



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Síntesis de 2-aril-1-arilmetil-1*H*-benzimidazoles mediante el empleo simultáneo de energías de infrarrojo y ultrasonido.”

T E S I S

Que para obtener el título de

QUÍMICO

Presenta

p. Q. Francisco Javier Barrera Téllez

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Coasesor: cDr. Ricardo Alfredo Luna Mora



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

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

Síntesis de 2-aril-1-arimetil-1H-benzimidazoles mediante el empleo simultáneo de infrarrojo y ultrasonido.

Que presenta el pasante: **Francisco Javier Barrera Téllez**

Con número de cuenta: **410042050** para obtener el Título de la carrera: Licenciatura 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 HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 02 de Diciembre de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
1er. SUPLENTE	M. en C. Judith García Arellanes	
2do. SUPLENTE	Dra. María Olivia Noguez Córdoba	

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

Agradecimientos

A D-s (El SEÑOR)

Realmente no se me ocurren muchas palabras para agradecerte Rey de Reyes y Señor de Señores (Apocalipsis 17:14 y 19:16) por brindarme la oportunidad de vivir hasta este momento y permitirme escribir este agradecimiento para todos aquellos que has puesto en mi camino. Ciertamente tú me formaste desde el vientre de mi madre:

Jeremías 1:5

5 Antes que te formara en el vientre te conocí, y antes que salieras de la matriz te consagré...

Al igual que mis hermanos, vengo a ser una herencia tuya:

Salmos 127:3

3 He aquí, herencia de El SEÑOR son los hijos, Y una recompensa el fruto del vientre.

No importa lo que haga o sea en este mundo, sin ti NO soy nada ni seré nada:

Eclesiastés 12:13

13 La conclusión de todo discurso oído, es: Teme al SEÑOR, y guarda sus mandamientos, porque esto es el todo del hombre.

Sin importar lo que digan los demás, Tú eres fiel y verdadero ayer, hoy y siempre:

Hebreos 13:8

8 Jesús el Mesías es el mismo, ayer, y hoy, y por los siglos.

Romanos 3:4

4 ¡De ninguna manera! Antes bien, sea Dios veraz, y todo hombre mentiroso, como está escrito: Para que seas justificado en tus palabras, Y venzas cuando seas juzgado.

De nada sirve poner la confianza en el oro y la plata, solo en Ti, porque la Gloria del Hombre ha de perecer siempre:

1º Timoteo 6:17

17 A los ricos de este mundo recomiéndales que no sean arrogantes ni pongan su esperanza en las riquezas, que son inciertas, sino en Dios, quien nos provee abundantemente de todas las cosas para que las disfrutemos...

1° Pedro 1:24

24 Pues: Toda carne es como hierba, Y toda su gloria como la flor de la hierba. Sécase la hierba, y cae la flor...

Finalmente, que se cumpla, según Tu Voluntad, lo que alguna vez me dijiste y los designios que tienes para el fin de la era de los hombres:

Apocalipsis 3:18

18 Te aconsejo que de mí compres oro refinado en fuego para que seas rico, y vestiduras blancas para que te cubras, y no aparezca la vergüenza de tu desnudez, y colirio para ungir tus ojos, para que veas.

19 Yo reprendo y disciplino a todos los que amo, sé pues fervoroso, y arrepiéntete.

Apocalipsis 22:13

13 Yo soy el 'Alef' y la 'Tav,' El Primero y el Ultimo, el Principio y el Fin.

A mis padres Alfredo y María

Por el apoyo de toda índole durante mi estancia en la licenciatura. Gracias por el tiempo, el dinero y los regaños invertidos para hacer de esto algo que pudiese valer la pena.

Proverbios 1:8-9

8 Oye, hijo mío, la instrucción de tu padre, Y no abandones las enseñanzas de tu madre,

9 Porque hermosa diadema serán a tu cabeza, Y collar en tu garganta.

Sin embargo, no todo fue llanura, también nos encontramos montañas en el camino, especialmente contigo mamá, realmente tu y yo amamos pelear por cualquier cosa y es, de manera irónica, nuestra forma de amarnos.

Efesios 6:1-4

1 Hijos, obedeced en el Señor a vuestros progenitores, porque esto es justo.

2 Honra a tu padre y a la madre, que es el primer mandamiento con promesa,

3 para que te vaya bien, y serás de larga vida sobre la tierra.

4 Y vosotros, padres, no provoquéis a ira a vuestros hijos, sino criadlos con disciplina e instrucción del Señor.

En cuanto a ti papá, sé que todavía tienes mucho que dar y hacer, no hagas del conformismo tu compañero, mejor haz a la sabiduría tu compañera, lo cual le pido también a mi mamá, no siendo yo el mejor ejemplo pero por amor y aprecio lo menciono, esperando que estas palabras no caigan en saco roto.

Proverbios 3:13-19

13 Bienaventurado el hombre que halla la sabiduría, Y el mortal que obtiene la inteligencia.

14 Porque su provecho es mayor que el de la plata, Y su resultado es mejor que el oro fino.

15 Es más preciosa que las piedras preciosas, Nada de lo que desees puede compararse con ella.

16 En su diestra hay abundancia de días, Y en su izquierda, riquezas y honra.

17 Sus caminos son caminos deleitosos, Y todas sus sendas son sendas de paz.

18 Es árbol de vida a los que echan mano de ella, Y los que la retienen son bienaventurados.

19 El SEÑOR fundó la tierra con sabiduría, Y con inteligencia estableció los cielos,

20 Y por su ciencia fueron divididos los abismos, Y las nubes destilan el rocío.

Eclesiastés 12:13

13 La conclusión de todo discurso oído, es: Teme al SEÑOR, y guarda sus mandamientos, porque esto es el todo del hombre.

Proverbios 9:10-11

10 El temor de El SEÑOR es el principio de la sabiduría, Y el conocimiento del Santísimo es la inteligencia.

11 Porque por mí se aumentarán tus días, Y años de vida se te añadirán.

No vaya a ser que el tiempo y las energías se les acaben, topando en algo donde mis hermanos y yo no podremos ayudarlos.

Eclesiastés 12:1

1 Acuérdate de tus Creadores en los días de tu juventud, Antes que vengan los días malos, Y se acerquen los años en que digas: No tengo en ellos contentamiento.

2 Antes que se oscurezcan el sol y la luz, y la luna y las estrellas, Y las nubes vuelvan tras la lluvia.

3 El día en que tiemblen los guardianes de la casa, Y se encorven los hombres fuertes, Y cesen las que muelen, porque han disminuido, Y se enturbien las que miran por las celosías.

A mis hermanos Gabriela y Alfredo

Si bien no hemos tenido la mejor relación existente, su aportación a este logro es innegable. Como olvidarme de como pelee con Gaby hasta el cansancio cuando éramos niños a tal grado que ni parecíamos hermanos o cuando conociste a Juan, el cual creo que fue una buena opción para ser tu marido o como cuidamos a Alfredo mientras daba sus primeros pasos hasta que empezó a ir a la escuela. Hemos vivido muchas cosas juntos, para bien o para mal. No soy el mejor ejemplo pero amen y respeten a mis padres, solo El SEÑOR sabe hasta cuándo podremos disfrutarlos o ellos disfrutarnos a nosotros.

Proverbios 6:20-23

20 *Hijo mío, guarda el mandamiento de tu padre, Y no abandones la enseñanza de tu madre.*

21 *Átalos siempre en tu corazón, Enlázalos en torno a tu cuello.*

22 *Cuando camines, te guiarán, Cuando descanses, te guardarán, Y al despertar hablarán contigo.*

23 *Porque el mandamiento es lámpara Y la enseñanza luz, Y camino de vida la reprensión que corrige.*

Proverbios 7:1-4

1 *Hijo mío, guarda mis dichos, Y atesora mis mandamientos dentro de ti.*

2 *¡Guarda mis mandamientos, y vive! ¡Sí! ¡Guarda mi enseñanza como la niña de tus ojos!*

3 *¡Átalos a tus dedos, Escríbelos en la tabla de tu corazón!*

4 *di a la Sabiduría: Tú eres mi hermana, Y llama a la Inteligencia tu mejor amiga,*

Así mismo les insto a depositar su confianza en El SEÑOR, por todo cuanto hacemos rendiremos cuentas ante El. El SEÑOR no está en estatuas, ni en templos, ni amuletos, ni su confianza esta en estos artífices vanos, Él está al alcance de una oración en su cuarto, no para que deseen el mal ni con rencor, sino para pedir conforme a su Voluntad y no a la suya.

Mateo 6:5-8

5 *Cuando estéis orando, no seáis como los hipócritas, que aman orar de pie en las sinagogas y en las esquinas de las plazas para exhibirse ante los hombres. De cierto os digo que ya están recibiendo toda su recompensa.*

6 *Pero tú, cuando ores, entra en tu aposento interior, cierra con llave tu puerta y ora a tu Padre que está en secreto, y tu Padre, que ve en lo secreto, te recompensará.*

7 *Y orando, no parloteéis vanamente como los gentiles, que piensan que por su palabrería serán oídos.*

8 *No seáis pues semejantes a ellos, porque vuestro Padre sabe de qué cosas tenéis necesidad antes que vosotros le pidáis.*

A mis compañeros de ministerio

Paul (Ricardo): Tendría que escribir un pequeño catalogo agradeciéndote todo lo que has hecho por mi familia y por mí, gracias por la enseñanza tanto académica como teológica; abriste un nuevo abanico de posibilidades acerca de la perspectiva que tenía de la vida espiritual y terrenal, además de que dedicaste parte de tu tiempo instruyéndome en todo ámbito, desde el más pequeño al más grande, solo queda aplicarlo y rogar que no haya sido todo esto en vano. Agradezco tu corrección, porque me mostraste la manera más adecuada de hacerla: con amor, sin desdén hacia la o las personas que va dirigida y con toda paciencia y prudencia sin importar la situación. Después de casi casi 4 años de conocernos es hora de separar nuestros caminos, no sé si de manera parcial o definitiva y realmente no sé qué esperar y ya no me interesa mucho, últimamente la vida se me va como agua entre los dedos.

Eclesiastés 1:2-4

2 Vanidad de vanidades, dice Cohélet. Vanidad de vanidades, todo es vanidad.

3 ¿Que provecho tiene el ser humano de toda su labor con que se afana debajo del sol?

4 Generación va y generación viene, Pero la tierra sigue siempre igual.

No importa lo que hagamos, solo nos queda disfrutar. Hasta el día que escribí esto, muchas platicas quedaron pendientes y tengo mis razones para pensar que ya no se darán.

Eclesiastés 8:15

15 Por tanto, alabo al placer, porque no hay cosa mejor para el hombre debajo del sol que comer y beber y estar alegre, y que esto le quede de sus afanes los días de su vida que Ha-'Elohim le concede debajo del sol.

Emir y Sandra: Mis queridos amigos, cuanto esperamos este tiempo de alzarnos como profesionistas y después de tantos años esto se está cumpliendo. Ahora me vienen recuerdos de la célula, cuando a Sandra le regalamos su primer Biblia (una Nueva Versión Internacional si mal no recuerdo), las largas estadías en la biblioteca (cuando era chévere, ya no me gusta su estilo), las desveladas cuando éramos equipos, especialmente de Bioquímica, el viaje a Valle de Bravo con Sandra y que me caí al río, o cuando Emir me presento a Diana y a su vez ella me presento a Salomón en Eben Ezer, cuando se convirtieron en padres de una hermosa niña, etc., no me alcanzaría este libro para expresar todas nuestras vivencias, pero si me alcanza para darles gracias por todo: su amistad, su tiempo, sus consejos, los momentos (buenos y malos). Mis mejores deseos primeramente para su ministerio y su matrimonio.

Efesios 5:25-29

25 Los esposos: Amad a las esposas así como Cristo amó a la Iglesia y se entregó a Sí mismo por ella,

26 para santificarla, habiéndola purificado en el lavamiento del agua por la palabra,

27 a fin de presentar la Iglesia para Sí mismo, gloriosa, sin que tenga mancha ni arruga, ni cosa semejante, sino que sea santa y sin mancha.

28 Así los esposos deben amar a sus esposas como a sus mismos cuerpos. El que ama a su esposa, se ama a sí mismo,

29 porque ninguno aborreció jamás su propio cuerpo, al contrario, lo sustenta y cuida, como también Cristo a la Iglesia

Lalo (Eduardo): Amigo mío, mi hermano de casi toda la carrera, no importo el problema en el que estuviéramos metido casi siempre sonreíamos, laboratorio tras laboratorio, clase tras clase, lo que más disfrutaba era cuando venias a comer a casa con mi familia o solos, viendo la televisión un rato en lo que empezaba el siguiente martirio. También me acuerdo cuando nos desvelábamos jugando en la computadora King of Fighters o Metal Slug (que por cierto yo ganaba jajajaja :D), que si bien por la lógica no era lo más correcto y, más adelante, mucho menos bíblicamente hablando, fueron hechos que me alegra recordar debido a tu incomparable compañía. Me entristezco mucho al saber que el trabajo y

otras cosas te han alejado y ya no hemos tenido la oportunidad de volver a pasar esos pequeños pero grandiosos momentos. Espero que las aspiraciones y metas que te hayas planteado te sean cumplidas según El SEÑOR convenga en el asunto y recuerda que si necesitas algo, seguiré ahí como el amigo que conociste ya hace casi 6 años.

Eclesiastés 4:9-10

9 Dos pueden más que uno, porque tienen mejor paga por su trabajo.

10 Porque si caen, el uno levantará al otro; pero, ¡ay del que está solo! Cuando caiga no habrá quien que lo levante.

Eclesiastés 7:14

14 En el día del bien goza del bien, y en el día de la adversidad reflexiona: Ha-'Elohim ha hecho tanto el uno como el otro, para que el hombre no sepa lo que sucederá después de él.

Amisadai: Amigo mío, siempre fuiste de pocas palabras, así que hare algo parecido agradeciéndote de manera breve y concisa tu apoyo y compañía durante la carrera, sin dejar a un lado los chistes y las bromas que hacíamos junto con Lalo, ya fuera en la biblioteca, en las casas o en el laboratorio del Doc Penieres. Espero seguir contando con tu apoyo ahora que estaré en CU.

1° Corintios 4:20

20 porque el reino de Dios no consiste en palabras, sino en poder.

Carlos: Mi cuate, casi no convivimos ya fuera por la cuestión de diversos equipos, materias, grupos u otros impedimentos, pero el tiempo que te trate me mostro una persona muy agradable y digna de ser mencionada en cualquier agradecimiento. Me alegro especialmente por 2 cosas desde que empezamos a entablar encuentros más frecuentes: la primera es que hayas recuperado tu fe y creencia en El SEÑOR, mucha gente ya no vuelve de ese agujero y gracias a D-s lo lograste, quiera El que te mantengas en la sana doctrina y prosperes según los méritos del Mesías y la otra cuestión por la que me alegro es que ya estés por fin terminando tus materias y estés pensando en un futuro proyecto de vida. No permitas que ninguna de las 2 cosas, especialmente la primera, te sea arrebatada.

1° Corintios 9:24

24 ¿No sabéis que los que corren en el estadio, todos a la verdad corren, pero uno solo recibe el premio? ¡Corred de tal forma que lo obtengáis!

25 Todo aquel que lucha, ejercita dominio sobre todas las cosas; ellos, a la verdad, para recibir una corona corruptible, pero nosotros incorruptible.

Vania: Mi estimada Vania, es un gran honor para mí poder ser un amigo tuyo y haber podido compartir muchas cosas, especialmente en el ámbito teológico, ya fuese por medio de debates, pláticas o convivencia. Haz sido de las personas mas valiosas al mostrarme que a pesar de las adversidades no me

debía desanimar sino que debía seguir adelante. Debido a que te casaste (por cierto, gracias por invitarnos a tu boda) y te mudaste con tu ya esposo Eli es de esperar que de ahora en adelante ya casi no nos veamos pero se agradece el tiempo que se pudo convivir contigo lo que pude aprender. Muchas gracias.

Filipenses 4:6-7

6 Por nada estéis angustiados, antes bien, por la oración y la súplica, en todo sean conocidas ante Dios vuestras peticiones con acción de gracias,

7 y la paz de Dios, que sobrepuja a todo entendimiento, guardará vuestros corazones y vuestros pensamientos en Cristo Jesús.

A mis compañeros que conocí a través de la carrera (Campo 1 y Ciudad Universitaria)

Liliana, Isabel Damián, Juan Román, Freddy, Ángeles, Jessica (JB), William, Gabriel, Lydia, Tony, Edmar, Ivonne, Carolina (Piris), Fernando Reséndiz, Rodary, Andrés Mu, Cecilia (el valedor), Jesús Jiménez, Claudia Spirito, Raúl Arturo, Juan Manuel, Araceli Castillo, Joka, José Biais. Su apoyo y compañía no pudo haber sido mejor. Sus bromas, ocurrencias (especialmente Andrés con irnos a un burdel) y vivencias es algo que espero no olvidar.

A mis compañeros de momentos pasados

Su amistad verdaderamente trascendió el tiempo y las dificultades, siguiendo en comunicación conmigo: Luis Ángel, David (Capi), Oscar (More), Daniel, Roger. No cabe duda que sigue habiendo un rastro importante de nuestra amistad a pesar de que pasaran algunos años.

A mis amigos del extranjero

Gaby Martínez, Max Bonilla, Marce Tello, Maribel Andrango. Mis queridos y apreciados amigos, Ecuador está pasando un terrible momento durante la escritura de esta tesis, el terremoto y sus repicas devastaron la costa y el país está viviendo una situación crítica, es mi deseo y el de mis compatriotas que, a pesar de las adversidades que se están presentado en su tierra, ustedes, sus familiares y amigos puedan salir adelante, pudiendo retomar su vida normal en un plazo no muy largo. Me gustaría poder visitarlos en su tierra el año siguiente siempre y cuando quiera D-s.

A los compañeros de laboratorio

Noelia, Octavio, Alex, Xóchitl, Moisés, Israel, Javier, Quetzally y Jonathan, los cuales hicieron varias veces que el trabajo fuera más ameno en el laboratorio.

A las profesoras y profesores

Elizabeth Cruz Ruiz (Química Experimental), Berenice Gómez Zaleta (Laboratorio de Ciencia Básica II, Química Cuántica), Brígida del Carmen Camacho Enríquez (Química Orgánica II, Productos Naturales), Rosa María Monroy Arroyo (Taller de Idioma en Ciencia y Tecnología: Inglés, Inglés III), José Guillermo Penieres Carrillo (Tutor de esta tesis, Química Orgánica IV, Síntesis Orgánica), Oscar López Robles (Matemáticas III), Fernando Ortega Jiménez (Química Organometálica), Braulio Rodríguez Molina (Instituto de Química), Rene Miranda Ruvalcaba (Espectroscopia Aplicada, Taller de Química Verde), José Luis Torres Reyes (Calidad), Drauzin Jiménez (Vidriero de la Facultad) y a Rafael Castillo Bocanegra (Tutor de Maestría). Sus enseñanzas, apoyo e inclusive amistad nunca las olvide, recordando que siempre hay grandes personas dispuestas a dar una gran ayuda. El país necesita más profesionistas como ustedes: aquellos que no solo enseñan materias, sino también actitudes y metas.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme aceptado.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 por darme lugar en sus instalaciones casi 6 años.

A DGAPA-UNAM por el apoyo al proyecto PIAPIC14 y a PAPIIT IN218312 por la beca recibida.

Finalmente, dejo este versículo para todas y cada una de las personas que mencione en este texto, para que lo reflexionen y les sea de edificación.

Filipenses 2:3-7

3 Nada hagáis por rivalidad ni por vanagloria, sino con humildad, considerándoos los unos a los otros como superiores a vosotros mismos.

4 No mirando cada cual por su propio interés, sino también por el de los demás.

5 Considerad entre vosotros lo que hubo también en Jesús Cristo,

6 el cual, existiendo en forma de Dios, no quiso por usurpación ser igual a Dios,

7 sino que se despojó a Sí mismo tomando forma de siervo, hecho semejante a los hombres...

Índice

Índice	1
Lista de abreviaturas	3
Introducción	4
Objetivos	5
Objetivo general	
Objetivos particulares	
1 Generalidades	6
1.1 Química Verde	6
1.1.1 Concepto e importancia	6
1.1.2 Los 12 principios de la Química Verde	7
1.2 Glicerina	10
1.2.1 Propiedades	10
1.2.2 Fuentes de glicerina	13
1.2.3 Aplicación en síntesis orgánica	15
1.3 Irradiación infrarroja	17
1.3.1 Espectro electromagnético	17
1.3.2 Fundamentos de la irradiación infrarroja	19
1.3.2.1 Definición y características	19
1.3.2.2 Interacción de la irradiación infrarroja con las moléculas	20
1.3.2.3 Fuentes de obtención de la irradiación infrarroja	22
1.3.3 Aplicación en síntesis orgánica	23
1.4 Ultrasonido	26
1.4.1 Fundamento	26
1.4.1.1 Definición y características	26
1.4.1.1.1 Cavitación	27
1.4.1.1.2 Variables que afectan la cavitación	28
1.4.1.2 Interacción del ultrasonido con las moléculas	30
1.4.1.3 Fuentes de obtención del ultrasonido	31
1.4.2 Aplicación en síntesis orgánica	34
2 Antecedentes	36
2.1 Benzimidazoles	36
2.1.1 Síntesis de benzimidazoles	38
2.1.1.1 A partir de <i>o</i> -fenilendiaminas con grupos carbonilos	38
2.1.1.2 A partir de nitrilos	41
2.1.1.3 A partir de <i>o</i> -nitroanilinas y <i>o</i> -dinitroarenos	41
2.1.1.4 A partir de N-(2-azidofenil)iminas	43

2.1.1.5 A partir de amidinas y compuestos relacionados	43
2.1.1.6 A partir de otros compuestos heterocíclicos	44
2.1.2 Usos de benzimidazoles	45
3 Hipótesis	47
4 Parte experimental	48
4.1 Material y equipo	48
4.2 Procedimiento experimental	49
5 Resultados y discusión	51
6 Conclusiones	71
Referencias	72
Anexos	77

Lista de abreviaturas

IR = Infrarrojo
US = Ultrasonido
MO = Microondas
RMN = Resonancia Magnética Nuclear
EM = Espectrometría de Masas
t.a. = Temperatura ambiente
atm = Atmósfera
cP = centipoise
D = Debye
 cm^{-1} = número de onda o medida Kayser = $1/\lambda$ (inverso de la longitud de onda)
 μm = micrómetro (10^{-6} m)
 $^{\circ}\text{C}$ = Grados Celsius (temperatura)
K = Grados Kelvin (temperatura)
TAAF = Tonsil Actisil FF
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ = Acetato de plomo (II)
 Bu_4NOAc = Acetato de tetrabutilamonio
(acac) = acetilacetato
In = Indio
Hz = Hertz
MHz = Megahertz
CCF = Cromatografía en Capa Fina
DMSO = Sulfóxido de dimetilo
 DMSO_{d_6} = Sulfóxido de dimetilo hexadeuterado
 CDCl_3 = Cloroformo deuterado
mL = Mililitros
mmol = Milimol
ppm = Partes por millón
s = señal simple
d = señal doble
dd = señal doble de dobles
t = señal triple
q = señal cuádruple
m = señal múltiple
ss = señal séxtuple
 m/z = Relación masa-carga
(% a.r.) = Abundancia relativa
[Asig.] = Asignación

Introducción

La química, con el paso del tiempo, ha resultado ser una de las ciencias más versátiles, completas, productivas y de mayor aporte a la solución de problemas que conlleva el crecimiento de la población y la actividad humana en la nuestro planeta. Gracias a ella, la continua demanda de alimentos, agua, medicinas y materiales de toda clase se han podido suplir y mejorar.

A pesar de todos los avances y beneficios que aporta la Química a la sociedad, también es una de las actividades más contaminantes y que mayor huella dejan en los sitios donde se practica, muchas veces con resultados casi irreversibles y ocasionando verdaderos ecocidios que, a largo plazo, repercutirán en las generaciones humanas posteriores, sin dejar de lado a la flora y la fauna.

Con todo esto, los practicantes de la Química han buscado alternativas para reducir el daño al ambiente. Entre las acciones efectuadas por tal motivo, se pueden mencionar la regulación de diversas empresas, industrias e instituciones con el fin de disminuir sus emisiones de contaminantes, la investigación en diversos niveles para encontrar y aplicar materiales de partida más baratos, menos contaminantes y renovables en diversos procesos, la ahora muy extendida aplicación e investigación de nuevas fuentes de energía y combustibles, etc. Todo ello ha dado paso lentamente al nacimiento y edificación de la Química Verde como un esfuerzo conjunto de la comunidad científica que busca contrarrestar los graves efectos de la Química convencional en los últimos años.

Asimismo, con el avance en la investigación química, un grupo de moléculas ha sobresalido debido a sus propiedades y aplicaciones, especialmente médicas. Estas moléculas denominadas benzimidazoles, han sido estudiadas por su importante potencial a tiempo presente y futuro, por lo que se han diseñado varias rutas para sintetizarlos en la manera más eficaz posible, reportándose en la literatura un importante número de publicaciones acerca de ellos.

En vista de todo esto, el presente trabajo muestra la síntesis de 2-aril-1-arilmetil-1H-benzimidazoles bajo el contexto de la Química Verde, usando glicerina como disolvente e implementando la aplicación de irradiación infrarroja y el ultrasonido de manera simultánea como método de activación para las reacciones.

Objetivos

Objetivo general:

- Llevar a cabo la síntesis en un paso de 2-aril-1-arilmetil-1H-benzimidazoles dentro del contexto de Química Verde, empleando de manera simultánea irradiación infrarroja (IR) y ultrasonido (US) como fuentes de energía, usando glicerina como disolvente.

Objetivos particulares:

- Emplear glicerina como medio de reacción para obtener las moléculas objetivo.
- Emplear de manera simultánea IR y US en la síntesis de las moléculas objetivo.
- Caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas de Infrarrojo, de Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C y Espectrometría de Masas.

1 Generalidades

1.1 Química Verde

1.1.1 Concepto e importancia

En la actualidad la industria se ve inmersa en un ritmo creciente de producción para abastecer las necesidades de una población mundial en continuo crecimiento. La Química es una de las ciencias que contribuye a la mejora en la calidad y bienestar de la humanidad, aportando ideas y soluciones en diversos campos. Sin embargo, los beneficios que produce no deben dañar al ambiente.

Las limitaciones de un sistema de mando y control para la protección del ambiente han resultado más obvias incluso en los que su aplicación es exitosa. En sociedades industrializadas con buenas regulaciones y bien impuestas, se han implementado la mayoría de las medidas que pueden tomarse para reducir la contaminación ambiental y la exposición a productos químicos dañinos. Por consiguiente, las mejoras en la protección del ambiente ahora requieren de inversiones relativamente grandes en dinero y esfuerzo. Como consecuencia de estas preocupaciones, surgió la práctica de la denominada Química Verde.

La consolidación de la Química Verde se produce en la década de los 90's del siglo pasado y su definición es concretada por P.T. Anastas y J.C. Warner en su libro “*Green Chemistry: Theory and Practice*” (Figura 1), publicado por Oxford University Press:

*“La Química Verde consiste en la utilización de una serie de principios encaminados a reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas en el diseño, fabricación y aplicación de los productos y procesos químicos.”*¹

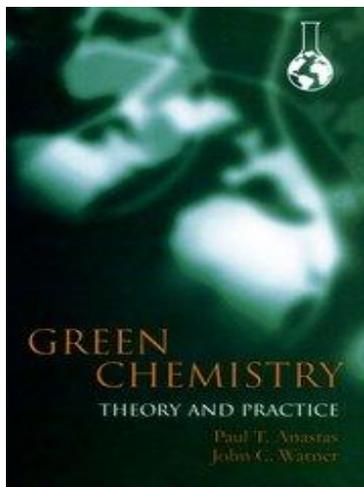


Figura 1: Portada del libro “*Green Chemistry: Theory and Practice* (Química Verde: Teoría y Práctica).”

Básicamente, la Química Verde reúne un vasto cuerpo de conocimientos químicos y lo aplica a la producción, el uso y el vertimiento o disposición final de productos químicos de forma que se minimice el consumo de materiales y el daño al ambiente, así como la exposición de organismos vivos, incluyendo los seres humanos, a las sustancias tóxicas. En adición a lo anterior, la Química Verde es una práctica eficaz de la química y la menos costosa, teniendo en cuenta todos los gastos de la práctica en química, incluyendo los riesgos y el daño ambiental potencial.²

En la actualidad muchas organizaciones internacionales aplican los principios de la Química Verde, entre ellas: *Green Chemistry Environment* (Estados Unidos), la *Royal Society Chemistry* (Reino Unido), a través de la publicación de su revista *Green Chemistry*, *Japanese Chemical Innovation Institute* (Japón), entre otras.

1.1.2 Los 12 principios de la Química Verde

El diseño de productos y procesos benignos con el medioambiente debe de seguir en la mayor medida posible los 12 principios de la Química Verde propuestos por Paul T. Anastas y John C. Warner en su obra *Green Chemistry: Theory and Practice*:

1. Prevención de residuos: Es mejor evitar la producción del residuo que tratar de eliminarlo después de su formación.
2. Economía atómica: Los métodos de síntesis deben diseñarse de manera que el producto final incorpore al máximo los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.
3. Metodologías de síntesis de toxicidad reducida: Los métodos de síntesis deben diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para la especie humana como para el ambiente.
4. Diseño de compuestos químicos más seguros: Los productos químicos deben ser diseñados de manera que mantengan la eficacia de su función.
5. Disminución del uso de sustancias auxiliares: Se evitará emplear sustancias que no sean imprescindibles y, en el caso de que se utilicen, deben ser inocuas.
6. Eficiencia energética: Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose en lo posible. De forma prioritaria se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a presión y temperatura ambiente.
7. Utilización de materias primas renovables: Las materias primas deben ser preferiblemente renovables en lugar de agotables, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. Reducción de derivados: Se debe evitar en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
9. Potencialización de la catálisis: Se deben emplear catalizadores reutilizables (lo más selectivos posibles), en lugar de reactivos estequiométricos.

10. Diseño de productos biodegradables: Los productos químicos se deben diseñar de tal manera que al finalizar su uso no persistan en el ambiente y se transformen en productos de degradación inocuos.

11. Desarrollo de técnicas para análisis en tiempo real: Seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

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

Generalmente es difícil cumplir simultáneamente los doce principios de la Química Verde en un proceso químico, sin embargo, estos principios constituyen una guía general con el objetivo de orientar la investigación en Química hacia la mejora de la ecoeficiencia de los productos y procesos químicos.

1.2 Glicerina

1.2.1 Propiedades

La glicerina, glicerol o 1, 2, 3-propanotriol,³ es un poliol que, en su forma pura, es un líquido viscoso inodoro, incoloro y de sabor dulce. Los grupos hidroxilo presentes en la glicerina proporcionan a esta sustancia diversas propiedades de interés (las cuales se describirán más adelante), por lo que posee un amplio campo de aplicaciones (aproximadamente 2000), destacando en las industrias cosmética, farmacéutica y de alimentos (Figura 2) como humectante, anticongelante, edulcorante, disolvente, etc.

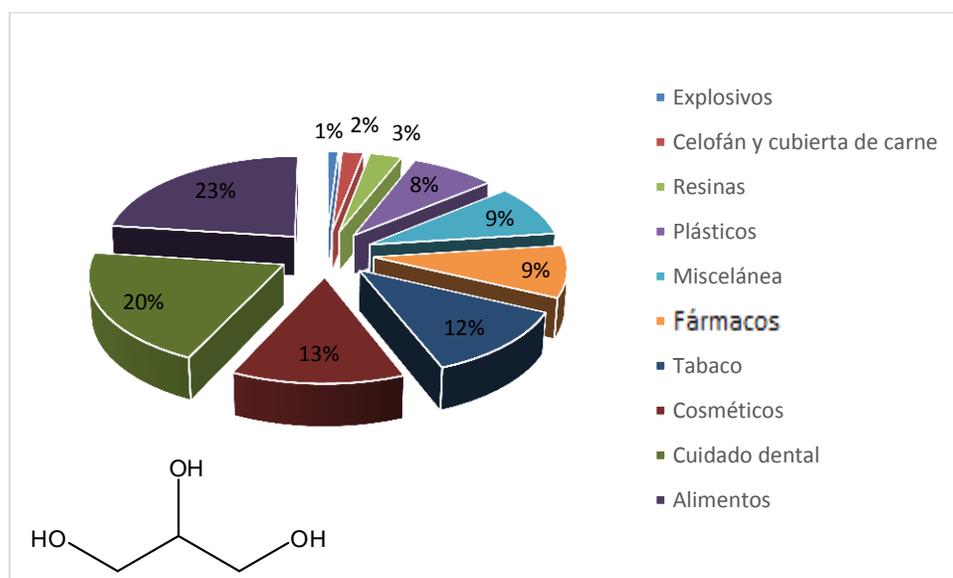


Figura 2: Uso actual del glicerol en diversos ámbitos de la industria.

Los grupos hidroxilo en la glicerina le otorgan a esta molécula un carácter sumamente polar, constante dieléctrica alta, basicidad media, punto de ebullición y viscosidad altos. En comparación con el agua, se ha estimado que la glicerina presenta una polaridad muy próxima a la de ésta, pero posee un carácter básico mayor, así como una viscosidad y punto de ebullición mayor.⁴ Además, la glicerina presenta la ventaja de poder solubilizar sustancias orgánicas que usualmente son insolubles en agua. La viscosidad de la glicerina suele ser un problema al usarla como disolvente, ya que suele provocar una pobre difusión de los reactivos, pero esta dificultad se supera usando co-disolventes, ultrasonido de alta frecuencia, ofreciendo una excelente cavitación acústica aun a temperaturas entre 70 y 100 °C, o microondas.⁵ Cabe resaltar que prácticamente es una sustancia no inflamable y no tóxica, capaz de

biodegradarse en un ambiente aeróbico.⁶ En la Tabla 1 se resumen las propiedades de la glicerina comparadas con el agua.⁷

Tabla 1: Comparación de las propiedades físicas de la glicerina con el agua.

<i>Propiedad</i>	<i>Glicerina</i>	<i>Agua</i>
Punto de fusión	17.8 °C	0 °C
Punto de ebullición (1 atm)	290 °C	100 °C
Densidad (20 °C)	1.26 g/cm ³	0.9982 g/cm ³
Solubilidad	Soluble en etanol y agua, muy ligeramente soluble en acetato de etilo*, éter etílico** y acetona.*** Insoluble en benceno, CCl ₄ , CHCl ₃ , CS ₂ , éter de petróleo y aceites.	Soluble en etanol, metanol y acetona. Insoluble en hidrocarburos, olefinas, compuestos aromáticos y aceites.
Presión de vapor (20 °C)	<1 mm Hg	17.535 mm Hg
Viscosidad (20 °C)	1200 cP****	1.002 cP
Tensión superficial (20 °C)	63.14 dinas/cm	72.88 dinas/cm
Constante dieléctrica (20 °C)	46.5	80.2
Momento dipolo	2.68 D*****	1.8546 D

*Una parte de glicerina se disuelve en 11 partes de acetato de etilo⁸

** Una parte de glicerina se disuelve en 500 partes de éter etílico

*** Un mL de glicerina se disuelve en 15 mL de acetona⁹

****cP = Centipoise

*****D = Debye

Las propiedades expuestas en la Tabla 1 demuestran que la glicerina posee propiedades similares al agua, que le permiten considerarla una buena opción para usarla como disolvente alternativo. Yanlong Gu y François Jérôme¹⁰ inspirados en los doce principios de Química Verde de P. Anastas y J. Warner, han enunciado doce principios para que un disolvente sea considerado verde, los cuales se mencionan a continuación:

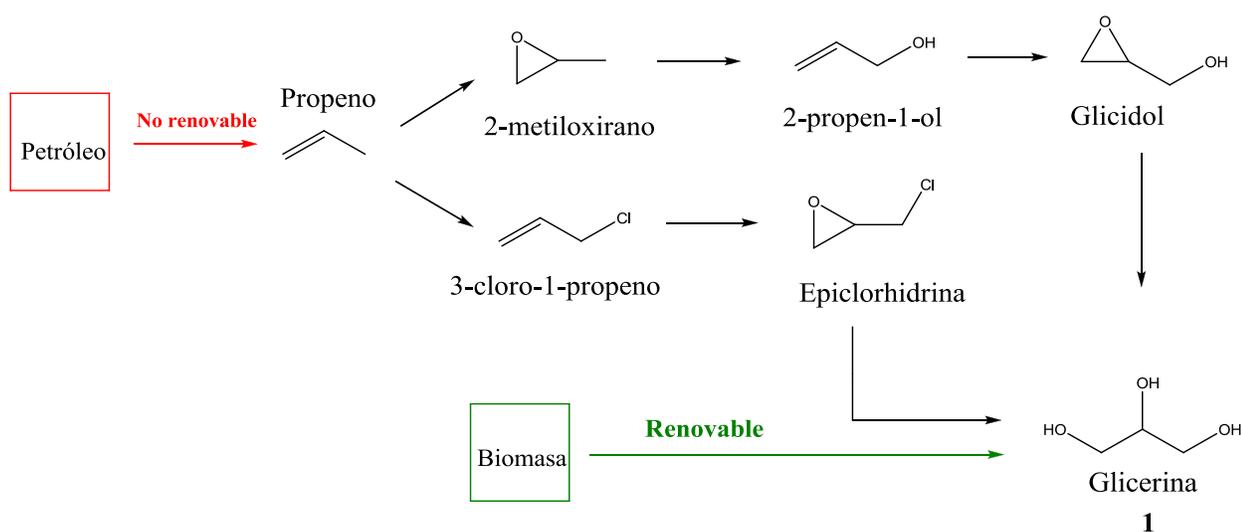
1. Disponibilidad: Un disolvente verde debe estar disponible a gran escala y la capacidad de producción no debe fluctuar para asegurar la disponibilidad del disolvente en el mercado.

2. Precio: Un disolvente verde no debe ser solo barato, también el precio que ostenta no debe cambiar en intervalos cortos de tiempo, con el fin de que los procesos químicos sean sostenibles.
3. Reciclable: En todo proceso químico, un disolvente verde debe ser reciclable en su totalidad, haciendo uso de procesos ecoeficientes.
4. Grado o pureza: Los disolventes de grado técnico son preferibles con el fin de evitar procesos de purificación innecesarios que consuman grandes cantidades de energía.
5. Síntesis: Los disolventes verdes tiene que ser preparados a través de procesos ahorradores de energía y su síntesis debe tener una economía atómica alta.
6. Toxicidad: Los disolventes verdes deben exhibir poca o nula toxicidad, para evitar accidentes por su manipulación o daños en la naturaleza cuando exista un contacto con ésta.
7. Capacidad de biodegradación: Los disolventes verdes deben degradarse en la naturaleza y no perdurar mucho tiempo en ella, además de no producir metabolitos tóxicos.
8. Rendimiento: Para considerar a un disolvente como verde, éste debe exhibir propiedades similares o superiores (polaridad, viscosidad, densidad, etc.) a los disolventes empleados en la actualidad.
9. Estabilidad: Para su uso en un proceso químico, un disolvente verde debe ser estable en los aspectos térmico y químico.
10. Inflamabilidad: Por razones de seguridad, un disolvente verde no debe ser inflamable.
11. Almacenamiento: Un disolvente verde debe ser capaz de almacenarse y transportarse de manera sencilla, segura y eficaz.
12. Renovable: El uso de materias primas para la producción de disolventes verdes debe ser favorecida con respecto a la huella de carbono (totalidad de gases de efecto invernadero emitidos por efecto directo o indirecto de un individuo, organización, evento o producto).

Se ha tomado al agua como disolvente de referencia debido a que, salvo por los puntos de la pureza y el rendimiento mostrados anteriormente, es lo más cercano a un disolvente verde ideal para una gran cantidad de metodologías, sin embargo, ya se ha mencionado que es incapaz de solubilizar la gran mayoría de compuestos orgánicos u organometálicos, lo que descarta su uso a gran escala en lo mencionado anteriormente. Estas circunstancias obligan a realizar una búsqueda de disolventes que presenten propiedades parecidas o superiores a la misma, las cuales posee la glicerina con base a los doce principios antes planteados. Si bien es claro que la investigación ha logrado llevar a cabo reacciones de diversa índole en medios heterogéneos y sin ser asistida por disolventes, es todavía un hecho que los disolventes en síntesis química siguen siendo una parte vital para llevar a cabo la experimentación y la purificación.

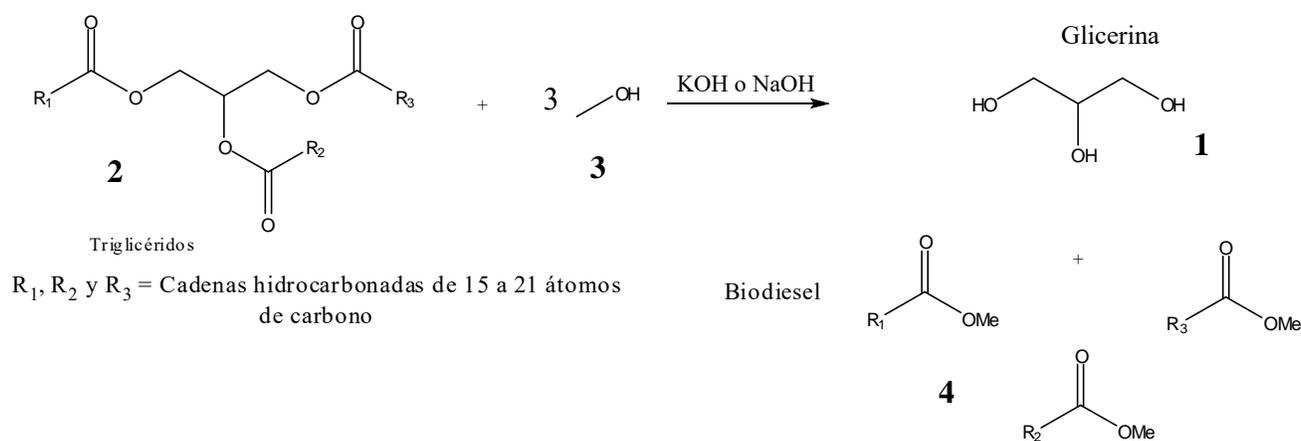
1.2.2 Fuentes de glicerina

La glicerina (**1**) se encuentra de manera natural en la estructura de los triglicéridos, los cuales son ésteres de ácidos grasos de este alcohol. Sin embargo, en el pasado y con el auge en el uso del petróleo, la glicerina se obtenía de la extracción y tratamiento químico del propeno, obteniendo dos intermediarios derivados del oxirano: la epiclorhidrina y el glicidol (Esquema 1). Esta vía de síntesis provocó que la obtención de **1**, por la manufactura del jabón o el tratamiento de ácidos grasos, fuera mucho menor.



Esquema 1: Producción de **1** a partir del petróleo y de biomasa.

El uso de biodiesel en la industria cambiaría el panorama en la obtención de glicerina.¹¹ El biodiesel (**4**) es un combustible compuesto de ésteres monoalquílicos de cadena larga derivados de ácidos grasos obtenidos de aceites vegetales y grasas animales, convirtiéndose en la alternativa más realista para reducir nuestra dependencia de los combustibles fósiles. La producción de **4** consiste en la transesterificación de triglicéridos (**2**), empleando alcoholes alifáticos de cadena corta, generalmente metanol (**3**). Lo más importante de este proceso es que se obtiene **1** como residuo o contaminante final de **4** en aproximadamente 10% en peso (Esquema 2), lo que resulta atractivo, ya que la industria requiere ese “desecho final” para usos múltiples.¹²



Esquema 2: Producción estándar de **4** obteniendo **1** como residuo de la transesterificación.

En cuanto a la producción de **1**, algunas estimaciones en el año 2010 refieren que en el mundo se produjeron aproximadamente 1.2 millones de toneladas y esta cantidad ira aumentando conforme se incremente la demanda de **4**.¹²

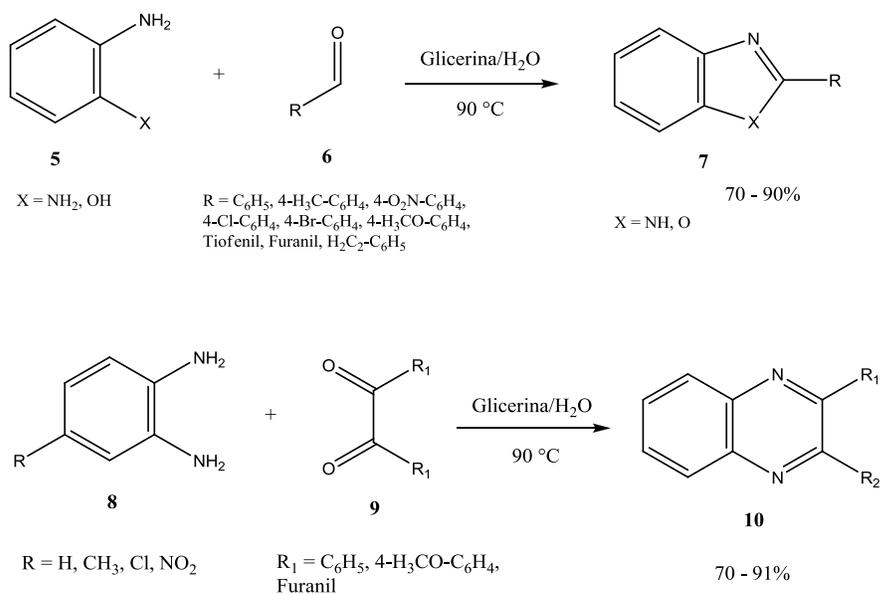
En el mercado pueden encontrarse tres tipos de glicerina comerciales, cuyas características se enuncian a continuación:

- Glicerina cruda: Mezcla de glicerina (80-85 % en peso), agua (10-15 % en peso) y sales (5% en peso).
- Glicerina refinada: >98 % de pureza.
- Glicerina grado cosmético: >99.9% de pureza.

1.2.3 Aplicación en síntesis orgánica

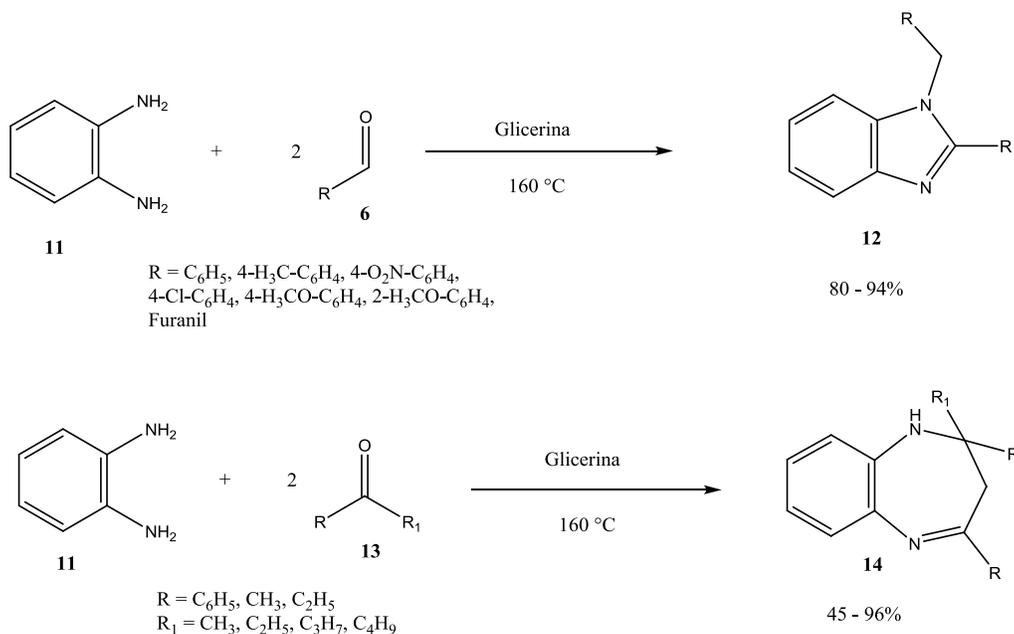
La glicerina es un disolvente de bajo precio (en Europa, para 2008, su precio rondaba entre 500 y 700 euros/tonelada y en 2010 costaba menos de 0.6 euros/kg, cualquiera que fuese el grado),¹³ no tóxico, no inflamable, biodegradable (inclusive se han diseñado células de combustible con glicerina), estable bajo condiciones de reacción, fácil de almacenar, reciclable, capaz de usarse en grado técnico para varios procesos, gran disponibilidad, fácil síntesis y renovable gracias a la demanda del biodiesel, cumpliendo prácticamente todos los principios planteados por Yanlong Gu y François Jérôme. Sin embargo, la característica más deseable, al menos para síntesis orgánica, son los rendimientos de reacción en algún proceso químico, por lo que, a continuación, se mencionan algunas publicaciones científicas que avalan el fuerte empuje que está teniendo la glicerina como disolvente alternativo.

- a) Síntesis libre de catálisis de derivados de benzoxazoles y benzimidazoles (**7**) y quinoxalinas (**10**): Usando **1** y agua como medio de reacción, los tiempos de síntesis oscilaron entre dos y seis horas de calentamiento convencional con buenos rendimientos, recuperando posteriormente a **1** y reusándola, obteniendo resultados similares en rendimiento (Esquema 3).¹⁴



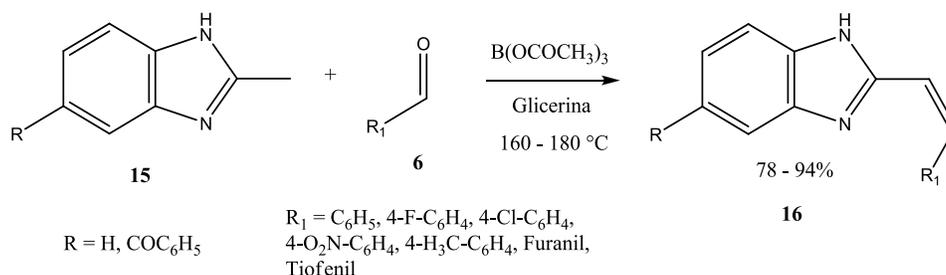
Esquema 3: Síntesis de **7** y **10**, usando a **1** como medio de reacción.

b) Síntesis libres de catálisis de benzimidazoles (**12**) y benzodiazepinas (**14**): Usando solo **1** como medio de reacción, los tiempos de síntesis oscilaron entre una y ocho horas de calentamiento convencional con buenos rendimientos, nuevamente recuperando y reutilizando a **1** (Esquema 4).¹⁵



Esquema 4: Síntesis de **12** y **14** usando a **1** como disolvente.

c) Síntesis de nuevos derivados 2-heteroestirilbenzimidazoles (**16**): Usando a **1** como disolvente y borato de triacetilo como catalizador, el tiempo de síntesis fue de tres horas y con buenos rendimientos (Esquema 5).¹⁶



Esquema 5: Síntesis de **16** utilizando un catalizador y a **1** como disolvente.

1.3 Irradiación infrarroja

1.3.1 Espectro electromagnético¹⁷

Toda la radiación electromagnética consiste de energía que se propaga por medio de campos eléctricos y magnéticos y que alternan aumentos y descensos en la intensidad mientras se mueven en el espacio. Cualquier radiación electromagnética puede describirse como un campo eléctrico y uno magnético que se propagan de forma perpendicular como puede observarse en la Figura 3, aunque solo el campo eléctrico transfiere la energía que conduce al calentamiento de las sustancias.

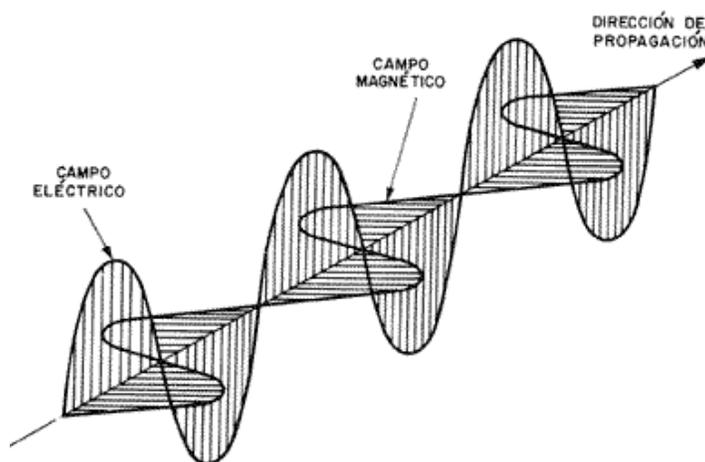


Figura 3: Campos eléctrico y magnético en una onda.

Las propiedades de onda de la radiación del espectro electromagnético se describen con dos variables interdependientes:

- La frecuencia (ν , del griego *nu*) es el número de ciclos que una onda experimenta por segundo (ciclos/segundo), y se expresa en 1/segundo [s^{-1} ; también llamado Hertz (Hz)].
- La longitud de onda (λ , del griego *lambda*) es la distancia entre cualquier punto sobre una onda y el punto correspondiente en la onda siguiente (metro/ciclo). Esta distancia suele expresarse en metros (m), nanómetros (nm, 10^{-9} m), picómetros (pm, 10^{-12} m) o en angstroms (Å , 10^{-10} m).

La enorme cantidad de frecuencias y longitudes de onda que abarca el espectro electromagnético pueden observarse en la Figura 4.

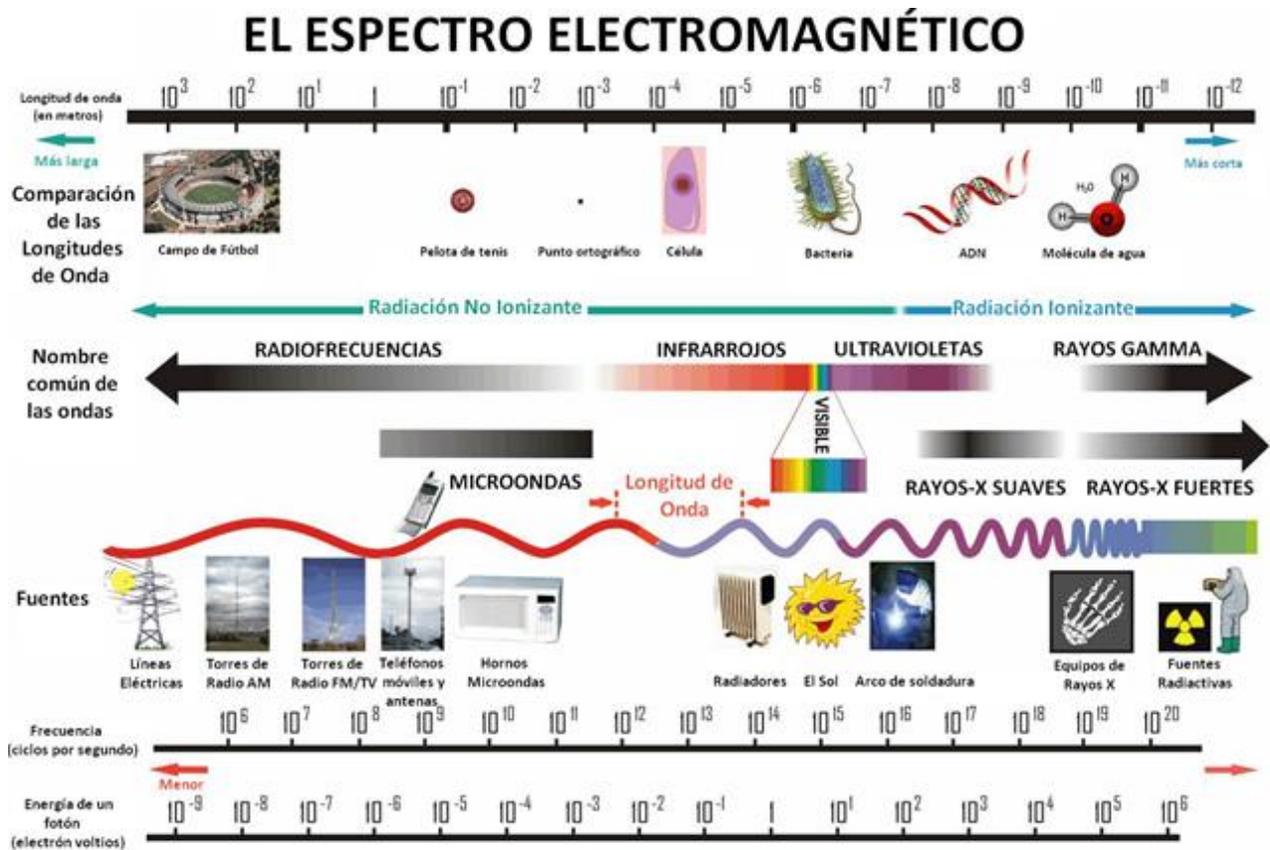


Figura 4: Espectro electromagnético.

La velocidad de una onda puede describirse por el producto de la frecuencia por la longitud de onda, obteniéndose la constante “c” o de la velocidad de la luz: $c = \nu\lambda$, cuyo valor es de aproximadamente 3×10^8 m/s tanto en el vacío como en el aire.

Otra característica de las ondas es la amplitud, la cual se describe como la altura de la cresta (o la profundidad del valle) en cada onda (Figura 5). Ésta es una medida de la fuerza del campo eléctrico y magnético que se relaciona con la intensidad de la radiación y se percibe como brillantez en el caso de luz visible.

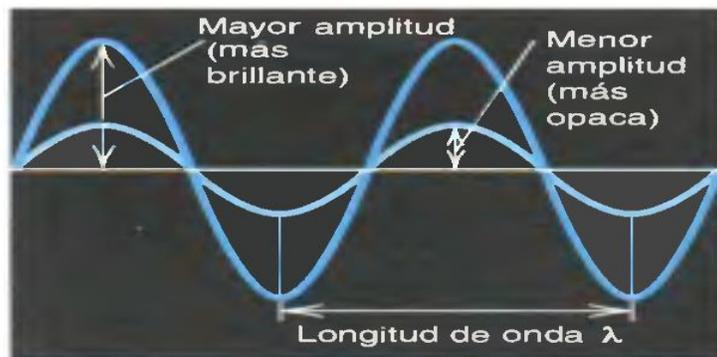


Figura 5: Amplitud de las ondas descritas gráficamente y su efecto en el fenómeno de luz visible observado.

1.3.2 Fundamentos de la irradiación infrarroja

1.3.2.1 Definición y características

La región infrarroja (del latín *infra*: «debajo» del rojo) del espectro corresponde a frecuencias que se encuentran justo por debajo del visible y por encima de las microondas. Los fotones de la irradiación infrarroja no tienen suficiente energía para producir transiciones electrónicas, pero pueden hacer que determinados grupos de átomos vibren, de manera particular, respecto a los enlaces que los conectan.¹⁸ Sin embargo, es imposible la sola excitación de los niveles vibratorios, prácticamente siempre se excitan los estados rotacionales conjuntamente con los vibratorios.¹⁹

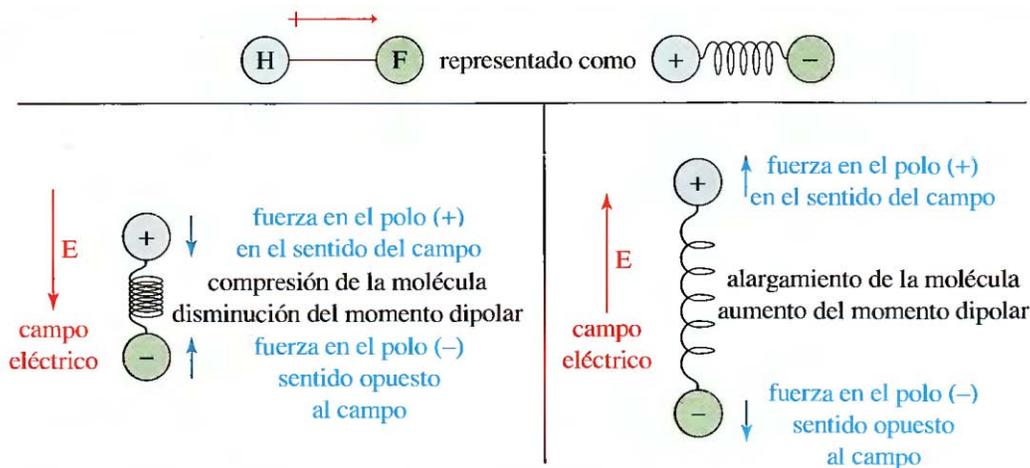
Por lo general, esta región suele dividirse en tres zonas:

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

La región más utilizada en Química es el infrarrojo medio, debido a que la vibración molecular de la mayoría de los grupos funcionales es perceptible en esta zona.²⁰ A pesar de la selección del IR medio como preferencial en la Química, no todas las moléculas absorben la radiación infrarroja, hecho que se abordará en la siguiente sección.

1.3.2.2 Interacción de IR con las moléculas

Anteriormente se habló de que no todas las moléculas absorben la radiación infrarroja, por lo que es necesario entender cómo interacciona ésta con las moléculas para explicar este hecho, de manera particular con un enlace molecular. La clave radica en el momento dipolar del enlace, visualizándose como una carga positiva y una negativa separadas por un resorte. Si el enlace se coloca en un campo eléctrico, éste se puede comprimir si está en la misma dirección del campo y el momento dipolar disminuye. De manera inversa, cuando el campo eléctrico está en dirección contraria al enlace, este último se alarga y el momento dipolar aumenta. Si esta compresión y alargamiento del enlace se produce a una frecuencia que corresponde a la velocidad natural de vibración de la molécula, se puede absorber energía. Por lo tanto, se absorbe energía en ese intervalo de frecuencias y se dice que la molécula es activa en el IR. Un ejemplo de ello, puede verse en la Esquema 6.



Esquema 6: Representación gráfica del alargamiento y compresión del enlace hidrógeno-flúor por efecto de un campo eléctrico. El cambio de momento dipolar solo se da si es diferente de 0.

Si un enlace es simétrico y el momento dipolar es cero, como el de moléculas homonucleares (O_2 , N_2 , Cl_2), el campo eléctrico no interacciona con el enlace, en el hecho de que la vibración no produce cambios en el momento dipolar y por ende no hay absorción de energía. El momento dipolar de este tipo de moléculas no depende del alargamiento o compresión del enlace bajo influencia del campo eléctrico, dado que especies como el acetileno ($H-C\equiv C-H$), cuyo momento dipolar es cero, sigue

manteniéndose así, aún bajo el alargamiento y estiramiento de su triple enlace. Esta vibración se dice que es inactiva en el IR y no produce ninguna absorción de energía.

Entendido el fenómeno de vibración molecular por efecto del campo eléctrico de una onda, es necesario mencionar que, en función de la energía absorbida por la molécula, se pueden dar diferentes tipos de vibración, los cuales se citan a continuación²¹:

- a) Estiramiento: Átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro, los movimientos pueden ser simétricos o asimétricos (Figura 6).

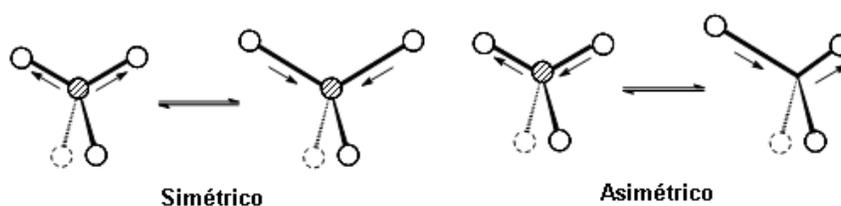


Figura 6: Estiramiento simétrico y asimétrico.

- b) Flexiones sobre el plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado a otro en el plano de la molécula, dichos movimientos se conocen como oscilación y tijereteo (Figura 7).

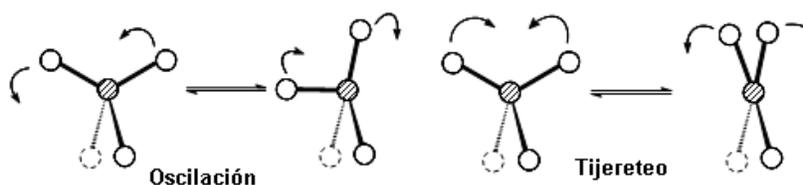


Figura 7: Flexiones sobre el plano, procesos de oscilación y tijereteo.

- c) Flexiones fuera del plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado al otro en formas perpendiculares al plano de la molécula, dicho movimiento es conocido como sacudida y torsión (Figura 8).

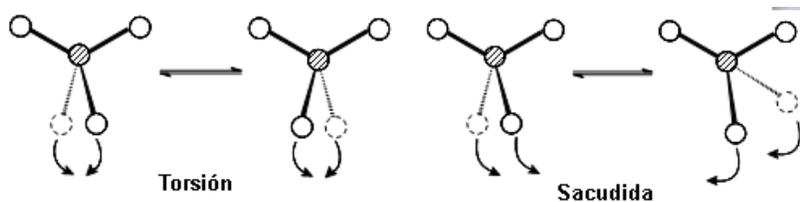


Figura 8: Flexiones fuera del plano, procesos de torsión y sacudida.

1.3.2.3 Fuentes de obtención de la irradiación infrarroja

Las fuentes de IR constan de un sólido inerte que se calienta eléctricamente a una temperatura comprendida entre 1500 y 2200 K. Estas fuentes producen una radiación continua. A estas temperaturas, la máxima intensidad radiante se produce entre 5000 y 5900 cm^{-1} (de 2 a 1.7 μm). A longitudes de onda mayores, la intensidad decrece con suavidad hasta ser 1% del máximo a 670 cm^{-1} (15 μm). A longitudes de onda menores, la disminución es más rápida y se observa una reducción de intensidad similar a los 10 000 cm^{-1} (1 μm).²² Generalmente se citan 5 fuentes:

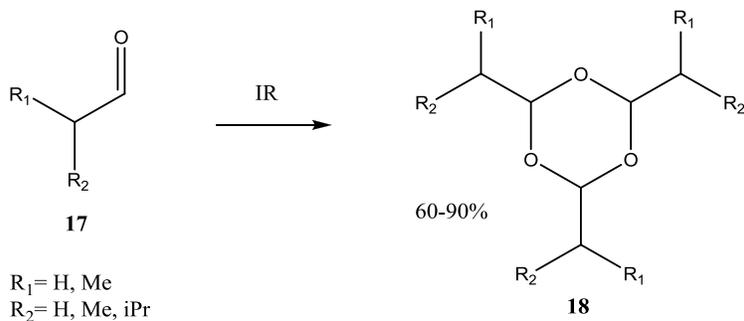
- a) Emisor de Nernst: Está constituido por óxidos de tierras raras conformadas en un cilindro (zirconio, ytrio y torio, generalmente). Posee terminales de platino que están selladas para permitir la conexión eléctrica. Alcanza temperaturas comprendidas entre 1200 y 2200 K. El coeficiente térmico de la resistencia del emisor es muy negativo y debe calentarse previamente antes de que la corriente sea lo suficientemente alta para conservar la temperatura adecuada.²³ Su máxima energía emitida se concentra entre 1 y 10 μm , llegando a usarse incluso hasta 40 μm .
- b) Fuente globular o Glocal: Varilla de carburo de silicio (SiC) que se calienta eléctricamente hasta 1300-1500 K y tiene la ventaja de poseer un coeficiente de resistencia positivo. Los contactos eléctricos deben enfriarse para evitar la formación de un arco. Es más estable que el emisor de Nernst y su máxima capacidad de emisión es comparable entre 1 y 10 μm al emisor de Nernst, pero es menor a partir de 10 μm .

- c) Fuente de filamento incandescente: De intensidad algo menor que el emisor de Nernst y el Globar, pero con una vida más larga. Consiste en una espiral muy apretada de alambre de nicromo (aleación de níquel y cromo) que se calienta a casi 1100 K. A pesar de poseer menor intensidad que muchas fuentes de IR, la fuente de filamento incandescente no necesita enfriarse y casi no requiere mantenimiento. Existe una variante que consiste en una espiral de rodio empaquetado en un tubo fijo de óxido de aluminio, que desarrolla temperaturas de 1500 K con una máxima utilidad en el intervalo del IR medio (2.5-25 μm).
- d) Arco de mercurio: Útil para la región espectral del IR lejano ($\lambda > 50 \mu\text{m}$). Consiste en un arco de mercurio de alta presión que consta de un tubo revestido con cuarzo que contiene vapor de mercurio a una presión determinada. El paso de electricidad a través del vapor origina una fuente de plasma interna, que proporciona una radiación continua en la región del infrarrojo lejano.
- e) Lámpara de filamento de tungsteno: Fuente adecuada para la región del infrarrojo cercano de 4000 a 12800 cm^{-1} (2.5 a 0.75 μm).

1.3.3 Aplicación en síntesis orgánica

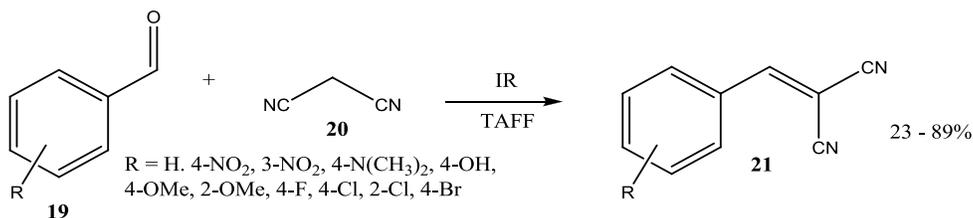
Existe información de la aplicación de IR a la activación de reacciones de síntesis orgánica. En este apartado se mencionaran algunos trabajos que implican su uso.

- a) Síntesis de 1, 3, 5-trioxanos (**18**). Partiendo de los derivados del isobutiraldehído (**17**), la reacción finalizó a los 45 minutos de exposición a IR (Esquema 7).²⁴



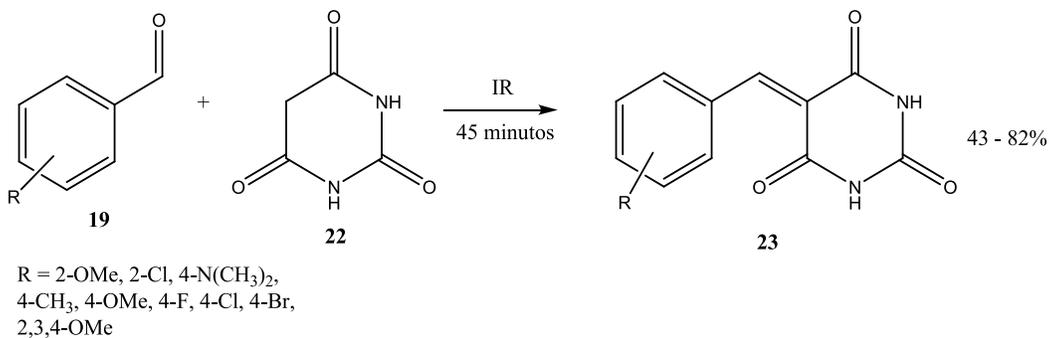
Esquema 7: Obtención de **17** utilizando **18** como materia prima.

- b) Síntesis de malononitrilos (**21**): A partir de derivados del benzaldehído (**19**), dicianometano (**20**) y Tonsil Actisil FF (TAFF) como catalizador; se produjo una reacción de Knoevenagel para producir **19** en un tiempo de reacción de quince minutos (Esquema 8).²⁵



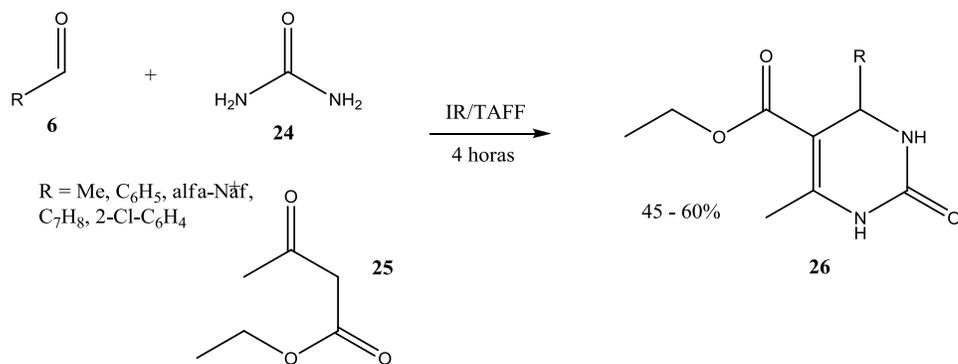
Esquema 8: Obtención de **21** mediante activación por IR y el catalizador TAFF.

- c) Síntesis de ácidos bencilidenbarbitúricos (**23**): Se informa de la promoción de una reacción de Knoevenagel usando **19** y ácidos barbitúricos (**22**), con un tiempo de reacción de 45 minutos (Esquema 9).²⁶



Esquema 9: Obtención de **23** mediante IR.

d) Síntesis de dihidropirimidonas (**26**): Mediante la reacción de Biginelli y el uso de TAFF como catalizador para la síntesis de **26**, la reacción finaliza en cuatro horas (Esquema 10).²⁷



Esquema 10: Obtención de **26** en TAFF y promovida por IR.

1.4 Ultrasonido (US)

1.4.1 Fundamento

1.4.1.1 Definición y características

Para comprender el fenómeno de ultrasonido, es necesario abordar de manera breve y concisa el fenómeno del sonido. Éste consiste en ondas de presión transmitidas a través de un medio (gas, líquido o sólido) en ciclos de compresión y expansión (o rarefacción), entendiéndose por compresión al fenómeno que implica la contracción de las ondas y a la expansión como el fenómeno inverso. Éstos van acompañados de un ascenso y descenso de la presión. Para que este fenómeno ocurra, el medio debe ser elástico, ya que un cuerpo totalmente rígido no permite que las vibraciones se propaguen.

Así, el ultrasonido, como su nombre lo indica, consiste en ondas de sonido emitidas por encima de 16 kHz (18-20 kHz), más allá del alcance del oído humano.²⁸ De manera más detallada, el US es la parte del espectro sonoro, cuyos rangos abarcan de 20 kHz a 10 MHz y pueden ser subdivididos aproximadamente en 3 regiones principales (Figura 9)²⁹:

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

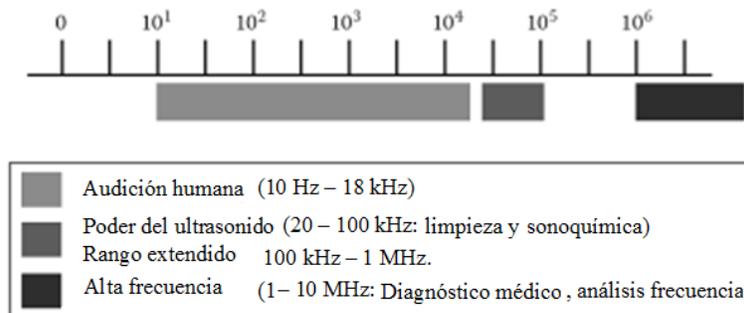


Figura 9: Subdivisiones del espectro sonoro.

Termodinámicamente hablando, el proceso de compresión y expansión no es un proceso isotérmico, sino adiabático, debido a que la propagación de las ondas no da el tiempo suficiente para que

exista un intercambio de calor entre las zonas de compresión y expansión, por lo que los procesos isotérmicos solo se producen en la capa límite de una superficie. El proceso de compresión y expansión puede observarse en la Figura 10.

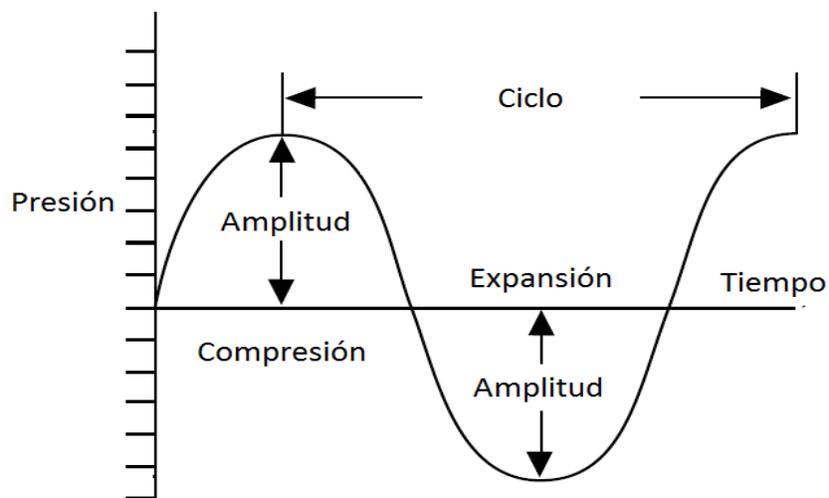


Figura 10: Fenómeno de compresión y expansión de una onda. El proceso de compresión conlleva un aumento de presión, mientras que la expansión una disminución de la misma.

1.4.1.1.1 Cavitación

Una vez abordados los principios del sonido y el US, se puede comprender el fenómeno de cavitación, base y principio del US y sus aplicaciones como la sonoquímica. Ésta se describe como la formación, crecimiento y colapso implosivo de burbujas con sonido (hablando estrictamente de líquidos).³⁰ Inicialmente fue identificado y reportado en 1895 por Thorneycroft y Barnaby, durante pruebas de campo con torpederos de alta velocidad, observando la formación y el colapso de grandes burbujas que causaban erosión de la hélice en la nave.

La cavitación se debe principalmente al fenómeno de expansión de las ondas, que crean una presión negativa o descenso brusco de ésta en el medio. Si ésta es lo suficientemente fuerte para romper las fuerzas intermoleculares de Van der Waals del líquido, se forman pequeñas cavidades o microburbujas rellenas de gas. La cavitación se considera como un proceso nucleado, lo que significa que, a escala micrométrica, estas burbujas se formarán en puntos débiles preexistentes en el líquido, tales como grietas llenas de gas situadas en partículas suspendidas de materia o microburbujas

transitorias de cavitación. La mayoría de los líquidos están suficientemente contaminados por pequeñas partículas para que la cavitación se pueda iniciar fácilmente. Conforme se forman las microburbujas, éstas absorben la energía de las ondas de ultrasonido y crecen. Sin embargo, se llegará a una etapa en la que no pueden absorber la energía de manera eficiente, con lo que la cavidad ya no puede sostenerse e implota. Es esta implosión de la cavidad la que crea un ambiente inusual para ciertos procesos, incluyendo reacciones químicas. Estas condiciones mencionadas son extremas, llegando a los 5000 K y a presiones que van de las 1000 a las 2000 atm (acorde al modelo “hot spot” que se explicará más adelante).³¹ La Figura 11 muestra el proceso de formación, crecimiento e implosión de una burbuja bajo la aplicación de ondas sonoras.

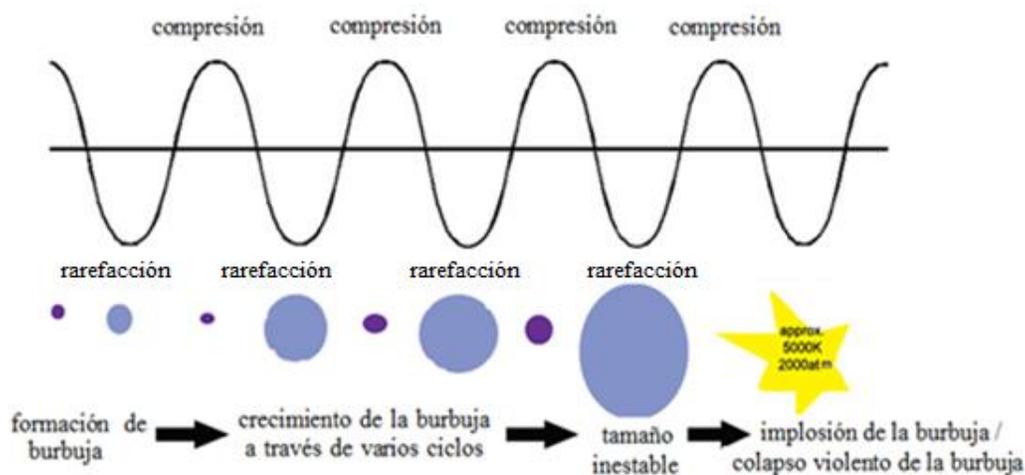


Figura 11: Formación de microburbujas bajo la influencia de las ondas ultrasónicas, relacionándose con el proceso de rarefacción y compresión.

1.4.1.1.2 Variables que afectan la cavitación

Existen condiciones que afectan de manera importante el fenómeno de cavitación. Si ésta se da bajo la idea de una burbuja que sigue una serie de pasos hasta la implosión, todo dependerá de la formación de la burbuja. Los factores principales que afectan la formación de la misma son el tipo de disolvente (con variables internas como la presión de vapor, conductividad térmica, tensión superficial y viscosidad del mismo), temperatura del medio, la frecuencia del US, la intensidad acústica e inclusive los gases disueltos. La variación de estas condiciones y su impacto en el proceso de cavitación se resumen a continuación³²:

- a) Los gases disueltos actúan como sitios de nucleación para la cavitación. Eliminarlos dificulta el inicio de nuevos eventos cavitacionales. Sin embargo, los gases que son muy solubles pueden reducir la cavitación, porque las burbujas formadas pueden redisolverse antes de su implosión.
- b) Contrariamente a otras fuentes de energía, un aumento en la temperatura ambiente del medio resulta en una disminución general del efecto en la cavitación. Cuando aumenta la temperatura, la presión de vapor del disolvente se incrementa y la formación de burbujas es más fácil; sin embargo, las burbujas de cavitación formadas contienen más vapor, el cual reduce la energía producida tras la cavitación, porque amortigua la implosión.
- c) Un aumento en la presión ambiental de reacción generalmente resulta en un aumento del efecto de la cavitación, debido a que disminuye la presión de vapor de la mezcla, que a su vez aumenta la intensidad de la implosión.
- d) Las cavitaciones se forman de manera más sencilla cuando se utiliza un disolvente con una alta presión de vapor, baja viscosidad y baja tensión superficial. Sin embargo, la intensidad de la cavitación es beneficiada por el uso de disolventes con características opuestas. Lorimer y Mason (1987) investigaron los efectos de las fuerzas de cohesión del disolvente en la cavitación y encontraron que ésta era más intensa en disolventes con una viscosidad más alta.
- e) La frecuencia del US tiene un efecto significativo sobre la cavitación, ya que altera el tamaño crítico de la burbuja. A frecuencias muy altas, el efecto cavitacional se reduce porque o bien el ciclo de rarefacción de la onda de sonido produce una presión negativa que es insuficiente en su duración y/o la intensidad para iniciar la cavitación o el ciclo de compresión se produce más rápido que el tiempo requerido para que la microburbuja se colapse. El US de baja frecuencia tiene efectos contrarios: produce cavitación más violenta, lo que lleva a un mayor y localizado aumento en la temperatura y presión del sitio de cavitación.
- f) En cuanto al poder acústico, muchos autores han encontrado que a medida que la potencia entregada a la mezcla de reacción aumenta, la velocidad de reacción aumenta a un máximo y luego disminuye. La posible explicación para la disminución observada es la formación de una

densa nube de burbujas de cavitación cerca de la punta de la sonda y por ende bloquea la energía transmitida desde la sonda al fluido.

1.4.1.2 Interacción del ultrasonido con las moléculas

Dado que la longitud de las ondas del US entre las sucesivas ondas de compresión, tiene una longitud de 10 a 10^{-3} cm, se considera que esto no es suficiente para que las ondas interactúen directamente con las moléculas para inducir un cambio químico. Por tanto, surge la necesidad de plantearse cómo ocurren las reacciones bajo la aplicación de ultrasonido, área conocida como sonoquímica. Para ello, se han propuesto dos teorías:

- a) Teoría de “punto caliente” o “hot spot”: Está basada en las condiciones extremas de temperatura y presión provocadas por la cavitación en determinadas zonas, debido al carácter nucleativo de ésta. Estos “puntos calientes” son producto del corto tiempo de vida que posee el fenómeno de cavitación, el cual es más corto que el transporte térmico, sin embargo, a pesar de su corto tiempo de vida, son los responsables del cambio químico.
- b) Teoría de “micro descarga eléctrica” o “electrical microdischarge”: Esta teoría alternativa postula la separación de cargas y su disipación en los vacíos de cavitación, involucrando temperaturas y presiones más bajas. Esto se basa en un modelo de doble capa duramente criticado, debido a que los electrones “hidratados” que plantea el modelo no se han detectado con toda seguridad.^{33, 34}

La manera en que las moléculas reaccionan frente a las ondas de ultrasonido no solo se ve reflejado en las teorías de la cavitación, sino también en los medios donde se introducen las ondas, por lo que se aceptan 3 tipos de sonoquímica, acorde al modelo “hot spot”:

- a) Sonoquímica homogénea: Ésta procede a través de intermediarios radicales o ion-radical por lo que es poco probable que afecte a las reacciones iónicas. Se cree que las burbujas (o cavidades) actúan como un microrreactor y las moléculas volátiles entran en las microburbujas, la alta temperatura y presión producida durante la cavitación rompen sus enlaces químicos y las

especies resultantes vuelven al líquido a temperatura ambiente, reaccionando con otras especies. Los compuestos de baja volatilidad, que no se introducen en las burbujas, están expuestos directamente a estas condiciones y experimentan un ambiente de alta energía relacionado a los cambios de presión asociados con la onda acústica o con el colapso de la burbuja.

- b) Sonoquímica heterogénea (sistemas líquido-líquido o sólido-líquido): Son aquellos que proceden a través de intermedios iónicos. Aquí, la reacción está influenciada por los efectos mecánicos de la cavitación como la limpieza de superficies, la reducción del tamaño de las partículas y la transferencia de masa. Cuando la cavitación se produce en un líquido cerca de una superficie sólida, la dinámica del colapso de la cavidad es muy asimétrica y genera chorros líquidos de alta velocidad. Este proceso puede causar daño severo en el punto de impacto y producir superficies altamente reactivas.

- c) Sonocatálisis (superposición de sonoquímica homogénea y heterogénea): Reacciones heterogéneas que incluyen un mecanismo radical y iónico. La vía de radicales será químicamente favorecida por la sonicación, pero el efecto mecánico en sólidos descrito anteriormente puede muy bien aplicarse. Dado que los mecanismos iónico y radical conducen a diferentes productos, el ultrasonido debería favorecer la vía radical, produciendo un cambio en la naturaleza de los productos de reacción.

1.4.1.3 Fuentes de obtención del ultrasonido

La mayoría de los dispositivos ultrasónicos modernos se basan en transductores (convertidores de energía), que se componen de materiales piezoeléctricos. Estos se descubrieron alrededor de 1880, con el hallazgo del efecto piezoeléctrico por los hermanos Pierre y Jacques Curie. Los materiales piezoeléctricos responden a la aplicación de un potencial eléctrico a través de sus caras opuestas, con lo cual sufren un pequeño cambio en su dimensión. Si el potencial se alterna a altas frecuencias, el cristal convierte la energía eléctrica en vibración mecánica; en una alternancia de potencial suficientemente alta, se genera el US. Los materiales piezoeléctricos más comunes en los aparatos de US modernos son el cuarzo, materiales cerámicos y aleaciones de zirconato-titanato.³⁵ Existen otros dispositivos que usan materiales denominados magnetostrictivos, los cuales se expanden y contraen con un campo

magnético. Están compuestos de aleaciones de níquel y zinc suelen ser más duraderos, eficientes y son usados para procesos de mayor capacidad que los piezoeléctricos, sin embargo, también son más caros.

Las presentaciones más comunes para los equipos de ultrasonido son 3:

- a) Baño ultrasónico: Originalmente diseñados para procesos de limpieza. El transductor se encuentra en el fondo del mismo. La reacción es inmersa en el fluido contenido en el baño, considerándose una sonicación indirecta (Figura 12). Sin embargo, este tipo de sonicación es muy débil comparado con otros sistemas, además de que los resultados no son muy reproducibles, ya que dependen en gran manera de la posición de la reacción dentro del baño y a que paulatinamente la temperatura del sistema puede elevarse.

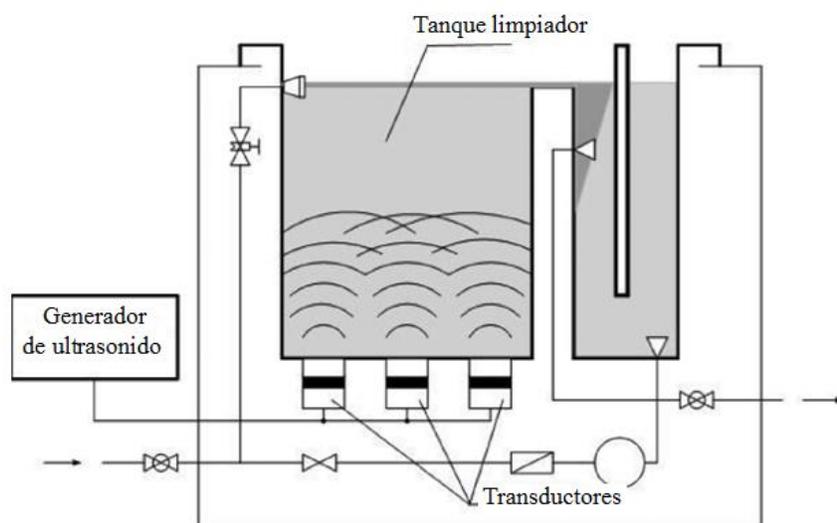


Figura 12: Baño de ultrasonido.

- b) Sistemas de sonda: Cada vez más comunes en los laboratorios, estos equipos son capaces de liberar grandes cantidades de energía directamente a una reacción, lo que se denominaría sonicación directa (Figura 13). La energía introducida en el sistema es regulada al variar la amplitud liberada del transductor. Sin embargo, la sonda tiende a desgastarse e inclusive puede llegar a contaminar la reacción, por lo que tiene que ser cambiada. La mayor potencia se concentra en la base y centro de la sonda y se disipa radialmente.

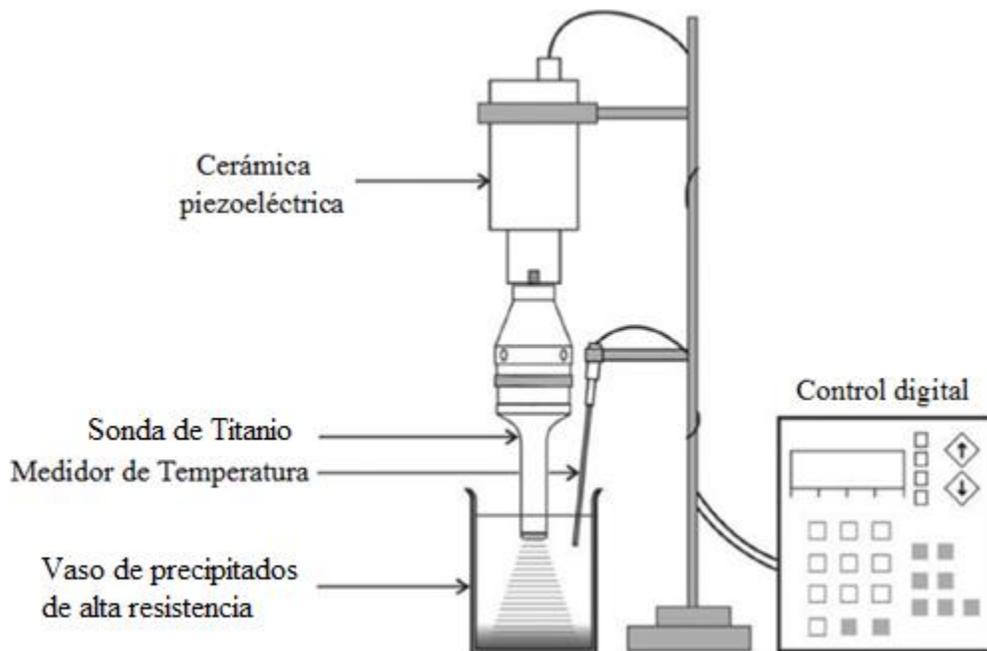


Figura 13: Sistema de sonda para US.

- c) Transductor planar: Consiste en un transductor conectado a un buque o contenedor, el cual puede contener la mezcla de reacción (sonicación directa) o un fluido de contacto (sonicación indirecta), en el cual la reacción es inmersa (Figura 14). Son parecidos a las sondas, pero éstos se pueden enfriar y mantienen las condiciones isotérmicas.

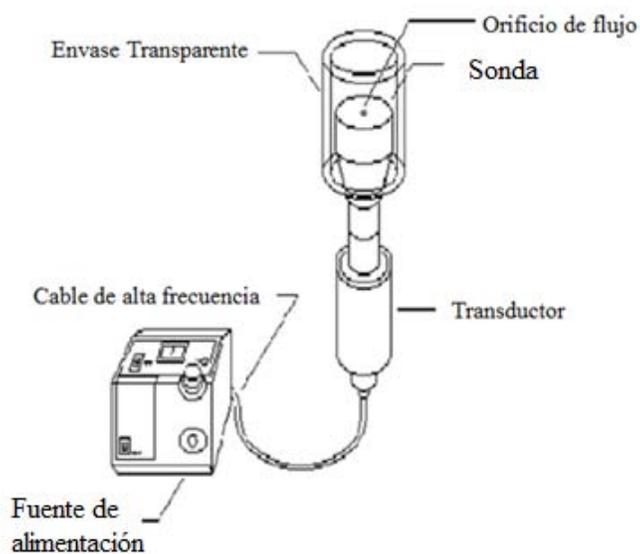
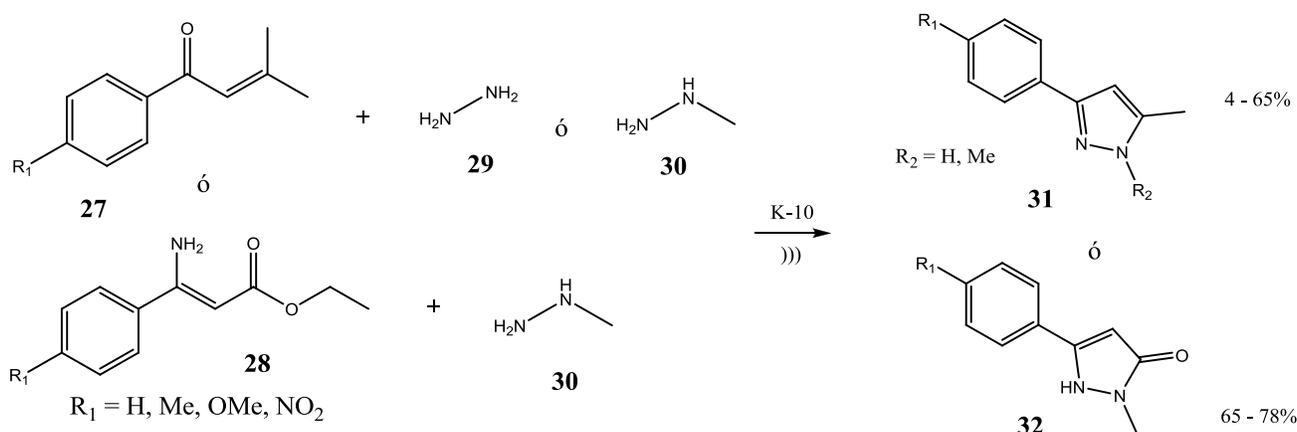


Figura 14: Transductor planar con copa transparente.

1.4.2 Aplicación en síntesis orgánica

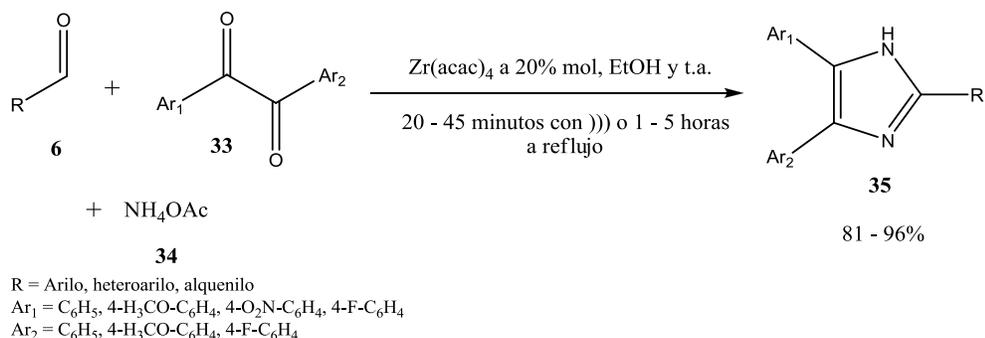
A continuación se muestran algunas síntesis promovidas por US y, en algunos casos, se comparan con condiciones convencionales, mostrando la importancia del US en los últimos 30 años:

- a) Síntesis de pirazoles (**31**) y pirazolinonas (**32**): Los compuestos carbonílicos α, β insaturados (**27**) y los ésteres β -enamino (**28**) reaccionan con hidrazina (**29**) o metilhidrazina (**30**) en arcilla K-10 y US produciendo **31** y **32** en buenos rendimientos (Esquema 11).



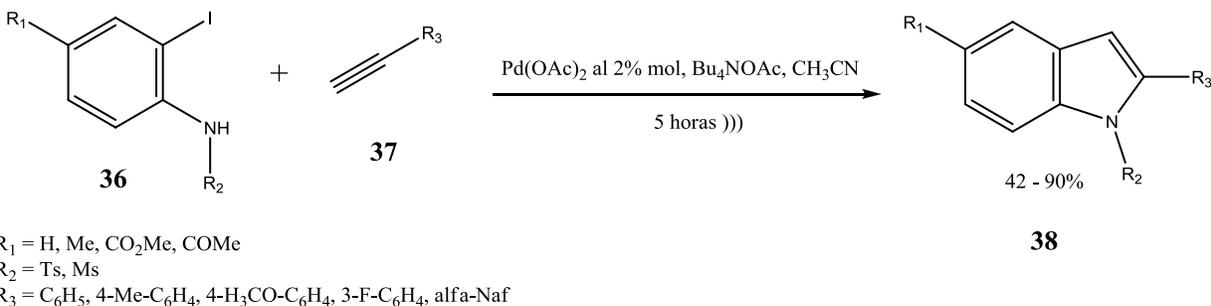
Esquema 11: Obtención de **31** y **32** en arcilla K-10 como soporte y US como fuente de energía.

- b) Síntesis de imidazoles 2, 4, 5-trisustituídos (**35**): La reacción entre **6** y compuestos 1,2-dicarbonílicos (**33**) en presencia de acetato de amonio (**34**) y $Zr(acac)_4$ al 20% a temperatura ambiente US producen **35** en menor tiempo que lo convencional (Esquema 12).



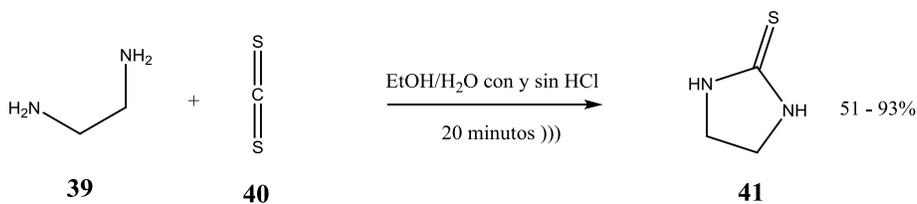
Esquema 12: Comparación en el tiempo de síntesis de **35** con US y calentamiento convencional.

c) Síntesis de índoles 2-sustituídos (**38**): La reacción de *o*-yodoanilinas (**36**) con 1-alquinos (**37**) en la presencia de Pd(OAc)₂ utilizando US para la síntesis de **38**, produce rendimientos moderadamente buenos (Esquema 13).



Esquema 13: Obtención de **38** por medio de US.

d) Síntesis de imidazolidin-2-tiona (**41**): La síntesis de **41** bajo US fue reportada partiendo de etilendiamina (**39**) y disulfuro de carbono (**40**) como materias primas, en sistemas de metanol y agua como disolventes. La reacción ocurrió bajo catálisis ácida (HCl) y sin ella. Los rendimientos dependían de la temperatura y la acidez del sistema (Esquema 14).



Esquema 14: Obtención de **41** con y sin medio ácido.

2 Antecedentes

2.1 Benzimidazoles

Los benzimidazoles (**44**) contienen un anillo de benceno (**42**) fusionado a un anillo de imidazol (**43**), como se ilustra en la Figura 15.³⁶

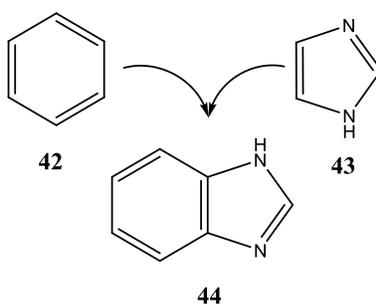
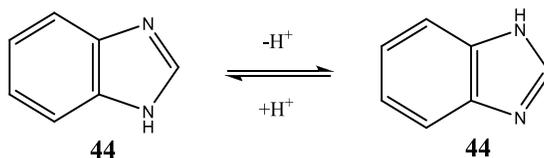


Figura 15: Estructura molecular de **44**.

Este importante grupo de sustancias ha encontrado aplicaciones en varios campos, como se hablará más adelante. **44** posee un equilibrio tautomérico bien conocido, que se da cuando el hidrógeno unido al nitrógeno, en posición 1 del anillo, tautomeriza fácilmente, como se observa en el Esquema 15.



Esquema 15: Equilibrio tautomérico en el núcleo de **44**.

Sin embargo, cuando el grupo unido al nitrógeno no migra como el hidrógeno, tal tautomería no se realiza y se da la aparición de formas isoméricas. Por ejemplo, el 1,5-dimetil-1H-benzimidazol (**45**) y el 1,6-dimetil-1H-benzimidazol (**46**) son compuestos diferentes (Figura 16). **45** presenta un punto de fusión de 93-94 °C mientras que el de **46** es de 73-74 °C.³⁷

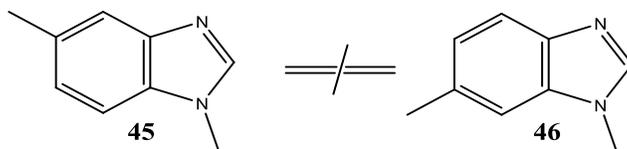
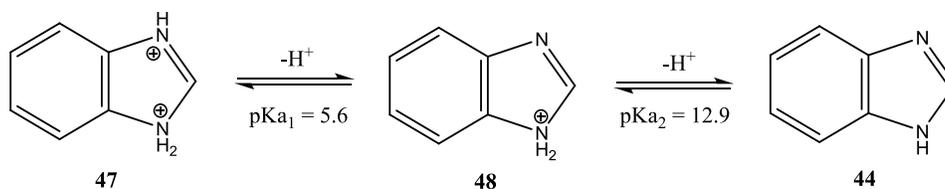


Figura 16: Comparación de estructuras entre **45** y **46**.

En cuanto a sus propiedades físicas, se pueden abordar los siguientes puntos:

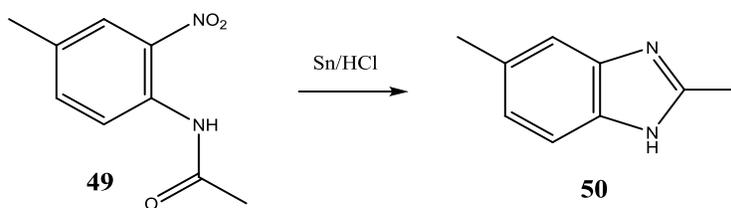
- Punto de fusión: La introducción de grupos en la posición 1 disminuye drásticamente los puntos de fusión. Sin embargo, la adición de grupos en otras posiciones, especialmente aromáticos, aumenta el punto de fusión.
- Solubilidad: Cuando hay solo hidrógeno en la posición 1, **44** y sus derivados son más solubles en disolventes polares y menos solubles en disolventes no polares. Asimismo, la adición de grupos no polares aumenta la solubilidad en disolventes no polares y la adición de grupos polares aumenta la solubilidad en disolventes polares.
- Alta estabilidad: Pueden destilarse sin problemas, **44** puede destilarse hasta 300 °C sin sufrir cambios, bajo altas presiones, medios ácidos o soluciones alcalinas.
- Características ácidas y básicas: **44** es débilmente básico [posee 2 constantes de acidez; $pK_{a1} = 5.6$ y $pK_{a2} = 12.9$ (Esquema 16)]^{38, 39}, hecho que permite que generalmente los derivados de **44** sean solubles en ácidos diluidos, aunque también son lo suficiente ácidos como para ser generalmente solubles en soluciones alcalinas.



Esquema 16: Equilibrios ácido-base de **44**.

2.1.1 Síntesis de benzimidazoles

Las múltiples aplicaciones que han demostrado tener los benzimidazoles en diversos campos, de lo cual se hablará más adelante, ha creado la necesidad de formular y evaluar diversas rutas para la síntesis de éstos. Históricamente hablando, el primer benzimidazol que se sabe, haya sido sintetizado por el hombre, fue preparado en 1872 por Hoebrecker,⁴⁰ quien obtuvo 2,5-dimetil-1H-benzimidazol (**50**) al reducir 2-nitro-4-metilacetanilida (**49**) con estaño y ácido clorhídrico, como se observa en el Esquema 17.

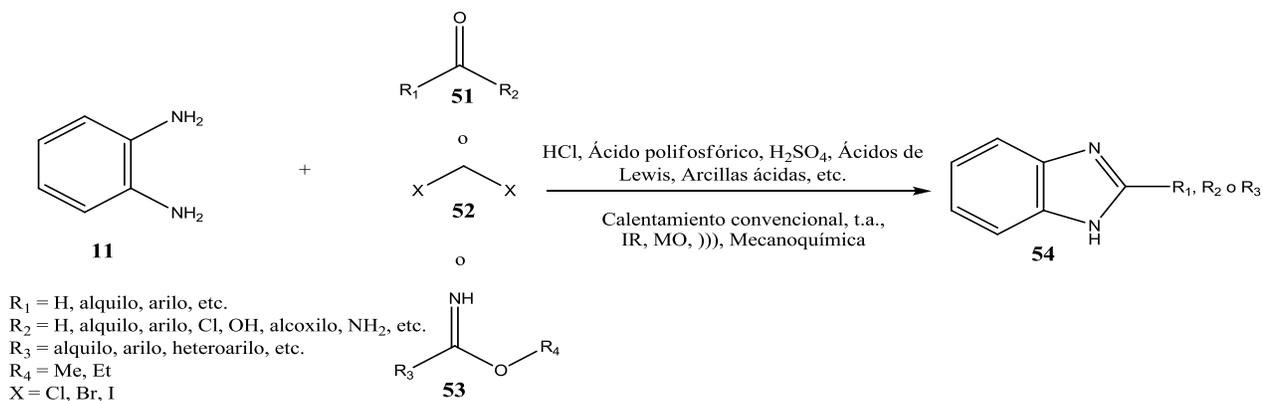


Esquema 17: Producción de **50** por la estrategia de Hoebrecker.

A continuación se citan algunas rutas y síntesis.

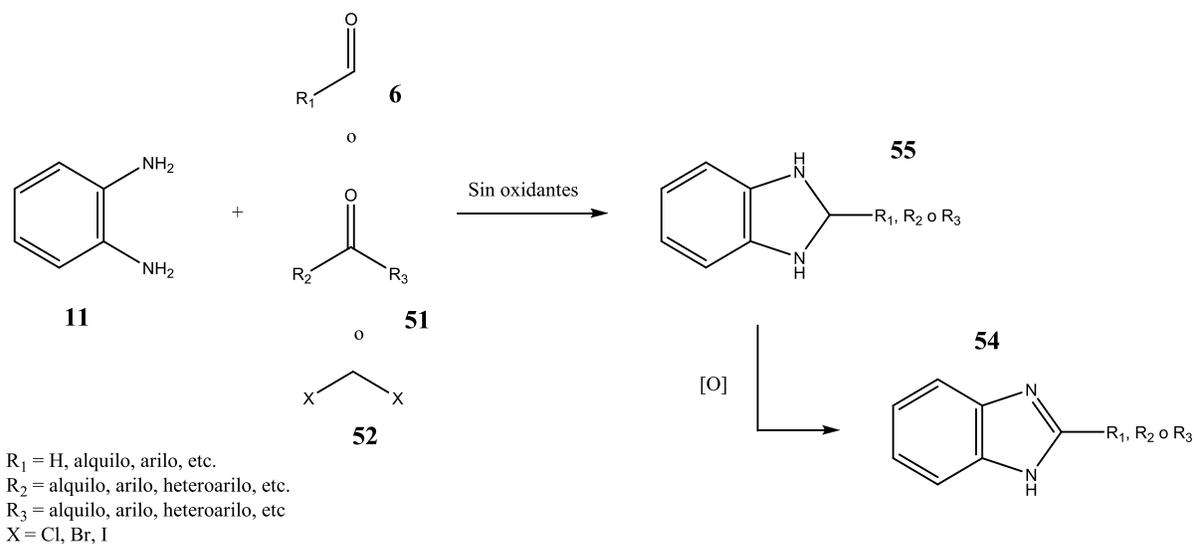
2.1.1.1 A partir de *o*-fenilendiamina con grupos carbonilos

Mejor conocida como la reacción de Phillips,⁴¹ es un proceso que implica la mezcla de **11** (*N*-sustituída o no) con ácidos carboxílicos, cetonas, aldehídos, ésteres y haluros de acilo (**51**), catalizada por fuertes medios deshidratantes, utilizando ácidos fuertes tales como el ácido polifosfórico, ácido clorhídrico, ácido bórico o el ácido *p*-toluensulfónico. Asimismo, existe una variación con compuestos *gem*-dihalogenuros (**52**). El uso de reactivos más suaves, especialmente ácidos de Lewis y arcillas ácidas inorgánicas y la sustitución del grupo carbonilo por ésteres de imino (**53**), han mejorado el rendimiento y la pureza de este proceso en la obtención de benzimidazoles sustituidos (**54**) (Esquema 18).⁴²



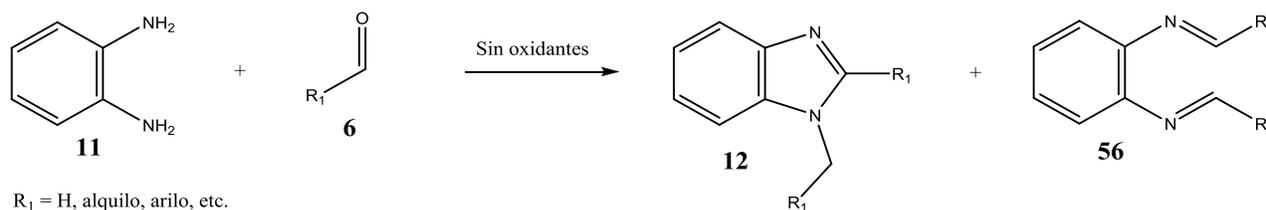
Esquema 18: Reacci\u00f3n entre **11** y **51**, **52** o **53** para obtener **54**.

Cabe mencionar que existen algunas peculiaridades con respecto a las reacciones con aldeh\u00eddos, cetonas y **52**. En primer lugar, cuando \u00e9stos reaccionan con **11** suelen formar el compuesto no arom\u00e1tico o benzimidazolina (**55**), que puede ser oxidado *in situ* con una gran variedad de agentes oxidantes (Esquema 19).



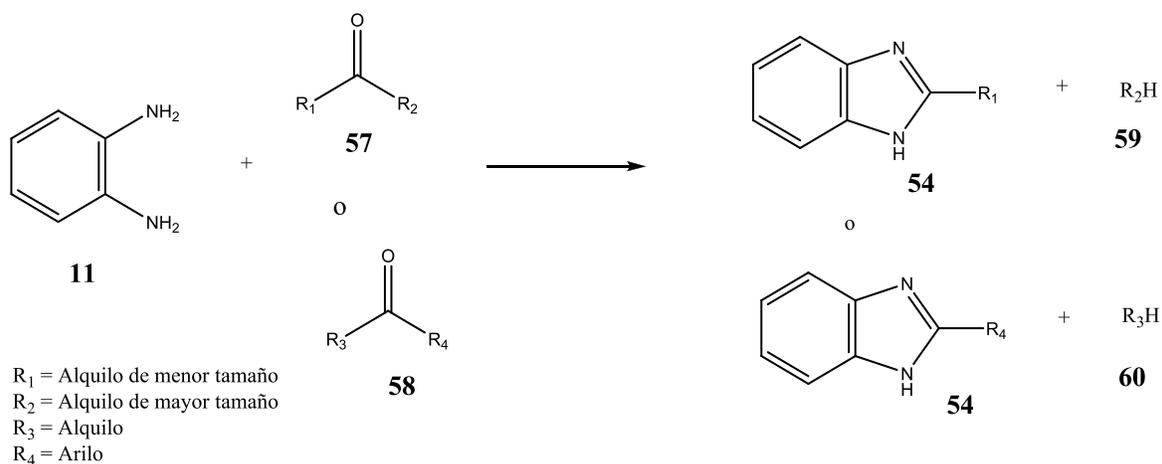
Esquema 19: Formaci\u00f3n de **55** en ausencia de oxidantes y su posterior oxidaci\u00f3n a **54**. Esto sucede en la utilizaci\u00f3n de **6**, **51** y **52** cuando reaccionan con **11**.

En el caso particular de los aldehídos, Ladenburg descubrió que la ausencia de oxidantes llega a producir una mezcla de **12** con los compuestos *N, N*-alquiliden o ariliden correspondientes, también llamados bases de Schiff o iminas (**56**) (Esquema 20).



Esquema 20: Obtención de la mezcla de **11** y **56** en la reacción de **6** y **11**, en ausencia de oxidantes.

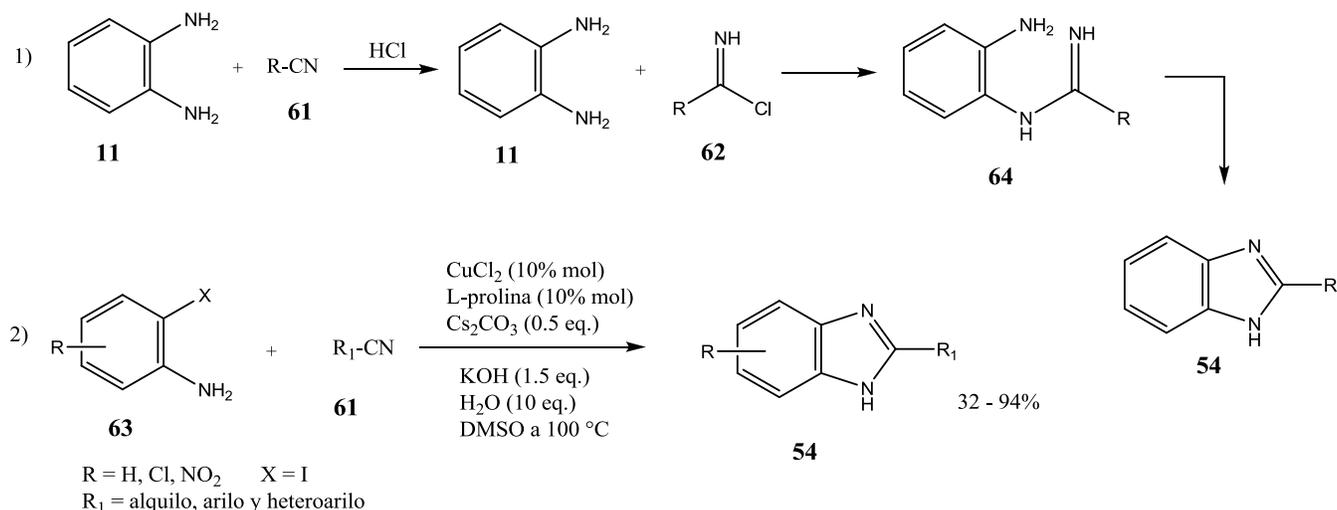
Por último, para el caso de las cetonas, generalmente se pierde el sustituyente más voluminoso, sin embargo, cuando compiten grupos alquilo con arilo, el alquilo es el grupo de eliminación predilecto (Esquema 21).



Esquema 21: Formación de **54**, haciendo énfasis en los sustituyentes que se eliminan preferentemente.

2.1.1.2 A partir de nitrilos

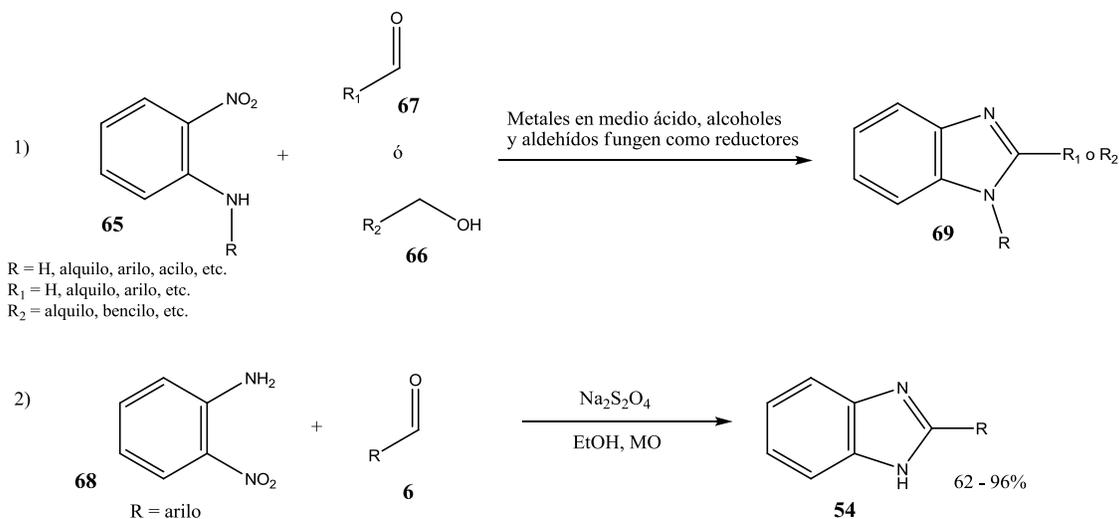
Cuando los nitrilos (**61**) son calentados con **11**, se obtiene a **54**. Esta reacción fue estudiada por Hölljes y Wagner,⁴³ quienes encontraron que la reacción tiene lugar en condiciones ácidas e implica la catálisis de iones de hidrógeno. Más recientemente, se han desarrollado métodos que implican otros materiales de partida como *o*-yodoanilinas sustituidas (**63**) y catálisis con metales u otros aditivos, obteniendo buenos rendimientos (Esquema 22).⁴⁴



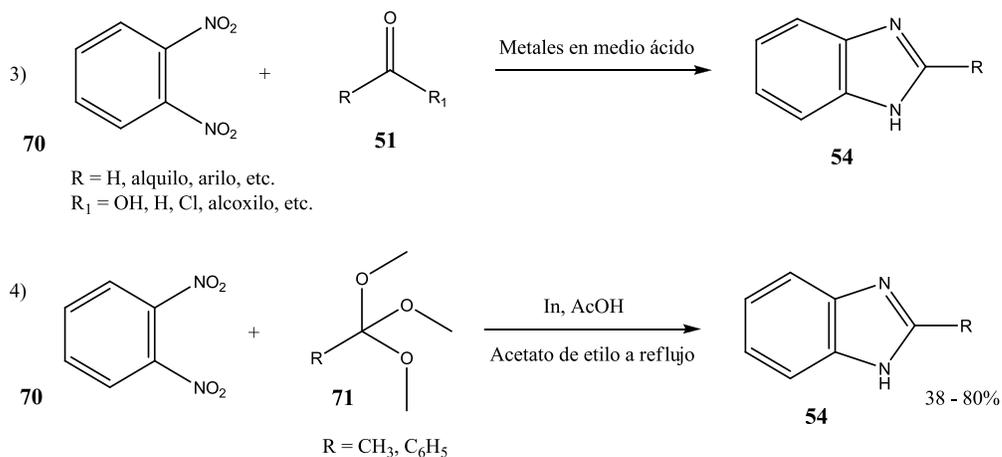
Esquema 22: Obtención de **54** a partir de la reacción entre **11** y **61** ó **63** y **61**.

2.1.1.3 A partir de *o*-nitroanilinas y *o*-dinitroarenos

Esta técnica también puede llevarse a cabo con derivados tales como las *N*-alquil-, *N*-acil-, *N*-benciliden- y *N*-alquilidenitroanilinas (**65**) o *N*, *N*-dialquilnitroanilinas. Depende del uso de una catálisis ácida y reductores tales como metales (generalmente estaño, hierro y zinc), haciendo uso, en ocasiones, de alcoholes (**66**) o aldehídos (**67**) para reducir los grupos nitro y obtener benzimidazoles sustituidos en posición 1 (**68**). Más recientemente, a partir de nitroanilinas (**69**) se han usado sales como reductores⁴⁵ como puede observarse en el Esquema 23 y para dinitroarenos (**70**) se han usado otros metales con el mismo fin, pero partiendo de otras especies químicas para efectuar el cierre del anillo benzimidazólico, como por ejemplo los ortoésteres (**71**) en el Esquema 24.⁴⁶



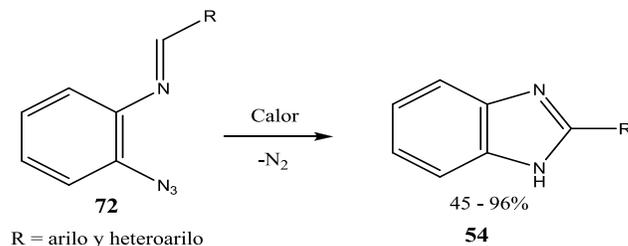
Esquema 23: Obtención clásica de **69** usando a **65** y **66** ó **67** como materias primas y síntesis de **54** con metodologías más recientes a partir de **68** y **6**.



Esquema 24: Obtención clásica de **54** a partir de **70** y **51** y de investigación más reciente para obtener **54** a partir de **70** y **71**.

2.1.1.4 A partir de los derivados de las N-(2-azidofenil)iminas

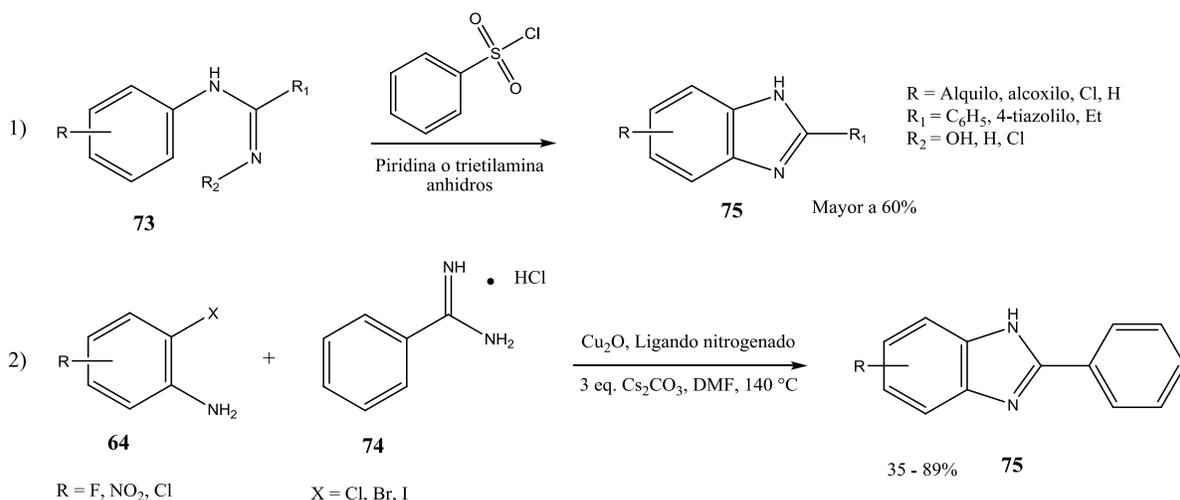
La reacción procede a través de la termólisis de los derivados de las N-(2-azidofenil)iminas (**72**). Siempre y cuando la reacción no se lleve a cabo bajo condiciones muy drásticas, se pueden obtener buenos rendimientos (Esquema 25). No se han hecho modificaciones recientes.



Esquema 25: Termólisis de los derivados de **72** para obtener a **54**.

2.1.1.5 A partir de amidinas y compuestos relacionados

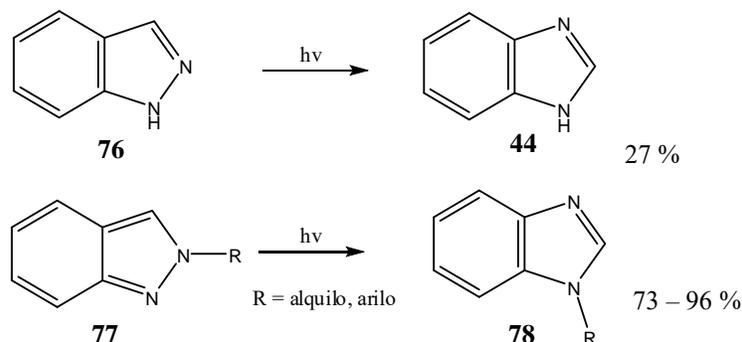
La formación de benzimidazoles 2-sustituídos (**75**) de *N*-arilamidinas (**73**) fue reportada por Partridge y Turner⁴⁷ quienes hicieron reaccionar los hidroxí derivados con cloruro de bencensulfonilo en piridina o trietilamina anhidros, con rendimientos arriba del 60%. En la actualidad, se han obtenido resultados satisfactorios con otros materiales de partida y catalizadores de diversa índole, como por ejemplo partiendo de **64** y las correspondientes amidinas (**74**) como se ve en el Esquema 26.⁴⁸



Esquema 26: Obtención de **75** a partir de **73** o la reacción entre **64** y **74**.

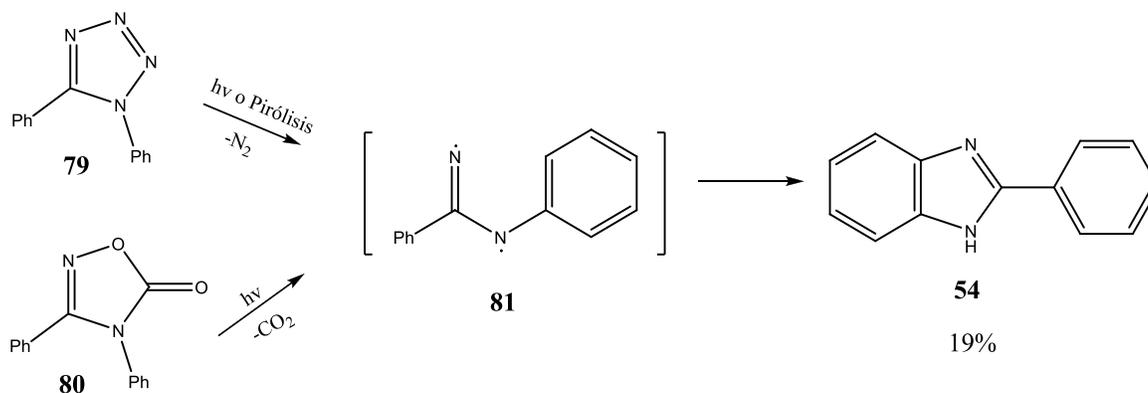
2.1.1.6 A partir de otros compuestos heterocíclicos

44 y sus derivados 1-alquilo (**78**) son formados en rendimientos moderadamente buenos mediante la fotólisis de indazoles libres (**76**) o sustituidos (**77**) como puede observarse en el Esquema 27.



Esquema 27: Fotólisis de **76** y **77** para obtener a **44** y **78**, respectivamente.

Por último, la pirólisis o la fotólisis de 1,5-diariltetrazoles (**79**) o de 3,4-diaril-1,2,4-oxadiazol-5-onas (**80**) producen a **54** en bajos rendimientos como puede verse en el Esquema 28.



Esquema 28: Fotólisis o pirólisis de **79** u **80** para obtener a **54**.

2.1.2 Uso de los benzimidazoles

Naturalmente, la estructura del benzimidazol se ha encontrado en la vitamina B₁₂,⁴⁹ molécula parte del grupo de complejo B, el cual es necesario para la síntesis de proteínas (Figura 17).

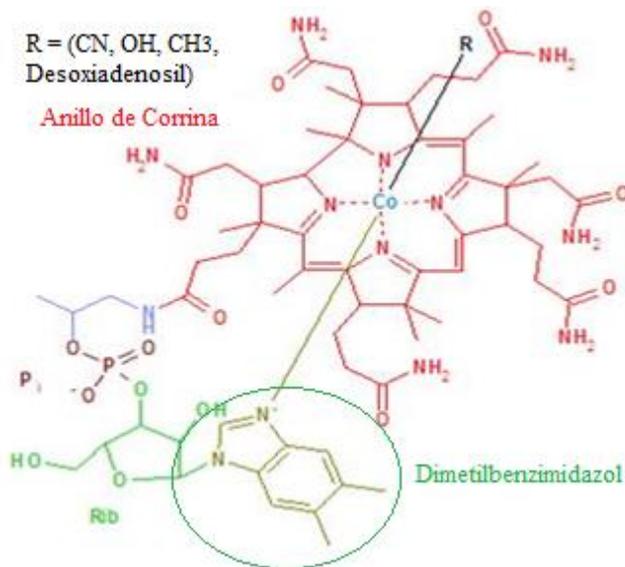


Figura 17: Estructura de la vitamina B₁₂, haciendo énfasis en la estructura del benzimidazol.

Con lo anterior, se han investigado las propiedades de los benzimidazoles y se ha encontrado que son un grupo de compuestos heterocíclicos que muestran actividad biológica y actualmente tienen una significativa importancia en Química Medicinal, aunque antiguamente su uso se restringía a la industria textil como humectantes, emulsificantes, formadores de espuma, agentes suavizantes y para mejorar la blancura de los materiales. Por ende, los derivados benzimidazólicos han encontrado aplicación contra bacterias, virus, parásitos, cáncer, inflamación, hipertensión, coágulos y diabetes, además de que algunos inclusive han llegado a usarse como antioxidantes, moduladores de hormonas y lípidos, inmunomoduladores, etc., por lo que la investigación de esta temática es muy amplia.⁵⁰

Entre los benzimidazoles comerciales más importantes se puede encontrar al benomilo (fungicida)⁵¹, el tiabendazol (fungicida específico para frutas, con énfasis especial en los helmintos),⁵² becitramida (analgésico narcótico)⁵³, penicilina clemizol (bactericida), diabazol (vasodilatador), benperidol (agente tranquilizante y psicofarmacológico), albendazol (anticestodos y nematicida),

enviradina (antiviral)⁵⁴, candesartán (antihipertensivo), bendamustina (antitumoral) y el omeprazol (antiulceroso) (Figura 18).

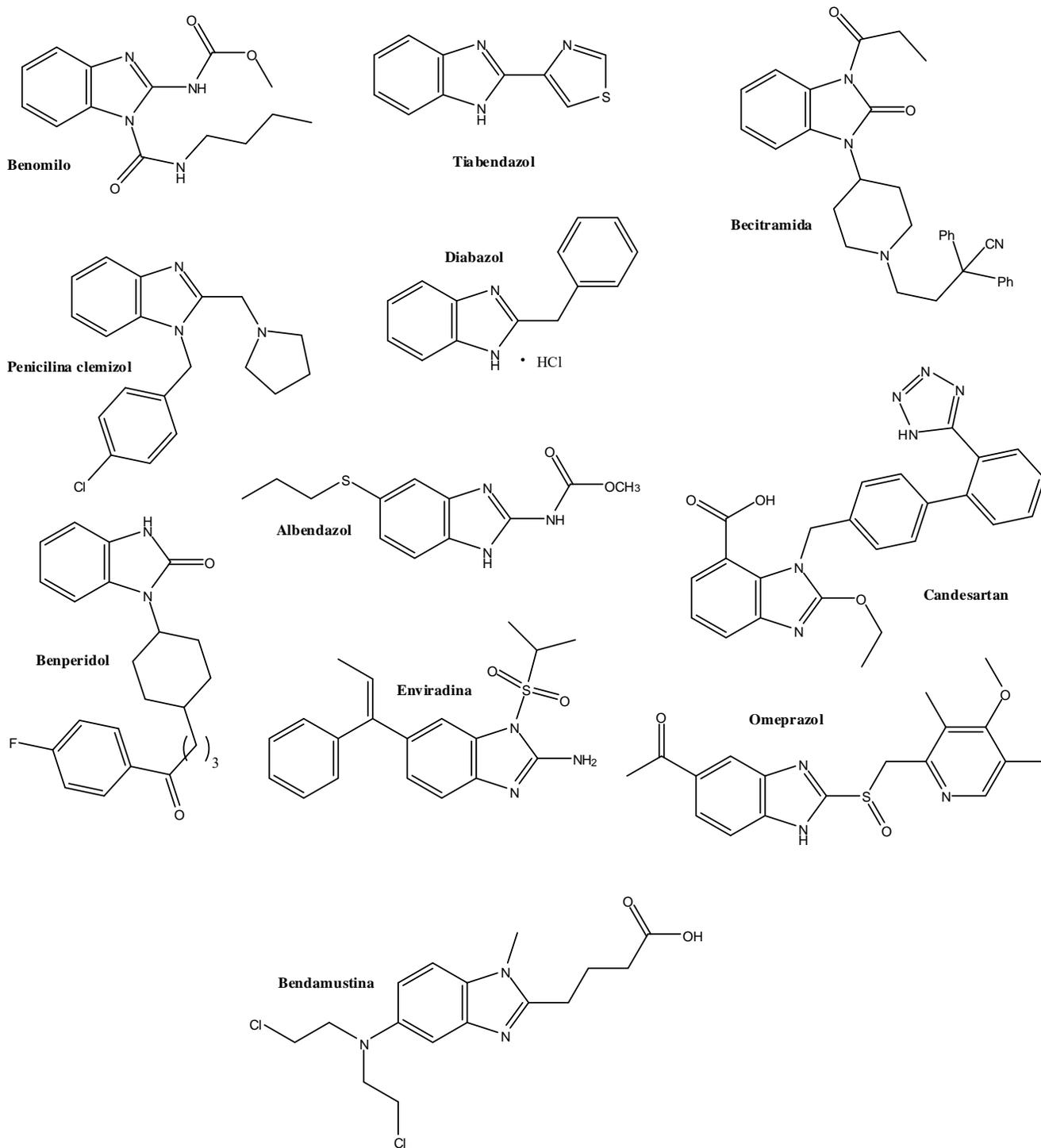


Figura 18: Algunos benzimidazoles usados comercialmente.

3 Hipótesis

La síntesis de los benzimidazoles ha sido reportada por diversas metodologías que incluyen partir de diversas materias primas o utilizar distintos medios de activación, de los cuales no se reporta en la literatura una mezcla de IR/US. Con todo esto, si se utiliza una combinación simultanea de IR/US para activar una reacción consistente en *o*-fenilendiamina, 2 equivalentes de diversos aldehídos aromáticos en un medio con glicerina y etanol, será posible la obtención de benzimidazoles 1,2-disustituidos.

4 Parte experimental

4.1 Material y equipo

Los materiales de partida fueron: etanol, glicerina, *o*-fenilendiamina, benzaldehído, 2-metoxibenzaldehído, 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldehído y 4-isopropilbenzaldehído. Todos los reactivos mencionados son marca Sigma Aldrich[®], excepto la glicerina, cuya marca es Aceitera Americana S.A. de C.V. y se usaron sin previa purificación o tratamiento.

Los disolventes usados como fase móvil fueron destilados previamente, excepto el tolueno.

Los cromatofolios usados como fase estacionaria para darle seguimiento a las reacciones por cromatografía en capa fina, fueron marca TLC Sílica Gel 60F₂₅₄ y la sílice para placas preparativas es marca MN-Kieselgel G/UV₂₅₄.

La fuente de irradiación infrarroja consistió en un envase cilíndrico de metal, en el cual se coloca dentro una lámpara de infrarrojo marca OSRAM[®] modelo THERA-TERM[®], 250 W, 125 V, que emite una longitud de onda predominante de 1100 nm (9.09 cm⁻¹, IR medio). Para controlar la temperatura se utilizó un reóstato marca STACO ENERGY PRODUCTS COMPANY[®], 120/140 V.

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

Tanto el US como el IR se montaron juntos como puede observarse en la Figura 19.

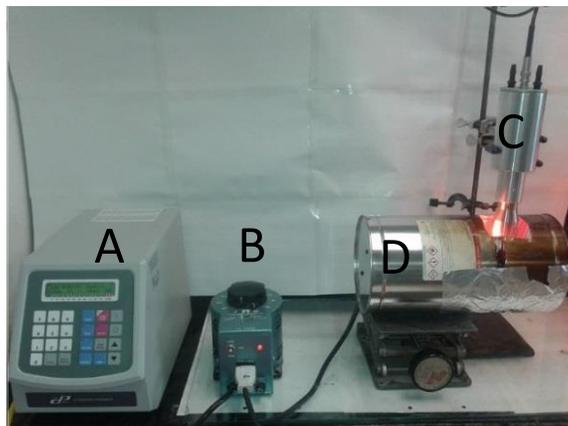
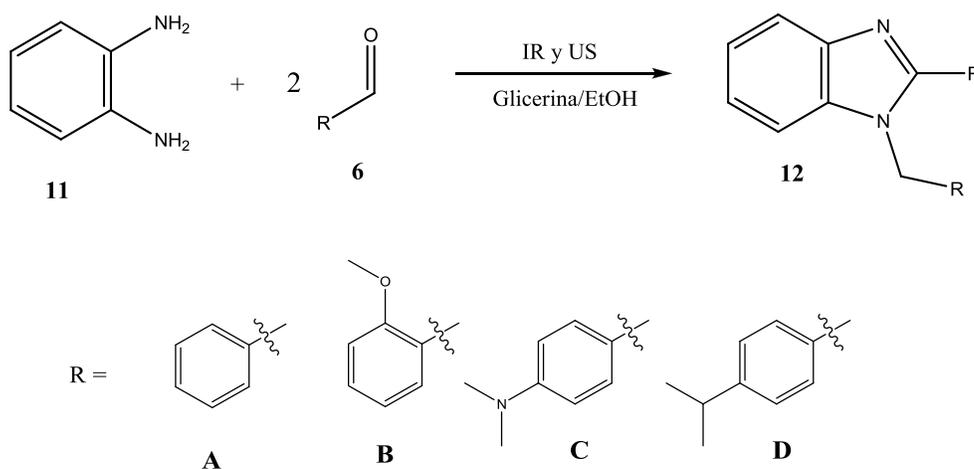


Figura 19: Montaje para reacciones con IR/US, donde A = Módulo de US, B = Reóstato, C = Sonda de US y D = Equipo de IR.

El equipo empleado para los puntos de fusión fue un aparato SEV modelo PF-300. La Espectrofotometría de Infrarrojo se llevó a cabo con un aparato FT-IR Bruker Tensor 27 con accesorio ATR de diamante, utilizando la técnica ATR (Attenuated Total Reflection). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C se obtuvieron con un espectrómetro Varian EM-390 de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con relación al tetrametilsilano (Me_4Si , $\delta = 0$) y usando sulfóxido de dimetilo hexadeuterado (DMSO , d_6) o cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. La Espectrometría de Masas (EM) se realizó en un espectrómetro JEOL The AccuTOF JMS-T100LC, mediante la técnica DART (Direct Analysis in Real Time).

4.2 Procedimiento experimental

Se mezclaron de forma homogénea 2.31 mmoles de *o*-fenilendiamina (0.25 g), 4.32 mmoles del respectivo aldehído con una mezcla de 5 mL de glicerina y 5 mL de etanol en un matraz bola de 25 mL, sostenido por una pinza de 3 dedos a un soporte universal. La sonda de sonicación se introdujo al medio de reacción y se activó la mezcla con US e IR simultáneamente en intervalos de 1 minuto (Esquema 29). El US y el IR se programaron con las condiciones indicadas en la Tabla 2.



Esquema 29: Reacción general planteada para la obtención de 12.

Tabla 2: Condiciones programadas para el IR y el US

Variable	Infrarrojo (IR)	Variable	Ultrasonido (US)
Potencia	100 % *	Control de frecuencia a distintas temperaturas	n/a **
		Amplitud	80 %
		Intervalo de tiempo	1 min
		Pulso	0:0 segundos ***

*El reóstato posee la opción de inducir un voltaje de 120 o 140 V, aplicándose esta última.

**El sonicador cuenta con un regulador de frecuencia cuando se llega a determinadas temperaturas, en este caso, no se hizo uso de esa herramienta.

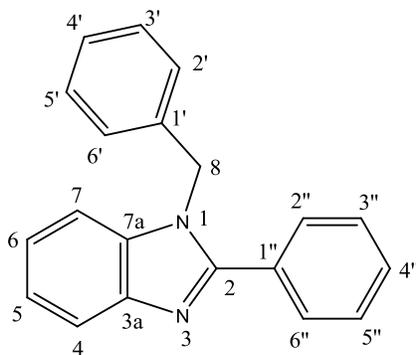
***El sonicador cuenta con un regulador de pulsos, el primer número indica el tiempo que el aparato mantiene sonicando la muestra y el segundo número indica el tiempo que se suspende la sonicación. Tampoco se hizo uso de esta herramienta.

El avance de la reacción se siguió por medio de cromatografía en capa fina (CCF) en intervalos de 1 minuto y usando sistemas de elución hexano/acetato de etilo y tolueno/acetato de etilo en diferentes gradientes, principalmente 6:4. Una vez concluida la reacción, al no detectarse cambios por medio de CCF, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente hasta la precipitación de un sólido que se cristalizaba con una mezcla etanol/agua 7:3 u 8:2 o se aplicaba directamente en placas preparativas para su purificación cuando no precipitaba ningún sólido.

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

5 Resultados y discusión

Las pruebas espectroscópicas realizadas a las moléculas objetivo arrojaron los siguientes resultados:



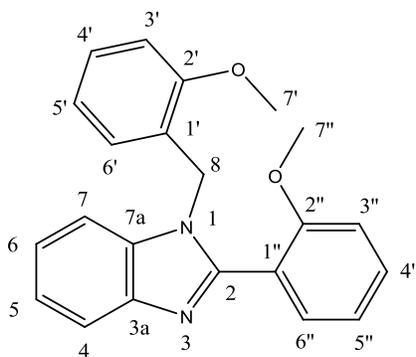
1-Bencil-2-Fenil-1H-benzimidazol (12 A)

IR-ATR (cm⁻¹): 3059, 3030, 732 (Ar-H); 1603 (C=C); 2946, 1709 (CH₂); 1443, 1362 (C=N); 1027 (C-N).

EM DART (19.8 eV) m/z (% a.r.) [Asig.]: 285 (100) [M+1]⁺; 569 (15) [2M+1]⁺.

¹H RMN (300 MHz, DMSO_{d6}): δ ppm 5.56 (s, 2H, H-8); 6.96–6.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-5, H-6); 7.20–7.27 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 7.43–7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4''); 7.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 4H, H-4, H-7, H-3'', H-5''); 7.71 (d, *J* = 5 Hz, 2H, H-2'', H-6'').

¹³C RMN (75 MHz, DMSO_{d6}): δ ppm 153.9 (C-2); 143.3 (C-7a); 137.6 (C-3a); 136.5 (C-1'); 130.8 (C-4''); 130.5 (C-1''); 129.7 (C-3'', C-5''); 129.5 (C-3', C-5'); 129.4 (C-2'', C-6''); 128.1 (C-4'); 126.7 (C-2', C-6'); 123.3 (C-6); 122.9 (C-5); 119.9 (C-4); 111.8 (C-7); 48.1 (C-8).



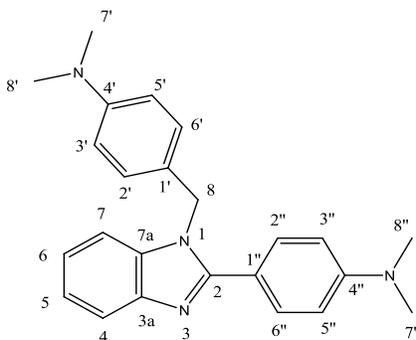
1-(2-Metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1H-benzimidazol (12 B)

IR-ATR (cm⁻¹): 3062, 3008 (Ar-H); 2958, 2933 (CH₃); 2839 (CH₂); 1602 (C=C); 1242 (C=N); 1107, 1044 (C-N); 1021 (C-O).

EM DART (19.8 eV) m/z (% a.r.) [Asig.]: 345 (100) [M+1]⁺, 689 (25) [2M+1]⁺, 283 (11) [M-2(OCH₃)+2], 225 (95) [M-C₆H₄OCH₃+2]

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3.6 (s, 3H, H-7'); 3.8 (s, 3H, H-7''); 5.26 (s, 2H, H-8); 6.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-4'); 6.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-3'); 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-5'); 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-6'); 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4''); 7.19–7.32 (m, 4H, H-6, H-5, H-3'', H-5''); 7.48 (m, 1H, H-6''); 7.56 (dd, *J* = 7.5, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-7); 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ ppm 157.6 (C-2''); 156.4 (C-2'); 152.4 (C-2); 143.3 (C-7a); 135.5 (C-3a); 132.3 (C-6''); 131.4 (C-4''); 128.3 (C-6'); 127.7 (C-4'); 124.5 (C-1'); 122.4 (C-5, C-6); 121.9 (C-5''); 120.8 (C-5'); 120.3 (C-1''); 119.7 (C-4); 110.8 (C-7); 110.7 (C-3''); 109.9 (C-3'); 55.2 (C-7''); 55.1 (C-7'); 43.5 (C-8).



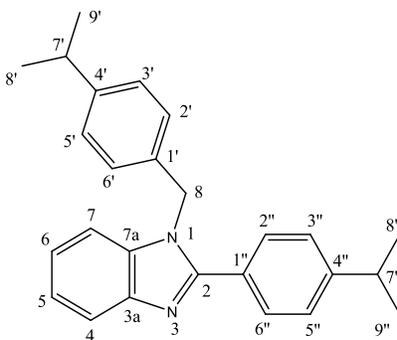
1-(4-Dimetilaminobencil)-2-(4-dimetilaminofenil)-1H-benzimidazol (12 C)

IR-ATR (cm⁻¹): 3081, 3041 (Ar-H); 2882, 2851 (CH₃); 2799 (CH₂); 1608 (C=C); 1356 (C=N); 1167, 1065 (C-N).

EM DART (19.8 eV) m/z (% a.r.) [Asig.]: 371 (100) [M+1]⁺, 238 (22) [M-C₆H₄N(CH₃)₂+2]⁺, 134 (64) [CH₂C₆H₄N(CH₃)₂+1]⁺.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2.95 (s, 6H, H-7', H-8'); 3.03 (s, 6H, H-7'', H-8''); 5.4 (s, 2H, H-8); 6.74 (dd, *J* = 15.2, *J* = 8.7 Hz, 4H, H-3', H-3'', H-5', H-5''); 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-6, H-5); 7.16–7.30 (m, 4H, H-7, H-4, H-2', H-6'); 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'', H-6'').

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ ppm 155.0 (C-4''); 151.1 (C-2); 149.9 (C-4'); 143.3 (C-7a); 136.4 (C-3a); 130.3 (C-2', C-6'); 126.9 (C-2'', C-6''); 124.3 (C-1'); 122.1 (C-6, C-5); 119.2 (C-1''); 117.4 (C-4); 112.8 (C-3', C-5'); 111.8 (C-3'', C-5''); 110.4 (C-7); 48.0 (C-8); 40.5 (C-7', C-8'); 40.2 (C-7'', C-8'').



1-(4-Isopropilbencil)-2-(4-isopropilfenil)-1H-benzimidazol (12 D)

IR-ATR (cm⁻¹): 3054, 1735 (CH's); 2958 (CH₃); 2866 (CH₂); 1612 (C=C); 1252 (C=N); 1110, 1017 (C-N).

EM DART (19.8 eV) m/z (% a.r.) [Asig.]: 369 (100) [M+1]⁺, 737 (75) [2M]⁺.

¹H RMN (300 MHz, DMSO_{d6}): δ ppm 1.22–1.27 (ss, 12H, H-8', H-8'', H-9', H-9''); 2.85–2.98 (m, 2H, H-7', H-7''); 5.44 (s, 2H, H-8); 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7.20–7.23 (m, 2H, H-5, H-6); 7.30–7.32 (m, 2H, H-3'', H-5''); 7.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, H-4, H-7); 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-2'', H-6'').

¹³C RMN (75 MHz, DMSO_{d6}): δ ppm 153.9 (C-2); 150.9 (C-4''); 148.2 (C-4'); 143.4 (C-7a); 136.5 (C-3a); 135.0 (C-1'); 129.7 (C-1''); 128.3 (C-3'', C-5''); 127.4 (C-2', C-6'); 127.3 (C-3', C-5'); 126.6 (C-2'', C-6''); 123.2 (C-6), 122.8 (C-5); 119.8 (C-4); 111.7 (C-7); 47.9 (C-8); 33.9 (C-7''); 33.6 (C-7'); 24.4 (C-8', C-8''); 24.3 (C-9', C-9'').

En cuanto a la reacción, ésta se llevó a cabo mezclando la *o*-fenilendiamina y los respectivos aldehídos aromáticos en una relación 1:2 programando el módulo de ultrasonido a una amplitud de 100 % y la lámpara de infrarrojo a máxima potencia, sin embargo, la mezcla ebulle demasiado rápido por el efecto de la cavitación y, dado que el sistema era abierto y sin camisa refrigerante, la mezcla de reacción salía expedida del recipiente y había perdida en el rendimiento. Con esta situación, se disminuyó la amplitud de la sonda a 80 %, resultando en una ebullición más lenta y permitiendo que los intervalos de activación fueran de 1 minuto ininterrumpido.

Una vez concluido el minuto, la mezcla se dejaba enfriar 5–10 minutos y se aplicaba en cromatofolios, repitiendo el proceso anterior hasta no observar cambios en la misma. Los compuestos **12 A** y **12 D** se pudieron separar y definir adecuadamente en un sistema hexano/acetato de etilo 6:4, mientras que el compuesto **12 B** tuvo que eluirse en un sistema inicial de hexano/acetato de etilo 6:4 y posteriormente a 7:3 con los mismos disolventes para visualizarse en el cromatofolio. Finalmente, **12 C** tuvo que eluirse en un sistema tolueno/acetato de etilo 6:4 para mejorar la resolución.

En la mayoría de los casos, los compuestos se purificaron, primero, permitiendo que las mezclas de reacción se enfriaran a temperatura ambiente hasta la precipitación de un sólido, el cual se filtró y se eluyó para corroborar, de manera cualitativa, que los contaminantes no estuvieran presentes en una cantidad importante (especialmente el benzimidazol 2-sustituido), recristalizando posteriormente con mezclas etanol-agua, cuyas proporciones pueden observarse en la Tabla 3. Los compuestos que no precipitaron o que estaban demasiado contaminados, se aplicaron en placas preparativas, separándolos de la sílice a filtración en una cubierta de celita a vacío y con una mezcla acetona/etanol, evaporando posteriormente a sequedad los extractos. En la Tabla 3, se puede observar los resultados de la purificación y caracterización de los compuestos **12 A**, **12 B**, **12 C** y **12 D**.

Tabla 3: Estructura, rendimiento, punto de fusión experimental y en la literatura de los benzimidazoles 1,2-disustituídos sintetizados.

Estructura	Rendimiento y aspecto	P.F. experimental	P.F. literatura	Tiempo de reacción	Purificación
<p>12 A</p>	55% Sólido café granulado	122–124 °C	123–124 °C ⁵⁵	10 minutos	Placa cromatográfica en sistema hexano/acetato de etilo 6:4
<p>12 B</p>	45% Sólido blanco y esponjoso	138–140 °C	149–152 °C ⁵⁶	3 minutos	Filtración y recristalización en mezcla etanol/agua 7:3.
<p>12 C</p>	45% Sólido amarillo esponjoso	170–172 °C	168–170 °C ⁵⁷	12 minutos	Filtración y placa cromatográfica en sistema tolueno/acetato de etilo 6:4. Posterior recristalización en mezcla etanol/agua 8:2.
<p>12 D</p>	63% Sólido blanco esponjoso	155–162 °C	172 °C ⁵⁸	3 minutos	Filtración y recristalización en mezcla etanol/agua 8:2.

Como se observa en la Tabla 3, los tiempos de reacción son cortos (3–12 minutos) y los rendimientos son moderados (45–63%), considerándose una buena opción para sintetizar benzimidazoles 1,2-disustituídos.

Una vez que se han analizado los rendimientos, características físicas y medios de purificación de los derivados de **12** se procederá a analizar la evidencia espectroscópica que demuestre que se obtuvieron los productos deseados y descritos con anterioridad. Dado que los derivados de **12** poseen estructuras muy semejantes, solo se analizara a **12 D** debido a que posee la mayor cantidad de átomos en su estructura y sus datos espectroscópicos se recopilan junto a los de **12 A**, **12 B** y **12 C** según el experimento espectroscópico aplicado.

En el Espectro No. 13 de Infrarrojo de **12 D** pueden observarse 2 bandas en 3054 y 1735 cm^{-1} que se asignan a la vibración de los enlaces Ar-H; más adelante puede observarse una banda a 2958 cm^{-1} que corresponde a los enlaces C-H de los grupos metilo (CH_3); casi inmediatamente puede encontrarse otra banda a 2866 cm^{-1} que se atribuye a la vibración del enlace C-H en los metilenos (CH_2); en una zona inferior se halla una banda a 1612 cm^{-1} que se debe a los enlaces C=C aromáticos; no muy lejos puede admirarse una banda a 1252 cm^{-1} cuyo valor se ha asignado a la vibración del enlace C=N del anillo imidazólico; finalmente puede prestarse atención a 2 bandas cuyos valores son de 1110 y 1017 cm^{-1} y se han asignado al enlace C-N del anillo imidazólico. La ausencia de bandas por las zonas de 3300 a 3500 cm^{-1} indican a su vez que no existe presencia del enlace N-H y, por ende, del benzimidazol 2-sustituido. El resto de los datos de IR-ATR para los derivados de **12** se han depositado en la Tabla 4.

Tabla 4: Bandas de IR-ATR asignadas a los diversos grupos funcionales de los derivados de 12.

Grupo funcional	12 A (cm^{-1})	12 B (cm^{-1})	12 C (cm^{-1})	12 D (cm^{-1})
Ar-H	3059, 3030, 732	3062, 3008	3081, 3041	3054, 1735
CH₃		2958, 2933	2882, 2851	2958
CH₂	2946, 1709	2839	2799	2866
C=C	1603	1602	1608	1612
C=N	1443, 1362	1242	1356	1252
C-N	1027	1107, 1044	1167, 1065	1110, 1017
C-O		1021		

En el Espectro No. 14 de RMN ^1H de **12 D** puede observarse una señal séxtuple en un intervalo de 1.22 a 1.27 ppm que integra para 12 protones pertenecientes a grupos metilo (H-8', H-8'', H-9', H-9''); más adelante puede observarse una señal múltiple en un intervalo de 2.85 a 2.98 ppm que integra para 2 protones (H-7', H-7'') pertenecientes a grupos metilenos; en campo más bajo puede encontrarse una señal simple a 5.44 ppm que integra para 2 protones (H-8) ubicados en otro grupo metileno; se pueden contemplar 2 señales dobles en 7.03 ppm ($J = 8.2$ Hz, 2H, H-2', H-6') y 7.18 ppm ($J = 8.1$ Hz, 2H, H-3', H-5') correspondientes a los protones del anillo aromático bencílico; cerca de esta zona hay 2 señales múltiples en los intervalos de 7.20 a 7.23 ppm y 7.30 a 7.32 ppm que integran para 4 protones respectivamente (H-5, H-6 y H-3'', H-5''), donde el primer intervalo corresponde a protones en el anillo bencílico del benzimidazol y el segundo intervalo pertenece a protones situados en el anillo aromático fenilo situado en posición 2 del benzimidazol; finalmente pueden apreciarse 2 señales dobles a 7.65 ppm ($J = 1.2$ Hz, 2H, H-4, H-7) y 7.87 ppm ($J = 8$ Hz, 2H, H-2'', H-6''), donde la primera señal pertenece a protones en el anillo bencílico del benzimidazol y la segunda señal pertenece a protones situados en el anillo aromático fenilo situado en posición 2 del benzimidazol. El resto de los datos de RMN ^1H para los derivados de **12** se han depositado en la Tabla 5.

En el Espectro No. 15 de RMN ^{13}C de **12 D** pueden observarse 4 señales cuyos valores son 24.3 ppm (C-9', C-9''); 24.4 ppm (C-8', C-8''); 33.6 ppm (C-7') y 33.9 ppm (C-7''), las cuales pertenecen a átomos de carbono situados en los sustituyentes isopropilo de la estructura; más adelante hay una señal con un valor de 47.9 ppm que se ha asignado al grupo metileno C-8; en campo más bajo pueden apreciarse 2 señales con valores de 111.7 y 119.8 ppm respectivamente y que se atribuyen a los carbonos C-7 y C-4, ambos ubicados en el anillo bencílico del imidazol; en 122.8 ppm y 123.2 ppm se encuentran 2 señales cuya identidad se adjudica a C-5 y C-6, los cuales se hallan muy próximos a C-7 y C-4; muy cerca de esta zona hay 2 señales cuyos valores son 126.6 y 127.3 ppm, las cuales pertenecen a los carbonos C-2'', C-6'' y C-3', C-5' respectivamente, los cuales se ubican en el anillo aromático bencílico y fenilo de la posición 1 y 2 del anillo benzimidazólico; de manera similar, las señales 127.4 y 128.3 ppm pertenecen a los carbonos C-2', C-6' y C-3'' y C-5'', los cuales se ubican en las mismas zonas de los átomos mencionados anteriormente; de manera muy próxima a esas zonas se hallan las señales 129.7 y 135.0 ppm que se adjudican a C-1'' y C-1'; situados en el anillo bencílico del benzimidazol, las señales 136.5 y 143.4 ppm pertenecen a los carbonos C-3a y C-7a respectivamente; en 148.2 y 150.9 ppm se aprecian 2 señales que se han asignado a C-4' y C-4'', cuya ubicación es cercana a

C-1' y C-1''; finalmente hay una señal en 153.9 ppm cuya identidad se atribuye a C-2, el cual se ubica en el anillo imidazólico del benzimidazol. El resto de los datos de RMN 13C para los derivados de **12** se han depositado en la Tabla 6.

Tabla 5: Señales de RMN de ¹H asignadas a los derivados de 12.

Intervalo de ppm	12 A (300 MHz, DMSO _{d6} , δ ppm)	12 B (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm)	12 C (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm)	12 D (300 MHz, DMSO _{d6} , δ ppm)
1-2 ppm				1.22-1.27 (ss, 12H, H-8', H-8'', H-9', H-9'')
2-3 ppm			2.95 (s, 6H, H-7', H-8')	2.85-2.98 (m, 2H, H-7', H-7'')
3-4 ppm		3.6 (s, 3H, H-7'); 3.8 (s, 3H, H-7'')	3.03 (s, 6H, H-7'', H-8'')	
5-6 ppm	5.56 (s, 2H, H-8)	5.26 (s, 2H, H-8)	5.4 (s, 2H, H-8)	5.44 (s, 2H, H-8)
6-7 ppm	6.96-6.98 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H-5, H-6)	6.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-4'); 6.79 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-3'); 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-5'); 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-6')	6.74 (dd, J = 15.2, J = 8.7 Hz, 4H, H-3', H-3'', H-5', H-5'')	
7-7.5 ppm	7.20-7.27 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 7.43-7.45 (d, J = 7.9 Hz, H-4'')	7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-4''); 7.19-7.32 (m, 4H, H-5, H-6, H-3'', H-5''); 7.48 (m, 1H, H-6'')	7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-5, H-6); 7.16-7.30 (m, 4H, H-4, H-7, H-2', H-6')	7.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7.20-7.23 (m, 2H, H-5, H-6); 7.30-7.32 (m, 2H, H-3'', H-5'')
7.5-8.0 ppm	7.51 (d, J = 1.7 Hz, 4H, H-4, H-7, H-3'', H-5''); 7.71 (d, J = 5 Hz, 2H, H-2'', H-6'')	7.56 (dd, J = 7.5, J = 1.5 Hz, 1H, H-7); 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4)	7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-2'', H-6'')	7.65 (d, J = 1.2 Hz, 2H, H-4, H-7); 7.87 (d, J = 8 Hz, 2H, H-2'', H-6'')

Tabla 6: Señales de RMN de ^{13}C asignadas a los derivados de **12.**

Intervalo de ppm	12 A (75 MHz, DMSO _{d6} , δ ppm)	12 B (75 MHz, CDCl ₃ , δ ppm)	12 C (75 MHz, CDCl ₃ , δ ppm)	12 D (75 MHz, DMSO _{d6} , δ ppm)
20-40 ppm				24.3 (C-9', C-9''); 24.4 (C-8', C-8''); 33.6 (C-7'); 33.9 (C-7'')
40-60 ppm	48.1 (C-8)	43.5 (C-8); 55.1 (C-7'); 55.2 (C-7'')	40.2 (C-7'', C-8''); 40.5 (C-7', C-8'); 48.0 (C-8)	47.9 (C-8)
100-120 ppm	111.8 (C-7); 119.9 (C-4)	109.9 (C-3'); 110.7 (C-3''); 110.8 (C-7); 119.7 (C-4)	110.4 (C-7); 111.8 (C-3'', C-5''); 112.8 (C-3', C-5'); 117.4 (C-4); 119.2 (C-1'')	111.7 (C-7); 119.8 (C-4)
120-130 ppm	122.9 (C-5); 123.3 (C-6); 126.7 (C-2', C-6'); 128.1 (C-4'); 129.4 (C-2'', C-6''); 129.5 (C-3', C-5'); 129.7 (C-3'', C-5'')	120.3 (C-1''); 120.8 (C-5'); 121.9 (C-5''); 122.4 (C-5, C-6); 124.5 (C-1'); 127.7 (C-4'); 128.3 (C-6')	122.1 (C-5, C-6); 124.3 (C-1'); 126.9 (C-2'', C-6'')	122.8 (C-5); 123.2 (C-6); 126.6 (C-2'', C-6''); 127.3 (C-3', C-5'); 127.4 (C-2', C-6'); 128.3 (C-3'', C-5''); 129.7 (C-1'')
130-140 ppm	130.5 (C-1''); 130.8 (C-4''); 136.5 (C-1'); 137.6 (C-3a)	131.4 (C-4''); 132.3 (C-6''); 135.5 (C-3a)	130.3 (C-2', C-6'); 136.4 (C-3a)	135.0 (C-1'); 136.5 (C-3a)
140-150 ppm	143.3 (C-7a)	143.3 (C-7a)	143.3 (C-7a); 149.9 (C-4')	143.4 (C-7a); 148.2 (C-4')
150-160 ppm	153.9 (C-2)	152.4 (C-2); 156.4 (C-2'); 157.6 (C-2'')	151.1 (C-2); 155.0 (C-4'')	150.9 (C-4''); 153.9 (C-2)

En el Espectro No. 16 de Masas de **12 D** hay 2 picos, cuyo valor de m/z (% a.r.)[Asig] es 369 (100) $[\text{M}+1]^+$ y 737 (75) $[2\text{M}]$, donde el primer valor corresponde al compuesto deseado al cual se le suma una unidad debido a la captación de protones que puede darse durante la realización de la técnica DART, mientras que el segundo valor se adjudica a un dímero de la molécula deseada, la cual es producto de factores como el uso de una gran cantidad de muestra al efectuar la técnica DART.⁵⁹ El resto de los datos de la EM DART para los derivados de **12** se han depositado en la Tabla 7.

Tabla 7: Picos de EM DART asignados a los diversos iones del análisis de los derivados de 12.

12 A	12 B	12 C	12 D
m/z (% a.r)[Asig]	m/z (% a.r)[Asig]	m/z (% a.r)[Asig]	m/z (% a.r)[Asig]
569 (15) $[2M + 1]^+$	689 (25) $[2M + 1]^+$	371 (100) $[M + 1]^+$	737 (75) $[2M]^+$
285 (100) $[M + 1]^+$	345 (100) $[M + 1]^+$	238 (22) $[M -$ $H_2CC_6H_4N(CH_3)_2]^+$, ***	369 (100) $[M + 1]^+$
	283 (11) $[M - 2(CH_3O)$ $+ 1]^+$, *	134 (64) $[H_2CC_6H_4N(CH_3)_2]^+$, ****	
	225 (95) $[M -$ $H_2CC_6H_4OCH_3 + 2]^+$, **		

* Los iones corresponden a la Figura 20 acorde a los incisos * \rightarrow A), ** \rightarrow B), *** \rightarrow C) y **** \rightarrow D).

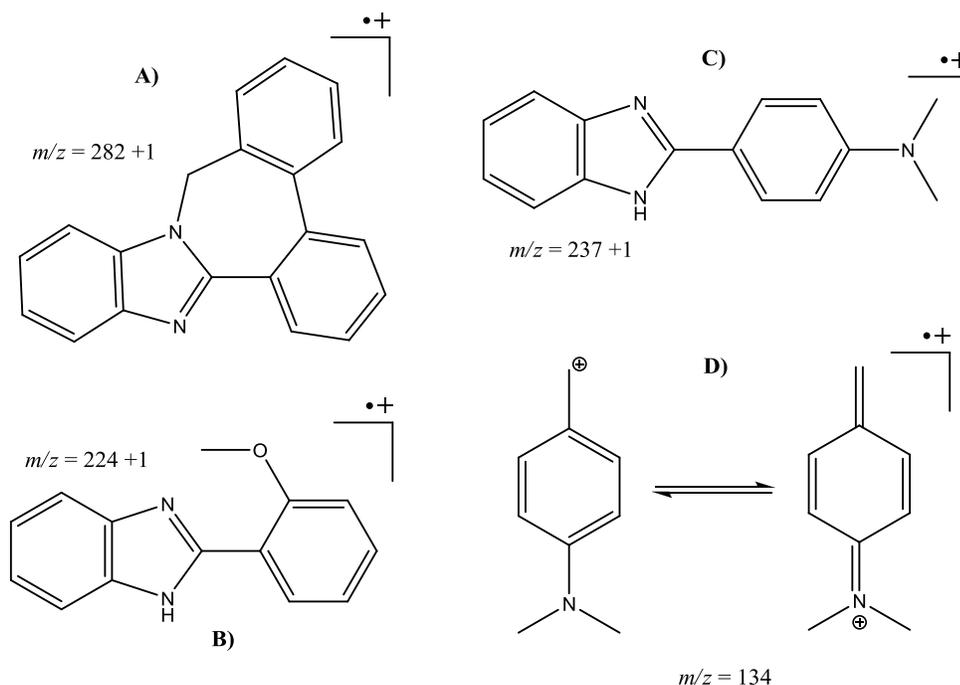
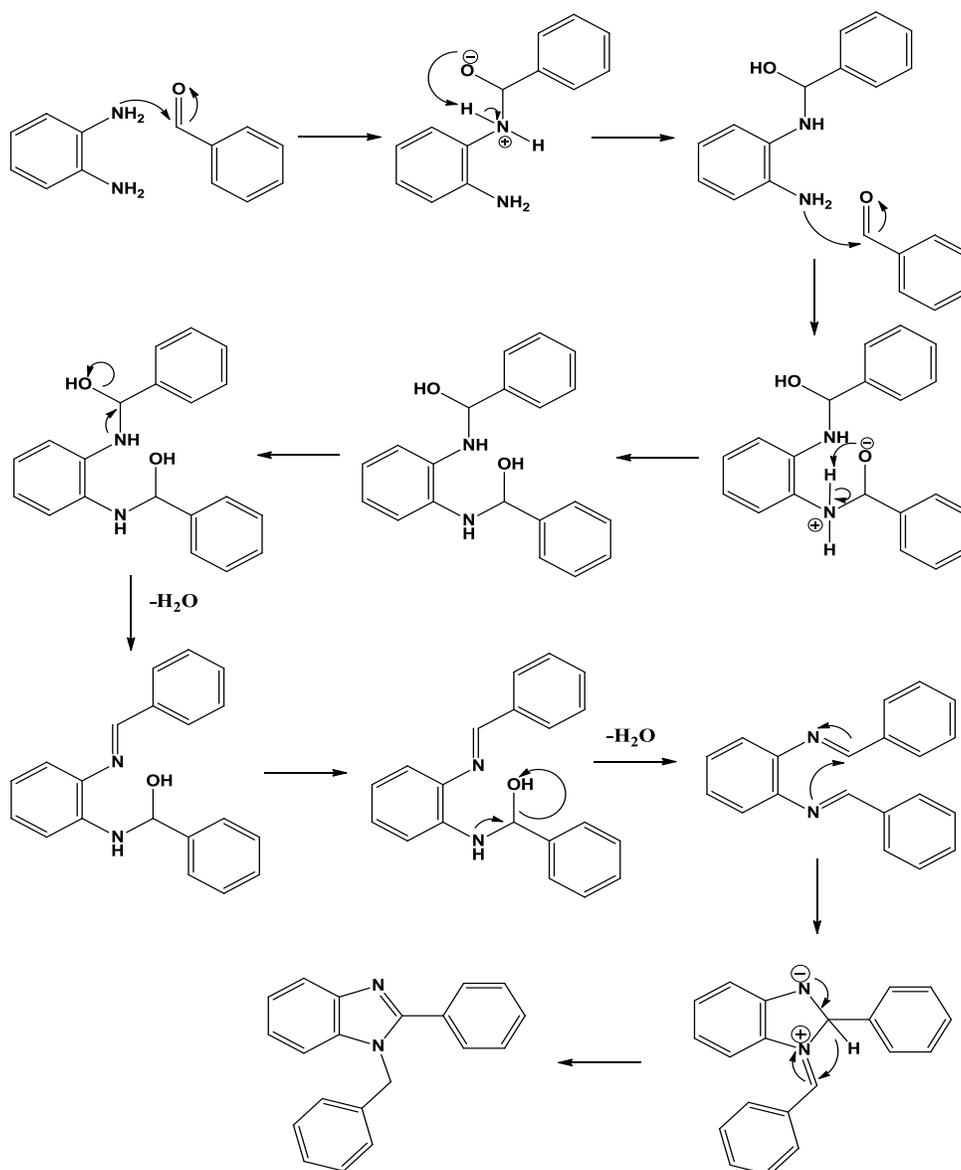


Figura 20: Propuestas en la estructura de iones para la relación m/z .

Una vez analizada la evidencia espectroscópica obtenida para sustentar este trabajo, a continuación se propone el mecanismo reacción por el cual se llevó a cabo la obtención de los productos ya expuestos. Para generalizar el proceso, se describirá la propuesta para la formación de **12 A**.

Inicialmente, se propone una reacción de adición nucleofílica entre los grupos amino de la *o*-fenilendiamina con 2 equivalentes del grupo carbonilo del benzaldehído. La transferencia de electrones

de los átomos de nitrógeno al enlace C-N, promueve la eliminación de 2 moléculas de agua y la formación de una doble imina, que es uno de los intermediarios que se han podido detectar en reacciones de síntesis de benzimidazoles.⁶⁰ Posteriormente, un ataque nucleofílico intramolecular de un átomo de nitrógeno de un grupo imino al carbono de la otra función imino, promueve el cierre del anillo imidazólico creando una entidad tipo zwitterión, en la que se promueve, al migrar la carga negativa del nitrógeno para formar un doble enlace C-N, la migración [1,3] de un hidruro que se adiciona al átomo de carbono bencílico en la posición 1, creando así el producto deseado (Esquema 30).



Esquema 30: Formación del benzimidazol 1,2-disustituido.

Con todo lo anterior, se procederá a analizar algunos factores de relevancia para la Química Verde como la economía atómica de la reacción (Principio 2) y el consumo energético del proceso (Principio 6):

a) Cálculo de la economía atómica:

Esta se calcula dividiendo la masa molecular del producto entre la suma de las masas moleculares de los reactivos y el resultado multiplicado por 100. Por ejemplo, para calcular la economía atómica del 2-fenil-1-fenilmetil-1H-benzimidazol, se divide la masa molecular de este (284.35 g/mol) entre la suma de los reactivos, expresándose de esta manera:

$$\frac{(\text{Producto}) 284.35 \text{ g/mol}}{108.14 \frac{\text{g}}{\text{mol}} (\text{o-fenilendiamina}) + 2(106.12 \frac{\text{g}}{\text{mol}})(\text{benzaldehído})} \times 100 = 88.75\%$$

Realizando el mismo cálculo para los demás benzimidazoles 1,2-disustituídos se obtienen los siguientes resultados expresados en la Tabla 8, cuyos valores son bastante aceptables:

<i>Tabla 8: Economía atómica de los productos (12 B) a (12 D)</i>	
<i>Producto</i>	<i>Economía Atómica</i>
(12B)	90.52%
(12C)	91.13%
(12D)	91.09%

b) Cálculo del consumo energético:

Para medir el consumo energético, se toma en cuenta la potencia de cada aparato del sistema IR/US. En este caso son 2 aparatos: la lámpara de IR que tiene una potencia de 250 W, usándose al 100 % de su capacidad y la sonda de US que posee 500 W de potencia, la cual se utilizó a un 80 % de su máxima capacidad, por lo que se realizan los siguientes cálculos:

$$250 \text{ W} + 500 \text{ W} (0.8) = 650 \text{ W} \rightarrow \text{Potencia total}$$

$$650 \text{ W} \left(\frac{1 \text{ kW}}{1000 \text{ W}} \right) (1 \text{ h}) = 0.65 \text{ kWh}$$

El gasto total del equipo corresponde a 0.65 kWh, sin embargo, no se usó por una hora, sino en un intervalo de 3 a 15 minutos (0.05 a 0.25 horas), por lo que se hace un cálculo para el gasto energético bajo un determinado tiempo:

$$0.65 \text{ kWh} (0.05) = 0.0325 \text{ kWh}$$

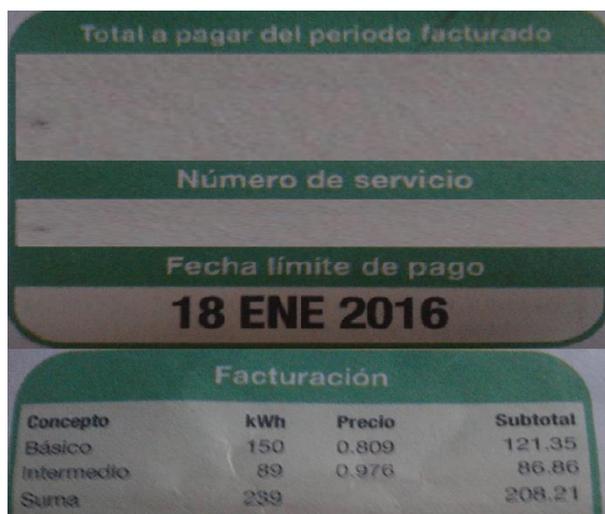
$$0.65 \text{ kWh} (0.25) = 0.1625 \text{ kWh}$$

Así, el gasto energético del equipo en un intervalo de 3 a 15 minutos fue de 0.0325–0.1625 kWh, lo que implica un gasto, acorde a los costos mostrados en la Figura 21 de:

$$0.0325 \text{ kWh} \left(0.809 \frac{\text{pesos}}{\text{kWh}} \right) = 0.0263 \text{ pesos}$$

$$0.1625 \text{ kWh} \left(0.809 \frac{\text{pesos}}{\text{kWh}} \right) = 0.1314 \text{ pesos}$$

Así se concluye que el gasto energético fue de 0.0263 a 0.1314 pesos, el cual es un precio bastante razonable.



Total a pagar del periodo facturado			
Número de servicio			
Fecha límite de pago			
18 ENE 2016			
Facturación			
Concepto	kWh	Precio	Subtotal
Básico	150	0.809	121.35
Intermedio	89	0.976	86.86
Suma	239		208.21

Figura 21: Fragmento de recibo actual de Comisión Federal de Electricidad (CFE) marcando los precios por kWh de acuerdo al concepto. El concepto tomado para el cálculo fue el consumo básico.

Para concluir este análisis, se examinará “qué tan verde” es el procedimiento aquí descrito, con base a la metodología propuesta por Morales y colaboradores⁶¹. Esta se basa en el cumplimiento de los principios de la Química Verde y es de carácter mixto: cualitativa, mediante un código de color que puede observarse en la Figura 22 y semicuantitativa, a través del uso de una escala numérica tipo Likert (1–10). Se incluye un código de colores y la escala va de totalmente café (1) a totalmente verde (10), como puede verse en la Tabla 9, e indica cuál es el grado de acercamiento al protocolo de la Química Verde.

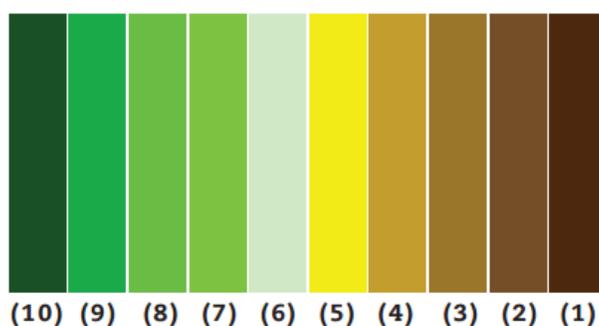
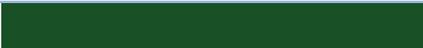
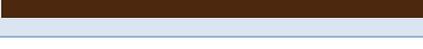


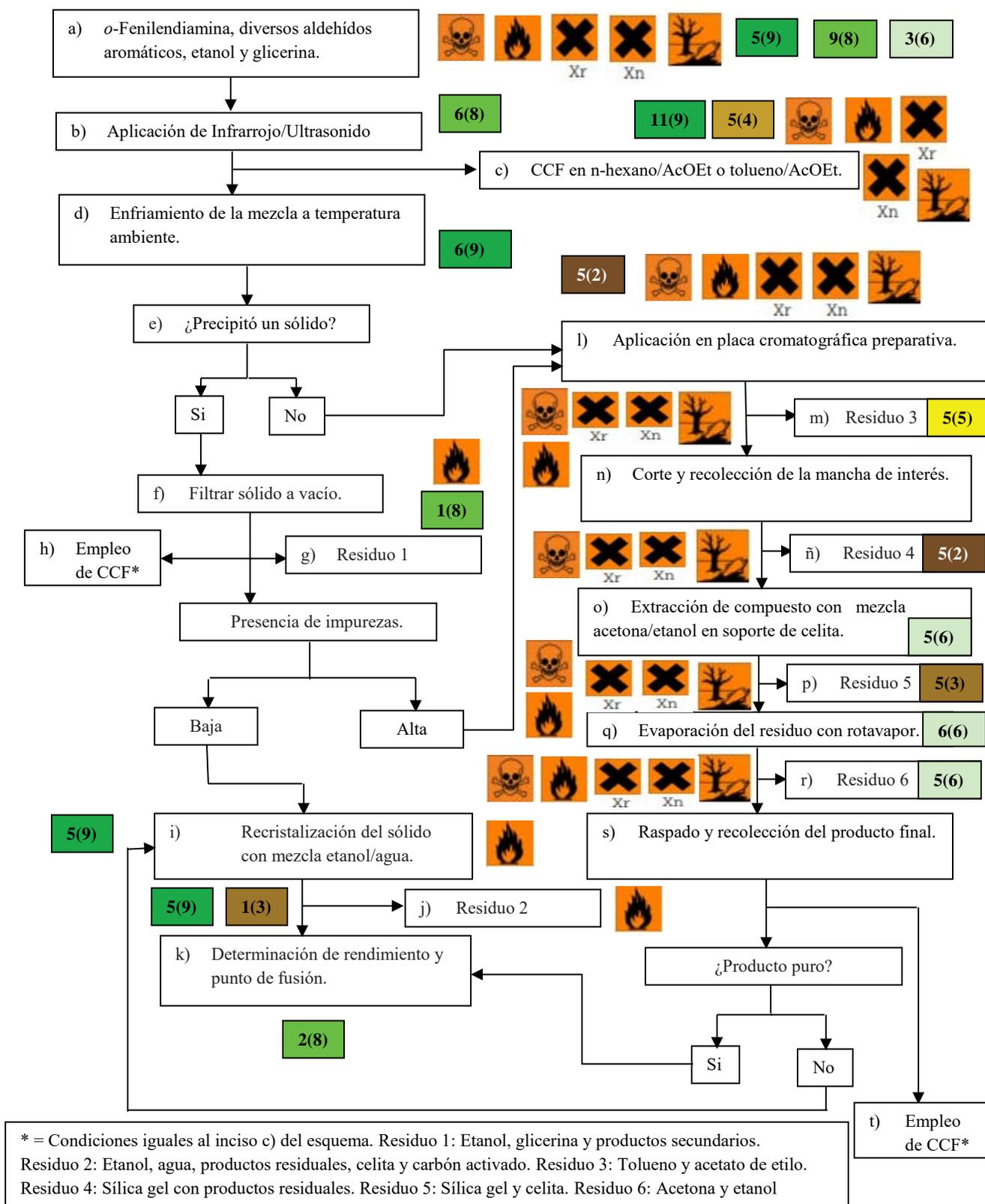
Figura 22: Código de color para evaluar el acercamiento verde: 10, completamente verde, 1 totalmente café.

Tabla 9: Escala de análisis y evaluación.		
Color	Valor	Designación
	(10)	Totalmente verde
	(9)	Gran acercamiento verde
	(8)	Muy buen acercamiento verde
	(7)	Buen acercamiento verde
	(6)	Ligero acercamiento verde
	(5)	Transición café a verde
	(4)	Ligeramente café
	(3)	Medianamente café
	(2)	Muy café
	(1)	Totalmente café

La aplicación de esta metodología se puede resumir en los siguientes pasos:

1. Leer el documento a evaluar, para lograr la mayor comprensión posible de éste.
2. Construir un diagrama de flujo del método experimental, correspondiente al trabajo experimental por evaluar, asignando a cada etapa una letra en minúscula y orden alfabético consecutivo.
3. Colocar para cada etapa experimental un cuadro que contenga un número que indique el principio que se abarca y evaluar, mediante el código de color propuesto en la Figura 22, el grado de acercamiento verde (color-tono) de éstas.
4. Incluir los pictogramas correspondientes a toxicidad , inflamabilidad , corrosión , carácter nocivo  X_n , irritante  X_r y daño al medio ambiente , de los reactivos, disolventes, productos y residuos generados, para lo que se debe tener conocimiento de las propiedades físicas, químicas y toxicológicas de todos ellos para cada paso del desarrollo experimental.
5. Elaborar una tabla mostrando el orden en el cual aparecen cada uno de los pasos experimentales en el diagrama de flujo y la evaluación justificada en los 12 principios de la Química Verde que se hace para cada paso del proceso.
6. Realizar la evaluación sumativa fundamentada del acercamiento verde del proceso; es decir, explicar por qué se considera que se cumplieron o no determinados principios de la Química Verde.
7. Presentar al final del diagrama de flujo experimental, la escala tipo Likert de asignación numérica y de color correspondiente, la cual se determina mediante la sumatoria de las evaluaciones realizadas y que se divide entre el total de eventos analizados.

Con todo esto, se muestra a continuación el Esquema 31 que abarca los puntos mencionados con anterioridad, para el trabajo aquí presentado:



Esquema 31: Metodología experimental evaluada con los principios de la Química

Una vez construido el diagrama de flujo que describe y califica cada paso de la metodología experimental, en concordancia con los principios de la Química Verde y la propuesta de Morales y colaboradores, se presenta la Tabla 10 que explica con más detalles lo concerniente a las evaluaciones aplicadas en el Esquema 31:

Tabla 10: Análisis y evaluación de los pasos en la metodología experimental.*

Inciso	Evaluación
a)	El etanol (I) y la glicerina (II) son disolventes prácticamente inocuos, sin embargo, el etanol es inflamable, por lo que se considera establecer una evaluación con un gran acercamiento verde (9) con respecto al principio 5. Cabe destacar que la glicerina se está usando como disolvente dado su alto punto de ebullición, por lo que se puede calificar con un muy buen acercamiento verde (8) respecto al principio 9. En cuanto a los aldehídos aromáticos (III), se reporta que son sustancias inflamables, irritantes y tóxicas y la <i>o</i> -fenilendiamina (IV) se reporta como causante de cáncer de hígado. En cuanto al uso de etanol y glicerina, es preciso considerar una evaluación de ligero acercamiento verde (6) con respecto al principio 3.
b)	El uso de energías alternas, como el IR y el US, para optimizar las condiciones y tiempos de reacción deben evaluarse con un muy buen acercamiento verde (8) con respecto al principio 6, ya que los intervalos de tiempo son cortos (3-12 minutos) y el consumo energético es de 0.0325–0.1625 KWh.
c)	El seguimiento de una reacción química por medio de CCF debe evaluarse como un gran acercamiento verde (9) en cuanto al principio 11, sin embargo, el uso de hexano (V) y tolueno (VI), 2 solventes bastante tóxicos en conjunción con el acetato de etilo (VII), el cual es el menos tóxico de los componentes para los sistemas de elución; así, se considera calificar estos aspectos como ligeramente café (4) con respecto al principio 5.
d)	Permitir que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente por sí sola, permite evaluar este proceso como un gran acercamiento verde (9) con respecto al principio 6.
e)	En este paso no es posible aplicar alguno de los 12 principios.
f)	En este paso no es posible aplicar alguno de los 12 principios.
g)	Entre los residuos de la filtración se obtienen principalmente etanol y glicerina con pequeñas cantidades de productos secundarios de la reacción, por lo que es conveniente calificar este paso con muy buen acercamiento verde (8) acorde al principio 1, ya que la glicerina y el etanol se pueden destilar para un próximo uso.
h)	Se califica igual que el inciso c).
i)	Al usar etanol y agua como medio de recristalización prácticamente inocuo, se considera calificar este paso con un gran acercamiento verde (9) con respecto al principio 5, especialmente con el agua, que se considera el disolvente verde universal.
j)	Los residuos aquí producidos son una mezcla de etanol y agua con pequeñas cantidades de contaminantes, celita y carbón activado. El etanol y el agua califican para un gran acercamiento verde (9) con respecto al principio 5, sin embargo la celita (VIII) y el carbón activado (VIII) son residuos que aunque son reciclables, necesitan tratamientos que invierten grandes cantidades de energía, por lo que es prudente calificar los residuos conforme al principio 1 como medianamente café (3).
k)	Lo que se buscaría evaluar en este punto sería la economía atómica, la cual se encuentra en un intervalo de 88.75 a 91.13 %, por lo que de acuerdo al principio 2, este punto se puede evaluar como un muy buen acercamiento verde (8).

l)	El uso de sílica gel (VIII) para placa preparativa, implica el empleo de un auxiliar y en gran cantidad, por lo que este paso se califica como muy café (2) en cuanto al principio 5.
m)	Los residuos producidos aquí (mezcla de tolueno y acetato de etilo), se pueden calificar como transición café a verde (5) con respecto al principio 5, debido a la cantidad que se usa de mezcla (150-200 mL) y a su recuperación mediante destilación.
n)	En este paso no es posible aplicar alguno de los 12 principios.
ñ)	La sílica gel impregnada de productos secundarios no útiles o recuperables es el desecho a evaluar, siendo muy café (2) en cuanto al principio 5, ya que se usa mucha cantidad (25 g/placa) y al igual que el carbón activado y la celita, se puede reciclar pero se invertirían grandes cantidades de energía para su purificación.
o)	Usando acetona (IX) y etanol como disolventes de extracción, conviene calificarlo con ligero acercamiento verde (6) con respecto al principio 5, debido al carácter tóxico e inflamable de la acetona, que se sopesa un poco con la inocuidad casi total del etanol, el cual prácticamente solo es inflamable.
p)	Los desechos aquí producidos son la sílica gel que contenía al producto de interés y la celita, las cuales se califican como medianamente café (3) en cuanto al principio 5, debido a lo especificado en incisos anteriores.
q)	Al usar un rotavapor para eliminar los disolventes, es necesario evaluar esto como un ligero acercamiento verde (6) en cuanto al principio 6, debido a que el proceso no es a condiciones y temperatura ambiente pero se usa para recuperar disolventes.
r)	El residuo obtenido aquí es una mezcla de acetona y etanol, que se evaluará igual que el inciso o).
s)	En este paso no es posible aplicar alguno de los 12 principios.
t)	Se califica igual que el inciso c).

* Las propiedades y toxicidad de los reactivos usados fueron obtenidas de las fichas de seguridad de Sigma-Aldrich⁶² y de la lista TRI (Toxic Release Inventory/Inventario de Liberación de Tóxicos) perteneciente a la EPA (Environmental Protection Agency/ Agencia de Protección Ambiental) de los Estados Unidos⁶³.

I = El etanol solo es inflamable, fácilmente biodegradable (95 %) y no aparece en la lista TRI.

II = La glicerina solo es inflamable, no se informa su capacidad de biodegradación y no aparece en la lista TRI.

III = Los 4 aldehídos aromáticos usados en este experimento fueron:

- Benzaldehído: Líquido inflamable, tóxico e irritante, fácilmente biodegradable (95 %).
- 2-Metoxibenzaldehído u *o*-anisaldehído: Líquido tóxico e irritante, no se informa de su capacidad de biodegradación.
- 4-N,N-Dimetilaminobenzaldehído: Sólido prácticamente inocuo, parcialmente biodegradable.
- 4-Isopropilbenzaldehído: Líquido tóxico e irritante, no se informa de su capacidad de biodegradación.

Ninguno está en la lista TRI.

IV = La *o*-fenilendiamina es un sólido tóxico, irritante y moderadamente cancerígeno y mutagénico, no biodegradable que se encuentra en la lista TRI, en la sección de sustancias cancerígenas.

V = El hexano es un líquido tóxico, irritante, inflamable, cancerígeno y teratógeno, no se informa de su capacidad de biodegradación, se encuentra en la lista TRI en la sección de efectos crónicos no cancerígenos, siendo su efecto de carácter neuronal.

VI = El tolueno es un líquido inflamable, tóxico, irritante y teratógeno, fácilmente biodegradable, se encuentra en la lista TRI sin poseer una categoría específica. Algunos artículos mencionan que si bien no es el solvente preferible en una metodología “verde” si es prudente su uso⁶⁴.

VII = El acetato de etilo es un líquido inflamable, irritante y tóxico, fácilmente biodegradable (79 %) el cual no está en la lista TRI.

VIII = La sílica gel, la celita y el carbón activado no aparecen en la lista TRI y aunque se reportan métodos para la reutilización de sílica gel que bien podrían aplicarse también a la celita y al carbón activado, éstos requerirían mucha energía⁶⁵. Cabe destacar que el carbón activado viene de una fuente renovable.

IX = La acetona es un líquido inflamable, tóxico e irritante, fácilmente biodegradable (91 %) que no se encuentra en la lista TRI.

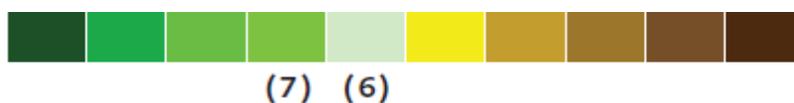
Una vez expuesto el análisis completo de la metodología, es importante mencionar que el tratamiento de cada producto final fue diferente y no incluyeron necesariamente todos los incisos mencionados en la tabla anterior, por lo que se asignan los mismos a cada compuesto de la siguiente manera:

- a) Compuesto **12 A**: Incisos a), b), c), d), e), l), m), n), ñ), o), p), q), r), s), t) y k).
- b) Compuesto **12 B**: Incisos a), b), c), d), e), f), g), h), i), j) y k).
- c) Compuesto **12 C**: Incisos a), b), c), d), e), f), g), h), l), m), n), ñ), o), p), q), r), s), t), i), j) y k).
- d) Compuesto **12 D**: Incisos a), b), c), d), e), f), g), h), i), j) y k).

La asignación de incisos aquí expuesta es necesaria, ya que los pasos con que se purificó cada compuesto darán un valor diferente en cuanto al acercamiento verde, por lo que teniendo en cuenta esto, se evaluará cada vía efectuando la sumatoria de cada punto abordado y dividiéndolo entre el número de eventos, obteniéndose los siguientes resultados:

- a) Compuesto **12 A**: $9 + 8 + 6 + 8 + 9 + 4 + 9 + 2 + 5 + 2 + 6 + 3 + 6 + 6 + 9 + 4 + 8 = 104$ puntos/17 eventos = $6.11 \approx 6$ = Ligero acercamiento verde.
- b) Compuestos **12 B** y **12 D**: $9 + 8 + 6 + 8 + 9 + 4 + 9 + 8 + 9 + 4 + 9 + 9 + 3 = 103$ puntos/14 eventos = $7.35 \approx 7$ = Buen acercamiento verde.
- c) Compuesto **12 C**: $9 + 8 + 6 + 8 + 9 + 4 + 9 + 8 + 9 + 4 + 9 + 3 + 9 + 8 + 2 + 5 + 2 + 6 + 3 + 6 + 6 + 9 + 4 = 146$ puntos/23 eventos = $6.34 \approx 6$ = Ligero acercamiento verde.

En vista de todos estos análisis, finalmente se puede aseverar que la metodología aquí descrita presenta un carácter “verde” que va desde el ligero acercamiento verde (6) hasta el buen acercamiento verde (7).



Capítulo 6: Conclusiones

- ❖ Se llevó a cabo la síntesis en un paso de 2-aril-1-arilmetil-1H-benzimidazoles, empleando de manera simultánea y, por primera vez, irradiación infrarroja y ultrasonido como fuentes de energía, obteniendo éstos en rendimientos moderados.
- ❖ Se llevaron a cabo todas las reacciones guiándolas bajo algunos principios de la Química Verde y evaluando “qué tan verde” era cada proceso.
- ❖ Se empleó glicerina como medio de reacción, demostrando ser un buen disolvente para las condiciones de reacción aquí expuestas.
- ❖ Se caracterizaron los compuestos mediante técnicas de Espectroscopia de Infrarrojo (IR), RMN de ^1H y ^{13}C y Espectrometría de Masas.
- ❖ Se propone la optimización del material de trabajo para una activación continua de la mezcla de reacción con IR/US, ya que el equipo actual solo permite intervalos de 1 minuto; también se propone el uso de un catalizador adicional para mejorar los tiempos y rendimientos de reacción, siendo deseable que éste se ajuste a los principios de la Química Verde.

Referencias

- 1 M. Cabildo, M. Cornago, C. Escolástico, S. Esteban, M.A. Farran, M. Pérez y D. Sanz, “*Procesos Orgánicos de bajo Impacto Ambiental. Química Verde*”, Ediciones UNED, Madrid, **2006**. Pag. 15-19.
- 2 S. Manahan, “*Introducción a la Química Ambiental*”, Editorial Reverte, D.F., **2007**. Pag. 9-10.
- 3 M. Plagiario and M. Rossi, “*The future of glycerol*”, 2nd Edition, Published for the Royal of Society Chemistry, Cambridge, **2010**. Pag. 1.
- 4 P.G. Jessop, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 1391-1398.
- 5 G. Cravotto, L. Orio, E. Calcio-Gaudino, K. Martina, D. Tavor and A. Wolfson, *Chem. Sus. Chem.*, **2011**, *4*, 1130-1134.
- 6 K. Raghunandan, S. Mchunu, A. Kumar, K.S. Kumar, A. Govender, K. Permaul and S. Singh, *J. Environ. Sci. Health, Part A: Toxic/Hazard. Subst. Environ. Eng.*, **2014**, *49*, 85-92.
- 7 J.A. Dean, “*Lange’s Handbook of Chemistry*”, 15th Edition, Mc Graw-Hill, Inc., Tennessee, **1999**. Pag. 5.28, 5.57, 5.87, 5.134 and 11.15.
- 8 M.J. O’Neil, “*The Merck Index-An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station*”, Merck and Co., Inc., N.J., **2006**. Pag. 774.
- 9 A. Osol and J.E. Hoover, “*Remington's Pharmaceutical Sciences*”, 15th Edition, Ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., **1975**. Pag. 1255.
- 10 Y. Gu and F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 9550-9570.
- 11 J.I. García, H. García-Martin and E. Pires, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 1007-1033.
- 12 A.E. Díaz-Álvarez, J. Francos, B. Lastra-Barreira, P. Crochet and V. Cadierno, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6208-6227.
- 13 A. Behr, J. Eilting, K. Irawadi, J. Leschinski and F. Lindner, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 13-30.
- 14 H.M. Bachhav, S.B. Bhagat and V.N. Telvekar, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 5697-5701.

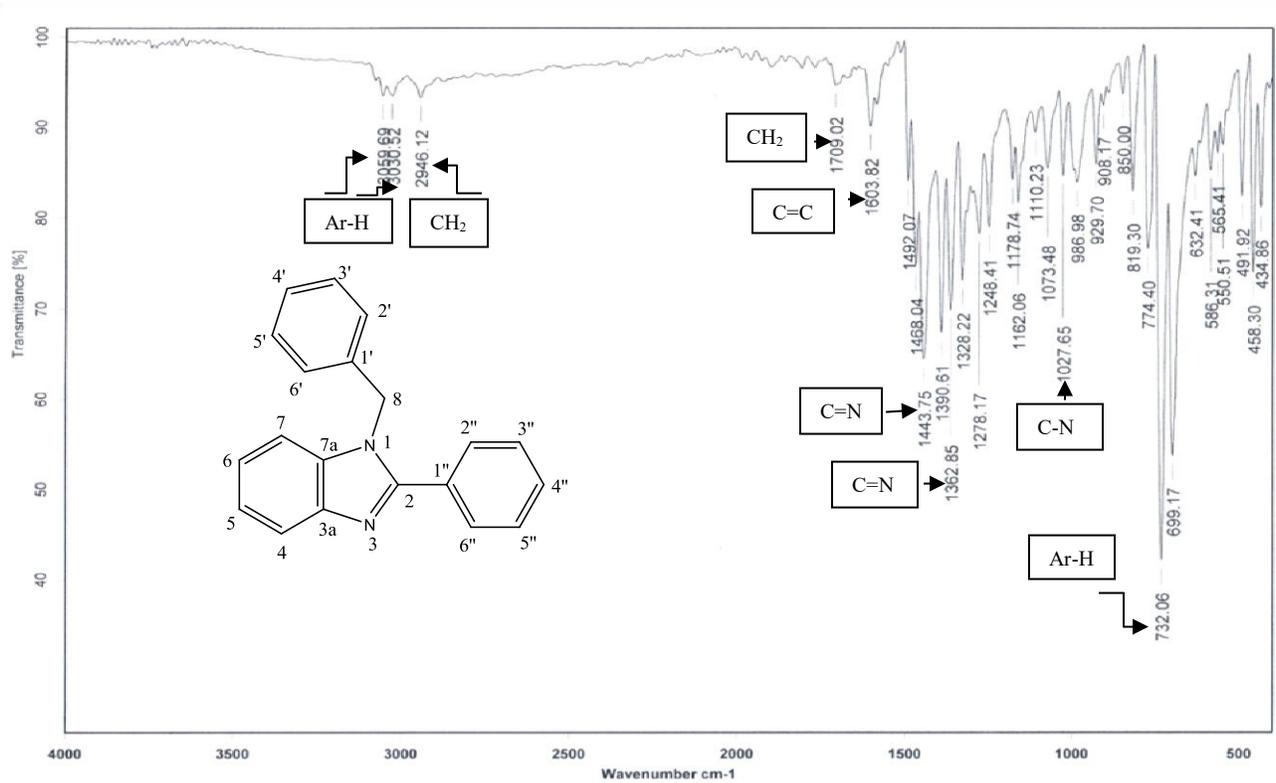
- 15 C.S. Radatz, R.B. Silva, G. Perin, E.J. Lenardão, R.G. Jacob and D. Alves, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4132-4136.
- 16 A.K. Taduri, P.N. Kishore Babu and B. Rama Devi, *Org. Chem. Int.*, Article ID: 260726, doi: 10.1155/2014/260726.
- 17 M. Silberberg, “*Química General*”, 2ª Edición, Editorial McGraw-Hill, México D.F., **2002**. Pag. 264-265.
- 18 L.G. Wade, “*Química Orgánica*”, 5ª Edición, Editorial PEARSON EDUCACIÓN, Madrid, **2004**. Pag. 492, 493 y 495.
- 19 M. Oustrooumov, “*Espectrometría Infrarroja de Reflexión en Mineralogía Avanzada, Gemología y Arqueometría*”, Unidad de Apoyo Editorial UNAM, D.F., **2007**. Pag. 10.
- 20 Riovalle V.F. “*Diseño y construcción de un reactor de radiación infrarroja, para ser usado en docencia e investigación*”, Tesis de Licenciatura, Química Industrial, FES-Cuautitlán, UNAM, **2005**.
- 21 Aguilar C.E. “*Estudio, síntesis y caracterización de alfa-cetoselenu(teluro)amidas empleando radiación infrarroja*”, Tesis de Licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM, **2011**.
- 22 D. Skoog, F.J. Holler y S.R. Crouch, “*Principios de Análisis Instrumental*”, 6ª Edición, Editorial CENGAGE Learning, D.F., **2008**. Pag. 449-450.
- 23 E.D. Olsen, “*Métodos Ópticos de Análisis*”, Editorial Reverte, Barcelona, **1990**. Pag. 192-194
- 24 R. Camarena, A. Cano, F. Delgado, N. Zúñiga and C. Álvarez, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6857-6858.
- 25 E. Obrador, M. Castro, J. Tamariz, G. Zepeda, R. Miranda and F. Delgado, *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 4649-4663.
- 26 G. Alcérreca, R. Sanabria, R. Miranda, G. Arroyo, J. Tamariz and F. Delgado, *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 1295-1301.
- 27 M. Salmón, R. Osnaya, L. Gómez, G. Arroyo, F. Delgado and R. Miranda, *J. Mex. Chem. Soc.*, **2001**, 45, 206-207.
- 28 W. Worthy, *Chem. Eng. News*, **1991**, 69, 18-22.

- 29 D. Chen, S.K. Sharma and A. Mudho, “*Handbook on Applications of Ultrasound: Sonochemistry for Sustainability*”, CRC Press: Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2012**. Pag. 24-25.
- 30 R. Patil, P. Bhoir, P. Deshpande, T. Wattamwar, M. Shirude and P. Chaskar, *Ultrason. Sonochem.*, **2013**, *20*, 1327-1336.
- 31 R. Cella and H.A. Stefani, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2619-2641.
- 32 L.H. Thompson and L.K. Doraiswamy, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1999**, *38*, 1215-1249.
- 33 P.W. Cains, P.D. Martin and C.J. Price, *Org. Process Res. Dev.*, **1998**, *2*, 34-48.
- 34 G. Cravotto and P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 180-196.
- 35 E.M. Hussein and K.S. Khairou, *Synth. Commun.*, **2014**, *44*, 2155-2191.
- 36 J.B. Wright, *Chem. Rev.*, **1951**, *48*, 397-541.
- 37 G.P. Ellis and R.T. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 903-909.*
- 38 A.R. Katritzky, “*Handbook of Heterocyclic Chemistry*”, 3rd Edition, Elsevier Ltd, Amsterdam, **2010**. Pag. 593.
- 39 J.A. Joules and K. Mills, “*Heterocyclic Chemistry*”, 5th Edition, John Wiley & Sons Publications, West Sussex, **2010**. Pag. 505.
- 40 F. Hobecker, *Ber.*, **1872**, *5*, 920-924.
- 41 P.N. Preston, *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 279-314.
- 42 J.V. Desai, S. Chavan, N. Chaudhari, and T.P. Sunila, *Int. J. Pharm. Technol.*, **2013**, *5*, 2477-2494.
- 43 E.L. Holmes and E.C. Wagner, *J. Org. Chem.*, **1944**, *9*, 31-49.
- 44 J. Yu, Y. Xia and M. Lu, *App. Organomet. Chem.*, **2014**, *28*, 764-767.
- 45 H. Naeimi and N. Alishahi, *J. Ind. Eng. Chem.*, **2014**, *20*, 2543-2547.

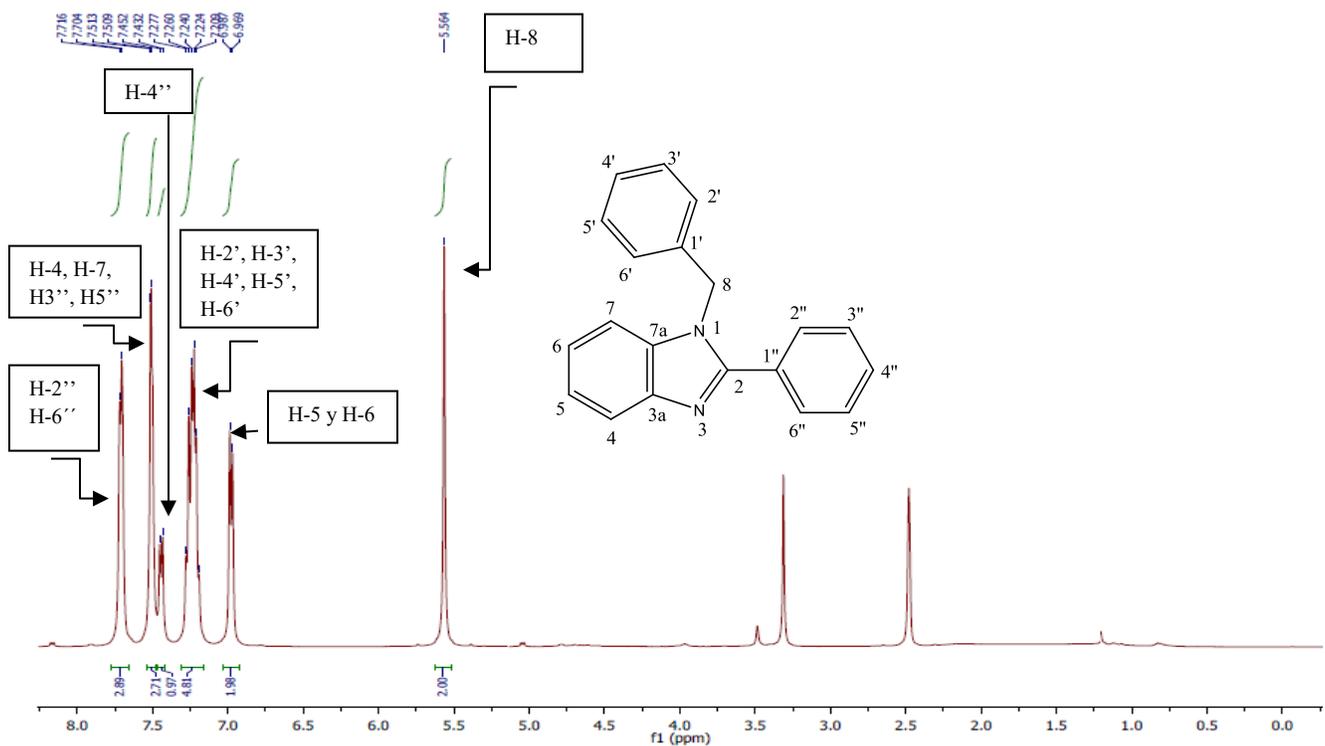
- 46 J. Kim, J. Kim, H. Lee, B.M. Lee and B.H. Kim, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 8027-8033.
- 47 M. W. Partridge and H. A. Turner, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2086-2092.
- 48 Y. Qu, L. Pan, Z. Wu and X. Zhou, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 1717-1719.
- 49 G. Yaadav and S. Ganguly, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 97, 419-443.
- 50 Y. Bansal and O. Silakari, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 6208-6236.
- 51 J. Harte, C. Holdren, R. Schneider and C. Shirley, “*Toxics A to Z: A Guide to Everyday Pollution Hazards*”, University of California Press, **1991**. Pag. 231.
- 52 N.M. Patiño, “*Farmacología Medica*”, Editorial Medica Panamericana, D.F., **2008**. Pag. 689.
- 53 William Andrew Publishing, “*Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia. Volume 4: Q-Z, Indices*”, 3rd Edition, New Delhi, **2007**. Pag. 623.
- 54 J.P. Remington and A.R. Gennaro, “*Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Volume I*”, Mack Publications Corporation, Philadelphia, **1995**. Pag. 424.
- 55 M. Guru, M. Ali and T. Punniyamurthy, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5295-5308.
- 56 S. Beheshtiha, M. Heravi, M. Saeedi, N. Karimi, M. Zakeri and N. Tavakoli-Hossieni, *Synth. Commun.*, **2010**, 40, 1216-1223.
- 57 M. Chakrabarty, S. Karmakar, A. Mukherji, S. Arima and Y. Harigaya, *Heterocycles*, **2006**, 68, 967-974.
- 58 H. Sharghi, O. Asemanib and S. Hossein, *J. Heterocyclic Chem.*, **2008**, 45, 1293-1298.
- 59 R. Helmy, W. Schafer, L. Buhler, S. Marcinko, B. Musselman, E. Guidry, H. Jenkins, F. Fleitz and C.J. Welch, *Org. Proc. Res. Devel.*, **2010**, 14, 386-392.
- 60 O. Hinsberq, *Ber.* **1887**, 20, 1585-91.
- 61 M. Morales, J. Martínez, L. Reyes-Sánchez, O. Hernández, G. Arroyo-Razo, A. Valdivia1 y R. Miranda, *Educ. Quim.*, **2011**, 22, 240-248.

- 62 <http://www.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program/tri-listed-chemicals> (consultada el 12 de enero de 2016)
- 63 <http://www.sigmaaldrich.com> (consultada el 12 de enero de 2016)
- 64 F. Kerton and R. Marriot, “*Alternative Solvents for Green Chemistry*”, 2nd Edition, Cambridge, **2013**. Pag. 15.
- 65 http://www.feriadelasciencias.unam.mx/antiores/feria21/feria348_01_reutilizacion_de_silica_para_cromatografia.pdf (consultada el 31 de Marzo de 2016)

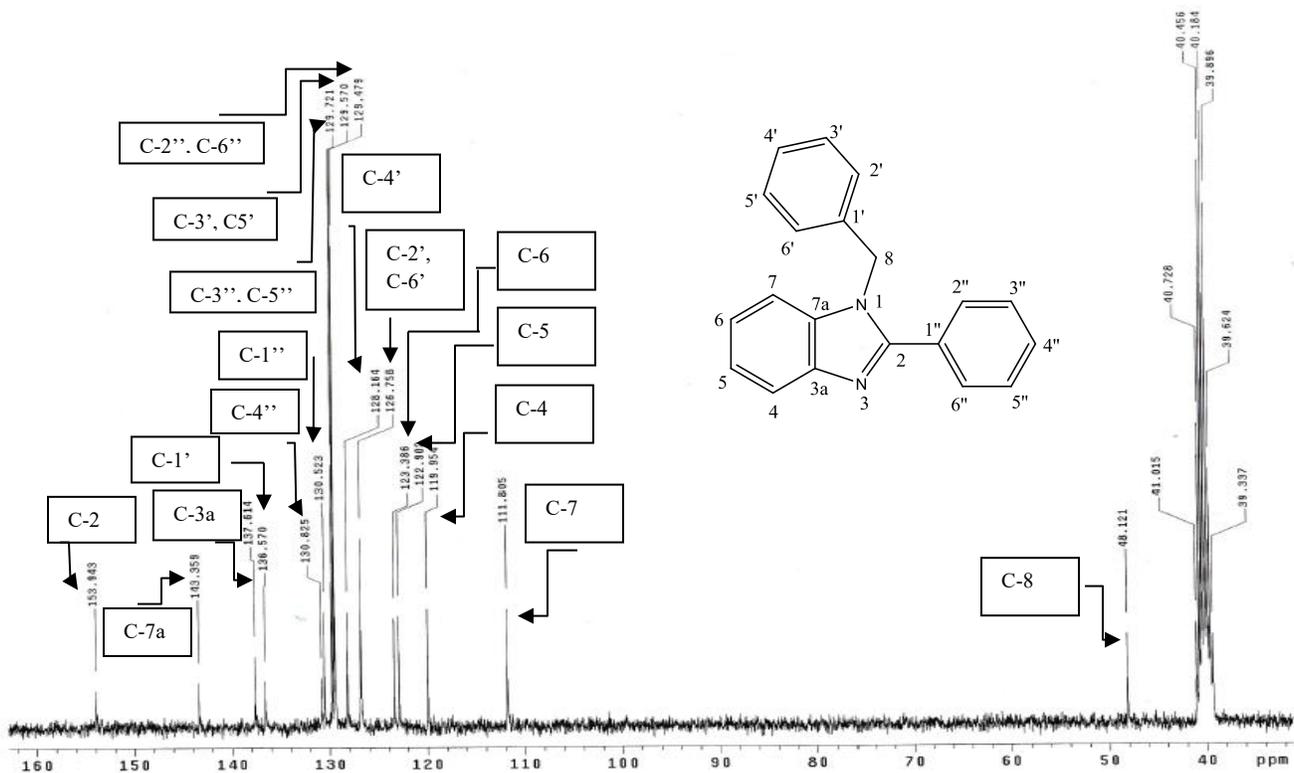
Anexos



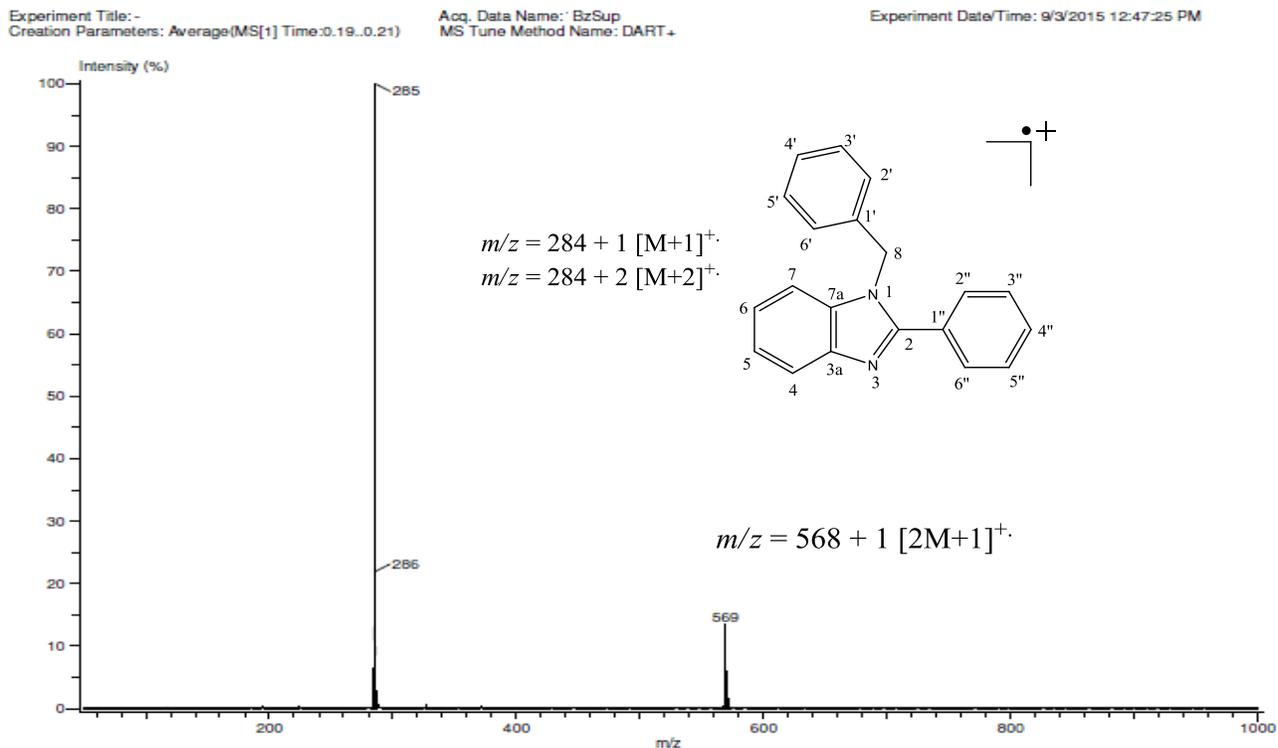
Espectro 1: Espectro de Infrarrojo del 2-fenil-1-bencil-1*H*-benzimidazol (**12 A**).



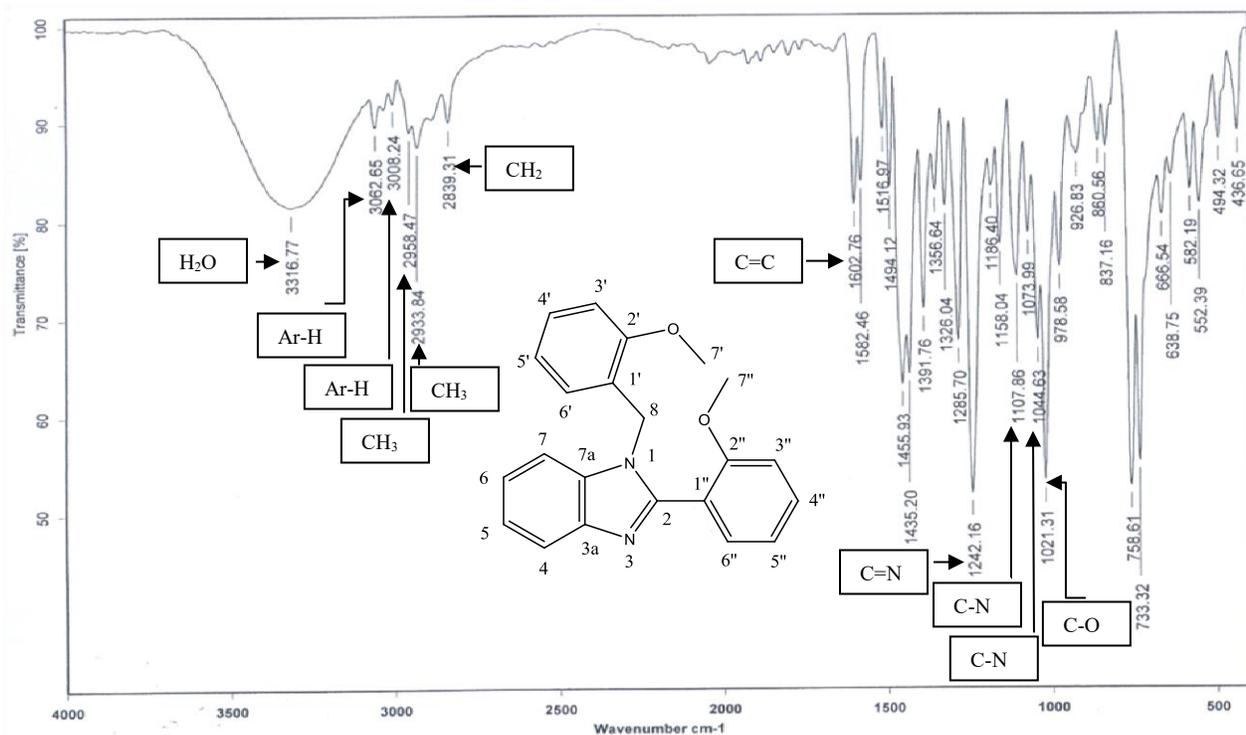
Espectro 2: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) del 2-fenil-1-bencil-1*H*-benzimidazol (**12 A**).



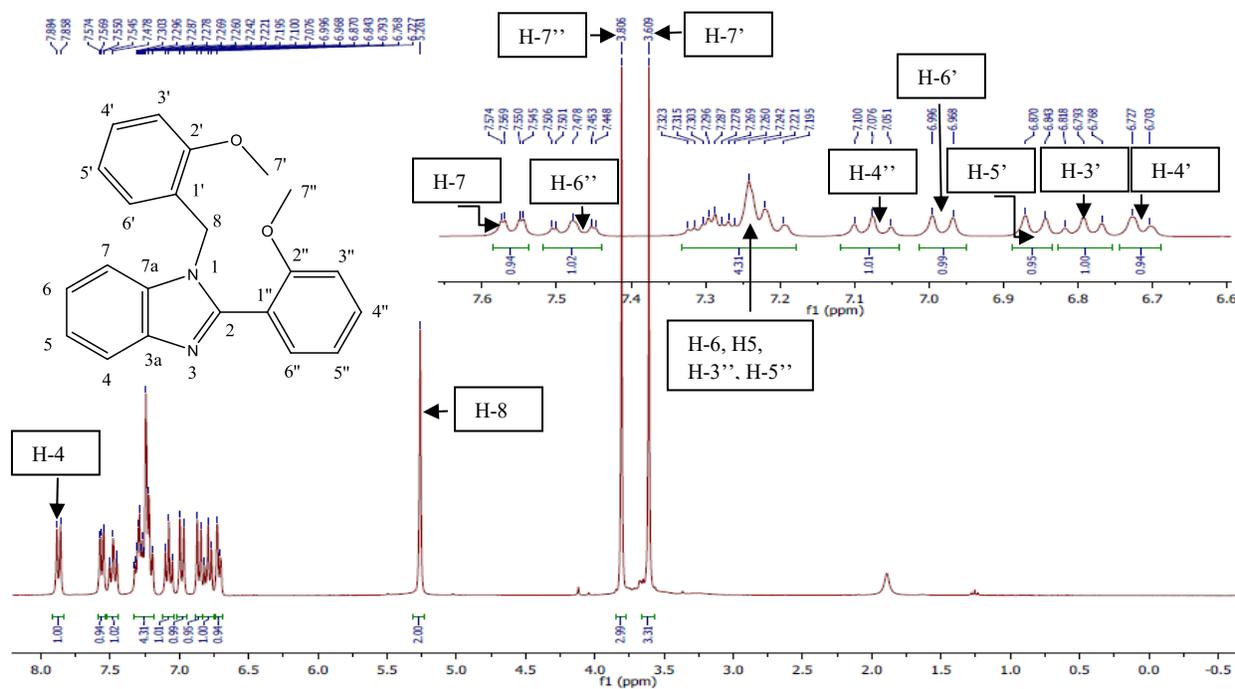
Espectro 3: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO_{d6}) del 2-fenil-1-bencil-1*H*-benzimidazol (12 A).



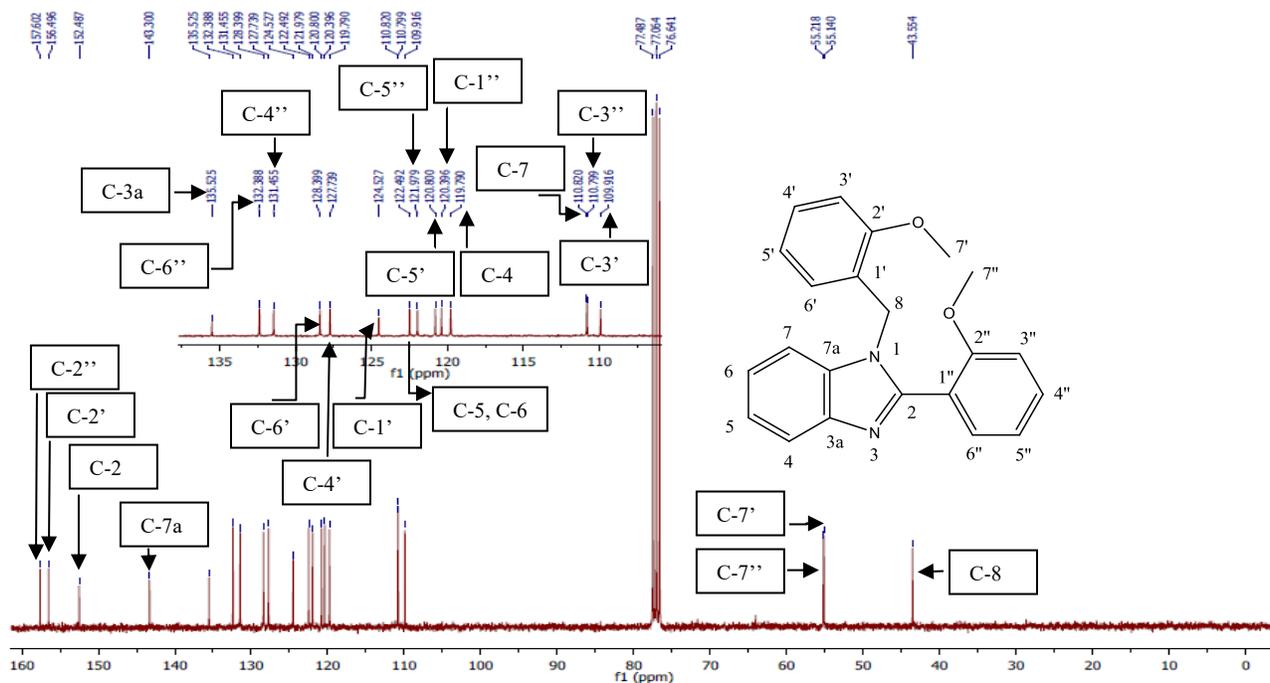
Espectro 4: Espectro de Masas del 2-fenil-1-bencil-1*H*-benzimidazol (12 A).



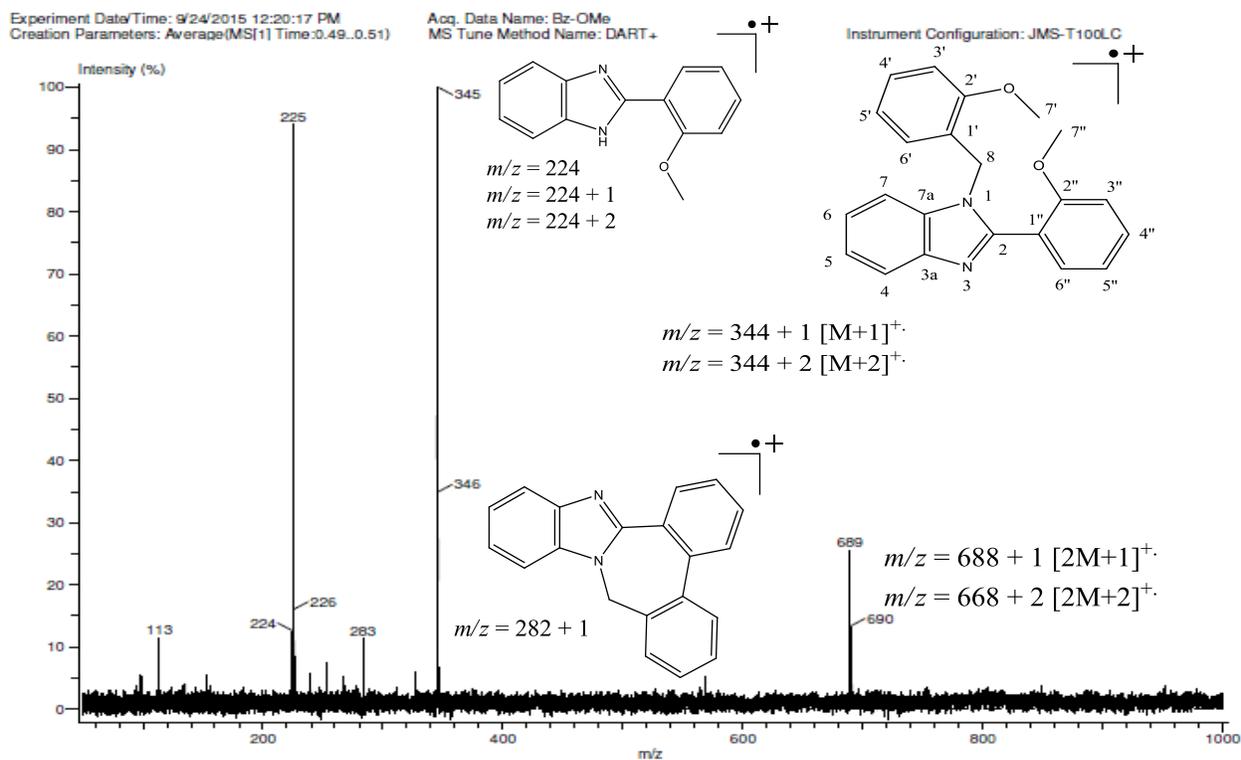
Espectro 5: Espectro de Infrarrojo del 1-(2-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1*H*-benzimidazol (**12 B**).



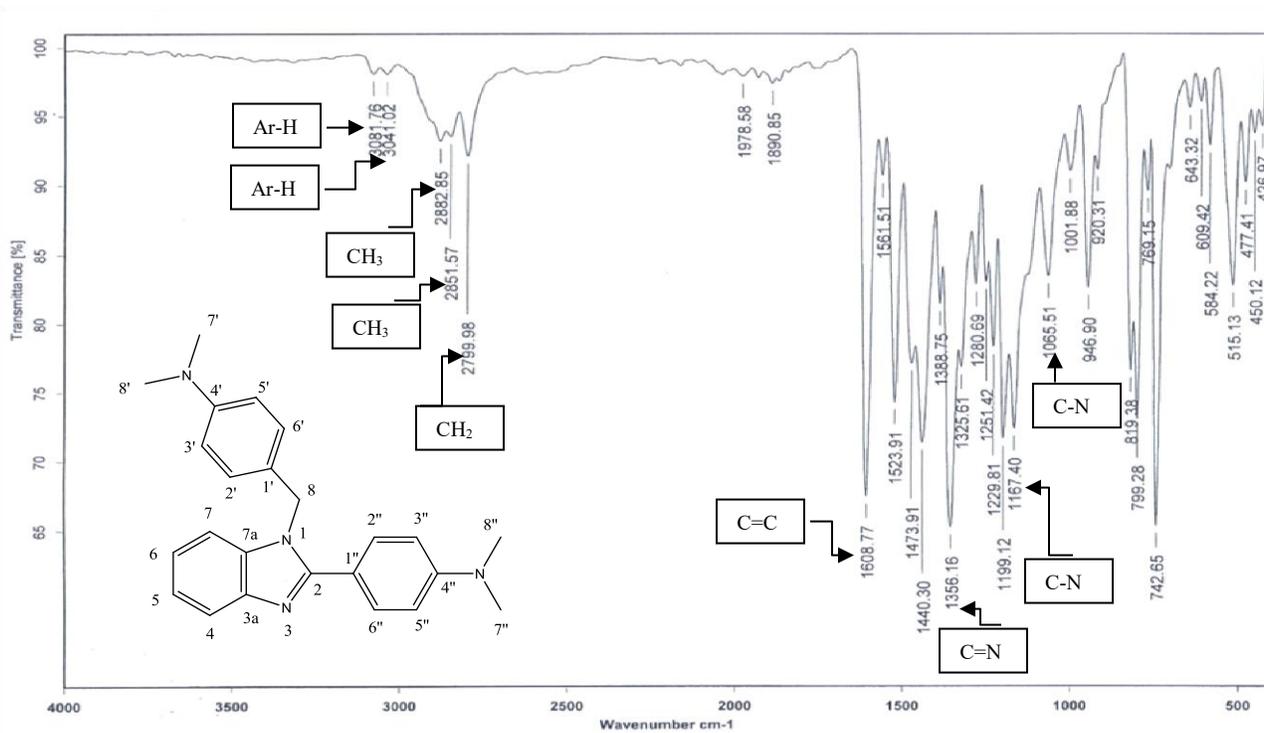
Espectro 6: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del 1-(2-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1*H*-benzimidazol (**12 B**).



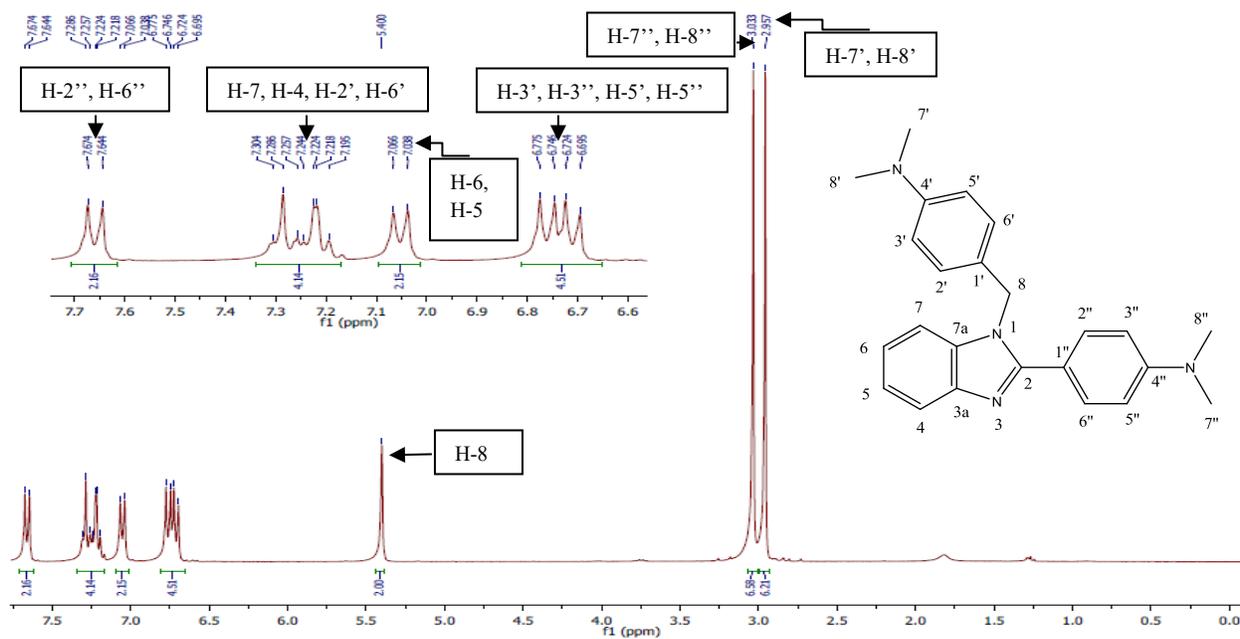
Espectro 7: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del 1-(2-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1*H*-benzimidazol (**12 B**).



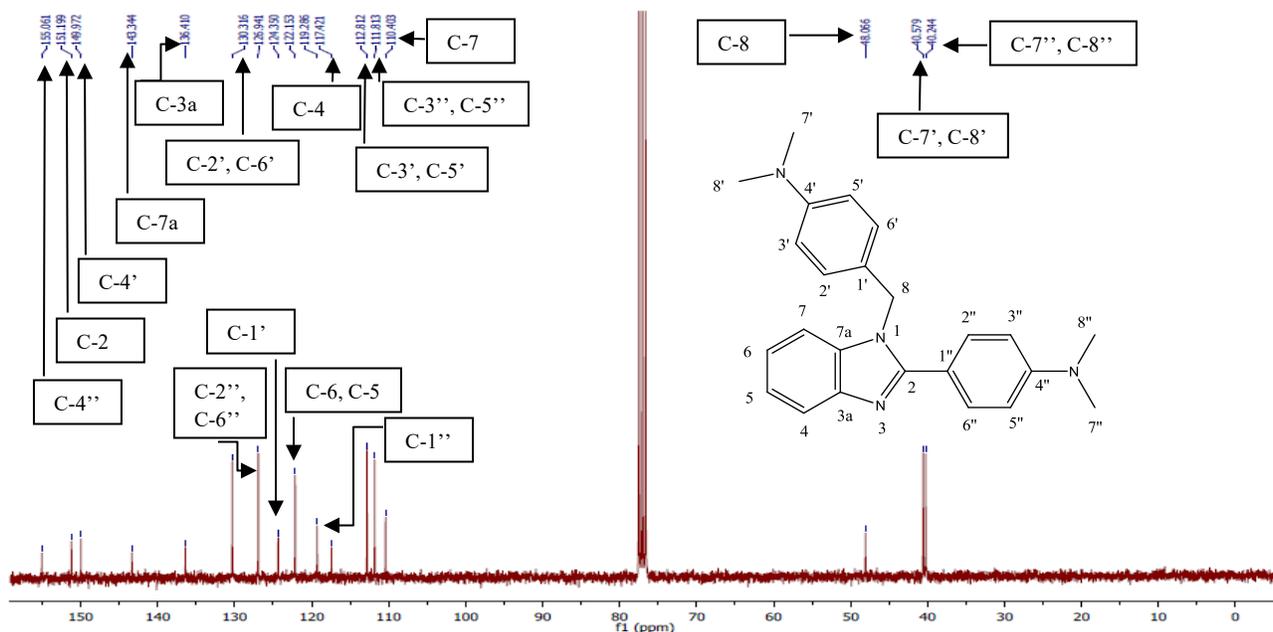
Espectro 8: Espectro de Masas del 1-(2-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1*H*-benzimidazol (**12 B**).



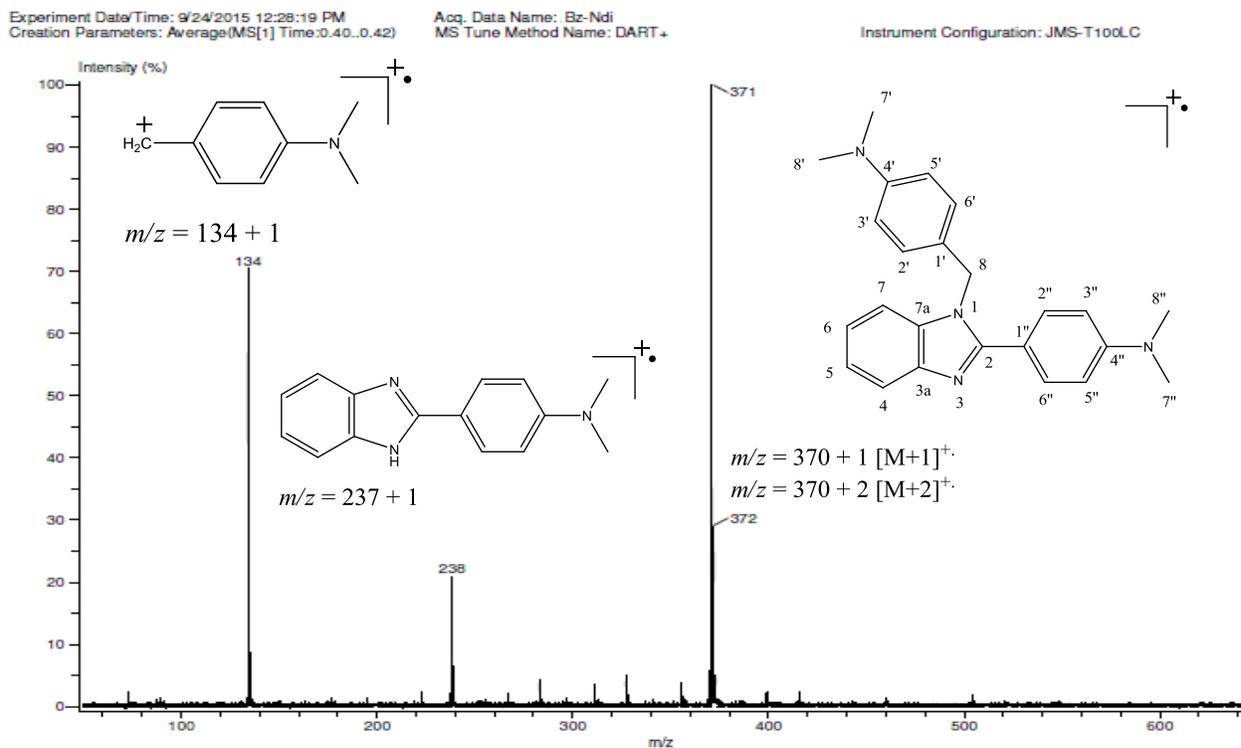
Espectro 9: Espectro de Infrarrojo del 1-(4-dimetilaminobencil)-2-(4-dimetilaminofenil)-1*H*-benzimidazol (**12 C**).



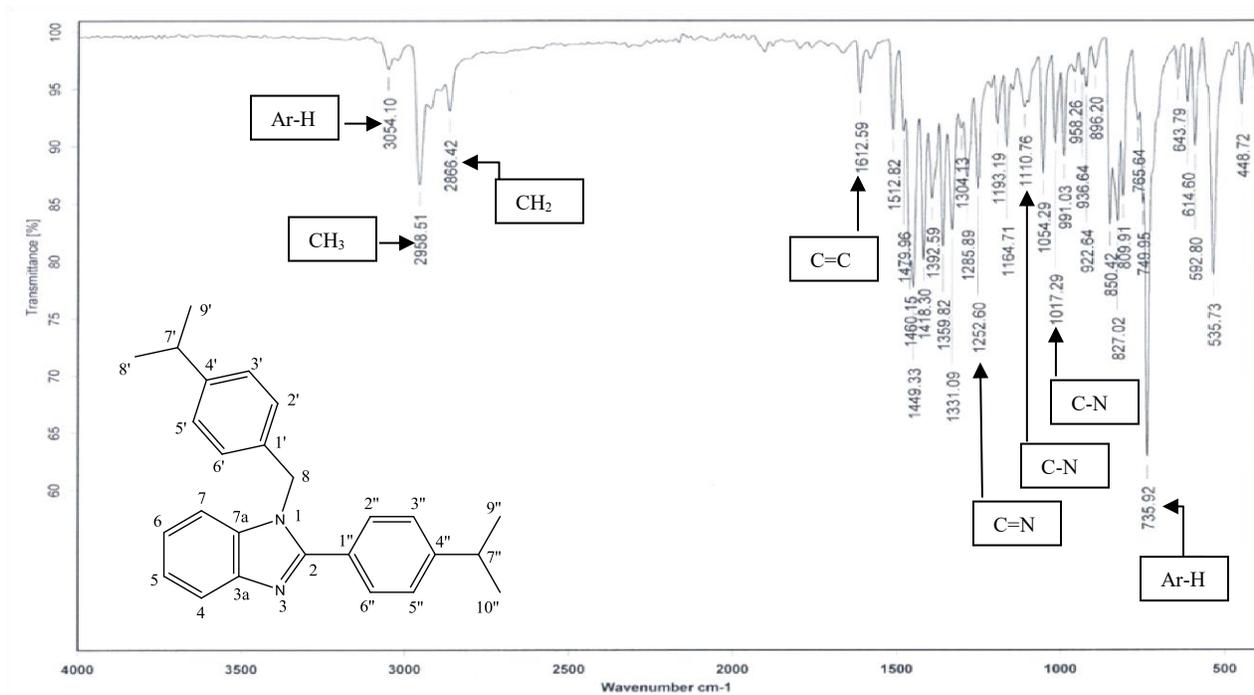
Espectro 10: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del 1-(4-dimetilaminobencil)-2-(4-dimetilaminofenil)-1*H*-benzimidazol (**12 C**).



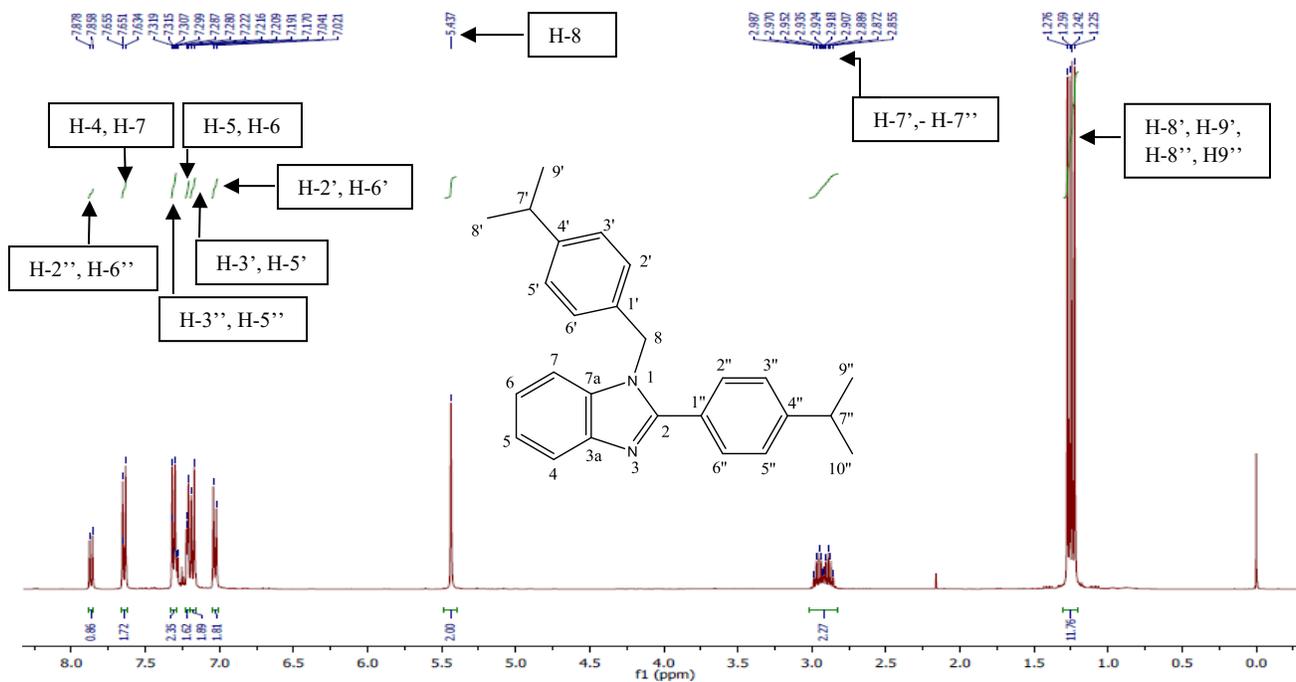
Espectro 11: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del 1-(4-dimetilaminobencil)-2-(4-dimetilaminofenil)-1*H*-benzimidazol (**12 C**).



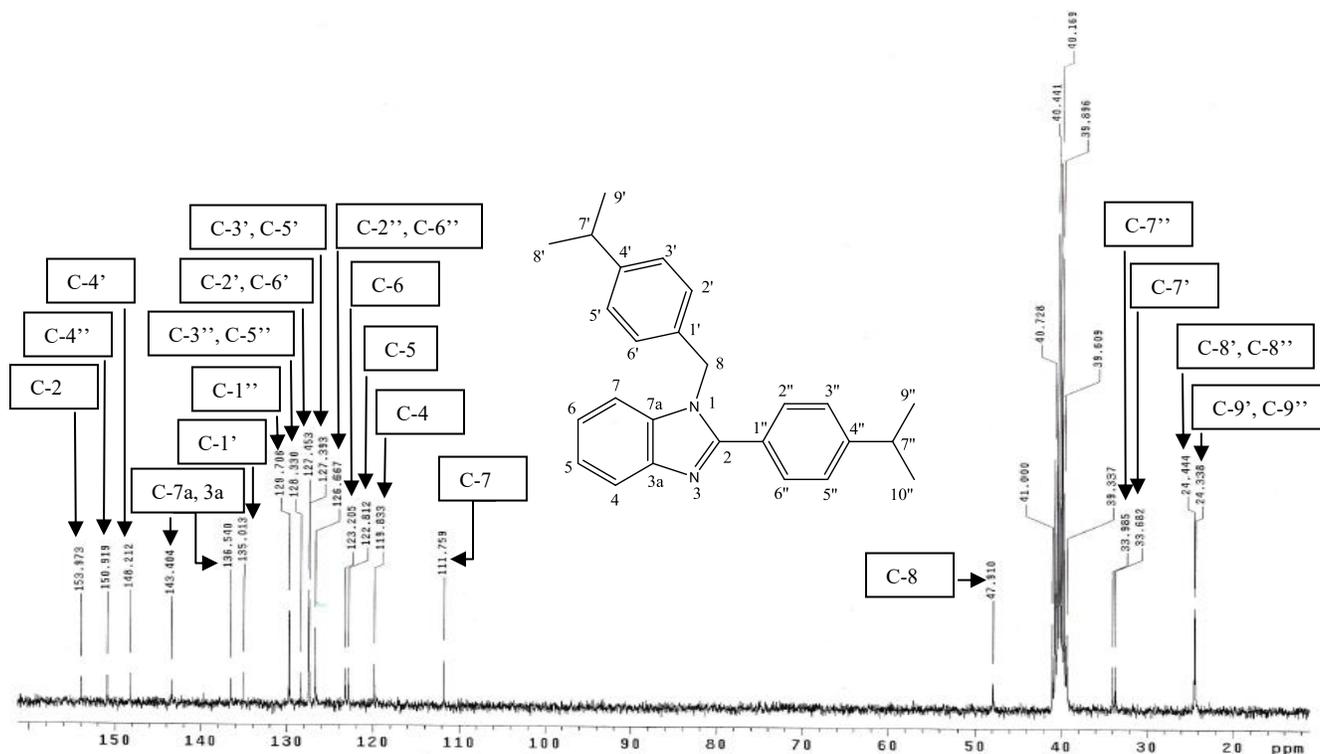
Espectro 12: Espectro de Masas del 1-(4-dimetilaminobencil)-2-(4-dimetilaminofenil)-1*H*-benzimidazol (**12 C**).



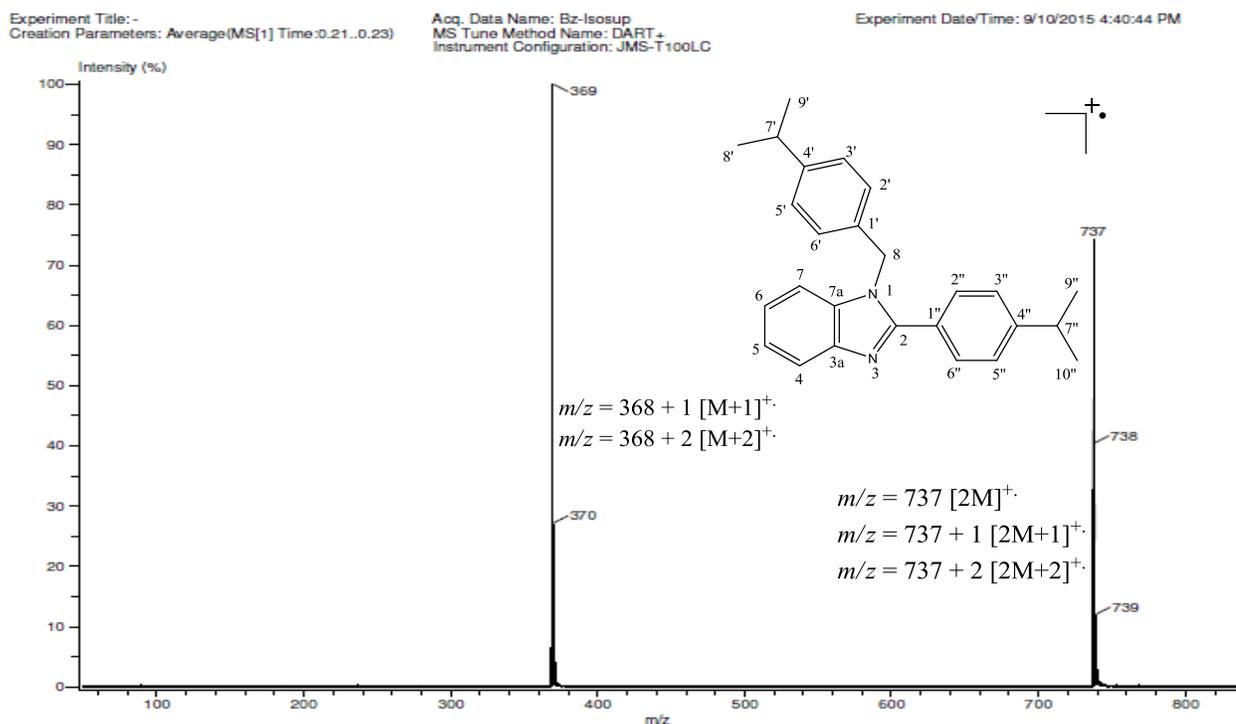
Espectro 13: Espectro de Infrarrojo del 1-(4-isopropilbencil)-2-(4-isopropilfenil)-1*H*-benzimidazol (12 C).



Espectro 14: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO_{d6}) del 1-(4-isopropilbencil)-2-(4-isopropilfenil)-1*H*-benzimidazol (12 C).



Espectro 15: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) del 1-(4-isopropilbencil)-2-(4-isopropilfenil)-1H-benzimidazol (**12 D**).



Espectro 16: Espectro de Masas del 1-(4-isopropilbencil)-2-(4-isopropilfenil)-1H-benzimidazol (**12 D**).