



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLAN

"SINTESIS DE 3,3'-DIINDOLILMETANO EMPLEANDO UNA
ARCILLA BENTONITICA Y DIFERENTES FUENTES DE ENERGIA
(MICROONDAS INFRARROJO Y ULTRASONIDO)."

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C A

P R E S E N T A :

FRANCISCA GARCIA LOPEZ

ASESOR DE TESIS: DR. JOSE GUILLERMO PENIERES CARRILLO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2005

m.340477



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Francisca Garcia

Lopez
FECHA: 25-October-2004

FIRMA: (Firma)

2

FFHOPE.m



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN



Reglamento de
 Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Síntesis de 3,3'-Diindolilmetano empleando una arcilla bentonítica
y diferentes fuentes de energía (microondas, infrarrojo y ultrasonido) "

que presenta la pasante: Francisca García López
 con número de cuenta: 096564215 para obtener el título de :
Química

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

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 3 de Septiembre de 2004

PRESIDENTE	<u>Q. Elia Catalina León Arias</u>	
VOCAL	<u>Dr. José Guillermo Penierès Carrillo</u>	
SECRETARIO	<u>Dr. José Luis Arias Téllez</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Q. Ma. Eugenia Carbajal Arenas</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q. Aurora Karina Franco Francisco</u>	

Dedicatorias.

A Mis Padres:

Por darme el apoyo en cada paso que doy, especialmente a ti Mama por tu confianza, amor y aliento para seguir estudiando y a ti papá también, espero que estén orgullosos de mí. Los quiero mucho.

A Isa, Manuel, Ale y Mago:

Por ser hermanos y amigos en los buenos y no tan buenos momentos. Que día a día sigamos compartiendo el amor, cariño y seamos más unidos. Gracias por el apoyo que me han dado los quiero mucho.

A Cecilio, Ale, Manuel y Yolanda:

Por los buenos momentos que hemos compartido en familia.

A Mis Sobrinos Saúl y Arturo:

Por dar alegría a la casa y que algún día tengan aspiración por una carrera universitaria. Los quiero.

A César:

Por todo el amor y cariño que me das en cada momento, sin olvidar el tiempo que hemos compartido juntos. Te amo Osito.

A Mi Abuelita Felicitas:

Por todo el amor que nos das a los nietos, somos muchos y tienes para todos. Gracias.

A la Familia Ancira Espínosa:

Por darme su apoyo y afecto para seguir estudiando, se los agradezco de todo corazón.

A la Familia Sandoval:

Por la amistad y la confianza que me han dado.

A la Generación 23 especialmente a Claudia, por haberme brindado su amistad.

A Lucia, Wendy, Marta, Rubén, Rafael, Ernesto, Sandra, Teresa, Rosa, Lidia, Roberto, Sandy, Claudia, Susana, Lili, Josefina y Violeta .

A todos los compañeros y amigos que alguna vez conocí e hicieron con su compañía más fácil mi estancia en la Universidad. Los llevo en el corazón.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme una formación profesional y ser una institución de excelencia.

Al Dr. José Guillermo Penieres por su paciencia y consejos durante el trabajo experimental, para la culminación de la Tesis, así también como el apoyo y amistad que me ha brindado.

A todos los profesores de la FES-Cuautitlán, que día a día se esfuerzan para dar lo mejor de sí, con entusiasmo y paciencia.

A mis compañeros de laboratorio Lucía, César, Eduardo, Sandra, Ernesto, Angélica, maestras Ofelia y Claudia por la amistad que me brindaron.

Al Q. César I. Sandoval y Q. José Ernesto Valdés por la ayuda técnica y moral para la elaboración de este trabajo.

A todo el personal que labora en la Sección de Química Orgánica.

A los sinodales por el tiempo dedicado y la colaboración en el mejoramiento de este trabajo.

A Raymundo Garduño M. por el apoyo técnico brindado durante la realización de este trabajo.

Al Sr. Draucín Jiménez por la ayuda prestada en la elaboración y reparación del material de vidrio.

Al Q. Pablo Matamoros por la ayuda prestada en el equipo Cromatógrafo de Gases acoplado a Masas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

Al Dr. José Guadalupe López Cortes, por su colaboración.

El trabajo de Tesis se realizó en el Laboratorio L-121 de la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), bajo la asesoría del Dr. José Guillermo Penieres Carrillo.

De manera muy especial se agradece el apoyo brindado para la realización de esta Tesis a la DGAPA-UNAM, realizada bajo el proyecto PAPIIT IN 223602

ÍNDICE

	Página
CAPÍTULO I	
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II	
OBJETIVOS	3
CAPÍTULO III	
GENERALIDADES	
3.1. Origen de las arcillas	4
3.2 . Arcillas	4
3.3. Bentonita	5
3.3.1. Estructura de la Bentonita	5
3.3.2. Composición de la bentonita	7
3.4. Acidez de las arcillas	7
3.5. Importancia de la aplicación de las arcillas en reacciones orgánicas	8
3.6. Espectro electromagnético	11
3.7. Microondas.	12
3.7. 1. Aplicaciones de la energía de microondas	15
3.8. Ultrasonido	16
3.8.1. Antecedentes del ultrasonido	16
3.8.2. Fundamento del ultrasonido	18
3.9. Infrarrojo	21
3.9.1. Aplicaciones de la energía de infrarrojo	22
3.10. Indol	23
3.10.1. Antecedentes históricos	23
3.10.2. Estructura y reactividad del indol	27
3.10.3. 3,3'-Diindolilmetano (DIM)	29

CAPÍTULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Reactivos, material y equipo	33
4.2. Metodología experimental	34

CAPÍTULO V

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	39
---	----

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES	43
REFERENCIAS	44

APÉNDICE

Capítulo I

Introducción

INTRODUCCIÓN.

En el estudio de las reacciones orgánicas, surge la necesidad de proponer y realizar nuevos métodos de experimentación para la síntesis de compuestos, de tal manera que estos nuevos métodos sean sencillos, rápidos, económicos y además con un menor impacto al medio ambiente. Es así como se han buscado fuentes de energía alternativas a la térmica como son la de microondas, ultrasonido e infrarrojo, entre otras, para irradiar una mezcla de reacción.

En consecuencia, se ha encontrado que al emplear estos tipos de energía se observa el abatimiento en los tiempos de reacción, un mayor porcentaje de obtención del producto esperado, aumenta la selectividad, se reduce la cantidad de disolventes tradicionales empleados o se tiene la ausencia total de éstos evitando un gran impacto ecológico y, en general, se optimizan las condiciones de reacción.

Por otro lado, el indol y sus compuestos derivados han captado la atención de los químicos orgánicos. Tal es el caso del 3,3'-diindolilmetano (DIM), debido a su gran aplicación e importancia biológica; para ello, se han buscado métodos alternativos de síntesis de los cuales ya existen un gran número de ellos.¹

De ahí la importancia y propósito del presente trabajo, que es el llevar a cabo la síntesis del DIM de una manera rápida, sencilla y económica. El DIM es un dímero del 3-indolilcarbinol, el cual se biotransforma en el estómago. Éste se encuentra presente en vegetales crucíferos como brócoli, col, bretones (col de Bruselas) y coliflor, estas plantas han sido cultivadas por siglos y últimamente se les ha encontrado aplicación en el desarrollo de medicinas.

Recientemente, suplementos de diindolilmetano o productos relacionados con este compuesto han mostrado efectos benéficos en mujeres y hombres en el balance hormonal (estrógenos y testosterona, respectivamente). Además, se ha comprobado experimentalmente la inhibición del crecimiento y proliferación de células cancerosas (cáncer de mama, pulmón, próstata, etc.).^{2,3,4}

En este trabajo se presenta la síntesis de DIM, utilizando diferentes fuentes de energía: infrarrojo, microondas y ultrasonido, así como el empleo de una arcilla bentonítica de origen nacional como soporte de reactivos,^{5,6} catalizador y medio de reacción.

Además, la arcilla bentonítica ha sido empleada como sustituto de reactivos ácidos caros y/o de importación, lo que beneficia de manera económica a aquellos procesos donde participa. Este material se ha asociado a la filosofía de *Green Chemistry*, en la que uno de sus principios es diseñar procesos y productos químicos reduciendo y/o eliminando el uso sustancias químicas nocivas y/o tóxicas, protegiendo así el entorno ambiental.⁷

Capítulo II

Objetivos

Objetivo General.

▼ Proponer y realizar métodos alternativos de síntesis de compuestos orgánicos heterocíclicos, de una manera sencilla, rápida y de bajo costo utilizando para ello a la arcilla bentonítica de origen nacional y diferentes formas energéticas en la reacción.

Objetivos Particulares.

▼ Estudiar la síntesis de 3-3'-diindolilmetano (DIM), compuesto heterocíclico que presenta actividad anticancerígena.

▼ Utilizar diferentes fuentes de energía: infrarrojo, microondas y ultrasonido en la síntesis del DIM.

▼ Realizar un estudio comparativo de las diferentes fuentes de energía empleadas y determinar cuál de ellas es la más adecuada para la síntesis del 3,3'-diindolilmetano.

▼ Identificar y caracterizar el producto obtenido por la técnica de espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C .

Capítulo III

Generalidades

GENERALIDADES.

3.1. Origen de las arcillas.

La corteza terrestre ocupa aproximadamente los 40 Kms superiores de nuestro planeta, que tiene un radio de 6450 Kms y que puede ser considerada como una piel semirrígida que cubre la masa del material pétreo y plástico denominado manto.

Alrededor del 98 % de la corteza terrestre está compuesta de 8 elementos químicos, como son oxígeno (O), silicio (Si), aluminio (Al), hierro (Fe), calcio (Ca), sodio (Na), potasio (K) y magnesio (Mg), además de otros en menores cantidades.

Las arcillas provienen del intemperismo químico de las rocas ígneas. Es así que existen arcillas silicadas las cuales se clasifican de acuerdo a las características de las regiones templadas y las arcillas no silicadas de óxidos e hidróxidos de hierro y aluminio, encontradas en las zonas tropicales y semitropicales. A su vez, las arcillas silicadas se clasifican en tres grupos: kaolinita, montmorillonita, micas hidratadas y otro grupo que no tiene denominación.

3.2. Arcillas.⁸

Las arcillas son aluminosilicatos minerales que poseen un arreglo laminar cuyo grano es muy fino. Se sabe que el 95 % de la corteza terrestre está formada por silicatos, los cuales se encuentran en forma de depósitos geológicos y zonas terrestres erosionadas, en residuos de lechos de ríos y en los fondos marinos.

Las arcillas han sido de interés y uso por el hombre desde tiempos remotos, ya que se trata de un material tradicionalmente ligado a la arquitectura y la cerámica debido a que presentan plasticidad, que es la capacidad de

deformación que muestran las arcillas húmedas cuando se les aplica cierta presión y conservan su nueva forma cuando pierden la humedad.⁸

Por otro lado, las arcillas presentan diferentes estructuras físicas y químicas y se les ha encontrado una gran variedad de aplicaciones industriales, ya sea para la fabricación de porcelana, lozas, ladrillos, como clarificante, absorbente, catalizador en oxidaciones catalíticas, elaboración de aislantes, intercambio iónico, retención de nutrimentos catiónicos y aniónicos en suelos y en la alimentación de aves para estimular el desarrollo de la cáscara de huevo, etc.

3.3. Bentonita.

Actualmente, la bentonita o arcilla bentonítica, se define como todo aquel suelo arcilloso que contiene más del 50 % del grupo de la montmorillonita en su composición, encontrándose otros materiales arcillosos en menor proporción.⁹ En todo el mundo existen yacimientos importantes de ella,^{10,11} y México cuenta con algunos, principalmente en Tlaxcala, Morelos, Puebla y Durango.

La montmorillonita pertenece al grupo de las esmectitas.¹² Su nombre se deriva del francés Montmorillon, lugar de Francia donde Damour y Salvetat, en 1847, describieron esta arcilla típica.^{13,14,15}

3.3.1. Estructura de la bentonita.

Esta arcilla es un filosilicato constituida por láminas tipo 2:1, es decir, se encuentran unidas dos capas u hojas tetraédricas externas y una capa octaédrica interna, existiendo un espacio entre cada lámina, el cual se denomina espacio basal, espacio interlaminar, espacio intercapa¹⁶ o canal, (*figura 1*).



Figura 1. Estructura de la capa 2:1.^B

Cada unidad tetraédrica presenta un arreglo polimérico bidimensional de tetraedros de sílice (SiO_4), teniendo como átomo central silicio, que encierran una capa octaédrica de aluminio unidos a manera de formar anillos hexagonales.

La unidad octaédrica es un arreglo bidimensional de octaedros de $\text{Al}(\text{OH})_2\text{O}_4$, teniendo como átomo central al aluminio, (figura 2). De esta manera 9 capas de esta naturaleza forman un cristal de la arcilla.

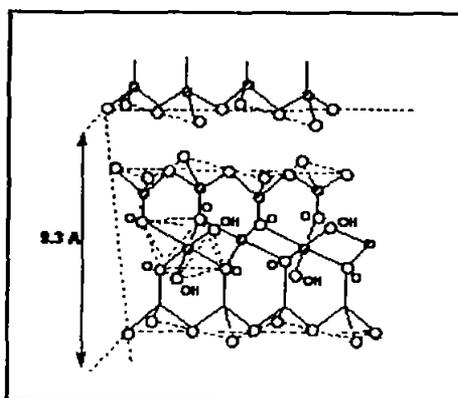


Figura 2. Estructura general de una montmorillonita.

Se ha comprobado que para el caso de la bentonita es posible reemplazar al Si^{4+} por el Al^{3+} de la capa externa o de la unidad interna el Al^{3+} puede ser sustituido por átomos como Fe^{2+} , Mg^{2+} o Li^+ , generando un exceso de carga negativa neta, es decir, al proceso donde existe un cambio de los átomos originales por otros de menor estado de oxidación se le llama Sustitución Isomórfica. El exceso de carga se compensa con la presencia de otras especies químicas, casi siempre por iones hidronio y cationes de calcio, sodio, potasio y se alojan preferentemente en el espacio interlaminar.

3.3.2. Composición de la bentonita.

La composición de las arcillas en general se presentan como el contenido de óxidos en diferentes porcentajes, dependiendo del lugar en donde sean extraídas, presentan diferencias en su composición, área superficial, tamaño y volumen de poro.

Actualmente, algunas bentonitas mexicanas son distribuidas por Tonsil Mexicana S.A. de C. V., una de ellas comercializada con el nombre de Tonsil Actisil FF (TAFF), la cual sustituyó Tonsil Optimum Extra (TOE), utilizada en los primeros años de experimentación en síntesis orgánica.^{17,18}

Por lo tanto, la composición química de la arcilla TAFF es: SiO_2 63.49%, Al_2O_3 12.70%, Fe_2O_3 4.93%, MgO 3.14%, CaO 1.53%, K_2O 3.16%, Na_2O 0.8% y TiO_2 0.59% y H_2O 9.48%, área superficial específica de $161.074 \text{ m}^2/\text{g}$ (BET N_2), el volumen de poro de $0.3235 \text{ cm}^3/\text{g}$. La acidez medida por termodesorción de amoníaco de $12.107 \text{ mmol}/\text{mg}$ y tamaño de partícula de 325 mallas.¹⁹

3.4. Acidez de la arcilla.

Los sólidos inorgánicos, en su caso las arcillas, han sido empleados como soporte de reactivos o como catalizadores en reacciones orgánicas,²⁰ es decir en

la superficie o interior poroso ya que presentan sitios ácidos de Brønsted y de Lewis.

Los cationes Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} pueden polarizar las moléculas de agua que se hayan coordinadas a ellos e inducir la disociación produciendo acidez.²¹ Como se puede observar en la siguiente ecuación:



El protón liberado de las moléculas de agua se dirige al espacio intercapa, de esta manera la disociación de agua hace que la arcilla se comporte como un ácido de Brønsted, la concentración de H^+ depende de la naturaleza del catión metálico intercambiable. Se ha encontrado que se incrementa la acidez conforme aumenta la relación carga/radio de los cationes Al^{3+} , $\text{Mg}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+$, ya que estará más hidratado y, por lo tanto, será un ácido más fuerte.

Los sitios de acidez de Lewis en la arcilla pueden encontrarse los cationes metálicos estructurales expuestos y capaces de aceptar electrones de un ligante, aunque también los cationes metálicos intercambiables pueden funcionar como ácidos de Lewis. En este caso, las moléculas pueden funcionar como ácidos de Lewis, ya que solvatan o están coordinadas con aceptores potenciales de electrones, de tal manera que si una arcilla puede actuar como ácido de Lewis para una molécula de agua, ésta puede ser removida para dejar esos sitios disponibles.¹⁹

3.5. Importancia de la aplicación de las arcillas en reacciones orgánicas.

En los últimos años se ha incrementado el interés del uso de catalizadores y/o soporte de reactivos en reacciones orgánicas empleando sólidos inorgánicos en fase heterogénea como son: alúmina, sílica gel, zeolitas y arcillas,²⁰ en

comparación con ácidos utilizados tradicionalmente que son corrosivos y tienen alta toxicidad.

Son muchas las ventajas que ofrecen los catalizadores en estado sólido, algunas de éstas son: la seguridad y facilidad en su manejo, no son tóxicos, el riesgo de derrames es nulo, no son corrosivos.

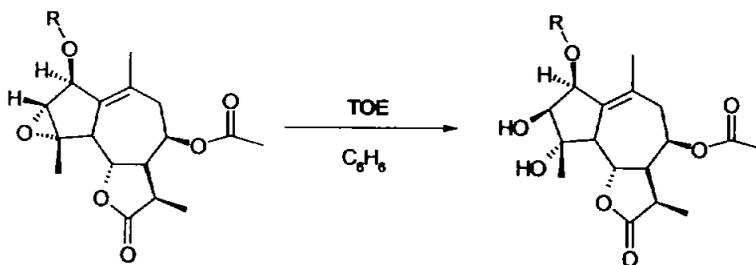
Además ofrecen una mayor superficie de área efectiva con la materia prima, sin omitir la posibilidad de ser utilizados nuevamente, aspecto importante para considerarlos como catalizadores ecológicos, sin dejar a un lado el interés económico en donde se reducen costos monetarios millonarios, entre otros.

Sobresalen aún más beneficios con el uso de fuentes de energía alternativas como infrarrojo, microondas y ultrasonido en las reacciones químicas. Se ha visto experimentalmente que se ha logrado disminuir los tiempos de reacción, aumentar el rendimiento y la selectividad en las reacciones, además de simplificar los procedimientos experimentales, haciéndolos sencillos y rápidos aún sin contar con montajes experimentales muy sofisticados.

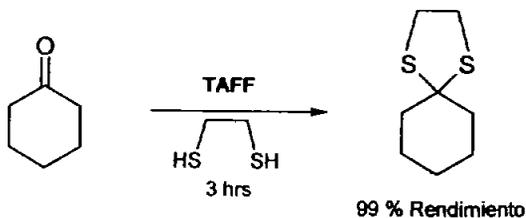
Este sinergismo catalizador sólido/fuentes alternativas de energía, está siendo aprovechado por químicos para aminorar el deterioro de nuestro planeta. Dentro de este contexto se enmarca la filosofía de la *Química Verde (Green Chemistry)*, que lucha por procesos de síntesis más limpios y el no empleo de disolventes nocivos para el ambiente, entre otros principios importantes.

Es así como a continuación se ejemplifican algunas reacciones orgánicas publicadas, empleando a la arcilla bentonítica como catalizador y/o soporte de reacción.

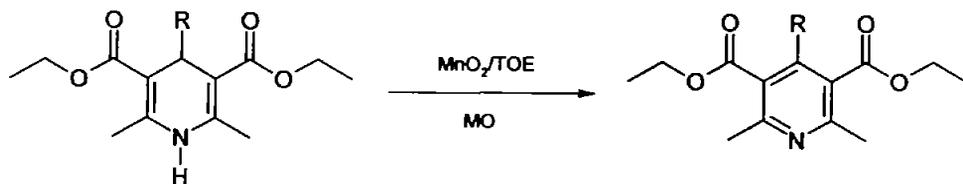
- En productos naturales, para la apertura de epóxidos.²²



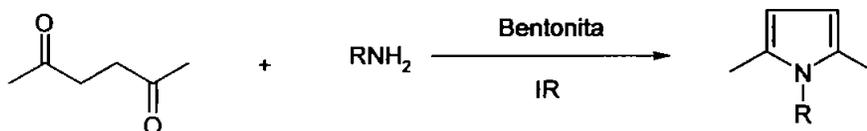
- En la síntesis de 1,3-ditiolanos, que sirven para la preparación de herbicidas, fungicidas y para la protección de grupos carbonilo.²³



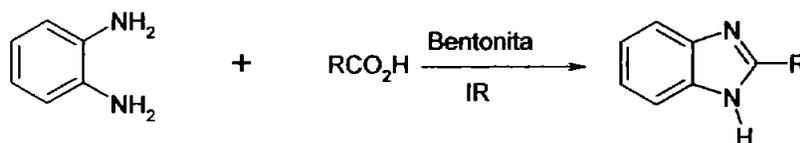
- En la oxidación de ésteres de Hantzsch, usando energía de microondas (MO) y MnO_2 /bentonita para la conversión de 1,4-dihidropiridinas en las correspondientes piridinas.²⁴



- Síntesis de 2,5-dimetilpirroles N- sustituidos en fase heterogénea.²⁵



- Síntesis de 2-alkilbenzimidazoles en ausencia de disolvente.²⁶



3.6. Espectro electromagnético.

La radiación electromagnética, es la forma de energía que existe como ondas producidas por la oscilación o aceleración de una carga eléctrica, la cual tiene una componente eléctrica y una magnética.

La manera de representar la radiación es con el espectro electromagnético, que es el intervalo de todas las frecuencias desde cero hasta infinito, de ahí que las ondas electromagnéticas cubren una amplia gama de frecuencias o de longitudes de onda y pueden clasificarse según su principal fuente de producción de radiación. La clasificación no tiene límites precisos y las posiciones exactas de las divisiones de cada región son aproximadamente arbitrarias.^{27, 28}

A continuación se esquematiza el espectro electromagnético en escala logarítmica de frecuencias y de longitud de onda, (figura 3).

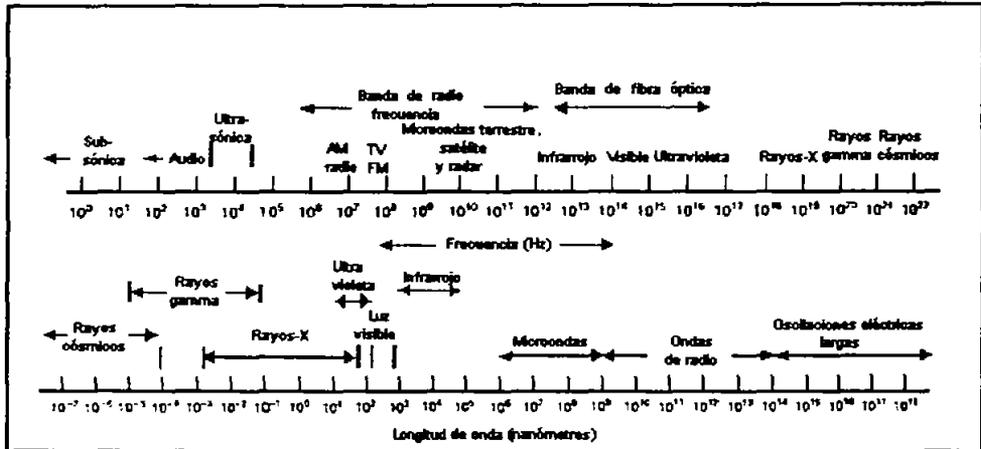


Figura 3. Espectro electromagnético.

3.7. Microondas.

Las microondas tienen un intervalo de frecuencia entre 30 GHz a 300 MHz y les corresponde una longitud de onda de 1 cm a 1 m. La región de microondas se encuentra ubicada en el espectro electromagnético entre la radiación infrarroja, de menor longitud y las de radiofrecuencias. Este tipo de ondas son generadas en tubos de electrones especiales, como el klystron y el magnetrón.²⁹

Debido a la gran aplicación de las microondas, se ha llegado a un acuerdo Internacional del empleo de cuatro frecuencias destinadas al uso industrial y científico, y son: 915+25, 2450+13, 5800+75 y 22125+125, siendo la más empleada la de 2450 MHz y que es utilizada en los hornos de microondas domésticos que tienen una potencia de salida de 600 a 700 W.

Por otro lado, los materiales sobre los que las microondas pueden actuar se puede dividir en tres grupos: *reflectivos*, que son todos los materiales metálicos

que reflejan las microondas y no se calientan, *absortivos*, pierden una alta cantidad de calor como son: el agua, las grasas, las albúminas y los hidratos de carbono y *transparentes*, que disipan o pierden una cantidad despreciable de calor, de tal forma que sirven como aislantes; algunos de ellos son: los plásticos, el vidrio, la cerámica, el papel, etc., (figura 5).

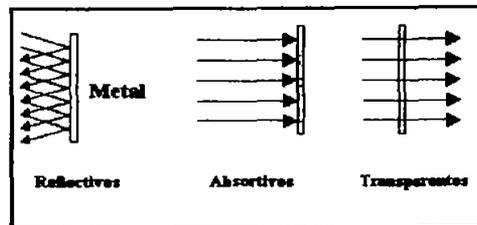


Figura 5. Comportamiento de los materiales con las ondas de microondas.

Típicamente la energía de microondas es pérdida por la muestra mediante dos mecanismos que pueden ser simultáneos:

I. Conducción iónica.

Es la migración de iones disueltos por efecto de un campo electromagnético aplicado. Los iones, que son partículas cargadas, al ser desplazados por la acción del campo, presentan una resistencia al movimiento generando calor. Esta pérdida de calor depende de parámetros como el tamaño, carga, concentración, movilidad iónica, temperatura de la solución y conductividad de iones disueltos.

II. Rotación de dipolos.

La rotación de dipolos se explica mediante la alineación de las moléculas con el campo electromagnético aplicado, que al perderse éste se genera calor.³⁰ Es decir, cuando hay ausencia de campo eléctrico, las moléculas de una muestra se encuentran en equilibrio térmico (tanto momentos dipolo inducidos y permanentes), orientados al azar, (figura 6).

Sin embargo, al aplicar un campo eléctrico, los dipolos se encuentran en una mayor parte del tiempo alineados con los polos del campo, (figura 7). En

consecuencia al disminuir el campo el equilibrio térmico se recupera y genera calor.

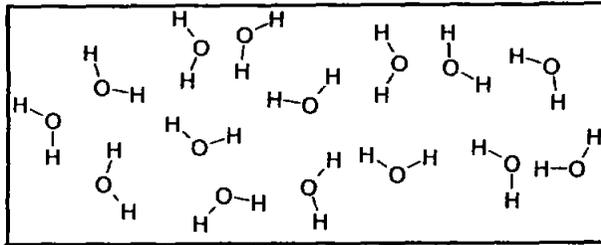


Figura 6. Moléculas de agua en ausencia de un campo eléctrico.

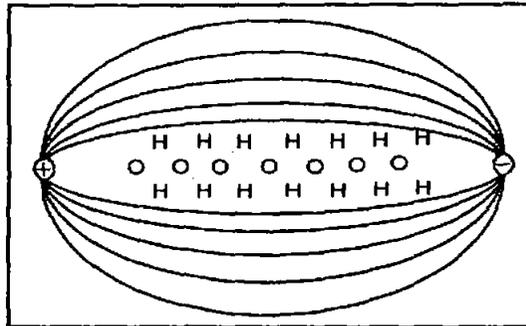


Figura 7. Orientación de dipolos en campo eléctrico

La radiación de microondas se considera como una forma energética no ionizante, la cual causa un movimiento molecular por la migración de iones y por rotación de dipolos que no altera la estructura molecular.

En otras palabras, al irradiar una muestra con energía de microondas ésta la absorbe a una velocidad que depende tanto del factor de disipación y del tamaño de la misma. El factor de disipación depende de la capacidad de disipar la energía en forma de calor y la capacidad de la muestra para limitar obstruir el paso de las ondas a través de ella.

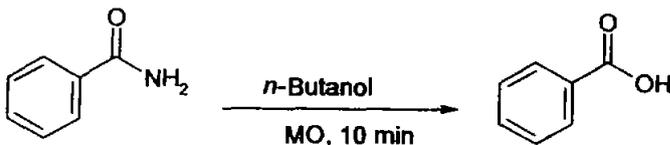
3.7.1. Aplicaciones de la energía de microondas.

Las microondas se han utilizado para el análisis químico en la determinación de humedad y cenizas, en fisicoquímica, para determinación rápida de funciones termodinámicas en reacciones químicas.

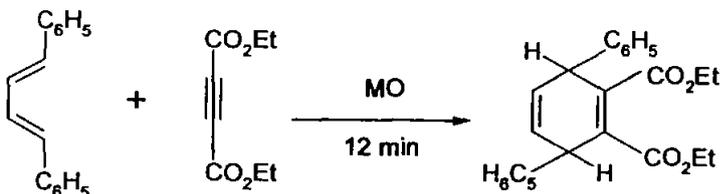
En años recientes se ha desarrollado la práctica de reacciones orgánicas en presencia de energía de microondas (MO) en combinación con reactivos o catalizadores inorgánicos soportados, estos materiales absorben microondas a 2450 MHz, favoreciendo la activación de los compuestos orgánicos presentes, permitiendo reacciones en ausencia de solventes, altamente selectivas, con tiempos cortos de reacción y alto porcentaje de conversión, entre otros beneficios.

La energía de microondas promueve reacciones de desprotección, condensación, ciclización, transposición, oxidación, reducción, etc.²⁰ A continuación se presentan algunos ejemplos del uso de microondas en este sentido:

En la conversión de amidas a ácidos carboxílicos.³¹



En reacciones de Diels Alder, utilizando alquinos sustituidos.³²



3.8. Ultrasonido.

El término ultrasonido se aplica a frecuencias elevadas de ondas de sonido no perceptibles para el oído humano (mayores de 16 KHz),^{33,34} siendo el límite superior de 5 MHz para gases y de 500 MHz para líquidos y sólidos.³⁵

3.8.1. Antecedentes del ultrasonido.

La sonoquímica inicia con su uso comercial en 1917 con la técnica sonora de Langevin. Posteriormente, se empleó en 1926 como sistema de radar en los submarinos y en 1927, Richards y Loomis produjeron ondas de ultrasonido observando efectos de sensibilidad de algunos sistemas al ser irradiados por estas ondas.³⁶ Estos autores reportan la aceleración de algunas reacciones, como la reducción de yodato de potasio con ácido sulfuroso y la hidrólisis del sulfato de dimetilo en solución básica.

A pesar de estos primeros reportes sobre el uso del ultrasonido, la investigación permaneció inactiva hasta antes de los años 50's donde renace el interés, esto originado por nuevas tecnologías y su disponibilidad. Es así como aparecen nuevos informes sobre sus usos.

En los años 60's existe un período de estancamiento en el uso de las ondas de ultrasonido, pero en esta misma década se reporta el uso del baño de ultrasonido, ya que se fabrica y aparece en laboratorios de metalurgia y química, alcanzando mayor importancia en otras aplicaciones y usos³⁷ como limpiador, atomizador de líquidos, para soldadura de plásticos y metales, para la homogeneización y formación de emulsiones, para la disociación de la hemicelulosa durante el pulpado de la madera y en la desalinización del agua de mar. Además, se emplea para la ruptura de células biológicas en laboratorios de biología y bioquímica.

Es en los años 70's donde existe mayor interés por el uso del ultrasonido. Fly, en 1978, involucra en la síntesis orgánica, dispersando mercurio en ácido acético para la reducción de α,α' -dibromocetonas a una mezcla de α -acetoxicetonas, (figura 8).

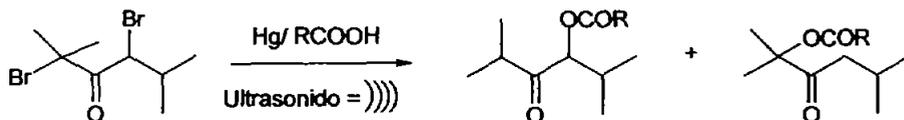


Figura 8. Reducción de α,α' -dibromocetonas.

A partir de esta década, se empieza a usar el ultrasonido en medicina; algunos ejemplos son en diagnósticos clínicos y tratamientos terapéuticos.

Actualmente, se han hecho muchas aplicaciones en síntesis orgánica, organometálica e inorgánica, así como en química de polímeros.

En síntesis orgánica la sonoquímica comienza a tener mayor aplicación cuando Luche y colaboradores (1980), demuestran que la sonólisis provoca que la reacción de adición nucleofílica a compuestos carbonílicos puede ser más rápida y eficiente.³⁸

En 1990, Luche y colaboradores establecen que la reactividad química bajo condiciones de ondas de ultrasonido es incompleta si solamente se considera la teoría de burbujas de cavitación. Ellos exponen, para sistemas homogéneos que dado que en el colapso de una burbuja de cavitación se generan altas temperaturas en el líquido que rodea la burbuja, entonces se deben generar especies insaturadas o radicales libres.^{39, 40}

Para los sistemas heterogéneos, generalmente se conoce de la aportación mecánica de las ondas de ultrasonido y se establece que al comparar los resultados de las reacciones con o sin el empleo de ultrasonido, se observa que

estos resultados son los mismos, entonces los intermediarios iónicos no son generados por burbujas de cavitación.

Es así como se llega a establecer que las reacciones de ultrasonido en sistemas homogéneos o heterogéneos son aquellas en donde involucra una transferencia de un electrón como paso lento e importante de la reacción, para dar radicales libres.

3.8.2. Fundamento de ultrasonido.

Las ondas de ultrasonido se transmiten en materiales que presentan propiedades elásticas, ya sea sólidos, líquidos o gases. El movimiento de la vibración de un cuerpo emisor de ondas sonoras es transmitido a las moléculas del medio (Tabla 1), cada una de ellas comunica una vibración a una molécula cercana antes de que vuelva a su estado original.

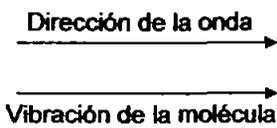
Estado de Agregación.	Tipo de onda producida por la vibración.	La onda y movimiento de la molécula.
Líquidos o gases	La oscilación de la molécula va en la misma dirección que la onda de ultrasonido produciendo Ondas Longitudinales.	
Sólidos (Presentan una elasticidad cortante)	La oscilación de la molécula va en dirección perpendicular a la dirección de la onda de ultrasonido produciendo Ondas Transversales.	

Tabla 1. La onda de ultrasonido y el movimiento de la molécula.

En química, las ondas de ultrasonido se clasifican de acuerdo a su energía, en:

- ① Alta energía, entre 20-100 KHz. Empleada para limpiar metales, para efectos de reactividad química, emulsificación, etc.
- ② Baja energía, en el intervalo de 2-10 MHz. Es empleada en medicina y análisis clínicos.

La energía de ultrasonido es diferente a las fuentes de energía normalmente empleadas en reacciones químicas (calor, luz, etc.), esta energía produce efectos vía "Burbujas de Cavitación" .^{41,42}

Es decir cuando las ondas de ultrasonido pasan a través de un medio, las moléculas experimentan oscilaciones, las cuales crean dos regiones diferentes, una de compresión y otra de rarefacción, (figura 9).

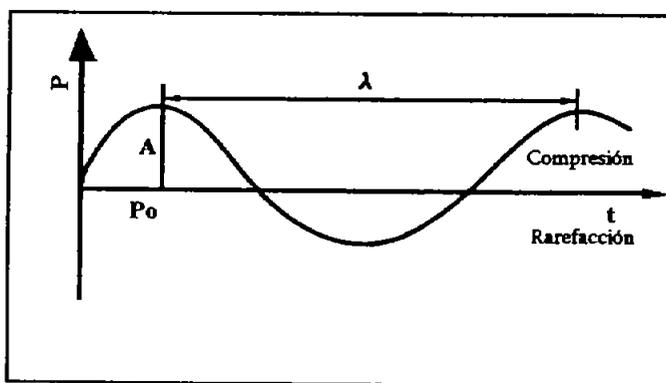


Figura 9. Zonas de compresión y rarefacción.

Las ondas acústicas pueden representarse como una variación periódica de la presión P_m alrededor de un valor medio P_o , de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$P_m = P_o + A \sin \frac{2\pi c}{\lambda} t$$

En donde, c = velocidad del sonido y λ = longitud de onda.

En la región de rarefacción la presión negativa da lugar a la formación de burbujas, las cuales pueden estar ocupadas por un gas, vapor de un líquido o estar totalmente vacías, dependiendo de la presión.

La propagación de las ondas ultrasónicas en medio líquido están acompañadas de varias consecuencias físicas. En los líquidos, las fuerzas intermoleculares favorecen la cohesión, lo cual se observa microscópicamente en los fenómenos de volatilidad, viscosidad, tensión superficial, etc. Si la amplitud de la onda ultrasónica es grande, durante el período de rarefacción se genera energía capaz de romper los enlaces intermoleculares, dando lugar a la formación de una burbuja de cavitación.

Las burbujas ocupadas por un gas o vapor son inestables y durante el período de compresión se da un violento colapso, una cavidad de pocos micrones desaparece en $\sim 10^{-6}$ seg.

Estas condiciones adiabáticas generan altas presiones (cientos o miles de atmósferas) y elevadas temperaturas (ca 2000 °K) en el entorno inmediato en donde ocurre la microexplosión; son generalmente consideradas, junto con el choque de la onda que se produce al mismo tiempo, como las responsables de las consecuencias químicas en la cavidad o en el entorno inmediato.

La sonoquímica tiene mayor aplicación en sistemas homogéneos líquido-líquido. En el caso de sistemas heterogéneos líquido-sólido, el modelo de las burbujas cavitacionales es diferente. Así, el colapso de la burbuja provoca que la

forma del sólido sea modificada (figura 10), donde el líquido golpea violentamente su superficie.

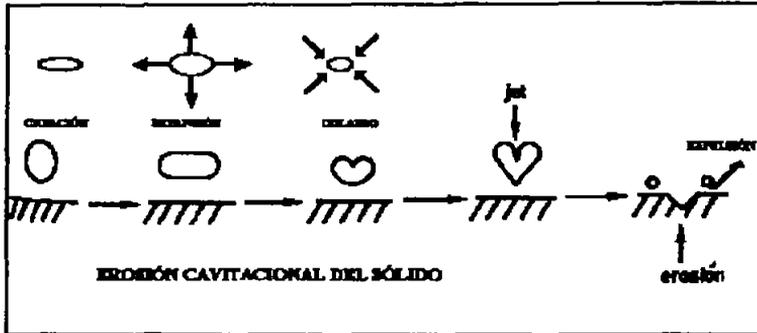


Figura 10. Colapso de una burbuja de cavitación sobre la superficie de un sólido.

Al final del colapso, el resultado es una erosión de esta superficie, fenómeno que se observa físicamente al paso del tiempo. Es así como las reacciones de ultrasonido se realizan generalmente a temperatura ambiente y en soluciones homogéneas.

3.9. Infrarrojo

La región del infrarrojo (del latín *infra*, quiere decir debajo del rojo) del espectro electromagnético corresponde a frecuencias que van desde valores del extremo rojo del espectro visible hasta la región de las microondas. Esta región incluye longitudes de onda comprendidas entre 0.7 y 500 μm , equivalente a un número de onda entre 14000 y 20 cm^{-1} .

La región de infrarrojo está dividida en cercano (13300 a 4000 cm^{-1} de frecuencia y 0.75 a 2.5 μm de longitud de onda), medio (4000 a 200 cm^{-1} y 2.5 a 25 μm) y lejano (200 a 10 cm^{-1} y 2.5 a 15 μm).

Una de las propiedades que caracterizan a la luz infrarroja es la generación de calor, es decir, a esta región del espectro electromagnético se le suele definir también como la zona más allá de la luz roja, cuyas ondas son invisibles pero cálidas.⁴³

La absorción de radiación infrarroja se limita a gran parte de las especies moleculares en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibraciones y rotarios.⁴⁴ Para que una molécula pueda absorber este tipo de radiación, debe experimentar un cambio neto en el momento bipolar como consecuencia de su movimiento vibratorio y rotacional.

La rotación de las moléculas no simétricas alrededor de sus centros de masa, produce una fluctuación bipolar periódica, haciendo posible su interacción con la radiación.

En este sentido, la rotación molecular y la vibración de estructuras cristalinas usualmente ocurren a longitudes de onda grandes. Además, se sabe que una excitación pronunciada en la región del infrarrojo, puede producir la ruptura de enlaces químicos.⁴⁵

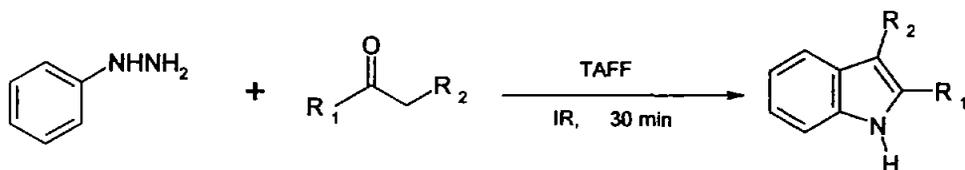
3.9.1. Aplicaciones de la energía de infrarrojo.

En la actualidad se reporta un número reducido de reacciones empleando energía de infrarrojo en comparación con energía de microondas y ultrasonido.

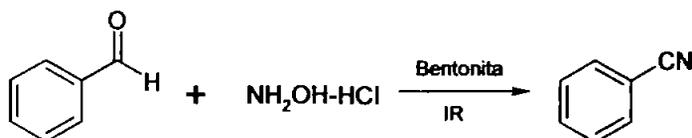
Entre los trabajos reportados empleando esta forma de energía se citan a continuación: la síntesis de nitrilos a partir de aldehídos aromáticos,⁴⁶ síntesis de trioxanos a partir de aldehídos,⁴⁷ síntesis de indoles mediante una modificación al método de Fischer,⁴⁸ condensación de Knoevenagel entre aldehídos aromáticos con derivados de ácido malónico,⁴⁹ con la 2-cianoacetamida,⁵⁰ o con malonitrilo,⁵¹ síntesis de 2,5-dimetilpirroles N-sustituídos en fase heterogénea²⁵ y síntesis de 2-alkilbenzimidazoles en ausencia de disolvente.²⁶

Las siguientes reacciones son ejemplos de la aplicación de esta energía:

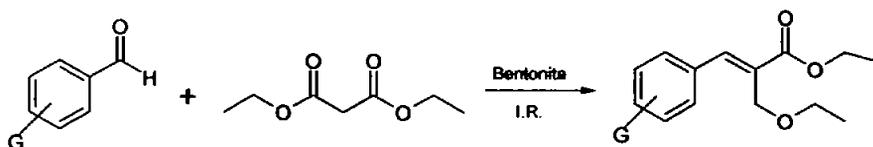
En la modificación al método de Fischer.⁴⁸



En la síntesis de nitrilos a partir de aldehídos aromáticos.⁴⁸



En la condensación de Knoevenagel.⁴⁹

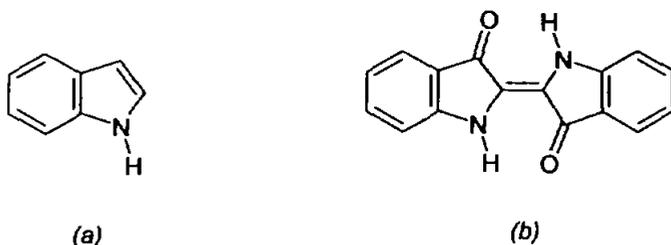


G= H, *p*-OH, *p*-N(Me)₂, *p*-Cl, *p*-Br, *p*-NO₂, *o*-OMe, *m*-NO₂

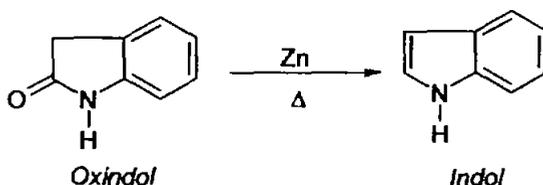
3.10. Indol.

3.10.1. Antecedentes históricos.

La química del *Indol* (a), comienza a investigarse desde mediados del siglo XIX, con estudios realizados al colorante natural *Índigo* (b) y el azul-violeta, a pesar de que estos productos ya eran importados a Europa desde el siglo XVI, principalmente de la India.

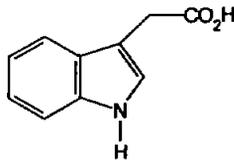


En 1866,⁵² se realiza la primera preparación de indol a partir de la reducción de oxindol y polvo de zinc. La reacción se presenta a continuación:

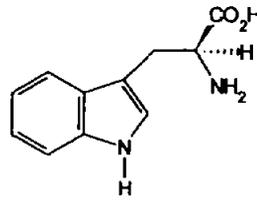


Durante los años 30's se descubrió un número importante de productos naturales que contienen en su esqueleto la estructura de indol. Muchos de estos compuestos muestran una amplia variedad de estructuras, así como también actividad fisiológica y han sido empleados como curativos. Algunos de ellos son derivados monosustituídos, como es el *ácido indol-3-acético*⁵³ (c), compuesto importante en las plantas ya que es un regulador de su crecimiento.

La mayor parte de los alcaloides indólicos se derivan del aminoácido esencial (*S*)-*triptófano*⁵⁴ (d), el cual se encuentra presente en plantas y en animales; es un precursor biosintético de serotonina, triptamina, melatonina y de N,N-dimetilaminas, en alcaloides alucinógenos.



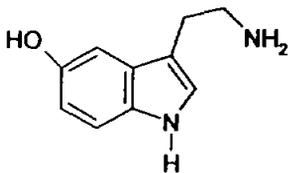
(c)



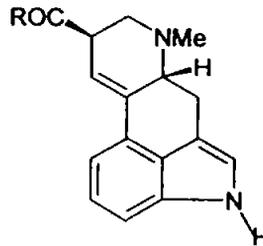
(d)

La *serotonina* (e), neurotransmisor que juega un papel muy importante en el humor, ansiedad, sueño, dolor, conducta alimentaria, sexual y un control hormonal hipotalámico, además involucrada en la memoria humana, también regula las funciones neuroendócrinas, la temperatura corporal, actividad motora y las funciones cognitivas.

La *ergotamina* (f), es un alcaloide indólico tetracíclico con una cadena lateral compleja basada en péptidos. Se extrae de un hongo que infecta al comezuelo de centeno, funciona como vasoconstrictor y se utiliza como sal del ácido tartárico para tratar la migraña. Al hidrolizarlo se obtiene ácido lisérgico solamente cambia R por un OH. El alucinógeno LSD es la *N,N*-dietilamida del ácido lisérgico ($R = NEt_2$).



(e)



(f)

$R = OH$ Ácido lisérgico

$R = NEt_2$ LSD

La melatonina (uno de los llamados "cronobióticos", porque regula nuestro reloj interno y las fases del sueño), neurohormona segregada por la glándula pineal. Se utiliza para el tratamiento del insomnio, también como coadyuvante de los tratamientos para el cáncer, ya que eleva el nivel de las defensas, como un poderoso antioxidante (en este sentido es beneficiosa como complemento en los tratamientos de enfermedades neurodegenerativas tales como el mal de Parkinson, Alzheimer, la enfermedad de Huntington, etc.)

Asimismo, es importante mencionar la existencia del 3-metilindol en el cuerpo humano, ya que este produce el olor característico a las heces fecales. De igual manera el indol participa en la estructura de algunos fármacos como la indometacina, que tiene una acción antipirética, analgésica y antiinflamatoria similar a la del ácido acetilsalicílico.

En la actualidad, el método más utilizado para la obtención de indoles es la síntesis de Fischer. El procedimiento general consiste en calentar la fenilhidrazona de un aldehído o cetona en presencia de un catalizador como el cloruro de zinc, cloruro de cobre, trifluoruro de boro o ácido polifosfórico, para producir el indol.

Es así como a menudo se utiliza al cloruro de cobre (*figura 11*), en cantidades estequiométricas en un disolvente a temperaturas mayores de 150 °C, pero la elección de catalizador, disolvente y temperatura para conseguir óptimos rendimientos depende en gran medida a la estructura del sustrato.

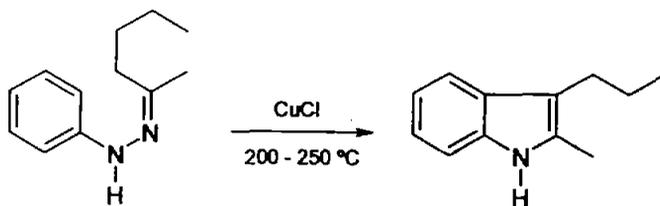


Figura 11. Ejemplo de la síntesis de Fischer, para la obtención de indol.

3.10.2. Estructura y reactividad del indol.

El indol es un compuesto heterocíclico fusionado, formado por un anillo bencénico unido a la cara *b* del anillo de pirrol. La numeración de los átomos comienza con el nitrógeno como se muestra en la *figura 12*.

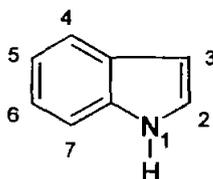


Figura 12. Estructura del indol

El indol es una molécula planar con átomos de carbono y de nitrógeno con hibridación sp^2 como se muestra en la *figura 13*.

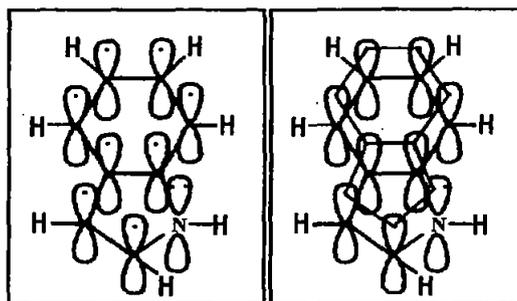


Figura 13. Estructura de los orbitales moleculares de indol

El indol es un heterocíclico nucleofílico, y reacciona fácilmente con electrófilos (E^+). La posición preferida para la sustitución electrofílica es el C-3 haciéndolo de una manera mucho más rápida que en el C-2, en contraste como lo hace la molécula del pirrol. El catión formado por el ataque al C-3 es más estable que el formado por el ataque al C-2, porque la carga positiva se puede

deslocalizar sin tomar en cuenta el anillo bencénico de la molécula, (figura 14). Además el orbital π ocupado de mayor energía en el indol posee mayor densidad electrónica en el C-3 que en el C-2.⁵⁵

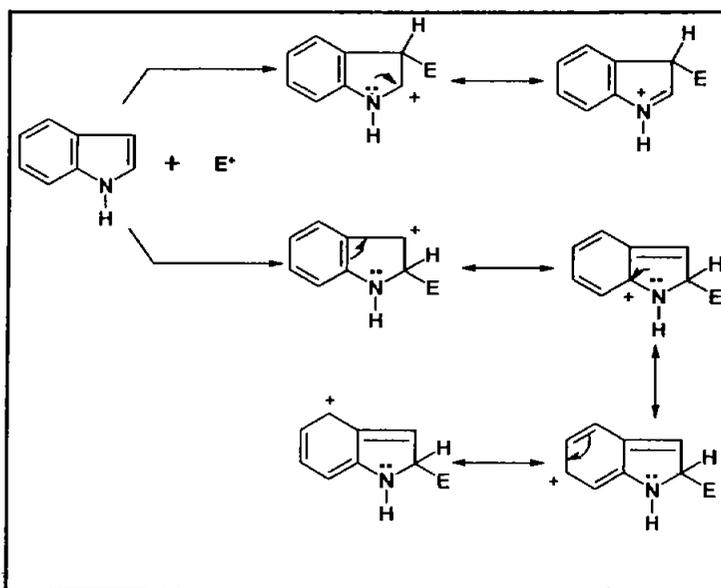


Figura 14. Sustitución electrofílica en indol.

Entre las reacciones más conocidas del indol se encuentran las reacciones de adición, reacciones de oxidación, reacciones de sustitución (sobre el átomo de Nitrógeno y sustitución electrofílica aromática).

La condensación de indoles efectuada con electrófilos generalmente se da en la posición 3, si se encuentra libre. Varios electrófilos han sido probados y los aldehídos son los más importantes (figura 15), de esta manera que al hacer reaccionar indol con aldehído, se forma el 3-indolilcarbinol el cual nuevamente reacciona con otra molécula de indol formando un dímero simétrico llamado diindolilalcano.^{56G}

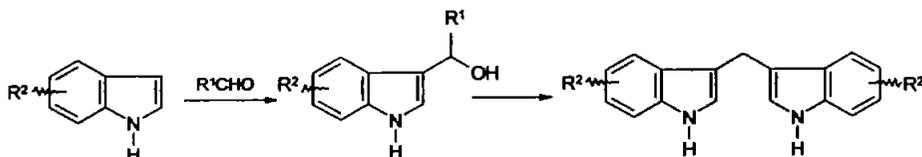


Figura 15. Formación de diindolilalcanos.

Recientemente, Wang et al. reportan la síntesis de diindolilalcanos, en donde hacen reaccionar indol con aldehído o cetona en presencia de un triflato metálico en donde el metal es un lantánido.⁵⁷

3.10.3. 3,3'-Diindolilmetano (DIM).

El 3,3'-diindolilmetano es un dímero del 3-indolilcarbinol (precursor inestable), el cual se biotransforma en el estómago. El DIM es estable a temperatura ambiente pero debe protegerse de la luz; los productos de degradación son altamente coloreados. Otros nombres como se le conoce son: bisindolilmetano, B31M, diindolilmetano.

Actualmente, se ha empleado en la elaboración de medicinas y se les consideran curativas para ciertos tipos de cáncer, como el de próstata, de seno y pulmón, cervical entre otros.⁵⁸

Estudios recientes demuestran que el DIM induce la apoptosis (muerte celular programada; también se le llama suicidio celular) en células cancerosas humanas, este es un mecanismo que se da en forma natural para eliminar células dañadas y regular el crecimiento celular.⁵⁹

El uso de suplementos de diindolilmetano o productos relacionados a este compuesto ha mostrado efectos benéficos en el balance hormonal tanto en hombres como en mujeres (testosterona y estrógenos, respectivamente).

Es decir el DIM estimula el metabolismo de estrógenos "buenos" "conocidos como 2-hidroxiestrógenos (antioxidantes) y simultáneamente ocurre la reducción de niveles 16-hidroxiestrógenos, los cuales pueden causar cáncer y son promotores de la obesidad.

Adicionalmente, en otras investigaciones en donde se da el caso de un metabolismo de estrógenos lento, se deja de metabolizar al estrógeno conocido como estradiol, que puede causar problemas ya que los niveles de estradiol elevado provocan dolor de pecho y cambio de humor en mujeres y falta de apetito sexual en hombres. El DIM ajusta los niveles de estradiol en el cuerpo.

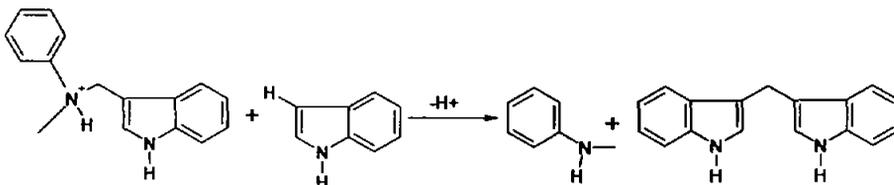
Otro beneficio es la acción en la testosterona, hormona de interés sexual en hombres y mujeres, ya que mantiene la energía, el humor y el apetito sexual en ambos. Si no hay un balance hormonal el resultado es un metabolismo ineficiente, crecimiento inapropiado de células y la supervivencia de células anormales que puedan inducir el cáncer.²

Por otro lado, se ha estudiado la acción de los estrógenos que se relacionan con un estrógeno receptor (ER), que juega un papel importante en la proliferación de células cancerosas y desarrolla cáncer de pulmón.⁶⁰

El DIM inhibe las acciones de la dihidrotestosterona (DHT), andrógeno primario (hormona necesaria para el desarrollo y función normal de la próstata) que estimula la expresión del antígeno específico de la próstata (PSA) que actúa como factor de crecimiento de las células cancerosas. El DIM se une al receptor que utiliza la DHT y disminuye la expresión del antígeno PSA. Actualmente existe un fármaco sintético (Casodex) que realiza una función semejante al Dim.²

El DIM puede prepararse por una reacción de condensación entre el indol y el formaldehído. Por otro lado, debido a su gran importancia biológica se ha llegado a sintetizar por diferentes métodos ya publicados.

Thesing y Mayer⁶¹ en 1954, reportaron una reacción catalizada con metilfenilskatilamina a la que se le adiciona indol y ácido acético a temperatura ambiente para dar como productos de reacción al DIM y la metilanilina. A continuación se esquematiza la reacción:

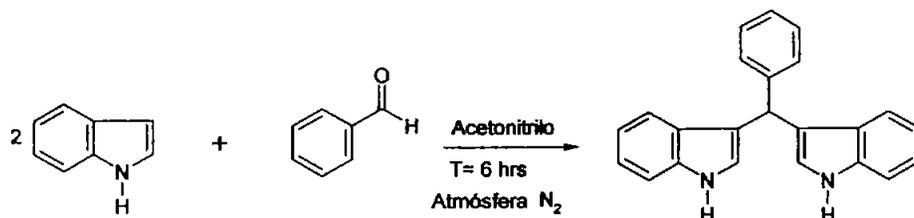


Kamal y Qureshi,⁶² realizaron la síntesis de diindolilmetano y otros bisindoles con sustituyentes alifáticos, aromáticos y heterocíclicos. Emplearon indol, formaldehído en medio acuoso a distintos pH, dejando la mezcla de reacción en agitación por 10 días para la obtención de diindolilmetano.

Otro método de obtención de DIM fue reportado por Anthony H. Jackson y colaboradores,⁶³ la síntesis la llevaron a cabo mezclando indol con ácido acético glacial acuoso y, posteriormente, agregando una solución acuosa de formaldehído al 40 %, bajo atmósfera de nitrógeno por 5 horas a una temperatura de 90 °C y en ausencia de luz.

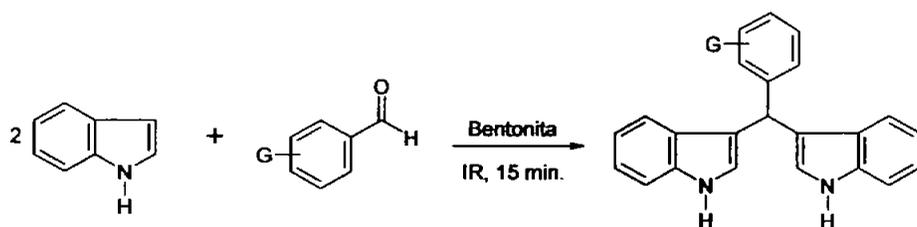
D'Auria⁶⁴ en 1991, desarrolló un método fotoquímico empleando luz ultravioleta como fuente de energía, disolviendo indol y benzaldehído en acetonitrilo irradiando la mezcla de reacción por un tiempo de 6 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

A continuación se muestra la ecuación de la reacción realizada por D'Auria:



De igual manera, Penieres y colaboradores,⁶⁵ en 2003 reportan la reacción de indol y varios aldehdos aromáticos utilizando energía de infrarrojo y arcilla bentonítica como catalizador y soporte de reactivos, con un tiempo de reacción de 15 minutos obteniéndose altos rendimientos para cada uno de los aril-3,3'-diindolilmetanos,

La reacción general se esquematiza a continuación:



G= H, *p*-Me, *m*-Metoxi, *m*-NO₂, *m*-CHO, *m*-CN, *p*-N(CH₃)₂

Capítulo IV

Parte experimental

PARTE EXPERIMENTAL**4.1. Reactivos, Material y Equipo.**

El indol fue previamente purificado por recristalización con *n*-hexano, el formaldehído fue grado reactivo J.T. BAKER al 37 %. La arcilla bentonítica fue adquirida en Química SUMEX, S.A. de C.V. y se le realizó un tratamiento térmico por 1 hora a 100 °C en una estufa.

El seguimiento de la reacción se realizó por la técnica de cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatofolios de aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y utilizando como fase móvil una mezcla de *n*-hexano-acetato de etilo en una proporción 80:20, se usaron vapores de yodo y lámpara UV como reveladores.

El producto de las reacciones fue purificado por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 Merck (70-230 mallas ASTM) como fase estacionaria y una mezcla de *n*-hexano-acetato de etilo en proporción 90:10 como fase móvil.

Los equipos empleados son los siguientes: para la energía de microondas un horno doméstico marca Samsung Modelo 5594 WH, 2450 MHz a su máxima potencia; para la energía de infrarrojo, una lámpara comercial de luz infrarroja 250 watts conectada a un reóstato a un nivel de 50 y para la energía de ultrasonido, un baño ultrasónico marca Branson modelo 1510, 60 Hz.

Para obtener los espectros de RMN ¹H, y ¹³C, se utilizó un equipo de marca JEOL ECLIPSE de 300 MHz. El disolvente empleado fue CDCl₃, los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS) como referencia.

La espectrometría de masas se realizó con un equipo Hewlett Packard 5953 por la técnica de impacto electrónico.

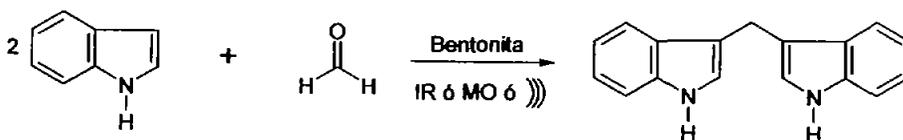
Se utilizó un cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas de marca Termo Quest, para muestras que se irradiaron con energía de microondas y ultrasonido, tomando en consideración las siguientes condiciones experimentales, temperatura inicial 150 °C por 3 min., a una velocidad de 10 °C por minuto hasta 300 °C permaneciendo por 5 min.

Para el caso de la muestra irradiada con energía de infrarrojo se utilizó un cromatógrafo Agilent 6890, temperatura inicial de 60 °C y luego programada a 20 °C/min hasta 230 °C.

4.2. Metodología Experimental.

Para realizar la síntesis de DIM, se lleva a cabo una reacción de condensación entre dos moléculas de indol con una molécula de formaldehído, empleando a la bentonita como catalizador, soporte de reactivos y medio de reacción, por lo que se evita el uso de disolventes en la mezcla de reacción, e irradiando a la mezcla con diferentes fuentes energéticas (Infrarrojo, Microondas o Ultrasonido).

Reacción General.



Para los casos del uso de energía de infrarrojo o de ultrasonido, la síntesis del 3,3-diindolilmetano, se realizó en un matraz de bola de 100 ml al que se le adicionaron 3 g de bentonita activada (TAFF), 0.5 g (4.2 mmol) de indol y se añadieron 0.3 ml (4.00 mmol) de formaldéhído, este último reactivo en exceso.

Se homogeneiza la mezcla de reacción del matraz de bola, se adapta a un refrigerante en posición de reflujo y se irradia con la fuente energética

correspondiente. A continuación se muestran los montajes experimentales empleados para la energía de infrarrojo y ultrasonido, *figura 16 y 17.*

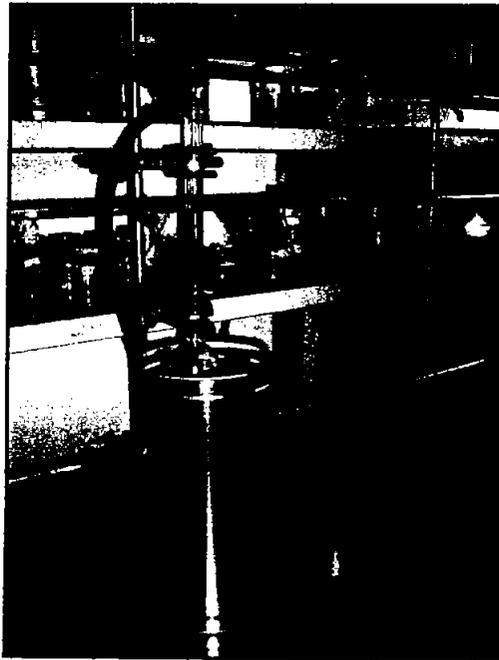


Figura 16. Montaje experimental para energía de infrarrojo.

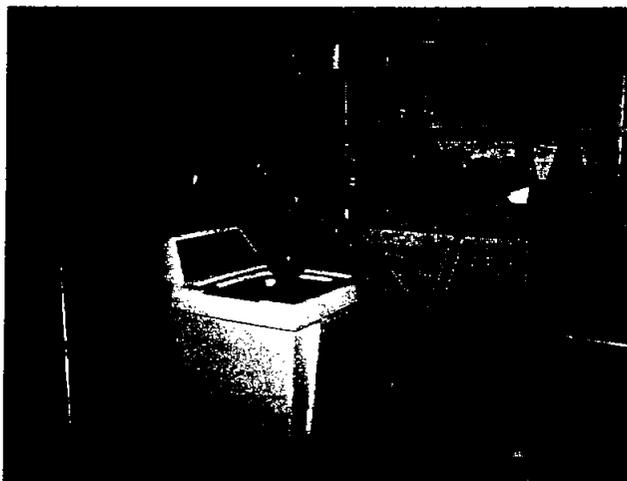


Figura17. Montaje experimental para energía de ultrasonido.

Para el caso de microondas se empleó un reactor especial (figura 18), en el que se coloca la siguiente mezcla de reacción, 3 g de bentonita activada (TAFB), 0.5 g (4.2 mmol) de indol y 0.3 ml (4.00 mmol) de formaldehído, este último reactivo en exceso, se homogeneiza y se irradia con energía de microondas (figura 19).

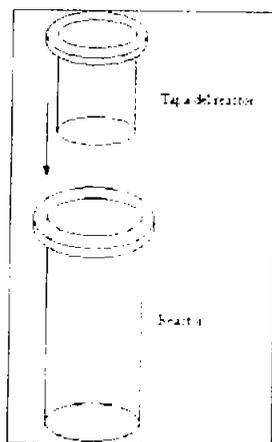


Figura18. Reactor utilizado para realizar reacciones con energía de microondas.

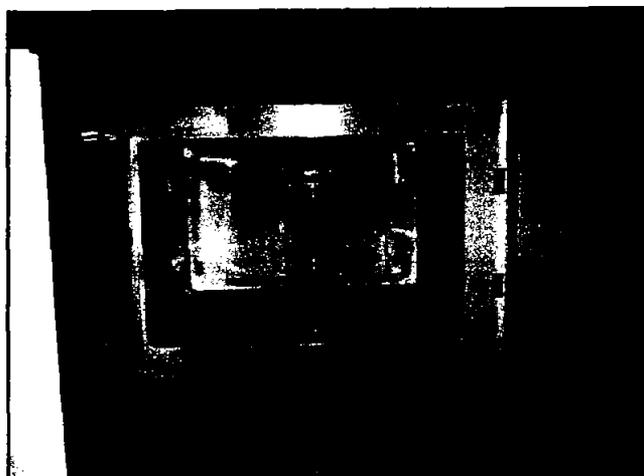


Figura 19. Reactor en el horno de microondas convencional .

El seguimiento de las reacciones se efectúa por cromatografía en capa fina utilizando como fase móvil una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo en proporción 80:20 y vapores de yodo como revelador, hasta observar la formación de 3,3'-diindolilmetano con ayuda de un estándar, preparado previamente.⁶³

Las reacciones se realizaron en varias ocasiones hasta encontrar los tiempos óptimos de reacción para cada método, los resultados se anexan en la tabla 2.

Energía	Tiempo reacción (min)	% Rendimiento DIM
1. Infrarrojo	3	70
2. Microondas	0.3	60
3. Ultrasonido	20	70

Tabla 2. Tiempos de reacción y rendimiento del DIM.

Como las síntesis se realizan en fase heterogénea se extraen los productos de reacción de la arcilla TAFF haciendo varios lavados con acetato de etilo filtrando por gravedad para cada caso. A continuación, el filtrado se concentra, se protege de la luz y se mantiene en refrigeración, debido a la gran inestabilidad del DIM.

Posteriormente, se realiza la purificación del producto mayoritario por medio de la técnica de cromatografía en columna utilizando como fase móvil una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo en proporción 90:10.

El producto aislado se identifica por la técnica de cromatografía de gases-espectrometría masas y de resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C . Es importante saber que se inyectó el estándar en el cromatógrafo de gases para conocer su tiempo de retención y tomarlos como referencia y así determinar el producto en las mezclas de reacción.

A continuación se presenta el resumen espectroscópico de masas y resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C .

E. infrarrojo (1). EM-IE (70eV) m/z (% ar): 246 (50), 130 (59), 118 (100), 117(99), 77 (35), 51 (49), 40 (50), 39 (25).

E. microondas (2). EM-IE (70eV) m/z (% ar): 246 (46), 130 (55), 118 (95), 117 (100), 77 (55), 51 (40), 40 (49), 39(10).

E. ultrasonido (3). EM-IE (70eV) m/z (% ar): 246.1 (88), 245.1 (100), 130 (8), 117 (0.1), 77 (0.2), 51 (0.1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ :ppm): 21.212 (s, 2H, C_9), 115.687 (s, 2H, C_6C_5), 119.1836-119.2294 (d, 2H, C_6C_8), 121.9012 (s, 2H, $\text{C}_4\text{C}_4'$), 122.1913 (s, 2H, $\text{C}_1\text{C}_1'$), 136.4512 (s, 2H, $\text{C}_8\text{C}_8'$).

RMN ^1H (CDCl_3 ; δ :ppm): 4.2434 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{H}_3$), 6.9120 -7.6391 (m, 10H, $\text{H}_{\text{aróm}}$), 7.8460 (s, 2H, NH_1).

Capítulo V

Resultados y análisis de resultados

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

De acuerdo a la metodología empleada para cada una de las fuentes de energía, una vez que se realizó el proceso de purificación por medio de cromatografía en columna se logró aislar un sólido blanco el cual presentó las siguientes características: punto de fusión de 163-164°C sin corregir, soluble en acetato de etilo y acetona.

Al pasar los días de haberse obtenido el producto se observaron subproductos de degradación con ayuda de cromatografía en capa fina, aún cuando se protegió de la luz. El punto de fusión para el DIM que reportan Jackson y colaboradores es de 164-165°C, similar al obtenido en el trabajo experimental.

Por otro lado con base a la tabla 2 se puede observar un buen porcentaje de rendimiento en cada una de las fuentes de energía empleadas. La energía de microondas podría ser considerada como la mejor opción para la síntesis de DIM; sin embargo, uno puede elegir la energía según la preferencia.

También se muestran los tiempos de reacción del presente trabajo en segundos o minutos que en comparación a otros métodos publicados requieren horas⁶³ o días.⁶²

Para tener más claro los beneficios y ventajas de la metodología empleada a continuación se presentan en la *tabla 3*, las condiciones experimentales de varios trabajos publicados para la síntesis de DIM.

Referencia	Condiciones de reacción.	Tiempo de reacción.	Punto de fusión.	Rendimiento
Kamal y Qureshi. ⁶²	<p>* Catalizadores: ác. Sulfúrico (1) pH=1.0, ác. Malónico (2) pH=1.5, ác. Acético (3) pH=2.5 y urea (4) pH=7.2.</p>	10 días	164 °C	(1).40 % (2).57 % (3).68 % (4).62 %
Jackson y et al. ⁶³		5 horas	165-166 °C	98 %
Trabajo de tesis	<p>))) = Ultrasonido</p>	IR: 3 minutos MO:30 segundos))) : 20 segundos	163-164 °C	IR:70 % MO:70 %))) :60 %

Tabla 3.Síntesis de DIM.

Capítulo V Resultados y análisis de resultados

La técnica de cromatografía de gases fue útil para conocer los tiempos de retención del estándar y compararlos con los obtenidos en cada una de las muestras y de esta manera comprobar si se está obteniendo el compuesto DIM.

A continuación, se muestran los tiempos de retención para el DIM en cada una de las energías empleadas, tabla 4, (cromatogramas, ver anexo).

Cromatograma	Muestra	Tiempo de retención (min), DIM
1	Estándar (DIM)	18.03
2	Energía de microondas	18.01
3	Energía de ultrasonido	18.09
4	Estándar (DIM)	16.373
5	Energía de infrarrojo	16.416

Tabla 4. Tiempos de retención obtenidos en el cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas.

La caracterización e identificación del producto se realizaron con ayuda de la técnica de resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

En el análisis de los espectros de masas obtenidos para el DIM en cada una de las energías utilizadas (infrarrojo, microondas y ultrasonido, ver anexo), se observa que el ión molecular presenta una relación $m/z = 246$ el cual corresponde al peso molecular del diindolilmetano ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2$), (figura 20).

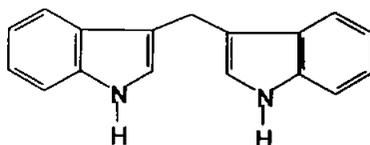


Figura 20. Estructura del DIM.

Capítulo V Resultados y análisis de resultados

Es importante hacer notar que el pico base que se observa en los espectros de masas de la energía de infrarrojo (espectro 6) y microondas (espectro 7) corresponde al fragmento $m/z = 117$, esto se explica ya que se da origen a una entidad aromática estable.

Recordando que para esta técnica en indoles sustituidos⁶⁶ es muy característica la ruptura de fragmentos con relación $m/z = 130, 117, 103$ y la pérdida de HCN. En el caso de picos con $m/z = 77, 51, 50$ y 39 , éstos corresponden a fragmentos provenientes del grupo fenilo. A continuación se presenta una propuesta del patrón de fragmentación del DIM, (figura 21).

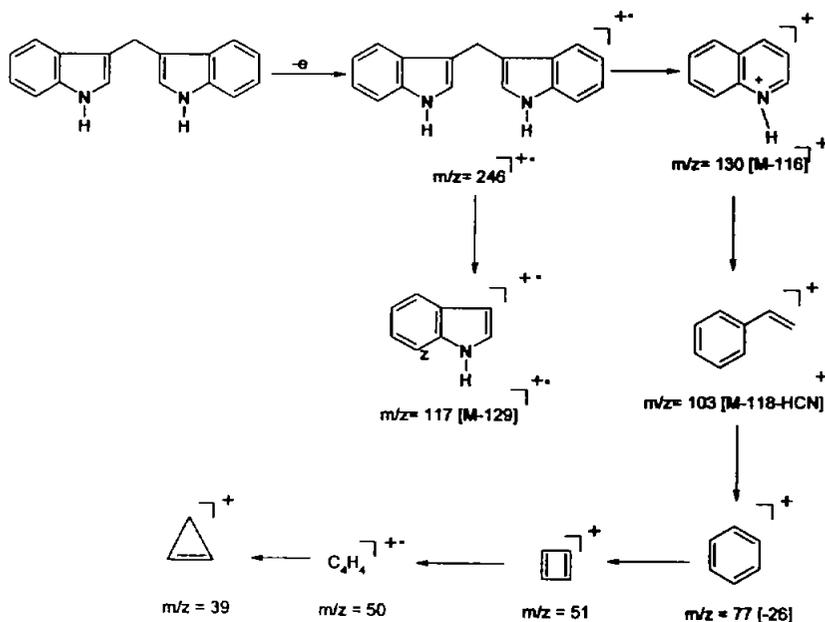


Figura. 21. Propuesta del patrón de fragmentación para DIM.

En el análisis espectroscópico de RMN ^{13}C , en el espectro 9 se observa una señal en 21.2120 ppm correspondiente al carbono del metileno (C-9); para los carbonos aromáticos se encuentran señales en un intervalo 120-140ppm. En el espectro 10 se hace una ampliación de esta región aromática.

Capítulo V Resultados y análisis de resultados

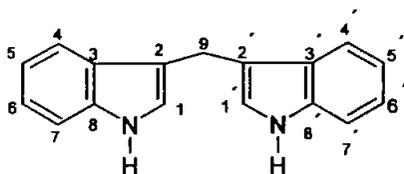


Figura 22. Numeración de los carbonos presentes en el DIM.

RMN ^1H , (espectro 11), se observa una señal simple que integra para 2 hidrógenos, asignada a los hidrógenos del C_9 (metileno). Las señales de hidrógenos de los anillos aromáticos de la molécula, ($\text{H}_4, \text{H}_4', \text{H}_5, \text{H}_5', \text{H}_6, \text{H}_6'$ y H_7, H_7') se observan en un intervalo 6.9120 ppm 7.6391 ppm.

También, se observa una señal simple un poco más ancha que las anteriores en 7.8460 ppm que indica la presencia de protón unido a un grupo desprotector como lo es el nitrógeno, la señal integra para 2 hidrógeno. (H_1, H_1')

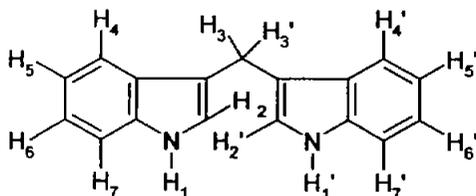


Figura 23. Hidrógenos presentes en la molécula de DIM.

Capítulo VI

Conclusiones

CONCLUSIONES

- ▼ Se logró realizar con éxito la síntesis de 3-3'-diindolilmetano (DIM) compuesto con actividad anticancerígena, aún teniendo inconvenientes, ya que este compuesto es sensible a la luz y en consecuencia, inestable.
- ▼ Se utilizaron diferentes fuentes de energía: infrarrojo, microondas y ultrasonido en combinación con la bentonita de origen nacional que funciona como catalizador inorgánico y soporte de reactivos de bajo costo, haciendo hincapié que las condiciones de reacción fueron en ausencia de disolventes. De esta manera se empleó una metodología diferente a las ya reportadas en la literatura, siendo sencilla, rápida y de bajo costo económico.
- ▼ Se realizó un estudio comparativo de las tres fuentes de energía empleadas y se determinó que con la energía de microondas, se logra disminuir el tiempo de reacción, aumentar el rendimiento y la selectividad en la reacción.
- ▼ Además de simplificar los procedimientos experimentales en comparación a otros métodos de experimentación que requieren de horas o de días.
- ▼ Se logró identificar el DIM por la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C .
- ▼ Mediante la metodología usada, se logró un menor impacto al ambiente concibiendo reacciones limpias y libres de disolventes nocivos y tóxicos.
- ▼ Finalmente, se manifiesta la importancia del diseño de nuevas estrategias metodológicas, que ayudan a la generación de síntesis de compuestos, no sólo a nivel de laboratorio, sino también a nivel comercial.

Referencias

REFERENCIAS.

1. Nagarajan R., Perumal T. P., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1229.
2. <http://www.thehormoneshop.com/dim.htm>.
3. Sanderson, L. Slobbe, G. Lansbergen, S. Safe, M. Van der Berg, *Toxicol. Sci.*, **2001**, *61*, 40.
4. Kang, J. Kim, D., Nam, K., Kim, K., Choi, M., Jang, D., *Cancer Lett.*, **2001**, *169*, 147.
5. Penieres, G., García, J. G., Aceves, J. M., Delgado F., Miranda, R., *Heterocyclic Commun.*, **1996**, *2*, 401.
6. Jiménez, M., Navarro, A., Eusebio, J. L., Álvarez, C., García, O., Penieres, G., *Steroids*, **1997**, *62*, 500.
7. Anastas, T. P., Kirchoff, M., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 686.
8. Briones, C. "Estudio teórico de la actividad catalítica de la montmorillonita" Tesis de Licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM, **2003**.
9. Álvarez, C., Aguilar, R., Miranda, R., Penieres, G., Baldovino, O., Gutiérrez, R. *J. Mol. Cat. A. Chem*, **2000**, *164*, 85-89.
10. Grim, R. E. *Clay Mineralogy*, 2a. Ed., Mc Graw Hill, New York, **1968**, pág. 139.
11. Salmón, M., Ángeles, E., Miranda, R., *J. Am. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 1188.
12. Isci, S., Günister, E., Ece, Ö.I., GÜngör, N., *Material Letters*, **2004**, *58*, 1975.
13. Hofmann, U., Endell, K., Wilm, D., *Angew. Chem.*, **1934**, *47*, 539-547.
14. Maegdefrau, E., y Hofmann, U., *Z. Kristallogr. Kristallgeom.*, **1937**, *98*, 229-323.
15. Marshall, C.E. Z., *Kristallogr. Kristallgeom.*, **1935**, *90*, 35-43.
16. L.G. Berry, B. Mason and R.V. Dietrich, "Minerology: concepts, descriptions, determinations", 2 nd. De., W.H. Freeman and Co., San Francisco, **1983**.
17. "Tonsil. Tierras decolorantes superactivas", Tonsil Mexicana, S.A. de C.V. , Puebla, **1979**.

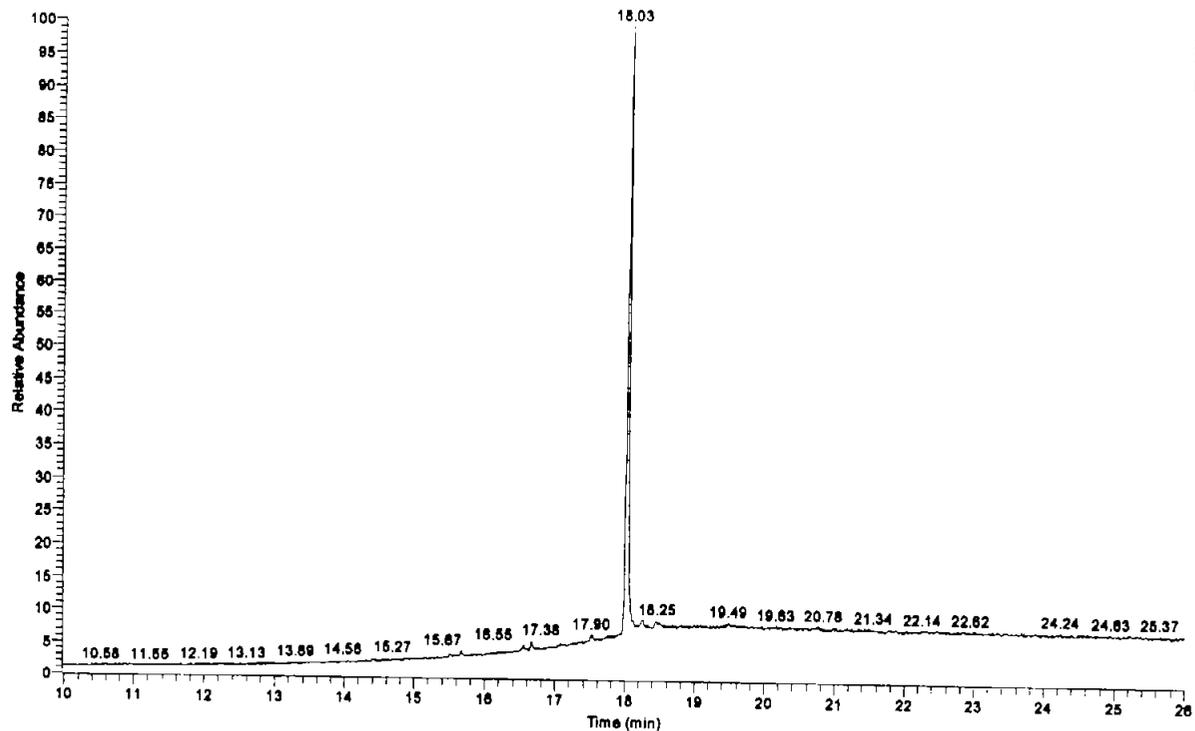
18. Cabrera, A., Vázquez, D., Velasco, L., y Salmón, M., *J. Mol. Cat.*, **1992**, *75*, 101.
19. Penieres, G. "Síntesis de compuestos heterocíclicos asistida por una arcilla bentonítica en ausencia de disolventes". Tesis Doctoral, Facultad de Química, UNAM, México, **1999**.
20. Varma, R.S., *Green Chemistry*, **1999**, 43.
21. Ortego, J. D., Kowalska, M., Cocke, D.L., *Chemosphere*, **1991**, *22*, 769.
22. Salmón, M., Penieres, G., Miranda, R. y Álvarez, C., J., *Heterocyclic Chem.*, **1981**, *18*, 1475.
23. Aceves, J. M., Arroyo, G. A., Vargas, Y. M., Miranda, R., Cabrera, A., y Delgado, F., *Heteroatom Chem.*, **2004**, *15*, 71.
24. Álvarez, C., Delgado, F., García, O., Medina, S., y Márquez, C., *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 619.
25. Penieres, G., Soto, V., Álvarez, C., García, J. G., y García, J. G., *Heterocyclic Commun.*, **1998**, *4*, 31.
26. Harwood, L. y Claridge, T. "Introduction to inorganic spectroscopy", Oxford University Press, Oxford, **1997**.
27. Penieres, G., Bonifaz, I., López, J. G., García, J. G. y Álvarez, C., *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 2191.
28. Crawford, F. S. "Waves" Berkeley Physics Course, Vol. 3. McGraw-Hill, New York, **1968**.
29. H. Kinston, L. Jessie, "Introduction to microwave sample preparation". A.C.S., Washington, **1998**, pág. 153.
30. Drago, R. S. "Physical methods of chemistry", Saunders, New York, **1977**, pág. 263.
31. Geyde, R., Smith, F., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.
32. Ciguere, R.J., Bray, T.L. y Duncan, S. M., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.
33. Lorimer, J.P. y Mason, T., *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 239.
34. Lindley J. y Mason, T., *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 275.
35. Goldberg, Y., Sturkovich, R. y Lukevics, E., *Heterocycles*, **1989**, *29*, 597.
36. Richards, W. y Lomis, A. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, *49*, 3086.

37. Moon, S., *Chemtech.*, **1987**, 434.
38. Luche, J. L. y Damiano, J.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7926.
39. Luche, J. L., Einhorn, C., Einhorn, J. y Sinisterra, J.V., *Tet. Lett.*, **1990**, 31, 4125.
40. Luche, J. L., Einhorn, C., Einhorn, J. y Sinisterra, J.V., *Tet. Lett.*, **1990**, 31, 4129.
41. Boudouk, P., *J. Chem. Educ.*, **1989**, 63, 427.
42. Einhorn, C., Einhorn, J. y Luche, J. L., *Synthesis*, **1989**, 787.
43. Smith, R.A., Jones, F.E., y Chasmar, R. P., "The detection and measurement of infrared radiation", Oxford at the Clarendon Press, London, **1958**.
44. Wilson, E.B., Decius, J. C. y Cross, P.C., "Molecular vibrations. The theory of infrared and raman vibrational spectra", McGraw-Hill Inc., New York, **1995**.
45. Conn, G.K. y Avery, D. G., "Infrared methods. Principles end applications", Academic Press, New York, **1960**.
46. Alvarado, J. G. R., "Síntesis directa de nitrilos a partir de aldehídos y de amidas a partir de cetonas utilizando una bentonita mexicana", Tesis Licenciatura, Químico, FES Cuautitlán-UNAM, **1992**.
47. Camarena, R., Cano, A. C., Delgado, F., Zúñiga, N. y Álvarez, C. *Tet. Lett.*, **1993**, 34, 6857.
48. Penieres, G., Miranda, R., García, J., Aceves, J. M. y Delgado, F., *Heterocyclic Commun.*, **1996**, 2, 401.
49. Landa, M. "Aplicación del método de irradiación infrarroja para la condensación en fase sólida entre el éster malónico y aldehídos aromáticos utilizando una arcilla bentonítica como catalizador", Tesis Licenciatura, Químico, FES Cuautitlán-UNAM, **1993**.
50. Daza, A. G., "Reacciones de condensación de Knövenagel entre la 2-cianoacetamida y aldehídos aromáticos, catalizadas con una arcilla bentonítica en ausencia de disolventes". Tesis Licenciatura, Química, FES Cuautitlán-UNAM, **1996**.

51. Castro, M. A., "Obtención de bencilidenmalonitrilos utilizando una arcilla bentonítica como catalizador e irradiación infrarroja como fuente de energía", Tesis de Licenciatura, Químico, FES- Cuautitlán UNAM, 1997.
52. Baeyer, A. *Ann. Chem.* **1866**, 140, 295.
53. Kogl, F., Haagen-Smit, A. J. Erxleben, Z. *Physiol.*, **1933**, 214, 241.
54. Rose, W. C. *Physiol. Rev.*, **1938**, 18, 109.
55. Gilchrist, T. L. "Química heterocíclica", 2da. Ed., Addison- Wesley, Buenos Aires, **1995**.
56. Denis, Jean-Nöel, Mauger H. y Vallée Y., *Tet. Lett.*, **1997**, 38, 8515.
57. Chen, D., Yu, L., Wang, P. G., *Tet. Lett.*, **1996**, 37, 4467.
58. Sanderson, J., Slobbe, L., Lansbergen, G. Safe, S. M. van der Berg, *Toxicol. Sci.*, **2001**, 61, 40.
59. X., Ge, Yannai, S. y et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1996**, 228 (1), 153.
60. Riby, JE., et al. *Biochem Pharm*, **2000**, 60, 167.
61. Thesing, J. y Mayer, H. *Chem. Ber.*, **1954**, 87, 1084.
62. Kamal A., Qureshi, Ali. *Tetrahedron*, **1963**, 19, 513.
63. Jackson H. A., Prasitpan, N. Shannon, P. V.R., y Tinker, A. C., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1987**, 1, 2543.
64. D'Auria, M. *Tetrahedron.*, **1991**, 47, 9225.
65. Penieres, G., García, J., Gutiérrez, J. L., Álvarez, C., *Green Chemistry*, **2003**, 5, 337.
66. Pretsch, E. y et al. "Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos." 2da. Ed., Alambra, España, **1985**.

Apéndice

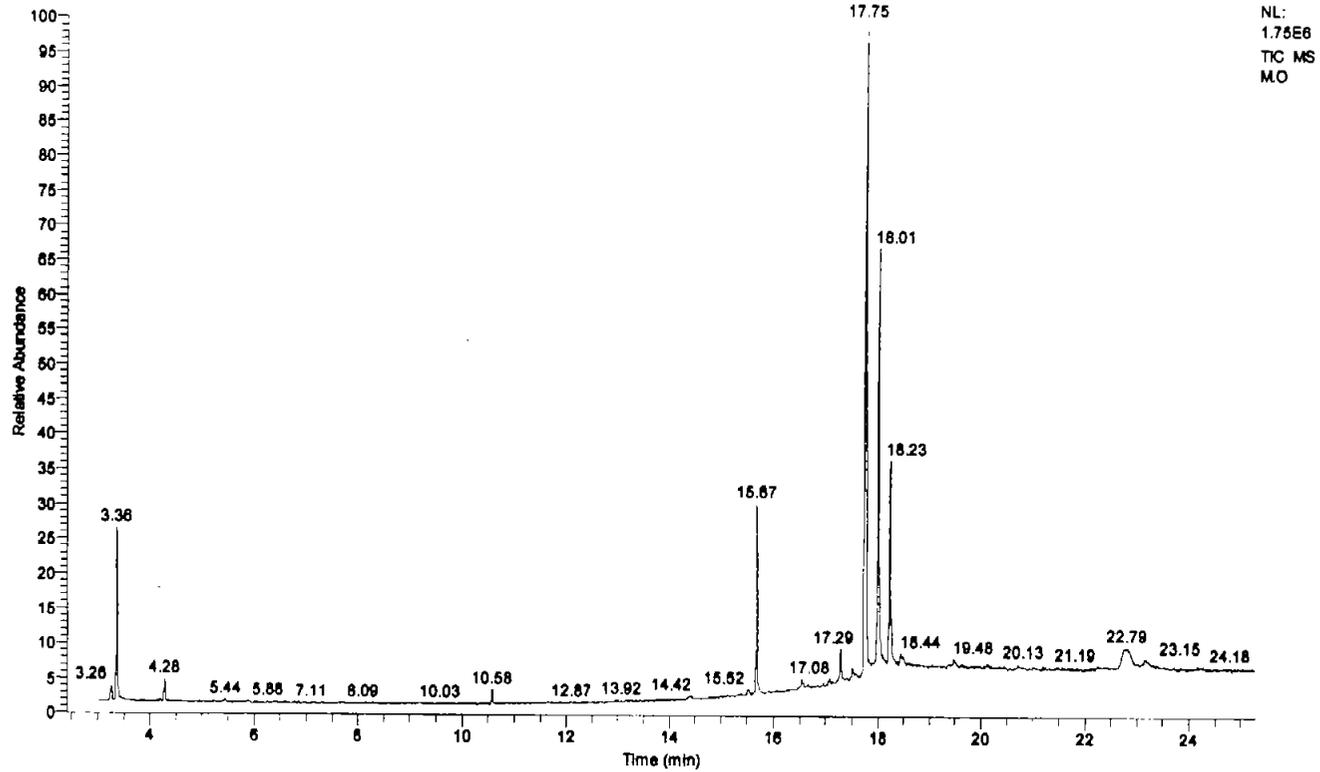
RT 9.97 - 26.01



NL:
2.41E6
TIC MS
DIMSTD

1. Cromatograma del estándar (DIM).

RT: 2.40 - 25.29

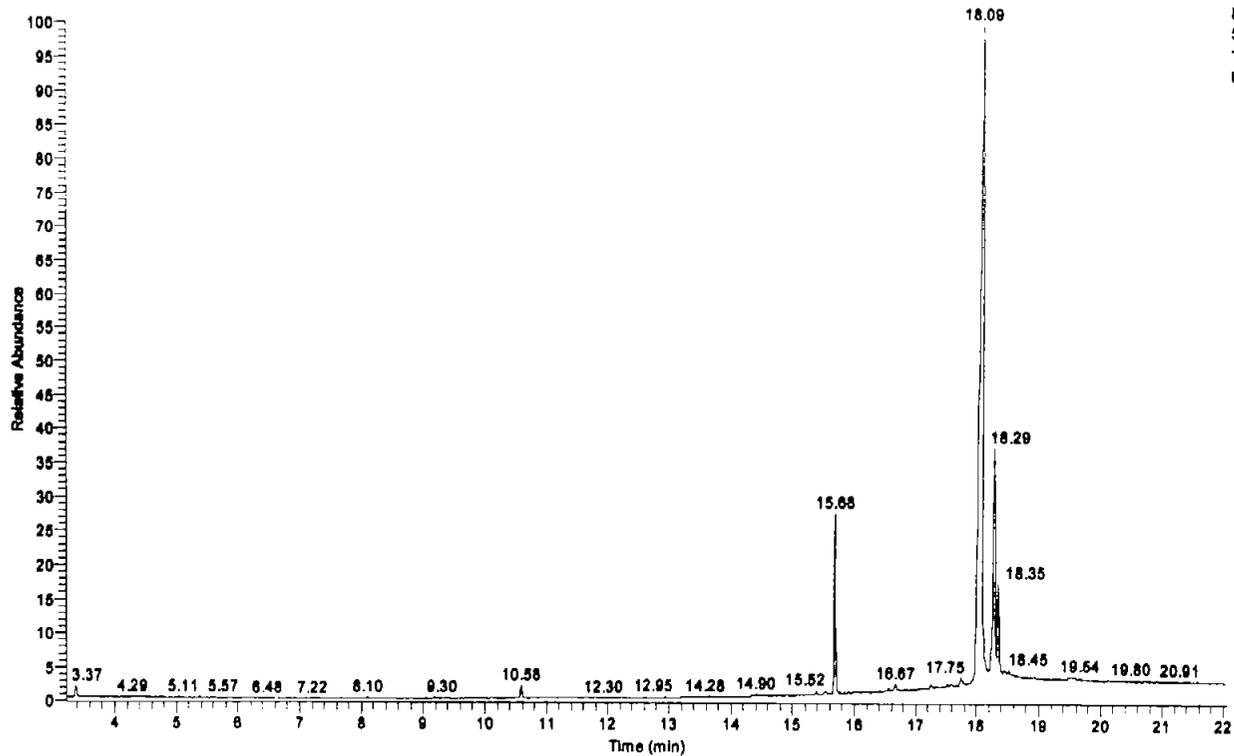


NL:
1.75E6
TIC MS
M.O

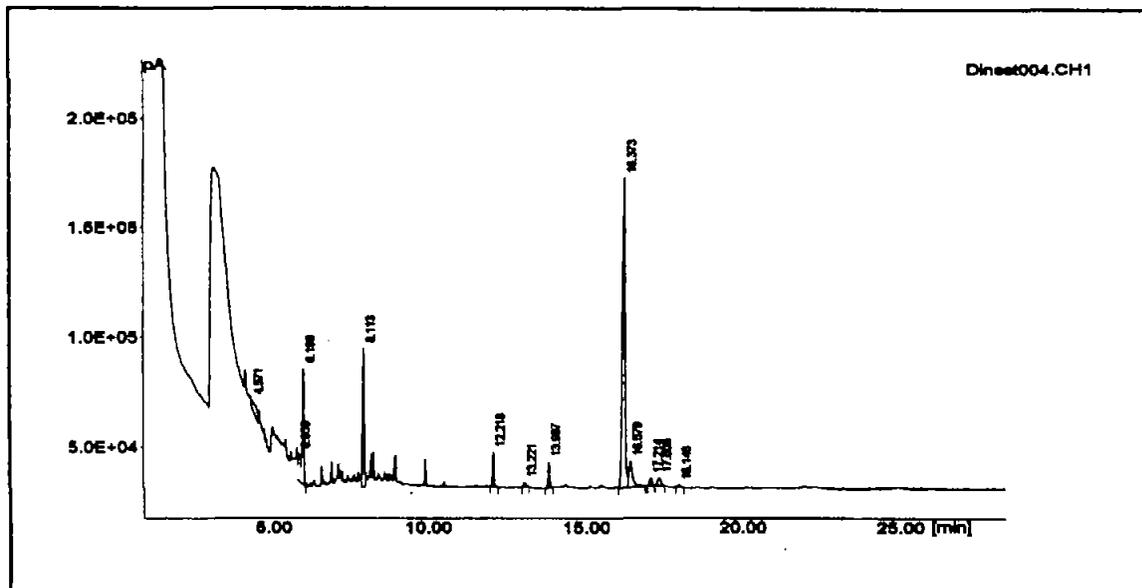
2. Cromatograma (energía de microondas).

RT: 3.21 - 22.05

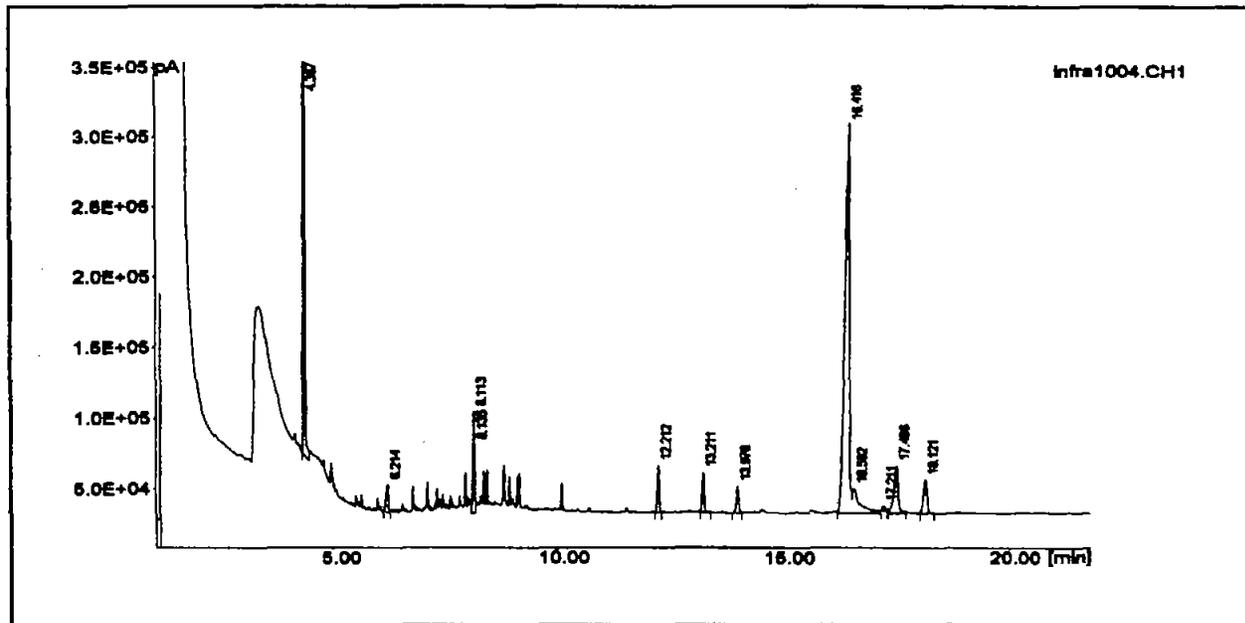
NL:
5.31E8
TIC MS
ULTRA



3.Cromatograma (energía de ultrasonido).



4. Cromatograma del estándar (DIM).



5. Cromatograma (energía de infrarrojo).

Background Subtract

D:\...\SERVICIOS\FESC\DIIN01

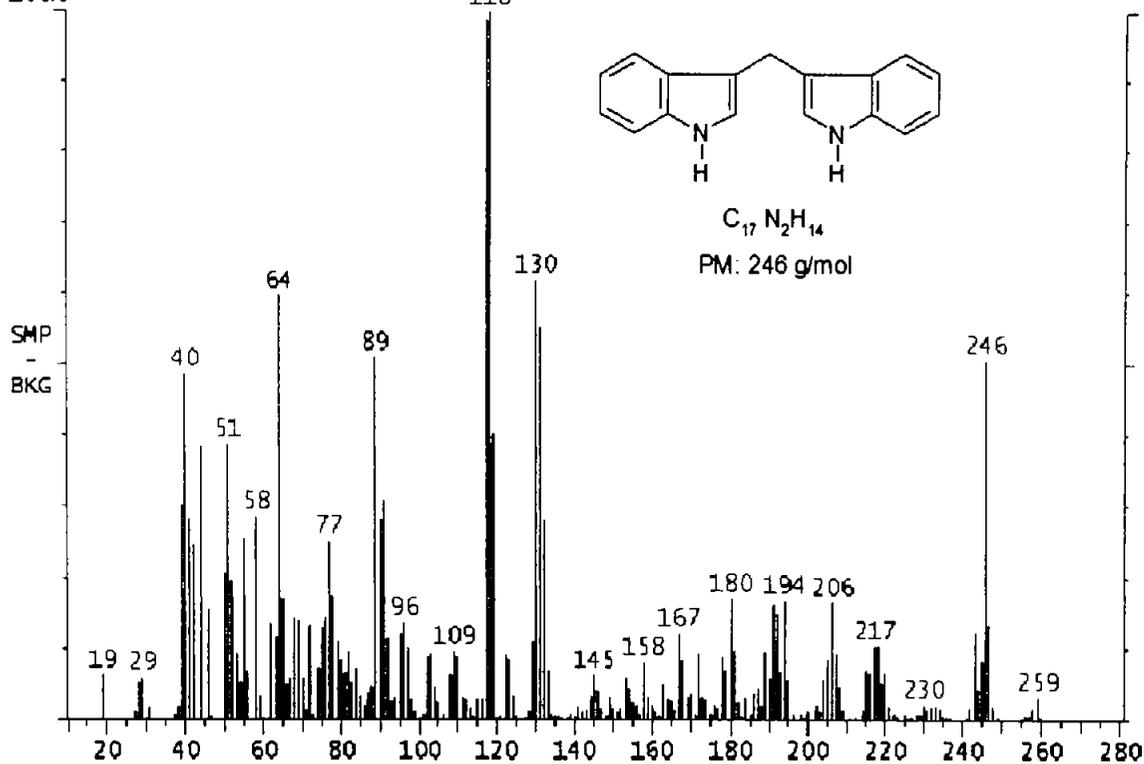
03/25/03 18:34:18

Comment:

Average of: 40 to 44 Minus: 20 to 24

100% = 6710

100%



6. Espectro de Masas del DIM, (energía de infrarrojo).

Background Subtract

D:\...\SERVICIOS\FESC\DIIN02

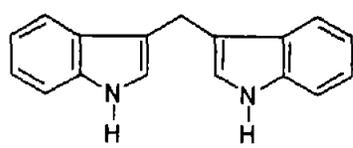
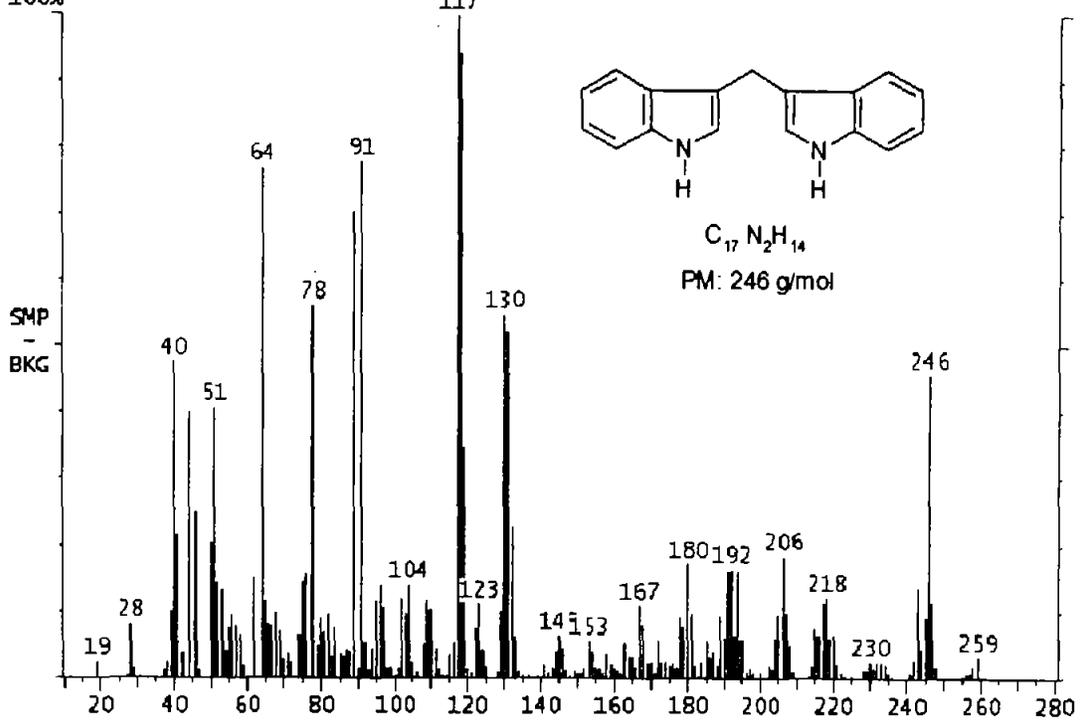
03/25/03 18:42:56

Comment:

Average of: 40 to 44 Minus: 21 to 25

100% = 6602

100%

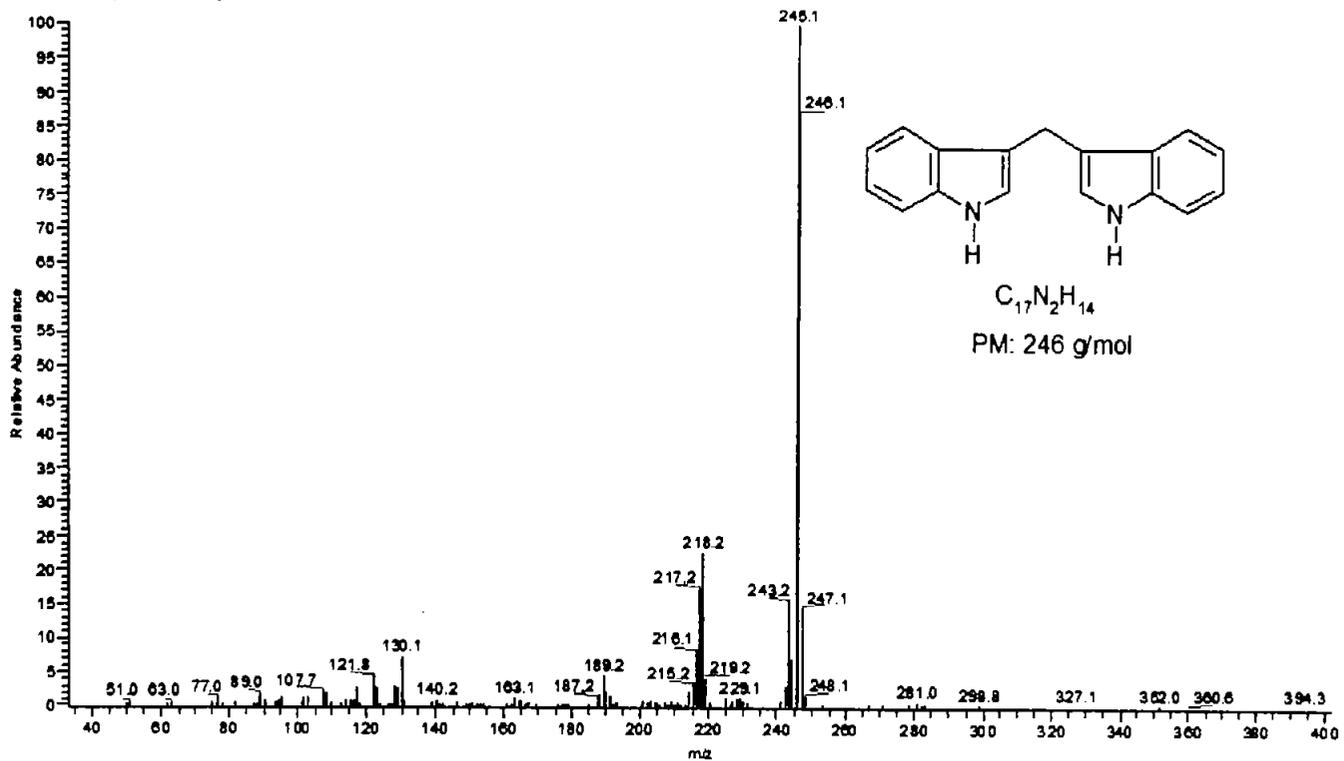


$C_{17}N_2H_{14}$
PM: 246 g/mol

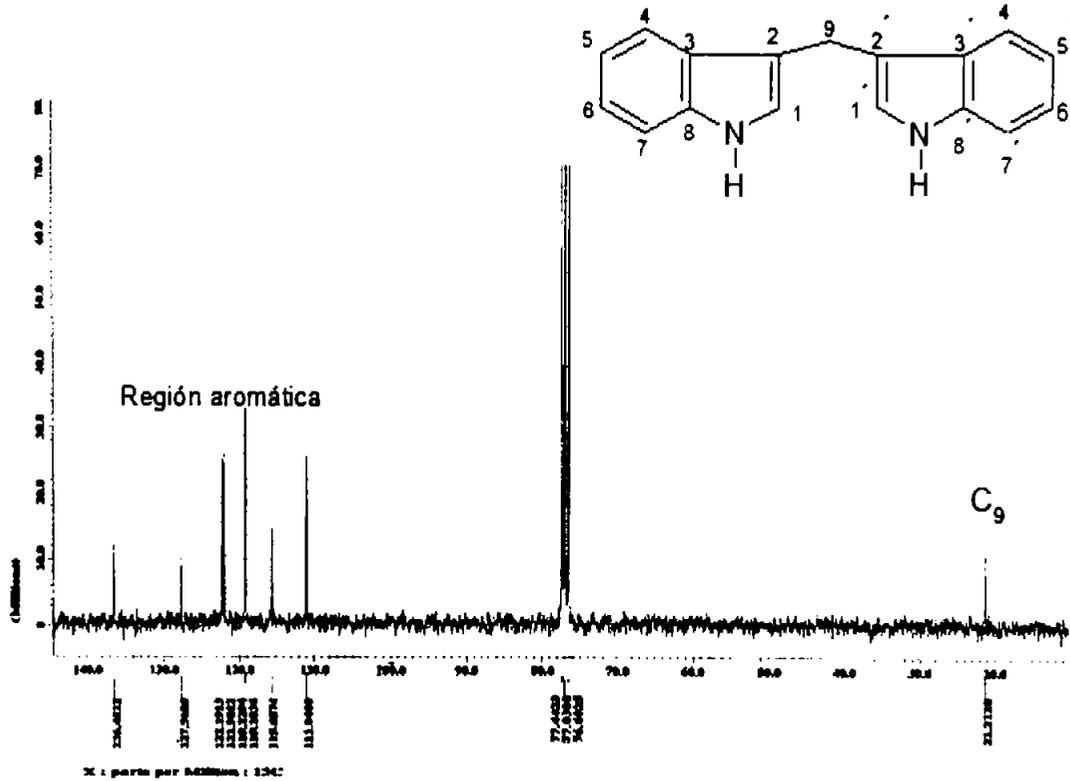
7. Espectro de Masas del DIM, (energía de microondas).

ULTRA#2027-2037 RT: 18.02-18.08 AV: 11 NL: 9.75E5

T: + eFull ms [35.00-400.00]

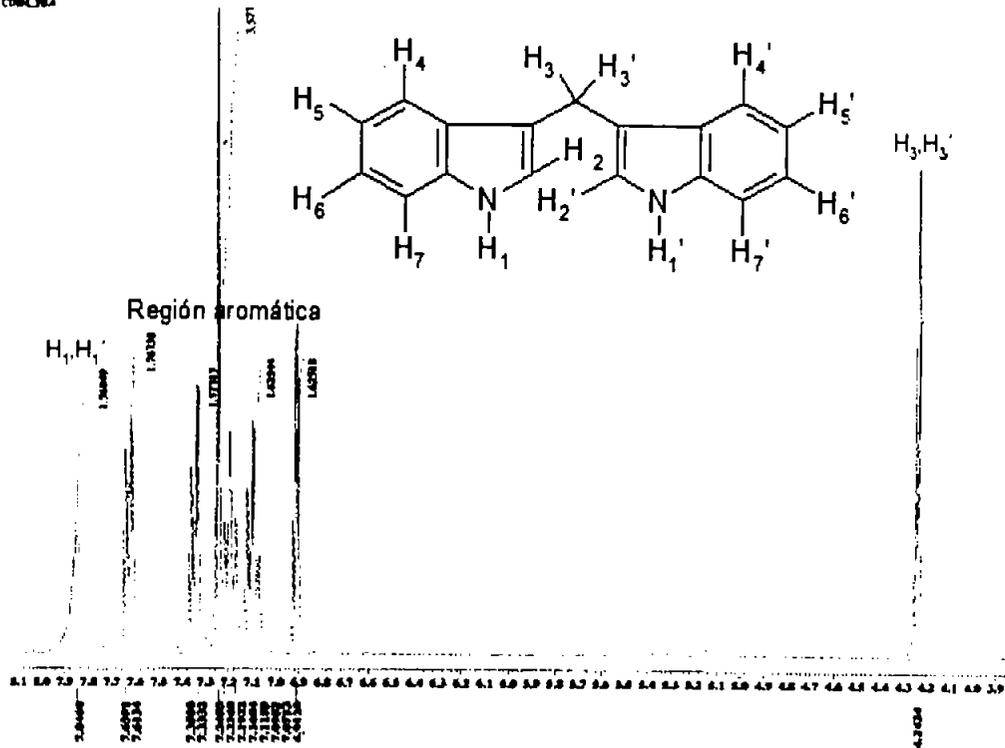


8. Espectro de Masas del DIM, (energía de ultrasonido).



9. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C DIM.

COCLISA



X : parts per Million : 100

11. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ¹H DIM.