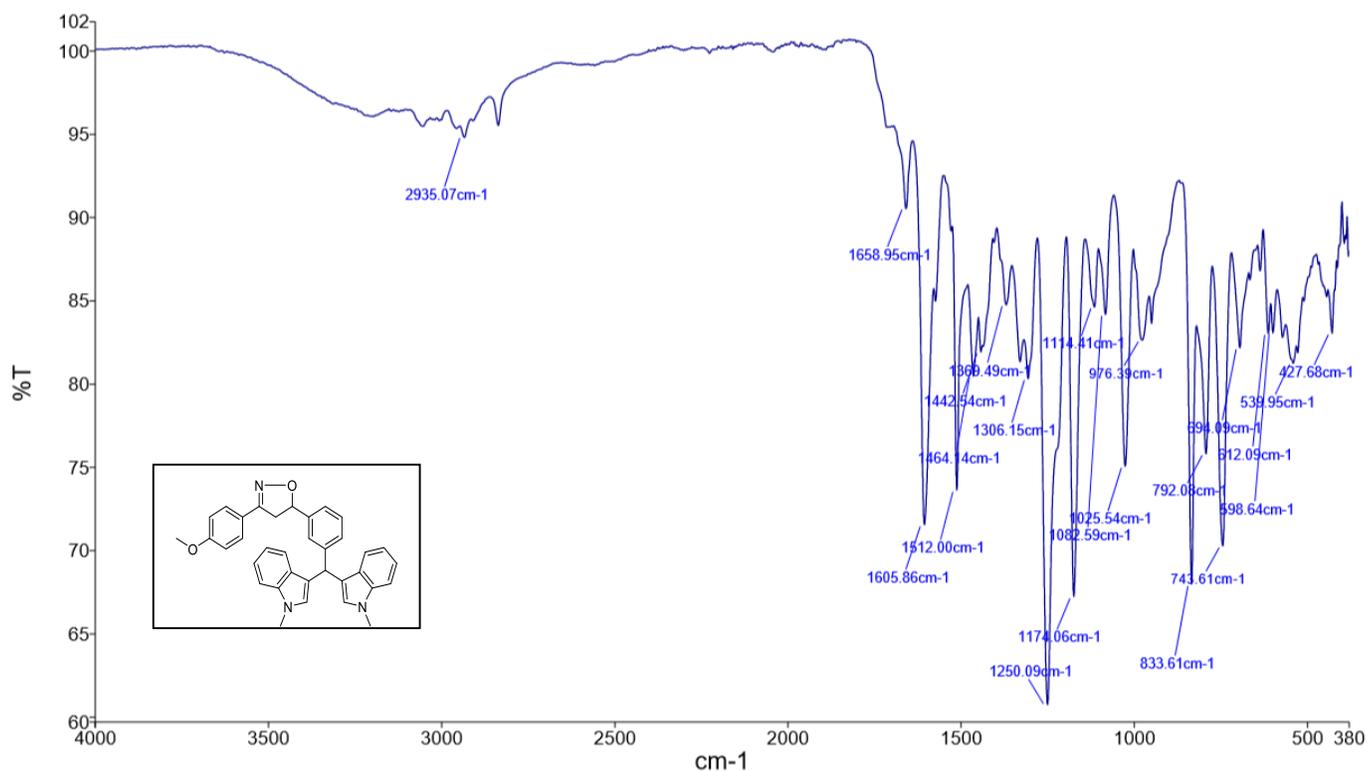
***Para el producto "A7" no se cuentan con los espectros de: EM, RMN C^{13} y RMN H^1 . Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.

16.3.8 Producto A8



Análisis:

IR (ATR): 2935.07 y 2800 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1658.95 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$), 1605.86, 1512.00 y 1464.14 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), 1025.54 y 976.39 cm^{-1} ($\text{N}-\text{O}$).



***Para el producto "A8" no se cuentan con los espectros de: EM, RMN C^{13} y RMN H^1 . Esto debido a que las muestras enviadas a análisis fueron detenidas y extraviadas por motivos extraordinarios relacionados al paro de actividades por la pandemia del SARS-CoV-2.