



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

Obtención de 2-fenilbenzotiazol mediante reacciones de
tionación con azufre elemental empleando energía de
infrarrojo como fuente de activación

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADA EN QUÍMICA

P R E S E N T A

Xochitl Soriano Martínez

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2018



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: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

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

Obtención de 2-fenilbenzotiazol mediante reacciones de tianación con azufre elemental empleando energía de infrarrojo como fuente de activación

Que presenta la pasante: Xochitl Soriano Martínez
Con número de cuenta: 308333389 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Química

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de Mayo de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	Dr. José Luis Arias Téllez	
1er. SUPLENTE	Dra. María Olivia Noguez Córdova	
2do. SUPLENTE	Dr. Hulme Ríos Guerra	

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

LMCF/cga*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme permitido realizar mis estudios en sus instalaciones, desde nivel bachillerato hasta concluir mi licenciatura.

A la Facultad de estudios superiores Cuautitlán por brindarme un segundo hogar, en donde conocí a grandes profesores y amigos.

Al laboratorio L-121 por permitirme realizar en sus instalaciones mi servicio social, posteriormente laboratorio de paquete terminal y finalmente mi tesis.

Al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo por fungir como asesor, por su tiempo y la paciencia que tuvo para poder concluir este trabajo.

A la Dra. Noelia Ceballos por no dejarme sola, por su apoyo, compañerismo y su gran aportación al mi trabajo de tesis.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

Isabel y Saúl que con grandes sacrificios siempre han dado todo para que cumpla mis metas, por enseñarme el importante valor de la familia y por siempre estar presentes en cada uno de los momentos buenos y malos de mi vida, simplemente por ser los mejores padres que pude tener ¡LOS ADORO!

A MIS HERMANAS:

Yessi, Wera y Cami que con sus consejos, travesuras, cariño pero sobre todo su apoyo he logrado cumplir una meta más, porque son mi motor y mis personas favoritas.

A MI COMPAÑERO DE VIDA:

Iván por apoyarme incondicionalmente en cada uno de mis proyectos, por amarme y cuidarme, porque si estoy donde estoy es porque me has impulsado a crecer y ser mejor cada día por eso y más ¡TE AMO!

A MIS HERMANOS:

David, Magali, Alejandra y Carlos, por su apoyo en todo momento, por sus bromas y regaños, por compartir buenos momentos en familia.

A MIS TIAS Y TIOS:

Mari, Lupe, Rita, Gabriel, Isaias y Joel, porque siempre en momentos difíciles estuvieron presentes.

A MIS PRIMOS Y PRIMAS:

Lupita, Diana, Iván, Juan, Gaby, Diana Soriano, Iris, Norma, Angel (Q.E.P.D) y Giovis por ser una parte muy importante en mi vida con quienes he compartido momentos inolvidables los quiero.

A TODOS MIS NIÑOS:

Dana, Katy, Angel, Eder, Dayi, Cami, Denise, Yadiel, Sebas y Alan que con cada ocurrencia suya me hacen estar en aprietos, porque sus sonrisas cuando los veo me hacen sentir extremadamente feliz, son tan pequeños pero mi cariño por ustedes es enorme.

A MIS AMIGAS DE BACHILLERATO:

Darany, Lupiz, Mitzi, Moni porque he vivido grandes experiencias con ustedes y me enseñaron lo que es una verdadera amistad, que ni el tiempo ni la distancia son impedimentos para nosotras las quiero mucho.

A MI MEJOR AMIGA:

Inci por compartir muy buenos momentos en esta etapa de mi vida, por estar siempre en momentos difíciles y apoyarme en todo este proceso.

Con Cariño y admiración para cada uno de ustedes: **Xochitl.**

ÍNDICE

Abreviaturas	2
INTRODUCCIÓN	5
1.0 GENERALIDADES	7
1.1 Química Verde	7
1.1.1 Fuentes de Energía Alternas	9
1.1.2 Infrarrojo	11
1.1.3 Ultrasonido	14
1.2 Economía Atómica	16
1.3 Reacciones Multicomponente	18
1.4 Reacciones sin disolvente	20
1.5 Benzotiazoles	21
1.5.1 Aplicaciones e Importancia	21
1.5.2 Métodos de obtención de benzotiazoles 2-sustituidos	23
2.0 HIPÓTESIS	26
3.0 OBJETIVOS	28
4.0 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	30
5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
6.0 CARACTERIZACIÓN	46
7.0 CONCLUSIONES	52
Referencias	53
ANEXO.	58

Abreviaturas

AcOEt: Acetato de etilo

atm: Atmósferas

°C: Grados Celsius

CAN: Nitrato cérico amoniacal

ccf: Cromatografía capa fina

CHCl₃: Cloroformo

EM: Espectrometría de Masas

EtOH: Etanol

g: Gramos

HCl: Ácido clorhídrico

IR: Infrarrojo

IR-C: Infrarrojo cercano

IR-M: Infrarrojo medio

K: Grados Kelvin

min: Minutos

mg: Miligramos

mmol: Milimoles

nm: Nanómetros

p.f.: Punto de fusión

R.f: Relación de frentes

RMC: Reacciones Multicomponentes

RMM: Masa molecular relativa

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

V: Volt

W: Watts

Introducción

Introducción

La Química es una ciencia que aporta una indiscutible contribución a la mejora de la calidad de vida del ser humano, ideando soluciones en diversos campos como la higiene, la alimentación, la farmacéutica, agricultura, entre otras.

Una de las mayores preocupaciones de la realización de los procesos químicos, tiene está relacionada con cuestiones medioambientales, de tal forma que en los últimos años ha surgido un enfoque ecológico dentro de la química.

Bajo este contexto se aplica el concepto de química verde, la cual es una filosofía que consiste en el esfuerzo colectivo para reducir al mínimo, o de ser posible eliminar por completo la generación de residuos desde su inicio.

Se sabe que a través de los años el estudio de los compuestos orgánicos ha sido de gran importancia por su gran utilidad como precursores para crear moléculas de mayor complejidad con alguna actividad biológica u otras aplicaciones.

Por otro lado, los benzotiazoles son un grupo de compuestos heterocíclicos que está presente en la estructura de muchos fármacos disponibles comercialmente, que poseen actividades farmacológicas importantes, entre ellas como antibacteriales, antitumorales, anticonvulsivantes, antiinflamatorios, entre otras.¹

En este trabajo se propone una nueva forma de síntesis para el 2-fenilbenzotiazol. En dicha síntesis se aplican principios de la química verde, simplificando técnicas antes reportadas sobre la obtención de este compuesto y con un menor impacto ecológico.

Los productos obtenidos de las reacciones se identificaron realizando pruebas físicas como punto de fusión, solubilidad, relación de frentes en cromatografía y características organolépticas, también fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas convencionales: Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , Espectrometría de Masas (EM) y Espectrofotometría de Infrarrojo (IR).

Generalidades

Generalidades

Química Verde

Con el paso del tiempo, la química ha cambiado la forma en la que vivimos con muchos aportes benéficos en una gran cantidad de sectores sociales, pero tal vez los mayores beneficios percibidos han sido de la industria farmacéutica con la evolución de analgésicos, antibióticos, etc. Sin embargo, surge una preocupación por las cuestiones medioambientales, ya que la industria química es considerada como una de las que mayor impacto contaminante tiene de aire, suelos y agua, por lo que ha emergido un nuevo enfoque dentro de la química en general y de la química orgánica en particular, denominado Química Verde.²

La química verde se trata de una filosofía que consiste en el esfuerzo colectivo para reducir al mínimo, o de ser posible eliminar por completo la formación de residuos desde su inicio, mediante el uso de procesos “limpios”, evitando al máximo el desperdicio o uso indiscriminado de materias primas no renovables, así como el empleo de materiales peligrosos o contaminantes en la elaboración de productos y procesos químicos más “limpios”, que no atenten contra la salud o el ambiente.

Los principios fundamentales de la química verde se centran en la disminución o la eliminación del uso de productos químicos tóxicos y el reciclaje creativo de los desechos producidos por el avance tecnológico, de tal forma que se consiga un mínimo impacto negativo a los seres humanos, animales y plantas y a todo el medioambiente, sin sacrificar el avance científico y tecnológico.

Existen 12 principios bajo los cuales se rige la química verde que fueron difundidos en 1998 por los científicos Paul Anastas y John Warner, que se muestran de manera sintética en la figura 1 y se expresan simplifícadamente a continuación.³

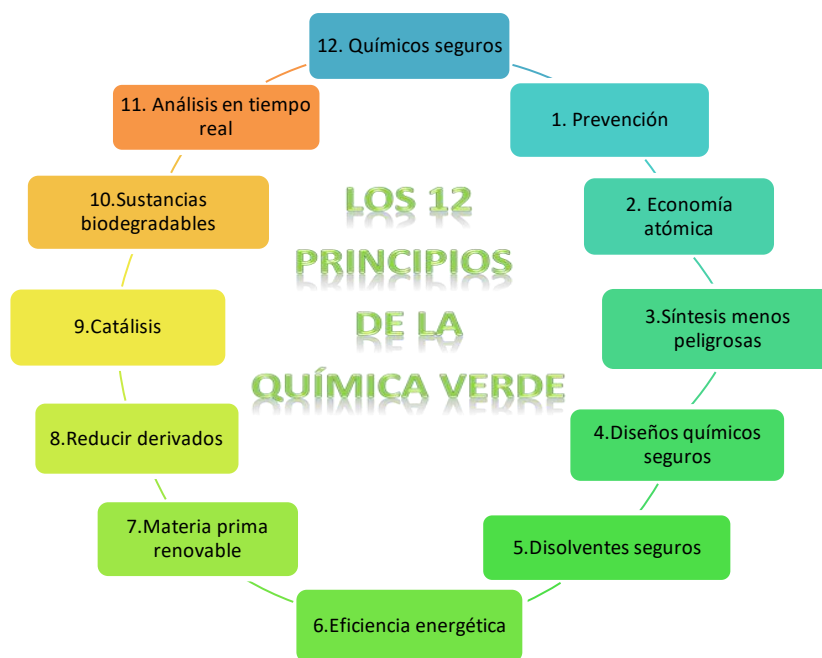


Figura 1. Los 12 principios de la Química Verde.

1.- Prevención. Es preferible evitar la producción de un residuo que tratarlo o limpiarlo una vez que se haya formado.

2.- Economía Atómica. Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo todos los sustratos en el producto final y todos los materiales durante un proceso, minimizando la formación de subproductos.

3.- Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida. Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el ser humano como para el medioambiente.

4.- Generar productos eficaces, pero no tóxicos. Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia y a la vez que reduzcan su toxicidad.

5.- Utilizar solventes y auxiliares más seguros. Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuos posible.

6.- Disminuir el consumo energético. Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.

7.- Utilizar materias primas renovables. La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

8.- Evitar la derivatización innecesaria. Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos) ya que dichos pasos requieren reactivos adicionales y pueden generar desechos.

9.- Potenciación de la catálisis. Se emplearán catalizadores lo más selectivos posible, reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.

10.- Generar productos biodegradables. Los productos químicos se diseñarán de tal manera que, al finalizar su función, no persistan en el medioambiente sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

11.- Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real. Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

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

La emisión de contaminantes se puede disminuir de diversas formas, como el empleo de rutas que minimicen la generación de subproductos y a su vez la maximización del aprovechamiento de materias primas. Por otra parte, el empleo de catalizadores puede ayudar a reducir la generación de subproductos de desecho, pero además a reducir el consumo de energía de los procesos de producción.⁴

Fuentes de Energía Alternas.

La mayoría de los procesos químicos utilizan fuentes de energía térmica a partir de combustibles fósiles, lo cual ocasiona una gran emisión de gases de efecto invernadero.

El objetivo principal de las energías alternas es disminuir los tiempos de reacción, para al mismo tiempo disminuir las emisiones de gases de efecto invernadero.

Con base en lo descrito anteriormente, en el principio 6 de la química verde se habla de disminuir el consumo energético, por lo cual, en la actualidad, numerosas investigaciones emplean rutinariamente técnicas alternativas de activación de las reacciones, como energías de microondas, infrarrojo, ultrasonido, mecanoquímica, entre otras.

Espectro electromagnético.

Las ondas electromagnéticas no requieren de ningún medio para propagarse, es decir, pueden transmitirse en el vacío. El espectro electromagnético está dividido en diferentes regiones cuyos límites son más o menos arbitrarios y dependen en buena medida de nuestra capacidad para detectar esas regiones del espectro, así como de la capacidad tecnológica de producir fuentes de radiación apropiadas y detectores o medidores sensibles a esas respectivas regiones. A continuación, se muestran los rangos aproximados de frecuencia, longitudes de onda y energías promedio (Tabla 1).⁵

Tabla 1. Rangos de las regiones del espectro electromagnético.

Región	Frecuencia (Hz)	Longitud de onda (nm)	Energía fotón (eV)
Rayos gamma	$10^{19} - 10^{22}$	$10^{-11} - 10^{-14}$	10^{10}
Rayos-X	$10^{17} - 10^{20}$	$10^{-8} - 10^{-11}$	10^5
Ultravioleta	$10^{15} - 10^{17}$	$10^{-6} - 10^{-8}$	10^3
Visible	$10^{14} - 10^{15}$	$4 \times 10^{-6} - 7 \times 10^{-6}$	1
Infrarrojo	$10^{11} - 10^{14}$	$10^{-3} - 10^{-5}$	10^{-3}
Microondas	$10^9 - 10^{11}$	$10^{-1} - 10^{-3}$	10^{-5}
Ondas de radio	$10^3 - 10^9$	$10^5 - 10^1$	10^{-10}

Microondas.

Mientras que, en un proceso convencional, el calentamiento es dirigido a través de la mantilla, o una sustancia (aceite, agua o arena), según sea el caso, la energía proporcionada pasa primeramente a través de las paredes del recipiente para finalmente llegar al disolvente y los reactivos. En el caso de la irradiación con microondas, el acoplamiento con las moléculas se lleva a cabo directamente en el interior del medio de reacción, Figura 2, a través de la rotación de las moléculas sobre su propio eje, alineándose con el campo eléctrico de la energía electromagnética. Estas rotaciones y alineamientos, se calcula suceden 4.9×10^9 veces por segundo, de acuerdo a la energía empleada en los hornos de microondas caseros (multimodales) y químicos (monomodales), lo origina que las moléculas fricciones entre sí, produciendo calor en las reacciones. Dado que el proceso no es dependiente de la conductividad térmica del recipiente del material, el resultado es un sobrecalentamiento localizado de forma instantánea.⁶ Algo similar es lo que ocurre cuando se emplea la radiación del infrarrojo ya que ésta penetra hacia el seno de la reacción.

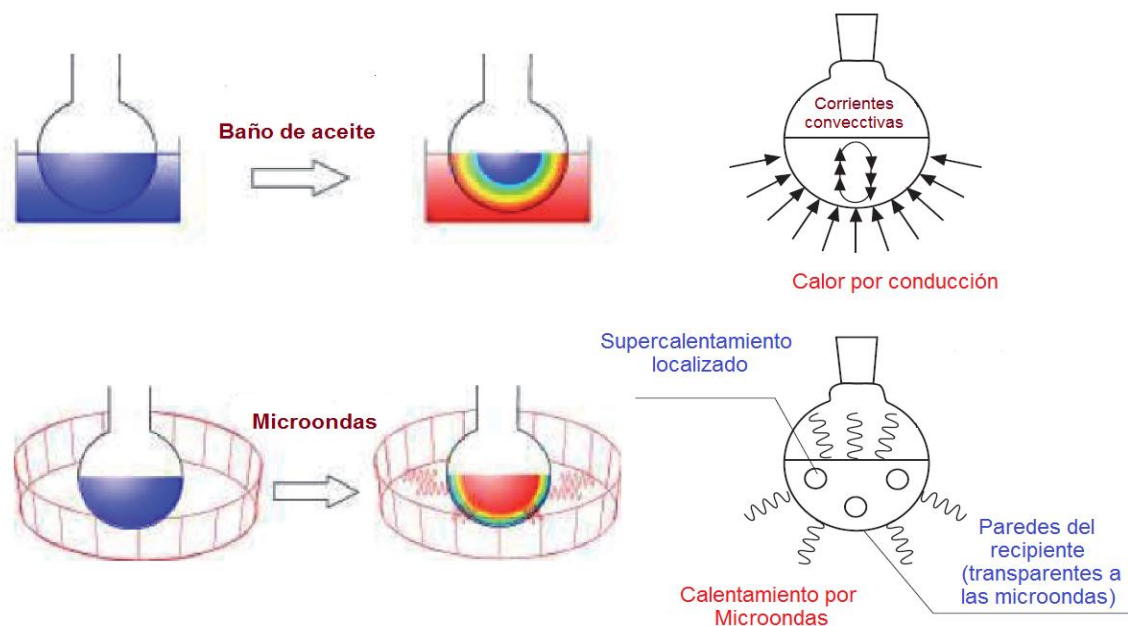
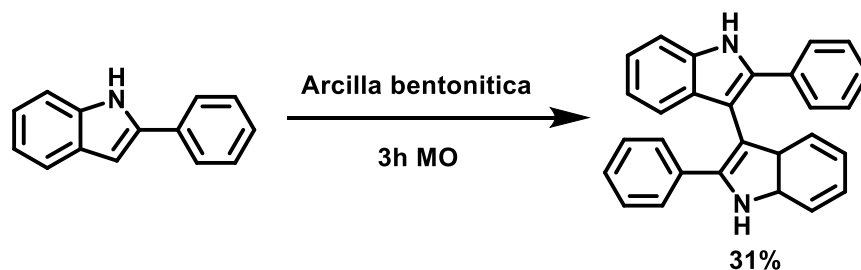


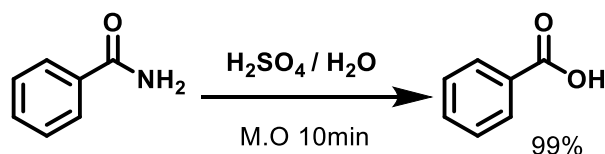
Figura 2. Mecanismo de calentamiento de una sustancia convencional y microondas.⁶

En el Esquema 1 se observa una reacción que consistió en la dimerización de 2-fenilindol, empleando arcilla bentonítica como medio de reacción y energía de microondas como fuente de activación, la cual se llevó a cabo en un periodo de tres horas obteniendo un rendimiento del 31%. Esta misma reacción se realizó de forma convencional con agitación, en un periodo de seis horas con un rendimiento del 13%.⁷



Esquema 1. Dimerización de 2-fenilindol.

En el Esquema 2 se presenta una reacción que corresponde a la hidrólisis de la benzamida, en ella se emplea como fuente de activación el microondas durante un tiempo de diez minutos logrando obtener un 99% de rendimiento, mientras que empleando energía convencional la reacción se lleva a cabo en una hora obteniendo un rendimiento del 90%.⁸



Esquema 2. Hidrólisis de benzamida.

Infrarrojo.

El infrarrojo (IR) tiene asociada una menor energía comparada con la luz visible.⁹ Este tipo de radiación no contribuye a la ruptura de enlaces. El IR se extiende desde 700 nm a 1 mm. La zona de IR del espectro electromagnético no se puede ver pero si se puede detectar. El IR se subdivide en tres regiones:

- a) IR cercano (NIR) 760nm-2000 nm
- b) IR medio (MWIR) 2000-4000 nm
- c) IR lejano (LWIR) 4000-10,000 nm¹⁰

Este tipo de radiación es capaz de generar diversos tipos de movimientos (rotación y vibración) internos en moléculas orgánicas; la mayoría de la materia en los diferentes estados físicos, tiene la capacidad de interactuar con la radiación infrarroja, esto debido a la excitación vibracional de sus electrones constituyentes. Al absorber la radiación, el contenido energético de la sustancia aumenta y éste es disipado en forma de calor provocando que la sustancia adquiera una mayor temperatura.¹¹

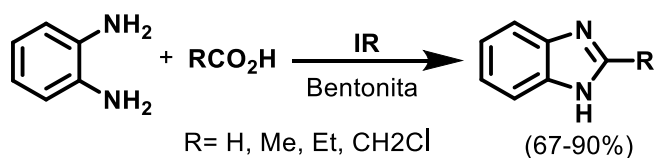
La interacción de la radiación infrarroja con los estados vibracionales de una molécula solo es posible si el vector eléctrico de la radiación incidente oscila con la misma frecuencia que el momento dipolar molecular. Una vibración infrarroja es

activa únicamente si el momento dipolar puede ser modulado por la vibración normal.⁹

Los grados de libertad de una molécula especifican el número máximo de vibraciones para ella. Una vibración fundamental, también llamada de primer orden, corresponde a un cambio desde su estado basal al primer nivel de energía. Una vibración de primer orden produce la absorción de energía más fuerte, pero esto solo ocurre con aquellos compuestos que son activos en el IR.¹², es decir, con moléculas con un momento dipolo en ellas.

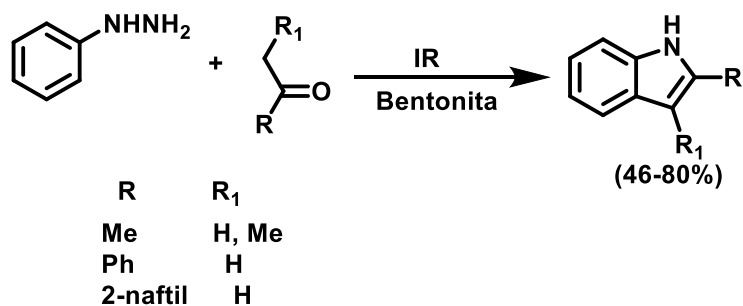
Dado el calentamiento producido por la absorción de energía de IR, es posible llevar a cabo reacciones orgánicas empleando la energía de infrarrojo como fuente de activación.

A continuación, se muestran algunos ejemplos donde se ha empleado este tipo de energía alterna en reacciones químicas.



Esquema 3. Obtención de benzimidazoles.

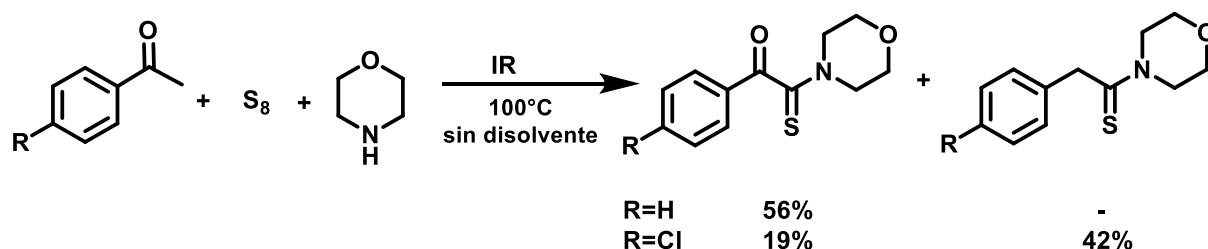
En el Esquema 3 se muestra un ejemplo de síntesis de benzimidazoles. Este es un método verde en el cual se utiliza una arcilla natural como catalizador, soporte y medio de reacción (sin uso de disolvente en la mezcla de reacción), empleando irradiación de IR-medio como fuente de activación y con buenos rendimientos.¹³



Esquema 4. Síntesis de índoles.

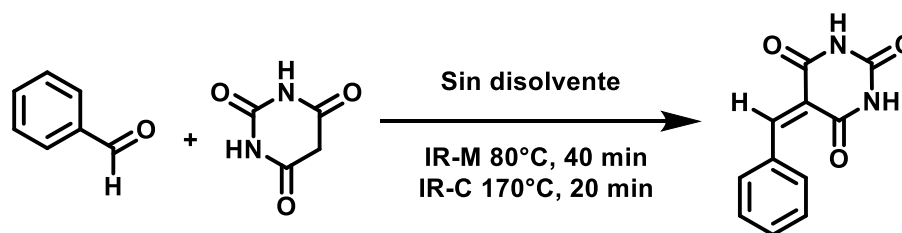
En el Esquema 4 se ejemplifica la obtención de índoles como una modificación al clásico método de Fisher. En esta reacción se utiliza el infrarrojo-medio como fuente de activación y bentonita como catalizador de Lewis, soporte y medio de reacción, obteniéndose moderados a buenos rendimientos.¹⁰

También, para la síntesis de α -cetotioamidas y tioamidas, se ha aplicado la irradiación de IR-medio como fuente de activación. En esta metodología del Esquema 5 se emplea un tubo de ensaye con tapa como recipiente de reacción y no se utilizan solventes, produciéndose la reacción en masa. Los rendimientos que se obtienen bajo estas condiciones son moderados y mejores con los reportados para las α -cetotioamidas.¹⁴



Esquema 5. Síntesis de tioamidas

En el Esquema 6 se muestra un ejemplo de una condensación de Knoevenagel entre el ácido barbitúrico y el benzaldehído. La reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente utilizando bentonita como soporte y energía de IR como fuente de activación.¹⁵ Esta reacción se llevó a cabo usando tanto energía de Infrarrojo-medio (IR-M) como energía de Infrarrojo-cercano (IR-C), encontrando que el empleo del IR-C disminuye considerablemente el tiempo de reacción, ya que se alcanzan mayores temperaturas en menor tiempo. Este shock térmico permite una transferencia de energía más eficiente y rápida, lo cual evita en general la formación de productos secundarios.



Esquema 6. Comparación de reacciones de acuerdo al tipo de radiación de IR.

Ultrasonido

La radiación de ultrasonido es generada por una corriente eléctrica que es transformada a energía de sonido por medio de diferentes tipos de transductores. Es una forma de energía mecánica y no electromagnética, es decir, necesita de un medio para su propagación y son ondas sonoras de alta energía que no son captadas por el oído humano.

De acuerdo a los intervalos de frecuencia de sonido utilizados, el ultrasonido se divide básicamente en:

- 1) Ultrasonido de diagnóstico o de alta frecuencia (2-10 MHz)
- 2) Ultrasonido de poder o de baja frecuencia (20-100 kHz)

El ultrasonido de baja frecuencia provoca el fenómeno de cavitación, este fenómeno puede alterar las propiedades tanto físicas como químicas de la materia.¹⁶

En este fenómeno las ondas ultrasónicas se propagan a través de compresiones alternas y rarefacciones (expansiones) constantes de la onda sonora, en donde las moléculas de un líquido se separan, generando burbujas que, con tiempos de 10^{-6} segundos, posteriormente implotan (ciclo de compresión). Estas implosiones rápidas y violentas generan temperaturas locales de aproximadamente 5000 K, presiones de alrededor de 500 atm, calefacción y refrigeración. Las tasas pueden superar los 10.000 millones °C por segundo. Tales puntos calientes localizados se pueden considerar como micro-reactores, ya que las condiciones producidas llegan a transformar sistemas químicos. Además de la generación de tales puntos calientes, también puede haber efectos producidos como resultado del colapso violento.¹⁷ En la figura 4 se muestra el fenómeno de cavitación.

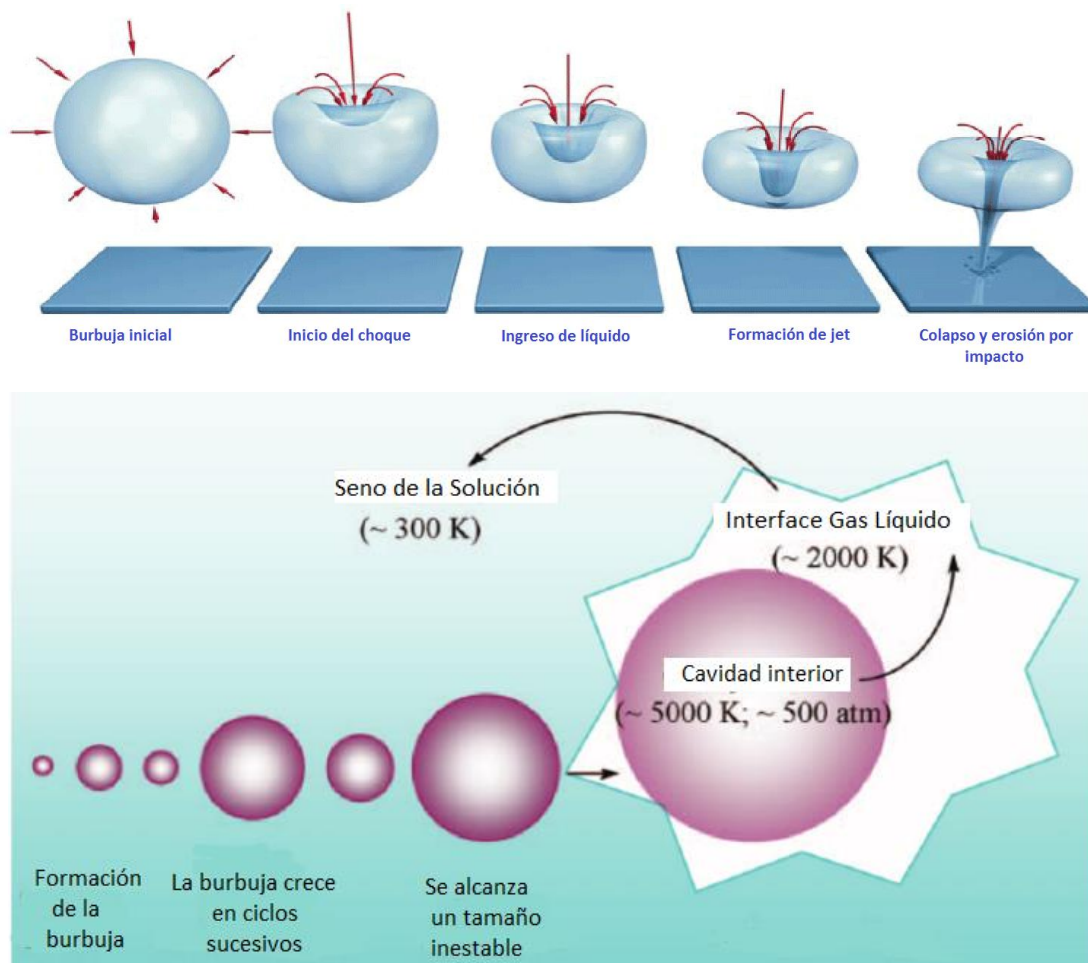
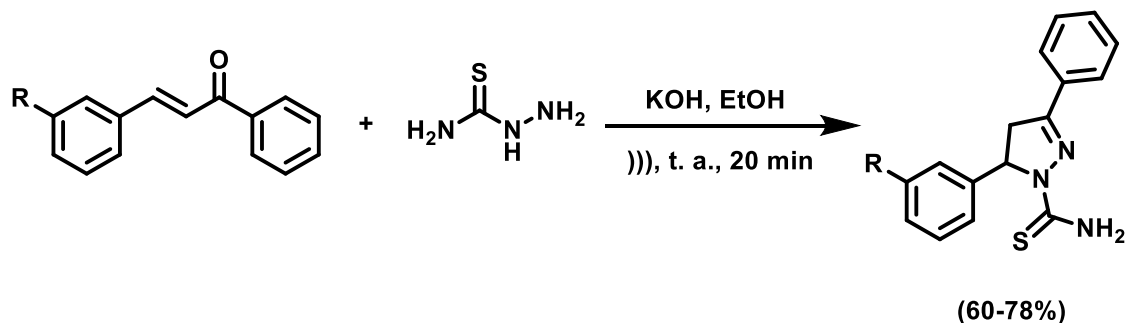


Figura 4. Fenómeno de cavitación.

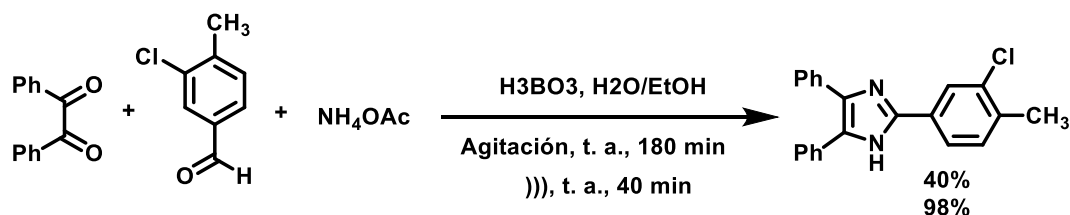
En este contexto, el uso del ultrasonido para acelerar las reacciones ha demostrado ser una herramienta importante para alcanzar los objetivos de la química verde, en cuanto a minimizar los requerimientos energéticos.

A continuación, se muestran algunos ejemplos en los que se ha empleado el ultrasonido como fuente de activación de reacciones químicas.



Esquema 7. Síntesis de un derivado de pirazol

En el Esquema 7 se muestra la síntesis de 1-tiocarbamoil-3,5-diaril-4,5-dihidropirazoles, a partir de una chalcona y de una tiosemicarbazida, empleando ultrasonido como fuente de activación; en dicho proceso la reacción se lleva a cabo en tan solo 20 minutos y se obtiene el producto con una simple filtración de la mezcla.¹⁷ Los rendimientos y la pureza del producto son altos.



Esquema 8. Síntesis de un derivado de imidazol

En el Esquema 8 se muestran dos rutas de preparación de 2,4,5-triarylimidazoles, para lo que se empleó H_3BO_3 al 5% como catalizador, en medio acuoso y a temperatura ambiente o con energía de ultrasonido como fuente de activación. Al comparar los resultados en ausencia y presencia de ultrasonido, se encuentra que el uso de éste reduce los tiempos de reacción de 180 min a 40 min, incrementando notablemente el rendimiento de la reacción de 40 al 98%. Este procedimiento se utilizó para producir una serie de 2,4,5-triarylimidazoles con rendimientos excelentes (92-98%) en tiempos cortos de reacción (30-70 min)¹⁸

Economía Atómica.

El principio dos de la química verde, que contempla la Economía Atómica, es uno de los principios fundamentales y más importantes de la química verde. Esto es, una medida de cuántos átomos de los reactivos terminan en el producto final y cuántos terminan en subproductos o residuos.

La economía atómica porcentual puede calcularse como 100 veces la masa molecular relativa (MMR) de todos los átomos empleados para obtener el producto deseado dividido entre la MMR de todos los reactivos. (Ecuación 1).

$$\text{Economía atómica} = \frac{\text{Masa molecular relativa del producto}}{\text{Masa molecular relativa de reactivos}} \times 100 \quad (\text{Ecuación 1})$$

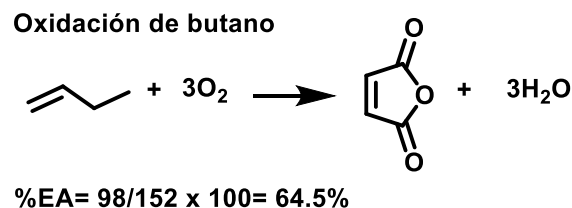
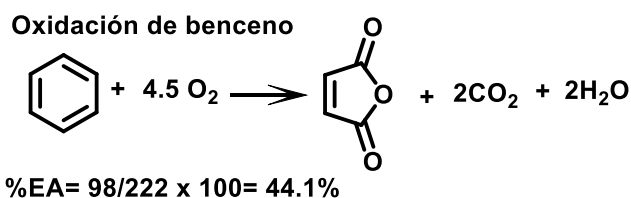
Normalmente lo que se pretende es maximizar el rendimiento de una reacción, si bien, este es un objetivo digno y una medida de la eficiencia de una reacción específica, no es una medida apropiada para comparar eficiencias entre diferentes reacciones. Por lo que para decir que una reacción es eficiente nos apoyamos de las siguientes métricas (Ecuación 2 y 3)

$$\% \text{Rendimiento} = \frac{\text{Cantidad de producto obtenido}}{\text{Cantidad de producto teórico}} \times 100 \quad (\text{Ecuación 2})$$

$$\% \text{Selectividad} = \frac{\text{Rendimiento del producto deseado}}{\text{Cantidad del sustrato convertido}} \quad (\text{Ecuación 3})$$

El concepto de economía atómica es una herramienta adicional para medir la eficiencia general de una reacción y este mismo puede compensar los rendimientos o selectividades más pobres.

Un claro ejemplo de lo expuesto, se aplica para dos rutas de producción para el anhídrido maleico.



Esquema 9. Rutas de producción para el anhídrido maleico y economía atómica.

Es evidente que la ruta de oxidación de buteno es considerablemente más eficiente en cuanto a la economía atómica y evita el desperdicio de átomos como CO_2 .

La comparación de las dos rutas es interesante, ya que en ambos casos se producen en condiciones de 400°C en la presencia de un catalizador de pentóxido de vanadio. En un inicio los procesos se basaron en el benceno, pero durante el paso del tiempo la oxidación del buteno se convirtió en el más empleado, pues implicaba una separación más sencilla. Hoy en día, la mayoría de las plantas usan buteno como materia prima debido a la menor materia prima requerida y al bajo precio de este material de partida.

Existen una serie de reacciones comunes que son más eficientes en cuanto a la economía atómica, por ejemplo: reacciones de transposición, reacciones de adición, reacciones Diels-Alder y otras reacciones concertadas e incluso las reacciones multicomponentes.¹⁹

Reacciones Multicomponentes.

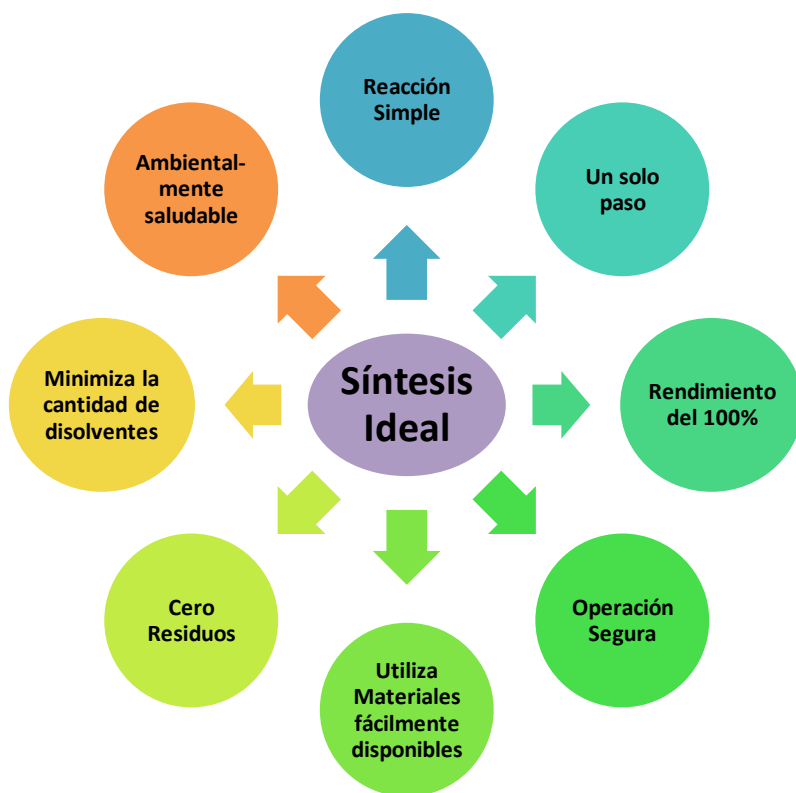
Las reacciones multicomponentes (RMC) son aquellas que involucran tres o más reactivos de partida para la obtención de un producto en un solo paso de ejecución experimental, y por lo general se incorporan todos los átomos de los reactivos.

Los reactivos de partida no reaccionan simultáneamente sino en una secuencia de pasos elementales. Las reacciones con un paso irreversible son muy favorables, ya que se impulsa el equilibrio hacia la formación de productos.

En una síntesis común después de cada paso, el producto intermedio debe ser aislado y purificado, de este modo entre más pasos lleve una síntesis, mayor es el trabajo, más material empleado y con cada paso se disminuye el rendimiento del producto final. Las RMC tienen una gran ventaja sobre las síntesis lineales, ya que se llevan a cabo mediante la mezcla de reactivos, sin tener que realizar la reacción secuencialmente, evitando aislar y purificar productos intermedios, dando como resultado un producto que se puede formar en un rendimiento más alto, por lo cual se ahorra tiempo y material empleado.²⁰

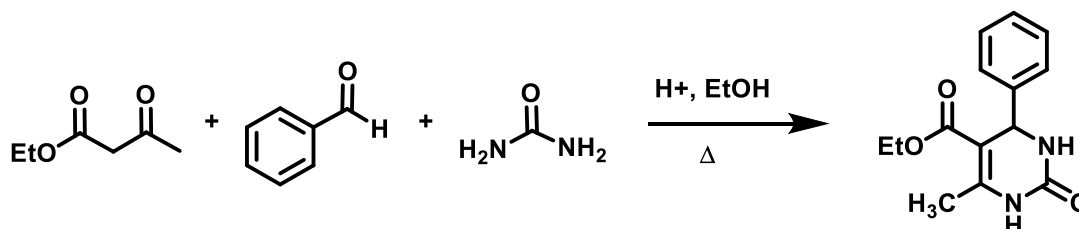
La primera reacción multicomponente fue descrita en 1850 por A. Strecker, en ella participan tres componentes, amoníaco, un aldehído y ácido cianhídrico, para obtener α -cianoaminas, que pueden ser hidrolizadas en α -aminoácidos. En los últimos años la química de las RMC se ha desarrollado y la mayoría de las reacciones descubiertas llevan el nombre en honor a su autor.²¹

Por lo general, los reactivos de partida son de fácil adquisición, por lo que las RMC están muy cerca del concepto de una "síntesis ideal".²² Esta última idea se refiere a que las síntesis deben conducir al producto deseado en el menor número posible de etapas, con un buen rendimiento global y utilizando reactivos compatibles con el medioambiente. Las variables sintéticas que deben ser optimizadas son el tiempo, los costos y la aceptabilidad en general. A continuación, se muestra un esquema en el que se resumen los pasos que conlleva a una síntesis ideal.



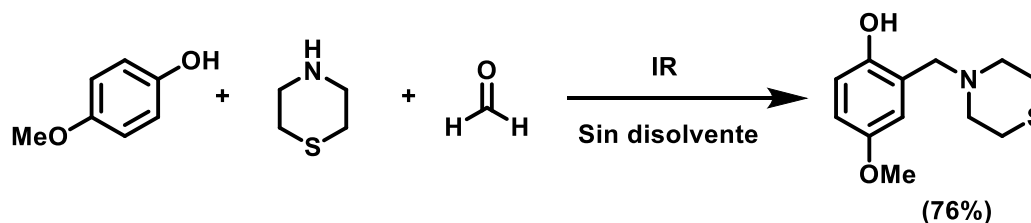
A continuación se muestran algunos ejemplos de reacciones multicomponentes.

En 1891 Pietro Biginelli desarrolló por primera vez una reacción multicomponentes para obtener las 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas (también llamadas aductos de Biginelli), a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos, un aldehído y urea.



Esquema 10. Reacción Multicomponente de Biginelli.

Para la reacción del Esquema 10, Sweet en 1973 propone como mecanismo la condensación aldólica entre el acetoacetato de etilo y el benzaldehído, que es el paso determinante de la rapidez de la reacción. La adición nucleofílica de la urea da lugar al intermediario, el cual con rapidez se deshidrata para dar el producto final.²³



Esquema 11. Reacción Multicomponentes para la síntesis de compuestos con nitrógeno.

En el Esquema 11 se puede observar la síntesis de 4-metoxi-2-(4-tiomorfolinometil)fenol, la cual se lleva a cabo mediante una RMC utilizando 4-metoxifenol, tiomorfolina y formaldehído, combinando condiciones sin disolvente y energía de IR como fuente de activación.¹⁰ Es de destacar que el producto deseado se forma con alta economía atómica y un buen rendimiento.

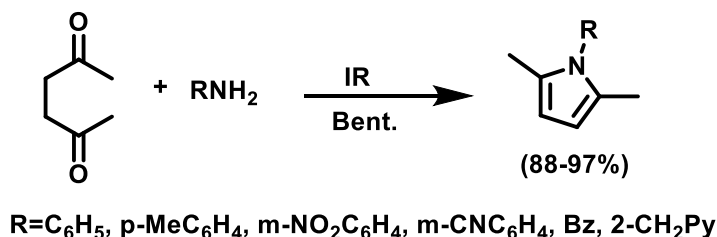
Reacciones en ausencia de disolventes.

Los disolventes orgánicos han jugado un papel clave en el desarrollo de productos útiles, por ejemplo, se utilizan, para generar productos farmacéuticos de la pureza requerida.

La función primaria de los disolventes es facilitar la transferencia de masa para modular las reacciones en términos de velocidad de reacción, rendimientos, conversiones y selectividad. En un clásico proceso químico, se emplean disolventes para disolver reactivos, extraer y lavar productos, separar mezclas, entre otras funciones. Los disolventes también contribuyen a la seguridad actuando como disipador en reacciones exotérmicas.²⁴

Se han hecho recientemente considerables esfuerzos para el diseño de reacciones en condiciones libres de disolvente, usando técnicas modernas tales como reacciones en soportes minerales sólidos (alúmina, sílice, arcillas, entre otras) que pueden actuar como catalizadores, reacciones de estado sólido sin solvente, etc.

Sin embargo, no todas las reacciones orgánicas pueden llevarse a cabo en ausencia de un disolvente; algunas reacciones orgánicas proceden incluso explosivamente en estado sólido.



Esquema 12. Reacción de obtención de pirroles N-sustituidos

En el Esquema 12 se muestra como ejemplo la obtención de pirroles N-Sustituidos a partir de aminas primarias y acetil acetona usando irradiación de infrarrojo medio como fuente de activación y arcilla natural como catalizador en ausencia de disolvente, la reacción se llevó a cabo en tiempos de cortos y con altos rendimientos.²⁵

Benzotiazoles.

Los compuestos heterocíclicos son aquellos en los que un átomo de C de un sistema cíclico, se ha sustituido por un heteroátomo como S, N, O, entre otros.

Dentro del amplio universo de compuestos heterocíclicos, el núcleo del benzotiazol se encuentra en la estructura de diversos productos naturales marinos y terrestres.²⁶

Este sistema heterocíclico consta de un anillo de tiazol fusionado a un anillo de benceno, es una base débil y una molécula térmicamente estable. Al ser un núcleo con regiones nucleófila y electrofílica, son posibles diferentes modificaciones funcionales, en donde el sitio más reactivo de esta molécula es el carbono 2 situado entre los átomos de azufre y nitrógeno²⁷

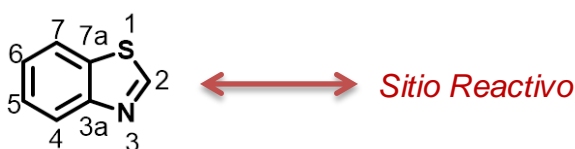


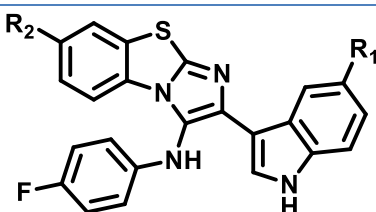
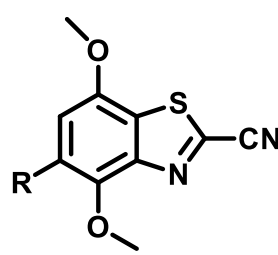
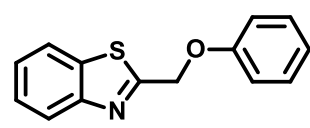
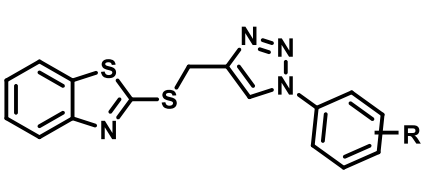
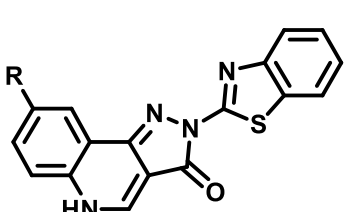
Figura 5. Benzotiazol.

Aplicaciones e importancia.

El benzotiazol se encuentra presente en la estructura de muchos fármacos comerciales, que poseen actividad biológica importante, tales como antitumoral, antimicrobiano, antituberculoso, antipalúdico, antiinflamatorio, analgésico y antibacteriano, entre otras.²⁸⁻²⁹ A continuación, se muestran algunos ejemplos de las moléculas con núcleo de benzotiazol con actividad biológica, Tabla 2.

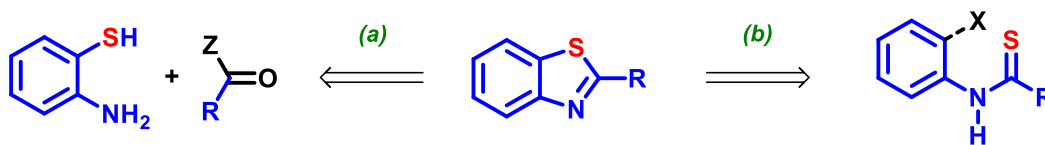
También, existe un gran conjunto de compuestos con diversas actividades biológicas, que han sido preparados por modificaciones estructurales del núcleo de benzotiazol.

Debido a las importantes actividades biológicas se han desarrollado diversas metodologías para la obtención de este heterociclo y sus derivados, por lo cual se dispone de un amplio margen para la preparación de nuevos benzotiazoles.

Tabla 2. Ejemplos de moléculas con núcleo de benzotiazol y sus actividades biológicas	
Molécula	Explicación
 <p>R₁= Br, F, CH₃, OCH₃ R₂= F, OCH₃</p>	<p>El compuesto imidazo[2,1-<i>b</i>][1,3]benzotiazol presento inhibición de cepas bacterianas y fúngicas.³⁰</p>
	<p>El 2-ciano-4,7-dimetoxibenzotiazol presento inhibición de las Células L1210 de leucemia.³¹</p>
	<p>El 2-(fenoximetil)benzotiazol presenta actividad contra bacterias de <i>S. Aureus</i>.³²</p>
 <p>R= <i>o</i>-Cl, <i>m</i>-Cl, <i>p</i>-Cl, <i>p</i>-Fl, <i>p</i>-Br <i>p</i>-NO₂, <i>m</i>-NO₂, <i>p</i>-OEt, <i>o</i>-Me, H</p>	<p>Los 2-mercaptobenzotiazoles exhiben alta selectividad para inhibir la ciclooxigenasa bioquímica (COX).³³</p>
 <p>R= F, CH₃, Br, OCH₃, Cl, H, NO₂</p>	<p>Las 2-(benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)-8-sustituido-2<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]quinolin-3(5<i>H</i>)-onas, presentan actividad contra 4 líneas de cáncer: mama, leucemia, colon y sistema nervioso.³⁴</p>

Métodos de Obtención de benzotiazoles 2-sustituidos.

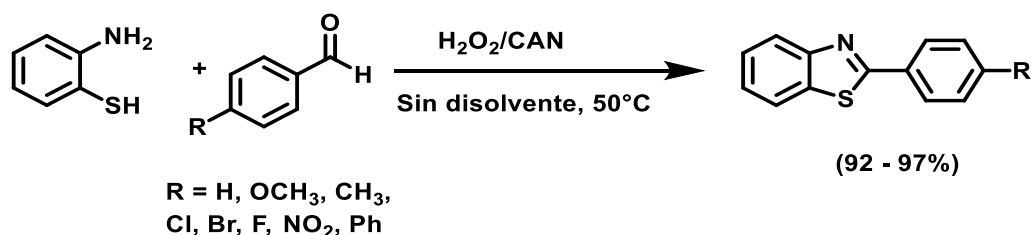
Para la obtención de benzotiazoles 2-sustituidos, las metodologías utilizadas para sus síntesis pueden clasificarse en dos grupos (Esquema 13).



Esquema 13. Análisis retrosintético de benzotiazoles.

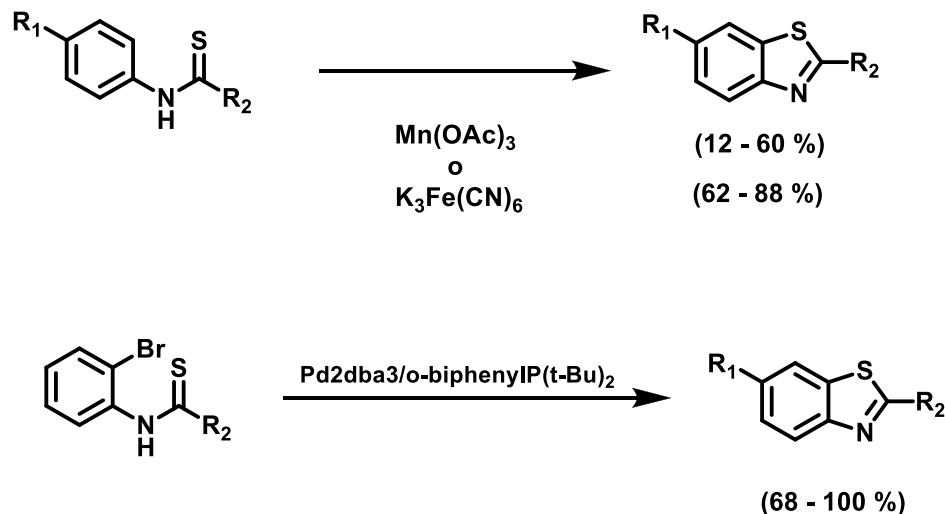
El primero involucra la condensación de 2-aminotiofenol con aldehídos, ácidos carboxílicos, cloruros de ácido o ésteres (a), en tanto que el segundo consiste en la ciclación intramolecular de tiobenzanilidas.

A continuación se muestran ejemplos para cada una de las rutas mencionadas.



Esquema 14. Síntesis de benzotiazoles 2-sustituidos.

Cuando se hace reaccionar un aminotiofenol con benzaldehído, empleando condiciones oxidativas, un catalizador (CAN) y en ausencia de disolvente, se obtienen benzotiazoles 2-sustituidos (ruta (a)), obteniendo rendimientos muy buenos.³⁵ En el Esquema 15 se pueden observar dos ejemplos para la ruta (b), ambos corresponden a ciclaciones intramoleculares de tiobenzanilidas.³⁶ En el primer procedimiento se emplea acetato de manganeso(III) o ferricianuro de potasio para permitir la ciclación radicalaria. En el segundo ejemplo, la reacción procede vía acoplamiento cruzado con paladio, requiriendo un grupo saliente, con el fin de favorecer el cierre del anillo en esa posición.



Esquema 15. Síntesis de benzotiazoles 2-sustituidos

Teniendo en cuenta lo ya mencionado, la búsqueda de métodos novedosos de síntesis de benzotiazol se encuentra en continuo crecimiento y es por ello que en este trabajo se propone realizar la síntesis del 2-fenilbenzotiazol a partir de tres precursores diferentes de sencilla preparación, por medio de la utilización de azufre elemental como agente tionante y utilizando energía de infrarrojo (IR) como fuente de activación de las reacciones en ausencia de disolvente. En este sentido, el grupo de investigación donde se desarrolló este trabajo ha demostrado que el uso de IR, combinado con condiciones sin solvente, es una alternativa eficiente, sencilla y amigable con el medio ambiente.^{10,37-38}

Hipótesis

Hipótesis

Si se hacen reaccionar cada uno de los compuestos 1-benzotriazol, *N*-bencilidenanilina y benzanilida con azufre elemental en ausencia de disolvente, empleando energía de IR como fuente de activación, se obtendrá como producto mayoritario el 2-fenilbenzotiazol. Asimismo, una reacción multicomponente, partiendo de los precursores de los compuestos mencionados, bajo similares condiciones de reacción, hará posible la obtención del 2-fenilbenzotiazol.

Objetivos

Objetivos

Objetivo general:

Obtener el 2-fenilbenzotiazol empleando energía de infrarrojo y usando diferentes precursores sintéticos, dentro del contexto de la Química Verde y como comparar los resultados de las distintas estrategias sintéticas.

Objetivos Particulares:

- Sintetizar 1-benzoilbenzotriazol, *N*-bencilidenanilina y benzanilida en el contexto de la Química Verde.
- Purificar y caracterizar mediante técnicas espectroscópicas convencionales (RMN H^1 y C^{13} , EM, IR) los precursores obtenidos.
- Sintetizar 2-fenilbenzotiazol a partir de cada uno de los compuestos mencionados, empleando energía de infrarrojo-medio como fuente de activación.
- Obtener 2-fenilbenzotiazol mediante las respectivas reacciones multicomponente.
- Comparar los resultados generados mediante ambas estrategias sintéticas.
- Purificar y caracterizar mediante técnicas convencionales el producto principal de reacción en cada condición utilizada.

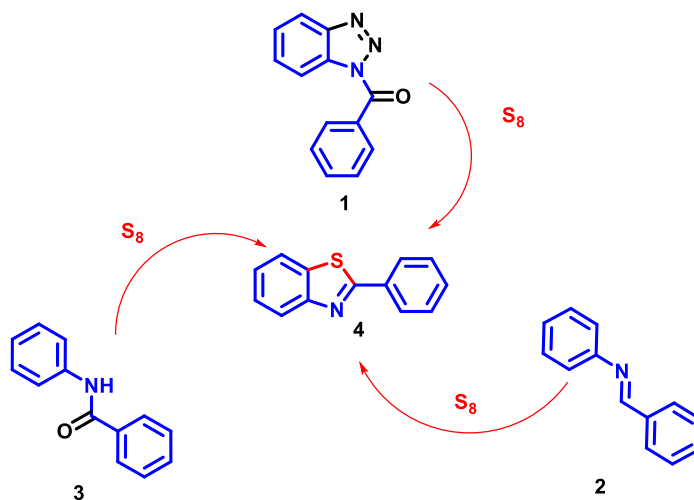
Metodología

Experimental

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

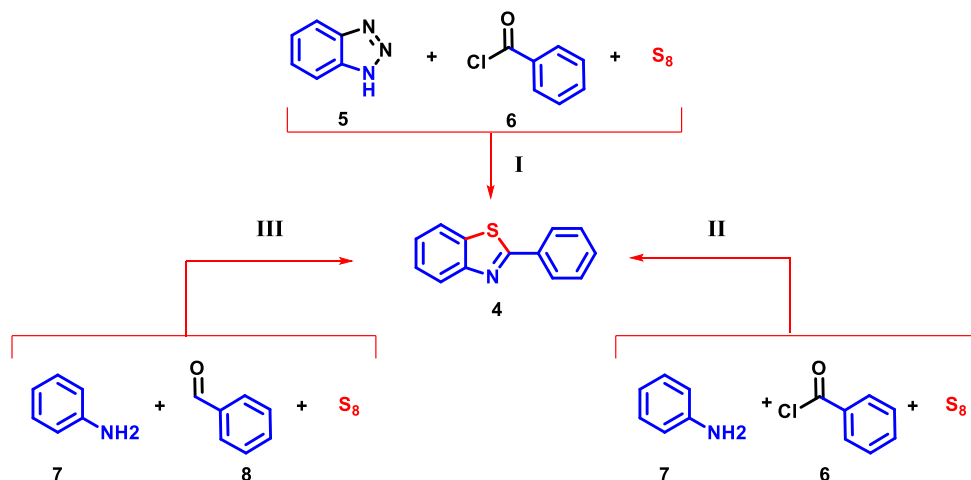
Vías Sintéticas

Como ya se mencionó previamente, se planeó obtener el 2-fenilbenzotiazol **4** tanto a partir de las moléculas 1-benzoilbenzotriazol **1**, *N*-bencilidenanilina **2** y benzanilida **3**, como a partir de los precursores sintéticos de los mismos. En el Esquema 14 se resumen las reacciones partiendo de los productos-intermedios **1** a **3**.



Esquema 16. Síntesis de 2-fenilbenzotiazol a partir de 1-benzoilbenzotriazol, *N*-bencilidenanilina y benzanilida.

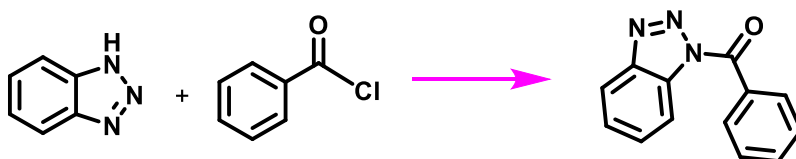
Los resultados obtenidos en las reacciones mostradas en el Esquema 16, serán comparados con los correspondientes encontrados en las reacciones multicomponente que se muestran en el Esquema 17.



Esquema 17. Reacciones multicomponente propuestas para la formación de 2-fenilbenzotiazol.

Parte I. Síntesis de 1-3

Síntesis de 1-benzoilbenzotriazol



Esquema 18. Síntesis de 1-benzoilbenzotriazol

Para llevar a cabo esta síntesis se emplearon de forma comparativa dos técnicas distintas; la primera (figura 6) consistió en colocar 16.71 mmol de benzotriazol y 17.21 mmol de cloruro de benzoilo en un mortero, se fue mezclando esporádicamente durante 60 minutos. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina (ccf) y una vez que se determinó el final de la reacción, se procedió a una extracción con una mezcla de AcOEt:Agua 1:1 (2 veces), la fase orgánica se evaporó y el sólido restante se redisolvió en CHCl_3 caliente. Esta mezcla se filtró en caliente y se obtuvo el 1-benzoilbenzotriazol (1). La segunda técnica (figura 7) consistió en colocar los sustratos con las mismas proporciones en un matraz de bola, empleando 40 mL de acetona como disolvente y como fuente de energía una sonda de ultrasonido Cole Parmer CPX500, 500 Watts, 20 KHz. Después de 30 minutos se evaporó el disolvente y se realizó la extracción del producto como se mencionó anteriormente.



Figura 6. Metodología 1 con mortero.

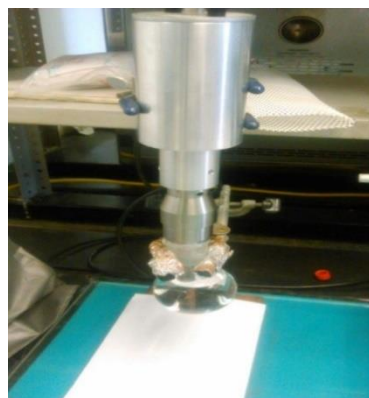
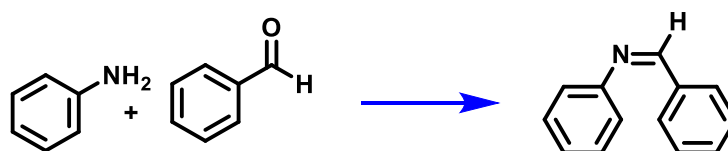


Figura 7. Metodología 2 con ultrasonido.

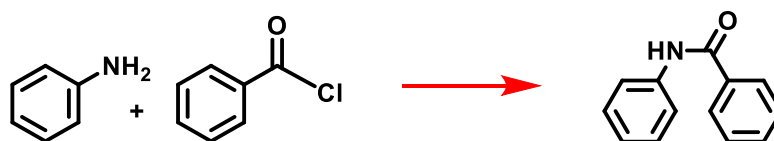
Síntesis de *N*-bencilidenanilina



Esquema 19. Síntesis de *N*-bencilidenanilina.

Se colocaron 21.57 mmol de anilina y 21.30 mmol de benzaldehído en un mortero, durante 60 minutos se trituroó esporádicamente y la reacción se siguió por ccf; una vez terminada, se obtiene un sólido que se redisolvió en una mezcla EtOH:Agua (1:1) caliente, posteriormente se enfrió y se esperó la formación de un sólido, en seguida la mezcla se filtró a vacío y se obtuvo la *N*-bencilidenanilina **2**.

Síntesis de benzanilida



Esquema 20. Síntesis de benzanilida.

Se colocaron 19.69 mmol de anilina y 19.83 mmol de cloruro de benzoilo en un mortero que durante 60 minutos fueron triturados esporádicamente. La reacción se siguió por ccf y, una vez terminada, el sólido formado se redisolvió en una mezcla EtOH:AcOEt (50:50) caliente, posteriormente se enfrió y el sólido cristalizó, se filtró a vacío y se obtuvo la benzanilida **3**.

Cada uno de estos productos se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales: Resonancia Magnética Nuclear (RMN ^1H y ^{13}C), Espectrometría de Masas (EM) y Espectrofotometría de Infrarrojo (IR), así como sus propiedades físicas como el punto de fusión (p. f.), solubilidad y relación de frentes (Rf).

Parte II. Síntesis del 2-fenilbenzotiazol a partir de los productos 1-3.

Para la síntesis del 2-fenilbenzotiazol **4** primero se realizó una valoración en cuanto a la cantidad de mmoles de azufre a utilizar; una vez determinada la proporción de azufre, se procedió a realizar otra valoración pero ahora con respecto al tiempo.

En una reacción típica se colocaron 2mmol de **1** y 0.25mmol de S₈ en un tubo de ensaye con taparrosca, dicha mezcla se irradió con energía de infrarrojo-medio por diferentes tiempos, el equipo empleado para irradiar la mezcla fue creado con un recipiente cilíndrico de metal el cual dentro tiene una lámpara Osram (modelo del bulbo Thera-Therm, 250 W, 120 V) dicha lámpara es de onda corta su máxima radiación es de 1100 nm aproximadamente. Para el control de la temperatura se empleó un reóstato controlador de potencia variable en el tiempo (figura 8).¹⁴

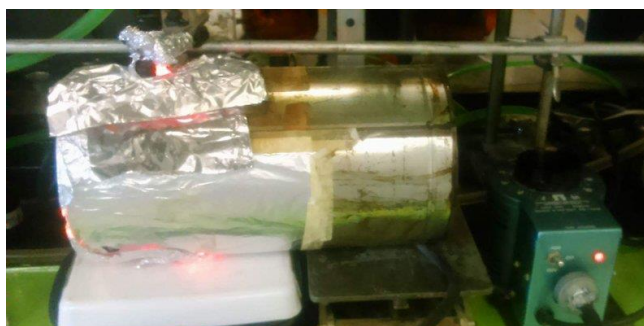


Figura 8. Equipo empleado para la obtención de 2-fenilbenzotiazol.

El seguimiento de cada una de las reacciones se realizó mediante *ccf* y, una vez que se observó la desaparición del sustrato y aparición del producto, se detuvo la reacción. La extracción de éstas se llevó a cabo con AcOEt cuantas veces fue necesario para obtener una buena recuperación en masa, el disolvente empleado en esta etapa se evaporó con ayuda del rotavapor. La separación y purificación del producto **4** se realizó empleando cromatografía preparativa o de columna, finalmente se caracterizó mediante técnicas espectroscópicas convencionales (RMN ¹H y ¹³C, EM, IR), así como con punto de fusión, pruebas de solubilidad y R_f.

Parte III. Reacciones multicomponente.

Con base al esquema 15 se puede observar que se llevaron a cabo tres metodologías diferentes para la obtención en un solo paso del benzotiazol objetivo 4.

La metodología I consistió en colocar 2 mmol de benzotriazol, 2 mmol de cloruro de benzoilo y 0.25 mmoles de S₈, en un tubo de ensaye con taparrosca, posteriormente se procedió a irradiar con energía de infrarrojo a diferentes tiempos.

La metodología II consistió en colocar 2 mmol de anilina, 2 mmol de benzaldehído y 0.25 mmoles de S₈ en un tubo de ensaye con taparrosca y posteriormente se irradió con energía de Infrarrojo a diversos tiempos.

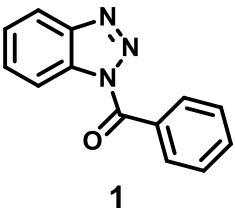
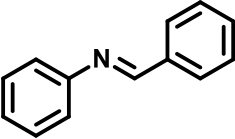
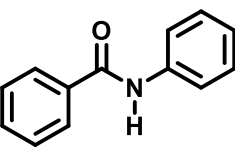
La metodología III consistió en colocar 2 mmol de anilina, 2 mmol de cloruro de benzoilo y 0.25 mmoles de S₈ en un tubo de taparrosca, después fue sometido a irradiación de infarrojo por diferentes tiempos.

Este procedimiento general se fue modificando con el fin de optimizar los rendimientos. Las reacciones se siguieron por *ccf*, utilizando los sustratos como referencia y al notar la formación del producto, se detuvo la reacción. Una vez terminada se extrajeron con acetato de etilo, se filtró a gravedad y se evaporó a sequedad con ayuda del rotavapor, la extracción se realizó hasta recuperar la mayor cantidad de masa posible. El producto mayoritario fue purificado y se caracterizó por punto de fusión, solubilidad y R_f empleando un sistema [94:4:1] (hexano: acetato de etilo: 2-isopropanol) y las técnicas de elucidación estructural convencionales como RMN de ¹H y ¹³C, EM e IR.

Resultados y Discusión

Parte I. Síntesis de 1-benzoilbenzotriazol, N-bencilidenanilina y benzanilida.

Como ya se mencionó previamente, la obtención del 2-fenilbenzotiazol se realizó de dos formas distintas donde la primera consistió en utilizar como reactivos de partida los compuestos 1-benzoilbenzotriazol **1**, N-bencilidenanilina **2**, y benzanilida **3**. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la síntesis de ellos.

Tabla 2. Síntesis de Intermediarios		
Molécula	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
 <p style="text-align: center;">1</p>	30 10	Metodología 1: 28 Metodología 2: 51
 <p style="text-align: center;">2</p>	30	57
 <p style="text-align: center;">3</p>	30	51

Para la molécula **1** la metodología que arrojó mejor rendimiento fue 51%, empleando la sonda de ultrasonido como una modificación al trabajo reportado por Pereira y colaboradores.³⁹

Si bien, para ambas metodologías, el análisis por *ccf* indica que permanece benzotriazol sin reaccionar, al comparar los rendimientos, es notable que la utilización de la energía de ultrasonido es más eficiente para promover la reacción en

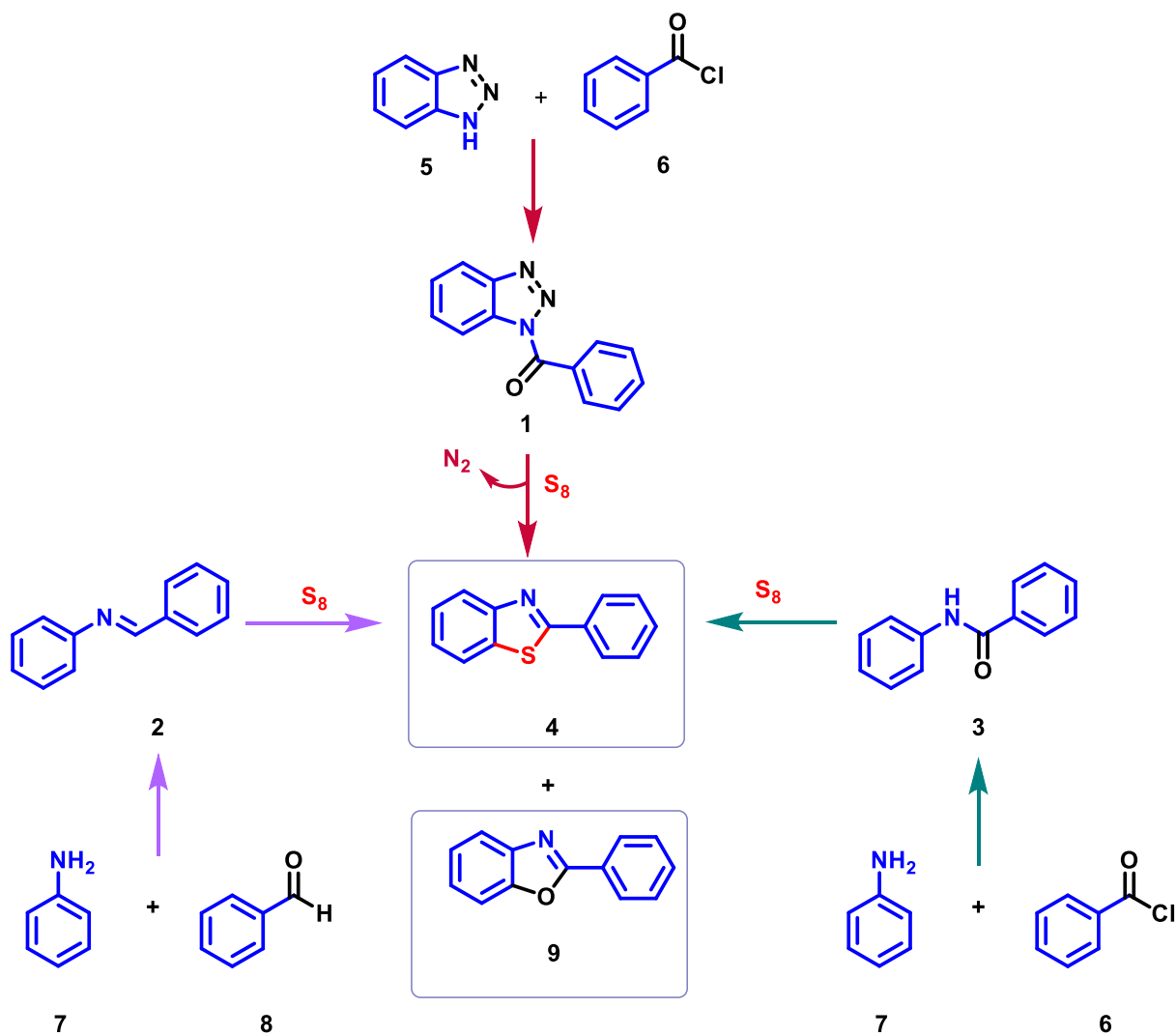
comparación con el mezclado mecanoquímico en mortero. En este sentido, la cavitación acústica proporcionaría una mayor interacción de los reactivos.

Para los intermediarios **2** y **3** se observan rendimientos del 51% y 57% respectivamente. Los mismos podrían ser mejorados utilizando ultrasonido como fuente de activación.

Parte II. Síntesis del 2-fenilbenzotiazol a partir de 1-benzoilbenzotriazol, benzanilida y *N*-bencilideanlina.

En el Esquema 16 se muestran los sustratos empleados para la obtención del 2-fenilbenzotiazol. Para la obtención del benzotiazol objetivo **4** se realizó la valoración de las cantidades de azufre elemental, es decir, se fueron modificando las cantidades de azufre en la reacción, dichos resultados se muestran en la tabla 3.0. Se encontró que en las reacciones donde se parte desde el 1-benzoilbenzotriazol **1**, existe la formación de un producto secundario, el cuál fue identificado posteriormente como 2-fenilbenzoxazol (**9**) mediante su punto de fusión de 102-104 °C (lit. 101-102 °C⁴⁰). Este subproducto también fue reportado por Al-Awadi y col.⁴¹ en la reacción de pirolisis en fase gaseosa de **1** a través de una extrusión de nitrógeno molecular seguida de ciclización intramolecular.

Es necesario aclarar que no fue posible medir la temperatura de reacción, por lo cual se reporta la regulación del reóstato a determinado porcentaje de potencia en las tablas.



Esquema 21. Reacciones en dos pasos para la obtención de 2-fenilbenzotiazol.

Tabla 3. Evaluación del uso de diferentes cantidades de azufre para la síntesis de 2-fenilbenzotiazol

Sustrato	Condiciones			Recuperación de masa (%)	Rendimiento (%)	
	Tiempo (min)	% Potencia de Reóstato	Relación Sustrato: S ₈ (mmol)		4	9
1	90	76	2:0.25	48	34	6
	90	76	2:0.5	61	36	13
	90	76	2:1	63	41	6
2	90	76	2:0.25	89	14	NO*
	90	76	2:0.5	79	14	NO*
	90	76	2:1	84	11	NO*
3	60	80	2:0.25	69	10	NO*
	60	80	2:0.5	89	19	NO*
	60	80	2:1	96	11	NO*

NO*=No se observa

En la tabla 3 se observa que para las reacciones con la molécula **1** se notó un moderado incremento en los rendimientos conforme se eleva la proporción de azufre, siendo el mejor rendimiento con dicha molécula del 41% utilizando relación molécula:azufre de 2:1. En estas condiciones también se encuentra un 6% del subproducto **9**. Cabe señalar que la utilización de la proporción 2:1 dificulta la obtención de los productos puros dado que el exceso de azufre permanece sin reaccionar y contamina los productos aislados.

Para las moléculas **2** y **3** los rendimientos mayores son del 14% y 19% respectivamente utilizando una relación molar de reactivo:azufre de 2:0.5. Para estos dos últimos productos los rendimientos encontrados son marcadamente inferiores a los encontrados para la molécula **1**.

Cabe destacar que, la recuperación de masa es menor para las reacciones de **1**, ya que la mezcla resultante al terminar la reacción presenta restos carbonosos, lo cual

no ocurre para las moléculas **2** y **3**, obteniéndose en estos dos últimos casos una mayor cantidad en masa.

Con base a los resultados de la tabla 3, se eligió la proporción molécula:azufre 2:0.5 mmol como condición de partida para llevar a cabo las posteriores reacciones. Esta proporción se consideró una medida intermedia entre las que se emplearon, la cual da lugar a los mejores rendimientos sin comprometer la purificación del producto objetivo.

La siguiente evaluación involucró la determinación de rendimientos en función de diferentes tiempos de reacción, los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Valoración de tiempos de reacción para los diferentes intermediarios

Intermediario	Condiciones			Recuperación de masa (%)	Rendimiento (%)	
	Tiempo (min)	% Potencia de Reóstato	Relación Int: S ₈ (mmol)		4	9
1	45	76	2:0.5	48	26	2
	60	76	2:0.5	50	25	7
	90	76	2:0.5	52	36	13
	240	76	2:0.5	51	15	ND*
2	60	76	2:0.5	67	4	NO*
	90	76	2:0.5	75	14	NO*
	120	76	2:0.5	84	11	NO*
	180	76	2:0.5	84	20	NO*
	240	76	2:0.5	84	37	NO*
	300	76	2:0.5	63	33	NO*
3	60	80	2:0.5	80	19	NO*
	120	80	2:0.5	66	16	NO*
	180	80	2:0.5	88	9	NO*

NO*=No se observó ND*=No se determinó

Para el 1-benzoilbenzotriazol **1** se puede notar que el rendimiento de **4** y **9** aumenta ligeramente con el tiempo hasta los 90 min. Y después decrece. El mejor rendimiento para el compuesto **4** fue de 36% y en 90 min.

Para la *N*-bencilidenanilina **2** también se observó que la cantidad de producto **4** aumenta gradualmente hasta los 240 min y luego decae. En este caso se obtiene el rendimiento del 37% a 240 min. Este resultado es comparable con el que se obtiene a 90 min con la molécula **1**, por lo cual la obtención de 2-fenilbenzotiazol es más conveniente a partir de la molécula **1** debido a que involucra un tiempo menor.

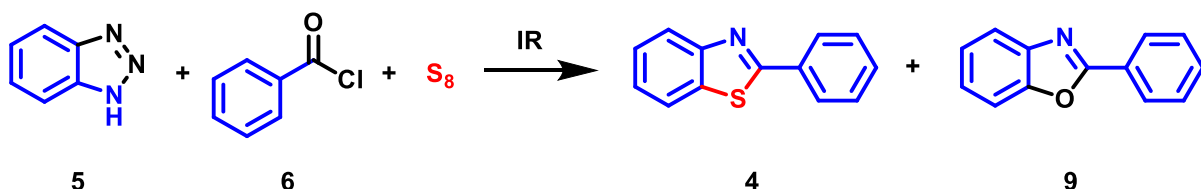
En tanto, para la benzanilida **3** se encontró que los rendimientos disminuyen con el tiempo de reacción, siendo el mejor resultado a 60 min, con un rendimiento del 19%.

La disminución del producto obtenido a medida que se incrementa el tiempo de reacción se atribuye a que es posible que exista una degradación o descomposición del producto principal 2-fenilbenzotiazol por efecto de la temperatura.

Parte III. Reacciones Multicomponente.

Con el fin de aumentar los rendimientos y comparar metodologías, se decidió llevar a cabo las reacciones multicomponente.

La reacción multicomponente I consistió en hacer reaccionar el benzotriazol **5**, el cloruro de benzoilo **6** y azufre elemental tal como se muestra en el esquema 22.



Esquema 22. Reacción Multicomponente I.

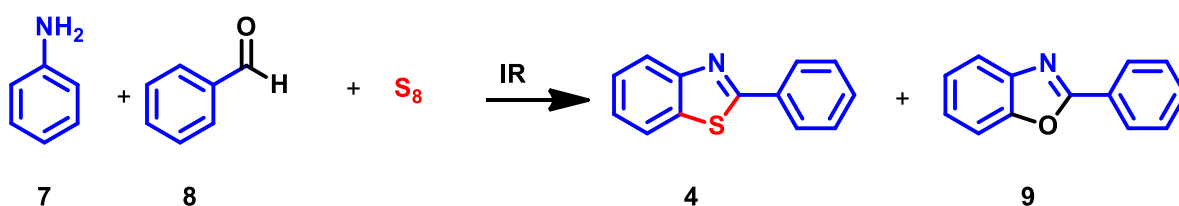
Tabla 5. Barrido de tiempo de la reacción multicomponente entre 5, 6 y azufre elemental.

Condiciones			Recuperación de masa (%)	Rendimiento (%)	
Tiempo (min)	% Potencia de Reóstato	Relación 5:6: S ₈ (mmol)		4	9
90	76	2:2:0.25	74	NO*	11
90	80	2:2:0.25	73	NO*	20
180	76	2:2:0.25	60	25	28
240	76	2:2:0.25	39	9	39

NO*=No se observó

Se puede observar en la tabla 5 que hasta los 90 min. de reacción, no se da la formación del producto deseado pero si la del benzoxazol **9**. Aun incrementando la potencia del reóstato (IR de 80%), se obtiene el mismo resultado. En tanto, a 180 min. aparecen el benzoxazol y el benzotiazol con rendimientos competitivos (28% y 25%) y a 240 min se favorece la formación del producto secundario.

Bajo las condiciones de reacción de estas reacciones multicomponente se evidencia una marcada predominancia del benzoxazol por sobre el benzotiazol objetivo, lo cual puede atribuirse a la presencia de subproductos como el HCl en el medio de reacción que al fungir como catalizador podría estar inhibiendo la reacción de la molécula **1** con el azufre (ver anexo II)

**Esquema 23.** Reacción Multicomponente II.

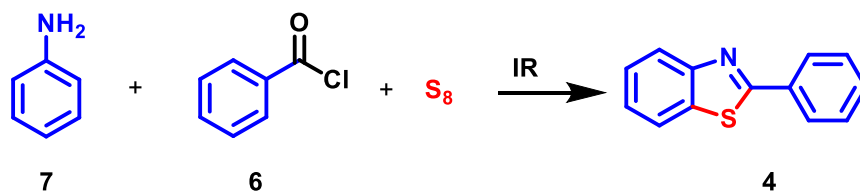
La segunda reacción multicomponente se realizó a diferentes tiempos variando también la cantidad de mmoles de partida. Así, el mejor resultado se encontró a 120

min partiendo de 4 mmoles de anilina y benzaldehído, con un rendimiento de **4** del 40% (tabla 6).

Tabla 6. Barrido de tiempo de la reacción multicomponente entre 7, 8 y azufre elemental.

Condiciones			Recuperación de masa (%)	Rendimiento (%)	
Tiempo (min)	% Potencia de Reóstato	Relación 7:8: S ₈ (mmol)		4	9
90	76	2:2:0.5	80	17	8
90	76	4:4:1	72	30	25
90	76	8:8:2	86	25	7
120	76	2:2:0.5	72	28	NO*
120	76	4:4:1	45	40	5
120	76	8:8:2	70	26	3

NO*=No se observó



Esquema 24. Reacción Multicomponentes III.

En la tercer reacción multicomponente la mejor condición fue a 90 minutos con una proporción 4:4:1 obteniendo un rendimiento del 2-fenilbenzotiazol de 37%. En la tabla 7 se muestran los resultados de dicha reacción.

Tabla 7. Barrido de tiempo de la reacción multicomponentes entre 7, 6 y azufre elemental.

Condiciones			Recuperación de masa (%)	Rendimiento (%)
Tiempo (min)	% Potencia de Reóstato	Relación 7:6: S ₈ (mmol)		4
60	80	2:2:0.5	89	30
90	80	2:2:0.5	69	33
90	80	4:4:1	78	37
90	80	6:6:1.5	85	26
120	80	4:4:2	50	10

A continuación, se muestra la comparación de los rendimientos obtenidos entre las diferentes moléculas, así como de las metodologías (Tabla 8).

Tabla 8. Comparación de Rendimientos entre las metodologías empleadas.

	Paso 1 Rendimiento (%)	Paso 2 Rendimiento (%)	Rendimiento global 4 (%)	Multicomponente Rendimiento 4 (%)
1-Benzoilbenzotriazol	51	36	18	25
N-Bencilidenanilna	57	37	21	40
Benzanilida	51	19	10	37

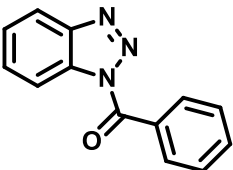
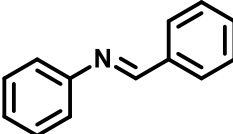
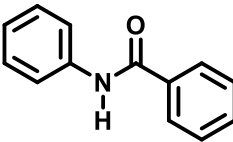
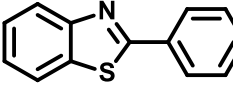
Como se puede observar, los rendimientos obtenidos para el 2-fenilbenzotiazol, son mayores en las reacciones multicomponente. Obteniendo un 40% de rendimiento. Por otra parte, en las reacciones en dos pasos el mayor rendimiento es de 21%. En ambos casos el mejor resultado se obtiene donde los reactivos de partida son 7.

Hay que destacar que en las reacciones donde los reactivos de partida son 5 y 6, si bien, el mejor resultado se obtiene con la reacción multicomponente, también existe una competencia entre 4 y 9, por lo que lo más conveniente aquí es la obtención del 2-fenilbenzotiazol empleando la metodología en dos pasos ya que se inhibe la formación de 9 favoreciendo la formación de 4.

Caracterización

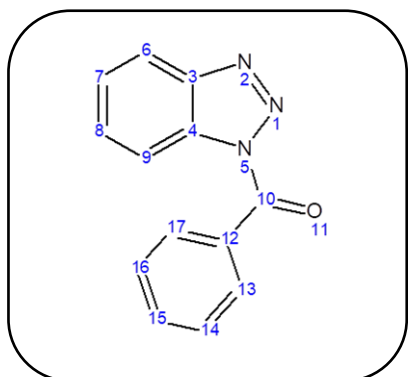
A continuación, en la tabla 9 se muestran los resultados de las pruebas físicas y químicas a las cuales fueron sometidos cada uno de los productos obtenidos. Cabe mencionar que los puntos de fusión fueron confirmados con los reportados en la literatura.

Tabla 9. Propiedades fisicoquímicas de los productos obtenidos para su caracterización.

Molécula	P. f. (°C)	Aspecto	Rf [90:80:2] [Hexano:AcOEt t:Prop]	Solubilidad				
				Agua	AcOEt	EtOH	Acetona	Hexano
1-benzoilbenzotriazol 	108-110	Sólido blanco en forma de agujas	0.6307	ins	sol	ins	sol	ins
N-bencilidenanilina 	46-48	Polvo amarillo claro	0.7471	ins	sol	sol	sol	sol
benzanilida 	160-162	Sólido blanco en forma de ojuelas	0.3769	ins	Ins	p.sol	p.sol	ins
2-fenilbenzotiazol 	108-110	Sólido blanco	0.7076	ins	sol	sol	Sol	sol

Ins.=Insoluble, p.sol=Poco soluble, sol.=Soluble

Una vez obtenidos los resultados de estas pruebas se continuó con la caracterización empleando las técnicas espectroscópicas convencionales para confirmar la estructura de los productos.

1-Benzoilbenzotriazol (1)

En el espectro de IR (Anexo - espectro 1A) se puede observar en 1702 cm^{-1} una banda característica de grupo carbonilo, además se presentan las bandas para la vibración de $=\text{C}-\text{H}$ de aromáticos en 3104 cm^{-1} y 3070 cm^{-1} , mientras que en 1600 cm^{-1} la banda para $\text{C}=\text{C}$.

IR - ATR (cm^{-1}): 3104-3070 ($=\text{C}-\text{H}$), 1702 ($\text{C}=\text{O}$) y 1600 ($\text{C}=\text{C}$).

En el espectro de RMN ^1H (Anexo - espectro 1B) la ausencia del hidrógeno unido a nitrógeno indica que el benzotriazol se ha sustituido en esa posición, lo cual se encuentra acorde a la formación del producto deseado. También se aprecian las señales de los hidrógenos equivalentes del anillo de benzoilo en 8.11 y 8.29 ppm.

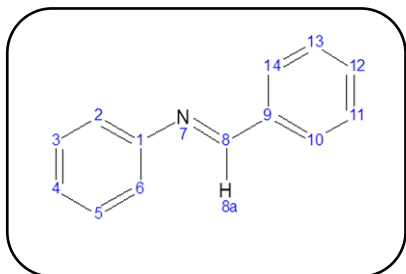
RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 8.29 (2H,t,Ar-H), 8.11 (2H,d, Ar-H), 7.85-7.62 (5H,m,Ar-H).

En el espectro de RMN ^{13}C (Anexo - espectro 1C) se observan las señales correspondientes a los 11 carbonos magnéticamente no equivalentes presentes en la molécula del 1-benzoilbenzotriazol.

RMN ^{13}C (75.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 167.05 (1C,C=O), 145.65 (1C,C₃-Ar), 134.06 (1C,C₁₂-Ar), 132.18 (1C,C₄-Ar), 131.94 (1C,C₈-Ar), 131.83 (2C,C_{16,14}-Ar), 131.20 (1C,C₁₅-Ar), 128.85 (2C,C_{17,13}-Ar), 127.11 (1C,C₇-Ar), 120.50 (1C,C₆-Ar), 114.89 (1C,C₉-Ar).

Finalmente, en el espectro de masas (Anexo - espectro 1D) se obtiene el ion molecular en m/z 224 el cual corresponde al ion $[\text{M}+1]^+$ esperable de acuerdo a la técnica DART.

EM - DART, m/z : 224 (32) $[\text{M}+1]^+$

N-Bencilidenanilina 2

Las bandas características en el espectro de IR (Anexo - espectro 2A) son a 3060 cm^{-1} , que corresponde a =C-H y en 1625 cm^{-1} la banda de C=C . Cabe mencionar que la ausencia de la banda de grupo carbonilo ($\sim 1700\text{ cm}^{-1}$) indica que no hay restos de materia prima.

IR - ATR (cm^{-1}): 3061-3029 (=C-H), 1625 (C=C).

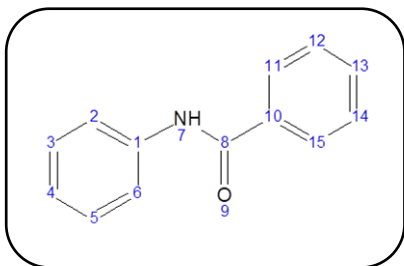
En el espectro de RMN ^1H (Anexo - espectro 2B) se puede distinguir fácilmente la señal del hidrógeno imínico a 8.62 ppm. En el espectro de ^{13}C (Anexo - espectro 2C) la señal característica es la del carbono del grupo imino que aparece en 161.2 ppm. Así también, el número de las señales presentes coinciden con el número de nueve carbonos de la molécula no equivalentes magnéticamente.

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 8.62 (1H,s, N=C-H), 7.95 (2H,d,Ar-H), 7.54 (2H,s,Ar-H), 7.42 (3H,t,Ar-H), 7.25 (3H,t,Ar-H)

RMN ^{13}C (76.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 161.19 (1C, N=C-H), 151.93 (1C, $\text{C}_1\text{-Ar}$), 136.47 (1C, $\text{C}_9\text{-Ar}$), 131.96 (1C, $\text{C}_{12}\text{-Ar}$), 129.68 (2C, $\text{C}_{11,13}\text{-Ar}$), 129.30 (2C, $\text{C}_{14,10}\text{-Ar}$), 129.16 (2C, $\text{C}_{3,5}\text{-Ar}$), 126.47 (1C, $\text{C}_4\text{-Ar}$), 121.46 (2C, $\text{C}_{2,6}\text{-Ar}$)

En el espectro de masas (Anexo - espectro 2D) se obtiene el ion molecular en m/z 182, que corresponde al peso molecular de la *N*-bencilidenanilina más una unidad.

EM - DART m/z 182 (99) $[\text{M}+1]^+$

Benzanilida 3

En el espectro de IR (Anexo - espectro 3A) se observa una banda en 3344 cm^{-1} correspondiente a la vibración del enlace N-H. También en 3052 cm^{-1} aparece la banda debido a la vibración de =C-H y en 1654 cm^{-1} la banda correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo C=O.

IR - ATR (cm^{-1}): 3344 (N-H), 3052 (=C-H), 1654 (C=O).

En el espectro de RMN de ^1H (Anexo - espectro 3B) se encuentra la señal distintiva del hidrógeno unido a N a 10.31 ppm, en tanto que las integraciones del resto de las señales corresponden a los hidrógenos aromáticos presentes en la molécula.

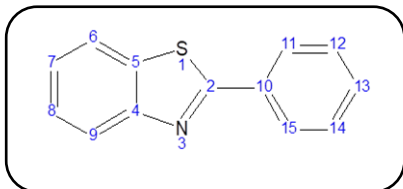
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10.31 (1H,s,N-H), 7.97 (2H,d,Ar-H), 7.8 (2H,d,Ar-H), 7.60-7.33 (6H,m,Ar-H), 7.16 (1H,t,Ar-H).

En el espectro de RMN ^{13}C (Anexo - espectro 3C) se observa a 165 ppm la señal correspondiente al carbono del grupo carbonilo. Las restantes señales se asignan satisfactoriamente a los carbonos remanentes en la molécula.

RMN ^{13}C (76.5 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 165 (1C,C=O), 139.64 (1C,C₁-Ar), 135.39 (1C,C₉-Ar), 130.18 (2C,C_{3,5}-Ar), 128.96 (2C,C_{14,10}-Ar), 128.19 (2C,C_{13,11}-Ar), 124.13 (1C,C₄-Ar)

En el espectro de masas (Anexo - espectro 3D) se obtiene el ion molecular en m/z 198 que corresponde al peso molecular de benzanilida +1.

EM-DART m/z : 198 (100) $[\text{M}+1]^+$

2-Fenilbenzotiazol 4

El espectro de IR del 2-fenilbenzotiazol **4** (Anexo - espectro 4A) obtenido se comparó con el reportado⁴² y en efecto, coinciden las bandas, así como, los sobretonos y la huella dactilar.

IR - ATR (cm⁻¹): 3065 (=C-H), 2000-2550 (sobretonos).

En el espectro de RMN ¹H (Anexo - espectro 4B) se observan señales correspondientes al número de hidrógenos presentes en la molécula, mientras que en el espectro de ¹³C (Anexo - espectro 4C) la primera señal a campo bajo es la que corresponde al C₂ que se encuentra entre el átomo de azufre y el de nitrógeno del benzotiazol, de igual forma las señales corresponden al número de C presentes magnéticamente no equivalentes.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶), δ (ppm): 8.005-7.965 (3H,m,Ar-H), 7.78 (1H,d,Ar-H), 7.411-7.353 (4H,m,Ar-H), 7.267 (1H,t,Ar-H)

RMN ¹³C (76.5 MHz, DMSO-*d*⁶), δ (ppm): 168 (1C,S-C=N), 154.09 (1C,N-C=C₄-Ar), 135.01 (1C,C₁₀-Ar), 133.562 (1C,C₅-Ar), 130.90 (1C,C₁₃-Ar), 128.95 y 127.49 (2C, C_{12,14}-Ar), 126.24-121.557 (4C, C₆₋₉-Ar)

Finalmente, en el espectro de masas (Anexo - espectro 4D) se obtiene el ion molecular en *m/z* 212, que corresponde al peso molecular del 2-fenilbenzotiazol +1.

EM-DART *m/z*: 212 (100) [M+1]⁺

Conclusiones y Prospectivas

Conclusiones.

Se sintetizaron satisfactoriamente las moléculas 1-benzoilbenzotriazol **1**, *N*-bencilidenanilina **2** y benzanilida **3** a partir de precursores correspondientes, utilizando fuentes alternas de energía de activación. A partir de éstos se logró la obtención del 2-fenilbenzotiazol **4** empleando energía de IR-medio en ausencia de disolventes.

Cada una de las moléculas, así como el 2-fenilbenzotiazol fueron purificados y caracterizados por las técnicas espectroscópicas convencionales.

Las reacciones multicomponente arrojaron mejores resultados cuando se utilizan como sustratos de partida anilina, benzaldehído y azufre elemental.

Al comparar las metodologías se concluye que la mejor para esta síntesis es vía multicomponente, puesto que el rendimiento es mayor, si bien se requiere de un tiempo de reacción mayor, se simplifica la parte experimental al tener que purificar solo el producto deseado 2-fenilbenzotiazol.

Prospectivas

Para la síntesis a partir de la molécula **1** se propone partir de un aldehído sustituido, asimismo para **2** y **3** se propone utilizar como reactivo de partida una anilina sustituida, esto con la finalidad de activar la posición de cierre del heterociclo. Cabe mencionar que el sustituyente debe ser un buen grupo saliente como Cl, Br, etc.

Referencias

- 1.- Le Bozec, L.;Moody, C.J. *Aust. J. Chem.* **2009**, 62,639.
- 2.- Recuperado 7-Noviembre-2016: <http://www.ugr.es/~quioired/qverde/intro.htm>
- 3.- Anastas,P.T.; Warner,J.C. *Green Chemistry: Theory and practice*, Nueva York: Oxford University Press, **1998**.
- 4.- Melendez, C.; Camacho, A. *Aventuras del Pensamiento.Synthesis.* **2008**, 45, 2.
- 5.-http://recursos.salonesvirtuales.com/wp-content/uploads/bloques/2012/07/espectro_electromagnetico.pdf página 16
Recuperado 30-October_2016
- 6.-Aradilla, D.; Oliver, R.; Estrany, F. *La Química de la radiación de microondas.* **2009**, 55.
- 7.- Damián, I; *Tesis de Licenciatura: "Dimerización de índoles mediante el empleo de arcilla bentonitica como catalizador y medio de reacción."* **2015**, UNAM, FESC.
- 8.- Gedye, R.;Smith, E.; Westaway, K; *can. J. chem.* Vol 66. **1988**.
- 9.- <http://sistemas.fciencias.unam.mx/~fam/EsRaman.pdf> Recuperado 29-October-2016
- 10.- Escobedo, R; Miranda, R.; Martínez, *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17, 453.
- 11.- Frontal, B. *El espectro electromagnético y sus aplicaciones*, Mérida, Escuela Venezolana para la enseñanza de la Química, **2005**, 6, 79.
- 12.- Derrick, M. R.; Stulik, D., Landry, J. M. *Infrared Spectroscopy in Conservation Science* **1999**. The Getty Conservation Institute. Estados Unidos de América. Pág: 11
- 13.- Penieres, C.G.; Bonifas, A.I.; López, C.J.G.; García, E.J.G.; Alvarez, T.C. Synthesis of benzimidazoles in dry medium. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2191.
- 14.- Valdez-Rojas, J. E.; Ríos-Guerra, H. Ramírez-Sánchez, A. L. García-González, G.; Álvarez-Toledano, C.; López-Cortés, J. G. Toscano, R. B.; Penieres-Carrillo, J. G. *Can. J. Chem.* **2012**, 90, 567.

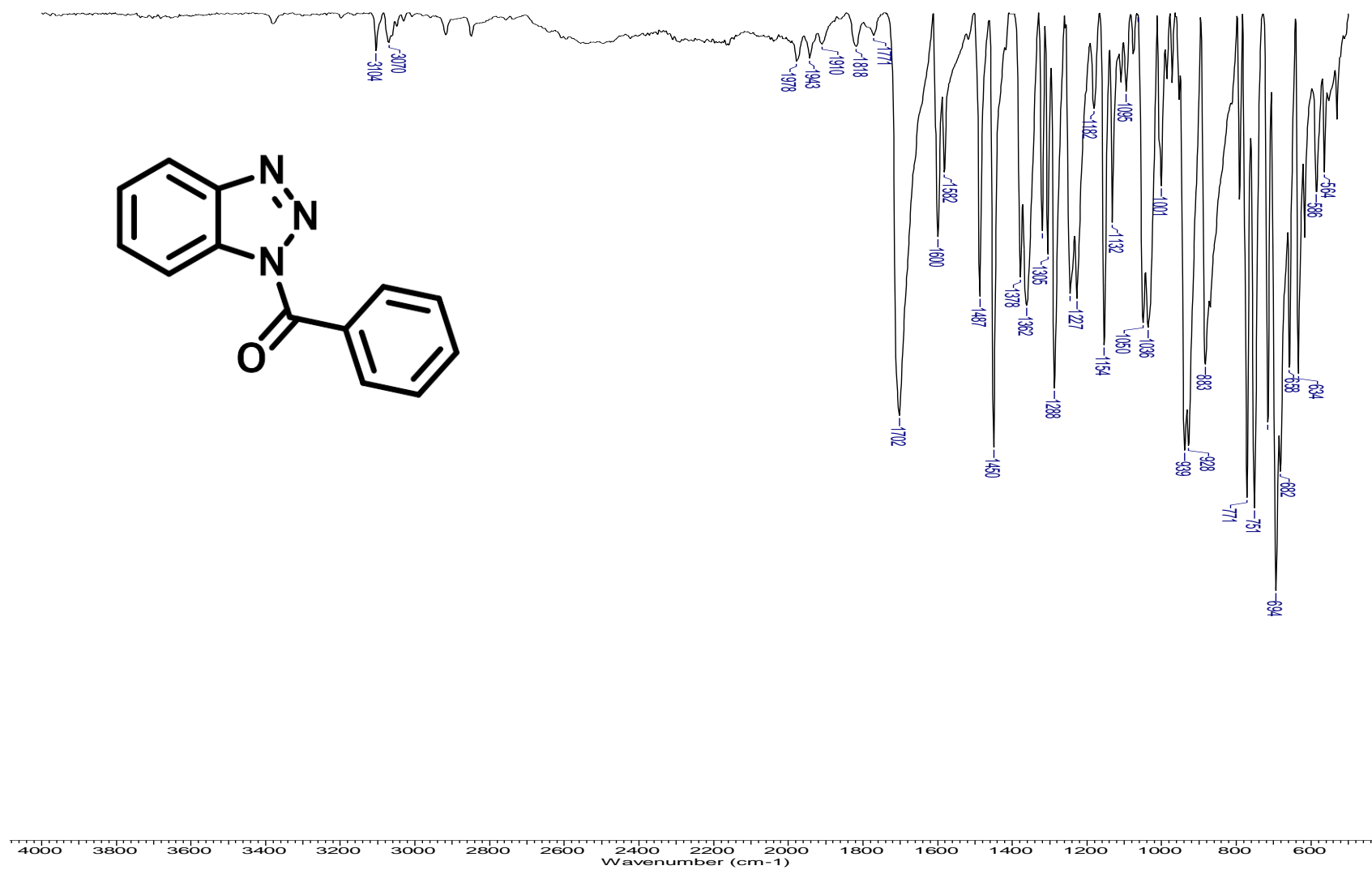
-
- 15.- Miranda, R.; Noguez, O.; Velazco, B.; Arroyo, G.; Penieres, G.; Martínez, J.; Delgado, F. *Educación Química* **2009**, 422.
- 16.- http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lia/acevedo_l_ap/capitulo3.pdf
Recuperado 28 de Octubre 2016
- 17.- Pizzuti, L.; Franco, M.; Flores, A.; Quina, F.; Pereira, C. Recent Advances in the ultrasound- assisted synthesis of azoles, 2012, p.81.
- 18.- Shelke, K. F.; Sapkal, S. B.; Sonar, S. S.; Madje, B. R.; Shingate, B. B. & Shingare, M. S. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **2009**, Vol. 30, pp. 1057-1060.
- 19.- Lancaster, M. *Green Chemistry an introductory text*. Cambridge. **2002**.RSC paperbacks. pp. 6-7, 130.
- 20.- Ingold Franco, M. *Tesis de Licenciatura: "Una reacción multicomponente en Química Verde aplicada a la síntesis de análogos bioactivos de Tocoferol."* **2013**, UR, Montevideo. pp.16, 17.
- 21.- Ugi, I; Dömling, A; Hörl, W. *Multicomponent reactions in organic chemistry*. Endeavour, New Series, **1994**, 18, 3, 115.
- 22.- Dömling, A; Ugi, I. Multicomponent Reactions with isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
- 23.- Sweet, F.; Fissekis, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7841.
- 24.- Reichardt, C; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3ra Edición, Alemania: Wiley-VCH, 2003.
- 25.- Penieres, G.; Soto, V.; Alvarez, C.; García, O.; García, J.G. *Heterocycl. Commun.* **1998**, 4, 31–32.
- 26.- Le Bozec, L.: Moody, C. J. *Aust. J. Chem.* **2009**, 62, 639.
- 27.- Mene, D.; Kale, M. *Curr. Org. Synth.* **2016**, 13, 41.
- 28.- Weekes, A. A.; Westwell, A. D. *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 2430.

-
- 29.- Chabra, M.; Sinha, S.; Banerjee, S.; Paira, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 213.
- 30.- Al-Tel TH, Al-Qawasmeh Ra, Zaarour, R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 1874.
- 31.- Beneteau, V.; Besson, T.; Guillard, J.; Leonce, S.; Pfeiffer, B. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 1054.
- 32.- Yildis-Oren, I.; Yalcin, I.; Aki-Sener, E.; Ucarturk, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 292.
- 33.- Shafi, S.; Alam, M.M.; Mulakayala, N.; Mulakayala, C.; Vanaja, G.; Kalle, A.M.; Pallu, R.; Alam, M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**; *49*, 324.
- 34.- Vasconcelos, T.R.A.; Reis, R.D.R.; Azevedo, E.C.; Souza, M.C.B.V.; Ferreira, V.F. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 1448.
- 35.- Bahrami, K.; Mehdi, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *73*, 6835.
- 36.- a) Xue-Jun, M.; Jian-Ping, Z.; Run-Sheng, Z.; Jun-Chen, W. *Tetrahedron Letters*. **2005**, *46*, 4345. b) Benedi, C.; Bravo, F.; Uriz, P.; Fernández, E.; Claver, C.; Castellón, S. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6073.
- 37.- Ortega-Jiménez, F.; Penieres-Carrillo, J. G.; Lagunas-Rivera, S.; Lopez-Cortés, J. G.; Álvarez-Toledano, C.; Ortega-Alfaro, M. C. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 80911.
- 38.- Penieres-Carrillo, G. García-Estrada, J. G. Gutiérrez-Ramírez, J. L.; Álvarez-Toledano, C. *Green Chem.* **2003**, *5*, 337.
- 39.- Pereira, C. M. P.; Stefani, H. A.; Guzenc, K. P.; Orfãoa, A. T. G. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 43.
- 40.- Cho, C. S.; Kim, D. T.; Zhang, J. Q.; Ho, S. L.; Kim, T. J.; Sang, C. J. *Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 421.
- 41.- Al-Awadi, N. A.; George, B. J.; Dib, H. H.; Ibrahim, M. R.; Ibrahim, Y. A.; El-Dusouqui, O. M. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8257.

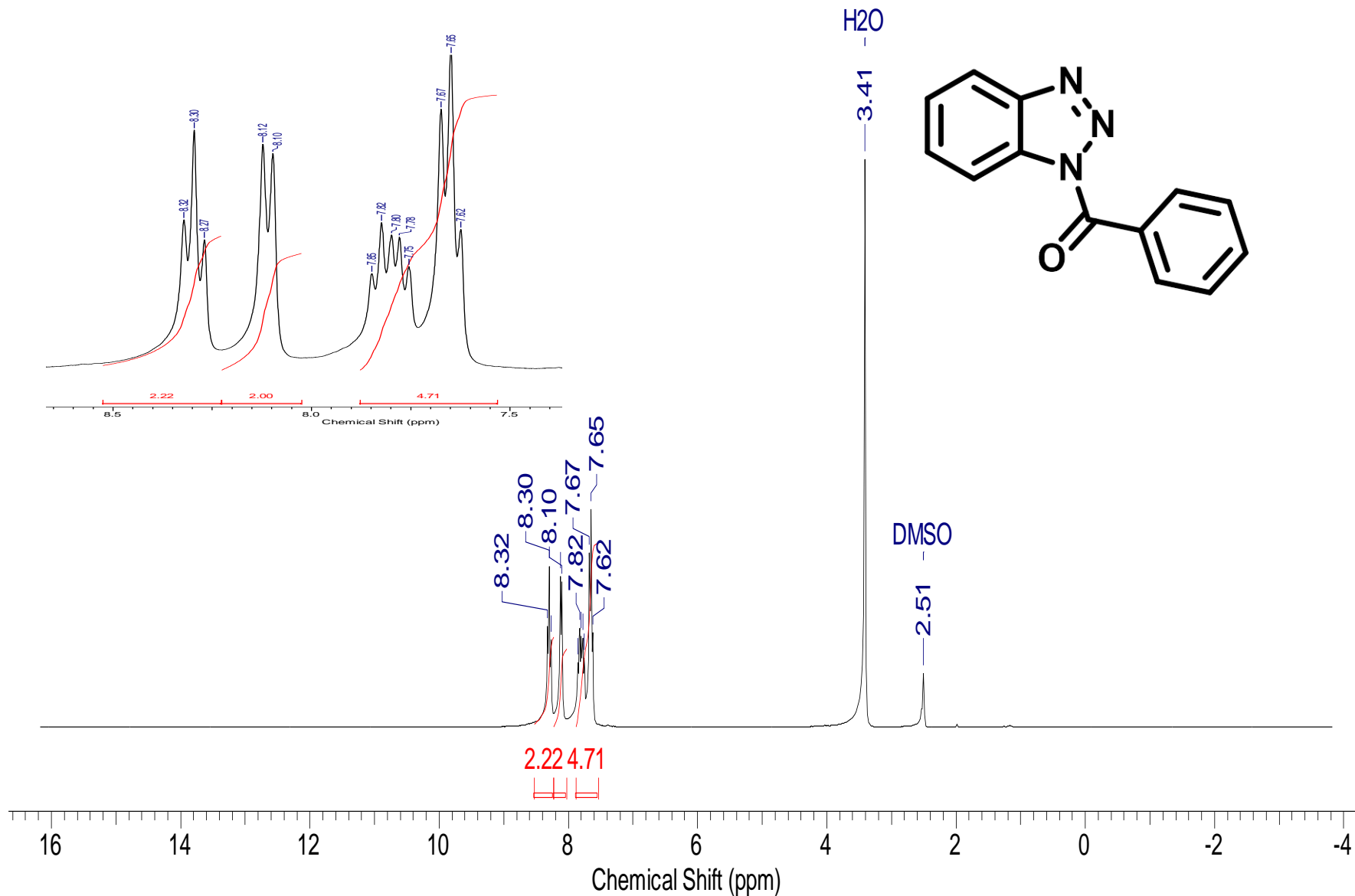
ANEXO

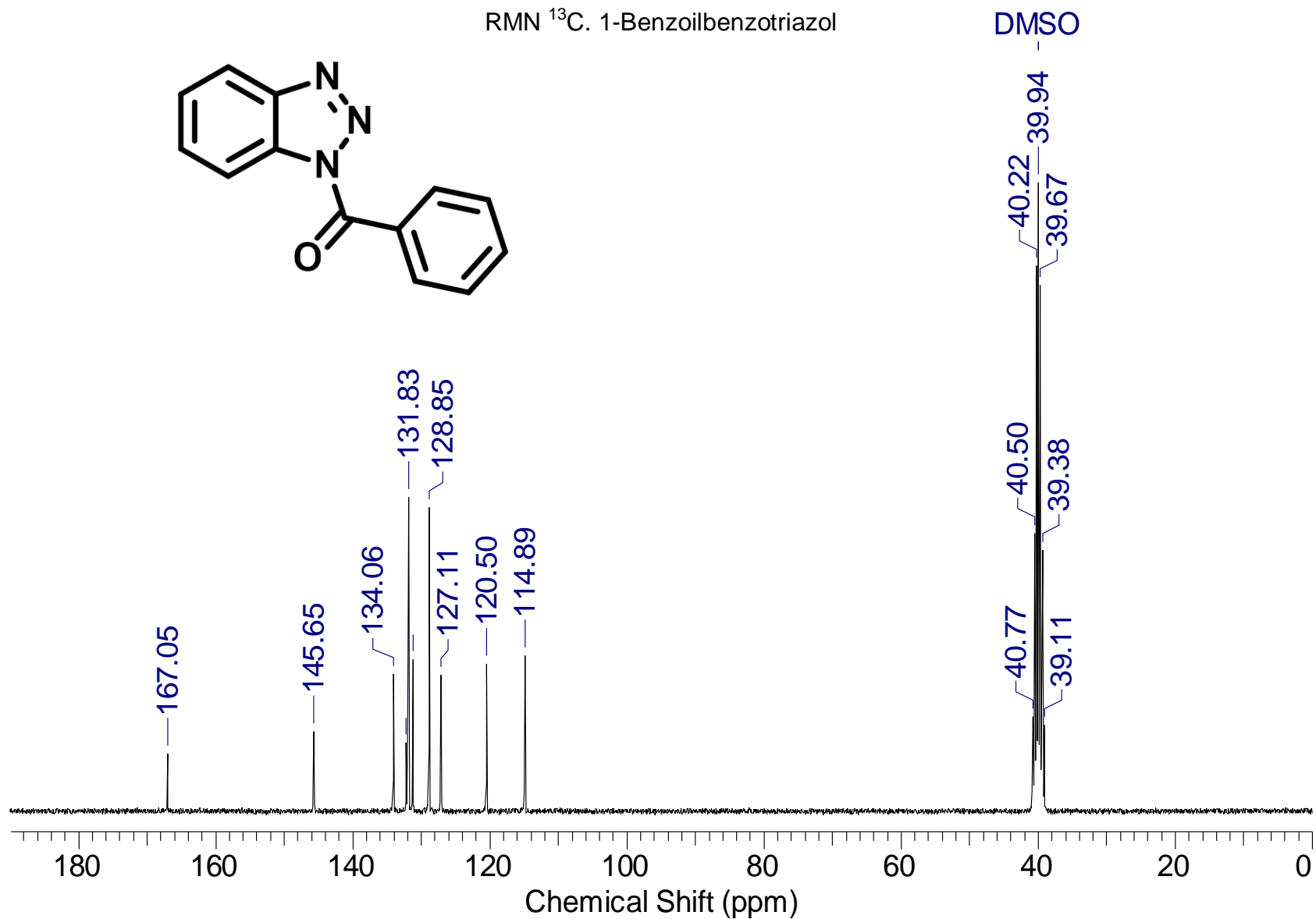
ANEXO I. Espectros

IR-ATR. 1-Benzoilbenzotriazol

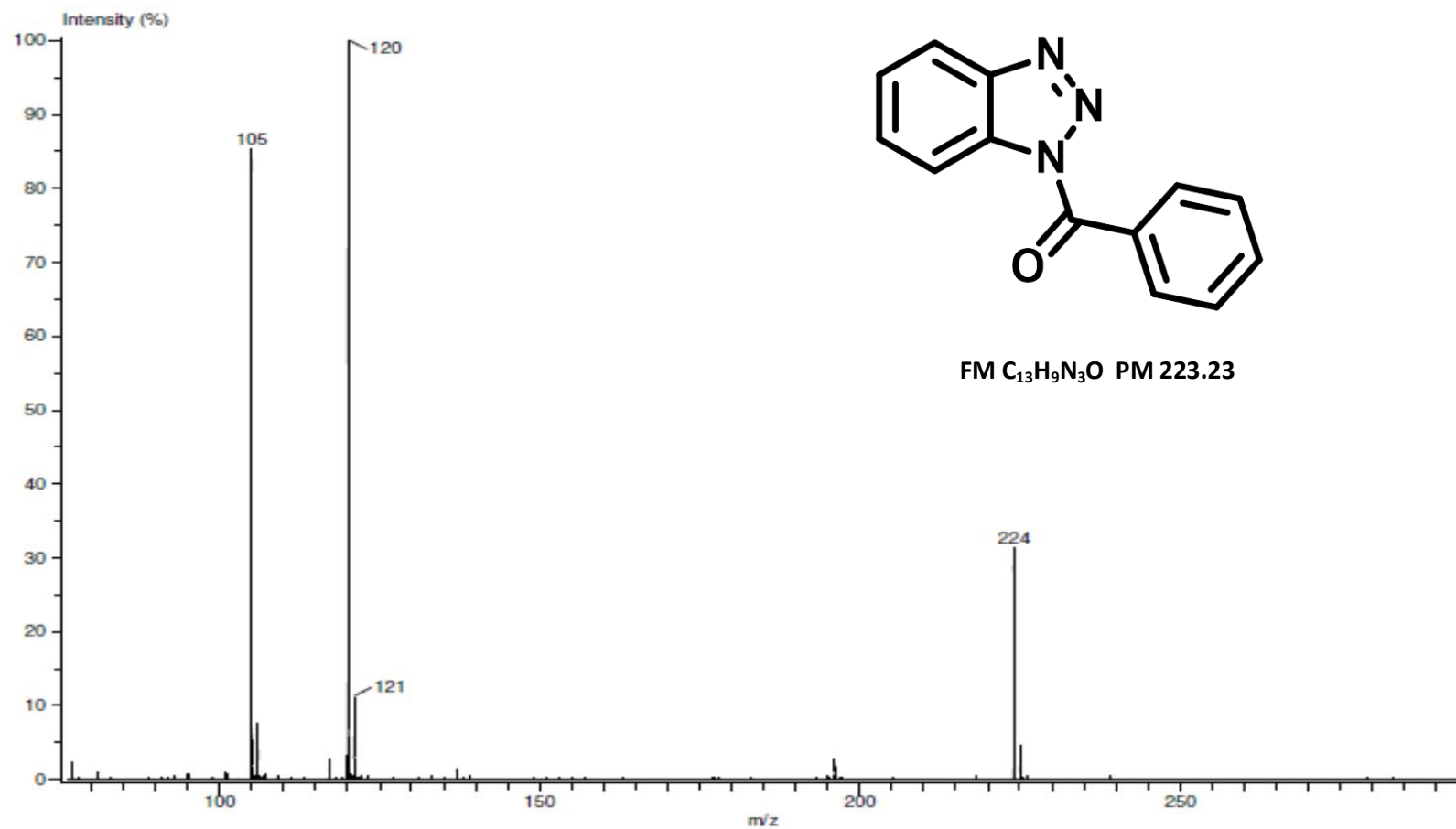


Espectro 1A. Espectro de IR correspondiente al 1-benzoilbenzotriazol

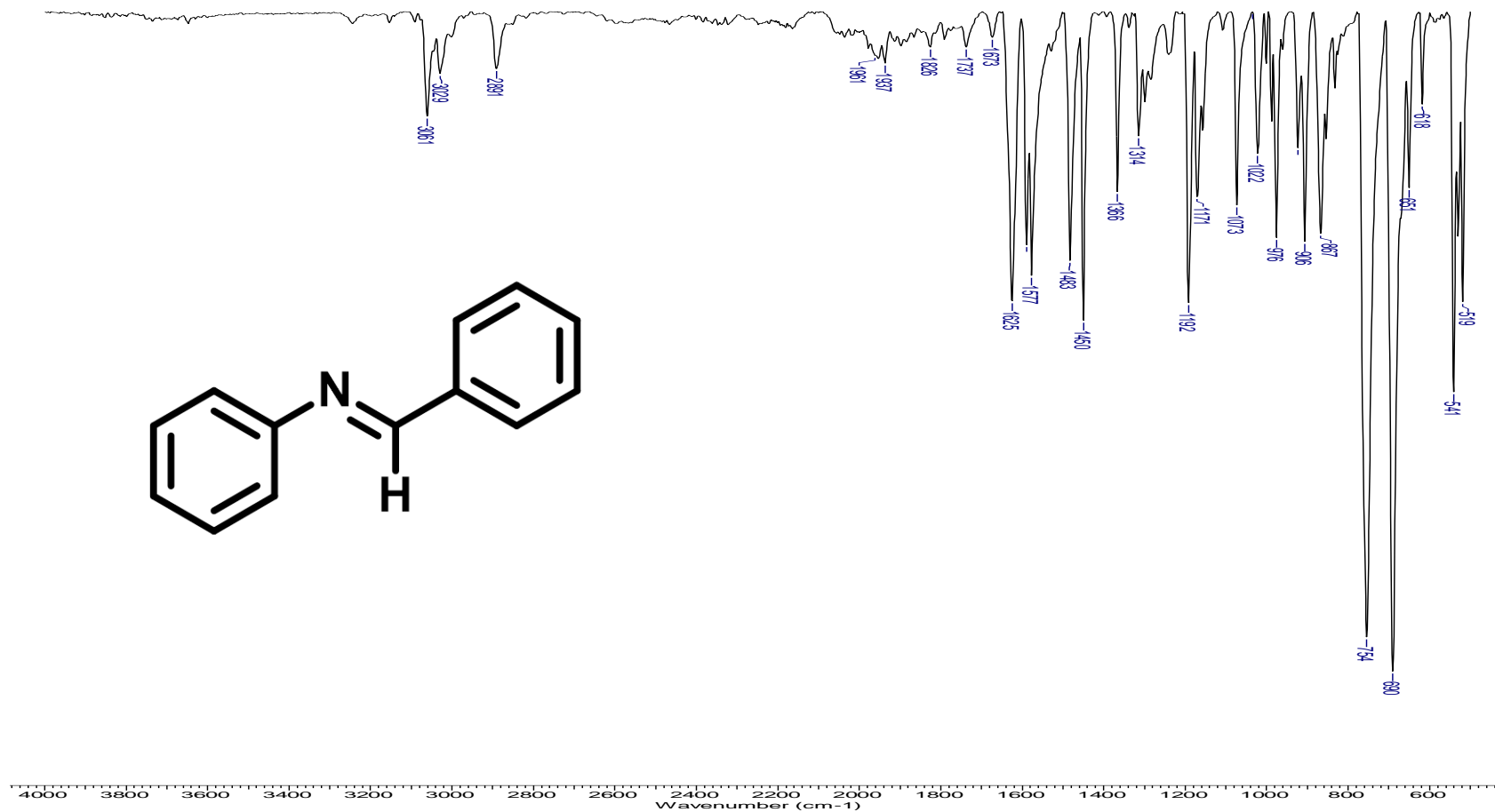
RMN ^1H . 1-BenzoilbenzotriazolEspectro 1B. Espectro de RMN ^1H correspondiente al 1-benzoilbenzotriazol

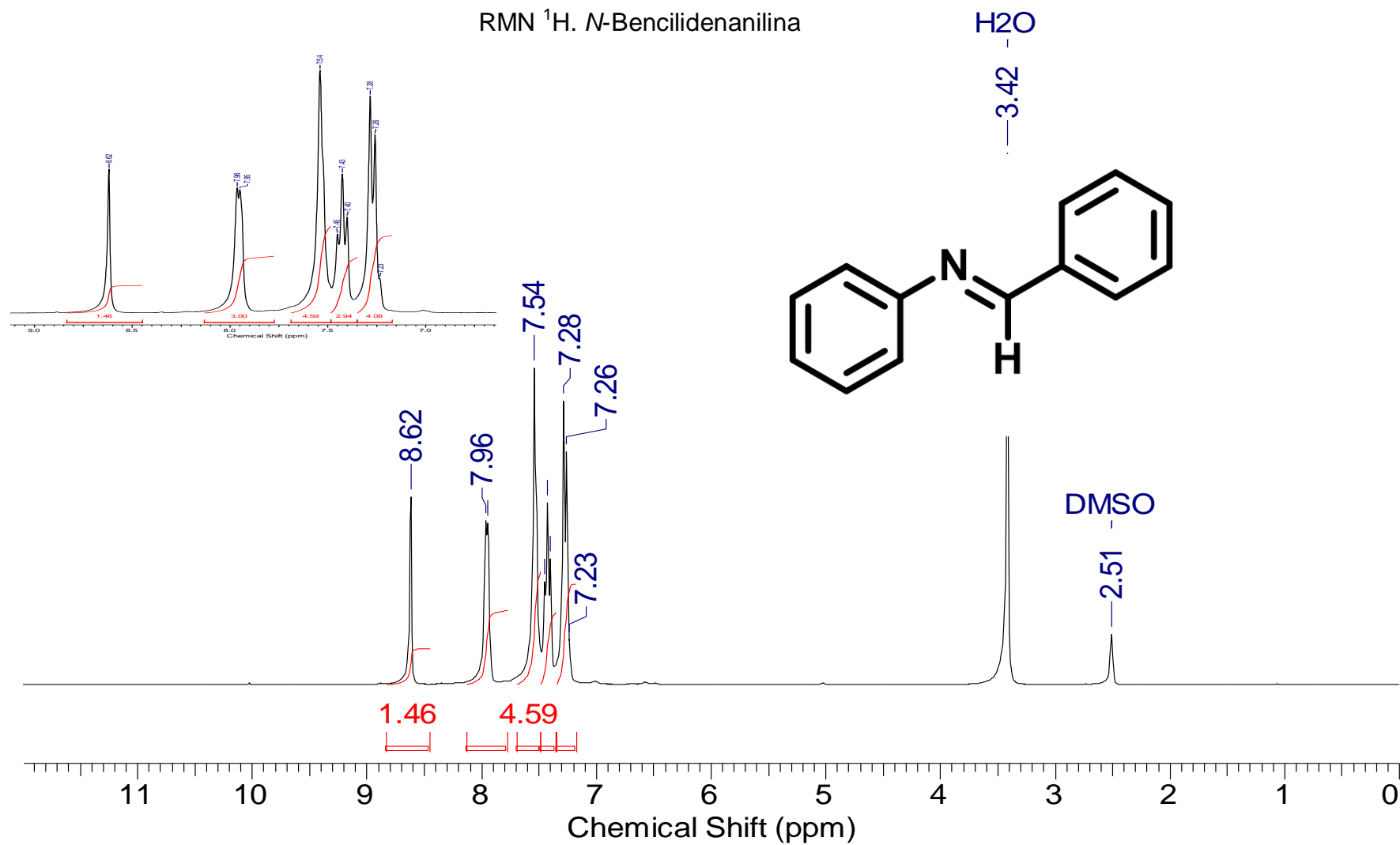
Espectro 1C. Espectro de RMN ^{13}C correspondiente al 1-benzoilbenzotriazol

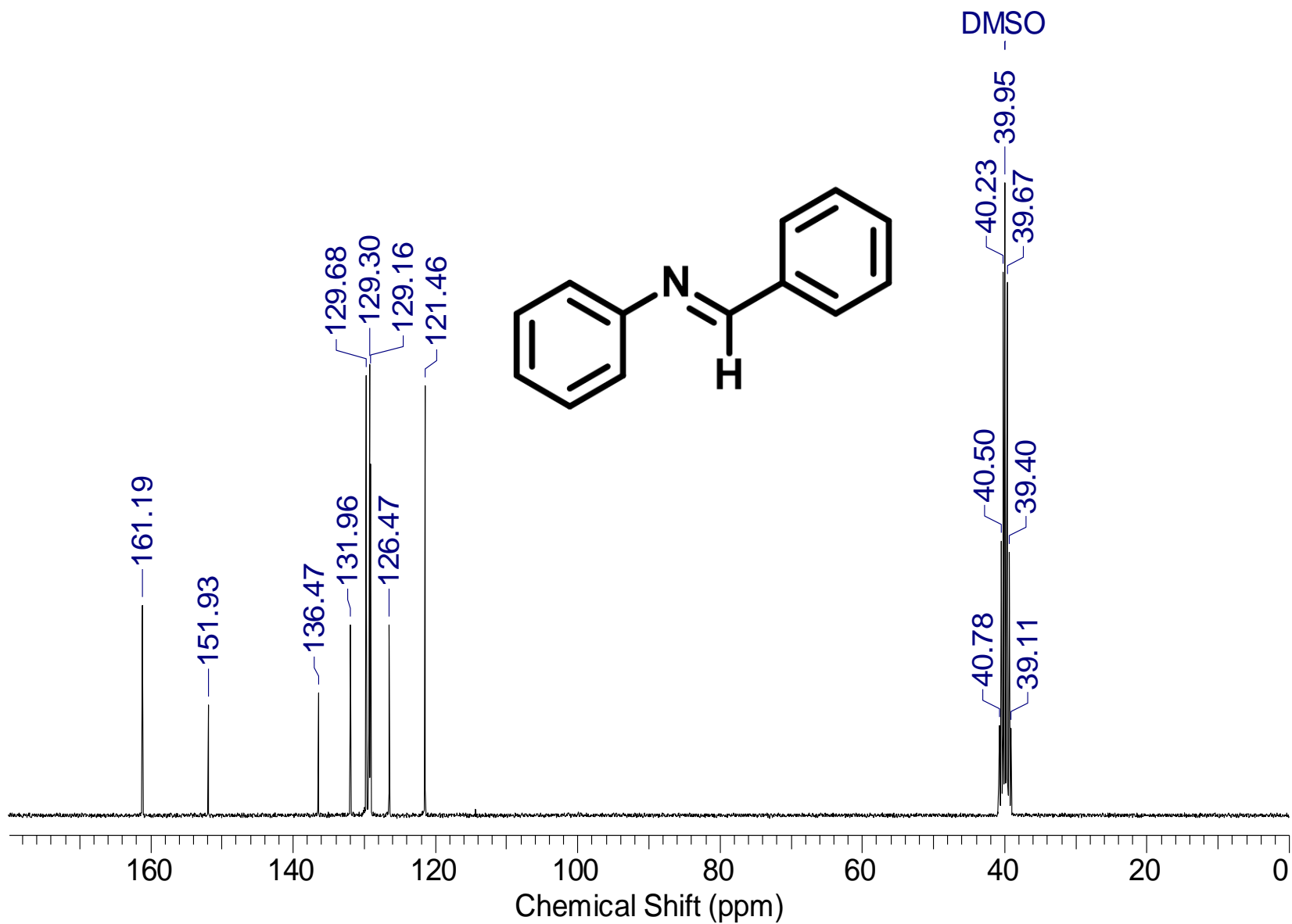
EM-DART. 1-Benzoilbenzotriazol

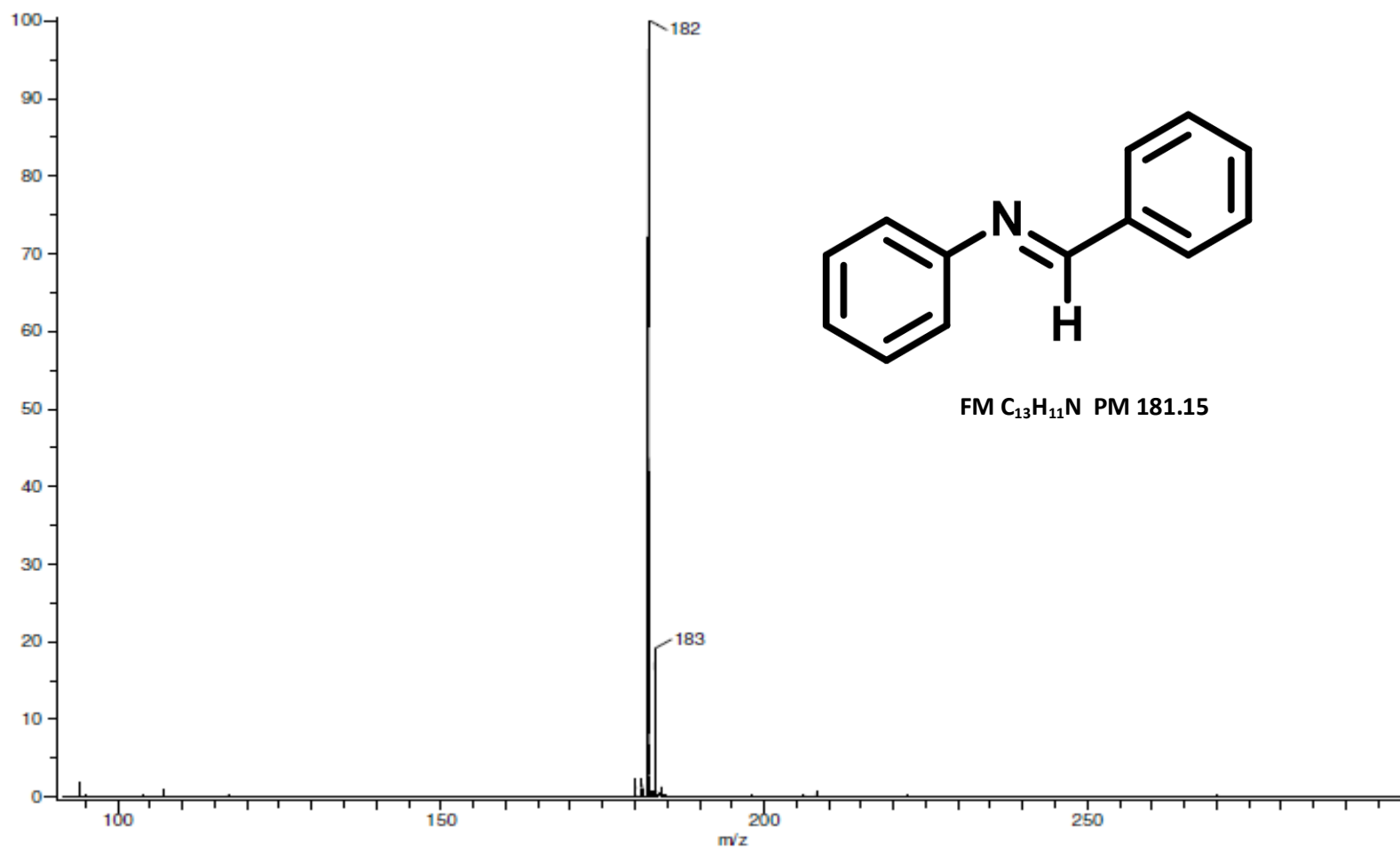


Espectro 1D. Espectro de Masas correspondiente al 1-benzoilbenzotriazol

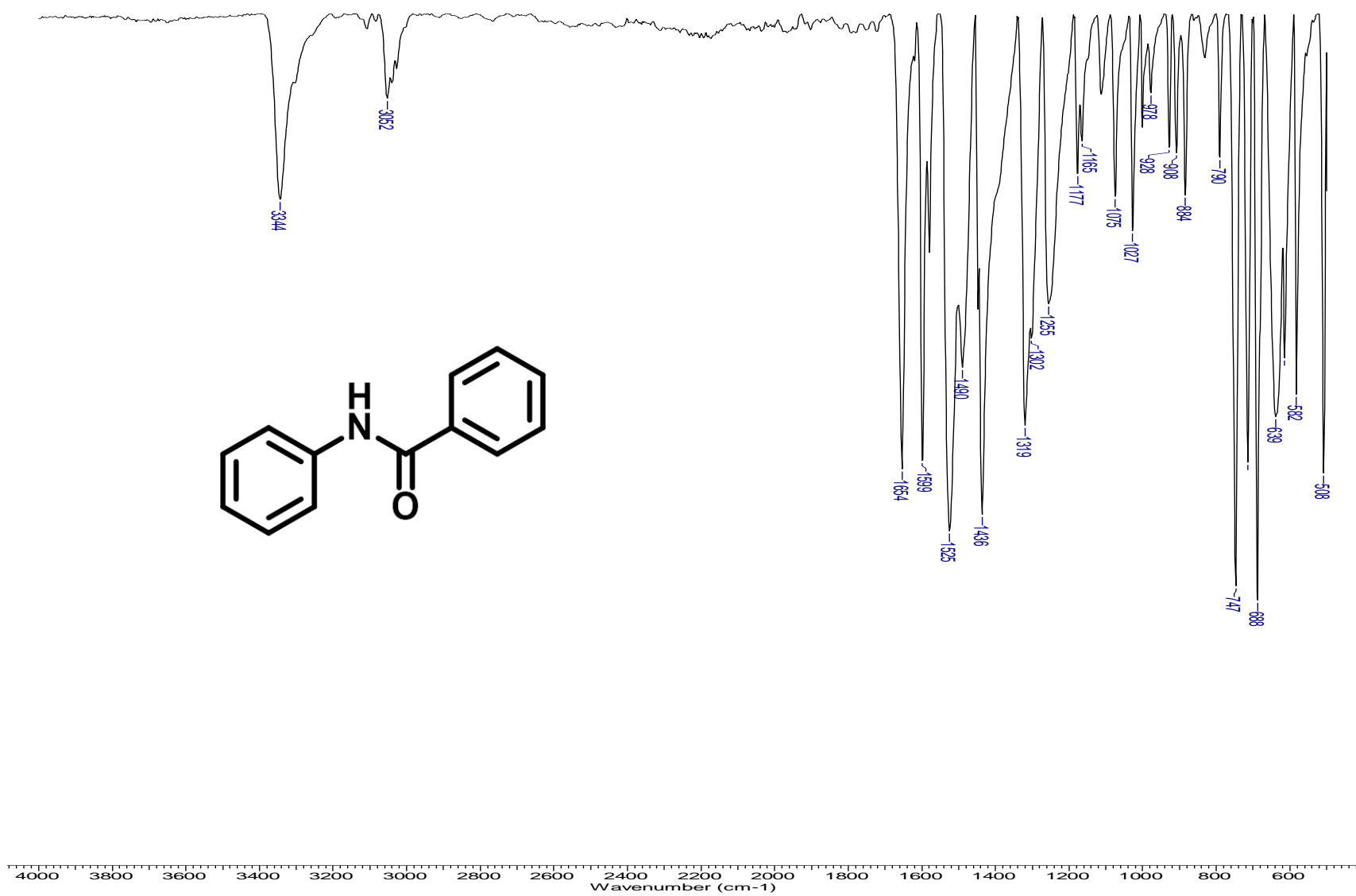
IR-ATR. *N*-BencilidenanilinaEspectro 2A. Espectro de IR correspondiente a la *N*-bencilidenanilina

Espectro 2B. Espectro de RMN ^1H correspondiente a la *N*-bencilidenanilina

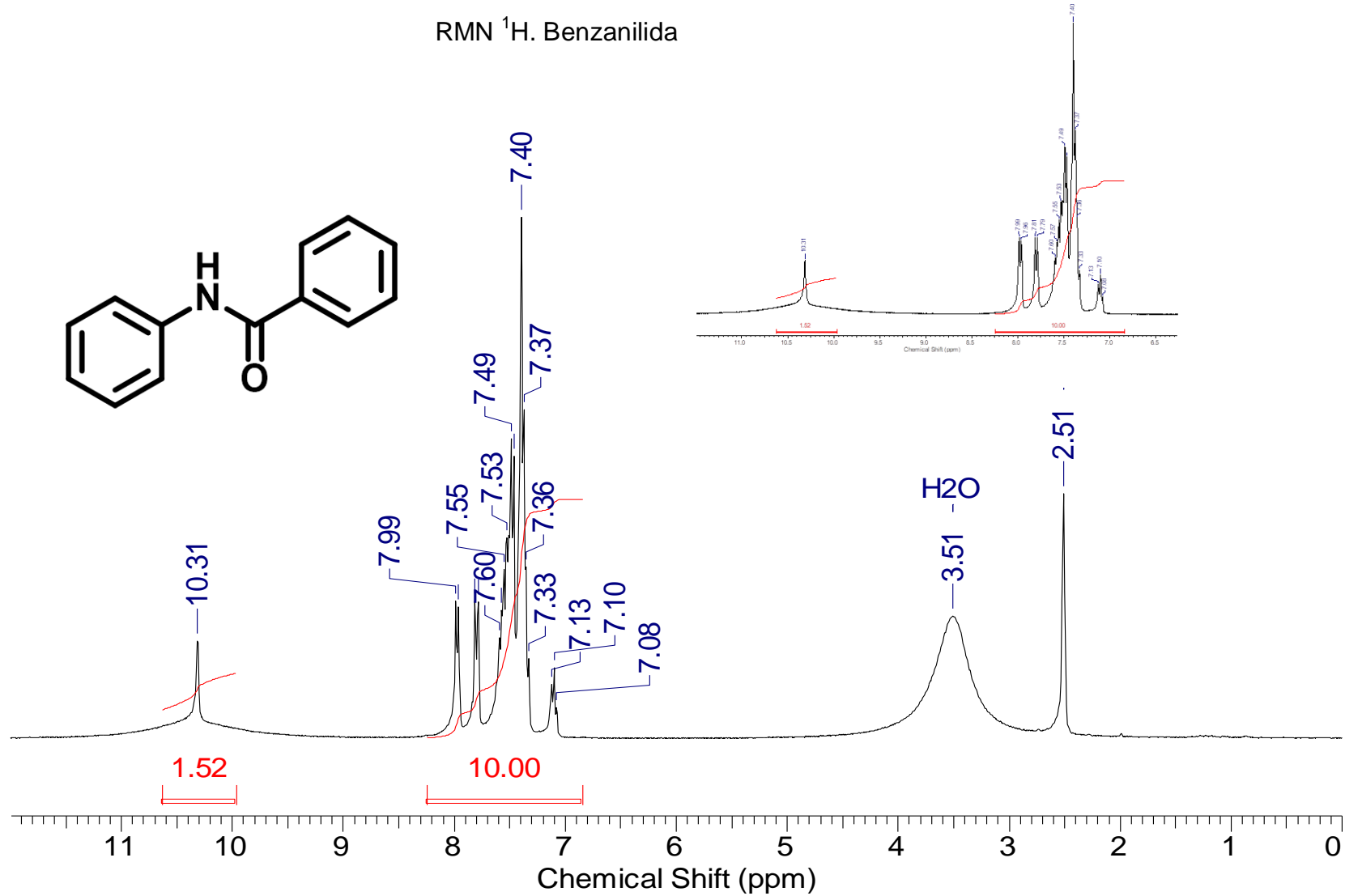
RMN C¹³. *N*-BencilidenanilinaEspectro 2C. Espectro de RMN ¹³C correspondiente a la *N*-bencilidenanilina

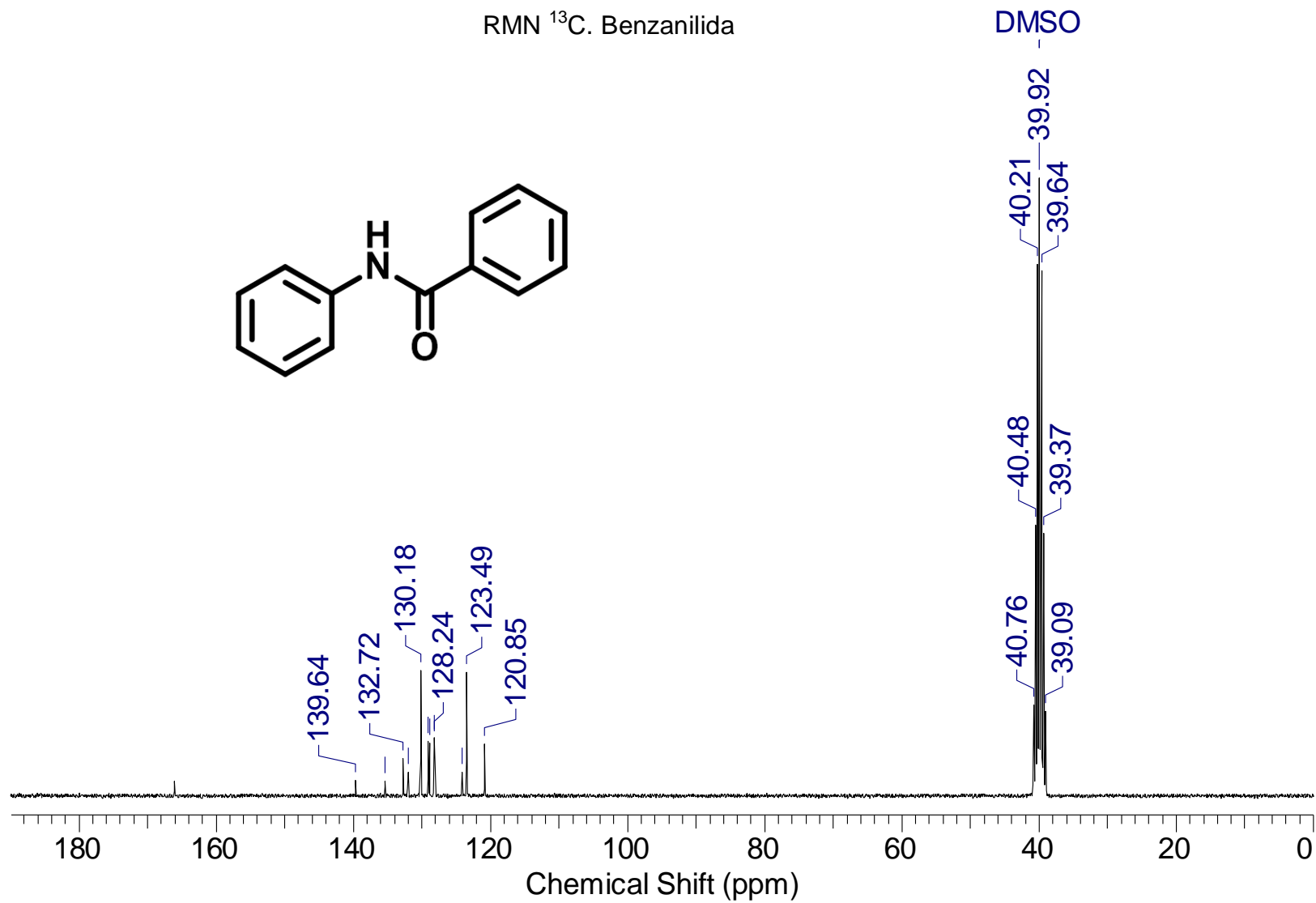
EM-DART. *N*-BencilidenanilinaEspectro 2D. Espectro de Masas correspondiente a la *N*-bencilidenanilina

IR-ATR. Benzanilida

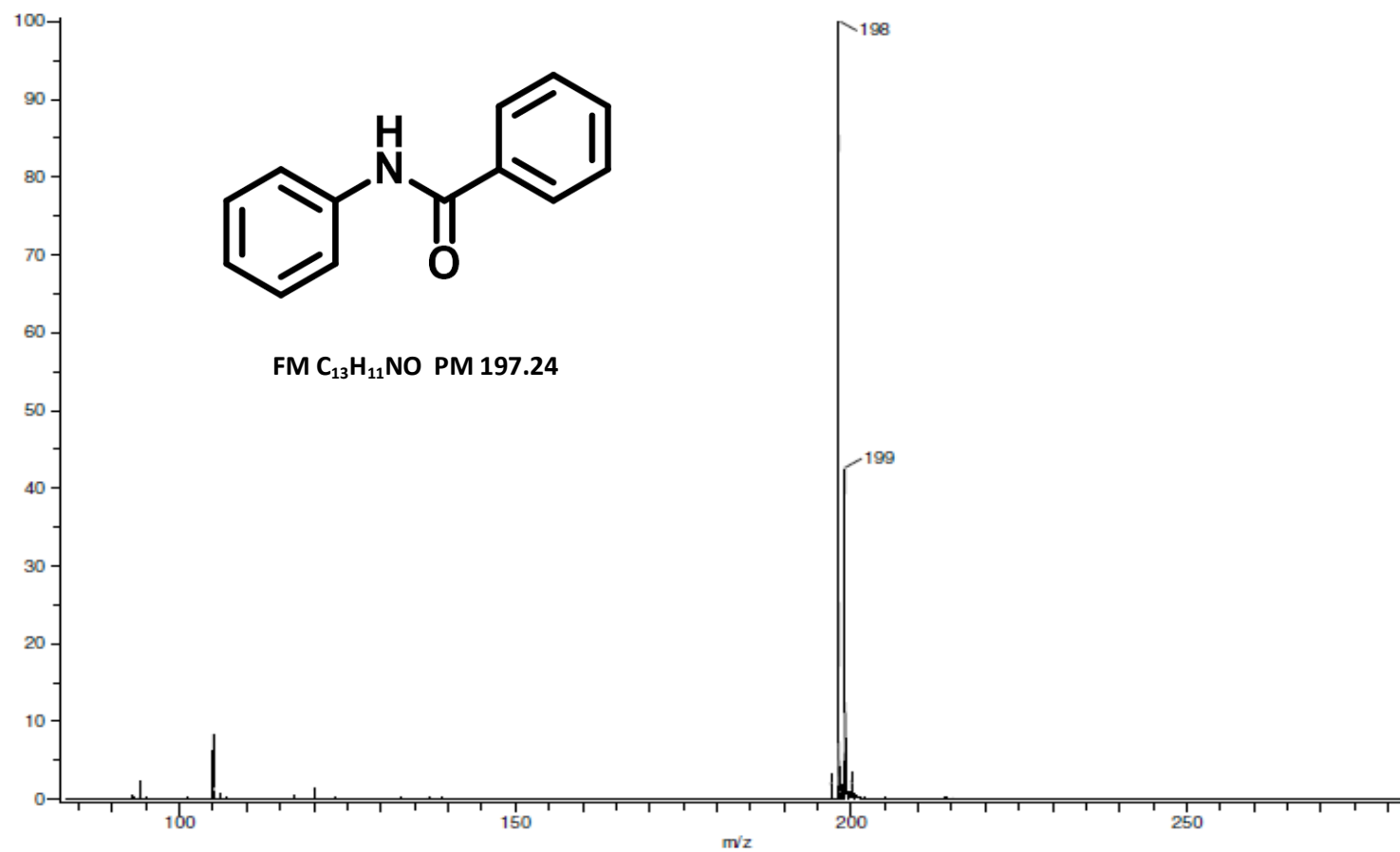


Espectro 3A. Espectro de IR correspondiente a la benzanilida

Espectro 3B. Espectro de RMN ^1H correspondiente a la benzanilida

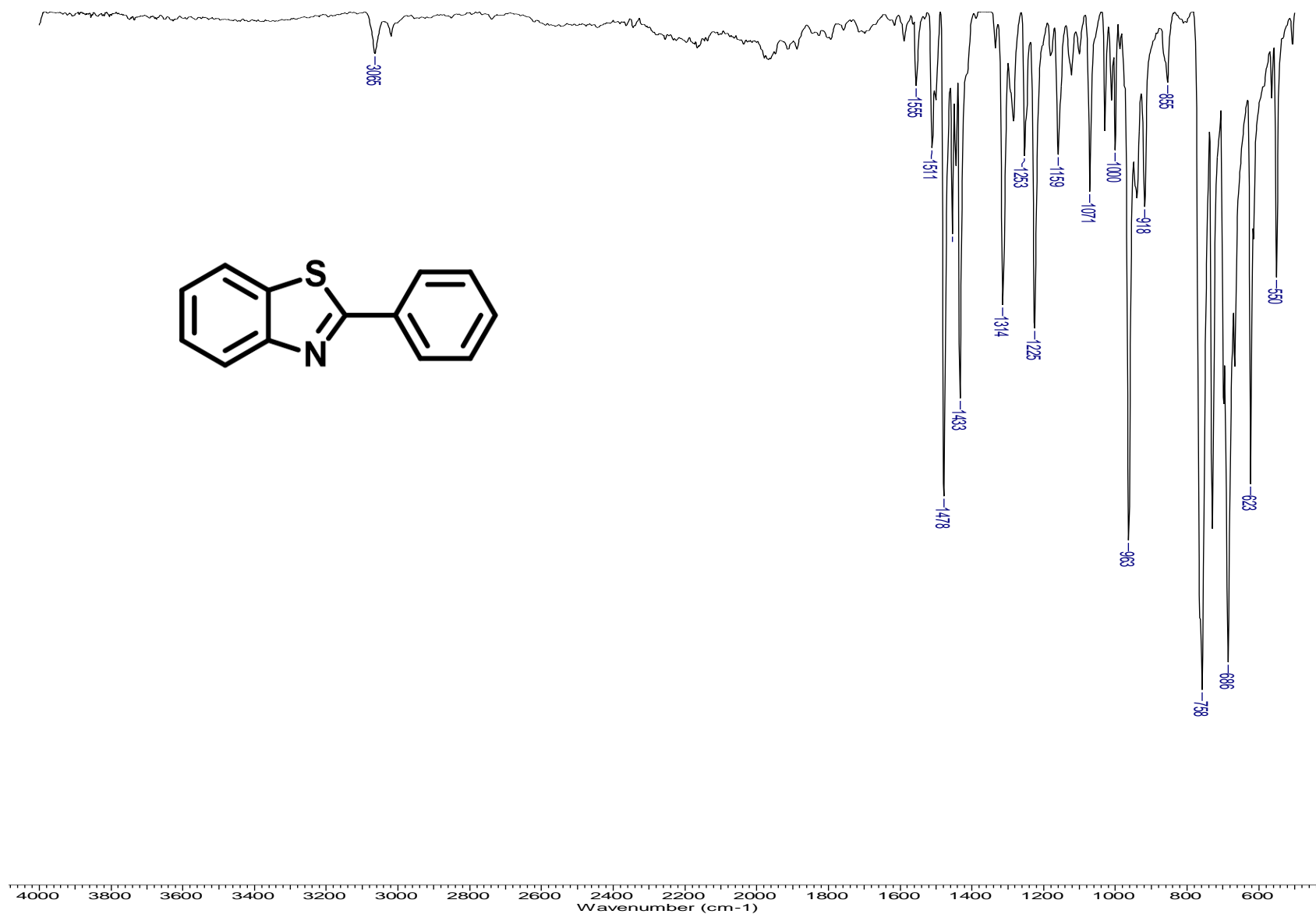
Espectro 3C. Espectro de RMN ^{13}C correspondiente a la benzanilida

EM-DART. Benzanilida

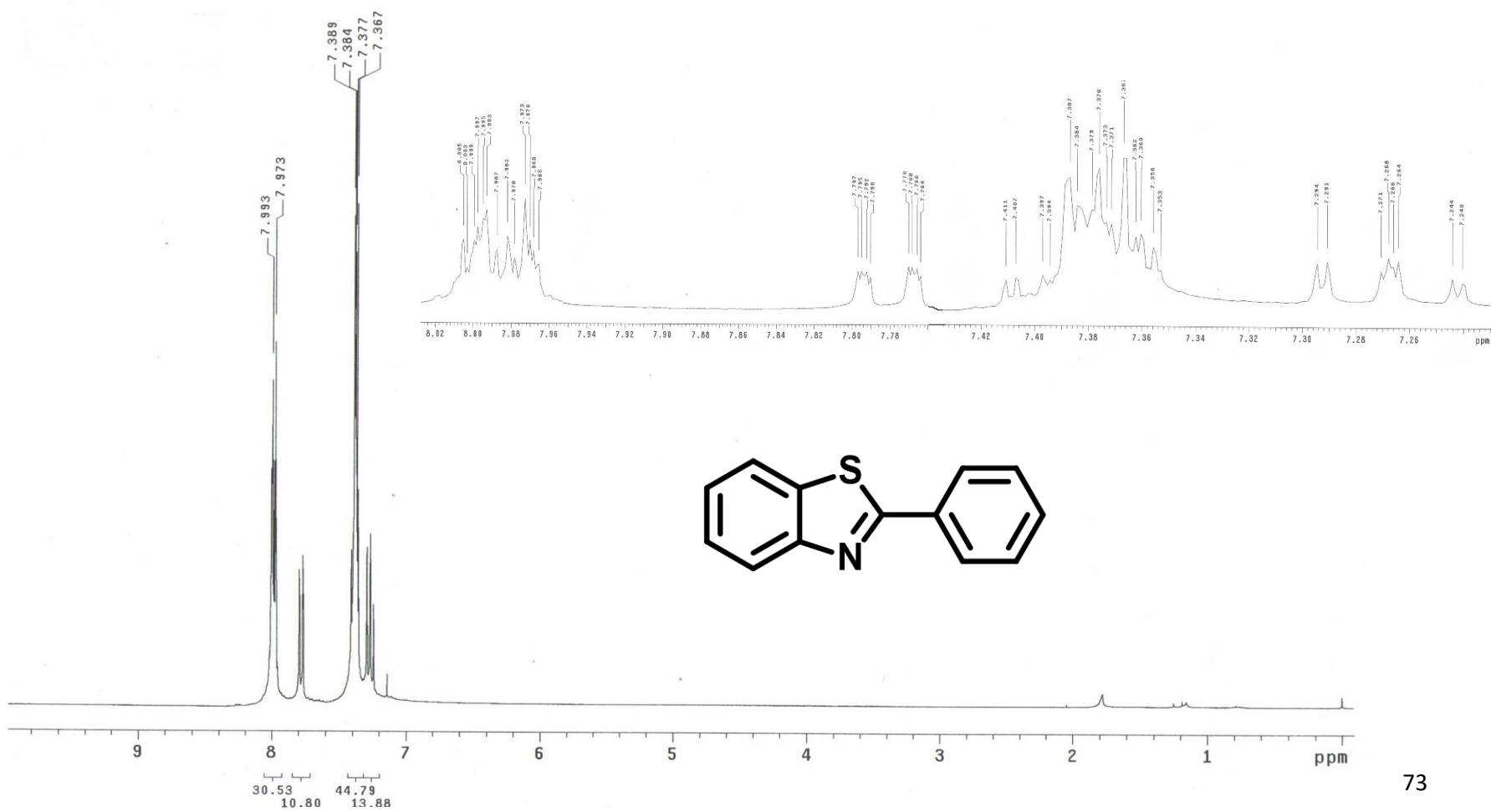


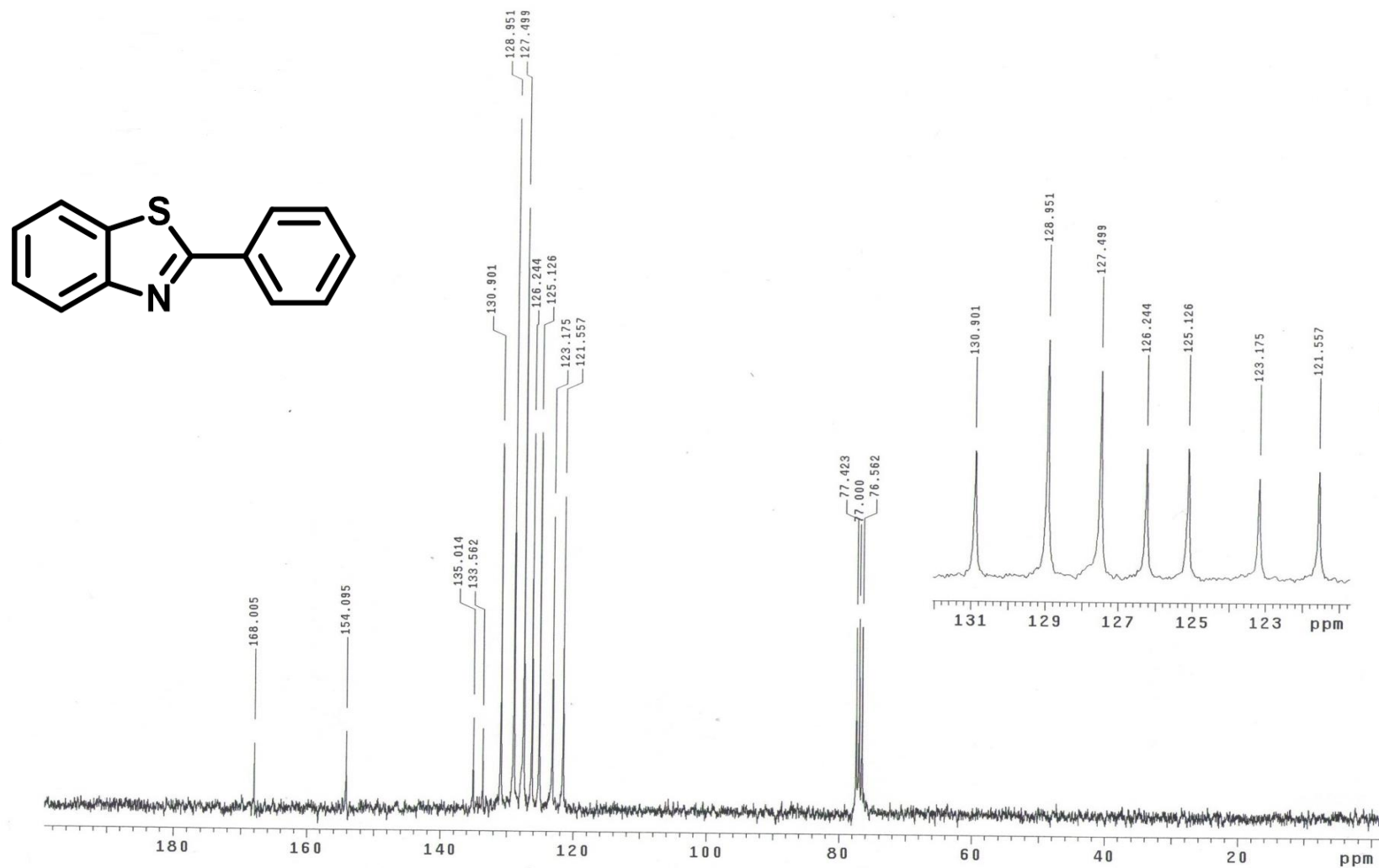
Espectro 3D. Espectro de masas correspondiente a la benzanilida

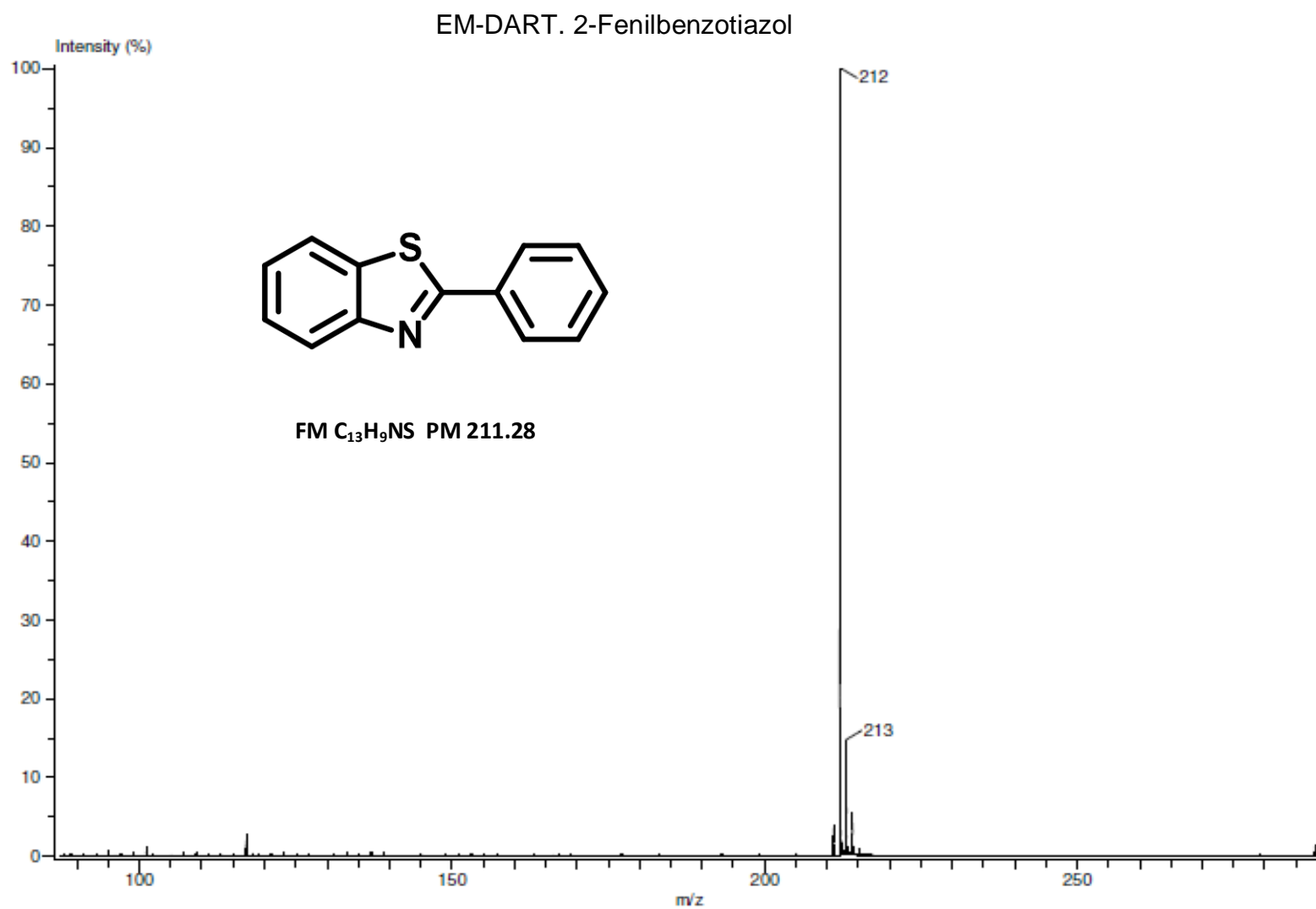
IR-ATR. 2-Fenilbenzotiazol



Espectro 4A. Espectro de IR correspondiente al 2-fenilbenzotiazol.

RMN ^1H . 2-FenilbenzotiazolEspectro 4B. Espectro de RMN ^1H correspondiente al 2-fenilbenzotiazol

RMN ^{13}C . 2-FenilbenzotiazolEspectro 4C. Espectro de RMN ^{13}C correspondiente al 2-fenilbenzotiazol



Espectro 4D. Espectro de Masas correspondiente al 2-fenilbenzotiazol

ANEXO II. Mecanismo de reacción para la formación del 2-fenilbenzoxazol

