

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

“SÍNTESIS EN FASE HETEROGÉNEA DE
COMPUESTOS CON DOBLE SISTEMA
HETEROCÍCLICO DE INTERÉS BIOLÓGICO”.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Q U Í M I C A
P R E S E N T A:
GUADALUPE EUGENIA RAMÍREZ GUIDO

ASESOR: DR. JOSÉ GUILLERMO PENIERES CARRILLO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Se agradece muy especialmente el apoyo brindado para la realización de esta tesis a:

- ❖ Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación (PAPIIT), bajo el Proyecto IN 215505.

- ❖ Programa de Fortalecimiento de Becas (SEP), del ciclo escolar 2008 – 2009.

- ❖ Comité de becas del COMECYT por el Programa becas tesis licenciatura 2009.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, por permitirme ser parte de ella.

Muy en especial agradezco al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, por su infinita paciencia y por todo el apoyo otorgado para este trabajo, por todo lo bueno que me llevo de estos años. Fue un honor trabajar con usted, muchas gracias!

A mi jurado de tesis, el Dr. Guillermo Penieres, a la M en C Beatriz Vilchis, al Dr. Gabriel Arroyo, a la M en C Olivia Noguez y al Dr. Fernando Ortega, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y sobre todo por los consejos, observaciones y sugerencias para la mejora del mismo.

Al Prof. Porfirio García, por todo el apoyo y ayuda que siempre tuve de usted.

A Noelia Ceballos, a quien agradezco toda la colaboración que me dio para nuestro trabajo.

Al M en C Ernesto Valdez, por toda la ayuda y apoyo, pero sobre todo por la paciencia que tuvo conmigo.

Dedicatorias

Detrás de este trabajo hay muchas personas que estuvieron conmigo a lo largo de todo este tiempo, por ello quiero agradecerles y dedicarles este trabajo que representa mucho para mí.

Primero que nada doy gracias a Dios por permitirme llegar hasta aquí y cumplir este sueño.

A mi mamita Guadalupe Guido, por siempre estar conmigo, por apoyarme siempre, porque todo lo que soy te lo debo a ti, gracias por compartir esto conmigo.

A mis hermanas: Nardita, por apoyarme siempre y por darme el ejemplo para querer siempre ser una mejor persona. Y a Cami, por entender mis sueños y compartirlos la mayor parte del tiempo, por levantarme cuando caigo. Por todo el apoyo que siempre me han dado, porque sin ustedes tres no hubiera llegado muy lejos, aunque casi nunca se los diga, de verdad muchas gracias!

A mi Abuelita Titi, que siempre estarás conmigo, espero que te sientas orgullosa de mí.

A Glori, por creer siempre en mí, por todo tu apoyo y ayuda pero sobre todo por las palabras que siempre me dices y que son muy importantes para mí, si han hecho efecto.

Agradezco infinitamente a toda mi familia, mis tíos Gaby y Ale, mi tía Flavia, mi tía Rosita y mi tío Pedro, mi tía Ernestina y mi tío Héctor, mi tío Javier y mi tía Lety, todos que siempre han estado al pendiente de mi y de todo lo que hago; gracias por todas las palabras de confianza, apoyo y optimismo que me han dado, la verdad me han ayudado mucho, porque gracias a esto he llegado tan lejos. Gracias por ser una parte importante en mi vida, pues todos han sido un motivo de inspiración para mí y espero no haberles quedado mal!

A Josefina Juárez, de quien no me canso de aprender todos los días, por tu amistad, por tu compañía, por todas las experiencias compartidas, por los sueños, los anhelos, las aventuras, las risas, el llanto, pero sobre todo por tu paciencia y tu optimismo para todo.

A Betel Pacheco, por compartir también muchos sueños y por nunca dejarme sola, por tu amistad y por permitirme conocer a una gran persona pero sobre todo una gran amiga, por todas las aventuras que gracias a ti tuvimos y las cuales no pudieron ser mejores. Por todo lo bueno que siempre has traído a nuestra amistad, muchas gracias!

A Yesica Álvarez, por todo lo que compartimos todos estos años y por el apoyo que siempre he recibido de ti, por tu amistad!

A César Aguilar, por los buenos y malos momentos, por tu amistad y por tu apoyo.
(pervertidooooo!)

A mis amigos ingenieros Miguel García, Juan Manuel Álvarez y Eduardo Espinosa, gracias por su amistad!

A Víctor Jiménez por tu amistad, tu apoyo y lo todo lo bueno que has traído a mi vida. Y a Julio Ramírez, por tu amistad y confianza, por tu alegría.

ÍNDICE

	Pág.
1. Introducción	i
2. Hipótesis	iii
3. Objetivos	
3.1 Objetivo general	iv
3.2 Objetivos particulares	iv
4. Generalidades	
4.1 Química verde	1
4.1.1 Principios de la química verde	1
4.2 La química verde en la química orgánica	3
4.3 Arcillas	4
4.3.1 Importancia de las arcillas en reacciones orgánicas como catalizador	5
4.4 Bentonita	6
4.4.1 Estructura	6
4.4.2 Composición	7
4.4.3 Acidez	8
4.5 Espectro electromagnético	9
4.5.1 Infrarrojo	11
4.5.2 Aplicaciones de la energía de infrarrojo	12

5. Antecedentes	
5.1 Indol	14
5.1.1 Propiedades físicas y estructura	14
5.1.2 Propiedades químicas	15
5.2 Diindolilmetanos	15
5.3 Reacción de Biginelli	18
5.3.1 Mecanismo de reacción	20
6. Metodología experimental	
6.1 Metodología experimental	24
6.2 Método general de síntesis	25
6.3 Formación del derivado del diindolilmetano	27
❖ Propiedades físicas de los productos obtenidos	32
7. Discusión de la metodología experimental	33
7.1 Resultados	39
7.1.1 Estructuras propuestas	39
7.1.2 Resultados generales de la reacción	41
7.2 Discusión de resultados por técnicas espectroscópicas	42
7.2.1 Éster de Biginelli (Producto 1)	42
❖ RMN ¹ H	42
❖ RMN ¹³ C	45
❖ Espectrometría de masas	47
❖ Propuesta de patrón de fragmentación no validado	48
7.2.2 4-[3-bis(2-metil-3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (Producto 1a)	50
❖ RMN ¹ H	50
❖ RMN ¹³ C	53
❖ Espectrometría de masas	55

❖ Propuesta de patrón de fragmentación no validado	56
7.2.3 4-[3-bis(2-fenil-3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (Producto 1b)	58
❖ RMN ¹ H	58
❖ RMN ¹³ C	61
❖ Espectrometría de masas	63
❖ Propuesta de patrón de fragmentación no validado	64
7.2.4 4-[3-bis(1-metil-3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (Producto 1c)	66
❖ RMN ¹ H	66
❖ RMN ¹³ C	69
7.2.5 4-[3-bis(3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (Producto 1d)	72
❖ RMN ¹ H	72
❖ RMN ¹³ C	72
❖ Espectrometría de masas	73
❖ Propuesta de patrón de fragmentación no validado	74
7.3 Impureza	76
8. Conclusiones	79
9. Referencias	81

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

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

Con el uso de nuevas alternativas de trabajo para realizar la investigación de reacciones químicas en estado seco, se han podido obtener resultados favorables para la obtención de diversos productos utilizando métodos fáciles y económicos. Un ejemplo claro de lo anterior, es el uso de arcilla bentonítica, la cual es usada en muchas reacciones como catalizador, soporte de reactivos y medio de reacción en las mismas.

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

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

Teniendo esto como antecedente, proponemos que si en un primer paso, se forma el anillo del éster de Biginelli y posteriormente utilizando diferentes indoles se adhiere un diindolilmetano a la primer molécula, se pueden obtener compuestos con doble sistema heterocíclico de gran interés biológico, haciendo para ello uso de una arcilla bentonítica de origen nacional, utilizándola como soporte y medio de reacción, e irradiando energía de infrarrojo como medio de activación, y con esto, proponemos una metodología efectiva, fácil, económica y con el mínimo daño generado al medio ambiente.

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

HIPÓTESIS

1. HIPÓTESIS

Dado que la síntesis de compuestos químicos como la formación del éster de Biginelli y los posteriores derivados de diindolilmetano, se puede llevar a cabo en medios ácidos, se puede utilizar una arcilla bentonítica de origen nacional que presenta características de acidez tanto de Brönsted-Lowry como de Lewis, y esta también es usada como medio de soporte para la reacción, además utilizando irradiación infrarroja para la activación de las reacciones, se podrá así generar una nueva metodología de síntesis.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

1. Sintetizar diindolilmetanos y derivados de la pirimidina, compuestos con dos tipos de heterociclos diferentes, en una misma molécula, ambos de interés biológico, empleando una arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción, siguiendo para ello varios de los principios de la Química Verde.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Generar compuestos que contengan en su estructura núcleos heterocíclicos derivados del indol y de la pirimidina.
2. Utilizar energía de infrarrojo como medio de activación en las reacciones.
3. Emplear una arcilla bentonítica de origen nacional como catalizador, soporte de reactivos y medio de reacción, en ausencia de disolventes.
4. Purificar los productos obtenidos y caracterizar los mismos mediante técnicas espectroscópicas (EM, RMN de ^1H y ^{13}C).

GENERALIDADES

1. GENERALIDADES

4.1 Química Verde

La llamada **Química Verde o Química Sustentable** -es decir *el uso de la química para prevenir la contaminación a través del diseño de productos y procesos químicos que sean ambientalmente benignos*- ha crecido sustancialmente desde su aparición a finales del siglo XX.¹

Se trata de una herramienta imprescindible cuando se hace necesario introducir mejoras en los métodos de síntesis, ya que se ocupa de prevenir y modificar todos los aspectos de los procesos químicos que generen impactos negativos tanto sobre la salud humana, de animales y vegetales, así como sobre el ambiente.²

4.1.1 Principios de la Química Verde

Estos principios son desarrollados por Anastas y Warner³ y su fundamento es contribuir a valorar qué tan verde puede ser un producto químico, una reacción o un proceso; éstos se indican a continuación:

1. Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.
2. Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso.

3. Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
4. Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan su eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.
5. Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias auxiliares (disolventes, reactivos de separación, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuo posible.
6. Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.
7. La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
9. Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible) en lugar de reactivos estequiométricos.
10. Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

11. Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

4.2 La Química Verde en la Química Orgánica

La Química Orgánica es una ciencia que aporta una incuestionable contribución a la mejora de la calidad de vida y al bienestar del hombre, ideando soluciones en campos tan diferentes como la salud, la higiene o la preparación de nuevos materiales,⁴ lo anterior de acuerdo al código de conducta de la American Chemical Society,⁵ (ACS):

"Los químicos tienen como responsabilidad profesional servir al interés público, al bienestar y al avance del conocimiento científico, preocuparse de la salud y el bienestar de sus compañeros, consumidores y la comunidad, comprender y anticiparse a las consecuencias medioambientales de su trabajo, evitar la contaminación y proteger el medioambiente".

Esta preocupación, por las cuestiones medioambientales ha hecho que en los últimos años surja todo un enfoque en el campo de la química, particularmente en química orgánica, donde su objetivo consiste en prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación o de carácter docente, dentro del contexto de la Química Verde. Esto supone un paso mucho más allá de lo que sería únicamente el hecho de un correcto tratamiento de los residuos potencialmente

contaminantes que puedan generarse; es decir, evitar en la medida de lo posible la formación de desechos contaminantes y propiciar la economía de tiempo y recursos.

A últimas fechas, se han diseñado diversos procesos químicos en función de dicho contexto, en éstos se contempla el seguimiento de uno o varios de los principios de la Química Verde, además de la implementación de fuentes de energía alternas a la térmica que han agregado además un toque innovador.

Finalmente, es importante señalar que con la aplicación de los doce principios que integran a la Química Verde, se puede contribuir a la reducción de los contaminantes generados durante las reacciones químicas, así como reemplazar reactivos que dañan al medio ambiente, por ejemplo la sustitución de disolventes orgánicos por agua, su mínimo empleo o su completa eliminación de las reacciones químicas.

4.3 Arcillas

Las arcillas provienen del intemperismo químico de las rocas ígneas. De este modo, las arcillas se clasifican de acuerdo a las características del lugar donde se encuentran, como son: las arcillas silicadas que son de regiones templadas y las no silicadas (de óxidos e hidróxidos de hierro y aluminio), encontradas en zonas tropicales y semitropicales.

Como tales, las arcillas⁶ son aluminosilicatos minerales con arreglo laminar de grano muy fino. Son de gran interés debido a que dentro de sus propiedades físicas más importantes se presenta la plasticidad, que es su capacidad de deformación en arcillas húmedas cuando se les aplica cierta presión y conservan su nueva forma cuando pierden la humedad. Por lo tanto, una arcilla se puede definir como una materia natural que tiene la composición química de un aluminosilicato y que, por lo general, puede estar mezclado con una cantidad

definida de arena y otros minerales, formando un conjunto que se hace plástico cuando se mezcla con una cantidad apropiada de agua.⁷

Por otro lado, debido a las diferentes estructuras físicas y químicas que presentan las arcillas, se les ha encontrado una gran variedad de aplicaciones como catalizadores o soporte de catalizadores en diferentes procesos químicos. Así, son utilizadas en reacciones de desulfuración de gasolina, isomerización de terpenos, polimerización de olefinas, cracking de petróleo, la fabricación de porcelana, catalizador en oxidaciones, elaboración de aislantes e intercambio iónico, entre los más importantes.

4.3.1 Importancia de las arcillas en reacciones orgánicas como catalizador

Los catalizadores inorgánicos utilizados en síntesis orgánica, han tomado un papel importante en la investigación y estudio dentro de la Química Heterocíclica,⁸ ya que muchas reacciones emplean arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción.

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

Sobresalen aun más beneficios de las arcillas 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, aun sin contar con montajes experimentales muy sofisticados.

4.4 Bentonita

La bentonita (o arcilla bentonítica) pertenece al grupo de las esmectitas montmorilloníticas y contiene más del 50% de mineral montmorillonítico en combinación con otros materiales arcillosos en menor proporción. Su composición,⁹ suele presentarse como contenido de óxidos en diferentes porcentajes, esto debido al lugar de donde sean extraídas, por ello se da la diferencia entre la composición, el área superficial, tamaño y volumen del poro.¹⁰

En los últimos años, el interés en el uso de catalizadores sólidos se ha incrementado,^{11, 12} ya que generalmente no son corrosivos ni tóxicos. También es usado como soporte de reactivos inorgánicos en reacciones (o síntesis) orgánicas en fase heterogénea como son: alúmina, sílica gel, zeolitas, carbón activado y arcillas.¹³

4.4.1 Estructura

Como se muestra en la Figura 1, la montmorillonita es un filosilicato constituido por láminas que se encuentran unidas por dos capas u hojas tetraédricas externas y una capa octaédrica interna, existiendo un espacio entre cada lámina, el cual es conocido como espacio basal, interlaminar, intercapa¹⁰ o canal.

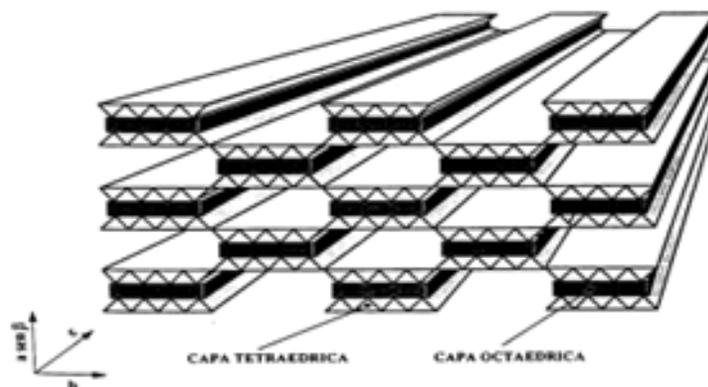


Figura 1. Estructura de la capa 2:1

Cada unidad tetraédrica presenta un arreglo polimérico bidimensional de tetraedros de óxidos de silicio (SiO_4), teniendo como átomo central al silicio, dos capas formadas por estas unidades rodean una capa octaédrica de aluminio y éstas al unirse forman 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. De esta manera 9 láminas de esta naturaleza forman un cristal de la arcilla, como lo indica la Figura 2.

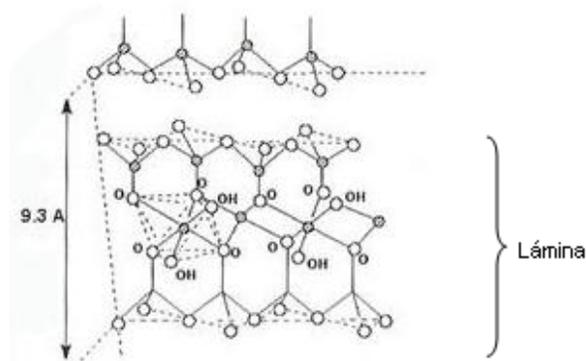


Figura 2. Estructura parcial de la montmorillonita

4.4.2 Composición

En general, su composición se presenta como contenido de óxidos en diferentes porcentajes.

En la actualidad, Tonsil Mexicana S.A. de C.V. es el distribuidor de algunas bentonitas mexicanas. En los primeros años de experimentación en síntesis orgánicas^{11,12} la arcilla utilizada era Tonsil Optimun Extra (TOE), la cual fue sustituida por Tonsil Actisil FF (TAFF).

La composición química de la arcilla TAFF es SiO₂ 63.49%, Al₂O₃ 12.70%, Fe₂O 4.93%, MgO 3.14%, CaO 0.53%, K₂O 0.16%, Na₂O 0.8% y TiO₂ 0.59% y H₂O 9.48%, teniendo un área superficial específica de 161.027 m²/g (BET N₂) y un volumen de poro de 0.3235cm³/g. La acidez medida por termodesorción de amoníaco es de 12.107 mmol/mg y el tamaño de partícula de 325 mallas.¹³

4.4.3 Acidez

La presencia de sitios ácidos de Lewis y de Brønsted en la superficie o interior poroso, para el caso particular de las arcillas, se ha explicado para su actividad como catalizador en reacciones con base a la acidez de Brønsted, otorgada por los iones H⁺ ubicados en la zona de intercapas, o más comúnmente por la disociación del agua relacionada con los cationes metálicos intercambiables. Con esto, se establece que a mayor radio de carga del ión, éste estará más hidratado y, por lo tanto, se tendrá un ácido más fuerte.

Por otro lado, se pueden encontrar sitios ácidos de Lewis en los cationes metálicos estructurales expuestos y éstos son a su vez capaces de aceptar electrones de un ligante, aunque también los cationes metálicos intercambiables pueden funcionar como ácidos de Lewis. En este caso, las moléculas de agua son un factor que afecta la acidez 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.

Una característica estructural de los aluminosilicatos es la existencia de grupos silanol (SiOH). Con la deshidratación de una arcilla a temperaturas entre 200-400°C, se llega a la formación de grupos siloxano (O₃Si-O-SiO₃) y también de radicales sililoxi (O₃Si-O·) y de dímeros (O₃Si-O-O-SiO₃). En ambos casos, el enlace silicio-oxígeno es excepcionalmente fuerte y los radicales sililoxilo son especies oxidantes altamente reactivas.¹⁴

Por otro lado, el estudio sistematizado sobre transformaciones químicas mediante el empleo de reactivos soportados o intercalados en sistemas inorgánicos insolubles ha permitido que la química preparativa contemple nuevas alternativas de síntesis. Esta modalidad de reacción se basa en cambios en fase heterogénea.

4.5 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, el cual se muestra en la Figura 3, en éste, se observa el intervalo de todas las frecuencias desde el 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.^{15, 16}

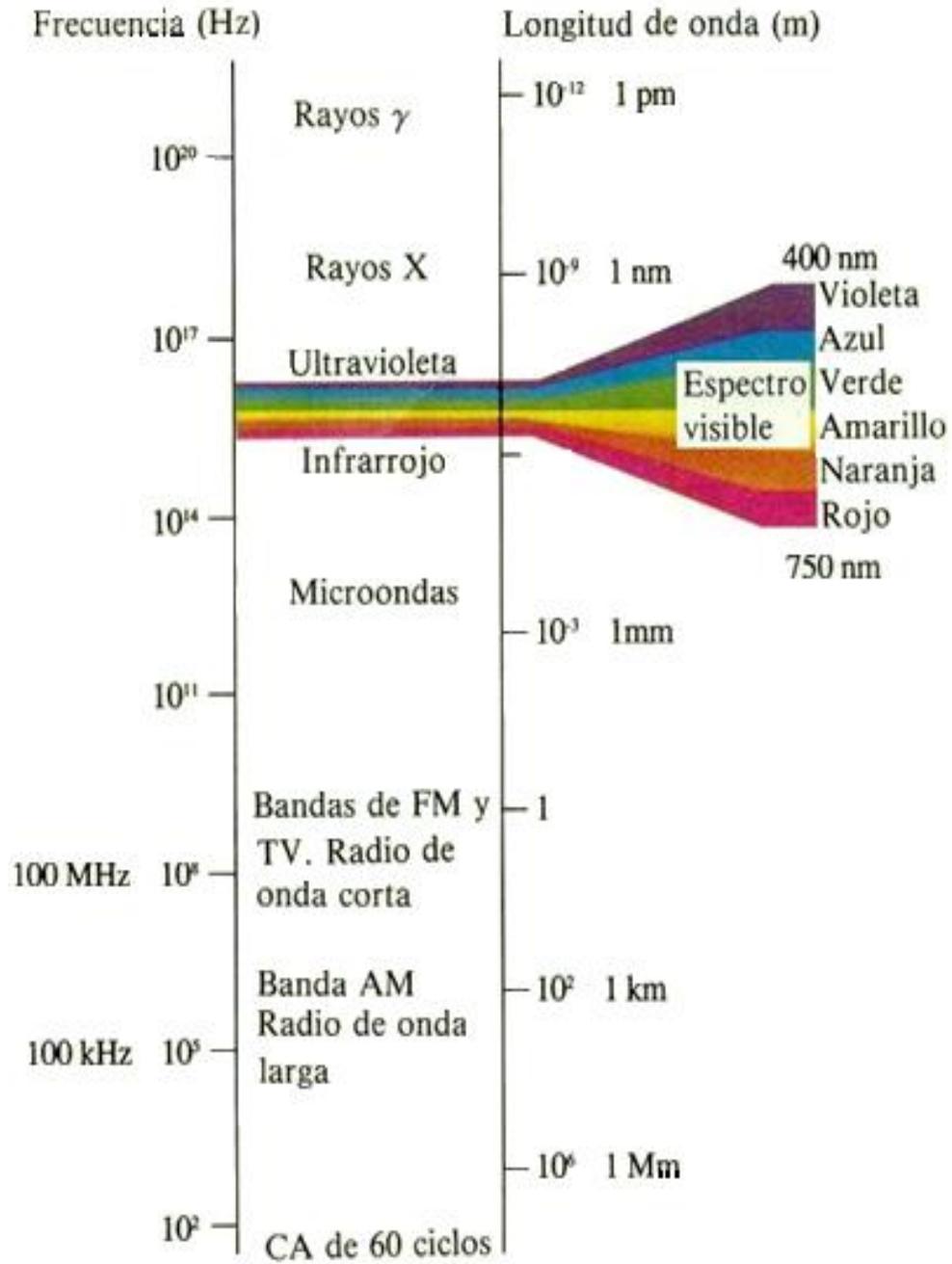


Figura 3. Espectro electromagnético

4.5.1 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 del infrarrojo está dividida en cercano (13300 a 4000 cm^{-1} de frecuencia y 0.75 a 200 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 irradiación 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.¹⁷

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 de vibraciones y rotaciones.¹⁸

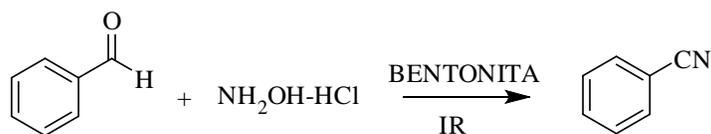
En este sentido, la rotación molecular y la vibración de estructuras cristalinas usualmente ocurren a longitudes de onda grandes. Además, se sabe que una excitación pronunciada en la región del infrarrojo, puede producir la ruptura de enlaces químicos.¹⁹

4.5.2 Aplicaciones de la energía de infrarrojo

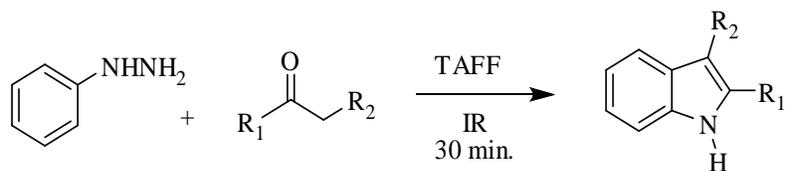
Las señales infrarrojas son usadas para algunos sistemas especiales de comunicaciones, como en astronomía para detectar estrellas y otros cuerpos y para guías en armas en los que se usan detectores de calor para descubrir cuerpos móviles en la oscuridad. También se usan en los controles remotos de los televisores, entre otros, en los que un trasmisor de estas ondas envía una señal codificada al receptor de infrarrojo del televisor. Asimismo, su uso se ha visto reflejado en la síntesis de compuestos químicos. No obstante, en la actualidad se conoce un número finito de reacciones empleando energía de infrarrojo en comparación con otras tales como la energía de microondas y/o ultrasonido.

Entre los trabajos reportados empleando esta forma de energía destacan los siguientes: la síntesis de nitrilos a partir de aldehídos aromáticos,²⁰ síntesis de indoles mediante una modificación al método de Fischer²¹ y condensación de Knoevenagel entre aldehídos aromáticos derivados de ácido malónico,²² entre otros.

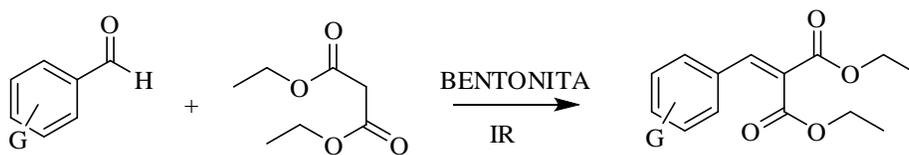
1. Síntesis de nitrilos a partir de aldehídos aromáticos²⁰



2. Modificación del método de Fisher²¹



3. Condensación de Knoevenagel²²



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

ANTECEDENTES

5.1 Indol

El indol²³ o 1*H*-Indol, fue preparado por primera vez en 1866 por calentamiento del oxindol con polvo de zinc y en años recientes, ha venido a ser un producto comercial.

El indol es un compuesto orgánico heterocíclico, de estructura bicíclica que consiste en un anillo de benceno unido a un anillo de pirrol (Figura 4).

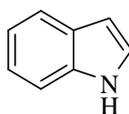


Figura 4. Estructura del Indol

El sistema de anillos del indol se ha encontrado en muchos compuestos naturales de gran interés químico y bioquímico. Tres de los ejemplos específicos más simples son el triptófano (aminoácido esencial), el índigo (colorante) y el ácido indolil-3-acético (hormona del crecimiento vegetal).

5.1.1 Propiedades físicas y estructura

El indol es un sólido cristalino incoloro, con punto de fusión de 52⁰ C, que ebulle con algo de descomposición a 254⁰ C. Es notablemente volátil y fácilmente soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos. Puede cristalizarse en agua, en la cual es ligeramente soluble en frío. Cuando está puro, tiene un olor agradable y muy persistente y se usa como base para perfumes.

5.1.2 Propiedades químicas

Las propiedades químicas del indol son, en general, muy similares a las del pirrol, si se toma en consideración la notable influencia estabilizadora del anillo bencénico y su efecto director de los agentes electrofílicos.

El pirrol (Figura 5), se comporta casi siempre como un compuesto aromático, muy reactivo frente a los reactivos electrofílicos y a este respecto ha sido comparado con el fenol. También muestra propiedades de ácido y base débiles y puede reaccionar como una amina y como un dieno 1,3 frente a algunos agentes muy reactivos. Muchos pirroles, incluyendo al 2,3,4,5-tetrametilpirrol, que tiene sólo carbonos completamente sustituidos, dan prueba positiva en reacciones de Ehrlich y la mayoría forman azocompuestos coloridos con las sales de diazonio.



Figura 5. Estructura del Pirrol

5.2 Diindolilmetanos

El 3,3'-diindolilmetano (Figura 6) es un compuesto que se forma por la dimerización en medio ácido del 3-hidroximetilindol, un fitonutriente encontrado en las plantas del tipo de las crucíferas, como por ejemplo brócoli, coles de Bruselas y coliflor.

Existen medicinas curativas que contienen en su estructura este compuesto y su utilidad principal radica en tratar ciertos tipos de cáncer como son próstata, seno, pulmón, cervical, entre otros.²⁴

Este compuesto presenta actividad antineoplásica y por ello ha despertado gran interés en los químicos orgánicos dedicados a la síntesis. Es así como se han desarrollado diversas metodologías para obtener estructuras análogas.²⁵

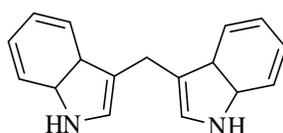
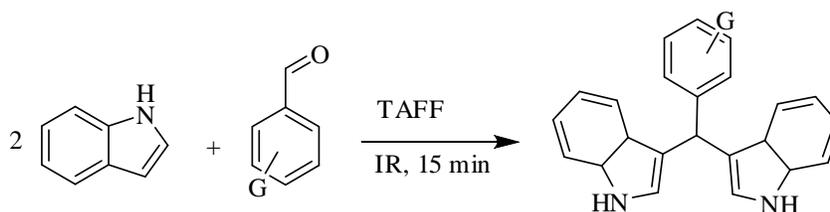


Figura 6. 3,3'-Diindolilmetano (DIM)

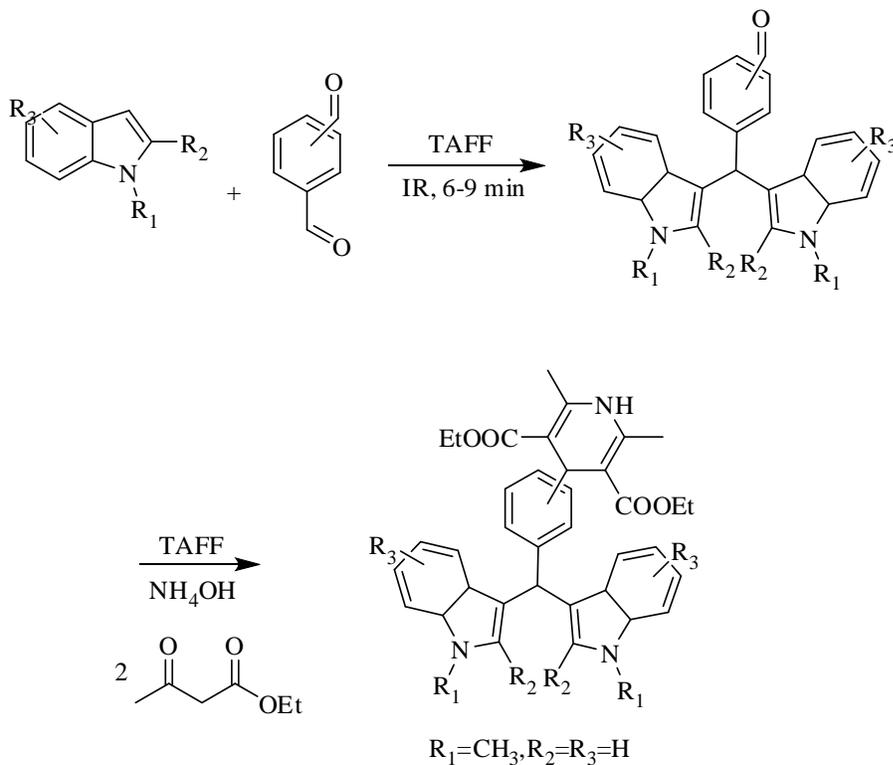
En 2003, Penieres y colaboradores²⁶ realizaron la síntesis de derivados del DIM partiendo de diferentes aldehídos aromáticos e indol (Esquema 1), utilizando energía de infrarrojo (IR) como fuente de activación y arcilla bentonítica (TAFF) como catalizador ácido, soporte y medio de reacción.



G= H, *p*-Me, *p*-OMe, *p*-Me₂N, *p*-CHO, *m*-CN, *m*-NO₂, *p*-NO₂

Esquema 1

En el mismo sentido, Valdez²⁷ llevó a cabo la síntesis de compuestos diheterocíclicos conteniendo la funcionalidad del DIM y usando TAFF e IR como condiciones de reacción (Esquema 2).



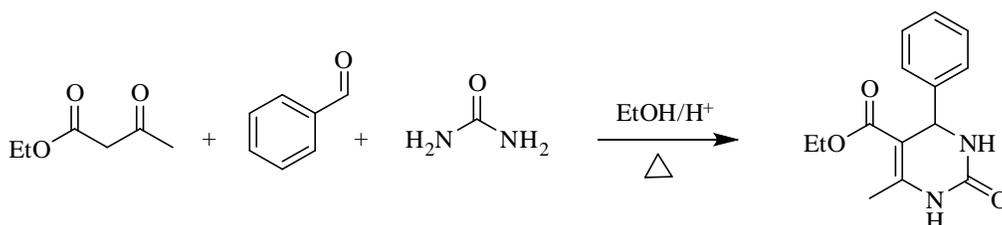
Esquema 2

5.3 Reacción de Biginelli

La reacción de Biginelli es una reacción química multicomponente, la cual da como producto 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas, a partir de un β -cetoéster y un aldehído alifático o aromático y urea.

Este nombre se le dio por el químico italiano Pietro Biginelli.²⁸ La reacción la realizó simplemente por calentamiento de una disolución etanólica con los tres reactivos en presencia de HCl como catalizador en condiciones de reflujo, durante algunas horas (Esquema 3).

Esta es la manera clásica para obtener 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas (DHPMs), aunque una desventaja que presenta esta reacción original de Biginelli son los rendimientos bajos a moderados (20-60 %), cuando se utilizan aldehídos alifáticos o aromáticos sustituidos.

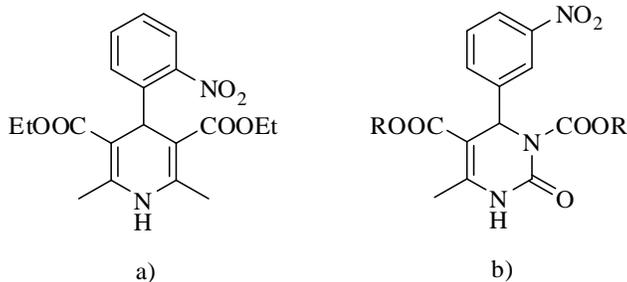


Esquema 3

Se conoce que algunas DHPMs presentan propiedades farmacológicas, por ejemplo se utilizan para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares²⁹ (hipertensión, arritmia cardíaca y angina de pecho).

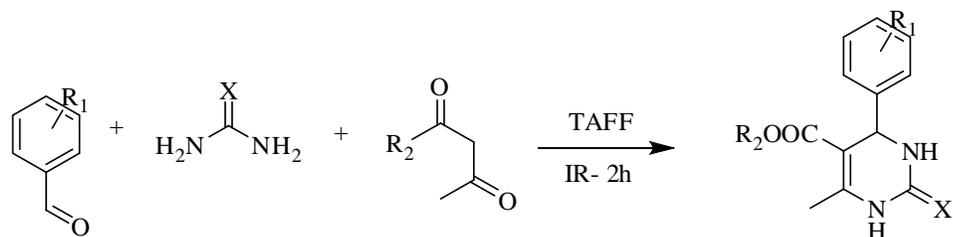
Los bloqueadores de calcio, son antihipertensivos que inhiben el movimiento y la unión de los iones de calcio que producen una relajación de la musculatura lisa de los vasos y por lo tanto la reducción de la resistencia vascular.

Además, se conoce que ésteres de Biginelli como el ilustrado en el Esquema 4, presentan actividad biológica similar a la Nifedipina (a).



Esquema 4

Por otra parte, Osnaya y colaboradores³⁰ reportaron la síntesis de diferentes ésteres de Biginelli a partir de aldehídos aromáticos utilizando TAFF e IR como condiciones de reacción (Esquema 5). Los rendimientos encontrados en estos casos fueron del 50 al 65%.

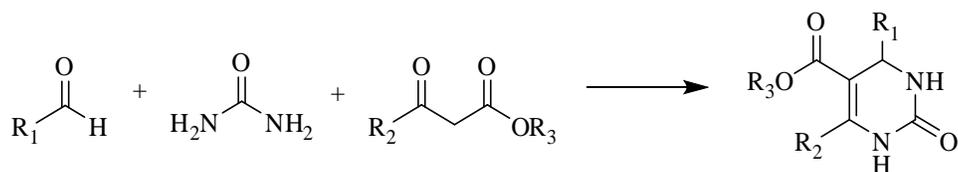


X= O,S
 R₁= H, 4-Me, 4-F, 4-Cl, 4-OH, 4-Br, 3-Me, 3-F
 R₂= MeO, EtO

Esquema 5

5.3.1 Mecanismo de reacción

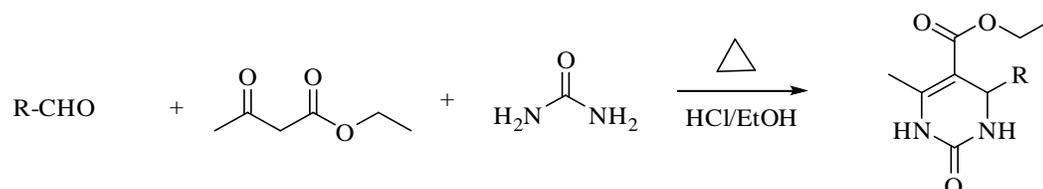
Frecuentemente se llevan a cabo reacciones en las cuales se producen múltiples transformaciones en un solo paso. Éstas permiten una conversión general. En la reacción de Biginelli,³¹ un aldehído, un β-cetoéster y la urea se combinan en un sólo paso para sintetizar 3,4-dihidropirimidonas (Esquema 6).



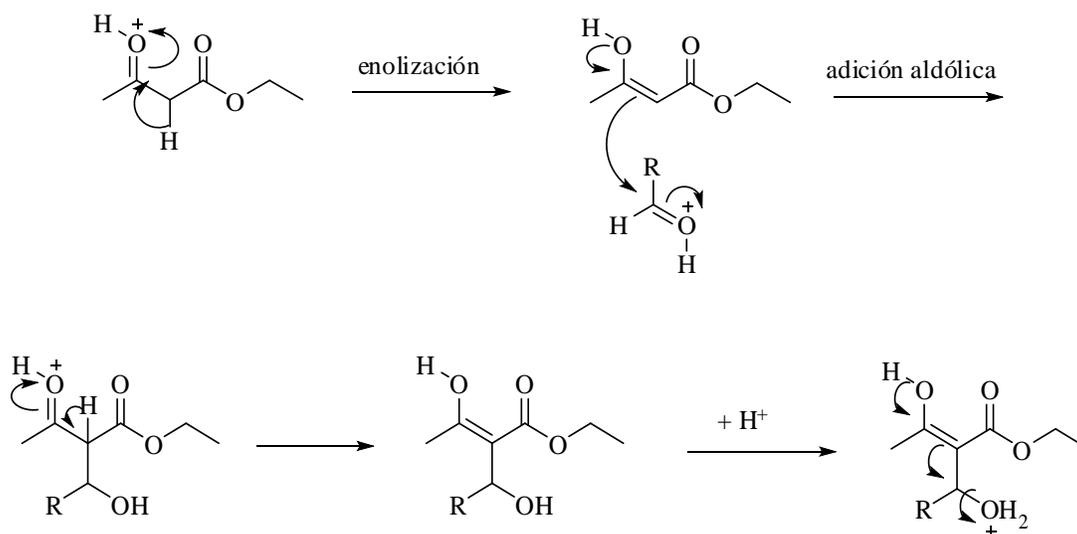
Esquema 6

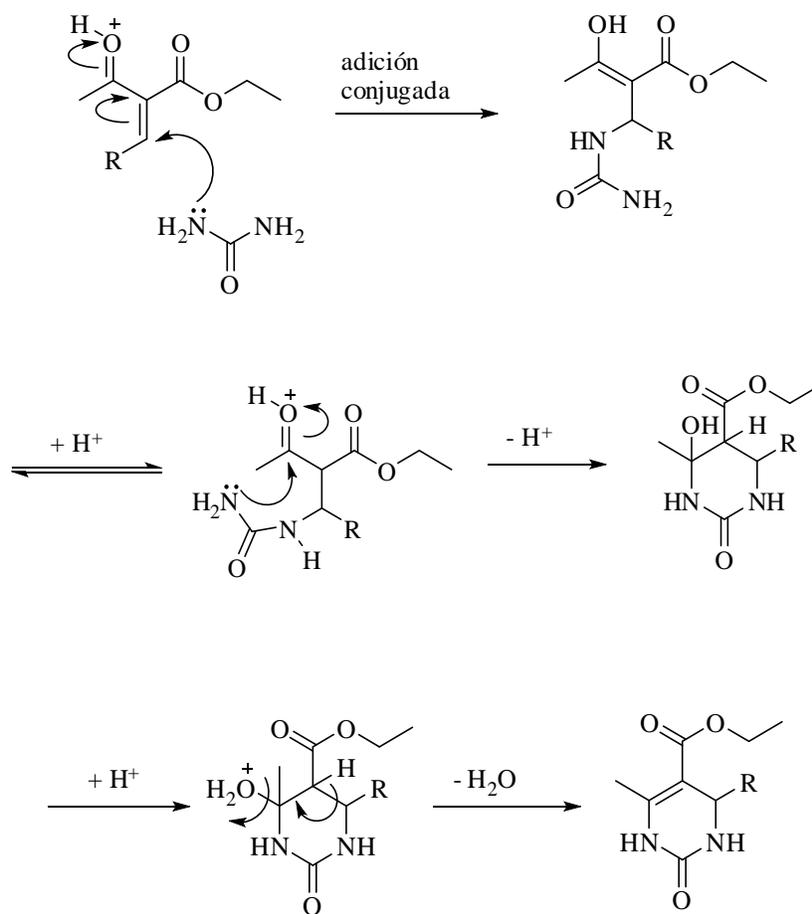
Aunque el mecanismo de la reacción de Biginelli se ha debatido durante algún tiempo, se acepta la secuencia de reacciones propuesta por Kappe,³² según se muestra en el Esquema 7.

- Reacción general



- Mecanismo de reacción



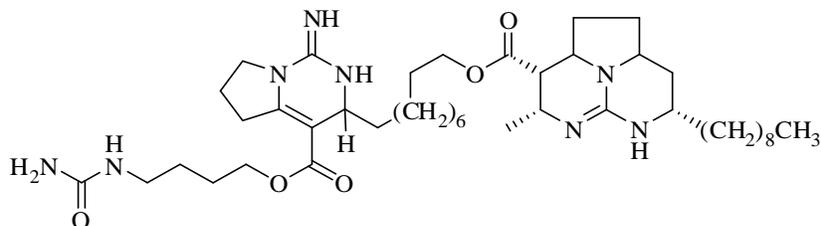


Esquema 7

La obtención de 3,4-dihidropirimidinonas por la reacción de Biginelli es un ejemplo de una clase de compuestos que presentan actividad farmacológica.

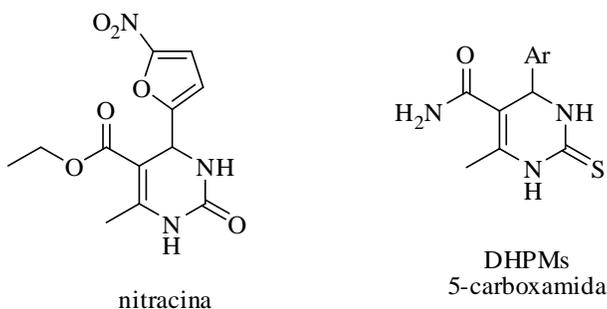
Recientemente, 4-aryl-dihidropirimidinonas se han reconocido como una nueva clase de bloqueantes de canales de calcio, además varios alcaloides marinos con actividad biológica

presentan la dihidropirimidina como núcleo base³³ (Esquema 8), las cuales ejercen un efecto inhibitorio en la unión entre células del sistema inmunológico y glucoproteínas de VIH, evitando que el virus entre a las células y, por lo tanto, la replicación del mismo.



Esquema 8

Distintas actividades biológicas,³⁴ se encuentran con algunas DHPMs que tienen actividad antiviral, como la nitracina contra ciertas bacterias. Otras DHPMs son agentes antitumorales en especial contra el carcinosarcoma de Walker en ratas y ratones. Mientras que en relación con las DHPMs 5-carboxamidas, se ha informado que tienen actividad tanto anticarcinogénica como antiinflamatoria, además de emplearse como analgésicos e inhibidores de la agregación plaquetaria en la sangre (Esquema 9).



Esquema 9

*METODOLOGÍA
EXPERIMENTAL*

6.1 Metodología experimental

Los reactivos utilizados para llevar a cabo esta síntesis fueron: urea marca Productos Químicos Monterrey, acetoacetato de etilo y N-metilindol marca Sigma-Aldrich, isoftaldehído y 2-fenilindol marca Aldrich, ácido acético glacial marca J. T. Baker, 2-metilindol marca Merck e indol marca Fisher Scientific Company, todos estos reactivos fueron utilizados sin alguna purificación previa.

La arcilla bentonítica utilizada fue Tonsil Actisil FF (TAFF), la cual fue tomada de su presentación comercial y activada previamente a su utilización colocándola en la estufa a 100^o C durante una hora.

Para la cromatografía de capa fina, se utilizaron cromatofolios de aluminio marca Alumgram sil G/UV250 de 0.25mm y placas preparativas de gel de sílice GUV25, ambas fueron reveladas con lámpara de luz ultravioleta marca Mineralight-Lamp, Upland. La fase móvil para los cromatofolios y las placas preparativas fue una mezcla de hexano-acetato de etilo en una proporción 10:90 en volumen previamente destilados.

El equipo de infrarrojo utilizado es una lámpara de infrarrojo de uso industrial con foco de 250W y 125V conectado a un reóstato de 120V de entrada 50/60 Hz, 10 amperes, 1.4 KV, 0-120/140 de salida y se adaptó un refrigerante en posición de reflujo al cual se conectó el matraz de reacción.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H y ¹³C), fueron obtenidos en un equipo marca Varian modelo Mercury 300 a 300 MHz, usando CDCl₃ como disolvente y TMS como referencia interna.

Para la espectrometría de masas de impacto electrónico (EMIE), se empleó un espectrómetro JEOL JMS AX 505 HA.

Los puntos de fusión están sin corregir y fueron determinados utilizando un equipo Fischer Johns marca SEV.

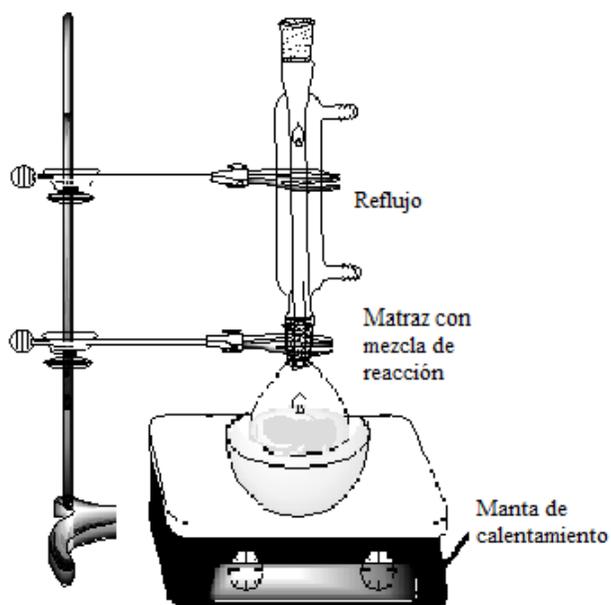
6.2 Método general de síntesis

La técnica que condujo a la obtención de mejores resultados para la producción del anillo de Biginelli, consistió en mezclar una mol de urea, con una mol de isoftaldehído y una mol de acetoacetato de etilo, agregando a la reacción una mezcla de 10 mL de etanol por 2 mL de ácido acético,³⁵ la cual se utilizó como catalizador.

Posteriormente, esta mezcla se puso en un matraz de bola que se conectó a un refrigerante y a continuación se puso a reflujo empleando para ello una manta de calentamiento (Figura 7 y Esquema 10).



Figura 7



Esquema 10

Trascurridas aproximadamente 3 horas de reflujo, se le agregó a la mezcla, otros 10 mL de etanol por 2 mL de ácido acético glacial, y se dejó el reflujo un tiempo total de 7 horas (Tabla 3).

Esta reacción fue monitoreada cada treinta minutos mediante la técnica de cromatografía de capa fina, utilizando un sistema 10:90 hexano-acetato de etilo en volumen como fase móvil.

El producto obtenido en esta reacción (Producto 1), se aplicó sobre una placa preparativa para poder purificar el producto de interés, utilizando el sistema anteriormente mencionado.

Posteriormente, el producto se extrajo con acetona y se filtró para después concentrarlo en el rotavapor. Finalmente, el producto se identificó mediante técnicas espectroscópicas.

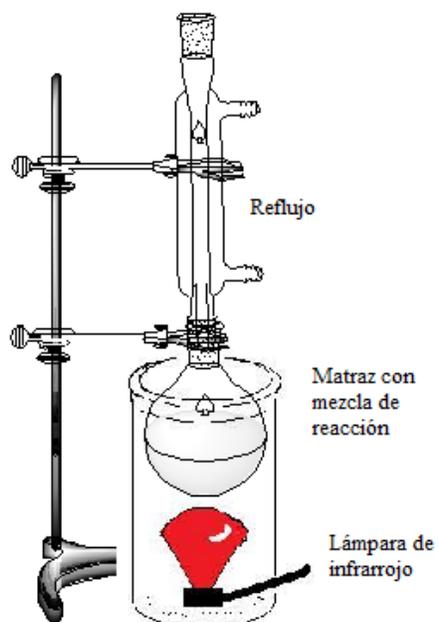
6.3 Formación del derivado del diindolilmetano.

La siguiente etapa de esta síntesis, consistió en generar ahora el derivado del DIM, por tanto, del producto anterior ya purificado, se tomó un mmol para hacerlo reaccionar con 2 mmoles de indol. Esta mezcla se puso en un matraz de reacción y se le agregó de 3 a 5 g de arcilla bentonítica, se conectó a un refrigerante y se le irradió energía de infrarrojo de 5 – 10 min. Sin embargo, al obtener el producto de reacción para purificar mediante placa preparativa, se observó que aun quedaba mucha materia prima sin reaccionar, por lo tanto, se cambió la relación de la reacción a 1:4, para mayor eficiencia, lo cual resultó efectivo.

Por lo tanto, el procedimiento llevado a cabo fue tomar ahora, 0.5 mmol del éster de Biginelli por 2 mmol del derivado de indol, colocando la mezcla de reacción en un matraz de bola de 100 mL, y se le agregaron de 3 a 5 g de arcilla bentonítica activada con anterioridad, mezclándolo perfectamente. A continuación, se conectó el matraz a un refrigerante y se le irradió energía infrarroja por un tiempo aproximado de 5 – 10 minutos (Tabla 3), dependiendo el indol utilizado para la reacción (Figura 8 y Esquema 11).



Figura 8



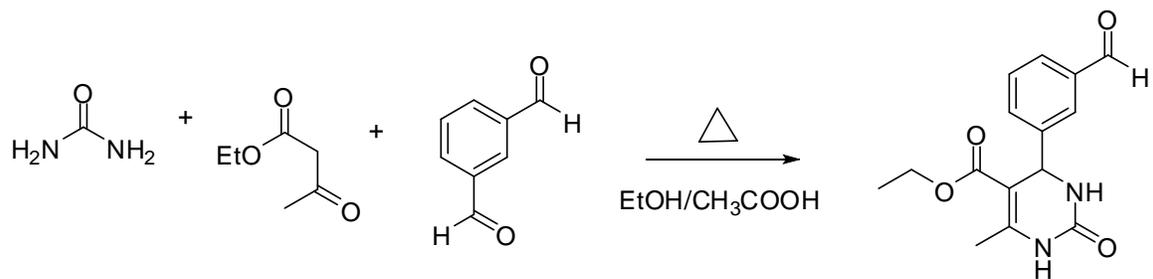
Esquema 11

Después de este tiempo, se extrajo la reacción con acetona, se filtró y se concentró en el rotavapor, para posteriormente aplicar el producto obtenido en una placa preparativa siguiendo el método explicado anteriormente. Teniendo entonces el producto de interés, se extrajo con acetona, se filtró, se concentró en el rotavapor y se puso a vacío para que se secase completamente.

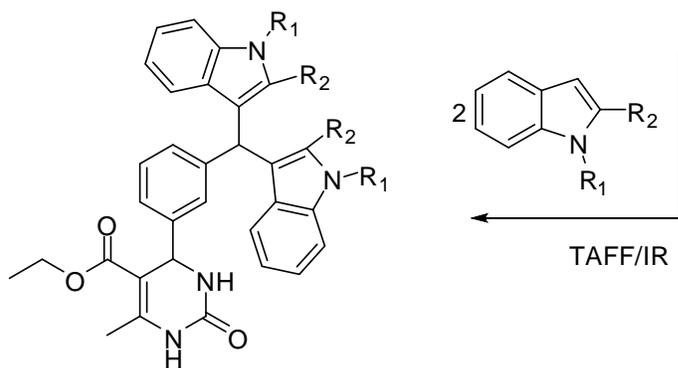
Todos los productos obtenidos se caracterizaron utilizando métodos espectroscópicos convencionales (EM, RMN de ^1H y ^{13}C).

En el Esquema 12, se muestra la reacción general de síntesis llevada a cabo.

❖ Esquema general de la reacción



PRODUCTO 1



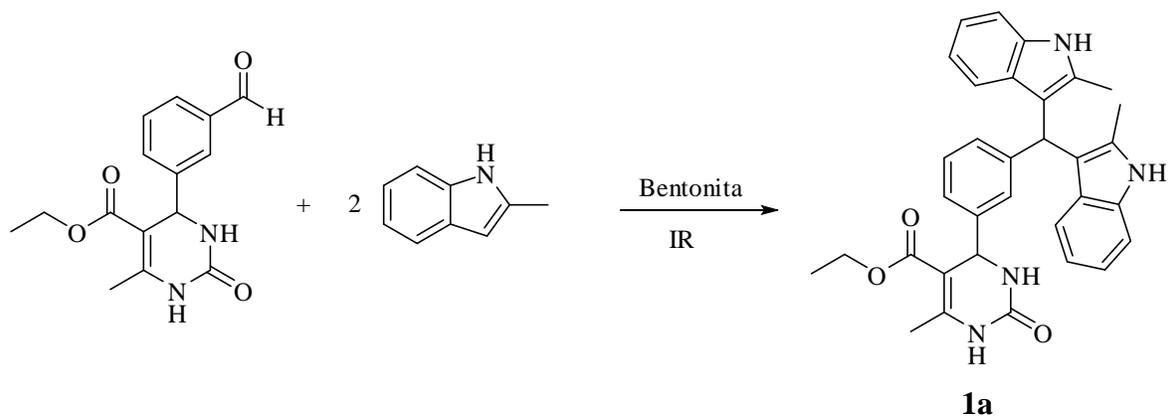
$R_1 = \text{H, Me}$
 $R_2 = \text{H, Me, C}_6\text{H}_5$

Esquema 12

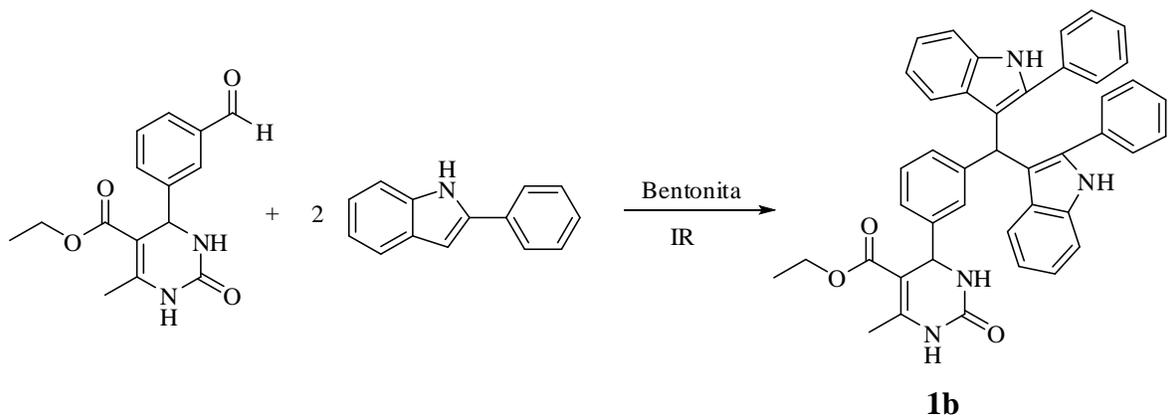
- Reacciones llevadas a cabo.

Las reacciones llevadas a cabo en la segunda parte de la metodología, fueron trabajadas con los derivados de indol siguientes, para obtener los productos a los que llamaremos 1a, 1b, 1c y 1d:

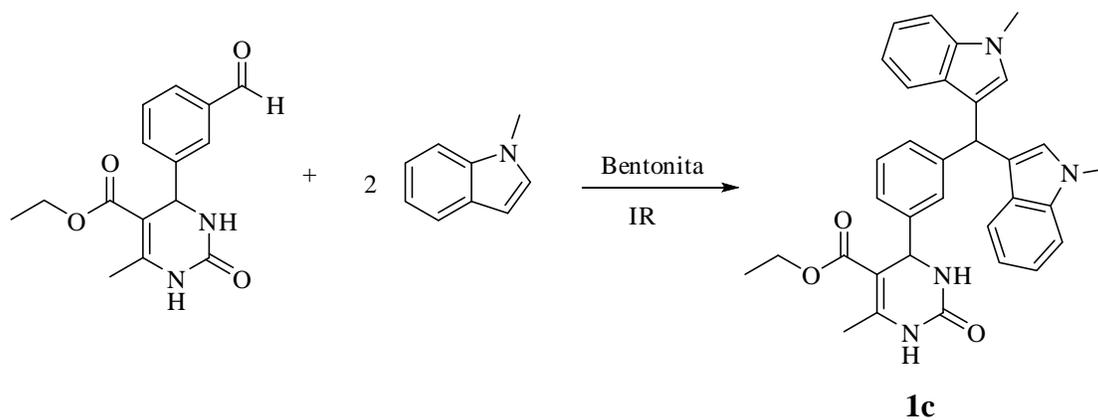
- ❖ Con 2-metilindol, obtuvimos el producto 1a:



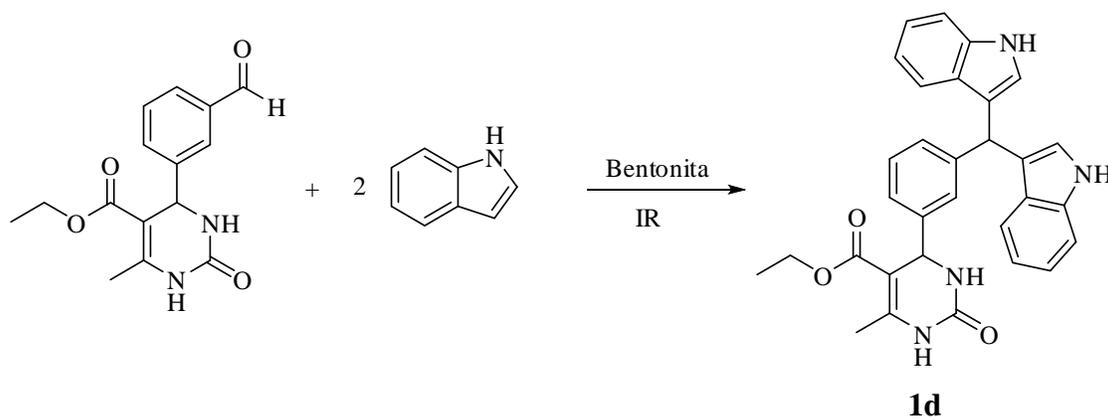
- ❖ Con 2-fenilindol, obtuvimos el producto 1b:



❖ Con N-metilindol, obtuvimos el producto 1c:



❖ Con indol, obtuvimos el producto 1d:



❖ **Propiedades físicas de los productos obtenidos**

En la Tabla 1, se reportan las propiedades físicas que se determinaron a cada uno de los productos obtenidos. Es necesario indicar que aunque todos los productos se purificaron mediante cromatografía preparativa, el producto 1c no se pudo separar ni purificar por este método, por lo tanto el punto de fusión no se determinó para este producto.

Producto	Peso molecular	P. F. (s/corregir)	Color	Estado físico
1	288.30 g/mol	140-142°C	Amarillo Claro	Sólido
1a	532.25 g/mol	115-117°C	Naranja	Sólido
1b	656.77 g/mol	90-92°C	Gris	Sólido
1c	532.25 g/mol	-----	Naranja oscuro	Sólido
1d	504.22 g/mol	53-55°C	Café claro	Sólido

Tabla 1

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7. Discusión de la metodología experimental.

Para poder llevar a cabo esta síntesis, muchos fueron los intentos y pruebas experimentales que se realizaron para determinar las condiciones adecuadas para la reacción y así obtener los productos de interés.

El primer paso para determinar la metodología adecuada, consistió en visualizar rutas probables que pudieran producir el compuesto deseado.

Dentro de estas rutas se consideraron las siguientes.

La primera de ellas (Metodología I), consistió en una síntesis de dos pasos, que involucró en primer lugar la formación del compuesto DIM correspondiente (a partir de un dialdehído y el 1-metilindol utilizando arcilla bentonítica y energía de infrarrojo). Posteriormente, se aisló el producto y se realizó el segundo paso de síntesis.

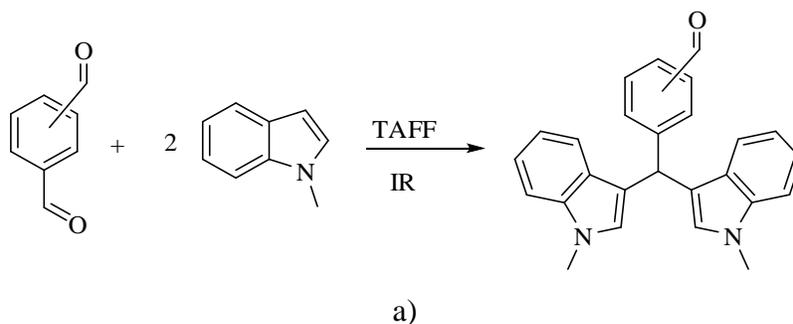
Para el segundo paso de esta estrategia, se evaluaron dos alternativas más:

- a) Usar TAAF e IR como fuente de energía
- b) Realizar la reacción en solución utilizando diferentes catalizadores ácidos.

Esto con el fin de hacer reaccionar el derivado del DIM obtenido con urea y acetoacetato de etilo para la formación del éster de Biginelli.

Metodología I

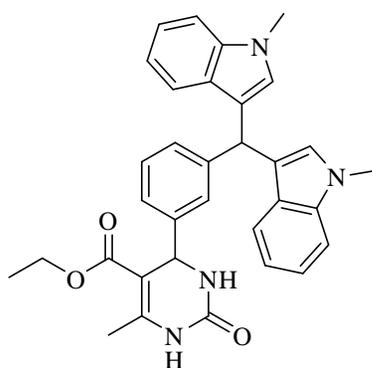
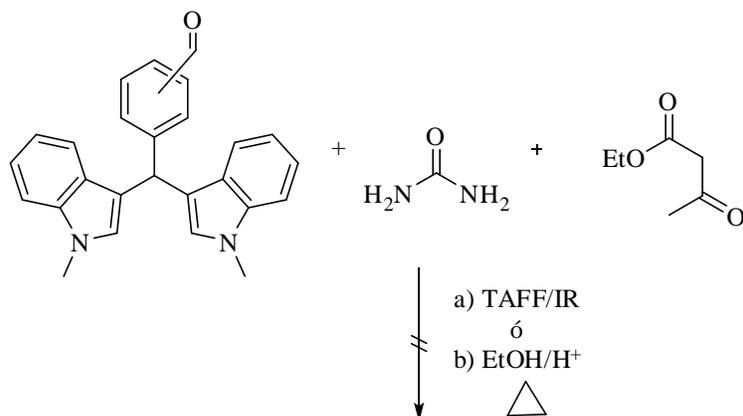
Paso 1



Como procedimiento general para la síntesis de DIM, se colocaron 4 mmoles de aldehído (isofthaldehído o tereftaldehído), 8 mmoles de 1-metilindol y 5 g de arcilla bentonítica en un matraz de reacción. La mezcla se homogeneizó y se conectó a un refrigerante.

Sin embargo, esta prueba de síntesis no arrojó resultados satisfactorios en el paso 2, por lo tanto se descartó el uso de esta metodología.

Paso 2

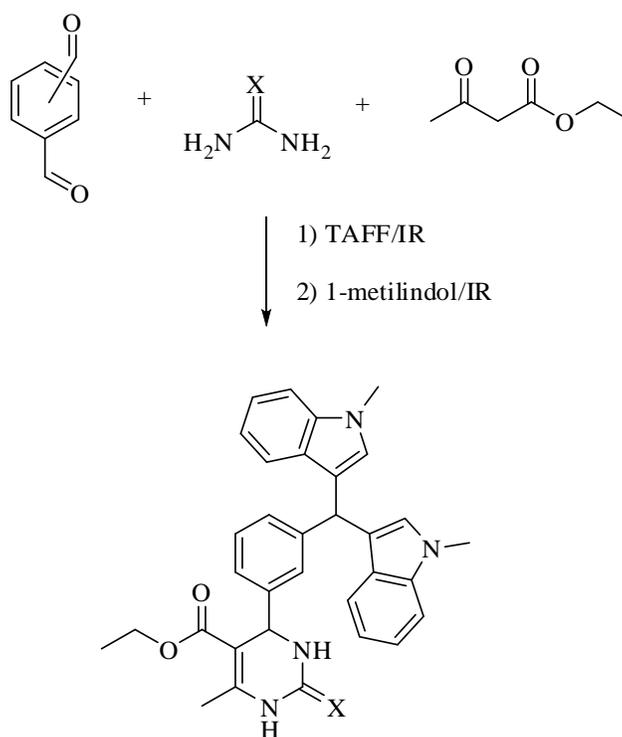


b)

La metodología II, por otra parte, consistió en realizar la reacción inversa de la anterior, esto es, primero generar el éster de Biginelli (aldehído correspondiente utilizando arcilla bentonítica y energía de infrarrojo) y posteriormente adicionar el 1-metilindol en dicha reacción sin purificar, para obtener el DIM.

Las reacciones fueron seguidas en su evolución por cromatografía de capa fina, siendo el revelador para la reacción la lámpara de UV. Transcurrido el tiempo de reacción el producto obtenido se extrajo con acetona y se evaporó a vacío.

Metodología II



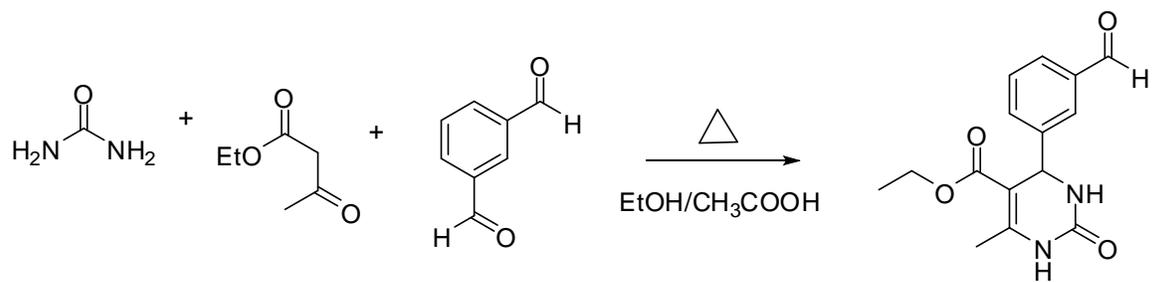
X= O, S.

Esta última ruta, se dividió en dos alternativas más. Una de ellas se trabajó en condiciones de fase heterogénea utilizando arcilla bentonítica para el paso 1, pero no se obtuvieron resultados en esta prueba, y por tanto, no se obtuvo producto alguno.

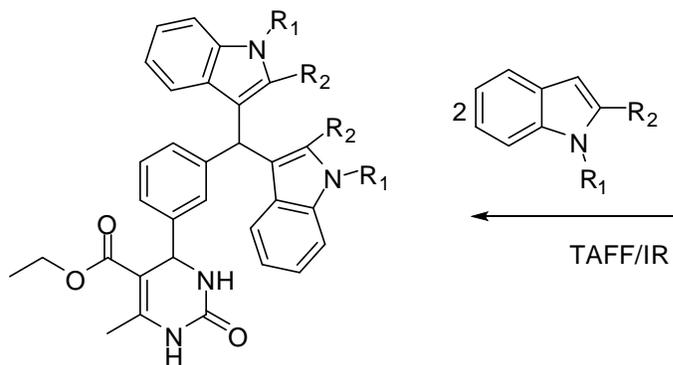
De este modo, se consideró la otra alternativa, que consistió en trabajar ahora bajo condiciones de energía térmica y la utilización de un ácido como catalizador³⁵ para la reacción, empleando etanol como disolvente.

Por lo tanto, recordando que el procedimiento con el cual se obtuvieron mejores resultados en la síntesis, fue en el que se mezcló una mol de urea, con una mol de isoftaldehído y una mol de acetoacetato de etilo, mezcla a la cual se le agregaron 10 mL de etanol por 2 mL de ácido acético, poniendo la reacción a reflujo un tiempo total de 7 horas. Con el producto obtenido previamente purificado, se generó ahora el derivado del DIM tomando 0.5 mmol del éster de Biginelli para hacerlo reaccionar con 2 mmoles del derivado del indol, agregando ahora de 3 a 5 gramos de bentonita e irradiando energía de infrarrojo un tiempo aproximado de 5 a 10 minutos, como se muestra a continuación en la reacción general, podemos ahora analizar los resultados obtenidos.

❖ Reacción General



PRODUCTO 1



R₁ = H, Me
R₂ = H, Me, C₆H₅

7.1 Resultados

7.1.1 Estructuras propuestas

Como se mencionó anteriormente, las reacciones realizadas se trabajaron con cuatro diferentes índoles los cuales fueron: 2-metilindol, 2-fenilindol, *N*-metilindol e indol, por lo tanto, en la Tabla 2 se proponen las estructuras y los nombres de cada uno de los productos obtenidos.

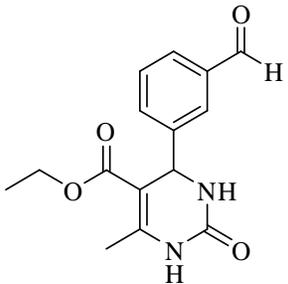
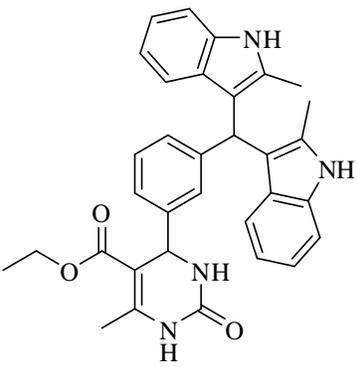
Producto	Estructura	Nombre
1		4-(3-Formilfenil)-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo
1a		4-[3-Bis(2-metil-3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo

Tabla 2

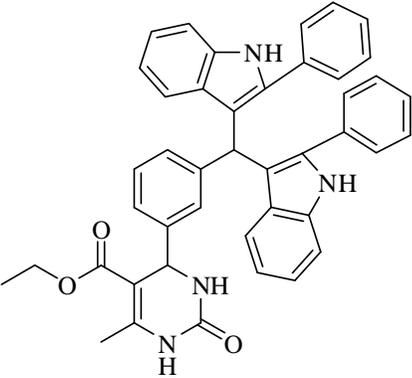
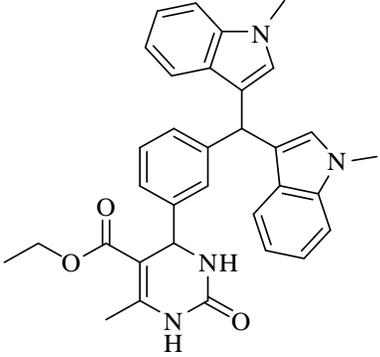
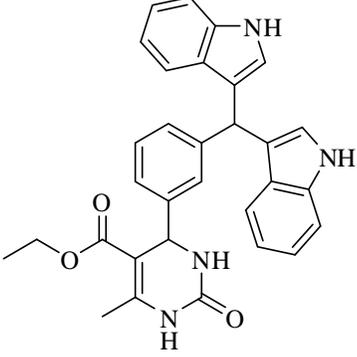
<p>1b</p>		<p>4-[3-Bis(2-<i>fenil</i>-3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo</p>
<p>1c</p>		<p>4-[3-Bis(1-metil-3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo</p>
<p>1d</p>		<p>4-[3-Bis(3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo</p>

Tabla 2 (continuación)

7.1.2 Resultados generales de la reacción

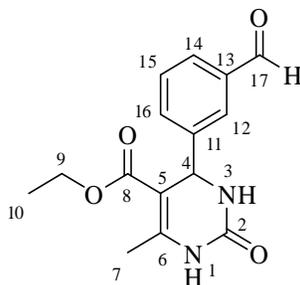
Aunque los productos se purificaron por cromatografía preparativa, los valores obtenidos para los rendimientos son datos aproximados dado que no se pueden determinar completamente debido a las impurezas que contienen dichos productos, de las cuales hablaremos más adelante en el análisis espectroscópico.

Producto	Solubilidad	Rendimiento	Tiempo de reacción
1	Acetona Cloroformo	94.25%	7 hrs
1a	Acetona Cloroformo	66.70%	5 min
1b	Acetona Cloroformo	74.53%	10 min
1c	Acetona Cloroformo	51.00%	5 min
1d	Acetona Cloroformo	51.37%	10 min

Tabla 3

7.2 Discusión de resultados por técnicas espectroscópicas.

7.2.1 Éster de Biginelli (producto 1):



Fórmula Molecular: $C_{15}H_{16}O_4N_2$

Peso Molecular: 288.30

❖ RMN 1H

Analizando las señales obtenidas en el espectro de resonancia magnética nuclear para 1H (Espectro 1), se encontraron los siguientes resultados.

En este espectro, lo primero que se puede observar comenzando el análisis por la región de campo bajo, es el desplazamiento químico que se encuentra a 9.93 ppm, el cual corresponde al hidrógeno 17 del grupo aldehído, que está más desprotegido.

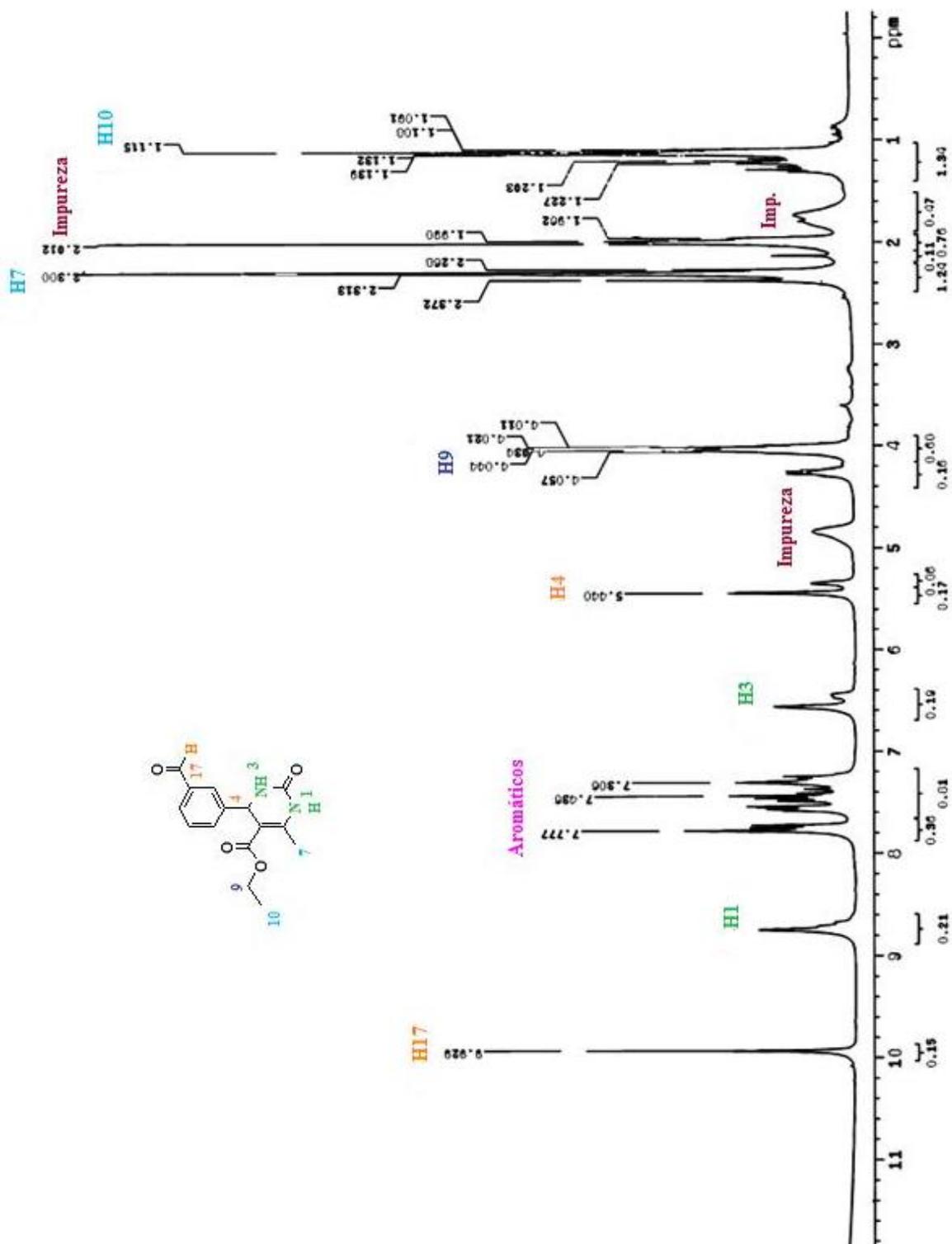
Posteriormente, en un intervalo de 7.78 a 7.30 ppm, se observan los desplazamientos químicos correspondientes a los hidrógenos de la parte aromática del compuesto.

Se aprecia también, una señal ancha que corresponde al hidrógeno unido al nitrógeno en posición 1 ubicado a 8.74 ppm. En 6.56 ppm se observa una señal que se asigna al hidrógeno unido a nitrógeno en posición 3 y en 5.44 ppm una señal simple perteneciente al hidrógeno del grupo metino de la posición 4.

Después, se observan los desplazamientos de los protones del grupo metileno, que encuentran unidos al carbono en posición 9 de la molécula, en un intervalo de 4.08 a 3.99 ppm.

Los siguientes desplazamientos químicos corresponden a la señal simple de los hidrógenos de los grupos metilo de la molécula. El primero se observa a 2.30 ppm correspondiente a los hidrógenos en posición 7. Finalmente, los hidrógenos del segundo grupo metilo presente, se pueden observar como una señal triple centrada en 1.11 ppm, que corresponde al grupo metilo del grupo éster, en posición 10.

Es importante señalar, que esta espectroscopía, muestra otras señales que se pueden observar en 4.90 ppm y en 2.01 a 1.74 ppm. Éstos corresponden a una impureza detectada en todos los productos obtenidos, de la cual hablaremos posteriormente.



Espectro 1. Espectro de RNM ^1H para el producto 1

❖ RMN ^{13}C

El siguiente espectro analizado corresponde a la resonancia magnética nuclear de ^{13}C (Espectro 2). Aquí, podemos observar a campo bajo que el primer desplazamiento químico, corresponde ahora al carbono del aldehído (C17), que se encuentra a 192.0 ppm, siendo éste, el más desprotegido de la molécula.

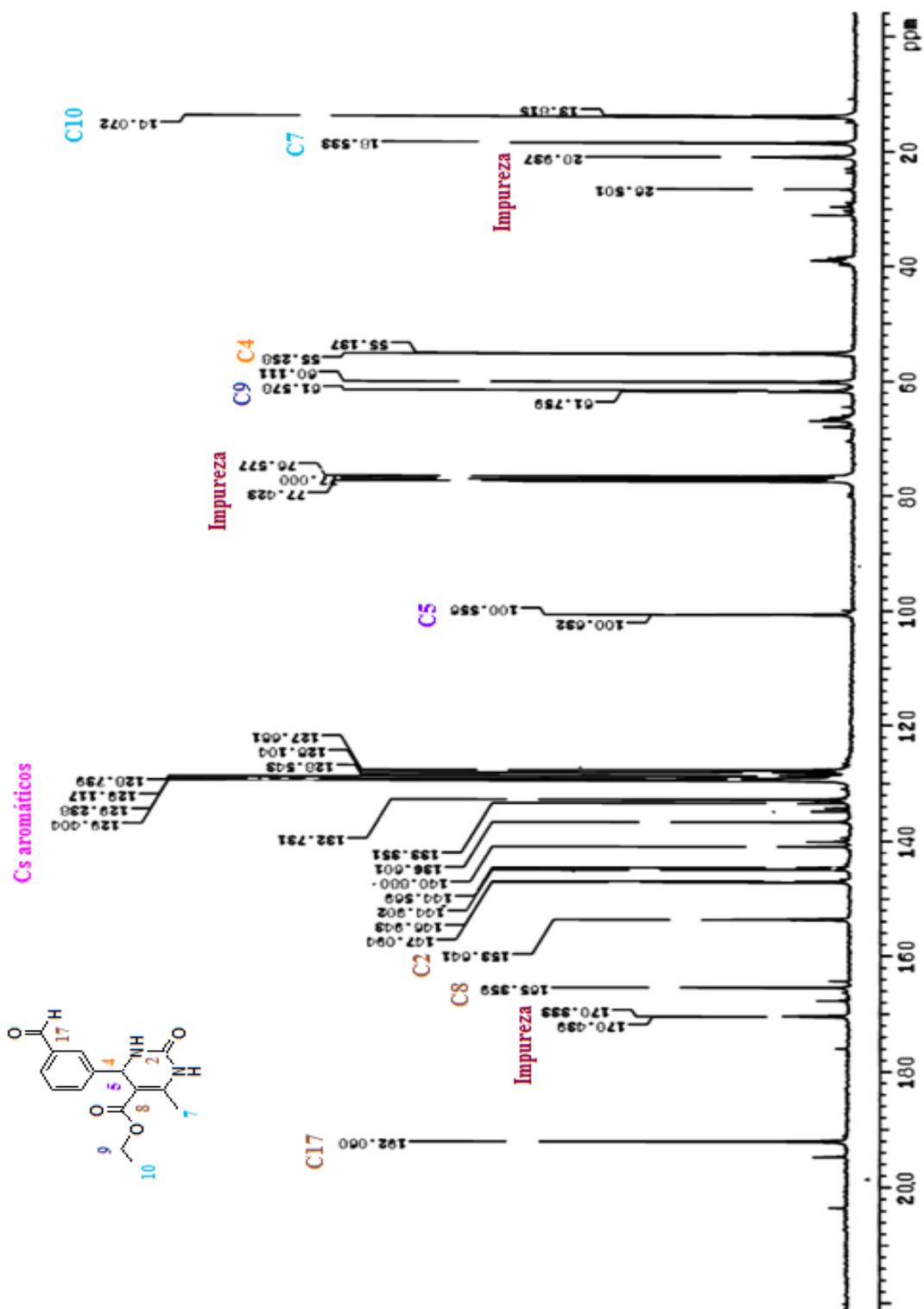
El siguiente desplazamiento químico observado, se localiza a 165.3 ppm y corresponde al grupo carbonilo del éster en la posición 8 de la molécula. Posteriormente, encontramos al grupo carbonilo que es parte de la DHPM en posición 2 con un desplazamiento químico a 153.6 ppm.

El siguiente grupo de señales, corresponde a los desplazamientos químicos de la parte aromática de la molécula. Estos se encuentran en un intervalo de 147.0 a 127.7 ppm. Para el C5, tenemos un desplazamiento químico de 100.5 ppm, el cual corresponde al carbono que une al grupo éster con el anillo de la DHPM.

El desplazamiento químico del grupo metileno aparece en el espectro a 61.5 ppm, el cual corresponde al C9 de la molécula. El grupo metino, ubicado en la posición 4, es un grupo que se encuentra protegido; por ello, el desplazamiento químico se observa en 55.2 ppm.

Finalmente, se pueden observar en el espectro los dos grupos metilo de la DHPM. El primero de ellos, corresponde al C7, que está unido al anillo por el C6, teniendo un desplazamiento químico de 18.5 ppm. Y a 14.1 ppm, encontramos el desplazamiento del grupo más protegido de toda la molécula, el cual es el C10 del grupo éster.

Las señales de la impureza mencionada anteriormente, se observan también en este espectro con desplazamientos químicos de 170.4 y 77.4 a 76.5 y 20.9 ppm.



Espectro 2. Espectro de RMN ^{13}C para el producto 1

❖ Espectrometría de masas.

El siguiente análisis corresponde al espectro de masas del producto obtenido de la reacción para obtener el éster de Biginelli o el producto 1 (Espectro 3).

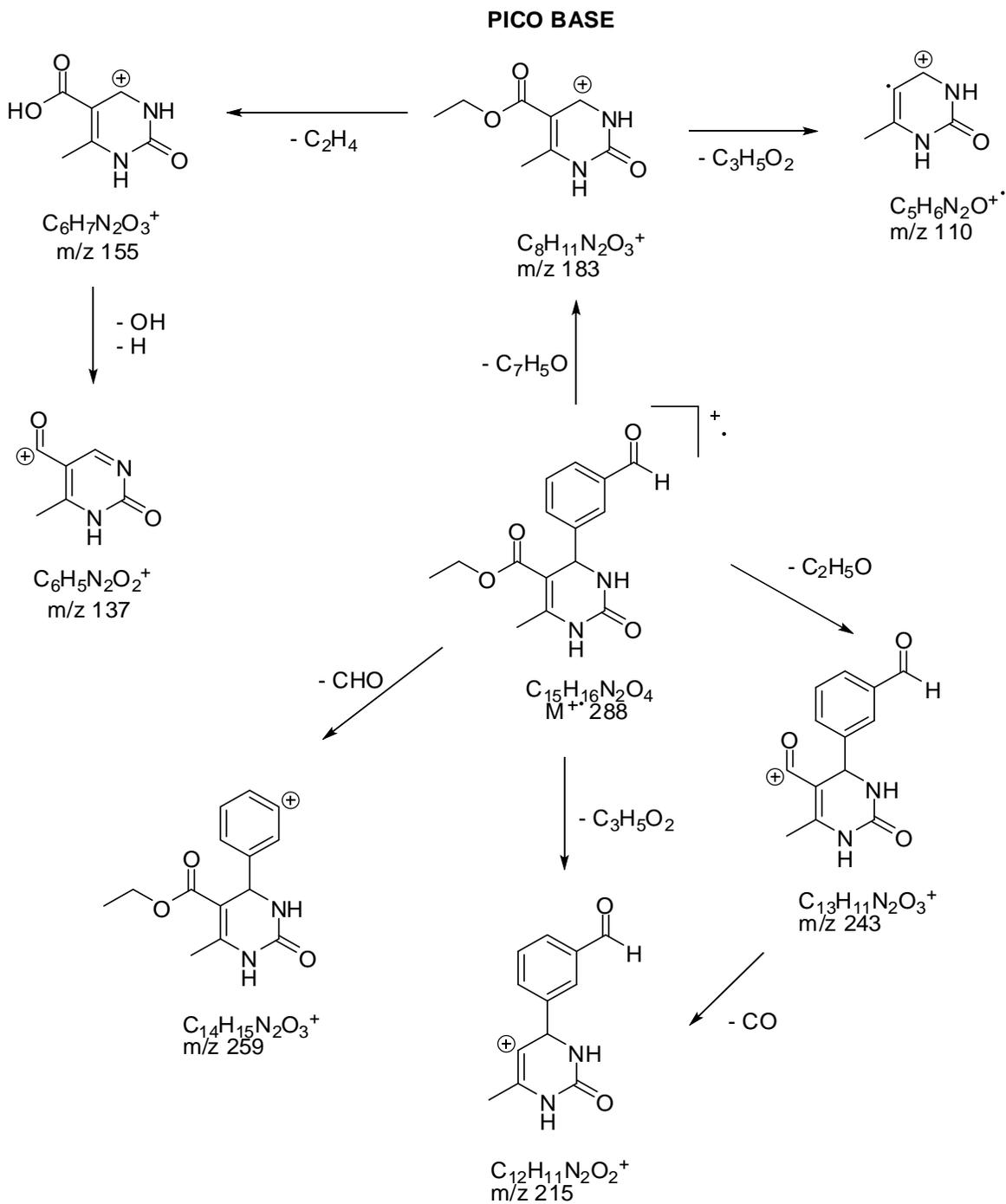
Para la propuesta hecha en el patrón de fragmentación, como primer punto importante, podemos observar el ion molecular M^{+} 288 (38%), el cual corresponde al peso molecular esperado para el éster de Biginelli con fórmula molecular de $C_{15}H_{16}N_2O_4$.

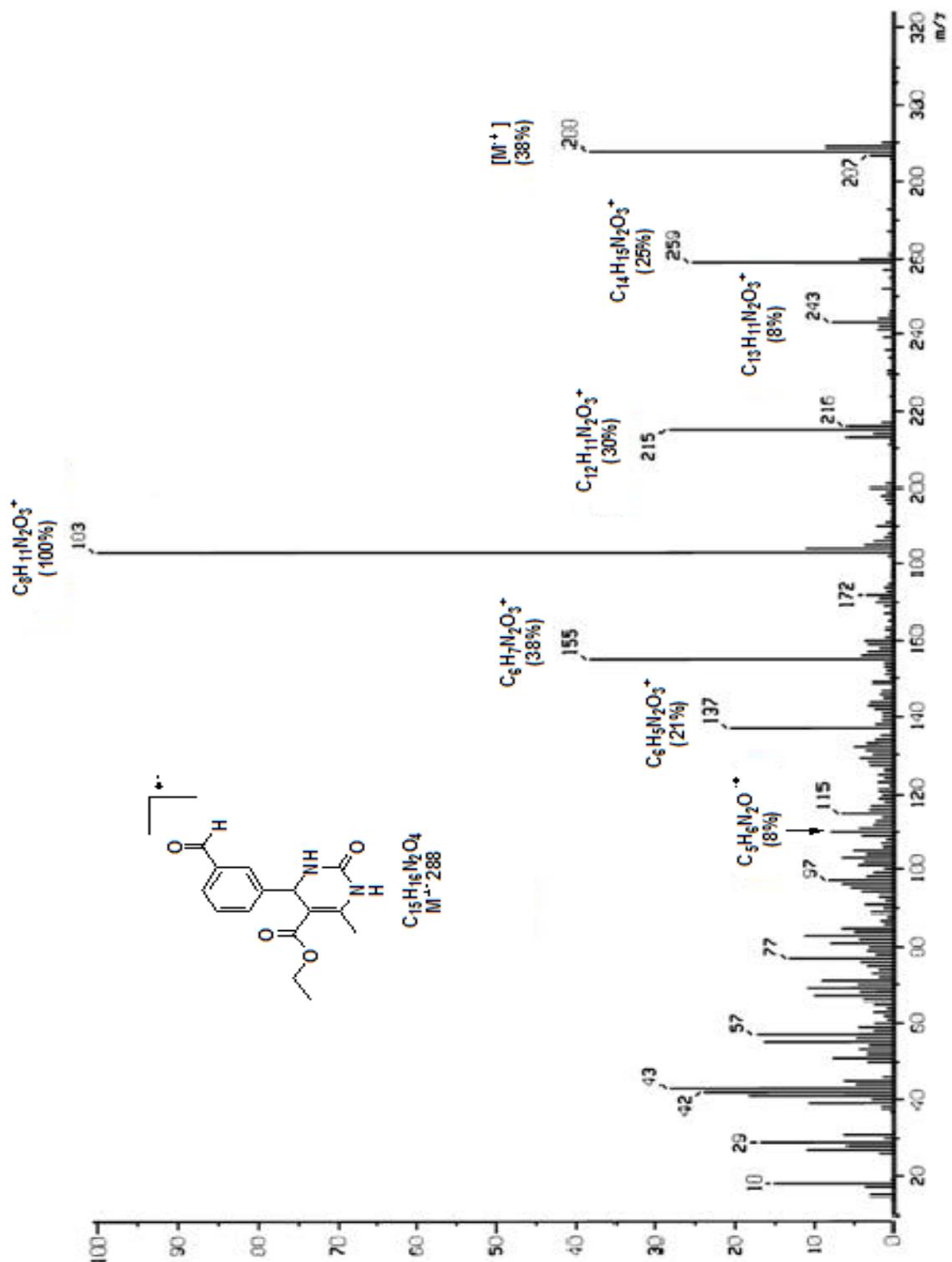
Se puede apreciar también en el espectro el fragmento que se forma por la pérdida de 29 unidades de masa debido a la pérdida del grupo aldehído de la molécula, generando el fragmento m/z 259 (25%), con fórmula molecular de $C_{14}H_{15}N_2O_3^{+}$.

Si del ion molecular se perdieran ahora 105 unidades de masa, se generaría el fragmento correspondiente al pico base de la molécula m/z 183 (100%), teniendo una fórmula molecular de $C_8H_{11}N_2O_3^{+}$, si ahora, éste perdiera 73 unidades de masa, se generaría el fragmento m/z 110 (8%), con fórmula molecular de $C_5H_6N_2O^{+}$. Otro posible fragmento formado se daría por la pérdida de 28 unidades de masa generando el fragmento m/z 155 (38%) con fórmula molecular de $C_6H_7N_2O_3^{+}$ y si éste perdiera ahora 18 unidades de masa se generaría el fragmento m/z 137 (21%) con fórmula molecular de $C_6H_5N_2O_2^{+}$.

Finalmente, partiendo del ion molecular, el fragmento que se observa con la pérdida de 73 unidades de masa m/z 215 (30%), con fórmula molecular de $C_{12}H_{11}N_2O_2^{+}$, es ahora generado por la pérdida del grupo éster. Este mismo fragmento, podría ser generado si a partir del ion molecular se perdieran 45 unidades de masa, generando el fragmento m/z 243 (8%) con fórmula molecular de $C_{13}H_{11}N_2O_3^{+}$, y posteriormente este fragmento perdiera 28 unidades de masa el cual generaría el fragmento m/z 215.

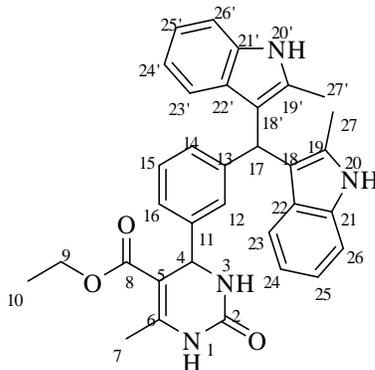
❖ Propuesta de un patrón de fragmentación no validado





Espectro 3. Espectro de masas (IE) el producto 1

7.2.2 4-[3-Bis(2-metil-3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (producto 1a):



Fórmula Molecular: $C_{33}H_{32}O_4N_3$

Peso Molecular: 532.63

❖ RMN 1H

El segundo producto analizado por resonancia magnética nuclear es la DHPM trabajada con 2-metilindol, formando el producto 1a (Espectro 4).

Para este producto lo primero que debemos resaltar, es que la muestra estaba muy diluida y las señales obtenidas en el espectro son pequeñas, sin embargo, se pueden analizar la mayoría de ellas. (Muchas ya fueron analizadas en el Espectro 1).

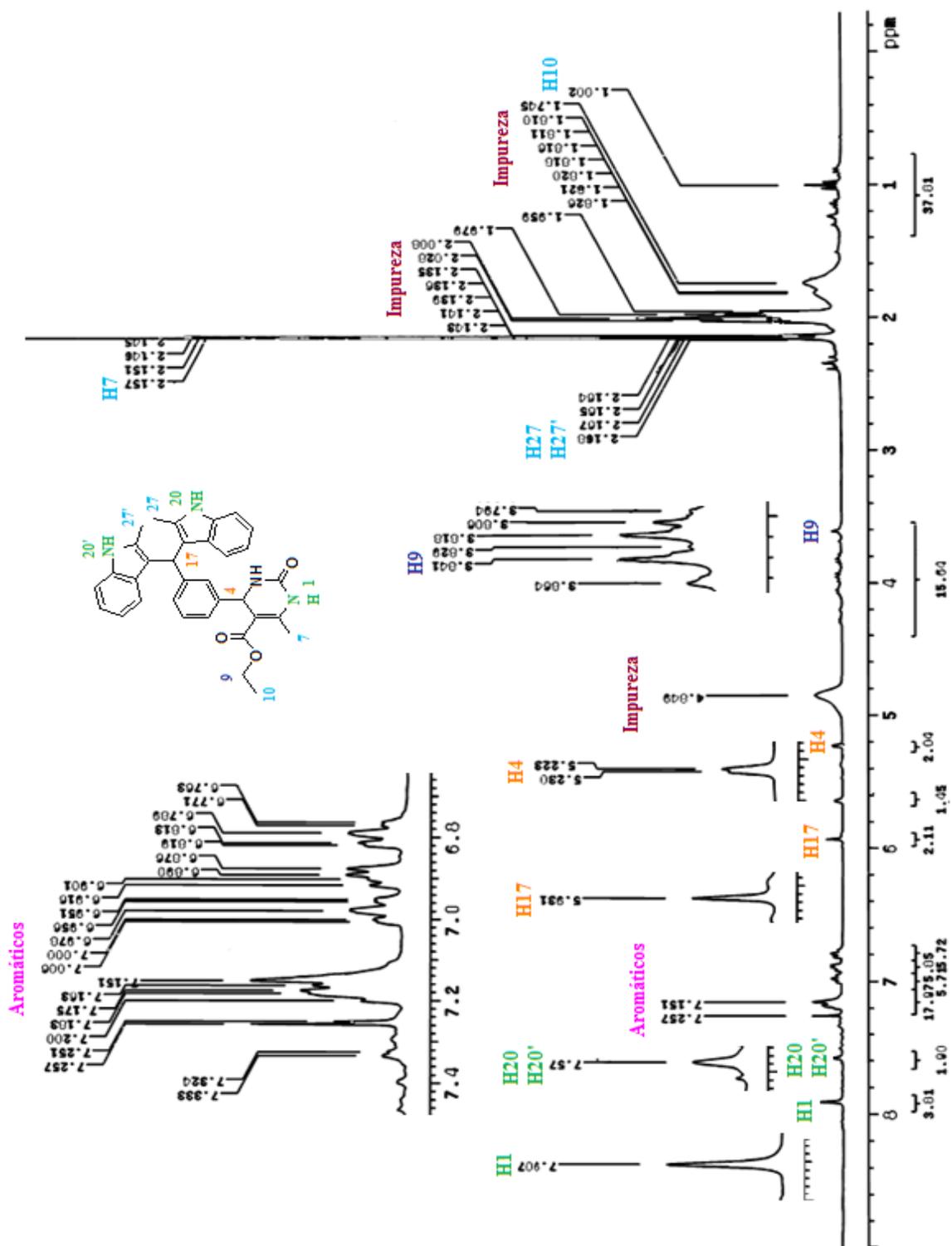
Comenzando por el campo bajo del espectro, encontramos el desplazamiento químico de una señal ancha a 7.90 ppm, que corresponde al hidrógeno unido al nitrógeno en posición 1. En un desplazamiento químico de 7.58 ppm, tenemos el hidrógeno unido al nitrógeno de la posición 20 y 20', identificándolo por la señal ancha, pero ésta es más pequeña que la anterior.

Las señales que corresponden a los hidrógenos de la parte aromática del compuesto las encontramos en el rango de desplazamientos químicos de 7.33 a 6.76 ppm, como se muestra en el espectro.

Posteriormente, podemos observar los desplazamientos químicos de los grupos metino en la molécula. El primero de ellos se encuentra a 5.93 ppm, el cual corresponde al hidrógeno 17, el cual se encuentra más desprotegido que el hidrógeno 4 que se observa a 5.23 ppm. Después, podemos observar en el espectro los hidrógenos del grupo metileno en un multiplete que se presenta en un intervalo de desplazamientos químicos de 3.86 a 3.80 ppm.

Ahora, los hidrógenos de los grupos metilo del compuesto analizado se encuentra en el campo alto del espectro. El primero de estos desplazamientos, lo encontramos en una señal simple a 2.16 ppm, siendo esta la señal representada para los hidrógenos en posición 27 y 27'. Posteriormente encontramos los hidrógenos del grupo metilo como una señal simple, en posición 7 con un desplazamiento químico de 2.15 ppm. Finalmente, podemos observar los hidrógenos más protegidos de la molécula en un desplazamiento químico de 1.00 ppm en la posición 10 de la molécula como una señal triple.

Para este análisis, la impureza detectada, se ubica en un desplazamiento químico de 4.84 ppm mostrándose como una señal ancha, además de las señales en 2.02 y 1.75 ppm, que se pueden observar en el espectro.



Espectro 4. Espectro de RMN ¹H para el producto 1a

❖ RMN ^{13}C

Analizando el espectro de RMN ^{13}C (Espectro 5), encontramos los siguientes resultados.

La primer señal del espectro corresponde al carbono del grupo carbonilo del éster en la posición 8 de la molécula con un desplazamiento químico de 165.5 ppm, siendo el grupo más desprotegido, encontrándose entonces en la parte del campo bajo del espectro.

Posteriormente, encontramos al C del grupo carbonilo del anillo de Biginelli en la posición 2 de la molécula con un desplazamiento químico 153.0 ppm.

En un intervalo de 146.0 a 110.0 ppm, se encuentran los desplazamientos químicos de todos los carbonos aromáticos de la molécula. A continuación, tenemos la señal del C en posición 5 que une al grupo éster con el anillo de la DHPM con un desplazamiento químico de 101.3 ppm.

El C9 del grupo metileno, se aprecia en una señal de 60.0 ppm. Los C de los grupos metino, se encuentran ahora más protegidos ubicándose el primero en campo medio con un desplazamiento químico de 55.5 ppm y el segundo a 21.0 ppm, siendo las señales para los C4 y C17, respectivamente.

Finalmente las señales de los desplazamientos químicos para los carbonos de los grupos metilo de la molécula se ubican en: para el C7 a 18.3 ppm, para los carbonos 27 y 27' a 14.1 ppm y para el C10 en 12.25 ppm. Aquí, los desplazamientos químicos de la impureza se ubican en desplazamientos químicos de 77.4 a 76.5 y de 39.8 a 38.6 ppm.

❖ Espectrometría de masas.

El siguiente análisis, pertenece al Espectro 6, el cual corresponde al producto 1a y del cual tenemos lo siguiente según el patrón de fragmentación propuesto.

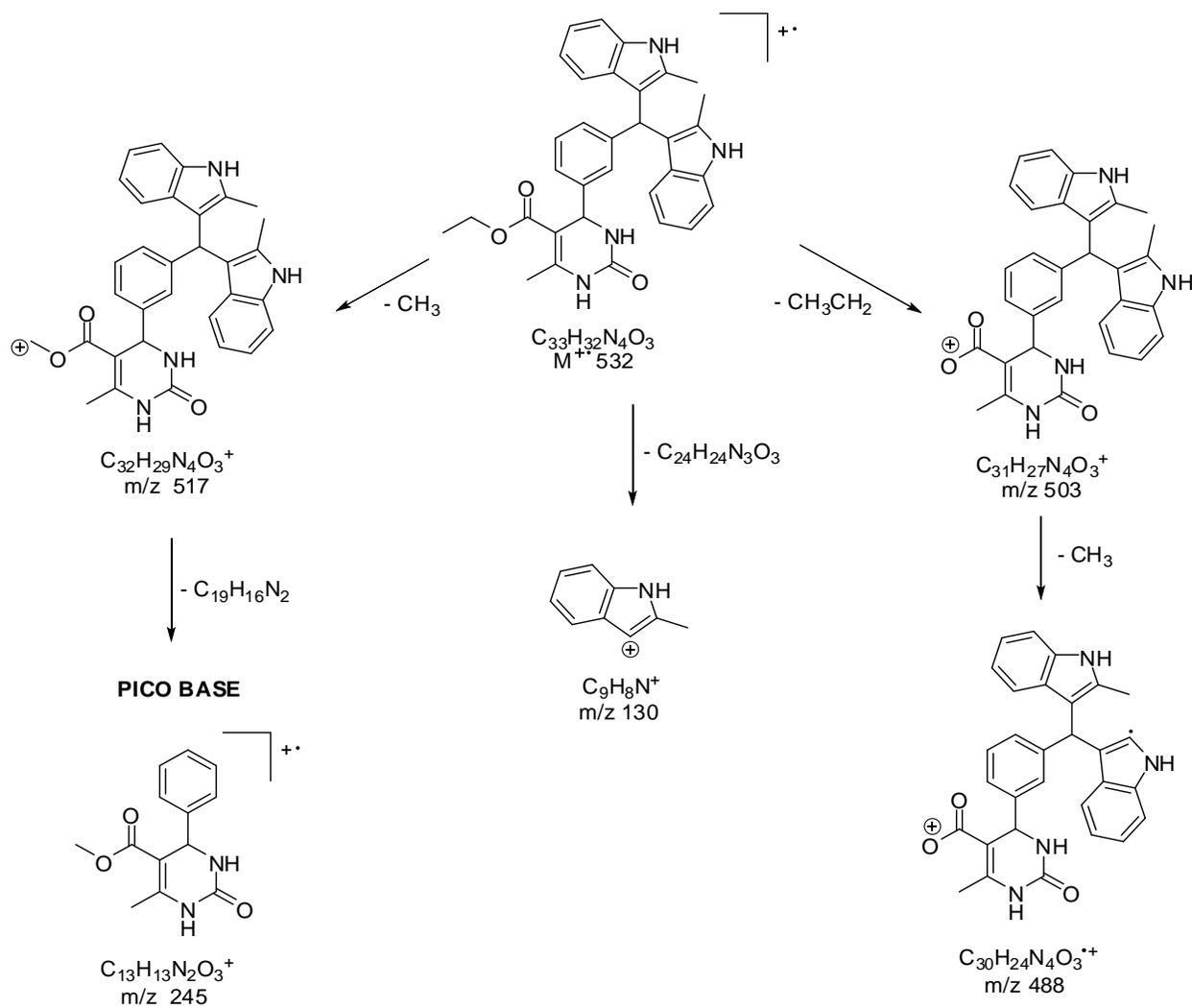
Podemos observar que el ion molecular es de M^+ 532 (8%), lo que corresponde al peso molecular esperado, el cual tiene una fórmula molecular de $C_{33}H_{32}N_4O_3$.

Observamos también que si a partir del ion molecular se perdieran 15 unidades de masa correspondientes a un grupo metilo ($-CH_3$) del grupo éster, se obtendría un fragmento m/z 517 (4%), con fórmula molecular de $C_{32}H_{29}N_4O_3$. Si este fragmento perdiera ahora 272 unidades de masa, se generaría el fragmento m/z 245 (100%), con fórmula molecular de $C_{13}H_{13}N_2O_3^+$, representativo al pico base del espectro de masas de la molécula.

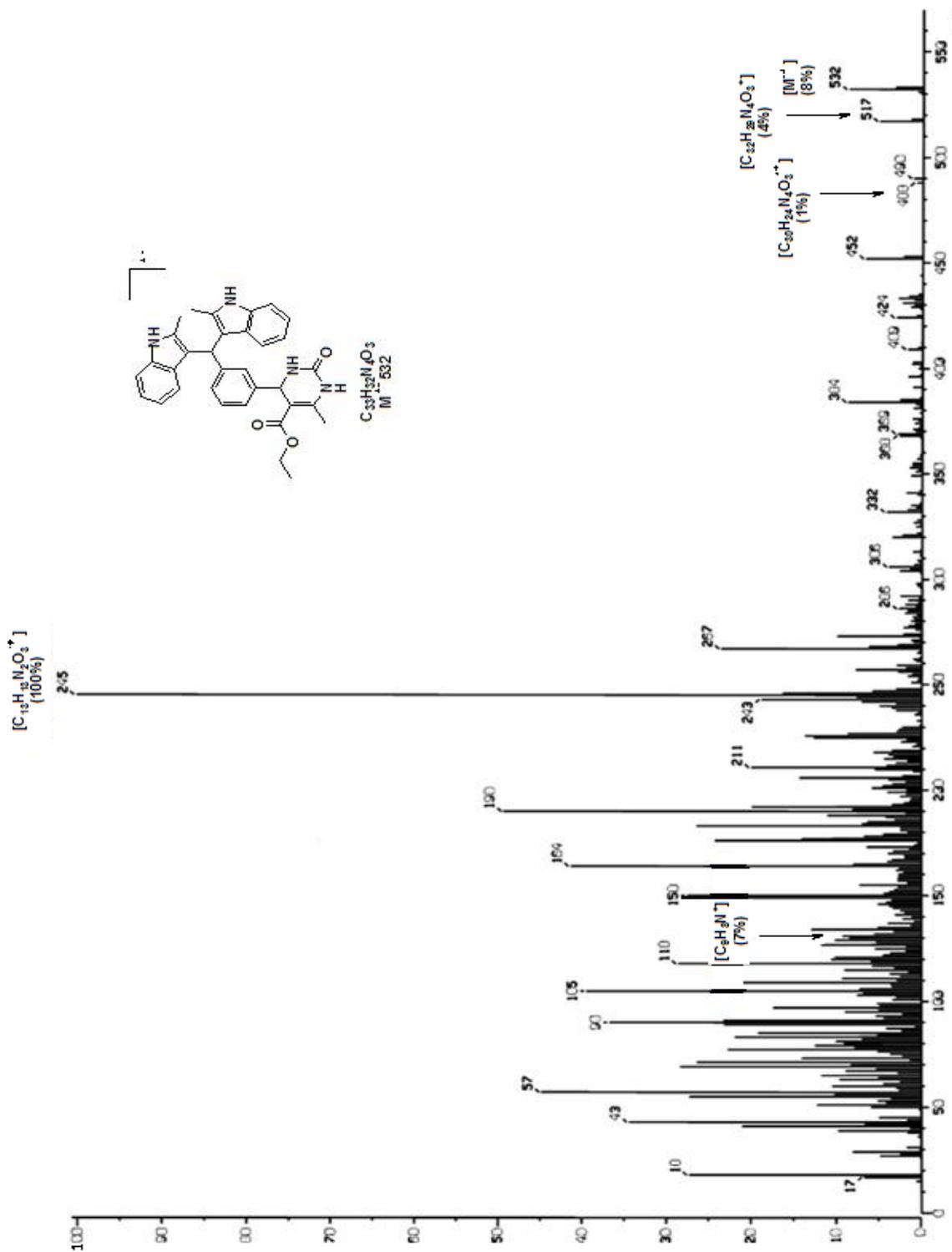
Partiendo nuevamente del ion molecular tenemos que de la pérdida de 29 unidades de masa, se generaría un fragmento m/z 503, con fórmula molecular de $C_{31}H_{27}N_4O_3^+$. Si este perdiera ahora 15 unidades de masa, se generaría el fragmento m/z 488 (1%) con fórmula molecular $C_{30}H_{24}N_4O_3^{++}$.

Finalmente, si del ion molecular se perdieran 402 unidades de masa, se generaría el fragmento m/z 130 (7%) con fórmula molecular de $C_9H_8N^+$.

❖ Propuesta de un patrón de fragmentación no validado

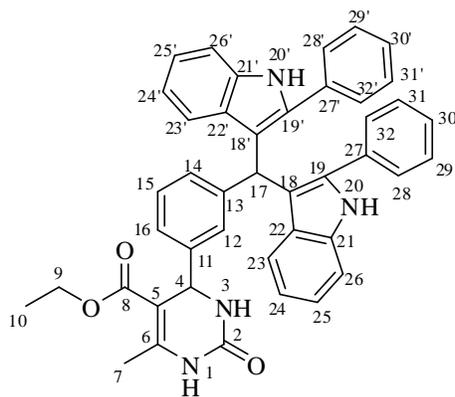


Esquema 14



Espectro 6. Espectro de masas (IE) del producto 1a

7.2.3 4-[3-Bis(2-fenil-3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (producto 1b):



Fórmula Molecular: $C_{43}H_{36}O_4N_3$

Peso Molecular: 656.77

❖ RMN 1H

El siguiente espectro analizado corresponde al producto 1b (Espectro 7).

Al igual que en el espectro anterior muchas señales ya fueron analizadas; sin embargo, sobresalen las señales de la impureza presente en el compuesto, y por tanto, las señales del producto de interés, se ven muy pequeñas, pero es posible llevar a cabo el análisis.

La primer señal observada corresponde al H3 unido a N, con un desplazamiento químico de 8.17 ppm.

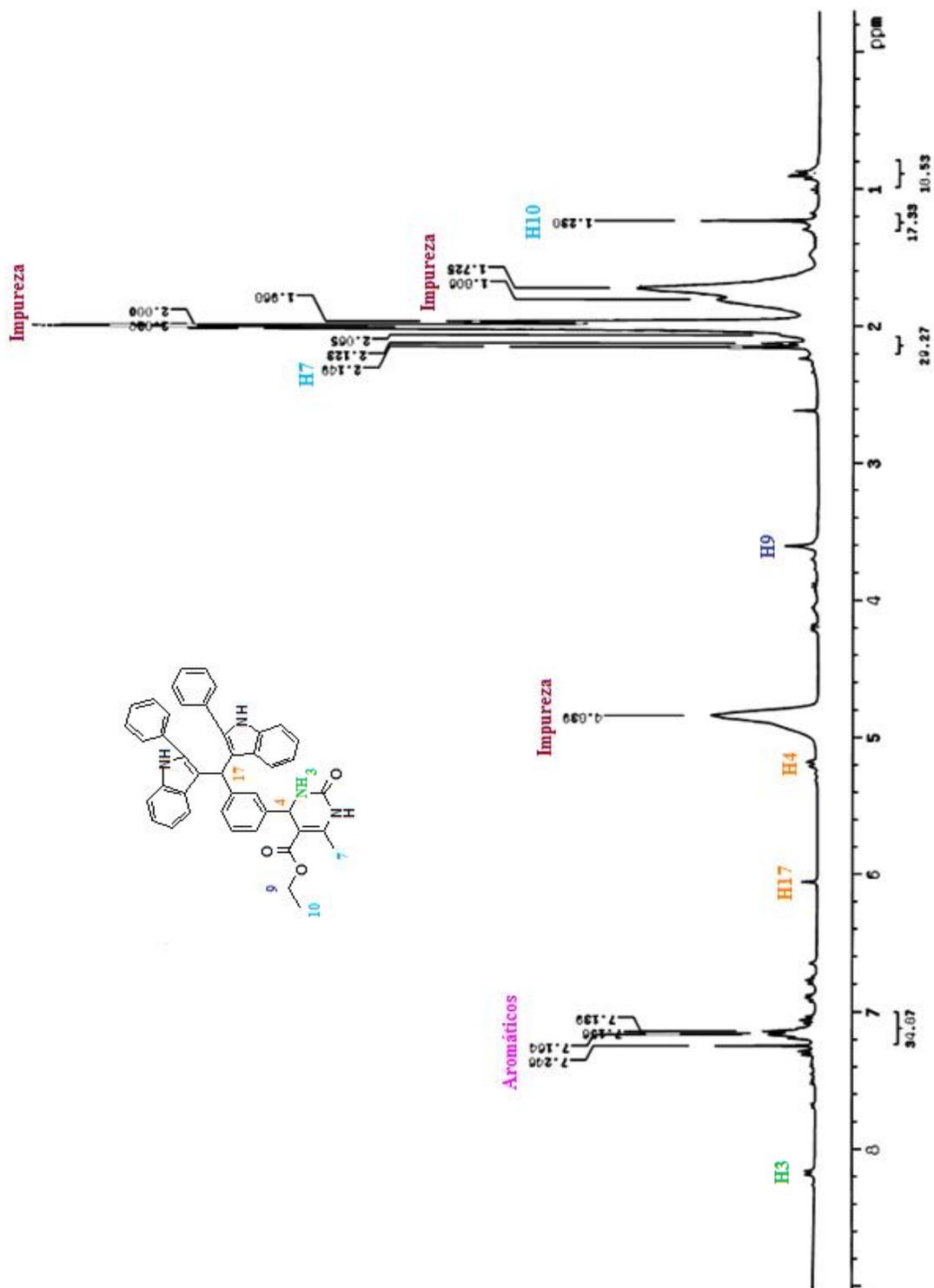
Los hidrógenos de la parte aromática de la molécula se ubican en un intervalo de desplazamientos químicos entre 7.70 a 6.65 ppm. Posteriormente, los hidrógenos de los 2 grupos metino en posición 17 y 4, los podemos observar en 6.03 y 5.11 ppm, respectivamente.

En un desplazamiento químico de 3.60 ppm, se ubica los hidrógenos unidos al carbono del grupo metileno de la posición 9.

Para los dos grupos metilo, sus hidrógenos se observan en un desplazamiento químico de 2.14 ppm para los del la posición 7 y en 1.23 ppm, para los hidrógenos ubicados en la posición 10.

En este espectro, las señales que se observan en 4.83 ppm y en un intervalo de 2.02 a 1.72 ppm, corresponden a la impureza detectada en el producto obtenido.

Las señales esperadas con respecto a los hidrógenos unidos a nitrógeno tanto del diindolimetano (DIM) como de la posición 1 del anillo de Biginelli, no se observan en el espectro, dado que deben estar traslapadas con otras señales. Sin embargo, por medio de la simulación del espectro hecha utilizando el programa ACD versión 3.5 (Advanced Chemistry Development Inc. Toronto, Canadá) se espera que estas señales aparezcan aproximadamente en un desplazamiento químico de 11.10 para los hidrógenos unidos a nitrógenos en posición 20 y 20', mientras que para el hidrógeno unido a nitrógeno en posición 1, se ubica en aproximadamente 9.47 ppm.



Espectro 7. Espectro de RMN ^1H para el producto 1b

❖ RMN ^{13}C

Ahora, el análisis de la RMN ^{13}C , nos indican los siguientes resultados:

Como podemos observar en el Espectro 8, con un desplazamiento químico de 164.7 ppm, encontramos el carbono del grupo carbonilo del éster en la posición 8 de la molécula.

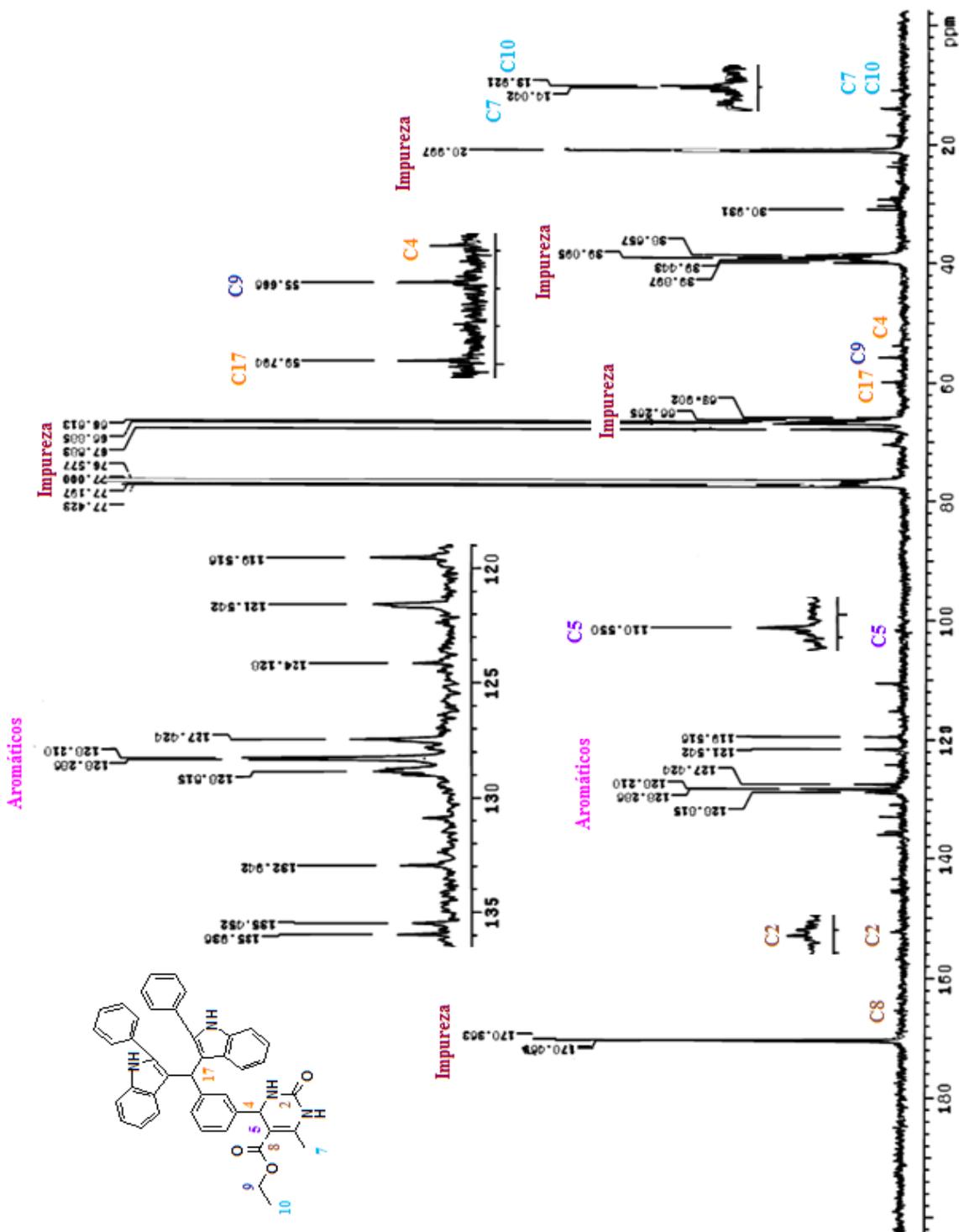
El siguiente carbono del grupo carbonilo, es el que se encuentra en posición 2 de la DHPM, teniendo un desplazamiento químico de 152.3 ppm. Los carbonos aromáticos de la molécula generan desplazamientos químicos en un rango de 135.9 a 119.5 ppm.

El C5, que une el grupo éster de la molécula con el anillo de Biginelli, y tiene un desplazamiento químico de 110.5 ppm.

En el mismo espectro, encontramos al grupo metino más desprotegido de la molécula correspondiente al C17, se observa con un desplazamiento químico de 59.8 ppm. El C9, que corresponde al grupo metileno, tiene una señal en 55.7 ppm, y el segundo grupo metino C4, se ubica en un desplazamiento químico de 51.9 ppm.

Los carbonos más protegidos en esta molécula corresponden a los grupos metilo. El primero de ellos corresponde al C7, en un desplazamiento químico de 14.0 ppm, mientras que el segundo grupo (C10), lo podemos observar en una señal de 13.9 ppm.

Finalmente, las señales obtenidas de la impureza las podemos observar en 170.5 ppm, en 66.3 a 65.9 ppm, en 39.9 a 38.6 y en 21.0 ppm.



Espectro 8. Espectro de RMN ^{13}C para el producto 1b

❖ Espectrometría de masas.

El análisis siguiente corresponde al estudio de espectrometría de masas para el producto 1b (Espectro 9).

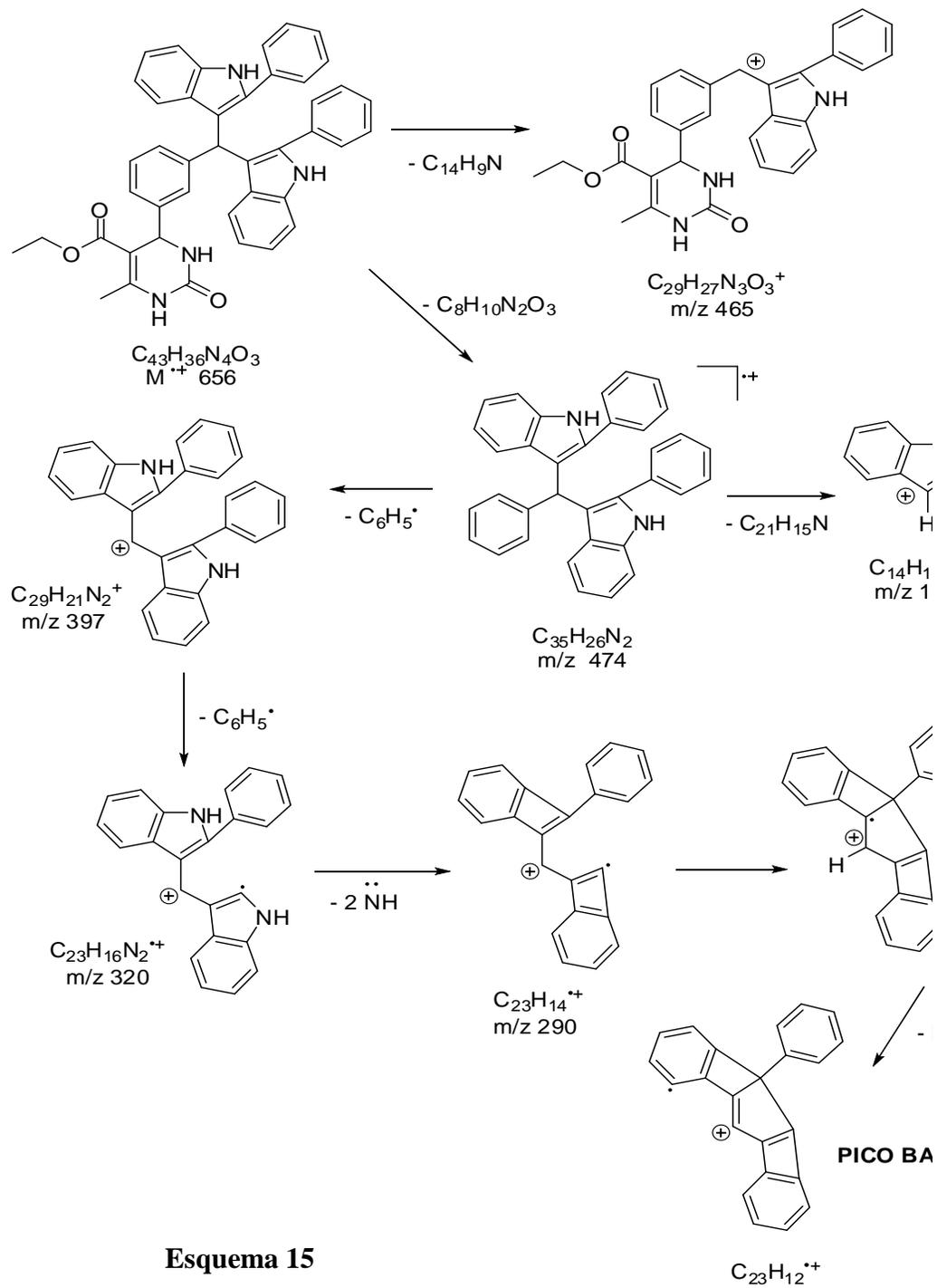
En este caso según lo propuesto en el patrón de fragmentación, se puede observar que ion molecular corresponde al peso molecular esperado, teniendo entonces M^+ 656 (3%), con fórmula molecular de $C_{43}H_{36}N_4O_3$. También se puede apreciar que con la pérdida de 191 unidades de masa, se genera el fragmento m/z 465 (14%) con fórmula molecular de $C_{39}H_{27}N_3O_3^+$.

Si el ion molecular perdiera ahora 182 unidades de masa se genera el fragmento con una relación m/z 474 (4%), teniendo una fórmula molecular de $C_{35}H_{26}N_2^+$ y si ahora este fragmento perdiera 281 unidades de masa, se generaría el fragmento m/z 193 (32%) con fórmula molecular de $C_{14}H_{11}N^+$.

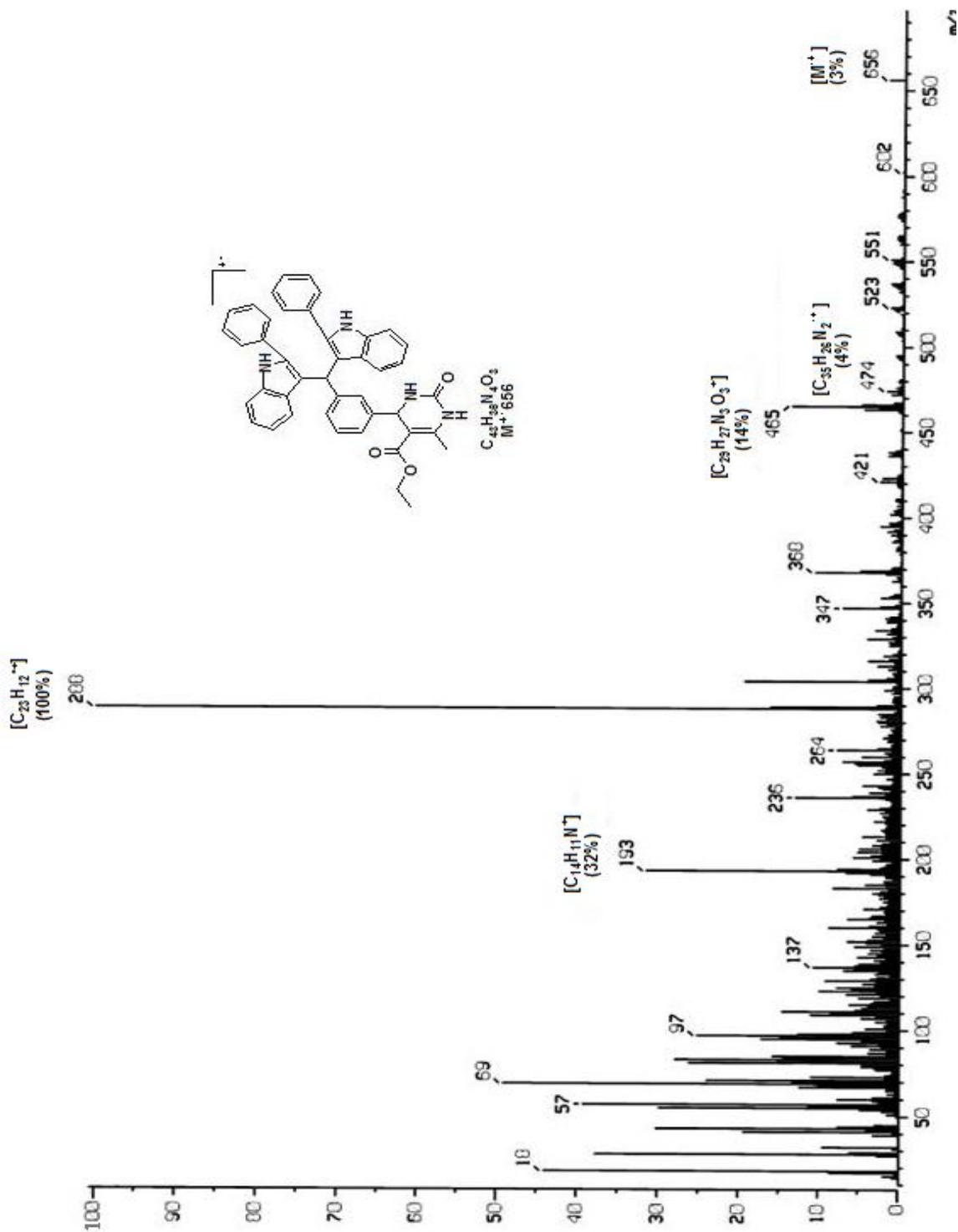
Regresando al fragmento m/z 474, si este perdiera un grupo fenilo se generaría el fragmento con relación m/z 397, que la perder ahora otro grupo fenilo genera el fragmento m/z 320. Posteriormente, perdiendo ahora 30 unidades de masa provenientes de los dos grupos $-NH$ se genera el fragmento m/z 290 (4%) con fórmula molecular $C_{23}H_{14}^+$.

Finalmente se puede observar el fragmento m/z 288 (100%), el cual corresponde al pico base de la molécula teniendo una fórmula molecular de $C_{23}H_{12}^+$.

❖ Propuesta de un patrón de fragmentación no validado

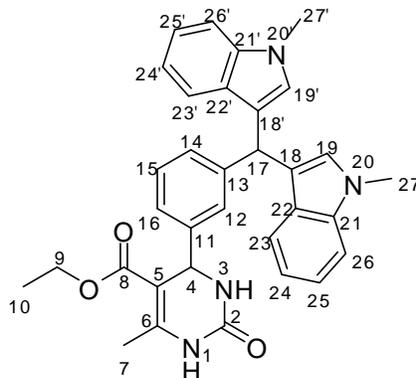


Esquema 15



Espectro 9. Espectro de masas (IE) del producto 1b

7.2.4 4-[3-Bis(1-metil-3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (producto 1c):



Fórmula Molecular: $C_{33}H_{32}N_4O_3$

Peso Molecular: 532.25

❖ RMN 1H

Con respecto a los resultados obtenidos mediante la RMN 1H para el producto 1c (Espectro 10), encontramos que lo que más sobresale en el espectro, son las señales de la impureza mencionada.

Comenzando el análisis en campo bajo, podemos observar un desplazamiento químico de 9.98 ppm que corresponde al H unido a nitrógeno en posición 1.

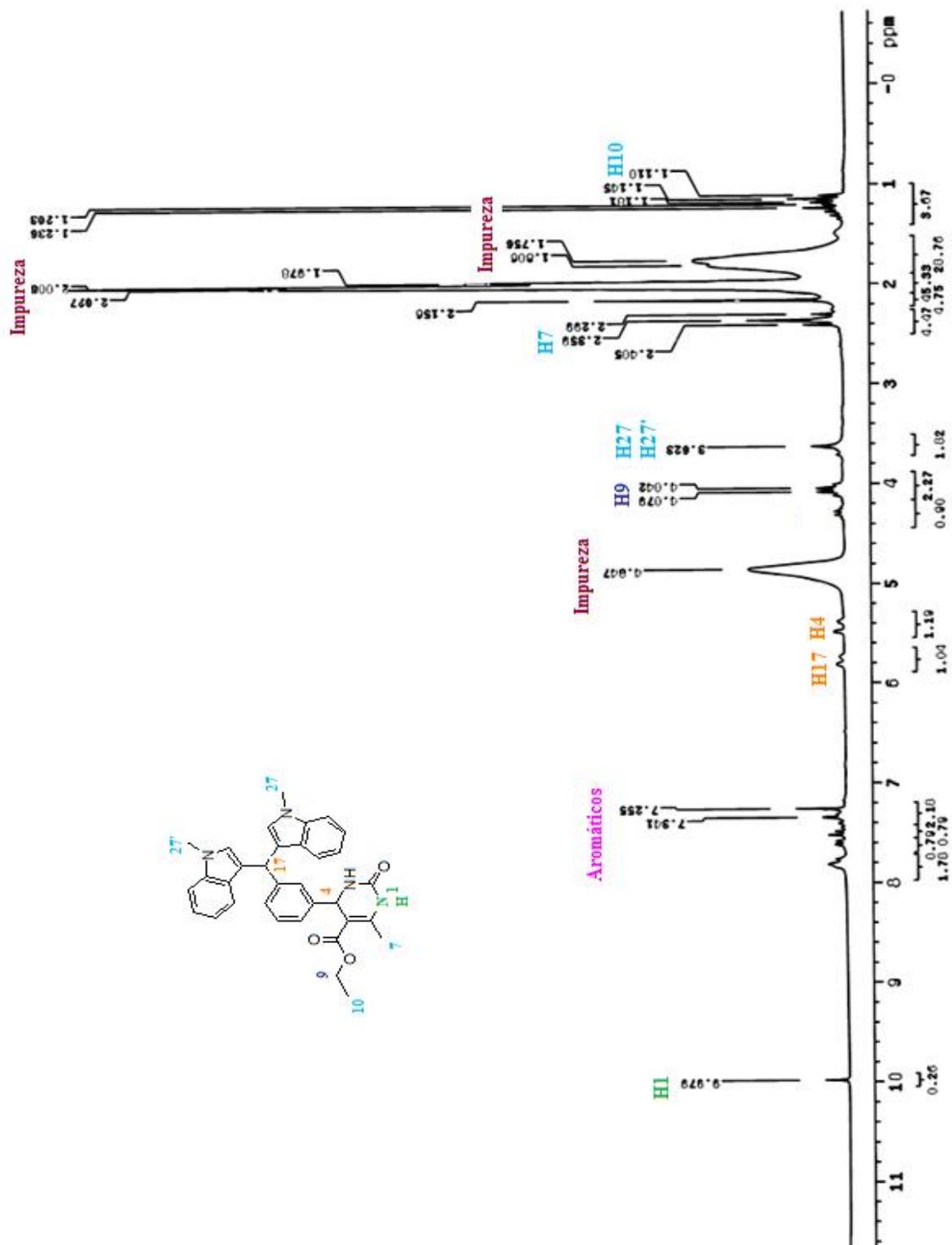
Posteriormente, se encuentran los desplazamientos químicos de los hidrógenos aromáticos del producto los cuales se encuentra en un intervalo de 7.82 a 7.25 ppm.

A continuación, se observan las señales correspondientes a los grupos metino presentes en la molécula. El primero de ellos corresponde al H en posición 17 con un desplazamiento químico de 5.80 ppm, y para el H en posición 4, la señal se encuentra en un desplazamiento químico de 5.50 ppm.

El siguiente desplazamiento químico corresponde al hidrógeno del grupo metileno en posición 9 que aparece como un cuarteto centrado en 4.06 ppm.

Por último las señales comprendidas para los grupos metilo del producto 1c, los encontramos en los siguientes desplazamientos químicos. Para los hidrógenos en posición 27 y 27', el desplazamiento químico es de 3.62 ppm, mientras que para los hidrógenos en posición 7 se encuentra en 2.35 y finalmente los hidrógenos en posición 10 se observan en 1.11 ppm.

La impureza mencionada se encuentra para este espectro en 4.85 ppm y en un intervalo de desplazamientos de 2.02 a 1.75 ppm.



Espectro 10. Espectro de RMN ¹H para el producto 1c

❖ RMN ^{13}C

Analizando ahora el espectro de RMN ^{13}C del producto 1c (Espectro 11), tenemos lo siguiente.

Comenzando por el campo bajo del espectro, encontramos que las primeras señales observadas pertenecen a los grupos carbonilos de la molécula los cuales están en 165.3 ppm para el carbono 8, mientras que para el carbono 2 se ubica en 152.6 ppm.

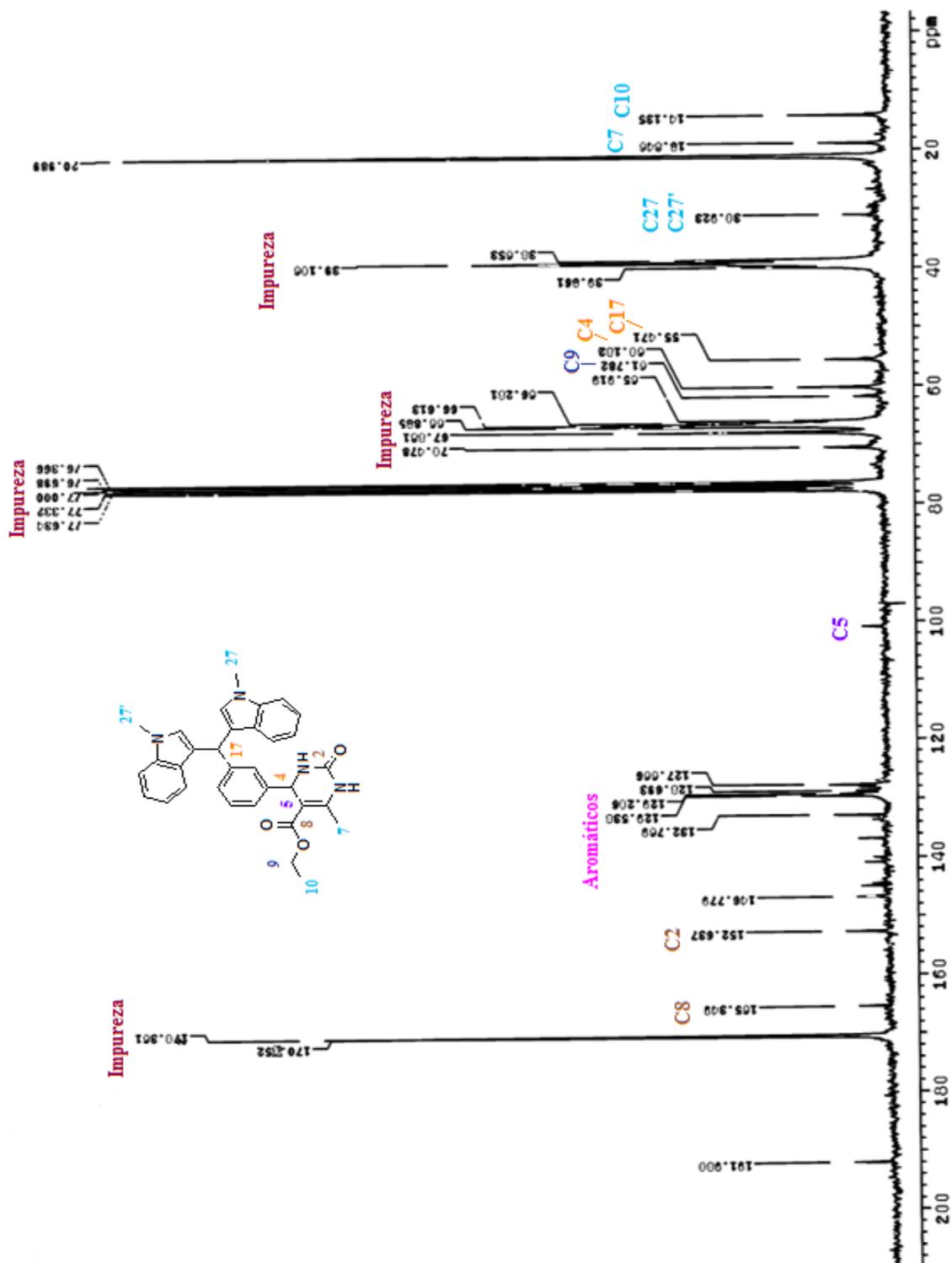
Posteriormente, encontramos en un intervalo de 146.8 a 127.6 ppm los carbonos aromáticos de la molécula.

Tenemos también la señal perteneciente al C en posición 5 en un desplazamiento químico de 100.1 ppm.

El carbono 9 del grupo metileno se encuentra en un desplazamiento químico de 61.8 ppm, seguido de los grupos metino que son el carbono 4 con un desplazamiento químico de 60.1 ppm y el carbono 17 en 55.4 ppm respectivamente.

Finalmente, las señales de los desplazamientos químicos correspondientes a los grupos metilo se observan en 31.0 ppm para los carbonos en posición 27 y 27', para el carbono 7 en 18.8 ppm y para el carbono 10 en 14.1 ppm, respectivamente.

Aquí, las señales de la impureza se encuentran en 170.4 ppm, en un intervalo de 77.6 a 65.9 ppm, en 39.8 a 38.6 ppm y en 21.0 ppm.

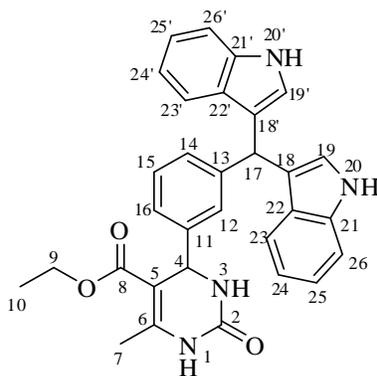


Espectro 11. Espectro de RMN ^{13}C para el producto 1c

❖ Espectrometría de masas.

Como se mencionó anteriormente el producto 1c no se logró purificar ni separar, por lo tanto no se realizó el análisis de éste por la técnica de espectrometría de masas, dado que el resultado obtenido no sería claro por qué se obtendría una mezcla de productos, por ende sólo se hizo el análisis de resultados de la RMN de ^1H y ^{13}C .

7.2.5 4-[3-Bis(3-indolil)metilfenil]-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (producto 1d):



Fórmula Molecular: $C_{31}H_{28}N_4O_3$

Peso Molecular: 504.22

❖ RMN 1H Y ^{13}C

Para el producto 1d, el análisis realizado corresponde únicamente a la espectrometría de masas, pero cabe destacar que si se realizó el estudio de la RMN de 1H y ^{13}C para este producto, pero en él solo se observa la impureza que está presente en todos los espectros, esto nos hace pensar que si el producto se encuentra en mínima cantidad o las señales están traslapadas con las de la impureza, por ello, para este producto solo hay análisis de espectrometría de masas.

❖ Espectrometría de masas.

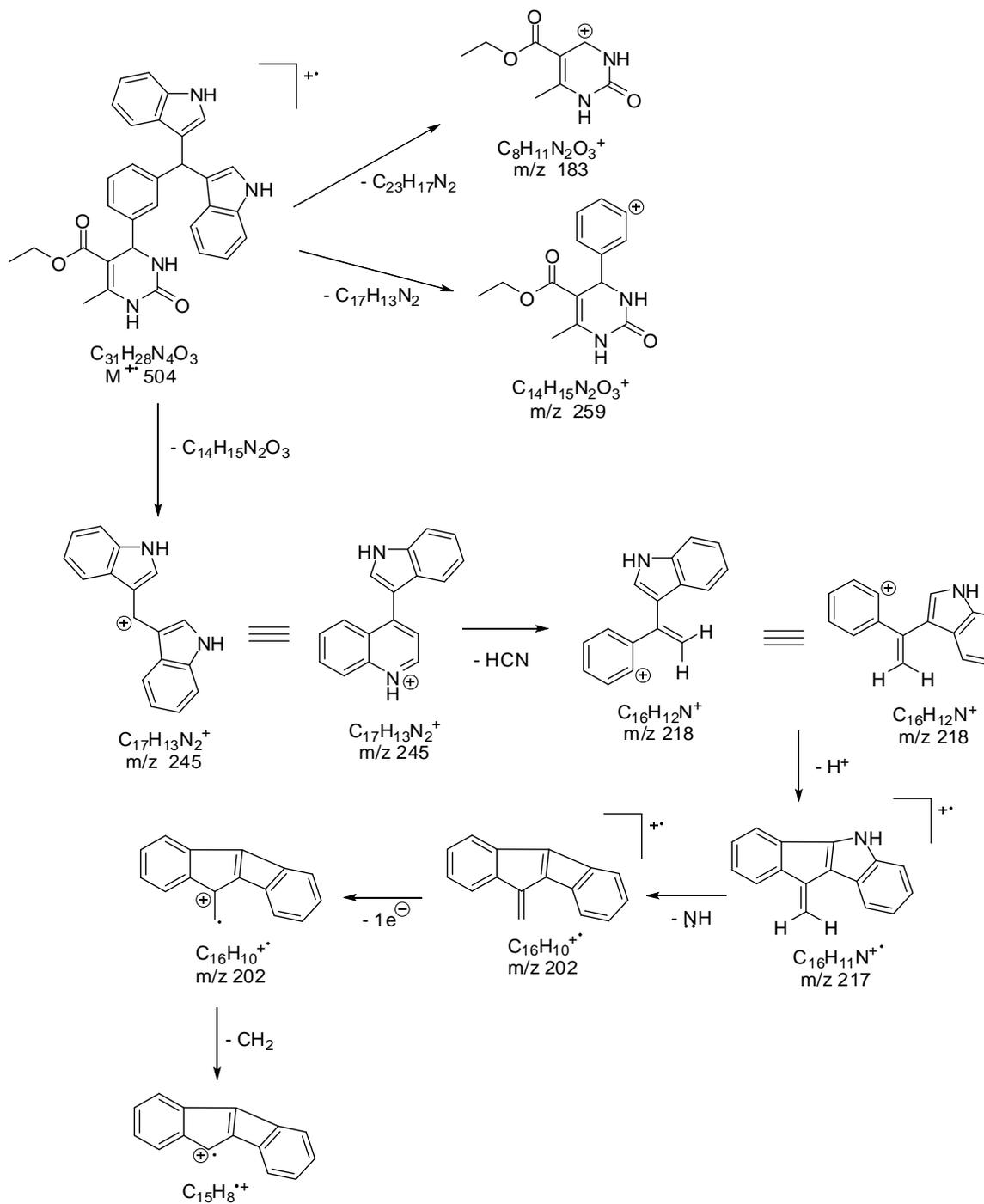
El siguiente espectro de masas analizado corresponde ahora al producto 1d (Espectro 12).

Para este caso, según el patrón de fragmentación propuesto, se puede observar el ion molecular en $[M^+]$ 504 (9%), que corresponde al peso molecular esperado, con una fórmula molecular de $C_{31}H_{28}N_4O_3$. Con la pérdida de 321 unidades de masa, se generaría el fragmento m/z 183 (39%), con fórmula molecular de $C_8H_{11}N_2O_3^+$. Si ahora el ion molecular perdiera 245 unidades de masa, se genera el fragmento m/z 259 (40%) con fórmula molecular de $C_{14}H_{15}N_2O_3^+$.

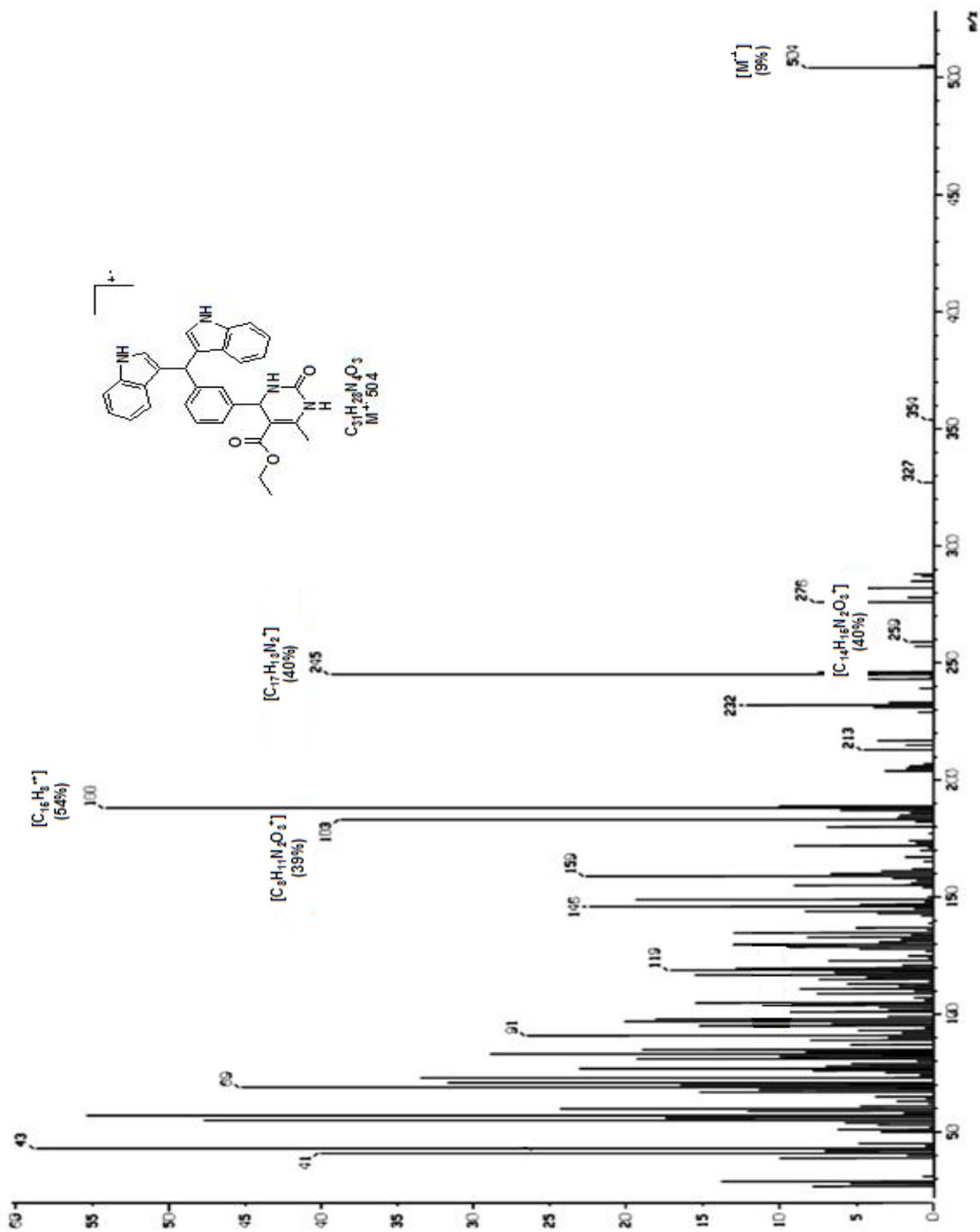
También a partir del ion molecular, se puede observar que con la pérdida de 259 unidades de masa, se genera el fragmento m/z 245 (40%) con fórmula molecular de $C_{17}H_{13}N_2^+$, ocurriendo una transposición de indol - CH (ion quinolinio). Si se pierden ahora 27 unidades de masa provenientes de $-HCN$ se genera el fragmento m/z 218 con fórmula molecular de $C_{16}H_{12}N^+$. Si este ahora pierde un H^+ se genera el fragmento m/z 217 y si se pierde un grupo $-NH$ se genera el fragmento m/z 202.

Finalmente con la pérdida del grupo $-CH_2$, se genera el fragmento con relación m/z 188 (54%) teniendo una fórmula molecular de $C_{15}H_8^+$.

❖ Propuesta del Patrón de Fragmentación no validado



Esquema 16



Espectro 12. Espectro de masas (IE) del producto 1d

7.3 Impureza

Como se mencionó anteriormente, los espectros obtenidos presentan señales a las cuales se les determinó como una impureza. Este fue un problema que afectó el trabajo experimental en gran parte del tiempo en el cual se llevó a cabo la síntesis, porque de los productos que se iban obteniendo al ser analizados por RMN presentaban solamente la impureza, esto nos llevó a determinar de dónde provenía el problema, por lo tanto tuvimos que descartar dentro del trabajo experimental desde reactivos hasta material de laboratorio, determinando entonces lo más probable era que esta impureza se derivara de los disolventes utilizados.

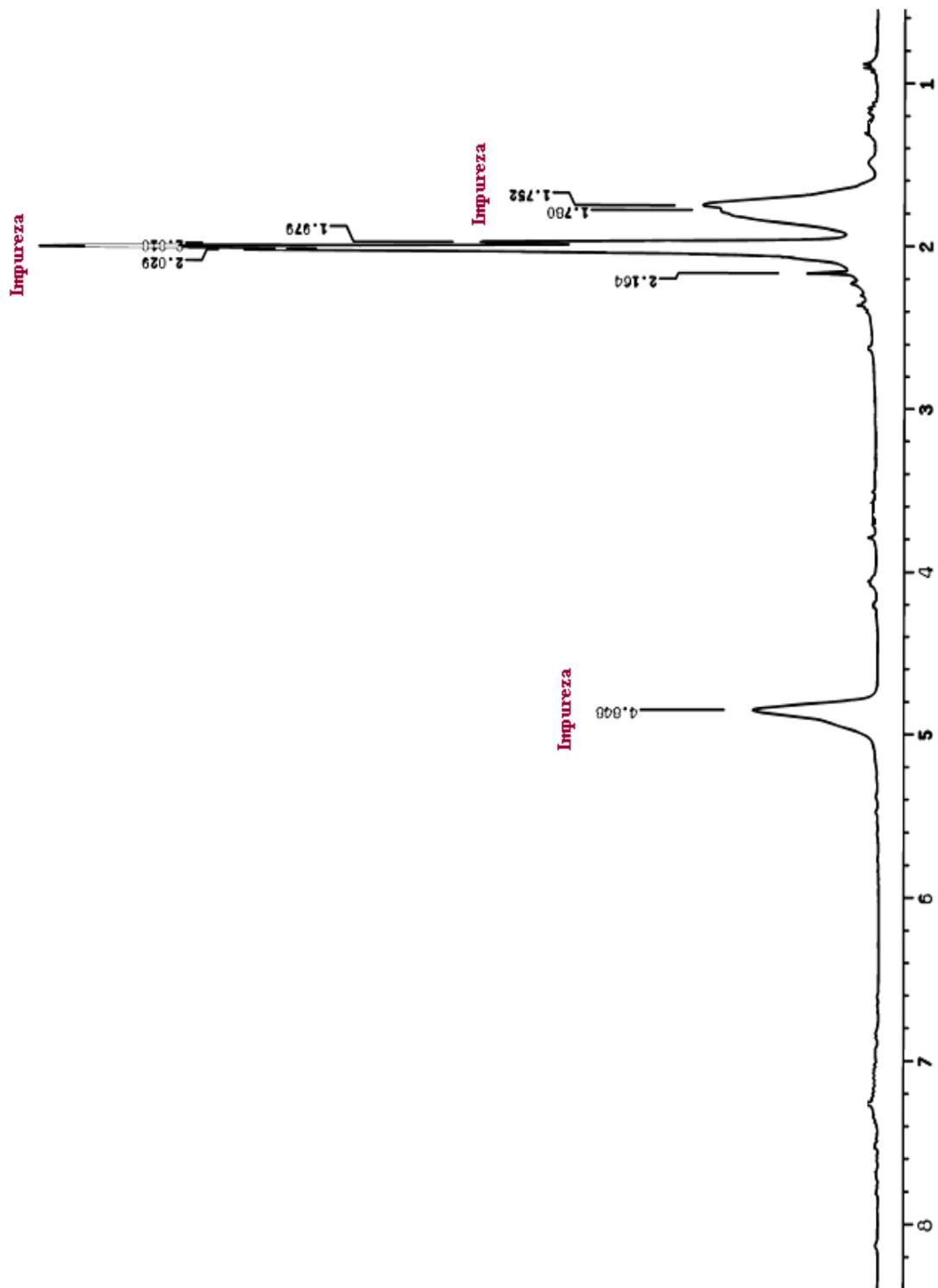
Estos son previamente purificados a su utilización en las síntesis orgánicas que trabajamos, con lo anterior se optó por purificarlos una vez más por medio del rotavapor; sin embargo, aun seguía presentándose el problema.

Se utilizó otro método de purificación de disolventes,³⁶ el cual tuvo buenos resultados pero resultó un procedimiento muy tardado.

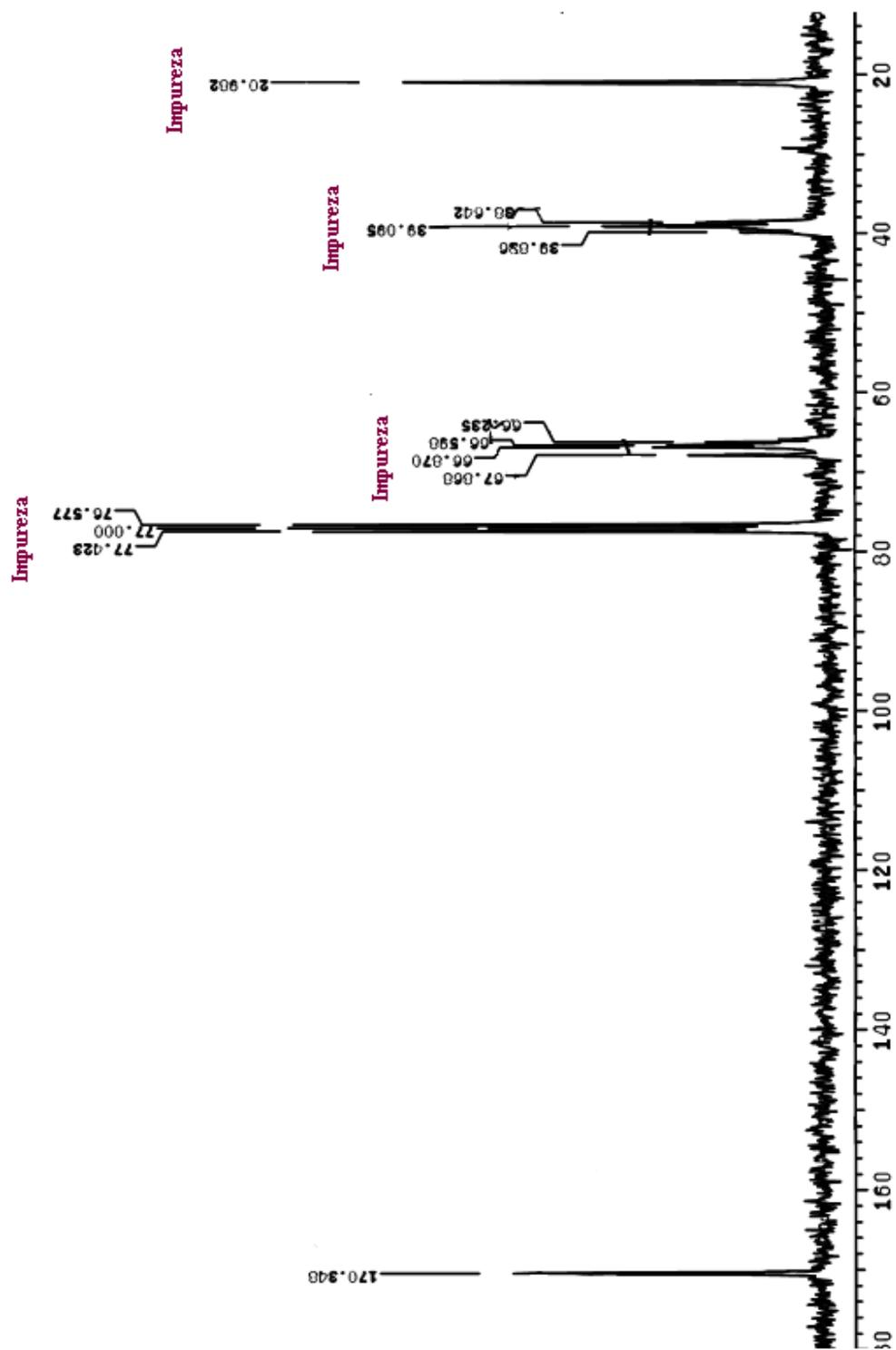
Finalmente, se recomendó hacer tratamientos con ácidos en las destilaciones de los disolventes, pudiendo disminuir la concentración de la impureza pero no eliminarla totalmente.

Cabe resaltar que no se realizaron pruebas de identificación a la impureza encontrada.

Los espectros 13 y 14, corresponden a un producto en el cual solo se detectó la impureza en gran concentración y éstos se muestran a continuación.



Espectro 13. Espectro de RMN ^1H de la impureza



Espectro 14. Espectro de RMN ^{13}C de la impureza

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Se sintetizó un compuesto del tipo de las DHPMs, y posteriormente se formaron derivados correspondientes del DIM, todos con buenos rendimientos y utilizando para ello poco tiempo de reacción para su formación.

Se comprobó y confirmó que la arcilla bentonítica, es un buen catalizador de reacciones en estado seco, como soporte de reactivos y medio de reacción para las mismas, y con el empleo de energía de infrarrojo usada como medio de activación, se garantiza una metodología efectiva, económica y que genera un daño mínimo al medio ambiente.

Los productos obtenidos se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales (EM, RMN de ^1H y ^{13}C), y aunque los productos obtenidos tuvieron algunos inconvenientes, se pudo comprobar que se obtuvieron los resultados esperados.

Esta síntesis se realizó bajo el enfoque de la Química Verde, aplicando varios de sus principios como el uso de materia prima que es económica y no es tóxica, en el caso de la arcilla bentonítica, la energía de infrarrojo como energía de activación para la reacción y la ausencia de disolventes en las reacciones.

Es importante señalar que al ser estos compuestos nuevos, los resultados obtenidos generan un amplio camino de investigación y pruebas, enfocándose en el tipo estructural que presentan las nuevas moléculas y el potencial farmacológico que los sistemas heterocíclicos involucrados de forma independiente han demostrado tener, siendo de gran interés biológico los compuestos obtenidos.

Por tanto, se espera que este tipo de síntesis sigan siendo trabajadas y que de ellas y con ellas se puedan seguir aportando a la ciencia resultados y propuestas que amplíen la investigación en el área, basándose en métodos que se sustenten en el contexto de la Química Verde.

REFERENCIAS

7. REFERENCIAS

1. Anastas, P. T. and Farris, C.A. editors “*Benign by design. Alternative synthetic design for pollution prevention*”. (ACS series 577), **1994**.
2. Culler, N., “*Apuntes para un cuidado responsable del medio ambiente*”. Cámara de la Industria Química y Petroquímica”, **2000**.
3. Anastas P. T., and Warner J. C., *Green Chem.: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
4. <http://www.ugr.es/~quioired/qverde/intro.htm>
5. Kirchof M., and Ryan M.A. (Eds), “*Química Verde: Experimentos de Laboratorio para un Curso Universitario de Química*”, American Chemical Society, Green Chemistry Institute, **2003**.
6. Briones, C. “*Estudio teórico de la actividad catalítica de la montmorillonita*” Tesis de licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM, **2003**.
7. Searle, A. B., “*Refractory Materials*”, Griffin, London, **1924**.
8. Varma, R.S., *Green Chem.*, **1999**, *1*, 43.
9. Álvarez, C., Aguilar, R., Miranda, R., Penieres, G., Baldovino, O., and Gutiérrez, R., *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2000**, *164*, 85.
10. Berry, L. G., Mason, B. and Dietrich, R. V., “*Mineralogy: concepts, descriptions, determinations*”, 2 ed. De. W.H. Freeman and Co., San Francisco, **1983**.
11. “*Tonsil, Tierras decolorantes superactivas*” Tonsil Mexicana, S.A. de C.V., Puebla, **1979**.
12. Cabrera. A., Vázquez, D., Velasco, L., and Salmón, M., *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1992**. *75*, 101.

-
13. Penieres, G., “*Síntesis de compuestos heterocíclicos asistida por una arcilla bentonítica en ausencia de disolventes*” Tesis doctoral, Facultad de Química, UNAM; México, **1999**.
 14. Lazlo, P., *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 121.
 15. Penieres, G., Bonifaz, I., López, J. G., García, J. G., and Álvarez, C., *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 2191.
 16. Crawford, F. S. “*Waves*” Berkeley Physics Course, Vol. 3 Mc Graw-Hill, New York, **1968**.
 17. Smith, R. A., Jones, F. E., and Chasmar, R. P., “*The detection and measurement of infrared radiation*” Oxford at the Clarendon Press, London, **1958**.
 18. Wilson, E. B., Decius, J. C., and Cross, P. C., “*Molecular vibrations. The theory of infrared and raman vibrational spectra*”, Mc Graw-Hill, New York, **1995**.
 19. Conn, G. K. and Averyu, D.G., “*Infrared methods Principles and applications*” Academic Press, New York, **1960**.
 20. Alvarado, J: G. R.M “*Síntesis directa de nitrilos a partir de aldehídos, de amidas y de cetonas utilizando una bentonita mexicana*” Tesis Licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM., **1992**.
 21. Penieres, G., Miranda, R., García, J., Aceves, J. M., and Delgado. F., *Heterocycl. Commun.*, **1996**, *2*, 401.
 22. Landa, M. “*Aplicación del método de irradiación infrarroja para la condensación en fases sólida entre el éster malónico y aldehídos aromáticos utilizando una arcilla bentonítica como catalizador*” Tesis Licenciatura, Química, FES Cuautitlán, UNAM, **1993**.
 23. Acheson, R. M., *Química Heterocíclica*. Publicaciones Cultural, S.A. México, D.F. **1991**.

-
-
24. García, L. F., “*Síntesis de 3,3’-Diindolilmetanos empleando una arcilla bentonítica y diferentes fuentes de energía (Microondas. Infrarrojo y Ultrasonido)*”. Tesis de Licenciatura. Química. UNAM. **2004**.
25. Sanderson, J., Slobbe, L., Lansbergen, G., Safe, M., and van der Berg, S. M., *Toxically. Sci.*, **2001**, *61*, 40.
26. Penieres G., García, J. G., Gutiérrez, J. L., and Álvarez, C., *Green Chem.*, **2003**, *5*, 337.
27. Valdez, J. E., “*Síntesis de compuestos diheterocíclicos derivados de diindolilalcanos (DIA’s) y 1,4-dihidropirimidinas (1,4-DHP)*” Tesis de Maestría, FES Cuautitlán, UNAM, México, **2007**.
28. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, *23*, 360.
29. Atwal, K. S., Rovnyak, G. C., Schwartz, J., Moreland, S., Hedberg, A., Gougoutas, J.Z., Malley, M.F., and Floyd, D.M., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1510.
30. Osnaya, R., Arroyo, G. A., Ramírez, J., Parada, L., Delgado, F., Trujillo, J., Salmón, M., and Miranda, R., *Arkivoc*, **2003**, *XI*, 112.
31. Kappe, C.O. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6937.
32. Kappe, C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
33. Patil, A. D., Kumar, N. V., Kokke, W, C., Bean, M. F., Freyer, A. J., De Brosse, C., Mai, S., Truneh, A., Faulkner, D. J., Carte, B., Breen, A.L., Hertzberg, R.K., Westley, J. W., and Potes, B.C.M., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1182.
34. Osnaya, R. C., “*Estudio de la síntesis de ésteres de Biginelli y ésteres de Hantzsch, mediante el contexto de la Química Orgánica Verde*”. Tesis de Maestría. IPN. **2004**.

- ³⁵. Ceballos, N., Informe de Estancia de Investigación “*Síntesis de compuestos heterocíclicos mediante metodologías alternativas dentro del contexto de la Química Verde*”, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. México, **2007**.
- ³⁶. Juárez, J., y Ramírez, G., *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **2007**, *1*. 258, Número Especial.